

Δυσλιπιδαιμίες – αντιμετώπιση

Κωνσταντίνος Τζιόμαλος

Λέκτορας Παθολογίας ΑΠΘ

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Δυσλιπιδαιμίες

- ◆ \uparrow LDL-C
- ◆ HDL-C < 40 mg/dl
- ◆ Τριγλυκερίδια
 - 150-199 mg/dl : οριακά αυξημένα
 - 200-499 mg/dl : αυξημένα
 - ≥ 500 mg/dl : πολύ αυξημένα
- ◆ Lp(a) > 50 mg/dl

Έλεγχος για την παρουσία δυσλιπιδαιμίας

- ◆ Έλεγχος λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, LDL-C, HDL-C) τουλάχιστον κάθε 5 χρόνια από την ηλικία των 20 ετών
- ◆ Δεν συνιστάται προσδιορισμός άλλων λιπιδαιμικών παραμέτρων (π.χ. apoB, apoA1) στο γενικό πληθυσμό
- ◆ Μέτρηση μετά από νηστεία 9-12 ωρών (η LDL-C και η HDL-C δεν επηρεάζονται σημαντικά από τα γεύματα αλλά ↑ TG μεταγευματικά)
- ◆ Έλεγχος λιπιδίων 2 φορές σε διάστημα 1-4 εβδομάδων πριν την έναρξη αγωγής

Η LDL-C ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου

- ◆ Μετα-ανάλυση 61 προοπτικών μελετών παρατήρησης σε υγιείς ενήλικες (n=892.237)

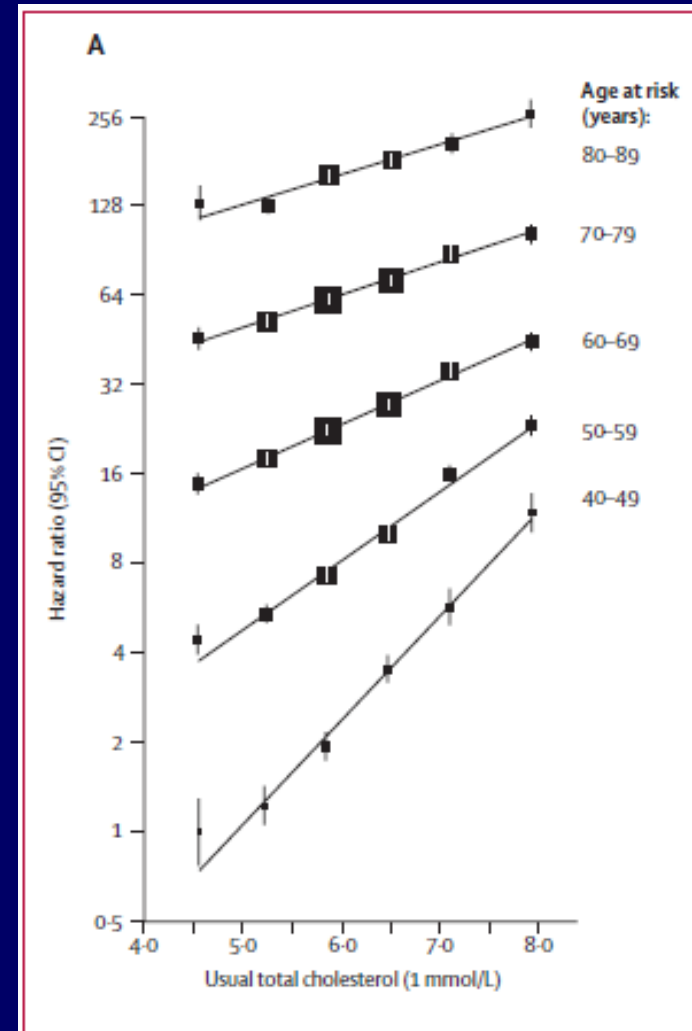


Figure 1: IHD mortality (33744 deaths) versus usual total cholesterol

Lancet 2007;370:1829-39

Στόχοι υπολιπιδαιμικής αγωγής

- ◆ Η LDL-C είναι ο κύριος στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής
- ◆ Όταν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι > 500 mg/dl, η αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας είναι η πρώτη προτεραιότητα λόγω του κινδύνου παγκρεατίτιδας

Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου

Παρουσία στεφανιαίας νόσου ή ισοδυνάμων :

- ◆ Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
- ◆ Περιφερική αρτηριακή νόσος
- ◆ Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής
- ◆ Στένωση καρωτίδων
- ◆ Παροδικό ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας
- ◆ Στις παραπάνω καταστάσεις, ο στόχος της LDL-C είναι ίδιος με το στόχο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο

Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου

◆ Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Κάπνισμα

Αρτηριακή υπέρταση

αρτηριακή πίεση $\geq 140/90$ mmHg

ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων

HDL-C < 40 mg/dl (αν ≥ 60 mg/dl αφαιρείται ένας παράγοντας)

ηλικία ≥ 45 ετών (άνδρες) ή ≥ 55 ετών (γυναίκες)

οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου

πρώτη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε άνδρα

συγγενή πρώτου βαθμού < 55 ετών ή σε γυναίκα

συγγενή πρώτου βαθμού < 65 ετών

Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου

- ◆ Σε άτομα με 2 ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, υπολογισμός 10-ετούς κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου ή θάνατο από στεφανιαία νόσο (Framingham risk score)

ολική χοληστερόλη

HDL-C

ηλικία

φύλο

κάπνισμα (ναι/όχι)

συστολική αρτηριακή πίεση και λήψη αντιυπερτασικής αγωγής

www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol

- ◆ Υπολογιζόμενος 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος > 20% = ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου

Κατηγορία κινδύνου	Στόχος LDL-C	Έναρξη υγιεινο-διαιτητικών μέτρων	Έναρξη στατίνης
Στεφανιαία νόσος ή ισοδύναμα	< 100 mg/dl (ή < 70 mg/dl)	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl (ή < 100 mg/dl)
≥ 2 παράγοντες κινδύνου και 10ετής κίνδυνος 10-20%	< 130 mg/dl (ή <100 mg/dl)	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl (ή 100-130mg/dl)
≥ 2 παράγοντες κινδύνου και 10ετής κίνδυνος < 10%	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
0-1 παράγοντες κινδύνου	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl (ή 160-190mg/dl)

Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα : Δίαιτα

- ◆ Συνιστάται απώλεια βάρους σε όλους τους υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$)
- ◆ Ως προς την απώλεια βάρους, οι δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος είναι εξίσου αποτελεσματικές με τις δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες
- ◆ Οι πρώτες επιφέρουν μεγαλύτερη ελάττωση της LDL-C ενώ οι δεύτερες προκαλούν μεγαλύτερη αύξηση της HDL-C και μεγαλύτερη ελάττωση των τριγλυκεριδίων

Δίαιτα (II)

- ◆ Τα κορεσμένα και trans λιπαρά είναι οι κύριοι διαιτητικοί παράγοντες που καθορίζουν τα επίπεδα της LDL-C – τα trans λιπαρά επιπλέον ελαττώνουν την HDL-C
- ◆ Τα κορεσμένα λίπη πρέπει να αποτελούν < 7% των προσλαμβανομένων θερμίδων
- ◆ Πρόσληψη trans λιπαρών πρέπει να αποφεύγεται
- ◆ Συνιστάται επίσης ελάττωση της πρόσληψης χοληστερόλης (< 200 mg/μέρα)

Δίαιτα (III)

- ◆ Συνιστάται επίσης αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών (10-25 g/μέρα) και αντικατάσταση άλλων λιπαρών από φυτικές στερόλες/στανόλες (2 g/μέρα)
- ◆ Με την τροποποίηση της διατροφής μπορεί να επιτευχθεί μείωση της LDL-C κατά 20-30%

Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα : Άσκηση

- ◆ Συνιστάται μέτριας έντασης αερόβια άσκηση τουλάχιστον 30 λεπτά την ημέρα και τουλάχιστον 5 φορές την εβδομάδα
- ◆ Έναρξη με βραχυχρόνια και μικρής έντασης άσκηση και στην συνέχεια προοδευτική αύξηση της διάρκειας και της έντασης της άσκησης

Έναρξη στατίνης

- ◆ Σε **όλους** τους ασθενείς με LDL-C > στόχο και TG < 500 mg/dl, υπολιπιδαικό φάρμακο εκλογής είναι οι **στατίνες**
- ◆ Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμα, άμεση έναρξη στατίνης, παράλληλα με την εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων
- ◆ Στους υπόλοιπους ασθενείς, υγιεινοδιαιτητικά μέτρα για 3 μήνες και έναρξη στατίνης επί μη επίτευξης των στόχων της LDL-C

Στατίνες και καρδιαγγειακός κίνδυνος

◆ Μετα-ανάλυση 26 μελετών με στατίνες σε 169.138 ασθενείς

◆ Για κάθε ελάττωση της LDL-C κατά 39 mg/dl, οι στατίνες ελάττωσαν τον κίνδυνο

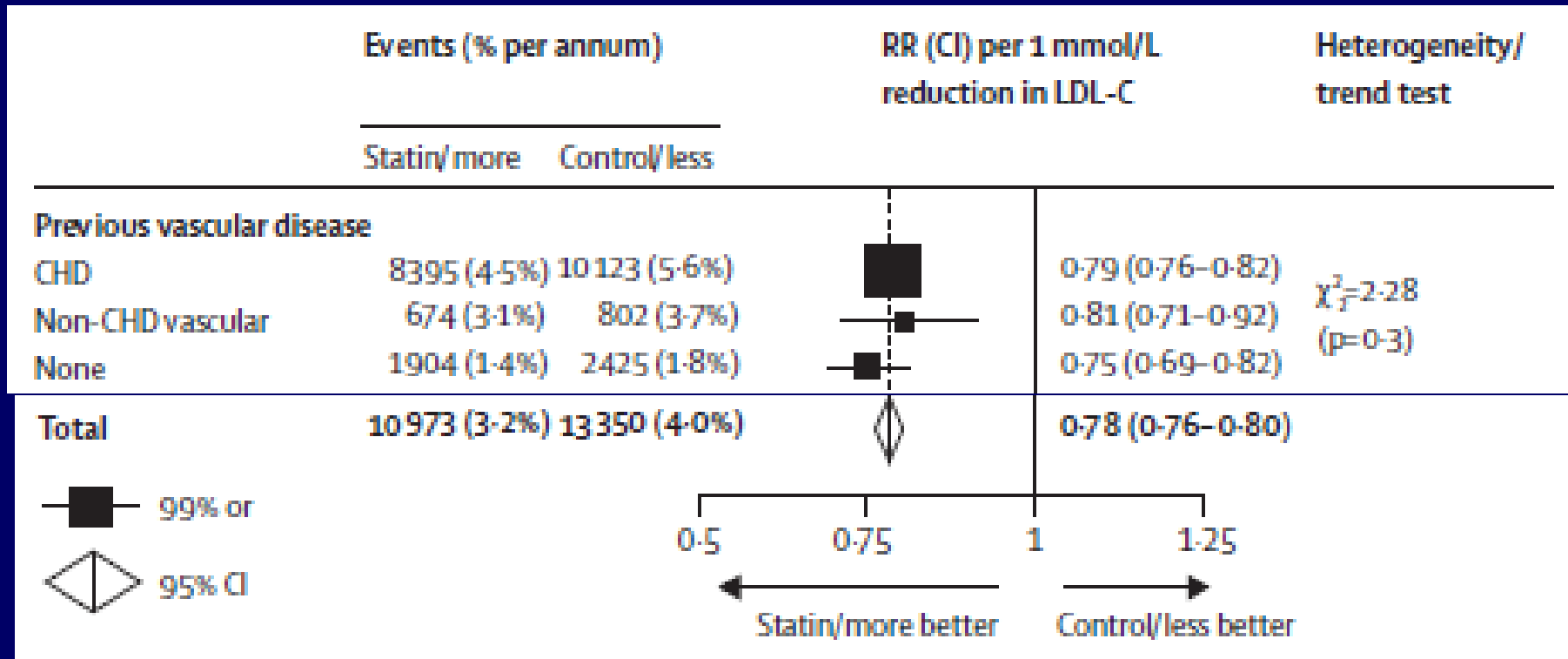
θνητότητας από στεφανιαία νόσο κατά 20% ($p < 0,0001$)

θανατηφόρου ή μη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 16% ($p < 0,0001$)

ολικής θνητότητας κατά 10% ($p < 0,0001$)

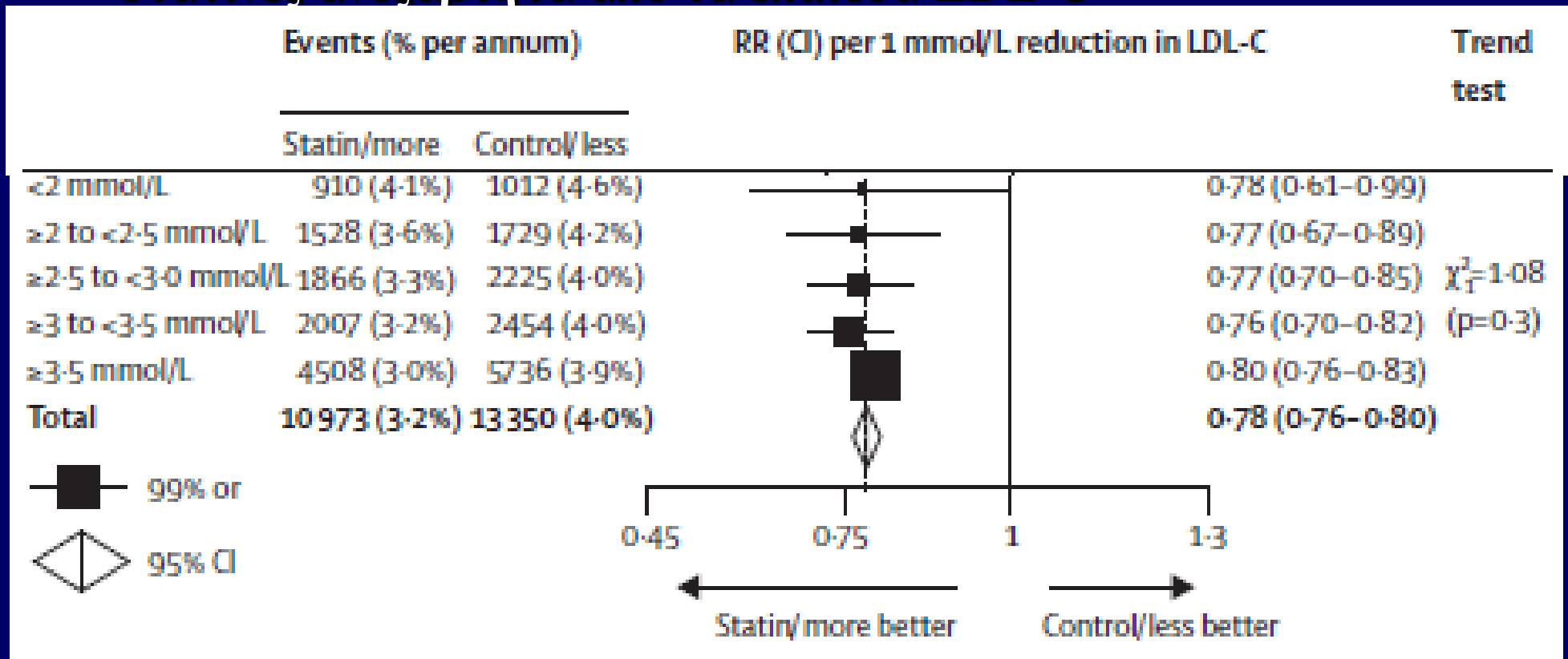
Στατίνες και καρδιαγγειακός κίνδυνος

- ◆ Παρόμοια ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τις στατίνες σε ασθενείς με και χωρίς καρδιαγγειακή νόσο



Στατίνες και καρδιαγγειακός κίνδυνος

- ◆ Παρόμοια ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τις στατίνες ανεξάρτητα από τα επίπεδα LDL-C

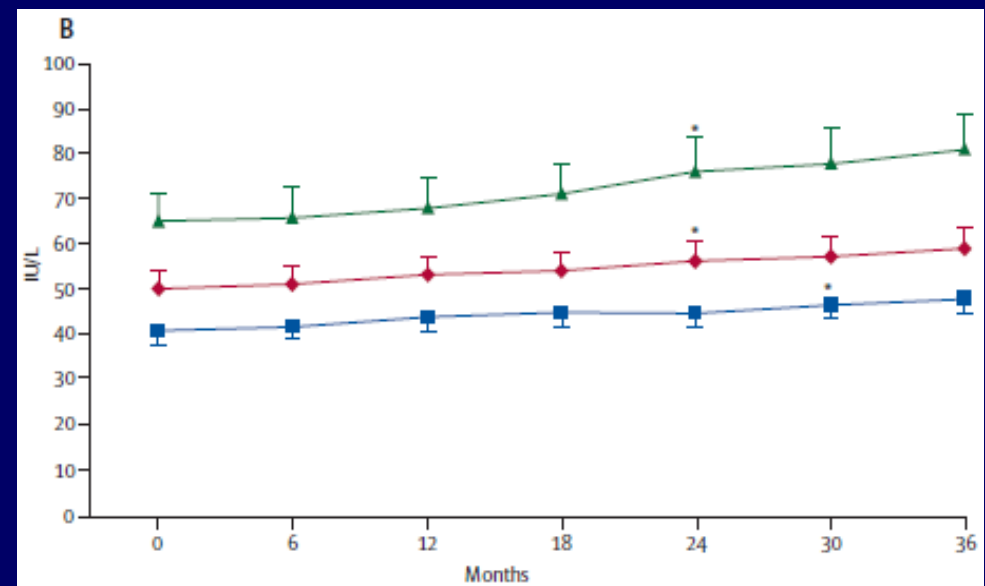
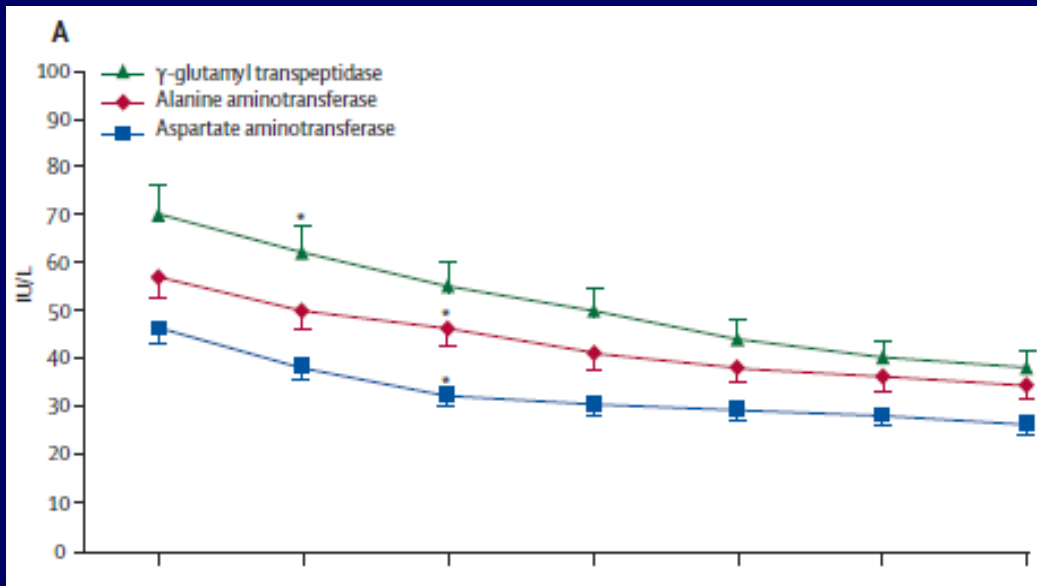


Ασφάλεια στατινών (I)

- ◆ Από τους 255 ασθενείς που θα λάβουν στατίνη για 4 χρόνια, ένας θα εμφανίσει διαβήτη
- ◆ Δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά μεταξύ των στατινών στον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη
- ◆ Για κάθε 1 περίπτωση διαβήτη, οι στατίνες προλαμβάνουν 5 θανατηφόρα ή μη εμφράγματα του μυοκαρδίου και 5 αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης

Ασφάλεια στατινών (II)

- ◆ Post-hoc ανάλυση της μελέτης GREACE (n=437 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και τρανσαμινάσες ως 3 φορές υψηλότερες των ανωτέρων φυσιολογικών ορίων)



- ◆ Μεγαλύτερη ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με στατίνη στους ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες (68% έναντι 39%, $p = 0,0074$)

Αδυναμία επίτευξης στόχου LDL-C με την μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης

◆ Επιλογές : προσθήκη νικοτινικού οξέος, κολεσεβελάμης ή εζετιμίμης

◆ Ελάττωση LDL-C

νικοτινικό οξύ 20-25%

κολεσεβελάμη 13-17%

εζετιμίμη 23%

Αδυναμία επίτευξης στόχου LDL-C με την μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης

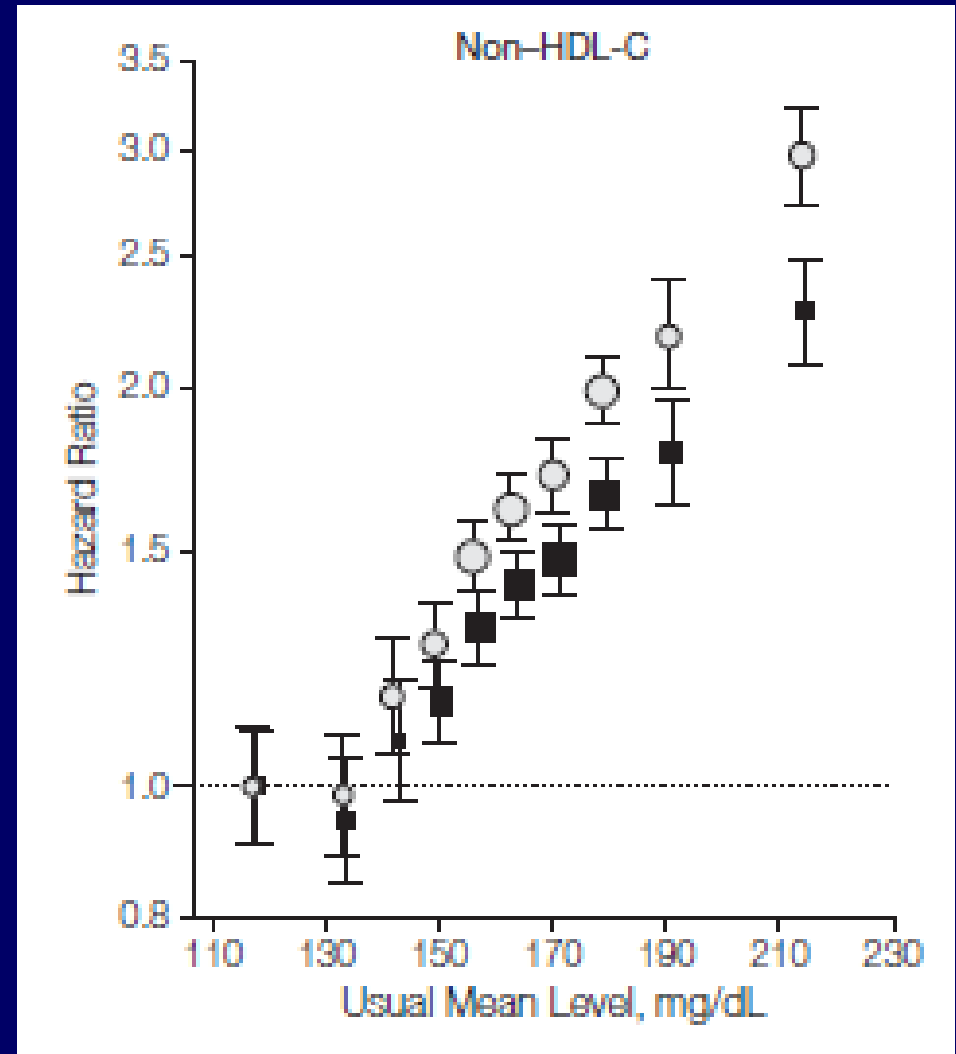
- ◆ Δεν είναι σαφές ποιο φάρμακο είναι η 1^η επιλογή και οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν προτείνουν συγκεκριμένο φάρμακο
- ◆ Το νικοτινικό οξύ (ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με στατίνες) και οι ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων (ως μονοθεραπεία) έχουν δείξει ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε παλιότερες μελέτες – δεν υπάρχουν αντίστοιχα στοιχεία για την εξετιμίμπη

Ασθενείς με τριγλυκερίδια > 500 mg/dl

- ◆ Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα (ελάττωση πρόσληψης υδατανθράκων και κορεσμένων λιπαρών, άσκηση, διακοπή ή ελάττωση κατανάλωσης αλκοόλ) σε συνδυασμό με φιβράτη (πρώτη επιλογή) ή νικοτινικό οξύ, μόνα ή σε συνδυασμό με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα
- ◆ Βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε διαβητικούς ασθενείς
- ◆ Τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα μπορούν να ελαττώσουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ακόμα και > 50%
- ◆ Επίτευξη στόχου LDL-C μετά την μείωση των τριγλυκεριδίων

Επίτευξη στόχου non-HDL-C

- ◆ Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με τριγλυκερίδια > 200 mg/dl μετά την επίτευξη του στόχου της LDL-C, δευτερεύων στόχος είναι η non-HDL-C (ολική χοληστερόλη - HDL-C)
- ◆ Στόχος της non-HDL-C = στόχος LDL-C + 30 mg/dl



Επίτευξη στόχου non-HDL-C

- ◆ 1^ο βήμα : ενίσχυση υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και σε διαβητικούς ασθενείς βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου
- ◆ Επί μη επίτευξης του στόχου : αύξηση της δόσης της στατίνης ή προσθήκη φιβράτης ή νικοτινικού οξέος
- ◆ Κάθε φορά που διπλασιάζεται η δόση οποιασδήποτε στατίνης, παρατηρείται ελάττωση της non-HDL-C κατά 4-6%

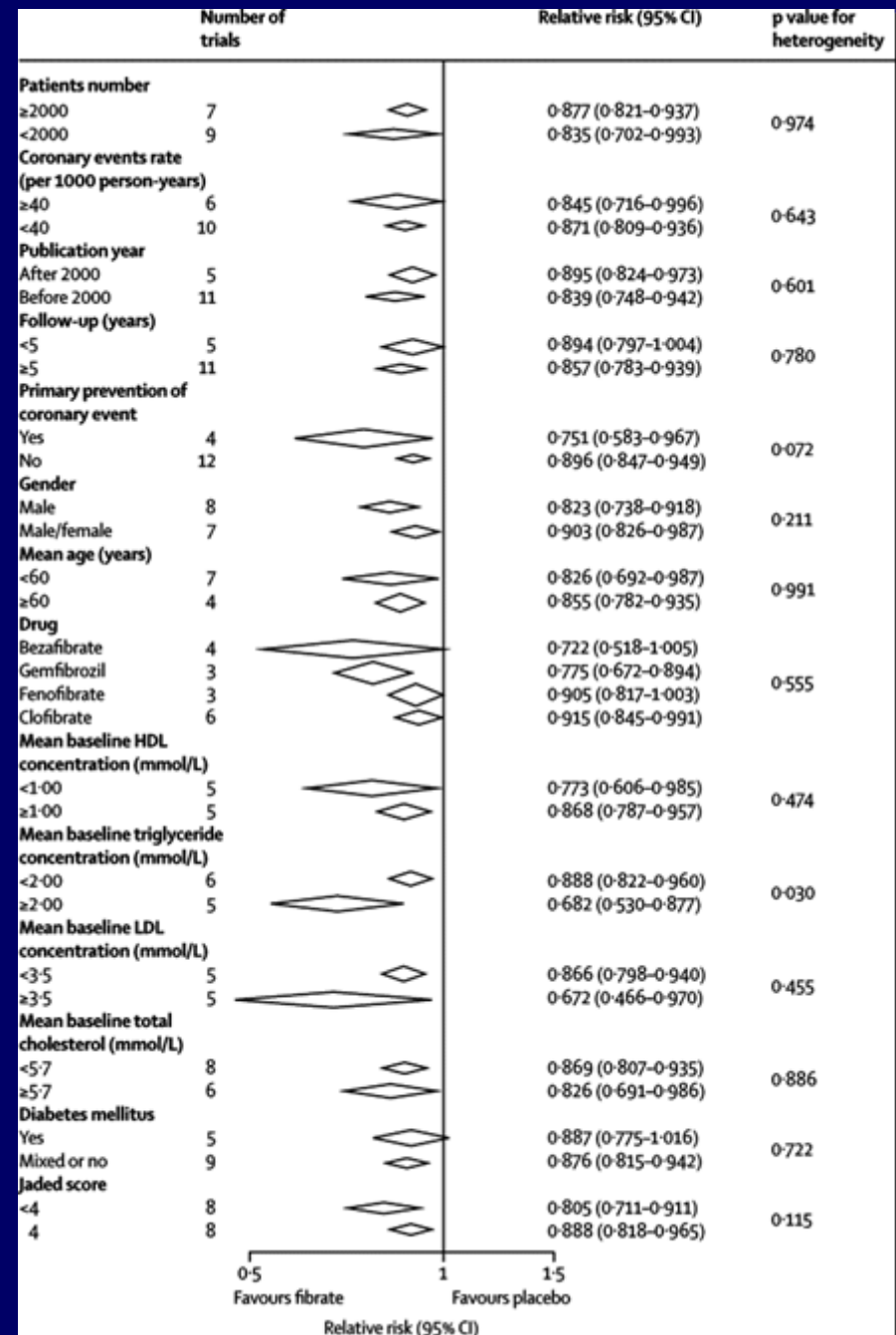
Φιβράτες και καρδιαγγειακός κίνδυνος

- ◆ Μετα-ανάλυση 18 μελετών με φιβράτες σε 45.058 ασθενείς
- ◆ Ελάττωση του κινδύνου για θανατηφόρο ή μη έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 13% ($p < 0.0001$)
- ◆ Δεν ελαττώθηκε ο κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ($p=0,69$) ούτε η θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια ($p=0,59$) ή η ολική θνητότητα ($p=0,92$)

Φιβράτες και καρδιαγγειακός κίνδυνος

- ◆ Μεγαλύτερο όφελος των φιβρατών σε ασθενείς με τριγλυκερίδια > 175 mg/dl
- ◆ Ελάττωση του κινδύνου για θανατηφόρο ή μη έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 32% (έναντι 11% στους υπόλοιπους ασθενείς)

Lancet 2010 ;375:1875-1884

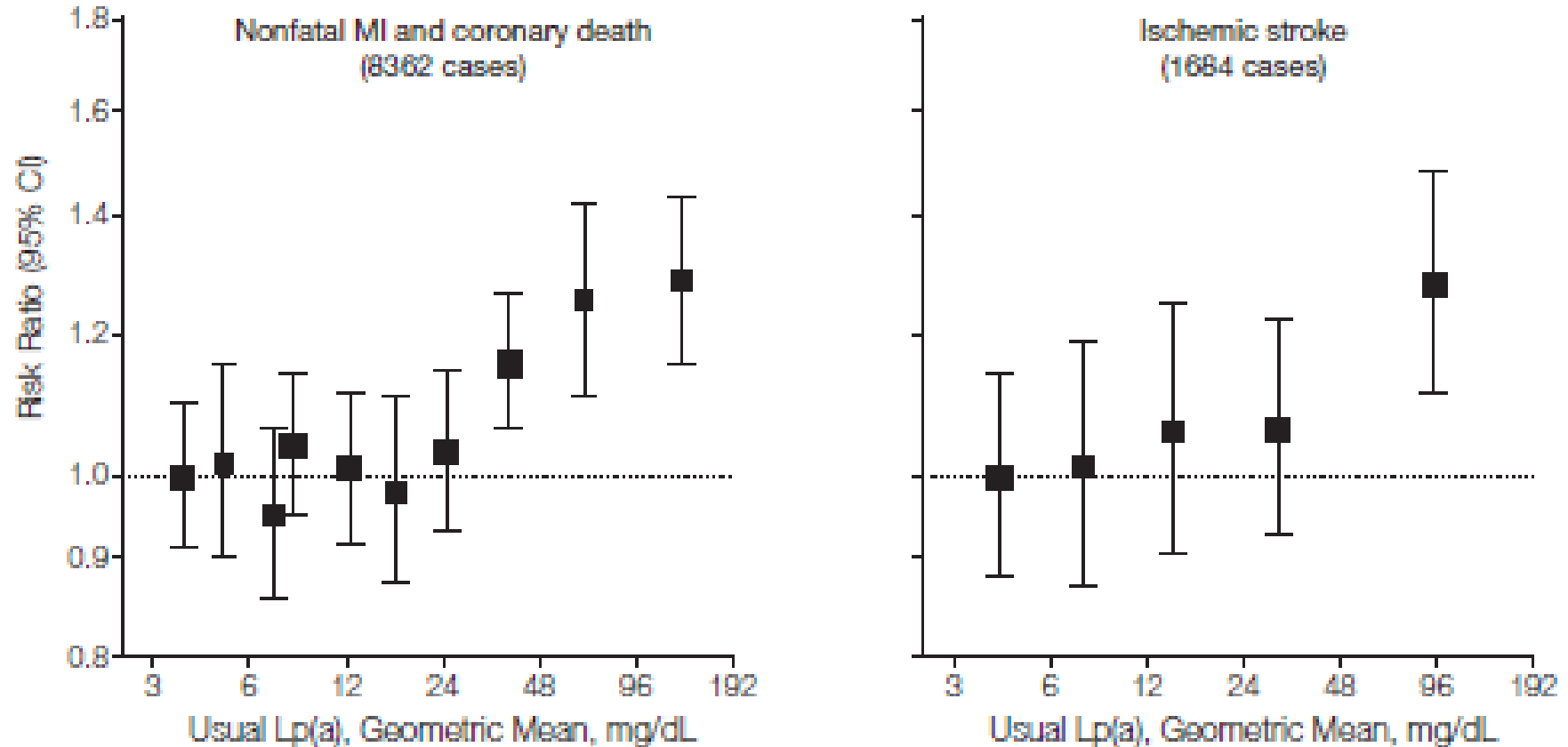


Ασφάλεια συνδυασμού φιβράτης – στατίνης

- ◆ Μελέτη ACCORD (n=5.518 διαβητικοί ασθενείς, 4,7 χρόνια παρακολούθηση)
- ◆ Δε διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα αύξησης των τρανσαμινασών > 3 x ULN (1,5-1,9%) ή αύξησης της CPK > 10 x ULN (0,3-0,4%) με τον συνδυασμό σιμβαστατίνης / φενοφιβράτης σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη
- ◆ Αύξηση της κρεατινίνης κατά 15% στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό (0,1 mg/dl)

Lp(a) ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου

B Further adjustment^a



Lp(a)

Συνιστάται ο προσδιορισμός της άπαξ σε ασθενείς με

- ◆ Πρώιμη εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου
- ◆ 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο > 10%
- ◆ Υποτροπιάζοντα καρδιαγγειακά συμβάματα παρά την αγωγή με στατίνη
- ◆ Στόχος : Lp(a) < 50 mg/dl (μετά την επίτευξη του στόχου της LDL-C)
- ◆ Αγωγή : νικοτινικό οξύ (ελάττωση Lp(a) κατά 20-40%)

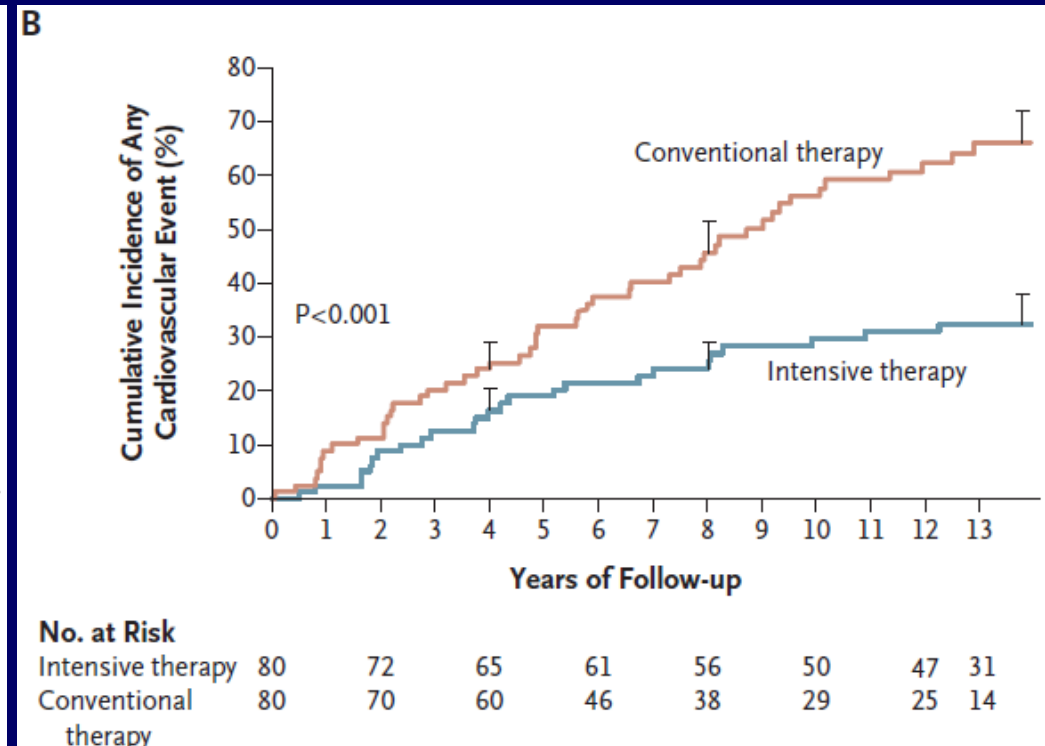
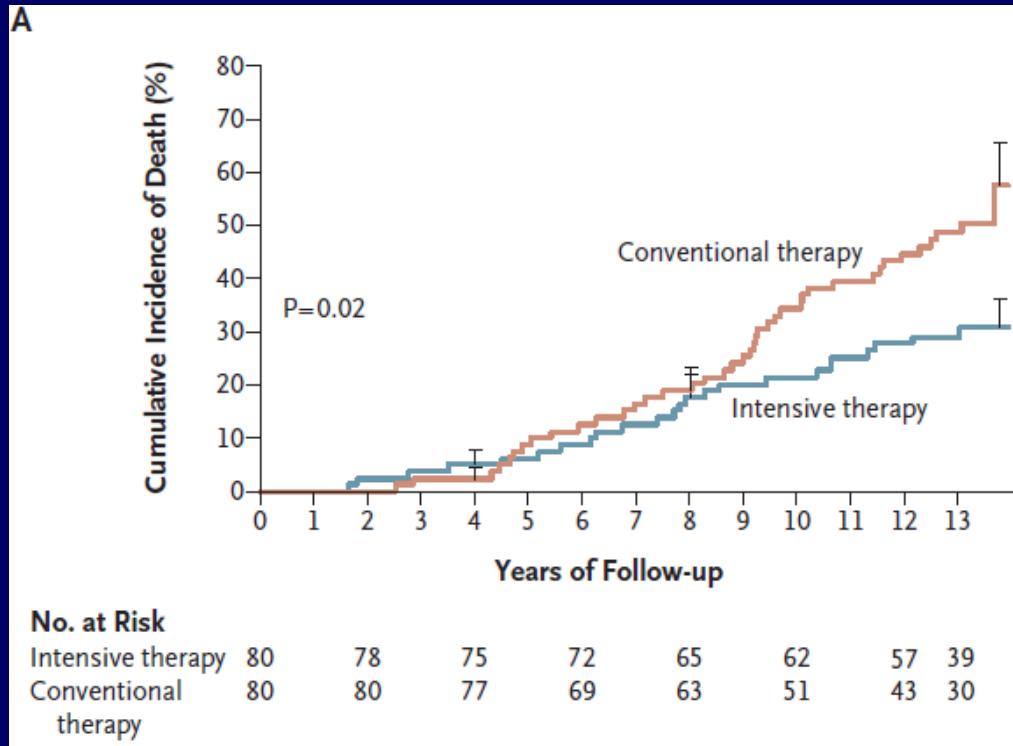
Επίτευξη στόχων LDL-C

- ◆ Στην μελέτη EUROASPIRE III σε 22 ευρωπαϊκές χώρες (n=8966 ασθενείς με στεφανιαία νόσο), αν και το 78% των ασθενών λάμβανε υπολιπιδαιμική αγωγή, το 51% είχε ολική χοληστερόλη > 175 mg/dl
- ◆ Στην μελέτη NHANES στις ΗΠΑ (n=1724), 58,9% των ασθενών με στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμα είχε LDL-C > 100 mg/dl
- ◆ Μόνο το 50% των ασθενών ακολουθεί τις υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες και μόνο το 50% εξακολουθεί να λαμβάνει στατίνη μετά από 1 έτος

Πολυπαραγοντική προσέγγιση – μελέτη Steno-2

Ελάττωση ολικής θνητότητας κατά 46%

Ελάττωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 59%



Συμπεράσματα

- ◆ Συνιστάται τακτικός έλεγχος του λιπιδαιμικού προφίλ σε όλους τους ενήλικες
- ◆ Σε ασθενείς με LDL-C > στόχο και τριγλυκερίδια < 500 mg/dl, οι στατίνες είναι η 1^η επιλογή
- ◆ Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τον καθορισμό της βέλτιστης αντιμετώπισης των ασθενών που δεν επιτυγχάνουν τον στόχο της LDL-C με την μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης
- ◆ Μετά την επίτευξη του στόχου της LDL-C σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, αν τα τριγλυκερίδια είναι > 200 mg/dl και η non-HDL-C > στόχο, προσθήκη φενοφιβράτης για επίτευξη του στόχου της non-HDL-C