

Aterogena dislipidemija značajno doprinosi nastanku MAKRO- i MIKROvaskularnog preostalog rizika

- Karakteristike aterogene dislipidemije su¹:
 - Snižen HDL kolesterol
 - Povišeni trigliceridi
- Ovaj lipidni profil je tipičan za bolesnike s dijabetesom tipa 2, metaboličkim sindromom i bolesnike s već postojećom kardiovaskularnom bolesti²
- Reguliranje vrijednosti LDL kolesterola ne smanjuje preostali vaskularni rizik koji je povezan s niskim HDL kolesterolom i povišenim TG
- Aterogena dislipidemija je značajan čimbenik u razvoju makro- i mikrovaskularnog preostalog rizika i povezana je s patogenezom mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika s dijabetesom tipa 2

1 – Austin MA et al. Circulation 1990;82:495-506.

2 – Ninomiya JK et al. Circulation 2004;109:42-62.

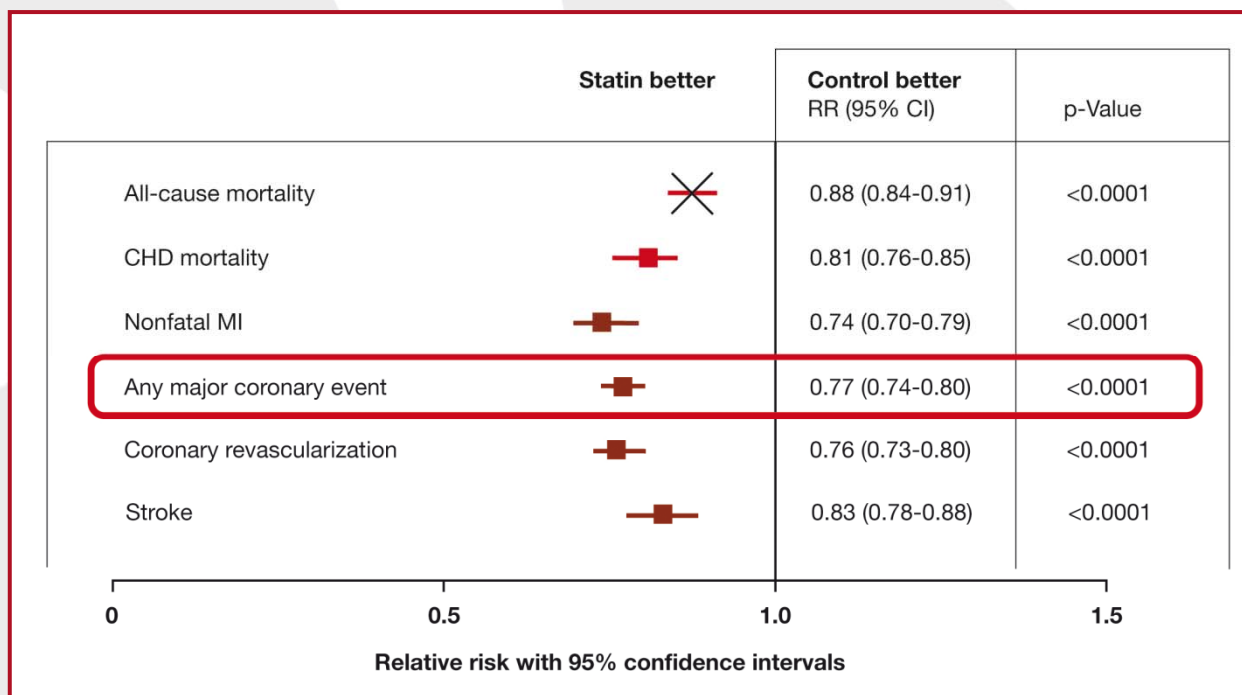
Preostali vaskularni rizik: definicija

- Značajan preostali rizik u razvoju makrovaskularnih događaja i mikrovaskularnih komplikacija koje perzistiraju u većine bolesnika unatoč optimalnoj standardnoj terapiji, uključujući regulaciju vrijednosti LDL kolesterola, intenzivnu kontrolu krvnog tlaka i glukoze.

Definition endorsed by the Members of R³i International Steering Committee

Unatoč postizanju ciljnih vrijednosti LDL-a bolesnici mogu biti izloženi visokom preostalom riziku od razvoja MAKROvaskularnih događaja

Snižavanje LDL-a za 1 mmol/L statinima smanjuje rizik za veliki koronarni događaj za 23%, a ostaje “nepokriveno” 77% preostalog KV rizika¹



1 – Baigent C et al. Lancet 2005;366:1267–78.

Aterogena dislipidemija je važan čimbenik u razvoju MAKROvaskularnog preostalog rizika

- Povišeni TG i snižen HDL kolesterol su nevisni čimbenici KV rizika neovisno i o vrijednostima LDL kolesterola

- **PROVE IT-TIMI 22 studija:**

- U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (AKS), snižene vrijednosti TG (1.7 mmol/L) su neovisno povezane sa značajnim sniženjem koronarne bolesti za 27%¹
- Kod bolesnika kod kojih su terapijom statinima postignute ciljne vrijednosti LDL-a <1.8 mmol/L, rizik od koronarne bolesti je skoro za 50% veći u bolesnika čije su vrijednosti TG >1,7 mmol/L¹
- Unatoč postignutim ciljnim vrijednostima LDL-a <1,8 mmol/L visokim dozama statina, rizik od smrti, IM ili AKS je povećan za 56 % ukoliko su vrijednosti TG >2,26 mmol/L¹

- **PROCAM studija:**

- Ovdje postoji jasna obrnuto proporcionala povezanost između vrijednosti HDL-a i mortaliteta i morbiditeta od koronarne bolesti, neovisno o vrijednostima LDL kolesterola²

- **TNT studija:**

- Unatoč postignutim ciljnim vrijednostima LDL-a <1,8 mmol/L niskim ili visokim dozama statina, snižen HDL kolesterol (0.96 mmol/L) povećava 5-godišnji rizik od makrovaskularnog događaja za 39% u usporedbi sa bolesnicima koji su imali visoke vrijednosti HDL-a (1.4 mmol/L)³

1 – Miller M et al. J Am Coll Cardiol 2008;51:724-30.

2 – Assmann G et al. Eur Heart J Suppl 2006;8(Suppl F):F40-6.

3 – Barter P et al. TNT sub-analysis. N Engl J Med 2007;357:1301-10.

Statini imaju mali utjecaj na razvoj MIKROvaskularnih događaja

- Statini pokazuju umjereno pozitivan utjecaj na nefropatiju¹⁻³
- Statini ne pokazuju značajan utjecaj na druge mikrovaskularne komplikacije^{4,5}

1 – Sandhu S et al. J Am Soc Nephrol 2006;17:2006-16.

2 – Tonelli M et al. Circulation 2005;112:171-8.

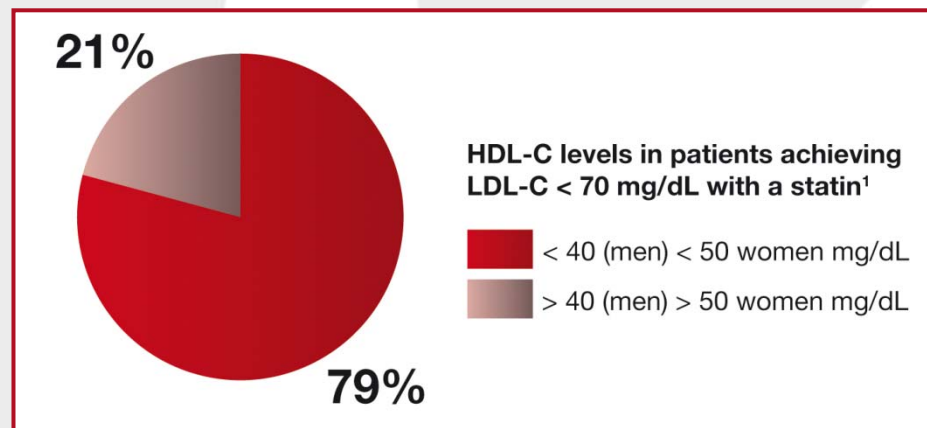
3 – Sheperd J et al. TNT. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:1131-9.

4 – Colhoun HM et al. Lancet 2004; 364: 685–96.

5 – Gaede P et al. N Engl J Med 2003;348:383-93

Liječenje statinima nedovoljno smanjuje vaskularni rizik koji se pripisuje povišenim TG i sniženom HDL kolesterolu

- Povišeni TG (>1.7 mmol/L) su čest nalaz u oko 50% odraslih s prethodnom KVB¹
- U USA, oko 2/3 bolesnika s koronarnom bolesti liječenih statinima i kontroliranim vrijednostima LDL-a imaju nizak HDL (< 1.0 mmol/L u muškaraca i <1.3 mmol/L u žena), koji ostaje predvladavati unatoč postizanju rigoroznih ciljnih vrijednosti LDL-a (≤ 1.8 mmol/L)²



1 – Ninomiya JK et al. Circulation 2004;109:42-6.

2 – Alsheikh-Alli AA. Am J Cardiol 2007;100:1499-501.

Smjernice sve više upućuju na važnost liječenja aterogene dislipidemije

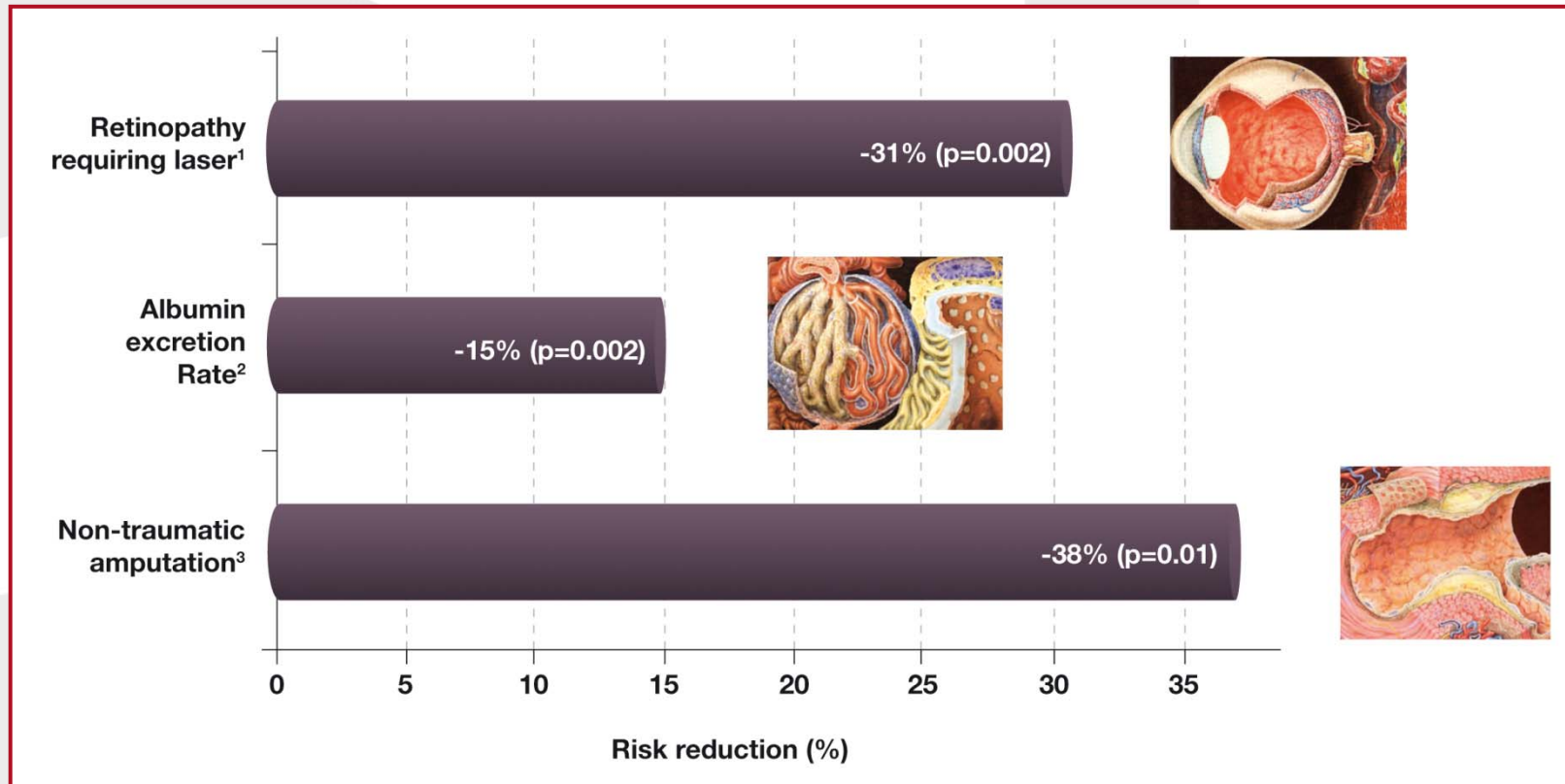
2004	2004 - ATP III NECP Fibrates may have an adjunctive role in the treatment of patients with high TG/Low HDL, especially in combination with statins	All Patients
2005	2005 IDF Provide active management of the blood lipid profile (...) in addition to statin, fenofibrate where serum triglycerides are >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), once LDL-C is as optimally controlled as possible.	T2D
2007	2007 ESC HDL < 40 mg/dL (1.0 mmol/L) and TG > 150 mg/dL (1.7 mmol/L) indicate increased risk of CVD. Fibrate therapy cannot be recommended as 1st line treatment in T2D patients but may be considered in those with persistently low HDL. Fibrates may be considered in those with severely elevated TG, primarily to prevent complications, such as pancreatitis.	All Patients
2008	2007 ESC/EASD In diabetic patients with hypertriglyceridemia > 2 mmol/L (177 mg/dL) remaining after having reached the LDL-C target with statins, (...) combination therapy with ezetimibe, nicotinic acid or fibrates may be considered.	T2D
	2008 ADA Triglycerides levels < 150 mg/dl (1.7 mmol/L and HDL cholesterol > 40 mg/dl (1.0 mmol/L) in men and > 50 mg/dl (1.3 mmol/L) in women are desirable. Combination therapy, with a statin and a fibrate or statin and niacin, may be efficacious for treatment for all three lipid fractions.	T2D
	2008 NICE Prescribe a fibrate (fenofibrate as first line) if TG remain above 4.5 mmol/L (400 mg/dL) despite attention to other causes. If cardiovascular risk is high (as is usual in people with type 2 diabetes) consider adding a fibrate to statin therapy if TG levels remain in the range 2.3 – 4.5 mmol/L (200-400 mg/dL) despite statin therapy.	T2D

MAKROvaskularni preostali rizik bi mogao biti smanjen djelovanjem na TG i HDL fibratima

Studije		Pojavnost velikog koronarnog događaja (%)		RRR (%)	p
		kontrola	lijek		
Primarna prevencija					
HHS ¹	Overall	41.4	27.3	34%	<0.02
	TG ≥204 mg/dL (2.3 mmol/L), HDL <40 mg/dL (1.0 mmol/L), BMI > 26 kg/m²	NA	NA	78%	0.002
Sekundarna prevencija					
BIP ²	Overall	15.0	13.6	9.4%	0.26
	Metabolički sindrm TG > 200 mg/dL (2.3 mmol/L)	18.4 19.7	14.1 12.0	25% 40%	0.03 0.02
VA-HIT ³	Overall	21.7	17.3	22%	0.006
	Dijabetes TG ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)	36.1 27.0	24.5 20.0	32% 27%	<0.001 0.01
Mješovita (primarna i sekundarna)					
FIELD ⁴	Overall	11.7	10.4	11%	NS
	nizak HDL i TG > 200 mg/dL (2.3 mmol/L)⁵	17.8	13.5	27%	0.005

- 1 – Frick MH et al. N Engl J Med 1987;317:1237–45.
 2 – The BIP Study Group. Circulation 2000;102:21–7.
 3 – Rubins HB et al. N Engl J Med 1999;341:410–8.
 4 – Keech A et al. Lancet 2005;366:1849–61.
 5 – O'Brian R et al. EASD 2008. A-08-2498 (abstract).

MIKROvaskularni preostali rizik mogao bi biti smanjen fibratima



1 – Keech AC et al. Lancet 2007;370:1687-97.

2 – Keech AC et al. Lancet 2005;366:1849-61.

3 – Colman P et al. EASD 2008; Abstract A-08-2532.

Omega-3 masne kiseline smanjuju makrovaskularni rizik kao što to pokazuju velike prospektivne studije

- Učinak na aterogenu dislipidemiju
 - snižava trigliceride^{1,2}
 - vidljivo također pri dodavanju na statinsku terapiju³
- Smanjenje makrovaskularnog rizika
 - Dodatak omega-3 masnih kiselina (EPA/DHA) kao dio mediteranske dijeta ili u dozi od 1 g/day
 - Ima povoljan učinak u kliničkim ispitivanjima uključujući veliki koronarni događaj i iznenadnu smrt⁴⁻⁶
 - Mogućnosti omega-3 masnih kiselina su više povezane s učinkom na srčani ritam nego sa snižavanjem lipida ili krvnog tlaka^{7, 8}
- Liječenje je općenito dobro podnošljivo

1 – Harris WS et al. J Lipid Res 1988;29:1451-60.

2 – Montori VM et al. Diabetes Care 2000;23:1407-15.

3 – Nambi V , Ballantyne CM. Am J Cardiol 2006;98:34i-8i.

4 – De Lorgeril M et al. Lancet 1994;343:1454-59.

5 – GISSI-Prevenzione Investigators. Lancet 1999;354:447-55.

6 – Marchioli R et al. Circulation 2002;105:1897-1903.

7 – Leaf A et al. World Rev Nutr Diet 2005;94:129-38.

8 – Leaf A. Curr Opin Lipidol 2007;18:31-4.

R³i: poziv na akciju

ZAKLJUČCI

- Unatoč djelotvornosti standardne terapije koja uključuje i postizanje ciljnih vrijednosti LDL-a, bolesnici mogu biti izloženi visokom preostalom riziku za razvoj makrovaskularnih događaja i mikrovaskularnih komplikacija
- Makrovaskularni preostali rizik je prisutan i kod dijabetičara i kod nedijabetičara, ali su bolesnici s dijabetesom znatno više ugroženi
- Aterogena dislipidemija je važan čimbenik makro i mikrovaskularnog rizika

R3i: poziv na akciju ZAKLJUČCI

- Liječenje statinima nedovoljno smanjuje vaskularni rizik koji se pripisuje povišenim TG i sniženom HDL-u, posebno kod bolesnika s metaboličkim sindromom i dijabetesom
- Promjene životnog stila ili dodavanje fibrata, nijacina ili omega 3 masnih kiselina na statinsku terapiju je pokazalo poboljšanje u reguliranju lipidnih parametara
- Najnovije američke i europske smjernice posebno ističu važnost liječenja aterogene dislipidemije
- Velike studije koje su u tijeku će dati važne informacije o upotrebi kombinirane terapije u reguliranju lipidnih parametara