



Dyslipidémie, diagnostika a liečba v spolupráci so všeobecnými praktikmi

Ľubomíra Fábryová

Ambulancia pre diabetológiu,
poruchy látkovej premeny a výživy
Špecializovaná ambulancia pre
poruchy metabolizmu lipidov
Fakultná NsP Milosrdní bratia,sro
Bratislava



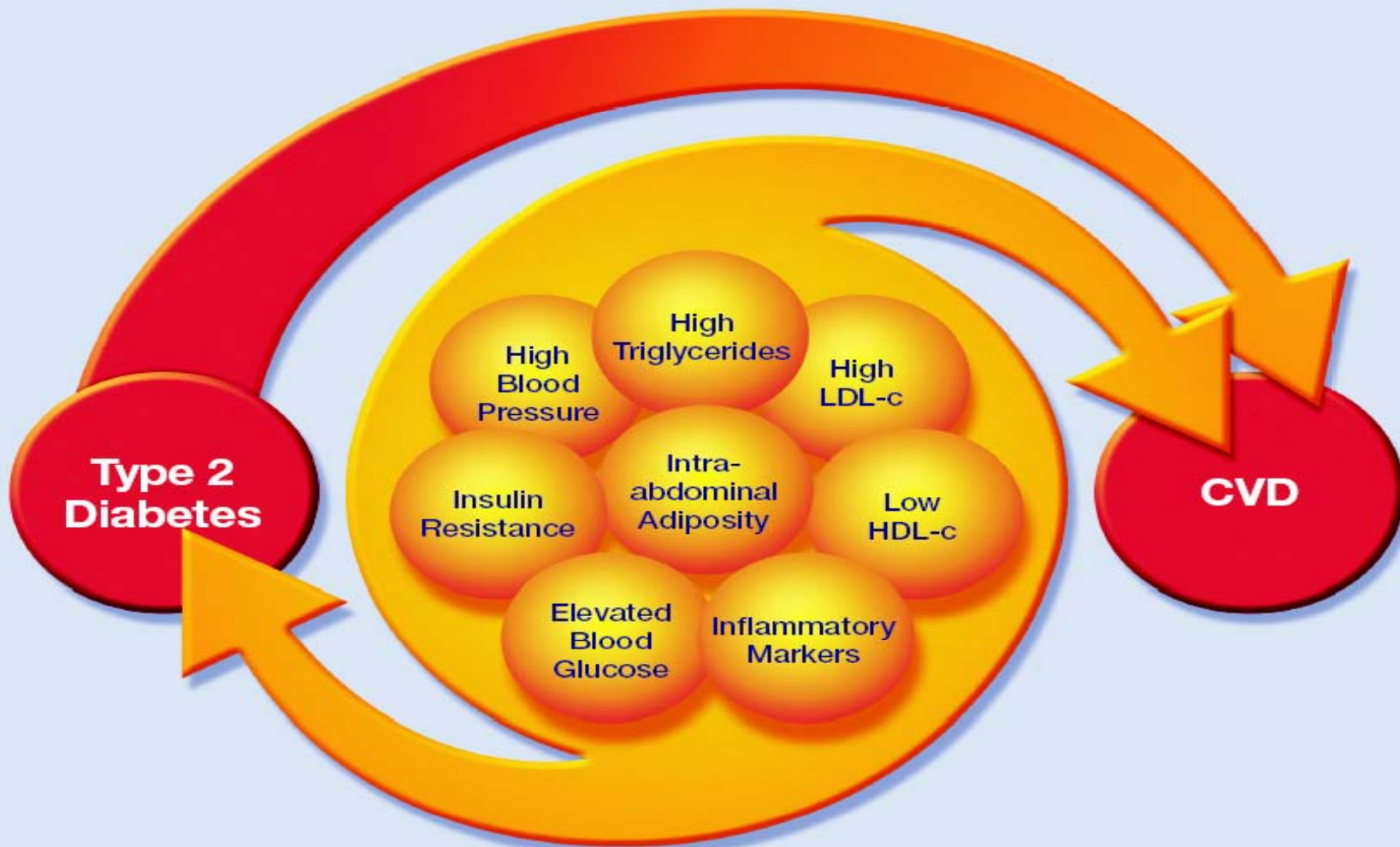
- **Diagnostika DLP**
- **Prítomnosť kardiometabolických rizikových faktorov**
 - **Výpočet rizikového skóre**
- **Stanovenie cieľových hodnôt lipidového spektra**
 - **Nefarmakologická a farmakologická intervencia**
- **Komplexný manažment ostatných rizikových faktorov**
 - **Kontrola efektívnosti hypolipidemickej liečby**
 - **Monitorovanie možných nežiadúcich účinkov liečby**
 - **Konzultácia špecialistom**



Diagnostika DLP

- **kompletné lipidové spektrum** (TC, HDL-C, TAG, výpočet LDL-C, nonHDL-C)
- **laboratórna diagnostika**
výsledky aspoň 2 odberov krvi, po 12 hodinovej hladovke, v rozmedzí 2-8 týždňov, s dostatočným odstupom od akéhokoľvek interkurentného ochorenia
 - **sekundárne DLP**
 - **primárne DLP**
(vyšetriť pokrvných príbuzných mladších vekových skupín)
 - **Hypercholesterolémia**
 - **Hypertriacylglycerolémia**
 - **Kombinovaná dyslipidémia**
 - **Definovanie ostatných KVRiF**
(fajčenie, TK, obvod pásu, glykémia, RA)

Globálne kardiometabolické riziko



Gelfand EV et al, 2006; Vasudevan AR et al, 2005

Aterogénna dyslipidémia

Metabolický syndróm

DM typ 2

Hypertriacylglycolémia

Hypercholesterolémia

Kombinovaná HLP

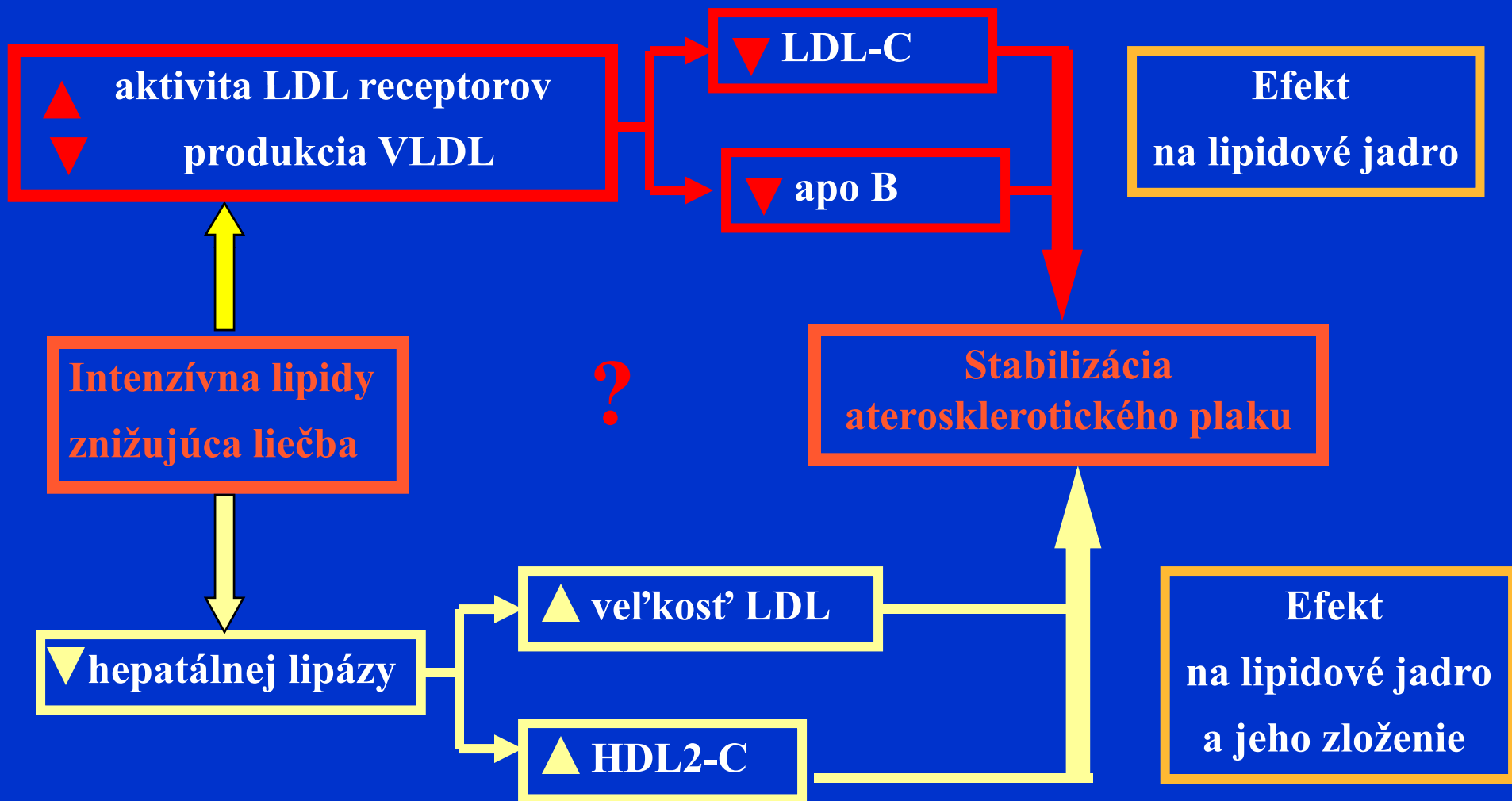
Antiaterogénny HDL

Aterogénne LP častice s apoB

- VLDL
- VLDL remnanty
- IDL
- LDL a MD LDL

- Zvýšené ukladanie cholesterolu do cievnej steny
- Poškodený reverzný transport cholesterolu
- Akcelerácia aterogenézy

Patofyziológia koronarosklerózy



Klinická charakteristika novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu

lipidové spektrum

	Súbor (n=219)	Muži (n=99)	Ženy (n=120)	P
TC(mmol/l)	5,66±1,229	5,42±1,235	5,85±1,195	0,006
LDLC(mmol/l)	3,52±1,010 (n=212)	3,29±0,977 (n=93)	3,71±1,001 (n=119)	0,002
TAG(mmol/l)	2,12±1,106	2,29±1,191	1,97±1,014	0,037
HDLC(mmol/l)	1,19±0,311	1,11±0,254	1,26±0,336	<0,001
LDLC ≤ 2,5	32(15,1%)	21(22,6%)	11(9,2%)	0,007
LDLC > 2,5	180(84,9%)	72(77,4%)	108(90,8%)	
TAG ≤ 1,7	88(40,2%)	33(33,3%)	55(45,%)	NS
TAG > 1,7	131(59,8%)	66(66,7%)	65(54,2%)	
HDLC				
≥1,03(≥ 1,29)	94 (42,9%)	49(49,5%)	45(37,5%)	NS
<1,03(<1,29)	125(57,1%)	50(50,5%)	75(62,5%)	

Klinická charakteristika novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu

lipidové spektrum

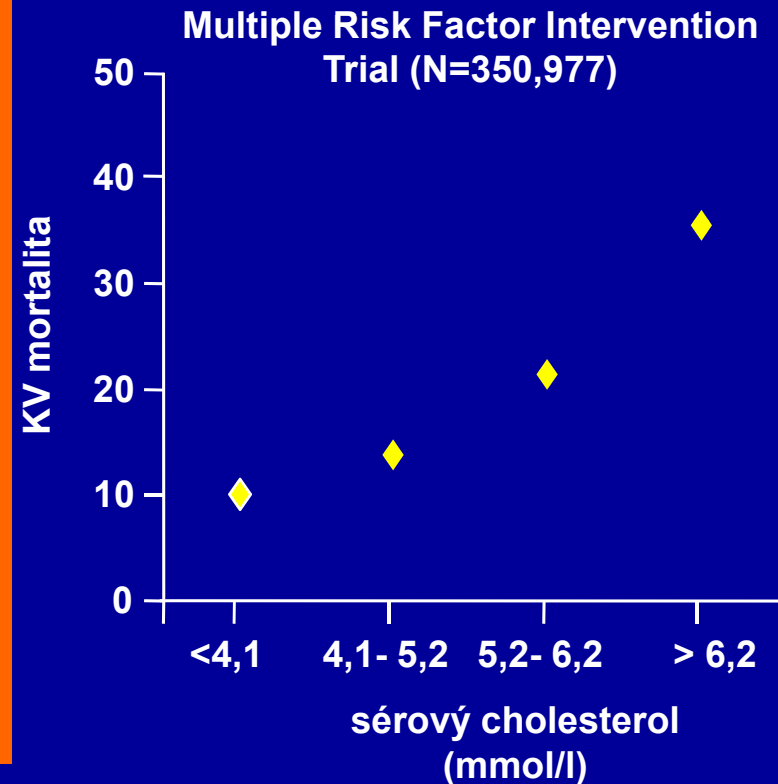
	Súbor (n=219)	Muži (n=99)	Ženy (n=120)	P
Hyper TC n/% LDLC > 2,5, TAG ≤ 1,7	75/35,4	25/26,9	50/42	0,022
HyperTAG n/% LDLC ≤ 2,5, TAG > 1,7	20/9,4	14/15,1	6/5	0,013
Komb. DLP n/% TAG > 1,7, LDLC > 2,5	105/49,5	47/50,5	58/48,7	NS
Terapia DLP n/%	77/35,2	36/36,4	41/34,2	NS
Statíny	57/26	24/24,2	33/27,5	NS
Fibráty	21/9,6	13/13,1	8/6,7	NS
Ezetrol	1/0,5	1/1,1	0/0	
Kombinovaná Th	2/1	2/2	0/0	

Zvýšený cholesterol je kardiovaskulárnym rizikovým faktorom

✓ **Zvýšený sérový cholesterol je asociovaný so zvýšeným rizikom**

- KV morbidity (ICHS, recidíva IM)
- CV morbidity

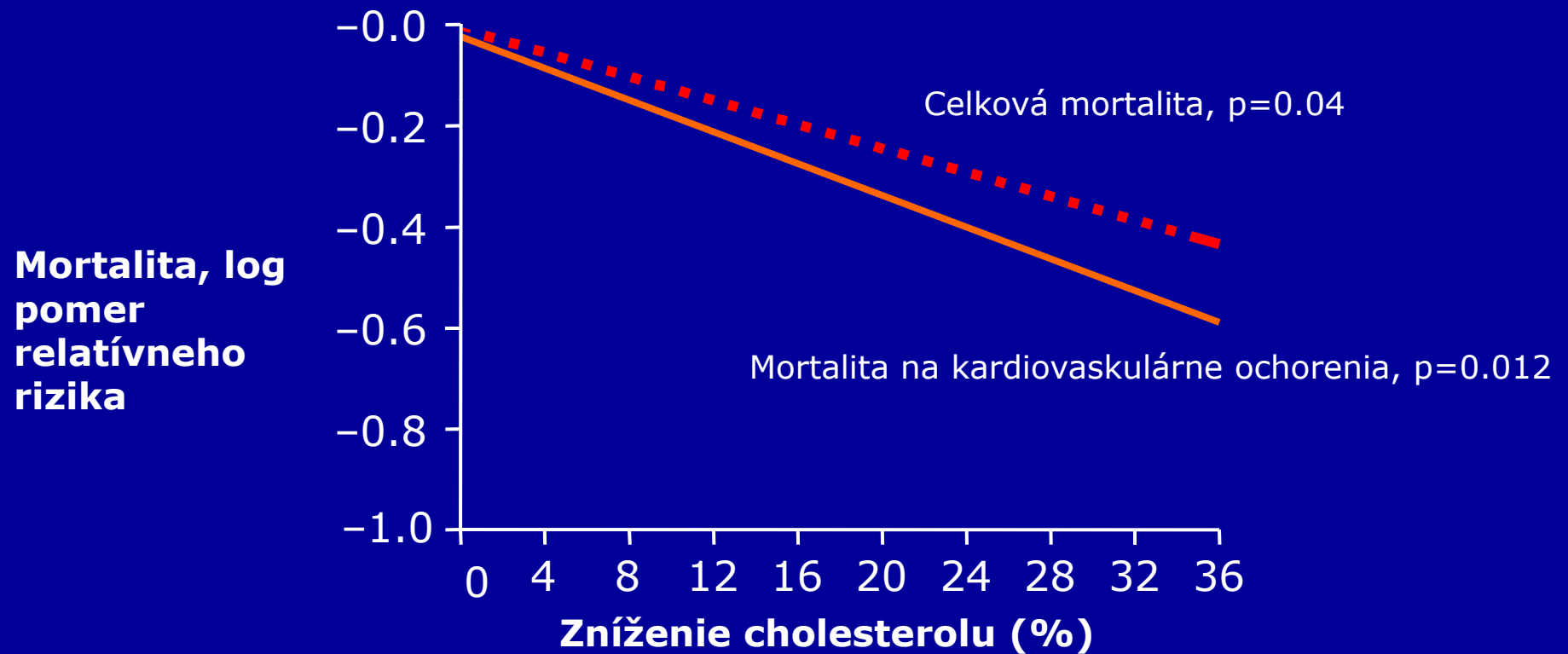
- KV mortality
- CV mortality
- celkovej mortality



Kannel WB *Am J Cardiol* 1995;76:69C–77C; Anderson KM et al *JAMA* 1987;257:2176–2180;
Kannel WB et al *Ann Intern Med* 1971;74:1–12; Neaton JD et al *Arch Intern Med* 1992;152:1490–1500.

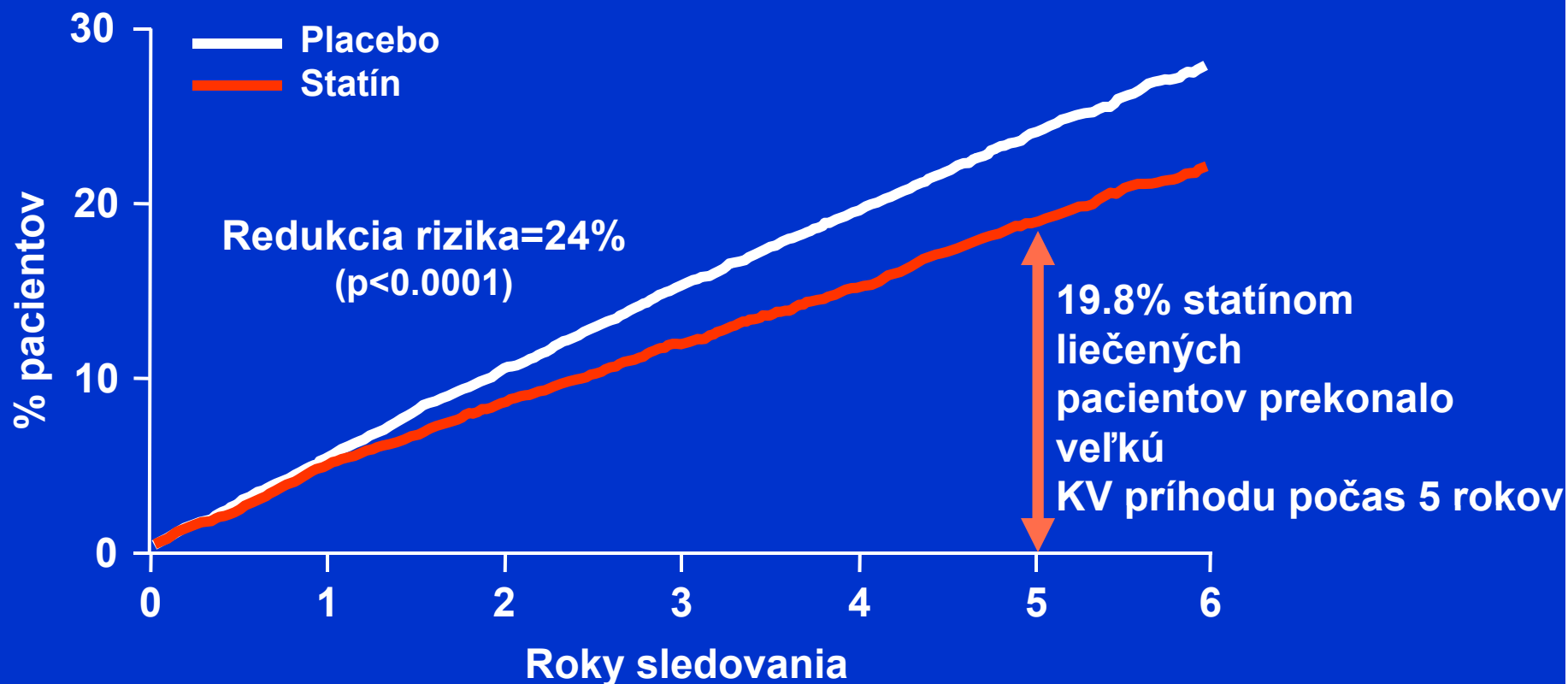
Znižovanie cholesterolu = znižovanie rizika

Meta-analýza 38 primárne a sekundárne preventívnych
intervenčných štúdií, celkovo zahrňujúcich viac ako 98 000
pacientov

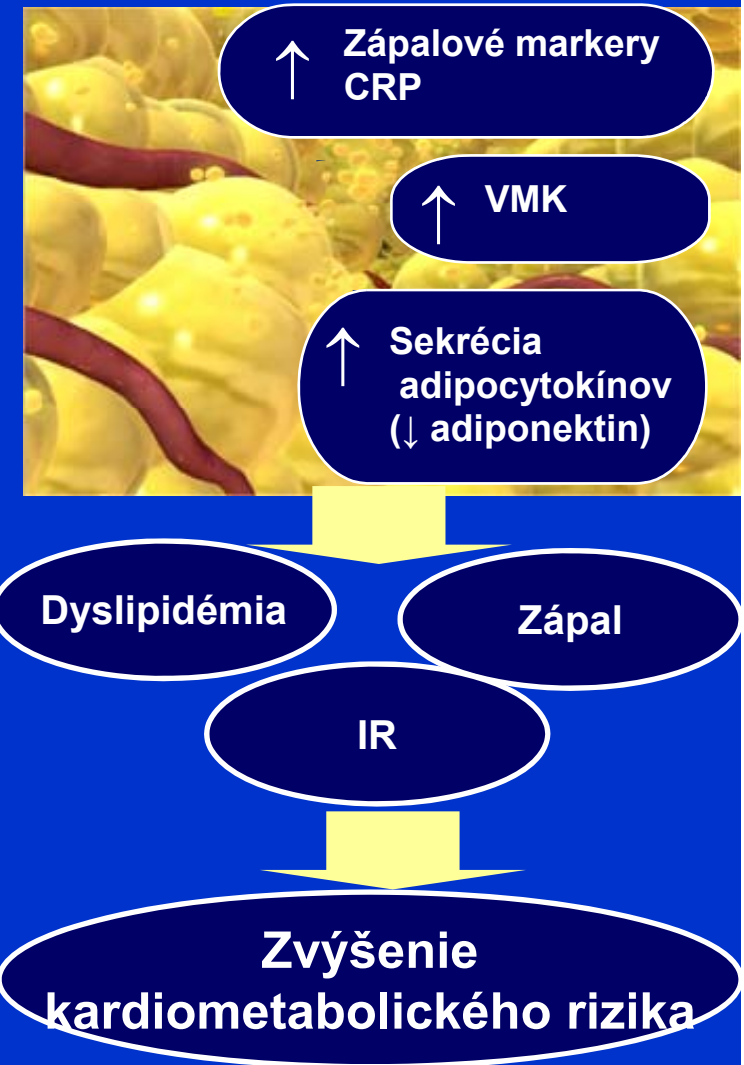
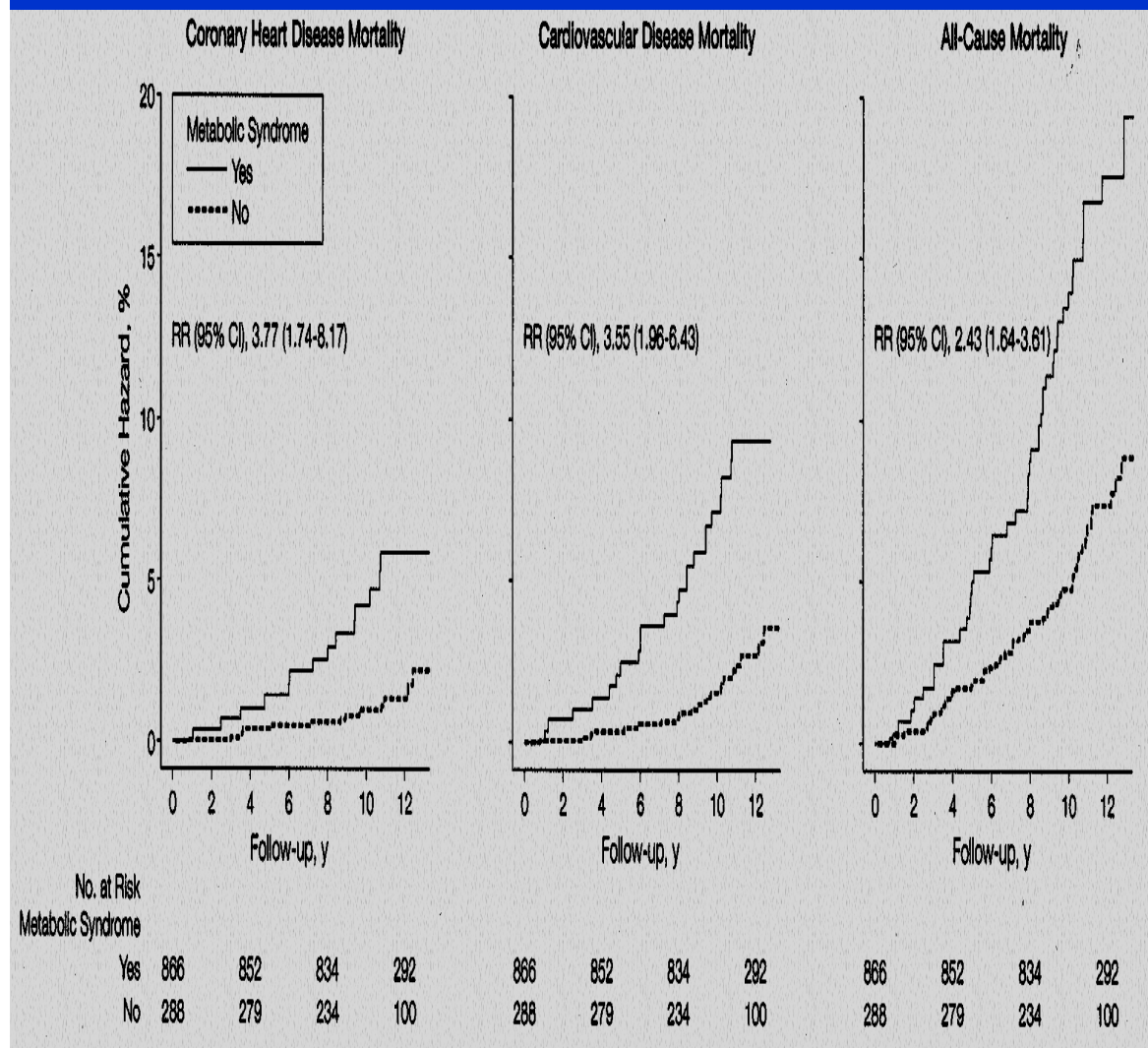


Reziduálne kardiovaskulárne riziko u pacientov liečených statínmi

MRC/BHF Heart Protection Study



MS zvyšuje riziko kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod

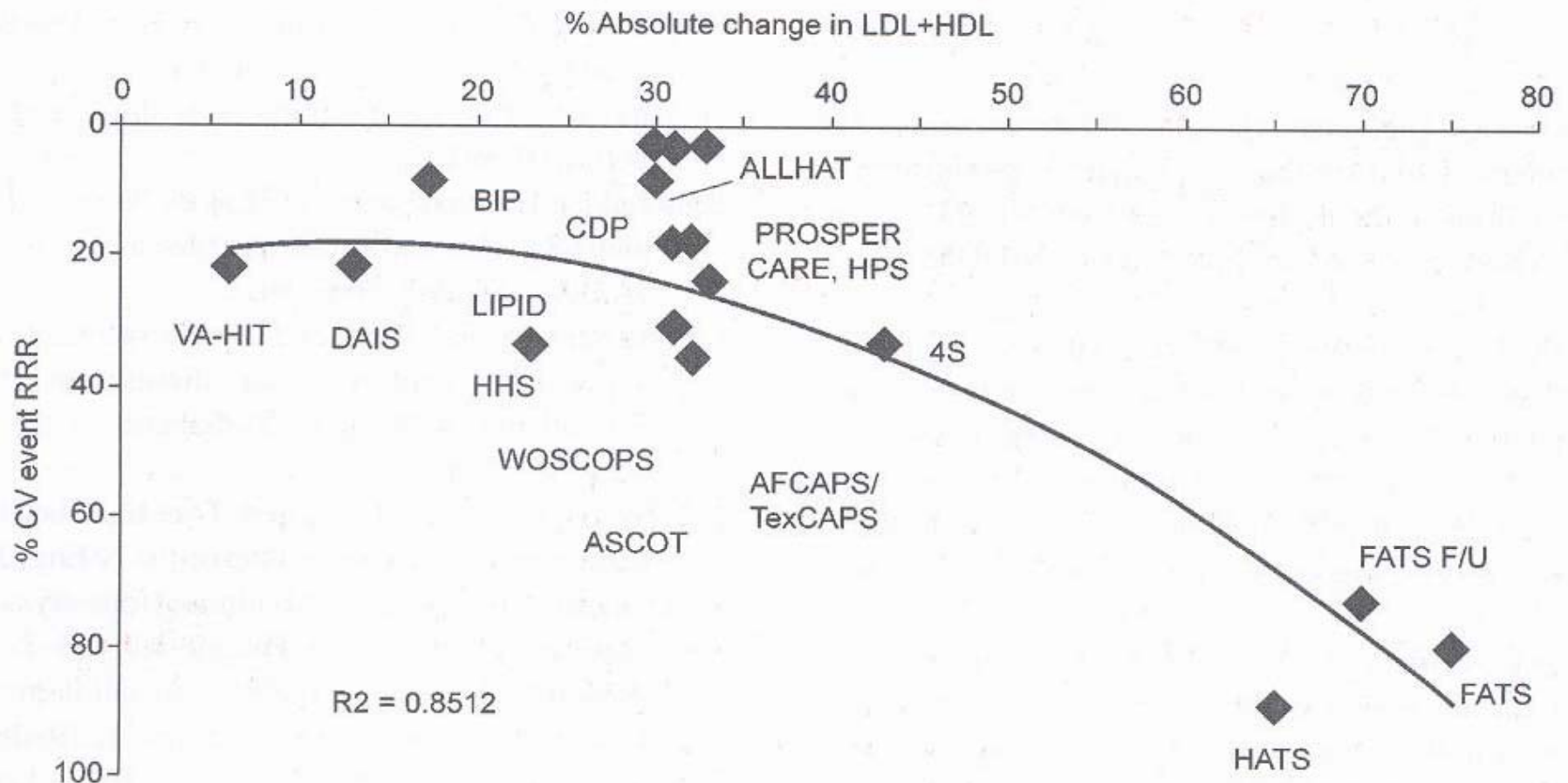


Lakka HM et al, J Am Med Assoc 2002;288:2709-2716

Schmidt MI, et al. (ARIC study – Atherosclerosis Risk In Communities study) Diabetes Care 2005;28:385-390.

Kershaw EE et al, 2004; Lee YH et al, 2005; Boden G et al, 2002

Súčasn \acute{e} ovplyvnenie LDL-C a HDL-C m \acute{a} aditívny a prediktívny efekt na redukciu kardiovaskulárnych príhod



AKTUALIZÁCIA LIPIDOVÉHO KONSENZU-2

Slovenská kardiologická spoločnosť (SKS)^a
 Slovenská diabetologická spoločnosť (SDS)^b
 Slovenská internistická spoločnosť (SIS)^c
 Slovenská spoločnosť gerontológie a geriatric (SSGG)^d
 Slovenská asociácia aterosklerózy (SAA)^e
 Slovenská spoločnosť klinickej biochémie – Sekcia aterosklerózy^f
 Slovenská spoločnosť všeobecného praktického lekárstva^g
 ďalší pozvaní experti^h

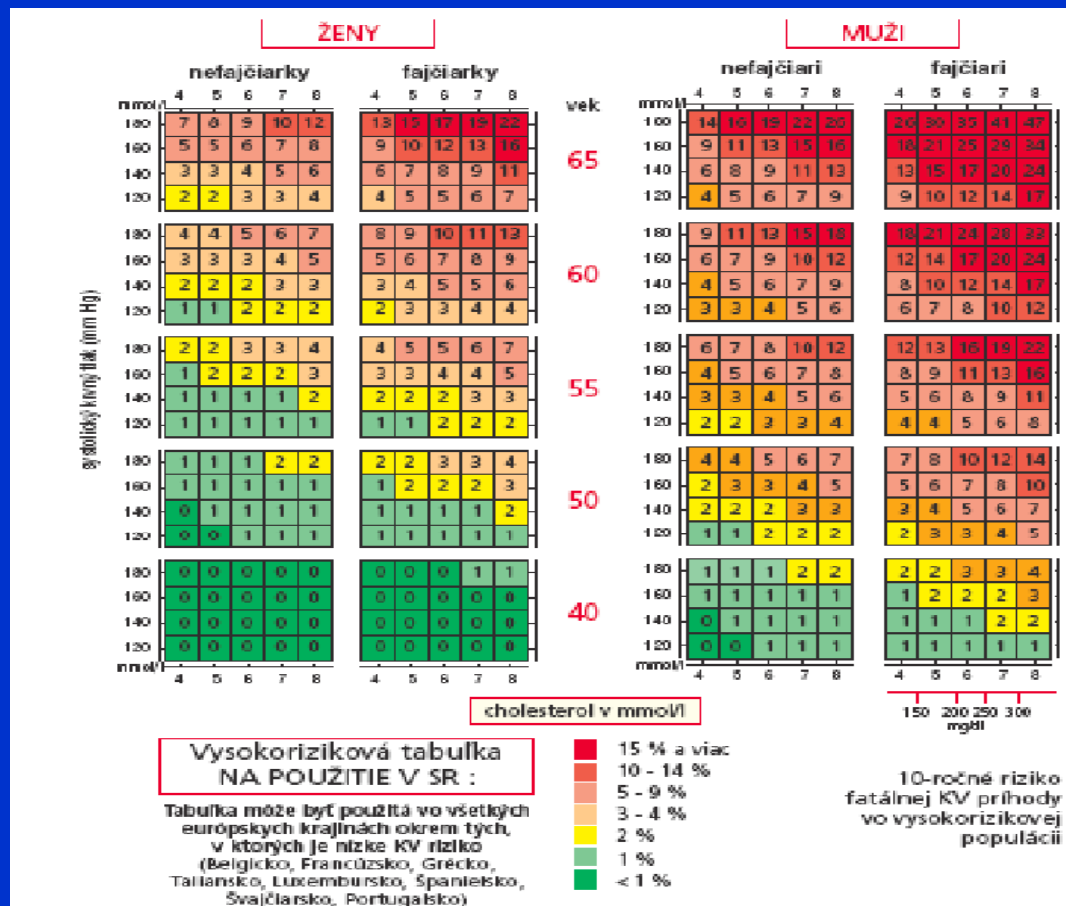
Panel odborníkov:

Koordinátori: Slavomíra Filipová^a, Zoltán Mikeš^{ad}, Andrej Dukát^{ac},
 Ľubomíra Fábryová^{be}, Ivan Tkáč^b, Katarína Rašlová^e
 Členovia panelu (abecedne): Viliam Bada^a, Anna Baráková^b, Juraj Fodor^h, Ján Gajdošík^e, Ján Lietava^a, Ján Murín^{ac}, Zuzana Némethyová^b, Daniel Pella^f, Jozef Turay^f, Vladimír Uličiansky^b

≥ 5

Pacienti s veľmi vysokým KV rizikom	Pacienti s vysokým KV rizikom
osoby s prítomnou ICHS a s:	osoby s prítomnou ICHS alebo ekvivalentami ICHS
1. diabetes mellitus	ekvivalenty ICHS:
2. nedostatočne kontrolovanými rizikovými faktormi (napríklad pretrvávajúce fajčenie)	1. diabetes mellitus
3. mnohopočetnými rizikovými faktormi v rámci metabolického syndrómu	2. pacienti s inými formami aterosklerózy (ischemická choroba dolných končatín, symptomatické postihnutie karotických tepien)
4. akútnym koronárnym syndrómom	3. aneuryzma brušnej aorty
	4. súbežný výskyt viacerých rizikových faktorov

Tabuľka kardiovaskulárneho rizika 10-ročné riziko fatálnej príhody európske krajiny s vysokým rizikom



AKTUALIZÁCIA LIPIDOVÉHO KONSENZU-2

v súčasnosti platné cieľové hodnoty pre LDL-C a TAG

Doteraz platné dokumenty:
LIPIDOVÝ KONSENZUS-2 (2002)

AKTUALIZÁCIA podľa:
Update ATP III-2004 a uvedených slovenských odborných spoločností (2005 – 2006)

pre LDL-CH	ICHS a jej ekvivalenty	≤ 2,5 mmol/l
	≥ 2 rizikové faktory ICHS	< 3,5 mmol/l
	0 – 1 rizikové faktory ICHS:	< 4,0 mmol/l
pre TAG	diabetici a/alebo pacienti s MS	neurčené
	celá populácia	< 2,0 mmol/l

pre LDL-CH	pacienti s <i>veľmi vysokým</i> KV rizikom	≤ 1,8 mmol/l
	<i>vysoko</i> rizikovní pacienti s ICHS s východiskovou hodnotou LDL < 2,5 mmol/l	zvážiť ≤ 1,8 mmol/l
	nízke KV riziko	ponechať < 4,0 mmol/l
pre TAG	<i>diabetici</i> a/alebo pacienti s MS	< 1,7 mmol/l
	ostatná populácia	ponechať < 2,0 mmol/l

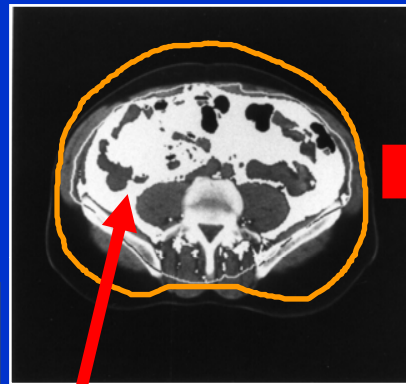
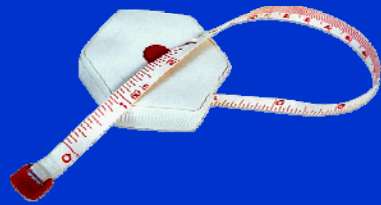
Obvod pása považujem za štandardnú súčasť vyšetrenia a meriam ho pravidelne

1. Áno
2. Nie

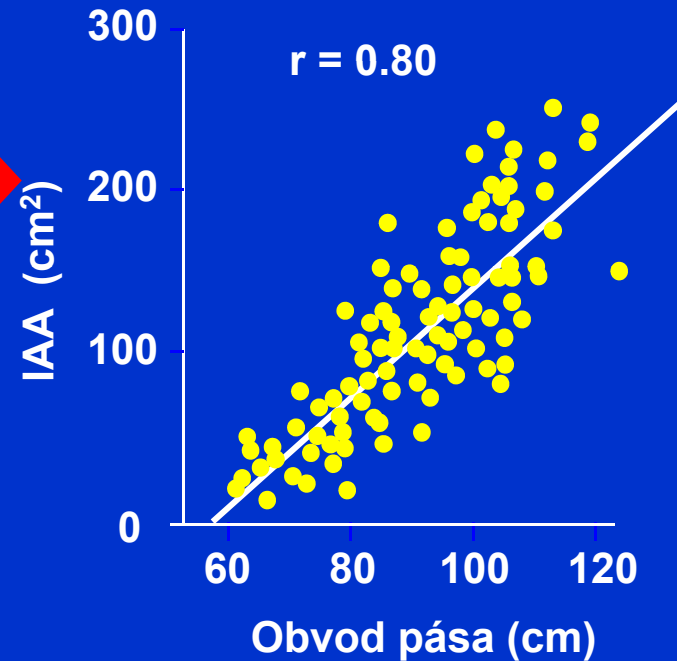
NCEP ATP III a IDF 2005 kritériá pre definovanie MS

NCEP ATP IIIa	IDF 2005						
<p>Tri alebo viac z nasledujúcich RiF</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Zvýšená plazmatická glykémia nalačno: $\geq 5,6$ mmol/l ■ Zvýšený TK: $\geq 130/\geq 85$ mmHg ■ Zvýšené TAG: $\geq 1,7$ mmol/l ■ Znížený HDL-C: muži $< 1,03$ mmol/l, ženy $< 1,29$ mmol/l ■ Obvod pása: muži > 102 cm, ženy > 88 cm 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Centrálna obezita <p>Obvod pása podľa etnických špecifik a dva RiF z nasledujúcich +</p> <p>Zvýšené TAG: $\geq 1,7$ mmol/l (alebo špecifická liečba lipidovej abnormality)</p> <p>■ Znížený HDL-C: muži $< 1,03$ mmol/l, ženy $< 1,29$ mmol/l (alebo špecifická liečba lipidovej abnormality)</p> <p>■ Zvýšený TK: $\geq 130/\geq 85$ mmHg (alebo liečba predtým dg AHT)</p> <p>■ Zvýšená plazmatická glykémia nalačno: $\geq 5,6$ mmol/l (alebo predtým dg DM 2. typu)</p>						
<p>Etnické špecifiká pre obvod pása:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 70%;">Európa, subsaharská Afrika, východné Stredomorie, Blízky východ:</td> <td style="text-align: right;">muži ≥ 94 cm ženy ≥ 80 cm</td> </tr> <tr> <td>Južná Ázia, Čína, Južná a centrálna Amerika</td> <td style="text-align: right;">muži ≥ 90 cm ženy ≥ 80 cm</td> </tr> <tr> <td>Japonci</td> <td style="text-align: right;">muži ≥ 85 cm ženy ≥ 90 cm</td> </tr> </table>		Európa, subsaharská Afrika, východné Stredomorie, Blízky východ:	muži ≥ 94 cm ženy ≥ 80 cm	Južná Ázia, Čína, Južná a centrálna Amerika	muži ≥ 90 cm ženy ≥ 80 cm	Japonci	muži ≥ 85 cm ženy ≥ 90 cm
Európa, subsaharská Afrika, východné Stredomorie, Blízky východ:	muži ≥ 94 cm ženy ≥ 80 cm						
Južná Ázia, Čína, Južná a centrálna Amerika	muži ≥ 90 cm ženy ≥ 80 cm						
Japonci	muži ≥ 85 cm ženy ≥ 90 cm						

Intra-abdominálna obezita koreluje s abdominálnou obezitou

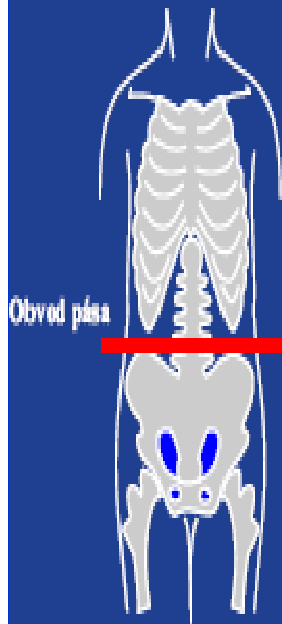


IAA



Praktické odporúčania na meranie obvodu pása:

1. Pacient pri meraní stojí s chodidlami vo vzdialenosti cca 12 – 15 cm od seba, s váhou rovnomerne rozloženou na oboje nohy
2. Merací pás má byť paralelný s podlažkou, v strednej vzdialenosti medzi iliakou křístou a dolným okrajom rebra na každej strane, nemá komprimovať brucho
3. Pás nemá byť prekrytý oblečením
4. Pacient by mal byť uvoľnený a počas merania vydýchnuť
5. Odporúča sa, aby merajúci pri meraní pacienta sedel



Obvod pása

Kardiológia 2006 ;6: 252-255

Després JP et al, 2001; Pouliot MC et al, 2004

AKTUALIZÁCIA LIPIDOVÉHO KONSENZU-2

**Úprava
životného štýlu**

**(diéta,
edukácia,
telesná aktivita)**

**integrálna súčasť
komplexnej
starostlivosti a
liečby**

Kardiológia 2006 ;6: 252-255

Diétne odporúčania:

- rovnováha medzi kalorickým príjmom a fyzickou aktivitou zameraná na dosiahnutie alebo udržanie „zdravej“ telesnej hmotnosti
 - zvýšený príjem ovocia a zeleniny (porcia ovocia alebo zeleniny s každým jedlom), 500 – 600 g denne (tmavozelené, tmavomodré, tmavočervené, tmavooranžové, sýto žlté druhy zeleniny sú výnimočným zdrojom vitamínov, minerálov a antioxidantov)
 - konzumácia celozrnných jedál s vysokým obsahom vlákniny
 - konzumácia rýb, minimálne dvakrát do týždňa
 - nasýtené tuky < 7 % denného kalorického príjmu, transmastné kyseliny (MK) < 1 % denného kalorického príjmu, cholesterol < 300 mg/deň
 - chudé mäsa alebo zeleninové náhrady
 - nízko-tučné mliečne produkty s obsahom < 1 % tukov
 - minimalizácia príjmu stužovaných tukov
 - minimalizácia konzumácie nápojov a jedál s pridaným obsahom cukrov
 - výber jedál s nízkym obsahom soli
 - nekonzumovať alkohol
2. Zníženie alebo udržanie „zdravej“ telesnej hmotnosti (v súčasnosti definovanej ako BMI 18,5 – 24,9 kg/m²).
 3. Zvýšenie pohybovej aktivity:
telesná aktivita vyše 30 minút denne na udržanie telesnej hmotnosti a vyše 60 minút denne na dosiahnutie redukcie hmotnosti (chôdza, bicyklovanie, plávanie).
 4. Zákaz aktívneho fajčenia akejkoľvek formy tabaku a vyvarovanie sa expozícii „pasívneho“ fajčenia.
 5. Edukácia zameraná na:
 - diétne odporúčania
 - pohybovú aktivitu s cieľom kontroly hmotnosti
 - škodlivosť aktívneho a pasívneho fajčeniatvorí na rozličných úrovniach (od populačnej úrovne až po edukáciu jednotlivca) dôležitú súčasť aktivít zameraných na zníženie KV rizika. Je nevyhnutnou každodennou súčasťou klinickej praxe.

Statíny

COMPACTIN
(Mevastatín)



- ↓ endotelovej dysfunkcie
- ↑ tkanivovej perfúzie
- protizápalový
- antioxidantný
- ↓ formácie penových bb
- ↓ bb proliferácie
- antikoagulačný efekt
- profibrinolytický efekt
- stabilizáciu plaku

- proangiogénny ef.
- antirejekčný efekt
- Imunomodulačný ef.
- ↓ TK

- anti-osteoporotický
- anti-karcinogénny
- aAnti-angiogénny
- ↓ Alzheimerova ch.
- prevencia DM (?)

Kardiovaskulárne

Nekardiovaskulárne

Inhibítor syntézy
cholesterolu
vyvíjaný ako látka
znižujúca cholesterol

Pleiotropné účinky

Výskumy in vitro

Klinické štúdie

↓ LDL-C

• mierne ↑ HDL-C

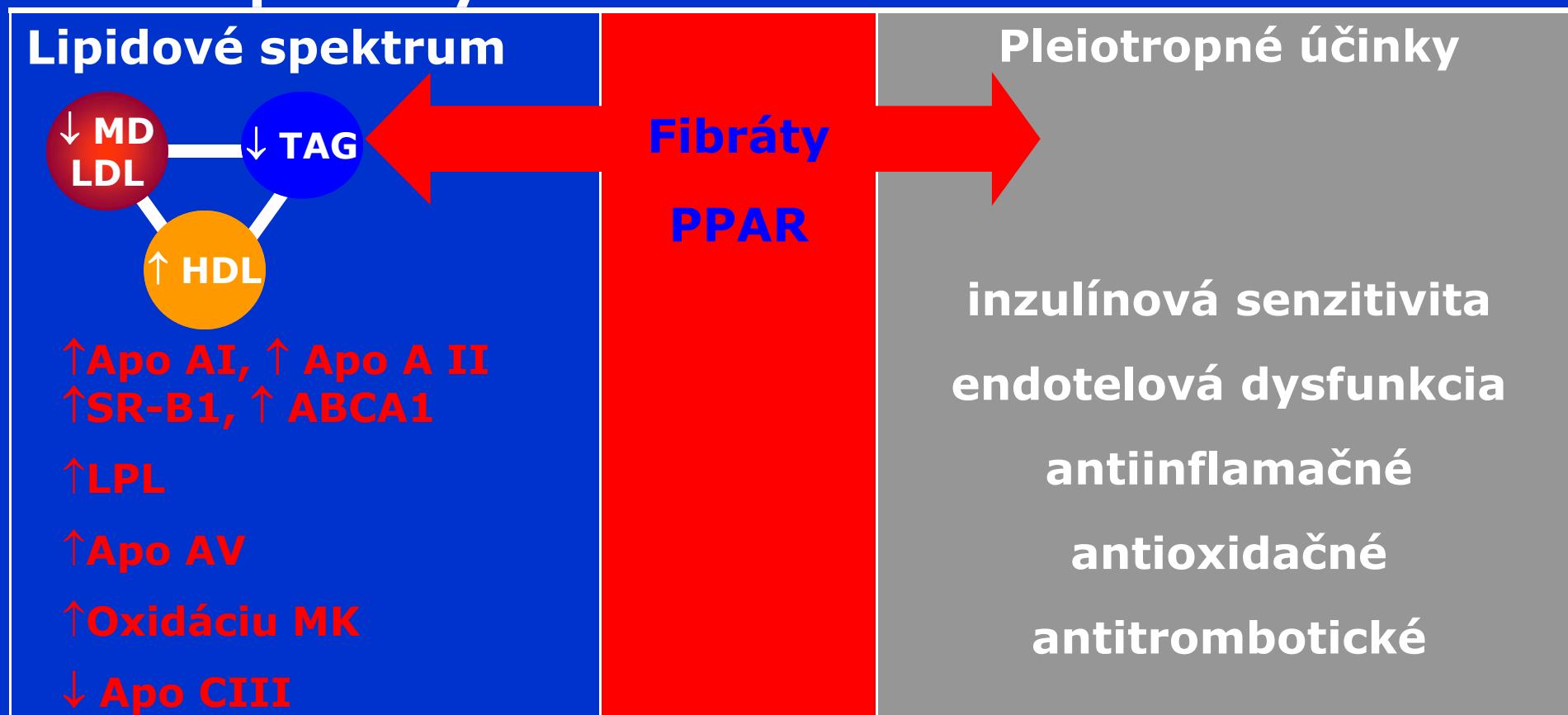
Rozvoj
analógov

Rozšírenie
spektra
účinku

Efekt na
TAG

Mechanizmus účinku fibrátov v procese aterogenézy

Aktivácia PPAR α ovplyvňuje aterogenézu
mnohopočetnými mechanizmami



Chinetti-Gbaidi G et al. Curr Opin Pharmacol 2005, 5:177-18

Elisaf M; Curr Med Res Opin : 2003;19(2),1393

Orientačný algoritmus v liečbe aterogénnej dyslipidémie

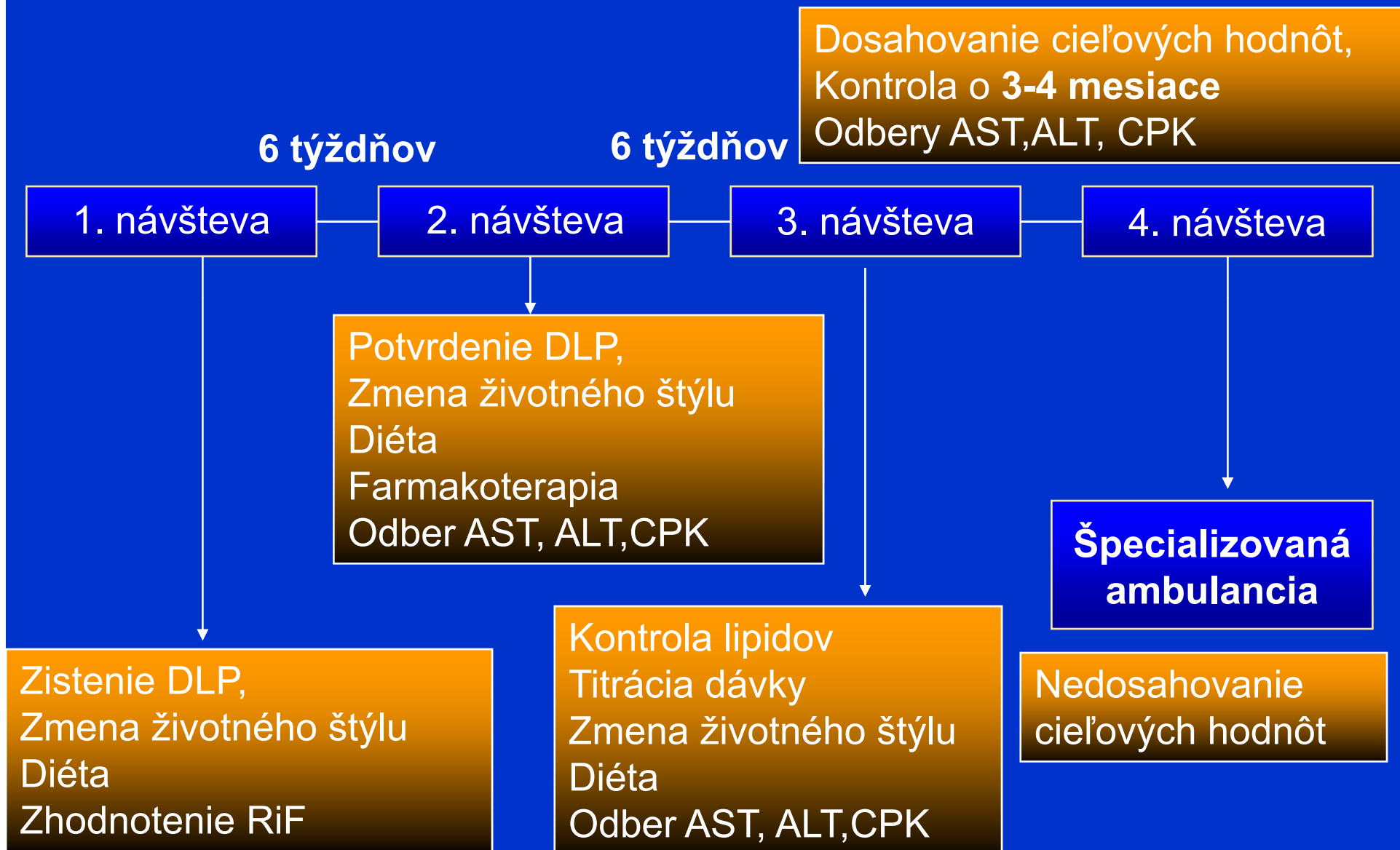
Bazálne hodnoty (mmol/l)	Prvá voľba	Hladiny lipidov po liečbe (mmol/l)	Liek do kombinácie
LDL-Ch > 2,5	statín	LDL-Ch > 2,5 a TAG < 2,0 LDL-Ch > 2,5 a TAG > 2,0	ezetimib fibrát
TAG > 4,5	fibrát	TAG < 4,5 a LDL-Ch > 2,5	statín

Poznámka: Liečbu je potrebné prispôsobiť lipidovému spektru konkrétneho pacienta pri rešpektovaní kontraindikácií a tolerancie jednotlivých liekov.

Dávky hypolipidémík titrujem a možné nežiadúce účinky kontrolujem

1. o 6 týždňov od podanie prvej dávky
2. o 3 mesiace od podania prvej dávky
3. o rok od podania prvej dávky
4. netitrujem vôbec

Titrácia dávky - algoritmus kontrol



Kedy odoslať pacienta k špecialistovi

**diabetológ, kardiológ, internista, geriater, lipidológ,
MED PED centrum pre vyhľadávanie a liečbu
familiárnych hypercholesterolémií**

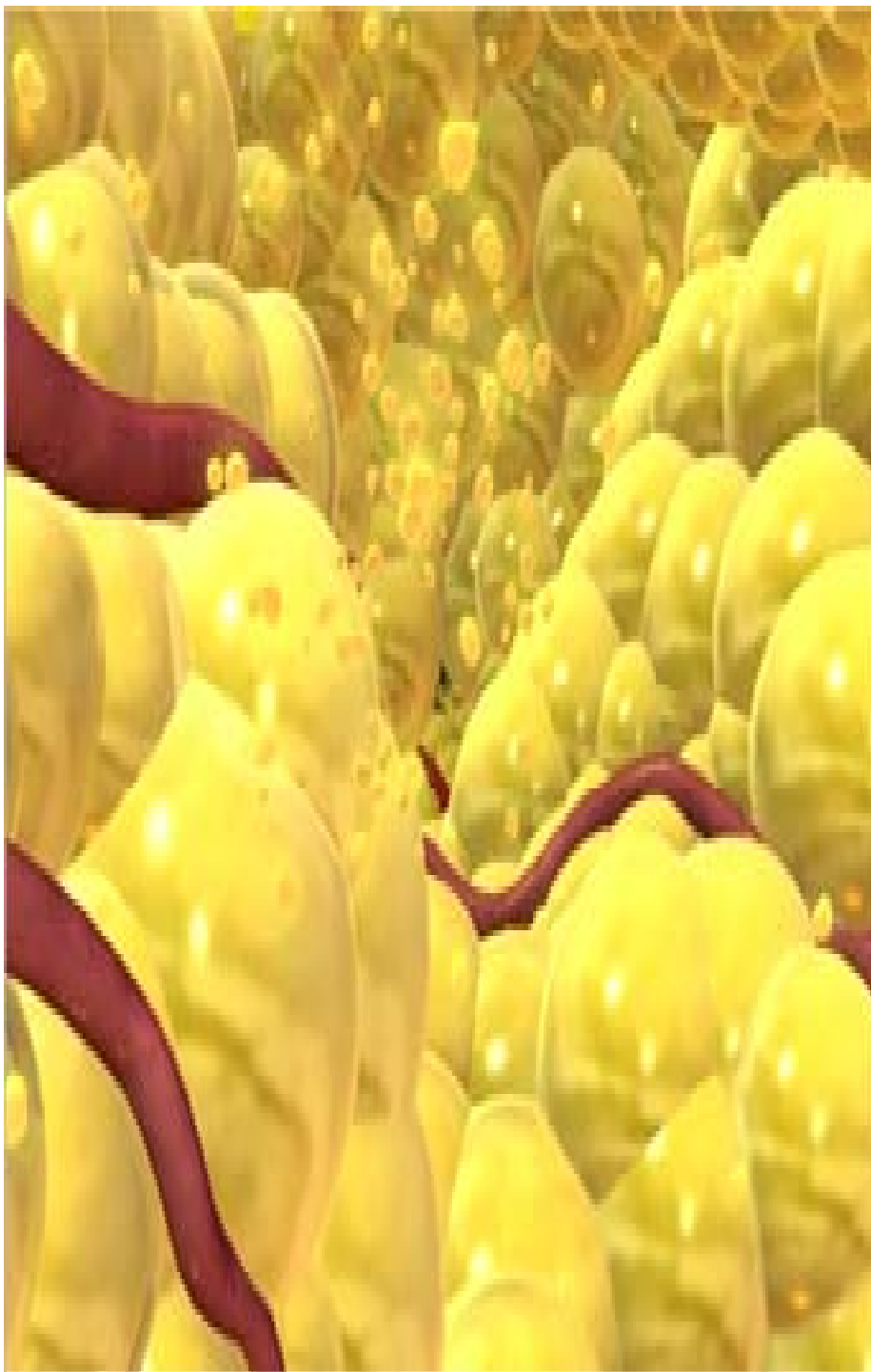
- **Nedosahovanie cieľových hodnôt lipidových parametrov pri doterajšej liečbe**
- **Suspekcia na familiárnu hypercholesterolémiu**
- **Polymorbidita (renálna insuficiencia, hepatopatia, kardiak)**
- **Kombinovaná liečba**

Triumvirát v prevencii KV rizika



- **Redukcia TC, LDL-C a MD**
LDL redukcia rizika KV príhod (nezávisle od vstupných hladín LDL-C)
- **Zvýšenie HDL-C**
(redukcia rizika KV príhod – vzostup o 0.025 mmol/l vedie k zníženiu KV rizika o 2-3%)
- **Ovplyvnenie chronického zápalu**

pleiotropné účinky



Ďakujem za pozornosť