

23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής
Εκπαίδευσης Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»
Αθήνα, 26 Φεβρουαρίου – 2 Μαρτίου 2018

«Διαβητική Δυσλιπιδαιμία»

Ευγενία Μαυροκεφάλου
Επιμελήτρια Α΄
Δ΄ Παθολογικού Τμήματος
Ιατρείο Δυσλιπιδαιμιών
Γ.Ν.Α. « Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ »



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

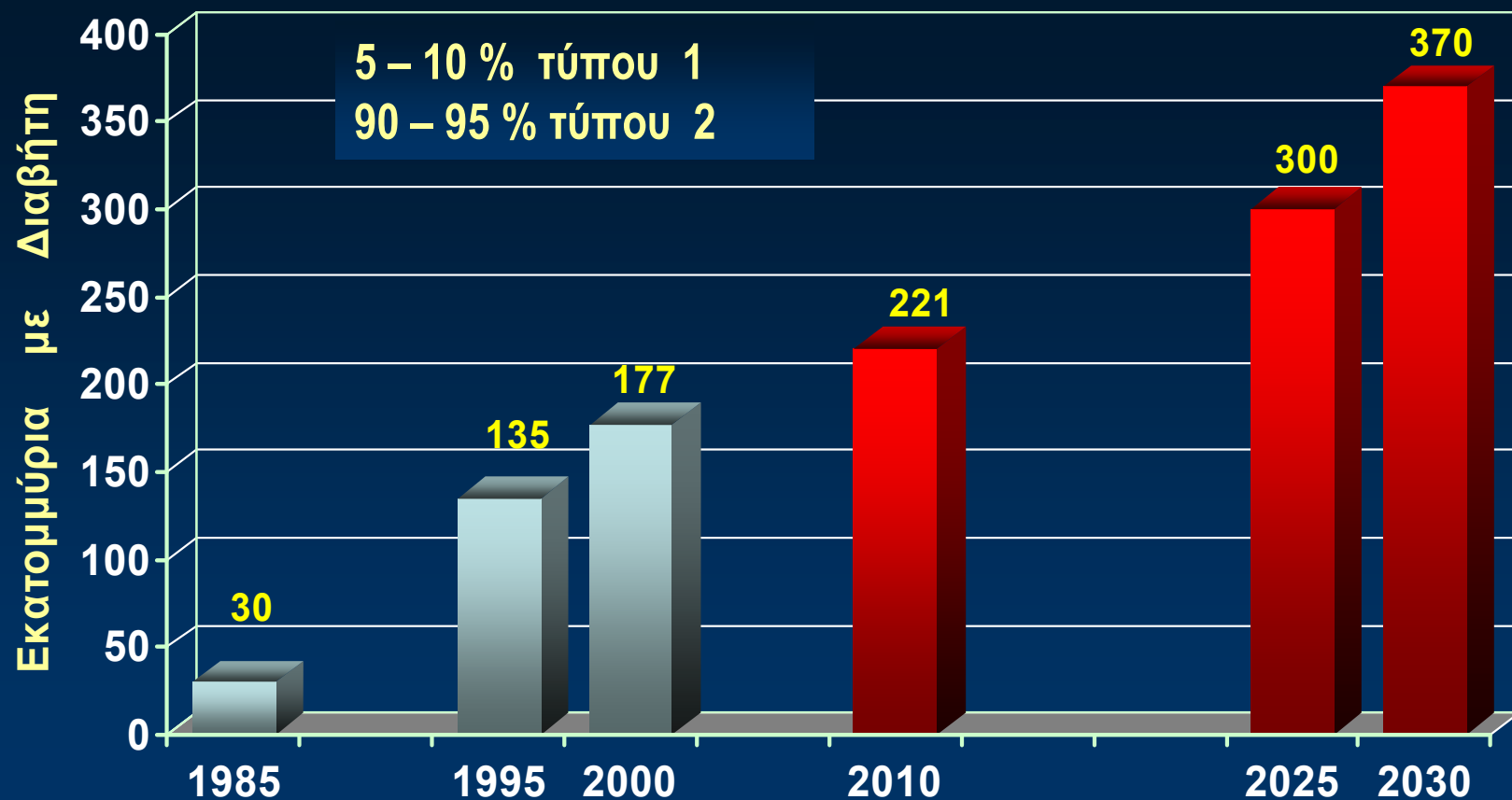


Αθήνα, 26 Φεβρουαρίου – 2 Μαρτίου 2018

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

Παγκόσμια Επιδημία του Σακχαρώδη Διαβήτη

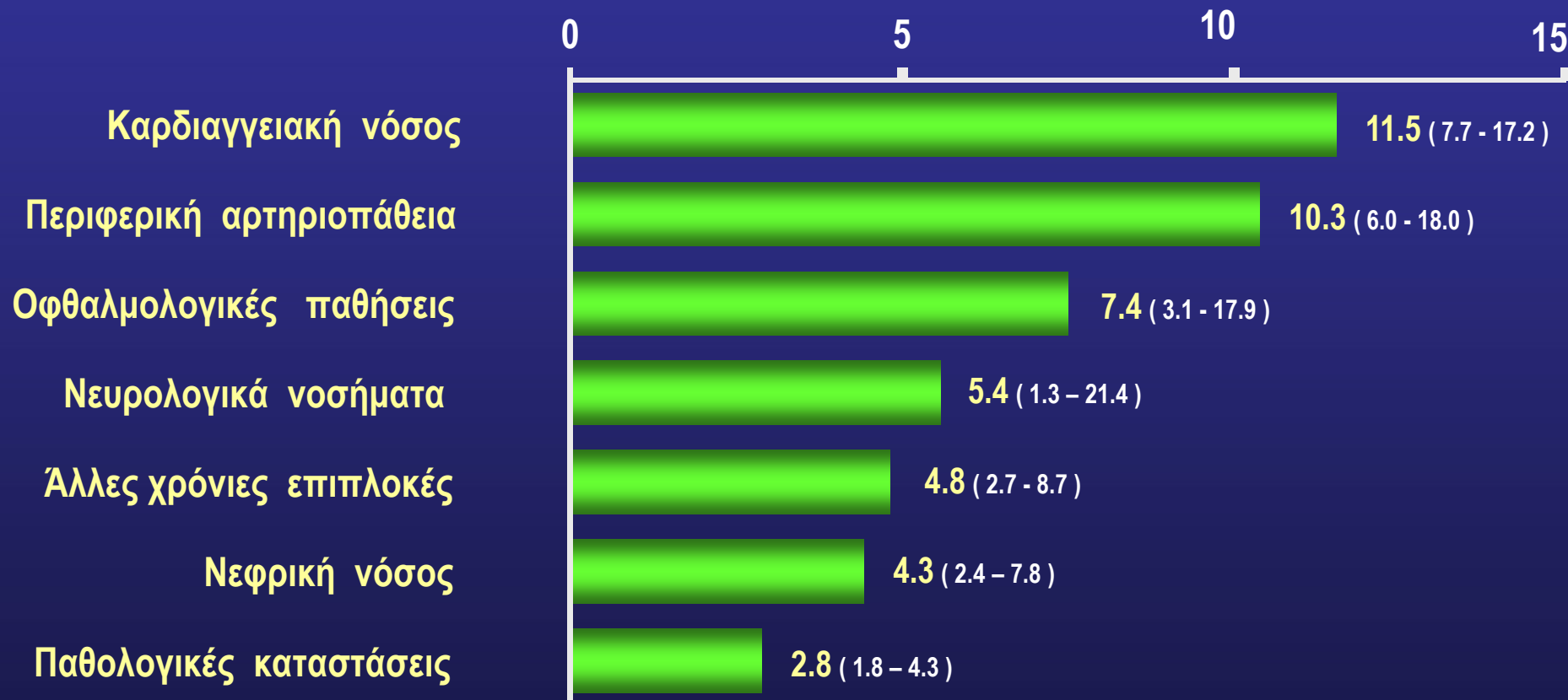


Νοσηρότητα στο Σακχαρώδη Διαβήτη

Υψηλότερος επιπολασμός στα άτομα με ΣΔ vs χωρίς ΣΔ ηλικίας < 45 ετών

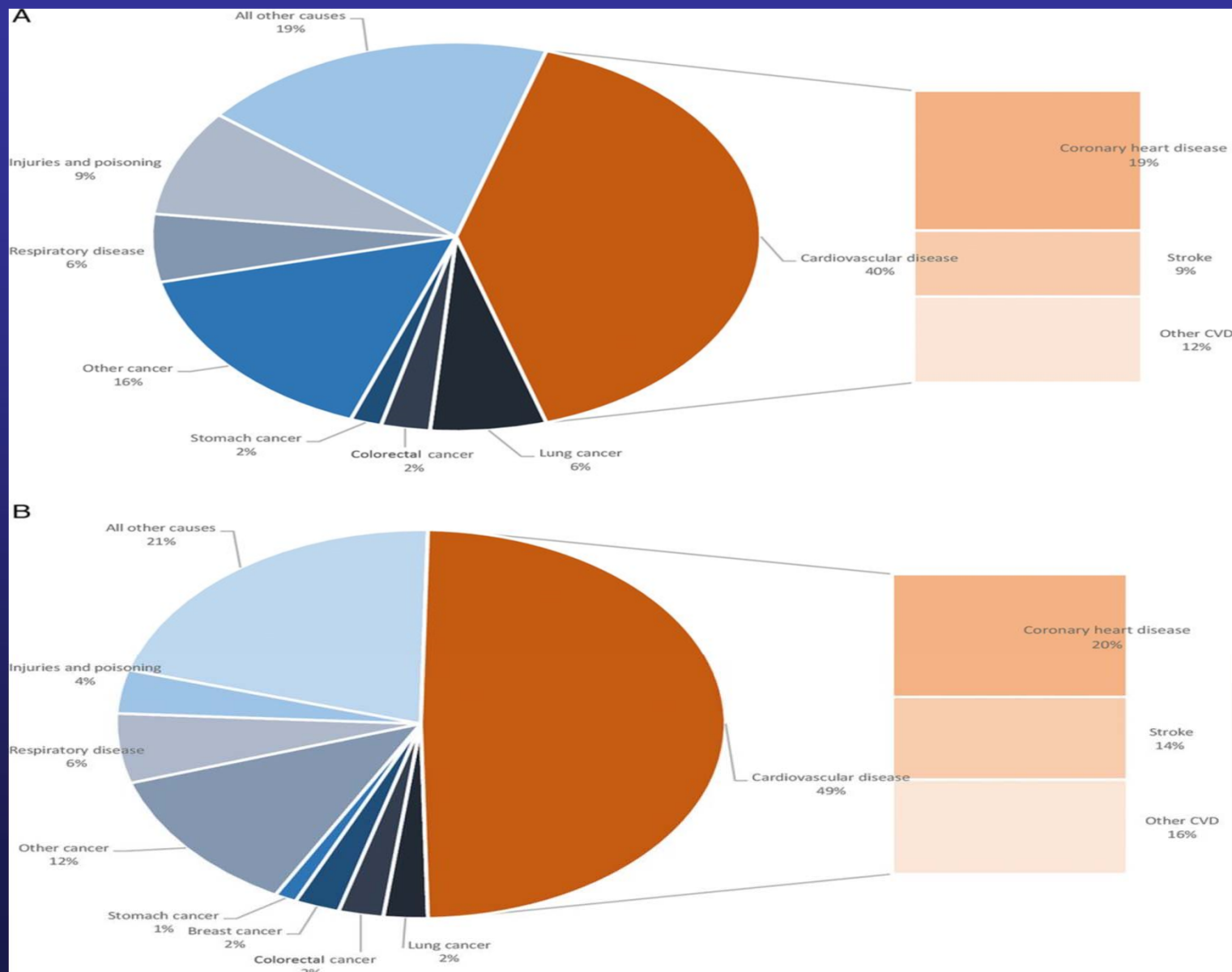
National Medical Expenditure Survey 1987

Σχετικός Επιπολασμός (OR, 95% CI)



Ο κίνδυνος συνυπαρχουσών παθολογικών καταστάσεων
είναι διπλάσιος στους διαβητικούς ηλικίας ≤ 65 ετών

Καρδιαγγειακά νοσήματα ως πρώτη αιτία θανάτου



Επιπλοκές κατά τη Διάγνωση του ΣΔ

(Μελέτη UKPDS)

50% των ατόμων με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ τύπου 2 παρουσιάζουν ήδη μία ή περισσότερες επιπλοκές κατά τη διάγνωση

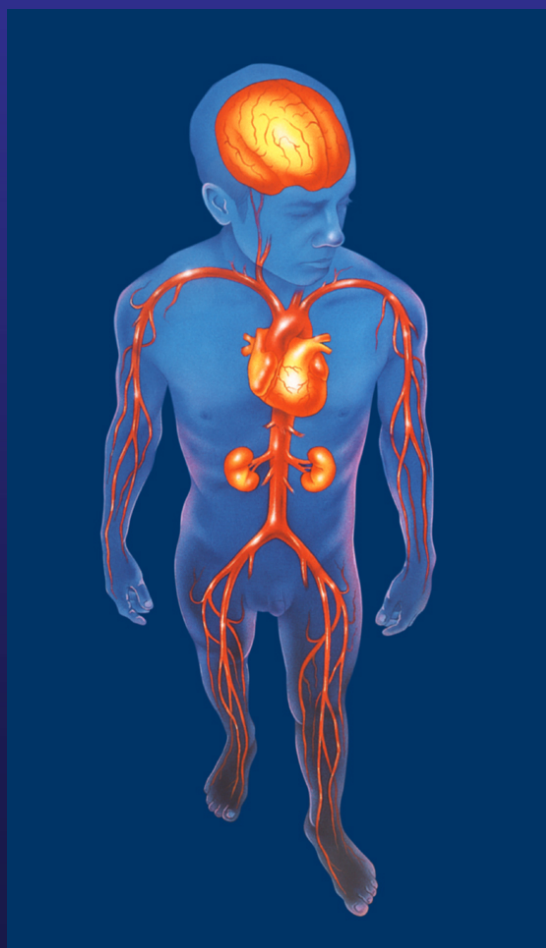
ΑΕΕ ή
Παροδικό ισχαιμικό : 1%

Έμφραγμα μυοκαρδίου: 1%

Κρεατινίνη πλάσματος
>120μmol/l : 3%

Διαλείπουσα
χωλότητα: 3%

Ισχαιμικές αλλοιώσεις
κάτω άκρων : 6%



Αμφιβληστροειδοπάθεια : 21%

Παθολογικό ΗΚΓ : 18%

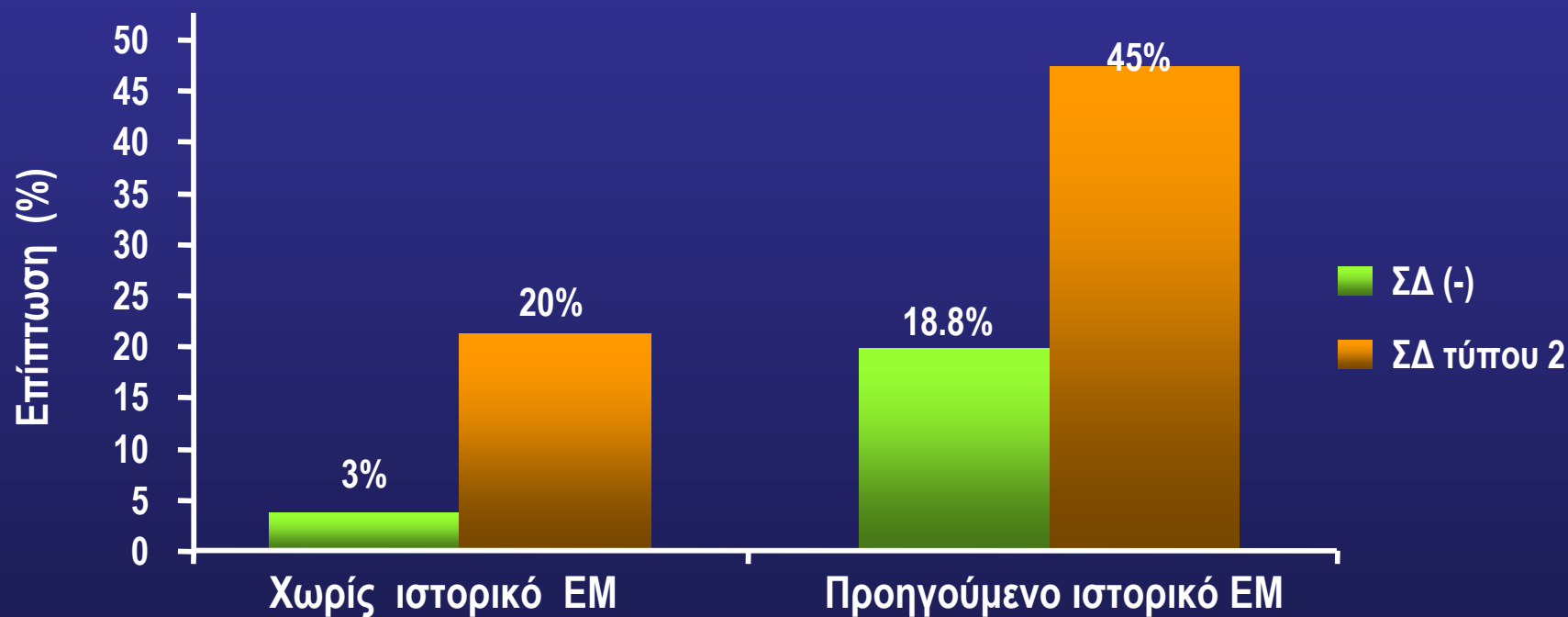
Υπέρταση : 35%

Στυτική δυσλειτουργία : 20%

Απουσία σφύξεων : 13%

Διαβήτης Ισοδύναμο Στεφανιαίας Νόσου

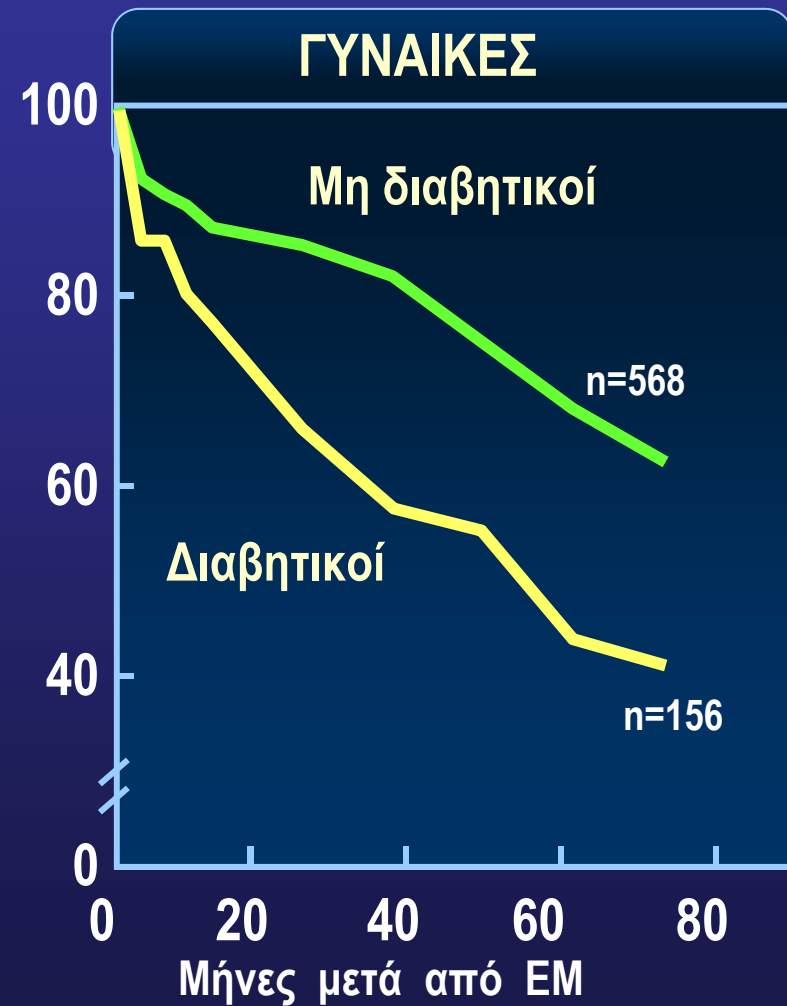
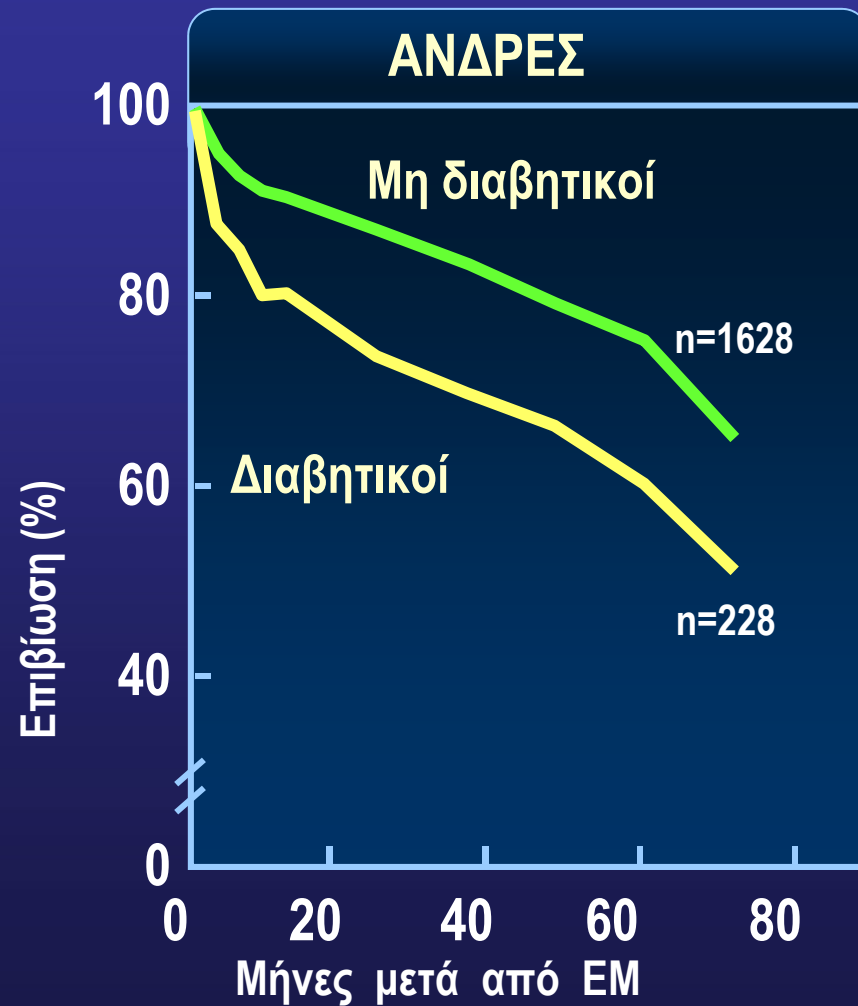
Θανατηφόρο και μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου
σε άτομα με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2



7-ετής επίπτωση θανατηφόρου και μη θανατηφόρου ΕΜ
σε 1373 μη διαβητικά και 1059 διαβητικά άτομα ($p < 0.001$)

Επιβίωση διαβητικών και μη διαβητικών ατόμων μετά από ΟΕΜ

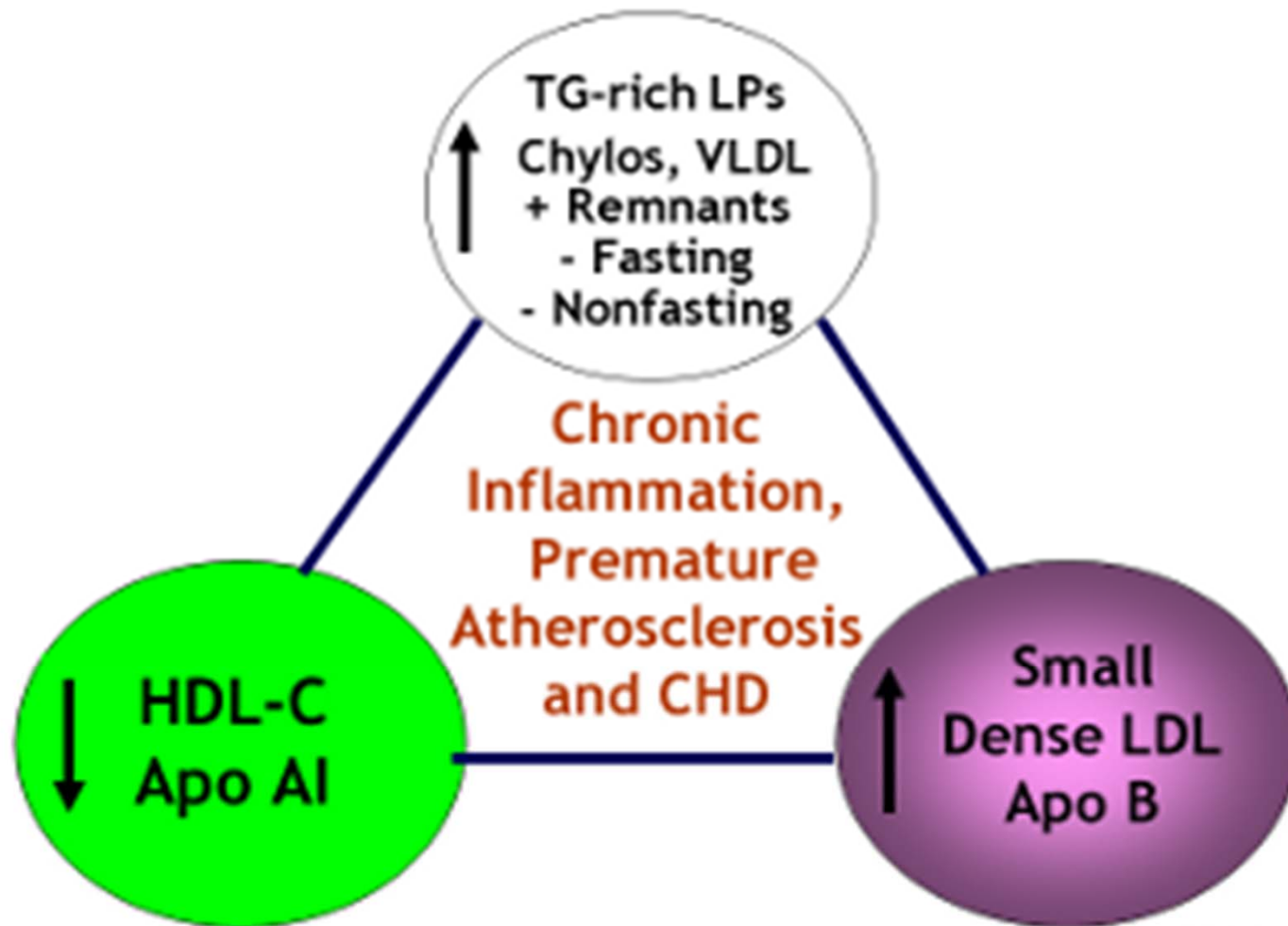
Minnesota Heart Survey



Περιστατικό 1

- Άνδρας, 52 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 από 4ετίας.
- Αρτηριακή υπέρταση από 2ετίας υπό αγωγή.
- ΑΠ: 130/80 mmHg, HbA1c: 6,9%, e-GFR > 60 ml/min/1,73m².
- Καπνιστής
- LDL: 118 mg/dl, HDL-C: 38 mg/dl, τριγλυκερίδια: 200 mg / dL.
- Φαρμακευτική αγωγή:
ασπιρίνη 100mg 1*1, μετφορμίνη 850mg 1*1, ιρβεσαρτάνη 150mg 1*1.

CARDIOMETABOLIC DISEASE : Atherogenic Dyslipidemia



J Chapman 2011

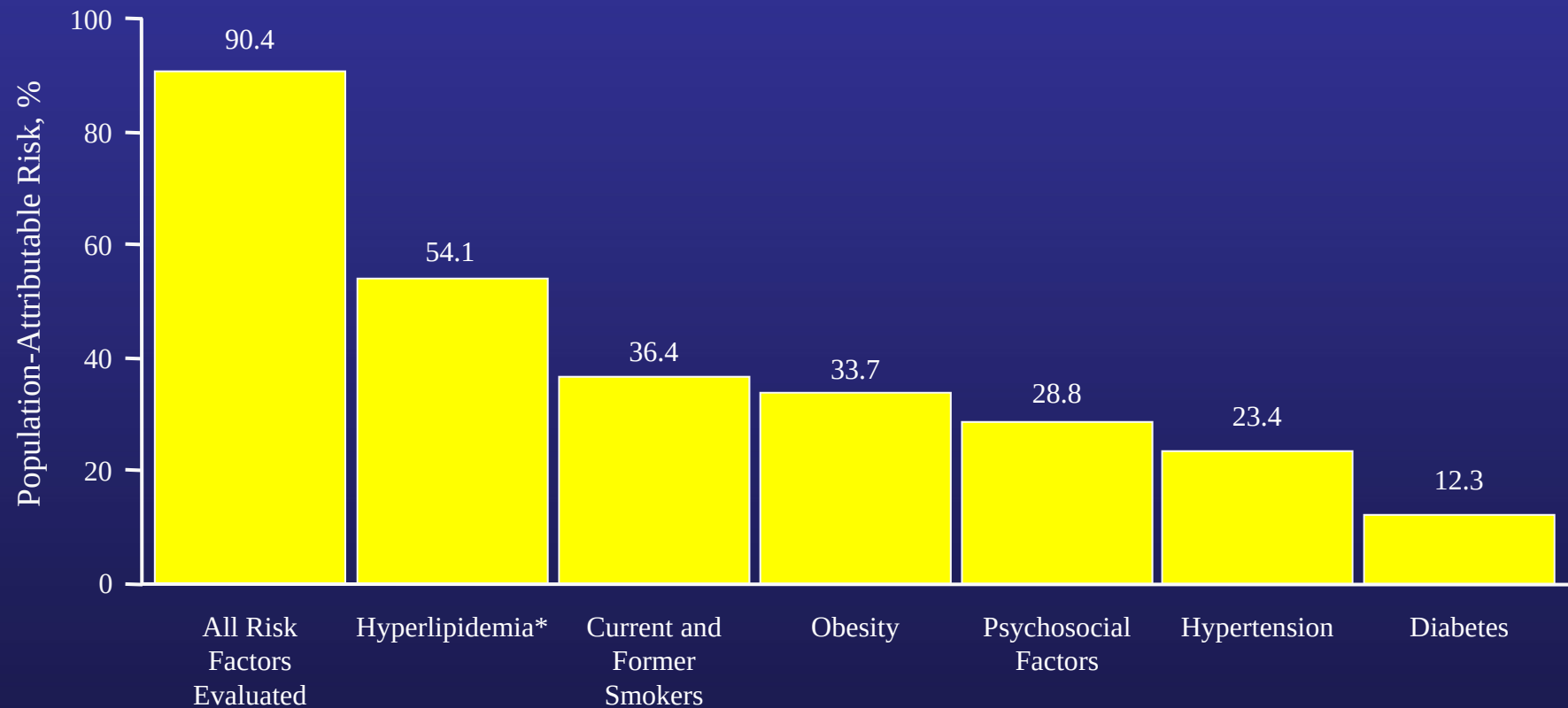
UKPDS: ιεράρχηση παραγόντων κινδύνου σε άτομα με διαβήτη τύπου 2

Στεφανιαία νόσος ($n = 280$)

Θέση	Παράμετρος	p
1	LDL	<0.0001
2	HDL	0.0001
3	HbA _{1c}	0.0022
4	Συστολική ΑΠ	0.0065
5	Κάπνισμα	0.056

Turner RC, *et al.* BMJ 1998; 316: 823-828

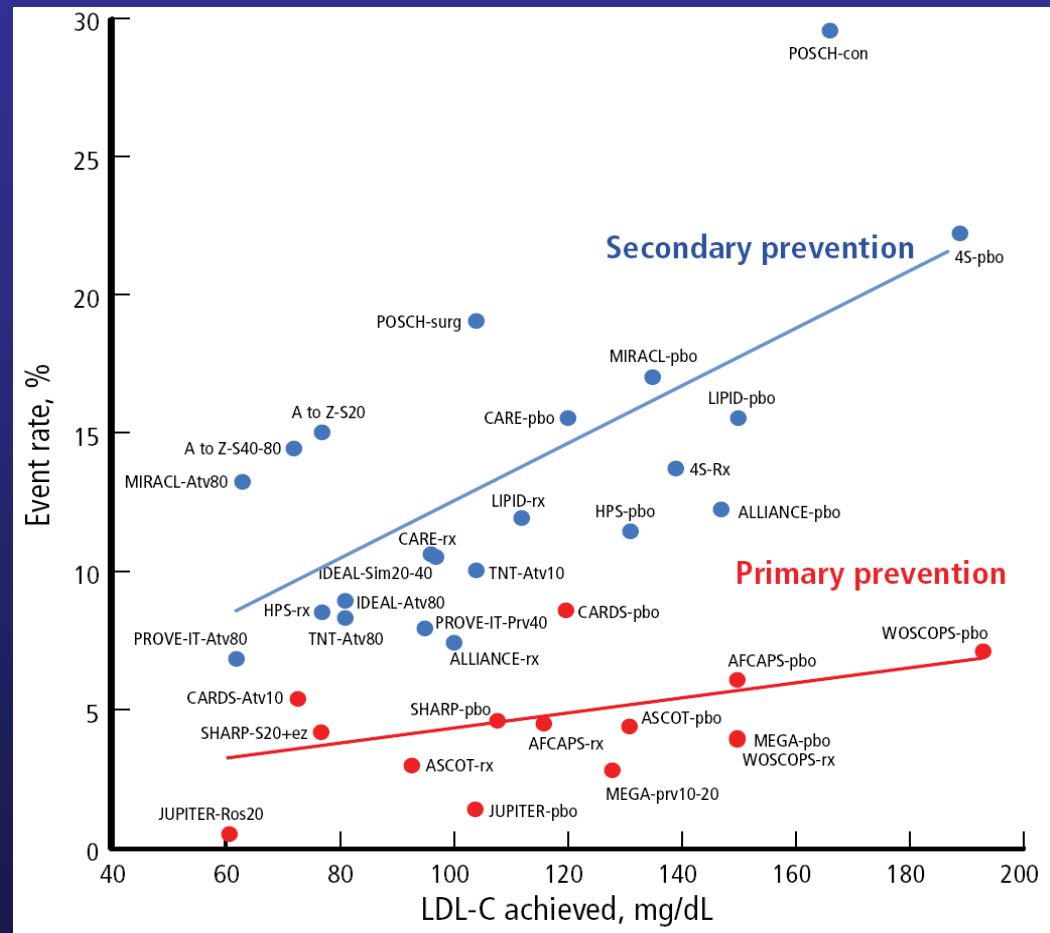
Η Δυσλιπιδαιμία ως παράγοντας κινδύνου «αντιπροσωπεύει» περισσότερο από 50% για οξύ Ε.Μ.



*Defined on the basis of the ratio of apolipoprotein B to apolipoprotein A1 (apoB:apoA1)
Adapted from Yusuf S, et al. *Lancet*. 2004;364:937-952.

Χαμηλά επίπεδα LDL-c συσχετίζονται με ελάττωση καρδιαγγειακών συμβάντων

- Η **αυξημένη LDL** χοληστερόλη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΣΝ¹
- Η **μείωση της LDL** χοληστερόλης με τις στατίνες μειώνει τον ΚΑ κίνδυνο σε ασθενείς με και χωρίς ΣΝ, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ)^{2,3}



ΣΝ = στεφανιαία νόσος, ΚΑ = καρδιαγγειακός, ΟΣΣ = οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, IMPROVE-IT = Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial.

1. Grundy SM et al. *Circulation*. 2004;110:227–239. 2. Cannon CP et al. *Am Heart J*. 2008;156:826–832. 3. Cannon CP et al. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–1504.

Διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου

Ομάδες κινδύνου

Very high-risk

Subjects with any of the following:

- **Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery.**
- **DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension.**
- **Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²).**
- **A calculated SCORE $\geq$ 10%.**

Διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου

Ομάδες κινδύνου

High-risk	Subjects with: • Markedly elevated single risk factors such as familial dyslipidaemias and severe hypertension. • Most other people with diabetes (some young people with type 1 diabetes may be at low or moderate risk). • Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²). • A calculated SCORE $\geq$ 5% and $<$ 10% for 10-year risk of fatal CVD.
Moderate-risk	Subjects are considered to be at moderate risk when their SCORE is $\geq$ 1% and $<$ 5% at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this risk category.
Low-risk	The low risk category applies to individuals with SCORE $<$ 1%

Θεραπευτικοί στόχοι

Treatment goals for LDL-cholesterol

Recommendations	Class	Level
In patients at VERY HIGH CV risk, an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended.	I	B
In patients at HIGH CV risk, an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.	I	B
In subjects at LOW or MODERATE risk an LDL-C goal of <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) should be considered.	Ila	C

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

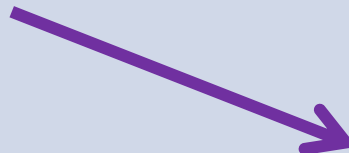
1. Στεφανιαία νόσος
2. ΑΕΕ ή Διαλείπουσα χωλότητα ή νόσος καρωτίδων
3. Σακχαρώδης διαβήτης με προσβολή οργάνων στόχου ή παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου
4. Χρόνια νεφρική νόσος
5. HELLENIC SCORE >10%

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ: Η ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ LDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

ΑΜΕΣΗ ΕΝΑΡΞΗ ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ
ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ LDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ



κατά >50%



<70 mg/dL

✓ ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΥΨΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΩΝ ΠΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΩΝ
ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Οι στατίνες που κυκλοφορούν στην Ελλάδα

Στατίνη	Δοσολογικό εύρος
Ατορβαστατίνη	10-80 mg
Λοβαστατίνη	20-80 mg
Πιταβαστατίνη	1-4 mg
Πραβαστατίνη	10-40 mg
Ροσουβαστατίνη	5-40 mg
Σιμβαστατίνη	5-40 mg
Φλουβαστατίνη	20-80 mg

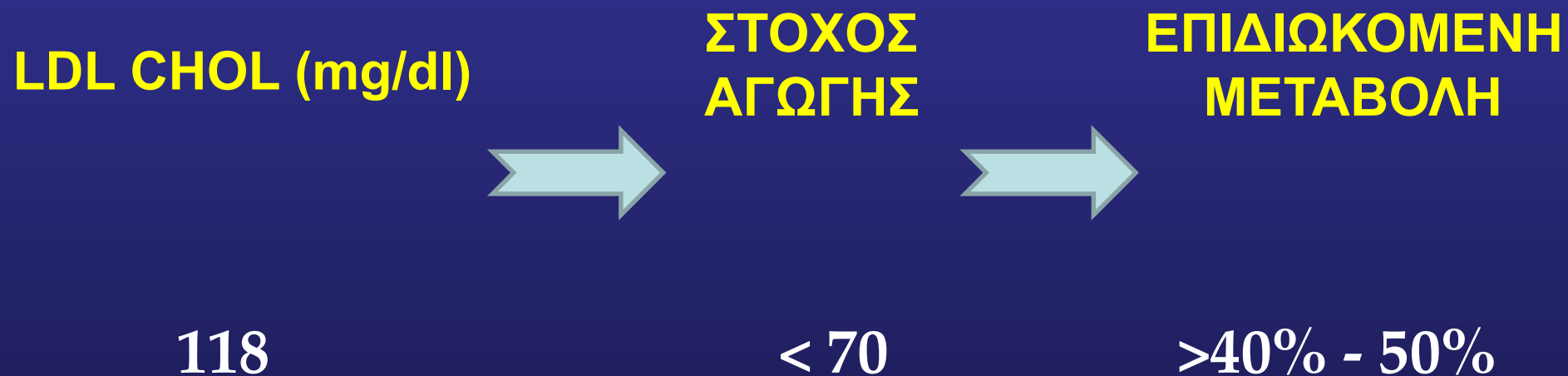
Επιπρόσθετα κυκλοφορούν οι σταθεροί συνδυασμοί σιμβαστατίνης με εξετιμίπη (10/10, 10/20 και 10/40 mg), ατορβαστατίνης με εξετιμίπη (10/10, 10/20, 10/40 mg), πραβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (40/160 mg), καθώς και σιμβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (20/145 και 40/145 mg).

ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Table 5. High- Moderate- and Low-Intensity Statin Therapy (Used in the RCTs reviewed by the Expert Panel)*

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $<50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by $<30\%$
Atorvastatin (40 [†])–80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	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	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg Pitavastatin 1 mg

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

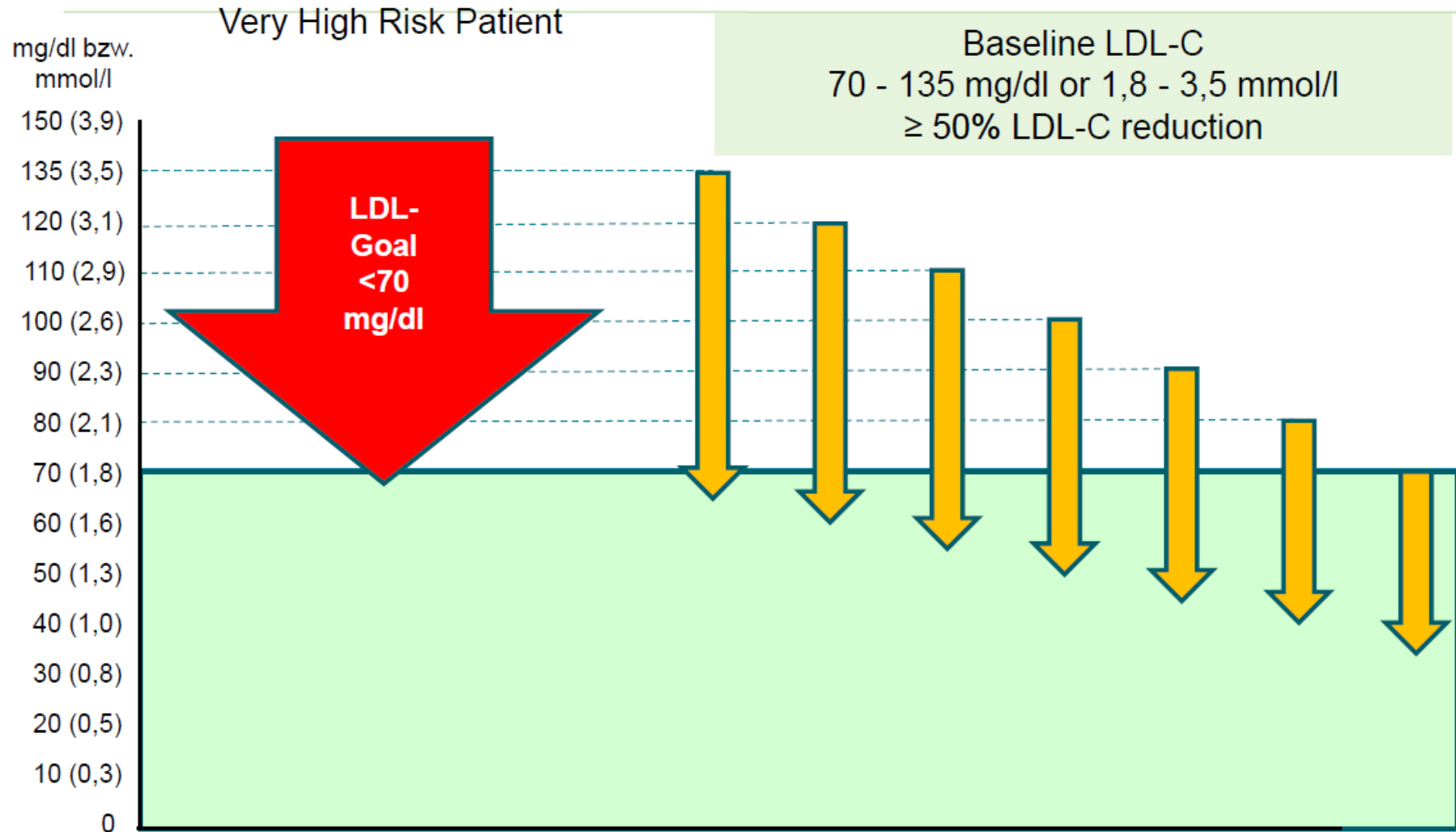


ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΩΝ ΠΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΕ ΥΨΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΠΟΥ ΓΙΝΟΝΤΑΙ ΚΑΛΑ ΑΝΕΚΤΕΣ:

- **ATORVA 40-80mg/d**
- **ROSUVA 20-40mg/d**

ΜΕΙΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΑΞΗΣ ΤΟΥ 50%

ESC/EAS Dyslipidemia Guidelines 2016:

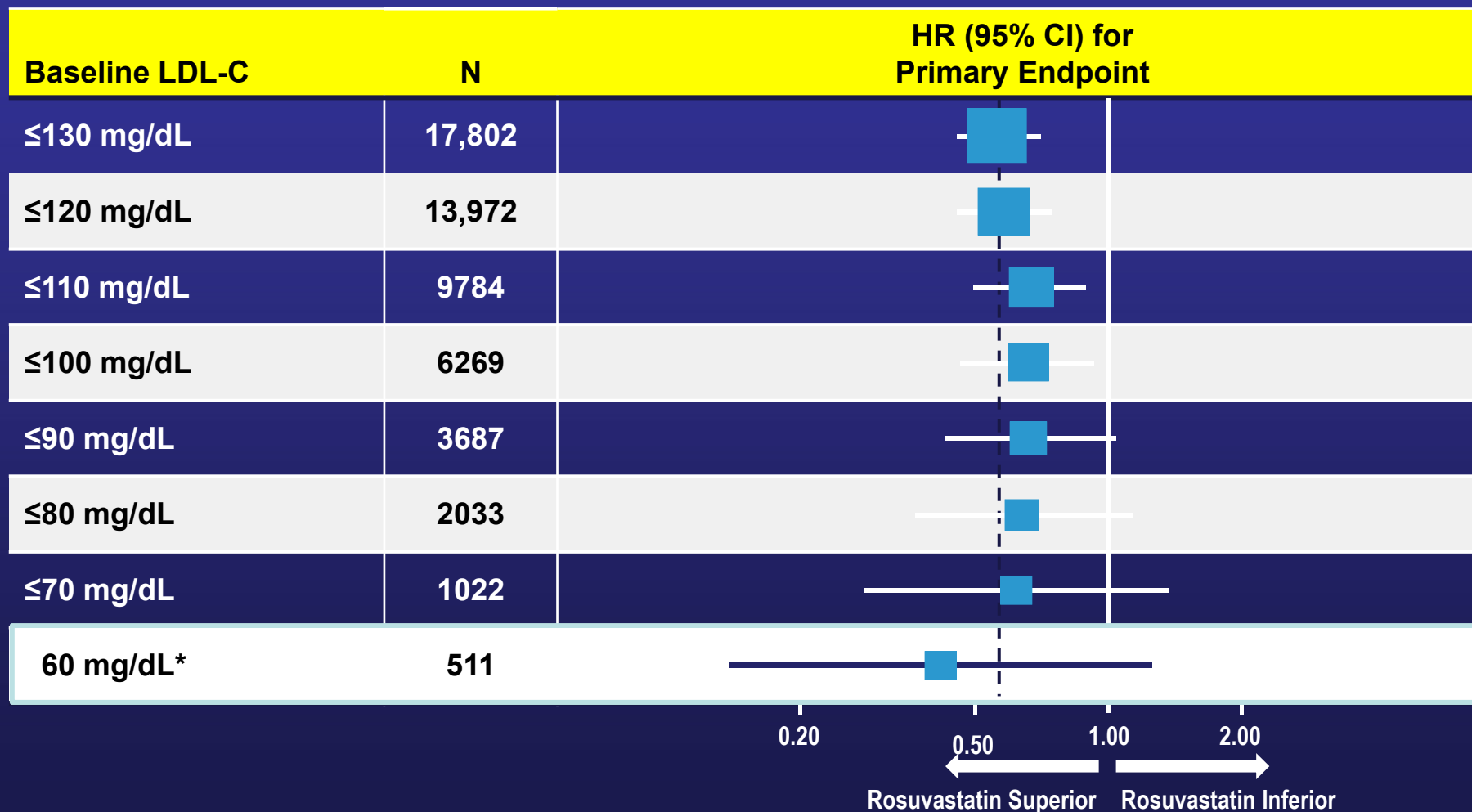


ESC/EAS Dyslipidemia Guidelines - Eur Heart J 2016

www.escardio.org/EAPC



JUPITER trial: consistent risk reduction also at low baseline LDL-C



- *Overall in the trial, rosuvastatin reduced LDL-C by 50%, suggesting achieved LDL-C of ≤30 mg/dL in this subgroup. CI, confidence interval; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol. Hsia J et al. J Am Coll Cardiol 2011;57:1666–75.

ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΣΤΟΧΟΥ

ΠΟΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΟΥΜΕ

ROSUVASTATIN 20 mg

ή

ATORVASTATIN 40mg

Μείωση LDL CHOL 50-55%



LDL CHOL 62 mg/dl

Μείωση TG 25%



TG 160 mg/dl

Αύξηση HDL CHOL 5%



HDL CHOL 40 mg/dl

Μείωση non HDL CHOL 46%



Non HDL CHOL 85 mg/dl

DYSLIPIDEMIA

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

LIPID PANEL: Assess ASCVD Risk

STATIN THERAPY

If TG > 500 mg/dL, fibrates, Rx-grade omega-3 fatty acids, niacin

If statin-intolerant

Try alternate statin, lower statin dose or frequency, or add nonstatin LDL-C-lowering therapies

Repeat lipid panel; assess adequacy, tolerance of therapy

Intensify therapies to attain goals according to risk levels

RISK LEVELS	HIGH	VERY HIGH	EXTREME	RISK LEVELS:
	DESIRABLE LEVELS	DESIRABLE LEVELS	DESIRABLE LEVELS	
LDL-C (mg/dL)	<100	<70	<55	HIGH: DM but no other major risk and/or age <40 VERY HIGH: DM + major ASCVD risk(s) (HTN, Fam Hx, low HDL-C, smoking, CKD3,4)* EXTREME: DM plus established clinical CVD
Non-HDL-C (mg/dL)	<130	<100	<80	
TG (mg/dL)	<150	<150	<150	
Apo B (mg/dL)	<90	<80	<70	

IF NOT AT DESIRABLE LEVELS:

Intensify lifestyle therapy (weight loss, physical activity, dietary changes) and glycemic control; consider additional therapy

TO LOWER LDL-C:
TO LOWER Non-HDL-C, TG:
TO LOWER Apo B, LDL-P:
TO LOWER LDL-C in FH:**

Intensify statin, add ezetimibe, PCSK9i, colesevelam, or niacin
Intensify statin and/or add Rx-grade OM3 fatty acid, fibrate, and/or niacin
Intensify statin and/or add ezetimibe, PCSK9i, colesevelam, and/or niacin
Statin + PCSK9i

Assess adequacy & tolerance of therapy with focused laboratory evaluations and patient follow-up

* EVEN MORE INTENSIVE THERAPY MIGHT BE WARRANTED ** FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

HYPERTENSION

GOAL: SYSTOLIC <130, DIASTOLIC <80 mm Hg

ACEi
or
ARB

For initial blood pressure
>150/100 mm Hg:
DUAL THERAPY

ACEi
or
ARB

+

Calcium
Channel
Blocker ✓

β-blocker ✓

Thiazide ✓

If not at goal (2–3 months)

Add calcium channel blocker,
β-blocker or thiazide diuretic

If not at goal (2–3 months)

Add next agent from the above
group, repeat

If not at goal (2–3 months)

Additional choices (α-blockers,
central agents, vasodilators,
aldosterone antagonist)

Achievement of target blood
pressure is critical

Table 9.1—Recommendations for statin and combination treatment in people with diabetes

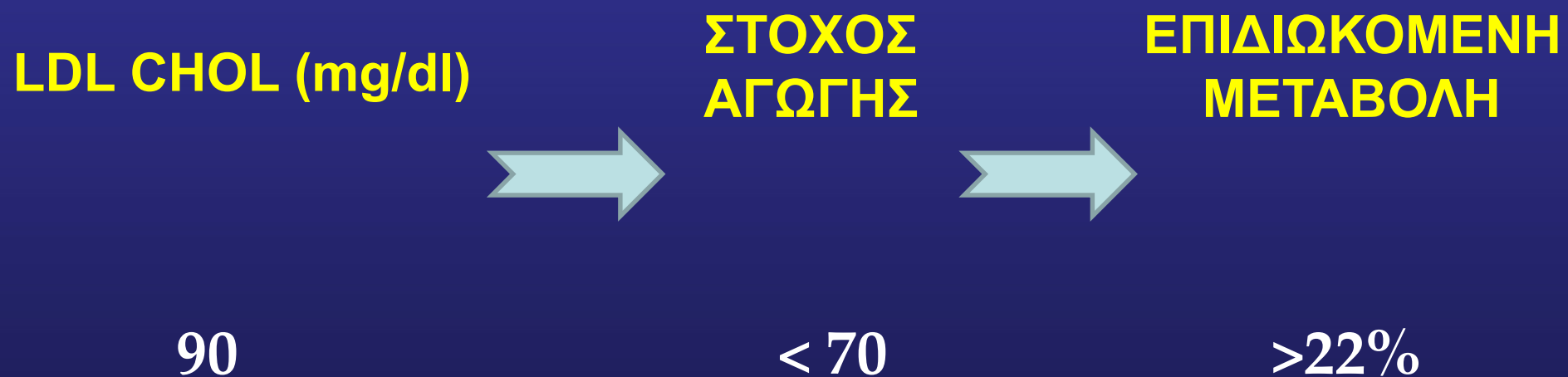
Age	Risk factors	Recommended statin intensity*
<40 years	None	None
	ASCVD risk factor(s)**	Moderate or high
	ASCVD	High
40–75 years	None	Moderate
	ASCVD risk factors	High
	ASCVD	High
	ACS and LDL cholesterol ≥ 50 mg/dL (1.3 mmol/L) or in patients with a history of ASCVD who cannot tolerate high-dose statins	Moderate plus ezetimibe
>75 years	None	Moderate
	ASCVD risk factors	Moderate or high
	ASCVD	High
	ACS and LDL cholesterol ≥ 50 mg/dL (1.3 mmol/L) or in patients with a history of ASCVD who cannot tolerate high-dose statins	Moderate plus ezetimibe

*In addition to lifestyle therapy. **ASCVD risk factors include LDL cholesterol ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L), high blood pressure, smoking, chronic kidney disease, albuminuria, and family history of premature ASCVD.

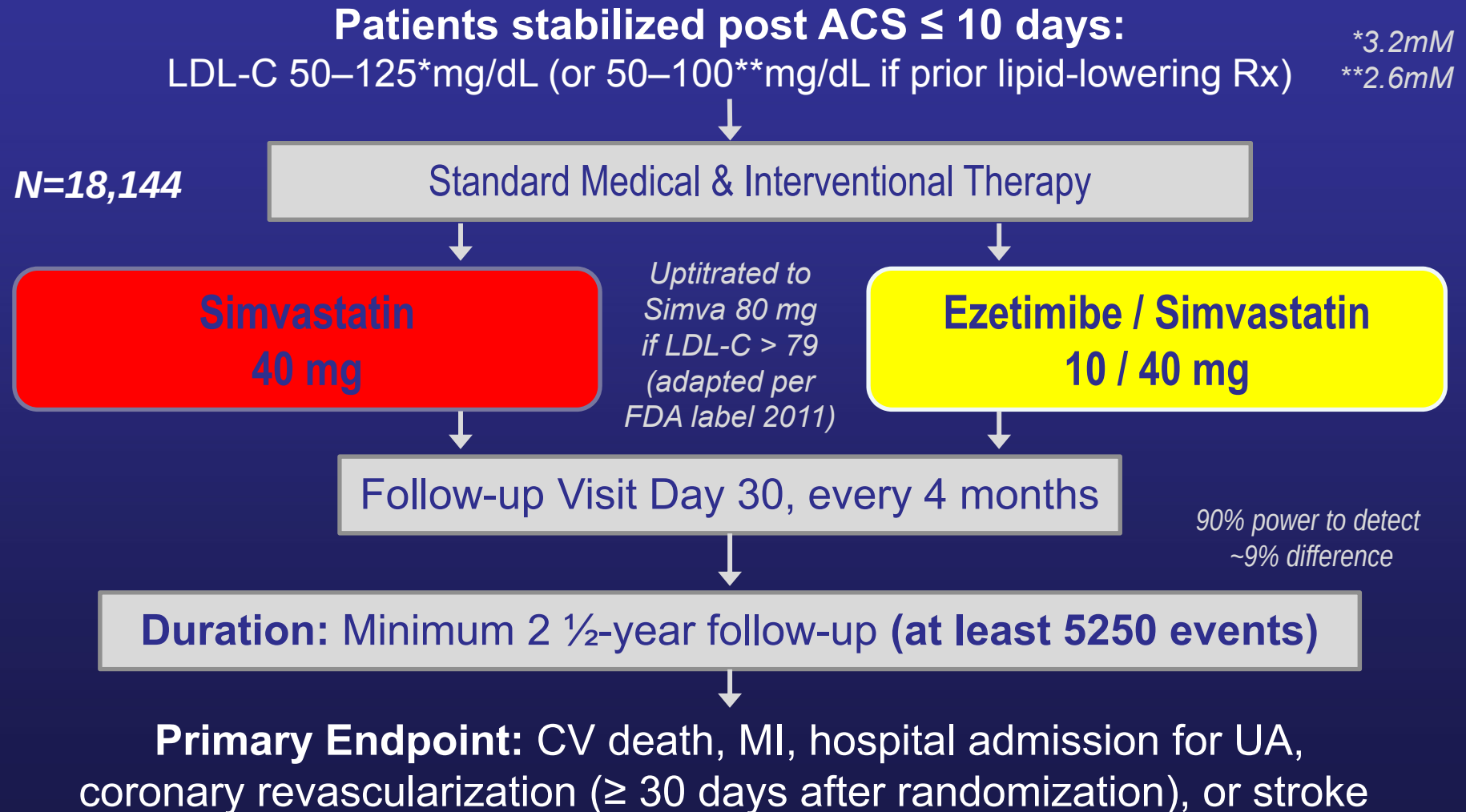
Περιστατικό 2

- Άνδρας, 48 ετών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου προ 6μήνου.
- Αρτηριακή υπέρταση υπό αγωγή.
- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 με HbA1c 6,8 %
- ΑΠ: 125/80 mmHg, BMI 30 kg/m²
- LDL: 90 mg/dl, HDL-C: 40 mg/dl, τριγλυκερίδια: 140 mg / dL.
- Υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης >60ml/min/1,73m²
- Φαρμακευτική αγωγή:
ασπιρίνη 80mg 1*1, μετφορμίνη 1000mg 1*1, σιταγλιπτίνη 100mg 1*1,
λισινοπρίλη 25mg 1*1, κλοπιδογρέλη 75mg 1*1,
ατορβαστατίνη 40mg 1*1.

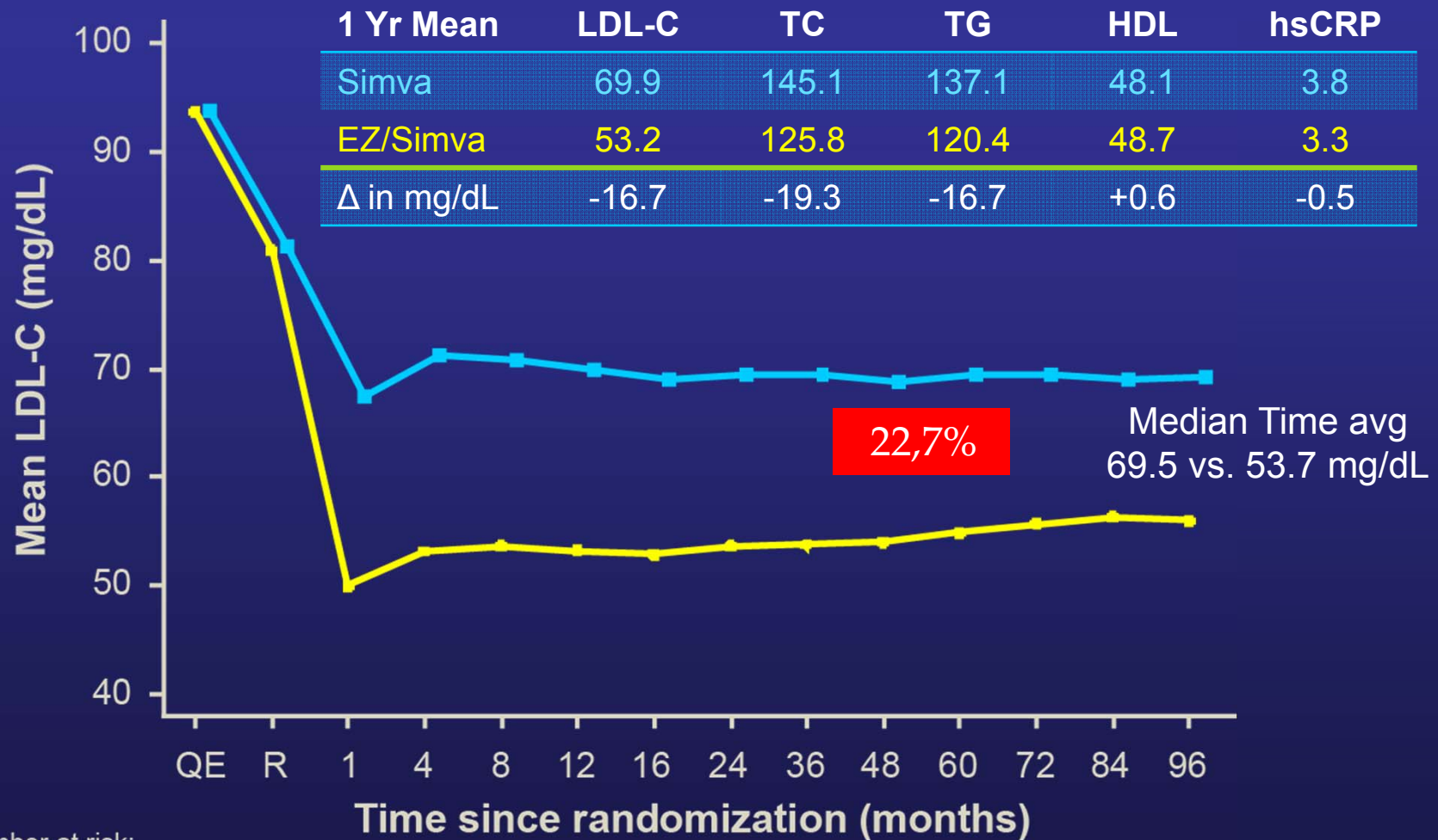
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ



Study Design IMPROVE-IT



LDL-C and Lipid Changes

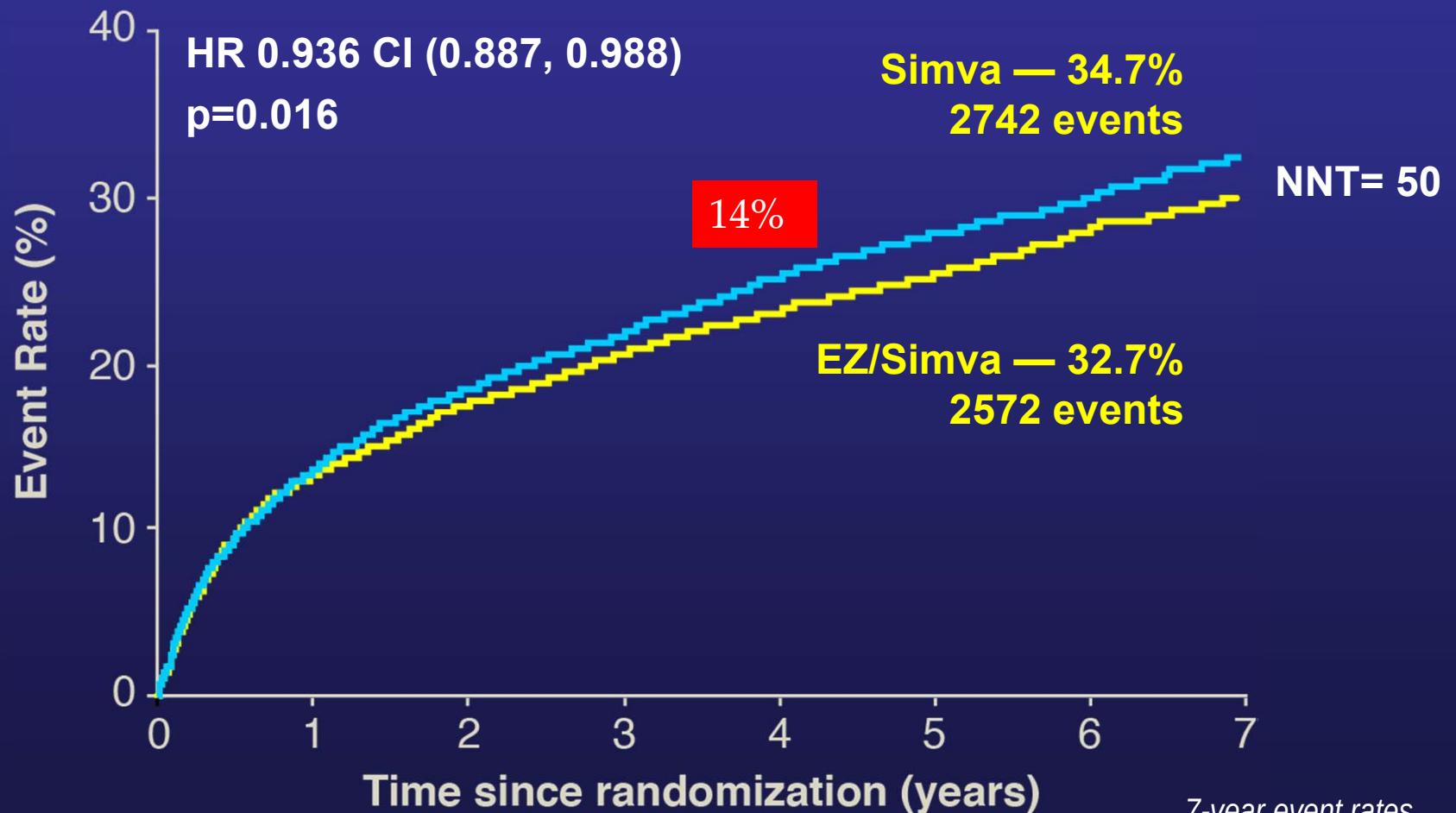


Number at risk:

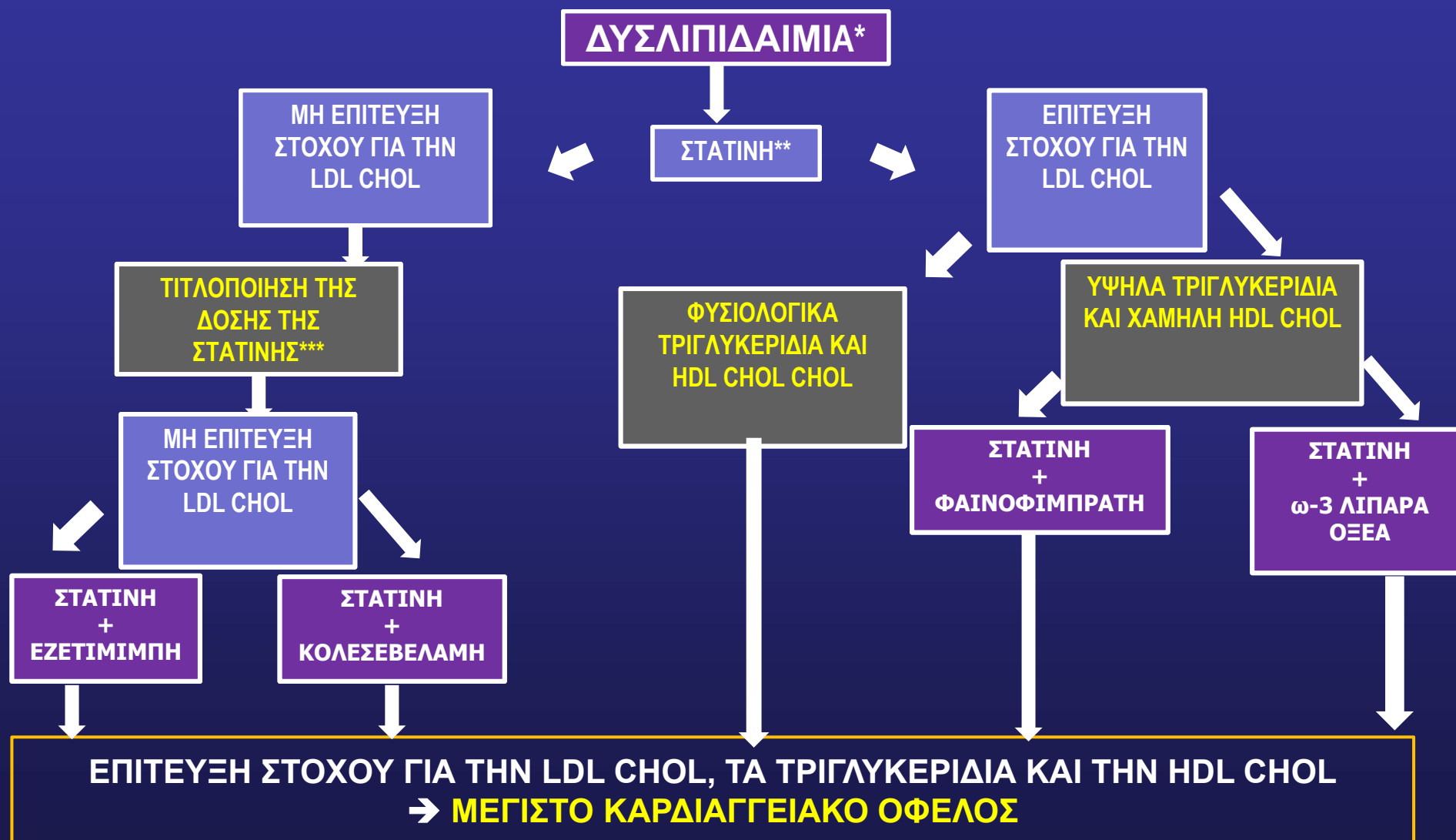
EZ/Simva	8990	8889	8230	7701	7264	6864	6583	6256	5734	5354	4508	3484	2608	1078
Simva	9009	8921	8306	7843	7289	6939	6607	6192	5684	5267	4395	3387	2569	1068

Primary Endpoint — ITT

Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization (≥30 days), or stroke



Αλγόριθμος φαρμακευτικής θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με δυσλιπιδαιμία



*Αν τριγλυκερίδια νηστείας >500 mg/dL συνιστάται η άμεση χορήγηση μίας φιβράτης ή/και ω-3 λιπαρών οξέων

**Για την επίτευξη του στόχου της αγωγής συνιστάται η χορήγηση μίας στατίνης σε δόση που αναμένεται να επιτύχει το στόχο της θεραπείας

***Κάθε διπλασιασμός της δόσης μίας στατίνης οδηγεί σε 6% περαιτέρω ελάττωση της LDL CHOL

Θα αφήσουμε τον ασθενή μας με LDL-CHOL 90mg/dl
όταν υπάρχουν δεδομένα και οδηγίες που δείχνουν ότι
θα ωφεληθεί περισσότερο αν πάει < 70 mg/dl ?

Προσθήκη Εζετιμίμπης 10mg

Μείωση LDL CHOL κατά **25%**  LDL CHOL: **68 mg/dl**

DYSLIPIDEMIA

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

LIPID PANEL: Assess ASCVD Risk

STATIN THERAPY

If TG > 500 mg/dL, fibrates, Rx-grade omega-3 fatty acids, niacin

If statin-intolerant

Try alternate statin, lower statin dose or frequency, or add nonstatin LDL-C-lowering therapies

Repeat lipid panel; assess adequacy, tolerance of therapy

Intensify therapies to attain goals according to risk levels

RISK LEVELS	HIGH	VERY HIGH	EXTREME	RISK LEVELS:
	DESIRABLE LEVELS	DESIRABLE LEVELS	DESIRABLE LEVELS	
LDL-C (mg/dL)	<100	<70	<55	HIGH: DM but no other major risk and/or age <40 VERY HIGH: DM + major ASCVD risk(s) (HTN, Fam Hx, low HDL-C, smoking, CKD3,4)* EXTREME: DM plus established clinical CVD
Non-HDL-C (mg/dL)	<130	<100	<80	
TG (mg/dL)	<150	<150	<150	
Apo B (mg/dL)	<90	<80	<70	

IF NOT AT DESIRABLE LEVELS:

Intensify lifestyle therapy (weight loss, physical activity, dietary changes) and glycemic control; consider additional therapy

TO LOWER LDL-C:
TO LOWER Non-HDL-C, TG:
TO LOWER Apo B, LDL-P:
TO LOWER LDL-C in FH:**

Intensify statin, add ezetimibe, PCSK9i, colesevelam, or niacin
Intensify statin and/or add Rx-grade OM3 fatty acid, fibrate, and/or niacin
Intensify statin and/or add ezetimibe, PCSK9i, colesevelam, and/or niacin
Statin + PCSK9i

Assess adequacy & tolerance of therapy with focused laboratory evaluations and patient follow-up

* EVEN MORE INTENSIVE THERAPY MIGHT BE WARRANTED ** FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

HYPERTENSION

GOAL: SYSTOLIC <130, DIASTOLIC <80 mm Hg

ACEi
or
ARB

For initial blood pressure
>150/100 mm Hg:
DUAL THERAPY

ACEi
or
ARB

+

Calcium
Channel
Blocker ✓

β-blocker ✓

Thiazide ✓

If not at goal (2–3 months)

Add calcium channel blocker,
β-blocker or thiazide diuretic

If not at goal (2–3 months)

Add next agent from the above
group, repeat

If not at goal (2–3 months)

Additional choices (α-blockers,
central agents, vasodilators,
aldosterone antagonist)

Achievement of target blood
pressure is critical

Table 6
Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Categories and LDL-C Treatment Goals

Risk category	Risk factors ^a /10-year risk ^b	Treatment goals		
		LDL-C (mg/dL)	Non-HDL-C (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Extreme risk	– Progressive ASCVD including unstable angina in patients after achieving an LDL-C <70 mg/dL – Established clinical cardiovascular disease in patients with DM, CKD 3/4, or HeFH – History of premature ASCVD (<55 male, <65 female)	<55	<80	<70
Very high risk	– Established or recent hospitalization for ACS, coronary, carotid or peripheral vascular disease, 10-year risk >20% – Diabetes or CKD 3/4 with 1 or more risk factor(s) – HeFH	<70	<100	<80
High risk	– ≥2 risk factors and 10-year risk 10-20% – Diabetes or CKD 3/4 with no other risk factors	<100	<130	<90
Moderate risk	≤2 risk factors and 10-year risk <10%	<100	<130	<90
Low risk	0 risk factors	<130	<160	NR

Abbreviations: ACS = acute coronary syndrome; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CKD = chronic kidney disease; DM = diabetes mellitus; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; MESA = Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; NR = not recommended; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study.

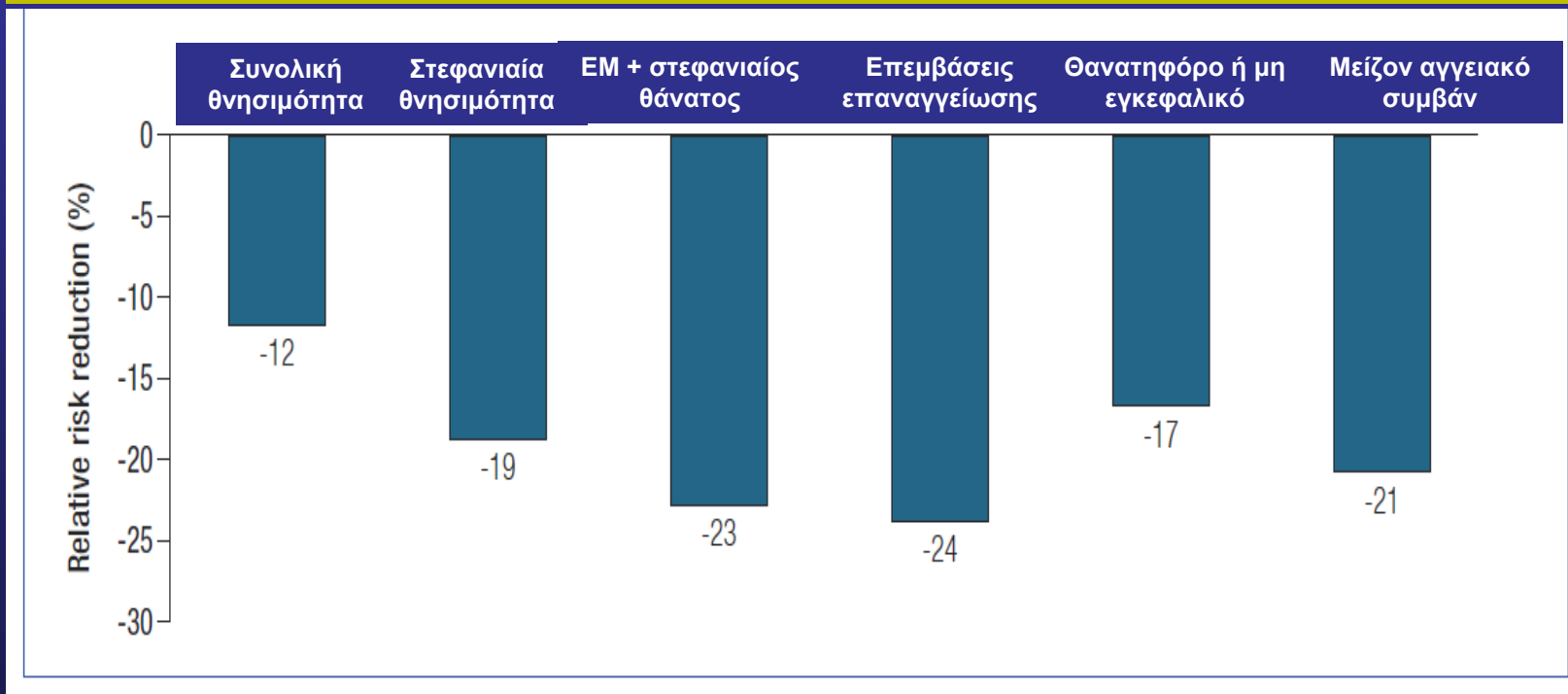
^a Major independent risk factors are high LDL-C, polycystic ovary syndrome, cigarette smoking, hypertension (blood pressure ≥140/90 mm Hg or on hypertensive medication), low HDL-C (<40 mg/dL), family history of coronary artery disease (in male, first-degree relative younger than 55 years; in female, first-degree relative younger than 65 years), chronic renal disease (CKD) stage 3/4, evidence of coronary artery calcification and age (men ≥45; women ≥55 years). Subtract 1 risk factor if the person has high HDL-C.

^b Framingham risk scoring is applied to determine 10-year risk.

Reproduced with permission from Garber et al. *Endocr Pract.* 2017;23:207-238.

Η μείωση της LDL-c συσχετίζεται με μείωση της ολικής & καρδιαγγειακής θνησιμότητας & νοσηρότητας

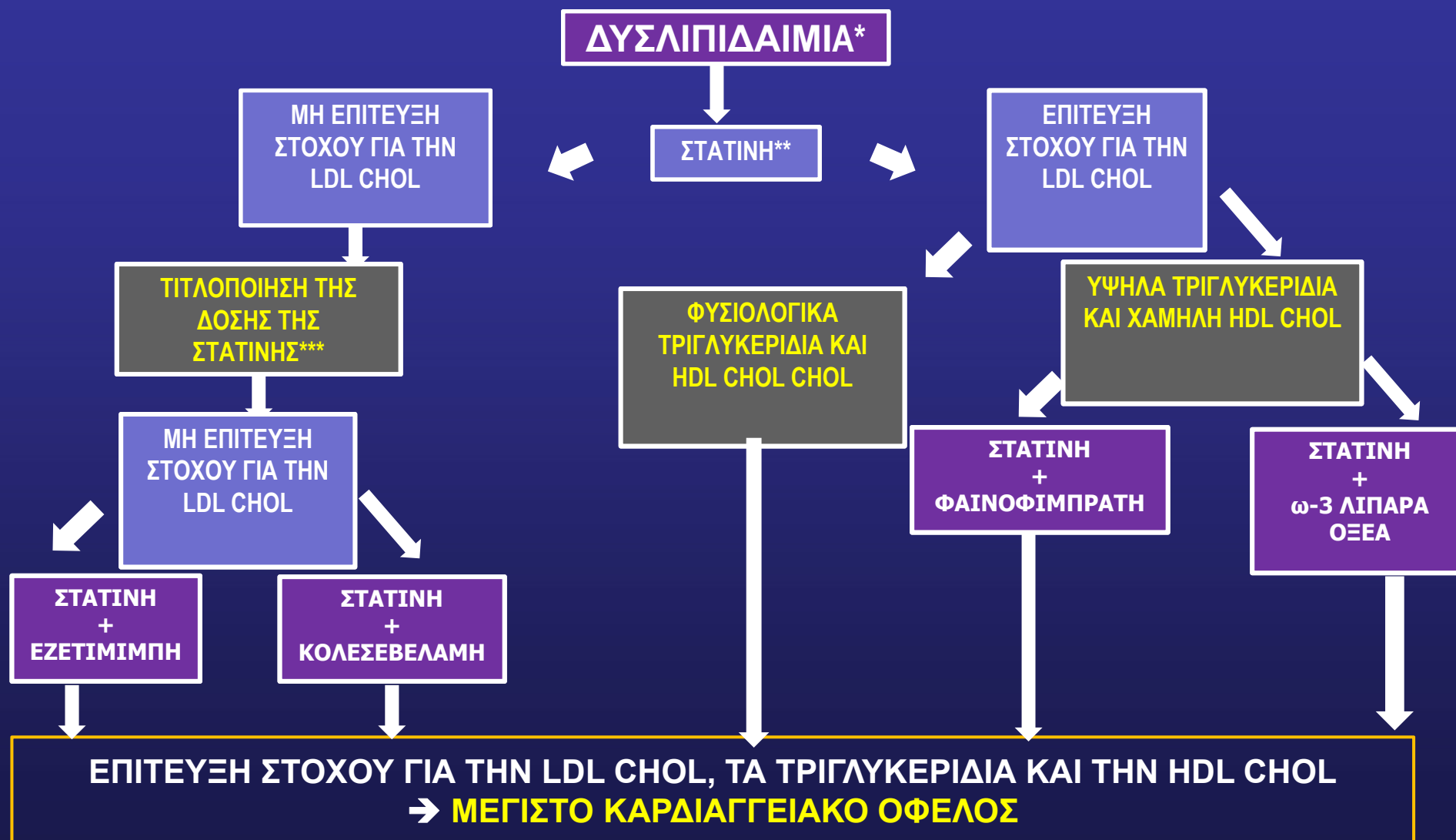
Η μείωση του κινδύνου συσχετίζεται με μείωση της LDL-c κατά 39 mg/dL: CTTC



Περιστατικό 3

- Άνδρας, 58 ετών με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.
- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 με HbA1c 6,9 %
- ΑΠ: 130/80 mmHg, BMI 27 kg/m²
- LDL: 74 mg/dl, HDL-C: 35 mg/dl, τριγλυκερίδια: 213 mg / dL.
- Υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης >60ml/min/1,73m².
- Φαρμακευτική αγωγή:
ασπιρίνη 100mg 1*1, μετφορμίνη 1000mg 1*1, πιογλιταζόνη 1*1, ροζουβαστατίνη 40mg 1*1.

Αλγόριθμος φαρμακευτικής θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με δυσλιπιδαιμία



*Αν τριγλυκερίδια νηστείας >500 mg/dL συνιστάται η άμεση χορήγηση μίας φιβράτης ή/και ω-3 λιπαρών οξέων

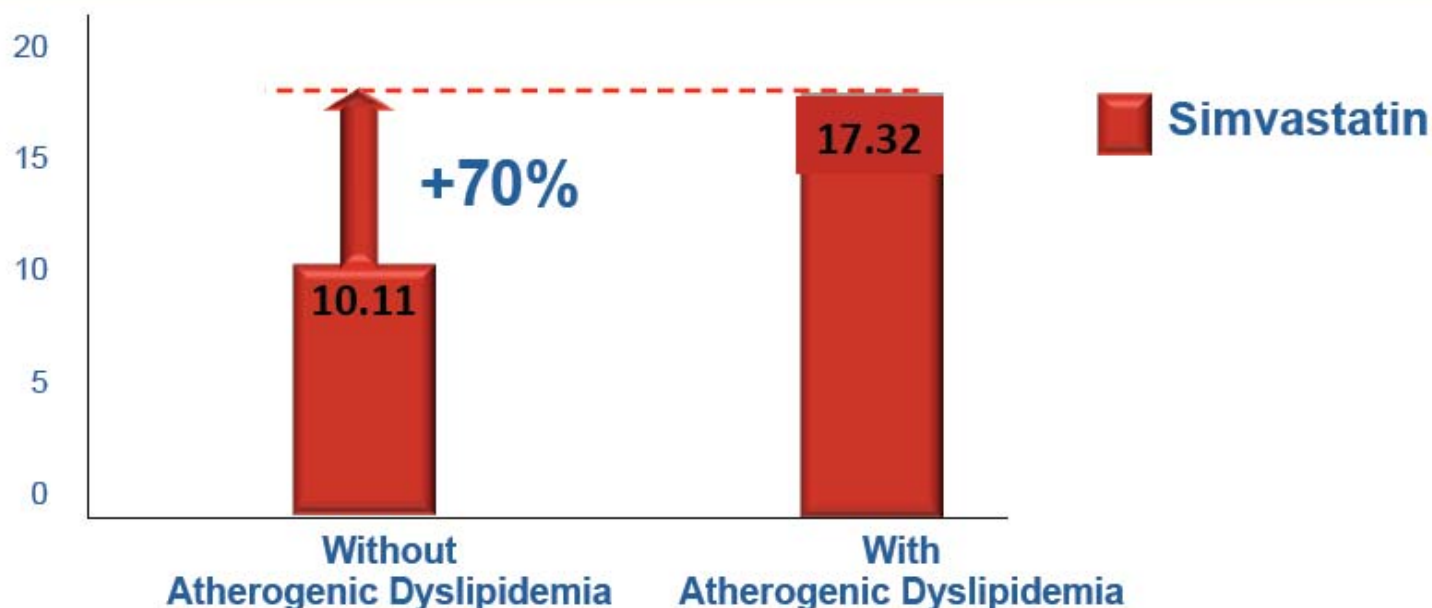
**Για την επίτευξη του στόχου της αγωγής συνιστάται η χορήγηση μίας στατίνης σε δόση που αναμένεται να επιτύχει το στόχο της θεραπείας

***Κάθε διπλασιασμός της δόσης μίας στατίνης οδηγεί σε 6% περαιτέρω ελάττωση της LDL CHOL

ACCORD

Diabetic Patients with Elevated TG - Low HDL-C

Patients with **Atherogenic Dyslipidaemia** (HDL <34 and TG >204 mg/dl*) had a **70% higher relative risk of major CV events**** compared to those without Atherogenic Dyslipidemia, despite achieving a mean LDL-C of 80 mg/dl



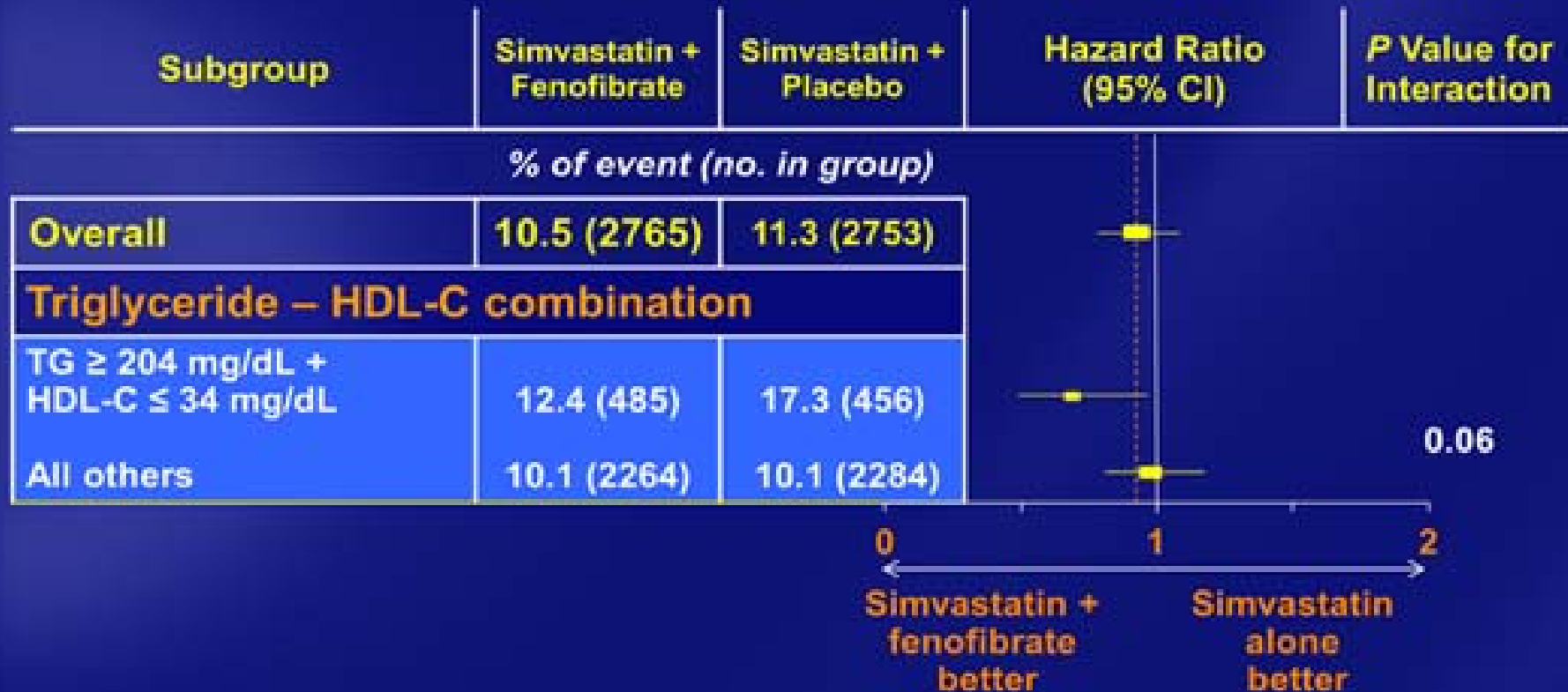
* HDL < 0.88 mmol/L; TG < 2.3 mmol/L

**Major CV events defined as CV death, nonfatal MI and nonfatal stroke

ACCORD Study Group. N Engl J Med March 14, 2010. Epub.

ACCORD Lipid

31% Reduction in Events in Patients With Atherogenic Dyslipidemia

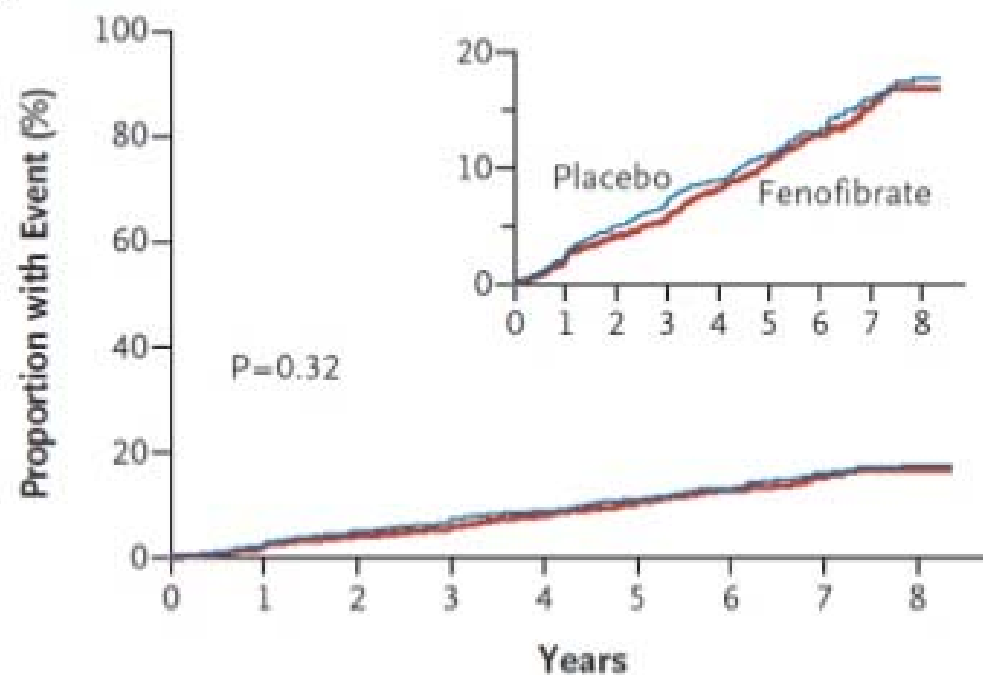


20 patients with type 2 diabetes and atherogenic dyslipidemia needed to be treated for 5 years to prevent 1 CV event

Adapted from ACCORD Study Group. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563-1574.

ACCORD – Primary Outcome

A Primary Outcome



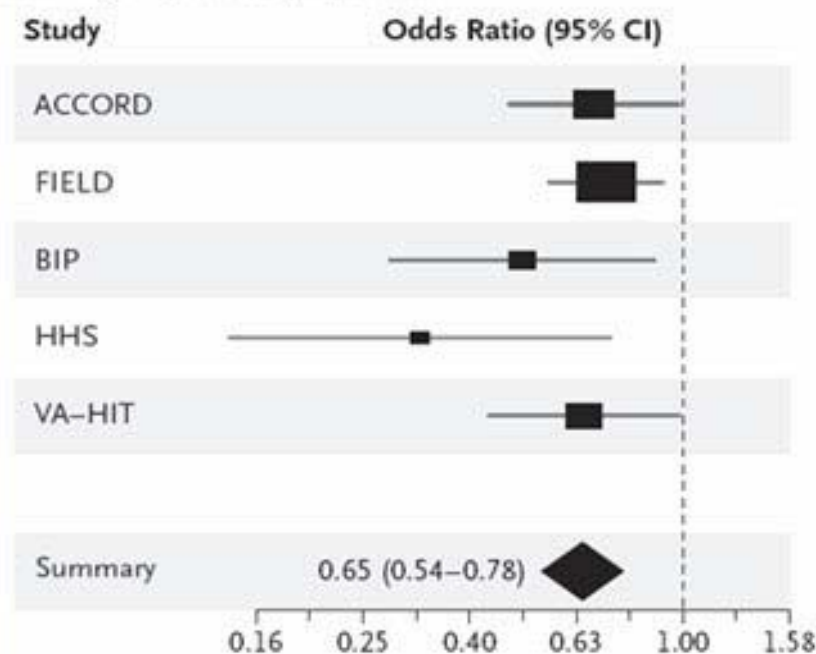
No. at Risk

Fenofibrate	2765	2644	2565	2485	1981	1160	412	249	137
Placebo	2753	2634	2528	2442	1979	1161	395	245	131

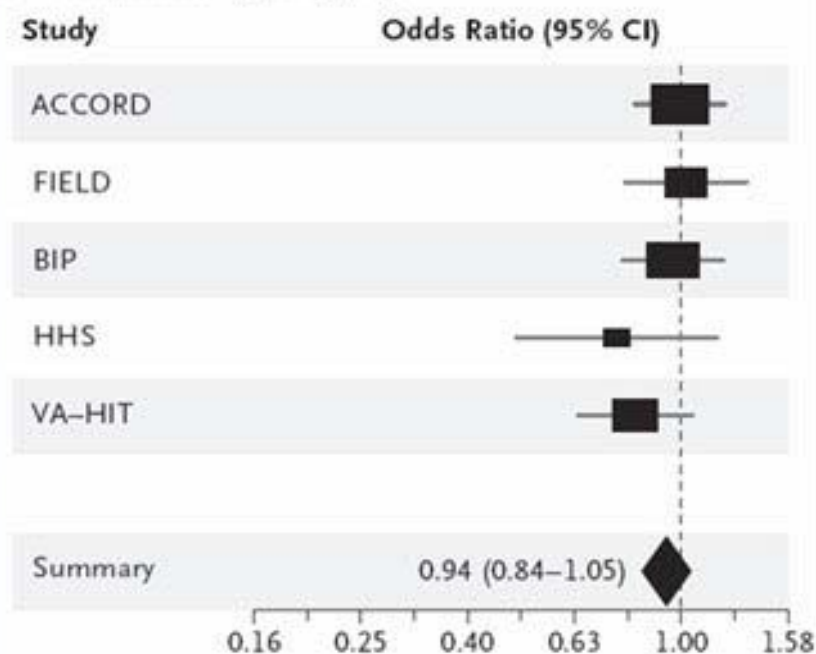
ACCORD Study Group. NEJM 4/2010

Meta-analysis of Randomized Trials of Fibrate Drugs

A Subgroups with Dyslipidemia



B Complementary Subgroups



Dyslipidemia: TG $\geq$ 204mg/dL, HDL-C $\leq$ 34mg/dL

Complementary subgroups: TG < 204mg/dL, HDL-C > 34mg/dL

Odds ratio $\downarrow$ 35% in dyslipidemia

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Drug treatment should be considered in high-risk patients with TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL).	IIa	B	261, 262
Statin treatment may be considered as the first drug of choice for reducing CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia.	IIb	B	263, 264
In high-risk patients with TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL) despite statin treatment, fenofibrate may be considered in combination with statins.	IIb	C	261–264

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΦΑΙΝΟΦΙΜΠΡΑΤΗΣ 1*1

Μείωση LDL CHOL κατά 7%



LDL CHOL 69 mg/dl

Αύξηση HDL CHOL κατά 8%



HDL CHOL 39 mg/dl

Μείωση TRG κατά 28%



TRG 151 mg/dl

Περιστατικό 4

- Άνδρας, 49 ετών με ΠΑΑ.
- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 με HbA1c 6,7 %
- LDL: 130 mg/dl, HDL-C: 39 mg/dl, τριγλυκερίδια: 140 mg / dL.
- Φαρμακευτική αγωγή:
εζετιμίμπη 10 mg 1*1, ροζουβαστατίνη 5 mg 1*1.
Μεγαλύτερες δόσεις στατινών δεν γίνονται ανεκτές λόγω μυαλγιών.

**Συμφωνία (Consensus) ειδικών
για την ορθολογική χορήγηση
των αναστολέων της PCSK9**

CANDIDATE PATIENTS

1. ESTABLISHED CVD + LDL -C $\geq$ 100 mg/dL (2.6 mmol/L)

**2. DIABETICS WITH ESTABLISHED CVD OR CKD OR
TARGET ORGAN DAMAGE + LDL-C $\geq$ 100 mg/dL
(2.6 mmol/L)**

3. FH PATIENTS + LDL-C $\geq$ 130 mg/dL (3.4 mmol/L)

**4. HIGH OR VERY HIGH RISK PATIENTS (HELLENIC
SCORE > 5%
OR >10%, RESPECTIVELY) WITH DOCUMENTED STATIN
INTOLERANCE + LDL-C $\geq$ 130 mg/dL (3.4 mmol/L) OR $\geq$
100mg/dL (2.6 mmol/L), RESPECTIVELY**

**ON MAXIMUM TOLERATED
HIGHINTENSITY STATIN
(ATORVASTATIN 40/80 mg
ROSUVASTATIN 20-40 mg) +
EZETIMIBE 10 mg**

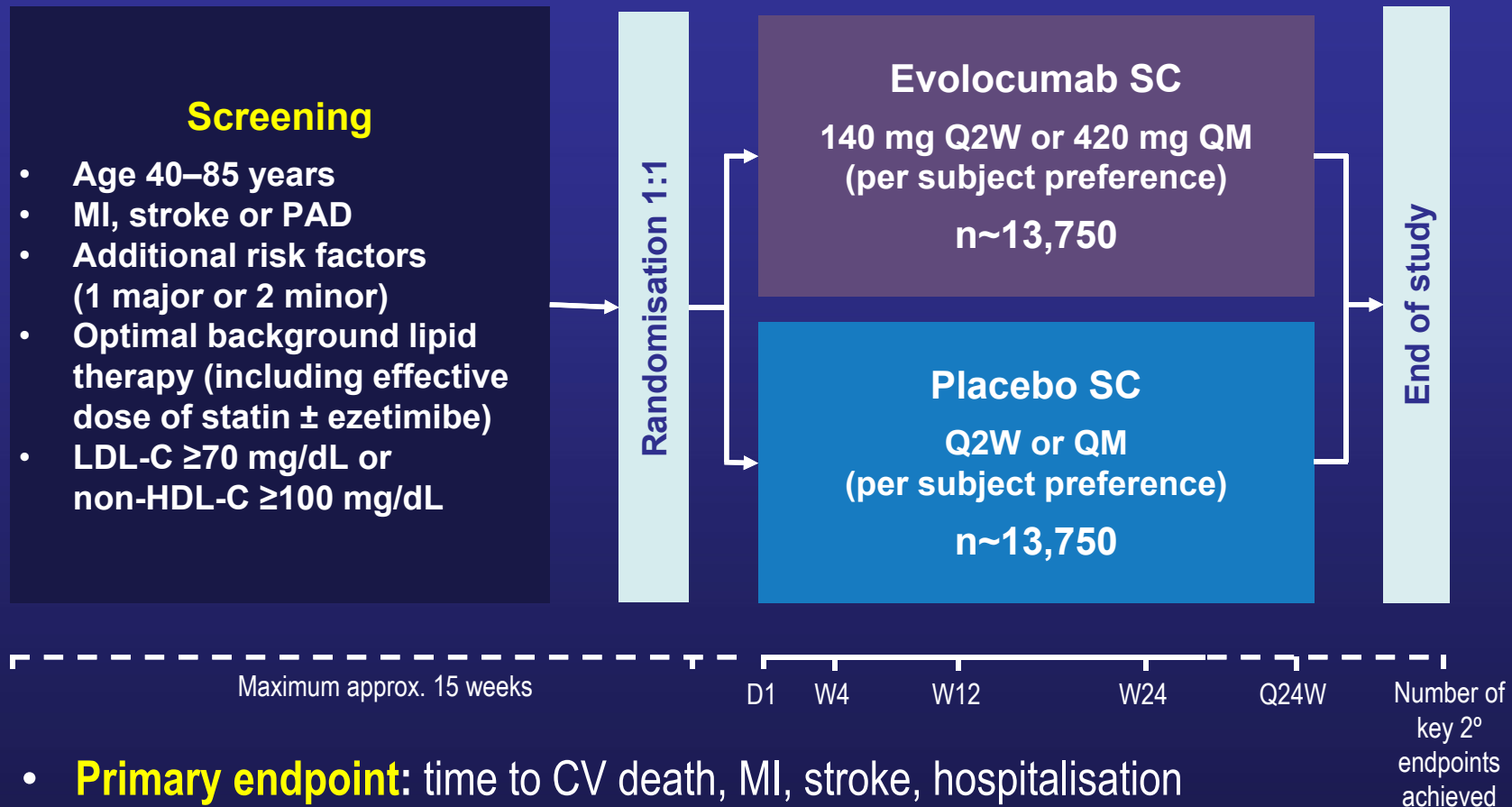
**ON MAXIMUM
TOLERATED
HYPOLIPIDEMIC
TREATMENT**

Recommendations for the pharmacological treatment of elevated LDL-cholesterol

- Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.
- In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.
- If goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.
- If goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.
- In patients at very high risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.



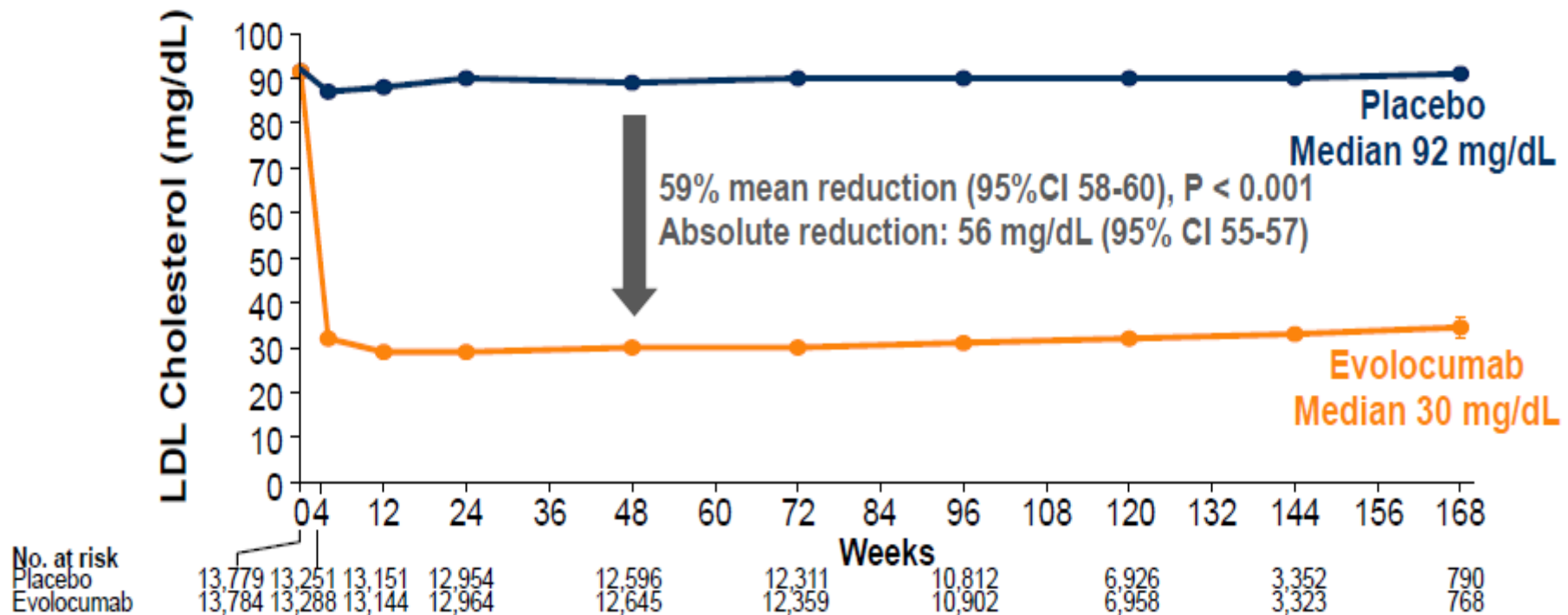
FOURIER: Study design overview



- **Primary endpoint:** time to CV death, MI, stroke, hospitalisation for UA or coronary revascularisation
- **Key secondary endpoint:** time to CV death, MI or stroke

- Sabatine MS, et al. Am Heart J 2016;173:94–101.

Median LDL-C Levels Over Time: All Patients



LDL-C was significantly reduced in the evolocumab group (median: 30 mg/dL) including 42% who achieved levels ≤ 25 mg/dL vs $< 0.1\%$ in the placebo group

Data shown are median values with 95% confidence intervals in the two arms; ITT.
Sabatine MS, et al. *NEJM*. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

Θεραπεύοντας ασθενή πολύ υψηλού κινδύνου με
δυσανεξία στις υψηλές δόσεις στατινών
Προσθήκη Alirocumab ή Evolocumab

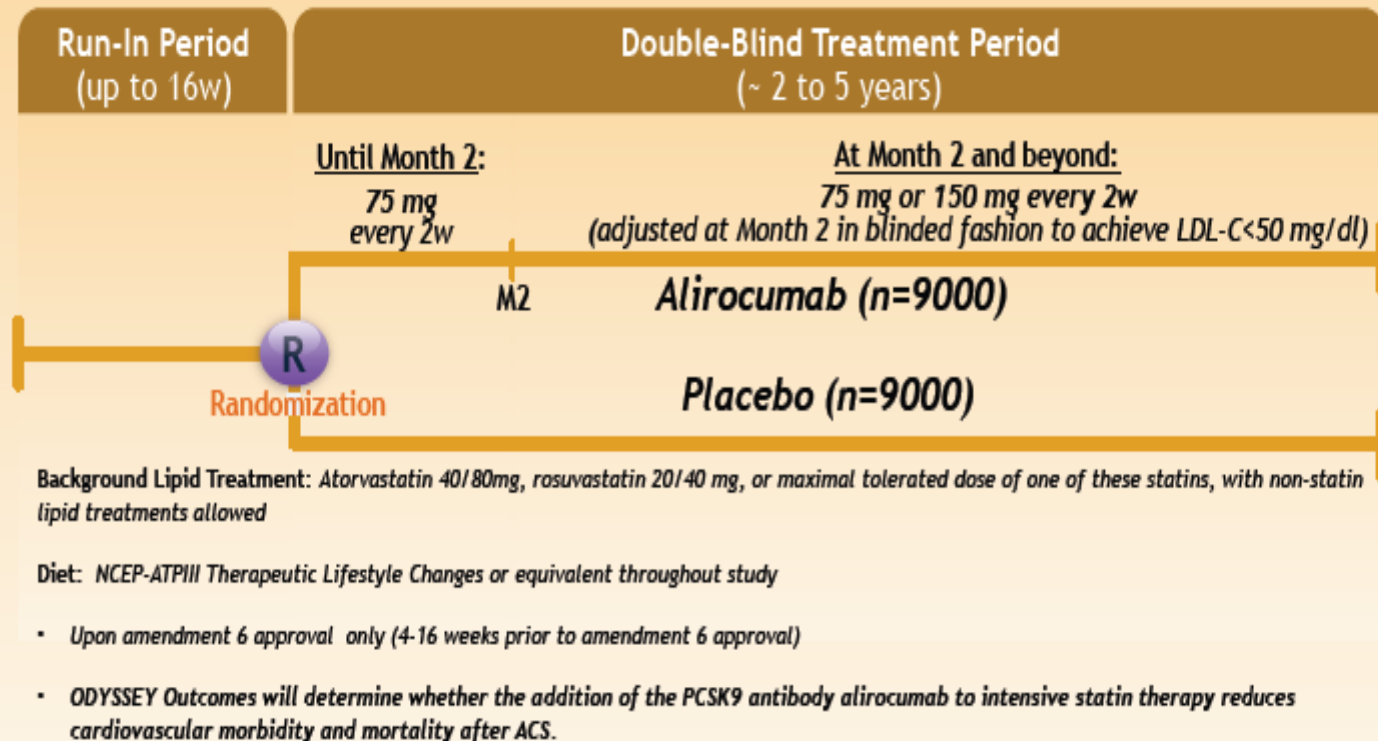
Μείωση LDL CHOL κατά **50-60%** ➡ LDL CHOL: **65-55 mg/dl**

Alirocumab ODYSSEY Outcomes Study Design (σε εξέλιξη)

S Patient population:

- S Recent ACS (4-52 wks before randomization*)
- S At least one of the following: LDL-C ≥ 70 mg/dL (1.81 mmol/L), or non-HDL-C ≥ 100 mg/dL (2.59 mmol/L), or apo B ≥ 80 mg/dL despite optimal statin treatment

- Primary endpoint: Composite of
 - CHD death
 - Non-fatal MI
 - Ischemic stroke
 - Unstable angina requiring hospitalization



Συμπεράσματα

- Η υπερχοληστερολαιμία σχετίζεται με την ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου σε οποιοδήποτε αρτηριακό πεδίο.
- Άμεση έναρξη ή εντατικοποίηση της υπολιπιδαιμικής αγωγής σε όλα τα άτομα με ΣΔ και εγκατεστημένη αθηρωματική νόσο.
- Επιλογή της στατίνης ή συνδυασμού με εξετιμίμπη, φαινοφιμπράτη, PCSK9 ανάλογα με τα επίπεδα στόχος και την απαιτούμενη μείωση της LDL χοληστερόλης.
- Επανεκτίμηση του ασθενή για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αγωγής.
- Παράλληλη θεραπευτική παρέμβαση στον τρόπο ζωής.