

REMNANT KOLESTEROL TEDAVİ EDİLMELİ Mİ?

DR. G. GONCA ÖRÜK

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

- Son 25 yıldaki gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalıklar (KVH) en önemli ölüm nedeni.
- Avrupa'da tüm ölümlerin % 50'den KVH sorumlu.
- Tedavi tutarı 192 milyar euro/yıl

European Cardiovascular Disease Statistics. 2008. <http://www.heartstats.org/> (2-11-2010).

- Obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 diyabetin artışı ile birlikte bu rakamların daha da artması beklenmekte.

Mevcut tedaviler

- Yaşam tarzı değişikliği
- Statin ile low-density-lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinin düşürülmesi,
- Kan basıncının azaltılması
- Trombotik olayların önlenmesi

Yaşam tarzı değişikliği

Statin ile low-density-lipoprotein
kolesterol (LDL-K) düzeylerinin
düşürülmesi,

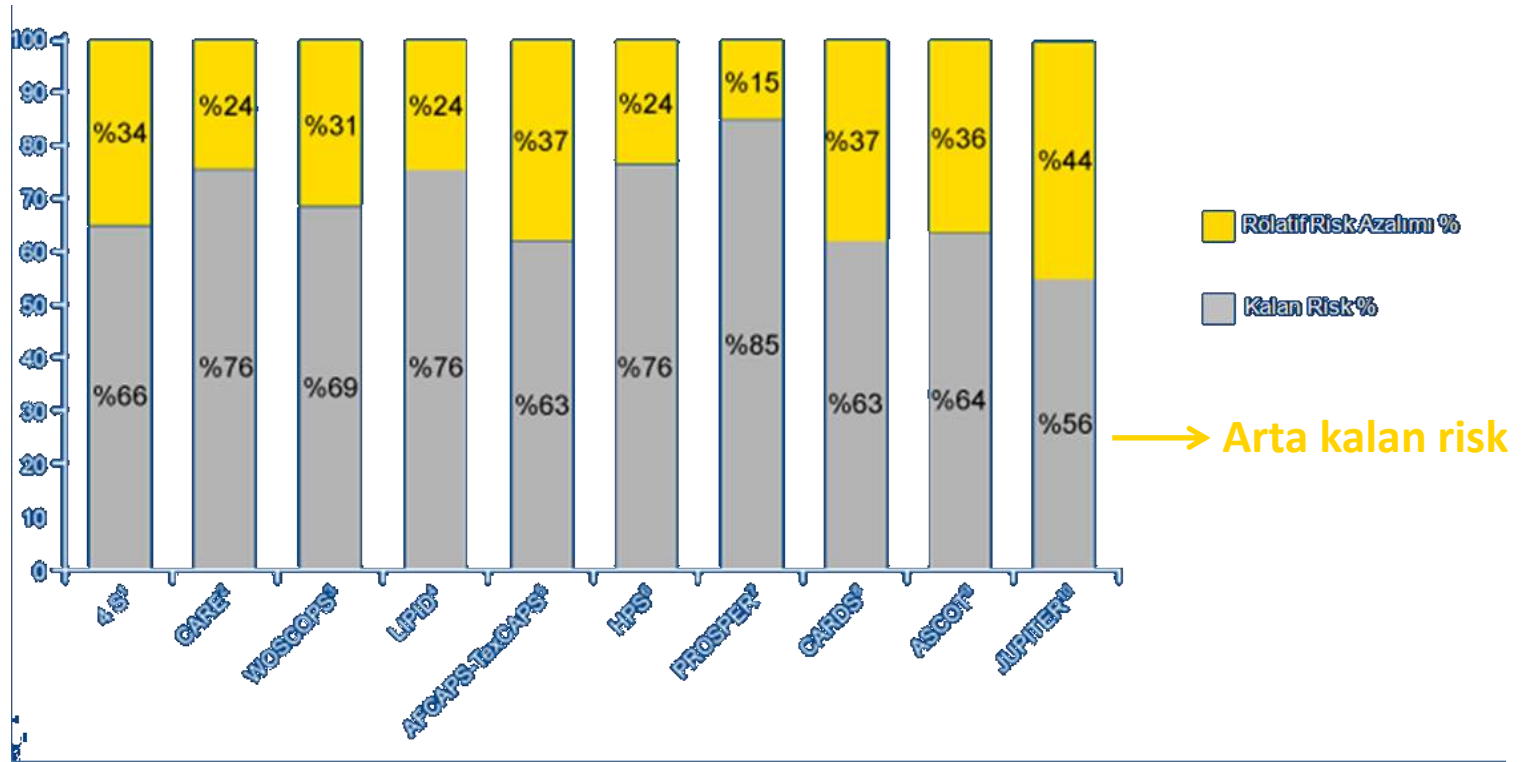
**KVH risk yüksek hastalarda
(SCORE % 5, Framingham % 20)
risk azalmamaktadır**

Kan basıncının azaltılması

Trombotik olayların önlenmesi

Statinlerin KVH Üzerindeki Etkinliği

Kardiyovasküler olay geçirme riski statinlerle %15-44 oranında azaltılabilirken, geride %56-85 oranında rezidüel risk kalmaktadır



1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lancet 1994; 344: 1383-1389
2. Sacks F. M, et al. N Engl J Med. 1996;335:1001-1009.
3. Shepherd J, et al. N Engl J Med. 1995;333:1301-1307.
4. LIPID Study Group. N Engl J Med. 1998;339:1349-1357.
5. Downs J. R, et al. JAMA. 1998;279:1615-1622.

6. HPS Study Collaborative Group. Lancet. 2002;360:7-22.
7. Shepherd J, et al. Lancet. 2002;360:1623-1630.
8. Colhoun H. M, et al. Lancet. 2004;364:685-696.
9. Sever P. S, et al. Lancet. 2003;361:1149-1158.
10. Ridker P. M et al. N Engl J Med. 2008; 359:2195-2207.

- Akut koroner sendrom (AKS) geçiren bireyler rekürren olaylar için risk altındadır
- % 10 ilk 6–12 ay içerisinde
- % 20–30 ilk 2 yıl içerisinde ortaya çıkar.

- Wiviott SD, Braunwald E, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357: 2001–2015.
- Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur Heart J* 2006;27:2323–2329.



Statinler ile
LDL kolesterol
düşmekte

Rezidüel risk
devam
etmekte

REZİDÜEL
RİSK

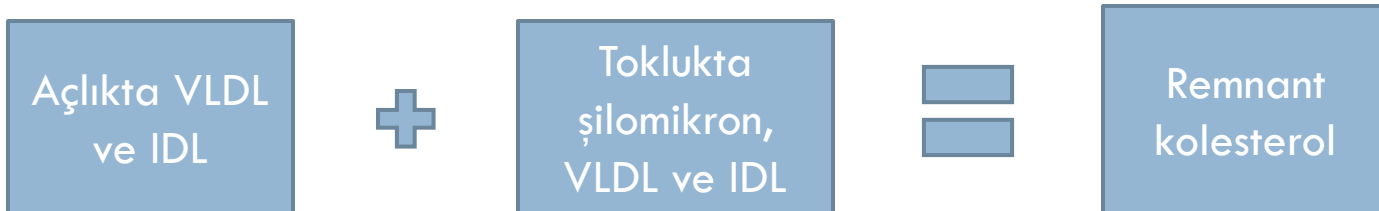
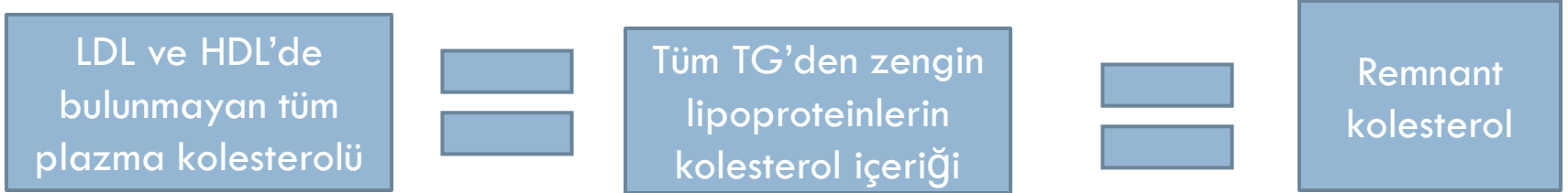
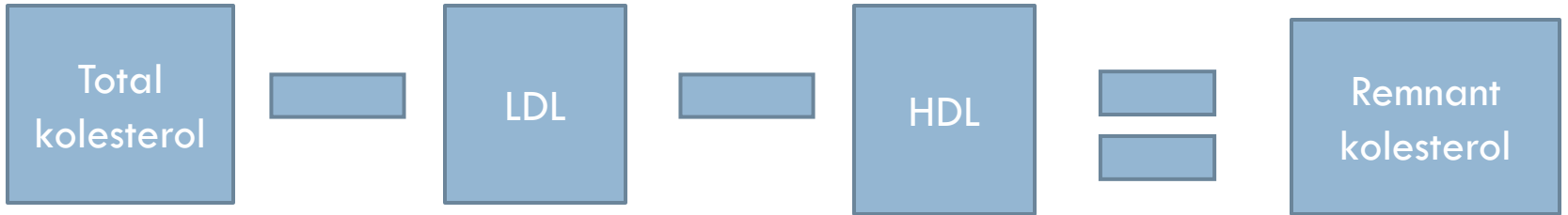


REMNANT
KOLESTEROL



Remnant kolesterol (RK) nedir?

- Trigliseritten zengin lipoproteinlerin (TZL):
 - toklukta şilomikron remnantları, VLDL, ve IDL
 - açlıkta VLDL ve IDL kolesterol içeriği remnant kolesterol olarak adlandırılır.



Lipoproteinler

- Lipoproteinler doku ve organlar arasında suda- çözünmeyen trigliserit ve kolesterol taşınmasından sorumludur.
- Merkezde hidrofobik kolesterol esterleri ve trigliserit mevcuttur, hidrofilik tek tabaka şeklinde fosfolipid, serbest kolesterol, ve apolipoproteinler ile çevrelenmiştir.
- İçerdikleri trigliserit ve kolesterol miktarına ve yüzeylerindeki farklı apolipoproteinlere göre farklı dansitelerde lipoprotein sınıfları mevcuttur.

(Havel & Kane, 2001)

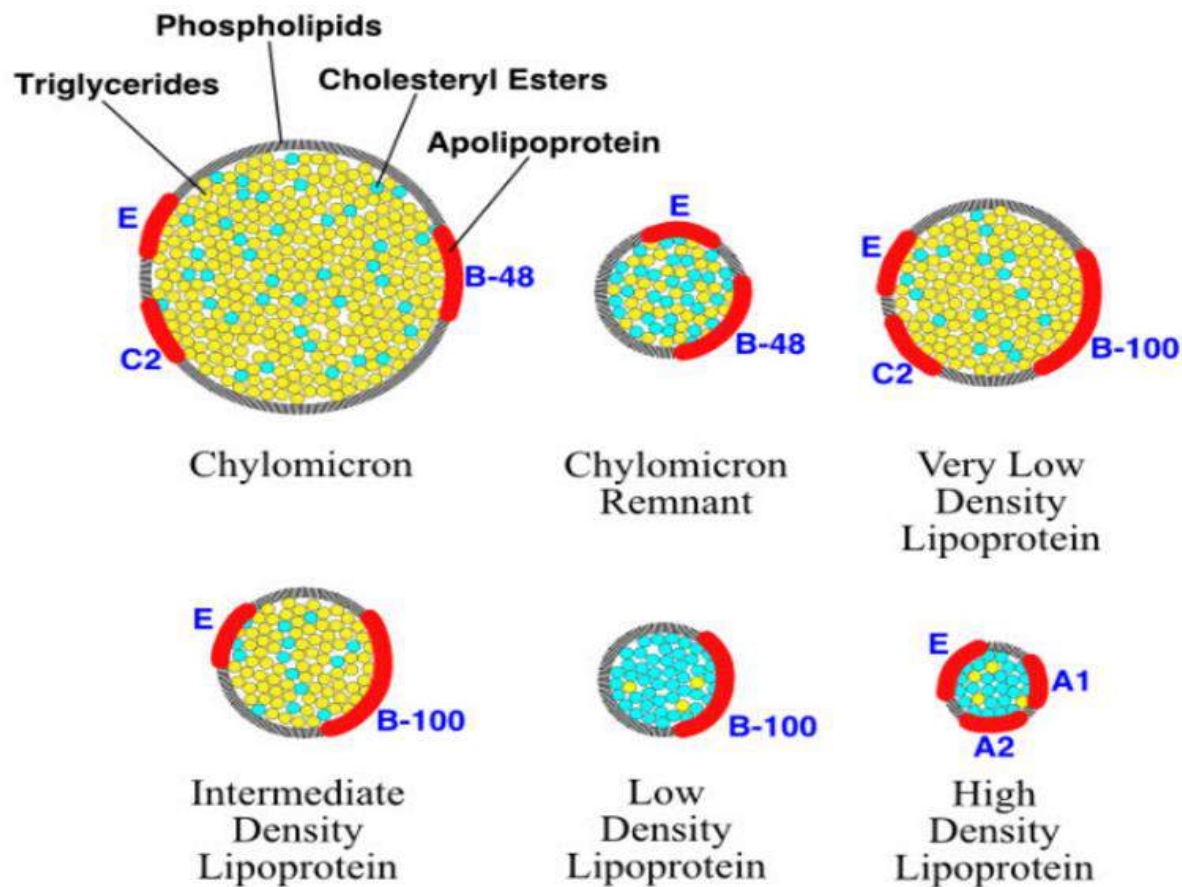


Figure 2.1: Approximate relative sizes and compositions of the six major classes of lipoproteins. The specific apolipoprotein components of each lipoprotein are also indicated.

Düşük dansite (hem TG hem kolesterolden zengin)

- Şilomikronlar,
- Şilomikron remnantları,
- VLDL,
- IDL

Yüksek dansite (daha çok kolesterol)

- LDL,
- Lipoprotein(a),
- HDL

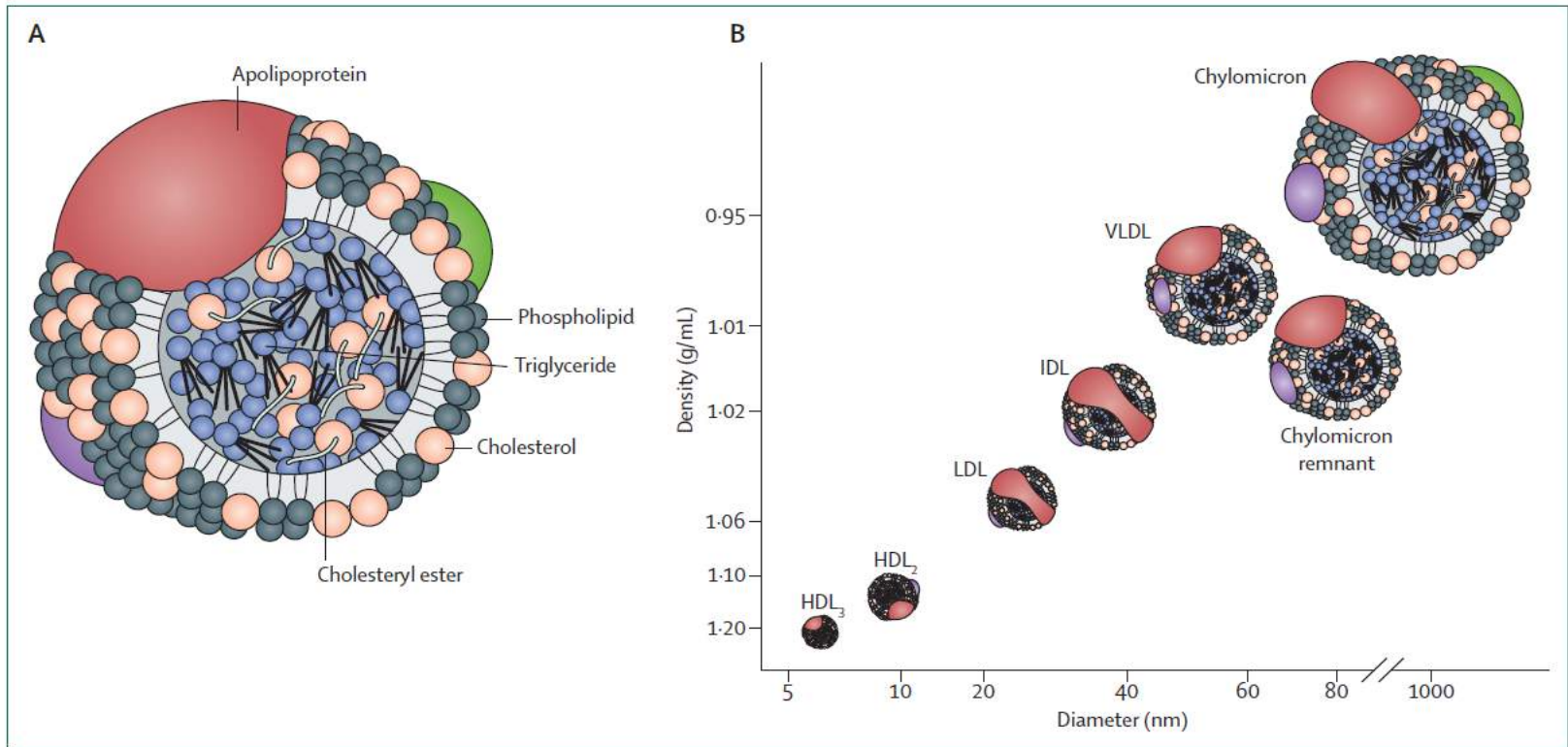


Figure 1: The structural components of lipoproteins (A) and their relation to diameter and density (B)
 Adopted from Genest J, Libby P. Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, ninth edition. Elsevier 2012, pp: 975-95. IDL=intermediate-density lipoprotein.

Lipoprotein sentezi

Endojen yolak

KC'de triaçilgliserol ve kolesterol esterleri ApoB100 ile birlikte VLDL partiküllerini oluşturur
KC''de depolanan lipidler açlıkta perifer VLDL vasıtası ile taşınır..
VLDL LPL ile hidrolize uğradığında VLDL remnantları ve IDL oluşur.
Hepatik lipaz ile hidrolize uğradıklarında LDL ortaya çıkar

Ekzojen yolak

- Şilomikronlar (ŞM) enterositler tarafından üretilir ve plazmada trigliserit lipolizi yolu ile şilomikron remnantlarına dönüşür
- Barsaklardan emilen lipidler perifer dokulara postprandiyal fazda ŞM partikülleri ile taşınır.

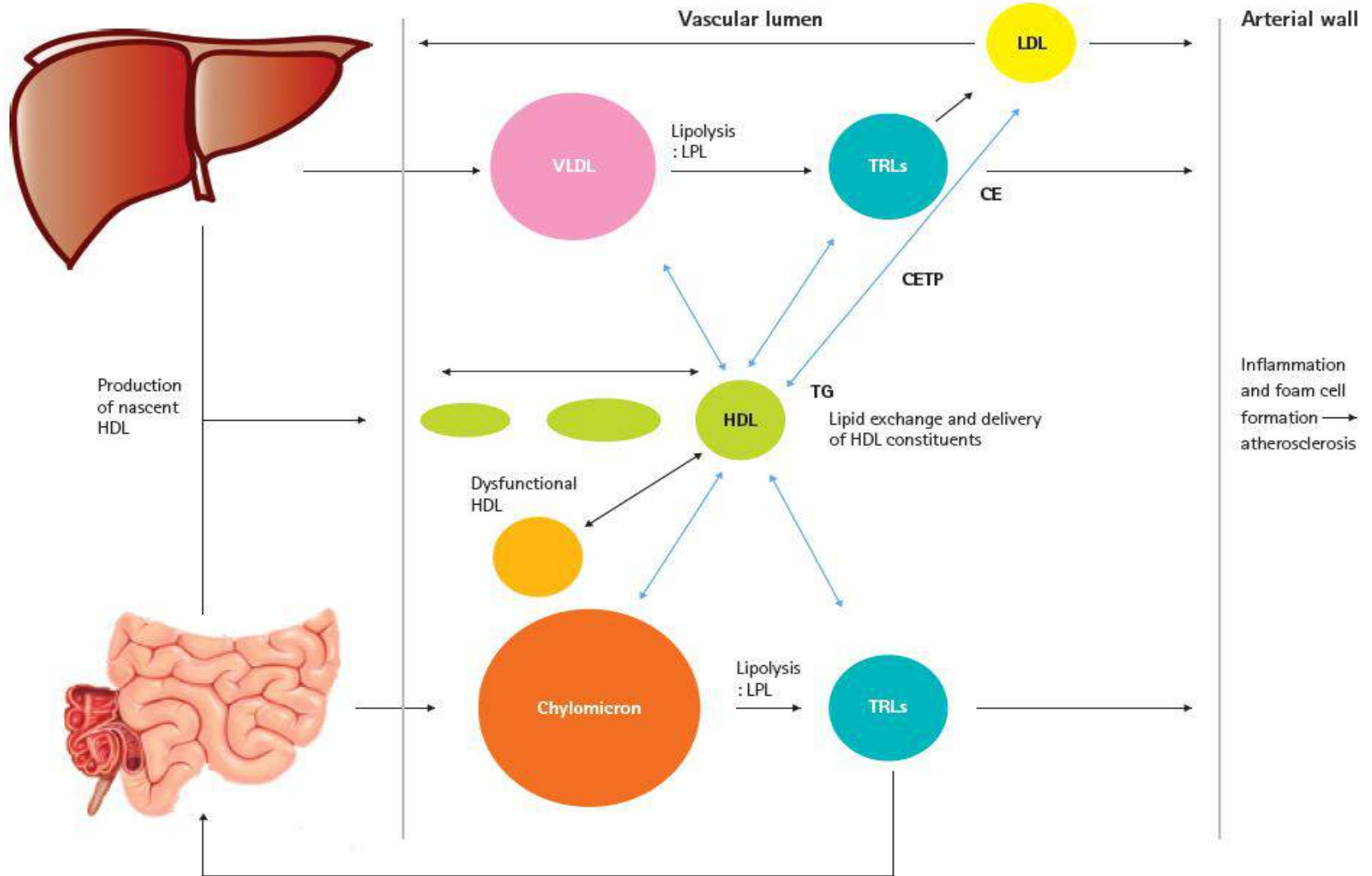
Şilomikron

Apo
B48

VLDL

Apo
B100

Yüksek TG konsantrasyonları kolesterolden zengin remnantlar için bir göstergedir



Serum TG seviyeleri yemekten 3-4 saat sonra pik yapmakta, 6-8 saat sonra başlangıç seviyelerine yavaş yavaş dönmekte

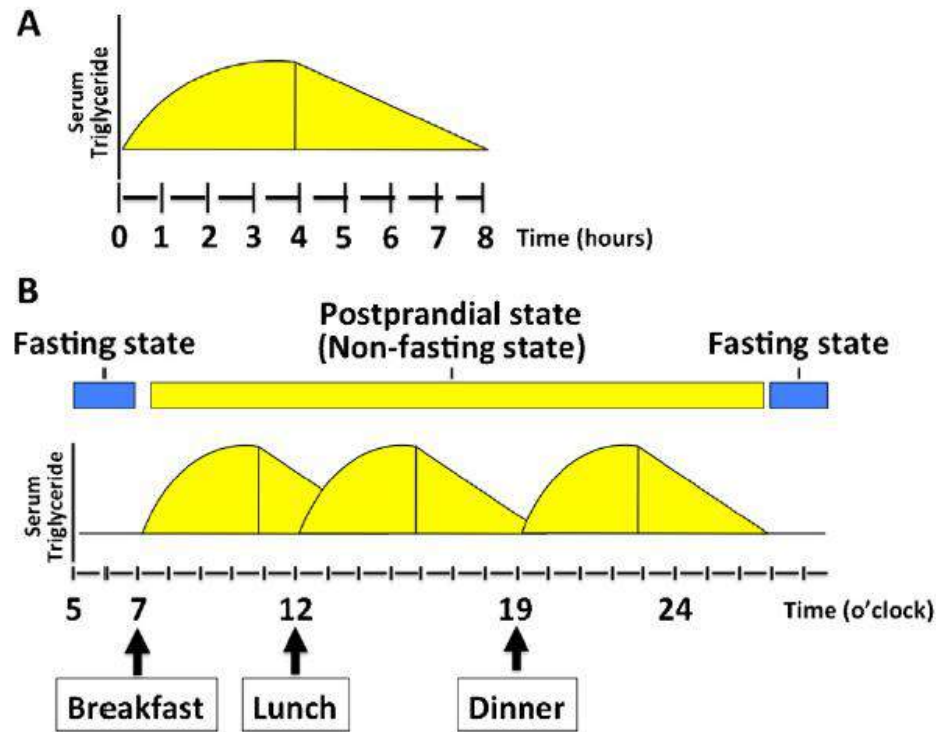


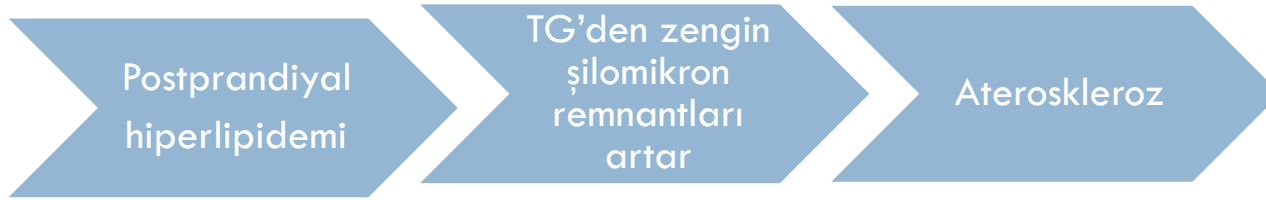
Fig. 1. Serum TG levels after the meal. (A) Serum TG levels reach a peak at 3–4 h after the meal and slowly return to initial levels at 6–8 h after the meal. (B) Most of the day is a nonfasting state (in other words a postprandial state) in people who eat at least three meals a day.

GEORGE LYMAN DUFF MEMORIAL LECTURE

Atherogenesis: A Postprandial Phenomenon

DONALD B. ZILVERSMIT, PH.D.

SUMMARY The hypothesis that plasma chylomicrons in persons who ingest a cholesterol-rich diet are atherogenic is evaluated. Evidence is presented that in humans, and experimental animals, chylomicron remnants as well as low-density lipoproteins are taken up by arterial cells. In persons who do not have familial hyperlipoproteinemia, atherogenesis may occur during the postprandial period. Research directions that may contribute to the evaluation of chylomicron remnants as a risk factor for atherogenesis are discussed. Lipoprotein studies after administration of a test meal containing fat and cholesterol are urgently needed.



Zilvermit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473–85.

Artan tokluk TG düzeyleri ile remnant kolesterol düzeyi artmaktadır.

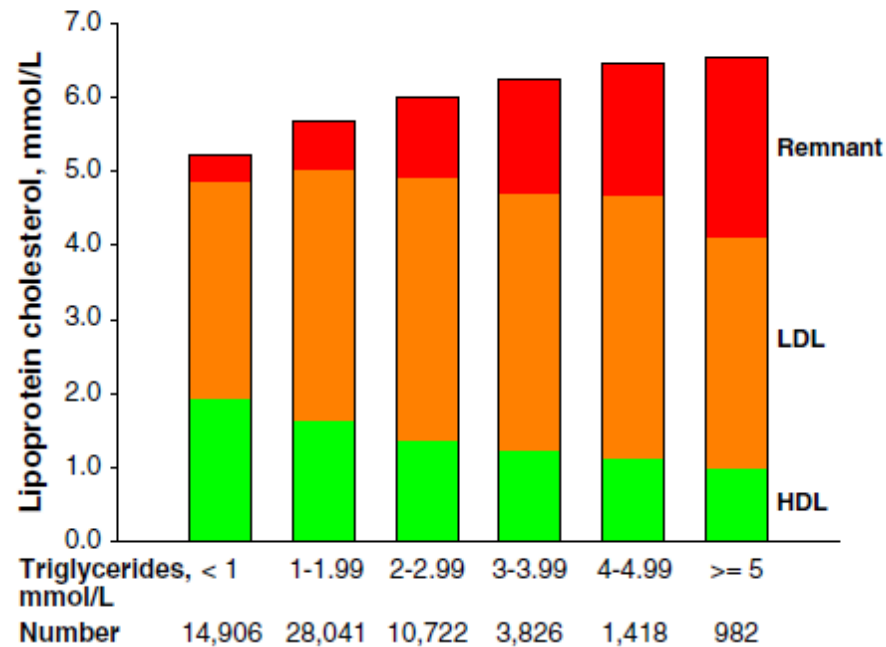


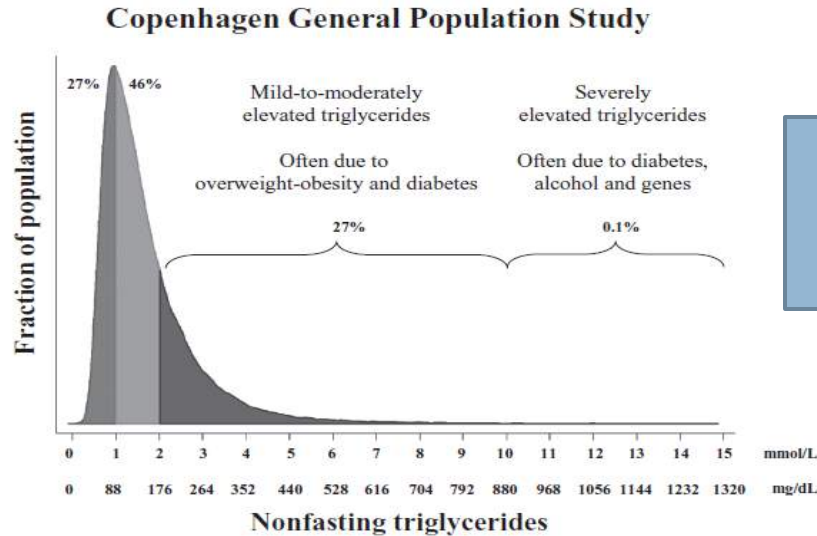
Fig. 1. Lipoprotein cholesterol as a function of increasing levels of nonfasting triglycerides. Data are from the Copenhagen General Population Study. $R^2 = 0.96$ for the correlation of remnant cholesterol levels with triglyceride levels. HDL = high-density lipoprotein, LDL = low-density lipoprotein. Modified from Varbo et al. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427–436.

- Yüksek TG düzeyleri olan hastalarda ortaya çıkan TRL'in kolesterol içeriği veya remnant kolesterol aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi tahmin etmede güçlü ve bağımsız bir belirleyicidir.

Varbo A, Pharmacol and Therap 2014



Yüksek TG düzeyleri ile ASKH ve pankreatit riski artar



Hafif-orta TG yüksek 176-880 mg/dl
Ciddi yüksek TG > 880 mg/dl

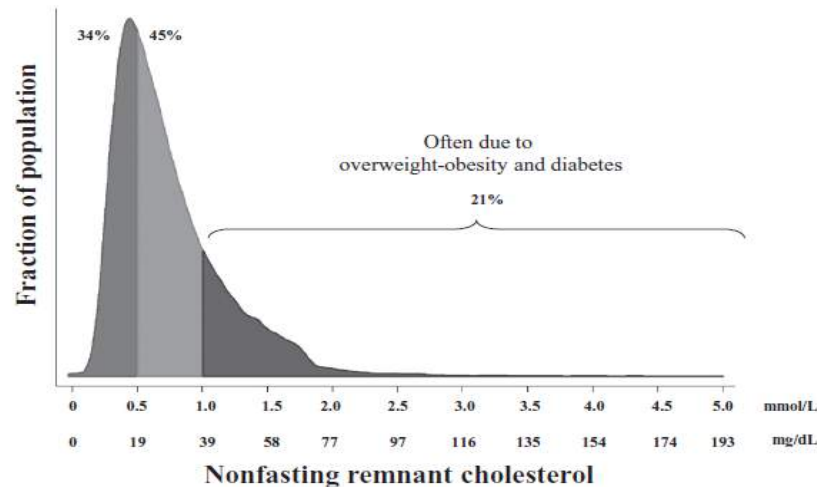


Figure 2. Distribution of nonfasting plasma triglycerides and remnant cholesterol in the general population. Distributions are from 84 177 individuals from the Copenhagen General Population Study.

- Erişkinlerde genel populasnyonda % 27'de TG > 176 mg/dl, %21'de remnant kolesterol > 39 mg/dl ölçölmüştür.
- Toklukta bakılmış TG düzeyleri 580 mg/dl olan vakalarla 70 mg/dl olan bireyler karşılaştırıldığında miyokard enfarktüs riski 5.1 kat, İKH riski 3.2 kat, iskemik inme riski 3.2 kat, tüm-nedenlere bağlı mortalite 2.2 kat yüksek bulunmuştur.

Nordestgaard BG, *Circ Res.* 2016;118:547-563.

- Bazı prospektif çalışmalarda toklukta bakılmış olan serum TG düzeylerinin KAH insidansını tahmin ettirebileceği gösterilmiştir.
- Eberly ve ark. tokluk hipertrigliseritemi (> 200 mg/dL) değerlerinin açlıktan yüksek olduğunu, açlık ve tokluk TG düzeylerinin nonfatal ve fatal KAH'ta benzer şekilde belirleyici olduğunu gösterdiler.
- Risk sınıflamasında tokluk lipid profilinin açlığa göre daha yararlı olabileceği ortaya kondu.

Stensvold I, Tverdal A, Urdal P, Graff-Iversen S. Non-fasting serum triglyceride concentration and mortality from coronary heart disease and any cause in middle aged Norwegian women. *BMJ* 1993;307:1318–22.

Eberly LE, Stamler J, Neaton JD. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1077–83.

Tanaka A, Tomie N, Nakano T, Nakajima K, Yui K, Tamura M, Numano F. Measurement of postprandial remnant-like particles (RLPs) following a fatloading test. *Clin Chim Acta* 1998;275:43–52.

- Diyabetli hastalarda, remnant lipoprotein kolesterol düzeyleri sabahdan birkaç saat öncesi hariç gün boyunca yüksek seyretmektedir. Bu nedenle diyabetli hastalarda koroner riski değerlendirilmede tokluk lipid profili gerekli olacaktır.
- Yağ yüklemesi sonrası TG, remnant lipoprotein kolesterol, remnant lipoprotein TG düzeylerinin insülin direnci olan diyabetli hastalarda direnç olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterildi.
- Kim ve ark. remnant lipoproteinlerin postprandiyal toplanmasının insülin rezistan, postmenopausal kadınlarda daha fazla olduğunu gösterdi.
- **İnsülin rezistans sendromunda (metabolik sendrom) koroner riski belirlemede tokluk lipid profilinin değerlendirilmesi önemlidir.**

Tanaka A. Postprandial hyperlipidemia and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:322–9.

Ai M, Tanaka A, Ogita K, Sekinc M, Numano F, Numano F, Reaven GM. Relationship between plasma insulin concentration and plasma remnant lipoprotein response to an oral fat load in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1628–32.

Kim HS, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Effect of insulin resistance on postprandial elevations of remnant lipoprotein concentrations in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;74:592–5.

- Japonya'da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda tokluk TG \geq 165 mg/dl MI, ekzersizin yol açtığı angina ve ani ölüm insidansı artmaktadır.

Iso H, Am J Epidem 2001

Teramoto T, J Atheroscl Thromb 2013

- Plazma lipid profilinin değerlendirilmesinde rutin tokluk kan örneği alınmasını önerdi.
- Açlık ve tokluk LDL-K ve non-HDL-K arasında anlamlı bir farklılık yoktur.
- Yemeklerden 1-6 st sonra TG düzeylerinde max ortalama değişiklik stabildir (+26 mg/dl)
- Postprandiyal TG sınır değer > 175 mg/dl önerdiler

Nordestgaard BG, Eur Heart J 2016

Familial hiperkolesterolemi (Heterozigot ve homozigot)

- LDL kolesterol düzeyleri arttıkça ASKH riski artmakta.
- LDL kolesterol düzeyi arttıkça lipoprotein boyutu ufalmakta, arteriel hasar ve yüksek kan basıncı ile birlikte intimaya geçebilmekte ancak büyük boyutları nedeni ile mediyadaki elastik tabakaya ulaşamamaktadırlar

Şilomikronemi sendromu (Lipoprotein lipaz yetersizliği)

- Ciddi TG yüksekliğinde aynı şekilde ASKH riskinde artış gözlenmemekte, ancak pankreatit riski artmaktadır.
- Çok yüksek TG düzeylerinde TG'den zengin şilomikronlar çok büyük olmaları nedeni ile endotel bariyerini geçip intimaya girememekte ve ateroskleroza yol açamamaktadır.

Remnant kolesterolün aterojenitesi

RK LDL'ye benzer şekilde arteriyel duvar intiması içerisinde tutulur

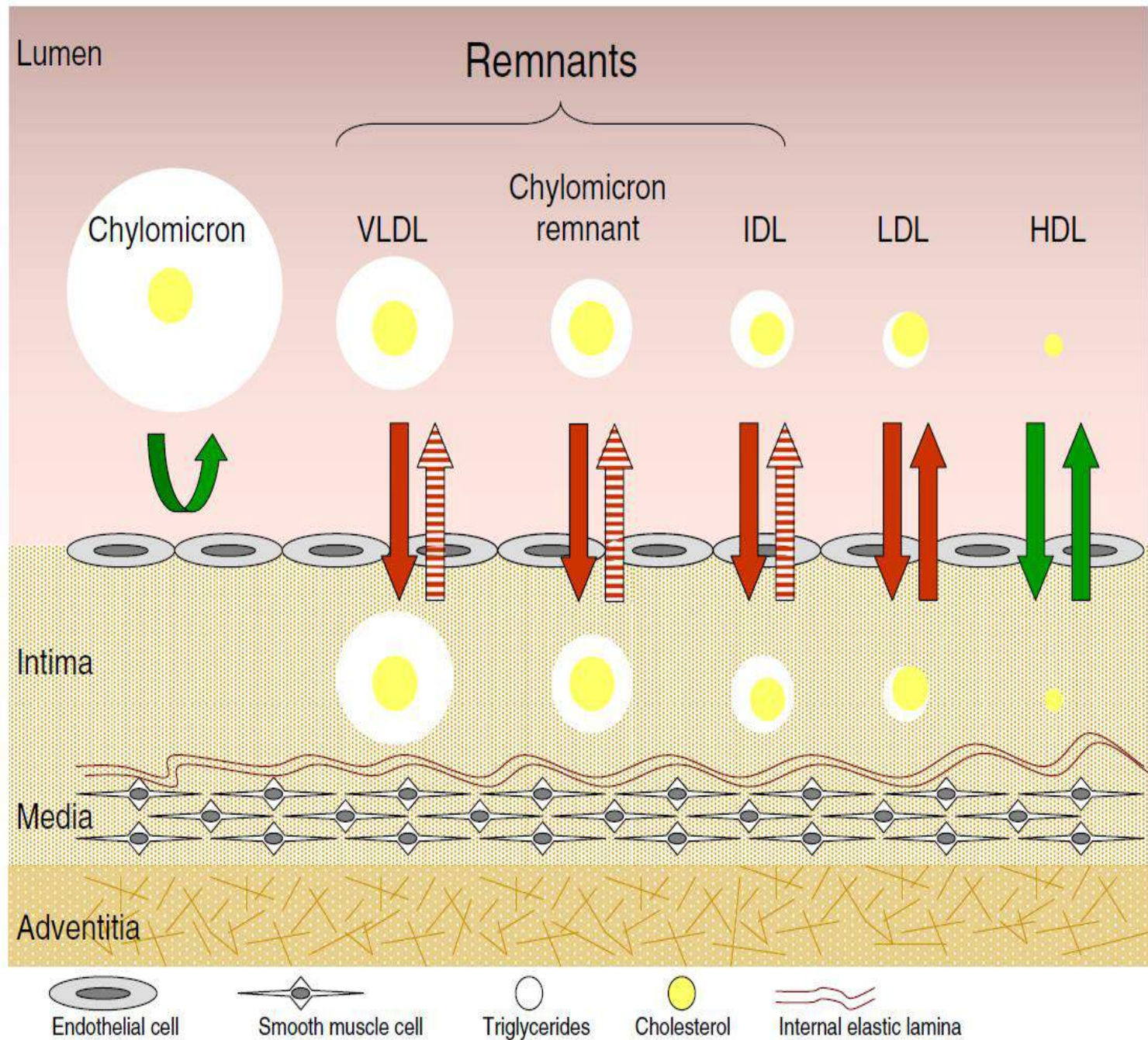


İntimal kolesterol birikimine ve ateroskleroza yol açar



İskemik kalp hastalığı

(Shaikh et al., 1991; Nordestgaard et al., 1992; Nordestgaard et al., 1995)



- Lipoproteinlerin farklı boyutları arteriyel duvar içersine girme ve tutulmasında rol oynamaktadır.
- Şilomikronlar ve büyük VLDL partikülleri arteriyel duvar içersine girmek için çok büyüktür.

Nordestgaard & Zilvermit, 1988; Nordestgaard et al., 1988

- Remnantları ise arteriyel intima içersine girer ve bağ doku içersinde tutulur ve birikir

Shaikh et al., 1991; Nordestgaard et al., 1992; Rapp et al., 1994; Nordestgaard et al., 1995.

- İn-vitro alışmalar LDL'nin aksine, remnantların köpük hücresi oluşumu ve ateroskleroza yol amaları için makrofajlar tarafından alınırken okside olmak zorunda olmadıklarını göstermiştir.

(Nakajima et al., 2006)

RK ve aterosklerozda diğer mekanizmalar

Artmış enflamatuvar yanıt

(Giannattasio et al., 2005; Ting et al., 2007; Alipour et al., 2008; Wang et al., 2009; Zilversmit, 1979)

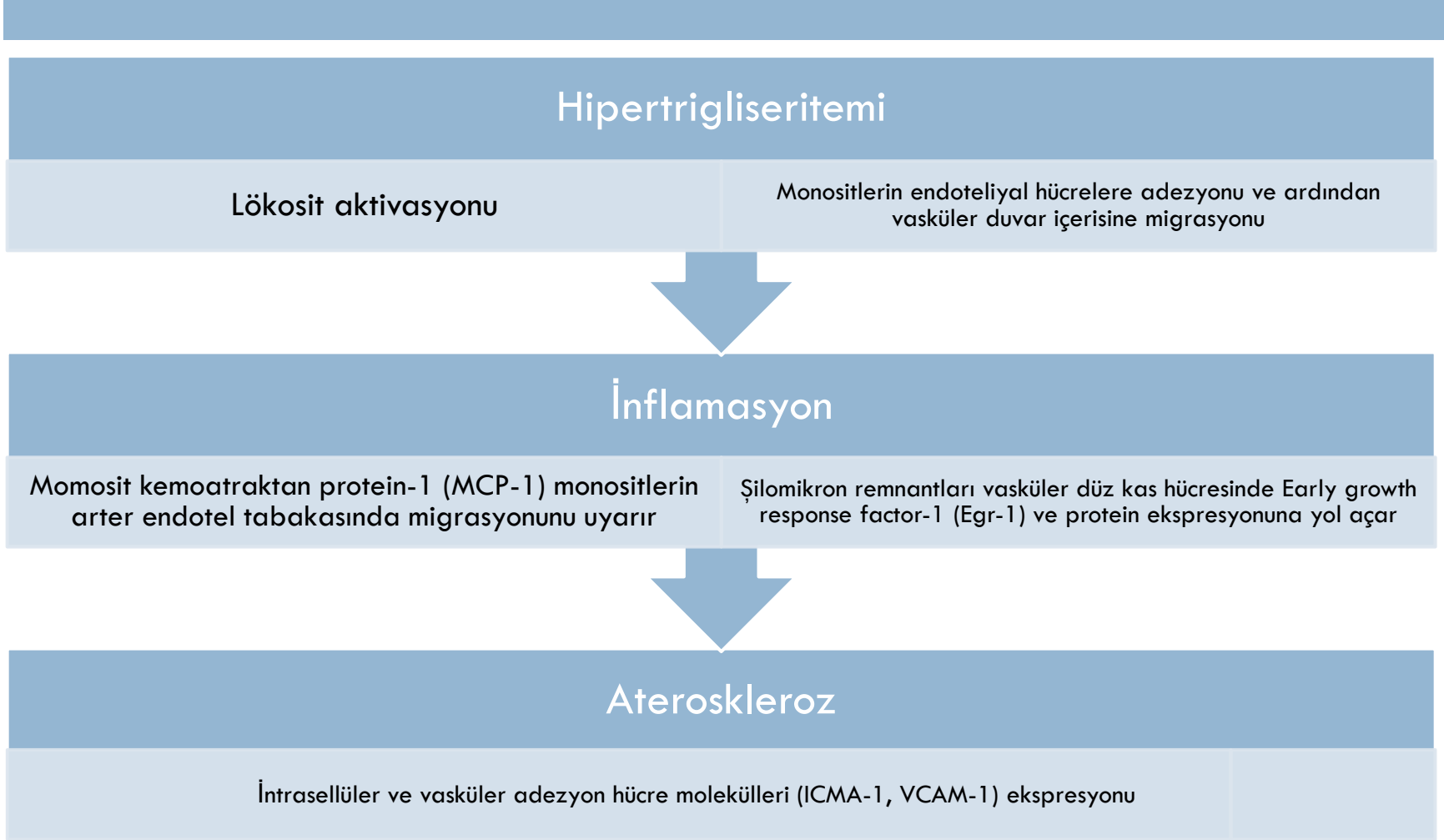
Bozulmuş vazodilatasyon

(Zheng & Liu, 2007)

Plakta bozulma ve trombus oluşumu

(Falk et al., 1995; Davies, 1996; Moyer et al., 1998; Kohler & Grant, 2000; Sambola et al., 2003; Grant, 2007).

Remnant kolesterol ve inflamasyon



- Toklukta ölçülmüş ve yüksek olan remnant kolesterol düzeyleri iskemik kalp hastalığı (İKH) ve düşük derecede inflamasyona yol açarken,
- Yüksek olan LDL-K düzeylerinin inflamasyon olmadan sadece İKH'a yol açtığı gösterilmiştir.
- Obezite ve diyabeti olmayan hastalarda bile sonuç benzerdir.

(Varbo A. Circulation 2013.128: 1298-1309)

Yükselmiş tokluk RK düzeyleri düşük-derece inflamasyon ve İKH ile ilişkili iken, yükselmiş LDL-K düzeyleri inflamasyon olmadan İKH ile ilişkilidir.

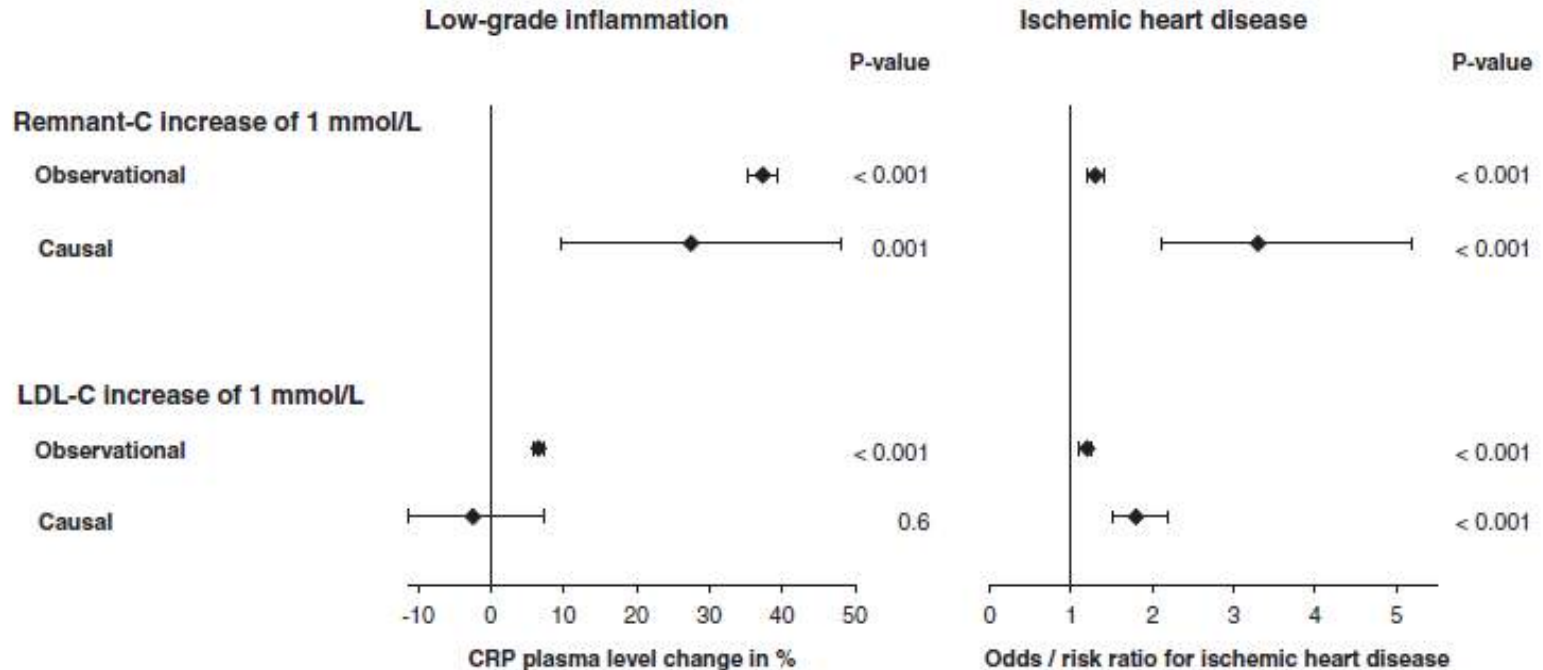


Fig. 6. Observational and causal associations between remnant cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with low-grade inflammation and ischemic heart disease. The left side of the figure shows observational and causal change in C-reactive protein levels in percent with 95% confidence intervals per 1 mmol/L (39 mg/dL) higher level of remnant cholesterol and per 1 mmol/L (39 mg/dL) higher level of low-density lipoprotein cholesterol in 48,250 participants from the Copenhagen General Population Study. Observational estimates were by linear regression and causal estimates by instrumental variable analyses. The right side of the figure shows observational odds ratios and causal risk ratios with 95% confidence intervals for ischemic heart disease per 1 mmol/L (39 mg/dL) higher level of remnant cholesterol and per 1 mmol/L (39 mg/dL) higher level of low-density lipoprotein cholesterol in 60,608 participants from the Copenhagen General Population Study, the Copenhagen City Heart Study, and the Copenhagen Ischemic Heart Disease Study combined. Observational odds ratios were estimated by logistic regression and causal risk ratios by instrumental variable analyses. C = cholesterol, CRP = C-reactive protein, LDL = low-density lipoprotein. Modified from Varbo et al. *Circulation* 2013;128:1298-1309.

Hipertrigliseritemi

Hiperkoagülabilité

Trombosit aktivasyonu



Endotel disfonksiyonu

Şilomikron remnantları endotel hücrelerinde PAI-1 üretimini artırır

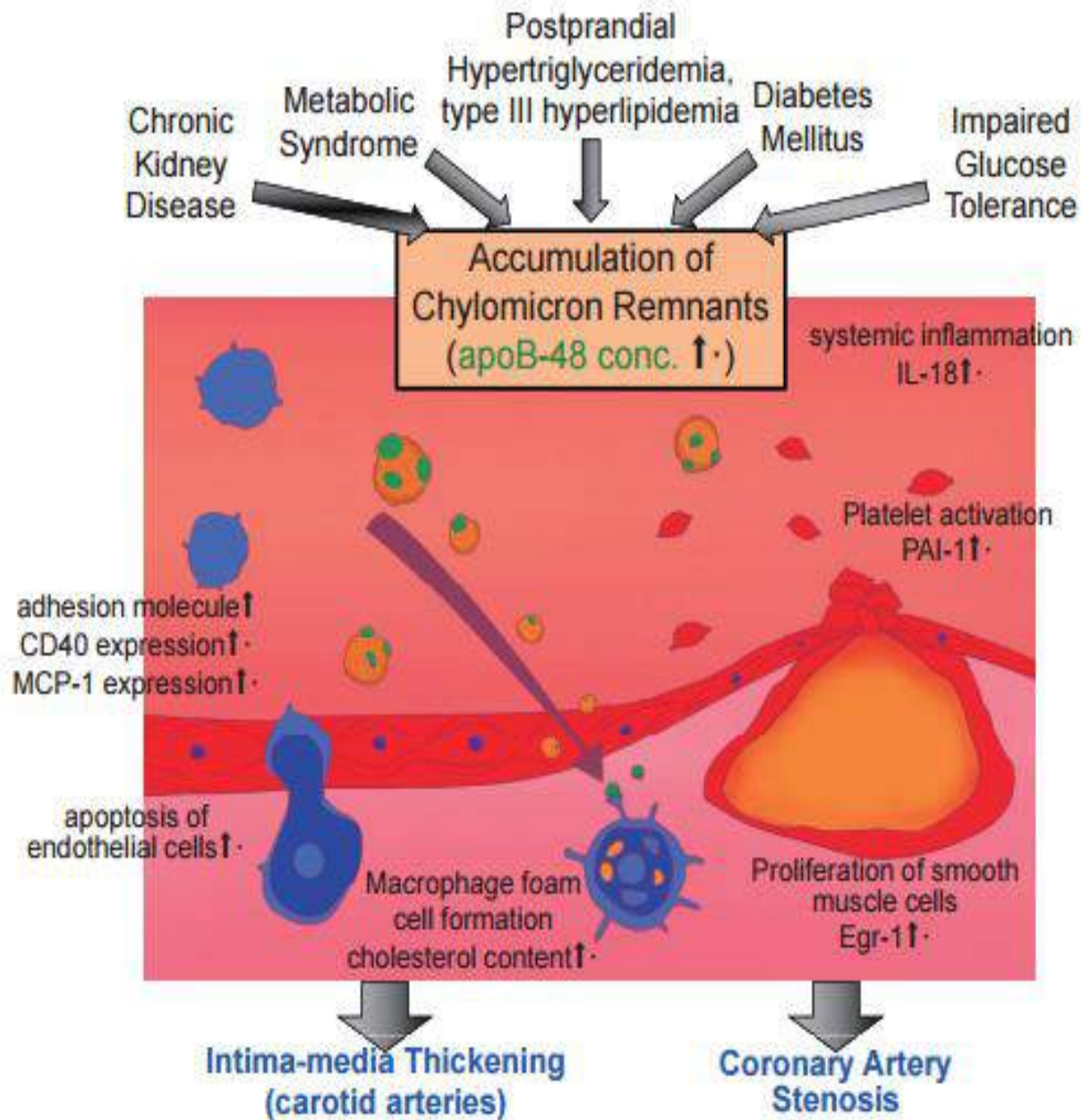
Endotel hücre apoptozu



Ateroskleroz

Düz kas hücrelerinde proliferasyon

Makrofajlarda lipid depolanması ile köpük hücresi oluşumu



Masuda D, Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins
 J of Atherosclerosis and Thrombosis 2016

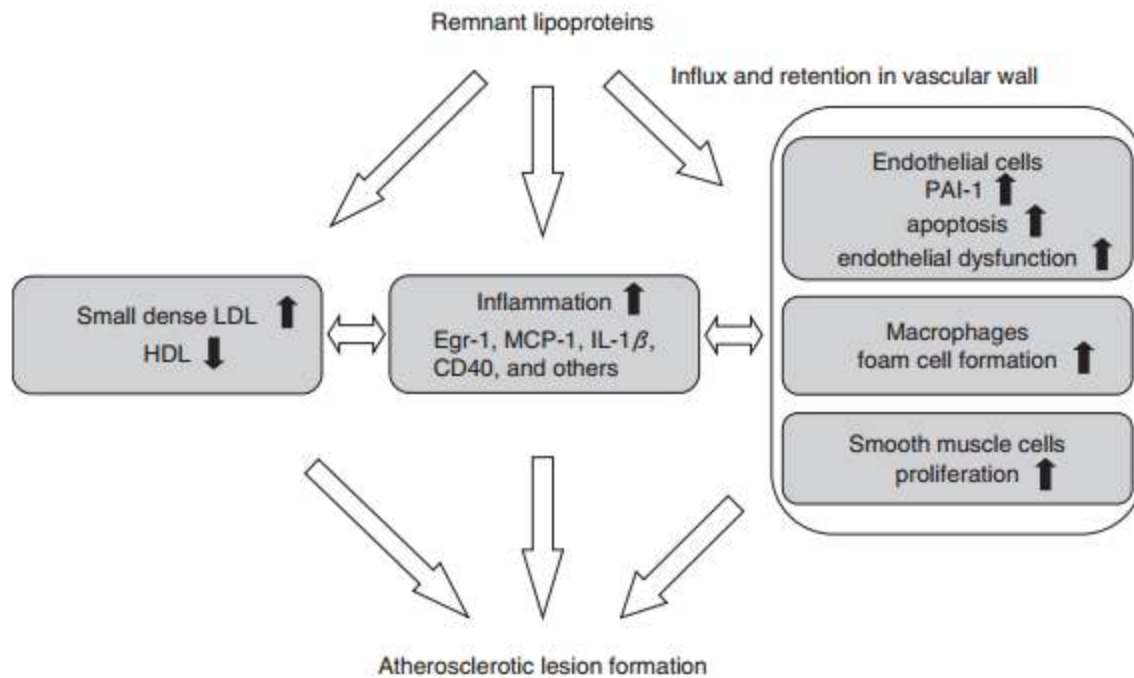


Fig. 2. Remnant lipoproteins contribute to form atherosclerotic lesions through several mechanisms.

Remnant lipoproteins can enter the arterial wall and induce inflammation by increasing the expression of monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, interleukin (IL)-1 β , CD40, early growth response factor (Egr)-1, and others. Remnant lipoproteins also induce macrophage foam cell formation, endothelial dysfunction, endothelial cell apoptosis, smooth muscle cell proliferation, and production of plasminogen activator inhibitor (PAI)-1. Moreover, elevation of serum remnant lipoprotein levels promotes an increase of small dense LDL and a decrease of HDL-cholesterol levels (see section 4).

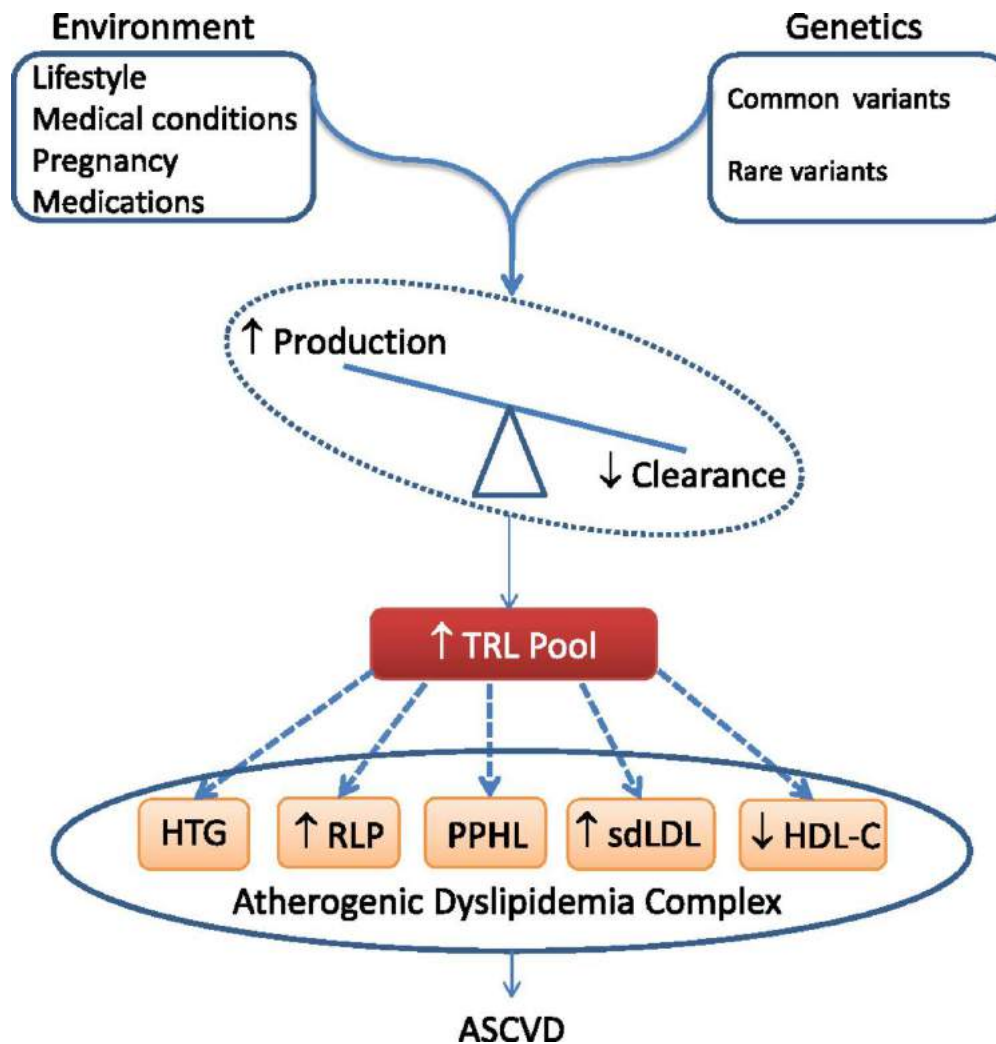
Diğer lipoproteinlerde değişiklikler

Remnant
lipoproteinlerde
artma

Küçük yoğun
LDL'de artma

HDL'de düşme

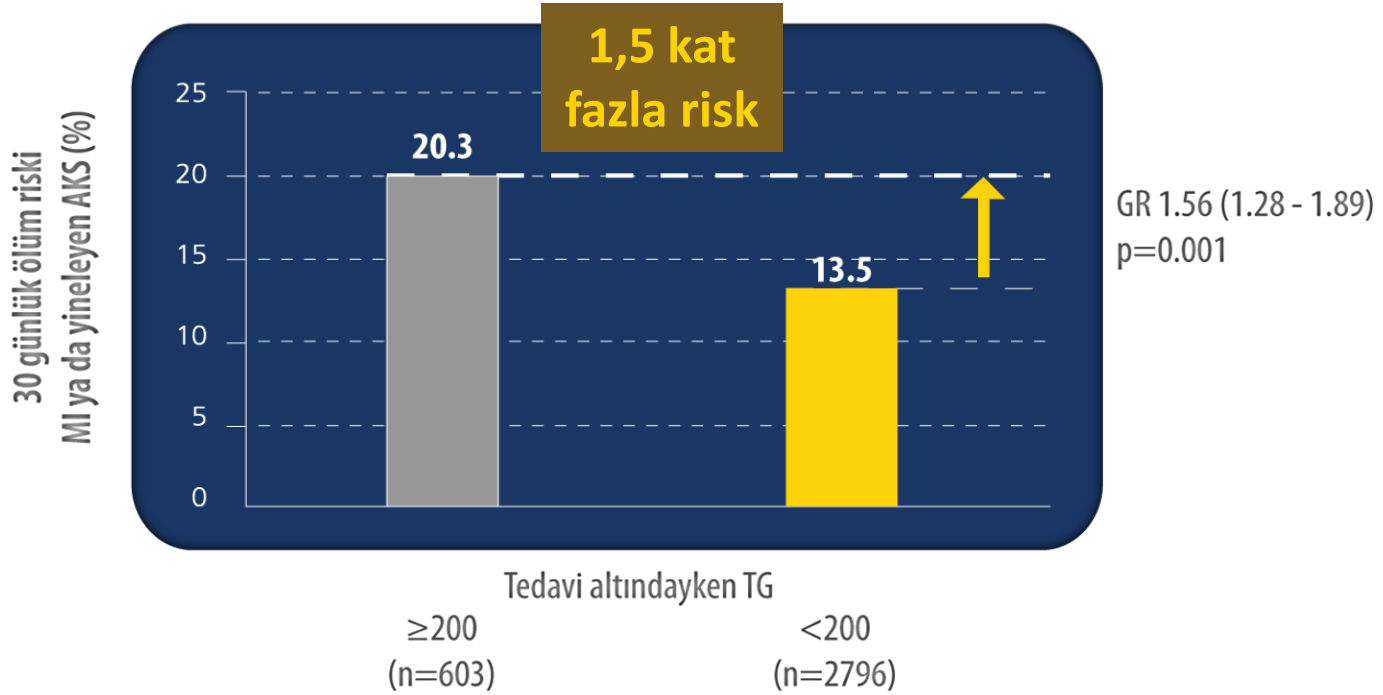
Central role of abnormal metabolism of TRL in the atherogenic dyslipidemia complex.



Changting Xiao et al. Diabetes 2016;65:1767-1778

Yüksek TG

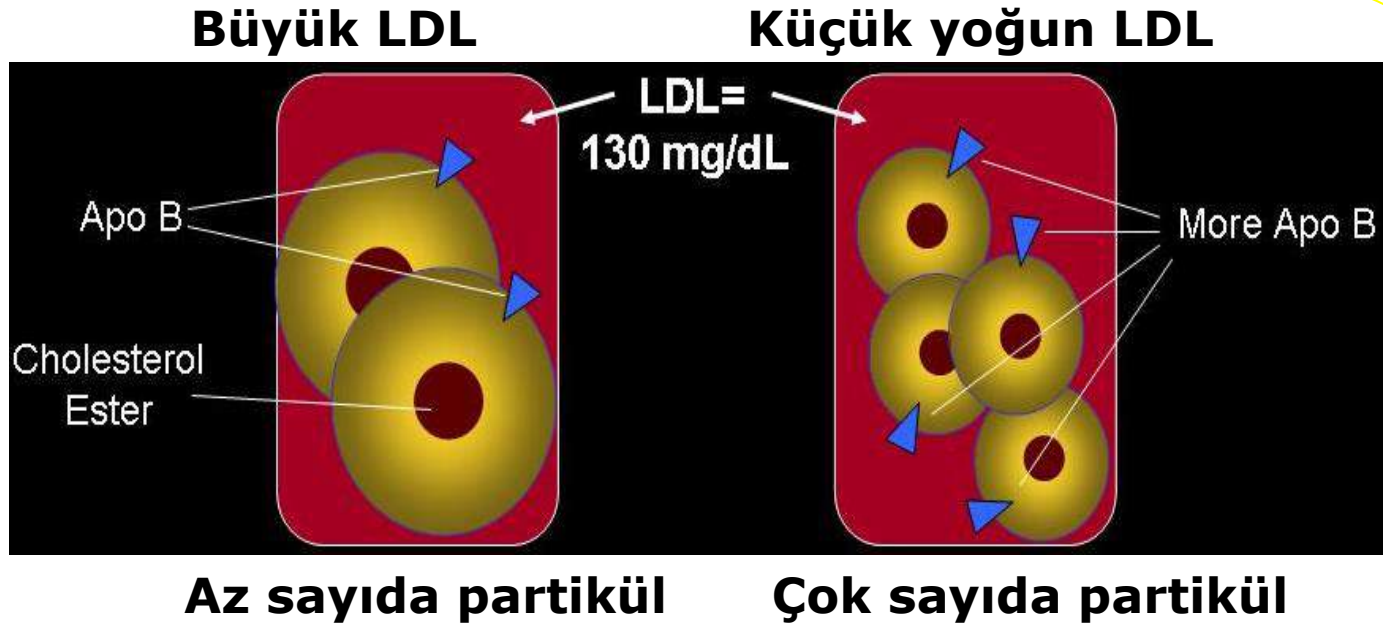
PROVE IT-TIMI 22 çalışması: Yüksek dozda statinlerle LDL-C <70 mg/dL (1.8 mmol/L) düzeyine ulaşılmış AKS hastaları - 2 yıllık izlem



Statin tedavisi altındayken LDL-C <70 mg/dL'ye ulaşanlar

Aterojenik Triad

Yüksek sd-LDL



● TK	198 mg/dl
● LDL-K	130 mg/dl
● TG	90 mg/dl
● HDL-K	50 mg/dl
● Non-HDL-K	148 mg/dl

● TK	210 mg/dl
● LDL-K	130 mg/dl
● TG	250 mg/dl
● HDL-K	30 mg/dl
● Non-HDL-K	180 mg/dl

RK yükselten nedenler

- Obezite
- Diyabet
- Aşırı alkol tüketimi
- Östrojen kullanımı
- Gebelik
- Böbrek hastalığı
- Karaciğer hastalığı
- Bazı ilaçlar (Glukokortikoidler)
- Genetik varyantlar (*LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1*, ve *GPD1* genlerinde homozigot mutasyonlar)

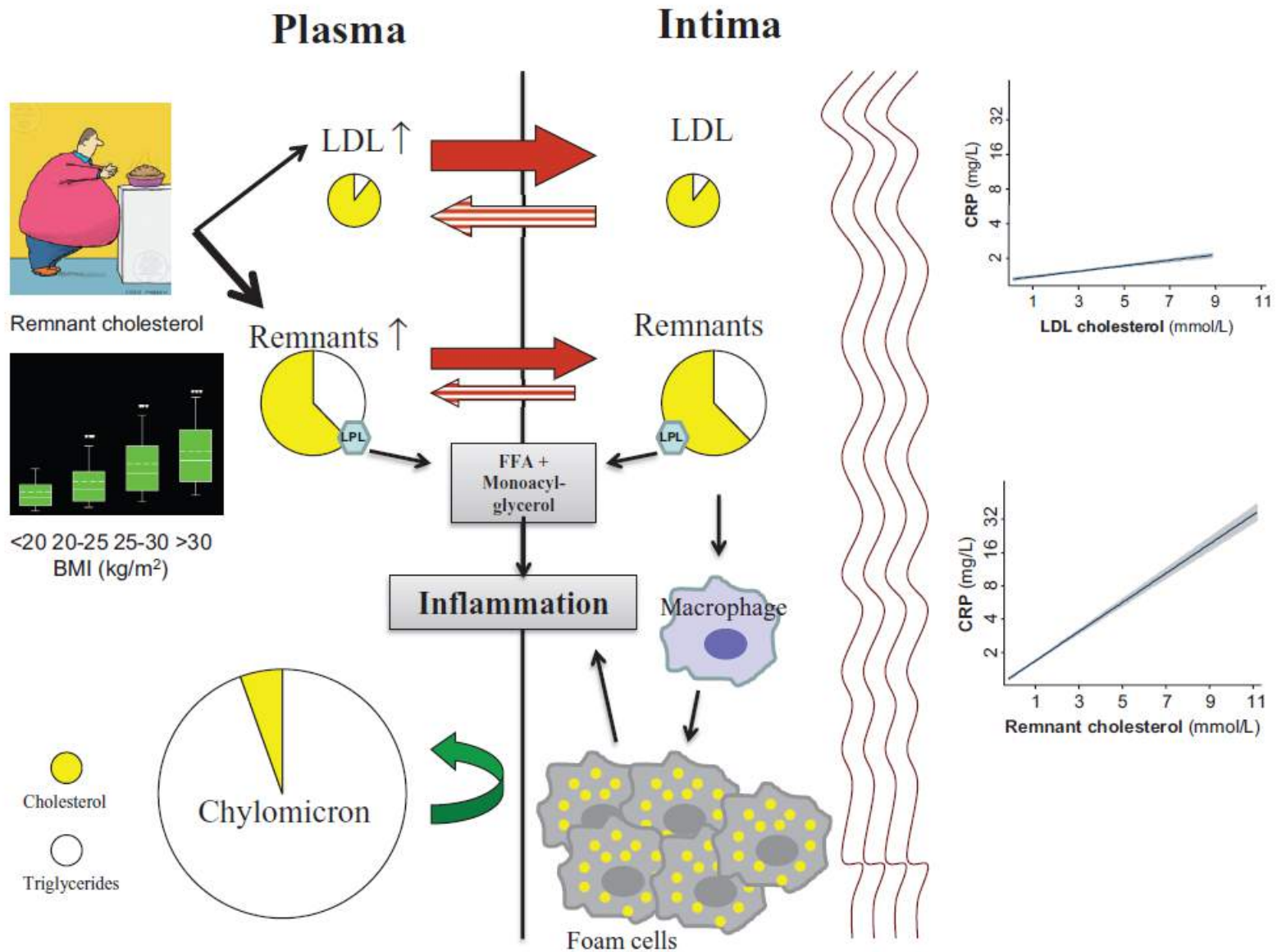


Figure 7. Suggested role of elevated plasma triglycerides and remnant cholesterol in the development of atherosclerosis including intimal low-grade inflammation through triglyceride hydrolysis and cholesterol accumulation in arterial wall foam cells. BMI indicates body mass index; FFA, free fatty acids; LDL, low-density lipoprotein; and LPL, lipoprotein lipase. Adapted from Nordestgaard and Varbo³⁵ (with permission of the publisher; copyright ©2014, Elsevier) and Varbo et al.⁴³

Remnant kolesterol ölçülebilir mi?

- Ultracentrifugasyon ve nukleer magnetik rezonans
- Direk, otomatize assay hesaplanmış olan remnant kolesterolün $\approx 13\%$ gösterir.
- Şu anda tüm TG'den zengin lipoproteinlerdeki kolesterol içeriğini ölçen tam olarak otomatize ticari bir yöntem yok.

Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem.* 2015;61:533–543.

Würtz P. Lipoprotein subclass profiling reveals pleiotropy in the genetic variants of lipid risk factors for coronary heart disease: a note on Mendelian randomization studies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1906–1908.

- Remnant-Like-Particles-Cholesterol (RLP-C) izole fraksiyonların kolesterol içeriğini ölçer.
- RLP-C düzeyleri karotid arterde İMT artışı ile korele seyreder
- En yüksek RLP-C (>5.1 mg/dl) olan hastalarda, en düşük RLP-C (< 3.3 mg/dl) olan hastalara göre KAH olayları daha yüksektir (LDL < 100 mg/dl).

Kugiyama K, Circulation 1999.

- Remnant Lipoprotein- Cholesterol (RemL-C) izole fraksiyonların kolesterol ve TG içeriğini ölçer.
- KBY, DM'li hastalarda KAH araştırmada kullanılabilir.
- Koroner plaktaki yüksek lipid konsantrasyonu, nekrotik plak ile korele.
- Kadınlarda büyük arter ateroskleroz tespitinde

Taguchi M, Ann Clin Biochem 2011.

- Oral fat tolerance testleri (OFTT)
- Kurabiye, krema ve yağ kullanılır.
- Kurabiye alımından 1 ve 2 st sonra 66 mg/dl aşan RLP-K düzeyleri postprandiyal dislipidemi olarak kabul edilmiş.

Harano Y, Endoc J 2006

Apolipoprotein-B48

- 1 şilomikron (ŞM) remnant partikülü 1 Apo B48 içerir.
- 0.74-5.65 µg/ml normal değerler
- Yüksek yağlı diyet sonrasında Apo B48, TG, RLP-C, RLP-TG postprandiyal düzeyler artar iken, Apo B100 ve LDL düzeylerinde artma yoktur.
- Postprandiyal HTG'nin temel nedeni ŞM remnantlarındaki postprandiyal artıştır.

Apolipoprotein-B48

- Karotis arter İMT
- Koroner arter stenozu
- Koroner arter hastalığında bağımsız bir risk belirleyici.
- KAH'da rezidüel riski belirlemede yararlı bir marker.

Masuda D, J Atheroscl Thromb 2016.

- Çok kesin sonuç olmamakla birlikte, toklukta bakılmış olan standart lipid profilinden hesaplanan düzeyler pratikte kullanılabilir ve ucuzdur.

$$\text{Total kolesterol} - \text{HDL-K} - \text{LDL-K} = \text{RK}$$

RK seviyelerini
düşürelim



RK için tedavi
vermeyelim

Yaşam tarzı değişikliği

- Kilo azaltılması (en önemlisi),
- Alkol alımının azaltılması
- Diyetle doymuş yağ tüketiminin azaltılması,
- Sigaranın bırakılması
- Fizik aktivitenin artırılması

(Chapman et al., 2011)


VLDL partiküllerinin hepatik sekresyonunu azaltıp, hepatik klirensini artırarak remnant kolesterol düzeyleri azaltılır.

- Yaşam tarzı değişikliği insülin duyarlılığını artırır ve genel metabolik durumu iyileştirir.
- Kalıcı kilo kaybı ile T2DM başlangıcı geciktirilir.
- Nonfarmakolojik tedaviler ile KV sonuçlarda azalma gösterilmemiştir.

Xiao C, Diabetes 2016

Postprandiyal hipertrigliseritemiyi (HTG) azaltan girişimler

- Diyetteki lifler: Barsakta lipidlerin emilimini azaltırlar
- Yulaf kepeği
- Buğday lifi şilomikron remnantların TG içeriğini azaltır
- Buğday tohumu postprandiyal TG yanıtını azaltır

- 
- Polifenoller:
 - Oksidatif stresi azaltır
 - Açlık ve tokluk TG düzeylerini düzeltir.

- Orta zincirli yağ asitleri (MCFA):
- 8-10 karbon atomundan oluşur
- Barsakta emilir ve portal ven aracılığı ile direk olarak KC'e taşınır
- Şilomikron bileşeni olarak emilmedikleri için postprandiyal TG yanıtı azalmış olur
- Uzun zincirli triaçilgliserollere göre vücutta yağ depolanmasını baskılar

- Diaçilgliserol (DAG):
- İnsülin direnci olan vakalarda 1.3-DAG TG ve RL'de postprandiyal artışı azaltır.
- Uzun dönem DG-zengin yağların tüketilmesi insanlarda visseral ve subkutan yağ alanını, hepatik yağ içeriğini ve diyabetik Apo-e deficient farelerde aterosklerotik plak alanını azaltır.

Omega yağ asitleri

eikozapentaenoik (EPA) ve dokozahekzaenoik asit (DHA)

- Apo-B100 ve Apo-B48 içeren TZL'in üretim hızlarını düşürerek seviyelerini azaltır.
- Hepatik lipogenez azalır, yağ asit oksidasyonu artar, VLDL sekresyonu baskılanır
- Antiaritmik etkiler
- Kan basıncı düşer
- Trombosit agregasyonu azalır
- Anti-inflamatuar etki
- Vasküler reaktivitede düzelme

- 1800 mg/g EPA İKH primer korunma (-% 17), sekonder korunmayı (-%23) düzeltir.
- DHA'nın antiaterojenik etkinliği hakkında ileri inceleme gereklidir.
- EPA 4g/g yüksek TG düzeyi olan hastalarda RLP-K düzeylerini anlamlı düşürmüştür.

Ballantyne C, Atherosclerosis 2016.

- **Bariyatrik cerrahi ile TZL üretiminde azalma bildirilmiştir.**

Dash S, Curr Opin Lipidol 2016.

Padilla N, Arterioscl Thromb Vasc Biol 2014.

MEVCUT TEDAVİLER

STATİN

FİBRAT

EZETİMİB

NIACIN

1980

- Hafif- orta yüksek TG (176-880 mg/dl)
- TG ve kolesterol tedavisi

1980-
2014

- LDL tedavisine odaklanıldı
- TG den uzaklaşıldı
- > 880 mg/dl pankreatit riskini azaltmak için tedavi önerildi

2011-
2016

- Hafif- orta yüksek TG (176-880 mg/dl)
- Bazı çalışmalar TG tedavisi önerdi

Table. Early and Recent US and European Guidelines, Recommendations, and Consensus Statements on How to Treat Elevated Triglycerides and Other Lipid Fractions

Publication	Organization	Region	Recommendation to Treat With Lifestyle Modification and Medication			
			To Prevent Atherosclerotic Cardiovascular Disease		To Prevent Pancreatitis	
			Mild-to-Moderately Elevated Triglycerides* (or Elevated Non-HDL Cholesterol)	Elevated LDL and Total Cholesterol	Reduced HDL Cholesterol	Severely Elevated Triglycerides*
1984, Grundy et al ¹	AHA recommendation	US	Yes	Yes	No	Yes
1987, Lewis et al ²	EAS strategies	Europe	Yes	Yes	No	Yes
1988, Lewis et al ³	EAS policy statement	Europe	Yes	Yes	No	Yes
1988, Goodman et al ⁴	ATP-I-NCEP	US	No	Yes	No	Yes
1993, Grundy et al ⁵	ATP-II-NCEP	US	(Yes)	Yes	(Yes)	Yes
1994, Pyörälä et al ⁶	ESC, EAS, and ESH recommendation	Europe	No	Yes	No	Yes
1998, Wood et al ⁷	ESC, EAS, and ESH recommendation II	Europe	No	Yes	No	†
2001, Grundy et al ⁸	ATP-III-NCEP	US	(Yes)	Yes	(Yes)	Yes
2003, De Backer et al ⁹	ESC, EAS, ESH, and others guidelines	Europe	No	Yes	No	†
2007, Graham et al ¹⁰	ESC, EAS, ESH, and others guidelines	Europe	No	Yes	No	†
2011, Chapman et al ¹¹	EAS consensus	Europe	Yes	Yes	(Yes)	Yes
2011, Reiner et al ¹²	ESC/EAS guidelines	Europe	(Yes)	Yes	No	Yes
2011, Miller et al ¹³	AHA scientific statement	US	No	†	†	Yes
2012, Berglund et al ¹⁴	Endocrine Society guidelines	US	Yes	†	†	Yes
2012, Perk et al ¹⁵	ESC, EAS, ESH, and others guidelines	Europe	No	Yes	No	†
2014, Stone et al ¹⁶	ACC/AHA guidelines	US	No	Yes	No	†
2014, Hegele et al ¹⁷	EAS consensus	Europe	Yes	Yes	No	Yes

Among early and recent recommendations from Europe and the United States on how to treat elevated triglycerides and other lipid fractions with the aim of preventing cardiovascular disease and pancreatitis, some publications are clear in their advice, but unfortunately this is not the case for all. To help readers, the information in this table has tried to simplify the advice given in the various publications: Should the lipid fraction be treated or not? AHA indicates American Heart Association; ATP-NCEP, Adult Treatment Panel National Cholesterol Education Program; EAS, European Atherosclerosis Society; ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; Yes, in high-risk individuals; (Yes), in some cases in high-risk individuals, and after 2001 often with non-HDL-cholesterol rather than triglycerides as the target; and No, treatment not recommended.

*In this article, mild-to-moderately elevated triglycerides is defined according to a recent EAS redefinition of hypertriglyceridemia to 2–10 mmol/L (176–880 mg/dL) and severely elevated triglycerides to >10 mmol/L (880 mg/dL).¹⁷ However, in the various articles, listed the lower limit for mild-to-moderately elevated triglycerides range from 1.7 to 2.3 mmol/L (150–200 mg/dL), driven by limits set in mg/dL rather than in mmol/L on a continuous risk scale. Correspondingly, the lower limit for severely elevated triglycerides varies from 5.7 mmol/L (500 mg/dL) to 11.4 mmol/L (1000 mg/dL).

†Not mentioned in this article.

- Statinler postprandiyal HTG azaltabilir.
- Atorvastatin ile Tip III HL'li hastalarda:
- Açlık TG -% 56
- RLP-K - %73
- RLP-TG -% 65
- Apo-B48 - %43
- Total kol - % 52
- Apo-B100 - %52 azalmıştır.

- Pitavastatin:
- Postprandiyal TG artışını azaltır
- Postprandiyal FMD'deki azalmayı ortadan kaldırarak endotelial disfonksiyonu düzeltir
- Postprandiyal oksidatif stres artışını baskılar.
- PREVAIL-US çalışması (Pitavastatin 4 mg vs Pravastatin 40 mg) RLP-K, ApoB/ApoA1 düşürmüştür

Aran K. Circ J 2009

Miller, Clin Therap 2016

Fibratlar (PPAR α agonistleri)

- Kas ve KC'de yağ asit oksidasyonunu artırır
- Hepatik lipogenez azalır
- LPL aktivitesi artar
- VLDL ve apoC3 hepatic konsantrasyonu azalır
- LDL'den HDL'e kolesterol transferini arttırır
- LDL ve apoB düşürmede daha az etkili
- LDL partiküllerini küçükten daha büyük boyuta taşır

Fibratlar

- HTG ve MetS'lu hastalarda fenofibrat:
- Postprandiya VLDL, LDL, RL, okside yağ asiti, solubl VCAM-1, ICAM-1 artışlarını azaltır.
- Postprandiya FFA oksidasyonu ve enflamatuar yanıtları düzeltebilir.
- Mix hiperlipidemili hastalarda küçük şilomikron remnantlarındaki postprandiya artışı azaltır.

Rosenson S, Diabetes Care 2007

Sabine W, Atherosclerosis 2003

Fibratlar toplanmış RL olan hastalarda KAH olaylarını önlemede etkili olabilir.

- FIELD çalışmasında diyabetik hastalarda fenofibratın KAH olaylarını anlamlı azaltmadığı
- ACCORD-Lipid çalışmasında fenofibratın statin ile kombinasyonunda diyabetik hastalarda KAH olaylarını anlamlı azaltmadığı
- Ancak HTG'li diyabetik (≥ 204 mg/dl) ve hipo-HDL kolesterolemili (< 34 mg/dl) hastalar seçildiğinde fenofibrat+simvastatin ile KAH olayları anlamlı azalmıştır (%12.37 ve %17.32, $p < 0.05$)

Keech A, FIELD Study, Lancet 2005

ACCORD Study, NEJM 2010

- 13 fibrat randomize kontrollü çalışmanın incelendiği Cochrane database sistematik bir derlemede plasebo ile karşılaştırıldığında fibratların KVD'dan korumada %12 koruyucu etki sağladığı, ancak tüm nedenlere bağlı ölüm veya vasküler hastalıktan ölümden azalma gösterilmemiştir.

Wang D, Cochrane Database Systematic Review, 2015

- Normotrigliseritemili hastalarda KVH önlemede fibrat kullanımı faydasız gözükmele birlikte, aterojenik dislipidemi kompleksi olan hasta popülasyonunda bir miktar yararları olabilir.

Xiao C, Diabetes 2016

K-877 (SPPARM α)

- Potent ve selektif PPAR α modölatör
- Stabil statin tedavisi altında olan hastalarda TG düzeylerini azaltmış ve iyi tolere edilmiştir.
- Statin tedavisi altındaki hastalarda rezidüel risk faktörlerinin tedavisinde yararlı olması beklenmektedir.

Ezetimib

- Tip II b hiperlipidemi, obezite ve MetS'lu hastalarda:
- Postprandiya TG, apoB-48, RemL-K artışını azaltır
- ŞM partiküllerini azaltır
- Obez ve MetS'lu hastalarda ezetimib+statin kombinasyonu:
- Postprandiya HTG ve endotel disfonksiyonunu düzeltir.

- IMPROVE-IT çalışmasında ezetimib+ simvastatin ile:
- Açlık LDL-K ve TG düzeyleri azalmış
- Akut koroner sendromda kardiyovasküler sonuçlar düzelmiştir.
- Alt grup analizinde KV sonuçlarda iyileşme diyabetli hastalarda daha belirgindir.
- RL'de artış olan hastalarda KV risk azaltılması için ezetimib uygun olabilir.

Niacin

- Yüksek dozlarda HDL-K düzeyini artırırken, LDL-K, TZL, Lp(a), sdLDL partikül düzeylerini düşürür.
- Flushing, insülin direnci ve diyabet kontrolünü bozar
- AIM-HIGH, HPS2-THRIVE çalışmalarında HDL-K, TG, LDL-K düzeylerinde düzelmelere rağmen, KV sonlanımda düzelme yok, erken sonlandırıldı.
- TRL düzeylerini düşürmede çok az etkili.

Boden WE, NEJM 2011

Landray MJ, NEJM 2014

DPP-4 İnhibitörleri

- Sitagliptin diyabetik hastalarda;
- Endojen ve ekzojen yolağı düzelterek Apo-B100, Apo-B48, TG, VLDL, FFA, glukoz düzeylerindeki postprandiyaal artışı azaltır.
- Vildagliptin:
- Postprandiyaal HTG baskılayarak postprandiyaal şilomikron remnantlardaki artışı azaltmayı sağlar.

Tremblay AJ, Diabetes Obes Metab 2011
Boschman M, JCEM 2009.

- SAVOR-TIMI (Saxagliptin)
- EXAMINE (Alogliptin)
- TECOS (Sitagliptin)



Kardiyovasküler sonuçlarda iyileşme yok

GLP-1 Analogları

- Liraglutid diyabetik hastalarda:
- Postprandiyal TG ve Apo-B48 düzeylerini baskılar

Hermansen K, Diabetes Obes Metab 2013

YENİ TEDAVİLER

TZL Klirensini Artıran Tedaviler

- APOC3,
- ANGPTL
- ANGPTL4 İnhibisyonu

TZL Sentez ve sekresyonunu hedefleyen tedaviler

- Mikrozomal Triglyceride Transfer Protein İnhibitorleri (Lomitapid)
- ApoB Antisens (Mipomersen) Tedavisi
- Asetil-Coa Karboksilaz inhibitörleri
- ETC-1002 (Bempedoic acid)

APOC3, ANGPTL3 ve ANGPTL4 İnhibisyonu

- ApoC3, ANGPTL4 LPL inhibitörüdür.
- Fonksiyon kaybı olan mutasyonlarda TG düşer.
- Hepatik lipaz aktivitesi baskılanır
- VLDL sekresyonu artar,
- TRL remnant klirensi baskılanır
- İnhibisyon ile LPL aracılıklı TG klirensi artırılır

APOC3 inhibisyonu

- APOC3 antisense monoterapi veya fibratlara eklenmesi doza bağımlı olarak plazma TG konsantrasyonlarını bazalden 70% azaltmıştır.

Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2015; 373:438–447

TRL Sentez ve sekresyonunu hedefleyen tedaviler

- Mikrozomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitorleri (Lomitapid)
- ApoB Antisens (Mipomersen) Tedavisi
- Temel olarak LDL-K hedef alan tedaviler
- Diğer tedavilere cevap vermeyen genetik HTG tedavisinde kullanılabilir.

Cuchel M, Lancet 2013

Santos RD, Eur Heart J, 2015

Diacylglycerol Acyltransferase (DGAT)

Monoacylglycerol Acyltransferase (MGAT) İnhibisyonu

- TG biyosentezinde rol oynayan enzimlerin inhibisyonu hayvan modellerinde obezite, diyabet, dislipideminin tedavisinde umut vermiştir.
- DGAT inhibisyonu ile insanlarda postprandiyal TG yükselmesi azaltılmıştır.

Asetil-CoA Karboksilaz (ACC) inhibitörleri

- ACC yağ asidi biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamağı katalize eder.
- İnhibisyonu ile lipogenezi inhibe eder ve yağ asit oksidasyonu artar.
- T2DM, HTG, nonalkolik steatohepatit tedavisinde umut verici, ama klinik çalışma yok.

Griffith DA, J Med Chem 2014.

ETC-1002 (Bempedoic acid)

- 2 hepatik enzim için dual modölatör
- ATP-sitrat liyazı inhibe eder, KC'de AMPK aktive eder
- Sterol ve yağ asit sentezi inhibe olur ve yağ asit oksidasyonu kolaylaştır.
- T2DM'li hastalarda LDL-K, non-HDL-K, apo-B100, LDL partikül sayısını azaltır
- İnflamatuar marker, kan basıncı, vücut ağırlığı üzerine olumlu etkileri var.

Gutierrez MJ, Arterioscl Thromb Vasc Bio 2014.

Yüksek TZL olan bireylerde selektif olarak TZL düşürülmesi ile ASKH azaltmayı hedefleyen tek, büyük, randomize bir çalışma yok.

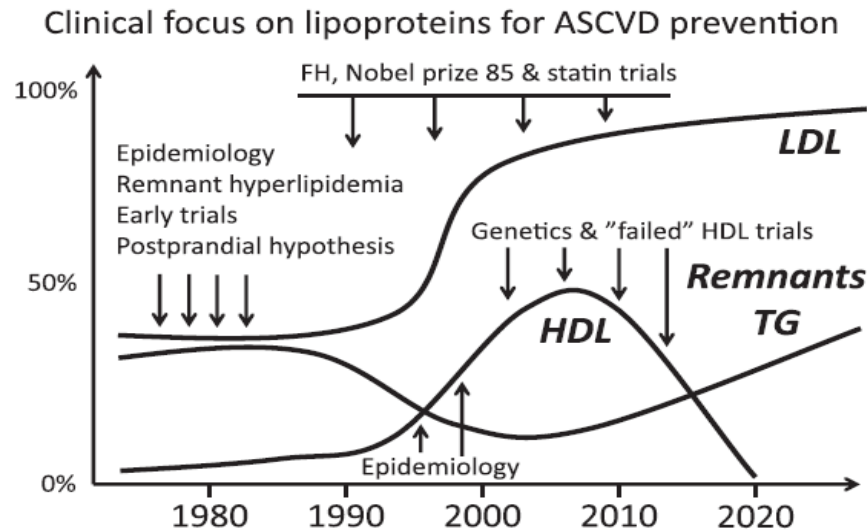


Figure 1. My personal view of changes among most clinicians in clinical focus on different lipoprotein classes for reduction of atherosclerotic cardiovascular disease over time. ASCVD indicates atherosclerotic cardiovascular disease; FH, familial hypercholesterolemia; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; and TG, triglycerides.

SONUÇ

- Özellikle intestinal kaynaklı şilomikron remnantları olmak üzere RL bozulmuş lipid ve glukoz metabolizması ve aterosklerotik olaylarla birlikte dir.
- Aterojenitenin değerlendirilmesinde Apo B48 yararlı bir biyomarker olabilir.
- Postprandiyal HTG diyet, fizik aktivite, kilo kaybı ile düzeltilebilir.

- Ateroskleroz ve KVH gelişimine olan katkısı nedeni ile remnant kolesterol düzeylerinin düşürülmesi gereklidir.
- Aterojenik dislipidemi kompleksini hedef alan tedaviler antiaterosklerotik tedavide önü açık ve araştırılması gereken bir sonraki basamak olarak yer almaktadır.

Putting The Pieces Together: Cholesterol, Lipoproteins & Triglycerides



TEŞEKKÜRLER