

Αντιμετώπιση των διαταραχών λιπιδίων στον σακχαρώδη διαβήτη



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΛΕΤΗΣ & ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

**Κλινικές
Κατευθυντήριες
Οδηγίες:**
από την Ανάπτυξη
έως την Εφαρμογή

Σε συνεργασία με την
Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία

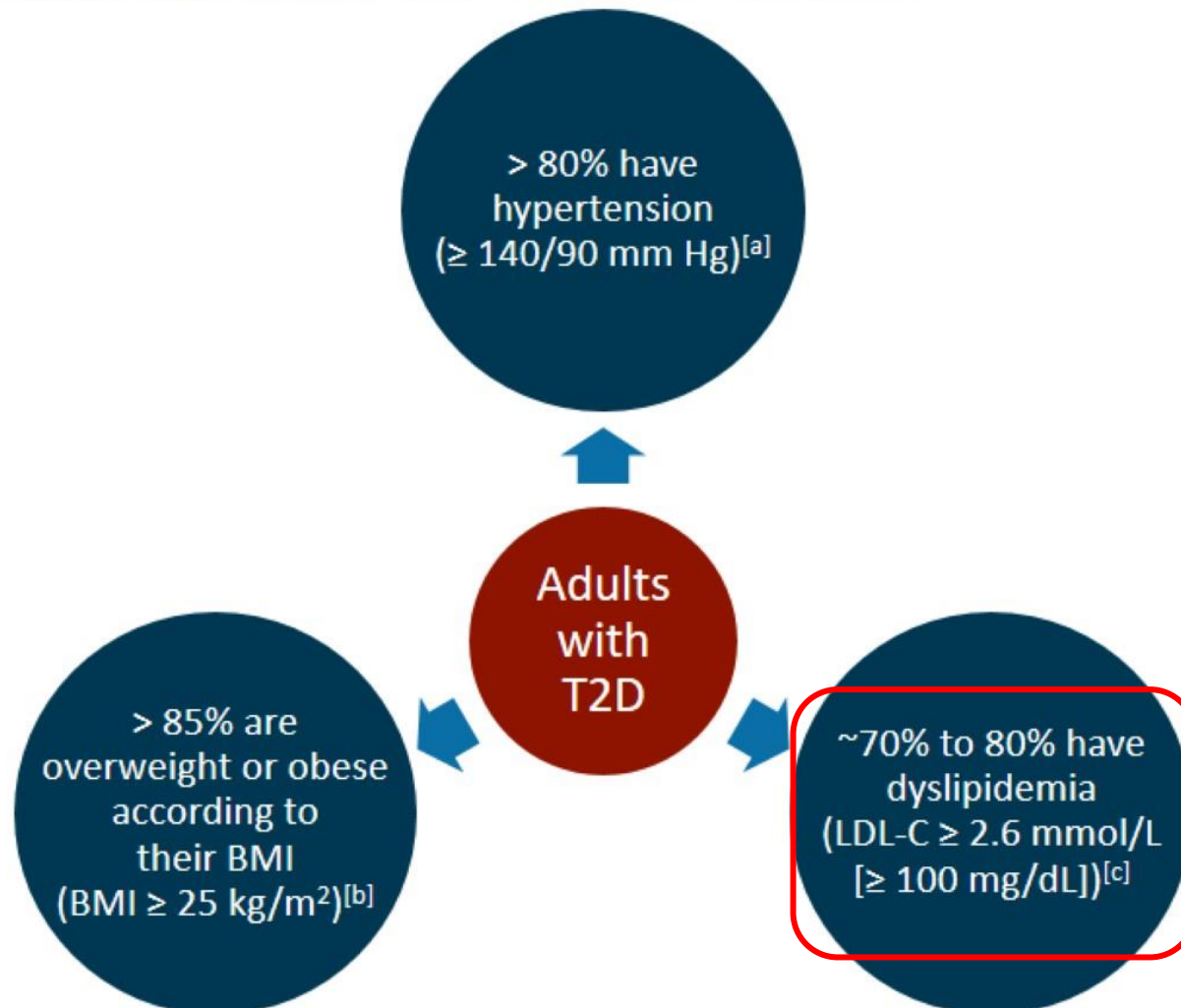
28-30 Ιουνίου 2024
Ξενοδοχείο Domotel Xenia
Βόλος

Οργάνωση - Γραμματεία - Πληροφορίες
INVENTICS AE - Medevents.gr
Αριθμός Αδείας ΕΣΟΤ: ΠΗΠΤΕ 0933ΕΕ0000070400
www.medevents.gr - info@medevents.gr - Τ. 2220-494-10

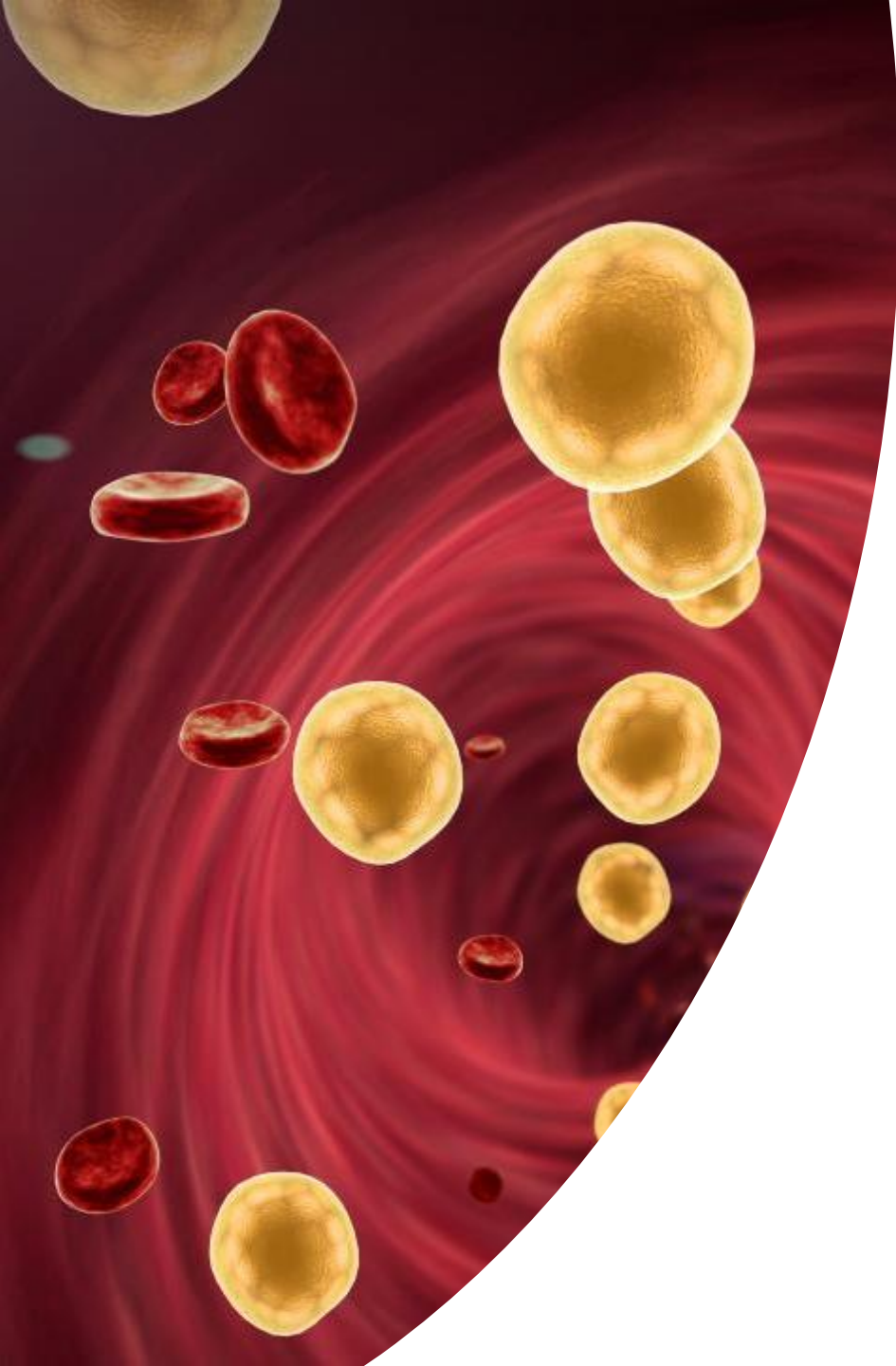


Μαρίνα Νούτσου
Παθολόγος - Διαβητολόγος
Διευθύντρια ΕΣΥ
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
και Διαβητολογικό Κέντρο
ΓΝΑ "Ιπποκράτειο"

Most Adults With T2D Have Multiple Risk Factors for CVD



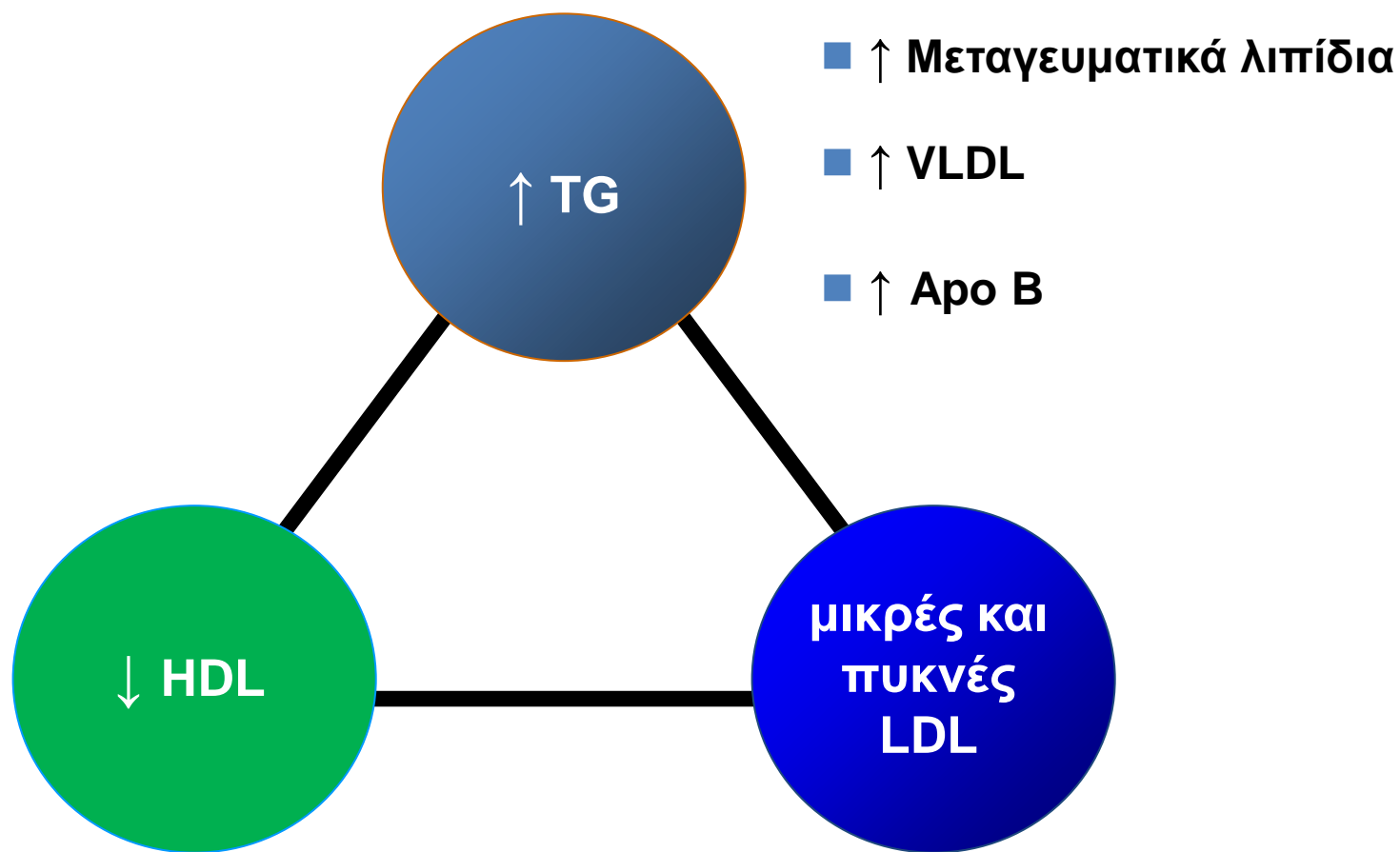
a. Tarnow L, et al. *Diabetes Care*. 1994;17:1247-1251; b. Daousi C, et al. *Postgrad Med J*. 2006;82:280-284; c. Jacobs MJ, et al. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:263-269.



Χαρακτηριστικά Διαβητικής Δυσλιπιδαιμίας

Διαταραχές λιπιδίων στο διαβήτη

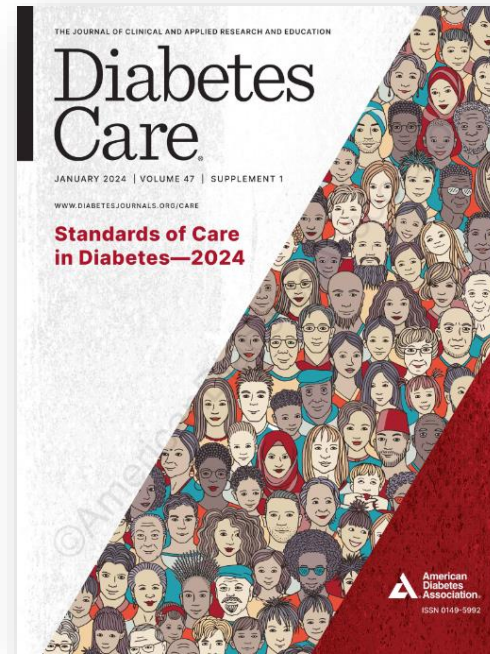
ΑΘΗΡΩΓΟΝΟΣ ΤΡΙΑΔΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ




Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας στον ΣΔ

- Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου
- Στόχοι
- Αντιμετώπιση






 **ESC**
European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) **00**, 1–98
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

ESC GUIDELINES

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

 **ESC**
European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) **42**, 3227–3337
[doi:10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484)

ESC GUIDELINES

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

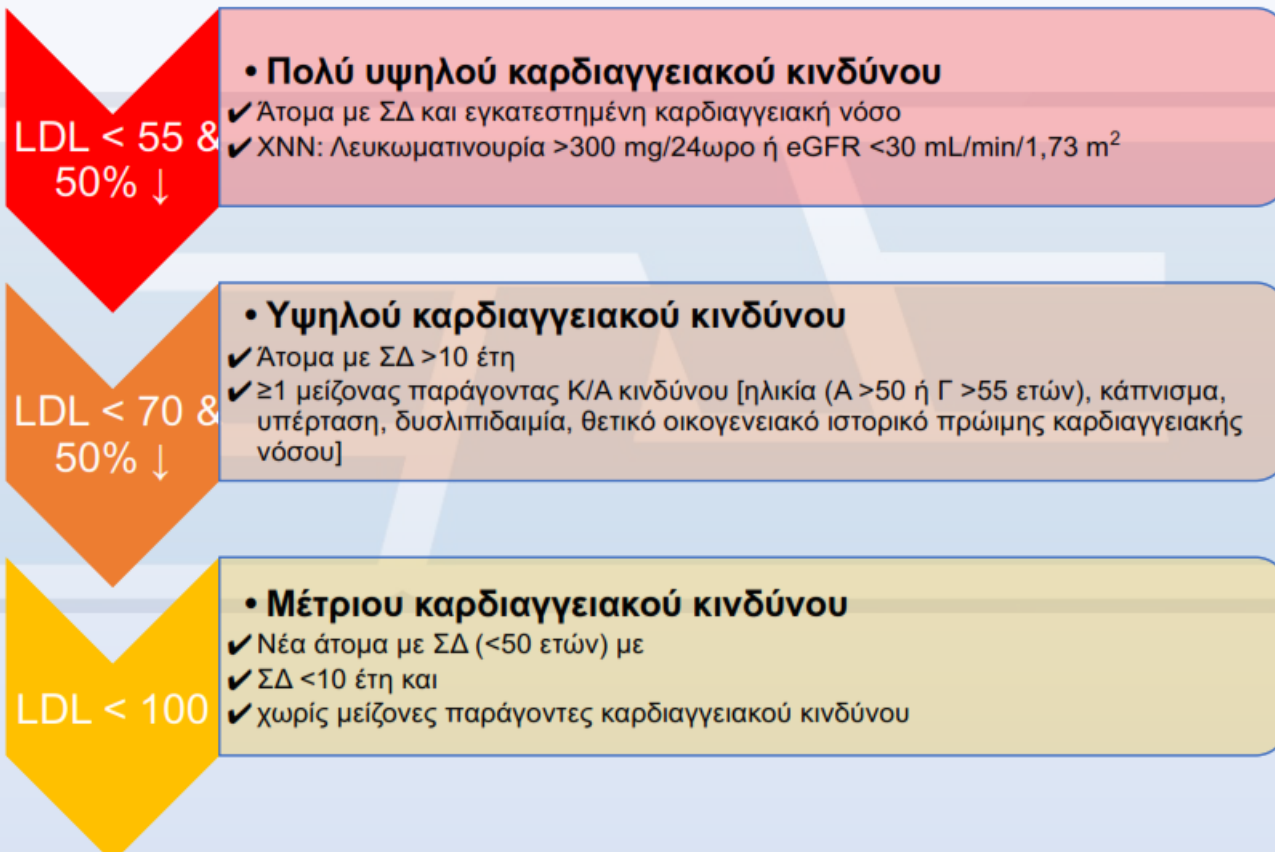
Θεραπευτική προσέγγιση δυσλιπιδαιμίας

- **Πρώτος στόχος**
 - LDL χοληστερόλη
- **Δεύτερος στόχος**
 - Non-HDL χοληστερόλη
(Ολική χολ. - HDL)
 - Τριγλυκερίδια



ΕΔΕ 2024: Κατηγορίες ατόμων με ΣΔ με βάση τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ Κ/Α ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΣΔ & ΣΤΟΧΟΙ LDL-ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ



Καρδιαγγειακός κίνδυνος σε άτομα με ΣΔ



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) 00, 1–98
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

ESC GUIDELINES

ESC Guidelines

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes


Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

2.2. What is new

Table 3 New recommendations

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Cardiovascular risk assessment in diabetes—Section 4		
In patients with T2DM without symptomatic ASCVD or severe TOD, it is recommended to estimate 10-year CVD risk via SCORE2-Diabetes.	I	B

Καρδιαγγειακός κίνδυνος σε άτομα με ΣΔ

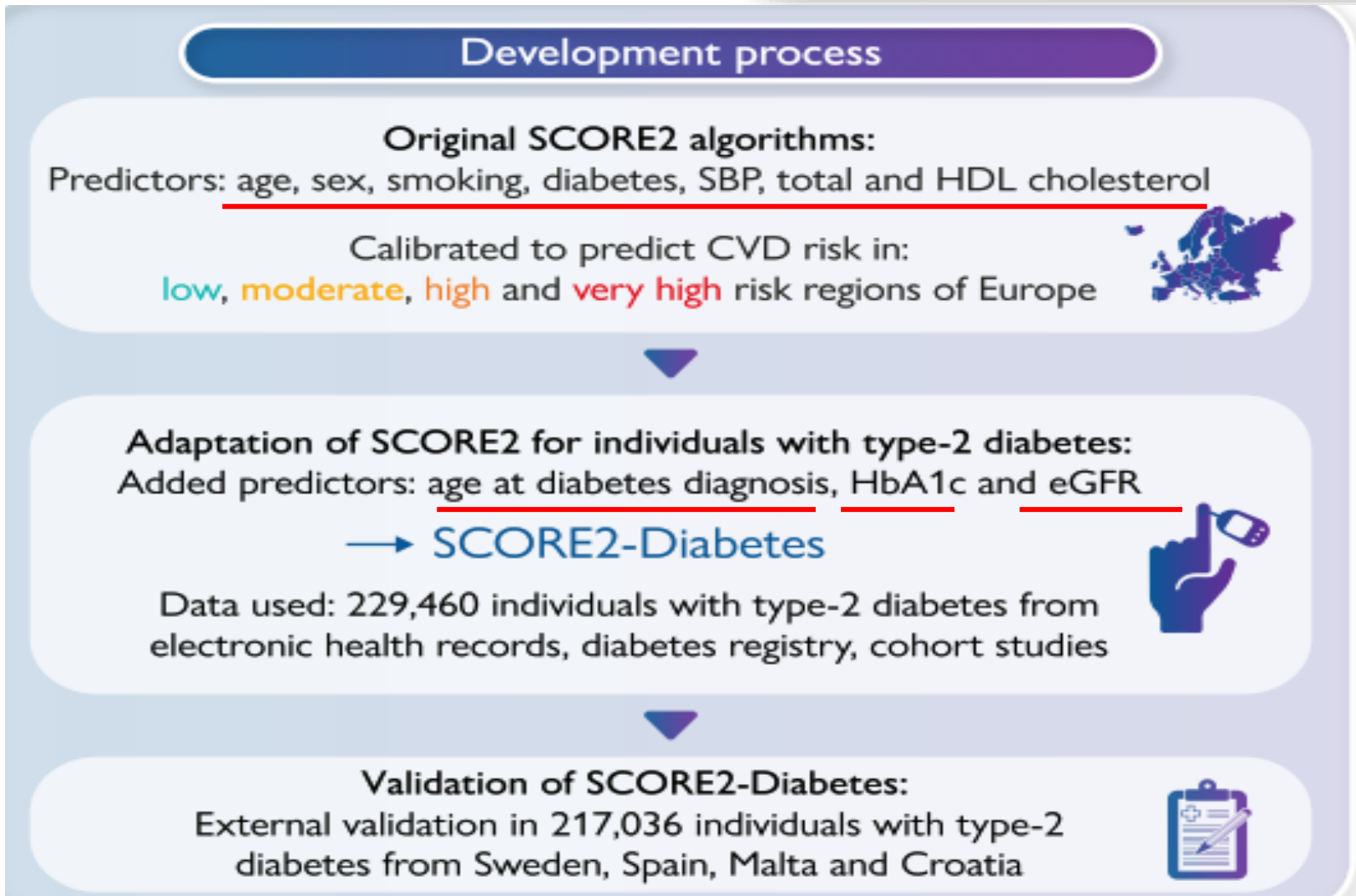
 **ESC**
European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) 44, 2544–2556
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>

CLINICAL RESEARCH
Epidemiology, prevention, and health care policies

SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe

SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration^{††}



Καρδιαγγειακός κίνδυνος σε άτομα με ΣΔ

Cardiovascular risk categories in type 2 diabetes

Very high CV risk	Patients with T2DM with: <ul style="list-style-type: none">• Clinically established ASCVD or• Severe TOD or• 10-year CVD risk $\geq 20\%$ using SCORE2-Diabetes
High CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none">• 10-year CVD risk 10 to $< 20\%$ using SCORE2-Diabetes
Moderate CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none">• 10-year CVD risk 5 to $< 10\%$ using SCORE2-Diabetes
Low CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none">• 10-year CVD risk $< 5\%$ using SCORE2-Diabetes



European Heart Journal (2023) 00, 1–98
European Society of Cardiology
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

ESC GUIDELINES

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

ESC 2023: Κατηγορίες ατόμων με ΣΔ με βάση τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και στόχοι LDL

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

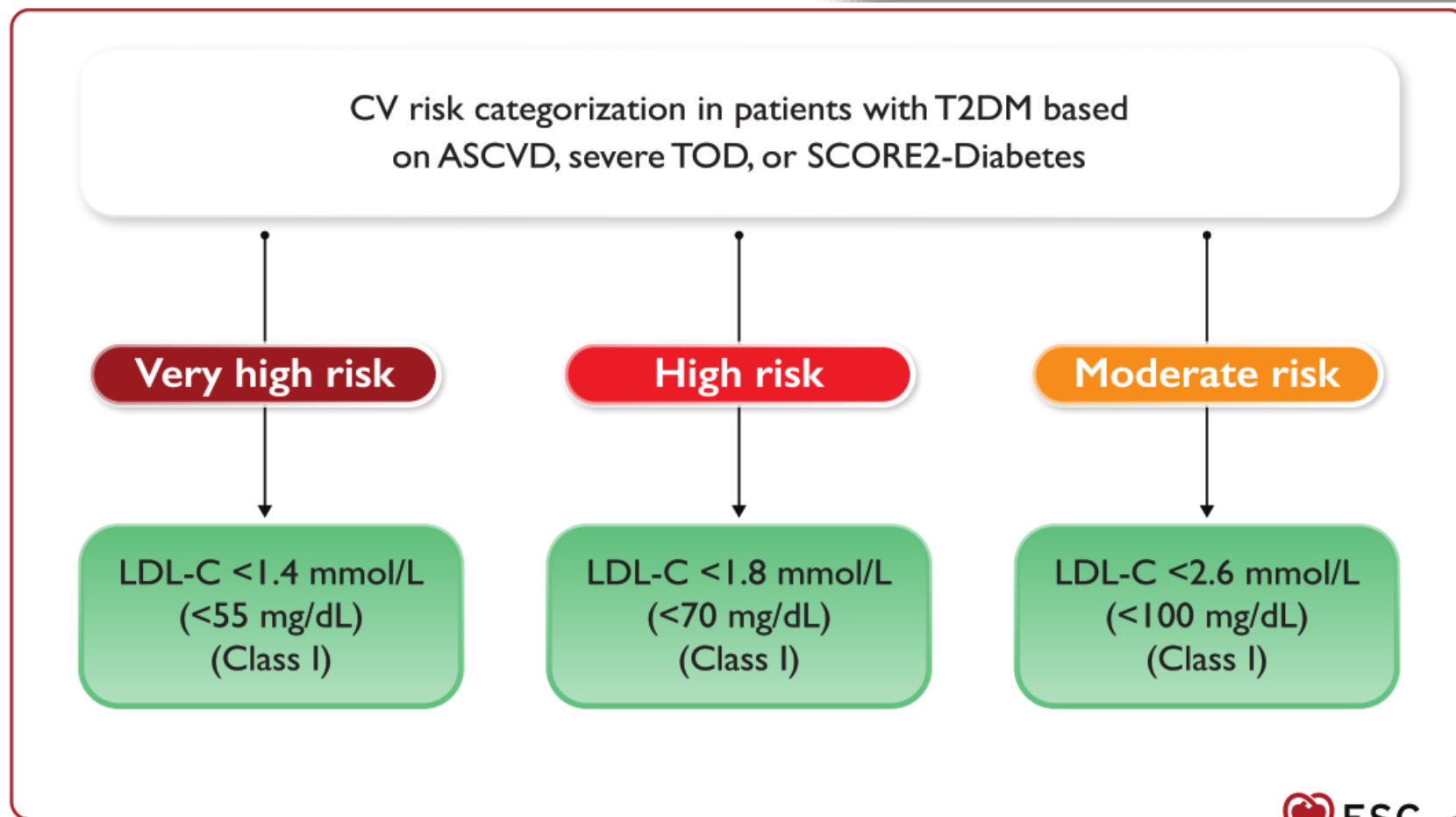


Figure 10 Recommended low-density lipoprotein-cholesterol targets by cardiovascular risk categories in patients with type 2 diabetes. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; TOD, target-organ damage; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

ΕΔΕ 2024

Δευτερεύοντες θεραπευτικοί στόχοι

- **Στόχος Non HDL: Στόχος LDL+30 mg/dl**
- Σε άτομα με αυξημένα (>200 mg/dL) τριγλυκερίδια η non-HDL-χοληστερόλη αντικατοπτρίζει όλες τις αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες και έχει ισχυρή συσχέτιση με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.
- Η μείωση της non-HDL-χοληστερόλης μπορεί να επιτευχθεί με περαιτέρω μείωση της LDL-χοληστερόλης ή/και μείωση των τριγλυκεριδίων
- **Στόχος τριγλυκεριδίων: <150 mg/dl**
- **Στόχος ApoB:**
 - Άτομα πολύ υψηλού κινδύνου <65 mg/dL,
 - Άτομα υψηλού κινδύνου <80 mg/dL
 - Άτομα μέτριου κινδύνου <100 mg/dL

Αντιμετώπιση



Δίαιτα

- Απώλεια βάρους
- <7-10% κορεσμένα λίπη
- ΟΧΙ trans πολυακόρεστα
- Αύξηση της πρόσληψης των μονοακόρεστων και ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων
- Πλούσια σε φυτικές ίνες
- Στερόλες: 2 γρ την ημέρα

**Σύσταση για υιοθέτηση Μεσογειακής
Διατροφής**



↓ τριγλυκεριδίων: 20-50%



Άσκηση

- Αερόβια άσκηση 30-60 min
άσκηση/ημέρα τουλάχιστον
5 ημέρες/εβδομάδα
- Η αναερόβια άσκηση μπορεί να
συμπληρώνει την αερόβια
προσθέτοντας επιπλέον οφέλη



• Διακοπή καπνίσματος

↑ HDL

Φαρμακευτική προσέγγιση διαβητικής δυσλιπιδαιμίας

Στατίνες: Φάρμακα εκλογής για την
αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας

Οι στατίνες έχουν αποδεδειγμένο
όφελος στην μείωση των
καρδιαγγειακών επεισοδίων αλλά
και στη μείωση της θνησιμότητας

ΕΔΕ 2024: Αντιμετώπιση

1. Συνιστάται **χορήγηση στατίνης μαζί με τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα** όταν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης είναι μεγαλύτερα από τα επίπεδα-στόχο με βάση την κατηγορία του καρδιαγγειακού κινδύνου. Συνιστάται **χορήγηση υψηλής δραστηριότητας στατίνης σε άτομα με ΣΔ πολύ υψηλού ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου**.
2. Αν δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος για την LDL χοληστερόλη με την αρχικά χορηγηθείσα δόση της στατίνης, τότε αυτή πρέπει να τιτλοποιείται προς τη μέγιστη ανεκτή δόση.

Δοσολογίες στατινών

ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Οι ομάδες υψηλής και μέτριας δραστικότητας θεραπεία με στατίνη

**Υψηλής δραστικότητας θεραπεία
(μείωση LDL χοληστερόλης >50%)**

Ατορβαστατίνη (40)-80 mg
Ροσουβαστατίνη 20-(40) mg

**Μέτριας δραστικότητας θεραπεία
(μείωση LDL χοληστερόλης 30-50%)**

Ατορβαστατίνη 10 (20) mg
Ροσουβαστατίνη (5) 10 mg
Σιμβαστατίνη 20-40 mg
Πραβαστατίνη 40 (80) mg
Λοβαστατίνη 40 mg
Φλουβαστατίνη 40-80 mg
Πιταβαστατίνη 2-4 mg

Άλλα φάρμακα πλην στατινών

Εζετιμίμη

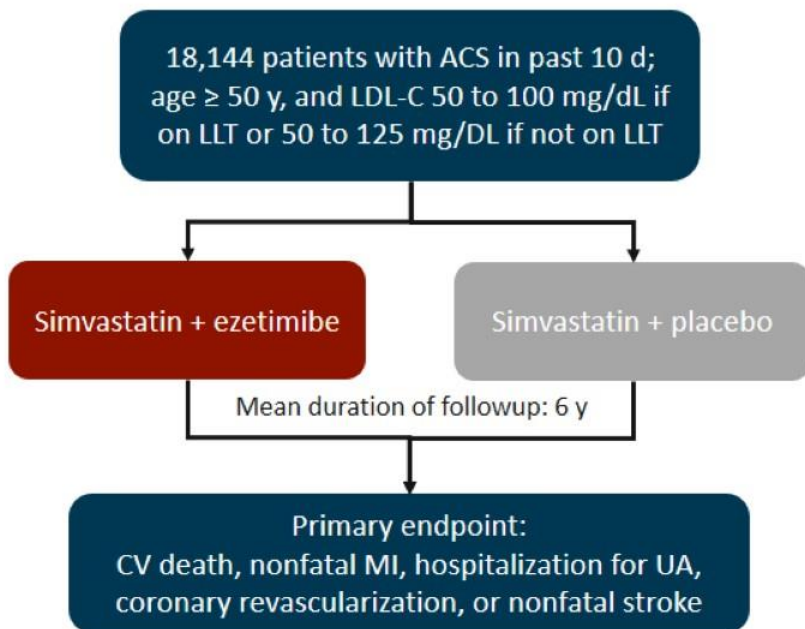
Η εζετιμίμη συνδέεται με τους υποδοχείς Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) με αποτέλεσμα την αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης

Εξετιμίμη: Μελέτη IMPROVE-IT

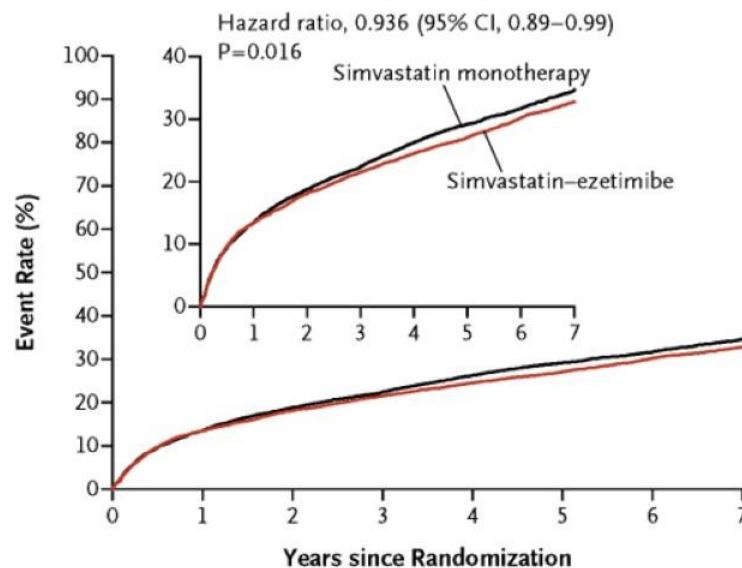
↓ 10%
Καρδιαγγειακού
κινδύνου

IMPROVE-IT

Randomized, double-blind trial



Primary endpoint



Mean LDL-C after 1 year

- Simvastatin: 69.9 mg/dL
- Ezetimibe/simvastatin: 53.2 mg/dL

Cannon CP, et al. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-2397.

Περίπου 5000 άτομα με ΣΔ
↓ 15% Καρδιαγγειακού κινδύνου

ΕΔΕ 2024: Εξετιμίμψη

- Αν δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος για την LDL χοληστερόλη παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης στατίνης συνιστάται η προσθήκη εξετιμίμψης, κατά προτίμηση σε έτοιμο συνδυασμό για βελτίωση της συμμόρφωσης με τη θεραπεία.
- Στην περίπτωση ασθενούς με διαβήτη και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας και αρχική LDL χοληστερόλη >110 mg/dL συνιστάται η εξέταση άμεσης έναρξης συνδυασμού ισχυρής στατίνης και εξετιμίμψης δεδομένου ότι η μονοθεραπεία με στατίνη δεν αρκεί για την επίτευξη του στόχου LDL-C <55 mg/dL.

Αναστολείς PCSK-9

Inclisiran



Evolocumab: FOURIER trial

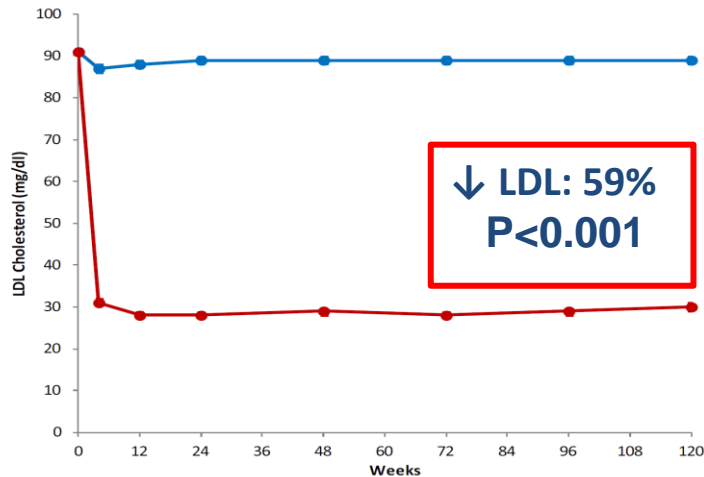
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

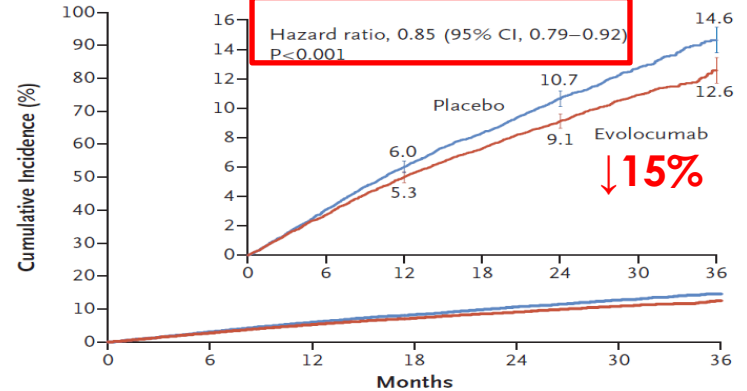
Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

- 27564 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο σε μέτρια ή υψηλή δόση στατίνης
- 36% ΣΔ

Supplementary Figure S2 – LDL cholesterol values over time



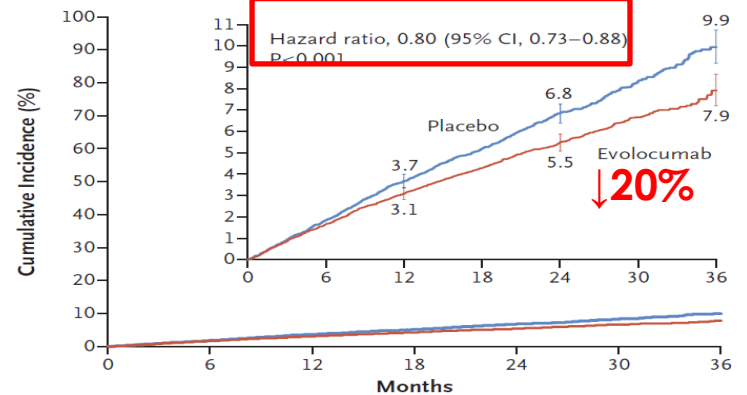
A Primary Efficacy End Point



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689

B Key Secondary Efficacy End Point



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	13,780	13,449	13,142	12,288	7944	3893	731
Evolocumab	13,784	13,501	13,241	12,456	8094	3935	724

Figure 2. Cumulative Incidence of Cardiovascular Events.

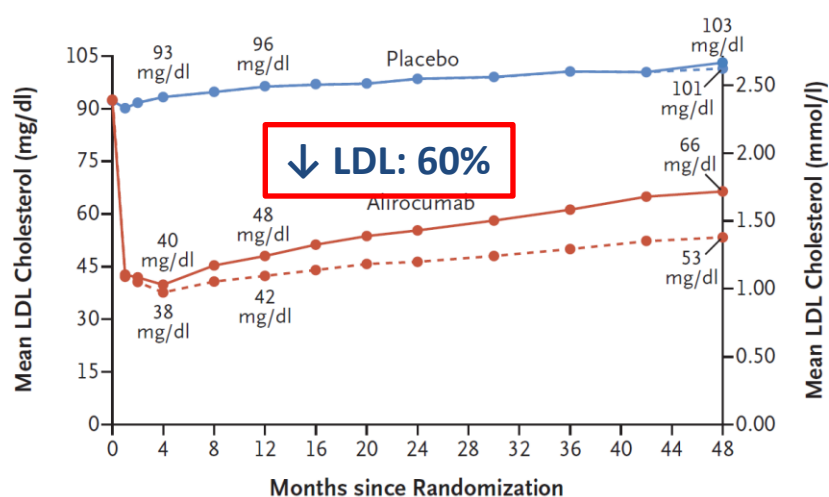
Alirocumab: ODYSSEY OUTCOMES trial

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

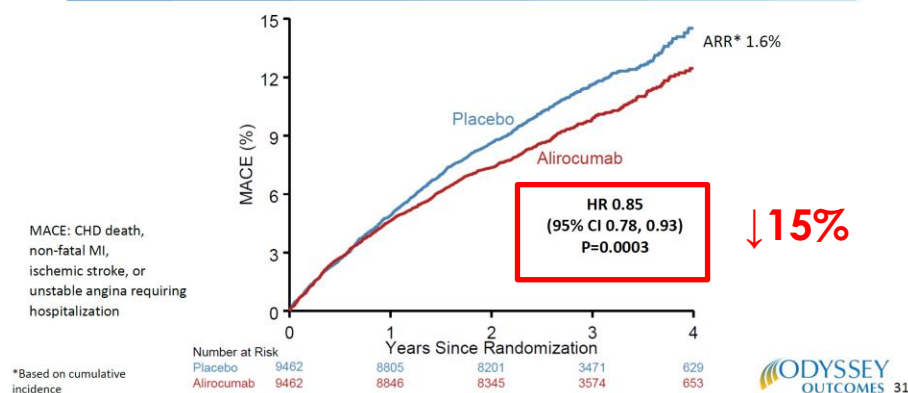
ORIGINAL ARTICLE

Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome

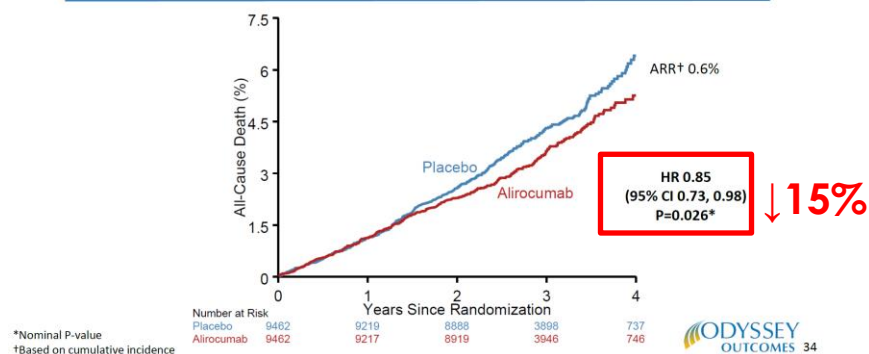
- 18924 ασθενείς με πρόσφατο καρδιαγγειακό επεισόδιο σε υψηλή δόση στατίνης
- Περίπου 30% ΣΔ



Primary Efficacy Endpoint: MACE



All-Cause Death



ΕΔΕ 2024: Αναστολείς PCSK9

Νεότερες Υπολιπιδαιμικές Αγωγές

- Τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά της πρωτεΐνης PCSK9, προκαλούν 50-60% περαιτέρω μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης
- Τα φάρμακα αυτά είναι χρήσιμα σε άτομα με ΣΔ πολύ υψηλού ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου που δεν μπορούν να πετύχουν το στόχο της θεραπείας παρά τη χορήγηση μέγιστης ανεκτής δόσης στατίνης και εξετιμίμπης καθώς και σε άτομα με ΣΔ που αποδεδειγμένα δεν μπορούν να ανεχθούν καθόλου μία στατίνη
- Συνιστάται η χορήγηση ενός αναστολέα της πρωτεΐνης PCSK9 σε άτομα με ΣΔ και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο όταν η LDL χοληστερόλη παραμένει >100 mg/dL παρά την καθημερινή χορήγηση συνδυασμού ροσουβαστατίνης 20/40 mg ή ατορβαστατίνης 40/80 mg ή μέγιστης ανεκτής δόσης οποιασδήποτε στατίνης σε περίπτωση δυσανεξίας μαζί με εξετιμίμπη

Νεότερες Υπολιπιδαιμικές Αγωγές

- Συνιστάται η χορήγηση ενός αναστολέα της πρωτεΐνης PCSK9 σε άτομα με ΣΔ και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο όταν η LDL χοληστερόλη παραμένει >70 mg/dL παρά την καθημερινή χορήγηση συνδυασμού εξετιμίμπης και ροσουβαστατίνης 20/40 mg ή ατορβαστατίνης 40/80 mg ή μέγιστης ανεκτής δόσης οποιασδήποτε άλλης στατίνης στις εξής περιπτώσεις:
 - Υποτροπιάζουσα αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος την τελευταία 2ετία (νέο έμφραγμα μυοκαρδίου ή νέα ανάγκη επαναγγείωσης ή νέο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή νέα διαλείπουσα χωλότητα κάτω άκρων) παρά τη μέγιστη υπολιπιδαιμική αγωγή ή πολυαγγειακή αθηρωματική νόσος
 - Εγκατεστημένη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος
 - Οικογενής υπερχοληστερολαιμία (Σκορ ≥ 5 σύμφωνα με τα Ολλανδικά κριτήρια για τη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας)
 - Εγκατεστημένη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος σε νέα άτομα (<45 ετών άνδρες, <55 ετών γυναίκες)

Δυναμικότητα υπολιπιδαιμικής αγωγής

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Intensity of lipid-lowering treatment

Treatment

Average LDL-C reduction

Moderate-intensity statin

≈ 30%

High-intensity statin

≈ 50%

High-intensity statin plus ezetimibe

≈ 65%

PCSK9 inhibitor

≈ 60%

PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin

≈ 75%

PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin plus ezetimibe

≈ 85%

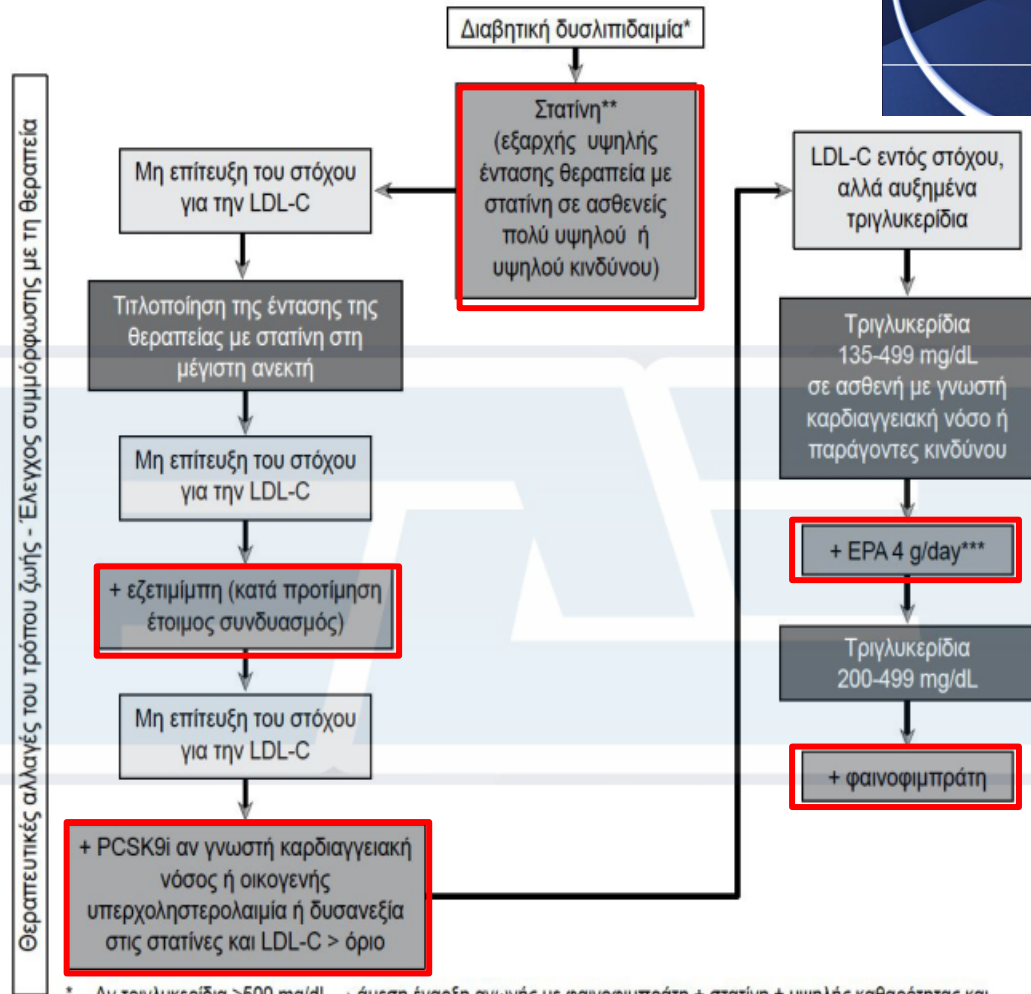
ΕΔΕ 2024:

Αντιμετώπιση των διαταραχών των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης

- Η καλή γλυκαιμική ρύθμιση συμβάλλει στην αντιμετώπιση των διαταραχών των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης.
- Επί σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας (>500 mg/dL), συνιστάται ως πρώτο βήμα η χορήγηση φιβράτης ή υψηλής συγκέντρωσης και καθαρότητας ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μαζί με υψηλής δραστηριότητας στατίνη για τη μείωση του κινδύνου οξείας παγκρεατίτιδας.
- Επί μέτριας υπερτριγλυκεριδαιμίας (200-500 mg/dL) συνιστάται υγιεινο-διαιτητική αγωγή και στατίνη.
- Σε άτομα με ΣΔ και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που ελέγχουν την LDL χοληστερόλη με στατίνη και έχουν τριγλυκερίδια >135 mg/dL, η προσθήκη κεκαθαρμένου εικοσιπεντανοϊκού οξέος (EPA) σε μορφή αιθυλεστέρα σε δόση 4 g/ημέρα οδηγεί σε σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σημειώτεον ότι το σκεύασμα αυτό αναμένεται να κυκλοφορήσει εντός του 2024 στη χώρα μας.
- Εάν παρά τη χορήγηση στατίνης η υπερτριγλυκεριδαιμία επιμένει (>200 mg/dL) και ταυτόχρονα η HDL χοληστερόλη παραμένει χαμηλή (<35 mg/dL), η προσθήκη φαινοφιμπράτης βελτιώνει το συνολικό λιπιδαιμικό προφίλ και πιθανά σχετίζεται με μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών (κυρίως της αμφιβληστροειδοπάθειας) σε αυτά τα άτομα. Η φαινοφιμπράτη

ΕΔΕ 2024: Αλγόριθμος αντιμετώπισης δυσλιπιδαιμίας

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡ- ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ



* Αν τριγλυκερίδια >500 mg/dL → άμεση έναρξη αγωγής με φαινοφιμπράτη + στατίνη ± υψηλής καθαρότητας και συγκέντρωσης ω-3 λιπαρά οξέα

** Αν LDL-C >110 mg/dL σε ασθενή με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο → άμεση έναρξη θεραπείας με συνδυασμό υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνη και εξετιμίμπη (κατά προτίμηση έτοιμος συνδυασμός)

*** Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα

ADA 2024

Primary Prevention

Recommendations

10.18 For people with diabetes aged 40–75 years without ASCVD, use moderate-intensity statin therapy in addition to lifestyle therapy. **A**

10.20 For people with diabetes aged 40–75 years at higher cardiovascular risk, including those with one or more ASCVD risk factors, it is recommended to use high-intensity statin therapy to reduce LDL cholesterol by $\geq 50\%$ of baseline and to target an LDL cholesterol goal of < 70 mg/dL (< 1.8 mmol/L). **A**

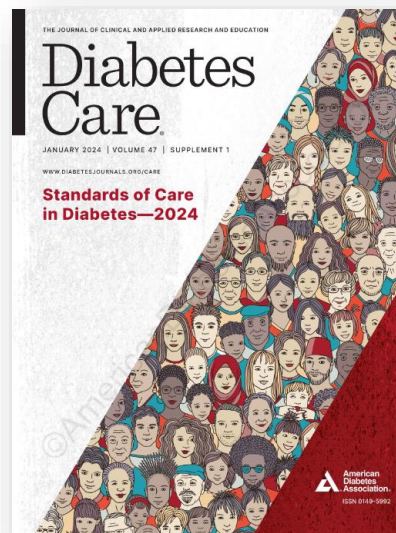
10.21 For people with diabetes aged 40–75 years at higher cardiovascular risk, especially those with multiple ASCVD risk factors and an LDL cholesterol ≥ 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L), it may be reasonable to add ezetimibe or a PCSK9 inhibitor to maximum tolerated statin therapy. **B**

Secondary Prevention

Recommendations

10.25 For people of all ages with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease, high-intensity statin therapy should be added to lifestyle therapy. **A**

10.26 For people with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease, treatment with high-intensity statin therapy is recommended to target an LDL cholesterol reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL cholesterol goal of < 55 mg/dL. Addition of ezetimibe or a PCSK9 inhibitor with proven benefit in this population is recommended if this goal is not achieved on maximum tolerated statin therapy. **B**



Συμπεράσματα

Σε άτομα με ΣΔ πρέπει **άμεσα** να γίνεται έλεγχος και αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας ώστε να μειωθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος.

Στατίνες είναι πρώτης εκλογής φάρμακα.

Μην ξεχνάμε την ολιστική και εξατομικευμένη αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου του ασθενή

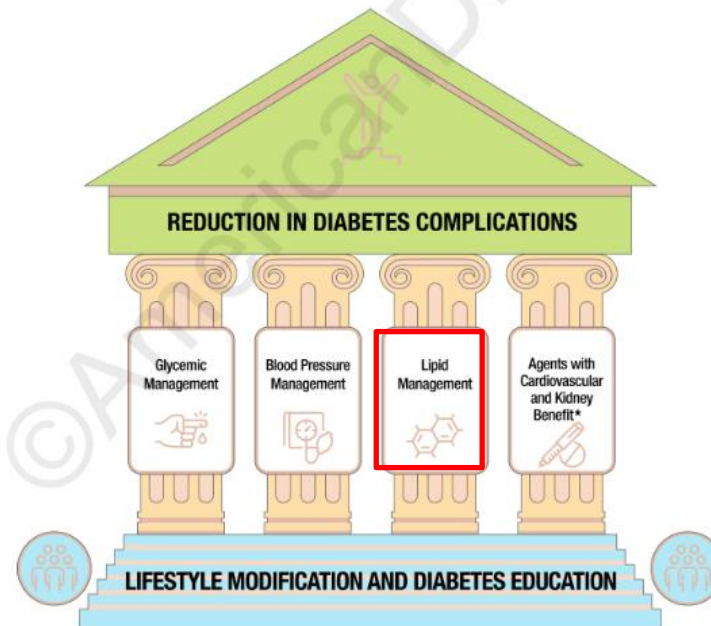


Figure 10.1—Multifactorial approach to reduction in risk of diabetes complications. *Risk reduction interventions to be applied as individually appropriate.



Σας ευχαριστώ πολύ!