

DİYABETTE DİRENÇLİ HİPERTANSİYON VE DİSLİPİDEMİDE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Doç. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

DM VE HT

- Hipertansiyon
- Albuminuri



TİP 1 DM

- Normoalbuminürik % 19
- Hafif artmış albuminüri % 30
- Ciddi artmış albuminüri %65
- Diabetik nefropati %75 – 85

Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. Br Med J (Clin Res Ed). 1988;296(6616):156



TİP 2 DM

- 3500 yeni tanılı hasta
- % 39 HT tanı anında
- Yarısında albuminüriden önce HT

Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens.* 1993;11(3):309.



PATOGENEZ

- **Hiperinsulinemi**
- **Volüm artışı**
- **Artmış arteryal sertlik**



ERKEN TEDAVİ

- KVH önleme
- Renal hastalık progresyonunu azaltma

SIKI KAN BASINCI KONTROLÜ
SIKI GLİSEMİK KONTROL KADAR
HATTA DAHA YARARLI OLABİLİR



UKPDS

- 8- 9 yıl
- Düşük kan basıncı
 - % 24 diyabet ilişkili hastalıklarda azalma
 - % 32 diyabete bağlı ölümlerde azalma
 - % 44 daha az inme
 - % 34 retinopati kötüleşmesinde azalma
- Süreklilik



TEDAVİ HEDEFLERİ

- 140/90 mmHg den az

Joint National Committee (JNC 8) ve the European Societies of Hypertension and Cardiology (ESH/ESC) -ADA

- Önemli yan etki olmadan 130 -135 mmHg altına indirilebiliyorsa indirilmesi
- Diabetik nefropati ve proteinuri olan hastalarda 130/80 mmHg nın altı
- ACCORD BP ye uyan
(tip 2 DM + KVH veya ek iki risk faktörü)
120 mmHg altı
Kar zarar oranı



- ACCORD BP, ABCD, VE HOT
- Diyabetik hastalarda daha intensif kan basıncı kontrolü inme riskini belirgin azaltmakta (% 2 / 3.1)
- Mortalite (% 5.5 / 6.3) veya MI (% 7.9 / 8.5) riskini azaltmamakta



ANTİHİPERTANSİF AJAN SEÇİMİ

- Hedef kan basıncına ulaşmak için farmakolojik tedavi uygulamasında, etken olan ve tolere edilebilen antihipertansif ajanların tümü de kullanılabilir.

Ancak proteinürisi olan hastalarda ACE inh veya ARB renal hastalık progresyonunu daha etkin azaltmaktadır

- Hafif artmış(30-299 mg/gün) ve artmış albumin atılımında(>300 mg/gün) ACE veya ARB

Diabetes Care 2015; 38(Suppl.1) : s58-
s66

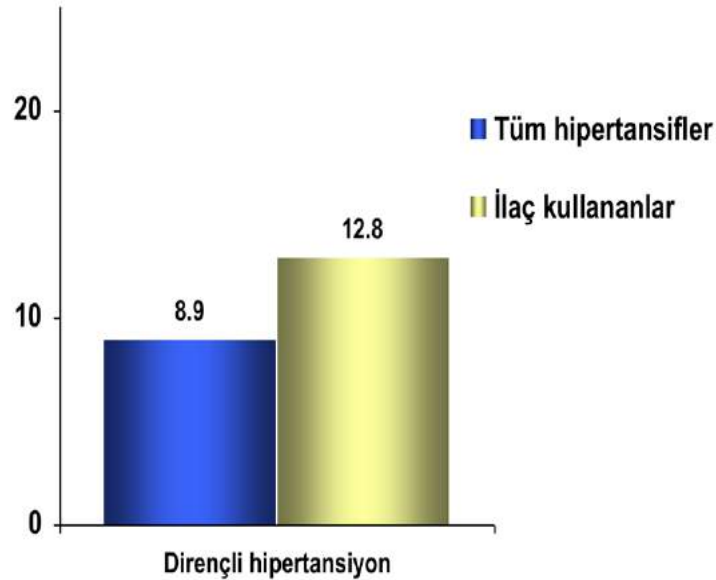


DİRENÇLİ HİPERTANSİYON

- **Tanım**
- Uygun antihipertansif ilaç kullanımına rağmen
- (3 ilaç- biri diüretik)
- Kan Basıncı $> 140 / 90$ mmHg
- **Bir hipertansif hastada ≥ 4 ilaç gereksinimi**
 - **Sıklık**
 - % 3- % 29
- Sekonder hipertansiyon kuvvetli şüphesi



TOPLUMDA DİRENÇLİ HİPERTANSİYON SIKLIĞI



≥ 3 ilaç ile
kontrolde değil
≥ 4 ilaç

Risk Faktörleri

Yaş
Etnisite
Vücut kitle indeksi
GFR
Albumin/kreatinin oranı
Koroner arter hastalığı
Kalp yetmezliği
İnme
Diyabet

Hypertension
2011;57:1076-1080



Dirençli HT da tanı ve tedavi yaklaşımı

Tedaviye direncin teyit edilmesi

KB ?, ilaçlar optimal dozda ?, diuretik?, 4 ilaç?



Yalancı direncin ekarte edilmesi

Tedaviye uyum?, beyaz önlük tansiyonu?



Eşlik eden yaşam şekil değişikliklerinin belirlenmesi

Obezite, fizik inaktivite, alkol kullanımı, yüksek tuz ve düşük fiber tüketimi



İlaç etkisinin ortadan kaldırılması

NSAID, sempotamimetikler, stimulanlar, OK

Sekonder

OSAS, Primer hiperaldos

OSAS
Primer
hiperaldosteronizm
KBY
Renal arter stenozu
Feokromositoma
CS
AC

ması

romositoma, CS,

Farmakolojik tedavi

Diuretik tedavisini maksimize et, spiranolakton
Farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların kombinasyonu
KBY de loop diuretikler



DİRENÇLİ HT DM

Aldosteron fazlalığı



İnsulin sinyalizasyonunun bozulması



İnsulin direnci



Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications

Anna Solini^a, Giacomo Zoppini^b, Emanuela Orsi^c, Cecilia Fondelli^d, Roberto Trevisan^e, Monica Vedovato^f, Franco Cavalot^g, Olga Lamacchia^h, Maura Arosioⁱ, Marco G. Baroni^j, Giuseppe Penno^a, Giuseppe Pugliese^k, for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group

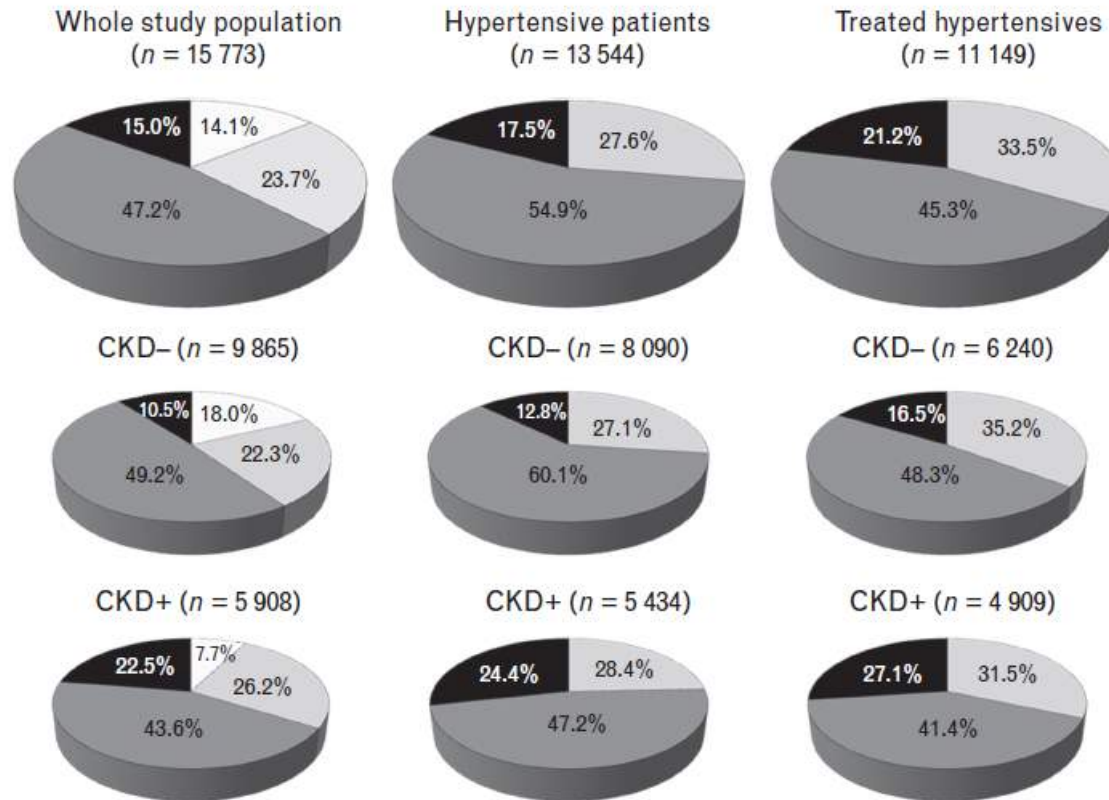


FIGURE 1 Prevalence of hypertension categories in the whole Renal Insufficiency And Cardiovascular Events cohort and in the subset of hypertensive patients and treated hypertensive patients, total and stratified according to the absence or presence of chronic renal disease (CKD- and CKD+, respectively). White, normotensive individuals; light gray, patients with nonresistant hypertension; dark gray, patients with uncontrolled hypertension; black, patients with resistant hypertension.

- % 15 RHT, % 23,7 NRH; % 47,2 kontrolsüz HT
- KBY de RHT x2



- Bel çevresi
- Yaş
- Cinsiyet



- Adipositlerden salınan henüz tanımlanmamış mineralokortikoid salgılatıcı faktör salınımı ve sonuçta aldosteron üretimini destekler niteliktedir.
- Bu çalışmada dirençli HT,
 - ☺ mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili bulunurken;
 - ☺ makrovasküler komplikasyonlarla benzer ilişki gözlenmemiştir



VAKA 1

- 53 Yaş erkek
 - DM tip 2 : 10 YILDIR
metformin 2x1
gliklazide 60 1x1
sitagliptin
Detemir 25ü
- akş 150- 160 mg/dl tkş200- 250 mg/dl
- göz dibi muayenesi:DRP : retinopati : laser fotokoagulasyon tedavisi almış.
 - KBY: krt 1,4 mg/ dl civarı ;



- HT: + 10 YILDIR ; TA Takibi: 160- 170/ 80-90 mmHg
valsartan – thiazide 320/ 12,5
amlodipin 10 mg
furosemid
- hl: -
- KAH: + stent+
- ek şik:- ek ilaç: -



FİZİK MUAYENE

- ta 180/ 100mmHg boy180 kilo110 BMI: 34
- ptö 1+/1+



LABORATUAR

AKŞ	105 mg/dL	Total kol:	117 mg/dL
TKŞ	205 mg/dL	LDL kol:	62 mg/dL
Krt	1,3 mg/dL	HDL kol:	27 mg/dL
ALT	7 IU/L	TG:	141 mg/dL
HbA1C	% 6,5	Potasyum	3,8 mmol/L
TSH	1,75 uIU/mL	Krt klr	79 ML/DK
		24 saatlik idrar prt	4077.92 mg/gün



RENAL RENKLI DOPPLER US

- Sağ böbrek 124x50 mm boyutlarda olup parankimi 15 mm kalınlıkta ölçüldü.
- Sol böbrek 123x53 mm boyutlarda olup parankimi 14 mm kalınlıkta ölçüldü.
- Sağ böbrek parankim ekojenitesi olağan izlenmiştir.
- Sol böbrek parankim ekojenitesi olağan izlenmiştir.
- Bilateral toplayıcı sistemde; dilatasyon izlenmemiştir.

- **RDUS incelemede;**

- Sağ böbrek parankimi ortalama $RI=0.67$, sol böbrek parankimi ortalama $RI=0.68$ olarak hesaplandı. Bilateral böbrek parankiminde erken pik sistolik pik izlenmiş olup akselerasyon hızları normal sınırlardadır.

- Sol renal arter orjininde $V_{max}= 80$ cm/sn bu seviyede aortada $V_{max}= 75$ cm/sn olarak ölçülmüştür. Sağ renal arter yoğun gaz nedeni ile değerlendirilemedi.

- Her iki renal ven patenttir.



- 24 saatlik idrarda
VMA :4.47 Normal
Metanefrin:normal
- Aldosteron:300 pg/ml
- Renin : 10 pg/mL



ÖNERİ





VAKA 2

- 41 yas bayan hasta
- Şikayet:ara ara ani tansiyon yükselmeleri, carpıntı, yüzde kızarma, terleme, (o zamanlarda ölçtüğü ta 250/120 mmhg ye kadar yükseliyormus)bu şikayetleri uzun yıllardır varmış ancak hasta epilepsi hastalığına bağlı olduğu düşünmüş)
- hastanın dıs merkez batın bt:sol surrenal bez 7.5x7 cm solid kitle (07.07.14) ,ancak tetkik edilmemiş
- özgeçmiş: epilepsi , tip 2dm
- kull ilaclar: epix 500mg 2x1, metformin 2x500 mg , gliklazide mr ve glargin kendi kan sekeri ölçümüne göre kullanıyormus) lustral , desyrel 1x1
- fm . ta:110 /70 Diğer sistem muayene bulguları doğal



AKŞ	178 mg/dL	Total kol:	244 mg/dL
TKŞ	408 mg/dL	LDL kol:	174 mg/dL
Krt	0,6 mg/dL	HDL kol:	53 mg/dL
ALT	15 IU/L	TG:	87 mg/dL
HbA1C	%7,5		
TSH	1,08 uIU/mL		



- Batın USG: Sol böbrek üst polde sürrenal loja uyan lokalizasyonda **75x75 mm boyutlarında düzgün sınırlı hipoekoik RDUS incelemede belirgin akım kodlanmayan nodüler görünüm izlenmiştir. Görünüme yönelik ileri tetkik önerilir.**



- Batın BT: Sol surrenal bez **7.5x7 cm** adenom dışı kitle



- 1 MG DXM:0,6 ug/dL
- Aldosteron:81 pg/ml
- Renin : 13 pg/mL

- KANDA
- ADRENALIN: 1596 pg/ml(120-680)
- NORADRENALIN: 9204 pg/ml (0-60)
- Kalsitonin : 2,4 pg/mL



TEDAVI

- Doksazosin
- Karvedilol
- OPERASYON





VAKA 3

- 55y bayan
- DM : 3x 16ü novarapid 44 ü levemir metformin
akş 150- 170
göz dibi muayenesi:DRP (1 yıl önce)
maü : 62 MG/ GÜN
- HT: valsartan-hcz 160/ 12,5 , nebivolol
amlodipin 10 ; ta 140- 160 / 90- 100 mmHg
- HL: rosuvastatin
- Opere MNG: postop pato benign nüks nodul 3
cm iiab benign lt4 1x1
- EK İLAÇ: SSRI



- **Akromegali:**
- preop mr: 18x 21x 17 mm adenom
- temmuz 2010 TSS
- postop 3. ay Hipofiz MRI nuks veya rezidue yok
- sandostatin 40 mg , kabergolin haftada 2
- hipofiz mr : Sol taraf sfenoid sinüs kompartmanında cerrahiye sekonder yerleştirilmiş yağlı replasman materyali mevcut olup hipofiz sol laterali izlenmedi.
- IGF: 231(87-238).
- kolonoskopi : kolit gastroda takip edildi ek şik- dexta osteopeni;



- fm ta 220/ 140 mmHg boy 160 kilo85 b_m133
- sağ inf 3 cm nodul



AKŞ	159 mg/dL	Total kol:	163 mg/dL
TKŞ	159 mg/dL	LDL kol:	84 mg/dL
Krt	0,49 mg/dL	HDL kol:	53 mg/dL
ALT	14 IU/L	TG:	87 mg/dL
HbA1C	%8,53	Potasyum	5,3 mmol/L
TSH	1,08 uIU/mL	sodyum	142 mmol/L
PRL	0,1 ng/mL	MAU/KRT	315 mg/g
IGF	231(87-238) ug/L		
FSH	27mIU/mL		
LH	9mIU/mL		
E2	5ng/mL		



- TİROİD USG
- BİLATERAL TİROİD LOBUNDA BÜYÜĞÜ SOL LOB ALT POLDE 23X26X30 MM BOYUTLU, KİSTİK KOMPANENTLİ, RETROSTERNAL UZANIM GÖSTEREN NODÜL İZLENDİ. BOYUNDA PATOLOJİK BOYUTTA BÜYÜMÜŞ LENF NODU SAPTANMAMIŞTIR.



- Renal USG ve Doppler : normal
- Hipofiz MRI : Sol taraf sfenoid sinüs kompartmanında cerrahiye sekonder yerleştirilmiş yağlı replasman materyali mevcut olup hipofiz sol laterali izlenmedi



ÖNERİ

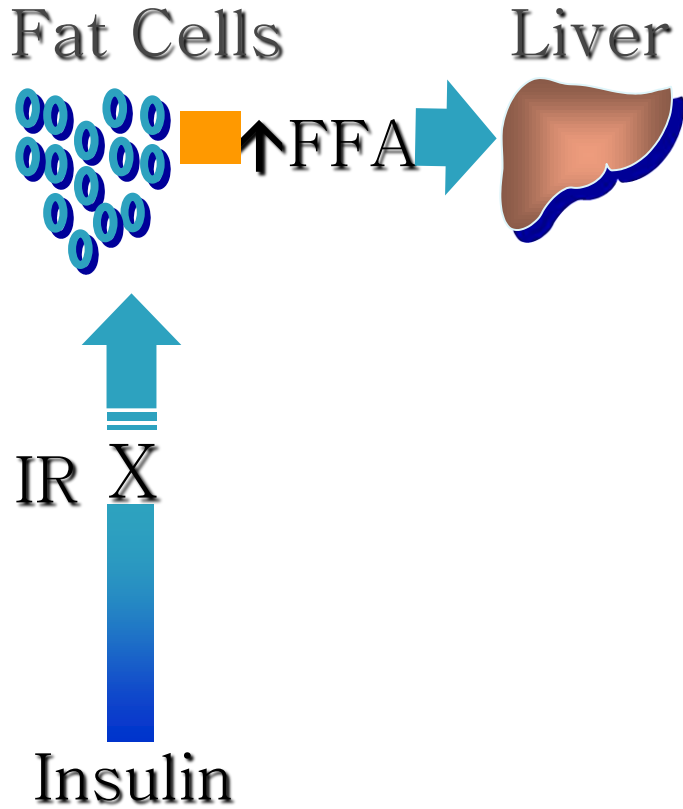
- Spiranolakton eklendi



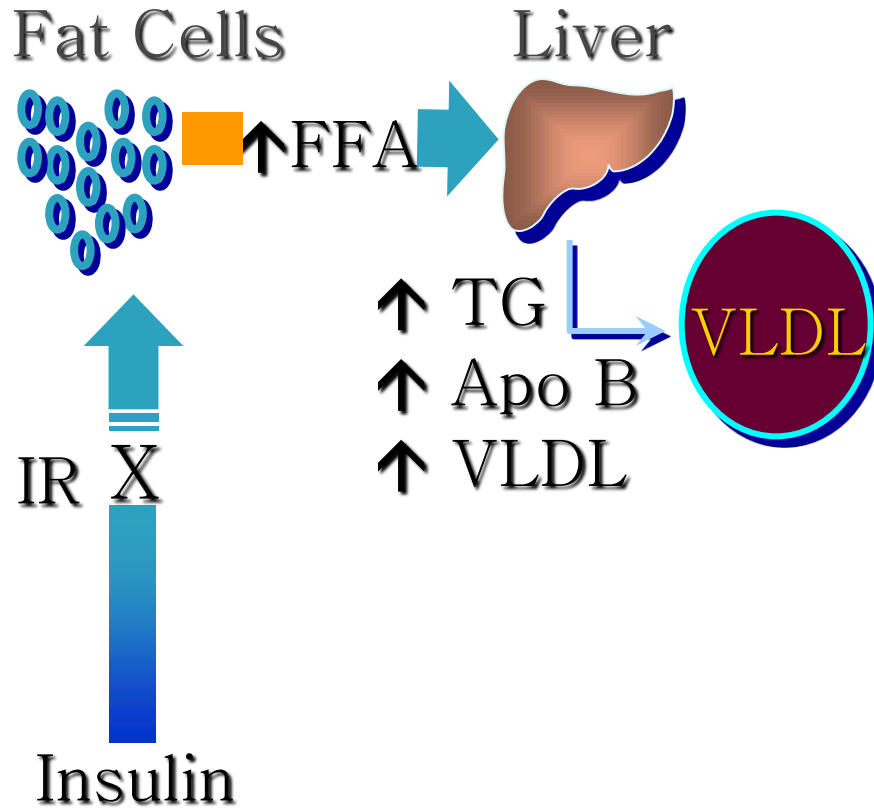
DM VE DİSLİPİDEMİ



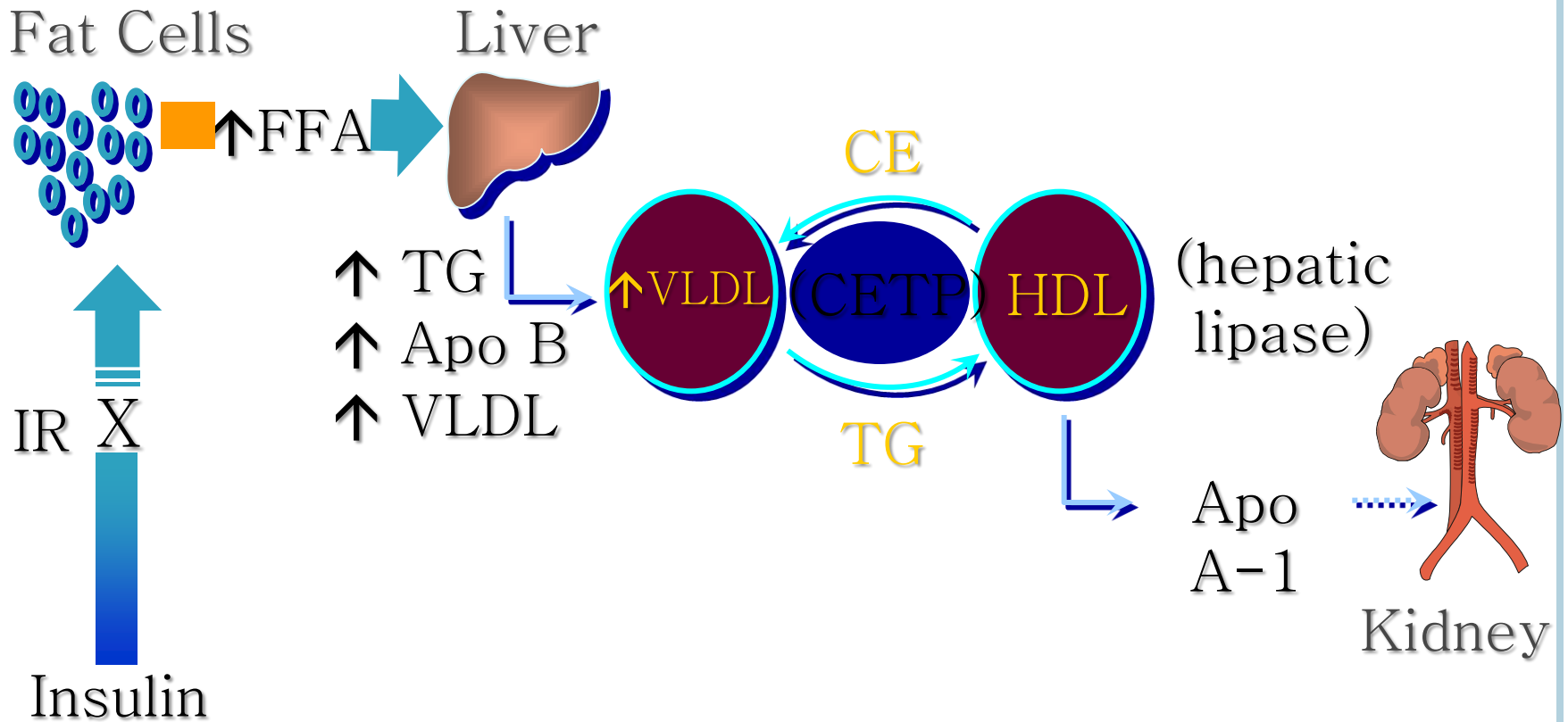
DIYABETİK DİSLİPİDEMİNİN MEKANİZMASI



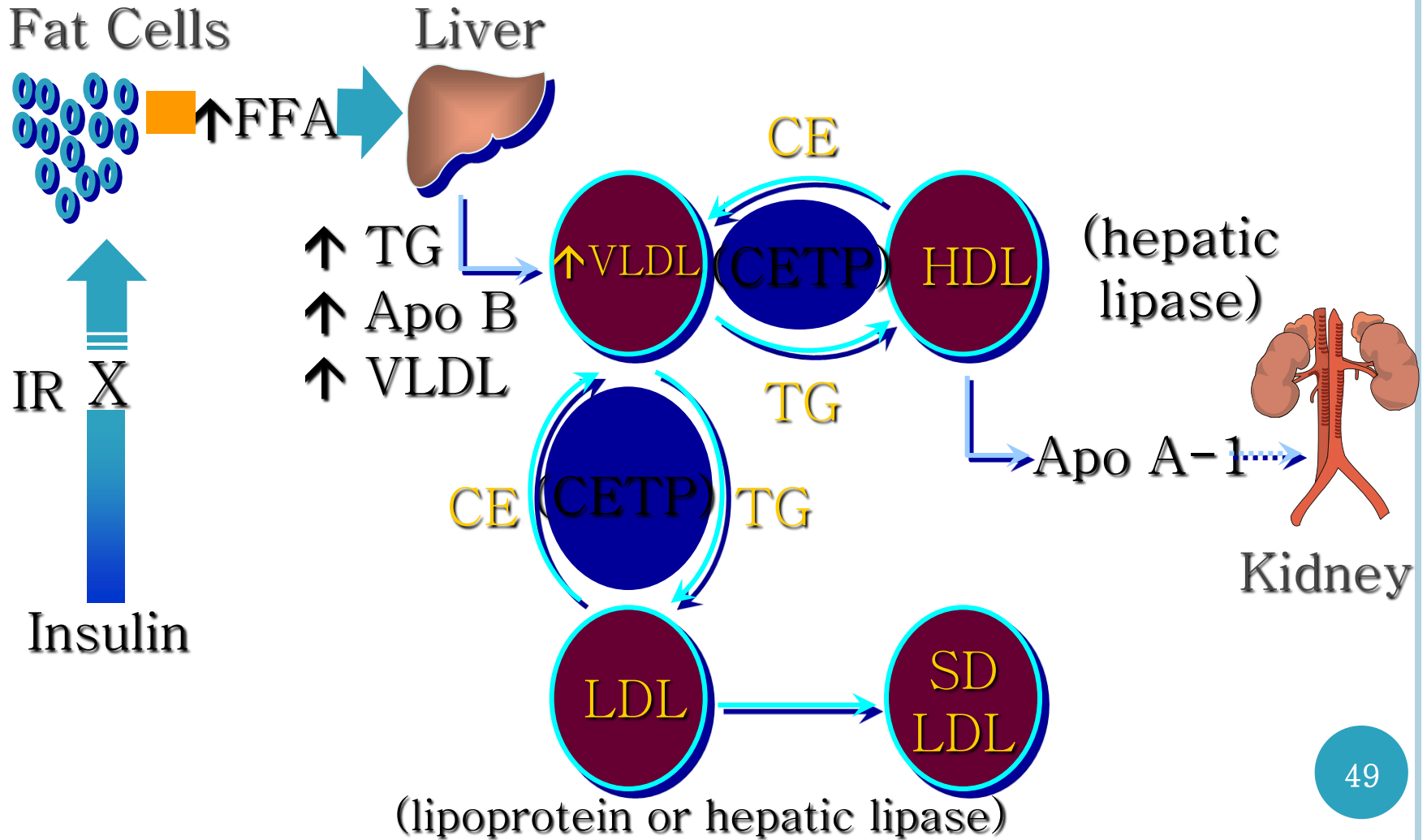
DIYABETİK DİSLİPİDEMİNİN MEKANİZMASI



DIYABETİK DİSLİPİDEMİNİN MEKANİZMASI



DIYABETİK DİSLİPİDEMİNİN MEKANİZMASI



DİYABETİKLERDE DİSLİPİDEMİ

ARTMIŞ	AZALMIŞ
TG	HDL
VLDL	Apo A 1
LDL ve küçük yoğun LDL	
Apo B	



- Tip 2 DM ve aterojenik dislipideminin birlikteliği KAH riskini nondiyabetik dislipidemiklere göre 3-4 kat arttırmaktadır



- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaboration
- Yoğun ve daha az yoğun statin ; 5 çalışma (39,612 hasta)
- Statin ve kontrol; 21 çalışma (129,526 hasta)
- 1.0 mmol/L LDL-C ↓ %10 tüm sebeplere bağlı mortalitede azalma
 - KAH a bağlı ölümlerde % 20 düşüş
 - Diğer kardiyak sebeplere bağlı % 11 düşüş
- 2–3 mmol/L LDL-C ↓ major kardiyovasküler olay %40–50 azalma



TEDAVİ YAKLAŞIMI

- Yaşam tarzı değişikliği ile birlikte
- TBT içeriğinde doymuş yağlar ve kolesterol alımının azaltılması önemlidir



DİYABETİK HASTALARDA STATİN TEDAVİSİ ÖNERİLERİ

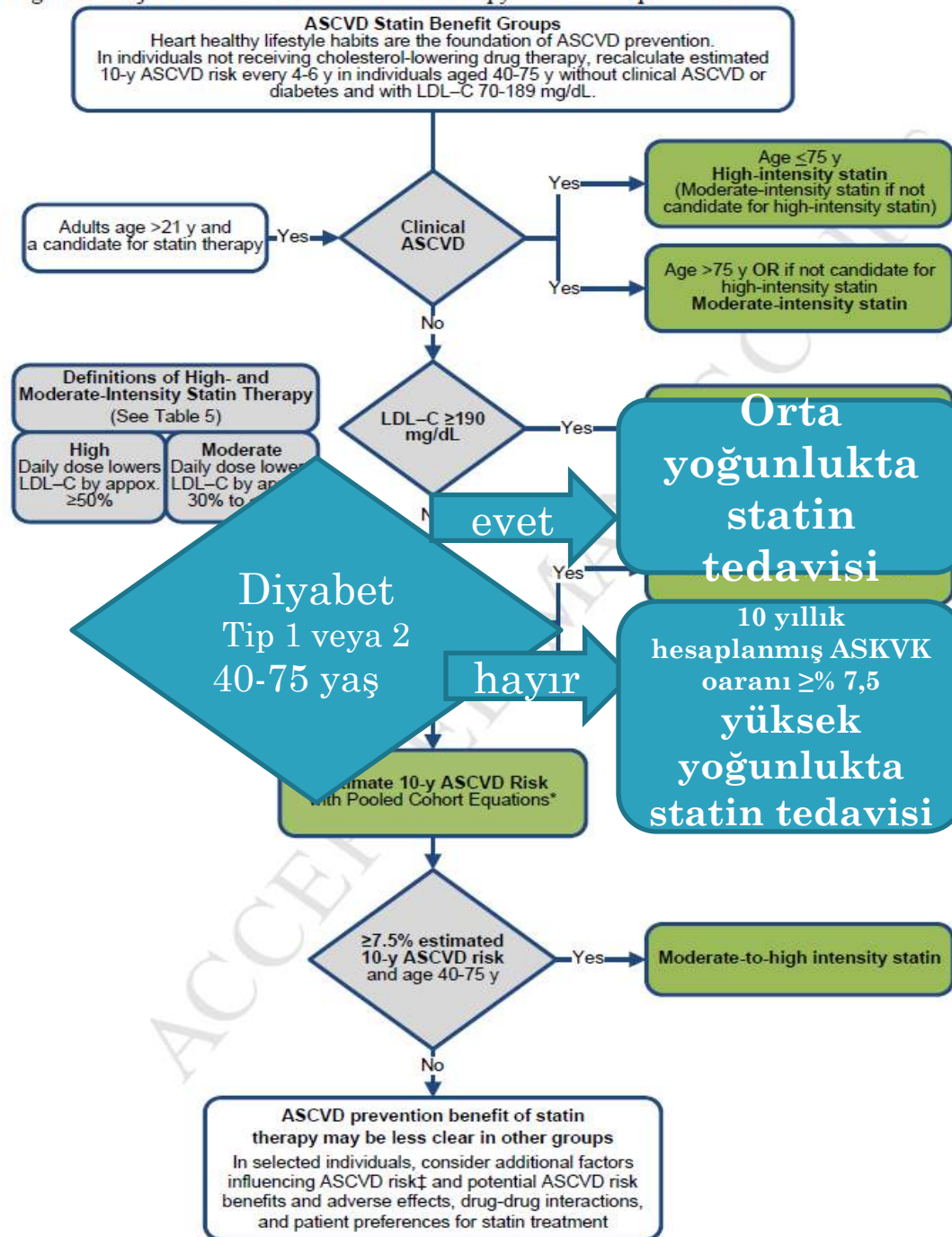
YAŞ	RİSK FAKTÖRLERİ	ÖNERİLEN STATİN DOZU *	MONİTARİZASYON
< 40	YOK KVH risk faktörü ** KVH***	YOK ORTA VEYA YÜKSEK YÜKSEK	Yıllık veya ilaç uyumunu test etmek için ihtiyaç duyuldukça
40-75	YOK KVH risk faktörü KVH	ORTA YÜKSEK YÜKSEK	ilaç uyumunu test etmek için ihtiyaç duyuldukça
> 75	YOK KVH risk faktörü KVH	ORTA ORTA VEYA YÜKSEK YÜKSEK	ilaç uyumunu test etmek için ihtiyaç duyuldukça

* Yaşam tarzı değişikliğine ek olarak

** LDL kol > 100 mg/ dl, kan basıncı yüksekliği, sigara, fazla kilolu veya obez

*** Daha öncesinde kardiyovasküler olay veya akut koroner sendrom

Figure 2. Major recommendations for statin therapy for ASCVD prevention



DYSLIPIDEMIA

THERAPEUTIC LIFESTYLE CHANGES (See Obesity)

LIPID PANEL: Assess CVD Risk

STATIN THERAPY

If TG > 500 mg/dL, fibrates, omega-3 ethyl esters, niacin

If statin-intolerant

Try alternate statin, lower statin dose or frequency, or add nonstatin LDL-C-lowering therapies

Repeat lipid panel; assess adequacy, tolerance of therapy

Intensify therapies to attain goals according to risk levels

RISK LEVELS	MODERATE	HIGH
	DM but no other major risk and/or age <40	DM + major CVD risk(s) (HTN, Fam Hx, low HDL-C, smoking) or CVD*
	DESIRABLE LEVELS	
LDL-C (mg/dL)	<100	<70
Non-HDL-C (mg/dL)	<130	<100
TG (mg/dL)	<150	<150
TC/HDL-C	<3.5	<3.0
Apo B (mg/dL)	<90	<80
LDL-P (nmol/L)	<1200	<1000

IF NOT AT DESIRABLE LEVELS:

Intensify TLC (weight loss, physical activity, dietary changes) and glycemic control; Consider additional therapy

TO LOWER LDL-C:
TO LOWER Non-HDL-C, TG:
TO LOWER Apo B, LDL-P:

Intensify statin, add ezetimibe &/or colesevelam &/or niacin
 Intensify statin &/or add OM3EE &/or fibrates &/or niacin
 Intensify statin &/or ezetimibe &/or colesevelam &/or niacin

Assess adequacy & tolerance of therapy with focused laboratory evaluations and patient follow-up

* EVEN MORE INTENSIVE THERAPY MIGHT BE WARRANTED



STATİN GÜVENLİĞİ

- 1) potansiyel ASKVH risk azalması faydaları
 - Orta- yoğunlukta statin tedavisi ile 10 yıllık ASKVK azalma %30
 - Yüksek yoğunlukta %45
- 2) potansiyel yan etkiler
 - DM gelişim
 - orta- yoğunlukta ;100 tedavi alan hastada yılda 0,1fazla vaka
 - Yüksek yoğunlukta 0,3
- ✖e Yeni DM vakası fatal veya nonfatal MI veya inme ile eş düşünülemez
- Statin ilişkili kas semptomları ; net değil



- Diabetik hastalarda statin ile LDL azaltılmasının faydaları kanıtlanmış olmakla birlikte hastaların % 35- 56' sında aterojenik dislipidemi paterni bu tedaviye rağmen kalır
- 20 çalışmanın metaanalizi bunun rezidual düşük HDL ile ilişkili olabileceğini göstermekte
- Halen yüksek TG seviyelerinin de buna katkısı olabilir



- Bu gözlemlere rağmen birçok çalışma TG düşürücü veya HDL yükseltici tedavilerin kardiyovasküler koruma etkilerini göstermemiştir.



- Hipertrigliseridemi (HTG)(TG \geq 150 mg/dl) de öncelikli öneri yaşam tarzı değişikliğini vurgulamak ve glisemik kontrolün optimizasyonu olacaktır.
- TG \geq 500 mg/dl; sekonder sebepler
medikal tedavi

Diabetes Care 2015; 38(Suppl.1) : s52



VAKA 4

- 32 yaş erkek
- Şeker ölçüm cihazı ile rastgele ölçümde KŞ 490 mg/ dl ölçmüş
- Birkaç aydır sık idrar çıkma tarifliyor.
- Özgeçmiş: dm : - ht: - hl: - ilaç: -
- Soygeçmiş: özellik yok
- SGG: özellik yok



FİZİK MUAYENE

TA: 120/ 80 boy:159 kilo:73 **BMI: 29**

BB: Tiroid grade Ia palpable, lap:-

SS: HİHTSEK. Solunum sesleri doğal Ral:-
Ronkus:-

KVS: Ritmik. Ek ses:- Üfürüm:-

Batın: Barsak ssleri doğal. Rebound:- defans:-
hassasiyet:- Kc dalak ele gelmiyor Kitle:-

Ekstremiteler: PTÖ-/- Nabızlar bilat alınıyor



LABORATUAR

AKŞ	270 mg/dL	<i>Total kol:</i>	244 mg/dL
TKŞ	430 mg/dL	<i>LDL kol:</i>	76 mg/dL
Krt	0,6 mg/dL	<i>HDL kol:</i>	25 mg/dL
AST	59 IU/L	<i>TG:</i>	970 mg/dL
ALT	123 IU/L		
LDH	209 U/L		
GGT	84 U/L	<i>Anti-GAD:</i>	-
HbA1C	%11,1	<i>MAU/krt:</i>	20 mg/g
TSH	1,1 uIU/mL		



- Hepatobilier USG:
- karaciğer TVU midklavikular hatta **172 mm** boyutta ölçülmüştür.
- Karaciğer parankiminde **grade II yağlanma** mevcuttur. Fokal lezyon ayırt edilmedi.
- Hepatik venler normal izlendi. Portal ven olağan izlendi. Safra kesesi konturu ve duvar kalınlığı normaldir. Safra kesesi komşuluğunda yağdan korunmuş 1 cm çaplı fokal alanlar izlendi. Koledok normal kalibrasyonda izlenmiştir. Pankreas; parankimi olağan izlenmiştir. Fokal lezyon ayırt edilmedi. Dalak 120 mm boyutta ölçülmüştür. Dalak parankimi homojendir.



SEKONDER SEBEPLER

Sekonder sebep	Artmış LDL	Artmış TG
DİYET	<ul style="list-style-type: none">•Sature veya trans yağlar•Kilo alımı•Anoreksi	<ul style="list-style-type: none">•Kilo alımı•Fazla rafine karbonhidrat•Fazla alkol tüketimi
İLAÇLAR	<ul style="list-style-type: none">•Diuretik•Siklosporin•GC•Amiadoron	<ul style="list-style-type: none">•Oral östrojen•GC,Anabolik steroidler•Safra asidi bağlayıcıları•Proteaz inhibitörleri•Retinoik asit•Sirolimus•Raloksifen, tamoksifen•β blokerler (karvedilol dışı)•Tiazid
HASTALIKLAR	<ul style="list-style-type: none">•Bilier obstruksiyon•Nefrotik sendrom	<ul style="list-style-type: none">•Nefrotik sendrom•KBY•Lipodistrofiler
METABOLİZMA BOZUKLUKLARI	<ul style="list-style-type: none">•Hipotiroidi•Obezite•Gebelik	<ul style="list-style-type: none">•<u>Kötü kontrollü DM</u>•Hipotiroidi•Obezite•Gebelik

TG YÜKSEKLİĞİ İÇİN İLAÇ DIŞI TEDAVİLER

- Obezlerde kilo kaybı
- Aerobik egzersiz
- Konsantre Şeker ve TG yükselten ilaçlardan kaçınılması
- Şeker regülasyonu



TEDAVİ PLANI

1. 3x 8ü lispro 12ü glargin



ÖNERİ

- Fenofibrat
- Statin
- Niacin
- Omega -3 yağ asisidi



FENOFİBRAT

- FIELD, 9795 diabetik hasta , statin almayan
- Fenofibrat ve plasebo kolu
- Fenofibrat MI veya KAH a bağlı ölüm riskinde 11% rölatif risk azalması
- Nonfatal MI 24% rölatif risk azalması (P = 0.010)



- ACCORD, 5518 T2DM hastası , simvastatin almakta
- fenofibrat 160 mg veya plasebo
- Major KVH riskinde azalma yok
- Yüksek TG ve düşük HDL grubunda fenofibrat grubunda % 17,3 ve plasebo olunda % 12, 4 azalma (istatistik anlamlılık yok)



- 6 çalışmanın metaanalizi (FIELD, ACCORD, Bezafibrate Infarction Prevention (BIP), Helsinki Heart Study (HHS), Lopid Coronary Angiography Trial (LOCAT), Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT))
- Yüksek TG ($> 200\text{mg/dL}$) ve düşük HDL grubunda ($< 40\text{ mg/dL}$)
- Rezidual risk için fibrat



NIASİN

- B vitamini kompleksi
- Yağ dokusundan yağ asidi çıkışını bloke ederek ve VLDL salınımını inhibe ederek etkili
- TG düşüşü ve HDL yüksekliği ile sonuçlanıyor



○ AIM-HIGH

○ HPS2-THRIVE

- 3414 simvastatin
- 3 yılda kardiovasküler olay

- 25,673 hasta
- Statine ek
- DM riskinde artış
- GI , kas iskelet sistemi, enfx ve kanama riski



- Yeni DM oluşumu
- 946 hiperlipidemik hasta
- simvastatin/ezetimibe (20/10 mg) veya simvastatin/ezetimibe +niasin,
- Yeni DM % 3.5 / % 2.6 (P = 0.06).



OMEGA-3 POLİUNSATURE YAĞ ASİTLERİ

- Yüksek doz ve uzun süre kullanım
nonfatal MI/akut koroner sendrom engellemek için



ESC/EAS

- Aterojenik dislipidemide statin fibrat kombinasyonu özellikle metabolik sendromu ve/veya diabeti olan hastalarda önerilebilir.



ADA

- Artmış TG , düşük HDL ve yüksek LDL olan hastalarda statinlere fenofibrat veya niasin eklenebilir
- Ancak yan etkilerin artmış riskine dikkat etmek gerekir



AACE

- Statin ve lipid düşürücü ajanların kullanımı seçilmiş hastalarda

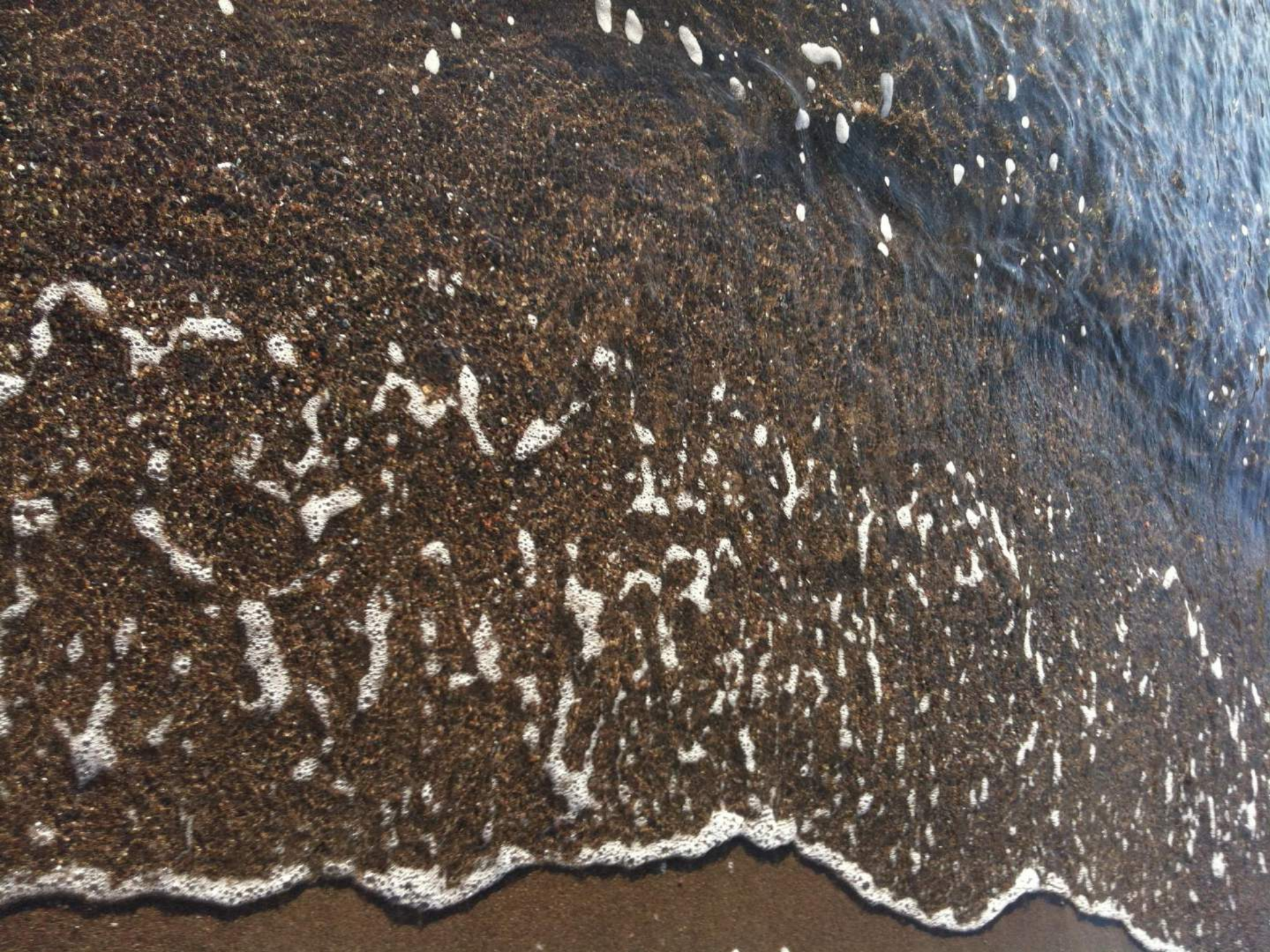


- ESC/EAS ve ADA
- Artmış TG için balık yağı



- Tedavi kararı verilmişse
- Hafif-orta Hiper TG ; statin
- TG \geq 500 mg/dl; fibrat ve veya balık yağı





VAKA 5

- 59 yaş , bayan
- DM tip 2 : + 7 yıldır metformin 2x1 gr gliklazid 30 1x2
- Kan şekeri takibi yapmamış
- göz dibi muayenesi: bakılmamış
- CABG: 2003 te ; stent+ 1 yıl önce metoprolol 50 monoket sitorel 3x1 pingel , ramipril-hcz 5mg
- hl: + rosuvastatin 40; düzensiz almış
- osteopeni CA 1X1
- ek ilaç: lanzedin



- Soygeçmiş : özellik yok
- SGG(+ bulgular) : özellik yok



FİZİK MUAYENE

TA 120/ 80 Boy:155 kilo: 67,5 **BMI: 28,5**

BB: Tiroid grade Ia palpable

SS: Operasyon skarı: + HİHTSEK. Solunum sesleri doğal Ral:-Ronkus:-

KVS: Ritmik. Ek ses:- Üfürüm:-

Batın: Barsak ssleri doğal. Rebound:- defans:- hassasiyet:- Kc dalak ele gelmiyor Kitle:-

Ekstremiteler: PTÖ-/- Nabızlar bilat alınıyor



LABORATUAR

AKŞ	136 mg/dL	Total kol:	266 mg/dL
TKŞ	216 mg/dL	LDL kol:	192 mg/dL
Krt	0,6 mg/dL	HDL kol:	42 mg/dL
ALT	17 IU/L	TG:	161 mg/dL
HbA1C	%9,9		
TSH	1,08 uIU/mL		
		MAU/KRT	13 mg/g



- Ekokardiografi: hafif AY/ MY



TEDAVİ PLANI

- Tedaviye glargin eklendi
- Rosuvastatin 40 mg düzenli alacak



<i>Total kol:</i>	206 mg/dL
<i>LDL kol:</i>	140 mg/dL
<i>HDL kol:</i>	39 mg/dL
<i>TG:</i>	134 mg/dL



KOLESTEROL ABSORBSİYON İNHİBİTÖRLERİ

- Niemann–Pick C1-like 1 protein(i.b da kolesterol alınımını sağlıyor) e bağlanarak LDL düşüşü



ENHANCE

- simvastatin ve ezetimibe
- LDL düşüşü var ancak KIMT belirgin azalma yok

SHARP

- simvastatin–ezetimibe,
- 9270 KBY li hasta (% 23 ü diyabetik)
- Major kardiyovasküler olaylarda azalma



- Maksimal tolere edilen statin dozuna rağmen LDL kolesterol düzeyinde belirgin düşüş sağlanamaz ise LDL –K düşürmek için kombinasyon tedavisinin kullanılmasına dair güçlü kanıt yoktur.
- Niasin, fibrat , ezetimib ve safra asidi bağlayıcılar ek LDL-K düşüşü sağlasa da kombinasyon tedavisinin KVH risk azalmasına statinin tek başına kullanılmasına ilave ek yarar getirdiğine dair kanıt yetersizdir.
- **Diabetes Care 2015; 38(Suppl.1) : s53**

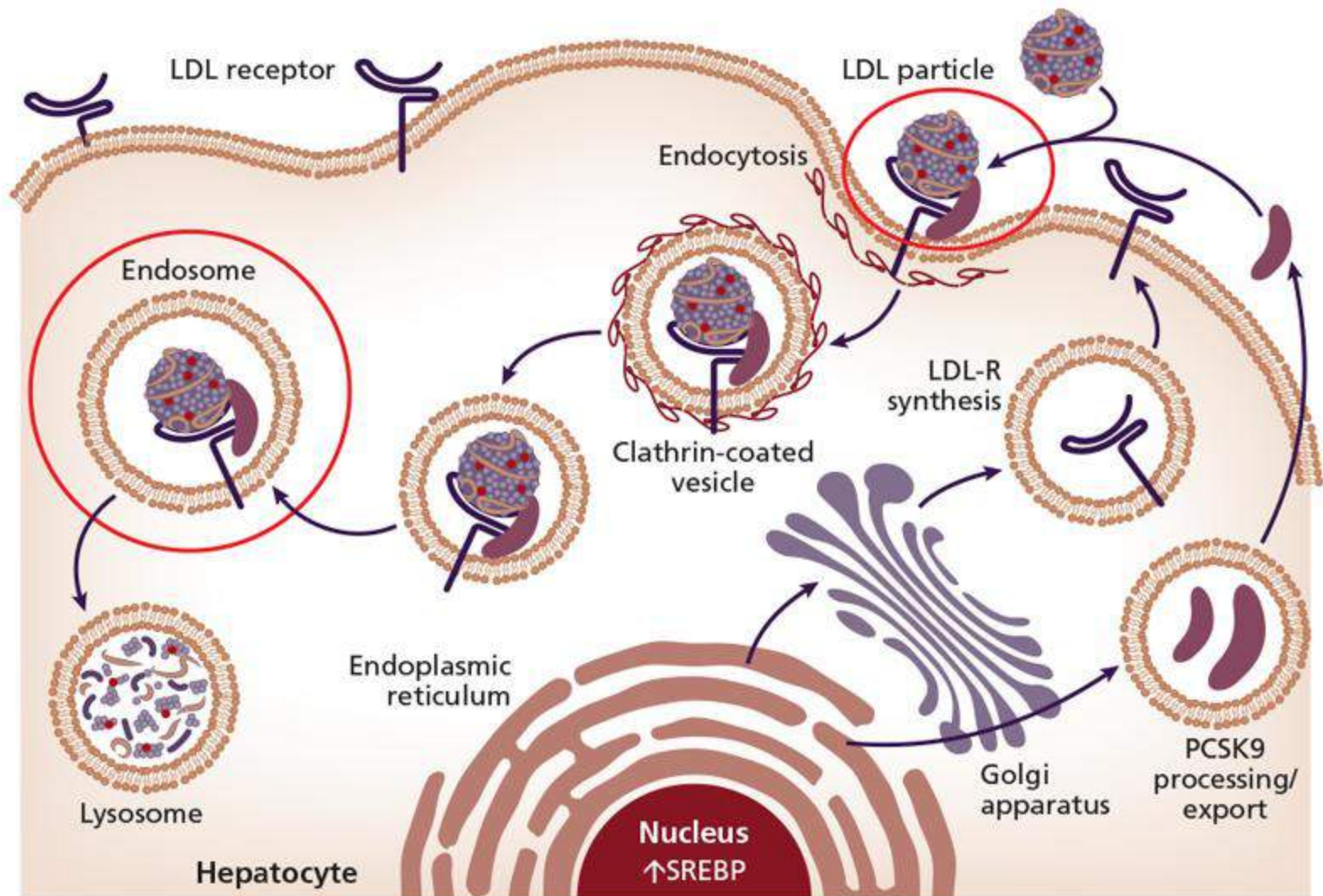


ANTI-PCSK-9 MONOKLONAL ANTIKOR TEDAVISI

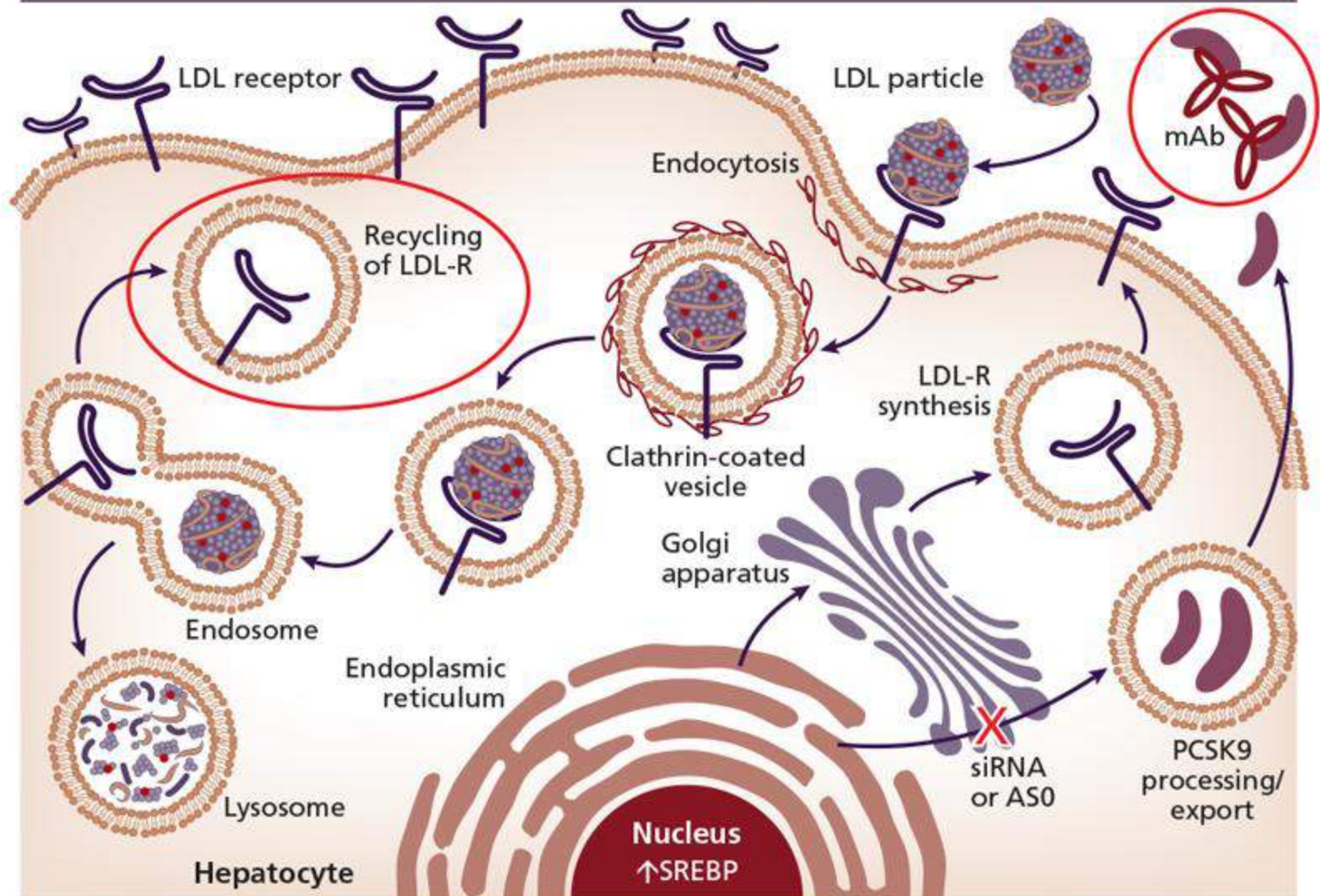
- PCSK9, LDL reseptörün hücresel yıkımını artırır



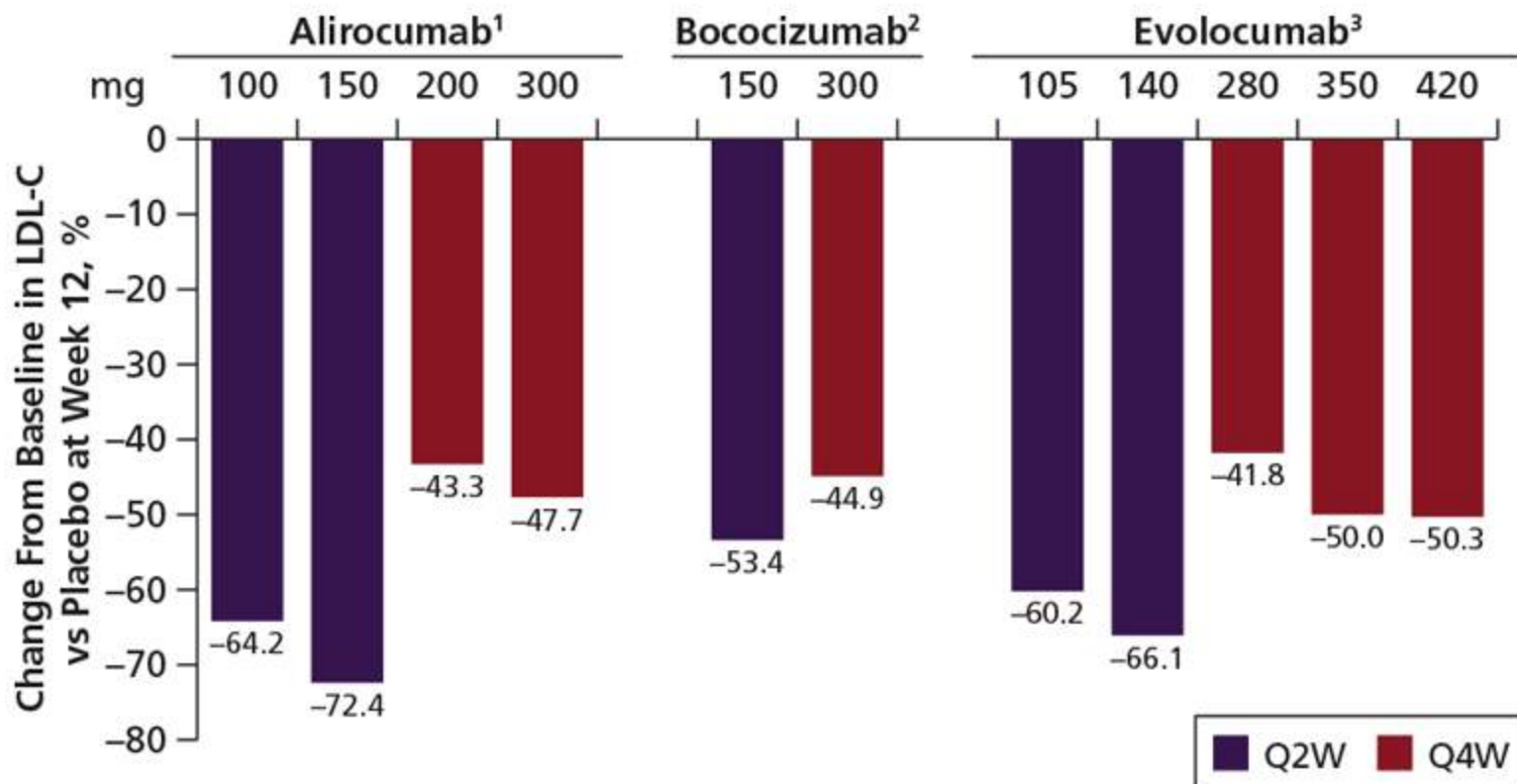
PCSK9-Mediated Degradation of LDL-R¹



PCSK9 Inhibition and LDL-R Recycling¹



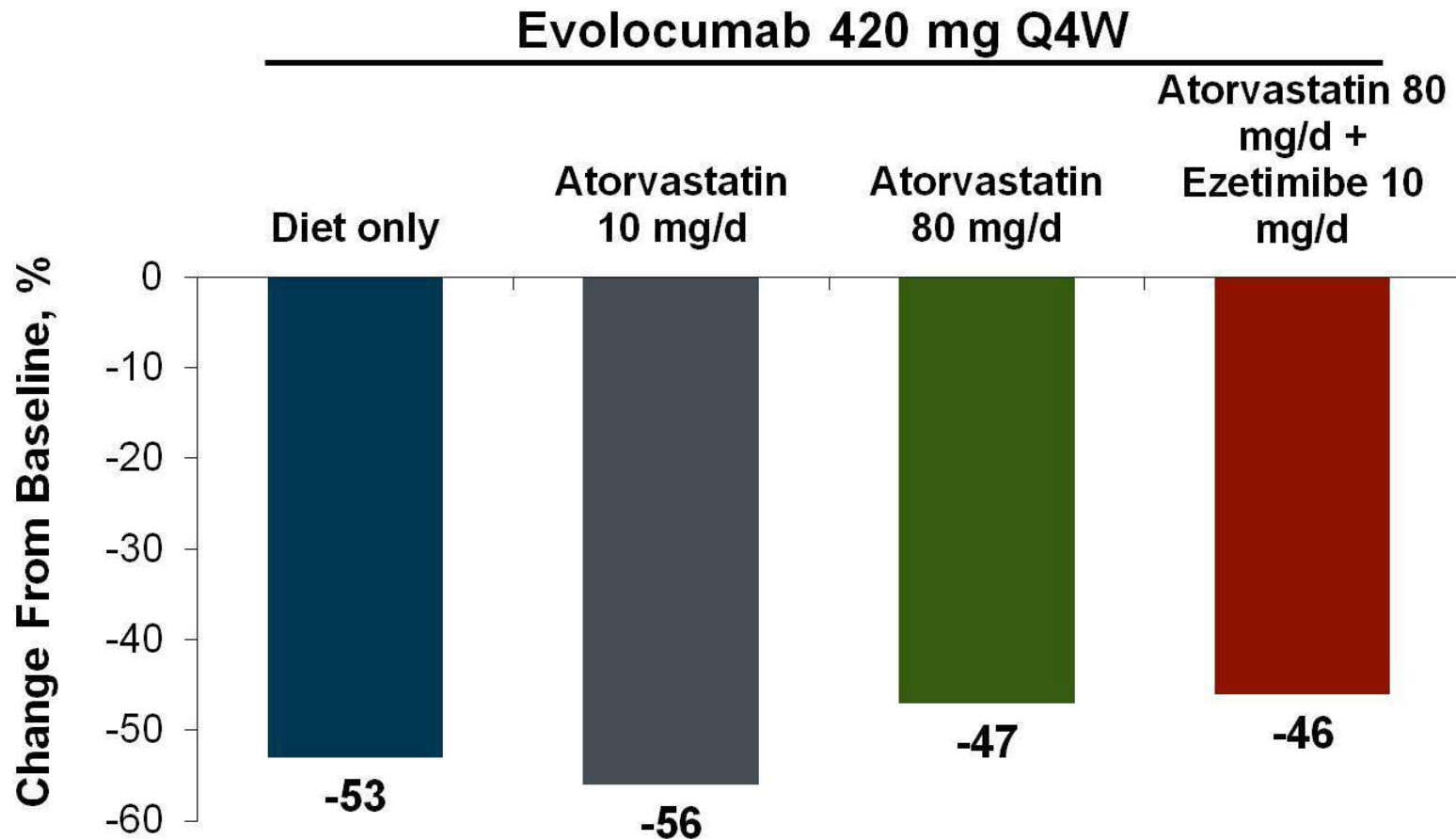
PCSK9 Inhibition in Patients With Hypercholesterolemia Receiving Statin Therapy



$P < .0001$ for each comparison.

DESCARTES

% Change in LDL-C From Baseline at Week 52 in Patients With Hypercholesterolemia



PCSK9 CV Outcomes Trials

- FOURIER^a

Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (Evolocumab)

- Estimated enrollment: 22,500 patients

- ODYSSEY Program^b

Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab

- Estimated enrollment: 18,000 patients

- SPIRE-1/SPIRE-2^{c,d}

The Evaluation Of Bococizumab In Reducing The Occurrence Of Major Cardiovascular Events In High Risk Subjects

- Estimated enrollment: 18,300 patients

a. ClinicalTrials.gov.^[14]

b. ClinicalTrials.gov.^[15]

c. ClinicalTrials.gov.^[16]

d. ClinicalTrials.gov.^[17]

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 16, 2015

VOL. 372 NO. 16

Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

Jennifer G. Robinson, M.D., M.P.H., Michel Farnier, M.D., Ph.D., Michel Krempf, M.D., Jean Bergeron, M.D.,
Gérald Luc, M.D., Maurizio Averna, M.D., Erik S. Stroes, M.D., Ph.D., Gisle Langslet, M.D.,

Freder
Christelle

RESULTS

At week 24, the difference between the alirocumab and placebo groups in the mean percentage change from baseline in calculated LDL cholesterol level was -62 percentage points ($P < 0.001$); the treatment effect remained consistent over a period of 78 weeks. The alirocumab group, as compared with the placebo group, had higher rates of injection-site reactions (5.9% vs. 4.2%), myalgia (5.4% vs. 2.9%), neurocognitive events (1.2% vs. 0.5%), and ophthalmologic events (2.9% vs. 1.9%). In a post hoc analysis, the rate of major adverse cardiovascular events (death from coronary heart disease, nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization) was lower with alirocumab than with placebo (1.7% vs. 3.3%; hazard ratio, 0.52; 95% confidence interval, 0.31 to 0.90; nominal $P = 0.02$).

CONCLUSIONS

Over a period of 78 weeks, alirocumab, when added to statin therapy at the maximum tolerated dose, significantly reduced LDL cholesterol levels. In a post hoc analysis, there was evidence of a reduction in the rate of cardiovascular events with alirocumab.

(Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals; ODYSSEY LONG TERM ClinicalTrials.gov number, NCT01507831.)

Lepor, M.D.,
in, M.D., Ph.D.,

KOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEİN(KETP) İNHİBİTÖRLERİ

- KETP inhibitörleri HDL den LDL ye kol geçişini engeller
- ILLUMINATE çalışması
- Torcetrapib (statine kombine)
- Hastaların % 12 2 si diyabetik
- Artmış mortaliteden dolayı erken sonlanım
- [REVEAL] (HPS3 TIMI 55) çalışması devam etmekte



- Ezetimib eklendi



LABORATUAR

<i>Total kol:</i>	178 mg/dL
<i>LDL kol:</i>	110 mg/dL
<i>HDL kol:</i>	39 mg/dL
<i>TG:</i>	136 mg/dL



LDL AFEREZİ

- KAH olan ve standart tedavi sonrası LDL-K 200 mg/dL den yüksek
- KAH olmayan tedavi sonrası sonrası LDL-K 300 mg/dL den yüksek (özellikle premature KAH, yüksek lipoprotein (a))





VAKA 6

- 48 YAŞ ,erkek
- Tip 2 DM: + İnsulin aspart 3X6 insulin glargin1X32
Metformin 2x1 gr
- CABG x3 yapılan, nisan 2012 de safen-RCA lezyonuna başarılı direk stent implantasyonu ve ekim 2012 de safen-cx lezyonuna PCI yapılan , 16.012015 tarihinde yapılan KAG'DA SAFEN RCA tıkalı saptanan hastanın son zamanlarda nefes darlığının artması üzerine DKY tanısı ile kardiyojoloji servisine interne edilmiş.
- 2 KEZ PLAZMAFEREZ YAPILMIŞ TG YÜKSEKLİĞİ İÇİN
- GEÇİRİLMİŞ PANKRETİT YOK
- Rabdomyoliz öyküsü+
- İlaçlar: Fenofibrat 267 2x1
- Atorvastatin 40 1x1
- Niasin 500 1x1
- ARLEC VASTERAL MONOKET ASA DELİX 2.5 PLUS



18. 7. 14

AKŞ	170 mg/dL	<i>Total kol:</i>	422 mg/dL
TKŞ	138 mg/dL	<i>LDL kol:</i>	232 mg/dL
Krt	0,75 mg/dL	<i>HDL kol:</i>	25 mg/dL
AST		<i>TG:</i>	850 mg/dL
ALT	36 IU/L		
LDH	209 U/L		
GGT	84 U/L		
HbA1C	%10,7		
TSH	1,6 uIU/mL		



16. 12 . 14

<i>Total kol:</i>	478 mg/dL
<i>LDL kol:</i>	218 mg/dL
<i>HDL kol:</i>	34 mg/dL
<i>TG:</i>	1162 mg/dL



17. 1 . 15

AKŞ		Total kol:	349 mg/dL
TKŞ	317 mg/dL	LDL kol:	209 mg/dL
Krt	0,6 mg/dL	HDL kol:	29 mg/dL
ALT	17 IU/L	TG:	712 mg/dL
HbA1C	%9,9		
TSH	1,08 uIU/mL		



- Hastaya rosuvastain 40 mg ve fenofibrat başlanmış.



12.2. 15

<i>Total kol:</i>	85 mg/dL
<i>LDL kol:</i>	24 mg/dL
<i>HDL kol:</i>	22 mg/dL
<i>TG:</i>	196 mg/dL





VAKA 7

- 40 y, bayan, evli, 3 çocuk
- **Şikayet:** Kollarda ve bacaklarda kabarık döküntüler
- **Hikaye:** 15 gün öncesinde fark ettiği kolların dış yüzü ve bacakların ön yüzünde kabarık turuncukırmızı renkli deriden kabarık döküntüler olması nedeniyle dermatoloji polikliniğine başvuran hastanın yapılan tetkiklerinde TG: 5670 T. Kol: 705 saptanması üzerine endokrinoloji polikliniğine başvurdu.



- **Sistemlerin sorgulanması**
- kolların dış yüzü ve bacakların ön yüzünde kabarık turuncu- kırmızı renkli deriden kabarık döküntüler
- Göğüs ağrısı:
- **Özgeçmiş:** Özellik yok
- **Soygeçmiş:** Hala tip 2 DM
 - Abi MI öyküsü
 - Anne dislipidemi



○ **FM:** TA: 120/80 N: 88/dk

Genel durumu iyi, bilinç açık ,koopere

Kolların ve bacakların ekstansör yüzlerinde , sırtta yaygın papuler turuncu- kırmızı renkli tuberöz ksantomlar

Ksentolesma:-

BB: Tiroid grade Ia palpable, lap:-

SS: HİHTSEK. Solunum sesleri doğal Ral:-Ronkus:-

KVS: Ritmik. Ek ses:- Üfürüm:-

Batın: Barsak ssleri doğal. Rebound:- defans:-
hassasiyet:- Kc dalak ele gelmiyor Kitle:-

Ekstremiteler: PTÖ-/- Nabızlar bilat alınıyor







LABORATUAR BULGULARI

AKŞ	503 mg/dL	<i>Total kol:</i>	1554 mg/dL
TKŞ	138 mg/dL	<i>LDL kol:</i>	
Krt	0,2 mg/dL	<i>HDL kol:</i>	164 mg/dL
AST	80 IU/L	<i>TG:</i>	10370 mg/dL
ALT	74 IU/L		
LDH	209 U/L		
GGT	84 U/L		
HbA1C	%10,7		
TSH	0,6 uIU/mL		



LABORATUAR BULGULARI

- **TİT:** Ph:5.5 Dansite:1030 glu: 1000 mg /dl prt: 30 mg /dl
keton :++ HS: 3 eritrosit, 6 lökosit
- **TİT:** 4 / **LÖK,** **GLU:-** **KET:-**
- **İK:**üreme yok



- AKG: pH : 7.35 pO₂: 79 pCo₂: 29 HCO₃: 16.7
sat: 95
- EKG: NSR **D1 ,avL t negatifliđi**
- PA ac grf: her iki sinüs açık aktif infiltrasyon yok
- 24 satlik idrarda MAÜ:4 mg/gün
- Krt klr: 152 ml/dk



○ **Batın USG:** Grade I hepatosteatoz

○ **Tiroid USG:**

R: 29x18x53

L: 28x15x55

bilat gland parankim ekojeniteis homojen

sol lob orta pst da düzgün sınırlı ince hipoekoik
halolu 10.5x 6 mm heterojen mikst nodül

Patolojik lap:-

○ **Tiroid İİAB:** Yetersiz materyal



TEDAVİ

- İnsülin infüzyonu, hidrasyon
- Diyet
- İntensif insülin tedavisi
- Lipid aferezi
- Fenofibrat
- Metformin
- ASA
- 22 4.06 tarihinden sonra (14 gün): gece tek doz glargin insülin , metformin 2x1, Pioglitazon 1x1
- 25 4.06 tarihinden sonra (17 gün): insülin stop



	T.kol	TG	HDL	LDL	AST	ALT
6.4.06	1554	10370	164		80	74
10.4.06	555	1257	43		25	15
17.4.06	214	357	37	106	17	17
24.4.06	250	393	44	127	24	10
28.4.06	264	467	49	122		
8.5.06	243	564	39	91	12	10



- Kardiyoloji kons: KAG
- Göz kons: Diyabetik retinopati yok, ek patoloji yok
- KVC kons: AVF açısından değerlendirildi



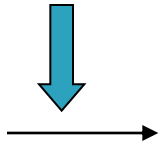


"Your blood pressure is fine. But you're a little high in cholesterol."



LİPOTOKSİSİTE VE DM

- DM te obezite prevalansı yüksek
- Obezlerde artmış FFA seviyeleri

FFA  hiperglisemi

- İnsülinin ilişkili olduğu yolları etkiler:
 1. Kas glukoz alınımı
 2. Hepatik glukoz output
 3. İnsülin sekresyonunun inhibisyonu



KANITLAR

- İnsanda lipid infüzyonu
 - ✿ Kas glukoz kullanımını azaltmış
 - ✿ Hepatik glukoz output artmış
 - ❖ derece ve süreye bağlı (2 saatten fazla)
 - ✿ FFA kendisi ve birlikteliğindeki hiperglisemi insülin sekresyonunu artırır
 - ✿ Ratlarda uzun süreli palmitik asit yalnızca yüksek glukoz varlığında islet hücrelerinde insülin gen ekspresyonunu baskılıyor
 - ➔ kas ve kc üzerindeki FFA etkisi özellikle bozulmuş β hücre fxn varlığında önemli

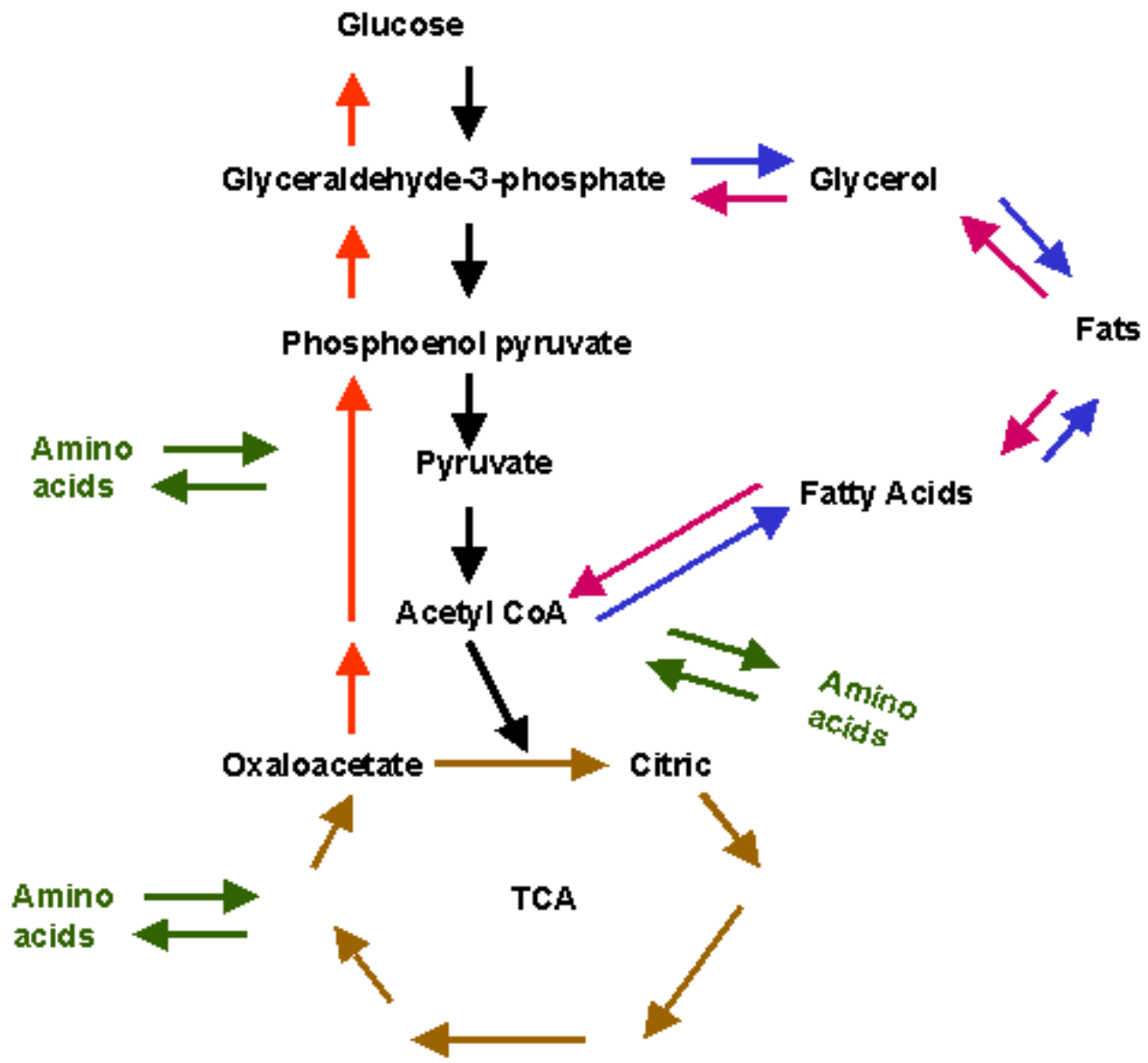


MEKANİZMA

1. [Randle cycle]

Artmış yağ metabolizması glukoz oksidasyonunu azaltır
(hücreyi aşırı enerji kullanımından korumak için)





KLİNİK

- Tip 2 DM te lipotoksisite ve glukotoksisite insülin salınım ve etkisindeki defektler için birlikte etkendirler
- Aşırı glukoz ve yağ asidi fazlalığı tip 2 DM progresyonunu akselere edebilir



TEŐEKKÜRLER

