

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΚΡΥΛΑΚΗΣ
ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
& ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΛΑΪΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΛΙΠΙΔΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

Απλά Λιπίδια

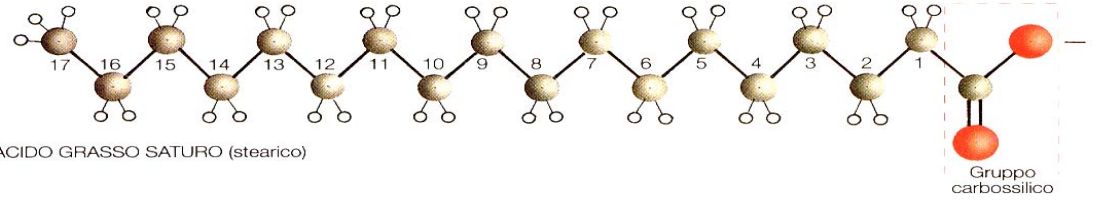
- Χοληστερόλη
- Λιπαρά οξέα (κορεσμένα, μονο-, πολυ-ακόρεστα)

Σύμπλοκα Λιπίδια (Εστεροποιημένα ΛΟ)

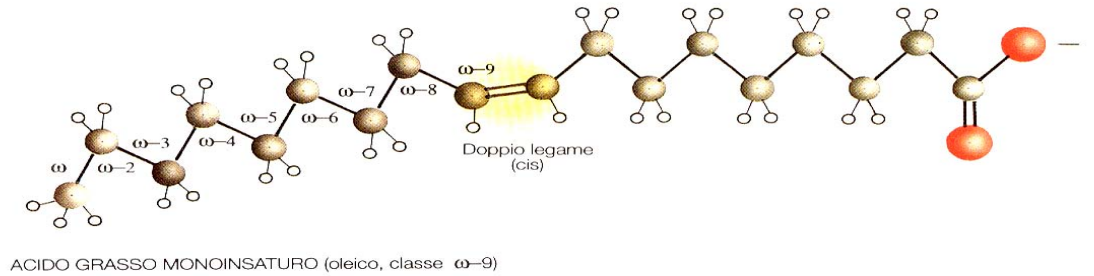
- Εστέρες χοληστερόλης (Χοληστ. + ΛΟ)
- Τριγλυκερίδια (Τριακυλογλυκερόλες)
 - Γλυκερίνη + 3 μόρια λιπαρών οξέων
- Φωσfolιπίδια (Γλυκερίνη+ΛΟ+P)
 - Λεκιθίνη, Καρδιολιπίνη
- Σφιγγολιπίδια (κεραμίδια, σφιγγομυελίνες)

FATTY ACIDS

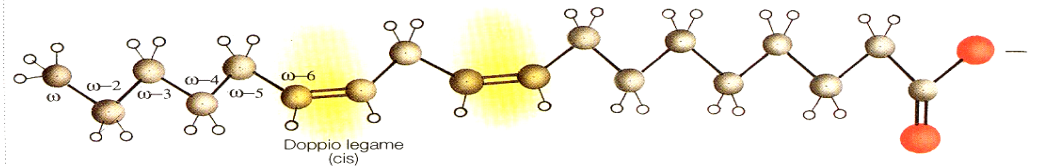
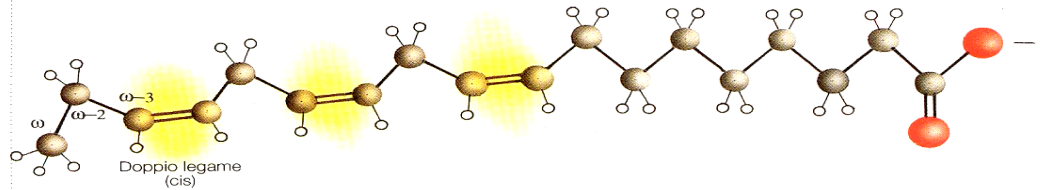
SATURATED



MONO-UNSATURATED



POLY-UNSATURATED



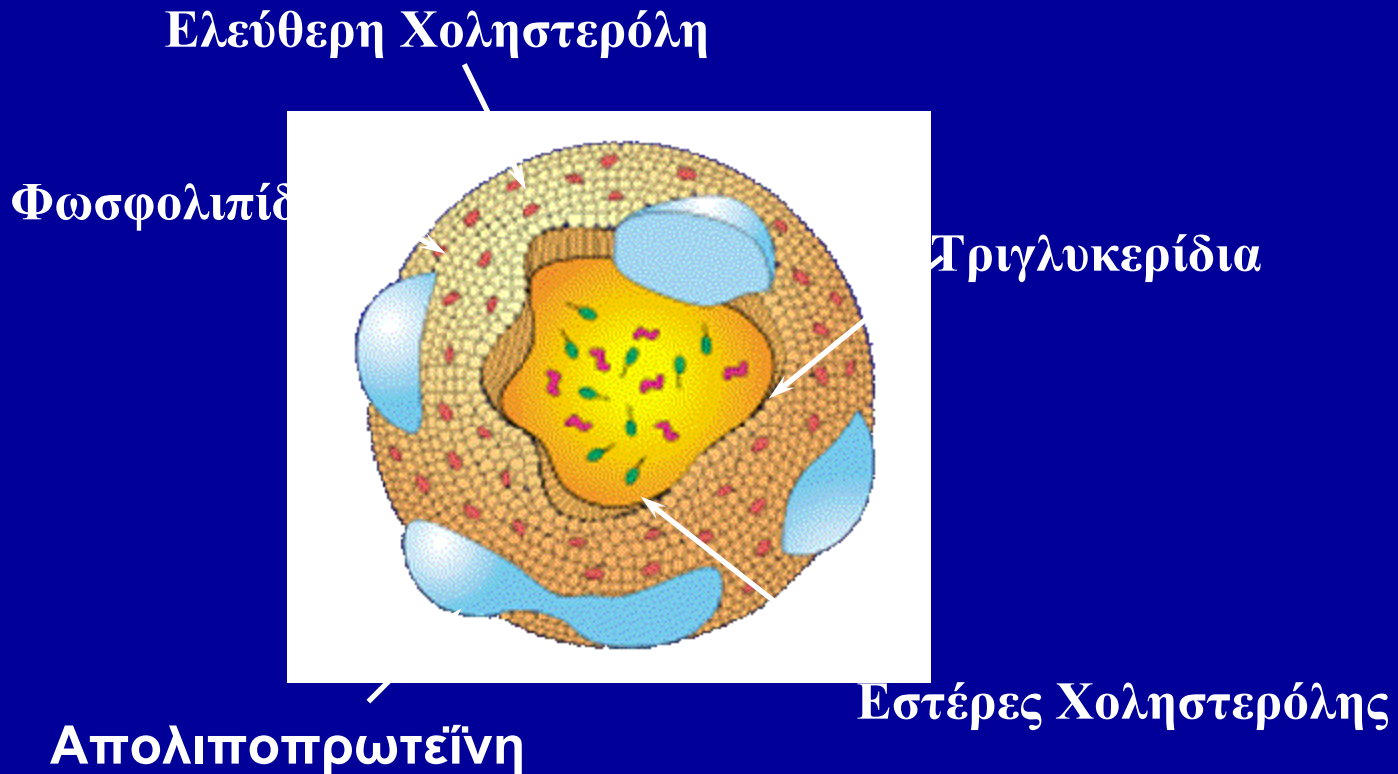
ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

- Για αποθήκευση ενέργειας (λιπώδη ιστό)
- Για χρήση ως πηγή ενέργειας
- Για στεροειδογένεση (παραγωγή στεροειδών ορμονών)
- Για παραγωγή προσταγλανδινών
- Για σχηματισμό χολικών αλάτων
- Για σχηματισμό βιταμίνης D
- Δομικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών

ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

- Ενώσεις Λιπιδίων με Πρωτεΐνες
(Αποπρωτεΐνες ή Απολιποπρωτεΐνες))

Δομή Λιποπρωτεϊνών



ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Ανάλογα με την πυκνότητα (ηλεκτοφορητική κινητικότητα):

Χυλομικρά

Πολύ Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνες
Very low-density lipoproteins (VLDL) (προ-β)

Ενδιάμεσης Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνες
Intermediate-density lipoproteins (IDL)

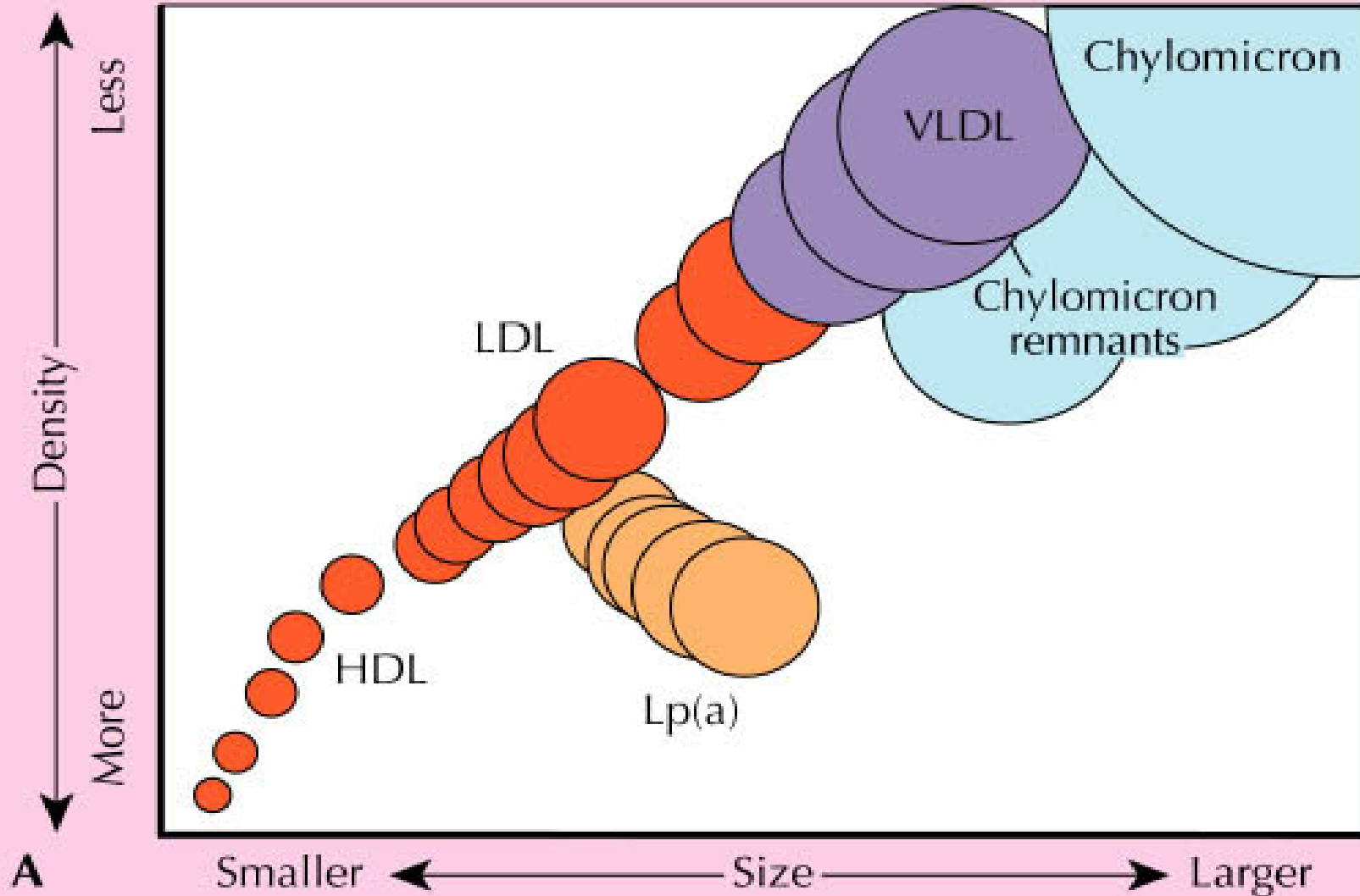
Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνες
Low-density lipoproteins (LDL) (β)

Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνες
High-density lipoproteins (HDL) (α)

Characteristics of lipoproteins

	chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Subtypes				1, 2, 3	2, 3
Diameter (nm)	500	43	27	27, 26.6, 26	9.5, 6.5
Composition (% total mass)					
protein	2%	10%	18%	25%	55%
TG	85%	50%	26%	10%	4%
C	1%	7%	12%	8%	2%
CE	3%	13%	22%	37%	15%
PL	9%	20%	22%	20%	24%
Apoprotein content	C-III, C-II, C-I, B-48, E, A-I, A-II	B-100, C-III, E, C-II, C-I, A-I, A-II	B-100, B-48, E	B-100	A-I, A-II, D, C-III, C-I, E

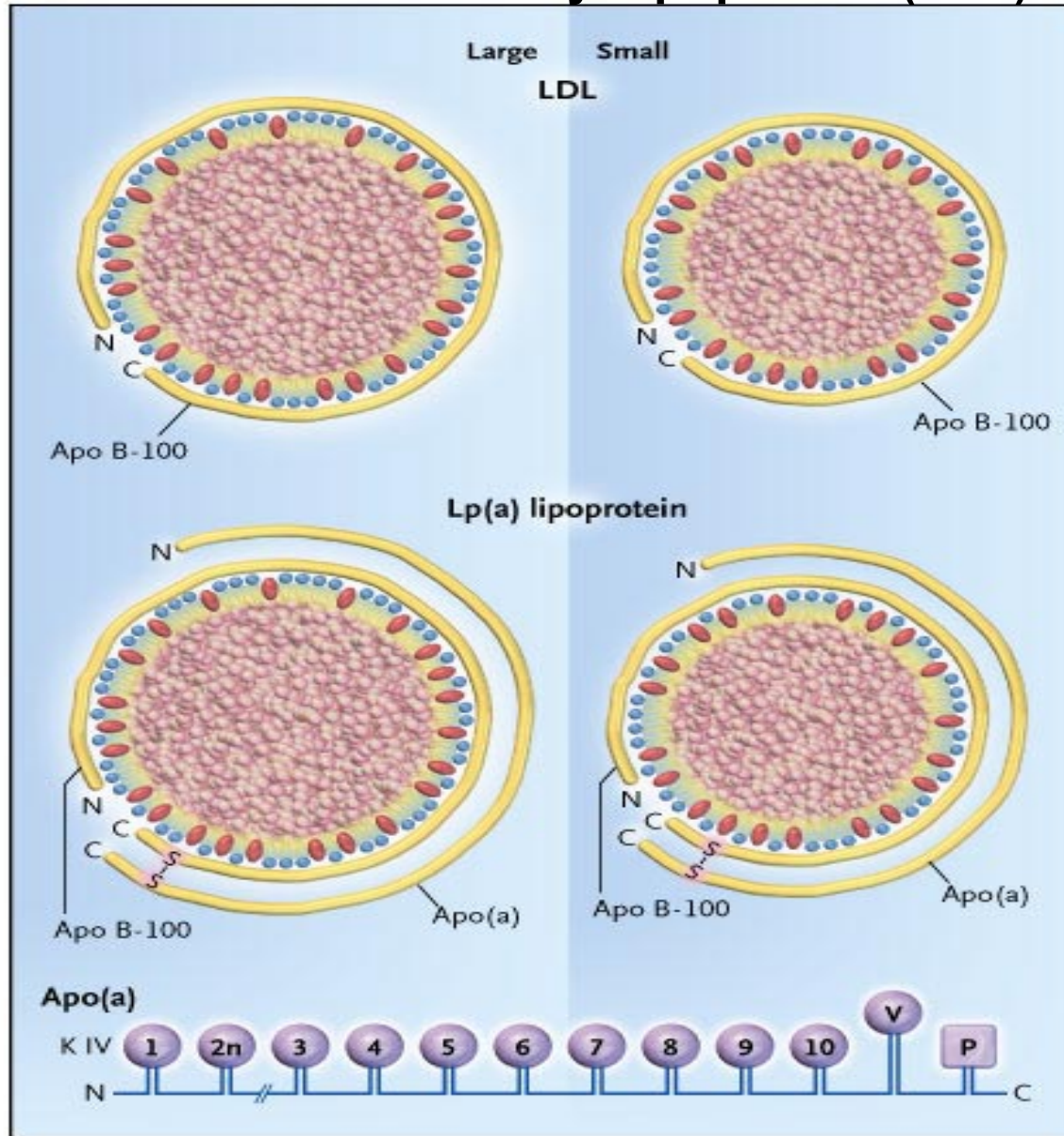
Lipoproteins differ in size and density

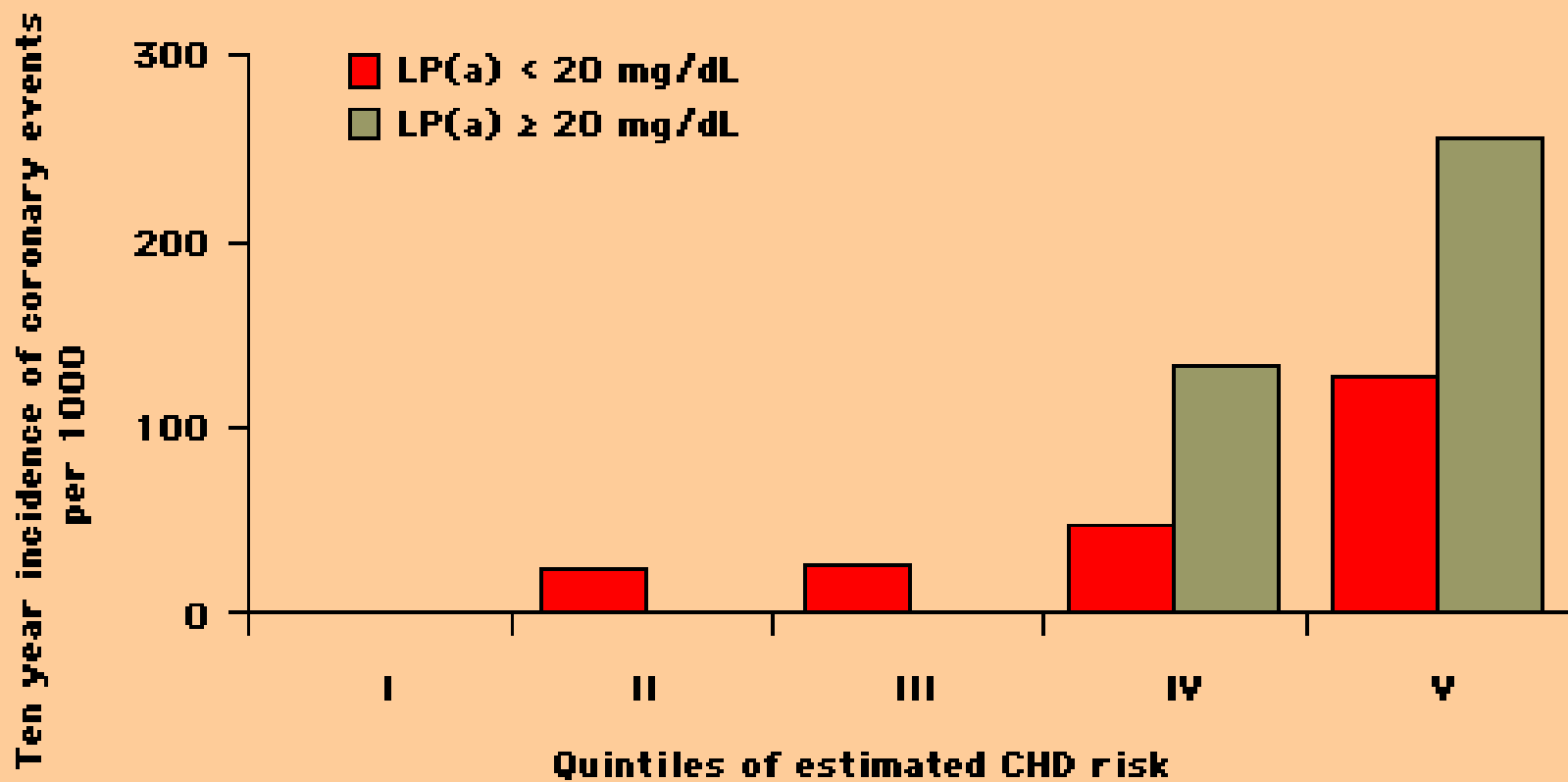


ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ (a) [Lp(a)]

- Ειδική μορφή LDL [LDL+Apo(a)]
- Ανταγωνίζεται το Πλασμινογόνο στις θέσεις σύνδεσής του με το ινωδογόνο και ινική (άρα οδηγεί σε **μείωση της ικανότητας θρομβόλυσης**)
- Συνδέεται με μακροφάγα και προάγει δημιουργία αφρωδών κυττάρων και ενσωμάτωση στις αθηρωματικές πλάκες (**προάγει αθηρογένεση**)

Heterogeneity of Lp(a) Lipoprotein Particles as Compared with Particles of Low-Density Lipoprotein (LDL)





The incidence of coronary events is related to the lipoprotein (a) level In the prospective PROCAM study of 788 males (aged 35 to 65 years) followed for 10 years, the risk of a coronary event (nonfatal or fatal myocardial infarction and sudden death) was 2.7 times higher in those with a lipoprotein (Lp) a level ≥ 20 mg/dL compared to men with lower levels; the increased risk was most prominent in men with a higher risk of coronary heart disease (CHD), who had an increased LDL cholesterol, low HDL cholesterol, and hypertension. (Data from von Eckardstein, A, Schulte, H, Cullen, P, Assmann, G, J Coll Cardiol 2001; 37:434.)

ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

- **A-I** (δομικό συστατικό HDL, ενεργοποιητής LCAT)
- **A-II** (HDL, ενεργοποιητής ηπατικής λιπάσης)
- **A-IV** (ενεργοποιητής LPL και LCAT)
- **B-100** (VLDL, IDL, LDL, Lp(a), σύνδεση με υποδοχέα LDL)
- **B-48** (Χυλομικρά)
- **C-I** (ενεργοποιητής LCAT)
- **C-II** (συμπαράγοντας της LPL)
- **C-III** (απομάκρυνση λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε Τριγλ από κυτταρικούς υποδοχείς με τη βοήθεια της apo-E)
- **D** (συμπαράγοντας CETP)
- **E** (σύνδεση με υποδοχέα LDL, χυλομικρών, καταλοίπων VLDL. **Τρία αλληλία: E2, E3, E4**)
- **Apo(a)** [δομικό συστατικό Lp(a), αναστολέας ενεργοποίησης πλασμινογόνου στην Lp(a)]

ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ PROFILE

- Ολική Χοληστερόλη
- Τριγλυκερίδια
- HDL-Χοληστερόλη
- LDL-Χοληστερόλη

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ LDL-C

Τύπος του Friedewald:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - (\text{HDL-C}) - (\text{VLDL-C})$$

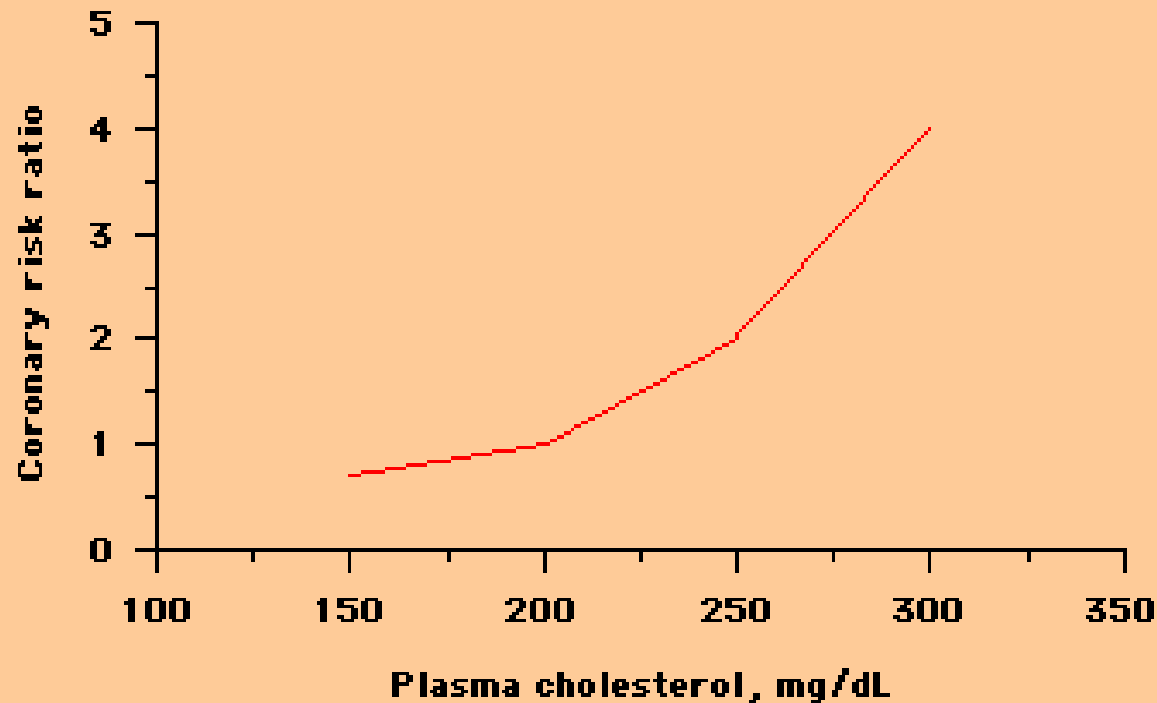
$$\text{LDL-C} = \text{TC} - (\text{HDL-C}) - (\text{TG}/5)$$

Για $\text{TG} < 400 \text{ mg/dl}$

Παράδειγμα:

$$\text{TC}=378, \text{HDL-C}=45, \text{Tg}=160$$

$$\text{LDL-C} = 378 - 45 - (160/5) = 301 \text{ mg/dl}$$



Association of increasing plasma cholesterol and coronary risk

Relation between plasma cholesterol concentration and six-year coronary heart disease risk in 361,662 men (ages 35 to 57) screened during the MRFIT study. There is a continuous, positive, graded correlation between the plasma cholesterol concentration and coronary risk. To convert plasma cholesterol to mmol/L, divide by 38.5. (Data from Stamler, J, Wentworth, D, Neaton, JD, JAMA 1986; 256:2823.)

Causes of secondary hypercholesterolaemia

- | |
|----------------------------|
| • Hypothyroidism |
| • Nephrotic syndrome |
| • Pregnancy |
| • Cushing syndrome |
| • Anorexia nervosa |
| • Immunosuppressant agents |
| • Corticosteroids |

Causes of low HDL-c

Causes of low HDL c

- Smoking
- DM type 2
- Metabolic syndrome
- Obesity
- Physical inactivity
- High carbohydrate diets
- Genetic reasons (mutations of apoA-1 gene, CETP gene etc)

Causes of hypertriglyceridaemia

- | |
|--|
| • Genetic predisposition |
| • Obesity |
| • Type 2 diabetes |
| • Alcohol consumption |
| • Diet high in simple carbohydrates |
| • Renal disease |
| • Hypothyroidism |
| • Pregnancy (physiological TG concentrations double during the third trimester) |
| • Autoimmune disorders, such as a paraproteinemia or SLE |
| • Multiple medications, including <ul style="list-style-type: none">> Corticosteroids> Oestrogens, especially those taken orally> Tamoxifen> Antihypertensives: e.g. β-adrenergic blocking agents (except carvedilol), thiazides> Isotretinoin> Bile acid-binding resins> Ciclosporin> Antiretroviral regimens (protease inhibitors)> Psychotropic medications: phenothiazines, second-generation antipsychotics |

Adult Treatment Panel III Classification of LDL, Total, and HDL Cholesterol[†]

LDL cholesterol, mg/dL (mmol/L)

<100 (2.58)	Optimal
100 to 129 (2.58 to 3.33)	Near or above optimal
130 to 159 (3.36 to 4.11)	Borderline high
160 to 189 (4.13 to 4.88)	High
≥190 (4.91)	Very high

Total cholesterol, mg/dL (mmol/L)

<200 (5.17)	Desirable
200 to 239 (5.17 to 6.18)	Borderline high
≥240 (6.20)	High

HDL cholesterol, mg/dL (mmol/L)

<40 (1.03)	Low
≥60 (1.55)	High

[†]Adapted from Adult Treatment Panel III at <http://www.nhlbi.nih.gov/>

NCEP ATP III Guidelines

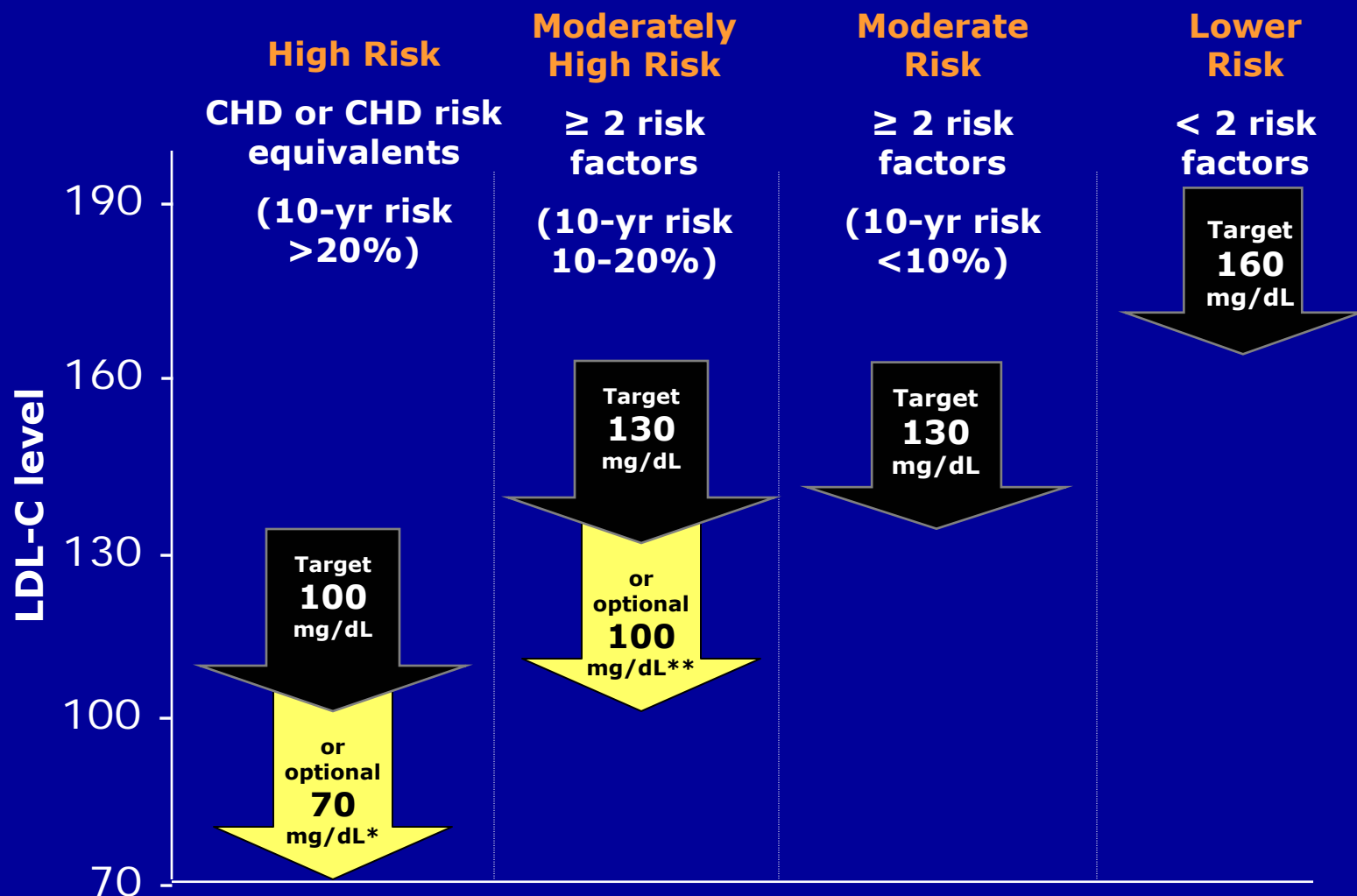
Patients with	Initiate TLC* if LDL-C	Drug therapy considered if LDL-C	LDL-C treatment goal
0–1 risk factors	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL (160–189 mg/dL: drug optional)	<160 mg/dL
≥2 risk factors (10-year risk ≤20%)	≥130 mg/dL	10-year risk 10-20%: ≥130 mg/dL 10-year risk <10%: ≥160 mg/dL	<130 mg/dL
CHD and CHD risk equivalents (10-year risk >20%)	≥100 mg/dL	≥130 mg/dL (100- 129 mg/dL: drug optional)	<100 mg/dL

*TLC: therapeutic lifestyle changes

(National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, 2001)

NCEP ATP III: LDL-C Goals

(2004 proposed modifications)



*Therapeutic option in very high-risk patients and in patients with high TG, non-HDL-C<100 mg/dL;
** Therapeutic option; 70 mg/dL = 1.8 mmol/L; 100 mg/dL = 2.6 mmol/L; 130 mg/dL = 3.4 mmol/L; 160 mg/dL = 4.1 mmol/L

ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Framingham Risk Score
- SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation)
- ASSIGN (Scottish)
- Q-Risk (England & Wales)
- PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study)
- Reynolds risk score
- WHO

Framingham Point Scores in Men†

Age, years	Points
20 to 34	-9
35 to 39	-4
40 to 44	0
45 to 49	3
50 to 54	6
55 to 59	8
60 to 64	10
65 to 69	11
70 to 74	12
75 to 79	13

NOTE: These risk estimates for the development of coronary heart disease do not account for all important cardiovascular risk factors. Not included are diabetes mellitus (which is considered a CHD equivalent), family history of CHD, alcohol intake, and the serum C-reactive protein concentration.

Total cholesterol mg/dL (mmol/L)	Age 20 to 39	Age 40 to 49	Age 50 to 59	Age 60 to 69	Age 70 to 79
<160 (3.4)	0	0	0	0	0
160 to 199 (3.4 to 5.15)	4	3	2	1	0
200 to 239 (5.17 to 6.18)	7	5	3	1	0
240 to 279 (6.2 to 7.21)	9	6	4	2	1
≥280 (7.24)	11	8	5	3	1

	Age 20 to 39	Age 40 to 49	Age 50 to 59	Age 60 to 69	Age 70 to 79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	8	5	3	1	1

HDL cholesterol mg/dL (mmol/L)	Points
≥60 (1.55)	-1
50 to 59 (1.29 to 1.53)	0
40 to 49 (1.03 to 1.27)	1
<40 (1.03)	2

Systolic blood pressure, mmHg	Untreated	Treated
<120	0	0
120 to 129	0	1
130 to 139	1	2
140 to 159	1	2
≥160	2	3

Point total	10 year risk, percent	Point total	10 year risk, percent
0	1	10	6
1	1	11	8
2	1	12	10
3	1	13	12
4	1	14	16
5	2	15	20
6	2	16	25
7	3	≥17	≥30
8	4		
9	5		

†Adapted from Adult Treatment Panel III at <http://www.nhlbi.nih.gov/>

The point total is determined in each category and the 10 year risk determined in the bottom row.



ELSEVIER



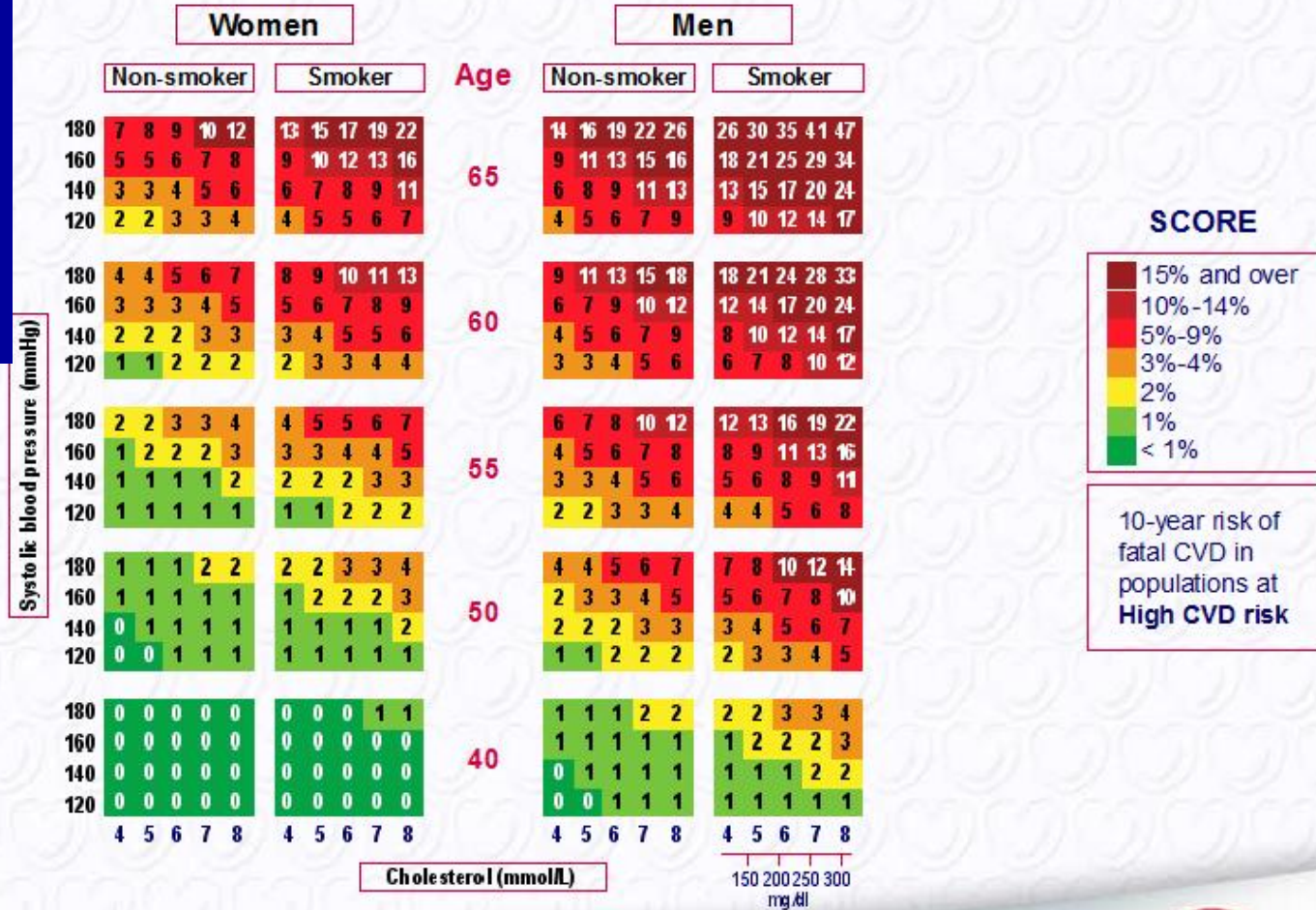
EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project

R.M. Conroy^a, K. Pyörälä^b, A.P. Fitzgerald^a, S. Sans^c, A. Menotti^d,
G. De Backer^e, D. De Bacquer^e, P. Ducimetière^f, P. Jousilahti^g,
U. Keil^h, I. Njølstadⁱ, R.G. Oganov^j, T. Thomsen^k, H. Tunstall-Pedoe^l,
A. Tverdal^m, H. Wedelⁿ, P. Whincup^o, L. Wilhelmsenⁿ, I.M. Graham^{a*},
on behalf of the SCORE project group¹

SCORE chart: 10 year risk of fatal cardiovascular disease (CVD) in populations at high CVD risk

φύλο
κάπνισμα
ηλικία
χοληστερόλη
συστολική ΑΠ

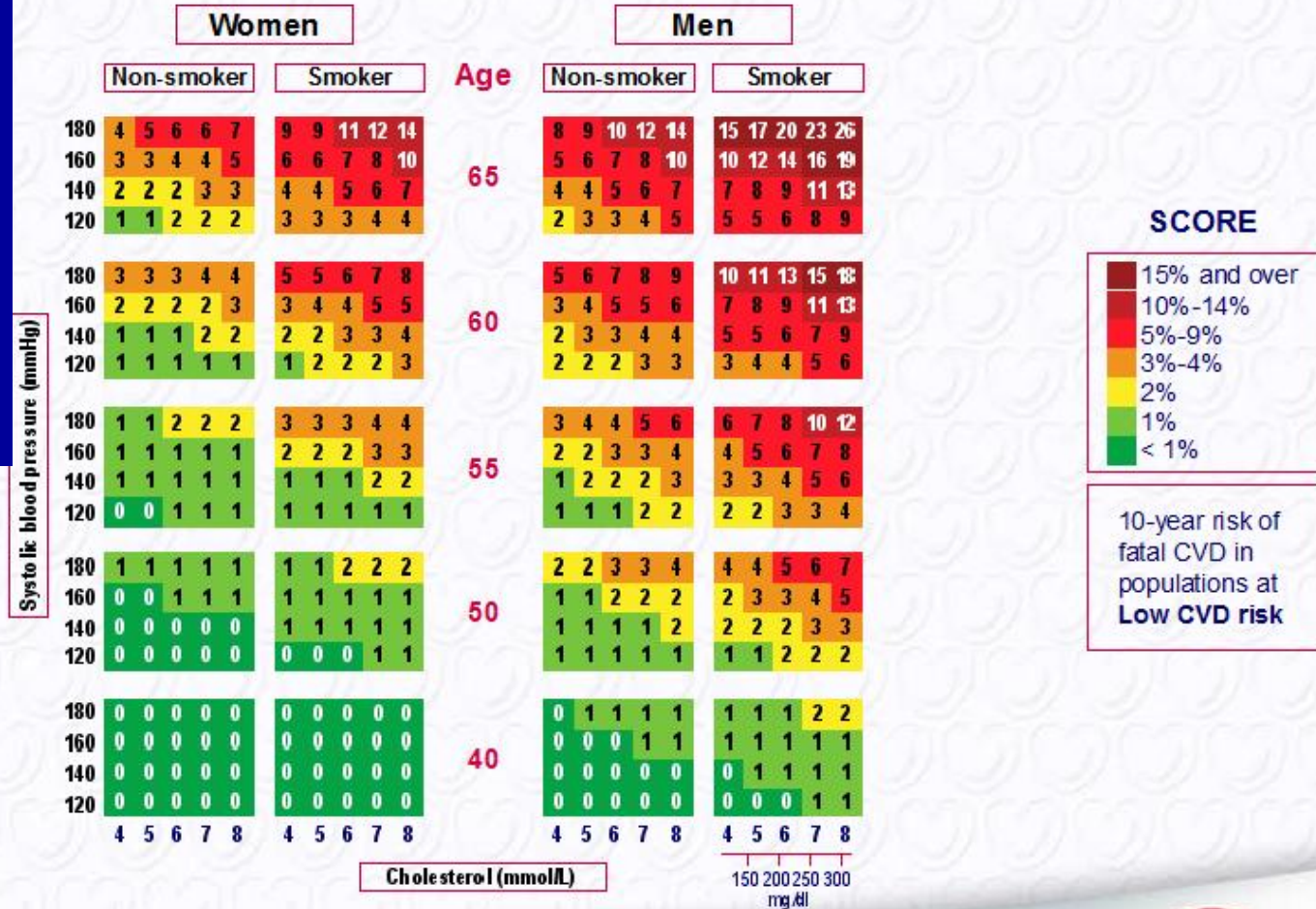


European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46



SCORE chart: 10 year risk of fatal cardiovascular disease (CVD) in populations at low CVD risk

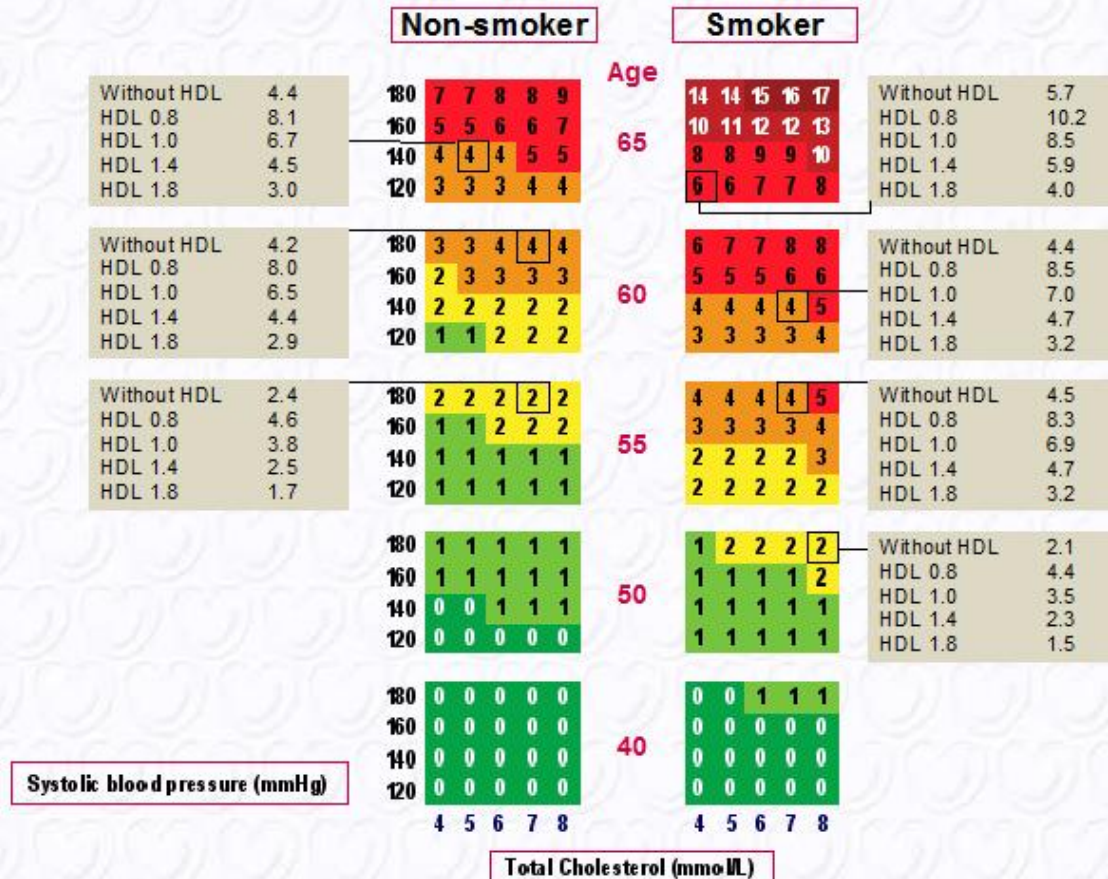
Χαμηλού κινδύνου χώρες: Μεσογειακές, Σκανδιναβικές, Γερμανία, Αυστρία, Μεγάλη Βρετανία, Ελβετία



European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46

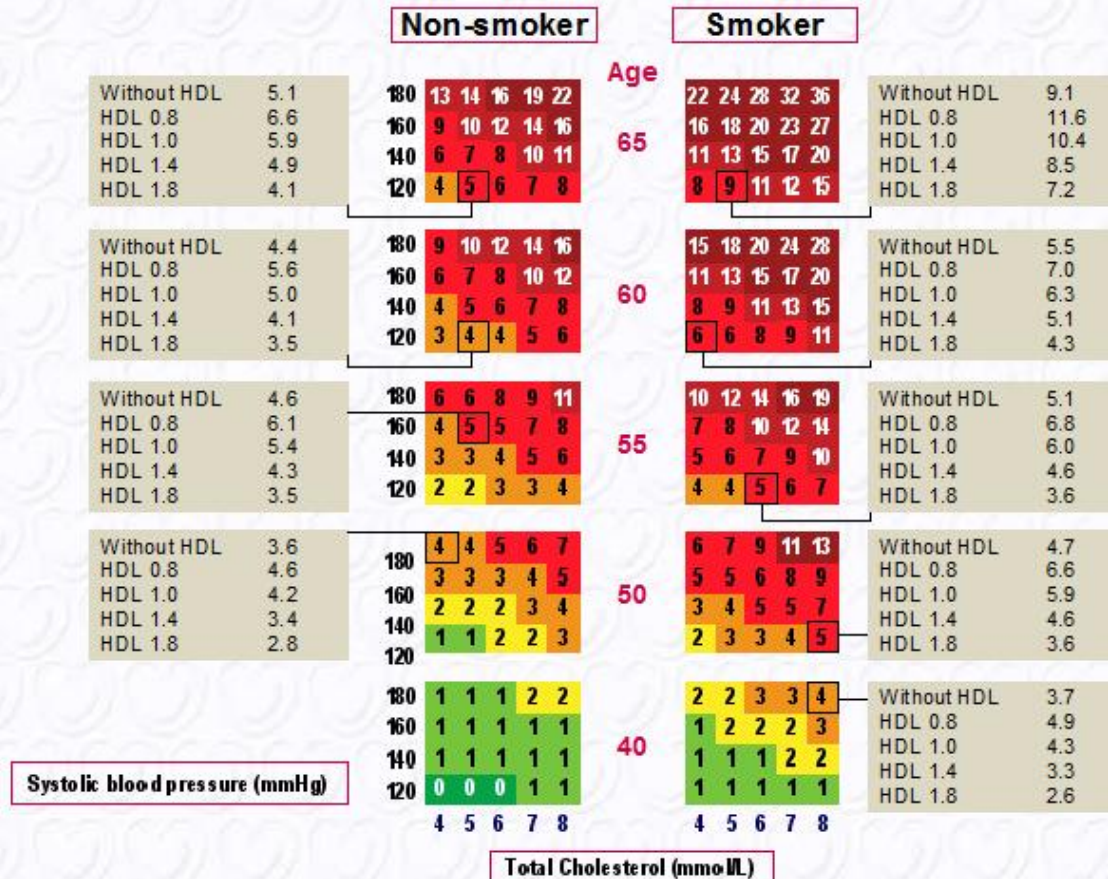


Estimated risk as a function of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) for women in populations at high cardiovascular disease risk



European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46

Estimated risk as a function of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) for men in populations at high cardiovascular disease risk



European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46

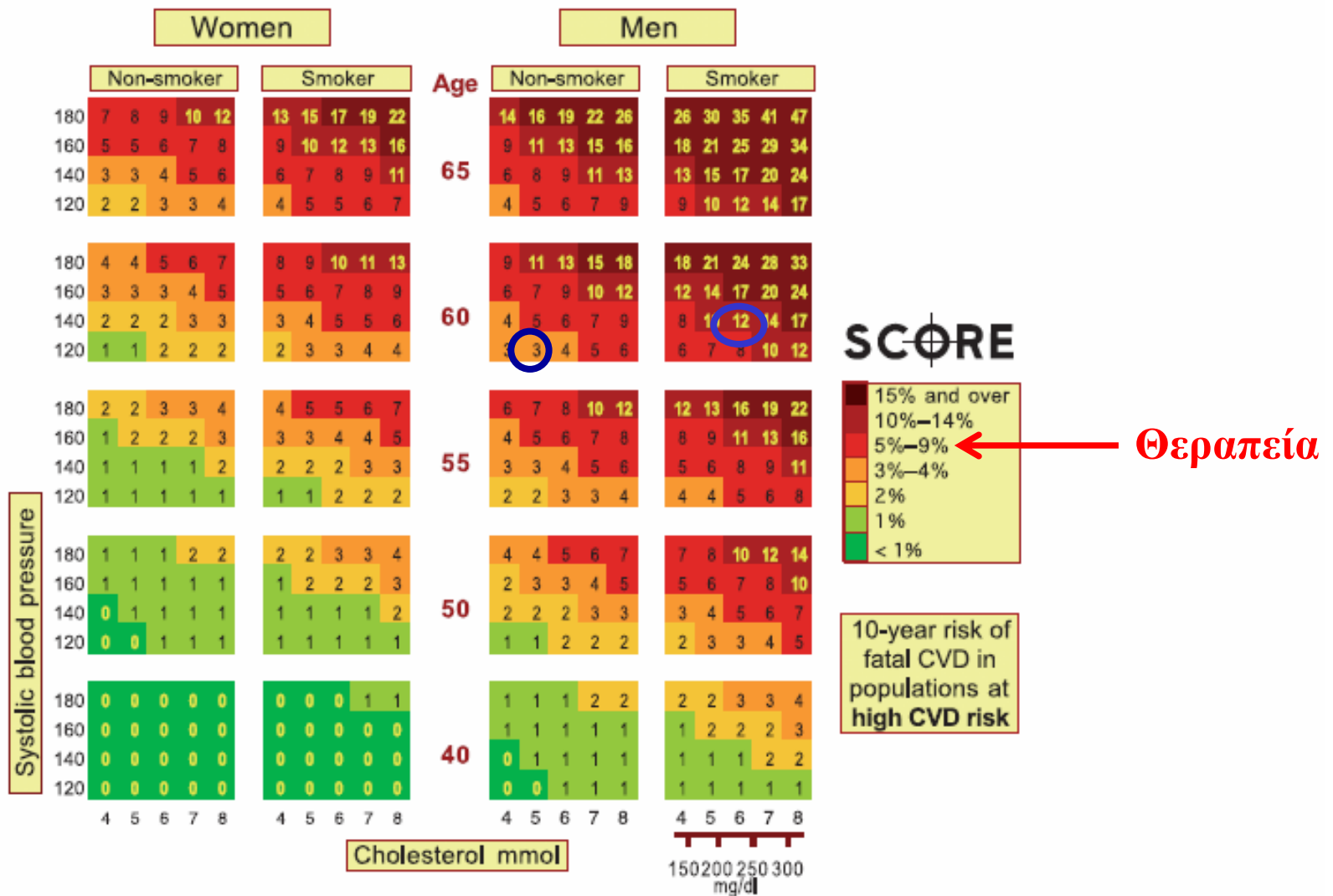


Fig. 1 Ten-year risk of fatal cardiovascular disease in populations at high cardiovascular disease risk. Chart based on total cholesterol.

Υπολογισμός του Heart SCORE

www.heartscore.org

www.heartscore.org/greece



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY*

European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818
doi:10.1093/eurheartj/ehr158

ESC/EAS GUIDELINES

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of: **European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation[†]**

Authors/Task Force Members: Željko Reiner* (ESC Chairperson) (Croatia), Alberico L. Catapano* (EAS Chairperson)* (Italy), Guy De Backer (Belgium), Ian Graham (Ireland), Marja-Riitta Taskinen (Finland), Olov Wiklund (Sweden), Stefan Agewall (Norway), Eduardo Alegria (Spain), M. John Chapman (France), Paul Durrington (UK), Serap Erdine (Turkey), Julian Halcox (UK), Richard Hobbs (UK), John Kjekshus (Norway), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Gabriele Riccardi (Italy), Robert F. Storey (UK), David Wood (UK).

**Στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής βάσει
των Ευρωπαϊκών οδηγιών**

Βασίζονται στο HEART-SCORE

**Πρωτογενής στόχος η ελάττωση της
LDL χολ**

Intervention strategies as a function of total CV risk and LDL-C level

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	< 70 mg/dL < 1.8 mmol/L	70 to < 100 mg/dL 1.8 to < 2.5 mmol/L	100 to < 155 mg/dL 2.5 to < 4.0 mmol/L	155 to < 190 mg/dL 4.0 to < 4.9 mmol/L	> 190 mg/dL > 4.9 mmol/L
< 1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class/Level	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 to < 5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class/Level	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
> 5 to < 10, or high risk	Lifestyle intervention consider drug*	Lifestyle intervention consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class/Level	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 or very high risk	Lifestyle intervention consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class/Level	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46



Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου

(10ετή απόλυτο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

**ΠΟΛΥ
ΥΨΗΛΟΥ**

ΥΨΗΛΟΥ

ΜΕΤΡΙΟΥ

ΧΑΜΗΛΟΥ

1) ΚΑΝ
2) ΣΔ2 ή ΣΔ1 +
βλάβη οργάνου-
στόχου
3) μέτρια-σοβαρή
ΧΝΝ (GFR <60
ml/min/1,73 m²)

+
SCORE ≥10%

1) εκσεσημασμένα
επίπεδα ενός
παράγοντα
κινδύνου
2) ΣΔ

+
SCORE ≥5 & <10%

SCORE ≥ 1 & <5%

SCORE <1%

Χρησιμοποίηση του SCORE

**<70 mg/dL
ή
≥50% ελάττωση
LDLχ**

**<100
mg/dL**

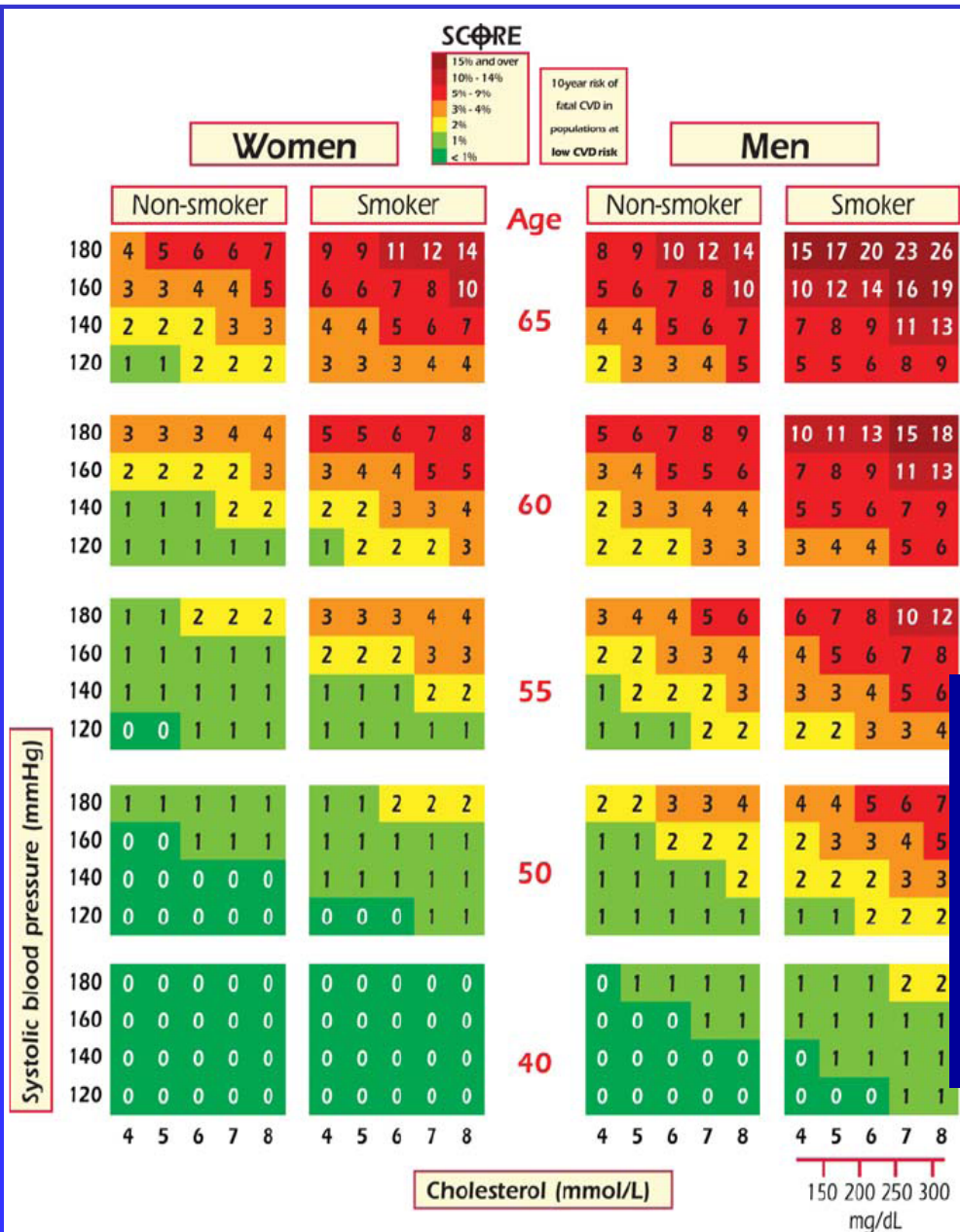
10-20%

**<115
mg/dL**

**<160
mg/dL**

SCORE chart για πληθυσμούς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου

φύλο
κάπνισμα
ηλικία
χοληστερόλη
συστολική ΑΠ



Χαμηλού κινδύνου χώρες: Μεσογειακές, Σκανδιναβικές, Γερμανία, Αυστρία, Μεγάλη Βρετανία, Ελβετία

Περίπτωση

- Γυναίκα 51 ετών προσέρχεται με:
 - ολική χολ: **250 mg/dL** (LDL χολ: **158 mg/dL**)
 - τριγλυκερίδια: 160 mg/dL
 - HDL χολ: 60 mg/dL
- Απουσία υπέρτασης (ΑΠ=120/80 mmHg)
- **Καπνίστρια**
- Απουσία οικογενειακού ιστορικού προώιμης ΣΝ

Ποιο καρδιαγγειακό κίνδυνο διατρέχει;

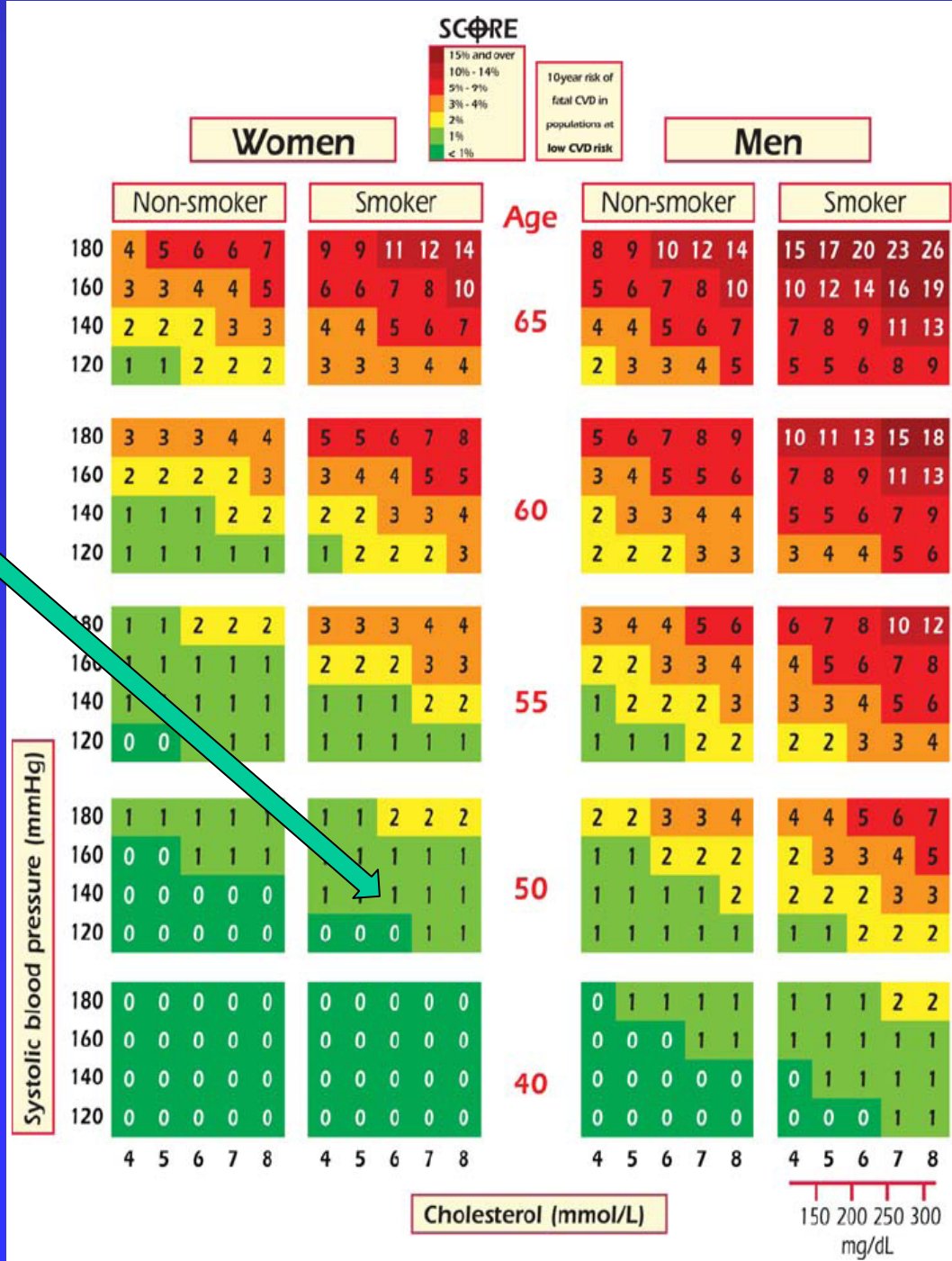
- 1) Πολύ υψηλό
- 2) Υψηλό
- 3) Μέτριο
- 4) Χαμηλό



- 51 ετών γυναίκα
- χολ=250 mg/dL
- καπνίστρια
- σΑΠ=120 mmHg
- LDLχολ=158 mg/dL

Χαμηλού κινδύνου (<1%)

Στόχος LDLχ <160 mg/dL



Τι νέο φέρνουν οι Αμερικάνικες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας;

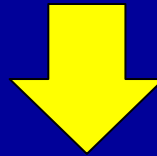


Μειζονες αλλαγές

1) Για άτομα ηλικίας <40 και >75 ετών δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα στην πρωτογενή πρόληψη της ΣΝ

2) Αναφέρονται μόνο σε χορήγηση στατινών

3) Κατάργηση του θεραπευτικού στόχου της LDLc



Ελάττωση **LDLc $\geq 50\%$** (χορήγηση υψηλής δόσης στατινής) σε άτομα με

α) ΚΑΝ (ΣΝ, ΑΕΕ, Περιφ. Αρτ.)

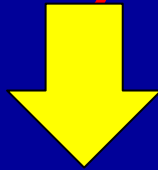
β) LDLc >190 mg/dL (ηλικία >21 ετών)

γ) στους διαβητικούς με 10ετή κίνδυνο $\geq 7,5\%$ (40-75 ετών)

Μείζονες αλλαγές

4) Στην πρωτογενή πρόληψη και για άτομα ηλικίας 40-75 ετών η απόφαση για χορήγηση στατίνης στηρίζεται στον υπολογισμό του 10ετούς κινδύνου βάσει νέων Αμερικάνικων πινάκων

(SOS! Δεν δίνεται βάρος στα επίπεδα της LDLχολ)



Αν 10ετής κίνδυνος $\geq 7,5\%$ ελάττωση LDLχ 30-50%

(I)

(<http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>)

5) Ο υπολογισμός του 10ετούς κινδύνου

α) δεν αφορά μόνο στους καρδιαγγειακούς θανάτους αλλά και στα ΕΜ και στα ΑΕΕ

β) δεν λαμβάνει υπόψη το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΣΝ

Μειζονες αλλαγές

6) Εάν σε 2 διαδοχικές μετρήσεις η LDLc είναι <40 mg/dL σκέψου ελάττωση της δόσης της στατίνης

7) Σε ασθενείς με **καρδιακή ανεπάρκεια** κλάσης II-IV και **αιμοκαθαιρόμενους** δεν δίδεται καμία **σύσταση**

4 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΩΦΕΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΛΗΨΗ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Patients >21 yr of age without heart failure (NYHA class II, III, or IV) or end-stage renal disease (undergoing hemodialysis)
Screen for cardiovascular risk factors
Measure LDL cholesterol

Clinical atherosclerotic CVD

High-intensity statin therapy

LDL_c ≥50%

Diabetes mellitus (type 1 or type 2) and age of 40–75 yr and LDL cholesterol 70–189 mg/dl

Calculate 10-yr risk of atherosclerotic CVD

If risk <7.5%, moderate-intensity statin therapy
If risk ≥7.5%, high-intensity statin therapy

No diabetes mellitus and age of 40–75 yr and LDL cholesterol 70–189 mg/dl

Calculate 10-yr risk of atherosclerotic CVD

If risk <7.5%, moderate-intensity statin therapy
If risk ≥7.5%, moderate-to-high-intensity statin therapy

LDL_c 30-50%

LDL cholesterol ≥190 mg/dl

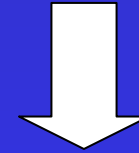
High-intensity statin therapy

LDL_c ≥50%

Statins dose and hypocholesterolaemic effect

lovastatin 10-80 mg
pravastatin 20-80 mg
simvastatin 10-40 mg
fluvastatin 20-80 mg
atovastatin 10-80 mg
rosuvastatin 5-40 mg
pitavastatin 1-4 mg

Doubling the dose of statins



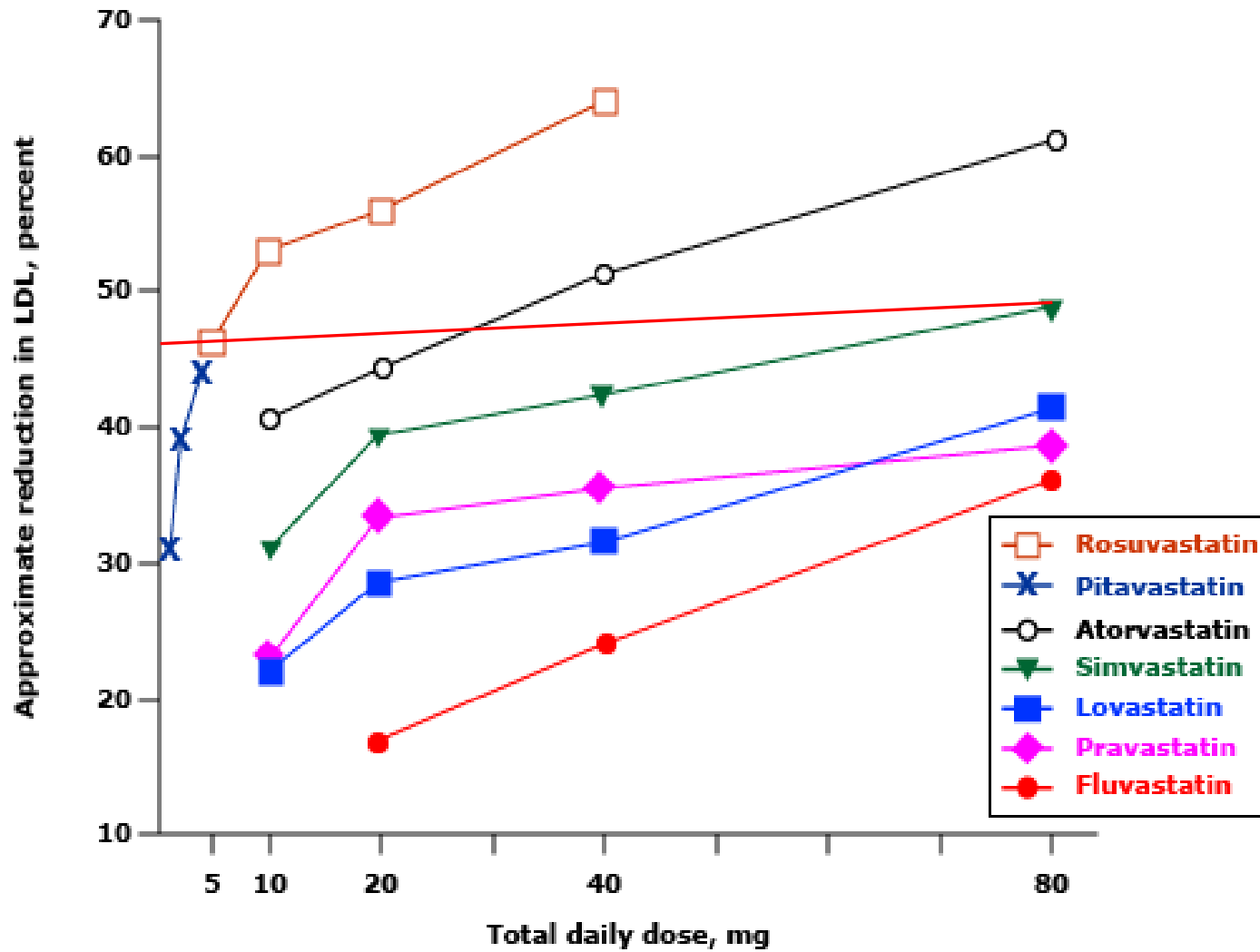
additional LDLc reduction of
6%

10 mg rosu=20 mg atorva=40 mg simva=80 mg prava/lova=4 mg pitava



45% reduction of LDL chol

Comparison of the efficacy of statin drugs



High-Intensity Statin Therapy

Daily dose lowers LDL-C, on average,
by approximately $\geq 50\%$

Atorvastatin (40†)–80 mg
Rosuvastatin 20 (40) mg

Moderate-Intensity Statin Therapy

Daily dose lowers LDL-C, on average,
by approximately 30% to $< 50\%$

Atorvastatin 10 (20) mg
Rosuvastatin (5) 10 mg
Simvastatin 20–40 mg‡
Pravastatin 40 (80) mg
Lovastatin 40 mg
Fluvastatin XL 80 mg
Fluvastatin 40 mg BID
Pitavastatin 2–4 mg

Low-Intensity Statin Therapy

Daily dose lowers LDL-C,
on average, by $< 30\%$

Simvastatin 10 mg
Pravastatin 10–20 mg
Lovastatin 20 mg
Fluvastatin 20–40 mg
Pitavastatin 1 mg

Drugs for lowering LDL-c

1) Statins



♥ LDL-c: ↓ 30-55%
♥ triglycerides: ↓ 10-30%
♥ HDL-c: ↑ 5-10%

2) Ezetimibe



♥ LDL-c: ↓ 15-20%

3) Bile acid sequestrants

(s. cholestyramine 4 g
t. colesevelam 625 mg)



♥ LDL-c: ↓ 15-20%
♥ triglycerides: slight increase

Πότε γίνεται έλεγχος τρανσαμινασών (ALT)?

- Πρέπει να διενεργείται αρχικά
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας όταν εμφανιστούν συμπτώματα συμβατά με ηπατοτοξικότητα (αδυναμία, απώλεια όρεξης, σκοτεινόχρωμα ούρα, ίκτερος)

Ποια η κύρια κριτική που δέχονται οι αμερικάνικες οδηγίες;



Άνδρας καπνιστής 55 ετών με ΑΠ=120/80 mmHg

- ολική χολ: 190 mg/dL
(LDL χολ: 96 mg/dL)
- τριγλυκερίδια: 140 mg/dL
- HDL χολ: 38 mg/dL

Υπολογισμός 10ετούς κινδύνου

Αμερικάνικες οδηγίες

10ετής κίνδυνος
10,8% (υψηλού
κινδύνου)

↓
Στατίνη ενδιάμεσης δόσης

↓ LDLχ 30-50%

Ευρωπαϊκές οδηγίες

10ετής κίνδυνος
2% (μετρίου
κινδύνου)

↓
Δεν δίδεται στατίνη

LDLχ <115 mg/dL

Σύγκριση: πλήρης διαφοροποίηση σε άτομα με ήπια υπερχοληστερολαιμία

Σε μεγάλο βαθμό αποσυνδέονται τα επίπεδα χοληστερόλης από τη λήψη απόφασης για χορήγηση στατίνης

Υπολογισμός 10ετούς κινδύνου

(λαμβάνει υπόψη 9 παράγοντες)

		Enter patient values in this column
Risk Factor	Units	Value
Sex	M (for males) or F (for females)	M
Age	years	55
Race	AA (for African Americans) or WH (for whites or others)	AA
Total Cholesterol	mg/dL	190
HDL-Cholesterol	mg/dL	38
Systolic Blood Pressure	mm Hg	120
Treatment for High Blood Pressure	Y (for yes) or N (for no)	N
Diabetes	Y (for yes) or N (for no)	N
Smoker	Y (for yes) or N (for no)	Y



10,8%

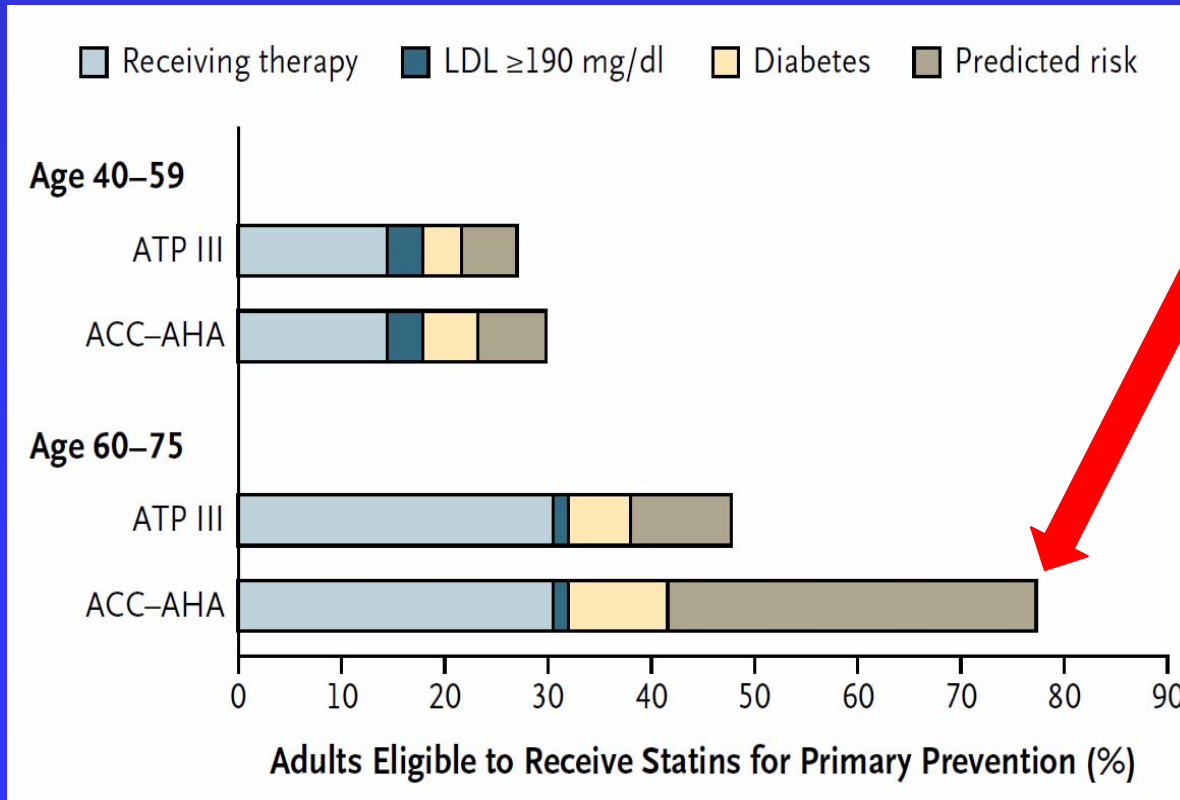
<http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>

Αύξηση του αριθμού των ατόμων που θα λάβουν στατίνες στην πρωτογενή πρόληψη

50% των ενηλίκων (56 εκατ από 43 εκατ) θα είναι υποψήφιοι για αγωγή



αύξηση κατά 13 εκατ



Σχεδόν όλοι οι άνδρες >61 ετών, ακόμη και με «ιδανικό» profile παραγόντων κινδύνου, έχουν 10ετή κίνδυνο >7,5%

		Enter patient values in this column
Risk Factor	Units	Value
Sex	M (for males) or F (for females)	M
Age	years	62
Race	AA (for African Americans) or WH (for whites or others)	WH
Total Cholesterol	mg/dL	150
HDL-Cholesterol	mg/dL	45
Systolic Blood Pressure	mm Hg	120
Treatment for High Blood Pressure	Y (for yes) or N (for no)	N
Diabetes	Y (for yes) or N (for no)	N
Smoker	Y (for yes) or N (for no)	N

7,7%

<http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>

Σύγκριση του αριθμού των ατόμων που θα έπρεπε να λάβουν στατίνη βάσει των Ευρωπαϊκών και Αμερικάνικων Οδηγιών

ESC	Swiss population			Population at risk ^a			Ratio ACC/AHA to ESC ^b			Daily cost of treatment ^c
	Men	Women	Total	Men	Women	Total	Men	Women	Total	Atorvastatin ^d
(50–60)	561 013	551 105	1 112 118	8976	— ^e	8976	—	—	—	13
(60–70)	429 528	448 861	878 389	204 026	29 176	233 202	—	—	—	350
(70–75)	176 448	205 307	381 755	175 389	181 491	356 881	—	—	—	536
All	1 814 130	1 841 332	3 655 462	388 391	210 667	599 059	—	—	—	899
ACC/AHA										
(50–60)	561 013	551 105	1 112 118	274 335	23 698	298 033	30.6	—	33.2	447
(60–70)	429 528	448 861	878 389	419 649	169 221	588 869	2.1	5.8	2.5	884
(70–75)	176 448	205 307	381 755	176 448	204 486	380 934	1.0	1.1	1.1	572
All	1 166 989	1 205 273	2 372 262	870 432	397 405	1 267 836	2.2	1.9	2.1	2023

Σύγκριση Οδηγιών

ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ

Ευρωπαϊκές - Αμερικάνικες

Πρωτογενής Στόχος είναι η LDL χολ

Οι ομάδες πολύ υψηλού κινδύνου είναι οι ίδιες

Στην πρωτογενή πρόληψη πρέπει να χρησιμοποιούνται
scores

ΔΙΑΦΟΡΕΣ

	Ευρωπαϊκές	Αμερικάνικες	
Στόχος της LDLχ	<70 mg/dl mg/dl <115 mg/dl mg/dl	<100 <160	Ελάττωση ≥50% Ελάττωση 30-50%
Μοντέλα υπολογισμού κινδύνου	SCORE: 10ετής κίνδυνος για θανατηφόρα	10ετής κίνδυνος για σύνολο καρδιαγγειακών (θαν. + μη θαν.)	
Υψηλός κίνδυνος στην πρωτογενή πρόληψη	≥5% (στόχος LDLχολ <100 mg/dl)	>7,5% (>2,5% των Ευρ. Οδ) (ελάττωση LDLχ=30-50%)	
Με τις Αμερικάνικες Οδηγίες πολύ μεγαλύτερος πληθυσμός πρέπει να λάβει στατίνη			
Προσδιορισμός SGPT	Σε 8 εβδομάδες και μετά ετησίως	Σχεδόν ποτέ	
Καρδιακή ανεπάρκεια	Αντενδείκνυνται αγωγή	Καμία σύσταση	

Τι πρέπει να ακολουθήσουμε;

Τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες κρατώντας μερικά χρήσιμα σημεία των Αμερικάνικων Οδηγιών

- 1) «Απαγορεύεται» να χρησιμοποιούνται τα αμερικάνικα scores στην πρωτογενή πρόληψη
- 2) Αν ο στόχος LDLc <70 mg/dL δεν επιτυγχάνεται ενώ ο ασθενής λαμβάνει τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης θα πρέπει να επιβραβεύεται ο ασθενής και όχι να εκλαμβάνεται ως αποτυχία της θεραπείας
- 3) Οι Αμερικάνικες Οδηγίες «καταργούν» τον έλεγχο των τρανσαμινασών κατά την παρακολούθηση των ασθενών. Έλεγχος λιπιδίων ανά εξάμηνο για έλεγχο της συμμόρφωσης και όχι για έλεγχο τρανσαμινασών

Dietary recommendations to lower TC and LDL-C

	To be preferred	To be used with moderation	To be chosen occasionally in limited amounts
Cereals	Whole grains	Refined bread, rice and pasta, biscuits, corn flakes	Pastries, muffins, pies, croissants
Vegetables	Raw and cooked vegetables		Vegetables prepared in butter or cream
Legumes	All (including soy and soy protein)		
Fruit	Fresh and frozen fruit	Dried fruit, jelly, jam, canned fruit, sorbets, popsicles	
Sweets and sweeteners	Non-caloric sweeteners	Sucrose, honey, fructose, glucose, chocolate, candies	Cake, ice creams
Meat and fish	Lean and oil fish, poultry without skin	Lean cuts of beef, lamb, pork or veal, seafood, shellfish	Sausages, salami, bacon, spare ribs, hot dogs, organ meats
Dairy food and eggs	Skimmed milk and yogurt, egg white	Low fat milk, low fat cheese and other milk products	Regular cheese, cream, egg yolk, whole milk and yoghurt
Cooking fat and dressings	Vinegar, ketchup, mustard, fat-free dressings	Vegetable oils, soft margarines, salad dressing, mayonnaise	Butter, solid margarines, trans fats, palm and coconut oils; lard, bacon fat, dressings made with egg yolks
Nuts/seeds		All	Coconut
Cooking procedures	Grilling, boiling, steaming	Stir-frying, roasting	Frying

European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46



Examples of causes of secondary hypercholesterolaemia

- Hypothyroidism
- Nephrotic syndrome
- Pregnancy
- Cushing syndrome
- Anorexia nervosa
- Immunosuppressant agents
- Corticosteroids

European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46



ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

- Αύξηση τρανσαμινασών (0,5-3%)
- Μυοπάθεια
 - Μυαλγίες χωρίς αύξηση CK (2-11%)
 - Μυοσίτις (0,5%)
 - Ραβδομυόλυση (<0,1%)
- Διαταραχές μνήμης (;)
- Καρκίνος ; (δεν αποδείχθηκε)
- Αύξηση κινδύνου εμφάνισης ΣΔ (20% στη μελέτη Jupiter – το όφελος θεωρείται μεγαλύτερο)

Summary of recommendations for monitoring lipids and enzymes in patients on lipid-lowering therapy (2)

Monitoring liver and muscle enzymes

How often should liver enzymes (ALT) be routinely measured in patients taking lipid lowering drug?

- Before treatment.
- 8 weeks after starting drug treatment or after any dose increase.
- Annually thereafter if liver enzymes are $<3 \times \text{ULN}$.

What if liver enzymes becomes raised in a person taking lipid-lowering drugs?

If $< 3 \times \text{ULN}$:

- Continuous therapy
- Recheck liver enzymes in 4-6 weeks.

If values rise to $\geq 3 \times \text{ULN}$:

- Stop statin or reduce dose, recheck liver enzymes within 4-6 weeks.
- Cautious reintroduction of therapy may be considered after ALT has returned to normal.

ACS = acute coronary syndrome

ALT = alanine aminotransferase

CK = creatine phosphokinase

ULN = upper limit of normal

How often should CK be measured in patients taking lipid-lowering drugs?

Pre-treatment

- Before starting treatment.
- If baseline CK level $> 5 \times \text{ULN}$, do not start drug therapy; recheck.

Monitoring

- Routine monitoring of CK is not necessary.
- Check CK if patient develops myalgia.

Increase alertness regarding myopathy and CK elevation in patients at risk such as: elderly patients, concomitant interfering therapy, multiple medications, liver or renal disease.

What if CK becomes raised in a person taking lipid-lowering drugs?

If $> 5 \times \text{ULN}$:

- Stop treatment, check renal function and monitor CK every 2 weeks.
- Consider the possibility of transient CK elevation for other reasons such as muscle exertion.
- Consider secondary causes of myopathy if CK remains elevated.

If $\leq 5 \times \text{ULN}$:

- If no muscle symptoms, continue statin (patients should be alerted to report symptoms; consider further checks of CK).
- If muscle symptoms, monitor symptoms and CK regularly.

European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46

www.escardio.org/guidelines





Xanthelasma Bilateral xanthelasmata (due to cholesterol deposits in the periorbital skin folds) in a patient with marked hypercholesterolemia resulting from primary biliary cirrhosis. Courtesy of Sanjiv Chopra, MD.



Eruptive xanthomata Xanthomata are seen on the extensor surface of the forearm in a patient with severe hypertriglyceridemia. Reproduced with permission from: Durrington, P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362:717. Copyright © 2003 Elsevier.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ



ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΙΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

- **Οικογενής υπερχοληστερολαιμία**
 - Αυτόσομο επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας
 - Βλάβη στο γονίδιο για υποδοχέα LDL
- **Οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία**
- **Πολυγονική υπερχοληστερολαιμία**
- **Οικογενής υπερ-αποβήτα-λιποπρωτεΐναιμία**

Familial Hypercholesterolaemia (FH)

- **Most common genetic disorder in Europe and the US**
- **Caused by a mutation of the LDL receptor**
- **Increases risk of CVD**
- **Two types of FH:**
 - **Heterozygous FH**
 - one LDL-receptor gene affected
 - affects about 1 in 500 people
 - TC 9.0-14.0 mmol/L (360-560 mg/dL) in adulthood
 - **Homozygous FH**
 - both LDL-receptor genes affected
 - rare – affects about 1 in 1,000,000 people
 - TC 15.0-30.0 mmol/L (600-1200 mg/dL) in adulthood