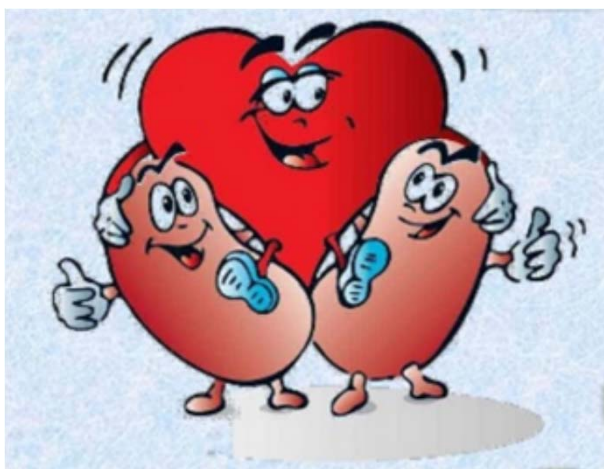




ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»

ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ



Γλυκερία Τσούκα
Επιμελήτρια Β
Νεφρολογικού Τμήματος
“ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΜΠΙΛΛΗΣ”
Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”



23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



Αθήνα, 26 Φεβρουαρίου – 2 Μαρτίου 2018

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

NOVARTIS, JANSSEN ONCOLOGY, ABBVIE,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, MEDTRONIC,
TAKEDA, GENESIS, MSD, PFIZER, AMGEN,
ASTELLAS, GILEAD, AENORASIS, BAXTER,
BIANEX, WINMEDICA, ABBOTT, BIOSEP,
SANOFI, ANGELINI, DEMO, ELPEN,
EDWARDS, ROCHE, RONTIS, SPECIFAR, UCB,
ΥΓΕΙΟΔΥΝΑΜΙΚΗ, MAVROGENIS

ΧΝΝ και καρδιαγγειακός κίνδυνος

- *Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αξιοσημείωτα υψηλή επίπτωση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.*
- *GFR < 60ml/min/1,73m² είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου, **ανεξάρτητος** από άλλους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου.*

ΧΝΝ ΚΑΙ ΚΑΝ



Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease

A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention

- ✓ [...]ασθενείς με ΧΝΝ πρέπει να θεωρούνται **ομάδα υψηλότετου κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα.**
- ✓ Μειωμένος GFR είναι ανεξάρτητος δυσμενής παράγοντας για την έκβαση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.
- ✓ [...]η Framingham εξίσωση καρδιαγγειακού κινδύνου δεν ήταν αρκετή για να εκτιμήσει το μέγεθος του κινδύνου σε άτομα με ΧΝΝ.

Ασθενείς με ΧΝΝ είναι πιθανότερο να αποβιώσουν παρά να καταλήξουν σε εξωνεφρική κάθαρση

Table 2.

Incident event rates in 2000 to 2001^a

n = 1,091,201, > 67 ετών

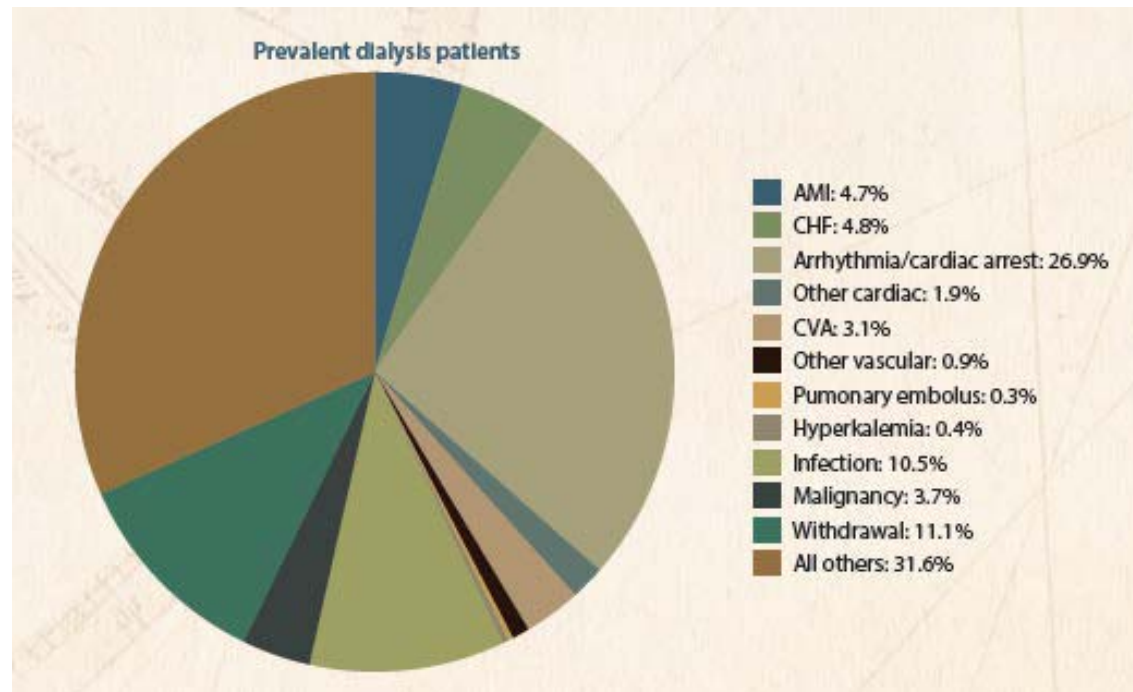
Group	CHF	AMI	CVA/TIA	PVD	ASVD ^b	RRT	Death
All patients	10.8 (0.02)	1.9 (0.01)	8.8 (0.02)	8.3 (0.02)	16.5 (0.03)	0.14 (0.003)	6.4 (0.02)
Non-diabetes/non-CKD	8.6 (0.02)	1.6 (0.01)	7.6 (0.02)	6.9 (0.02)	14.1 (0.03)	0.04 (0.002)	5.5 (0.02)
Diabetes/non-CKD	18.5 (0.08)	3.2 (0.03)	13.1 (0.07)	12.8 (0.07)	25.3 (0.10)	0.2 (0.01)	8.1 (0.05)
Non-diabetes/CKD	30.7 (0.32)	3.9 (0.10)	16.6 (0.22)	19.9 (0.25)	35.7 (0.36)	1.6 (0.06)	17.7 (0.21)
Diabetes/CKD	52.3 (0.53)	6.9 (0.16)	22.0 (0.31)	26.6 (0.35)	49.1 (0.51)	3.4 (0.11)	19.9 (0.27)

- ^a Rates are reported per 100 patient-years, with SE in parentheses. RRT, renal replacement therapy.
- ^b ASVD was defined as first occurrence of AMI, CVA/TIA, or PVD.

- Ασθενείς με πρώιμη ΧΝΝ είναι πολύ πιθανότερο να αποβιώσουν παρά να ενταχθούν σε αιμοκάθαρση (17,7/ 100 patient-years και 1,6/100 patient-years αντίστοιχα)
- [...] αυτό αντικατοπτρίζει την αυξημένη επίπτωση ΚΑ θανάτου.

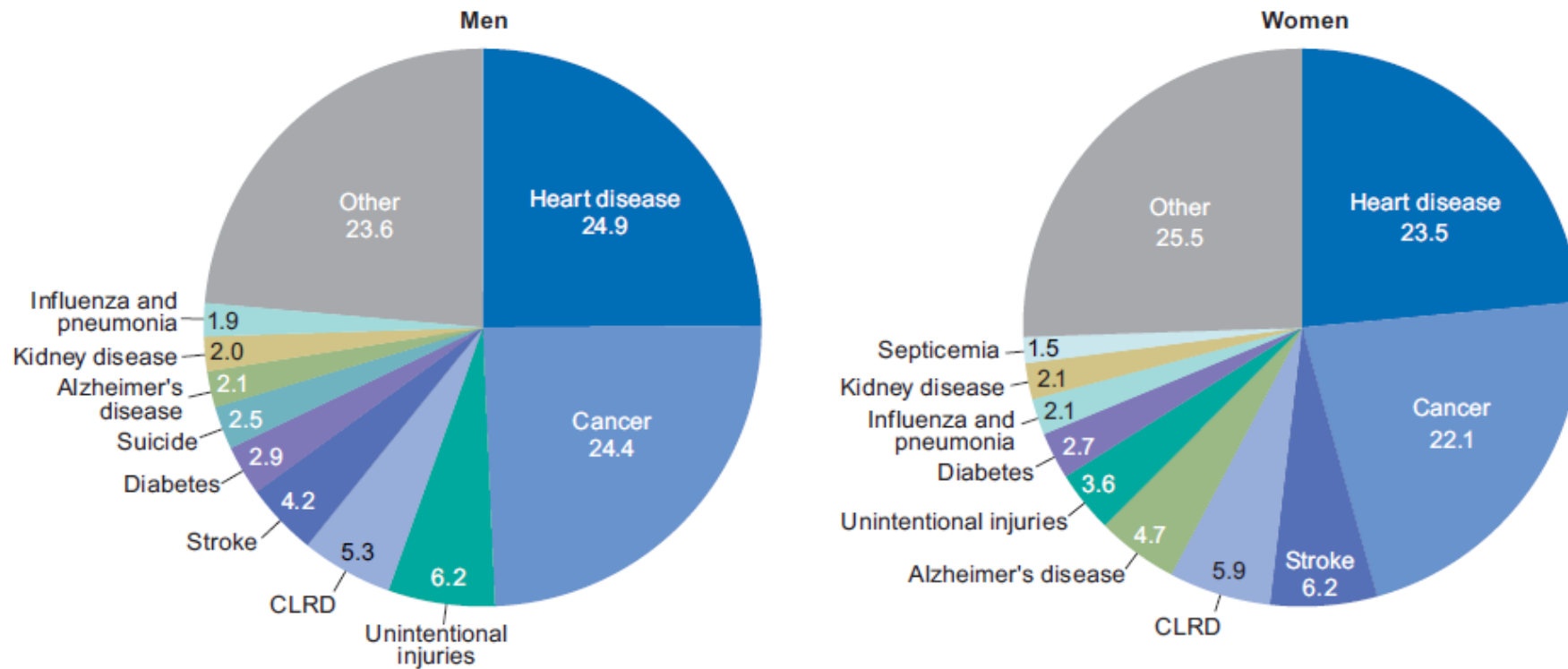
Αίτια θανάτου σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ σε αιμοκάθαρση

USRenal Data System - Annual data report 2013



42% καρδιαγγειακά αίτια

Αίτια θανάτου στο γενικό πληθυσμό ΗΠΑ 2013



NOTES: CLRD is Chronic lower respiratory diseases. Values show percentage of total deaths.
SOURCE: CDC/NCHS, National Vital Statistics System, Mortality.

30% καρδιαγγειακά αίτια

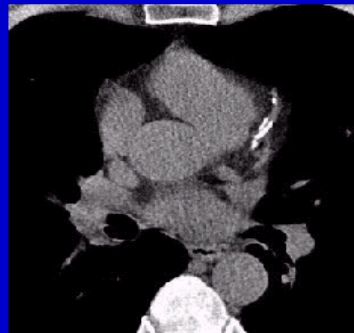
Πού οφείλεται η αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων στη ΧΝΝ;



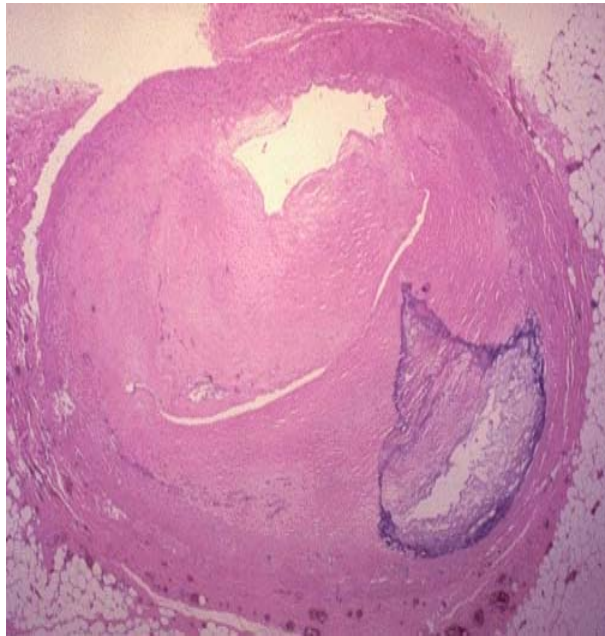
;



Εναποθέσεις ασβεστίου στα αγγεία



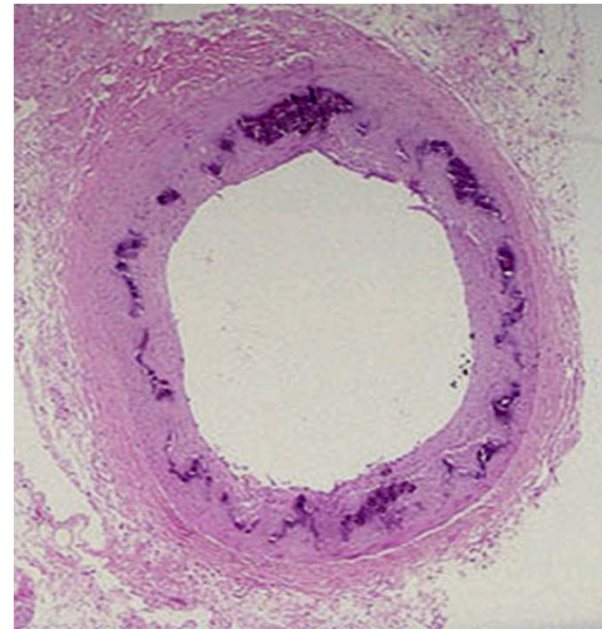
Τύποι αγγειακών επασβεστώσεων σε ασθενείς με ΧΝΝ



Intimal Calcification

(ασβέστωση αθηροσκληρωτικής πλάκας)

- ☐ Φλεγμονή
- ☐ Εναπόθεση λιπιδίων
- ☐ Ισχαιμία από απόφραξη
- ☐ Αστάθεια, ρήξη αθηρωματικής πλάκας

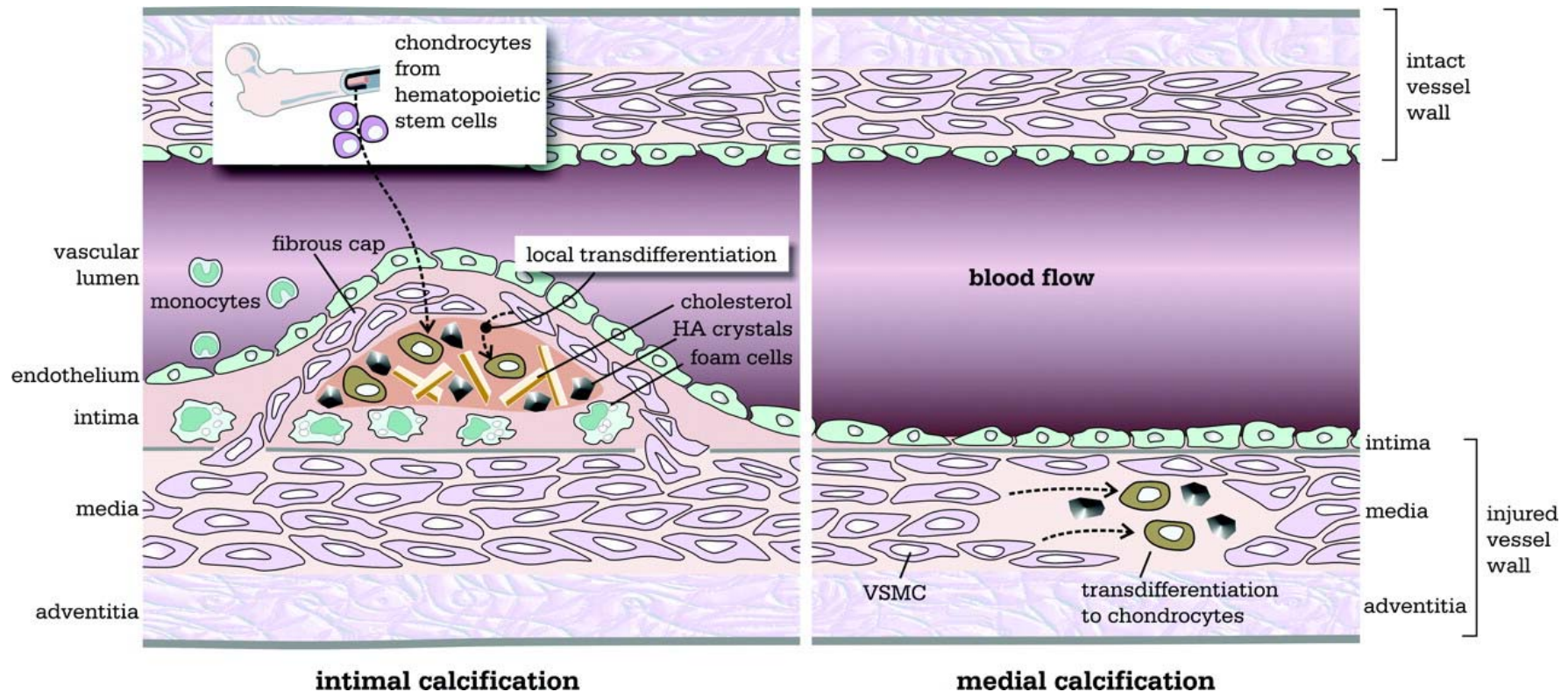


Medial Calcification or Mönckeberg's sclerosis

(αρτηριοσκλήρυνση, επασβέστωση
μέσου χιτώνα)

- ☐ Όχι τοπική φλεγμονή
- ☐ Χωρίς εναπόθεση λιπιδίων
- ☐ Αρτηριακή ακαμψία, υπέρταση,
υπερτροφία αριστερής κοιλίας

Τρέχουσα υπόθεση των μηχανισμών επασβέστωσης του έσω και του μέσου χιτώνα των αγγείων



Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου

- ☐ Ηλικία
- ☐ Ανδρικό φύλο
- ☐ Α/Υ
- ☐ ↑ LDL χοληστερόλη
- ☐ ↓ HDL χοληστερόλη
- ☐ Διαβήτης
- ☐ Κάπνισμα
- ☐ Απουσία άσκησης
- ☐ Εμμηνόπαυση
- ☐ Οικογενειακό ιστορικό
- ☐ Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας

ΧΝΝ και λιπίδια

- ❑ Οι διαταραχές λιπιδίων είναι συνήθεις στη ΧΝΝ, αλλά δεν αφορούν όλους. Καθοριστικοί παράγοντες εμφάνισης διαταραχών είναι:
 - Η σπειραματική διήθηση.
 - Σακχαρώδης Διαβήτης.
 - Νεφρωσικό σύνδρομο.
 - Χρήση ανοσοκατασταλτικής αγωγής (κυκλοσπορίνη και σιρόλιμους, εβερόλιμους).
 - Μέθοδος κάθαρσης.
 - Συνοδός νοσηρότητα και διατροφική κατάσταση.

Διαταραχές των λιπιδίων στη ΧΝΝ

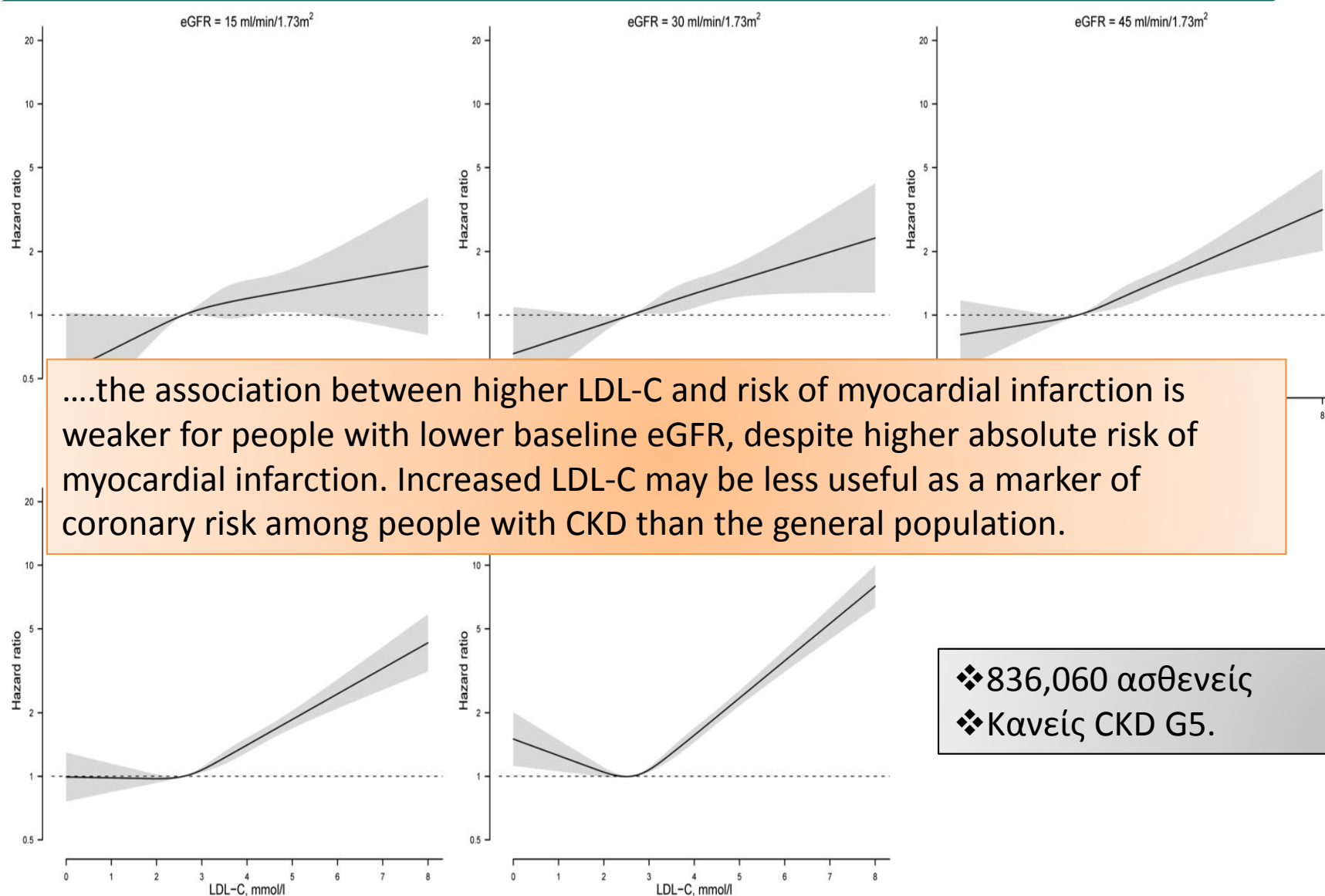
- ❑ Το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΧΝΝ δεν είναι τόσο η υπερλιπιδαιμία όσο η δυσλιπιδαιμία που οφείλεται σε ποιοτικές κυρίως διαταραχές των λιποπρωτεϊνών.
- ❑ Χαρακτηρίζεται από υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων, ελάττωση της HDL, αύξηση της LDL, αύξηση της ApoA-IV, ενώ οι αυξημένες τιμές της ολικής χοληστερόλης δεν αποτελούν τυπικό εύρημα.

Group	Cholesterol	Triglyceride	HDL
Stage 3-5 CKD	—	↑	↓
Haemodialysis	—	↑	↓
CAPD	↑	↑	↓
Transplant recipients	↑	↑	↓
Nephrotic syndrome	↑↑	↑	↓

Δυσλιπιδαιμία και ΚΑ κίνδυνος στους ασθενείς με ΧΝΝ

Η σχέση δυσλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακού κινδύνου και το όφελος από την υπολιπιδαιμική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί για τους ασθενείς με ΧΝΝ, ιδιαιτέρως αυτούς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση.

Adjusted relation between LDL-C and HR of myocardial infarction by eGFR as a continuous variable.

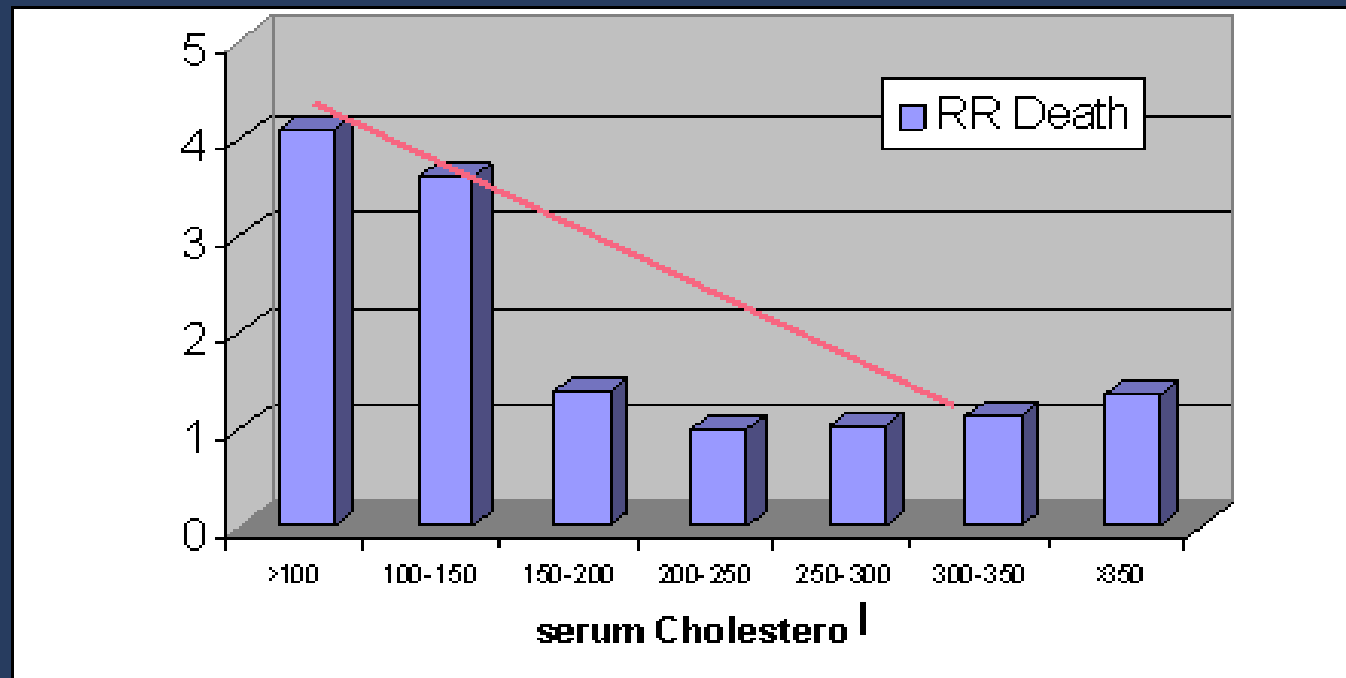


...the association between higher LDL-C and risk of myocardial infarction is weaker for people with lower baseline eGFR, despite higher absolute risk of myocardial infarction. Increased LDL-C may be less useful as a marker of coronary risk among people with CKD than the general population.

- ❖ 836,060 ασθενείς
- ❖ Κανείς CKD G5.

Το παράδοξο της χοληστερόλης σε ασθενείς με ΧΝΝ σε εξωνεφρική κάθαρση

Ανάστροφη επιδημιολογία της χοληστερόλης



Lowrie and Lew, AJKD, 1990

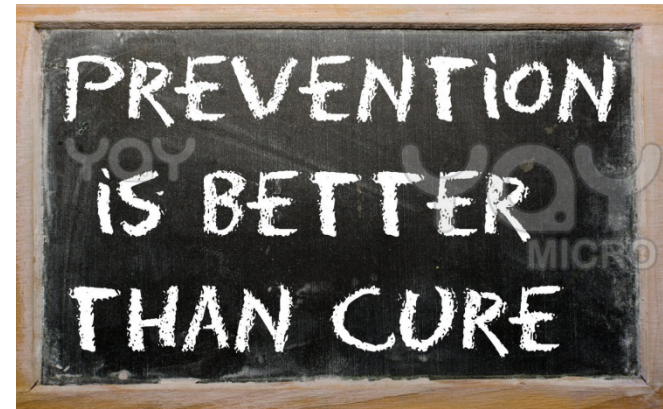
***Μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στη
ΧΝΝ
(σχετιζόμενοι με την ουραιμία ή μη)***

- | | |
|---|--|
| ☐ Ενεργοποίηση συμπαθητικού | ☐ Υποθρεψία |
| ☐ Ενεργοποίηση συστήματος P-A | ☐ Χρόνια φλεγμονή (IL-6, IL-2, TNF-alpha, INF-γ, CRP) |
| ☐ Αναιμία | ☐ Ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA) |
| ☐ Μεταβολές εξωκυττάριος όγκος | ☐ Ουρικό οξύ |
| ☐ Διαταραχές ηλεκτρολυτών | ☐ Ομοκυστεΐνη |
| ☐ Διαταραχές Ca και P | ☐ IS (indoxyl sulfate) |
| ☐ Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός | |
| ☐ Αδυναμική νόσος | |
| ☐ FGF-23 | |
| ☐ Οξειδωτικό stress | |



***How Can We Reduce
the CVD Risk in Persons
With Chronic Kidney
Disease?***

Πρόληψη



- ✓ Συντονισμένη δράση για την πρόληψη νοσημάτων που δυνητικά καταλήγουν σε ΧΝΝ (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση)
- ✓ Κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση (αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος στους διαβητικούς ασθενείς, επιθετική αντιυπερτασική αγωγή)
- ✓ Screening του πληθυσμού για ΧΝΝ
- ✓ Πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου για ισχαιμική καρδιοπάθεια των ασθενών με ΧΝΝ ή αλβουμινουρία
- ✓ Επιθετική θεραπεία αναστρέψιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με ΧΝΝ ήδη από τα πρώιμα στάδια

Συντηρητικά μέτρα για τη δυσλιπιδαιμία

- ❑ Αλλαγές στη διατροφή (δίαιτα χαμηλών λιπιδίων, μειωμένη πρόσληψη άλατος, trans λιπαρών, πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, αντιοξειδωτικούς παράγοντες).
- ❑ Αλλαγή στις συνήθειες και τον τρόπο ζωής (καθημερινή αερόβια άσκηση, διακοπή καπνίσματος, σωματική ευεξία, επαρκής ξεκούραση, αποφυγή stress). Η άσκηση πρέπει να ενθαρρύνεται και στο τελικό στάδιο ΧΝΝ.



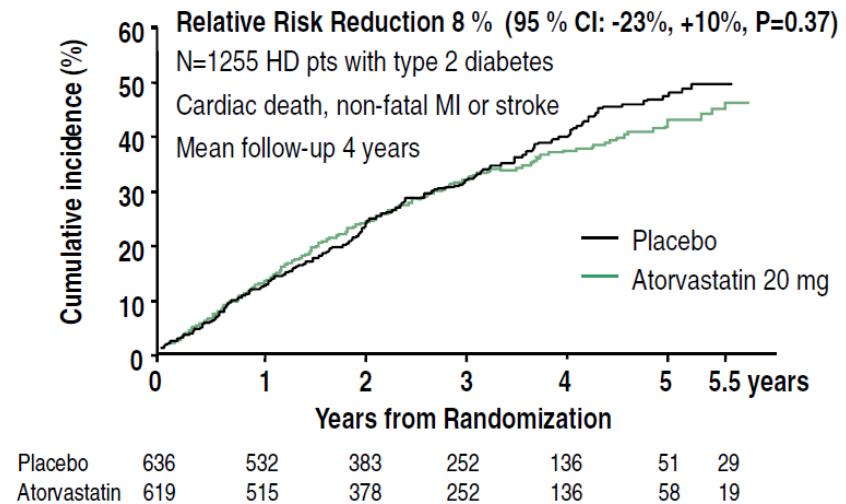
Φαρμακευτική Θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σε ΧΝΝ



The 4D Study (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) αιμοκάθαρση

- ❑ 1255 pts **with type II DM**
on HD: χωρίς αποτέλεσμα
20mg ατορβαστατίνης
vs placebo στην CVD
θνησιμότητα, OEM, ΑΕΕ

4D Study: Primary composite endpoint

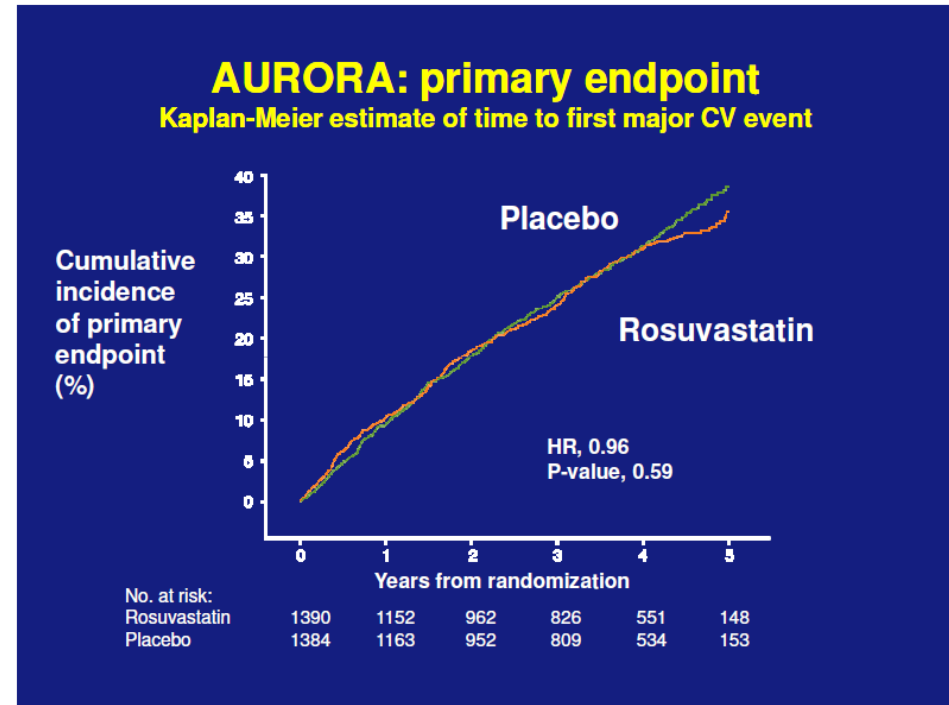


Wanner et al NEJM 2005;353:238-48.

Wanner C, NEJM 2005;353:238

AURORA study αιμοκάθαρση

□ 2776 pts **on HD**: χωρίς αποτέλεσμα τα 10mg ροσουβαστατίνης vs placebo στην CVD θνησιμότητα, OEM, AEE



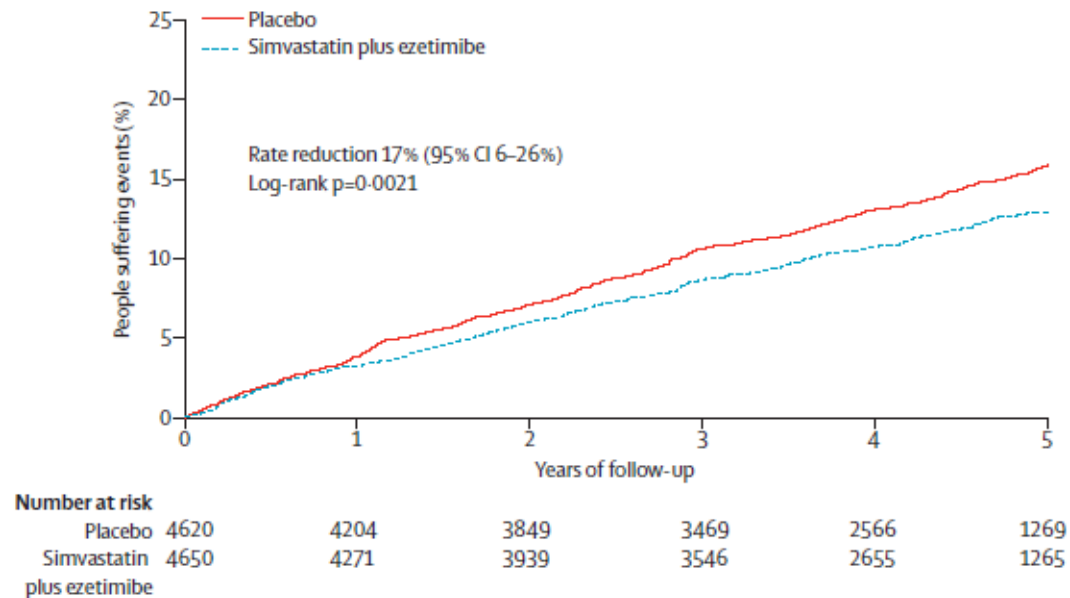
Fellstrom BC, NEJM 2009;360:1395

SHARP study

(Study of Heart and Renal Protection)

- μείωση της LDL χοληστερόλης με σιμβαστατίνη 20 mg plus εζετιμίμπη 10 mg ημερησίως μείωσε το ποσοστό μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος σε **ασθενείς με ΧΝΝ G3-G5D**.

Total: 9720
Dialysis: 3023
Follow up 4 έτη



Lancet 2011; 377: 2181-92

Φαρμακευτική μείωση της χοληστερόλης σε ασθενείς με ΧΝΝ

KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD

volume 3 | issue 3 | November 2013

kidney-international.org

- 2.1.1: In adults aged > 50 years with eGFR < 60 ml/min/1.73 m² but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation (GFR categories G3a-G5), we recommend treatment with a statin or statin/ezetimibe combination. (1A)
- 2.1.2: In adults aged ≥ 50 years with CKD and $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (GFR categories G1-G2) we recommend treatment with a statin. (1B)
- 2.2: In adults aged 18–49 years with CKD but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation, we suggest statin treatment in people with one or more of the following (2A):
- known coronary disease (myocardial infarction or coronary revascularization)
 - diabetes mellitus
 - prior ischemic stroke
 - estimated 10-year incidence of coronary death or non-fatal myocardial infarction > 10%
- 2.3.1: In adults with dialysis-dependent CKD, we suggest that statins or statin/ezetimibe combination not be initiated. (2A)
- 2.3.2: In patients already receiving statins or statin/ezetimibe combination at the time of dialysis initiation, we suggest that these agents be continued. (2C)
- 2.4: In adult kidney transplant recipients, we suggest treatment with a statin. (2B)

Στατίνες σε ασθενείς με ΧΝΝ:
σύνοψη προσφάτων ενδείξεων

CKD Stage	Cardioprotection	] SHARP
Stage 1	Yes*	
Stage 2	Yes*	
Stage 3	Yes*	
Stage 4	?	
Stage 5	??	
Dialysis	No clear benefit	
Transplant	Probably yes	

* Post hoc analysis among patients with vascular disease

Συμπεράσματα

- ❑ Οι ασθενείς με ΧΝΝ ανήκουν στην υψηλότερη ομάδα για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.
- ❑ Αυτό οφείλεται σε αυξημένη επίπτωση παραδοσιακών και μη παραγόντων κινδύνου.
- ❑ Όσο μειώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, το όφελος από τις υπολιπιδαιμικές θεραπείες παρέμβασεις γίνεται λιγότερο σαφές.
- ❑ Σε $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (CKD G3A-G5, όχι σε εξωνεφρική κάθαρση), οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2013 συστήνουν στατίνη ή στατίνη/εζετιμίμπη σε ασθενείς ≥ 50 ετών και επί ενδείξεων σε ασθενείς < 50 ετών.
- ❑ Οι ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες δεν συστήνουν έναρξη στατίνης ή συνδυασμού στατίνης/εζετιμίμπης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, εφόσον δεν λαμβάνουν ήδη.
- ❑ Χρειάζονται περισσότερες προοπτικές μελέτες για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

Ευχαριστώ

FAMOUS KIDNEYS



BILLY THE KIDNEY



NICOLE KIDNEY



HELLO KIDNEY



JOHN F. KIDNEY



THE KIDNEY AND I



KIDNEY ROCK