

Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzu

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) Dislipidemilerin Tedavisi Görev Grubu

Avrupa Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma ve Rehabilitasyon Derneğinin (EACPR) özel katkılarıyla geliştirilmiştir

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Alberico L. Catapano* (Başkan) (İtalya),
Ian Graham* (Başkan) (İrlanda), Guy De Backer (Belçika), Olov Wiklund (İsveç),
M. John Chapman (Fransa), Heinz Drexel (Avusturya), Arno W. Hoes (Hollanda),
Catriona S. Jennings (BK), Ulf Landmesser (Almanya), Terje R. Pedersen (Norveç),
Željko Reiner (Hırvatistan), Gabriele Riccardi (İtalya), Marja-Riita Taskinen
(Finlandiya), Lale Tokgozoglu (Türkiye), W. M. Monique Verschuren (Hollanda),
Charalambos Vlachopoulos (Yunanistan), David A. Wood (BK),
Jose Luis Zamorano (İspanya)

Katkıda Bulunan Diğer Kişiler: Marie-Therese Cooney (İrlanda)

Dokümanı İnceleyenler: Lina Badimon (CPG İnceleme Koordinatörü) (İspanya), Christian Funck-Brentano (CPG
İnceleme Koordinatörü) (Fransa), Stefan Agewall (Norveç), Gonzalo Barón-Esquivias (İspanya), Jan Borén (İsveç),
Eric Bruckert (Fransa), Alberto Cordero (İspanya), Alberto Corsini (İtalya), Pantaleo Giannuzzi (İtalya),

* Yazışmadan sorumlu yazarlar: Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti 9, 20133 Milan, and Multimedica IRCCS (MI) İtalya. Tel: +39 02 5031 8401, Faks: +39 02 5031 8386, E-mail: alberico.catapano@unimi.it; Ian Graham, Cardiology Department, Hermitage Medical Clinic, Old Lucan Road, Dublin 20, Dublin, İrlanda. Tel: +353 1 6459715, Faks: +353 1 6459714, E-posta: ian@grahams.net

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (CPG) ve Ulusal Kardiyoloji Derneğinin Kılavuzu Gözden Geçiren Üyeleri Ek'te yer almaktadır.

Bu dokümanın hazırlanmasına katkıda bulunan ESC kurulları:

Dernekler: Akut Kardiyovasküler Bakım Derneği (ACCA), Avrupa Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma ve Rehabilitasyon Derneği (EACPR), Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği (EACVI), Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Girişimler Derneği (EAPCI), Kalp Yetmezliği Derneği (HFA).

Kurullar: Kardiyovasküler Hemşirelik ve İlgili Uzmanlıklar Kurulu, Kardiyolojik Uygulamalar Kurulu, Kardiyovasküler Primer Tedavi Kurulu, Hipertansiyon Kurulu

Çalışma Grupları: Ateroskleroz ve Vasküler Biyoloji, Kardiyovasküler Farmakoterapi, Koroner Patofizyoloji ve Mikrodolaşım, E-kardiyoloji, Miyokart ve Perikart Hastalıkları, Periferik Dolaşım, Tromboz

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği Kılavuzlarının içeriği yalnızca kişisel ve eğitsel kullanım için yayımlanmıştır. Ticari amaçlı kullanımı yasaktır. ESC Kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez veya herhangi bir şekilde yeniden basılamaz. European Heart Journal dergisinin yayıncısı ve ESC adına bu çeşit izinleri verme yetkisine sahip taraf olan Oxford Üniversitesi Basımına (Oxford University Press) yazılı talepte bulunularak izin alınabilir (journals.permissions@oup.com).

Yasal Uyarı ESC'nin görüşlerini yansıtmakta olan ESC Kılavuzu, yayımlandığı sırada mevcut olan kanıtlar ile bilimsel ve tıbbi bilgiler dikkatle gözden geçirildikten sonra oluşturulmuştur. ESC, özellikle sağlık hizmeti veya terapötik stratejilerin iyi kullanımı konusunda ilgili sağlık otoritelerince yayınlanmış olan diğer kılavuzlar veya resmi öneriler ile ESC Kılavuzu arasındaki herhangi bir çelişki, uyumsuzluk ve/veya belirsizlikten sorumlu değildir. Sağlık mesleği mensupları önleyici, tanısal veya terapötik medikal stratejileri belirleme ve uygulamanın yanı sıra klinik karar verirken de ESC Kılavuzunu bütünüyle dikkate almaya teşvik edilmektedir; bununla birlikte, ESC Kılavuzu sağlık mesleği mensuplarının her bir hastanın sağlık durumunu değerlendirerek ve uygun ve/veya gerekli olduğunda hasta ve hastaya bakmakla yükümlü kişiye danışarak uygun ve isabetli kararlar verme konusundaki bireysel sorumluluğunu hiçbir şekilde geçersiz kılmaz. ESC Kılavuzu ayrıca, sağlık mesleği mensuplarının, yetkili kamu sağlık otoriteleri tarafından verilen ilgili resmi önerileri veya kılavuzları dikkatli ve tam olarak değerlendirerek, bilimsel olarak kabul edilen veriler ışığında her hastanın durumunu yönetmeye ilişkin etik ve mesleki yükümlülüklerden muaf hale gelmesini sağlamaz. Ayrıca, reçete edilen ilaç ve tıbbi cihazlara ilişkin reçete tarihinde yürürlükte olan kural ve düzenlemeleri teyit etmek de ilgili sağlık mesleği mensubunun sorumluluğundadır.

© 2016 The European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Association. Tüm hakları saklıdır. İzin almak için lütfen e-posta ile başvurunuz: journals.permissions@oup.com.

François Gueyffier (Fransa), Goran Krstajić (Hırvatistan), Maddalena Lettino (İtalya), Christos Lionis (Yunanistan), Gregory Y. H. Lip (BK), Pedro Marques-Vidal (İsviçre), Davor Milicic (Hırvatistan), Juan Pedro-Botet (İspanya), Massimo F. Piepoli (İtalya), Angelos G. Rigopoulos (Almanya), Frank Ruschitzka (İsviçre), José Tuñón (İspanya), Arnold von Eckardstein (İsviçre), Michal Vrablik (Çek Cumhuriyeti), Thomas W. Weiss (Avusturya), Bryan Williams (BK), Stephan Windecker (İsviçre), and Reuven Zimlichman (İsrail)

ESC'nin sanal ağında (www.escardio.org/guidelines) yazarlar ve metni gözden geçirenlerle ilişkin bilgilendirme formları bulunabilir.

Anahtar sözcükler

Dislipidemiler • kolesterol • trigliseritler • düşük yoğunluklu lipoproteinler • yüksek yoğunluklu lipoproteinler • apolipoprotein B • lipoprotein kalıntıları • toplam kardiyovasküler risk • tedavi, yaşam tarzı • tedavi, ilaçlar • tedavi, tedaviye uyum

İçindekiler

Kısaltma Listesi	3	5.4.5 Sigara	26
Önsöz	5	5.5 Dislipidemilerin tedavisinde diyet katkıları ve fonksiyonel besinler	26
1. Kardiyovasküler hastalıktan korunma nedir?	6	5.5.1 Fitosteroller	26
1.1 Tanım ve Gerekçe	6	5.5.2 Monakolin ve mayalanmış kırmızı pirinç	26
1.2 Ortak Görev Grubu kılavuzunun geliştirilmesi	6	5.5.3 Diyetset lifler	26
1.3 Korunmanın maliyet etkinliği	7	5.5.4 Soya proteini	26
2. Toplam kardiyovasküler risk	8	5.5.5 Polikozanol ve berberin	26
2.1 Toplam kardiyovasküler riskin tahmini	8	5.5.6 n-3 doymamış yağ asitleri	27
2.1.1 Toplam kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilme gerekçesi	8	5.6 Sağlıklı beslenmenin kardiyovasküler hastalıktan korunmaya katkıda bulunan diğer özellikleri	27
2.1.2 Risk tahmini çizelgeleri nasıl kullanılır?	12	6. Hiperkolesterolemi tedavisi için kullanılan ilaçlar	27
2.2 Risk düzeyleri	15	6.1 Statinler	27
2.2.1 Girişim stratejilerine dayalı risk	15	6.1.1 Etki mekanizması	27
3. Laboratuvar lipit ve apolipoprotein parametrelerinin değerlendirilmesi	16	6.1.2 Klinik çalışmalarda kardiyovasküler hastalık önleme etkinliği	28
3.1 Aç karnına mı tok karnına mı?	17	6.1.3 Statinlerin advers etkileri	29
3.2 Birey içi varyasyon	18	6.1.4 Etkileşimler	30
3.3 Lipit ve lipoprotein analizleri	18	6.2 Safra asidi sekestranları	30
3.3.1 Total kolesterol	18	6.2.1 Etki mekanizması	30
3.3.2 Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol	18	6.2.2 Klinik çalışmalardaki etkinlik	30
3.3.3 Yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı kolesterol	18	6.2.3 Advers etkiler ve etkileşimler	31
3.3.4 Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol	18	6.3 Kolesterol emilim inhibitörleri	31
3.3.5 Trigliseritler	19	6.3.1 Etki mekanizması	31
3.3.6 Apolipoproteinler	19	6.3.2 Klinik çalışmalardaki etkinlik	31
3.3.7 Lipoprotein(a)	19	6.3.3 Advers etkiler ve etkileşimler	31
3.3.8 Lipoprotein partikül büyüklüğü	19	6.4 PCSK9 inhibitörleri	31
3.3.9 Genotipleme	20	6.4.1 Etki mekanizması	31
4. Tedavi hedefleri	21	6.4.2 Klinik çalışmalardaki etkinlik	31
5. Plazma lipit profilini iyileştirmek için yaşam tarzı değişiklikleri	22	6.4.3 Advers etkiler ve etkileşimler	32
5.1 Yaşam tarzının total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri üzerine etkisi	23	6.5 Nikotinik asit	32
5.2 Yaşam tarzının trigliserit düzeyleri üzerine etkisi	24	6.6 İlaç kombinasyonları	32
5.3 Yaşam tarzının yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri üzerine etkisi	24	6.6.1 Statinler ve kolesterol emilim inhibitörleri	32
5.4 Plazma lipit profilini iyileştirmek için yaşam tarzı önerileri	25	6.6.2 Statinler ve safra asidi sekestranları	32
5.4.1 Vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite	25	6.6.3 Diğer kombinasyonlar	32
5.4.2 Diyetset yağ	25	7. Hiperkolesterolemi tedavisi için kullanılan ilaçlar	33
5.4.3 Diyetset karbonhidratlar ve lifler	25	7.1 Trigliseritler ve kardiyovasküler hastalık riski	33
5.4.4 Alkol	26	7.2 Hipertrigliserideminin tanımı	33
		7.3 Plazma trigliseritlerini kontrol etmeye yönelik stratejiler	33

7.4 Statinler.....	33
7.5 Fibratlar.....	34
7.5.1 Etki mekanizması.....	34
7.5.2 Klinik çalışmalardaki etkinlik.....	34
7.5.3 Advers etkiler ve etkileşimler.....	34
7.6 Nikotinik asit.....	34
7.6.1 Etki mekanizması.....	34
7.6.2 Klinik çalışmalardaki etkinlik.....	34
7.7 n-3 yağ asitleri.....	35
7.7.1 Etki mekanizması.....	35
7.7.2 Klinik çalışmalardaki etkinlik.....	35
7.7.3 Güvenlilik ve etkileşimler.....	35
8. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü etkileyen ilaçlar (Tablo 20).....	35
8.1 Statinler.....	36
8.2 Fibratlar.....	36
8.3 Nikotinik asit.....	36
8.4 Kolestiril ester transfer proteini inhibitörleri.....	36
8.5 Geleceğe yönelik bakış açıları.....	36
9. Farklı klinik durumlarda dislipidemilerin tedavisi.....	36
9.1 Ailevi dislipidemiler.....	36
9.1.1 Ailevi kombine hiperlipidemi.....	36
9.1.2 Ailevi hiperkolesterolemi.....	37
9.1.2.1 Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi.....	37
9.1.2.2 Homozigot ailevi hiperkolesterolemi.....	38
9.1.2.3 Çocuklarda ailevi hiperkolesterolemi.....	38
9.1.3 Ailevi disbetalipoproteinemi.....	38
9.1.4 Hipertrigliseridemisinin genetik nedenleri.....	39
9.1.4.1 Şiddetli hipertrigliseridemide akut pankreatiti önleme girişi.....	39
9.1.5 Lipoprotein metabolizmasının diğer genetik bozuklukları (Tablo 23).....	39
9.2 Çocuklar.....	40
9.3 Kadınlar.....	40
9.3.1 Birincil korunma.....	40
9.3.2 İkincil korunma.....	40
9.3.3 Statin dışı lipit düşürücü ilaçlar.....	40
9.3.4 Hormon tedavisi.....	40
9.4 Yaşlılar.....	40
9.4.1 Birincil korunma.....	41
9.4.2 İkincil korunma.....	41
9.4.3 Advers etkiler, etkileşimler ve tedaviye uyum.....	41
9.5 Diyabet ve metabolik sendrom.....	42
9.5.1 İnsülin direnci ve tip 2 diyabette dislipidemisinin spesifik özellikleri (Tablo 25).....	42
9.5.2 Lipit düşürücü tedavi kanıtları.....	42
9.5.2.1 Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.....	42
9.5.2.2 Trigliseritler ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol.....	43
9.5.3 Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom hastalarında tedavi stratejileri.....	43
9.5.4 Tip 1 diyabet.....	43
9.6 Akut koroner sendromlu hastalar ve perkütan koroner girişim yapılan hastalar.....	43
9.6.1 Akut koroner sendromda spesifik lipit yönetimi konuları.....	43
9.6.2 Perkütan koroner girişim yapılan hastalarda lipit yönetimi konuları.....	44
9.7 Kalp yetmezliği ve kalp kapağı hastalıkları.....	44
9.7.1 Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda yeni kalp yetmezliğinin önlenmesi.....	44

9.7.2 Kronik kalp yetmezliği.....	44
9.7.3 Kalp kapağı hastalığı.....	45
9.8 Otoimmün hastalıklar.....	45
9.9 Kronik böbrek hastalığı.....	45
9.9.1 Kronik böbrek hastalığında lipoprotein profili.....	45
9.9.2 Kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda lipit yönetimi kanıtları.....	46
9.9.3 Kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda lipit yönetiminin güvenliliği.....	46
9.9.4 Kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda lipit yönetimi için öneriler.....	46
9.10 Transplantasyon (Tablo 31).....	46
9.11 Periferik atardamar hastalığı.....	47
9.11.1 Alt ekstremitelerde arteriyel hastalık.....	47
9.11.2 Karotis arteri hastalığı.....	47
9.11.3 Retinal damar hastalığı.....	48
9.11.4 Abdominal aort anevrizması bulunan hastalarda ikincil korunma.....	48
9.11.5 Renovasküler ateroskleroz.....	48
9.12 İnme.....	48
9.12.1 İnmeye yönelik birincil korunma.....	48
9.12.2 İnmeye yönelik ikincil korunma.....	49
9.13 İnsan immün yetersizlik virüsü enfeksiyonu olan hastalar.....	49
9.14 Mental bozukluklar.....	49
10. Lipit düşürücü tedavi alan hastalarda lipit ve enzimlerin izlenmesi (Tablo 36).....	51
11. Sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerini benimsemeyi ve lipit modifiye edici tedavilere bağlı kalmayı teşvik edecek stratejiler.....	51
11.1 Sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerini uygulama ve bağlı kalma.....	51
11.2 İlaç tedavilerine uyum.....	54
12. Ne yapılması ve ne yapılmaması gerektiğine dair kılavuz mesajları.....	57
13. Ek.....	58
14. Kaynaklar.....	59

Kısaltma listesi

ABI	ayak bileği-brakial indeks
ACC	Amerikan Kardiyoloji Derneği
ACCELERATE	Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes (Vasküler Sonuçlar Açısından Yüksek Risk Taşıyan Hastalarda Evacetrapib ile Kolestiril Ester Transfer Proteinini İnhibisyonuna İlişkin Klinik Etkilerin Değerlendirilmesi)
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Girişimi)
AKS	akut koroner sendrom
AFCAPS/TEXCAPS	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (Hava Kuvvetleri/Tektaş Koroner Aterosklerozu Önleme Çalışması)
AHA	Amerikan Kalp Derneği
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (Düşük HDL-K/Yüksek Trigliseritli Metabolik Sendromda Aterotrombotik Girişim ve Genel Sağlık Sonuçları Üzerine Etkisi)
ALT	alanin aminotransferaz
Apo	apolipoprotein
ART	antiretroviral tedavi
ASSIGN	CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Üniversitelerarası Kılavuzlar Ağına Göre Oluşturulmuş KV Risk Değerlendirme Modeli)

ASTRONOMER	Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (Aort Stenoza Progresyonunun Gözlenmesinde Rosuvastatinin Etkilerinin Ölçülmesi)	HMG-CoA	hidroksimetilglutaril-koenzim A
AURORA	A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events (Düzenli Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Sağkalım ve Kardiyovasküler Olaylar Açısından Rosuvastatin Kullanımını Değerlendirme Çalışması)	HPS	Heart Protection Study (Kalbi Koruma Çalışması)
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention study (Bezafibrat Enfarktüstün Korunma Çalışması)	HPS2-THRIVE	Heart Protection Study 2 – Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (Kalbi Koruma Çalışması 2 - Damarsal Olayların Görülme Sıklığını Azaltma Amacıyla HDL'nin Tedavisi)
VKI	Vücut kütle indeksi	HoFH	homozigot ailevi hiperkolesterolemi
KABG	koroner arter bypass greftleme ameliyatı	HTG	hipertrigliseridemi
KAK	koroner arter kalsiyumu	HR	tehlile oranı
KAH	koroner arter hastalığı	yd-CRP	yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
CARE	Cholesterol and Recurrent Events (Kolesterol ve Nükseden Olaylar Çalışması)	ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
CETP	kolestiril ester transfer proteini	IDEAL	Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering Trial (Agresif Lipit Düşürme İle Sonlanım Noktalarında Kademeli Azalma Çalışması)
KKH	koroner kalp hastalığı	IDL	orta yoğunluklu lipoproteinler
KİMK	karotis intima-media kalınlığı	ILLUMINATE	Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (Ateroskleroz Olayları Üzerine Etkisini Anlamak için Lipit Bozukluklarının Tedavisini Araştırma Çalışması)
CK	kreatin kinaz MB	IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (Vitorin Etkinliği ile İlgili Uluslararası Çalışmada Sonuçların Daha Fazla Azalması)
KBH	kronik böbrek hastalığı	JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (Birincil Korunmada Statinleri Kullanmanın Gerekçesi: Rosuvastatin Değerlendiren Girişimsel Çalışma)
CTT	Cholesterol Treatment Trialists (Kolesterol Tedavi Araştırmacıları İşbirliği Çalışması)	KDIGO	Böbrek Hastalığında Global Sonuçların İyileştirilmesi
KV	kardiyovasküler	LAL	lizozomal asit lipaz
KVH	kardiyovasküler hastalık	LKAT	lesitin-kolesterol açıltransferaz
CYP	sitokrom P450	LDL-K	düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
4D	Die Deutsche Diabetes Dialyse (Alman Diyabet Diyaliz Çalışması)	LDLR	düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension (Hipertansiyonu Durdurmaya Yönelik Diyetel Yaklaşımlar)	AAAH	alt ekstremitelerde arteriyel hastalık
DGAT-2	diagliserol açıltransferaz-2	LIPID	Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (İskemik Hastalıkta Pravastatin ile Uzun Dönem Girişim)
DHA	dokozaheksaenoik asit	LPL	lipoprotein lipaz
DLCN	Danimarka Lipit Kliniği Ağı	Lp	lipoprotein
EAS	Avrupa Ateroskleroz Derneği	MetS	metabolik sendrom
EMA	Avrupa İlaç Kurumu	ME	miyokart enfarktüsü
EPA	eikozapentaenoik asit	MTP	mikrozomal trigliserit transfer proteini
ER	uzamış salımlı form	TDYA	tekli doymamış yağ asidi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti	NICE	Ulusal Sağlık ve Mükemmeliyet Enstitüsü
SDBH	son dönem böbrek hastalığı	NNRTI	nükleotid dışı ters transkriptaz inhibitörü
AB	Avrupa Birliği	NNT	tedavisi gereken hasta sayısı
FACE-BD	Bipolar Bozukluklarda Deneyimle İlgili Temel Akademik Merkezler	NPC1L1	Niemann-Pick C1 benzeri protein I
FATS	Familial Atherosclerosis Treatment Study (Ailevi Ateroskleroz Tedavisi Çalışması)	STYz-AKS	ST yükselmesi olmayan akut koroner sendrom
AKH	ailevi kombine hiperlipidemi	NYHA	New York Kalp Cemiyeti
FDA	ABD Gıda ve İlaç Dairesi	PAD	periferik atardamar hastalığı
SDK	sabit doz kombinasyonu	PKG	perikutan koroner girişim
AH	ailevi hiperkolesterolemi	PCSK9	proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (Diyabette Fenofibrat Girişimi ve Olayları Azaltma Çalışması)	PPAR-α	peroksizom proliferatör etkilenebilir reseptörü-α
FOCUS	Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention (İkincil Kardiyovasküler Korunma için Sabit Doz Kombinasyon İlacı)	PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster Study (Munster Prospektif Pravastatin Çalışması)
GFH	glomerüler filtrasyon hızı	PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (Risk Altındaki Yaşlılarda Prospektif Pravastatin Çalışması)
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (Miyokart Enfarktüsünde Sağkalım-İtalyan Çalışma Grubu-Kronik Kalp Yetmezliği Hastalarında Rosuvastatinin Etkisi)	ÇDYA	çoklu doymamış yağ asidi
GP	pratisyen hekim	RAAS	renin – anjiyotensin – aldosteron sistemi
GWAS	genomu kapsayan ilişki çalışmaları	RKÇ	randomize kontrollü çalışma
HAART	yüksek derecede etkin antiretroviral tedavi	REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (Sürekli Sağlık İçin Aterotrombozu Azaltma)
HATS	HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HDL-Ateroskleroz Tedavisi Çalışması)	REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial (EPA Girişimiyle Kardiyovasküler Olayları Azaltma Çalışması)
HbA1C	glikozillenmiş hemoglobin	REVEAL	Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification (Lipit Modifikasyonu Yoluyla Anasetropibin Etkilerinin Değerlendirildiği Randomize Çalışma)
HeFH	heterozigot ailevi hiperkolesterolemi	RR	rölatif risk
HDL-K	yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol	RYR	mayalanmış kırmızı piring
KY	kalp yetmezliği		
HHS	Helsinki Heart Study (Helsinki Kalp Çalışması)		
HIV	insan immün yetersizlik virüsü		

4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study (İskandinavya Simvastatin Sağkalım Çalışması)
SALTIRE	Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (İskoç Aort Stenozu ve Lipit Düşürme Çalışması, Regresyon Üzerine Etki)
SAGE	Studies Assessing Goals in the Elderly (Yaşlılardaki Hedeflerin Değerlendirildiği Çalışmalar)
SCORE	Sistematik Koroner Risk Hesaplaması
SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (Aort Stenozunda Simvastatin ve Ezetimib)
DYA	doymuş yağ asidi
SHARP	Study of Heart and Renal Protection (Kalp ve Böbrek Profilaksisi Çalışması)
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (Kolesterol Düzeylerinde Agresif Azalma ile İnmenin Önlenmesi)
STYME	ST yükselmeli miyokart enfarktüsü
STRENGTH	Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGH CV Risk PatientTs with Hypertriglyceridemia (Yüksek KV Riskli Hipertrigliseridemi Hastalarında Epanova ile Statin Rezidüel Risk Azalmasının Değerlendirildiği Sonuçlar Çalışması)
GIA	geçici iskemik atak
TK	total kolesterol
T2DM	tip 2 diabetes mellitus
TG	trigliserit
TNT	Treatment to New Targets Trial (Yeni Hedeflere Yönelik Tedavi Çalışması)
TZL	trigliseritten zengin protein
NÜS	normal üst sınır
UMPIRE	Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events (Kardiyovasküler Olayların Azaltılmasında Çok İlaçlı Bir Hap Kullanımı)
VA-HIT	Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial (Eski Muhariplerde Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Girişimi Çalışması)
VLDL	çok düşük yoğunluklu lipoprotein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü

Önsöz

Kılavuzlar belirli bir tanı veya tedavi yönteminin risk-fayda oranının yanı sıra, sonuç üzerindeki etkisi de göz önüne alınarak, belirli bir durumun söz konusu olduğu bir hastaya yönelik en iyi tedavi stratejilerinin seçimi için sağlık mesleği mensuplarına yardımcı olmak amacıyla, kaleme alındıkları sırada belirli bir konu hakkında mevcut tüm kanıtların özetlendiği ve değerlendirildiği dokümanlardır. Kılavuzlar ve öneriler sağlık mesleği mensuplarına günlük uygulamaları sırasında karar vermeleri açısından yardımcı olmalıdır. Bununla birlikte, bir hastayla ilgili nihai kararlar sorumlu sağlık mesleği mensubu (veya mensupları) tarafından hastaya ve uygun olduğunda hastaya bakmakla yükümlü kişiye danışarak belirlenmelidir.

Son yıllarda diğer dernek ve kurumların yanı sıra, Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği de çok sayıda kılavuz yayınlamıştır. Kılavuzların klinik uygulamalar üzerindeki etki nedeniyle, kullanıcı için tüm kararların şeffaştırılması, sağlanması amacıyla kılavuzların geliştirilmesine yönelik kalite ölçütleri oluşturulmuştur. ESC'nin sanal ağında (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>) ESC Kılavuzlarını oluşturma ve yayınlamaya ilişkin önerilere ulaşılabilir. ESC Kılavuzları belli bir konuda ESC'nin resmi görüşünü temsil etmekte olup düzenli olarak güncelleştirilmektedir.

Bu Görev Grubunun üyeleri ESC tarafından seçilmekte olup, Avrupa Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma ve Rehabilitasyon Derneği (EACPR) ile EAS'nin temsil edilmesi de dahil olmak üzere ilgili patolojinin bulunduğu hastaların tıbbi tedavisiyle ilgilenen uzmanları temsil etmektedir. EAS tarafından onaylanmak üzere, ESC Uygulama Kılavuzları Komitesinin (CPG) politikası doğrultusunda ilgili alandan seçilen uzmanlar belirli bir durumun yönetimine (tanı, tedavi, önleme ve rehabilitasyon dahil) ilişkin yayınlanmış kanıtlarla ilgili kapsamlı bir inceleme yapmıştır. Risk-fayda oranının değerlendirilmesi dahil olmak üzere, tanısal ve terapötik prosedürlere ilişkin eleştirel bir değerlendirme yapılmıştır. Verilerin mevcut olduğu koşullarda, daha büyük popülasyonlara ilişkin beklenen sağlık sonucu tahminleri de değerlendirmeye dahil edilmiştir. Belirli yönetim seçenekleriyle ilgili kanıt düzeyleri ve önerilerin gücü Tablo 1 ve 2'de ana hatlarıyla belirtilen, önceden tanımlanmış ölçeklere göre tartılmış ve derecelendirilmiştir.

Yazım ve inceleme panellerinde yer alan uzmanlar, çıkar çatışmasına ilişkin gerçek veya potansiyel kaynaklar olarak algılanabilecek her türlü ilişki için sunulan çıkar beyanı formlarını doldurmuştur. Bu formlar tek bir dosya olarak bir araya getirilmiş olup, ESC sanal ağında (<http://www.escardio.org/guidelines>) yer almaktadır. Kılavuzun oluşturulma süreci boyunca, çıkar çatışmaları ile ilgili her türlü değişiklik ESC ile EAS'ye bildirilmeli ve güncellenmelidir. Görev Grubu maddi desteğin tamamını sağlık hizmetleri endüstrisinin herhangi bir şekilde etkisi olmaksızın ESC ve EAS'den sağlamıştır.

ESC CPG görev gruplarının oluşturduğu yeni kılavuzların hazırlanmasını, uzman gruplarını ve fikir birliği panellerini denetlemekte ve koordine etmektedir. Komite aynı zamanda bu kılavuzların kabul edilme süreçlerinden de sorumludur. ESC Kılavuzları CPG ile kurum dışı uzmanların kapsamlı incelemesinden geçmektedir, bu kılavuz için kurum dışı uzmanlar EAS tarafından belirlenen uzmanlar olmuştur. Kılavuzlar uygun revizyonlar sonrasında, Görev Grubunda yer alan tüm uzmanlar tarafından onaylanmaktadır. Dokümanın son hali Avrupa Kalp Dergisi (European Heart Journal) ve Ateroskleroz (Atherosclerosis) kapsamında yayınlanmak üzere CPG ve EAS tarafından onaylanmaktadır. Kılavuzlar, hazırlandıkları sırada mevcut olan tüm kanıtlar ile bilimsel ve tıbbi bilgiler dikkatle değerlendirildikten sonra oluşturulmaktadır.

ESC ve EAS Kılavuzlarını geliştirme görevi yalnızca en yeni araştırmaların bir araya getirilmesini değil, aynı zamanda eğitime yönelik araçların ve önerilerle ilgili yürütme programlarının oluşturulmasını da kapsamaktadır. Bu kılavuzların yürürlüğe konması amacıyla kısaltılmış cep kılavuzu versiyonları, özet slaytları, temel mesajları içeren kitapçıklar, uzman olmayan kimselere yönelik özet kartları ve dijital uygulamalara (akıllı telefonlar vb.) yönelik elektronik versiyonlar oluşturulmaktadır. Söz konusu versiyonlar birbiriyle bağlantılı olduğundan, gerektiğinde mutlaka ESC sanal ağında yer alan tam metin versiyonuna başvurulmalıdır. ESC'nin Ulusal Birlikleri tüm ESC Kılavuzlarının kabul edilmesi, çevirilerinin yapılması ve yürürlüğe konması konusunda teşvik edilmektedir. Klinik önerilerin detaylı olarak uygulanmasının hastalık sonuçlarını olumlu şekilde etkilediği gösterilmiş olduğundan, uygulama programları gerekmektedir.

Gerçek yaşam koşullarındaki günlük uygulamaların kılavuz önerilerine uygun olduğundan emin olunması ve böylece klinik araştırmalar, kılavuzların oluşturulması, yaygınlaştırılması ve klinik

Tablo 1 Önerilerin sınıfları

Önerilerin sınıfları	Tanımlaması	Kullanılması önerilen ifade
Sınıf I	Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel fikir birliği.	Önerilir/endikedir
Sınıf II	Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya fikir ayrılığı.	
Sınıf IIa	Kanıtların/fikirlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine.	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/fikirler ile pek iyi belirlenmemiş	Düşünülebilir
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı, hatta bazı olgularda zararlı olabildiğine ilişkin kanıtlar ve genel fikir birliği.	Önerilmez

uygulamada yürürlüğe konması arasındaki zincirin tamamlanması için anketlerin yapılması ve kayıtların oluşturulması gerekmektedir.

Sağlık mesleği mensupları önleyici, tanısal veya terapötik medikal stratejileri belirleme ve uygulamanın yanı sıra klinik karar verirken de ESC ve EAS Kılavuzunu bütünüyle dikkate almaya teşvik edilmektedir. Bununla birlikte, ESC ve EAS Kılavuzları sağlık mesleği mensuplarının her bir hastanın sağlık durumunu değerlendiren ve uygun ve/veya gerekli olduğunda hasta ve hastaya bakmakla yükümlü kişiye danışarak uygun ve isabetli kararlar verme konusundaki bireysel sorumluluğunu hiçbir şekilde geçersiz kılmaz. Ayrıca, reçete edilen ilaç ve cihazlara ilişkin reçete tarihinde geçerli olan kural ve düzenlemeleri teyit etmek de ilgili sağlık mesleği mensubunun sorumluluğundadır.

I. Kardiyovasküler hastalıktan korunma nedir?

I.1 Tanım ve Gerekçe

Kardiyovasküler hastalık (KVH) Avrupa'da her yıl 4 milyondan fazla kişinin ölümüne yol açmaktadır. Altmış beş yaş altı kardiyovasküler (KV) ölümler erkeklerde kadınlara kıyasla daha yaygın olduğu halde (490.000 ve 193.000), KVH nedeniyle ölen kadınların sayısı (2,2 milyon, %55) erkeklerden (1,8 milyon %45) fazladır.¹ Korunma; KV hastalıklarının ve bunlarla ilişkili maluliyetlerin etkisini ortadan kaldırma, elimine etme veya en aza indirme amacıyla popülasyon düzeyinde veya kişiye özgü olmak üzere koordine edilmiş bir faaliyetler kümesi olarak tanımlanmaktadır. KVH sonuçlarındaki iyileşmelere rağmen, KVH halen morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. İlk KVH sonrasında sağ kalan hastaların sayısı artmıştır ve bu hastalar rekürrensler bakımından yüksek risk altındadır. Ayrıca, başta obezite ve diyabet olmak üzere bazı risk faktörlerinin prevalansı belirgin şekilde artmaktadır. KVH'den korunmanın önemi tartışılmaz bir konudur ve farklı düzeylerde ele alınması gerekmektedir: (i) genel popülasyon için sağlıklı yaşam tar-

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

Kanıt düzeyi A	Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya meta analizden elde edilen veriler.
Kanıt düzeyi B	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler.
Kanıt düzeyi C	Uzmanların fikir birliği ve/veya küçük çaplı çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar.

zı alışkanlıklarını teşvik ederek² ve (ii) kişiye özgü düzey için orta ila yüksek KVH riski olanlarda veya KVH tanısı almış hastalarda sağlıklı yaşam tarzıyla (örn. kalitesiz beslenme, fiziksel inaktivite, sigara kullanımı) baş ederek ve lipit veya kan basıncı düzeylerindeki artış gibi yüksek KV risk faktörü düzeylerini azaltarak.

Korunma, KVH'nin etkisini azaltma bakımından etkilidir; sağlık açısından riskli alışkanlıkların eliminasyonu KVH'lerin en az %80'ini ve hatta kanserlerin %40'ını önlemeyi sağlayarak diğer kronik hastalıklar için ilave değer sunabilir.^{3,4}

I.2 Ortak Görev Grubu kılavuzunun geliştirilmesi

Bu kılavuz Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneğinin (EAS) de dahil olduğu Avrupa Görev Grubunun kanıta dayalı uzlaşısını temsil etmektedir.

Görev Grubu dislipidemilerin önlenmesine yönelik yaklaşımlarla ilgili mevcut kanıtları değerlendirerek ve kalan bilgi boşluklarını belirleyerek, klinik uygulamada yüksek lipit plazma düzeylerini kontrol altına almak suretiyle KVH'nin önlenmesine ilişkin girişimlere yön verecek öneriler oluşturmuştur. Görev Grubu

kılavuz geliştirilirken [http://www.escardio.org/ Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines](http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines) adresinde yer alan kalite ölçütlerini takip etmiştir. Öneriler, sınıflar (Tablo 1) ve kanıt düzeyleri (Tablo 2) halinde derecelendirilmiştir.

Bu doküman bireylerin KV riskleri ile sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemelerinin ve devam ettirmelerinin yararları ve KV riskin erken dönemde modifikasyonu hakkında bilgiye dayalı görüşmelere yardımcı olmak amacıyla sağlık mesleği mensupları için oluşturulmuştur. Ayrıca bu kılavuz Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Takibine İlişkin Global Rapor 2010 önerileri doğrultusunda güncel girişim stratejilerini tanıtmak, bu stratejileri ulusal veya bölgesel korunma programlarına dahil etme ve lokal olarak sunulan sağlık hizmetlerine yansıtmak konularında sağlık mesleği mensuplarına yönelik bir araç sunmaktadır.⁵

KV risk ile ilgili yaşam boyu bir yaklaşım değerlendirilmektedir.⁶ Bu da, KVH tanısı bulunan hastalarda ve KVH gelişme riski yüksek olan kişilerde yaşam tarzıyla ilgili alışkanlıkları iyileştirme ve risk faktörü düzeylerini azaltmanın yanı sıra her yaşta sağlıklı insanın da sağlıklı bir yaşam tarzını benimseme ve sürdürme konusunda teşvik edilmesi gerektiği anlamına gelmektedir. Bu amacın klinik uygulamada gerçekleştirilmesinde sağlık mesleği mensupları önemli bir rol oynamaktadır.

1.3 Korunmanın maliyet etkinliği

Kutu 1 Önemli mesajlar

- KVH'nin yaşam tarzı değişiklikleri veya ilaç tedavisiyle önlenmesi popülasyon bazlı yaklaşımlar ve yüksek riskli bireylere yönelik faaliyetler dahil birçok senaryoda maliyet etkilidir.
- Maliyet etkinlik başlangıçtaki KV risk, ilaçların veya diğer girişimlerin maliyeti, geri ödeme prosedürleri ve önleyici stratejilerin benimsenmesi dahil çeşitli faktörlere bağlıdır.

KV = kardiyovasküler; KVH = kardiyovasküler hastalık.

2009 yılında Avrupa'da KVH ile ilişkili sağlık hizmeti maliyetlerinin 106 milyar euro tutarında olup, Avrupa Birliği (AB) genelindeki toplam sağlık hizmeti harcamalarının ~%9'unu temsil ettiği saptanmıştır.⁸ ABD'de KVH ile ilgili yıllık doğrudan maliyetlerin 2010'dan 2030'a kadar üç kat artması beklenmektedir.⁹ Bu nedenle, KVH toplum açısından önemli bir ekonomik yük oluşturmakta ve bu durum KVH'nin önlenmesine yönelik etkili bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır. KVH tanısı olanlarda ve KVH bakımından yüksek risk taşıyanlarda KV sağlığı iyileştirmeye yönelik girişimler ile popülasyon genelinde çocukluktan itibaren KV sağlığı iyileştirme stratejilerinin kombine edildiği bir yaklaşım lehine fikir birliği vardır.

KVH'nin önlenmesine ilişkin maliyet etkinliğin değerlendirildiği çalışmaların çoğunda klinik araştırma kanıtları simülasyon yaklaşımlarıyla kombine edilmekteyken, randomize kontrollü çalışmalardan (RKÇ) elde edilen veriler nispeten sınırlıdır.^{7,10,11} Maliyet etkinlik bulguları büyük ölçüde hedef popülasyonun yaşı, popülasyondaki genel KVH riski ve girişimlerin maliyeti gibi parametrelere dayanmaktadır. Dolayısıyla, bir ülkede elde edilen bulguların bir başka geçerli olmaması mümkündür. Ayrıca, jenerik ilaçların geliştirilmesi gibi değişiklikler maliyet etkinliği önemli oranda değiştirebilmektedir.¹² Genel olarak, yaşam tarzı değişiklikleri popülasyon düzeyinde ilaç tedavilerine kıyasla daha fazla maliyet etkili olabilir (Tablo 3).

Tablo 3 Sağlıklı yaşam tarzını benimseme tavsiyeleri

Öneri	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Sağlıklı yaşam tarzını benimsemeye yönelik önlemler, popülasyon düzeyinde ilaç tedavilerine kıyasla daha maliyet etkilidir.	IIa	B	7

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

Son otuz yılda KV mortalitedeki azalmanın yarısından fazlası, kolesterol ve kan basıncı düzeyleri ile sigara kullanımındaki azalmalar başta olmak üzere, KV risk faktörleri bakımından popülasyon düzeyinde görülen değişikliklerle ilişkilendirilmiştir.¹³⁻¹⁶ Öte yandan, obezite ve tip 2 diyabet gibi diğer majör risk faktörlerindeki artışlar bu olumlu eğilimi olumsuz yönde etkilemektedir.¹³⁻¹⁶ Popülasyondaki yaşlanma da KVH olaylarının mutlak sayısındaki artışa katkıda bulunan faktörlerden biridir.¹⁷

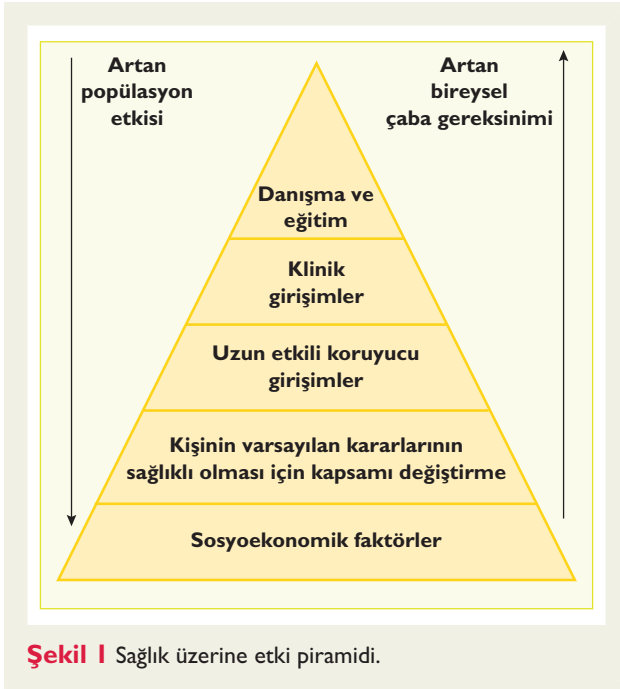
Popülasyon düzeyindeki birçok girişimin bireylerin yaşam tarzını etkin şekilde etkilediği kanıtlanmış ve bu konuda başarıya ulaşılmış, yaşam tarzıyla ilgili risk faktörlerinin KVH'ye nasıl yol açtığı konusundaki farkındalık ve bilgiler son birkaç on yıllık dönemde artarak sigara kullanımı ve kolesterol düzeylerindeki azalmaya katkıda bulunmuştur. Ayrıca, tuz alımının azaltılması ve sigara yasakları gibi sağlıklı yaşam tarzını teşvik eden düzenlemeler de KVH önleme bakımından maliyet etkili yaklaşımlardır.¹⁸⁻²²

Statinlerin kullanımıyla kan kolesterol düzeylerinin azaltılması^{10,11,23-25} ve kan basıncı kontrolünün iyileştirilmesi de maliyet etkilidir.^{26,27} Önemli olan nokta, hipolipidemik veya antihipertansif ilaç tedavisi alan hastaların büyük bölümünün tedavilerini uygun şekilde almıyor ya da terapötik hedeflerine ulaşmıyor olması,^{28,29} ve bu durumun klinik ve ekonomik sonuçlar doğuruyor olmasıdır.³⁰ Tedaviye uyumun iyileştirilmesini hedefleyen tedbirlerin pekiştirilmesi maliyet etkili bir yaklaşımdır.^{31,32}

Eller beş yaş üzeri popülasyonun tamamına KV ilaçların kombinasyonunu içeren tek bir hapın (çoklu hap) reçete edilmesinin KVH olaylarının %80'ini önleyebileceği³³ ve maliyet etkili olacağı ileri sürülmüştür.³⁴ Çoklu hapın maliyet etkinliği kısmen tedaviye uyumu iyileştirmekle ilgilidir; ancak, hangi ilaçların kombinasyonunun hangi hedef popülasyon en etkili olacağı henüz değerlendirilmemiştir.³⁵

Rölatif çabaların ve maliyetlerin sağlık etkisi bakımından niceliği önemli miktarda kanıtlarla belirlenmiştir. Söz konusu çabalar popülasyonlar üzerinde en büyük etkiye sahip girişimlerin tabanda, kayda değer kişisel çabalarla ilişkili girişimlerin ise tepede yer aldığı sağlık etkisi piramidinde (Şekil 1) gösterilebilir.³⁶

KVH'nin önlenmesiyle ilgili maliyet etkinlik çeşitli şekillerde hesaplanmıştır. DSÖ'ye göre, yılda kişi başına 1 ABD dolarından az bir tutarla politika ve çevresel değişikliklerin tüm ülkelerde KVH'yi azaltması mümkünken, kişi düzeyindeki girişimler önemli ölçüde daha pahalıdır.³⁷ Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE) tarafından yayınlanan bir raporda popülasyonun KV riskini %1 azaltmaya yönelik BK ulusal programının 25.000 KVH olguyu önleyeceği ve yıllık 40 milyon sterlin tasarruf sağlayacağı tahmin edilmiştir.³⁸ Risk faktörlerinde orta dereceli bir azalmayla, koroner arter hastalığı (KAH) mortalite oranlarının yarı



yarıya azalması mümkündür³⁹ ve beslenmeyle ilgili sekiz önceliğin KVH ölümleri tek başına yarıya indirebileceği ileri sürülmüştür.⁴⁰

Piramidin tüm düzeylerinin hedef alınması gerektiği, ancak asıl odaklanılması gereken düzeyin ikinci düzey olduğu konusunda bir fikir birliği vardır. Sağlık üzerine etki piramidinin alt düzeylerinin hedef alınması, son yıllarda KVH tedavisindeki majör ilerlemelere rağmen azalmamış olan sosyoekonomik bölünmeyi de hedef alacak bir yaklaşımdır.^{9,10}

Kutu 2 Kanıtlardaki boşluklar

- Maliyet etkinlik çalışmalarının çoğu simülasyona dayalıdır. Özellikle randomize kontrollü araştırmalardan elde edilenler dahil olmak üzere daha fazla veri gereklidir.
- Birincil önlemede birden fazla hap kullanımının etkinliği daha fazla araştırılması gereken bir konudur.

2. Toplam kardiyovasküler risk

2.1 Toplam kardiyovasküler riskin tahmini

Bu kılavuz kapsamında KV risk, belirli bir dönem içinde bir kişiye ölümcül veya ölümcül olmayan aterosklerotik bir KV olayın gelişme olasılığı anlamını taşımaktadır.

2.1.1 Toplam kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilme gerekçesi

Klinik uygulamada KVH'den korunmayla ilgili mevcut kılavuzların tamamı toplam KV veya KAH riskinin değerlendirilmesini önermektedir çünkü aterosklerotik KVH genellikle çok sayıda risk faktörünün ürünüdür ve belirli bir kişide KHV'den korun-

ma yaklaşımı kişinin toplam KV riskine göre uyarlanmalı; risk ne kadar yüksekse, korunma yaklaşımı da o kadar yoğun olmalıdır.

Farklı Framingham modelleri,⁴¹ Sistematik Koroner Risk Hesaplaması (SCORE),⁴² ASSIGN (Üniversitelerarası Kılavuzlar Ağına Göre Oluşturulmuş KV Risk Değerlendirme Modeli),⁴³ Q-Risk,⁴⁴ Munster Prospektif Pravastatin Çalışması (PROCAM),⁴⁵ Reynolds,^{46,47} CUORE,⁴⁸ Birleştirilmiş Kohort eşitlikleri⁴⁹ ve Global Risk⁵⁰ gibi birçok risk değerlendirme sistemi vardır ve bunlar kapsamlı şekilde incelenmiştir. Kılavuzların çoğu bu risk tahmin etme sistemlerinden birini kullanmaktadır.⁵⁰⁻⁵²

SCORE sisteminin avantajlarından biri, KVH mortalite ve risk faktörü prevalanslarındaki kalıcı değişiklikler için ayarlama yapılarak farklı popülasyonlarda kullanım için yeniden kalibre edilebilmesidir. Kalibre edilmiş, ülkeye özgü versiyonların bulunduğu ülkeler Belçika, Kıbrıs, Çek Cumhuriyeti, Almanya, Yunanistan, Polonya, Slovakya, İspanya, İsviçre ve İsveç olup, Bosna Hersek, Hırvatistan, Estonya, Fransa, Romanya, Rusya Federasyonu ve Türkiye için de <http://www.heartscore.org> adresinde ülkeye özgü elektronik versiyonlar mevcuttur. Diğer risk tahmin etme sistemlerinde de yeniden kalibrasyon mümkündür ancak bu süreç toplam olaylara kıyasla mortalite için daha kolaydır. Klinik uygulamada KVH'nin önlenmesine yönelik Avrupa Kılavuzu (2012 versiyonu)⁶ büyük, temsil niteliğine sahip Avrupa kohortu veri kümeleri nedeniyle SCORE sisteminin kullanılmasını önermektedir.

SCORE gibi risk çizelgelerinin belgelenmiş KVH bulunmayan, sağlıklı görünen kişilerde risk tahminini kolaylaştırması beklenmektedir. Akut koroner sendrom (AKS) veya inme gibi bir klinik olayın gelişmiş olduğu hastalar bu tip olaylar bakımından çok daha yüksek bir risk altındadır ve bu hastalar risk faktörü değerlendirmesi ve yönetim için doğrudan kalifiye olan kişilerdir (Tablo 6).

Bu kılavuzlarda geliştirilen basit risk değerlendirmesi prensipleri aşağıdaki şekilde tanımlanabilir:

(1) Aşağıdakilerin bulunduğu kişiler:

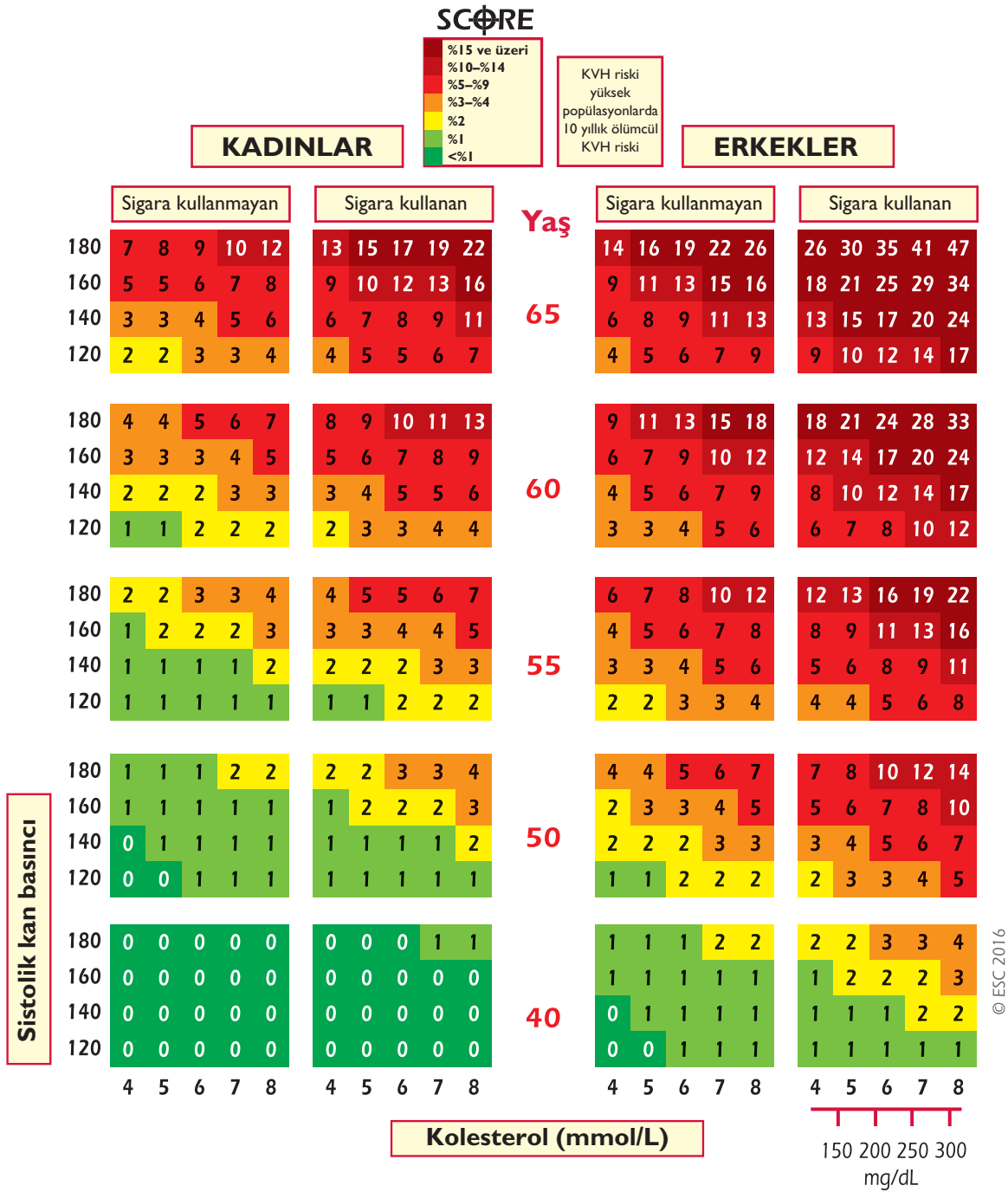
- belgelenmiş KVH
- tip 1 veya tip 2 diyabet
- çok yüksek bireysel risk faktörü düzeyleri
- kronik böbrek hastalığı (KBH) (bkz. bölüm 9.9)

otomatik olarak çok yüksek veya yüksek toplam KV risk altındadır. Bu kişiler için risk tahmini modelleri gerekli değildir; bu tip durumlarda tüm risk faktörleri için aktif yönetim gerekir.

(2) Pek çok kişide mevcut birkaç risk faktörü bir araya gelerek beklenmedik derecede yüksek düzeylerde toplam KV riskine neden olabildiğinden, diğer bireylerin tümü için toplam KV riski tahmin amacıyla SCORE benzeri bir risk tahmin sisteminin kullanılması önerilmektedir.

SCORE sistemi ister kalp krizi, ister inme veya ani kardiyak ölüm dahil başka bir atardamar tıkalı hastalık olsun, kümülatif 10 yıllık ilk ölümcül aterosklerotik olay gelişme riskini tahmin etmektedir. Risk tahminleri Avrupa'daki yüksek ve düşük risk bölgeleri olarak çizelgelerle (Şekil 2 ve 3) sunulmuştur. Aterosklerozun neden olduğu vasküler kaynaklı ölümlerle ilgili Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (International Classification of Diseases [ICD]) kodlarının tamamı sınıflandırmaya dahil edilmiştir. Diğer bazı sistemler yalnızca KAH riskini öngörmektedir.

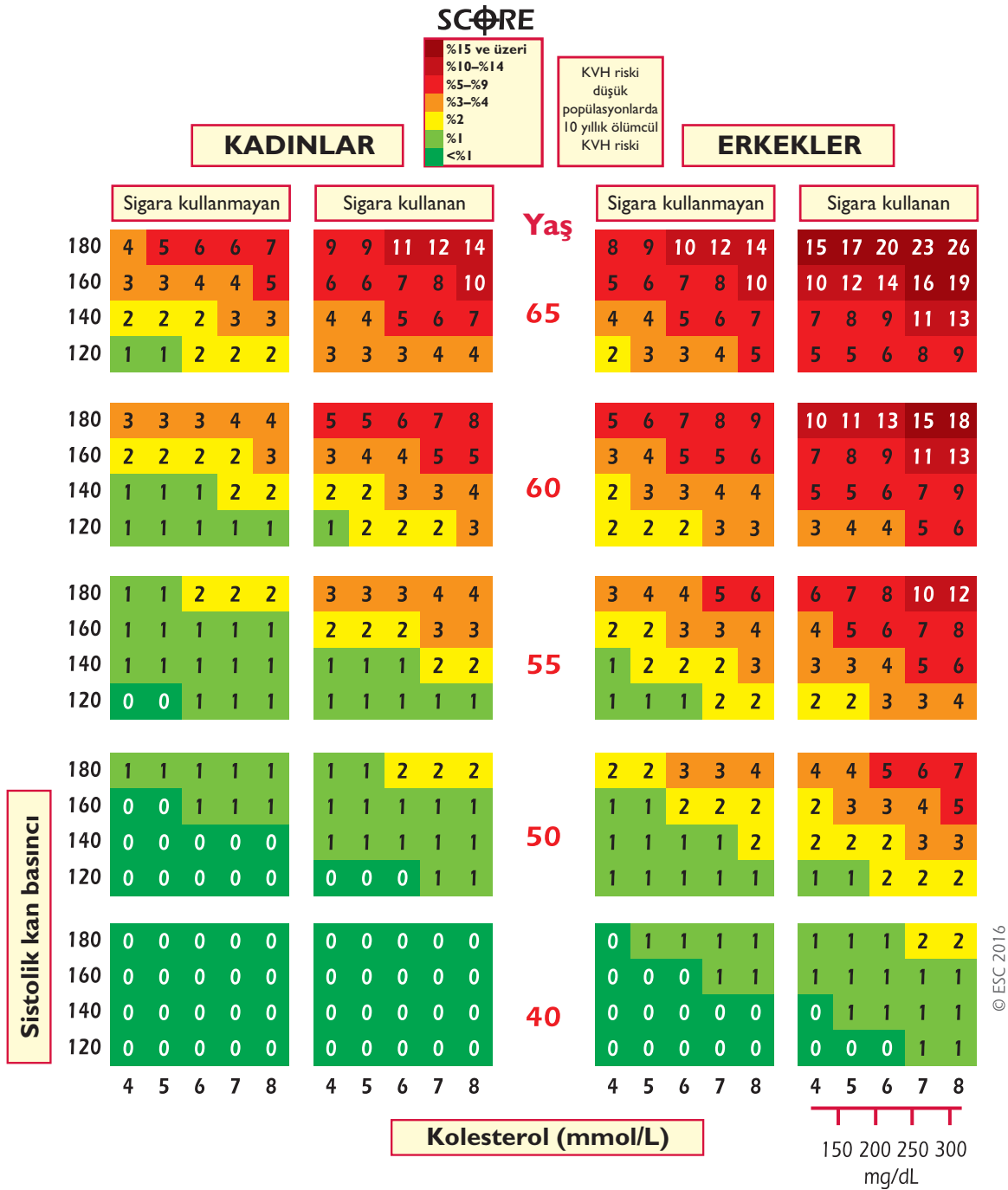
Ölümcül olaylara karşı ölümcül olan ve olmayan olayların toplamını değerlendiren bir sistemi kullanmayı sürdürme nedenleri, ölümcül olmayan olayların tanımlama, tanısal testler ve tespit etme yöntemleriyle ilgili gelişmelere bağımlı olmasıdır; bunlar değişkenlik gösterebilmekte ve sonuçta toplam olay sayısına göre



Şekil 1 SCORE çizelgesi: Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine göre kardiyovasküler hastalık (KVH) riski yüksek popülasyonlarda 10 yıllık ölümcül KVH riski. Ölümcül KVH riskini toplam (ölümcül + ölümcül olmayan) ciddi KVH riskine çevirmek için, ölümcül KVH riskini erkeklerde 3, kadınlarda 4 ve yaşlılar için biraz daha küçük bir sayıyla çarpınız. Not: SCORE çizelgesi belirgin KVH, diyabet, kronik böbrek hastalığı, ailevi hiperkolesterolemi veya kişiye özgü çok yüksek risk faktörleri bulunmayan kişilerde kullanıma yöneliktir çünkü bu tip kişiler halihazırda yüksek risk altındadır ve risk faktörleriyle ilgili yoğun tavsiyelere ihtiyaçları vardır.

ölümcül olayların saptanması için çok değişken çarpım katsayılarının kullanılmasına yol açmaktadır. Ayrıca mortalite çizelgelerinin aksine, toplam olay çizelgelerinin farklı topluluklara uygun olacak şekilde kolayca yeniden uyarlanması mümkün olmamaktadır.

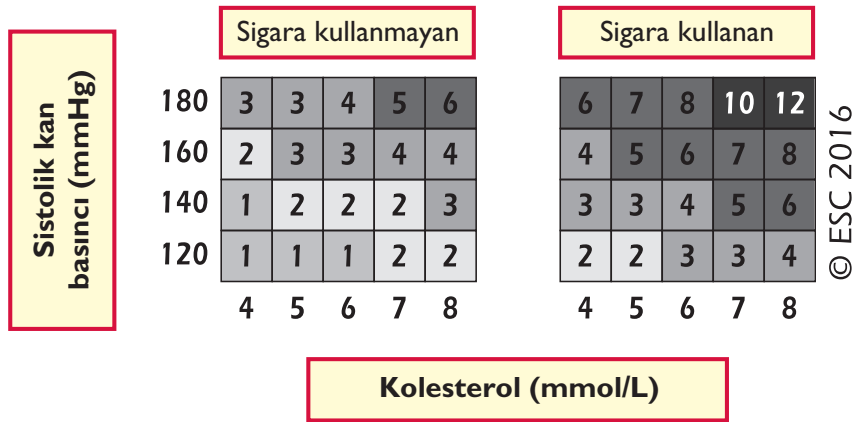
Doğal olarak, ölümcül olan ve olmayan tüm olaylara ilişkin risk daha yüksek oranda olup klinisyenler sıklıkla bu riskin sayısal olarak belirtilmesini istemektedir. SCORE verileri erkekler için toplam KVH olayları riskinin ölümcül KVH riskinden yaklaşık üç



Şekil 3 SCORE çizelgesi: Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine göre kardiyovasküler hastalık (KVH) riski düşük popülasyonlarda 10 yıllık ölümcül KVH riski. Ölümcül KVH riskini toplam (ölümcül + ölümcül olmayan) ciddi KVH riskine çevirmek için, ölümcül KVH riskini erkeklerde 3, kadınlarda 4 ve yaşlılar için biraz daha küçük bir sayıyla çarpınız. Not: SCORE çizelgesi belirgin KVH, diyabet, kronik böbrek hastalığı, ailevi hiperkolesterolemi veya kişiye özgü çok yüksek risk faktörleri bulunmayan kişilerde kullanıma yöneliktir çünkü bu tip kişiler halihazırda yüksek risk altındadır ve risk faktörleriyle ilgili yoğun tavsiyelere ihtiyaçları vardır.

kat yüksek olduğunu göstermekte; bu durum, SCORE sisteminde %5'lik riskin tüm ciddi KVH sonlanım noktaları (ölümcül + ölümcül olmayan) bakımından ~%15'lik bir KVH riski anlamına gelmektedir ve kadınlar için çarpım katsayısı ~4 iken, yaşlı kişilerde ise daha küçüktür.

Klinisyenler bazı girişimlere başlamak için sıklıkla eşik değerlerin neler olduğunu sormaktadır. Ancak risk devamlılık gösterdiği için bir eşik değer belirlemek güçtür, örneğin ilaç endikasyonunun kendiliğinden ortaya çıktığı bir eşik değeri yoktur. Bu durum plaz-



Şekil 4 10 yıllık kardiyovasküler mortalite için rölatif risk çizelgesi. Çizelgenin mutlak riski değil RÖLATİF riski gösterdiği unutulmalıdır. Sol alttaki riskler 1'e RÖLATİF risklerdir. Dolayısıyla, sağ üstteki kutuda yer alan bir kişi için rölatif risk alt soldaki kişideki riskin 12 katıdır.

ma kolesterolü veya sistolik kan basıncı gibi sürekli risk aktörlerinin tamamı için doğrudur.

Bu nedenle, bu dokümanda önerilen hedefler bu kavramı yansıtmaktadır. Yüksek risk faktörleri olan genç kişilere özgü bir sorun da, düşük düzeyde bir mutlak riskin yoğun yaşam tarzı önerilerini gerektiren çok yüksek bir rölatif risk varlığını maskeleyebilmesidir. Genç kişileri sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarını değiştirmeyi geciktirmemeleri konusunda teşvik etmek için, rölatif risklerine ilişkin bir tahmin ile yaşam tarzı değişikliklerinin rölatif riski önemli ölçüde azaltabileceğinin gösterilmesi faydalı olabilir (Şekil 4).

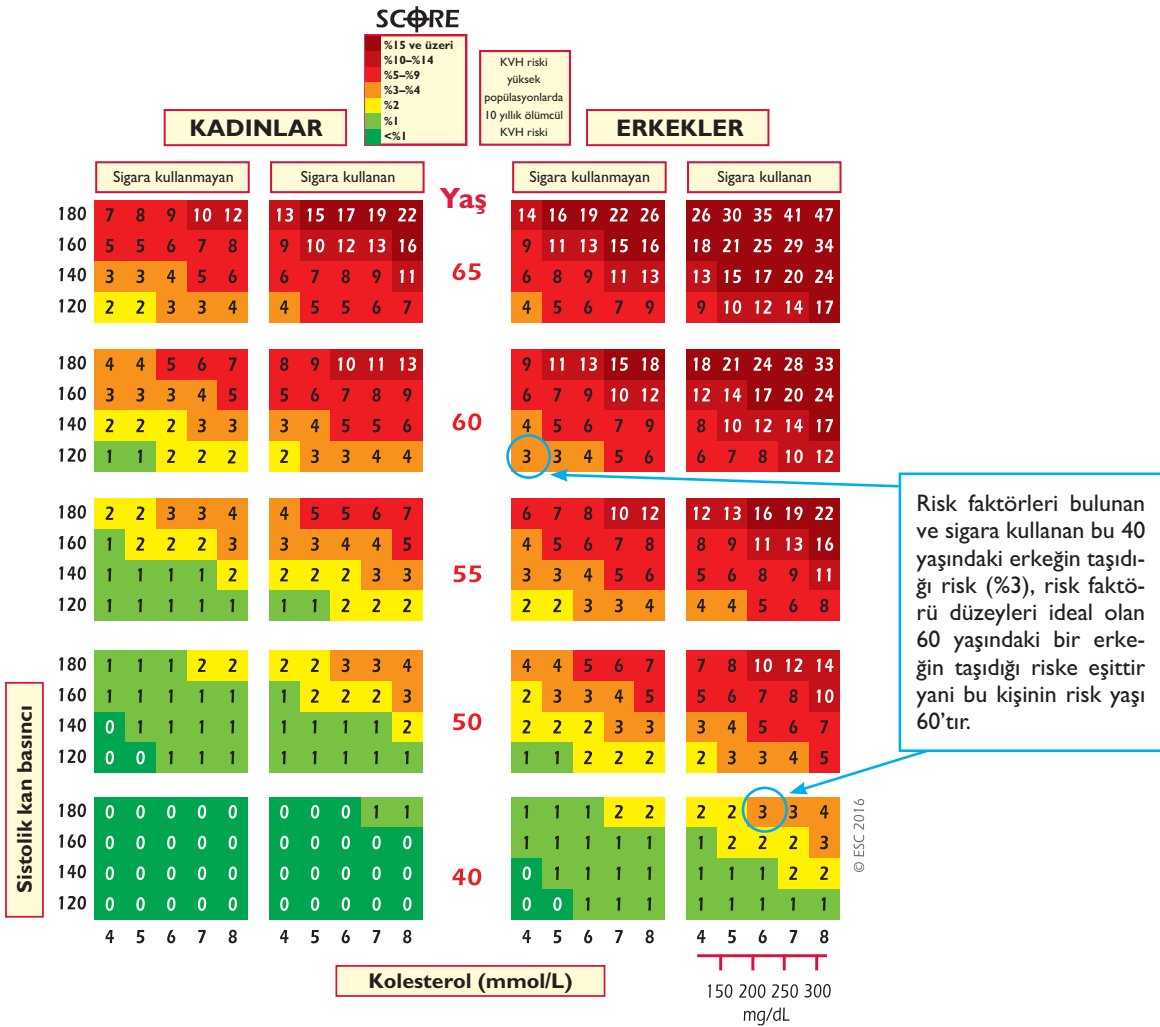
Gençlerdeki bu sorunla ilgili diğer bir yaklaşım da KV risk yaşının kullanılmasıdır. Birçok KV risk faktörü bulunan bir kişinin risk yaşı, aynı düzeyde risk taşıyan ancak risk faktörleri ideal düzeylerde olan bir kişinin yaşına denktir. Dolayısıyla, yüksek risk taşıyan 40 yaşındaki bir kişinin risk yaşı ≥ 60 olabilir. Risk yaşı, KVH bakımından mutlak riski düşük ancak korunma yöntemlerini uygulamadığı takdirde maruz kalacağı rölatif riski yüksek genç bir kişinin beklenen yaşam süresindeki olası azalmayı göstermenin anlaması ve anlaşılması kolay bir yoldur. Risk yaşı SCORE çizelgesine bakarak görsel olarak tahmin edilebilir (Şekil 5'te gösterildiği gibi). Bu çizelgede, risk yaşı risk faktörü düzeyleri ideal olan biriyle karşılaştırma yapılarak hesaplanır; burada ideal kabul edilen sigara kullanmama, total kolesterol değerinin 155 mg/dL (4 mmol/L) ve sistolik kan basıncının 120 mmHg olmasıdır. Risk yaşı en yeni HeartScore revizyonu ile otomatik olarak da hesaplanmaktadır (<http://www.HeartScore.org>).

Risk yaşının kullanılan KV sonlanım noktasından bağımsız olduğu gösterilmiştir^{51,52} bu durum KVH mortaliteye dayalı bir risk tahmin etme sistemi kullanma veya daha cazip ancak daha az güvenilir bir sonlanım noktası olan toplam KVH olaylarını kullanma arasındaki ikilemi de devreden çıkarmaktadır. Risk yaşı başlangıç riskinden veya mortalitedeki kalıcı değişikliklerden bağımsız olarak her popülasyonda kullanılabilir ve dolayısıyla yeniden kalibrasyon ihtiyacını da ortadan kaldırır. Günümüzde özellikle mutlak riski düşük ancak rölatif riski yüksek olan daha genç kişilerde riskle ilgili bilgi vermeye yardımcı olmak üzere risk yaşının kullanılması önerilmektedir. Tedavi kararlarının risk yaşına dayalı olarak belirlenmesi henüz önerilen bir yaklaşım değildir.

Daha genç kişilerde risk faktörlerinin etkisini gösterme yaklaşımlarından biri de yaşam boyu risktir.⁵³ Risk faktörlerinin yükü ne kadar fazlaysa, yaşam boyu riski de o kadar yüksektir. Bu yaklaşım, maruziyet süreleri daha uzun olduğu için daha genç kişilerde daha yüksek risk düzeyleri sunmaktadır. Dolayısıyla, bu yaklaşım tedaviye yön vermekten ziyade riski ortaya koyma bakımından daha kullanışlıdır çünkü terapötik çalışmalar sabit bir takip dönemine dayalı olup, yaşam boyu riski değerlendirerek yürütülmediği için gençlerde aşırı ilaç kullanımına yol açmaları olasıdır.

Diğer bir sorun ise yaşlılarla ilgili bir konudur. Bazı yaş kategorilerinin büyük bölümü, özellikle erkekler için tahmin edilen KV ölüm riskleri diğer KV risk faktörü düzeyleri nispeten düşük olsa dahi, yalnızca yaşa (ve cinsiyete) dayalı olarak %5-10 düzeyini geçmektedir. Bu durumun yaşlılarda aşırı ilaç kullanımına yol açması olasıdır ve bu, klinisyen tarafından dikkatle değerlendirilmelidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar β katayılarının yaşlanmayla sabit olmadığını ve SCORE ile yaşlılardaki riskin gerçekte olduğundan fazla tahmin edildiğini göstermiştir.⁵⁴ Bu makale 65 yaş üzeri yaşlılara yönelik gösterim amaçlı çizelgeler içermektedir. Bu grupta yer alanlar sigarayı bırakma ve hipertansiyon ile hiperkolesterolemi kontrolünden yarar görmekte birlikte, fazla ilaç tedavisinin yan etkilerinden kaçınılması için klinik takdire ihtiyaç duyulmaktadır.

Total kolesterol (TK) için ve TK:yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) oranı için SCORE çizelgeleri mevcuttur. Bununla birlikte, SCORE veritabanında sonradan yapılan çalışmalar HDL-K'nin oran yerine ayrı bir değişken olarak dahil edilmesi halinde risk tahminine daha fazla katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Örneğin, HDL-K SCORE kolesterol çizelgelerinden tahmin edilen riski tüm düzeylerde modifiye etmektedir.⁵⁵ Ayrıca, bu etki her iki cinsiyette ve yaşlı kadınlar dahil tüm yaş gruplarında görülmektedir. Bu durum özellikle yoğun risk modifikasyonu için eşik değer olan %5'in hemen altındaki risk düzeylerinde önemlidir; bu düzeyin saptandığı birçok kişide HDL-K'nin düşük olması halinde yoğun tavsiyeler gerekli olacaktır. HDL-K'nin dahil olduğu çizelgeler ESC sanal ağında (<http://www.escardio.org/guidelines>) yer almaktadır. HDL-K'nin risk tahminleri üzerine ilave etkisi Şekil 6 ve 7'de gösterilmiştir. Bu çizelgelere HDL-K yalnızca katego-



Şekil 5 Risk yaşı kavramının gösterimi.

rik olarak kullanılmaktadır. SCORE'un elektronik versiyonu olan HeartScore (<http://www.heartscore.org>) HDL-K'yi sürekli bir temelde dikkate alacak şekilde modifiye edilmiştir ve bu daha da iyi bir tahmin sunar; dolayısıyla, risk değerlendirmesinin doğruluk derecesini artırmak için HeartScore kullanılmasını önermekteyiz.

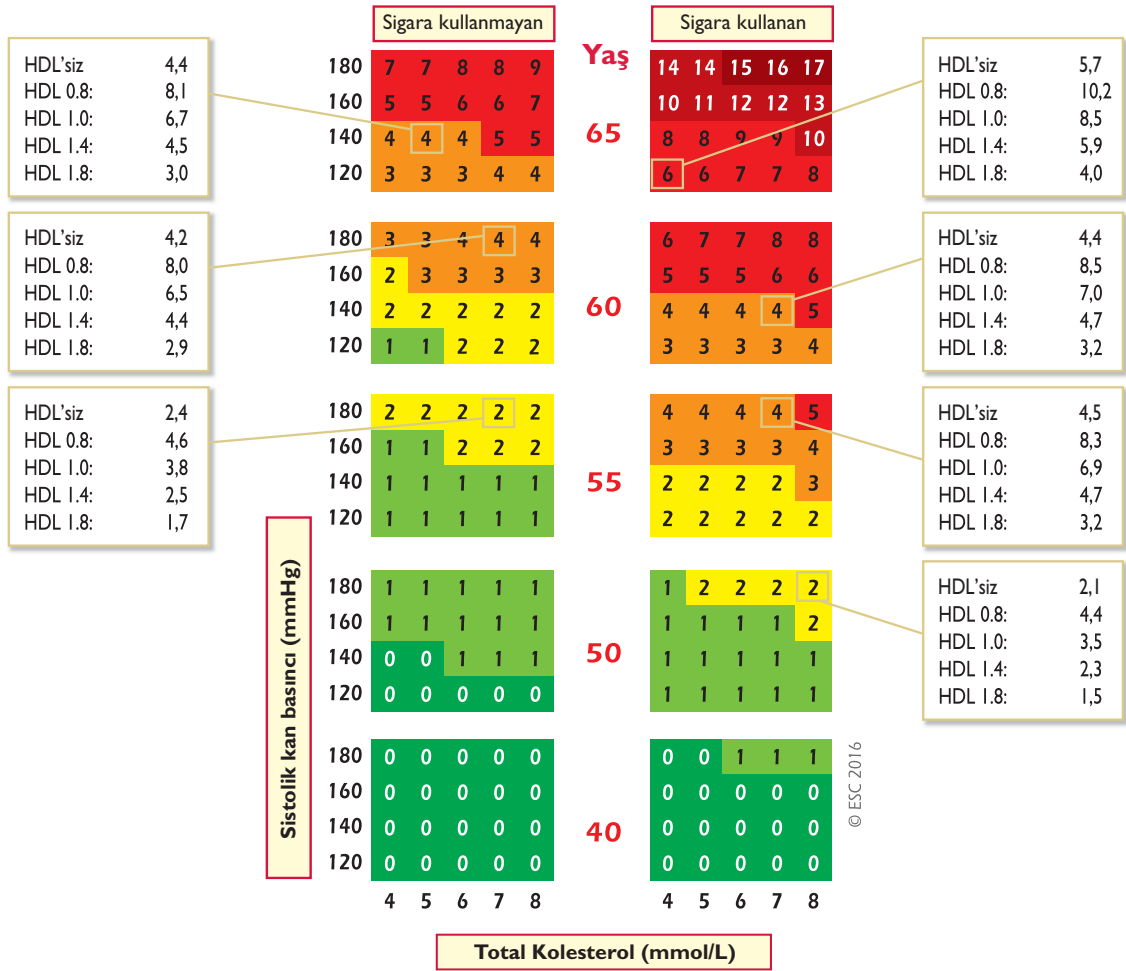
Genelde, HDL-K risk tahminini iyileştirmede orta derecede ancak faydalı bir etkiye sahiptir⁵⁶ fakat bu durum evrensel şekilde geçerli olmayabilir çünkü özellikle nispeten yüksek bir ortalama HDL-K düzeyinin görüldüğü bazı düşük riskli popülasyonlarda HDL-K'nin etkisi görülmeyebilir.⁵⁷

2.1.2 Risk tahmini çizelgeleri nasıl kullanılır?

Avrupa ülkeleri ile ESC kapsamındaki kardiyoloji derneklerinin bulunduğu ülkelere bakıldığında Avusturya, Belçika, Kıbrıs, Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İzlanda, İrlanda, İsrail, İtalya, Lüksemburg, Malta, Hollanda, Norveç, Portekiz, San Marino, Slovenya, İspanya, İsveç, İsviçre ve Birleşik Krallık için düşük risk çizelgeleri değerlendirilmelidir. Her türlü kesme noktası gelişigüzel ve tartışmaya açık olmakla birlikte, bu kılavuzda bir ülkenin "düşük riskli" olarak adlandırıl-

masına ilişkin kesme noktaları yaşa göre ayarlanmış 2012 KVH mortalite oranlarına dayanmaktadır (erkeklerde <225/100.000 ve kadınlarda <175/100.000) (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>).

Diğer tüm ülkeler için yüksek risk çizelgeleri değerlendirilmelidir. Söz konusu ülkelerden bazıları için risk çok yüksektir ve yüksek risk çizelgesinin bu ülkelerdeki riski gerçekte olduğundan düşük düzeyde değerlendirmesi mümkündür. DSÖ 2012 istatistiklerine göre KVH mortalite oranı düşük riskli ülkelere ilişkin kesme noktasının iki katından fazla olan ülkeler vardır (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>): erkekler için $\geq 450/100.000$ ve kadınlar için $\geq 350/100.000$ (Arnavutluk, Cezayir, Ermenistan, Azerbaycan, Belarus, Bulgaristan, Mısır, Gürcistan, Kazakistan, Kırgızistan, Letonya, EYC Makedonya, Moldova, Cumhuriyeti, Rusya Federasyonu, Suriye Arap Birliği, Tacikistan, Türkmenistan, Ukrayna ve Özbekistan). Diğer yüksek riskli ülkeler Bosna Hersek, Hırvatistan, Estonya, Macaristan, Litvanya, Karadağ, Fas, Polonya, Romanya, Sırbistan, Slovakya, Tunus ve Türkiye'dir. Birçok ülkede mortalite ve risk faktörü dağılımlarında zaman eğilimlerine izin verecek şekilde ulusal yeniden



Şekil 6 Kardiyovasküler hastalık riski yüksek popülasyonlardaki kadınlarda yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyi dikkate alınmaksızın risk fonksiyonu. Farklı HDL-K düzeyleri dikkate alındığında elde edilen bunlara karşılık gelen tahmini risk örnekleri de verilmiştir.

Kutu 3 Risk tahmini çizelgeleri nasıl kullanılır?

Bir kişinin 10 yıllık KVH nedenli ölüm riskinin tahmin edilmesi için, kişinin cinsiyeti, sigara içme durumu ve yaşına uygun tablo belirlenir. Tabloda kişinin kan basıncı ve TK değerlerine en yakın olan hücre bulunur. Kişinin yaşı bir sonraki yaş kategorisine yaklaştıkça risk tahminlerinin yukarı doğru ayarlanması gerekir.

Risk başlangıçta tedavi öncesi (biliniyorsa) TK düzeyi ve sistolik kan basıncına göre değerlendirilir. Tedavi ne kadar uzun süreli ve ne kadar etkili ise, riskteki azalma da o kadar fazla olur; ancak bu azalma genellikle başlangıçtaki riskin üçte birinden fazla olmayacaktır. Örneğin, antihipertansif ilaç tedavisi alan ve tedavi öncesi kan basıncı değeri bilinmeyen bir kişi için, toplam KV SCORE riski %6 ise, tedavi öncesi toplam KV riskin muhtemelen %9 olduğu düşünülebilir.

Düşük risk altındaki kişilere düşük riskli durumlarını korumaya yönelik tavsiye verilmelidir. Evrensel kabul gören bir eşik değer bulunmamakla birlikte, tavsiyenin yoğunluğu artan risk doğrultusunda artmalıdır.

Risk azalana kadar belirli bir zaman geçeceği ve randomize kontrollü araştırma bulgularının genelde yarar bakımından daha iyi tahminler sunduğu dikkate alınmak koşuluyla, çizelgeler risk faktörlerini azaltmanın etkilerine ilişkin fikir sahibi olmak için kullanılabilir. Genel olarak, sigara içmeyi bırakanlarda kümülatif risk hızla yarıya inmektedir.

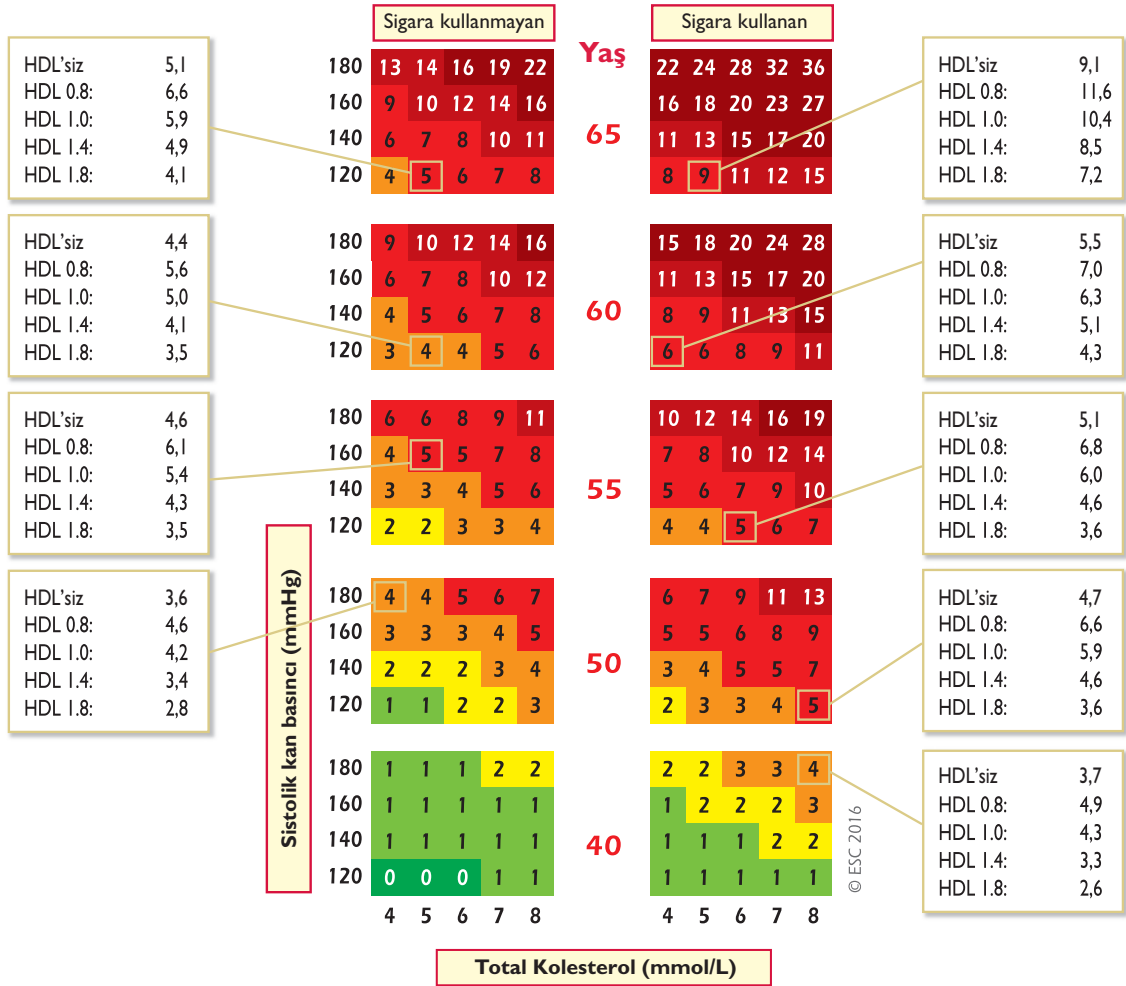
Kutu 4 Niteleyici faktörler

Çizelgeler risk değerlendirmesine ve yönetimine yardımcı olabilir ancak klinisyenin bilgisi ve deneyimi ile hastanın test öncesi KVH olasılığı dikkate alınarak yorumlanmalıdır.

KVH mortalitesinin azaldığı ülkelerde risk gerçekte olduğundan yüksek, mortalitenin arttığı ülkelere ise gerçekte olduğundan düşük düzeyde değerlendirilecektir. Bu durumun üstesinden gelmek için yeniden kalibrasyon yapılmaktadır (www.heartscore.org).

Risk tahminleri kadınlarda erkekler göre daha düşük görünmektedir. Ancak, risk kadınlarda sadece gecikmekte, 60 yaşındaki bir kadına ilişkin risk 50 yaşındaki bir erkeğin riskine benzer olmaktadır. Sonuç olarak KVH nedeniyle ölen kadınların sayısı erkeklerden fazladır.

Mutlak risk düzeyleri düşük olsa dahi, rölatif riskler gençlerde beklenmedik şekilde yüksek olabilir. Rölatif risk çizelgesi (Şekil 4) ve tahmini risk yaşı (Şekil 5) bu tip bireylerin belirlenmesine ve danışma verilmesine yardımcı olabilir.



Şekil 7 Kardiyovasküler hastalık riski yüksek popülasyonlardaki erkeklerde yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyi dikkate alınmaksızın risk fonksiyonu. Farklı HDL-K düzeyleri dikkate alındığında elde edilen bunlara karşılık gelen tahmini risk örnekleri de verilmiştir.

Kutu 5 SCORE risklerini modifiye eden faktörler

Sosyal deprivasyon - birçok KVH nedeninin kaynağıdır.
Sırasıyla vücut kütle indeksi ve bel çevresine göre ölçülen obezite ve santral obezite.
Fiziksel inaktivite.
Yaşamsal yorgunluk dahil fizikososyal stres.
Erken KVH ile ilgili aile öyküsü (erkekler: <55 yaş; kadınlar: <60 yaş)
Otoimmün ve diğer inflamatuvar hastalıklar.
Majör psikiyatrik bozukluklar.
İnsan immün yetersizlik virüsü (HIV) enfeksiyonuna yönelik tedavi.
Atriyal fibrilasyon.
Sol ventrikül hipertrofisi.
Kronik böbrek hastalığı.
Obstrüktif uyku apnesi sendromu.

kalibrasyon işlemlerinin yapıldığı unutulmamalıdır. B tip çizelgeler mevcut risk düzeylerini daha iyi şekilde temsil etmektedir.

Sosyal yoksunluk ve fizikososyal stres, risk artışı için ortam oluşturmaktadır.⁵⁷ Orta düzeyde risk taşıyan kişilerde apolipoprotein B (apoB), lipoprotein(a) (Lp(a)), trigliserit (TGs) veya yüksek duyarlılık C reaktif protein (yd-CRP) yüksekliği ya da albuminüri varlığı gibi metabolik faktörler risk sınıflandırmasının iyileştirilmesini sağlayabilir. KVH riskinin artmasıyla ilişkili birçok başka biyobelirteç vardır ancak bunlardan yalnızca birkaçının değeri biçilebilir yeniden sınıflandırmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Koroner arter kalsiyumu (KAK), ayak bileği-brakial indeks (ABI), nabız dalga hızı veya karotis ultrasonu ile saptanan subklinik aterosklerotik vasküler hasarla ilgili anormal belirteçlerin bulunduğu asemptomatik kişilerde de toplam KV risk SCORE çizelgeleriyle belirlenen riskten yüksek olacaktır. Bu belirteçlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, en iyi yeniden sınıflandırma yeteneğine sahip belirtecin KAK olduğu görülmüştür.⁵⁸⁻⁶⁰

Yeniden sınıflandırma gereken kişiler orta dereceli KV risk grubundaki kişilerdir. Bu nedenle, söz konusu grupta bu belirteç-

Kutu 6 Temel mesajlar

Sağlıklı görünen kişilerde KVH riski sıklıkla birden fazla, birbiriy- le etkileşen risk faktörünün sonucu olarak ortaya çıkar. Bu du- rum, toplam KV risk tahmini ve yönetiminin temelini oluşturur.
Erkeklerde 40 yaşından itibaren kadınlarda ise menopozdan sonra veya 50 yaşından itibaren lipid profili dahil risk faktörü taraması düşünülmelidir.
SCORE gibi bir risk tahmini sistemi mantıklı tedavi kararlarının alınmasına ve yetersiz veya aşırı tedavi uygulamanın önlenme- sine yardımcı olabilir.
Bazı kişilerde risk skorlamasına gerek olmadan KVH bakımından yüksek veya çok yüksek risk olduğu görülür ve bu kişilerde tüm risk faktörlerinin derhal ele alınması gerekir.
Bu durum belgelenmiş KVH, diyabet veya KBH bulunan hastalar için geçerlidir.
Risk tahmini sistemlerinin her biri nispeten eksiktir ve kalifikasyon ifadelerine dikkat edilmesini gerektirir.
Riski etkileyen ek faktörler HeartScore gibi elektronik risk tahmini sistemlerine dahil edilebilir (www.heartscore.org).
Toplam risk yaklaşımı esnekliğe imkan tanır -bir risk faktörüyle mükemmel sonuç alınamıyorsa, riskin diğer faktörlere daha fazla odaklanılarak azaltılması mümkün olabilir.

leri saptamaya yönelik yöntemlerin kullanımı üzerinde durulması gereken bir konudur (sınıf IIa, kanıt düzeyi B). Bu belirteçler de-
ğerlendirilirken toplam KV riski modifiye edici etken olarak kul-
lanılması gereken kesme noktaları Agatston birimiyle >400 KAK
skoru, <0.9 veya >1.40 ABI, 10 m/s aort nabız dalga hızı ve karo-
tis ultrasonunda plak varlığıdır. HDL-K veya apoA1 ile uzun süreli
aile öyküsü gibi bazı faktörlerin de riski azaltması mümkündür.

2.2 Risk düzeyleri

Toplam KV riskin belirlenmesi, süregelen bir sürecin bir bö-
lümünü oluşturur. Yüksek riski tanımlamak için kullanılan kes-
me noktası kısmen gelişigüzel bir değer olup klinik çalışmalarda
yararın belirgin olduğu risk düzeylerine dayanmaktadır. Klinik
uygulamada lokal sağlık hizmeti ve sağlık sigortası sistemleriyle
ilişkili uygulama konuları dikkate alınmalıdır. Yalnızca yüksek riskli
olanların tanımlanıp tedavi edilmesi yeterli değildir, orta dereceli
risk altında olanların da yaşam tarzı değişiklikleri konusunda pro-
fesyonel öneriler almaları gerekir. Hatta, bazı olgularda plazma
lipitlerinin kontrolü için ilaç tedavisine gereksinim duyulacaktır.

Bu kişilerde gerçekçi olarak mümkün olan her türlü önlem
alınmalıdır:

- toplam KV riskin daha fazla yükselmesi önlenmelidir
- KV risk tehlikesine ilişkin farkındalık artırılmalıdır
- risk iletişimi iyileştirmelidir ve
- birincil korunma çabaları desteklenmelidir.

Düşük riskli kişilere bu durumlarını korumaları konusunda
yardımcı olacak önerilerde bulunulmalıdır. Yani, koruyucu önlem-
lerin yoğunluğu hastanın toplam KV riskine göre ayarlanmalıdır.
Risk faktörleriyle “karşı karşıya kalınan zaman dilimi” olduğu
kabul edilen yaş, KV riskinin en güçlü belirleyicisidir. Bu durum,
yüksek riskli ülkelerde sigara içen yaşlı kişilerin çoğunun kan ba-
sıncıları ve lipid düzeyleri tatmin edici düzeylerde olsa dahi ilaç
tedavisi adayı olmaları konusunu gündeme getirmektedir. Yaşlı ki-

şilerde tedavi kararı verilirken klinisyenin klinik takdir kullanması,
ilk aşamada sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı önlemlerine sıkı
sıkıya uyuması önemle önerilir.

Söz konusu hususlar dikkate alınarak aşağıda belirtilen toplam
KV risk düzeyleri belirlenebilir (Tablo 4).

Tablo 4 Risk kategorileri

Çok yüksek risk	Aşağıdakilerden herhangi birinin görüldüğü kişiler: • Klinik olarak veya görüntüleme ile tartış- masız şekilde belgelenmiş kardiyovasküler hastalık (KVH). Belgelenmiş KVH önceden miyokart enfarktüsü (ME), akut koroner sendrom (AKS), koroner revaskülarizasyon [perkütan koroner girişim (PKG), koroner arter baypas greftleme (KABG)] ve diğer arteriyel revaskülarizasyon prosedürleri ile inme, geçici iskemik atak (GIA) ve periferik atardamar hastalığı (PAH) kapsamakta- dır. Görüntüleme ile tartışmasız şekilde belgelenmiş KVH koroner anjiyografi veya karotis ultrasonunda anlamlı plak saptanması gibi klinik olaylarla kuvvetli yatınlık ilişkisi gösterilmiş durumlardır. • Proteinüri gibi organ hasarı veya sigara kullanımı, hipertansiyon ya da dislipidemi gibi majör risk faktörü bulunan DM • Şiddetli kronik böbrek hastalığı (KBH) [glomerüler filtrasyon hızı (GFH) <30 mL/ dk/1.73 m ²]. • SCORE ölçeğine göre hesaplanmış 10 yıllık ölümcül KVH riski ≥%10.
Yüksek risk	Aşağıdakilerin söz konusu olduğu kişiler: • Belirgin şekilde yükselmiş tekli risk faktör- leri, özellikle kolesterol >310 mg/dL (8 mmol/L) (örn. ailevi hiperkolesterolemi) veya KB ≥180/110 mmHg. • Diğer DM'li olanların çoğu (tip 1 diyabetli bazı gençler düşük veya orta riskli olarak de- ğerlendirilebilir). • Orta dereceli KBH (GFH 30-59 mL/dk/1.73 m ²). • SCORE ölçeğine göre hesaplanmış 10 yıllık ölümcül KVH riski ≥%5 ve <%10.
Orta dereceli risk	SCORE ölçeğine göre 10 yıllık ölümcül KVH riski ≥ %1 ve <%5.
Düşük risk	SCORE ölçeğine göre 10 yıllık ölümcül KVH riski <%1.

AKS = akut koroner sendrom; AME = akut miyokart enfarktüsü; KB = kan
basıncı; KBH = kronik böbrek hastalığı; DM = diabetes mellitus; GFH = glome-
rüler filtrasyon hızı; PAH = periferik atardamar hastalığı; SCORE= sistematik
koroner risk tahmini; GIA = geçici iskemik atak.

2.2.1 Girişim stratejilerine dayalı risk

Tablo 5, toplam KV risk ve düşük yoğunluklu lipoprotein ko-
lesterol (LDL-K) düzeyinin bir fonksiyonu olarak girişim stra-
tejilerini göstermektedir. Bu kademeli yaklaşım, birçok meta
analizden ve ayrı RKÇ'lerden elde edilmiş, TK ve LDL-K düzeyle-
rindeki azalmalara yanıt olarak KVH riskinde tutarlı ve kademeli
bir azalma olduğunu gösteren kanıtlara dayalıdır.⁶¹⁻⁷¹ Söz konusu
çalışmalar başlangıçtaki LDL-K düzeyi ne kadar yüksekse riskteki
mutlak azalmanın da o kadar büyük olduğunu ancak rölatif risk
azalmasının başlangıçtaki LDL-K düzeyinden bağımsız olarak sabit
kaldığını gösterme bakımından tutarlıdır. Aynı ilaç tedavisine iliş-
kin tavsiye 6. bölümde yer almaktadır.

Tablo 5 Toplam KV risk ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyinin bir fonksiyonu olarak girişim stratejileri

Toplam KV risk (SCORE) %	LDL-K düzeyi				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 ila <100 mg/dL 1.8 ila <2.6 mmol/L	100 ila <155 mg/dL 2.6 ila <4.0 mmol/L	155 ila <190 mg/dL 4.0 ila <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün
Sınıf/Düzye ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 ila <5	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün
Sınıf/Düzye ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 ila <10 veya yüksek risk	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün	Yaşam tarzı değişikliği ve eşzamanlı ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve eşzamanlı ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve eşzamanlı ilaç tedavisi
Sınıf/Düzye ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 veya çok yüksek risk	Yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisini düşünün ^c	Yaşam tarzı değişikliği ve eşzamanlı ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve eşzamanlı ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve eşzamanlı ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve eşzamanlı ilaç tedavisi
Sınıf/Düzye ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

KV = kardiyovasküler; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; SCORE = Sistemik Koroner Risk Tahmini.

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cMiyokart enfarktüsü geçirmiş kişilerde total kolesterol düzeyinden bağımsız olarak statin tedavisi düşünülmelidir.**Tablo 6** Risk tahmini için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
KVH, diyabet, KBH veya ailevi hiperkolesterolemi kanıtı bulunmayan 40 yaş üzeri asemptomatik yetişkinler için toplam risk tahmini yapılırken SCORE gibi bir risk tahmini sistemi kullanılması önerilir.	I	C
Yüksek ve çok yüksek risk altındaki kişiler belgelenmiş KVH, diabetes mellitus, orta ila şiddetli böbrek hastalığı, çok yüksek düzeyde bireysel risk faktörleri, ailevi hiperkolesterolemi veya yüksek bir SCORE riski doğrultusunda belirlenebilir ve bu kişiler tüm risk faktörleri için yoğun tavsiye bakımından yüksek önceliği oluşturur.	I	C

KVH = kardiyovasküler hastalık; SCORE = Sistemik Koroner Risk Tahmini.

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.

3. Laboratuvar lipit ve apolipoprotein parametrelerinin değerlendirilmesi

KVH ile ilgili klinik tablo görülen kişilerde, KVH risk artışıyla ilişkili klinik durumlarda ve risk faktörü taramasının gerekli olduğu her koşulda daima dislipidemi taraması için endikasyon vardır. Birçok klinik durumda, dislipidemi KVH gelişmesine ilişkin riske katkıda bulunabilir. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve psoriasis gibi otoimmün kronik inflamatuvar hastalıklar da artmış bir KVH riskiyle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca kadınlarda gebelik sırasında diyabet veya hipertansiyon, erkeklerde ise erektil disfonksiyon da risk göstergesidir. KBH tanılı hastalarda da KVH olaylarına ilişkin risk daha yüksektir ve bu hastalar dislipidemiler bakımından taramadan geçmelidir. Özellikle erken başlangıçlı KVH ile ilişkili en sık görülen monogenik bozukluk olan ailevi hiperkolesterolemi de dahil olmak üzere ağır bir lipoprotein bozukluğunun varlığına işaret edebildiklerinden ksantomlar, ksantelazmalar ve prematüre (<45 yaş) arkus kornea gibi kalıtsal dislipidemilerin klinik belirtileri de araştırılmalıdır. Antiretroviral

tedaviler de ateroskleroz sürecinin hızlanmasıyla ilişkili olabilir. Periferik atardamar hastalığı (PAH), karotis intima-media kalınlığında (KİMK) artış veya karotis plaklarının varlığında da dislipidemi taraması gereklidir.

Kırk yaş ve üstü erkekler ile 50 yaş ve üstü veya postmenopozal kadınlarda, özellikle diğer risk faktörlerinin varlığında lipit profilini de içeren risk faktörü taraması düşünülebilir (bkz. bölüm 2.2). Şiddetli dislipidemi bulunan hastaların çocuklarında da tarama endikasyonu vardır ve bu çocuklar hastalıktan etkilenmişlerse, uzmanlaşmış kliniklerde izlenmeleri gerekmektedir. Benzer şekilde, erken başlangıçlı KVH görülen hastaların aile üyelerinde de önemli lipoprotein bozuklukları için tarama yapılması önerilir (bkz. bölüm 10) (Tablo 7).

Tablo 7 Kardiyovasküler hastalık riski tahmininde lipit analizleri için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
TK, toplam KV risk tahmininde SCORE sistemi vasıtasıyla kullanılır.	I	C
LDL-K'nin tarama, risk tahmini, tanı ve tedavi için birincil lipit analizi olarak kullanılması önerilir. HDL-K güçlü bir bağımsız risk faktörüdür ve HeartScore'da kullanılması önerilir.	I	C
TG risk bakımından ek bilgi sağlar ve risk tahmininde endikedir.	I	C
HDL-dışı kolesterol güçlü bir bağımsız risk faktörüdür ve özellikle TG değeri yüksek kişilerde bir risk belirteci olarak düşünülmelidir.	I	C
ApoB özellikle TG değeri yüksek kişilerde mümkün olduğunda alternatif bir risk belirteci olarak düşünülmelidir.	Ila	C
Lp(a) yüksek riskli seçili olgularda, erken KVH ile ilgili aile öyküsü bulunan hastalarda ve sınır risk saptananların yeniden sınıflandırılmasında düşünülmelidir.	Ila	C
ApoB/apoA1 oranı risk tahmini için alternatif bir analiz olarak düşünülebilir.	Ilb	C
HDL-dışı kolesterol/HDL-K oranı bir alternatif olarak düşünülebilir ancak HeartScore kapsamında kullanılan HDL-K daha iyi bir risk tahmini sağlar.	Ilb	C

Apo = apolipoprotein; KBH = kronik böbrek hastalığı; KVH = kardiyovasküler hastalık; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; Lp = lipoprotein; SCORE = Sistemik Koroner Risk Tahmini; TK = total kolesterol; TG = trigliseritler.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

Başlangıçtaki lipit değerlendirmesi için önerilen analizler TK, TG'ler, HDL-K ve TG'ler yüksek (>400 mg/dL veya >4.5 mmol/L) olmadığı takdirde Friedewald formülüyle veya doğrudan bir yöntemle hesaplanan LDL-K ile HDL-dışı kolesteroldür. Mümkün olduğunda apoB HDL-dışı kolesterolün alternatifi olabilir. Değerlendirilebilecek ilave plazma lipit analizleri Lp(a), apoB:apoA1 oranı ve HDL-dışı kolesterol:HDL-K oranıdır (Tablo 7 ve 8).

Tablo 8 Tedavi öncesinde dislipidemi karakterizasyonu için lipit analizlerine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Birincil lipit analizi olarak mutlaka LDL-K kullanılmalıdır.	I	C
HDL-K'nin tedaviden önce analiz edilmesi önerilir.	I	C
TG risk hakkında ek bilgi sunar ve tanı ile tedavi seçiminde endikedir.	I	C
Özellikle TG değeri yüksek olanlarda, HDL-dışı kolesterolün hesaplanması önerilir.	I	C
Mümkün olduğunda apoB, HDL-dışı kolesterolün alternatifi olabilir.	Ila	C
Lp(a) yüksek riskli seçili olgularda, sınır risk saptananların yeniden sınıflandırılmasında ve erken KVH ile ilgili aile öyküsü bulunan kişilerde önerilmelidir (bkz. Kutu 7).	Ila	C
TK düşünülebilir ancak tedavi başlatılmadan önce dislipidemi karakterizasyonu için genellikle yeterli değildir.	Ilb	C

Apo = apolipoprotein; KVH = kardiyovasküler hastalık; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoproteinler kolesterol; Lp = lipoprotein; TK = total kolesterol; TG = trigliseritler.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

HDL-K ve LDL-K analizine ilişkin doğrudan yöntemler günümüzde yaygın olarak kullanılan ve lipit düzeyleri normal olan hastalarda güvenilir sonuç veren yöntemlerdir.⁷² Ancak, hipertrigliseridemi (HTG) durumunda bu yöntemlerin güvenilir olmadığı, ticari olarak sunulan yöntemlerle farklı sonuçlar alındığı ve varyasyonlar olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, bu tip koşullar altında doğrudan yöntemlerle elde edilen sonuçların gerçek LDL-K veya HDL-K düzeylerinden yüksek ya da düşük olma ihtimali vardır. HDL-dışı kolesterol kullanımı bu sorunlardan bazılarının üstesinden gelebilir ancak bu da yine HDL-K analizinin doğruluğuna bağlıdır. HDL-dışı kolesterolün bir alternatifi de apoB analizi olabilir. Küçük varyasyonlar dışında doğru sonuçlar alınan apoB analizi mümkün olduğu koşullarda bir alternatif olarak önerilmektedir. Kuru kimya yöntemlerinin kullanıldığı hasta başı testi de mevcuttur. Bu yöntemler ham bir tahmin sunabilir ancak sonuç iyi bilinen sertifikalı bir laboratuvarla doğrulanmalıdır.

3.1 Aç karnına mı tok karnına mı?

Geleneksel olarak lipit analizi için alınan kan örnekleri aç karnına alınmaktadır. Yakın zamanda gösterildiği üzere, aç karnına ve tok karnına alınan örnekler TK, LDL-K ve HDL-K bakımından benzer sonuçlar vermektedir. TG'ler yiyeceklerden etkilenmekte, son öğünün içeriğine ve zamanına bağlı olarak plazma düzeyinin ortalama ~27 mg/dL (0.3 mmol/L) daha yüksek olmasıyla sonuçlanmaktadır. Risk tahmini için tokluk düzeyleri açlık düzeylerine benzer bir öngörü kuvvetine sahiptir; tarama amacıyla ve genel risk tahmini belirlenirken tokluk lipit düzeyleri kullanılabilir.⁷³⁻⁷⁶ Ancak, yapılan bir çalışmada diyabet hastalarında tok karnına alınan örneklerin ~23 mg/dL (0.6 mmol/L) daha düşük LDL-K sonuçları verdiği gösterildiği için, diyabet hastalarında ris-

kin gerçekte olduğundan düşük değerlendirilebileceği vurgulanmalıdır.⁷⁷ Ciddi dislipidemilerin daha iyi karakterize edilmesi ve HTG bulunan hastaların takibi için aç karnına alınan örneklerin değerlendirilmesi önerilmektedir.

3.2 Bireye özgü değişkenlik

Plazma lipitlerinde bireye özgü hatırı sayılır değişkenlikler olabilmektedir. Özellikle HTG bulunanlarda TK için %5-10, TG'ler için >%20 bireye özgü değişkenlik bildirilmiştir. Bu değişkenlikler kısmen analiz yönteminden kaynaklanmasına rağmen diyet, fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler ve mevsimsel değişikliklerle de ilişkilidir. Kış mevsiminde TK ve HDL-K daha yüksek düzeylere çıkmaktadır.⁷⁸

3.3 Lipit ve lipoprotein analizleri

Bu bölüm boyunca, risk tahmini sistemlerinin çoğunda ve ilaç çalışmalarının hemen hemen hepsinde TK ve LDL-K düzeylerinin esas alındığı dikkat edilmelidir. Apo B, HDL-dışı kolesterol ve bazı oranlar dahil diğer lipit parametrelerinin kullanılması klinik yarar açısından mantıklı gibi gözükmekle birlikte, büyük ölçüde post hoc analizlere dayanmaktadır. HDL-dışı kolesterol yakın zamanda QRISK2 risk hesaplayıcısının kullanıldığı NICE gibi lokal kılavuzlarda önerilmiştir.^{79,80} Alternatif analizlerin rolü aydınlatılana dek TK, LDL-K ve HDL-K gibi geleneksel ölçütlerin kullanımı geçerlidir ve pek çok kanıta dayalı bir temele de sahiptir. Üstelik birçok klinik çalışma, tüm makul kuşkuşların ötesinde, en azından yüksek riskli kişilerde TK veya LDL-K'yi düşürmenin KV olaylar ile mortalitede istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı bir azalmayla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, TK ve LDL-K bu kılavuzlarda önerilen birincil hedefler olmayı sürdürmektedir. HDL-dışı kolesterol ile apoB ise çeşitli nedenlerden ötürü ikincil hedefler olarak önerilmektedir. TG düzeyleri yüksek kişilerde TG'den zengin lipoproteinlerin neden olduğu fazladan risk de dikkate alınmaktadır. Ayrıca, HDL-K ve LDL-K ile ilgili doğrudan yöntemlere ilişkin bazı metodolojik sorunların azaltılması da mümkündür.

3.3.1 Total kolesterol

SCORE sistemi aracılığıyla toplam KV risk tahmin için TK'nin kullanılması önerilmektedir. Ancak TK bireysel değerlendirmede yanıltıcı olabilir. Bu durum, özellikle HDL-K düzeyleri sıklıkla yüksek olan kadınlar ve HDL-K düzeyleri düşük olan diyabetli kişiler ya da TG düzeyi yüksek olanlar için geçerlidir. Yeterli bir risk değerlendirmesi için en azından HDL-K ve LDL-K analizi yapılmalıdır. Ailevi hiperlipidemi (AH dahil) tanılı hastalarda veya TK > 290 mg/dL (>7.5 mmol/L) olanlarda toplam risk değerlendirmesinin gerekli olmadığı unutulmamalıdır. Bu hastalar her zaman yüksek riskli olup özel ilgi gerektirmektedir.

3.3.2 Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Klinik çalışmaların çoğunda LDL-K, Friedewald formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Friedewald formülü mmol/L olarak: $LDL-K = TK - HDL-K - (TG/2.2)$; mg/dL olarak: $LDL-K = TK - HDL-K - (TG/5)$ şeklindedir. LDL-K'nin hesaplanmasında bazı varsayımlar göz önüne alınır:

- Formülde TK, TG'ler ve HDL-K'nin üç ayrı analizinin kullanılması gerektiğinden yöntemle bağlı hatalar fazla olabilir.
- Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) için kolesterol: TG oranının sabit olduğu varsayılır. Yüksek TG değerleri varlığında (>400 mg/dL veya ≥ 4.5 mmol/L) bu formül kullanılamaz.
- Kanın tok karnına alındığı durumlarda Friedewald formülü güvenilir olmayabilir. Bu koşullar altında HDL- dışı kolesterol belirlenebilir.

Tüm sınırlılıklarına rağmen, hesaplanmış LDL-K değeri yaygın olarak kullanılmaktadır. LDL-K çok düşük olduğunda veya TG'leri yüksek olan hastalarda Friedewald formülüyle LDL-K değeri gerçekte olduğundan düşük bulunabilir, negatif değerler dahi alınabilir. LDL-K belirlemeye yönelik doğrudan yöntemler mevcuttur ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle, hesaplanmış ve doğrudan ölçülmüş LDL-K değerlerinin birbiriyle uyumlu olduğu görülmektedir.⁸¹ Doğrudan yöntemlerde Friedewald formülünün birçok sınırlılığının üstesinden gelinebilir. Bununla birlikte, HTG bulunan hastalarda doğrudan yöntemlerin güvenilir olmadığı ve dikkatle kullanılması gerektiği saptanmıştır⁷²; ayrıca, bu yöntemler çok düşük LDL-K değerlerinin gerçekte olduğundan düşük ölçülmesine yol açabilir. Bu gibi koşullarda alternatif olarak HDL-dışı kolesterol veya apoB kullanımı düşünülmelidir.

3.3.3 Yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı kolesterol

HDL-dışı kolesterol plazmadaki aterojenik lipoproteinlerin [VLDL, VLDL kalıntıları, orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), LDL, Lp(a)] toplam miktarına ilişkin bir tahmin olarak kullanılmakta ve apoB düzeyleriyle iyi uyum sergilemektedir. HDL-dışı kolesterol, TK'den HDL-K'nin çıkartılmasıyla kolayca hesaplanabilir. Yakın zamanda hazırlanan bazı kılavuzlarda HDL-dışı kolesterol LDL-K'den daha iyi bir risk göstergesi olarak önerilmektedir.⁸²

Bu değişkenlerin risk algoritmalarında karşılaştırıldığı birçok analiz yayınlanmış olmakla birlikte, veriler nihai sonuç niteliğinde değildir. Bazı bildirimlerde HDL-dışı kolesterol üstün iken, diğerlerinde LDL-K ile HDL-dışı kolesterolün benzer bilgiler sağladığı belirtilmiştir.⁸³⁻⁸⁵

HDL-dışı kolesterolün kuvvetli öngörücü güce sahip olduğu gösterilmiştir ve randomize çalışmalara ilişkin bilimsel genel bilgiler daha zayıf olduğu halde, belirli durumlarda LDL-K yerine HDL dışı kolesterol kullanımı bakımından bazı uygulama sorunları söz konusudur. HDL-dışı kolesterol hesaplaması basit bir parametre olup, ilave analizler gerektirmemektedir. HTG bulunan kişilerde ve LDL-K değeri çok düşük olanlarda Friedewald formülü ve doğrudan LDL-K tahminleri ile ilgili sınırlılıklar söz konusudur. HDL-dışı kolesterol aterojenik TG'den zengin lipoproteinleri (VLDL, IDL ve kalıntılar) içermektedir ve genom düzeyindeki ilişki çalışmalarında (GWAS) elde edilen bilgiler ile TG'lerin ve kalıntı partiküllerin aterogenez için nedensel faktör olduğunu destekleyen Mendel randomizasyonu^{76,86-89} dikkate alındığında bu durum son derece önemlidir.

Tüm çalışmalarda LDL-K kullanıldığı için, biz de birincil tedavi hedefi olarak bu yaklaşımı önermekteyiz. Bununla birlikte, LDL-K hedefine ulaşıldığında HDL-dışı kolesterol de ikincil bir hedef olarak kullanılmalıdır. HDL-dışı kolesterol hedefleri LDL-K hedefine 30 mg/dL (0.8 mmol/L) eklenerek kolayca hesaplanabilir.

3.3.4 Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Düşük HDL-K'nin kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir ve HDL-K, HeartScore dahil mevcut risk tahmini araçlarının çoğuna dahil edilmiştir. Çok yüksek HDL-K düzeylerinin ateroskleroza karşı korunmaya ilişkili olduğu tutarlı şekilde saptanmamıştır.⁹⁰ Epidemiyolojik veriler doğrultusunda, risk artışıyla ilişkilendirilen HDL-K düzeyleri erkeklerde <40 mg/dL (1.0 mmol/L), kadınlarda <48 mg/dL (1.2 mmol/L) şeklindedir. KVH'ye karşı korunma için HDL-K'nin nedensellik rolü birçok çalışmada Mendel randomizasyonu kullanılarak sorgulanmıştır.^{87,89,91,92} Yakın zamanda yapılan çalışmalar HDL'nin aterogenezde karmaşık bir rol oynadığını ve disfonksiyonel HDL varlığının

ateroskleroz gelişimi bakımından HDL-K düzeyine kıyasla daha önemli olabileceğini ileri sürmektedir.⁹³⁻⁹⁵ Mevcut tاینlerin çoğu yüksek kalitelidir ancak kullanılan yöntemin mevcut referans yöntemler karşısında değerlendirilmiş ve uluslararası kalite programlarında kontrol edilmiş olması gerekmektedir. HTG'nin doğrudan HDL-K tاینleriyle etkileşebileceği de dikkate alınmalıdır.⁷²

3.3.5 Trigliseritler

TG'ler, doğru sonuç veren enzimatik tekniklerle belirlenmektedir. Hipertrigliseridemi hastalarında yanlışlıkla çok yüksek TG değerleri şeklinde olmak üzere nadiren hatalı sonuç elde edildiği görülmektedir.

Yüksek TG düzeyleri sıklıkla düşük HDL-K ve yüksek düzeylerde küçük yoğun LDL partikülleriyle ilişkilidir. Birçok meta analizde, TG'lerin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{96,97} Ayrıca, yakın zamanda elde edilen genetik veriler de yüksek TG düzeylerinin KV hastalığının doğrudan nedenlerinden biri olduğunu desteklemektedir.^{76,88}

Yakın zamanda yapılan çalışmalar tok karnına elde edilen TG değerlerinin risk artışıyla ilişkili kalıntı lipoproteinler hakkında bilgi sunabileceğini ileri sürmektedir.^{76,86,98,99} Genel tarama ve risk değerlendirmesi için tok karnına elde edilen TG'ler kullanılabilir.

3.3.6 Apolipoproteinler

Teknik bakış açısından apoB ve apoA1 belirlemenin avantajları vardır. Konvansiyonel otoanalizatörlerde kolayca uygulanabilen gelişmiş immünokimyasal yöntemler mevcuttur. Analizin performansı iyidir ve analiz aç kalmayı gerektirmediği gibi orta derecede yüksek TG düzeylerine karşı duyarlı da değildir.

Apolipoprotein B. ApoB, aterojenik lipoprotein ailelerinin (VLDL, IDL ve LDL) majör lipoproteinidir. ApoB bu partiküllerin plazmadaki sayısına ilişkin iyi bir tahmin sunar. Küçük yoğun LDL konsantrasyonlarının artmış olduğu olgularda bu durum özellikle önemli olabilir. Birçok prospektif çalışmada apoB'nin risk öngörüsü açısından LDL-K ile HDL-dışı kolesterole eşit olduğu gösterilmiştir. ApoB klinik çalışmalarda henüz birincil tedavi hedefi olarak değerlendirilmemiştir ancak klinik çalışmalara ilişkin birçok post hoc analiz apoB'nin yalnızca bir risk belirteci olmakla kalmayıp, aynı zamanda bir tedavi hedefi olabileceğini ileri sürmektedir.¹⁰⁰ ApoB'nin başlıca dezavantajları global riski hesaplama algoritmalarına dahil edilmemiş ve kontrollü çalışmalarda önceden bir tanımlanmış tedavi hedefi olarak değerlendirilmemiş olmasıdır. Yakın zamanda bir meta analizden elde edilen veriler^{83,90} apoB'nin HDL-dışı kolesterol veya geleneksel lipit oranları ötesinde bir yarar sunmadığına işaret etmektedir.¹⁰¹ Benzer şekilde, Diyabette Fenofibrat Girişimi ve Olayları Azaltma Çalışmasında (FIELD) yer alan diyabet hastalarında apoB geleneksel lipit belirteçlerinin ötesinde bir yarar sağlamamıştır.¹⁰² Öte yandan; LDL-K, HDL-dışı kolesterol ve apoB ile ilgili bir meta analizde apoB'nin KV risk bakımından üstün bir belirteç olduğu belirtilmiştir.¹⁰³ ApoB, HDL-dışı kolesterol için önerildiği gibi, apoB analizinin mümkün olduğu durumlarda ikincil bir hedef olarak kullanılabilir.

Apolipoprotein A1. ApoA1, HDL'nin majör proteini olup tahmini HDL-K konsantrasyonu hakkında iyi bir fikir verir. Ancak, her bir HDL partikülü bir ila beş kadar apoA1 molekülü taşıyabilir. Erkeklerde <120 mg/dL ve kadınlarda <140 mg/dL plazma apoA1 düzeyleri, yaklaşık olarak HDL-K için düşük olduğu düşünülen düzeylere tekabül etmektedir.

Apolipoprotein B:apolipoprotein A1 oranı, total kolesterol: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein-dışı kolesterol: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı. Aterojenik lipoproteinler ve HDL-K veya apoA1

arasındaki oranlar (TK:HDL-K, HDL-dışı kolesterol:HDL-K ve apo B:apo A1) risk tahmini açısından yararlı olmakla birlikte, tanı için ve tedavi hedefleri olarak yararlı değildir. Oran bileşenleri ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Apolipoprotein CIII. ApoCIII potansiyel öneme sahip yeni bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ ApoCIII, TG metabolizmasının temel düzenleyicilerinden biridir ve plazma apoCIII düzeylerinin yüksek olması plazma VLDL ve plazma TG düzeylerinin yüksek olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, düşük TG'ler ile ilişkili fonksiyon kaybı mutasyonları KVH riskin de azalmasıyla ilişkili bulunmuştur.^{106,107} ApoCIII henüz araştırma aşamasında olan yeni bir potansiyel terapötik hedef olarak tanımlanmıştır ancak klinik uygulamada bir rolü olup olmadığı henüz bilinmemekte ve rutin olarak ölçümü teşvik edilmemektedir.¹⁰⁸

3.3.7 Lipoprotein(a)

Lp(a) birçok çalışmada ilave bir bağımsız risk belirteci olarak saptanmış; genetik veriler de Lp(a)'nın aterosklerotik vasküler hastalığın ve aort stenozunun patofizyolojisinde nedensel rol oynadığını göstermiştir.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Lp(a), LDL ile ortak özelliklere sahip olmasına rağmen, apolipoprotein(a) [apo(a)] olarak adlandırılan ve yapısal açıdan plazminojen ile homolog olan özgün bir protein içermektedir. Plazmadaki Lp(a) düzeyi büyük ölçüde genetik olarak belirlenmektedir. Lp(a)'nın belirlenmesi için birçok yöntem mevcut olmasına rağmen, analizlerin standart hale getirilmesi gerekmektedir.¹¹² Lp(a) ölçümü özellikle zaman içinde stabil kalan bir parametredir. Plazma Lp(a) ölçümü genel popülasyonda risk taraması için önerilmemektedir; ancak, KVH riski yüksek veya erken başlangıçlı aterosklerotik hastalıkla ilgili aile öyküsü kuvvetli olanlarda Lp(a) ölçümü sistematik olarak değerlendirilmelidir (Kutu 7).¹⁰⁹ Lp(a) değeri 80. yüzdelik dilimden yüksek olduğunda (50 mg/dL) riskin anlamlı olduğu kabul edilmektedir.¹⁰⁹ Lp(a)'nın risk değerlendirmesine dahil edilmesinin doğru bir yeniden sınıflandırma sağladığı gösterilmiştir^{113,114} ve yüksek ile orta risk arasındaki sınırdaki hastalar için değerlendirilmesi uygundur.

Kutu 7 Lipoprotein(a) taramasının düşünülmesi gereken kişiler

Aşağıdakilerin bulunduğu kişiler:

- Erken KVH
- Ailevi hiperkolesterolemi
- Erken KVH ve/veya Lp(a) yüksekliğine ilişkin aile öyküsü.
- Optimal lipit düşürücü tedaviye rağmen tekrarlayıcı KVH.
- SCORE sistemin göre $\geq 5\%$ düzeyinde 10 yıllık ölümcül KVH riski.

Geliştirilen lipit düşürücü birçok ilacın Lp(a) azaltımı sağladığı görülmüştür. Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri ve nikotinik asit Lp(a) değerini ~ 30 oranında azaltmaktadır.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Lp(a)'yı hedeflemenin KVH olayları üzerine etkisi gösterilmemiştir. Lp(a) genini hedef alana anti-sense ilaçları bu proteinin dolaşımdaki düzeyini $\sim 80\%$ 'e varan oranda azaltmaktadır. LDL-K dahil modifiye edilebilir risk faktörlerine yönelik yoğunlaştırılmış tedavi Lp(a) düzeyi yüksek olan hastalar için makul bir seçenektir.

3.3.8 Lipoprotein partikül büyüklüğü

Lipoproteinler heterojendir ve kanıtlar LDL ile HDL alt sınıflarının KVH riski tahmin etmeye farklı şekilde katkıda bulunabi-

leceğini düşündürmektedir.¹¹⁸ Bununla birlikte, alt sınıfların ateroskleroz ile nedensel ilişkisi açık değildir. Küçük yoğun LDL'nin belirlenmesi yeni bir risk faktörü olarak düşünülebilir ve gelecekte kullanılabilir ancak henüz risk tahmini için önerilen bir parametre değildir.¹¹⁹

3.3.9 Genotipleme

KVH ile ilişkilendirilen birçok gen vardır. Koroner kalp hastalığının yanı sıra ilişkili biyobelirteçler ve risk faktörleri için genom düzeyinde büyük çalışmalar yayınlanmıştır. Günümüzde, bilinen risk lokusları riskin yalnızca küçük bir bölümüyle ilişkili olduğundan, risk tahmini için genotipleme kullanımı önerilmemektedir.¹²⁰ Spesifik genetik hiperlipidemilerin tanısı için apolipoprotein E (apoE) ve AH ile ilişkili genlere [düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörleri (LDLR'ler), apoB ve PCSK9] yönelik genotipleme düşünülmelidir. AH'de genetik tanı aile taraması ile LDL-K değeri sınırdan olan kişilerde tanıyı belirlemenin yanı sıra hastanın tedaviye uyumunu iyileştirmek için de önemlidir.¹²¹

ApoE'nin üç izoformu (apoE2, apoE3 ve apoE4) vardır. ApoE genotipleme birincil olarak disbetalipoproteinemi (apoE2 homozigotluğu) tanısında kullanılmakta olup, ciddi kombine hiperlipidemi olgularında da endikedir. Yaygın polimorfizmler ve lipoproteinler hakkındaki bilgiler arttıkça, ailevi hiperlipidemilerin poligenik arka planı da önem kazanmaktadır.^{67,122}

Tablo 7'de KVH riskinin tahminine yönelik lipit analizleriyle ilgili öneriler, Tablo 8'de tedavi öncesinde dislipidemilerin karakterizasyonuna ilişkin lipit analizleriyle ilgili öneriler, Tablo 9'da ise KVH'nin önlenmesine yönelik tedavi hedefleri olarak lipit analizlerinin kullanımına ilişkin öneriler liste halinde sunulmuştur.

Tablo 9 Kardiyovasküler hastalıktan korunmada tedavi hedefleri olarak lipit analizlerine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Birincil tedavi hedefi olarak LDL-K önerilir.	I	A	64,68
Diğer analizler yapılmıyorsa tedavide TK tedavi hedefi olarak düşünülebilir.	IIa	A	64,123
HDL-dışı kolesterol, ikincil bir tedavi hedefi olarak düşünülmelidir.	IIa	B	103
ApoB değerlendirilmesi mümkün olduğunda ikincil tedavi hedefi olarak düşünülmelidir.	IIa	B	103,124
HDL-K, tedavi hedefi olması önerilmemektedir.	III	A	92,93
ApoB/apoA1 ve HDL-dışı kolesterol/HDL-K tedavi hedefleri olarak önerilmemektedir.	III	B	103

Apo = apolipoprotein; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; TK = total kolesterol.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

4. Tedavi hedefleri

Dislipidemilerin tedavisine ilişkin 2011 EAS/ESC kılavuzu¹²⁵ ve yetişkinlerde aterosklerotik KV riski azaltmak için kan kolesterol düzeyine yönelik tedaviyle ilgili Amerikan Kalp Derneği/Amerikan Kardiyoloji Derneği (AHA/ACC) kılavuzu⁷¹ KVH'nin önlenmesi için LDL-K düzeyini düşürmenin değerini önemle vurgulamıştır. LDL-K azaltımı elde etmek için önerilen yaklaşımlar ise farklıdır. Dislipidemilere ilişkin 2016 EAS/ESC güncellenmiş kılavuzu oluşturmakla görevlendirilen görev grubu bu konuyu derinlemesine incelemiştir. ABD uzman panelinin kendini RKÇ bulgularından elde edilen basit, katı kanıt kaynaklarıyla sınırladığı anlaşılmıştır. Buna rağmen, yüksek riskli kişilerde başlangıç LDL-K düzeyine bakılmaksızın yüksek doz statin kullanmaya ilişkin AHA/ACC önerisini destekleyen bir RKÇ bulunmadığı belirlenmiştir. Avrupa Görev Grubu KV korunma ile ilgili mevcut bilgilerin yalnızca RKÇ bulgularıyla sınırlanmasının KVH'nin önlenmesine yönelik potansiyelden yararlanma imkanını azaltacağı sonucuna varmıştır. KVH'nin nedenleri ve önlenme potansiyeli ile ilgili bilgilerin artmasına katkıda bulunacak yöntem birçok farklı yaklaşımla (temel bilimsel bilgiler, klinik gözlemler, genetik, epidemiyoloji, RKÇ'ler vb.) elde edilen sonuçların uyumunun değerlendirilmesidir. Görev grubu kanıt kaynaklarının bazılarına ilişkin sınırlılıkların farkındadır ve RKÇ'lerin farklı LDL-K hedeflerini sistematik olarak incelemeyeceğini kabul etmekle birlikte kanıtların bütününe bakmanın uygun olduğu kanaatindedir. LDL-K azaltımı ile risk azaltımı arasındaki ilişkinin sürekli doğası dikkate alındığında, görev grubu herhangi bir LDL-K hedefinin seçilmesinin tartışmaya açık olabileceğini kabul etmektedir. LDL-K'nin düşürülmesiyle KVH'deki doza bağlı azalmayı doğrulayan sistematik incelemelerde elde edilen bulgular özellikle dikkate alınmıştır; LDL-K azalması ne kadar fazlaysa, KV riskteki azalma da o kadar fazladır.^{65,66} LDL-K azalmasıyla ilişkili yararlar statin tedavisine özgü yararlar değildir.⁶³ LDL-K için yararın durduğu veya zararın ortaya çıktığı herhangi bir alt düzey belirlenmemiştir.

Diyet ve ilaç tedavilerine LDL-K yanıtı bakımından bireye özgü önemli ölçüde değişkenlik söz konusudur⁶¹ ve bu durum, geleneksel olarak yönetimde hastaya özgü bir yaklaşımı desteklemektedir. Toplam KV risk azalması hastaya göre uyarlanmalıdır ve hedefler belirlendiği takdirde bu yaklaşımın daha da spesifik olması mümkündür. Hedeflerin kullanılması hasta-doktor iletişimine de yardımcı olabilir. Hedefli bir yaklaşımının tedaviye uyumu kolaylaştırabileceği düşünülmekle birlikte, üzerinde fikir birliğine varılan bu görüş henüz test edilmemiştir. Tüm bu nedenlerden ötürü, Avrupa Görev Grubu lipit yönetiminde hedefli bir yaklaşımın benimsenmesinden ve toplam KV risk düzeyine göre uyarlanan tedavi hedeflerinin belirlenmesinden yanadır. Ayrıca LDL-K'nin önceki EAS/ESC kılavuzlarında belirlenen hedeflerin ötesinde azaltılmasının daha az sayıda KVH olayıyla ilişkili olduğunu düşündüren kanıtlar da vardır.¹²⁶ Bu nedenle, LDL-K değerinin en azından çok yüksek KV risk taşıyan hastalarda mümkün olduğu kadar düşürülmesi uygun görünmektedir.

Kapsamlı bir KV risk azaltma stratejisinin parçası olan lipit hedefleri Tablo 10'da özetlenmiştir. Lipit dışı hedefler ile ilgili gerekçe 2016 ESC Ortak Korunma kılavuzunda yer almaktadır.⁴⁸⁵

Tablo 10 Kardiyovasküler hastalığın önlenmesinde tedavinin hedefleri ve amaçları

Sigara kullanımı	Hiçbir şekilde tütüne maruz kalınmamalıdır.
Beslenme	Tam tahıllı ürün, sebze, meyve ve balık ağırlıklı, doymuş yağ oranı düşük olacak şekilde sağlıklı beslenme.
Fiziksel aktivite	Haftada 2.5-5 saat veya çoğu gün 30-60 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite.
Vücut ağırlığı	VKİ 20-25 kg/m ² , bel çevresi <94 cm (erkekler) ve <80 cm (kadınlar).
Kan basıncı	<140/90 mmHg ^a
Lipitler	Çok yüksek risk: LDL-K <70 mg/dL (1.8 mmol/L) veya başlangıç değeri 70 ile 135 mg/dL (1.8 ile 3.5 mmol/L) aralığında ise en az %50 azalma.
LDL-K birincil hedeftir^b	Yüksek risk: LDL-K <100 mg/dL (2.6 mmol/L) veya başlangıç değeri 100 ile 200 mg/dL (2.6 ile 5.2 mmol/L) aralığında ise en az %50 azalma.
	Düşük ila orta risk: LDL-K <115 mg/dL (3.0 mmol/L).
	HDL-dışı kolesterol için ikincil hedefler çok yüksek, yüksek ve orta risk altındaki kişiler için sırasıyla <100, 130 ve 145 mg/dL'dir (2.6, 3.4 ve 3.8 mmol/L).
	HDL-K: hedef yoktur ancak erkeklerde >40 mg/dL (1.0 mmol/L) ve kadınlarda >48 mg/dL (1.2 mmol/L) daha düşük risk anlamına gelir.
	TG: hedef yoktur ancak <150 mg/dL (1.7 mmol/L) düşük risk anlamına gelirken daha yüksek düzeylerde diğer risk faktörlerini değerlendirme ihtiyacı doğar.
Diabetes	HbA1c: <7% (<53 mmol/mol).

VKİ = vücut kütle indeksi; HbA1c = glikozillenmiş hemogloblin; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; TG = trigliseritler.

^aKB hedefi birden fazla antihipertansif ilacı tolere edebilen, tip 2 diyabetli bazı hastalarda¹²⁷ ve diyabet olmaksızın yüksek risk taşıyan bazı hastalarda⁷⁰ daha düşük olabilir.

^b"Başlangıç LDL-K değeri" terimi kişinin herhangi bir lipit düşürücü tedavi almadığı döneme ait düzeyi ifade eder.

Lipit yönetiminde hedefli yaklaşım, birincil olarak LDL-K'nin azaltılmasına yöneliktir. Toplam KV riski çok yüksek olan hastalarda LDL-K için hedef <70 mg/dL'dir (1.8 mmol/L). Ayrıca, başlangıç değeri >70 mg/dL (1.8 mmol/L) ise, başlangıca göre en az %50 azalma sağlanmalıdır. Toplam KV riski yüksek olan hastalarda hedef LDL-K düzeyi <100 mg/dL'dir (2.6 mmol/L). [Başlangıç değeri >100 mg/dL (2.6 mmol/L)] ise, başlangıca göre en az %50 azalma sağlanmalıdır. Toplam KV riski orta dereceli olan hastalarda hedef LDL-K <115 mg/dL'dir (3 mmol/L) (Tablo 11).

Kutu 8 Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterole (LDL-K) yönelik tedavi hedeflerine ilişkin öneriler - örnekler

Hasta A	Çok yüksek riskli, statin kullanırken LDL-K >70 mg/dL (1.8 mmol/L): hedef halen <70 mg/dL'dir (1.8 mmol/L).
Hasta B	Yüksek riskli, statin kullanırken LDL-K >100 mg/dL (2.6 mmol/L): hedef halen <100 mg/dL'dir (2.6 mmol/L).
Hasta C	Çok yüksek riskli, farmakolojik tedavi altında değilken LDL-K 70-135 mg/dL (1.8-3.5 mmol/L): hedef en az %50 azalma olmalıdır.
Hasta D	Yüksek riskli, farmakolojik tedavi altında değilken LDL-K 100-200 mg/dL (2.6-5.2 mmol/L): hedef en az %50 azalma olmalıdır.
Hasta E	Çok yüksek riskli, farmakolojik tedavi altında değilken LDL-K >135 mg/dL (3.5 mmol/L): hedef <70 mg/dL'dir (1.8 mmol/L).
Hasta F	Yüksek riskli, farmakolojik tedavi altında değilken LDL-K >200 mg/dL (5.2 mmol/L): hedef <100 mg/dL'dir (2.6 mmol/L).

Tablo 11 Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterole yönelik tedavi hedeflerine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
ÇOK YÜKSEK KV risk taşıyan hastalarda ^d LDL-K hedefi olarak <70 mg/dL (1.8 mmol/L) veya başlangıç LDL-K ^e değeri 70 ile 135 mg/dL (1.8 ile 3.5 mmol/L) aralığında ise en az %50 azalma önerilir.	I	B	61,62, 65,68, 69,128
YÜKSEK KV risk taşıyan hastalarda ^d LDL-K hedefi olarak <100 mg/dL (2.6 mmol/L) veya başlangıç LDL-K ^e değeri 100 ile 200 mg/dL aralığında ise en az %50 azalma önerilir.	I	B	61,62, 65,68, 69,128
DÜŞÜK veya ORTA risk ^d taşıyan kişilerde LDL-K hedefi olarak <115 mg/dL (3.0 mmol/L) düşünülmelidir.	IIa	C	-

KV = kardiyovasküler; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

^dTanımlar için bkz. bölüm 2.2

^e"Başlangıç LDL-K değeri" terimi kişinin herhangi bir lipit düşürücü tedavi almadığı döneme ait düzeyi ifade eder.

İkincil hedefler kullanıldığında, öneriler aşağıdaki gibi olacaktır

- HDL-dışı kolesterol toplam KV riski çok yüksek ve yüksek olan kişiler için sırasıyla <100 mg/dL (2.6 mmol/L) ve <130 mg/dL (3.4 mmol/L) (Sınıf IIa, Düzye B).^{100,130}
- ApoB toplam KV riski çok yüksek ve yüksek olanlar için sırasıyla <80 mg/dL ve <100 mg/dL (Sınıf IIa, Düzye B).^{100,131}

İkincil hedefler HDL-dışı kolesterol ve apoB ile etkileşim açısından da tanımlanmıştır; bunlar RKÇ'lerde kapsamlı şekilde değerlendirilmedikleri için orta dereceli olarak kabul edilmektedir. Uygulamalarında apoB kullanan klinisyenler, toplam KV riski yüksek ve çok yüksek olan kişiler için hedef düzey olarak sırasıyla <100 mg/dL ve <80 düzeylerini kullanabilir. HDL-dışı kolesterol için spesifik hedef, karşılık gelen LDL-K hedefinden 30 mg/dL (0.8 mmol/L) yüksek olmalıdır; çok yüksek KV risk taşıyan hastalarda bir LDL-K hedefine ulaşıldıktan sonra lipit düşürücü tedavinin bu ikincil hedeflere göre ayarlanması düşünülebilir; ancak bu yaklaşımın sonuçları ilgili klinik avantajları henüz belirlenmemiştir. Şimdiye kadar, klinik çalışmalarda HDL-K veya TG düzeyleri için spesifik hedefler belirlenmemiştir; ancak HDL-K artışları ateroskleroz regresyonunu öngörmekte ve LDL-K değeri 70 mg/dL (1.8 mmol/L) altında olduğunda dahi düşük HDL-K değeri KAH hastalarında daha fazla olay ve mortaliteyle ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, KV riskin daha da azaltılması için bu değişkenlere yönelik müdahalelerin etkinliğiyle ilgili klinik çalışma kanıtları eksiktir.

Klinisyenler toplam KV riski yüksek veya çok yüksek olan hastalarda tedaviyi daha da yoğunlaştırmayı düşünürken klinik takdirlerini kullanmalıdır.

5. Plazma lipit profilini iyileştirmeye yönelik yaşam tarzı değişiklikleri

KVH'nin önlenmesinde beslenmenin rolü kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir.¹³²⁻¹³⁴ Beslenmeyle ilgili faktörlerin aterogenezi doğrudan veya plazma lipitleri, kan basıncı veya glukoz düzeyleri gibi geleneksel risk faktörleri üzerindeki etkiler üzerinden etkileyebileceği konusunda kuvvetli kanıtlar vardır.

Beslenme paternleri konusunda RKÇ'lerde elde edilen bulgular incelenmiştir.¹³² Bazı girişimler anlamlı derecede KVH önlemeye sonuçlanırken, diğerlerinde aynı sonuç alınmamıştır. Diyetel modifikasyonların KV risk üzerine etkisiyle ilgili genel bir tahmin yapılması amacıyla farklı meta analizler gerçekleştirilmiş ve bazen tutarsız sonuçlar elde edilmiştir.^{135,136} Bu durumun nedeni yalnızca sistematik revizyona dahil edilen birçok çalışmanın örneklem büyüklüğünün yetersiz olması veya çalışma süresinin kısa olması gibi metodolojik sorunlar değil, aynı zamanda beslenme şeklindeki diğer her türlü değişiklikten bağımsız olarak tek bir diyetel faktörün etkisini değerlendirmenin de zor olmasıdır. Bu tip çalışmalarda KV risk azalmasının tek bir diyetel bileşenle ilişkilendirilmesi nadir rastlanan bir durumdur. Söz konusu sınırlılıklar, RKÇ'lerle ilgili

Tablo 12 Spesifik yaşam tarzı değişikliklerinin lipit düzeylerine etkisi

	Etkinin büyüklüğü	Kanıt düzeyi	Kaynaklar
TK ve LDL-K düzeylerini azaltmaya yönelik yaşam tarzı değişiklikleri			
Diyetel trans yağ tüketimini azaltın	+++	A	136,139
Diyetel doymuş yağ tüketimini azaltın	+++	A	136,137
Diyetel lif tüketimini artırın	++	A	140,141
Fitosterollerle zenginleştirilmiş fonksiyonel besinleri tüketin	++	A	142,143
Mayalanmış kırmızı pirinç katkıları kullanın	++	A	144-146
Fazla kilolarınızdan kurtulun	++	A	147,148
Diyetel kolesterolü azaltın	+	B	149
Fiziksel aktivite alışkanlığınızı pekiştirin	+	B	150
Soya proteinli ürünler tüketin	+/-	B	151
TG düzeylerini azaltmaya yönelik yaşam tarzı değişiklikleri			
Fazla kilolarınızdan kurtulun	+++	A	147,148
Alkol tüketimini azaltın	+++	A	152,153
Fiziksel aktivite alışkanlığınızı pekiştirin	++	A	150,154
Diyetel toplam karbonhidrat miktarını azaltın	++	A	148,155
n-3 çoklu doymamış yağ içeren besin katkıları tüketin	++	A	156,157
Mono ve disakkaritlerin alımını azaltın	++	B	158,159
Doymuş yağ yerine tekli veya çoklu doymamış yağları kullanın	+	B	136,137
HDL-K düzeylerini arttırmaya yönelik yaşam tarzı değişiklikleri			
Diyetel trans yağ tüketimini azaltın	+++	A	136,160
Fiziksel aktivite alışkanlığınızı pekiştirin	+++	A	150,161
Fazla kilolarınızdan kurtulun	++	A	147,148
Diyette karbonhidratları azaltın, yerine doymamış yağları kullanın	++	A	148,162
Alkol kullananlarda orta düzeyde alkol tüketimi devam edebilir	++	B	152
Sigarayı bırakın	+	B	163
Karbonhidrattan zengin besinler arasından glisemik indeksi düşük ve lif içeriği yüksek olanları tercih edin	+/-	C	164
Mono ve disakkaritlerin alımını azaltın	+/-	C	158,159

HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; TK = total kolesterol; TG = trigliseritler.

Etkinin büyüklüğü (+++ = belirgin etkiler, ++ = daha az belirgin etkiler, + = küçük etkiler, - = etkisi yok) ve kanıt düzeyi her bir diyet modifikasyonunun plazmadaki spesifik lipoprotein sınıfı düzeyleri üzerine etkisini ifade etmektedir.

meta analizlerin sonuçları tek bir diyetel değişikliğin KVH üzerine etkisi bakımından yorumlanırken, özellikle risk faktörlerine ilişkin klinik çalışmalar ve epidemiyolojik gözlemler dahil mevcut global araştırmalarla çelişki saptanan durumlarda, dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, plazma lipoprotein profilinin iyileştirilmesi ile KV olay oranı arasındaki ilişkiye dair bir meta analiz HDL-dışı kolesterolü düşürmenin riskte ilgili mekanizmalardan (statinler, reçineler, diyet ve ileal baypas) bağımsız bir azalma anlamına geldiğini göstermiş olması önemli bir veridir.¹³¹

Özetle, KVH'nin önlenmesine katkıda bulunmak üzere beslenme alışkanlıklarının nasıl modifiye edilmesi gerektiğine ilişkin RKÇ'lerden elde edilen mevcut kanıtlar, daha kapsamlı şekilde değerlendirilmiş olan diyetel paternlerin özellikle kan basıncı kontrolü bakımından Hipertansiyonu Durdurmaya Yönelik Diyetel Yaklaşımlar (DASH) diyeti ve Akdeniz diyeti olduğunu; her iki diyetin de KV risk faktörlerini azaltmada etkili olduğunu kanıtladığını ve muhtemelen KVH'nin önlenmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.¹³³ Söz konusu beslenme şekilleri yüksek miktarda meyve, sebze ve tam taneli tahıl tüketimi; baklagiller, kabuklu yemişler, balık, kümes hayvanları ve düşük yağlı süt ürünlerinin sık kullanımı ve şekerleme, şekerle tatlandırılmış içecek ve kırmızı et tüketiminin sınırlı olmasıyla karakterizedir. DASH diyeti ve Akdeniz diyetinde diyetteki yağın büyük bölümü hayvansal kaynaklardan ziyade tropikal olmayan sebze yağlarından elde edilen yağlardır; bu diyetler arasındaki en önemli fark ise Akdeniz diyetinde verilen saf sızma zeytinyağının vurgulanmasıdır. RKÇ'ler birincil ve ikincil korunmada Akdeniz diyeti paterninin KV hastalıkları azaltma bakımından etkili olduğunu kanıtlamıştır.^{137,138} Özellikle İspanya'da yapılan çok merkezli bir randomize girişim çalışması olan PREDIMED çalışmasında saf sızma zeytinyağı veya karışık kabuklu yemişlerle desteklenen Akdeniz tipi diyetin çalışmaya alınma aşamasında KVH bulunmayan ancak yüksek KV risk taşıyan kişilerde majör KV olaylar [miyokart enfarktüsü (ME), inme veya KV nedene bağlı ölüm] üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Saf sızma zeytinyağı veya karışık kabuklu yemişlerle desteklenen Akdeniz diyeti majör KV olay insidansını yaklaşık %30

oranında olmak üzere anlamlı derecede azaltmıştır.¹³⁷ Bununla birlikte, PREDIMED çalışması ve KVH sonlanım noktaları bulunan diğer girişim çalışmaları doğrultusunda KVH'nin önlenmesine yönelik yaşam tarzı değişikliklerine ilişkin kuvvetli bir destek olmasına rağmen, beslenme ile KVH arasında bağlantı kuran kanıtların çoğu gözlemsel çalışmalara ve diyetel değişikliklerin KV risk faktörleri üzerindeki etkileriyle ilgili incelemelere dayanmaktadır.

Yaşam tarzı değişiklikleri ile fonksiyonel yiyeceklerin lipoproteinler üzerine etkisi *Tablo 12*'de değerlendirilmiş ve özetlenmiştir; bu tabloda etkilerin büyüklüğü ve kanıt düzeyleri diyetel modifikasyonların KVH sonlanım noktaları üzerindeki etkisine değil, spesifik lipoprotein sınıfı üzerindeki etkisine ilişkindir.

5.1 Yaşam tarzının total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri üzerine etkisi

Diyetteki doymuş yağ asitleri (DYA'lar), LDL-K düzeylerini etkileyen en güçlü diyetel faktördür (doymuş yağ asidinden gelen her %1'lik ilave enerji için LDL-K'de 0.8-1.6 mg/dL veya 0.02-0.04 mmol/L artış).¹⁶⁵ Diğer DYA'ların (laurik, miristik ve palmitik asit) aksine stearik asit TK düzeylerini yükseltmemektedir. Doymamış trans yağ asitleri süt ürünleri ve geniş getiren hayvanların etlerinde sınırlı miktarlarda (genellikle toplam katı yağların <%5'i kadar) bulunmaktadır. 'Kısmen hidrojenize edilmiş yağ asitleri' diyetteki trans yağ asitlerinin başlıca kaynağını temsil etmekte; farklı popülasyonlarda trans yağ asitlerinin ortalama tüketimi toplam enerji alımının %0.2 ila %6.5'ini karşılamaktadır.¹⁶⁶ Diyetteki trans yağ asitlerinin LDL-K yükseltici etkisi, nicel olarak DYA'nın etkisine benzerdir; ancak, DYA'lar HDL-K düzeyini yükseltirken, trans yağlar HDL-K azalmasına yol açmaktadır.¹³⁷ DYA'lardan sağlanan diyetel enerjinin %1'lik bölümünün n-6 çoklu doymamış yağ asitlerinden (ÇDYA'lar) karşılanması halinde LDL-K'deki azalma 2.0 mg/dL (0.051 mmol/L) olacaktır; tekli doymamış yağ asitlerinden (TDYA'lar) karşılandığı takdirde ise LDL-K 1.6 mg/dL (0.041

Tablo 13 Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü düşürmek ve genel lipoprotein profilini iyileştirmeye yönelik diyet önerileri

	Tercih edilecek	İlimlı ölçüde kullanılacak	Ara sıra kısıtlı miktarlarda kullanılması tercih edilecek
Tahıllar	Tam tahıllar	Rafine undan imal edilmiş ekmek, piriç pilavı, makarna, bisküvi, mısır gevreği	Çörekler, kekler, börekler, hamurışıleri
Sebzeler	Çiğ ve pişmiş sebzeler	Patates	Tereyağı veya kremayla hazırlanmış sebze yemekleri
Baklagiller	Mercimek, fasulye, bakla, bezelye, nohut, soya fasulyesi		
Meyveler	Taze veya dondurulmuş meyveler	Kurutulmuş meyveler, pelteler, reçeller; konserve meyveler, şerbetler; buzlu dondurmalar, meyve suyu	
Şekerlemeler ve tatlandırıcılar	Kalori içermeyen tatlandırıcılar	Sükroz, bal, çikolata, şekerlemeler	Pasta, dondurma, fruktoz, gazlı içecekler
Et ve balık	Yağsız ve yağlı balıklar, derisi soyulmuş kümes hayvanları	Yağsız sığır, koyun, kuzu, domuz veya dana etleri, deniz ürünleri, kabuklu deniz hayvanları	Sucuk, salam, domuz pastırması, kaburga, sosis ve sakatat
Süt ürünleri ve yumurta	Yağsız süt ve yoğurt	Az yağlı süt, az yağlı peynir ve diğer süt ürünleri, yumurta	Normal peynir, krema, tam yağlı süt ve yoğurt
Yemek pişirme yağları ve salata sosları	Sirke, hardal, yağsız salata sosları	Zeytinyağı, tropikal olmayan bitki yağları, yumuşak margarinler, salata sosları, mayonez, ketçap	Trans yağlar ve katı margarinler (kaçınılmalı), hurma ve hindistan cevizi yağları, tereyağı, domuz yağı, domuz pastırması yağı
Kabuklu yemişler/tohumlar		Hepsi, tuzlanmamış olarak (hindistan cevizi hariç)	Hindistan cevizi
Pişirme yöntemleri	Izgara, haşlama, buğulama	Az yağda kızartma, kavurma	Kızartma

mmol/L) azalacak; karbonhidratlardan karşılması halinde ise LDL-K azalması (1.2 mg/dL (0.032 mmol/L) olacaktır. ÇDYA'ların n-3 serisinin doğrudan hipokolesterolemik etkisi yoktur; öte yandan, yüksek dozlarda (>3 g/gün) kullanıldıkları takdirde, LDL-K düzeyleri üzerinde nötr etki gösterdikleri veya hafif artışa neden oldukları [özellikle dokozaheksaenoik asit (DHA) ile], TG'lerde eşzamanlı azalma sağladıkları görülmüştür.¹⁶⁵

Diyetteki kolesterolle KAH mortalitesi arasında, TK düzeylerinden kısmen bağımsız, pozitif bir ilişki vardır. İnsanların yer aldığı birçok deneysel çalışma diyetdeki kolesterolün kolesterol metabolizması ve emilimi ile lipit metabolizması üzerine etkilerini değerlendirmiş ve bireyler arasında belirgin bir değişkenlik olduğunu ortaya koymuştur.^{167,168} Diyetel karbonhidrat LDL-K'yi etkilemediğinden karbonhidrattan zengin besinler diyetdeki doymuş yağların yerine geçecek olası seçeneklerden birini temsil etmektedir. Ancak, bunların aşırı miktarda tüketimi ise plazma TG'leri ve HDL-K düzeyleri üzerinde olumsuz bir etki oluşturmaktadır.¹⁶⁵ Baklagillerde, meyvelerde, sebzelerde ve tam taneli tahıllarda (yulaf, arpa) bulunan diyetel lif (özellikle çözünebilir tip) doğrudan kolesterolü düşürücü etki göstermektedir. Bu nedenle, liflerden zengin karbonhidratlı besinler, diyetin LDL-K üzerindeki etkisini maksimal düzeye yükseltmek ve yüksek karbonhidratlı diyetlerin diğer lipoproteinler üzerindeki istenmeyen olası etkilerini en aza indirmek için doymuş yağların yerine kullanılabilecek en uygun diyetel seçenektir.¹⁴⁰ Öte yandan, rafine karbonhidrat içeren yiyecek ve içeceklerin doymuş yağların yerin alması önerilmemelidir çünkü bunlar plazma TG düzeylerinin yükselmesine, HDL-K düzeylerinin ise azalmasına katkıda bulunabilir.

Kilo vermek TK ve LDL-K'yi de etkilemekle birlikte etkinin boyutu oldukça küçük çaplı olduğundan ciddi obezite bulunan kişilerde her 10 kg kilo kaybıyla LDL-K konsantrasyonunda yaklaşık 8 mg/dL'lik (0.2 mmol/L) azalma gözlenmektedir; düşük yağlı bir diyetle kilo verildiği takdirde, LDL-K azalması daha fazla olmaktadır.^{147,148} Düzenli fiziksel egzersiz LDL-K düzeylerinde çok daha küçük çaplı azalma sağlamaktadır.^{150,169} Ancak, kilo vermenin ve fiziksel egzersizin KV risk profili üzerindeki yararlı etkileri LDL-K azaltımının ötesindedir ve yalnızca diğer lipoprotein sınıflarını da etkilemekle kalmayıp, başla risk faktörlerini de etkilemektedir.

Tablo 13'te TK ve LDL-K'yi azaltmaya yönelik yaşam tarzı değişiklikleri özetlenmiştir. Avrupa'daki diyetlerde kültürel farklılıkların var olduğu dikkate alınarak ve yerel alışkanlıklar ile sosyoekonomik faktörler de göz önüne alınarak, bu öneriler pratik yemek tariflerine dönüştürülmelidir.

5.2 Yaşam tarzının trigliserit düzeylerine etkisi

Tekli doymamış yağlardan zengin bir diyet insüline duyarlılığı doymuş yağ asitlerinden zengin bir diyetle göre anlamlı derecede iyileştirmektedir.¹⁷⁰ Bu iyileşmeyle uyum içinde, özellikle tokluk TG düzeyleri de düşmektedir.¹⁷¹ Doymuş yağların yerini n-6 ÇDYA aldığı takdirde daha önemli bir hipotrigliseridemik etki gözlenmektedir. Yüksek doz uzun zincirli n-3 ÇDYA'lar ile TG'lerde belirgin bir azalma sağlanması mümkündür; bununla birlikte, özel olarak doğal besinlere dayalı bir diyet yaklaşımının klinik açıdan anlamlı etki oluşturacak yeterli bir alım sağlaması nadiren mümkün olacaktır. Bu amaçla farmakolojik katkılardan ya da yapay olarak n-3 ÇDYA'larla zenginleştirilmiş besinlerden yararlanılabilir.¹⁷² Açlık durumunda da eşit miktarda şilomikron saptanan, ciddi HTG bulunan kişilerde diyetdeki toplam yağ miktarının mümkün

olduğu kadar azaltılması (<30 g/gün) uygundur. Bu tip hastalarda, şilomikron oluşumunu önleyen orta zincirli TG'ler (C6'dan C12'ye) düşünülebilir çünkü bunlar portal ven üzerinden taşınmalarını takiben doğrudan karaciğerde taşınır ve metabolize edilir.

Glukoz ve lipit metabolizmaları arasında güçlü bir ilişki vardır ve yüksek karbonhidrat içerikli bir diyetin karbonhidrat metabolizmasında yaptığı bozulmalar aynı zamanda TG konsantrasyonlarının da artmasına yol açacaktır.^{148,165} Bu bozulma ne kadar şiddetli ve hızlıysa, metabolik sonuçları da o kadar belirgin olacaktır. Karbonhidrat sindirimi ve emilimi yavaşlatıldığı takdirde karbonhidrattan zengin diyetin zararlı etkilerinin çoğu en alt düzeye indirilebilir. Glisemik indeks, karbonhidrattan zengin yiyecekler arasında 'hızlı' ve 'yavaş' emilime uğrayanlar şeklinde ayırım yapmaya imkan vermektedir. Karbonhidrattan zengin bir diyetin TG üzerine zararlı etkileri özellikle rafine karbonhidrat içeren besinler tüketildiği takdirde ortaya çıkarken, diyetin büyük ölçüde lifli, düşük glisemik indekse sahip yiyeceklerden oluştuğu durumlarda bu zararlı etkiler daha az belirgin olacaktır. Bu durum özellikle diyabet veya metabolik sendrom (MetS) bulunan kişiler için geçerlidir.^{173,174}

Önemli miktarda (enerjinin >10'u kadar) diyetel fruktoz tüketme alışkanlığı özellikle HTG'li kişilerde TG yükselmelerine neden olmaktadır. Bu etkiler doza bağlıdır; fruktoz tüketme alışkanlığı toplam enerji alımının %15 ila %20'si kadar olduğunda, plazma TG düzeyi %30-%40 oranında artmaktadır. Diyetdeki fruktozun önemli bir kaynağını glukoz ve fruktoz içeren bir disakkarit olan sükroz oluşturur.^{158,175}

Kilo vermek insüline duyarlılığı iyileştirmekte ve TG düzeylerini düşürmektedir. Birçok çalışmada fazla kilolardan kurtulma sonucunda TG düzeyleri %20-30 oranında azalmış, yeniden kilo alımı olmadıkça bu etkinin korunduğu görülmüştür. Düzenli fiziksel egzersiz plazma TG düzeylerini kilo vermenin etkisinden daha da fazla miktarda azaltmaktadır.^{150,169,176}

Alkol alımı TG düzeyleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. HTG'li kişilerde az miktarda alkol dahi TG konsantrasyonlarının artmasına yol açarken, genel popülasyonda alkol kullanımı ancak alımın aşırı olması halinde TG düzeylerini olumsuz yönde etkilemektedir.^{152,177}

5.3 Yaşam tarzının yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri üzerine etkisi

DYA'lar LDL-K ile birlikte HDL-K düzeylerini de yükseltmekte; trans yağ asitleri ise HDL-K'yi düşürürken LDL-K'yi yükseltmektedir.¹³⁷ DYA'lar yerine TDYA tüketimi HDL-K üzerinde neredeyse hiç etki göstermezken, n-6 ÇDYA'lar ise hafif bir artış sağlamaktadır. Genellikle, n-3 yağ asitleri HDL-K düzeyleri üzerine sınırlı etki göstermekte (<5%) veya hiç etki göstermemektedir.^{156,172}

Yağ yerine izokalorik değişiklik olarak karbonhidrat tüketiminin artması HDL-K düzeylerinde anlamlı bir artışla ilişkilendirilmiştir [her %1'lik enerji değişikliği için 0.4 mg/dL (0.01 mmol/L)]. Bu bağlamda, glisemik indeks ve lif içeriği önemli bir rol oynuyor gibi görünmemektedir.^{178,179} Fruktoz/sükroz alımının HDL-K üzerine etkisi diğer rafine karbonhidratların etkisinden farklı görünmemektedir.^{158,159} Orta dereceli alkol tüketimi, bir doz yanıtı ilişkisiyle HDL-K düzeylerinin alkol kullanmamaya kıyasla artmasıyla ilişkilidir. Kilo vermek HDL-K düzeyleri üzerine yararlı bir etki göstermekte, kilo kaybı stabilize olduktan sonra vücut ağırlığından eksilmiş olan her bir kilogram için HDL-K düzeyi 0.4 mg/dL (0.01 mmol/L) yükselmektedir. Haftada 25-30 km tempolu yürüyüş (veya eşdeğer

aktivite) gibi toplam 1500-2200 kcal/hafta düzeyinde enerji harcamaya karşılık gelen aerobik fiziksel aktivite HDL-K düzeyinin 3.1-6 mg/dL (0.08-0.15 mmol/L) yükselmesini sağlayabilir.¹⁷⁶ Sigarayı bırakmak da, sigarayı bırakmayı takiben sıklıkla görülen kilo alımının önlenmesi halinde HDL-K'nin yükselmesine katkıda bulunabilir.¹⁶³

5.4 Plazma lipit profilini iyileştirmek için yaşam tarzı önerileri

LDL-K, KV riskin azaltılması için birincil lipoprotein hedefini temsil etmekte ve bu nedenle KVH'nin önlenmesine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri değerlendirilirken özel vurgu yapılmasını hak etmektedir. Bununla birlikte, genel popülasyon ve özellikle KV riski yüksek kişiler için önerilen diyetin yalnızca LDL-K'yi azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda plazma TG ve HDL-K düzeyleri bakımından da iyileşme sağlaması uygun olacaktır (Tablo 12). Bu bölümde lipitler üzerine etki gösteren diyetel ve yaşam tarzıyla ilgili diğer faktörler üzerinde durulmaktadır. Diyetel bileşenlerin, diğer yaşam tarzı faktörlerinin ve kilo vermenin örn. hipertansiyon, subklinik inflamasyon ve insülin duyarlılığında bozulma gibi diğer risk faktörleri üzerindeki etkileri üzerinden genel KV riski azaltmaya da katkıda bulunduğunu unutulmamalıdır.

5.4.1 Vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite

Aşırı kilolu olma, obezite ve abdominal yağlanma sıklıkla dislipidemiye katkıda bulunduğu için, aşırı kilolu olanlarda ve/veya abdominal yağlanma bulunanlarda kalori alımı azaltılmalı ve enerji tüketimi artırılmalıdır. Aşırı kilolu olma, vücut kütle indeksi (VKİ) ≥ 25 –30 kg/m²; obezite ise VKİ ≥ 30 kg/m² olarak tanımlanır.

Abdominal yağlanma bel çevresinin ölçülmesiyle kolayca saptanabilir; bu saptama aşırı kilolu olan, dislipidemi bulunan ve yüksek KV risk taşıyan kişilerin tamamında yapılmalıdır. Bel çevresinin herhangi bir etkin kökenden gelen kadınlarda 80 cm'den fazla olması, Avrupalı erkeklerde 94 cm'den, Asya kökenli erkeklerde ise 90 cm'den fazla olması normal kilolu kişilerde dahi abdominal yağlanma olarak adlandırılmaktadır (Tablo 14).¹⁸⁰ Orta derecede olsa dahi fazla kilolardan kurtulma (bazal vücut ağırlığının %5-10'u) lipit anormalliklerini ve dislipidemik kişilerde sıklıkla var olan diğer KV risk faktörlerini iyileştirmektedir.¹⁴⁷ Ciddi obezite bulunan ve bariatrik ameliyat geçiren kişilerde gözlemlendiği gibi, kilo kaybı daha anlamlı olduğu takdirde, daha belirgin bir lipoprotein etki görülmektedir. Bu tedavi yalnızca genel risk faktörü profili üzerinde değil, aynı zamanda KV olaylar üzerinde de yararlı etkiler gösteriyor gibi görünmektedir.¹⁸¹

Enerjiden yoğun besinlerin tüketimini ve günlük kalori alımını 300-500 kcal azaltarak fazla kilolardan kurtulmak mümkündür. Uzun vadede etkili olmaları için bu öneriler yapılandırılmış, yoğun yaşam tarzı eğitim programlarıyla bütünleştirilmelidir. Vücut ağırlığını hedeflenen düzeye yakın düzeyde tutmayı kolaylaştırmak için, dislipidemik kişilere düzenli, orta yoğunlukta fiziksel egzersiz yapmalarının önerilmesi her zaman için uygun bir yaklaşımdır.¹⁵⁰

Orta dereceli kilo kaybı ve orta yoğunlukta düzenli fiziksel egzersiz tip 2 diyabeti önlemede, metabolizma bozukluklarını ve sıklıkla karın bölgesinde yağlanma ve insülin direnciyle birlikte biriken KVH risk faktörlerini iyileştirmede çok etkilidir. Fiziksel aktivite teşvik edilerek her gün en az 30 dakika düzenli fiziksel egzersiz yapılması amaçlanmalıdır.¹⁶⁹

Tablo 14 Santral obezite tanımı

	Bel çevresi
Beyaz ırk (Kafkas ırkı)	Erkekler ≥ 94 cm, kadınlar ≥ 80 cm
Güney Asyalılar, Çinliler, Japonlar	Erkekler ≥ 90 cm, kadınlar ≥ 80 cm
Güney ve Orta Amerikalılar	Daha spesifik veriler elde edilene kadar Güney Asyalılar için geçerli olan öneriler kullanılmalıdır.
Sahra Altı Afrikalılar	Daha spesifik veriler elde edilene kadar Avrupa verileri kullanılmalıdır.
Doğu Akdeniz ve Orta Doğu (Arap popülasyonları)	Daha spesifik veriler elde edilene kadar Avrupa verileri kullanılmalıdır.

5.4.2 Diyetel yağ

Trans yağ alımının mümkün olduğunca sınırlandırılması KVH'ye yönelik diyetel korunmayla ilgili başlıca önlemdir. İşlenmiş trans yağ kaynaklarıyla üretilen besin maddelerini tüketmekten kaçınma, trans yağ alımını enerji gereksiniminin %1'den azını karşılayacak şekilde azaltmanın en etkili yoludur. Bitkisel sıvı yağların kısmen hidrojenasyonu ile üretilen trans yağ asitleri toplam alımın %80'ini oluşturduğu için besin endüstrisi yiyeceklerdeki trans yağ asidi içeriğini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır. Doymuş yağlarda ise tüketim toplam kalori alımının %10'undan az olmalı ve hiperkolesterolemi varlığında %7'den az olacak şekilde azaltılmalıdır. Birçok kişi için, çok farklı miktarlarda yağ alımı kabul edilebilir ve alınan miktar kişinin tercihlerine özelliklerine bağlı olacaktır. Ancak, alınan kalorinin %35'ini aşan yağ tüketimi, genellikle hem doymuş yağ asitleri hem de kalori alımındaki artışlarla ilişkilidir. Öte yandan, düşük katı ve sıvı yağ alımı, E vitamini ve esansiyel yağ asidi alımının yetersiz olma riskini artırıp HDL-K'de olumsuz değişikliklere katkıda bulunabilir.¹⁶⁵

Yağ alımı ağırlıklı olarak TDYA'lar ile hem n-6 hem de n-3 olmak üzere ÇDYA'lardan karşılanmalıdır. Hem plazma lipoproteinlerinin lipit peroksidasyon riskini en alt düzeye indirmek hem de HDL-K'de klinik açıdan önemli bir düşüşten kaçınmak için n-6 ÇDYA alımı enerji ihtiyacının %10'undan azını karşılayacak şekilde sınırlandırılmalıdır.¹⁸² Optimal n-3:n-6 yağ asidi oranına ilişkin önerilerde bulunmaya yetecek miktarda veri yoktur.^{182,183} Diyetle alınan kolesterol alımı özellikle plazma kolesterol düzeyi yüksek olan kişilerde azaltılmalıdır (<300 mg/gün).

5.4.3 Diyetel karbonhidrat ve lifli besinler

Karbonhidrat alımı toplam enerji alımının %45-55'ini karşılayacak şekilde ayarlanmalıdır. Glisemik indeksi düşük ve/veya liften zengin tüm diğer besinlerle birlikte sebzeler, baklagiller, meyveler, kabuklu yemişler ve tam taneli tahıl tüketimi özellikle teşvik edilmelidir. Günde en az 7-13 g çözünebilir lif dahil olmak üzere, diyetdeki toplam lif miktarının 25-40 gramını karşılayan, yağ içeriği değiştirilmiş bir diyet, plazma lipit kontrolü açısından önerilen, iyi tolere edilen ve etkili bir beslenme şeklidir; öte yandan, karbonhidrat içeriği çok düşük olan diyetlerin önerilmesine ilişkin gerekçe yoktur.¹⁶⁴

Şeker alımıyla (meyveler ve süt ürünleri gibi doğal besinlerde bulunanlara ek olarak) toplam enerjinin %10'undan fazlası karşılanmamalıdır. Kilo vermesi gereken kişiler veya plazma TG dü-

zeyleri yüksek olan ya da MetS veya diyabet bulunanlar için şeker alımıyla ilgili daha kısıtlayıcı öneriler yararlı olabilir. Genel popülasyonda alkolsüz içecekler de ölçülü miktarlarda tüketilmeli ve TG değerleri yüksek kişilerde önemli ölçüde kısıtlanmalıdır.^{158,159}

5.4.4 Alkol

Alkollü içecek tüketenler için, TG düzeyleri yükselmediği müddetçe, ölçülü alkol tüketimi [(erkekler için 20 g/gün (2 birim), kadınlar için 10 g/gün [1 birim] kadar) kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir.

5.4.5 Sigara Kullanımı

Sigaranın bırakılması genel KVH riskini azaltma açısından ve özellikle de HDL-K bakımından belirgin derecede yararlı etkiler göstermektedir; ancak, sigarayı bırakanlarda kilo alımının önlenmesine özellikle dikkat edilmelidir.¹⁶³

5.5 Dislipidemilerin tedavisinde diyet katkıları ve fonksiyonel besinler

Dislipidemilerin iyileştirilmesi amacıyla yenilikçi beslenme stratejileri geliştirilmiştir. Bu stratejiler diyetlerdeki bazı "riskli" bileşenleri değiştirmeye ya da özel olarak hedeflenmiş "sağlıklı" besinlerin ve/veya diyetel katkıların tüketiminin teşvik edilmesine dayanmaktadır; besleyici maddeler olarak adlandırılan bu fonksiyonel besinler alternatif olarak veya lipid düşürücü ilaçlarla birlikte kullanılabilir.¹⁶⁴ Fonksiyonel besinlere ilişkin beslenme değerlendirmesi yalnızca sağlığın iyileşmesi veya hastalık riskinin azalmasıyla ilgili yararlı etkiye ilişkin klinik kanıtların araştırılmasını kapsamakla kalmayıp, tolerabilitenin iyi olduğunun ve istenmeyen majör etkilerin bulunmadığının gösterilmesini de kapsar. Her bir besinle ilgili sağlık iddialarının kanıtlanması, insanların yer aldığı girişim çalışmalarında elde edilen ve ileri sürülen iddialarla tutarlı bulgulara dayalı olmalıdır. Genel olarak, bu alanda şimdiye kadar belirlenmiş fonksiyonel besinlerle ilgili mevcut kanıtlarda eksiklik vardır; bu konudaki majör boşluk dislipidemi ve KVH'nin doğal seyri açısından yeterli süreye sahip diyet temelli girişim çalışmalarının yokluğudur.

5.5.1 Fitosteroller

Başlıca fitosteroller sitosterol, kampesterol ve stigmasterolü içerir; bunlar doğal olarak bitkisel sıvı yağlarda, daha düşük miktarlarda olmak üzere sebzelerde, taze meyvelerde, kestanede, tahıllarda ve baklagillerde bulunur. Bitkisel sterollerin diyetle alımı Kuzey Avrupa'da 250 mg/gün kadar olup, Akdeniz ülkelerinde ise ~500 mg/gün kadardır. Fitosteroller bağırsaklardan emilim için kolesterolle rekabete girerek TK düzeylerini değiştirmektedir.

Fitosteroller sürülebilir yumuşak yağlar ve bitkisel yağlarda (fonksiyonel margarin, tereyağ ve yemek pişirmek için kullanılan sıvı yağlar), yoğurt ve başka besinlerde de bulunmakta; ancak, besin katkıları eşdeğer dozlardaki fitosterollerin kolesterol düşürücü etkinliğini anlamlı derecede etkilememektedir.¹⁴² Günde 2 g fitosterol tüketimi insanlarda TK ve LDL-K'yi %7-10 oranında bir etkinlikle düşürebilirken (kişiler arasında belirli derecede heterojenlik olmak üzere), HDL-K ve TG düzeyleri üzerine az etki göstermekte veya hiç etki göstermemektedir.¹⁴³ Bitkisel sterol tüketiminin TG düzeyleri üzerine etkisi açıkça gösterilmiş olduğu halde, henüz bunun KVH üzerine etkisiyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, Robinson ve ark.¹³¹ tarafından yapılan meta analiz LDL-K azaltımının ilgili mekanizmadan bağımsız şekilde KV yarar anlamına geldiğine işaret etmektedir. Fitosterolle zenginleştirilmiş ürünlerin düzenli kullanımının güvenli olduğuna

ilişkin güvence verebilmek için uzun süreli gözetim çalışmaları-nın yapılması gerekmektedir. Steroller/stanoller ile karotenoid ve yağda çözünen vitamin düzeylerinde olası bir azalma olması, bu besleyici maddelerden zengin bir diyetle önlenabilir.¹⁸⁵ LDL-K düşürücü etkilere ve olumsuz sinyallerin yokluğuna dayalı olarak, bitkisel steroller/stanoller ile fonksiyonel besinler (ana öğünle birlikte en az 2 g/gün) aşağıda belirtildiği gibi düşünülebilir: (i) genel KV riski orta veya düşük düzeyde olup, kolesterol düzeyi yüksek olan ve farmakoterapi gerektirmeyen kişilerde; (ii) statin intoleransı bulunan veya statin tedavisine rağmen LDL-K hedeflerine ulaşamayan yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda farmakolojik tedaviye ek olarak (iii) mevcut kılavuzlar doğrultusunda AH bulunan yetişkinlerde ve çocuklarda (>6 yaş).¹⁴²

5.5.2 Monakolin ve mayalanmış kırmızı piring

Mayalanmış kırmızı piring (RYR) Çin'de yüzyıllardır besin boyası ve lezzet artırıcı olarak kullanılan bir fermente edilmiş pigment kaynağıdır. RyR'nin hipokolesterolemik etkileri biyoaktif içeriği temsil eden monakolinlerin statin benzeri bir mekanizmayla hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG-KoA) redüktazı inhibe etmesiyle ilgilidir. RYR'nin farklı ticari preparatları farklı konsantrasyonlarda monakolin içermekte ve TK ile LDL-K düzeylerini değişken oranlarda düşürmektedir¹⁴⁵; ancak, bu ürünlerin düzenli olarak tüketilmesine ilişkin uzun dönem güvenlilik henüz tam olarak belgelenmemiştir. Bununla birlikte, bu besleyici maddeleri kullanan bazı kişilerde statinlerle gözlenen yan etkilere benzer yan etkiler bildirilmiştir. Ayrıca, bunların kalitesi bakımından da büyük bir değişkenlik söz konusudur.

Çin'de KAH tanılı hastaların yer aldığı bir randomize kontrollü çalışmada RYR'nin kısmen saflaştırılmış bir özütü rekürren olayları %45 oranında azaltmıştır.¹⁴⁴ Bu bulguyu doğrulayacak başka herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Günlük doz olarak ~2.5–10 mg monakolin K içeren RYR preparatlarıyla klinik açıdan anlamlı hipokolesterolemik etki (%20'ye varan azalma) gözlenmiştir.¹⁴⁶ Saflaştırılmış RYR içeren besleyici maddeler, kişinin genel KV riski dikkate alınmak üzere, plazma kolesterol konsantrasyonları yüksek olup, statin tedavisi için uygun olmayan kişilerde düşünülebilir.

5.5.3 Diyetel lifler

Mevcut kanıtlar yulaf ve arpa beta-glukan kaynaklı suda çözünen liflerin TK ve LDL-K düşürücü etkilerini tutarlı şekilde ortaya koymaktadır. Bu liflerle zenginleştirilmiş yiyecekler günlük doz en az 3 g/gün olmak üzere LDL-K azaltımı sağlayan, iyi tolere edilen, etkili ve önerilen besinlerdir.^{186,187}

5.5.4 Soya proteini

Soya proteininin hayvansal protein içeren yiyecekler yerine tüketildiği takdirde orta dereceli LDL-K düşürücü etki gösterebileceği ileri sürülmüştür.¹⁵¹ Ancak bu durum diğer diyetel bileşenlerdeki değişiklikler dikkate alınarak doğrulanmamıştır.

5.5.5 Polikozanol ve berberin

Polikozanol, birincil olarak şeker kamışı mumundan özütlenen uzun zincirli alifatik alkollerin doğal bir karışımıdır.¹⁸⁸ Çalışmalar şeker kamışı, piring veya buğday tohumundan elde edilen polikozanolün LDL-K, HDL-K, TG'ler, apo B, Lp(a), homosistein, yd-CRP, fibrinojen veya kan koagülasyon faktörleri üzerine anlamlı etki göstermediğini ortaya koymuştur.¹⁸⁹

Berberin ise yakın zamanda bir meta analizle insanlarda plazma lipidleri üzerindeki etkileri bakımından değerlendirilmiş; bu amaçla yapılan altı çalışma saptanmıştır. Berberin grubunda 229 hasta-

nın, kontrol grubunda ise 222 hastanın yer aldığı kaydedilmiştir.¹⁹⁰ İstatistiksel olarak anlamlı heterojenite gösteren bu çalışmaların tamamı Çin'de Asya kökenli kişilerle gerçekleştirilmiştir. Berberin ile yaşam tarzı değişiklikleri veya plaseboya ilişkin karşılaştırmalı değerlendirme berberin grubunda LDL-K ve plazma TG düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha etkin şekilde azaldığını göstermiştir. Ancak, yüksek kaliteli randomize klinik çalışmalar yapılmış olmadığı için, berberinin dislipidemi tedavisindeki etkinliğinin daha ileri düzeyde valide edilmesi gerekmektedir.

5.5.6 n-3 doymamış yağ asitleri

Gözlemsel kanıtlar birincil korunmada KV ölüm ve inme riskini azaltmak için düşük doz uzun zincirli n-3 yağ asidi takviyeleri ve balık (haftada en az iki kez) tüketiminin önerilmesini desteklemekte; ancak bu yaklaşım plazma lipoprotein metabolizması üzerinde majör bir etki göstermemektedir.¹⁸³ Farmakolojik dozlarda n-3 yağ asidi kullanımı (2-3 g/gün) TG düzeylerini %30'a kadar azaltılabilir ancak daha yüksek dozların LDL-K'yi yükseltme ihtimali vardır. Alfa-linolenik asit (kestanede, bazı sebzelerde ve bazı tohum yağlarında bulunan orta zincirli bir n-3 yağ asidi) TG düzeyleri üzerinde daha az etki göstermektedir. Uzun zincirli n-3 ÇDYA'lar tokluk lipemi yanıtını da azaltmaktadır.^{156,172}

5.6 Kardiyovasküler hastalıklardan korunmaya katkıda bulunan sağlıklı diyetin diğer özellikleri

PREDIMED çalışmasında elde edilen bulgular KVH'lerin önlenmesine yönelik etkili bir yaşam tarzı yaklaşımı olarak geleneksel Akdeniz diyetinden esinlenilen bir diyeti açıkça desteklemektedir. Bu tip bir diyet saf sızma zeytinyağı, meyve, kabuklu yemiş, sebze ve tahılların düzenli olarak tüketilmesiyle; orta derecede balık ve kümes hayvanı tüketimi ile düşük miktarda süt ürünü, kırmızı et, işlenmiş et ve şekerleme tüketiminin yanı sıra öğünlerle birlikte orta dereceli şarap tüketimiyle karakterizedir.¹³⁷ Bu modelden esinlenilen diyetel seçenekler KVH'ye yönelik hem birincil hem de ikincil korunma için önerilmelidir.

Bu tip bir diyetin önemli özelliklerinden biri farklı tiplerdeki meyve ve sebzelerin bol miktarda tüketilmesiyle yeterli çeşitlilik ve miktarda mineral, vitamin ve özellikle polifenoller olmak üzere antioksidan alımının sağlanmasıdır. Zeytinyağı, kırmızı şarap, kahve, çay ve kakaoda da bulunan bu bileşiklerin subklinik inflamasyon ve endotel fonksiyonu üzerine olası yararlı etkilerinin yanı sıra açlık ve özellikle tokluk durumunda plazma TG'leri üzerindeki olumlu etkileriyle ilgili yeni kanıtlar da giderek artmaktadır.

Balık tüketimine bakıldığında, genel popülasyonda KVH'nin önlenmesi için n-3 ÇDYA içeren diğer besin kaynaklarının (kabuklu yemişler, soya ve keten tohumu yağı) düzenli tüketimiyle birlikte haftada en az iki porsiyon balık tüketilmesi önerilmektedir. KV olay gelişmiş kişilerde n-3 ÇDYA takviyelerinin KVH üzerine yararlı etki göstermediğini ortaya koyan yeni kanıtlar doğrultusunda, KVH'ye yönelik ikincil korunma için artık bu tip takviyeler önerilmemektedir. Omega-3 takviyesinin yararlı olduğu önceki RKÇ'ler körlenmiş çalışmalar değildir veya standart KV ilaçların (statinler gibi) düşük düzeyde kullanıldığı çalışmalardır.

Tuz alımı <5 g/gün olacak şekilde sınırlandırılmalıdır, bunun için yalnızca yemeklerde kullanılan tuz miktarının azaltılması değil, aynı zamanda tuzda bekletilerek korunan yiyeceklerin tüketiminin de azaltılması gerekmektedir. Bu öneri hipertansiyon veya MetS bulunan kişilerde daha katı şekilde uygulanmalıdır.¹³²⁻¹³⁴

TK ve LDL-K'yi düşürücü besin seçimleri *Tablo 13*'te özetlenmiştir. Toplam KV riski kontrole yönelik yaşam tarzı önlemleri ve sağlıklı besin seçimi önerilerinin özeti Kutu 9'da yer almaktadır. Daha düşük bir KVH riskiyle ilişkili yaşam tarzı herkes için önerilmelidir. Özellikle dislipidemi bulunanlar başta olmak üzere yüksek risk taşıyan kişiler uygunsa uzman diyet tavsiyesi almalıdır.

Kutu 9 Toplam kardiyovasküler riski kontrole yönelik yaşam tarzı önlemleri ve sağlıklı besin seçimi önerilerinin özeti

Diyet önerilerinde her zaman yöresel beslenme alışkanlıkları da göz önüne alınmakla birlikte; diğer kültürlerle ait sağlıklı besin seçimleriyle ilgilenilmesi teşvik edilmelidir.
Çok çeşitli besinler yenilmelidir. Kalori alımı aşırı kiloları ve obeziteyi önleyecek şekilde ayarlanmalıdır.
Meyve, sebzeler, baklagiller, kabuklu yemişler, tam tahıl ve tahıl ürünleri ve balık (özellikle yağlı balıklar) tüketimi teşvik edilmelidir.
Trans veya doymuş yağlardan zengin yiyecekler (katı margarinler, tropikal yağlar, yağlı veya işlenmiş et, şekerlemeler, krema, tereyağı, normal peynir) yerine yukarıda belirtilen yiyecekler ve tekli (ekstra saf zeytinyağı) ve çoklu (tropikal olmayan bitki yağları) doymamış yağ asitleri tüketilmeli, böylece alınan toplam kalorilerin %10'dan azı trans yağlardan sağlanmalı ve doymuş yağ oranı %10'dan az (plazma kolesterol değerleri yüksek ise %7'den az) olmalıdır.
Sofra tuzundan kaçınıp yemekleri pişirmek için kullanılan tuz miktarını kısıtlayarak günde 5 g'dan az tuz tüketilmeli, taze veya dondurulmuş tuzsuz besinler tercih edilmelidir. Ekmek dahil işlenmiş ve hazır gıdaların tuz içeriği yüksektir.
Alkollü içki kullananlar ölçülü miktarlarda alkol almalı (kadınlarda günde 10 g'dan az, erkeklerde günde 20 g'dan az) ve hipertrigliseridemi olanlar alkol alımından kaçınılmalıdır.
Özellikle hipertrigliseridemi, aşırı kilo, metabolik sendrom veya diyabet sorunu olanlarda olmak üzere şeker katkılı içecek ve besinlerin, özellikle de gazlı içeceklerin tüketimi kısıtlanmalıdır.
Her gün, günde en az 30 dakika olmak üzere düzenli fiziksel aktivite teşvik edilmelidir.
Tütün ürünlerinin kullanımından veya dumanına maruz kalmaktan kaçınılmalıdır.

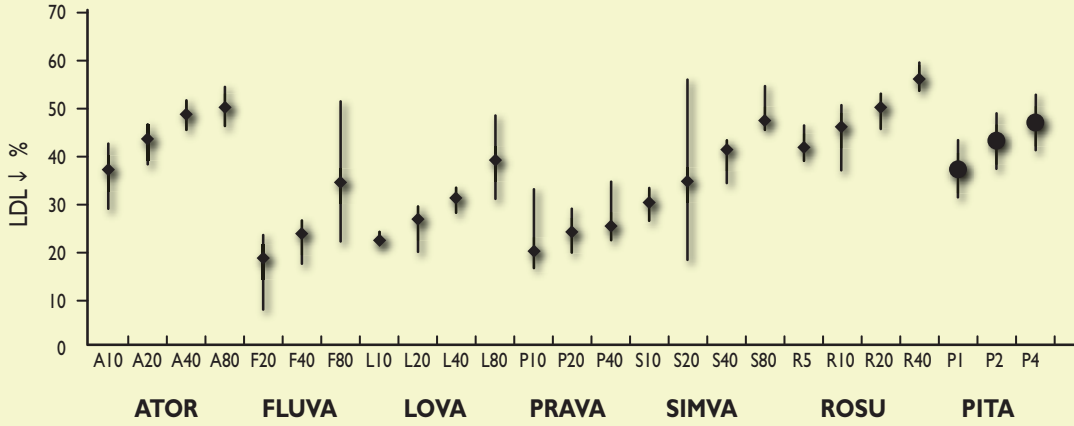
6. Hiperkolesterolemi tedavisi için kullanılan ilaçlar

6.1 Statinler

6.1.1 Etki mekanizması

Statinler, HMG-KoA redüktaz aktivitesini yarışmalı inhibisyon yoluyla inhibe ederek, karaciğerdeki kolesterol sentezini engellemektedir. Hücre içinde kolesterol konsantrasyonunun azalması, hepatositlerin yüzeyinde LDLR ekspresyonunun artmasını tetiklemekte, buna bağlı olarak kandanda daha fazla LDL-K alımı olurken plazma LDL-K konsantrasyonu ve TG'den zengin partiküller dahil olmak üzere diğer apoB içeren lipoproteinlerin konsantrasyonu azalmaktadır.

LDL-K azaltımının derecesi doza bağlıdır ve farklı statinler arasında farklılık göstermektedir (*destekleyici Şekil A* ve *destekleyici Tablo A*).¹⁹¹ Ayrıca bir ilacın aynı dozuyla elde edilen LDL-K azaltımı bakımından da kişiler arasında önemli ölçüde değişkenlik olduğu görülmektedir.⁶¹ Klinik çalışmalarda statin tedavisine yeterli yanıt alınmaması kısmen tedaviye uyumun yetersiz olmasından kaynaklanmakla birlikte, kolesterol metabolizması ile



Weng TC, et al. *J Clin Pharm Ther* . 2010;35:139-151

Mukhtar RY, et Al. *Int J Clin Pract* . 2055;59(2):239-252

Destekleyici Şekil A Statinlerin terapötik eşdeğerliğine ilişkin sistematik değerlendirme ve meta analiz. ATOR = atorvastatin; FLUVA = fluvastatin; LOVA = lovastatin; PRAVA = pravastatin; SIMVA = simvastatin; ROSU = rosuvastatin; PITA = pitavastatin.

Destekleyici Tablo A Başlangıç değerinin bir fonksiyonu olarak hedeflere ulaşmak için gereken düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) azalma yüzdesi.

Başlangıçtaki LDL-K		LDL-K hedefine ulaşmak için gereken azalma, %		
mmol/L	~mg/dL	<1.8 mmol/L (~70 mg/dL)	<2.6 mmol/L (~100 mg/dL)	<3 mmol/L (~115 mg/dL)
>6.2	>240	>70	>60	>55
5.2-6.2	200-240	65-70	50-60	40-55
4.4-5.2	170-200	60-65	40-50	30-45
3.9-4.4	150-170	55-60	35-40	25-30
3.4-3.9	130-150	45-55	25-35	10-25
2.9-3.4	110-130	35-45	10-25	<10
2.3-2.9	90-110	22-35	<10	-
1.8-2.3	70-90	<22	-	-

karaciğerdeki statin alımı ve metabolizmasıyla ilişkili genlerdeki varyasyonlara dair genetik arka plan da açıklanabilir.^{192,193} Ayrıca, yüksek kolesterole neden olan durumlar da (örn. hipotiroidi) değerlendirilmelidir. Aslında, statin yanıtına ilişkin bireyler arası farklılıklar tedaviye başlanırken hastanın yanıtının izlenmesini gerektirmektedir.

6.1.2 Klinik çalışmalarda kardiyovasküler hastalığı önleme etkinliği

Statinler kardiyovasküler hastalıklardan korunma açısından üzerinde en çok çalışılan ilaçlar arasındadır ve çalışmaların tek ele alınması bu kılavuzların kapsamı dışındadır. Birçok geniş çaplı çalışma hem birincil hem de ikincil korunmada statinlerin

KV morbidite ve mortaliteyi her iki cinsiyet için ve tüm yaş gruplarında belirgin derecede azalttığını göstermiştir. Statinlerin ayrıca koroner ateroskleroz progresyonunu yavaşlattığı ve hatta aterosklerozun gerileme sürecini desteklediği gösterilmiştir.

Meta analizler: Statinlerin daha geniş popülasyonlarda ve alt gruplarda gösterdiği etkilerin analizi için çok sayıda meta analiz yapılmıştır.^{64-66,68,129,194-200} Kapsamlı Kolesterol Tedavi Araştırmacıları İşbirliği Çalışmasının (CTT) analiz verilerine, >170.000 katılımcı ve statinlerle ilgili 26 RKÇ dahil edilmiştir.⁶⁴ LDL-K düzeyindeki her 40 mg/dL (1.0 mmol/L) azalma için tüm nedenlere bağlı mortalitede %10'luk orantısız azalma, KAH'ye bağlı ölümden ise %20'lik orantısız azalma bildirilmiştir. LDL-K düzeyindeki her

40 mg/dL (1 mmol/L) azalmayla majör koroner olay riski %23 oranında azalmış ve inme riskinin %17 azaldığı kaydedilmiştir. Yararların incelenen tüm alt gruplarda benzer olduğu görülmüştür. Yararlı ilk yıl içinde anlamlı olmuş, ancak sonraki yıllarda daha da fazla yarar sağlanmıştır. Statin kullananlarda kanser dahil KV dışı nedenli ölüm riskinde herhangi bir artış olmamıştır. Diğer meta analizler bu bulguları doğrulamış, temelde aynı sonuçlara varılmıştır. Meta analizlerin çoğu birincil korunmanın yanı sıra ikincil korunmayı da içermektedir. Statin tedavisinin mutlak yararı tipik olarak daha düşük risk taşıyan birincil korunma hastalarında daha az belirgin olabilir. Statinler birçok meta analizde özellikle birincil korunma kapsamında değerlendirilmiştir.^{66,68,199} Bu çalışmaların en büyüğü 2013 yılında bir Cochrane derlemesi olarak yayınlanmıştır.²⁰⁰ Analiz farklı statinlerin değerlendirildiği ve dahil etme ölçütlerinin farklılık sergilediği 19 çalışmayı içermiştir. Bu analizde, LDL-K düzeyindeki her 40 mg/dL (1 mmol/L) azalmayla tüm nedenlere bağlı mortalite %14 oranında, KVH olayları %27 oranında, ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olaylar %27 oranında, inme ise %22 oranında azalmıştır. Birincil korunmadaki rölatif risk azalmasının ikincil korunmada gözlenen azalmayla hemen hemen aynı olduğu görülmüştür. Benzer bulgular vasküler hastalık riski düşük kişilerde statin tedavisiyle ilgili analizlerde de gözlenmiştir.⁶⁶ Ancak, daha düşük risk taşıyan kişilerde mutlak risk azalmasının da daha düşük olduğu vurgulanmalıdır.

Meta analizlerden elde edilen mevcut kanıtlar klinik yararın büyük ölçüde statin tipinden bağımsız olduğunu fakat LDL-K düşürme kapasitesine bağlı olduğunu, dolayısıyla kullanılan statin tipinin ilgili hastadaki LDL-K hedefini yansıtmaması gerektiğini düşündürmektedir.

Aşağıdaki program önerilebilir:

- Bireyde toplam KV riski değerlendirin;
- KVH risk yönetimine ilişkin kararlar hastayı da katın;
- Bu risk düzeyi için LDL-K hedefini tanımlayın;
- Bu hedefe ulaşmak için LDL-K'de olması gereken orantısız (yüzde) azalmayı hesaplayın;
- Ortalama olarak bu azalmayı sağlayabilen bir statin seçin;
- Statin tedavisine değişken yanıt alındığından, hedefe ulaşmak için dozun üst düzeylere doğru ayarlanması gerekebilir;
- Tolere edilebilen en yüksek statin dozuyla hedefe ulaşılıyorsa ilaç kombinasyonlarını kullanmayı düşünün;
- Ayrıca, çok yüksek ve yüksek risk taşıyan kişilerde LDL-K değerinde $\geq$ %50 azalma sağlanmalıdır.

Doğal olarak, bunlar ilaç seçimiyle ilgili genel ölçütlerdir. Kişinin klinik durumu, eşzamanlı ilaç tedavileri, ilaç tolerabilitesi, lokal tedavi geleneği ve ilaç maliyeti gibi faktörler ilaç ve dozla ilgili nihai seçimi belirlerken majör rol oynayacaktır.

Statinlerin diğer etkileri. Statinlerin majör etkisi LDL-K'nin azaltılması olmakla birlikte, potansiyel olarak önemli birçok diğer etkilere sahip oldukları da ileri sürülmüştür (statinlerin pleiotropik etkileri).^{201,202} KVH'nin önlenmesi bakımından potansiyel öneme sahip bu tip etkiler arasında statin tedavisinin anti-inflamatuvar ve antioksidan etkileri yer almaktadır. Etkiler in vitro koşullarda ve deneysel sistemlerde gösterilmiş olmakla birlikte, klinik açıdan önemleri halen tartışmalıdır.²⁰³

Ayrıca, statinlerin birçok diğer klinik durumdaki etkileri de değerlendirilmiş olup, bunlar arasında demans,²⁰⁴ hepatik steatoz,²⁰⁵ kanser,^{206,207} venöz tromboembolizm²⁰⁸ ve polikistik over sendromu²⁰⁹ yer almaktadır. Mevcut veriler tartışmalıdır ve bu nedenle şimdiye kadar bu durumlar üzerinde klinik açıdan anlam-

lı herhangi bir etki gösterilmemiştir. Statinler TG'lerde %30-50 azalma, HDL-K'de ise %5-10 artış sağlayabilmektedir. Statinlerin HTG endikasyonları için bkz. bölüm 7.4.

Alzheimer hastalığı için önerilen etki yakın zamanda bir Cochrane analizinde gözden geçirilmiş ve statinler için sonuç niteliğinde pozitif etki bildirilmemiştir. Ayrıca, statinlerin nörobilişsel yan etkilerine ilişkin olgu sunumları daha büyük hasta popülasyonlarını analizlerinde veya meta analizlerde doğrulanmamıştır.²¹⁰

6.1.3 Statinlerin advers etkileri

Statinler emilim, biyoyararlanım, plazma proteinlerine bağlanma, atılım ve çözünürlük bakımından farklılık göstermektedir. Lovastatin ve simvastatin ön ilaçlardır; mevcut diğer statinler ise aktif formda uygulanmaktadır. Emilim oranları %20 ile %98 arasında değişmektedir. Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin hariç birçok statin sitokrom P450 izoenzimleri (CYP'ler) üzerinden anlamlı hepatik metabolizmadan geçmektedir. Bu enzimler başlıca karaciğerde ve bağırsak duvarında eksprese edilmektedir. Statinler genellikle iyi tolere edildiği halde, statinler reçete edilirken dikkate alınması gereken advers etkiler vardır.

Kas. Statin tedavisinin en yaygın görülen klinik açıdan anlamlı advers etkisi kaslarla ilgili semptomlardır.⁵⁷ Statinle indüklenen miyopatinin en şiddetli formu olan rabdomiyoliz şiddetli kas ağrısı, kas nekrozu ve böbrek yetmezliği ile ölüme neden olma potansiyeli bulunan miyoglobüniüriyle karakterizedir. Rabdomiyolizde, kreatin kinaz (CK) düzeyleri en az 10 kat yükselmekte, sıklıkla normal üst sınırın 40 katına ulaşmaktadır.²¹¹ Rabdomiyoliz sıklığının 1 – 3 olgu/100\000 hasta yılını temsil ettiği tahmin edilmiştir.²¹² Kaslarla ilgili olarak daha yaygın bildirilen bir advers etki formu da CK yükselmesi veya majör fonksiyon kaybı olmaksızın ortaya çıkan kas ağrısı ve hassasiyetidir (miyalji). Ancak bu advers etkinin gerçek sıklığı net değildir ve bildirimler arasında değişkenlik göstermektedir. RKÇ'lerin meta analizlerinde statin tedavisi alan gruplarda sıklık artışı gösterilmemiştir.^{213,214} Öte yandan, gözlemsel çalışmalarda bildirilen sıklık %10 ile %15 arasında değişmektedir.^{215,216} Özellikle statinlerin kaslarla ilgili semptomlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için tasarlanmış bir çalışmada, kaslarla ilgili şikayet sıklığını ~%5 olduğu ileri sürülmüştür.²¹⁷ Tanı, klinik gözleme ve semptomların statin kesildikten sonra ortadan kalkıp statinle yeniden uygulama yapıldığında tekrar ortaya çıkıp çıkmadığına dayalıdır. Semptomlar sıklıkla belirgin değildir ve statin tedavisiyle ilişkilerinin doğrulanması genellikle zordur. KVH riski yüksek olan hastalarda hasta statin tedavisinin yararlarından mahrum bırakılmadan önce tanının doğrulanması son derece önemlidir. Kaslarla ilgili advers etkilere ilişkin risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar arasında, özellikle eşzamanlı ilaç tedavisiyle etkileşim dikkate alınmalıdır (bkz. aşağıdaki bölüm). Kaslarla ilgili semptomlar için önerilen pratik yönetim destekleyici materyalde yer almaktadır. KVH riski yüksek veya çok yüksek olan hastalarda bir kolesterol emilim inhibitörüyle kombinasyon halinde olmak üzere, statinin tolere edilebilen en yüksek dozuyla tedavi düşünülmeli ve mümkünse bir PCSK9 inhibitörü de düşünülebilir.^{218,219} Birçok çalışma iki günde bir veya haftada iki kez atorvastatin ya da rosuvastatin ile alternatif dozlama yapmanın önemli ölçüde LDL-K düşürücü etki sağladığını göstermiştir.^{57,220} Klinik sonlanım noktası çalışmaları yapılmamış olmakla birlikte, statin tedavisinin günlük dozlarını tolere edemeyen yüksek riskli hastalarda bu tedavi düşünülmelidir.

Karaciğer. Hepatoselüler hasarın değerlendirilmesi için genellikle plazmadaki alanin aminotransferaz (ALT) aktivitesi kullanılmaktadır. Daha çok potent statin veya yüksek doz kullananlarda

olmak üzere, statin tedavisi alan hastaların %0.5-%2.0'ında hafif ALT yükselmesi görülmektedir. Klinik açıdan anlamlı ALT yükselmesine ilişkin genel tanım, iki kez normal üst sınırın üç katı kadar artış olması şeklindedir. Hafif ALT yükselmesinin gerçek hepatotoksisiteyle veya karaciğer fonksiyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmemiştir. Karaciğer yetmezliğine progresyon son derece nadir olduğu için, statin tedavisi sırasında rutin ALT izlemi artık önerilmemektedir.²²¹ Steatoz nedeniyle hafif ALT yükselmesi bulunan hastalar statin tedavisi sırasında değerlendirilmiş ve statinlerin karaciğer hastalığında daha fazla kötüleşmeye yol açtığına dair bir göstergeye rastlanmamıştır.²²²⁻²²⁴

Diyabet. Statin tedavisi alan hastalarda disglisemi ve tip 2 diyabet gelişmesine ilişkin riskin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Toplam 91140 hastayı kapsayan bir meta analizde, rölatif riskin plaseboya kıyasla %9 arttığı saptanmıştır. Mutlak risk %0.2 artmıştır.

Ayrıca minör olup, klinik açıdan anlamlı olmayan bir glikozillenmiş hemoglobin (HbA1C) yükselmesi de gözlenmiştir. Bir diyabet olgusuna yol açmak için tedavi uygulanması gereken hasta sayısının 4 yılda 255 olduğu tahmin edilmiştir.²²⁵ Bununla birlikte, daha potent statinlerin daha yüksek dozlarda kullanılması riski arttırmakta,²²⁶ yaşlılarda ve aşırı kilolu olma ya da insülin direnci gibi diyabete ilişkin diğer risk faktörlerinin görüldüğü kişilerde riskin daha yüksek olduğu görülmektedir.²²⁷ Genel olarak, yüksek riskli hastalarda KVH riskindeki mutlak azalma, diyabet insidansındaki hafif artışa ilişkin olası advers etkilere ağır basmaktadır.

Böbrek. Statin tedavisinin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisi halen tartışmalı bir konudur. Yakın zamanda yapılan bir Cochrane analiziyle, kreatinin klirensinin mevcut olduğu çalışmalar doğrultusunda böbrek fonksiyonu üzerine yararlı etkileri destekleyen veriler elde edilmemiş ve zararlı etkiler de gözlenmemiştir.²²⁸ Tüm statinler için proteinüri sıklığında artış bildirilmiş olmakla birlikte, bu durum muhtemelen yüksek dozla (80 mg) yüksek bir proteinüri sıklığı gözlenmesinden ötürü, rosuvastatin için daha ayrıntılı şekilde analiz edilmiştir. Bu ilacın 80 mg'lık dozuyla %12 sıklık bildirilmiştir. Sıklık, 40 mg'a kadar olan onaylı dozlarla çok daha düşüktür ve diğer statinlerle görülen sıklığa benzemektedir. Statinlerle indüklenen proteinüri tübüler kaynaklıdır ve glomerüller disfonksiyondan değil tübüler geri emilimin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.²²⁹ Deneyel sistemlerde, renal hücrelerdeki pinositozun azaldığı gösterilmiştir. Statinle indüklenen pinositoz azalması doğrudan kolesterol sentezinin inhibisyonuyla ilgilidir.²³⁰ Klinik çalışmalarda proteinüri sıklığı genellikle düşüktür ve çoğu olguda plasebo ile görülen sıklıktan yüksek değildir.²³¹

6.1.4 Etkileşimler

Statinlerle advers etki riskini arttırabilen bir dizi önemli ilaç etkileşimi tanımlanmıştır. Statin metabolizmasına katılan enzimatik yolları engelleyici ve tetikleyici mekanizmalar *Tablo 15*'de özetlenmiştir. Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin dışındaki statinlerin hepsi başlıca CYP'ler tarafından karaciğerde metabolize edilmektedir. Bu izoenzimler esas olarak karaciğer ve bağırsaklarda salgınmaktadır. Pravastatin CYP sistemi tarafından metabolize edilmemekte, ancak sülfatlaşma ve konjugasyon işlemlerinden geçmektedir. En fazla bulunan izoenzimler CYP3A olmakla birlikte; CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 gibi diğer izoenzimler de statinlerin metabolizmasında sıklıkla rol almaktadır. Bu nedenle, söz konusu CYP'lerin diğer farmakolojik substratlarının statin metabolizmasıyla etkileşmesi mümkündür. Öte yandan, statin tedavisi de aynı enzimatik sistem tarafından metabolize edilen diğer ilaçların katabolizmasıyla etkileşime girebilir.

Tablo 15 Miyopati ve rabdomyoliz riskini arttıracak şekilde CYP3A4 ile metabolize olan ve statinlerle potansiyel etkileşimi olan ilaçlar

Anti-enfektif ajanlar	Kalsiyum antagonistleri	Diğer
İtrakonazol	Verapamil	Siklosporin
Ketokonazol	Diltiazem	Danazol
Posakonazol	Amlodipin	Amiodaron
Eritromisin		Ranolazin
Klaritromisin		Greyfurt suyu
Telitromisin		Nefazodon
HIV proteaz inhibitörleri		Gemfibrozil

Uyarlandığı kaynak: Egan and Colman²³² ve Wiklund et al.²³³

Statinlerin fibratlarla kombine edilmesi miyopati riskini arttırabilir. Riskin en yüksek olduğu ilaç gemfibrozildir ve gemfibrozilin statinlerle birlikteliğinden kaçınılmalıdır. Statinler fenofibrat, bezafibrat veya siprofibrat gibi diğer fibratlarla kombine edildiğinde miyopati riskinde görülen artış küçük görünmektedir.^{234,235}

Nikotinik asitle miyopati riskinde görülen artış tartışmalı olmakla birlikte, yakın zamanda yapılan incelemeler bu ilaçla miyopati riskinin arttığını göstermemiştir.^{236,237}

6.2 Safra asidi sekestranları

6.2.1 Etki mekanizması

Safra asitleri karaciğerde kolesterolden sentezlenir ve intestinal lümene salınır, ancak safra asidinin büyük bölümü terminal ileumdan aktif emilimle karaciğere geri döner. İki eski safra asidi sekestranı olan kolestiramin ve kolestipol safra asidi bağlayan değişim reçineleridir. Yakın zamanda, sentetik bir ilaç olan kolesevelam geliştirilmiştir. Safra asidi sekestranları sistemik olarak emilime uğramamakta veya sindirim enzimleri tarafından değiştirilmemektedir; bu nedenle, yararlı klinik etkiler dolaylı etkilerdir. İlaçlar safra asitlerini bağlayarak safra asitlerinin kana geçmesini önlemekte ve böylece safra asitlerinin büyük bölümünü enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırmaktadır. Safranın azaldığı karaciğer hepatik kolesterol depolarından daha fazla sentez yapmaktadır. Karaciğere geri dönen safra asitlerindeki azalma, başta CYP7A1 olmak üzere kolesterolde safra asidi sentezlenmesinde rol alan başlıca enzimlerin up-regülasyonuna yol açmaktadır. Kolesterolün safra asitlerine katabolizmasındaki artış, hepatik LDLR aktivitesinde telafi amaçlı bir artışa yol açarak, LDL-K'yi dolaşımdan uzaklaştırmakta ve böylece LDL-K düzeylerini azaltmaktadır. Bu ilaçlar hiperglisemik hastalarda glukoz düzeylerinin de azalmasını sağlamaktadır. Yakın zamanda yapılan bir Cochrane değerlendirmesinde diğer antidiyabetik ilaçlara eklenen kolesevelamın glisemik kontrolü anlamlı derecede etkileri gösterilmiş olmakla birlikte, KV risk üzerindeki etkiyle ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.²³⁸

6.2.2 Klinik çalışmalardaki etkinlik

En yüksek dozlar olan 24 g kolestiramin, 20 g kolestipol veya 4.5 g kolesevelam ile LDL-K düzeyinde %18 - %25 azalma gözlenmiştir. HDL-K üzerinde majör etki bildirilmezken, yatkınlık bulunan bazı hastalarda TG'lerin yükselmesi mümkündür.

Klinik çalışmalarda safra asidi sekestranları hiperkolesterolemik kişilerde KV olayların azaltılması için LDL-K düşürmenin etkinliğinin orijinal olarak ortaya konmasına büyük katkıda bulunmuş, yararın LDL-K düşürme derecesiyle orantılı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bu çalışma birçok modern tedavi seçeneği geliştirilmeden önce yapılmıştır.²³⁹⁻²⁴¹

6.2.3 Advers etkiler ve etkileşimler

Gastrointestinal advers etkiler (en yaygın olarak gaz, kabızlık, dispepsi ve bulantı) bu ilaçlarla düşük dozlarda dahi sık görülmekte ve bu durum uygulamadaki kullanımlarını sınırlamaktadır. Bu advers etkiler tedaviye düşük dozlarda başlayarak ve ilaçla birlikte bol miktarda sıvı alınarak azaltılabilir. Doz kademeli olarak artırılmalıdır. Yağda çözünen vitaminler için emilimin azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, bu ilaçların bazı hastalarda dolaşımdaki TG düzeylerini artırması mümkündür.

Safra asidi sekestranları yaygın reçete edilen birçok ilaçla majör ilaç etkileşimlerine yol açtıkları için, diğer ilaçlardan 4 saat önce veya 1 saat sonra uygulanmaları gerekmektedir. Kolesevelam, safra asidi sekestranlarının kolestimiraminden daha iyi tolere edilebilecek daha yeni bir formülasyonunu temsil etmektedir. Kolesevelam diğer ilaçlarla daha az ilaç etkileşimine yol açmakta olup, statinlerle ve birçok diğer ilaçla birlikte kullanılabilir.²⁴²

6.3 Kolesterol emilim inhibitörleri

6.3.1 Etki mekanizması

Ezetimib yağda çözünen besin maddelerinin emilimini etkilemeksizin diyetel ve biliyer kolesterolün intestinal alınımını inhibe eden ilk lipit düşürücü ilaçtır. Kolesterol emilimini bağırsığın fırça kenarı düzeyinde inhibe eden [Niemann-Pick C1 benzeri protein I (NPC1L1) ile etkileşim üzerinden] ezetimib karaciğere gelen kolesterol miktarını azaltmaktadır. Karaciğere gelen kolesterol miktarının azalmasına yanıt olarak LDLR ekspresyonunda up-regülasyon sağlamakta ve bu durum kandaki LDL-K klirensini arttırmaktadır.

6.3.2 Klinik çalışmalardaki etkinlik

Klinik çalışmalarda monoterapi olarak uygulanan ezetimib hiperkolesterolemik hastalarda LDL-K değerini %15-22 oranında azaltmaktadır. Ezetimib ile bir statin kullanılan kombinasyon tedavisi LDL-K düzeylerinde %15-20'lik kademeli bir azalma sağlamaktadır. Simvastatinle birlikte ezetimibin etkinliği aort stenozu bulunan hastalar için Aort Stenozunda Simvastatin ve Ezetimib (SEAS) çalışmasında²⁴³ ve KBH bulunan hastalar için Kalp ve Böbrek Profilaksisi Çalışması (SHARP) kapsamında ele alınmıştır (bkz. bölüm 9.7.3 ve 9.9.2). SEAS ve SHARP çalışmalarında simvastatin-ezetimib kolunda KV olayların plaseboya kıyasla azaldığı gösterilmiştir.^{243,244}

Vitorin Etkinliği ile İlgili Uluslararası Çalışmada Sonuçların Daha Fazla Azalması (IMPROVE-IT) çalışmasında ezetimib AKS geçirmiş hastalarda simvastatine (40 mg) eklenmiştir.⁶³ Toplam 18144 hasta randomize edilmiş ve 7 yıllık süre içerisinde 5314 hastada KVH olayı gelişmiş; simvastatin artı ezetimib tedavisi alan gruptaki olay sayısının 170 daha az olduğu (%32.7 ve %34.7) kaydedilmiştir (P=0.016). Çalışma sırasındaki ortalama LDL-K değeri simvastatin grubunda 70 mg/dL (1.8 mmol/L), ezetimib artı simvastatin alan grupta ise ~54 mg/dL (1.4 mmol/L) olmuştur. Ayrıca bu çalışmada iskemik inmenin de %21 oranında azaldığı görülmüştür (P=0.008). Daha fazla LDL-K azalmasının neden olduğu zarara ilişkin herhangi bir kanıt saptanmamıştır. Hedeflere ulaşmak için halihazırda statin tedavisi almakta olan bu hasta grubunda, ezetimibin eklenmesine

ilişkin mutlak yararın küçük ancak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, bu çalışma LDL-K'nin statinler dışında bir yöntemle azaltılmasının yararlı olduğu ve advers etkiler olmaksızın sağlanabileceği yönündeki görüşü desteklemektedir. Ezetimibin yararlı etkisi NPC1L1 mutasyonlarıyla ilgili genetik çalışmalarla da desteklenmiştir. Doğal olarak ortaya çıkan ve proteini inaktifleştiren mutasyonların plazma LDL-K değerinin daha az olmasıyla ve KAH riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.²⁴⁵

IMPROVE-IT çalışması PRECISE-IVUS çalışması²⁴⁶ gibi diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, statin intoleransı veya kontrendikasyonları bulunan hastalarda ya da tolere edilebilen maksimum statin dozuyla terapötik hedefe ulaşamadığında ezetimibin statinlerle birlikte ikinci basamak bir tedavi şeklinde kullanılması yönündeki öneriyi desteklemektedir.

6.3.3 Advers etkiler ve etkileşimler

Ezetimib hızla emilime uğrayan ve yaygın şekilde metabolize edilerek metabolik açıdan aktif ezetimib glukuronidi oluşturan bir ilaçtır. Ezetimib için tavsiye edilen doz 10 mg/gün olup, sabah veya akşam, yemek alımından bağımsız şekilde uygulanması mümkündür. Yaş, cinsiyet veya ırkın ezetimibin farmakokinetik özellikleri üzerine klinik açıdan anlamlı etkisi yoktur ve hafif karaciğer yetmezliği veya hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmemektedir. Ezetimib herhangi bir dozdaki herhangi bir statin ile birlikte kullanılabilir. Majör advers etkiler bildirilmemiş olup, en sık görülen advers etkiler karaciğer enzimlerinde orta derecede yükselme ve kas ağrısıdır.

6.4 PCSK9 inhibitörleri

6.4.1 Etki mekanizması

LDLR kontrolünde rol alan bir proteini (PCSK9) hedef alan yeni bir ilaç sınıfı olan PCSK9 inhibitörleri yakın zamanda geliştirilmiş ilaçlardır.²⁴⁷ Bu proteinin plazma düzeyinin/fonksiyonunun artması, bağlanma üzerinden LDLR lizozomal katabolizmasını uyarak LDLR ekspresyonunu azaltmakta ve plazma LDL-K konsantrasyonunu arttırmakta; PCSK9 düzeyinin/fonksiyonunun azaltılması ise plazma LDL-K düzeylerinin azalmasını sağlamaktadır.²⁴⁸ Terapötik stratejiler temel olarak LDL-K düzeyini arka planda lipit düşürücü tedavi uygulanmasından bağımsız olarak ~%60 oranında azaltan monoklonal antikorlar kullanılarak geliştirilmiştir. Etki mekanizması plazma PCSK9 düzeylerinin azalmasıyla ve bu nedenle LDLR bağlanmanın gerçekleşmemesiyle ilgilidir. Bu etkileşim hücre içi LDLR bozunmasını tetiklediği için, dolaşımdaki PCSK9 düzeyinin daha düşük olması hücre yüzeyindeki LDLR ekspresyonunun daha fazla olmasıyla sonuçlanacak ve bu nedenle dolaşımdaki LDL-K düzeyi azalacaktır.²⁴⁸

6.4.2 Klinik çalışmalardaki etkinlik

Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) yakın zamanda yüksek plazma LDL-K düzeylerinin kontrolüne yönelik iki monoklonal antikor (mAk) için onay vermiştir. LDL-K'yi düşürme etkinliği arka planda tedavi (statinler, ezetimib vb) uygulanmasından bağımsız olarak %50-70 aralığındadır; faz 3 çalışmalarda elde edilen ön veriler, sağlanan LDL-K azalmasıyla aynı doğrultuda KV olay azalması olduğunu düşündürmektedir.^{115,116} Yakın zamanda yapılan bir meta analiz bu bulguları doğrulamıştır.²⁴⁹ HDL-K veya plazma TG'leri üzerinde majör bir etki bildi-

rilmemiştir. Bununla birlikte, TG etkisi başlangıçtaki plazma TG düzeyi daha yüksek olan popülasyonlarda tekrar doğrulanmalıdır.

Etki mekanizması dikkate alındığında, bu ilaçlar karaciğerde LDLR ekspresyonu yapabilen tüm hastalarda LDL-K'yi azaltma bakımından etkilidir. Dolayısıyla bu farmakolojik yaklaşım, heterozigot AH (HeAH) bulunanlar ve daha düşük bir düzeyde olmakla birlikte rezidüel LDLR ekspresyonu görülen homozigot AH (HoAH) bulunan hastalar dahil olmak üzere hastaların büyük çoğunluğunda etkilidir. Reseptör eksikliği bulunan HoAH'de tedaviye yeterli yanıt alınamamaktadır.

Toplam KV riski çok yüksek olanlar, birinci ve ikinci basamak tedavinin tolere edilen en yüksek dozu ve/veya aferez ile tedavi alan HeAH (ve bazı durumlarda HoAH) tanılı hastalar ve persistan yüksek LDL-K düzeyleri görülen, statin "intoleransı" bulunan hastalar bu ilaçların kullanılacağı makul adaylar olabilir.

6.4.3 Advers etkiler ve etkileşimler

Anti-PCSK9 monoantikorları genellikle iki haftada bir ve 150 mg'a kadar olan dozlarda olmak üzere subkutan yoldan enjekte edilir. Farmakokinetik veya farmakodinamik özelliklerle etkileşim oluşmayacağı için, oral emilime uğrayan ilaçlarla etkileşim potansiyelleri yoktur. Anti-PCSK9 mAk'ler biyotransformasyon veya ilaç alımı/hücreden çıkış yollarını etkilememektedir. En sık bildirilen yan etkiler arasında enjeksiyon bölgesinde kaşıntı ve grip benzeri semptomlar yer almaktadır. Bazı çalışmalarda hasta tarafından bildirilen nörobilişsel etkilerde artış bildirilmiştir. Bu bulgu daha fazla inceleme gerektirmektedir.²⁵⁰

6.5 Nikotinik asit

Nikotinik asit geniş bir lipit düşürücü etkiye sahip olup, 2 g/gün dozuyla HDL-K'yi doza bağlı olarak %25'e kadar yükseltebilmekte, LDL-K'yi %15-18, TG'leri de %20-40 oranında azaltabilmektedir. Nikotinik asit özgün bir özelliği, bu dozda Lp(a) düzeylerini %30 oranında düşürebilmesidir. Birinde uzatılmış salımlı niasin²⁵¹ ve diğerinde niasin artı laropirant²⁵² olmak üzere nikotinik asit kullanılan iki büyük çalışmada yararlı etki gösterilmemiş ancak ciddi advers etkilerin sıklığında artış olduğu görülmüştür; ilaç içermeyen nikotinik asit günümüzde Avrupa'da onaylıdır. Niasinin hipertrigliseridemideki rolü için bkz. bölüm 7.6.

6.6 İlaç kombinasyonları

Birçok hastada monoterapiyle LDL-K hedeflerine ulaşıldığı halde, yüksek risk taşıyanların veya LDL-K düzeyi çok yüksek olan hastaların önemli bir bölümünde ilave tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca statin intoleransı olan veya yüksek statin dozlarını tolere edemeyen hastalar da vardır. Bu tip olgularda, kombinasyon tedavisi düşünülmelidir (Tablo 19). Statin intoleransı ayrıntılı bilgi Destekleyici Şekil C'de yer almaktadır.

6.6.1 Statinler ve kolesterol emilim inhibitörleri

Statinler ile ezetimib kombinasyonu önceki bir bölümde ele alınmıştır (bkz. bölüm 6.3.2).

6.6.2 Statinler ve safra asidi sekestranları

Bir statin ile kolestimamin, kolestipol veya kolesevelam kombinasyonu LDL-K hedeflerine ulaşmayı kolaylaştırabilir. Ortalama olarak, bir statine safra asidi sekestranı eklenmesi LDL-K'de ilave %10-20 azalma sağlamaktadır. Bununla birlikte, konvansiyonel safra asidi sekestranları veya kolesevelam ile diğer ilaçların

kombinasyonuna ilişkin yayınlanmış klinik çalışma verileri yoktur. Kombinasyonun koroner anjiyografiyle değerlendirilen aterosklerozda azalma sağladığı saptanmıştır.²⁵³

6.6.3 Diğer kombinasyonlar

AH bulunanlar gibi yüksek riskli hastalarda veya statin intoleransı bulunanlarda diğer kombinasyonlar düşünülebilir. Ezetimib ile safra asidi sekestranlarının (kolesevelam, kolestipol veya kolestimamin) birlikte uygulanması, tek başına stabil safra asidi sekestranı rejimi uygulanmasına kıyasla advers etki artışına neden olmaksızın ilave LDL-K azalması sağlamıştır.²⁵⁴ Bu kombinasyonlarla ilgili klinik çalışma yapılmamıştır.

Fitosterol içeren fonksiyonel besinlerin yanı sıra bitki sterolü içeren tabletler, stabil dozda statin kullanan hastalarda LDL-K düzeylerinde ilave %5-10 azalma sağlamakta, bu kombinasyonun iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu bilinmektedir.^{142,255} Fitosteroller ve bitki sterollerini yemekten sonra alınmalıdır. Bununla birlikte, KVH sonuçlar için mevcut diğer lipit düşürücü ilaçlarla kombinasyon halinde uygulanan bitki sterollerini veya stanoller ile ilgili çalışma yapılmamış olduğu için, bu yaklaşımın KVH riskini azaltıp azaltmadığı henüz bilinmemektedir. Kırmızı mayalanmış piring kombinasyonu önerilmemektedir.

Çok yüksek risk taşıyan hastalarda, ezetimib ile kombinasyon halinde tolere edilen maksimum statin dozuna rağmen persistan yüksek LDL-K görülenlerde veya statin intoleransı bulunan hastalarda bir PCSK9 inhibitörü düşünülebilir.

Hiperkolesterolemi tedavisine ilişkin öneriler Tablo 16'da yer almaktadır.

Tablo 16 Hiperkolesteroleminin farmakolojik tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Hedef düzeye ulaşmak için statini önerilen veya tolere edilebilen en yüksek dozda reçete edin.	I	A	62,64, 68
Statin intoleransı bulunan durumlarda, ezetimib veya safra asidi sekestranları ya da bunların birlikte kullanımı düşünülmelidir.	IIa	C	239, 256,257
Hedef düzeye ulaşılmıyorsa statin ile bir kolesterol emilim inhibitörünün kombinasyonu düşünülmelidir.	IIa	B	63
Hedef düzeye ulaşılmıyorsa statin ile bir safra asidi sekestranının kombinasyonu düşünülebilir.	IIb	C	63
Çok yüksek risk taşıyan hastalarda, tolere edilen maksimum statin dozuna rağmen persistan yüksek LDL-K görülenlerde ezetimib ile kombinasyon halinde veya statin intoleransı bulunan hastalarda bir PCSK9 inhibitörü düşünülebilir.	IIb	C	115,116

LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; PCSK9 = proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

7. Hipertrigliseridemi tedavisi için kullanılan ilaçlar

7.1 Trigliseritler ve kardiyovasküler hastalık riski

TG'lerin bir KVH risk faktörü olarak rolü üzerinde yoğun tartışmalar olan bir konu olmakla birlikte, yakın zamanda elde edilen veriler TG'den zengin lipoproteinlerin KVH için risk faktörü olduğu lehinedir.⁸⁷ Büyük prospektif çalışmalarda tokluk TG düzeyinin KAH riski için açlık TG düzeyine kıyasla daha iyi öngörü sağladığı bildirilmiştir.^{98,99} Mendel randomizasyon tasarımının kullanıldığı genetik çalışmalarda yakın zamanda elde edilen veriler tokluk TG düzeyleri ve kalıntı kolesterol ile KVH olayı riskindeki ve tüm nedenlere bağlı mortalitedeki artış arasında bağlantı kurmuştur.^{86,107} Kalıntı kolesterol bu çalışmalarda kullanılan bir parametre olup TK 2 (HDL-K + LDL-K) şeklinde hesaplanmaktadır. Bu genetik veriler kalıntı kolesterolün ateroskleroza ve KVH olaylarına yön veren nedensel bir faktörü olduğu görüşünü kuvvetlendirmiştir.⁷⁵ Yakın zamanda, kalıntı kolesterolün TG'ler ve kalıntılar için iyi bir vekil belirteç olduğu belirlenmiştir.⁹⁰ HTG'nin bir KVH risk faktörü olarak yükü yetişkinlerin yaklaşık üçte birinde TG düzeyinin >150 mg/dL (1.7 mmol/L) olmasıyla vurgulanmaktadır.²⁵⁸ HTG'nin farklı nedenleri olabilir (Tablo 17) ve bunlar arasından poligenik yapısı KVH'nin önlenmesi bakımından en önemli olan noktadır.

Tablo 17 Hipertrigliserideminin olası nedenleri

Genetik yatkınlık
Obezite
Tip 2 diyabet
Alkol tüketimi
Basit karbonhidrat oranı yüksek diyet.
Böbrek hastalığı
Hipotiroidi
Gebelik (gebeliğin son üç ayında fizyolojik trigliserit konsantrasyonları ikiye katlanır)
Sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün bozukluklar ve paraproteinemi
Aşağıdakiler dahil birden fazla ilaç kullanımı: - Kortikosteroidler - Tamoksifen - Antihipertansifler: adrenerjik beta blokör ilaçlar (farklı bir derecede), tiyazidler - İzotretinoin - Safra asidi bağlayıcı reçineler - Siklosporin - Antiretroviral ilaç rejimleri (proteaz inhibitörleri). - Psikotropik ilaçlar: fenotiyazinler, ikinci kuşak antipsikotikler

7.2 Hipertrigliserideminin tanımı

Açlık TG düzeylerinin yüksekliği ile ilgili farklı kategorilerin tanımı farklı kılavuzlar ve öneriler arasında hafif farklılık göster-

mektedir.^{67,259} EAS uzlaşısı dokümanına göre TG'lerin >150 mg/dL (1.7 mmol/L) ve <880 mg/dL (10 mmol/L) olması hafif ila orta HTG; >880 mg/dL (10 mmol/L) olması ise şiddetli HTG şeklinde tanımlanmaktadır.²⁶⁰ Yaş/cinsiyet, ırk/etnik köken ve yaşam tarzı serum TG'leri için popülasyon düzeyindeki modülasyon faktörleridir. Kopenhag genel popülasyonunun ~%27'sinde TG düzeyi >150 mg/dL'dir (1.7 mmol/L).⁷⁵ Şiddetli HTG nadir ve tipik olarak monogenik mutasyonlarla ilişkili bir durumdur. Şiddetli HTG pankreatit riskinin artmasıyla ilişkilidir.

7.3 Plazma trigliseritlerini kontrol etmeye yönelik stratejiler

İstenen açlık TG değeri ≤150 mg/dL'dir (1.7 mmol/L). İlk adım, HTG'nin olası nedenlerinin belirlenmesi ve toplam KV riskin değerlendirilmesidir. Birincil hedef, toplam KV risk düzeyine dayalı olarak önerilen LDL-K düzeyine ulaşmaktır. LDL-K azaltımının yararlarına ilişkin bol miktardaki kanıtlara kıyasla yüksek TG düzeylerini düşürmenin yararlarına ilişkin kanıtlar henüz orta dereceli olup, birincil olarak alt grup veya post hoc analizlerden elde edilmiştir. Bununla birlikte, yakın zamanda elde edilen ve TG'lerin nedensel bir risk faktörü olduğuna işaret eden kanıtlar TG düzeyini düşürmeyi teşvik edebilir (Tablo 18).

Tablo 18 Hipertrigliseridemiye yönelik ilaç tedavilerine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
İlaç tedavisi TG >200 mg/dL (2.3 mmol/L) olan yüksek riskli hastalar için düşünülmelidir.	Ila	B	261,262
Hipertrigliseridemi bulunan yüksek risk altındaki kişilerde KVH riskinin azaltılması için birinci sırada tercih edilen tedavi olarak statin tedavisi düşünülebilir.	IIb	B	261,262
Statin tedavisine rağmen TG >200 mg/dL (2.3 mmol/L) olan yüksek riskli hastalar için statinlerle kombinasyon halinde fenofibrat düşünülebilir.	IIb	C	261–264

KVH = kardiyovasküler hastalık; TG = trigliseritler.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

Açlık TG düzeyinin >150 mg/dL (1.7 mmol/L) olması KVH riski artırıyor olmakla birlikte,⁸⁷ TG'leri düşürmeye yönelik ilaçların kullanımı yalnızca yüksek riskli kişilerde TG değerinin >200 mg/dL (2.3 mmol/L) olduğu ve yaşam tarzı değişikliklerinin işe yaramadığı durumlarda düşünülmelidir. Mevcut farmakolojik girişimler arasında statinler, fibratlar, PCSK9 inhibitörleri ve n-3 ÇDYA'lar yer almaktadır.

Yaşam tarzının yönetimiyle ilgili bilgi için 5. bölümü inceleyiniz.

7.4 Statinler

Statinler mortaliteyi ve KVH sonuç parametrelerinin çoğunu anlamlı derecede etkilediğinden, toplam KVH riski ve orta de-

recede yükselmiş TG düzeylerini düşürmek için ilk tercih edilen ilaçlardır. Daha güçlü etkili statinler (atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin) özellikle yüksek dozlarda ve TG'leri yükselmiş hastalarda TG düzeylerini daha çok düşürmektedir. Statin çalışmalarına ilişkin alt grup analizlerinde, risk azaltımının HTG'li kişilerde ve normotrigliseridemik kişilerde aynı olduğu görülmüştür.

7.5 Fibratlar

7.5.1 Etki mekanizması

Fibratlar peroksizom proliferatörünün etkinleşmiş reseptörü agonisti (PPAR- α) olup, transkripsiyon faktörleri yoluyla etki ederek lipid ve lipoprotein metabolizmasının değişik adımlarını düzenlerler. Fibratlar PPAR- α ile etkileşime girerek farklı kofaktörleri toplar ve gen dışavurumunu (ekspresyonunu) düzenler. Sonuç olarak fibratlar hem açlık hem tokluk TG düzeylerini, hem de trigliseritten zengin lipoprotein (TZL) kalıntı partikülleri azaltmada iyi bir etkinliğe sahiptir. Fibratların HDL-K'yi artırıcı etkisi orta derecededir.²⁶³

7.5.2 Klinik çalışmalardaki etkinlik

Tek ilaç tedavisinde fibratların klinik etkinliği birincil olarak beş prospektif RKC'de gösterilmiştir. Bu çalışmalar Helsinki Kalp Çalışması (HHS), Eski Muharipler Yüksek yoğunluklu lipoprotein Girişimi Çalışması (VA-HIT), Bezafibrat Enfarktüstün Korunma Çalışması (BIP), Diyabette Fenofibrat Girişimi ve Olayları Azaltma Çalışması (FIELD) ve Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Girişimi ACCORD) çalışmasıdır.^{261,262,265-267}

Helsinki Kalp Çalışmasında gemfibrozil ile KVH sonuçlarda anlamlı bir azalma bildirilmiş olmakla birlikte, FIELD ve ACCORD çalışmalarında toplam KVH sonuçları bakımından azalma bildirilmemiştir. Ölümcül olmayan ME oranlarında azalmalar bildirilmiştir ancak bunlar sıklıkla post hoc analizler sonucunda elde edilmiş verilerdir. Bu etki yüksek TG/düşük HDL-K düzeyleri olan kişilerde en güçlü biçimde gözlenmiştir. Ancak diğer sonuç parametrelerine ilişkin veriler belirsizliğini korumuştur. Yalnızca bir çalışmada (ACCORD) bir statine ek tedavi olarak bir fibrat ile ilgili analiz yapılmıştır. Yakın zamanda yapılan iki meta analizde herhangi bir genel yarar bildirilmemiştir.^{268,269} Diğer meta analizlerde elde edilen bulgular TG düzeyi yüksek ve HDL-K düzeyi düşük olup fibrat tedavisi alan hastalarda majör KVH olaylarının azaldığını ancak KVH veya toplam meta analiz bakımından azalma olmadığını düşündürmektedir.²⁷⁰⁻²⁷² Dolayısıyla, fibratların KVH sonuçları üzerine genel etkinliği statinlere göre çok daha zayıftır. Genel olarak, fibratların olası yararlarının doğrulanması gerekmektedir.

7.5.3 Advers etkiler ve etkileşimler

Fibratlar genellikle hafif advers etkilerle iyi tolere edilmektedir. Hastaların <%5'inde gastrointestinal rahatsızlıklar, %2'sinde ise deri döküntüleri bildirilmiştir.²⁷³ Genellikle fibrat tedavisiyle ilişkili olarak en iyi bilinen advers etkiler miyopati, karaciğer enzimlerinde yükselmeler ve safra kesesi taşlarıdır.²⁷³ FIELD çalışmasında diğer fibrat çalışmalarıyla uyumlu olarak fenofibrat alanlarda plasebo ile karşılaştırıldığında pankreatit (%0.8 ve %0.5) ve pulmoner embolizm (%1.1 ve %0.7) insidansında küçük ancak anlamlı artışlar, derin ven trombozunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış eğilimi (%1.4 ve %1) görülmüştür.²⁶¹ Plaseboya kıyasla fenofibrat tedavisi alan hastalarda daha büyük bir sıklıkla hem kreatin fosfokinaz (NÜS'nin >5 katı) hem de ALT'de (NÜS'nin >3 katı) artışlar bildirilmiştir. Ancak bu anormalliklerin insidansı her iki tedavi grubunda da %1'in altında kalmıştır. FIELD

çalışmasında plasebo grubunda bir ve fenofibrat grubunda üç adet rabdomiyozis olgusu kaydedilmiştir.²⁶¹ Fibrat monoterapi olarak uygulandığında miyopati riskinin statin kullanımına kıyasla 5.5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. KBH tanısı olanlarda miyopati riski daha yüksek olup, kombinasyon halinde kullanılan farklı fibrat ve statinlere göre değişkenlik sergilemektedir. Bu durum statinlerin glikuronidasyonu ve farklı fibratlar arasındaki farmakolojik etkileşimle açıklanmaktadır. Gemfibrozil statinlerin metabolize olmasını glikuronidasyon yoluyla vasıtasıyla inhibe etmekte, sonuçta statinlerin plazma konsantrasyonları yükselmektedir. Fenofibrat, gemfibrozille aynı farmakokinetik yolları paylaşmadığı için bu kombinasyon tedavisinde miyopati riski çok daha düşüktür.²⁷³

Hem uzun hem de kısa süreli çalışmalarda bir ilaç sınıfı olarak fibratların serum kreatinin ve homosistein değerlerini arttırdığı bildirilmiştir. Fibrat tedavisine bağlı serum kreatinin artışı, ilacın kesilmesiyle tamamen geri dönüşümlü görünmektedir. Meta analizlerde elde edilen veriler, hesaplanan glomerüler filtrasyon hızında (GFH) bir azalma olmasının böbrek fonksiyonuyla ilgili herhangi bir advers etkiyi yansıtmadığını düşündürmektedir.²⁷⁴ Fibratlarla homosistein düzeylerindeki artışın, KVH riskine göre nispeten düşük düzeyde olduğu düşünülmektedir. Ancak, fibratların neden olduğu homosistein artışı hem HDL-K hem de apoA1'deki artışların boyutunu azaltabilir ve bu durum sonuç parametrelerinde fenofibratla tahmin edilene göre daha küçük çaplı yarar sağlanmasına katkıda bulunabilir.²⁷⁵ Yüksek homosistein düzeyleri trombozu da uyarmaktadır ve FIELD çalışmasında derin ven trombozu ile pulmoner embolizm için görülen artış eğilimi başlangıçtaki homosistein düzeyleriyle ilişkilendirilmiş; ancak, fibratın neden olduğu homosistein artışı ve venöz tromboembolizm olayları arasında herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.²⁷⁶

7.6 Nikotinik asit

7.6.1 Etki mekanizması

Nikotinik asidin karaciğer içine yağ asidi akışını ve karaciğerden VLDL salgılanmasını azalttığı bildirilmiştir. Bu etkinin kısmen yağ dokusundaki hormona duyarlı lipaz üzerindeki etkiler aracılığıyla olduğu görülmektedir. Karaciğer ve yağ dokusunda nikotinik asit için önemli etki bölgeleri bulunmaktadır. Nikotinik asit, karaciğerde diasilgliserol açıl transferaz-2 (DGAT-2) enzimini inhibe ederek karaciğerden VLDL partiküllerinin salgılanmasını azaltmakta ve sonuçta hem IDL hem de LDL partiküllerinde azalmaya yol açmaktadır.²⁷⁷ Nikotinik asit, karaciğerde birincil olarak apoA1 üretimini uyarmak suretiyle HDL-K ve apoA1 düzeylerini yükseltmektedir.²⁷⁷ Nikotinik asidin lipoliz ve yağ dokusu hücrelerinde yağ asitlerinin mobilizasyonu üzerine etkileri iyi bilinmektedir.

7.6.2 Klinik çalışmalardaki etkinlik

Nikotinik asit serum lipid ve lipoproteinleri üzerinde pek çok etkiye sahiptir.²⁷⁷ Nikotinik asidin yalnızca TG düzeyini değil aynı zamanda LDL-K'yi de etkin biçimde düşürüyor olması tüm apo-B içeren proteinler üzerindeki etkisini yansıtmaktadır. Nikotinik asit apoA1 içeren lipoproteinleri arttırmakta, bu durum HDL-K ve apoA1 düzeylerinin artması şeklinde yansımaktadır. Günlük 2 g dozda, TG'yi %20-40 ve LDL-K'yi %15-18 düşürmekte, HDL-K'yi ise %15-35 oranında arttırmaktadır.^{257,277,278} Ailevi Ateroskleroz Tedavisi Çalışmasında (FATS) ve HDL-Ateroskleroz Tedavisi Çalışmasında (HATS) anjiyografik ölçümler üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir.²⁷⁹

Simvastatin (endikasyon varsa ezetimib ile birlikte simvastatin) tedavisi alan hastalarda sırasıyla simvastatine ek olarak uzatılmış

salımlı (ER) nikotinik asit veya plasebo ve ER nikotinik asit/laropirant veya plasebo kullanılan iki büyük randomize klinik çalışmada [Düşük HDL-K/Yüksek Trigliseritli Metabolik Sendromda Aterotrombotik Girişim ve Genel Sağlık Sonuçları Üzerine Etkisi (AIM-HIGH) ve Kalbi Koruma Çalışması 2 - Damarsal Olayların Görülme Sıklığını Azaltma Amacıyla HDL'nin Tedavisi (HPS2-THRIVE) bu tedavilerin KV sonuçlar üzerine olumlu yararları bildirilmemiş ve bu durum niasinin lipit yönetimindeki yeri bakımından bir zorluk oluşturmıştır.^{251,252} Ayrıca, niasin gruplarında şiddetli advers etkilerin sıklığının daha fazla olduğu kaydedilmiştir. EMA ER nikotinik asit/laropirant ilacını askıya almış olduğu için, Avrupa'da böyle bir terapötik seçenek bulunmamaktadır.

7.7 n-3 yağ asitleri

7.7.1 Etki mekanizması

n-3 yağ asitleri [eikozapentaenoik asit (EPA) ve DHA] TG düzeylerinin azaltılması için farmakolojik dozlarda kullanılmakta; 2-4 g/gün dozunda kullanıldıklarında serum lipitleri ile lipoproteinleri, özellikle VLDL konsantrasyonunu etkilemektedir. Altta yatan etki mekanizması pek anlaşılamamakla birlikte bu durum en azından kısmen PPAR'lerle etkileşime girme yetileriyle ve kısmen azalmış apoB salınımı ile ilişkili olabilir.

7.7.2 Klinik çalışmalardaki etkinlik

n-3 yağ asitleri TG'leri azaltmakla birlikte, diğer lipoproteinler üzerine etkileri önemsiz düzeydedir. n-3 asitlerinin reçete edilmesine ilişkin gerekçe oluşturulması için, klinik sonuçlarla ilgili daha ayrıntılı verilerin elde edilmesi gerekmektedir.²⁸⁰ TG düzeyini düşürmek için önerilen toplam EPA ve DHA dozları günde 2-4 g arasında değişmektedir. TG değeri yüksek kişilerde EPA kullanılan yakın zamanlı üç çalışmada TG düzeylerinde doza bağlı olmak üzere %45'e varan anlamlı azalmalar bildirilmiştir.²⁸¹⁻²⁸³ Meta analizlerde omega-3 yağ asitlerinin serum TG'lerini düşürme etkinliği de bildirilmiştir.²⁸⁴ Yirmi çalışmada yer alan 63030 hastayı kapsayan bir meta analizde omega-3 yağ asitlerinin birleşik KV olaylar {rölatif risk [RR] 0.96 [%95 güven aralığı (GA) 0.90, 1.02]; P=0.24} veya toplam mortalite [RR 0.95 (%95 GA 0.86, 1.04); P=0.28] üzerine genel bir etkisi bildirilmemiştir. Majör bir yan olarak gastrointestinal rahatsızlıklar bildirilmiştir.²⁸⁵ FDA TG'lerin >496 mg/dL (5.6 mmol/L) olduğu durumlarda n-3 yağ asitlerinin (reçeteye alınan ürünler) diyetle ek olarak kullanımını onaylamıştır. Japonya'da hiperkolesterolemi bulunan hastalarla yürütülen güncel bir çalışma KVH sonuçlarında %19'luk bir azalma olduğunu bildirmiş olmakla birlikte,²⁸⁶ veriler nihi sonuç niteliğinde olmadığı gibi etkinlik, lipitler dışındaki etkilerle ilgili görülmektedir.^{287,288} TG düzeyi yüksek kişilerde EPA'nın KVH sonuçlar üzerine potansiyel yararları ile ilgili iki randomize plasebo kontrollü çalışma [EPA Girişimiyle Kardiyovasküler Olayları Azaltma Çalışması (REDUCE-IT) ve Yüksek KV Riskli Hipertig-liseridemi Hastalarında Epanova ile Statin Rezidüel Risk Azaltmasının Değerlendirildiği Sonuçlar Çalışması (STRENGTH)] halen devam etmektedir. REDUCE-IT çalışmasına ~8000, STRENGTH çalışmasına ise 13000 hasta alınması hedeflenmektedir.

7.7.3 Güvenlilik ve etkileşimler

n-3 yağ asitleri kullanımının güvenli olup, klinik açıdan anlamlı etkileşime neden olmadığı görülmektedir. Ancak antitrombotik etkilerin özellikle aspirin/klopidogrele ek olarak verildiğinde kanama eğilimini arttırma ihtimali vardır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada elde edilen veriler prostat kanseri riski ile diyetle yüksek oranda n-3 ÇDYA alımının ilişkili olduğunu göstermiştir.²⁸⁹

Tablo 19 Karma dislipidemilerin tedavisinde ilaç kombinasyonlarının etkinliğine ilişkin özet

Hastanı miyopati açısından izlenmesi koşuluyla statinlerle fibratların kombinasyonu da düşünülebilir. Ancak gemfibrozille kombinasyondan kaçınılmalıdır.
Statinler ve fibratlarla TG kontrol altına alınamıyorsa, TG'yi daha fazla düşürmek için n-3 yağ asitlerinin verilmesi düşünülebilir. Bu kombinasyonlar etkili ve güvenlidir.

TG = trigliseritler.

8. Yüksek yoğunluklu lipoproteini etkileyen ilaçlar (Tablo 20)

Düşük HDL-K düzeyleri erken yaşta ateroskleroz ve KVH gelişimi riski için güçlü, bağımsız ve tersinir bir öngörücü faktör teşkil etmektedir.⁸³ Ayrıca, özellikle 25-45 mg/dL (0.65 ila 1.17 mmol/L) aralığında, düşük HDL-K düzeylerine göre çarpıcı bir rölatif KV risk artışı olduğu görülmektedir.²⁶⁰ Koroner aterom hacmindeki değişiklikleri değerlendirmek için intravasküler ultrasonografi kullanılan dört girişimsel çalışmanın meta analizine göre, plakların gerilemesini sağlamak için en azından HDL-K'de ≥%7.5'lik yükselmeyle birlikte LDL-K'nin hedef düzeylere inmiş olması (<80 mg/dL; <2.0 mmol/L) gerekmektedir.²⁹⁰

Tablo 20 Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düşüklüğü için ilaç tedavisi düşünüldüğünde öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Statinler ve fibratlar HDL-K'yi benzer oranlarda yükseltirler ve bu ilaçların kullanılması düşünülebilir.	IIb	B	262,292
Fibratların HDL-K yükseltici etkisi tip 2 diyabet hastalarında zayıflamış olabilir.	IIb	B	261,262

HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

Düşük plazma HDL-K konsantrasyonları sıklıkla tip 2 diyabet, karma veya kombine dislipidemi, böbrek ya da karaciğer yetmezliği ve otoimmün hastalıklarda görülen bir bulgudur. HDL-K düzeylerine ek olarak bu hastalıklarda orta derecede veya şiddetli HTG belirtileri de görülmektedir. TG'den zengin lipoproteinlerin (başlıcası VLDL) intravasküler metabolizması HDL ile yakından ilişkilidir. HDL-K'de ilacın tetiklediği yükselme hem VLDL hem de LDL'nin kolesterol içeriğinde yararlı düşüşler sağlayabilmektedir. Bu koşullar altında VLDL kolesterol (VLDL-K) ve LDL-K'deki azalmanın boyutu, kullanılan farmakolojik ilacın özgün etki mekanizmasının bir fonksiyonu olarak ve uygulanan dozun yanı sıra başlangıçtaki lipit fenotipine göre belirgin farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca baş-

langıç değerleri en düşük düzeylerde olan kişilerde tedavi sonrası HDL-K bakımından daha yüksek yüzde artışlar sağlanabilmektedir.

Düşük HDL-K düzeylerini yükseltme seçenekleri oldukça sınırlıdır. Fazla kilolardan kurtulma, egzersiz, sigaranın bırakılması ve ölçülü alkol tüketimi gibi terapötik yaşam tarzı değişiklikleriyle HDL-K düzeyleri %10 yükseltilebilmekle birlikte, hedef HDL-K düzeylerine ulaşmak için pek çok hastada farmakolojik girişimlere ihtiyaç duyulacaktır. Ancak şimdiye kadar HDL-K'yi yükseltmenin KVH'nin önlenmesi bakımından gerçek yarar sağladığına dair kesin kanıtlar elde edilmemiştir. Güncel çalışmalarda [ILLUMINATE (torcetrapib), Dalcetrapib Sonuçları (dal-OUTCOMES), ACCELERATE (evacetrapib), HPS2-THRIVE (nikotinik asit artı statin), AIM-HIGH (arka planda statin ile birlikte nikotinik asit)] bu hipotezin test edilmesi hedeflemiş olmakla birlikte, son iki çalışmadaki popülasyon seçiminin pek optimal olmayabileceği kaydedilmiştir. Kolestrol ester transfer protein (CETP) inhibitörü ile ilgili olarak devam etmekte olan çalışma [Lipit Modifikasyonu Yoluyla Anasetrapibin Etkilerinin Değerlendirildiği Randomize Çalışma (REVEAL)] vasıtasıyla bu konuda daha fazla bilgi edinilmesi beklenmektedir.

8.1 Statinler

Statinler HDL-K'yi orta derecede yükseltmektedir. Dislipidemik hastalarda yürütülen birçok girişimsel çalışmaya ilişkin bir meta analizinde²⁹¹ statinlerin HDL-K'yi yükseltme dereceleri kullanılan statinlerin verildiği doza göre değişiklik göstermiş ve tipik olarak %5-10 olarak kaydedilmiştir. Statinlerle aterojenik apoB içeren lipoproteinlerde sağlanan belirgin düşüşler nedeniyle, HDL-K düzeyleri üzerindeki etkinin statin girişi çalışmaları da tutarlı olarak gözlenen genel KV risk azalmasına ne ölçüde katkıda bulunduğu belirlenmesi zordur. Böyle bir etkiye rağmen, TNT (Tedavide Yeni Hedeflere Doğru) çalışmasında spesifik olarak düşük HDL-K düzeyleriyle ilişkili KV riskteki artış statin tedavisiyle ancak kısmen düzeltilebilmiştir.²⁹²

8.2 Fibratlar

Bir ilaç sınıfı olarak fibratların TG düzeylerini eşzamanlı olarak düşürerek (%50'ye varan oranda) ve HDL-K'yi yükselterek (kısa süreli çalışmalarda %10-15'e kadar) aterojenik lipit profilini değiştirme potansiyelleri değişiklik göstermektedir. Ancak, tip 2 diyabet hastalarında yapılan uzun süreli girişimsel çalışmalarda HDL'yi yükseltme etkilerinin belirgin derecede (<%5) daha düşük olduğu görülmüştür.^{261,262} Bu farklılıkların PPAR'lar ve özellikle PPAR- α ile ilgili ilişkili bağlanma afinitelerindeki ayrımları yansıttığı görünmektedir.²⁹³

8.3 Nikotinik asit

Nikotinik asidin kısmen HDL katabolizmasını yavaşlatarak ve esas olarak karaciğerdeki apoA1 sentezini artırarak HDL-K'yi arttırdığı görülmektedir. Bu ikinci etkinin HDL fonksiyonları açısından çok önemli olduğu düşünülmektedir.²⁶³ Nikotinik asidin klinik çalışmalardaki etkinliği, advers etkileri ve ilaçlarla etkileşimleri bölüm 7.6'da açıklanmıştır.

8.4 Kolestrol ester transfer protein inhibitörleri

Şimdiye kadar düşük HDL-K düzeylerini yükseltmeye yönelik en etkili farmakolojik yaklaşım, verilen doza bağlı olarak HDL-K düzeylerinin %100 veya daha fazla oranda yükselmesini tetikleyebilen küçük molekülli inhibitörlerle CETP'nin doğrudan inhibisyonu olmuştur. Başlangıçta geliştirilen üç CETP inhibitörü arasından (torcetrapib, dalcetrapib ve anasetrapib), torcetrapib IL-

LUMINATE (Ateroskleroz Olayları Üzerine Etkisini Anlamak için Lipit Düzeylerinin Tedavisini Araştırma) çalışmasının torcetrapib kolunda aşırı mortalite görülmesi üzerine pazardan çekilmiştir.²⁹⁴ Statin tedavisi alan akut koroner sendromlu kişilerde evacetrapibin değerlendirildiği Vasküler Sonuçlar Açısından Yüksek Risk Taşıyan Hastalarda Evacetrapib ile Kolestrol Ester Transfer Proteinini İnhibisyonuna İlişkin Klinik Etkilerin Değerlendirilmesi (ACCELERATE) çalışması yararsızlık nedeniyle sonlandırılmıştır.

Retrospektif açıdan, torcetrapibin zararlı etkilerinin birincil olarak renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) etkinleşmesine bağlı ve hedeflenmeyen toksisitesiyle ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Dalcetrapib çalışması (Dal-OUTCOMES) ile elde edilen bulgular AKS'li kişilerde herhangi bir etki görülmediğini göstermektedir. Anacetrapib ile ilgili faz III çalışmalar (REVEAL) devam etmektedir.

8.5 Geleceğe yönelik bakış açıları

HDL-K ve apoA1'i yükselten, ateroskleroz ve KV olaylar açısından eşzamanlı yarar sağlayan etkili ilaçlar konusunda yakın gelecekte önemli gelişmeler kaydedilmesi beklenmektedir. Söz konusu ilaçlar arasında özellikle ilgili duyulanlardan biri, yalnızca hücrel kolesterol gelişinde aktif olmakla kalmayıp aynı zamanda anti-inflamatuvar etkiler ve immün-modülasyon etkileri dahil çeşitli biyolojik aktiviteler sergileyebilen apoA1 mimetik peptidlerdir. Ancak, düşük HDL-K'nin KVH için nedensel faktör olmadığını düşündüren genetik çalışmalar bu tedavi seçenekleriyle ilgili olasılıklar konusunda şüphe oluşturabilir.

9 Farklı klinik durumlarda dislipidemilerin tedavisi

9.1 Ailevi dislipidemiler

Plazma lipit düzeyleri çok büyük ölçüde genetik faktörlerle belirlenmektedir. Çok uç formlarında bu durum ailevi hiperlipidemi olarak ortaya çıkmaktadır. Tek bir geni (monogenik) ilgilendiren birçok lipit bozukluğu tanımlanmıştır. Bu bozukluklar arasından en sık görülen durum ailevi hiperkolesterolemi olup, KVH ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Dislipidemili hastalarda en sık rastlanan kalıtım kalıbı bu anormalliğin tek bir majör gendeki (monogenik) bozukluktan kaynaklandığını düşündürmemektedir. Aksine, birden fazla lipoprotein geni varyantının kalıtım yoluyla geçmesi söz konusudur. İlgili gen kendi başına göreceli olarak küçük çaplı etki gösterebilmekle birlikte, başka bir gen veya genlerle birlikte TK, TG veya HDL-K'yi büyük ölçüde etkilemektedir. Bu kalıtım kalıbına poligenik geçiş adı verilmektedir.²⁹⁵ Yüksek LDL-K, yüksek TG veya düşük HDL-K düzeylerinin birkaç aile üyesini etkilemiş olması çok sık görülen bir durumdur.

9.1.1 Ailevi kombine hiperlipidemi

Ailevi kombine hiperlipidemi (AKH) çok yaygın biçimde (1:100) görülen bir dislipidemi formu ve erken başlangıçlı KAH'nin de önemli bir nedenidir. AKH yüksek LDL-K, TG (ya da her ikisi birden) düzeyleriyle karakterizedir. Hastalığın fenotipi aynı ailenin bireyleri arasında dahi değişiklik göstermektedir. Ayrıca fenotipin tip 2 diyabet ve MetS ile de hatırı sayılır derecede örtüştüğü görülmektedir. AKH kompleks bir hastalıktır ve fenotipini birden fazla duyarlı gen ile bulunan ortamın etkileşmesi belirlemektedir. Bir ailedeki fenotipin dahi lipit değerleri (TG, LDL-K, HDL-K ve apoB) açısından bireye özgü ve bireyler arası değişiklik göstermesi mümkündür. Bu nedenle klinik uygulamada genellikle bu tanı atlanmaktadır. Aile öyküsünde erken yaşta KAH varlığıyla birlikte >120 mg/dL apoB + >133 mg/dL (1.5 mmol/L) TG değerleri olan kişiler büyük olasılıkla ailevi kombine hiperlipidemi olarak tanımla-

nabilir.²⁹⁶ Genetik belirteçleri tanımlamaya yönelik çalışmalar halen devam etmekte ve bu yaklaşımın sık görülen bu genetik dislipidemi formunda tanıyı kolaylaştırması beklenmektedir.

KV risk değerlendirilirken AKH kavramının kullanılması da klinik açıdan değerli bir yaklaşımdır. Bu kavram dislipidemi tedavisinin yoğunluğuna karar verilirken aile öyküsünün önemini ve HTG varlığında yüksek LDL-K düzeylerinin daha riskli olduğunu vurgulamaktadır. Statin tedavisinin KV riski HTG bulunan veya bulunmayanlarda aynı göreceli oranda azalttığı gösterilmiştir. HTG ile mutlak risk sıklıkla daha yüksek olduğundan, HTG bulunan hastalar kolesterol düşürücü tedaviden daha çok yarar görebilmektedir.

9.1.2 Ailevi hiperkolesterolemi

9.1.2.1 Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi

AH yaygın görülen ve yaşam boyu yüksek seyreden plazma LDL-K düzeyleri nedeniyle erken KVV'ye yol açan monogenik bir dislipidemidir. Tedavi edilmediği takdirde, heterozigot AH (HeAH) erkeklerde ve kadınlarda tipik olarak sırasıyla 55 ve

60 yaşından önce KAH gelişmesine yol açmaktadır. Ancak, erken tanı ve uygun tedavinin KAH riskini önemli ölçüde azaltması mümkündür ve bazı çalışmalar beklenen yaşam süresinin normal olabileceğini göstermektedir.

Popülasyondaki HeAH sıklığı önceden 1/500 olarak tahmin edilmiş olmakla birlikte, yakın zamanda popülasyonların tamamını değerlendirerek yapılan çalışmalar sıklığın daha yüksek olup, bazı popülasyonlarda 1/137'ye ulaştığını göstermektedir.²⁹⁷ Mevcut verilerin ekstrapolasyonuna dayalı olarak, HeAH sıklığının 1/200 ile 1/250 arasında olduğu ve dünya genelindeki toplam olgu sayısının 14-34 milyon kişi olduğu öngörülebilmektedir.^{121,298} Bu kişilerin küçük bir bölümü belirlenmekte ve uygun tedavi almaktadır. Kesin veya olası HeAH bulunan kişilerde KKH riskinin en az 10 kat yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Ailevi hiperkolesterolemi LDLR veya apoB genlerindeki fonksiyon kaybı mutasyonlarından ya da PCSK9 genindeki bir fonksiyon kazanımı mutasyonundan kaynaklanan monogenik bir hastalıktır; AH olgularının %95'inin nedeni LDLR mutasyonlarıdır. LDLR geninde AH'ye yol açan binden fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır. Farklı mutasyonlar fonksiyonun azalmasına veya tamamen ortadan kalkmasına yol açmaktadır. Reseptör fonksiyonunun tamamen ortadan kalkması hastalığın daha şiddetli olmasıyla ilişkilidir. AH'lerin toplam %4-5'lik bir bölümü LDLR'ye bağlanmayı azaltan apoB mutasyonlarından kaynaklanmakta, ~%1'i ise LDLR katabolizmasının artmasına neden olan PCSK9 mutasyonlarından kaynaklanmaktadır.

AH tanısı çoğu olguda klinik tabloya dayalı olarak belirlenmektedir. Tanı için farklı ölçütler geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan ölçütler Hollanda Lipit Klinikleri Ağı (DLCN) tarafından geliştirilmiş olup *Tablo 21*'de yer almaktadır. Diğer ölçütler ise Simon Broome kayıtları ve DSÖ ölçütleridir.^{299,300}

HeAH'nin klinik tanısı hiperkolesterolemi veya erken KVV ile ilgili aile öyküsüne, hastanın KVV ile ilgili klinik öyküsüne ve LDL-K düzeyine dayanır. Nihai tanı üç patojenik gendeki neden-sonuç mutasyonların gösterilmesiyle doğrulanabilir. Bununla birlikte, çoğu çalışmada klinik açıdan kesin veya olası HeAH bulunan hastalarda tespit edilebilen mutasyonların sıklığı yalnızca %60-70 kadardır. Bu durum, AH'li hastaların önemli bir bölümünde hastalık nedeninin poligenik olduğunu veya henüz belirlenmemiş genlerle ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Genetik test ve kaskad tarama. Probandlar (tespit edilen ilk olgular) aşağıdaki ölçütlere göre belirlenmelidir:

- Bir yetişkinde veya yetişkin bir aile üyesinde plazma kolesterolü ≥ 310 mg/dL (8 mmol/L) (veya ülkedeki yaş ve cinsiyete göre 95. persentilden fazla),
- Kişide veya aile üyesinde erken KVV,
- Kişide veya bir aile üyesinde tendon ksantomları veya
- bir aile üyesinde ani erken kardiyak ölüm

Yeni olguların belirlenmesinin en etkin yolu, bilinen bir indeks olgusunun aile üyeleri için kaskad tarama yapılmasıdır. Kaskad taramasının en iyi yapıldığı yöntem bir lipit kliniğinde, deneyimli hemşireler ve hekimler tarafından yapılan değerlendirmedir. Ailelerin çoğunda olguların TK veya LDL-K analiziyle belirlenmesi mümkündür. Bununla birlikte, etkilenen kişilerde TK düzeyleri klinik tanı ölçütlerinin altında olabileceği için, nedensel mutasyonun belirlendiği durumlarda genetik test yapılması önerilmektedir.

Kolesterol düşürücü tedavi tanı konduktan sonra mümkün olan en kısa süre içinde başlatılmalıdır. Risk değerlendirmenin iyileştirilmesi için, asemptomatik aterosklerozu saptamaya yönelik görüntüleme teknikleri önerilir. Kümülatif kolesterol yükü kavramı erken tedavinin önemini göstermektedir (çocuklar için, ilgili bölümü inceleyiniz). Tedavi yüksek yoğunlukta statin tedavisiyle

Tablo 21 Ailevi hiperkolesterolemi için Hollanda Lipit Klinikleri Ağı tanı ölçütleri³⁰¹

Ölçütler	Puan
1) Aile öyküsü	
Birinci derecede akrabada bilinen erken başlangıçlı (erkekler: <55 yaş; kadınlar: <60 yaş) koroner veya vasküler hastalık ya da	
Birinci derece akrabada bilinen LDL-K'nin %95'lik dilim üstünde olması	1
Birinci derecede akrabada tendon ksantomu ve/veya kornea arkusu varlığı ya da	
18 yaş altı çocuklarda LDL-K'nin %95'lik dilim üstünde olması (bkz. 9.1.2.3)	2
2) Klinik öykü	
Erken başlangıçlı (erkekler: <55 yaş; kadınlar: <60 yaş) koroner arter hastalığı bulunan hasta	2
Erken başlangıçlı (erkekler: <55 yaş; kadınlar: <60 yaş) serebral veya periferik vasküler hastalık bulunan hasta	1
3) Fizik muayene	
Tendon ksantomu	6
45 yaş altı hastada kornea arkusu	4
4) LDL-K düzeyleri	
LDL-K ≥ 325 mg/dL (8.5 mmol/L)	8
LDL-K 251–325 mg/dL (6.5–8.4 mmol/L)	5
LDL-K 191–250 mg/dL (5.0–6.4 mmol/L)	3
LDL-K 155–190 mg/dL (4.0–4.9 mmol/L)	1
5) DNA analizi	
LDLR, apoB veya PCSK9 geninde fonksiyonel mutasyon	8
Bir grup için mümkün olan en yüksek skor olmak üzere yalnızca bir skor seçin	
Tanı (tanı, elde edilen puanların toplam sayısına dayalıdır)	
“Kesin” AH tanısı için >8 puan gerekir	
“Muhtemel” AH tanısı için 6-8 puan gerekir	
“Olası” AH tanısı için 3-5 puan gerekir	

AH = ailevi hiperkolesterolemi; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

*Birbirini dışlar nitelikte (her ikisi de mevcut ise maksimum 6 puan)

ve çoğu olguda ezetimib ile kombinasyon halinde başlatılmalıdır. LDL-K hedefi <100 mg/dL (2.6 mmol/L) olup, KVH varlığında <70 mg/dL'dir (1.8 mmol/L).

PCSK9 antikorları yakın zamanda AH'li hastalar için kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar LDL-K değerinde statin ile elde edilen azalmaya ek olarak %60'a varan azalma sağlamaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda klinik sonuçların noktaları henüz bildirilmemiş olduğundan, bu ilaçların kullanımı sınırlandırılmalıdır. KVH varlığı, ailede çok erken yaşta KAH öyküsü veya diğer maksimal bir tedaviyle hedeflenen düzeyinin çok üstünde bir LDL-K düzeyi görülmesi nedeniyle çok yüksek risk taşıyan AH'li hastalarda PCSK9 inhibitörleri düşünülmelidir. PCSK9 inhibitörleri statinlere tolere edemeyen HeAH'li hastalarda ve Lp(a) değeri yüksek AH'li hastalarda da düşünülmelidir.

HeAH'li hastaların belirlenmesine ve tedavisine ilişkin öneriler Tablo 22'de yer almaktadır.

Tablo 22 Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi bulunan hastaların saptanması ve tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Erkeklerde 55 veya kadınlarda 60 yaşın altında KVH geçiren hastalarda, genç yaşta ölümcül veya ölümcül olmayan KVH geçirmiş akrabası olanlarda, tendon ksantomları bulunan akrabası olanlarda ve ciddi LDL-K yükseklği [yetişkinlerde >190 mg/dL (5 mmol/L), çocuklarda >150 mg/dL (>4 mmol/L)] olan kişilerde AH'den şüphelenilmesi önerilir.	I	C
Klinik ölçütlere göre veya olanak varsa DNA analiziyle tanının doğrulanması önerilir.	I	C
Hastaya AH tanısı konmuşsa aile bireylerine yönelik kaskad taraması yapılması önerilir.	I	C
AH tanılı hastalar için sıklıkla ezetimib ile kombinasyon şeklinde yoğun doz statin tedavisi önerilir.	I	C
LDL-K <100 mg/dL (2.6 mmol/L) veya KVH varlığında <70 mg/dL (1.8 mmol/L) olan hedefe ulaşmak için tedavi düşünülmelidir. Hedeflere ulaşılamıyorsa uygun ilaç kombinasyonları kullanılarak LDL-K'de maksimal azalma sağlanması düşünülmelidir.	IIa	C
Bir PCSK9 antikoruyla tedavi KVH bulunan veya diğer KV risk faktörleri, aile öyküsü, yüksek Lp(a) veya statin intoleransı gibi KVH için çok yüksek risk oluşturan diğer faktörlerin görüldüğü AH tanılı hastalar için düşünülmelidir.	IIa	C
Çocuklarda, testlerin 5 yaşından itibaren, heterozigot AH şüphesi varsa daha erken başlatılması önerilir.	I	C
AH tanılı çocuklar uygun beslenme şeklini benimseyecek şekilde eğitilmeli ve 8-10 yaşından itibaren statin tedavisi alınmalıdır. 10 yaşından büyüklerde tedavi hedefleri LDL-K <135 mg/dL (3.5 mmol/L) olmalıdır.	IIa	C

KKH = koroner kalp hastalığı; KVH = kardiyovasküler hastalık; AH = ailevi hiperkolesterolemi; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; Lp(a) = lipoprotein(a).

^aÖneri sınıfı. ^bKanıt düzeyi.

9.1.2.2 Homozigot ailevi hiperkolesterolemi

Homozigot AH (HoAH) nadir görülen ve hayatı tehdit edici bir hastalıktır. Klinik tablo yaygın ksantomlar, belirgin erken başlangıçlı progresif KVH ve >500 mg/dL (13 mmol/L) total kolesterol ile karakterizedir. Hastaların çoğunda 20 yaşından önce KAH ve aort stenoza ortaya çıkmakta ve 30 yaş öncesinde ölüm gerçekleşmektedir. HoAH sıklığının 1/160.000 –1/300.000 olduğu tahmin edilmektedir. Bu çocukların erken dönemde belirlenmesi ve derhal bu alanda uzmanlaşmış bir kliniğe sevk edilmesi son derece önemlidir. Bu hastalar mevcut kolesterol düşürücü ilaçlarla tedavi edilmeli ve mümkünse, lipoprotein aferezi uygulanmalıdır. PCSK9 inhibitörlerinin ve mikrozomal trigliserit transfer proteini (MTP) inhibitörü lomitapidin rolü dahil olmak üzere HoAH ile ilgili daha ayrıntılı bilgiler için, HoAH ile ilgili EAS uzlaşısı makalesini inceleyiniz.³⁰²

9.1.2.3 Çocuklarda ailevi hiperkolesterolemi

Çocuklarda AH tanısı yüksek LDL-K ile ilgili aile öyküsü, erken başlangıçlı KAH ve/veya pozitif genetik test sonuçlarıyla birlikte yüksek LDL-K dahil fenotipik ölçütlere dayalı olarak belirlenmektedir.³⁰³ LDL-K'ye dayalı olarak AH ile AH dışındaki durumlar arasında ayırım yapmak için testin çocukluk çağında yapılması optimaldir. LDL-K ≥190 mg/dL (5 mmol/L) saptanması muhtemelen AH anlamına gelir. Yüksek kolesterol veya erken yaşta KVH ile ilgili aile öyküsü bulunan çocuklarda kesme noktası olarak ≥160 mg/dL (4.0 mmol/L) kullanılabilir. Bir ebeveynde bilinen bir genetik kusur olması halinde çocuk için tanısal düzey ≥130 mg/dL (3.5 mmol/L) olmalıdır.

Çocukların yer aldığı plasebo kontrollü çalışmalar yapılmaması olmakla birlikte, erken tedavinin LDL-K yükünü azaltabileceğini, endotel fonksiyonunu iyileştirebileceğini, ateroskleroz gelişimini önemli ölçüde azaltabileceğini ve koroner sonuçları iyileştirebileceğini düşündüren gözlemsel çalışmalar vardır.³⁰³ AH'li çocukların tedavisinde sağlık bir yaşam tarzı ve statin tedavisi bir araya getirilmelidir. Kalp açısından sağlıklı beslenme yaşamın erken dönemlerinden itibaren benimsenmeli ve 8-10 yaş itibarıyla statin tedavisi düşünülmelidir. Statin tedavisi düşük dozlarda başlatılmalı ve doz hedeflere ulaşmayı sağlayacak şekilde artırılmalıdır. On yaşından büyük çocuklarda LDL-K hedefi <135 mg/dL (3.5 mmol/L) olmalı, daha küçük yaşlarda ise LDL-K'de %50 azalma hedeflenmelidir.

9.1.3 Ailevi disbetalipoproteinemi

Ailevi disbetalipoproteinemi (tip III hiperlipoproteinemi; kalıntı uzaklaştırma hastalığı) nadir görülen, genellikle otozom çekinik kalıtım sergileyen ve değişken penetrans görülen bir hastalıktır. Kadınlarda menopozdan önce nadiren görülür. Olguların büyük bir bölümü apoE'nin E2 izofromu için homozigottur. ApoE şilomikron kalıntılarının ve IDL'nin karaciğerden temizlenmesi açısından önemlidir. ApoE2 karaciğer reseptörlerine E3 veya E4 izoformlarından daha zor bağlanır. Ancak, raslantısal olarak aynı zamanda bir dislipidemi nedeni yoksa apoE2 homozigotluğu genellikle ailevi disbetalipoproteinemi sendromuna neden olmaktadır. Bu sendrom sıklıkla HTG, diyabet, obezite veya hipotirodi ile ilişkili HTG varlığında ortaya çıkmaktadır.

Ailevi disbetalipoproteinemi tedavisi öncesinde genellikle TK 270-386 mg/dL (7-10 mmol/L), TG 620-880 mg/dL (7-10 mmol/L) aralığında olmak üzere TK ve TG'lerin yükseldiği karakteristik bir klinik sendromdur. Özellikle şiddetli olgularda olmak üzere, hastalarda genellikle dirsekler ve dizler üzerinde kabarcıklı, döküntülü ksantomlar ve eller ile el bileklerinin deri kıvrımlarında palmar ksantomlar gelişir. KAH riski çok yüksek olup, femoral ve tibial arterlerde ateroskleroz gelişiminin hızlanması yaygın görülen bir durumdur.

Genellikle dislipidemik bir hastada apoE2 homozigotluğunun saptanması tanıyı güvenilir biçimde doğruladığı gibi, bu konuda uzmanlaşmış klinik laboratuvarlarda da kolayca tanı konabilir. Ai-

levi disbetalipoproteinemiye andıran ksantomları olan, apoE2 için homozigot olmadığı kanıtlanmış yaşlı hastalarda bir paraprotein varlığı araştırılmalıdır. Ailevi disbetalipoproteinemi tedavisi bu konuda uzmanlaşmış bir klinikte yapılmalıdır. Olguların çoğu statin tedavisine iyi yanıt vermekte veya yüksek TG'lerin baskın olduğu durumlarda fibrat ile iyi yanıt alınmakta; sıklıkla bir statin ve fibrat kombinasyonun gerekli olabilmektedir.

9.1.4 Hipertrigliserideminin genetik nedenleri

HTG'nin genetik etiyolojisinin son derece karmaşık olduğu, hem yaygın hem de nadir varyantların etkili olduğu bilinmektedir.^{67,304} TG düzeylerinin orta derecede (177-880 mg/dL veya 2.0-10.0 mmol/L) yükselmesi, VLDL üretimini ve uzaklaştırılmasını etkileyen birden fazla genin poligenik etkisinden kaynaklanan bir durumdur. KVVH'den korunmada poligenik orta dereceli TG yükselmesi dikkate alınmalıdır. Monogenik şiddetli HTG, pankreatit ve lipid birikimlerine neden olmaktadır. Şimdiye kadar, monogenik etki gösteren altı gendeki (LPL, apoC2, apoA5, LMFI, GPIHBP1 ve GPD1) mutasyonların şilomikron uzaklaştırma yollarının bozulması nedeniyle serum TG düzeyinde ciddi yükselmeye yol açtığı belirlenmiştir. Bu mutasyonlar nadir görülen ve otozomal çekinik kalıtım gösteren mutasyonlardır. VLDL ve şilomikron katabolizmasında önemli bir kusur bulunması şilomikronemiye ve TG düzeyinin >1000 mg/dL (11.2 mmol/L) olmasıyla serumun tortulu ve beyazımsı olmasına yol açmaktadır. Şiddetli HTG, lipoprotein lipaz (LPL) enzimiyle ve TG'den zengin lipoproteinlerin katabolizmasıyla ilişkili diğer genlerin mutasyonları için homozigot veya birleşik heterozigot olan kişilerde görülmektedir. Yakın zamanda, LPL eksikliği için gen tedavisi geliştirilmiş ve klinik çalışmalarda değerlendirilmiş olup,³⁰⁵ alipogene tiparvovec 2013 yılında EMA onayı almıştır. ApoC3 genindeki bir fonksiyon kazanımı mutasyonu nedeniyle apoC3 düzeylerinin artması LPL aktivitesinin inhibisyonuyla da şiddetli HTG'ye yol açabilmekte; öte yandan, fonksiyon kaybı mutasyonları ise TG düzeylerinin daha düşük olduğu olumlu bir lipid profiliyle ilişkilendirilmektedir.³⁰⁶ Bu bulgular apoC3'ün yeni bir lipid ilacı hedefi olup olamayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Özetle, bu nadir hastalık için yeni terapötik seçenekler geliştirilmesi bu hastalar arasında farkındalık ve taramayı gerekli kılmaktadır.

9.1.4.1 Şiddetli hipertrigliseridemde akut pankreatiti önleme girişi

TG'lerin 880 mg/dL (10 mmol/L) düzeyini aşması halinde pankreatit riskli klinik açıdan anlamlı olmakta ve akut pankreatitin

önlenmesine yönelik girişimler zorunlu hale gelmektedir. Burada dikkat çeken nokta tüm pankreatit olgularının ~%10'unun HTG'den kaynaklanıyor olması ve hastalarda TG konsantrasyonu 440-880 mg/dL (5-10 mmol/L) aralığındayken de pankreatit gelişmesinin mümkün olmasıdır.

Yakın zamanda prospektif bir kohort çalışmasından elde edilen veriler (n=33346) akut pankreatit riskinin serum TG'lerin çeyreklikleri ile anlamlı derecede arttığını göstererek, serum TG'lerin bir risk faktörü olarak gerçekte olduğundan düşük düzeyde değerlendirilmiş olabileceğini vurgulamıştır.³⁰⁷ VLDL üretimini arttıran her faktörün pankreatit riskini arttırması mümkündür ve buna en yaygın şekilde katkıda bulunan faktörün alkol kullanımı olduğu bilinmektedir. Hasta semptomatik olması halinde hastaneye yatırılmalı veya hastanın TG değerleri yakın ve dikkatli bir takip altına alınmalıdır. Bu durumda, diyetteki kalori ve yağ içeriğinin kısıtlanması (önerilen: %10-15) ve alkol kullanımından uzak durulması zorunludur. Fibrat tedavisi (fenofibrat) başlatılmalı, ek tedavi olarak n-3 yağ asitleri (2-4 g/gün) veya nikotinik asit kullanılmalıdır. Şiddetli olgularda lomitapide düşünülebilir.⁶⁷ Diyabet hastalarında, iyi bir glisemik kontrol sağlanması amacıyla insülin tedavisi başlatılmalıdır. Genellikle, TG değerlerinde 2-5 gün içinde belirgin bir azalma olması beklenir. Akut koşullarda, plazmaferez ile TG düzeylerinin daha hızlı şekilde düşürülmesi mümkündür.³⁰⁸

9.1.5 Lipoprotein metabolizmasının genetik bozuklukları (Tablo 23)

Bazen hastalar son derece düşük LDL-K veya HDL-K düzeyleriyle başvururlar. En sık görülen genetik hipolipidemi, baskın kalıtım sergileyen ve sıklıkla apoB'nin yetersiz olduğu hipobetalipoproteinemidir. Serum LDL-K düzeyi tipik olarak 20-60 mg/dL (0.5-1.5 mmol/L) arasındadır. Genellikle bu durumun tıbben hiçbir önemi yoktur. ApoB eksikliğinin daha ağır bir formu ise steatore ve nörolojik ya da diğer komplikasyonların uzman tedavisi gerektirdiği abetalipoproteinemidir. Tangier hastalığında (bir analfalipoproteinemi) HDL-K neredeyse yok gibidir ve lesitin kolesterol açıltrasferaz (LKT) eksikliğinde de HDL-K'nin çok düşük düzeylerde olduğu görülür. Bu durumların her ikisi de farklı klinik sendromlarla ilişkili olup, uzman araştırması gerektirmektedir. CETP eksikliği olan hastalarda da çok yüksek HDL-K düzeylerine rastlanmaktadır. HDL-K düzeyleri hastalığın heterozigot formunda tipik olarak yaklaşık 80-90 mg/dL (2.0-2.4 mmol/L) iken, homozigot formunda ise 200 mg/

Tablo 23 Lipoprotein metabolizmasının genetik bozuklukları

Bozukluk	Prevalans	Gen(ler)	Lipoproteinler üzerine etki
HeAH	200-250'de 1	LDLR APO B PCSK9	↓LDL-K
HoAH	1:160 000-320 000	LDLR APO B PCSK9	↑LDL-K
AKH	100/200'de 1	USFI + modifiye edici genler	↓LDL-K ↓VLDL-K ↓apoB
Ailevi disbetalipoproteinemi	1:5000	APO E	↑↑IDL ve şilomikron kalıntıları (βVLDL)
Ailevi lipoprotein lipaz eksikliği	10 ⁶ 'da 1	LPL APO C2	↑↑şilomikronlar ve VLDL-K
Tangier hastalığı (analfalipoproteinemi)	10 ⁶ 'da 1	ABCA1	↓↓HDL-K
Ailevi LKAT eksikliği	10 ⁶ 'da 1	LKAT	↓HDL-K

apo = apolipoprotein; AKH = ailevi kombine hiperlipidemi; HeAH = heterozigot ailevi hiperkolesterolemi; HoAH = homozigot ailevi hiperkolesterolemi; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; IDL = orta yoğunluklu lipoprotein; LKAT = lesitin kolesterol açıltrasferaz; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; VLDL = çok yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

dL (5 mmol/L) üzerindedir. Bu düzeyler aterosklerotik hastalıkla ilişkili değildir ve riskin daha az olmasıyla ilişkili olabilir.

Lizozomal asit lipaz (LAL) eksikliği veya kolestril ester depolama hastalığı (Wolman hastalığı bulunan çocuklarda), hepatomegali ile mikrovaziküler hepatosteatozun eşlik ettiği LDL-K yüksekliği ve HDL-K düşüklüğünün nadir (çekinik geçişli) görülen bir nedendir. Statin tedavisi bu hastalarda LDL-K düzeyini azaltır ve dolayısıyla KVH'nin önlenmesini sağlayabilir; ancak, karaciğer hasarı progresyonunu durdurması mümkün değildir. Yakın gelecekte sebelipaz alfa ile enzim replasman tedavisi bu konuya ilişkin bir tedavi seçeneği oluşturabilir.³⁰⁹

9.2 Çocuklar

Lipit düşürücü ilaç tedavisi yalnızca FH'li çocuklarda düşünülmelidir. Çocuklardaki diğer dislipidemi olgularında beslenme şekline ve altta yatan metabolik bozuklukların tedavisine odaklanılmalıdır. HoAH'li hastalarda lipit düşürücü tedavi mümkün olduğu kadar erken dönemde başlatılmalıdır ve bu durum LDL-K değeri ≥ 400 mg/dL (~ 10.3 mmol/L) gibi yüksek düzeylerde olan HeAH'li hastalar için de geçerlidir.³¹⁰ Ailevi heterozigot hiperkolesterolemi durumunda tedavi genellikle 8-10 yaşına kadar ertelenir. Karotis ultrasonografisi ölçümlerinden elde edilen kanıtlara göre HeAH'li çocuklarda HeAH bulunmayan sağlıklı kardeşlere kıyasla artmış olan karotis intima-media kalınlığı (KİMK) 6 yaşından itibaren saptanabilmektedir. KİMK'deki artışın progresyonu statin tedavisi ve/veya afezele iyileştirilebilir.³¹¹ Ancak statin tedavisine hangi yaşta başlanması gerektiği kesin olmayıp, klinik takdire dayalıdır.

9.3 Kadınlar

Lipit düşürücü tedavinin KAH'ye yönelik birincil ve ikincil korunmadaki etkisinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma yapılmış ancak bunların yalnızca birkaçı kadın hastaları içermiş ve bu kadın hastaların sayısının az olduğu kaydedilmiş, ayrıca sonuçlar sıklıkla genellikle cinsiyetlere göre ayrı ayrı bildirilmemiştir.³¹² En güncel CTT meta analizi genellikle sağlanan yararın erkekler ve kadınlar için benzer olduğunu göstermektedir.⁶⁵

9.3.1 Birincil korunma

Statinlerin birincil korunmadaki yararı erkeklerle kıyasla kadınlarda daha az anlaşılmıştır. Bunun nedeni, kadınlarda başlangıç riskinin daha düşük olması ve kadınların çalışmalarda daha az yer alıyor olması olabilir. Bu durum, gelecekteki çalışmalarda orta dereceli mutlak tedavi etkilerinin belirlenmesi için çalışmalarda cinsiyet dengesi sağlanmasının ve çalışmalara yeterli sayıda hasta alınmasının gerektiğini göstermektedir.

2013 Cochrane analizi birincil korunmada statin kullanımının tüm nedenlere bağlı mortalite, vasküler olaylar ve revaskülarizasyonlar bakımından azalma sağladığını göstermiştir. Kadınlarda görülen yararların erkeklerdeki yaralara benzer olduğu kaydedilmiştir.²⁰⁰ Postmenopozal kadınlarda plak rüptürünün plak erozyonuna kıyasla daha yaygın bir AKS nedeni olduğu ve TG düzeyleriyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır.³¹³

CTT veritabanındaki statin çalışmalarıyla yakın zamanda yapılan bir meta analiz, statin tedavisinin kadınlardaki ve erkeklerdeki etkilerini karşılaştırmıştır.⁶⁵ Majör koroner olaylar, koroner revaskülarizasyonlar ve inme ile ilgili orantısal (rölatif risk) azalmaların cinsiyete göre değişmediği görülmüştür. Tüm nedenlere bağlı mortalite azalmasının hem erkeklerde hem de kadınlarda görülmesi statin tedavisinin benzer etkinlik sağladığını göstermiştir. Birincil korunmanın vasküler olaylar bakımından her iki cinsiyette anlamlı azalmalar sağladığı gözlenmiştir. Dolayısıyla, yüksek KV risk taşıyan kadınlarda birincil korunma için statin kullanımı erkekler için geçerli olan endikasyonlarla aynı şekilde değerlendirilmelidir.

9.3.2 İkincil korunma

Kadınlarda ikincil korunmaya ilişkin verilerin çoğu geniş çaplı RKÇ'lerden gelmektedir. Bu çalışmaların sonuçları lipit düşürücü tedavinin bu hastalarda KV olayların sayısını belirgin derecede azalttığını buna karşın toplam mortalite riskinde azalma olmadığını tutarlı şekilde göstermiştir. Walsh ve Pigone'nin³¹⁴ önceden KVH geçirmiş ve temelde statinlerle tedavi edilmiş 8272 kadın

kohortuna ilişkin meta analizinde KV mortalitede %26, ME'de %29 ve toplam KAH olaylarında %20 azalma olduğu bildirilmiştir. CTT meta analizi ayrıca, genel yararın erkekler ve kadınlar için benzer olduğunu göstermiştir.⁶⁵ Bu nedenle, KV olaylara yönelik ikincil korunma için kadınlarda rutin olarak bir statin içeren lipit düşürücü rejim uygulanmalı, ayrıca erkekler için geçerli olan öneriler ile tedavi hedefleri kullanılmalıdır.

9.3.3 Statin dışı lipit düşürücü ilaçlar

Yakın zamana kadar kalbi koruyucu etkilerle ilgili kesin kanıtlar elde edilmemiştir. IMPROVE-IT çalışmasına⁶³ en az 50 yaşında olup son 10 gün içinde bir AKS nedeniyle hastaneye yatırılmış olan hastalar (%24 kadın) dahil edilmiştir. Simvastatin – ezetimib kombinasyonu simvastatin monoterapisiyle karşılaştırılmıştır. KV nedenli ölüm, ME ve inmeden oluşan birleşik sonlanım noktasının oranı kombinasyon grubunda 1.8'lik yüzde puan farkıyla anlamlı derecede daha düşük bulunmuş ve simvastatin-ezetimib kombinasyonunun sağladığı yarar kadınlar için de tutarlılık sergilemiştir.⁶³

ACCORD lipit çalışması kadınlarda kombinasyon tedavisiyle birincil olay azalmasının daha az olduğunu gösterirken, FIELD çalışmasının analizinde ise KV olaylardaki azalmanın kadınlar ve erkekler için tutarlı olduğu görülmüştür.³¹⁵ Dislipidemi tipine ve advers etki profillerine bağlı olarak, tek başına veya statinlerle kombinasyon halinde ezetimib ya da fibratlar kullanılabilir. PCSK9 inhibitörleriyle elde edilen güncel veriler LDL-K'yi azaltma bakımından erkeklerde ve kadınlarda benzer bir etkinlik olduğuna işaret etmektedir.^{115,116}

9.3.4 Hormon tedavisi

Günümüzde kullanılan üçüncü kuşak düşük östrojen-progestin dozlu oral doğum kontrol ilaçları advers koroner olayları artırıyor gibi görünmediği için³¹⁶ TK değerleri kabul edilebilir düzeylerde olan kadınlarda başlangıçta bir lipit profili değerlendirmesi yapıldıktan sonra bu ilaçların kullanılmasında bir sakınca yoktur. Öte yandan, hiperkolesterolemi veya [LDL-K > 160 mg/dL (4 mmol/L)] birden fazla risk faktörü bulunan ve trombotik olaylar riski yüksek kadınlarda alternatif doğum kontrol önlemleri önerilmelidir.³¹⁷ Lipit profili üzerine bazı olumlu etkilerine rağmen östrojen replasman tedavisinin KV olaylara ilişkin riski azalttığı gösterilmemiş olduğundan, kadınlarda KVH'den korunmak için bu tedavi yaklaşımının kullanılması önerilmemektedir.³¹⁸ Olası advers etkilerle ilişkin veriler bulunmadığı için, gebelik ve emzirme dönemi sırasında lipit düşürücü ilaçlar kullanılmamalıdır. Ancak, safra asidi sekestranlarının kullanımı düşünülebilir.

Kadınlarda dislipidemi tedavisi için alınacak başlıca önlemler Kutu 10'da sıralanmıştır.

Kutu 10 Kadınlarda dislipidemi tedavisi

Yüksek riskli kadınlarda KAH'den birincil korunma için statin tedavisi önerilmektedir. ^{64,65}
Kadınlarda ikinci korunma için erkeklerle benzer endikasyonlar ve tedavi hedefleri ile statinler önerilmektedir. ^{64,65}
Gebelik planlanmıyorsa, gebelik veya emzirme sırasında lipit düşürücü ilaçlar verilmemelidir. Ancak, safra asidi sekestranları (emilime uğramazlar) düşünülebilir.

9.4 Yaşlılar

Popülasyonda yaşlı kişilerin oranı artmakta ve KVH nedeniyle ölümlerin %80'den fazlası 65 yaşından büyük kişilerde görülmektedir. ME görülen ve 85 yaşından büyük olan hastaların oranı yedi kat artmış durumdadır.³¹⁹ Ayrıca koroner bakım da yaşlılar için iyileşti-

rilmiş ve ilke ME sonrası prognoz daha iyi olması sağlanmıştır.³²⁰ KVH veya subklinik ateroskleroz yaygın, dislipidemi de sık görüldüğü için, risk azaltımıyla yaşlı popülasyonun hedef alınması önemlidir.

Kan kolesterol düzeyi ve vasküler mortalite ile ilgili bir meta analizde elde edilen bulgular yüksek TG'nin KAH mortalitesi için tüm yaşlarda anlamlı bir risk faktörü olduğunu ancak bu ilişkinin yaşlılarda daha zayıf olduğunu göstermiştir; TG'nin 38.7 mg/dL (1 mmol/L) kadar düşmesi 40-49 yaş grubunda [tehlike oranı (HR) 0.44] 80-89 yaş grubuna (HR 0.85) kıyasla yaklaşık olarak yarı yarıya daha az bir KAH mortalitesiyle ilişkilendirilmiştir.^{321,322} Bununla birlikte, en yaşlı kişiler için bir rölatif risk azalması görüldüğü halde KAH sıklığının artması, kolesterol ile ilişkili en yüksek mutlak olgu sayısının bu grupta görüldüğü anlamına gelmektedir. Bu gruptaki, özellikle >80-85 yaşındaki hastalarda tedaviye ilişkin kanıtlar sınırlıdır ve çok yaşlı kişilerde tedaviye ilgili karar verilirken klinik takdir kullanılmalıdır.

9.4.1 Birincil korunma

Yaşlı yetişkinlerde KVH'yi önlemenin en önemli yolu erken yaşlardan itibaren sağlıklı bir yaşam tarzının benimsenmesi ve risk faktörlerinin azaltılmasıdır. Erken yaşlarda sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemenin ileri yaşta KVH'yi önlediği ve KVH ile ilgili yaşam boyu riski azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^{53,323-325} Yaşam boyu korunma sigara kullanmamak, kan basıncı kontrolü, sağlıklı beslenme alışkanlıkları, düzenli egzersiz ve fazla kilolardan kurtulma anlamına gelmektedir. Yaşlı popülasyonun özel olarak hedeflendiği herhangi bir birincil korunma çalışması yapılmamıştır.³²⁶ Mevcut veriler kontrollü çalışmalarda elde edilen alt grup analizlerine dayanmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir meta analize, sekiz çalışmada yer alan 65 yaş üstü hastalar (n=24674) dahil edilmiştir.³²⁷ Statin tedavisinin ME (RR 0.61) ve inmeyi (RR 0.76) azalttığı kaydedilmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalitedeki azalmanın anlamlı olmadığı görülmüştür (RR 0.94). Hava Kuvvetleri/Teksa Koroner Aterosklerozu Önleme Çalışmasında (AFCAPS-TEX- CAP) risk azaltımının medyan yaş altında ve üstünde benzer olduğu görülmüştür (erkekler için 57, kadınlar için 62).³²⁸ Birincil Korunmada Statinleri Kullanmanın Gerekçesi: Rosuvastatin Değerlendiren Girişimsel Çalışma (JUPITER) kapsamındaki 70 yaş altı ve üstü kişilere ilişkin bir post hoc analiz, birleşik bir KVH sonlanım noktasıyla ilgili rölatif risk azalmasının iki grupta benzer olduğunu göstermiştir. Bir majör olayın önlenmesi için 4 yıl süreyle tedavi edilmesi gereken hasta sayısının yaşlı grupta 24, genç grupta ise 36 olduğu kaydedilmiştir.³²⁹

9.4.2 İkincil korunma

İkincil korunmada da, yaşlı popülasyonun hedeflendiği çalışmaların sayısı son derece sınırlıdır. Risk Altındaki Yaşlılarda Prospektif Pravastatin Çalışması (PROSPER) 70-82 yaş grubunda olup, KVH bulunan veya KVH bakımından yüksek risk taşıyan kişileri içermiştir.³³⁰ Hastalara günde 40 mg pravastatin tedavisi veya plasebo uygulanmıştır. Kombine KAH sonlanım noktası ile ilgili rölatif risk azalması %15 olarak kaydedilirken, inme için herhangi bir azalma gösterilmemiştir. Yaşlılardaki Hedeflerin Değerlendirildiği Çalışmalar kapsamında 65-83 yaş grubunda yer alan ve stabil KAH bulunan 893 hasta 80 mg atorvastatin veya 40 mg pravastatin tedavisi almıştır.³³¹ Atorvastatin grubunda tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha düşük düzeyde olduğu (HR 0.33) ve majör KAH olayları bakımından anlamlı olmayan bir eğilim görüldüğü kaydedilmiştir.

Birçok çalışma için randomize araştırmalarla ilgili alt grup analizleri yapılmıştır. İskandinav Simvastatin Sağkalım Çalışmasında (4S) 65 yaşından büyük hastalardaki rölatif risk azalmasının genç hastalardaki azalmaya benzer olduğu saptanmıştır.³³² Kalbi Koruma Çalışmasında (HPS), 20536 kişi simvastatin veya plasebo almak üzere atanmıştır. Beş yıl sonunda rölatif risk azalmasının koroner ölüm için %18, koroner olaylar için %25 olduğu

belirlenmiştir. Azalmanın <65, 65 – 70 ve >70 yaş grupları için benzer olduğu kaydedilmiştir.³³³ İskemik Hastalıkta Pravastatin ile Uzun Dönem Girişim (LIPID),³³⁴ Kolesterol ve Nükseden Olaylar Çalışması (CARE)³³⁵ ve TNT çalışmaları³³⁶ kapsamındaki alt grup analizlerinden benzer bulgular elde edilmiştir. LIPID çalışmasının verilerinden hareketle yazarlar, 6 yıllık dönemde yaşlı grupta tedavi alan her 1000 kişi için 45 ölümün ve 47 majör koroner olayın önlenebileceğini, aynı sürede daha genç bir hasta grubu için bu sayıların 22 ölüm ve 32 majör koroner olay olacağını hesaplamıştır.

Bir CTT meta analizinde, statinlerin majör vasküler olaylar üzerine etkileriyle ilgili olgu oranlarının <65, 65–75 ve >75 şeklindeki yaş grupları için sırasıyla 0.78, 0.78 ve 0.84 olduğu belirlenmiştir.⁶⁴ İsveç'teki bir ME kayıt çalışmasında elde edilen bulgular statin tedavisinin ME geçirmiş çok yaşlı hastalarda kanser riskini arttırmaksızın (ki bunun vurgulanması önemlidir) daha düşük oranda KV mortaliteyle ilişkili olduğu göstermiştir.³³⁷

9.4.3 Advers etkiler, etkileşimler ve tedaviye uyum

Yaşlılarda sıklıkla komorbiditeler, birden fazla sayıda ilaç alımı, yaşa bağlı farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler olduğu için statinlerin güvenliliği ve advers etkileri özel bir kaygı konusudur. CK yükselmesi olmaksızın kas ağrıları, CK düzeylerinde artışla birlikte miyopati, nadiren belirgin CK yükselmesinin eşlik ettiği rabdomiyoz gibi advers etkilere neden olabilmeleri sebebiyle statinlerin diğer ilaçlarla etkileşimleri kaygı oluşturmaktadır. Advers olaylardan kaçınmak için ilaçlara düşük dozlarda başlanmalı, uygun dozla optimal LDL-K düzeylerine ulaşmak üzere doz ayarlaması yapılmalıdır.

Yaşlıların reçete edilen lipit düşürücü ilaçları kullanma ve statin tedavisine uyum sağlama olasılıkları gençlere ve orta yaşlılara kıyasla daha düşüktür. Tedaviye uyum göstermeme nedenleri arasında maliyet, advers etkiler, lipit düşürücü tedaviye rağmen koroner olayların meydana gelmesi ve ilacın yararlı olmadığı algısı yer almaktadır. Hastanın KV riskini, ilaç rejimini, statin tedavisine devam etmesinin potansiyel yararlarını daha iyi kavraması sağlanarak tedaviye uyumun artırılması mümkündür.

Tablo 24 Yaşlılarda dislipideminin tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Genç hastalarda olduğu gibi KVH olduğu kanıtlanmış yaşlı hastalarda statinlerle tedavi önerilmektedir.	I	A	334,337
Yaşlılarda başka eşlik eden hastalıkların varlığı ve değişik farmakokinetik özellikler olduğu için düşük dozda lipit düşürücü tedaviye başlanması, dozun dikkatlice gençler için hedeflenen lipit düzeylerine ulaşılana kadar titre edilmesi önerilir.	IIa	C	
KVH bulunmayan yaşlılar için, özellikle hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet ve dislipidemi bulunanlar için, statin tedavisi düşünülmelidir.	IIa	B	62,64, 65

KVH=kardiyovasküler hastalık.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynak/kaynaklar.

Yaşlılarda dislipidemi tedavisine ilişkin öneriler Tablo 24'te sıralanmıştır.

9.5 Diyabet ve metabolik sendrom

Günümüzde diyabet dünya genelinde en hızlı şekilde artan hastalıktır ve şu an ~350 milyon olan diyabetli hasta sayısının 2030 yılına kadar 550 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.³³⁸ KVH risk faktörlerinin azalmasını sağlayan yönetim stratejilerindeki önemli ilerlemelere rağmen, KVH tip 2 diabetes mellitus (T2DM) bulunan hastalarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olmayı sürdürmektedir. Elli yaşındaki diyabetli bir hasta için yaşam yılı kaybının ortalama 6 yıl olduğu ve bu farkın ~%58'inin vasküler hastalıklardaki artıştan kaynaklandığı tahmin edilmektedir.³³⁹ Diyabetin kendisi KVH için bağımsız bir risk faktörü olup, kadınlarda da geçerli olmak üzere daha yüksek bir KVH riskiyle ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda diyabet bulunan ve bulunmayan kişiler arasındaki KVH risk farkı önemli ölçüde azalmış olmakla birlikte, diyabet ile vasküler sonuçlar arasında halen kuvvetli ilişkiler olduğu görülmektedir.^{340,341} Güncel veriler diyabetin KVH riski tek başına ortalama iki kat artırdığını ancak bu riskin popülasyona bağlı olarak geniş bir değişkenlik sergilediğini göstermektedir.³⁴² Önemli olan nokta, diyabet ve KAH bulunan kişilerin gelecekteki KVH olayları bakımından önemli ölçüde daha yüksek bir risk altında olmalarıdır. Hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal obezite sıklıkla T2DM ile birlikte görülür ve riskin daha da artmasına yol açar; riskin en yüksek olduğu kişiler T2DM ile birlikte MetS özelliklerinin görüldüğü kişilerdir.^{343,344} Buradaki önemli nokta, diyabetin modern tedavilere rağmen AKS sonrası mortalite riskini yükseltiyor olmasıdır ve bu durum T2DM'li koroner hastalarda görülen olumsuz prognoz ile yoğun tedavi ihtiyacını vurgulamaktadır.³⁴⁵

Metabolik sendrom olarak adlandırılan tablo gibi diyabet yatkınlığına neden olan durumlar daha da sık görülmektedir. Metabolik sendrom (MetS) terimi santral obezite, yüksek serum TG değeri, düşük HDL-K düzeyi, glukoz intoleransı ve yüksek kan basıncı şeklindeki farklı kardiyometabolik risk faktörlerinin bir araya geldiği tabloyu ifade etmektedir.^{346,347} Bu değişkenleri ikiye ayıran skorlama sistemlerinin ilişkili risklerden bazılarını atlama olasılığı vardır; bir bileşen tanımlandığı takdirde, diğerleri için sistematik bir tarama yapılması pratik bir yaklaşım olarak kullanılabilir.

MetS genel popülasyona kıyasla yüksek KVH riski taşıyan kişilerin belirlenmesini sağlar. Güncel bir meta analizde elde edilen veriler MetS bulunan kişilerde KV sonuçların iki kat arttığını, tüm nedenlere bağlı mortalitenin de 1.5 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir.³⁴⁸ Klinik uygulamada geleneksel risk faktörleri ötesindeki fazladan riskin nasıl belirleneceği ise tartışmalı bir konudur. Geniş bel çevresi ile TG yükselmesinin kombinasyonu, MetS bulunan yüksek KVH riskli kişilerin belirlenmesi için genel risk değerlendirmesine yönelik basit ve maliyeti düşük bir araç sunmaktadır.¹⁸⁰

9.5.1 İnsülin direnci ve tip 2 diyabette dislipidemiyin spesifik özellikleri (Tablo 25)

Diyabetik dislipidemi metabolik açıdan ilişkili olmayan plazma lipit ve lipoprotein anormalliklerinin bir arada bulunduğu tablodur. T2DM'de VLDL partiküllerinin artması aterosklerotik kalıntıların, küçük yoğun LDL'nin ve TG'den zengin küçük yoğun HDL partiküllerinin oluşmasına yol açan bir dizi olayı tetiklemektedir.³⁴⁹ Bu bileşenler izole anormallikler olmayıp, birbiriyle yakından ilişkilidir. LDL ve HDL partikülleri fonksiyonlarına yansıyan değişken bileşim değişiklikleri sergileyebilir. T2DM'li kişilerde apoCIII düzeylerinin artması dikkat çeken bir bulgudur.³⁵⁰ T2L kalıntılarını, küçük yoğun LDL ve küçük yoğun HDL bir araya geldiğinde aterosklerotik lipit profilini oluşturmaktadır. Bu durum, apoB içeren partiküllerin artmasına bağlı olarak apoB konsantrasyonunda görülen artışla da karakteri-

Tablo 25 Metabolik sendrom ve tip 2 diyabette dislipidemi - özet

MetS'de dislipidemi, hem açlık hem de toklukta ölçülen TG'ler, apoB ve küçük yoğun LDL düzeylerinde yükselme ile düşük HDL-K ve apoA1 düzeylerini içeren lipit ve lipoprotein anormallikleri kümesini temsil eder.
HDL-dışı kolesterol veya apoB, TZL'ler ve kalıntıların iyi birer temsili belirteci ve tedavinin ikincil hedefidir. HDL-dışı kolesterolün yüksek risk altındakilerde <130 mg/dL (<3.4 mmol/L) veya apoB'nin <100 mg/dL olması, çok yüksek risk altındakilerde ise bu değerlerin sırasıyla <100 mg/dL (<2.6 mmol/L) ve <80 mg/dL olması arzulanır.
Yüksek riskli MetS hastalarını saptamada artmış bel çevresi ve TG'lerde yükselmenin iyi birer tanısal araç olduğu görülmektedir.
Aterosklerotik dislipidemi tip 2 diyabetli kişilerde KVH'nin varlığı açısından önemli bir risk faktörüdür.

apoB = apolipoprotein B; KVH = kardiyovasküler hastalık; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; MetS = metabolik sendrom; TG = trigliserit; TZL'ler = trigliseritten zengin lipoproteinler.

ze edilebilir. Önemli olan nokta LDL partikülleri gibi şilomikronlar, VLDL ve kalıntıları dahil olmak üzere TZL'lerin de tek bir apoB molekülü taşıyor olmasıdır. Bu nedenle, LDL-K normal sınır dahilinde kalmış olabileceği için, diyabetik dislipidemiyin malign yapısı klinik uygulamada kullanılan lipit ölçümleri ile saptanamaz. HDL-dışı K ile daha iyi şekilde tespit edilebilir. TG'lerin yükselmesi veya HDL-K düzeyinin düşük olması T2DM'li hastaların yaklaşık yarısında görülen bir durumdur.³⁵¹ Lipir profilinin anormal özellikleri T2DM başlangıcından yıllar önce ortaya çıkar ve bu özelliklerin santral obezite, MetS ve T2DM için ortak olduğu bilinmektedir.

9.5.2 Lipit düşürücü tedavi kanıtları

9.5.2.1 Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

LDL-K diyabette lipit düşürücü tedavi için birincil hedef olarak görülmektedir. Özellikle T2DM'li hastaların yer aldığı çalışmaların yanı sıra majör statin çalışmalarındaki diyabetli kişilerin oluşturduğu alt kümeler de statin tedavisinin T2DM'li kişilerde KVH olayları üzerindeki anlamlı etkileri tutarlı şekilde ortaya koymuştur.⁶⁴ Bir meta analize göre statin tedavisi başlangıçtaki LDL-K düzeyi veya diğer başlangıç özelliklerine bakmaksızın majör KVH olaylarının 5 yıllık insidansını LDL-K'deki her 40 mg/dL'lik (1 mmol/L) düşüş için yaklaşık %23 oranında azaltmaktadır.⁶⁴ Ayrıca CTT meta analizi, T2DM'li hastaların kolesterol düşürücü tedaviden diyabetli olmayanlara kıyasla rölatif risk azalması açısından benzer oranda yarar sağlayacağına işaret etmektedir. Ancak, mutlak riskin daha yüksek olması nedeniyle daha yüksek düzeyde mutlak yarar sağlanacağı için tedavisi gereken hasta sayısı (NNT) da azalmaktadır. Güncel çalışmalar statinlerle tedavi edilen hastalarda diyabet insidansının artacağını düşündürmüştür.²²⁵ KV olayların azaltılmasıyla ilgili genel yarar korunduğu için, bu etki hastaların tedavisine olan ilgiyi azaltmamalıdır.

9.5.2.2 Trigliseritler ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Aterosklerotik dislipidemiyin (yüksek TG ve düşük HDL-K) tedavisiyle sağlanan klinik yararlar halen tartışma konusudur. Helsinki Kalp Çalışmasında gemfibrozil ile KVH sonuçlarda anlamlı bir azalma bildirilmiş olmakla birlikte, FIELD ve ACCORD çalışmalarında toplam KVH sonuçları bakımından azalma bildirilmemiştir.^{261,262,265} FIELD çalışmasında KAH olaylarının birincil sonlanım noktası (KAH nedenli ölüm ve ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü) anlamlı derecede azaltılamamıştır. KVH olaylar %11 oranında olmak üzere anlamlı derecede azalmıştır. FIELD çalışmasına ilişkin bir post hoc analizde fenofibrat, yüksek TG [≥ 204 mg/dL (2.3 mmol/L)]

ve düşük HDL-K saptanan hastalarda KVH olaylarını %27 oranında azaltmıştır (NNT =23).³⁵¹ ACCORD çalışmasının doğruladığı üzere; TG düzeyleri üst üste birlik dilimde ≥ 204 mg/dL (2.3 mmol/L), HDL-K düzeyleri ise alt üste birlik dilimde ≤ 34 mg/dL (0.88 mmol/L) olan hastaların (tüm katılımcıların %17'si) simvastatine fenofibrat eklenmesinden yarar sağladığı anlaşılmaktadır.²⁶²

4S çalışmasında düşük HDL-K [<40 mg/dL (~ 1 mmol/L)] ve yüksek TG [>160 mg/dL (~ 1.80 mmol/L)] bulunan hastalara ilişkin bir post hoc analiz simvastatinle majör koroner olaylarda rölatif riskin 0.48 olduğunu göstermiştir. Genel mortalite için buna karşılık gelen rölatif riskin 0.44 olduğu kaydedilmiştir.³⁵² Bu bulgularla tutarlı şekilde, T2DM'li 11590 kişide KVH'den korunmak için fibratların kullanıldığı çalışmaların bir meta analizi, fibratların ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü riskini %21 oranında olmak üzere anlamlı derecede azalttığını, genel veya koroner mortalite riskini ise etkilemediğini göstermiştir.³⁵³

Gözlemsel çalışmalarda düşük HDL-K ile artmış KVH riski arasındaki bağlantının sağlam kanıtlara dayalı olması, HDL-K'yi yükseltme yaklaşımını ilgi çekici kılmaktadır. HDL-K'yi yükseltmenin yararlı klinik etkisine ilişkin kanıtlar sınırlıdır ve çok yönlü etkilerinin dolayı ilk seçeneği yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmaktadır.

9.5.3 Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom hastalarında tedavi stratejileri

T2DM ve MetS bulunan herkese aterosjenik lipit profilinin iyileştirilmesine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir (bkz. bölüm 5). Diyetle ilgili tavsiyeler kişinin ihtiyaçlarına göre uyarlanmalıdır. Statinlerin tolere edilen maksimum dozlarıyla LDL-K

hedeflerine ulaşamadığı takdirde, ilaç kombinasyonları LDL-K'de ilave azalma sağlayabilir, ancak sonuç çalışmalarında elde edilen veriler sınırlıdır.³⁵⁴ Tedavi süresi kısa olup, başka risk faktörleri ve komplikasyonları bulunmayan ve LDL-K değeri <100 mg/dL (2.6 mmol/L) olan 40 yaş altı T2DM'li hastalarda lipit düşürücü ilaç kullanımı gerekli olmayabilir.

9.5.4 Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabet, özellikle mikroalbüminüri ve böbrek hastalığı olanlarda yüksek bir KVH riskiyle ilişkilidir.³⁵⁵ Nihai sonuç niteliğindeki kanıtlar hipergliseminin aterosklerozu hızlandırdığı varsayımını desteklemektedir. Elde edilen yeni kanıtlar MetS ile tip 1 diyabetin sık görülen birlikteliğini e ikili diyabet adı verilen bu durum KVH riskini yükselttiğini vurgulamaktadır.³⁵⁶

Yeterli glisemik kontrol altındaki tip 1 diyabet hastalarında lipit profili "süper normal" olup, TG ve LDL-K'nin subnormal, HDL-K'nin ise genellikle normalin üst sınırına yakın veya hafif yüksek olmasıyla karakterizedir. Bu durum, yağ dokusu ve iskelet kasında LPL aktivitesini arttıran subkutan insülin uygulaması ve VLDL partiküllerinin buna bağlı olarak hızlanan döngüsüyle açıklanmaktadır. Ancak, hem HDL hem de LDL partiküllerinin bileşiminde potansiyel aterosjenik değişiklikler oluşmaktadır. Tip 1 diyabet hastalarının hepsinde ve mikroalbüminüri ile böbrek hastalığı varlığında, başlangıçtaki LDL-K konsantrasyonuna bakılmaksızın, ilk seçim olarak statinlerle LDL-K'nin (en az %30 oranında) düşürülmesi önerilir (gerektiğinde ilaç kombinasyonu düşünülebilir).

Diyabette dislipidemi tedavisine ilişkin öneriler Tablo 26'da yer almaktadır.

Tablo 26 Diyabette dislipidemi tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Tip 1 diyabet hastalarının hepsinde ve mikroalbüminüri ve/veya böbrek hastalığı varlığında, başlangıçtaki LDL-K konsantrasyonuna bakılmaksızın, ilk seçim olarak statinlerle LDL-K'nin (en az %50 oranında) düşürülmesi önerilir.	I	C	64,357
Tip 2 diyabet ile KVH veya KBH bulunan ya da KVH olmaksızın 40 yaş üstünde olup bir veya birden fazla KVH risk faktörü ya da hedef organ hasarı belirteci saptanmış kişilerde LDL-K'nin 70 mg/dL (1.8 mmol/L) altına düşürülmesi önerilir. İkincil hedefler HDL-dışı kolesterol ve apoB için sırasıyla <100 mg/dL (2.6 mmol/L) ve <80 mg/dL'dir.	I	B	62,64
İlave risk faktörü ve/veya hedef organ hasarına ilişkin kanıt bulunmayan tüm tip 2 diyabetli hastalarda tedavinin birincil hedefi LDL-K <100 mg/dL (<2.6 mmol/L) altına indirilmesidir. İkincil hedefler ise HDL-dışı kolesterol <130 mg/dL (3.4 mmol/L) ve apoB <100 mg/dL'dir.	I	B	62,64

apoB = apolipoprotein B; KBH = kronik böbrek hastalığı; KVH = kardiyovasküler hastalık; HDL-K = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; MetS = metabolik sendrom; TG = trigliseritler.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

9.6 Akut koroner sendromlu hastalar ve perkütan koroner girişim yapılan hastalar

Yakın zamanda AKS geçirmiş hastalar gelecekte KV olay gelişmesi bakımından yüksek risk altındadır. Bu hastalarda lipit yönetimi yaşam tarzı adaptasyonları, risk faktörlerinin yönetimi ve belli bazı alt gruplarda kalbi koruyucu ilaçların kullanılmasını içeren kapsamlı global risk yönetimi, stratejisi kapsamında ele alınmalıdır. Bu durum ideal olarak multidisipliner bir kardiyak rehabilitasyon programına katılım yoluyla iyi şekilde koordine edilebilir.

9.6.1 Akut koroner sendromda spesifik lipit yönetimi konuları

Spesifik çalışmalardan³⁵⁸⁻³⁶⁰ ve bir meta analizden elde edilen

veriler erken dönemde, vakit kaybetmeden ve yoğun statin tedavisinin rutin olarak kullanılmasını desteklemektedir. Dolayısıyla, ilk AKS olayı için hastaneye yatırıldıktan sonraki ilk 1-4 gün içinde yüksek dozda statin tedavisi önerilmektedir. Doz hedefi, Tablo 11'deki tedavi hedeflerinde gösterildiği gibi <70 mg/dL (1.8 mmol/L) şeklindeki LDL-K hedefine ulaşılması veya LDL-K değerinde %50 azalma sağlanması olmalıdır. Yüksek dozda statin tedavisiyle advers etki riski artan hastalarda (örn: yaşlılar, karaciğer yetmezliği olanlar, böbrek yetmezliği olanlar, önemli eşzamanlı tedaviyle etkileşim potansiyeli) daha düşük yoğunlukta statin tedavisinin uygulanması düşünülmelidir. AKS geçiren hastalarda simvastatin ile birlikte kullanılan ezetimib LDL-K'yi daha da fazla azaltmış ve ilave yararlar sunmuştur (birleşik klinik sonlanım

noktasında %6.4 rölatif risk azalması).⁶³ AKS geçirmiş/çok yüksek riskli hastaların yer aldığı, PCSK9 inhibitörleriyle ilgili çalışmaların bulguları umut verici olup,^{115,116} kesin sonuç çalışmaları beklenmektedir.

Lipit hedeflerine ulaşılıp ulaşılmadığının ve herhangi bir güvenlilik sorunu olup olmadığının belirlenmesi için AKS'de 4-6 hafta sonra lipitler yeniden değerlendirilmelidir; terapötik rejim bu doğrultuda uyarlanabilir.

Yapılan bir çalışmada [Miyokart Enfarktüsünde Sağkalım-İtalyan Çalışma Grubu-Kronik Kalp Yetmezliği Hastalarında Rosuvastatinin Etkisi (GISSI)] yüksek oranda saflaştırılmış n-3 ÇDYA'lar ile takviye, ME sonrası sağ kalan kişilerde mortaliteyi azaltmış ancak daha yakın zamanda kanıta dayalı önleme tedavileri kullanılarak yapılan iki çalışmada klinik sonuçları etkilememiştir ve bu nedenle, rutin uygulamada önerilmesi mümkün değildir.³⁶¹ Ayrıca, yakın zamanda AKS geçirmiş olan hastalarda CETP inhibitörü dalcetrapib tekrarlayan KV olaylara ilişkin riski azaltmamıştır.³⁶²

9.6.2 Perkütan koroner girişim yapılan hastalarda lipit yönetimi konuları

Perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan 3341 hastanın yer aldığı 13 randomize çalışmayı kapsayan ayrı bir hasta meta analizi,

önceden statin kullanmamış hastalarda (II 1 çalışma) yüksek doz statin ile ön tedavi (>2 hafta ile tek doz aralığında değişen ön tedavi) veya kronik statin tedavisi almakta olan hastalarda yüksek doz statin yüklemesi ile periprosedürel ME ve 30 günlük advers olayların azaltıldığı gösterilmiştir.³⁶³⁻³⁶⁵ Bir çalışma hariç olmak üzere çalışmaların tamamında PKG'nin stabil anjina durumunda veya ST segmentinde yükselme olmayan AKS (STYz-AKS) şeklinde gerçekleştirildiği kaydedilmiştir. Meta analize dahil edilen çalışmalar arasında primer PKG ile ilgili tek çalışmada, koroner akışın iyileştiği görülmüştür.³⁶⁶ Dolayısıyla, elektif PKG veya STYz-AKS koşullarında gerçekleştirilen PKG öncesinde yüksek doz statin ile rutin kısa süreli ön tedavi veya yükleme (arka planda kronik tedaviyle birlikte) yapılması düşünülebilir (sınıf IIa, kanıt düzeyi A).³⁶³⁻³⁶⁵ ST yükselmesi görülen ME (STYME) için primer veya gecikmeli PKG öncesinde yüksek doz statin ile ön tedavi ya da yükleme konusunda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Statin ile ön tedavi, koroner anjiyografi veya girişim sonrasında kontrast maddeyle ilgili akut böbrek hasarı riskini azaltma bakımında da etkilidir.³⁶⁷

AKS bulunan hastalarda ve PKG uygulanan hastalarda lipit düşürücü tedaviye ilişkin öneriler Tablo 27'de gösterilmektedir.

Tablo 27 Akut koroner sendromlu hastalarda ve perkütan koroner girişim yapılan hastalarda lipit düşürücü tedaviye ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Kontrendikasyon veya intolerans öyküsü bulunmayan tüm AKS'li hastalarda başlangıçtaki LDL-K değerlerine bakılmaksızın başvurudan sonra erken dönemde yüksek doz statin tedavisinin başlanması veya sürdürülmesi önerilir.	I	A	64, 358-360
Tolere edilebilen en yüksek statin dozu ile LDL-K hedefine ulaşılmadığı takdirde, AKS sonrası dönemdeki hastalarda statinler ile kombinasyon halinde ezetimib düşünülmelidir.	IIa	B	63
Tolere edilebilen en yüksek statin dozu ve/veya ezetimib ile LDL-K hedefine ulaşılmadığı takdirde, lipit düşürücü tedaviyle birlikte PCSK9 inhibitörleri veya statin intoleransı olan ya da statin kontrendikasyonu bulunan hastalarda tek başına veya ezetimib ile kombinasyon halinde tedavi düşünülebilir.	IIb	C	115,116
LDL-K <70 mg/dL (<1.8 mmol/L) veya başlangıç değeri 70 ve 135 mg/dL (1.8 ve 3.5 mmol/L) ise en az %50 azalma şeklindeki hedefe ulaşılıp ulaşılmadığının ve herhangi bir güvenlik sorunu olup olmadığının belirlenmesi için lipitler AKS'den 4-6 hafta sonra yeniden değerlendirilmelidir. Tedavi dozu daha sonra uygun şekilde uyarlanmalıdır.	IIa	C	
Elektif PKG veya STYz-AKS durumlarında PKG'den önce kısa süreli rutin tedavi öncesi veya yükleme (arka plandaki kronik tedaviyle birlikte) amaçlı yüksek doz statin kullanımı düşünülmelidir.	IIa	A	363-365

AKS = akut koroner sendrom; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; STYz-AKS = ST yükselmesi olmayan akut koroner sendrom; PKG = perkütan koroner girişim; PCSK9 = proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

9.7 Kalp yetmezliği ve kalp kapağı hastalıkları

9.7.1 Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda yeni kalp yetmezliğinin önlenmesi

Kalp yetmezliği (KY) başlangıcı mortalite ve morbidite riskini KY bulunmayan kişilere kıyasla üç ila dört kat artırmaktadır. RKÇ'lerden elde edilen bulgular birleştirildiğinde statin tedavisiyle kolesterolde sağlanan düşüşün KAH'li hastalarda yeni KY olaylarını %9-45 oranında azalttığını düşündürmüştür.^{368,369} Dört önemli prospektif RKÇ'de yoğun ve daha az yoğun tedavi rejimlerini karşılaştırılmıştır. Daha yoğun yaklaşım, önceden KY bulunmayan akut ve stabil KAH'li hastalarda KY nedenli hastaneye yatış insidansını ortalama %27 oranında azaltmıştır.^{358,370-372} Ancak statinlerin iskemik tipte olmayan KY'yi önleyebildiğine dair herhangi bir kanıt elde edilmemiştir.

9.7.2 Kronik kalp yetmezliği

Kronik KY bulunan hastalarda TK ve LDL-K düzeyleri KY bulunmayan kişilere kıyasla daha düşüktür. KY bulunmayan hastalardaki durumun aksine, TK düşüklüğü KY'de olumsuz prognoz göstergesidir. KY'li hastalarda rutin statin uygulaması tavsiye edilmemektedir. İki büyük RKÇ'de^{373,374} hastaneye yatışlarda azalma görülmesine karşın, KV mortalite ve ölümcül olmayan ME ile inme gibi katı sonlanım noktaları ile ilgili yarar saptanmamış^{373,375} ve temel olarak sistolik kalp yetmezliği bulunan hastalarda LDL-K ile yd-CRP'nin belirgin ölçüde azaldığı kaydedilmiştir. Sonuç olarak, KY ortaya çıktıktan sonra statin tedavisi alan hastaların zarar gördüğüne ilişkin kanıt yoktur ve bu nedenle bu tedavisi almakta olan hastalarda ilacın kesilmesi gerekli değildir. n-3 ÇDYA'ların küçük bir yarar sağlaması olasıdır. GISSI-HF adlı RKÇ'de New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıfı II - IV KY bulunan hastalarda

birincil sonlanım noktası (tüm nedenlere bağlı ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatış) üzerine anlamlı bir etki görülmemiştir.³⁷⁶

9.7.3 Kalp kapağı hastalığı

Aort stenozu KV olay ve mortalite riskini arttıran bir durumdur. Aort stenozu, LDL-K ve Lp(a) arasında bir ilişki olduğuna yönelik iddiaların yanı sıra kolesterol ile biyoprostetik kalp kapaklarında kalsifikasyon riskinin artması arasında bağlantı bulunduğu yönündeki görüş erken dönemde yapılan gözlemsel, kontrollü olmayan çalışmalarla uyumluluk sergilemiş, söz konusu çalışmalarda agresif lipit düşürücü yaklaşımın aort stenozu progresyonunu yavaşlatma bakımından yararlı etkiler sağladığı kaydedilmiştir. Ancak bu durum RKÇ'ler ile doğrulanmamıştır.^{243,377,378} İskoç Aort Stenozu ve Lipit Düşürme Çalışması, Regresyon Üzerine Etki (SALTIRE; 155 hasta, 80 mg atorvastatin veya plasebo), SEAS (1873 hasta, simvastatin 40 mg artı 10 mg ezetimib veya plasebo) ve Aort Stenozu Progresyonunun Gözlenmesinde Rosuvastatinin Etkilerinin Ölçülmesi (ASTRONOMER; 269 hasta, 40 mg rosuvastatin veya plasebo) çalışmalarında hafif ila orta aort stenozu bulunan hastalarda aort stenozu progresyonunun ve ilişkili olayların azaldığı gösterilmemiştir. Dikkat çekici şekilde, SEAS çalışmasında iskemik olayların %21 oranında azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, Agresif Lipit Düşürme İle Sonlanım Noktalarında Kademeli Azalma Çalışması (IDEAL) ve Kolesterol Düzeylerinde Agresif Azalma ile İnmenin Önlenmesi (SPARCL) adlı RKÇ'lere ilişkin bir post hoc analizde, aort kapak stenozu bulunduğu bilinen hastalarda yüksek doz veya normal doz statin tedavisi ya da plasebo için karşılaştırma yapıldığında aort kapak stenozu insidansı üzerine etki görülmemiştir.³⁷⁹ Aort kapağı sklerozu (yaprak eksürsionunda bozulma olmaksızın aort yapraklarında kalsifikasyon veya anlamlı transvalvüler basınç gradyenti), risk profilinin olumsuz olmadığı koşullarda dahi KAH riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu tip hastalarda hastalığın daha erken bir döneminde etki gösteren statinler aort kapağı hastalığı için ve KAH progresyonu bakımından faydalı olabilir; ancak, bu durumun daha fazla araştırılması gerekmektedir.³⁸⁰ Küçük gözlemsel çalışmalar romatizmal mitral stenoz ve biyoprostetik (biyolojik malzemeden yapılmış) kalp kapakları bulunan hastalarda statin tedavisinin yararlı olduğunu düşündürmektedir.^{381,382}

KY ve kalp kapağı hastalığı bulunan hastalarda lipit düşürücü tedaviye ilişkin öneriler Tablo 28'de sıralanmıştır.

Tablo 28 Kalp yetmezliği veya kalp kapağı hastalığında dislipidemi tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Diğer kullanım endikasyonlarının bulunmadığı kalp yetmezliği hastalarında statinlerle kolesterol düşürücü tedavi önerilmez (ancak, zararlı da değildir).	III	A	373,374
Kalp yetmezliği hastalarında optimal tedaviye n-3 ÇDYA'ların (1 g/gün) eklenmesi düşünülebilir.	IIb	B	376
KAH olmaksızın aort kapağı stenozu bulunan hastalarda diğer kullanım endikasyonlarının bulunmadığı takdirde kolesterol düşürücü tedavi önerilmemektedir.	III	A	243, 377,378

KAH = koroner arter hastalığı; ÇDYA'lar = çoklu doymamış yağ asitleri.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

9.8 Otoimmün hastalıklar

Romatoid artrit, SLE, psoriasis ve antifosfolipit sendromu gibi otoimmün hastalıklar aterosklerozun şiddetlenmesiyle karakterizedir ve sonuçta KV morbidite ve mortalite oranlarının genel popülasyona kıyasla artmasına neden olmaktadır.³⁸³⁻³⁸⁵ Bağışıklık sisteminin ateroskleroz patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Söz konusu süreçlere immün yanıtın inflamatuvar bileşenlerinin yanı sıra otoimmün elemanları (örn: otoantikorlar, otoantijenler ve otoreaktif lenfositler) da katılmaktadır. Bu hastalıklar inflamatuvar vaskülit ve endotel disfonksiyonuyla karakterizedir. Dolayısıyla, bu tip hastalarda dislipidemi dahil olmak üzere konvansiyonel KVH risk faktörlerinin tedavisine özellikle dikkat edilmelidir. Statinler bu durumlarda hastalık aktivitesini, KV olayları ve mortaliteyi azaltmada etkilidir, statin tedavisinin kesilmesi ise ME ve mortaliteyi arttırmaktadır.³⁸⁶ Bununla birlikte, yalnızca bu tip bir hastalık varlığına dayalı olarak lipit düşürücü tedavi için katı bir endikasyon bulunmamaktadır (Tablo 29). Ayrıca, bu hastalar için hastaya özgü toplam riske göre belirlenen hedef dışında spesifik bir LDL-K hedefi de belirlenmemiştir.

Tablo 29 Otoimmün hastalıklarda dislipidemi tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Lipit düşürücü ilaçların evrensel olarak kullanımı önerilmemektedir	III	C

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

9.9 Kronik böbrek hastalığı

KBH >3 ay süreyle devam eden ve sağlığıla ilgili sonuçlara yol açan, böbrek yapısı veya fonksiyonu ile ilgili anormallikler şeklinde tanımlanmaktadır. KBH GFH'ye dayalı olarak beş kategoride sınıflandırılabilir.³⁸⁷ Yetişkin popülasyonda, GFH'nin azalması diğer KV risk faktörlerinden bağımsız şekilde KVH risk artışıyla ilişkilidir.³⁸⁸⁻³⁹¹ Böbrek fonksiyonları normal olan hastalara kıyasla 3. ve 4. evre KBH bulunan hastalarda KV mortalitenin sırasıyla iki ve üç kat yüksek olduğu bilinmektedir.³⁹¹ KVH tanısı alan ve KBH bulunan hastalarda mortalite KVH tanısı olup böbrek fonksiyonları normal olan hastalara kıyasla çok daha yüksektir.³⁹² Bu nedenle, KBH tanılı hastalar yüksek riskli (3. evre KBH) veya çok yüksek riskli (4-5. evre KBH ya da diyaliz tedavisi alıyor olmak) olarak değerlendirilmektedir ve bu hastalarda risk tahmini modellerinin kullanılmasına gerek yoktur.

9.9.1 Kronik böbrek hastalığında lipoprotein profili

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) bulunan hastalarda lipit profili, azalan GFH ile paralel olarak hem nitelik hem de nicelik olarak anormallikler göstermektedir. KBH'nin erken evrelerinde özellikle TG'lerin yükseldiği ve HDL-K'nin azaldığı görülür; TG'lerdeki yükselmenin nedeni düzenleyici enzimler ile prote-inlerdeki değişiklikler sebebiyle TZL'lerin üretiminin azalması ve uzaklaştırılmalarının bozulmasıdır. Sonuçta HDL dışı kolesterol ve apoB düzeyleri belirgin derecede yükselir. LDL alt sınıflarında aşırı sayıda küçük yoğun LDL partiküllerine doğru bir kayma olduğu görülür. SDBH tanılı hastalarda LDL'nin katabolizma hızı belirgin derecede uzamış, sonuçta hem TK hem de LDL-K düzeyleri yükselmiştir. Plazma Lp(a) partikülleri uzun süre dolaşımda kaldığı

çin bu partiküllerin düzeyleri de yükselmeye başlar. Özetle, 3-5. evre KBH bulunanlarda karma dislipidemi vardır ve lipoproteinlerin hepsinde olumsuz değişikliklerle birlikte lipid profilinin son derece yüksek aterosjenik potansiyele sahip olduğu görülmektedir.

9.9.2 Kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda lipid yönetimi kanıtları

Başlangıçta KBH bulunan ve bulunmayan 45285 yetişkin katılımcının dahil olduğu 50 çalışmaya ilişkin sistematik bir derlemede, statinlerin yararları ve zararları plaseboya ya da tedavi uygulamayla karşılaştırılarak (47 çalışma) veya diğer bir statinle karşılaştırma yapılarak (3 çalışma) değerlendirilmiştir.³⁹³ Statinlerin ölüm oranını ve majör koroner olayları tutarlı şekilde %20 oranında azalttığı; inme ve böbrek fonksiyonu üzerine etkilerinin ise net olmadığı görülmüştür. Bu bulgular 6857'si diyaliz tedavisi alan hastalar olmak üzere KBH tanılı 21293 hastanın dahil edildiği 11 RKÇ'ye ilişkin bir meta analiz bulgularıyla uyumludur.³⁹⁴ Diyaliz tedavisi almayan KBH tanılı hastalarda statin tedavisi tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %34, KV mortaliteyi %31, KV olayları %45 ve inmeyi %34 oranında azaltmıştır. Diyaliz tedavisi alan hastalarda statin tedavisinin tüm nedenlere bağlı mortalite ile inmeyi etkilemediği ancak KV mortaliteyi %21, KV olayları da %19 oranında azalttığı belirlenmiştir. Sonuç üzerinde etkili farklı faktörlerin söz konusu olduğu 5. evre KBH (veya diyaliz tedavisi almak) gerçekten de çok yüksek riskli bir durumdur; RKÇ'lerde elde edilen bulgular lipid düşürücü tedavilerine bu tip hastalarda KVH olaylarını azaltmasına ilişkin ikna edici kanıtlar sunmamıştır.

Hemodiyaliz uygulanan 1200 diyabet hastasının yer aldığı 4D (Alman Diyabet Diyaliz Çalışması) atorvastatinin KVH ile ilgili birincil birleşik sonlanım noktası üzerinde olumlu bir etki göstermediğini ortaya koymuştur.³⁹⁵ Hemodiyaliz uygulanan 2776 hastanın dahil edildiği AURORA (Düzenli Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Sağkalım ve Kardiyovasküler Olaylar Açısından Rosuvastatin Kullanımını Değerlendirme Çalışması) bulguları rosuvastatinin beklendiği gibi LDL-K'yi düşürdüğünü ancak KVH sonlanım noktasında anlamlı bir etkiye neden olmadığını göstermiştir.³⁹⁶ Elde edilen nötr bulgular statinlerin olumsuz sonuçların görüldüğü bu çok yüksek riskli hastalardaki yararlarıyla ilgili sorular oluşmasına yol açmaktadır.

SHARP çalışmasında³⁹⁷ simvastatin ve ezetimib kombinasyonu 3A-5. evre KBH bulunan kişilerde majör aterosklerotik olaylar (koroner ölüm, ME, hemorajik olmayan inme veya herhangi bir tip revaskülarizasyon) bakımından plaseboya kıyasla daha düşük bir riskle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma birincil sonuç ile etkilerin diyaliz tedavisi alan ve almayan hastalarda ayrı olarak değerlendirilmesi için güçlendirilmiş bir çalışma değildir; ancak diyaliz uygulanan hastalardaki orantısız etkilerin diyaliz uygulanmayan hastalardaki etkilerden farklı olduğunu gösteren sağlam istatistiksel kanıtlar vardır; genel olarak, SHARP çalışmasındaki hastalarda KV riskin AURORA ve 4D çalışmalarındaki hastalara kıyasla daha düşük olduğu ve bunun olay ile mortalite oranlarına yansıdığı kaydedilmiştir.

KBH'de KVH'ye yönelik birincil korunmada statinler ile ilgili bir maliyet etkinlik analizi³⁹⁸ statinlerin KBH tanılı hastalarda mutlak KVH riskini azalttığını ancak rabdomiyoliz riskindeki artış ile progresif KBH'yle ilişkili yarışmalı risklerin bu kazanımları kısmen törpülediğini göstermiştir. Fonksiyonel böbrek nakli yapılmış hastalarda statinlerin yararları ve zararları ile ilgili sistematik bir derlemeye KKH bulunmayan 3465 hastanın yer aldığı 22 çalışma dahil edilmiştir. Yazarlar statinlerin KV olayları azaltabileceği ancak tedavi etkilerinin kesin olmadığı sonucuna varmıştır; heterojenite nedeniyle, farklı statin rejimlerinin karşılaştırılması mümkün olmamıştır ve ilave çalışmalar yapılması gerekmektedir.²²⁸

9.9.3 Kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda lipid yönetiminin güvenliliği

İleri evre KBH'de (evre 3-5) genellikle dozla ve bileşiğin kanda

yüksek konsantrasyonlara ulaşmasıyla ilişkili advers olaylar görüldüğü için, güvenlilik konusu ve doz ayarlanması önem kazanmaktadır. Özellikle bu tip hastaların yer aldığı RKÇ'lerde yararlı olduğu gösterilmiş rejimlerin ve dozların tercih edilmesi önerilmektedir.³⁹⁹ Statinlerden 80 mg fluvastatin, 20 mg atorvastatin, 10 mg rosuvastatin, 20/10 mg simvastatin/ezetimib, 40 mg pravastatin ve 40 mg simvastatin ile koroner olayların önlendiği belirlenmiştir. Asya ülkelerinde ve birden fazla ilaç kullananlar ile komorbiditeleri olan hastalarda bu çalışmalarda kullanılan dozlardan daha düşük dozların kullanılması uygun olabilir. Ayrıca, atılımı temel olarak karaciğer üzerinden gerçekleşen statinler (fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin) tercih edilebilir. CYP3A4 ile metabolize edilen statinler ilaç-ilac etkileşimleri nedeniyle advers etkilere yol açabilir ve bu açıdan özellikle dikkatli olunmalıdır.

9.9.4 Kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda lipid yönetimi için öneriler

KBH tanılı hastalarda lipid yönetimiyle ilgili kanıtlara dayalı olarak, Böbrek Hastalığı: Global Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) kurumu KBH tanılı hastalara lipid yönetimine ilişkin güncellenmiş bir klinik uygulama kılavuzu geliştirmiştir.³⁹⁹ Bu doğrultuda, KVH gelişmesi bakımından yüksek veya çok yüksek risk taşıyan hastalara odaklanılan öneriler Tablo 30'da özetlenmiştir.

Tablo 30 Orta ila şiddetli derecede kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda lipid yönetimine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
3-5. evre KBH bulunan hastalarda KV riskin yüksek veya çok yüksek olduğu düşünülmelidir.	I	A	388-392
Diyaliz gerektirmeyen KBH bulunan hastalarda statinlerin veya statin/ezetimib kombinasyonlarının kullanımı endikedir.	I	A	393, 394,397
Diyaliz gerektiren KBH bulunan ve aterosklerotik KVH bulunmayan hastalarda statin tedavisi başlatılmamalıdır.	III	A	395,396
Diyalize başlandığında statin, ezetimib veya bir statin/ezetimib kombinasyonu kullanmakta olan hastalarda, özellikle KVH bulunanlarda bu ilaçlara devam edilmelidir.	IIa	C	
Yetişkin böbrek nakli yapılmış hastalarda statinlerle tedavi düşünülebilir.	IIb	C	

KBH = kronik böbrek hastalığı; KV = kardiyovasküler.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

9.10 Transplantasyon (Tablo 31)

Solid organ nakli yapılan hastalarda sıklıkla lipid anormallikleri görülmekte, bu durum aterosklerotik hastalık gelişmesine ve nakledilen organda vaskülopatiyeye yol açarak majör vasküler olaylara zemin hazırlamaktadır. Bu hastalarda dislipidemi nedenleri arasında sıklıkla diyabet, obezite, MetS ve KBH yer almaktadır.

Bağıışıklık sistemini baskılayan ilaç rejimleri de lipit metabolizması üzerine advers etkiler göstermektedir. Glukokortikoid tedavisi kilo alımına neden olmakta ve insülin direncini alevlendirerek TK, VLDL ve TG düzeylerinde, LDL partiküllerinin boyutlarında ve yoğunluğunda artışa yol açmaktadır. Kalsinörin inhibitörleri hepatik lipaz aktivitesini arttırmakta, LPL düzeylerini azaltmakta ve aterojenik lipoproteinlerin atılımını kısıtlamaktadır. Takrolimusla kıyasla siklosporinle lipit profilleri üzerine daha büyük ölçüde olumsuz etki görülmektedir. Takrolimusun yapısal bir analogu olan sirolimus, bu ilacı kullanan hastaların neredeyse yarısında dislipidemiye yol açmaktadır. Hastalara, KVH bakımından yüksek risk taşıyan hastalar için önerilen sağlıklı yaşam tarzı önerileri tavsiye edilmelidir.

Popülasyon genelinde olduğu gibi statinler transplant hastalarında da lipitler üzerine benzer etkiler göstermektedir. Randomize çalışmalarda elde edilen veriler kalp⁴⁰⁰⁻⁴⁰² veya böbrek⁴⁰³ nakli yapılmış hastalarda statinlerin sonuçları iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermiş olmakla birlikte, bu konuda kapsamlı sonuç verileri yoktur. Güncel bir sistematik derleme böbrek nakli yapılmış hastalarında statinlerle KVH olayları ve mortalitede güçlü bir düşüş eğilimi olduğunu göstermiştir.⁴⁰³ Özellikle CYP3A4 ile metabolize olan siklosporin başta olmak üzere, sistemik statin maruziyetini ve miyopati riskini arttırabilen birçok potansiyel ilaç etkileşiminin söz konusu olduğu da göz önüne alınmalıdır. Fluvastatin, pravastatin, pitavastatin ve rosuvastatinin etkileşim potansiyeli daha düşüktür.⁴⁰² Takrolimus da CYP3A4 tarafından metabolize edilmesine rağmen bu ilacın statinlerle zararlı etkileşim potansiyelinin siklosporine kıyasla daha düşük olduğu görünmektedir. Mümkünse CYP3A4 aktivitesini etkileyen ilaçlardan kaçınılmalı, hem kalsinörin inhibitörleri hem de statin kullanan hastalarda son derece dikkatle kullanılmalıdır. Transplant hastalarında

birinci basamak lipit düşürücü ilaç olarak statinler önerilmektedir. Düşük dozlarla başlanmalı, olası ilaç-ilac etkileşimleri bakımından temkinli olunarak doz titrasyonu dikkatli şekilde arttırılmalıdır.

Siklosporin kullanan kişilerde tedaviye başlanırken düşük doz pravastatin veya fluvastatin kullanılması önerilir. Dislipidemi bulunan ancak statin kullanması mümkün olmayan hastalarda LDL-K değeri yüksek olanlar için bir alternatif olarak ezetimib düşünülebilir.⁴⁰⁴ Genel olarak ikinci basamakta kullanılmak üzere ayrılması uygun olan bu ilaçla ilgili sonuç verileri yoktur. Fibratlar siklosporin düzeylerini arttırabildiği için ve miyoaptiye neden olma potansiyeline sahip olduğundan, bu ilaçların kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Bir fibratın statinle kombinasyon halinde kullanılması planlandığında son derece dikkatli olunması gerekmektedir. Kolestiramin kalp nakli yapılan hastalarda monoterapi olarak etkili değildir ve bağıışıklığı baskılayan ilaçların emilimini azaltma potansiyeli vardır, bu potansiyel ayrı ayrı uygulama yapılmasıyla en az indirgenebilir.

9.1 I Periferik atardamar hastalığı

PAH terimi karotis, vertebral, üst ekstremiteler, mezenterik, renal ve alt ekstremiteler arterleri dahil olmak üzere tüm vasküler bölgeleri kapsar. Sıklıkla aort da bu terime dahil edilmektedir.⁴⁰⁵ PAH aterosklerozun yaygın görülen bir tablosudur ve bu tip hastalarda koroner olay riski yüksektir. PAH tanısı, ME ve KV ölüm için bir bağımsız bir risk faktörüdür.^{405,406} Yüksek KV riski PAH'ın "risk eşdeğeri" durumları listesine dahil edilmesine yol açmış olup ikincil korunmaya yönelik tedavi stratejilerinin uygulanması gerektirmektedir. Ancak, yüksek KV morbidite ve mortalite riskine rağmen PAH tanılı hastalar koroner arter hastalığı bulunanlara kıyasla genellikle yeterli tedavi almamaktadır.⁴⁰⁶

9.1.1.1 Alt ekstremitelerde arteriyel hastalık

Düşük ABI (<0.90) alt ekstremitelerde arteriyel hastalık (LEAD) ile ilgili tanılabilir bir araçtır. Düşük (<0.90) veya yüksek (>1.40, atardamar sertliğiyle ilişkili) bir ABI değeri, KV morbidite ve mortalite bakımından öngörücüdür. Kolesterol düşürücü tedavi iskemik KV olaylara ve klodikasyonun kötüleşmesine ilişkin riski azaltmakta, yürüme performansını iyileştirmektedir. Kardiyak olaylara bakıldığında, kolesterol düzeyleri normal veya yükselmiş >10.000 hastayı kapsayan 18 çalışmanın incelendiği güncel bir sistematik derlemede, lipit düşürücü tedavinin alt ekstremitelerinde ateroskleroz bulunan kişilerde toplam KV olayları %20 oranında azalttığı, tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı olmayan %14'lük bir düşüş sağladığı görülmüştür.⁴⁰⁷ Uzunlardaki prognoz bakımından, Sürekli Sağlık İçin Aterotrombozu Azaltma (REACH) kayıtları statin kullanımının uzunlarla ilgili advers sonuçlarda ~%18 daha düşük bir oranda ilişkili olduğunu göstermiştir.⁴⁰⁸ Hastalığın en ileri evrelerinde (kritik uzuv iskemisi) dahi statin tedavisi 1 yıllık mortalite ve majör advers KV olay oranlarını iyileştirmekte, amputasyonsuz sağkalımı arttırmaktadır.⁴⁰⁹

9.1.1.2 Karotis arteri hastalığı

Önceden KV olay olmaksızın karotiste aterosklerotik hastalık bulunması nedeniyle çalışmaya dahil edilen hastalarda lipit düşürücü tedavilerin KV olay insidansını azaltıp azaltmadığının değerlendirildiği randomize çalışma yapılmamış olmakla birlikte, lipit düşürücü tedavinin inmeyi azalttığı birçok çalışmada ortaya konmuştur. 90.000'den fazla hastayı kapsayan bir meta analizde Amarenco ve ark.⁴¹⁰ statin tedavisinin farklı popülasyonlarda tüm inmelere ilişkin insidansı %21 oranında azalttığını göstermiştir ve bu etkiye yön veren başlıca faktör LDL-K azaltımının büyüklüğüdür. KIMK değerinin RKÇ'lerde statinlerle azaldığı görülmekle birlikte,^{410,411} bu biyobelirtecin öngörücü rolü güncel veriler nedeniyle çelişkili hale gelmiştir (bu durum karotis plağı için geçerli değildir).⁶⁰ Görüntüleme çalışmalarının çoğunda (tamamında

Tablo 31 Transplant hastalarında dislipidemi tedavisine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Transplantasyon yapılmış hastalarda global KV risk yönetimi stratejileri geliştirilmelidir.	I	C	
Transplantasyon yapılmış hastalarda statinler birinci basamak ilaçlar olarak düşünülmelidir. Düşük dozlarla başlanmalı, özellikle siklosporin kullananlar için olası ilaç-ilac etkileşimleri bakımından temkinli olunarak doz titrasyonu dikkatli şekilde arttırılmalıdır.	IIa	B	402
Statinleri tolere edemeyen veya tolere edilen maksimum statin dozuyla tedaviye rağmen anlamlı dislipidemi ile yüksek rezidüel risk bulunan hastalarda, alternatif ya da ilave tedavi düşünülebilir: temel anormallüğün LDL-K yüksekliği olduğu hastalar için ezetimib ya da temel anormallüğün hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL-K olduğu hastalar için fibratlar.	IIb	C	

KV = kardiyovasküler; HDL = yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

olmamakla birlikte) niasin ile karotis aterosklerozunda görülen orta dereceli regresyon AIM-HIGH ve HPS2-THRIVE çalışmaları klinik yararlar desteklenmemiştir.^{251,252}

9.11.3 Retinal damar hastalığı

Retinal arterlerdeki aterosklerotik değişiklikler TK, LDL-K, TG ve apoB düzeyleriyle korelasyon göstermektedir.⁴¹² Fenofibrat, diyabetik retinopati progresyonunu azaltmaktadır.^{413,414}

9.11.4 Abdominal aort anevrizması bulunan hastalarda ikincil korunma

Abdominal aort anevrizması eşdeğer riskli bir durumu temsil etmekte olup yaş, erkek cinsiyet, kişinin aterosklerotik KVH öyküsü, sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile ilişkilidir.⁴¹⁵ Öte yandan, diyabetik hastalardaki risk daha düşüktür.

Bu durumdan etkilenen hastalarda lipit düşürücü tedavinin KV riski azaltmasına ilişkin herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Çoğunlukla retrospektif ve randomize olmayan çalışmalara dayanan sistematik derlemelerde,⁴¹⁶ statin tedavisinin perioratatif KV morbidite ve mortaliteyi azalttığı yönündeki kanıtların henüz nihai sonuç niteliğinde olmadığı bildirilmiştir. Plasebo ile 20 mg atorvastatinin karşılaştırıldığı bir RKC'de kardiyak ölüm, ME, inme ve stabil olmayan anjinaldan oluşan birleşik sonlanım noktasının abdominal aort anevrizmasının onarımı dahil kardiyak olmayan vasküler ameliyat olan 100 hastada anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır.⁴¹⁷ Vasküler ameliyat olan 497 hastanın yer aldığı diğer bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmada perioratatif fluvastatin tedavisi (80 mg/gün) postoperatif kardiyak sonuçların iyileşmesiyle ilişkilendirilmiştir.⁴¹⁸

Güncel bir meta analize göre, statin tedavisinin küçük (<55 mm çaplı) abdominal aort anevrizmasının büyümesini önlemede etkili olma ihtimali söz konusudur.⁴¹⁹

9.11.5 Renovasküler ateroskleroz

Renovasküler ateroskleroz bulunan hastalarda lipit düşürücü tedavi herhangi bir RKC'de test edilmemiş olmakla birlikte, yakın zamanda yapılan popülasyon bazlı bir çalışma aterosklerotik renovasküler hastalık bulunan 65 yaş üstü hastalarda majör kardiyorenal birleşik sonlanım noktasının (ME, inme, KY, akut böbrek yetmezliği, diyaliz ve ölüm) statin kullananlarda kullanmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir.⁴²⁰

PAH tanılı hastalarda lipit düşürücü ilaç kullanımına ilişkin öneriler Tablo 32'de yer almaktadır.

Tablo 32 Periferik atardamar hastalığı (karotis arteri hastalığı dahil) bulunan hastalar için lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
PAH çok yüksek riskli bir hastalıktır ve bu hastalarda lipit düşürücü tedavi (çoğu kez statinler) önerilmektedir.	I	A	407,421
Abdominal aort anevrizması progresyonunun önlenmesi için statin tedavisi düşünülmelidir.	IIa	B	419

PAH = periferik atardamar hastalığı

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

9.12 İnme

İnmenin kardiyak tromboembolizm (sıklıkla atriyal fibrilasyonla ilişkili), karotis arteri ve proksimal aort aterosklerozu ve tromboembolizmi, küçük damarlarda serebrovasküler hastalık ve intrak-

raniyal kanama (intracerebral ve subaraknoid hemoraji dahil) gibi durumları içeren heterojen bir etiyolojisi vardır. Belirli etiyolojiye göre inme patogenezinde dislipidemiler değişken bir rol oynayabilmektedir. Dislipidemi ile iskemik inme ve geçici iskemik atak (GİA) gibi aterosklerotik olaylar arasındaki ilişki iyi bilinmemekle birlikte, dislipidemiyle diğer inme tipleri arasında bir ilişki olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Yine de, hipertansiyon gibi diğer etiyolojik faktörlerin son derece önemli olduğu unutulmamalıdır.

9.12.1 İnmeye yönelik birincil korunma

LDL-K veya arteriyel hipertansiyon dahil diğer KV risk faktörleri nedeniyle yüksek bir KVH risk taşıyan yetişkinlerde kolesterol düşürücü tedavinin kullanılması inme ve GİA riskini azaltmaktadır.^{64,69,128,330,422-426} İlk iskemik inme için risk azaltımı oranı LDL-K değerindeki her 40 mg/dL (1.0 mmol/L) azalma için %21 olup,⁶⁴ bu oranın erkekler ve kadınlar için benzer olduğu görülmektedir.⁶⁵ Yararlı etkiler uzun dönem takip süresince korunmaktadır.⁴²⁷ KV hastalık tanısı olmayan ancak yüksek KV risk taşıyan 65 yaş üstü hastaların yer aldığı RKC'lere ilişkin güncel bir meta analiz statinlerin ME ve inme insidansını anlamlı derecede azalttığını ancak kısa dönem sağkalımı anlamlı derecede uzatmadığını göstermiştir.³²⁷ Statinlerle yoğun lipit düşürücü tedavi yapılması, daha az yoğun rejimlere kıyasla daha düşük bir inme riskiyle ilişkilendirilmektedir.^{64,65,128,422} Statin tedavisiyle hemorajik inme riskinin arttığı yönündeki endişelere dair gerekçe bulunmadığı görülmektedir.⁴²³ AKS geçirmiş hastalarda simvastatin tedavisine ezetimib eklenmesi iskemik inme ve tüm inmeler bakımından kademeli şekilde yararlı etkiyle ilişkilendirilmiştir (tüm inmeler için marjinal istatistiksel anlamlılık görülmüştür).⁶³ Niasin AIM-HIGH ve HPS2-THRIVE çalışmalarında yer alan hastaların uzun dönem takibinde inme bakımından azalma sağlamamıştır.^{251,252} AIM-HIGH çalışmasında iskemik inme oranının artması ve HPS2-THRIVE çalışmasında hemorajik inme artışına doğru bir eğilim olması (P=0.08) kaygılara yol açmış ve AIM-HIGH çalışmasının planlanan sonlanma tarihinden önce sonlandırılmasına neden olmuştur. Tablo 33'te yer alan öneriler doğrultusunda aterosklerotik hastalık tanısı olan tüm hastalarda ve KVH gelişmesi bakımından yüksek risk taşıyan hastalarda statin tedavisine başlamakla ilgili genel endikasyona inmeye yönelik birincil korunma da katkıda bulunmaktadır.

Tablo 33 İnmeye yönelik birincil ve ikincil korunma için kullanılan lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
İnmeye yönelik birincil korunma için KV riski yüksek veya çok yüksek olan hastalarda belirlenmiş tedavi hedeflerine ulaşmak için statin tedavisi önerilir.	I	A	64,65, 422,426
İnmeye yönelik birincil koruma için KVH ile ilgili diğer tabloların görüldüğü hastalarda lipit düşürücü tedavi önerilir.	I	A	63-65, 422,426
İnmeye yönelik ikincil koruma için kardiyomiyolitik olmayan iskemik inme veya GİA geçirmiş hastalarda yoğun statin tedavisi önerilir.	I	A	422,428

KVH = kardiyovasküler hastalık; GİA = geçici iskemik atak.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

9.12.2 İnmeye yönelik ikincil korunma

İnme veya GİA sonrasında hastalar yalnızca tekrarlayan serebrovasküler olaylar için değil aynı zamanda miyokart enfarktüsü dahil diğer majör KV olaylar için de risk altında kalmaktadır. Statinlerle ikincil korunmaya yönelik tedavi tekrarlayan inme (%12 oranında), ME ve vasküler ölüm riskini azaltmaktadır.^{422,428} Birleştirilmiş bir veri analizinde, karotis stenozu bulunan hastalarda GİA başlangıcında statin ile ön tedavi yapılması erken dönemde tekrarlayan inme riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir ve bu bulgu, tedavinin inme sonrasında mümkün olan en kısa süre içinde başlatılması yaklaşımını desteklemektedir.⁴²⁹ Ancak, inmenin etiyojisi statinlere yanıtı etkileyebilir ve serebrovasküler olayların altında ateroskleroz kanıtları bulunan hastaların en üst düzeyde yarar sağladığı görülmekle birlikte, hemorajik inme bulunanların yarar görmeme ihtimali vardır.⁴²²

9.13 İnsan immün yetersizlik virüsü enfeksiyonu olan hastalar

İnsan immün yetersizlik virüsü (HIV) enfeksiyonu bulunan hastalarda sıklıkla TK ve LDL-K'nin düşük, HDL-K'nin azalmış, TG'lerin ise yükselmiş olduğu görülmektedir.^{430,431} Antiretroviral tedavi (ART) veya yüksek derecede etkin antiretroviral tedavi (HAART; ilaçların kombinasyon halinde kullanılması) TK, LDL-K ve TG düzeylerinin yükselmesine, düşük yoğun LDL partiküllerinin ön plana çıkmasına ve HDL-K'nin düşük düzeyde seyretmesine neden olmaktadır. Lipit değişikliklerinin boyutu antiretroviral ilaç sınıfları içinde ve arasında değişkenlik sergilemektedir. Daha yeni olan proteaz inhibitörleri, nükleozid dışı ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'ler) veya entegraz inhibitörleri lipoprotein metabolizmasını daha az etkilemektedir. ART ayrıca insülin duyarlılığını azaltmakta ve hipertansiyon ile vücut yağlarının yeniden dağılımını uyarmakta (yüz, kaba et ve uzuvlarda yağ kaybı anlamına gelen lipoatrofi ve/veya memeler, boyun, sırt ya da karın bölgesinde yağ birikimi görülen lipohipertrofi şeklinde ortaya çıkan lipodistrofi), bu durum KVH riskinde ilave bir artışa yol açmaktadır. HIV enfeksiyonu bulunan hastalarda KVH riski HIV bulunmayanlara kıyasla daha yüksektir [RR 1.61 (%95 GA 1.43, 1.83)]; öte yandan ART (ve özellikle daha eski proteaz inhibitörleri) ise bu riski daha da arttırarak iki katına kadar çıkarmaktadır [RR 2.00 (%95 GA 1.70, 2.37)].⁴³¹⁻⁴³³ KVH riskin, geleneksel risk faktörleri için ayarlama yapıldıktan sonra da yüksek olduğu görülmektedir.⁴³⁴ ART'nin özellikle dislipidemi ile birlikte yoğun sigara kullanımı olan genç erkeklerde KAH ile ilişkili olayların başlangıcını arttırma olasılığı vardır. Bununla birlikte, ART ile mutlak KVH riskinde görülen artış orta düzeydedir ve HIV tedavisinin yararları dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Diyetsel değişiklikler ve düzenli fiziksel aktivitenin yanı sıra başka bir ART rejimine geçiş de dislipidemi üzerine olumlu etki sağlayabilir; ancak, hastaların lipit hedeflerine ulaşabilmeleri için yine de farmakolojik tedavi almaları gerekmektedir. Statinler etkili olmakla birlikte, ART ile ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır. Karaciğerde CYP3A4 veya CYP2C9 yoluyla metabolize olan statinler proteaz inhibitörleriyle ve bir NNRTI olan efavirenz ile ilaç etkileşimine yatkındır. Pravastatin CYP izoenzimi üzerinden anlamlı derecede metabolize edilmediği için, HIV enfeksiyonu bulunanlarda tercih edilen statindir. Tercih edilen statinler arasında atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin ve rosuvastatin yer almakta ve bunların da dikkatli kullanılması gerekmektedir. Simvastatin veya lovastatin ile bir proteaz inhibitörü olan efavirenzin kombinasyonu önerilmektedir. Liverpool Üniversitesi HIV ilaç etkileşimleri veritabanı (<http://www.hiv-druginteractions.org>), ilaç etkileşimlerinin kontrol edilmesi bakımından son derece kullanışlı bir araçtır (Destekleyici Şekil B). Statin tedavisini tolere edemeyen hastalarda ezetimib bir seçenek olabilir.⁴³⁵ HTG'nin baskın olduğu durumlarda fibratlar ve balık yağı reçete edilebilir.⁴³⁶ Safra asidi sekestranları TG'leri

yükselttikleri için önerilmemektedir ve bu ilaçların antiretroviral ilaçların emilimi üzerine etkileri araştırılmamıştır.

HIV enfeksiyonu bulunan dislipidemik hastalarda statinlerin, ezetimibin veya fibratların KV olaylar üzerine etkileriyle ilgili veri bulunmamaktadır.

HIV bulunan hastalarda lipit düşürücü ilaç kullanımına ilişkin öneriler Tablo 34'de yer almaktadır.

Tablo 34 İnsan immün yetersizlik virüsü bulunan hastalarda lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Dislipidemik HIV hastalarında çoğu statinler olmak üzere, yüksek riskli kişiler için tanımlanan LDL-K hedefine ulaşma amacıyla lipit düşürücü tedavi düşünülmelidir	IIa	C

HIV = insan immün yetersizlik virüsü; LDL-K = düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

9.14 Mental bozukluklar

Şizofreni veya bipolar bozukluk gibi majör bir mental hastalığın varlığı KVH gelişmesine ilişkin riski olumsuz etkileyen bir durumdur. Bunun nedeni, bu hastaların büyük bölümünde yaşam tarzının sağlıklı olması (sedanter davranış, dengesiz beslenme, sigara alışkanlığı) ve kullanılan ilaç tedavileridir. Bazı antipsikotikler, antidepresanlar, anksiyolitikler ve duygudurum stabilize edici ilaçlar kilo alımıyla ve dislipidemi ile disglisemi dahil kardiyometabolik sorunlarla ilişkilidir.

İlk epizod şizofreni spektrumu bozukluklarının görüldüğü hastalarda, kardiyometabolik risk faktörlerinin hastalığın erken döneminde var olduğu saptanmış; bu durum, altta yatan hastalıkla, sağlıklı yaşam tarzıyla ve birbiriyle etkileşime giren antipsikotik ilaçlarla ilişkilendirilmiştir.⁴³⁷ Sayılan bu nedenler psikiyatrik hastalık bulunanlarda obezite, MetS, diyabet ve dislipidemi prevalansının niçin yüksek olduğunu açıklamaktadır.⁴³⁸ Bu durum ayrıca söz konusu psikiyatrik hastalıkların görüldüğü kişilerde KVH insidansının daha yüksek ve KV ölümlerin daha fazla olmasına da yol açmaktadır.

Finlandiya'daki şizofreni tanımlı hastaların oluşturduğu bir kohortta, beklenen yaşam süresinin genel popülasyonun aynı yaş grubundaki kişilere kıyasla 20 yıl daha az olduğu belirlenmiştir.⁴³⁹ Bipolar bozukluk bulunan kişilerde beklenen yaşam süresindeki azalmanın 12-14 yıl olduğu kaydedilmiştir.⁴⁴⁰ Bipolar Bozukluklarda Deneyimle İlgili Temel Akademik Merkezler /FACE-BD) kohortunda yer alan bipolar bozukluk tanımlı 654 hasta arasından %18.5'inin MetS ölçütlerini karşıladığı; hiperkolesterolemi ve yüksek açlık glisemisi bulunan hastaların sırasıyla yalnızca %11 ve %28'inin bunlarla ilgili tedavi aldığı saptanmıştır.⁴⁴¹ Yukarıda adı geçen psikiyatrik hastalıkların bulunduğu kişiler genellikle kronik ilaç tedavisine daha az uyum gösteren hastalardır ve bu nedenle KV risk faktörlerinin kontrolü de daha yetersiz olmaktadır.

Psikiyatrik hastalık bulunan kişilerdeki mortalite fazlalığının büyük bir kısmından KVH sorumludur.⁴⁴² KVH'nin bipolar bozukluk bulunan kişilerde kontrollere kıyasla on yıl erken ortaya çıktığı gözlenmiştir.⁴⁴³ Bu nedenle, söz konusu hastalarda birincil korumanın tercihen daha erken dönemde başlatılması önerilebilir. Bu konu Avrupa Psikiyatri Birliğinin Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği ile ESC tarafından desteklenen bir görüş yazısında özetlenmiştir.⁴⁴⁴

Lipit Düşürücü Tedavi Seçici

Çizelgeler Ağustos 2013'te revize edilmiştir. Ayrıntılı bilgi www.hiv-druginteractions.org ve www.hiv-druginteractionslite.org adreslerinde yer almaktadır.

		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Statiner	Atorvastatin	↑	↑	↑153%	↑	↑490%	↑	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Fluvastatin	↔	↔	↔	↑	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Lovastatin	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Pravastatin	↔	↑81%	↔	↑	↔	↓50%	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Rosuvastatin	↑213%	↑48%	↑8%	↑	↑107%	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↑48%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Simvastatin	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fibratlar	Bezafibrat	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Klofibrat	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↔
	Fenofibrat	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Gemfibrozil	↓	↓	↓	↓	↓41%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Ezetimib	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Renk Açıklaması

- ↔ Klinik açıdan anlamlı etkileşim beklenmez.
- ↑ Bu ilaçlar birlikte uygulanmamalıdır.
- ↓ Dozaj ayarlama veya yakın takip gerektirebilecek potansiyel etkileşim.
- ↑↑ Zayıf yoğunlukta potansiyel etkileşim öngörülmektedir (<2 kat ↑EAA veya <%50 ↓EAA). Önsel dozaj ayarlama önerilmez.

Metin Açıklaması

- ↑ Lipit düşürücü ilaç maruziyetinde potansiyel artış
- ↓ Lipit düşürücü ilaç maruziyetinde potansiyel azalma
- ↔ Anlamlı etki yok
- ↑↑ HIV ilacı maruziyetinde potansiyel artış
- ↓↓ HIV ilacı maruziyetinde potansiyel azalma

^aTakviyesiz atazanavir

Sayılar lipit düşürücü ilacın ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarında gözlenen artmış veya azalmış EAA değerini ifade etmektedir.

Destekleyici Tablo B Liverpool Üniversitesi HIV ilaç etkileşimleri veritabanı.

Destekleyici Şekil B Liverpool Üniversitesi HIV ilaç etkileşimleri veritabanı.

Statinler ikinci nesil antipsikotiklerle tedavi alan psikiyatrik hastalarda LDL-K'yi düşürme bakımından eşit ölçüde etkilidir⁴⁴⁵; ancak, bu hastaların yalnızca sınırlı bir bölümünde hem yaşam tarzı değişiklikleri hem de kalbi koruyucu ilaç kullanımı ile korunma önlemlerinin alındığı görülmektedir. Şizofreni tanılı hastalarda statin kullanma olasılığının kontrollere kıyasla yaklaşık yarı yarıya azaldığı belirlenmiştir.⁴⁴⁶

Ne yazık ki, şimdiye kadar majör mental hastalık bulunan kişilerde bu "katı" KV sonuç ölçütleriyle ilgili RKÇ yapılmamıştır. Tedavinin olumlu metabolik etkilerinin uzun dönemde KV olayları önleme sonucunu sağladığının beklenmesi makul bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, diyabet yatkınlığına yol açan antipsikotiklerle statinlerin birlikte kullanımının uzun dönem güvenliliği ve erken yaşta KV mortalite ile KV hastalık insidansı gibi konular bakımından, gelecekte söz konusu majör mental bozuklukların bulunduğu hastalarla yapılacak çalışmaların ele alması gereken birçok soru vardır.

Mental bozukluk bulunan hastalara yönelik lipit düşürücü ilaç tedavisine ilişkin öneriler Tablo 35'te sıralanmıştır.

Tablo 35 Mental bozukluk bulunan hastalarda lipit düşürücü farmakolojik tedaviye ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzey ^b
Majör psikiyatrik bozukluklar toplam KV riskin tahmini açısından modifiye edici faktörlerdir.	I	C
Psikiyatrik bozukluk bulunan hastalarda toplam KV riskin yönetimi yüksek/çok yüksek KV bulunan hastalar için önerilenden farklı değildir.	I	C
Psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda yaşam tarzı değişikliklerine bağlı kalma ve ilaç tedavisine uyum konularına özellikle dikkat edilmelidir.	I	C

KV=kardiyovasküler.

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

10. Lipit düşürücü tedavi alan hastalarda lipit ve enzimlerin izlenmesi (Tablo 36)

Tedavi altındaki hastaların izlemi için hangi testlerin yapılması gerektiğine ilişkin çalışma kanıtları sınırlıdır. ALT ve CK gibi olası toksisite testleri için de sınırlı miktarda veri olduğu görülmektedir. Öneriler kanıta dayalı tıbbi yaklaşımlardan çok uzlaşıya dayanmaktadır.

Tedavi yanıtı tedaviye başladıktan 6-8 hafta sonra değerlendirilebilir; ancak yaşam tarzıyla ilgili yanıtın anlaşılması daha uzun sürebilir. Daha sonra uygulanacak takip izlemine ilişkin standart uygulama 6-12 ay olmakla birlikte, bu tip izlem aralıkları kesin verilerden hareketle belirlenmemiştir. En azından LDL-K değerlendirilmelidir; ancak, HDL-K ve TG'leri de içeren tam bir lipit profili incelendiğinde daha iyi tedavi kararlarının alınması mümkün olacaktır. HDL-dışı kolesterol veya apoB de analiz edilmeli ve ikincil bir tedavi hedefi olarak kullanılmalıdır. Diğer bir konu ise, çeşitli çalışmalarda saptandığı gibi, düzenli lipit düzeyleri izleminin hastaların sağlıklarını olumlu etkileyen yaşam tarzı değişiklikleri veya ilaç rejimlerine gösterdikleri uyum üzerine etkisidir. Yalnızca izlem sürecinin mi yoksa eğitim, düzenli iletişim ve uyum değerlendirmeleri kombinasyonunun mu bu hedefleri sağlamada kritik önem taşıdığı açıklığa kavuşmamıştır.

Lipit düşürücü tedavi uygulanırken tedavinin kontrendike olduğu az sayıdaki hastanın belirlenmesi amacıyla başlangıçta ALT ve CK dahil olmak üzere güvenlilikle ilgili kan testleri yapılması önerilmektedir. CK çok yaşlı olup komorbiditeleri bulunanlar, kaslarla ilgili semptomların erken dönemde görüldüğü hastalar veya etkileşime giren ilaç kullananlar gibi miyopati riski yüksek olan hastalarda da kontrol edilmelidir. Sistematik bir derlemede, statin kullanan hastalarda ilaçla indüklenen hepatotoksisite insidansının bilinmediği; ancak, büyük ölçekli RCT'lerde bu tip çok az sayıda olgu görüldüğü belirlenmiştir.^{21,22,14} Güncel incelemeler uzun dönem statin tedavisiyle ilgili umut verici bulgular sunmaktadır.^{22,122} ALT testinin lipit düşürücü tedaviye başladıktan veya doz değişikliği yapıldıktan 8-12 hafta sonra yapılması önerilmekte, ancak tedavi sırasında rutin ALT kontrolü önerilmeyip, bu kontrolün klinik gözlemler doğrultusunda endikasyon varsa yapılması önerilmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde NÜS'nin üç katına çıkan sonuçların saptandığı hastalarda alkol tüketimi veya alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi durumlar araştırılması ve enzim düzeyleri izlenmelidir. Söz konusu değerlerin yüksekliği devam ettiği takdirde lipit düşürücü tedavi kesilmelidir; ancak, değerler normal döndükten sonra tedavinin dikkatli şekilde yeniden başlatılması uygun olabilir.

CK düzeyi kas hasarı veya aşırı kas egzersizi dahil birçok nedenden ötürü yükselebileceğinden, rabdomiyoliz için CK testini rutin olarak tekrarlanmasına ilişkin bir öngörücü değer yoktur. Bununla birlikte, özellikle yaşlılarda olmak üzere, kas ağrısı ve güçsüzlüğü ile gelen hastalarda derhal CK değerlendirmesi yapılmalı ve NÜS'nin 10 katından fazla bir yükselme saptanması halinde tedavi kesilmelidir. CK yükselmelerinin yönetimine ilişkin stratejiler Tablo 35 ile destekleyici materyalde yer almaktadır. Statin tedavisi sırasında diyabet sıklığı arttığı için, yaşlılar veya MetS, obezite ya da insülin direncine ilişkin bulgu saptananlar gibi diyabet gelişme riski yüksek olan hastalarda düzenli HbA1c kontrolleri yapılması düşünülmelidir.

11. Sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerini benimsemeyi ve lipit modifiye edici tedavilere bağlı kalmayı teşvik edecek stratejiler

Hastaların ilaç rejimlerini takip etme ve davranış değişikliklerini sürdürme şekilleriyle ilgili terminoloji yıllar içinde gelişerek tedaviye bağlı kalma, tedaviye uyum ve konkordans gibi terimleri içerir hale gelmiştir. Tedaviye bağlı kalma (<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Compliance>) “reçete edilen bir tedavi kürüne bağlı kalma isteği” olarak tanımlanmakla birlikte, talimatları sorgusuz uygulama gibi yan anlamlara da sahiptir. Tedaviye uyum gösterme (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/6.html>) “kişinin davranış şeklinin (ilacı kullanma, diyetle devam etme ve/veya yaşam tarzı değişikliklerini gerçekleştirme) sağlık hizmeti sunanla birlikte kararlaştırılan önerilere ne kadar uyumlu olduğunun ölçüsü” olarak tanımlanmaktadır. Son olarak, konkordans (<http://www.drugs.com/dict/concordance.html>) tanımını ise “klinikisyen ile hasta arasında tedavi rejimi, sonuçlar ve davranış konularında fikir alışverişiyle kabul edilen ortak görüş; tedaviye bağlı kalma ve kalmama konularına dayalı ilişkiden daha kooperatif bir yaklaşım” şeklindedir.

Günümüzde tedaviye uyum ve konkordans terimleri tedaviye bağlı kalmaya kıyasla daha fazla kabul görmekle birlikte, bu kılavuzun amaçları doğrultusunda, günümüz uygulamaları ve araştırmalarda en yaygın kullanılan terim olan tedaviye uyum terimi kullanılacaktır.

11.1 Sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerini uygulama ve bağlı kalma

Sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarının benimsenmesini teşvik etmeye yönelik davranış stratejileri bu bölümde kısaca ele alınmakta, ayrıntılı bilgiler klinik uygulamada kardiyovasküler hastalıktan korunmaya ilişkin ESC Kılavuzunda yer almaktadır.⁶

Sigara kullanmamak, sağlıklı beslenmek ve fiziksel açıdan aktif olmak lipit profilinin modifikasyonu dahil olmak üzere KV risk üzerine olumlu etki gösterdiği için, koruyucu kardiyolojinin temel taşlarını oluşturmaktadır. Sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları ilaç tedavisinin etkinliğini arttırmakta ve tedavi ihtiyacını da azaltmaktadır.

Hastaların daha sağlıklı bir yaşam tarzıyla ilgili değişiklikleri benimsemelerine yardımcı olmanın en etkin yolu muhtemelen yoğun takip ve multidisipliner deneyim sundukları için koruyucu yaklaşımla ilgili resmi programlardır.⁴⁴⁷ Ancak, günlük uygulamada yaşam tarzı değişikliklerine ve ilaç rejimlerine uyum gösterme hem uzmanlar hem de hastalar açısından zorlayıcı bir konudur.

Farklı yerlerde birden fazla girişimle risk faktörlerinin tek tek ele alınmasındansa, tek bir sağlık hizmeti ortamına konumlandırılan, hasta ve aile merkezli kapsamlı bir yaklaşım önerilmektedir. Sigarayı bırakma, diyetetik, fiziksel aktivite, egzersiz ve sağlık psikolojisi konularında farklı uzmanlıkların deneyimlerinden yola çıkılarak hareket edilmesi, söz konusu uzmanların ekibin özel üyeleri olarak hastalarla doğrudan iletişimde olup olmamasından veya bu deneyimin hizmet veren doktorlar ile hemşirelere eğitim sağlanarak elde edilip edilmemesinden bağımsız olmak üzere, son derecede önemlidir.⁴⁴⁷

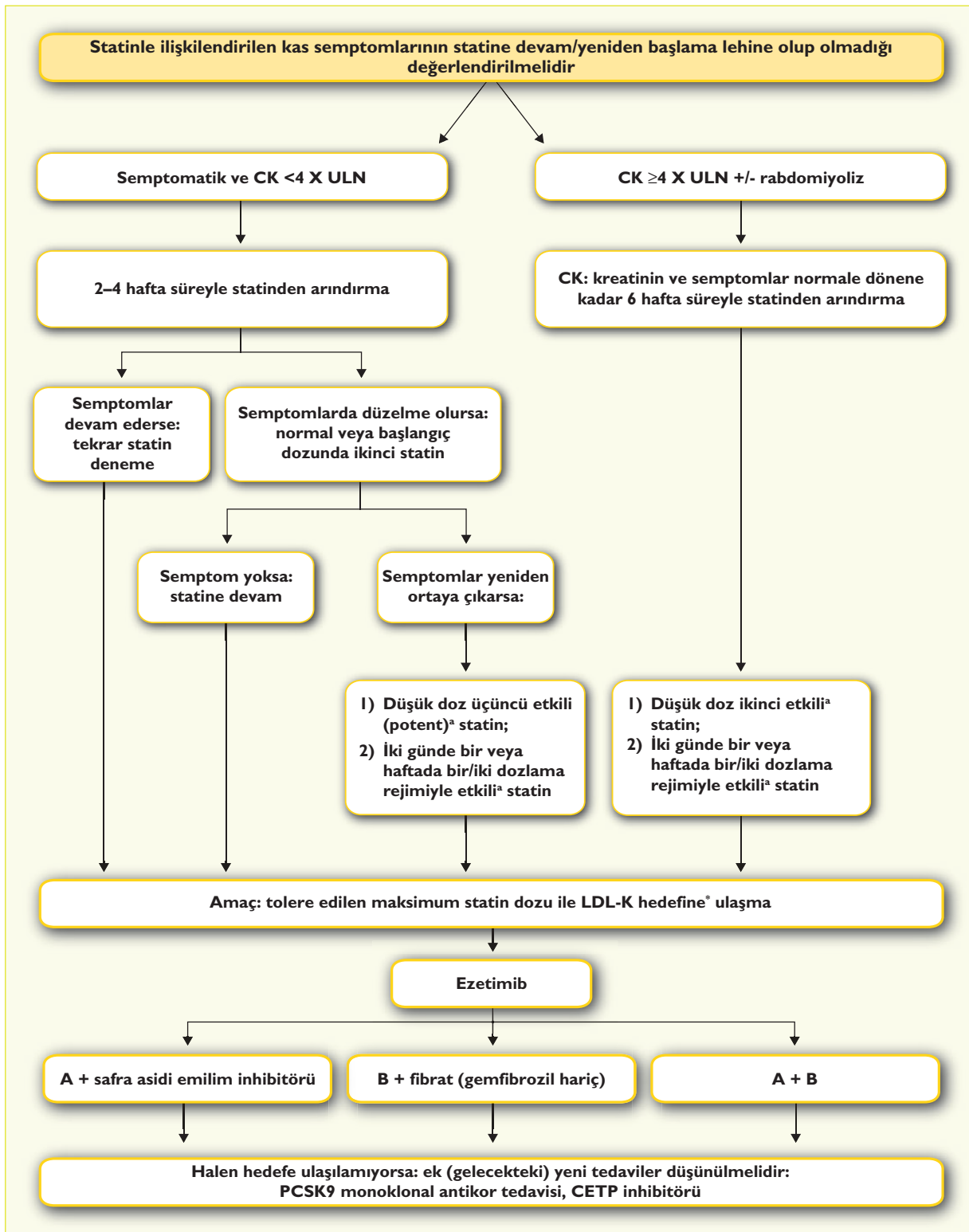
Tablo 36 Lipit düşürücü tedavi alan hastalarda lipit ve enzimlerin izlenmesine ilişkin önerilerin özeti öneriler

Lipitlerin ölçülmesi
Lipitler ne sıklıkla ölçülmelidir? Lipit düşürücü ilaç tedavisine başlamadan önce 1-12 hafta ara ile en az iki ölçüm yapılmalıdır (çok yüksek riskli hastalar veya AKS gibi eşzamanlı ilaç tedavisinin gerekli olduğu durumlar hariç).
Lipit düşürücü tedaviye başladıktan sonra hastaların lipit düzeyleri ne sıklıkla ölçülmelidir? - İlaç tedavisine başladıktan 8 ($\pm$ 4) hafta sonra - İlaç tedavisinde düzenlemeler yapıldıktan 8 ($\pm$ 4) hafta sonrasında hedef düzeylere ulaşana kadar
Hasta hedeflenen veya optimal kolesterol düzeyine ulaştıktan sonra kolesterol veya lipitler ne sıklıkla ölçülmelidir? Yılda bir (tedaviye uyum sorunları veya başka bir spesifik neden varsa daha sık).
Karaciğer ve kas enzimlerinin izlemi
Lipit düşürücü ilaç alan hastalarda karaciğer enzimleri (ALT) rutin olarak ne sıklıkla ölçülmelidir? - Tedaviden önce - İlaç tedavisine başladıktan veya herhangi bir doz artırımından 8-12 hafta sonra - Daha sonra lipit düşürücü tedavi süresince rutin ALT kontrolü gerekli değildir.
Lipit düşürücü ilaç kullananlarda karaciğer enzimleri yükselirse ne yapılmalı? ALT $<3 \times$ NÜS ise: - Tedaviye devam edin. - Karaciğer enzimlerini 4-6 hafta içinde yeniden kontrol edin. Değer $\geq 3 \times$ NÜS düzeyinde yükseldiyse - Lipit düşürücü tedavisi kesin veya dozu azaltın, karaciğer enzimlerini 4-6 hafta içinde yeniden kontrol edin. - ALT normale döndükten sonra tedavinin yeniden dikkatle başlatılması düşünülebilir. - ALT yüksekliği devam ederse, diğer olası nedenleri araştırın.
Lipit düşürücü ilaç alan hastalarda CK ne sıklıkla ölçülmelidir? <i>Tedavi öncesi</i> - Tedaviye başlamadan önce - Başlangıçta CK düzeyi $4 \times$ NÜS ise ilaç tedavisine başlamayın, CK düzeyini yeniden kontrol edin. <i>İzlem:</i> - Rutin CK izlemi gerekli değildir. - Hastada miyalji gelişirse CK'yı kontrol edin. Yaşlılar, lipit düşürücü tedaviye etkileşime giren eşzamanlı tedaviler alanlar, birden fazla ilaç kullananlar, karaciğer ve böbrek hastaları gibi riskli hastaları miyopati ve CK yükselmesi konusunda bilinçlendirin.
Lipit düşürücü ilaç kullananlarda CK yükselirse ne yapılmalı? Statin tedavisi endikasyonunu yenide değerlendirin. $\geq 4 \times$ NÜS ise: - CK $>10 \times$ NÜS ise: tedaviyi kesin, böbrek fonksiyonlarını ve CK düzeylerini 2 haftada bir kontrol edin. - CK $<10 \times$ NÜS ise: semptom yoksa, CK'yı izlemi yaparak lipit düşürücü tedaviye devam edin. - CK $<10 \times$ NÜS ise: semptomlar varsa, statin tedavisini kesin ve daha düşük bir statin dozuyla tedavi denemeden önce CK normalizasyonunu izleyin. - Kas zorlanması gibi farklı nedenlerle CK değerinde geçici yükselme olasılığı değerlendirilmelidir. - CK yüksek düzeylerde kalırsa miyopati değerlendirilmelidir. - Kombinasyon tedavisi veya alternatif bir ilaç düşünülmelidir. $<4 \times$ NÜS ise: - Kaslarla ilgili semptomlar yoksa, statine devam edin (hastaya semptomları bildirmesi söylenmeli; CK kontrol edilmelidir). - Kaslarla ilgili semptomlar varsa, semptomlar ve CK düzeli olarak izlenmelidir. - Semptomlar devam ettiği takdirde, statin kesilmeli ve semptomlar 6 hafta sonra yeniden değerlendirilmeli; statin tedavisi endikasyonu tekrar değerlendirilmelidir. - Aynı statinle veya bir başka statinle tekrar tedavi deneme düşünülmelidir. - Düşük doz statin, iki günde bir kullanım veya haftada bir/iki dozlama rejimi ya da kombinasyon tedavisi düşünülmelidir. Statin tedavisi sırasında CK yükselmesi ve kaslarla ilgili semptomların tedavisine ilişkin ayrıntılar için destekleyici şekil C'de yer alan algoritmayı inceleyebilirsiniz.

AKS = akut koroner sendrom; ALT = alanin aminotransferaz; CK = kreatin kinaz; NÜS = normal üst sınır.

Hastaların davranışlarını değiştirmesine yardımcı olacak etkin stratejilerin benimsenmesi, davranış değişikliği stratejilerinin hiyerarşik taksonomisinin geliştirilmesiyle kolaylaşmıştır.⁴⁴⁸ Bu taksonomiyle davranış stratejilerinin standardize şekilde sınıflandırıl-

dığı bir sistem geliştirilmiştir ve bu sistem, araştırma raporlarında ve bunların klinik uygulama inisiyatiflerine yansımaları aşamasında kompleks girişimlerin net şekilde açıklanmasına imkan vermektedir.⁴⁴⁹



CETP = kolesterol ester transfer proteini; CK = kreatin kinaz; LDL-K= düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; PCSK9 = proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9; NÜS = normal aralığın üst sınırı.

*Atorvastatin veya rosuvastatin gibi etkili bir statin.

*Reiner Z et al. (2011).

Destekleyici Tablo C Statin tedavisi sırasında kaslarla ilgili semptomların tedavisine ilişkin algoritma.²¹¹

Kutu 11'de hastalara davranış değişiklikleriyle ilgili danışma ve verilmesine yönelik bazı kullanışlı teknikler yer almaktadır.

Kutu 11 Yaşam tarzı değişikliklerine uyuma yardımcı olacak ipuçları

1. Motivasyona odaklanın ve kararlılığı belirleyin. Değişiklikle ilgili artı ve eksileri tartın, kendi kendine yetebilirlik ve öz güven konularını değerlendirip geliştirin, kısır döngü tartışmalardan kaçının.
2. Konuyla ilgili destek sunun ve hasta ve ailesiyle işbirliği sağlayın.
3. Hastanın yaşam tarzı üzerinde etkili olabilecek olan eşini, birlikte yaşadığı diğer kişileri veya bakıcısını sürece dahil edin.
4. Davranış değişikliklerini ele alırken OARS (Açık uçlu sorular, Doğrulama, Yansıtıcı Dinleme, Özetleme) yöntemini uygulayın (Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, Summarizing; <http://www.smartrecovery.org/resources/UsingMlinSR.pdf>).
5. Hastanın kültürünü, alışkanlıklarını ve durumunu dikkate alarak önerilerinizi uyarlayın.
6. Spesifik, Ölçülebilir, Ulaşılabilir, Gerçekçi ve Zamanlaması Uygun olan değişiklikler için akıllı bir hedef belirleme-hedef uyarlama yöntemi kullanın (SMART: Specific, Measurable, Achievable, Realistic and Timely). Hedefleri takip edin ve ilerlemeyi paylaşılan kayıtlara kaydedin.

Ayrıca, değişikliklerle ilgili aşağıdaki engellerin farkında olunması da önemlidir:

- Sağlıklı seçimler her zaman kolay seçimler değildir.
- Sosyoekonomik durum ve kültürel-çevresel faktörler davranış değişiklikleri üzerinde etkilidir.
- Bir sağlık mesleği mensubu olarak yaklaşımınız yardımcı olmaya çalıştığınız kişinin yaklaşımıyla uyumlu olmayabilir.
- İnsanların değişmesine yardım etmek sağlık mesleği mensubunun destek ve takip sunmaya vakit ayırmasını gerektirir.
- İnsanlar araştırılması gereken davranış değişiklikleri konusunda kararsız olabilir.

11.2 İlaç tedavilerine uyum

Statinlerin birincil ve ikincil korunmadaki etkililik ve etkinliğine ilişkin bol miktarda kanıt bulunduğu halde, tedaviye uyum halen önemli bir bariyer teşkil etmektedir ve birçok çalışmada tedaviye uyumun %50'den az olduğu gösterilmiştir. Tedaviye uyum, tedavi süresince azalmaktadır⁴⁵⁰⁻⁴⁵⁴, ancak, bu durum KVH'ye yönelik ikinci korunma uygulanan hastalara kıyasla daha çok birincil korunma uygulanan hastalar için geçerlidir ve bu grupta statin tedavisini 2 yıl içinde bırakma oranları %77'ye ulaşabilmektedir. Tedaviye uyumun gerçek yaşam koşullarında tedavi alanlara kıyasla klinik çalışmalara inan hastalarda daha iyi olduğu görülmektedir.^{455,456} Tahmin edilebileceği gibi, tedaviye uyum gösterilmemesi sağlık hizmeti maliyetleri, morbidite, yeniden hastaneye yatış ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir.⁴⁵⁷⁻⁴⁶¹ Sistematik bir derleme ile meta analizde gösterildiği üzere, tedaviye uyum oranlarının yetersiz olması yalnızca statinler için değil, diğer lipit düşürücü ilaçlar için ve KVH'den korunmaya yönelik diğer ilaçlar için de geçerlidir.⁴⁶²

Tedaviye uyum gösterilmemesinin çeşitli nedenleri vardır ve bunlar arasında gerek hastaların gerekse uzmanların tolerabiliteyle ilgili hatalı algıları da yer almaktadır. Bu bariyerler hastaların tedavilerinden maksimum yarar görmesine engel olmaktadır.

Yakın zamanda güncellenen NICE önerisi, QRISK2 değerlendirme aracı (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>) kullanılarak KVH gelişmesine ilişkin 10 yıllık mutlak riski %10 veya daha fazla olarak tahmin edilen kişilerde KVH'ye yönelik birincil korunma için 20 mg atorvastatin kullanılması önermektedir ve 2014 yılında BK'da aile hekimleri ile diğer hekimler arasında bu konuyla ilgili bir anlaşmazlık gündeme gelmiştir.⁴⁶³ Buna ek olarak, Abramson

ve ark.^{464,465} statinlerin advers etkilerini incelemek üzere bir analiz gerçekleştirip daha sonra bu analizde düzeltme yaparak çelişkiye neden olmuştur; dolayısıyla, özellikle aile hekimlerinin NICE stratejisini uygulama konusundaki isteksizliği şaşırtıcı değildir. Birincil korunmada statinlerin reçete edilmesine ilişkin lokal bir uzlaşının bulunmadığı koşullarda, aile hekimlerinin minör advers etkiler olduğu takdirde hastalarını statin tedavisine uyum konusunda teşvik etmeleri bir yana, bu ilaçları reçete etme konusunda dahi isteksiz olmaları söz konusudur.

Sağlıkla ilgili davranış ve davranış değişiklikleri konusunda Planlı Davranış Teorisi⁴⁶⁶ ve Sağlıkla İlgili İnanma Modeli⁴⁶⁷ dahil çeşitli ampirik modellerin tedaviye uyumu öngördüğü gösterilmiştir. Uzun süreli hastalıklarda kullanılan ilaç tedavilerinin değerlendirildiği çalışmalar yüksek yatkınlık, durumun ciddiyeti, kuvvetli yönelim ve kendi kendine yetebilirliğin yüksek düzeyde olması gibi faktörlerin tedaviye uyumun iyi olmasıyla ilişkili olduğunu, olumsuz yaşam tarzı alışkanlıkları ile davranış kontrolüne ilişkin algının düşük düzeyde olmasının ise tedaviye uyumun yetersiz olmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.^{468,469} Bununla birlikte, söz konusu teorik modeller sosyal, ekonomik, sağlık hizmetleriyle ilgili ve tedaviye ilgili önemli faktörlerin dikkate alınmaması nedeniyle sınırlı yaklaşımlardır. En güncel olarak, Michie ve ark.⁴⁷¹ tarafından geliştirilen ve tedaviye uyumu etkileyen faktörlere daha geniş bir açıdan bakan COM-B (Kapasite, Fırsat ve Motivasyon) teorik modeli⁴⁷⁰ tedaviye uyumun değerlendirilmesi ve ele alınması için bir çerçeve oluşturmuş, bu yaklaşımda kapasite (kişinin davranışı gerçekleştirmesine ilişkin psikolojik ve fiziksel kapasitesi olarak tanımlanır), fırsatlar (kişinin kontrolü dışındaki faktörler olarak tanımlanır) ve motivasyon arasındaki etkileşimin dikkate alınmasını önermiştir.

Statin tedavisine uyum göstermemeye ilişkin öngörücüler tanımlanmış olup,^{450,472-474} bunlar arasında söz konusu ilaçların hastalık veya birden fazla risk faktörü bulunan kişilere kıyasla birincil korunmada kullanımı, düşük gelir düzeyi, yaşlılık, karmaşık çoklu ilaç kullanımı, maliyet ve semptom bulunmamasına bağlı unutkanlık ile psikolojik komorbiditeler yer almaktadır. Ayrıca, statin tedavisine ilişkin ilk reçeteyi alma konusundaki isteksizliğin nedenleri de Kaliforniya'da bir RKÇ'ye katılan kişilerin yer aldığı kesitsel bir telefon anketi çalışmasında değerlendirilmiştir.⁴⁷⁵ En yaygın olarak bildirilen nedenler arasında ilaçla ilgili genel kaygılar, öncelikle yaşam tarzı değişikliklerini deneme isteği ve advers etkilerle ilgili korku yer almış; ancak, maddi sıkıntı, ilacın alınmamasının niçin gerekli olduğunu ve ilacın ne amaçla kullanıldığını anlamamış olma durumlarının da önemli bir oranda bildirildiği görülmüştür (hasta-uzman ilişkisini ve yetersiz sağlık okuryazarlığı sorununu ele alma ihtiyacını göstermektedir). Sağlık okuryazarlığı "kişinin sağlıkla ilgili uygun kararlar vermek üzere temel sağlık bilgileri ile sağlık hizmetlerini elde etme, irdeleme ve anlama kapasitesi" olarak tanımlanmaktadır (<http://nnlm.gov/outreach/consumer/hlthlit.html>).

Sağlık okuryazarlığının yetersiz olması ilaç tedavisine uyum bakımından özel bir kaygı konusudur.⁴⁷⁵ Yaşlı hastalar ve sosyoekonomik seviyesi düşük olanlar ile kronik sağlık sorunları olanlar özellikle hassas olabilir. Bu tip hastalarda özellikle tedavi rejimleri karmaşık olduğunda ve günde bir kereden daha fazla alınması gereken birden fazla ilaç içerdiğinde (polifarmasi) akıl karışıklığı olabilir. Hastaların sağlıkla ilgili girişimlerden daha fazla fayda görmelerini sağlamaya yönelik önemli adımlar arasında aşağıdakiler yer almaktadır.⁴⁷⁶

1. Kişiler arası iletişimde doğru yaklaşım (iyi göz teması, sıcak davranmak) uygulayın ve empati kuran, ön yargısız bir tutum takın.
2. Bir ilaç rejimi için açık ve basit talimatlar sunun, bunları hastanın eşinin veya hastaya bakan kişinin de görebileceği yazılı talimatlarla pekiştirin.

Bilinmesi ve yapılması gerekenler
örn. tanı, temel tedavi ve reçete edilen ilaçların yönetimi hakkında önemli bilgiler

Bilinmesi ve yapılması faydalı olacaklar
Değinilebilecek ancak ikinci bir danışmaya kadar bekleyebilecek konular

Hemen gerekli olmayan, daha sonra yapılabilecekler
örn. broşürler, kitapçıklar, web tabanlı kaynaklar kullanarak sunulabilecek ek hizmetler hakkında bilgi vermek

Şekil 8 Hastalara eğitim sunulurken bilgileri önceliklendirme.

3. Basit bir dil kullanarak yavaş yavaş konuşun ve talimatları açıklarken tıbbi terminolojiden kaçınin.
 4. Talimatları en fazla üç temel nokta olacak şekilde sınırlayın, “bilinmesi gerekenler” kuralını uygulayın (Şekil 8).
 5. Anlaşılmayı teyit etmek için “geri öğretim” tekniğinden yararlanın; örneğin, “Her şeyi açıkça anlattığımdan emin olmak istiyorum. Konuştuğumuzun üstünde geçelim. Kolesterol düzeyinizin düşük kalmasına yardımcı olacak üç strateji nelerdir?”
 6. Hatırlatmayı kolaylaştırmak amacıyla görüntüler, videolar ve sesli kaynaklar gibi destek malzemeleri kullanın (Şekil 9).
 7. Soruları ve tartışmayı teşvik edin - kişi için önemli olan aile üyelerinin veya diğer kişilerin listesini oluşturun.
 8. Motivasyon sağlayan konuşma yöntemleri kararsız olan veya ilaç tedavisine başlamayı ya da devam etmeyi istemeyen hastalarla iletişimde faydalı olabilir.^{37,477}
- (a) OARS yöntemini kullanarak hastalara danışma verin (Kutu 1 I).
- (b) Paylaştığınız bilgileri hastaya göre uyarlamak için “aydınlat-

Hapın ismi	Ne için kullanıldığı				
		Sabah/Kahvaltı	Öğlen/Öğle yemeği	Akşam/Akşam yemeği	Gece/Yatarken
Lisinopril Günde bir kez 20 mg'lık 1 hap	Kan basıncı 				
Simvastatin Yatarken 40 mg'lık 1 hap	Kolesterol 				
Metformin Günde iki kez 500 mg'lık 2 hap	Diyabet 				
Gabapentin 8 saatte bir 300 mg'lık 1 hap	Sinir ağrısı 				
Aspirin EC Günde bir kez 81 mg'lık 1 hap	Kalp 				

Şekil 9 Hatırlatmaya yardımcı görüntüler.

sun-aydınlat" modelini kullanın (hastanın bilmek istediklerini aydınlat, bu bilgileri sun, hastanın bu yeni bilgileri kendi yararı için nasıl kullanabileceğini aydınlat).

- (c) Hastanın direncini belirleyin ve yansıtın.
 - (d) Hastanın kendi sağlığı ve tedavisi hakkında kendi kararlarını alması için hastayı teşvik edin.
 - (e) Hastanın tedaviye bağlı kalma konusundaki kararsızlığını değerlendirin.
 - (f) Birlikte bir faaliyet planı oluşturun ve birlikte karar verin.
9. Sosyal öğrenme teorisini uygulayarak kendi kendine yetebilirlik ve öz güven ortamı sağlayın.⁴⁷⁸

Sağlık okuryazarlığı düşük olan hastaların belirlenebilmesi önemlidir. Bu konuyla ilgili göstergeler arasında hastalık ilerledikten sonra yardım almaya çalışmak, endişeleri anlatırken zorluk çekmek, okuryazarlık ile ilgili utanma duygusunu maskelemek için "gözlüğümü unutmuşum" gibi bahaneler, pasif veya agresif olma ve randevulara gelmeme yer alır.

Tedaviye uyumu iyileştirmeye yönelik girişimler 2010 yılında yapılan bir Cochrane derlemesinde⁴⁷⁹ incelenmiş; bu çalışmada hatırlatıcılar, ilaç rejimlerinin basitleştirilmesi ve bilgi ile eğitim sağlanması dahil olmak üzere lipit düşürücü tedavinin tüm formları için tedaviye uyumu iyileştirme girişimleri değerlendirilmiştir. En etkili yöntemin alarm kurma, hafızayı tetiklemek üzere ilaç alma ile diğer aktiviteler arasında bağlantı oluşturma ve hemşirelerden gelecek telefon çağrıları gibi hatırlatıcılar olduğu görülmüştür. Hatırlatma sistemlerinin kendi kendine takip ve yönetime yardımcı olacak metin mesajları, internet ve cep telefonları ya da tabletlere yönelik uygulamaların kullanımı gibi teknolojik yeniliklerin yardımıyla geliştirilme potansiyeli vardır. Bu alanda tedaviye uyumla ilgili araştırmalar zayıftır ve bunun temel nedeni bu araştırmaların teknolojik ilerlemelerle aynı seviyede tutulmamış olmasıdır;⁴⁸⁰ bununla birlikte, söz konusu yöntemler gelecekte daha kuvvetli bir bilgi birikimiyle birlikte kendini gösterebilir.

Bir statinin reçete edilmesi, özellikle KVH'ye yönelik birincil korunma için düşünüldüğü takdirde, tedaviye başlamadan önce konuyu hastayla birlikte değerlendirmeyi kapsayan bir karar verme yaklaşımını⁴⁸¹ içermelidir. Bu birlikte değerlendirme, risk tahmini ile söz konusu risk için hastayla uygun iletişim kurulmasına dayalı olmalıdır. Hastanın bu şekilde süreçte yer alması tedaviye uyumu geliştirebilir ve motivasyon sağlayabilir. Söz konusu değerlendirme yalnızca lipitlerin yönetimi için bir statin reçete etmeyle ilgili olmamalı, KV riske katkıda bulunan tüm yaşam tarzı özellikleri ile diğer biyomedikal faktörleri de ele alan kapsamlı bir yaklaşım kullanılmalıdır.

Tedavi reçete edildikten sonra, iletişimin odak noktası hedeflere ulaşmayla ilgili başarı elde edilmesi, tedaviye uyumu değerlendirme ve tedaviye uyum gösterilmemesine ilişkin olası nedenler olmalıdır. Lipit düşürücü ilaçlar konusunda, özellikle statinlerle ilgili hatalı algıların ve yanıltıcı basınçlı bilgilerin yoğun olduğu görülmektedir. Birçok hasta aile hekimlerine statinlerle ilgili advers etkiler bildirmektedir ve bunun nedeni söz konusu etkileri bekleme olasılıkların yükselmiş olması olabilir. Bununla birlikte, RKÇ'lerle ilgili güncel ve büyük bir derleme²¹³ körlenmiş plasebo kontrollü statin tedavisi alan 83880 hasta arasında az sayıda hastanın gerçekten ilaçla ilgili advers etkiler bildirdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada, aile hekimlerine hastaları tarafından bildirilen semptomların farmakolojik olarak gerçekten statinle ilgili olup olmadığını açıklamak için kullanabilecekleri net bir ölçüt sunulması amacıyla, ilacın farmakolojik etkisiyle ilişkilendirilemeyen semptomların oranı olarak tanımlanan PSN hesaplanmıştır.

Yakın zamanda, birincil ve ikincil korunma için bir sabit doz kombinasyonu (SDK) veya "çoklu hap" kullanımıyla tedaviye uyumun iyileştirilmesine ilişkin umut verici bulgular elde edilmiştir. Kardiyovasküler Olayların Azaltılmasında Çok İlaçlı Bir Hap

Kullanımı (UMPIRE) adlı RKÇ⁴⁸² ile 2004 yılında Hindistan ve Avrupa'da randomize edilen hastalarda birincil ve ikincil korunma için aspirin, statin ve iki adet kan basıncı düşürücü ilacı içeren bir SDK ile normal tedavi karşılaştırılmıştır. On beş ay sonunda hasta bildirimli tedaviye uyum ile sistolik kan basıncı ve LDL-K değişiklikleri bakımından girişim ile normal tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. İkincil Kardiyovasküler Korunma için Sabit Doz Kombinasyon İlacı (FOCUS) çalışmasında⁴⁸³ kesitsel bir ilk faz kullanılmış, Kuzey Amerika ve Avrupa'daki beş ülkede yer alan 2118 hastada ME sonrasında tedaviye uyum gösterilmemesine katkıda bulunan faktörler belirlenmiştir. İkinci fazda, ilk fazdaki 695 hasta çeşitli dozlarda aspirin, statin ve ramipril içeren bir çoklu hap almak üzere randomize edilmiş veya bu üç ilaç ayrı ayrı verilmiştir. Tedaviye uyum, hasta bildirimli Morisky-Green anketiyle ve hap sayımıyla ölçülmüş, 9 ay sonunda normal tedaviye kıyasla girişim grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün bulgular elde edilmiştir. Çalışmanın 1. fazında, tedaviye uyum göstermemeye ilişkilendirilen faktörler genç yaş, depresyon, kompleks rejim, sağlık sigortası kapsamının yetersizliği ve sosyal desteğin düşüklüğü olarak belirlenmiştir.

İlaçların kullanıcılar tarafından güvenli ve etkili şekilde kullanılmasını iyileştirmeye yönelik girişimlerle ilgili bir Cochrane derlemesinde bildirildiği gibi, basitleştirilmiş dozlamayla ortaya konan tedaviye uyumun yararları dikkate alındığında,⁴⁸⁴ birden fazla ilacı bir tablet içinde içeren bir hapın tedaviye uyumu arttırması makul bir sonuçtur. Söz konusu derlemede kendi kendine yönetim veya kendi kendine takip programlarının kullanılmasının yanı sıra, gereksiz ilaçların eksiltilmesi amacıyla reçete edilen ilaçların eczacılık açısından düzenli olarak değerlendirilmesinin de yararlı olduğu belirlenmiştir.

İlaç tedavisine uyumu iyileştirme girişimleriyle ilgili Cochrane derlemesine⁴⁸⁰ dahil edilen birçok çalışma kompleks girişimlerin uygulanması bakımından telefonla takip, ara dönem randevuları ve tekrar yazılan reçetelerin izlenmesi gibi konularda hemşireler veya eczacılar gibi uzmanların desteğiyle yürütülmüştür. İncelenen girişimlerin günlük klinik uygulamada tekrarlanması maliyet ve personel bulunabilirliği bakımından zor olabilir. Hastanın eşi, diğer aile üyeleri, bakmakla yükümlü kimseler veya diğer kişiler ya da toplumdaki sivil gruplar gibi hastanın sosyal çevresindeki uzman olmayan kişilerin desteğinden yararlanmak, tedaviye uyumu iyileştirmek için maliyet etkili bir yöntem sunabilir.

Birden fazla ilaç reçete ederken hastaların tedaviye bağlı kalma- larına yardımcı olacak bazı püf noktaları Kutu 12'de liste olarak yer almaktadır.

Kutu 12 Çoklu ilaç tedavilerine uyuma yardımcı olacak ipuçları

1. Hastanızın ilaç rejimini "belirlemek" yerine "birlikte karar verin" ve kişisel yaşam tarzı ile ihtiyaçlarını göre ayarlamalar yapın.
2. Yazılı açıkça anlaşılır talimatları sözlü talimatlarla pekiştirin.
3. Dozlama rejimini basitleştirin ve mümkünse sabit dozlu bir kombinasyon ilacı vermeyi düşünün.
4. Çoklu ilaç kullanımını en aza indirmek için ilaçları düzenli olarak inceleyin (veya bir eczacıdan destek alın).
5. Kendi kendine takibi teşvik edin ve hatırlatıcı görevi görebilecek araç ve teknolojilerin kullanılmasını sağlayın.
6. Yaygın yan etkilerle ilgili bilgi verin ve tedavi stratejilerini hastayla birlikte değerlendirin.
7. Hastanın eşinin, diğer aile üyelerinin veya bakıcısının tedavide yer almasını sağlayın.

12. Ne yapılması ve ne yapılmaması gerektiğine dair kılavuz mesajları

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Risk tahmini için öneriler		
KVH, diyabet, KBH veya ailevi hiperkolesterolemi kanıtı bulunmayan 40 yaş üzeri asemptomatik yetişkinler için toplam risk tahmini yapılırken SCORE gibi bir risk tahmini sistemi kullanılması önerilir.	I	C
Yüksek ve çok yüksek risk altındaki kişiler belgelenmiş KVH, diabetes mellitus, orta ila şiddetli böbrek hastalığı, çok yüksek düzeyde bireysel risk faktörleri, ailevi hiperkolesterolemi veya yüksek bir SCORE riski doğrultusunda belirle- nebilir ve bu kişiler tüm risk faktörleri için yoğun tavsiye bakımından yüksek önceliği oluşturur.	I	C
Kardiyovasküler hastalık riski tahmininde lipit analizleri için öneriler		
TK, toplam KV risk tahmininde SCORE sistemi vasıtasıyla kullanılır.	I	C
LDL-K'nin tarama, risk tahmini, tanı ve tedavi için birincil lipit analizi olarak kullanılması önerilir. HDL-K güçlü bir bağımsız risk faktörüdür ve HeartScore algoritminde kullanılması önerilir.	I	C
HDL-dışı kolesterol güçlü bir bağımsız risk faktörüdür ve özellikle TG değeri yüksek kişilerde bir risk belirteci olarak düşülmelidir.	I	C
Tedavi öncesinde dislipidemi karakterizasyonu için lipit analizlerine ilişkin öneriler		
Birincil lipit analizi olarak mutlaka LDL-K kullanılmalıdır.	I	C
HDL-K'nin tedaviden önce analiz edilmesi önerilir.	I	C
TG risk hakkında ek bilgi sunar ve tanı ile tedavi seçiminde endikedir.	I	C
Özellikle TG değeri yüksek olanlarda, HDL-dışı kolesterolün hesaplanması önerilir.	I	C
Kardiyovasküler hastalıktan korunmada tedavi hedefleri olarak lipit analizlerine ilişkin öneriler		
Birincil tedavi hedefi olarak LDL-K önerilir.	I	A
HDL-K, tedavi hedefi olması önerilmemektedir.	III	A
ApoB/apoA1 ve HDL-dışı kolesterol/HDL-K tedavi hedefleri olarak önerilmemektedir.	III	B
Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterole yönelik tedavi hedeflerine ilişkin öneriler		
ÇOK YÜKSEK KV risk ^c taşıyan hastalarda LDL-K hedefi olarak <70 mg/dL (1.8 mmol/L) veya başlangıç LDL-K ^d değeri 70 ile 135 mg/dL (1.8 ile 3.5 mmol/L) aralığında ise en az %50 azalma önerilir.	I	B
YÜKSEK KV risk ^c taşıyan hastalarda LDL-K hedefi olarak <100 mg/dL (2.6 mmol/L) veya başlangıç LDL-K ^d değeri 100 ile 200 mg/dL (2.6 ile 5.2 mmol/L) aralığında ise en az %50 azalma önerilir.	I	B
Hiperkolesteroleminin farmakolojik tedavisine ilişkin öneriler		
Hedef düzeye ulaşmak için statini önerilen veya tolere edilebilen en yüksek dozda reçete edin.	I	A
Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi bulunan hastaların saptanması ve tedavisine ilişkin öneriler		
Erkeklerde 55 veya kadınlarda 60 yaşın altında KVH geçiren hastalarda, genç yaşta ölümcül veya ölümcül olmayan KVH geçirmiş akrabası olanlarda, tendon ksantomları bulunan akrabası olanlarda ve ciddi LDL-K yüksekliği [yetişkin- lerde >190 mg/dL (5 mmol/L), çocuklarda >150 mg/dL (>4 mmol/L)] olan kişilerde AH'den şüphelenilmesi önerilir.	I	C
Hastaya AH tanısı konmuşsa aile bireylerine yönelik kaskad taraması yapılması önerilir.	I	C
AH tanılı hastalar için sıklıkla ezetimib ile kombinasyon şeklinde yoğun doz statin tedavisi önerilir.	I	C
Çocuklarda, testlerin 5 yaşından itibaren, homozigot AH şüphesi varsa daha erken başlatılması önerilir.	I	C
Yaşlılarda dislipideminin tedavisine ilişkin öneriler		
Genç hastalarda olduğu gibi KVH olduğu kanıtlanmış yaşlı hastalarda statinlerle tedavi önerilmektedir.	I	A
Diyabette dislipidemi tedavisine ilişkin öneriler		
Tip 1 diyabet hastalarının hepsinde ve mikroalbuminüri ve/veya böbrek hastalığı varlığında, başlangıçtaki LDL-K konsantrasyonuna bakılmaksızın, ilk seçim olarak statinlerle LDL-K'nin (en az %50 oranında) düşürülmesi önerilir.	I	C
Tip 2 diyabetli olup KVH veya KBH bulunan ya da KVH olmaksızın 40 yaş üstünde bir veya birden fazla KVH risk faktörü ya da hedef organ hasarı belirteci saptanmış kişilerde LDL-K'nin <70 mg/dL (1.8 mmol/L) altına düşürülmesi önerilir. İkincil hedefler HDL-dışı kolesterol ve apo B için sırasıyla <100 mg/dL (2.6 mmol/L) ve <80 mg/dL şeklindedir.	I	B
Tip 2 diyabetli olup KVH veya KBH bulunan ya da KVH olmaksızın 40 yaş üstünde bir veya birden fazla KVH risk faktörü ya da hedef organ hasarı belirteci saptanmış kişilerde LDL-K'nin <70 mg/dL (1.8 mmol/L) altına düşürülmesi önerilir. İkincil hedefler HDL-dışı kolesterol ve apo B için sırasıyla <100 mg/dL (2.6 mmol/L) ve <80 mg/dL şeklindedir.	I	B
Akut koroner sendromlu hastalarda ve perkütan koroner girişim yapılan hastalarda lipit düşürücü tedaviye ilişkin öneriler		
Kontrendikasyon veya intolerans öyküsü bulunmayan tüm AKS'li hastalarda başlangıçtaki LDL-K değerlerine bakılmaksızın başvurudan sonra erken dönemde yüksek doz statin tedavisinin başlanması veya sürdürülmesi önerilir.	I	A

Yapılması ve yapılmaması gerekenlere ilişkin lipit kılavuzu (devam)

Öneriler	Sınıf ^a	Düzey ^b
Kalp yetmezliği ve kalp kapağı hastalıklarının tedavisine ilişkin öneriler		
Diğer kullanım endikasyonlarının bulunmadığı kalp yetmezliği hastalarında statinlerle kolesterol düşürücü tedavi önerilmez (ancak, zararlı da değildir).	III	A
KAH olmaksızın aort kapağı stenozu bulunan hastalarda diğer kullanım endikasyonlarının bulunmadığı takdirde kolesterol düşürücü tedavi önerilmemektedir.	III	A
Otoimmün hastalıklarda dislipideminin tedavisine ilişkin öneriler		
Lipit düşürücü ilaçların evrensel olarak kullanımı önerilmemektedir.	III	C
Orta ila şiddetli derecede kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda lipit yönetimine ilişkin öneriler		
3-5. evre KBH bulunan hastalarda KV riskin yüksek veya çok yüksek olduğu düşünülmelidir.	I	A
Diyaliz gerektirmeyen KBH bulunan hastalarda statinlerin veya statin/ezetimib kombinasyonlarının kullanımı endikedir.	I	A
Diyaliz gerektiren KBH bulunan ve aterosklerotik KVH bulunmayan hastalarda statin tedavisi başlatılmamalıdır.	III	A
Periferik atardamar hastalığı (karotis arteri hastalığı dahil) bulunan hastalar için lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler		
PAH çok yüksek riskli bir hastalıktır ve bu hastalarda lipit düşürücü tedavi (çoğu kez statinler) önerilmektedir.	I	A
İnmeye yönelik birincil ve ikincil korunma için kullanılan lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler		
İnmeye yönelik birincil korunma için KV riski yüksek veya çok yüksek olan hastalarda belirlenmiş tedavi hedeflerine ulaşmak için statin tedavisi önerilir.	I	A
İnmeye yönelik birincil koruma için KVH ile ilgili diğer tabloların görüldüğü hastalarda lipit düşürücü tedavi önerilir.	I	A
İnmeye yönelik ikincil koruma için kardiyembolik olmayan iskemik inme veya GİA geçirmiş hastalarda yoğun statin tedavisi önerilir.	I	A

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.

13. Ek

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (CPG): Jose Luis Zamorano (Başkan) (İspanya), Victor Aboyans (Fransa), Stephan Achenbach (Almanya), Stefan Agewall (Norveç), Lina Badimon (İspanya), Gonzalo Barón-Esquivias (İspanya), Helmut Baumgartner (Almanya), Jeroen J.Bax (Hollanda), Héctor Bueno (İspanya), Scipione Carerj (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Çetin Erol (Türkiye), Donna Fitzsimons (BK), Oliver Gaemperli (İsviçre), Paulus Kirchhof (BK/Almanya), Philippe Kolh (Belçika), Patrizio Lancellotti (Belçika), Gregory Y.H.Lip (BK), Petros Nihoyannopoulos (BK), Massimo F.Piepoli (İtalya), Piotr Ponikowski (Polonya), Marco Roffi (İsviçre), Adam Torbicki (Polonya), António Vaz Carneiro (Portekiz), Stephan Windecker (İsviçre).

ESC Ulusal Kardiyak Dernekleri dislipidemilerin yönetimine ilişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzunun derlenme sürecinde etkin olarak rol almaktadır.

Ermenistan: Ermenistan Kardiyologlar Birliği (Armenian Cardiologists Association), Parounak H.Zelveian; **Avusturya:** Avusturya Kardiyoloji Derneği (Austrian Society of Cardiology), Peter Siost-rzonek; **Azerbaycan:** Azerbaycan Kardiyoloji Derneği (Azerbaijan Society of Cardiology), Firdovsi Ibrahimov; **Beyaz Rusya:** Belarus Bilimsel Kardiyologlar Derneği (Belorussian Scientific Society of Cardiologists), Volha Sujayeva; **Belçika:** Belçika Kardiyoloji Derneği (Belgian Society of Cardiology), Marc J.Claeys; **Bosna-Hersek:** Bosna Hersek Kardiyologlar Birliği (Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina), Belma Pojskić; **Bulgaristan:** Bulgaristan Kardiyoloji Derneği (Bulgarian Society of Cardiology), Arman Postadzhian; **Hırvatistan:** Hırvatistan Kardiyak Derneği (Croatian Cardiac Society), Davor Miličić; **Kıbrıs:** Kıbrıs Kardiyoloji Derneği (Cyprus Society of Cardiology), George C.Georgiou; **Çek Cumhuriyeti:** Çek Kardiyoloji Derneği (Czech Society of Cardiology),

Hana Rosolova; **Danimarka:** Danimarka Kardiyoloji Derneği (Danish Society of Cardiology), Christian Klausen; **Estonya:** Estonya Kardiyoloji Derneği (Estonian Society of Cardiology), Margus Viigimaa; **Finlandiya:** Finlandiya Kardiyoloji Derneği (Finnish Cardiac Society), Kari Kervinen; **Eski Yugoslavya Makedonya Cumhuriyeti:** Makedonya EYC Kardiyoloji Derneği (Macedonian FYR Society of Cardiology), Sasko Kedev; **Fransa:** Fransa Kardiyoloji Derneği (French Society of Cardiology), Jean Ferrières; **Gürcistan:** Gürcistan Kardiyoloji Derneği (Georgian Society of Cardiology), Shalva Petriashvili; **Almanya:** Almanya Kardiyak Derneği (German Cardiac Society), Ulrich Kintscher; **Yunanistan:** Yunan Kardiyoloji Derneği (Hellenic Cardiological Society), Loukianos Rallidis; **Macaristan:** Macaristan Kardiyoloji Derneği (Hungarian Society of Cardiology), Róbert Gábor Kiss; **İzlanda:** İzlanda Kardiyoloji Derneği (Icelandic Society of Cardiology), Thorarinn Guðnason; **İrlanda:** İrlanda Kardiyak Derneği (Irish Cardiac Society), Vincent Maher; **İsrail:** İsrail Kalp Derneği (Israel Heart Society), Yaakov Henkin; **İtalya:** İtalya Kardiyoloji Federasyonu (Italian Federation of Cardiology), Gian Francesco Mureddu; **Kazakistan:** Kazakistan Kardiyologlar Birliği (Association of Cardiologists of Kazakhstan), Aisulu Mussagaliyeva; **Kosova:** Kosova Kardiyoloji Derneği (Kosovo Society of Cardiology), Pranvera Ibrahim; **Kırgızistan:** Kırgızistan Kardiyoloji Derneği (Kyrgyz Society of Cardiology), Erkin Mirrakhimov; **Letonya:** Letonya Kardiyoloji Derneği (Latvian Society of Cardiology), Gustavs Latkovskis; **Libya:** Libya Kardiyak Derneği (Libyan Cardiac Society), Hisham Ben Lamin; **Litvanya:** Litvanya Kardiyoloji Derneği (Lithuanian Society of Cardiology), Rimvydas Slapikas; **Lüksemburg:** Lüksemburg Kardiyoloji Derneği (Luxembourg Society of Cardiology), Laurent Visser; **Malta:** Malta Kardiyak Derneği (Maltese Cardiac Society), Philip Dingli; **Moldova:** Moldova Kardiyoloji Derneği (Moldavian Society of Cardiology), Victoria Ivanov; **Hollanda:** Hollanda

Kardiyoloji Derneği (Netherlands Society of Cardiology), Janneke Wittekoek; **Norveç:** Norveç Kardiyoloji Derneği (Norwegian Society of Cardiology), Anders Hovland; **Polonya:** Polonya Kardiyoloji Derneği (Polish Cardiac Society), Andrzej Rynkiewicz; **Portekiz:** Portekiz Kardiyoloji Derneği (Portuguese Society of Cardiology), Quiteria Rato; **Rusya Federasyonu:** Rusya Kardiyoloji Derneği (Russian Society of Cardiology), Marat Ezhov; **San Marino:** San Marino Kardiyoloji Derneği (San Marino Society of Cardiology), Marco Zavatta; **Sırbistan:** Sırbistan Kardiyoloji Derneği (Cardiology Society of Serbia), Milan A. Nedeljkovic; **Slovakya:** Slovakya Kardiyoloji Derneği (Slovak Society of Cardiology), Daniel Pella; **Slovenya:** Slovenya Kardiyoloji Derneği (Slovenian Society of Cardiology), Zlatko Fras; **İspanya:** İspanya Kardiyoloji Derneği (Spanish Society of Cardiology), Domingo Marzal; **İsveç:** İsveç Kardiyoloji Derneği (Swedish Society of Cardiology), Lennart Nilsson; **İsviçre:** İsviçre Kardiyoloji Derneği (Swiss Society of Cardiology), Francois Mach; **Tunus:** Tunus Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahi Derneği (Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery), Faouzi Addad; **Türkiye:** Türk Kardiyoloji Derneği, Meral Kayıkçıoğlu; **Ukrayna:** Ukrayna Kardiyoloji Birliği (Ukrainian Association of Cardiology), Olena Mitchenko; **Birleşik Krallık:** İngiltere Kardiyovasküler Derneği (British Cardiovascular Society), David Wald.

14. Kaynaklar

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696–705.
2. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njølstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:541–549.
3. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;125:996–1004.
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
5. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syva'anne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
7. Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M. Cost-effectiveness of a European preventive cardiovascular programme in primary care: a Markov modelling approach. *BMJ Open* 2012 Oct 11;2. pii: e001029.
8. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012. Brussels: European Heart Network, 2012.
9. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khara A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933–944.
10. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J* 2014;35:290–298.
11. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo VV, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1–160, iii–iv.
12. Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:369–382.
13. Björck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J* 2009;30:1046–1056.
14. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsen B, Steingrimsdottir L, Critchley J, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25–74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010;5:e13957.
15. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:634–642.
16. Unal B, Sozmen K, Arik H, Gerçeklioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan O, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health* 2013;13:1135.
17. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333–1341.
18. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One* 2012;7:e41842.
19. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014;17:517–524.
20. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Hussein A. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014;9:e84445.
21. O'Keeffe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open* 2013;3. pii: e002837.
22. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, O'Flaherty M. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One* 2015;10:e0118353.
23. Neyt M, De Laet C, Van Brabant H, Franco O, Ramaekers D. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. *Acta Cardiol* 2009;64:1–10.
24. Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1823–1832.
25. Ito MK, Nanchen D, Rodondi N, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Statins for cardiovascular prevention according to different strategies: a cost analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:33–44.
26. Stevanovic J, O'Prinsen AC, Verheggen BG, Schuiling-Veninga N, Postma MJ, Pechlivanoglou P. Economic evaluation of primary prevention of cardiovascular diseases in mild hypertension: a scenario analysis for the Netherlands. *Clin Ther* 2014;36:368–384.e5.
27. Wisloff T, Selmer RM, Halvorsen S, Fretheim A, Norheim OF, Kristiansen IS. Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease—a cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:26.
28. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Gualler E, Halcox JP, Borghi C, Masso'-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143–2152.
29. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:530–540.
30. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health* 2009;12:489–497.
31. Corrao G, Scotti L, Zambon A, Baio G, Nicotri F, Conti V, Capri S, Tragni E, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis* 2011;217:479–485.
32. Dragomir A, Cote R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Berard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care* 2010;48:418–425.
33. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
34. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;368:679–686.
35. van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH, de Wit GA, van den Berg M, Schuit AJ, Engelfriet PM. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open* 2011;1:e000363.

36. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health* 2010;100:590–595.
37. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011;86:304–314.
38. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance 25. June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25>.
39. Capewell S, Ford ES, Croft JB, Critchley JA, Greenlund KJ, Labarthe DR. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Org* 2010;88:120–130.
40. Mozaffarian D, Capewell S. United Nations' dietary policies to prevent cardiovascular disease. *BMJ* 2011;343:d5747.
41. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753.
42. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
43. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–176.
44. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475–1482.
45. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–315.
46. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243–2251.
47. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611–619.
48. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Segar R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005;34:413–421.
49. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49–S73.
50. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanksa V, Leo'n-Mun'oz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodn'iguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:339–355.
51. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209–1227.
52. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300–310.
53. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791–798.
54. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njølstad I, Graham IM. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1093–1103.
55. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
56. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–314.
57. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015;36:2446–2453.
58. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegelandt R, Verwoert GC, Krestin GP, Oudkerk M, de Maat MP, Leebeek FW, Mattace-Raso FU, Lindemans J, Hofman A, Steyerberg EW, van der Lugt A, van den Meiracker AH, Witteman JC. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:438–444.
59. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788–795.
60. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksas A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241:507–532.
61. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencio P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485–494.
62. Brugs J, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
63. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiwiot SD, Tershakovec AM, Musliner LA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
64. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
65. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
66. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–590.
67. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Bore'n J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655–666.
68. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769–1781.
69. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
70. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Am-

- brosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
71. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1–S45.
 72. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Bore'n J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;233:83–90.
 73. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Agnostonopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:258–270.
 74. Mihos C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Agnostonopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:271–280.
 75. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626–635.
 76. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013;34:1826–1833.
 77. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2011;57:482–489.
 78. Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, Alves L, Bobak M, Bongard V, Clays E, de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Elosua R, Ferrieres J, Guessous I, Iglund J, Jorgensen T, Nikitin Y, O'Doherty MG, Palmieri L, Ramos R, Simons J, Sulo G, Vanuzzo D, Vila J, Barros H, Borglykke A, Conen D, De Bacquer D, Donfrancesco C, Gaspoz JM, Giampaoli S, Giles GG, Iacoviello L, Kee F, Kubinova R, Maljutina S, Marrugat J, Prescott E, Ruidavets JB, Scragg R, Simons LA, Tamosiunas A, Tell GS, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart* 2014;100:1517–1523.
 79. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g4356.
 80. JBS3. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;100(Suppl 2):ii1–ii67.
 81. Knopfholz J, Disserol CC, Pierin AJ, Schirr FL, Streisky L, Takito LL, Mas-sucheto Ledesma P, Faria-Neto JR, Olandoski M, da Cunha CL, Bandeira AM. Validation of the Friedewald formula in patients with metabolic syndrome. *Cholesterol* 2014;2014:261878.
 82. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
 83. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstro'm J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tip-ping RV, Go'mez-de-la-Ca'mara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499–2506.
 84. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwiderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302–1309.
 85. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;110:1468–1476.
 86. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427–436.
 87. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–1639.
 88. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkila' K, Hypponen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lyttika'inen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Mu'ller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Beem LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Do'ring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Graviton ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtima'ki T, Lin SY, Lindstro'm J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Mu'ller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stanc'a'kova' A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemssen G, Wilsaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrie' res J, Ferrucci L, Freimer ND, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Ja'rvelin MR, Jula A, Ka'ho'nen M, Kaprio J, Kesa'niemi A, Kivimaki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Ma'r'z W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njolstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolffenbuttel BH, Altschuler D, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR, Daly MJ, Neale BM, Kathiresan S. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45:1345–1352.
 89. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB consortium, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almaguera B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivima'ki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539–550.
 90. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.

91. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E500–510.
92. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Ho'Im H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JR, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, Ko'ning IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Scha'fer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MR, Melander O, Mannucci PM, Ardisino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altschuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572–580.
93. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER, Rothblat GH, Rader DJ. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:127–135.
94. Li XM, Tang WH, Mosior MK, Huang Y, Wu Y, Matter W, Gao V, Schmitt D, Didonato JA, Fisher EA, Smith JD, Hazen SL. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1696–1705.
95. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, Neeland JJ, Yuhanna IS, Rader DR, de Lemos JA, Shaul PV. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:2383–2393.
96. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–458.
97. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213–219.
98. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309–316.
99. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
100. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473–480.
101. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, Pencina MJ, Schoonmaker C, Wilson PV, D'Agostino RB, Vasan RS. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;298:776–785.
102. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1846–1855.
103. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337–345.
104. Onat A, Hergenc G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis* 2003;168:81–89.
105. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000;102:1886–1892.
106. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, Lu Y, Tang ZZ, Zhang H, Hindy G, Masca N, Stirrups K, Kanoni S, Do R, Jun G, Hu Y, Kang HM, Xue C, Goel A, Farrall M, Duga S, Merlini PA, Asselta R, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Yin W, Reilly D, Speliotes E, Fox CS, Hveem K, Holmen OL, Nikpay M, Farlow DN, Assimes TL, Franceschini N, Robinson J, North KE, Martin LW, DePristo M, Gupta N, Escher SA, Jansson JH, Van Zuydam N, Palmer CN, Wareham N, Koch W, Meitinger T, Peters A, Lieb W, Erbel R, Konig IR, Kruppa J, Degenhardt F, Gottesman O, Bottinger EP, O'Donnell CJ, Psaty BM, Ballantyne CM, Abecasis G, Ordovas JM, Melander O, Watkins H, Orho-Melander M, Ardisino D, Loos RJ, McPherson R, Willer CJ, Erdmann J, Hall AS, Samani NJ, Deloukas P, Schunkert H, Wilson JG, Kooperberg C, Rich SS, Tracy RP, Lin DY, Altschuler D, Gabriel S, Nickerson DA, Jarvik GP, Cupples LA, Reiner AP, Boerwinkle E, Kathiresan S. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med* 2014;371:22–31.
107. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014;371:32–41.
108. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burkey J, Crooke ST, Crooke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013;112:1479–1490.
109. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Bore'n J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencio P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgo'zlu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
110. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:470–477.
111. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273:6–30.
112. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785–1796.
113. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witzumt JL, Santer P, Mayr M, Xu Q, Mayr A, Willeit J, Tsimikas S. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:851–860.
114. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1146–1156.
115. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–1499.
116. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500–1509.
117. Seed M, O'Connor B, Perombel N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993;101:61–68.
118. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:412–417.
119. Mora S, Szeklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, O'Leary DH, Saad MF, Tsai MY, Sharrett AR. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;192:211–217.
120. Whitfield JB. Genetic insights into cardiometabolic risk factors. *Clin Biochem Rev* 2014;35:15–36.
121. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Bore'n J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A. 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. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490a.
122. Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, Goldberg O, Drogari E, Mollaki V, Wiegman A, Defesche J, D'Agostino MN, D'Angelo A, Rubba P, Fortunato G, Walus'-Miarka M, Hegele RA, Aderayo Bamimore M, Durst R, Leitersdorf E, Mulder MT, Roeters van Lennep JE, Sijbrands EJ, Whittaker JC, Talmud PJ, Humphries SE. Refinement of variant selection for the LDL

- cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem* 2015;61:231–238.
123. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Cholesterol, not just cardiovascular risk, is important in deciding who should receive statin treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2975–2983.
 124. Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen TR. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med* 2008;40:456–464.
 125. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
 126. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1666–1675.
 127. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–713.
 128. LaRosa JC, Grundy SC, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
 129. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340–2346.
 130. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481–492.
 131. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316–322.
 132. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957–2013: what have we learned? *Am J Med* 2014;127:364–369.
 133. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ, Kendall KA, Morgan LC, Trisolini MG, Velasco G, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Selkoe FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S76–S99.
 134. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659–669.
 135. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:398–406.
 136. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
 137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aro A, F Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–1290.
 138. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–785.
 139. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(Suppl 2): S5–S21.
 140. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30–42.
 141. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr* 2015;102:556–572.
 142. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegaard L, Jessup W, Jones PJ, Luthjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Boren J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgozoglu L, Chapman MJ. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;232:346–360.
 143. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:9–28.
 144. Lu Z, Kouyama W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:1689–1693.
 145. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware. *Arch Intern Med* 2010;170:1722–1727.
 146. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wand L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014;9:e98611.
 147. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–328.
 148. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285–293.
 149. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40:351–359.
 150. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.
 151. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:772–780.
 152. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamper MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523–1528.
 153. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, Gantenbein M, De Bremeaeker N, Lieunard C, Velez T, Meyer M, Guth T, Kuemmerle A, Gilson G, Chioti A. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J* 2013;12:147.
 154. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632–646.
 155. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012;13:1048–1066.
 156. Rivelles AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2003;167:149–158.
 157. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5 Suppl):1645S–1654S.
 158. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beyens C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322–1334.
 159. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;30:503–510.
 160. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, Marmonier C, Malpuech-Brugere C, Lamarque B, Chardigny JM. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr* 2014;112:1914–1922.
 161. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med* 2009;49:473–475.

162. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299–1313.
163. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283–290.
164. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco VV, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zambon A. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:S1–S16.
165. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146–1155.
166. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 countryspecific nutrition surveys. *BMJ* 2014;348:g2272.
167. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep* 2013;2:274–282.
168. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1509S–1517S.
169. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J* 2012;164:117–124.
170. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Na'ase'n C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia* 2001;44:312–319.
171. Rivellese AA, Giarro R, Annuzzi G, De Natale C, Patti L, Di Marino L, Minerva V, Costabile G, Santangelo C, Masella R, Riccardi G. Effects of monounsaturated vs. saturated fat on postprandial lipemia and adipose tissue lipases in type 2 diabetes. *Clin Nutr* 2008;27:133–141.
172. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012;6:5–18.
173. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:560–566.
174. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:2168–2173.
175. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1144–1154.
176. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzer KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483–1492.
177. Brien SE, Ronsley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;342:d636.
178. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:1–10.
179. Bazzano LA, Thompson AM, Tees MT, Nguyen CH, Winham DM. Non-soy legume consumption lowers cholesterol levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:94–103.
180. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.
181. Puzifferri N, Roshek TB 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014;312:934–942.
182. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;119:902–907.
183. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:515–525.
184. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009;203:8–17.
185. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006;44:1213–1222.
186. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. b-glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1472–1480.
187. Wolever TM, Tosh SM, Gibbs AL, Brand-Miller J, Duncan AM, Hart V, Larmache B, Thomson BA, Duss R, Wood PJ. Physicochemical properties of oat beta-glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010;92:723–732.
188. Ma's R, Castan'o G, Illnait J, Ferna'ndez L, Ferna'ndez J, Alema'n C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:439–447.
189. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;25:701–707.
190. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015;161:69–81.
191. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139–151.
192. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:257–264.
193. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:1057–1066.
194. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995;91:2274–2282.
195. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;97:946–952.
196. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourijina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
197. Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;95:393–404.
198. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109–124.
199. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024–1031.
200. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
201. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III-39–III-43.
202. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circulation J* 2010;74:818–826.
203. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(Suppl 1):10–17.
204. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD007514.
205. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008623.

206. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhalra N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;7:e29849.
207. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792–1802.
208. Li L, Sun T, Zhang P, Tian J, Yang K. Statins for primary prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD008203.
209. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD008565.
210. Gauthier JM, Massicotte A. Statins and their effect on cognition: let's clear up the confusion. *Can Pharm J (Ott)* 2015;148:150–155.
211. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tolgo 'zogh'lu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Ma'rz V, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–1022.
212. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C–60C.
213. Finegold JA, Francis DP. What proportion of symptomatic side-effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? A response to letters. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1328–1330.
214. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390–399.
215. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Be'gaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dose statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–414.
216. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):32C–43C.
217. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013;127:96–103.
218. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Gipe D. Efficacy and safety of alirocicab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:554–561.
219. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541–2548.
220. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;47:398–404.
221. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:264–271.
222. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287–1292.
223. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;329:62–65.
224. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Ramesta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamaki J, Valenti L. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis at risk individuals. *J Hepatol* 2015;63:705–712.
225. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PV, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742.
226. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556–2564.
227. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:148–152.
228. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD005019.
229. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:351–357.
230. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, Brunskill NJ. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2258–2265.
231. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:547–557.
232. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;365:285–287.
233. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:397.
234. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;101:95–97.
235. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:89–94.
236. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):22C–31C.
237. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):61C–68C.
238. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;31:2–14.
239. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351–364.
240. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis* 1983;36:467–479.
241. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med* 1992;152:1399–1410.
242. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colesvelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:401–409.
243. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Ba'rwolf C, Holme I, Kesa'niemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–1356.
244. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785–794 e10.
245. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, Ko'ning I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JJ, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunyaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Ye Z, Kullo JJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardisino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371:2072–2082.
246. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495–507.
247. Abifadel M, Varret M, Rabe's JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre' A, Ville'ger L, Farnier M, Beaulier I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J,

- Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–156.
248. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273–293.
 249. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 2016;164:600–607.
 250. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, Huang W, Li XH, Xie J, Kang LN, Wang L, Xu B. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:752–763.
 251. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–2267.
 252. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203–212.
 253. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown BG. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol* 2009;104:1457–1464.
 254. Jones MR, Nwose OM. Role of colesvelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:315–323.
 255. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52. ISSN 1654-661X. Available at <http://www.foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/1811>.
 256. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C–19C.
 257. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–1255.
 258. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
 259. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969–2989.
 260. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borel J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
 261. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesa-niemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
 262. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
 263. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–345.
 264. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Terhakovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis* 2014;237:319–335.
 265. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–1245.
 266. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linas E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
 267. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation* 1992;86:839–848.
 268. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;349:g4379.
 269. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, Wang JF, Geng DF. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;191:138–148.
 270. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–1884.
 271. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Oviagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:492–498.
 272. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarencu P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267–272.
 273. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):3C–18C.
 274. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Lyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2061–2071.
 275. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:950–955.
 276. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard AS, Ehnholm C, Sullivan DR, Keech AC. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:2213–2219.
 277. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101(8A):20B–26B.
 278. Bruckert E, Labreuche J, Amarencu P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353–361.
 279. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008;101(8A):58B–62B.
 280. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19–30.
 281. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;110:984–992.
 282. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682–690.
 283. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94–106.
 284. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:474–483.
 285. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808–818.
 286. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–1098.
 287. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752–760.

288. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897–1903.
289. Barasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1132–1141.
290. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297:499–508.
291. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;51:1546–1553.
292. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301–1310.
293. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zamboni A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319–335.
294. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–2122.
295. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytykka I, Lerner LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Muir Iler-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Beem LF, Bolton J, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Doering A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravitto ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimaä K, Li SY, Lindström J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stančáková A, Stirrups K, Swift AJ, Tietel L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Feimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Järvelin MR, Jula A, Ka'ho'nen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, März W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quatermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolffenbuttel BH, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingels E, Abecasis GR. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;45:1274–1283.
296. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:274–282.
297. Bønn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3956–3964.
298. 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;133:1067–1072.
299. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893–896.
300. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/992. Geneva: World Health Organization, 1999.
301. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4:59–65.
302. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhausen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Bore'n J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146–2157.
303. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Bore'n J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhausen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425–2437.
304. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA, Kennedy BA, Hassell RG, Visser ME, Schwartz SM, Voight BF, Elosua R, Salomaa V, O'Donnell CJ, Dallong-Thie GM, Anand SS, Yusuf S, Huff MW, Kathiresan S, Cao H, Hegele RA. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1916–1926.
305. Gaudet D, Me'thot J, De'ry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, Tremblay K, de Wal J, Twisk J, van den Bulk N, Sier-Ferreira V, van Deventer S. Efficacy and longterm safety of alipogene tiparovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013;20:361–369.
306. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res* 2013;112:1405–1408.
307. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology* 2012;12:317–324.
308. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497–504.
309. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, Jones S, C'oric' M, Calandra S, Hamilton J, Eagleton T, Ros E. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;235:21–30.
310. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5):S213–S256.
311. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014;114:233–235.
312. Jonsdottir LS, Sigfu'sson N, Gudnason V, Sigvaldson H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:67–76.
313. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719–728.
314. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243–2252.
315. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2014;57:2296–2303.

316. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Human Reprod* 2002;17:2307–2314.
317. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221–231.
318. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–534.
319. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J* 2012;33:562–563.
320. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, Blaxill J, Greenwood DC, Fox KA, West RM. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003–2010. *Eur Heart J* 2012;33:630–639.
321. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–1839.
322. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434–1503.
323. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321–329.
324. Giang KW, Björck L, Novak M, Lappas G, Wilhelmsen L, Tore'n K, Rosengren A. Stroke and coronary heart disease: predictive power of standard risk factors into old age—long-term cumulative risk study among men in Gothenburg, Sweden. *Eur Heart J* 2013;34:1068–1074.
325. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Eriksson H, Rosengren A, Hansson PO, Welin L, Ode'n A, Welin L. Factors associated with reaching 90 years of age: a study of men born in 1913 in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med* 2011;269:441–451.
326. Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:420.
327. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, Scala O, Marciano C, Ruggiero D, Marsico F, De Luca G, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090–2099.
328. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueger W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
329. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488–496, W174.
330. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
331. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, Ouyang P, Piotrowicz R, Schenck-Gustafsson K, Sellier P, Stein JH, Thompson PL, Tzivoni D. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115:700–707.
332. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Muslin TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211–4218.
333. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
334. Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, Lane G, Tonkin A. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001;134:931–940.
335. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and
- Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681–689.
336. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;147:1–9.
337. Gra'nbo K, Melander O, Wallentin L, Lindbäck J, Stenestrand U, Carlsson J, Nilsson J. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1362–1369.
338. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:56–64.
339. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njolstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–841.
340. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514–1523.
341. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
342. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686–695.
343. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153:552–558.
344. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;126:1301–1313.
345. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298:765–775.
346. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93:359–404.
347. van Vliet-Ostapchuk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Go'gele M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwienbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Julia A, Kootstra-Ros JE, Kvaloy K, Holmen TL, Ma'nisto S, Metspalu A, Midtjell K, Murtagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T, Salomaa V, Stolk RR, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw MM, Waldenberger M, Perola M, Wölfenbuttel BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014;14:9.
348. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113–1132.
349. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Bore'n J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225–1236.
350. Taskinen MR, Bore'n J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;239:483–495.
351. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 7,995 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493–498.
352. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046–3051.
353. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141:157–166.
354. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Ha'ma'la'inen H, Keina'nen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008;31:805–807.
355. Laing SP, Sverdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760–765.
356. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 2014;63:181–187.

357. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
358. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiger A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
359. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
360. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–1410.
361. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024–1033.
362. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089–2099.
363. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparidone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558–565.
364. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, Colombo A, Yun KH, Jeong MH, Kim JS, Choi D, Bozbas H, Kinoshita M, Fukuda K, Jia XV, Hara H, Cay S, Di Sciascio G. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;123:1622–1632.
365. Briguori C, Viscconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, Mussardo M, Montorfano M, Ricciardelli B, Colombo A. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157–2163.
366. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:332–339.
367. Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med* 2014;127:987–1000.
368. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249–254.
369. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
370. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
371. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326–2331.
372. Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;115:576–583.
373. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bořhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Ja'nosí A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaefelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
374. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
375. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bořhm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONATrial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;2:289–297.
376. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–1230.
377. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389–2397.
378. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;121:306–314.
379. Arsenaute BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, BaoVW, Tardif JC, Amarrenco P, Pedersen T, Barter P, Waters DD. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol* 2014;113:1378–1382.
380. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001111.
381. Antonini-Canterin F, Moura LM, Enache R, Leiballi E, Pavan D, Piazza R, Popescu BA, Ghingina C, Nicolosi GL, Rajamannan NM. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitors on the long-term progression of rheumatic mitral valve disease. *Circulation* 2010;121:2130–2136.
382. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi GL. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol* 2003;92:1479–1482.
383. Goldberg RJ, Urowitz MB, Iban'ez D, Nikpour M, Gladman DD. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2454–2461.
384. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:326–332.
385. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitis G, Smulders YM, Soubrier M, Szekancz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–331.
386. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Goycochea-Robles MV, Laccaille D. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1020–1024.
387. Barry R, James MT. Guidelines for classification of acute kidney diseases and disorders. *Nephron* 2015;131:221–226.
388. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013;45:1605–1612.
389. Franczyk-Sko'ra B, Gluba A, Banach M, Rozentryt P, Polon'ski L, Rysz J. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:758–767.
390. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339–352.
391. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.
392. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Payot L, Choussat R, Silvain J, Collet JP, Helft G, Montalescot G, Le Feuvre C. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:554–562.
393. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007784.
394. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of

- 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;72: 35–44.
395. Wanner C, Krane V, Ma'rzW, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
 396. Fellstro'm BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gro'nhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Su'leymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wu'thrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
 397. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Kralitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstro'm B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gro'nhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–2192.
 398. Erickson KF, Japa S, Owens DK, Chertow GM, Garber AM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1250–1258.
 399. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160:182.
 400. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621–627.
 401. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398–1402.
 402. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;111:230–229.
 403. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019.
 404. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009;87:771–775.
 405. European Stroke Organisation, Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Cle'ment D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Ro'ther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851–2906.
 406. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2157–2162.
 407. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
 408. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35:2864–2872.
 409. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, Pevac WC, Amsterdam EA, Laird JR. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:682–690.
 410. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
 411. Huang Y, LiW, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:108–121.
 412. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107–1109.
 413. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687–1697.
 414. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233–244.
 415. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2605–2613.
 416. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce peri-operative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:286–293.
 417. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Lea'o P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967–975; discussion 975–976.
 418. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980–989.
 419. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto S, Umamoto T, Group A. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:287–292.
 420. Hackam DG, WuF, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;32:598–610.
 421. Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Bhatt DL, Gislason GH, Olsen AM, Jones WS, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:317–325.
 422. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453–463.
 423. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149–2156.
 424. Sever PS, Dahlo' f B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
 425. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
 426. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103:387–392.
 427. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L, Walendzus K, Parish S, Armitage J, Peto R, Collins R. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:2013–2020.
 428. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–559.
 429. Merwick A, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Giles MF, Mas JL, Olivot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sharma VK, Tsvigoulis G, Kelly PJ. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013;44:2814–2820.
 430. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;289:2978–2982.

431. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1373–1381.
432. Islam FM, Wuji, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2012;13:453–468.
433. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, Wein N, Holodniy M, Hou N, Owens DK, Desai M. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e59551.
434. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506–2512.
435. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, Richard S, Schnell A, Napravnik S, Keys J, Eron JJ Jr, Hsue P. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:1105–1108.
436. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;17:851–859.
437. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, Marcy P, Addington J, Estroff SE, Robinson J, Penn DL, Azrin S, Goldstein A, Severe J, Heinssen R, Kane JM. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1350–1363.
438. Andrade C. Primary prevention of cardiovascular events in patients with major mental illness: a possible role for statins. *Bipolar Disord* 2013;15:813–823.
439. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FINI study). *Lancet* 2009;374:620–627.
440. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;131:101–104.
441. Godin O, Etain B, Henry C, Bogueur T, Courtet P, Mayliss L, Passerieux C, Azorin JM, Kahn JP, Gard S, Costagliola D, Leboyer M. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1078–1085; quiz 1085.
442. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry* 2010;55:752–760.
443. Goldstein BI, Fagioli A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord* 2009;11:657–662.
444. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412–424.
445. Ojala K, Repo-Tiihonen E, Tiihonen J, Niskanen L. Statins are effective in treating dyslipidemia among psychiatric patients using second-generation antipsychotic agents. *J Psychopharmacol* 2008;22:33–38.
446. Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 2010;24(4 Suppl):69–80.
447. Wood D, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.
448. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W, Eccles MP, Cane J, Wood CE. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med* 2013;46:81–95.
449. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud* 2013;50:587–592.
450. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455–461.
451. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V, Kokia E. Longterm persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther* 2008;30:2167–2179.
452. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462–467.
453. McGinnis BD, Olson KL, Delate TM, Stolpart RS. Statin adherence and mortality in patients enrolled in a secondary prevention program. *Am J Manag Care* 2009;15:689–695.
454. Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther* 2005;22:163–171.
455. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, Brindis R, Burkholder R, Czajkowski SM, Daniel JG, Ekman I, Ho M, Johnson M, Kimmel SE, Liu LZ, Musau J, Shrank WH, Whalley Buono E, Weiss K, Granger CB. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J* 2011;162:412–424.
456. Hinchcliffe A. Patient Adherence to Treatment with Statins for the Prevention of Cardiovascular Disease. Cardiff: Public Health Wales NHS Trust, 2011.
457. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TV, Stang MR, Semchuk WM. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol* 2005;21:485–488.
458. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002;88:229–233.
459. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 2010;32:300–310.
460. Aubert RE, Yao J, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care* 2010;16:459–466.
461. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;43:521–530.
462. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882–887. e1.
463. Wise J. Open letter raises concerns about NICE guidance on statins. *BMJ* 2014;348:g3937.
464. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013;347:f6123.
465. Huffman M, Taylor F, Ebrahim S. Huffman and colleagues' response to Abramson and colleagues' article on statins in low risk people. *BMJ* 2014;348:g1520.
466. Ajzen I. The Theory of Planned Behaviour. *Organ Behav Hum Decis Process* 1991;50:179–211.
467. Becker MH. The Health Belief Model and personal health behaviour. *Health Educ Monogr* 1974;2:324–508.
468. Rich A, Brandes K, Mullan B, Hagger MS. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis. *J Behav Med* 2015;38:673–688.
469. Kamran A, Sadeghi Ahari S, Biri M, Malepour A, Heydari H. Determinants of patient's adherence to hypertension medications: application of health belief model among rural patients. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4:922–927.
470. Jackson C, Eliasson L, Barber N, Weinman J. Applying COM-B to medication adherence. *Eur Health Psychol* 2014;16:7–17.
471. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011;6:42.
472. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;44:1410–1421.
473. Latry P, Molimard M, Dedieu B, Couffignal T, Be'gaud B, Martin-Latry K. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011;11:46.
474. Lewey J, Shrank WH, Bowry AD, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J* 2013;165:665–678. e1.
475. Harrison TN, Derosé SF, Cheatham TC, Chiu V, Vansomphone SS, Green K, Tunceli K, Scott RD, Marrett E, Reynolds K. Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care* 2013;19:e133–e139.
476. DeWalt DA, Brouckson KA, Hawk V, Brach C, Hink A, Rudd R, Callahan L. Developing and testing the health literacy universal precautions toolkit. *Nurs Outlook* 2011;59:85–94.
477. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:305–312.
478. Bandura A. Self-Efficacy: The Exercise of Control. New York: Freeman, 1997.
479. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD004371.
480. Nieuwlaar R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000011.
481. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, Wilson PW, Gluckman TJ, Blumenthal RS, Stone NJ. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular

- disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1361–1368.
482. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Bompont S, Billot L, Rodgers A. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918–929.
483. Castellano JM, Sanz G, Pen˜alvo JL, Bansilal S, Fern˜andez-Ortiz A, Alvarez L, Guzm˜an L, Linares JC, Garcı´a F, D’Aniello F, Arna˜iz JA, Varea S, Martı´nez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sa´nchez-Go´mez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2071–2082.
484. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M, Kaufman C, Cowie G, Taylor M. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD007768.
485. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra` U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Lo`llgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/ Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.