

DISLIPIDEMIJA

izazov u primarnoj prevenciji

Prof. dr Aleksandar Lj. ĐUKIĆ

Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKC Kragujevac

Agenda

- Definicija i epidemiologija hiperlipidemija
- Poremećaji lipida u ordinaciji: dijagnoza
- Poremećaji lipida u ordinaciji: terapijski algoritam
- Atorvastatin u fokusu: efikasnost, bezbednost i primena u specifičnim kliničkim situacijama

Agenda

- Definicija i epidemiologija hiperlipidemija
- Poremećaji lipida u ordinaciji: dijagnoza
- Poremećaji lipida u ordinaciji: terapijski algoritam
- Atorvastatin u fokusu: efikasnost, bezbednost i primena u specifičnim kliničkim situacijama

- **Hiperlipidemije** predstavljaju povećanje koncentracije lipida u krvi (holesterola i/ili triglicerida), a u širu definiciju **dislipidemija** može ući i smanjenje koncentracija HDL-holesterola.
- **Hiperlipidemije i dislipidemije** su hronične bolesti, gotovo bez simptoma, sa vrlo oskudnom kliničkom slikom i sa snažnim i dugotrajnim posledicama po organizam.

Poremećaji koncentracije masti u krvi

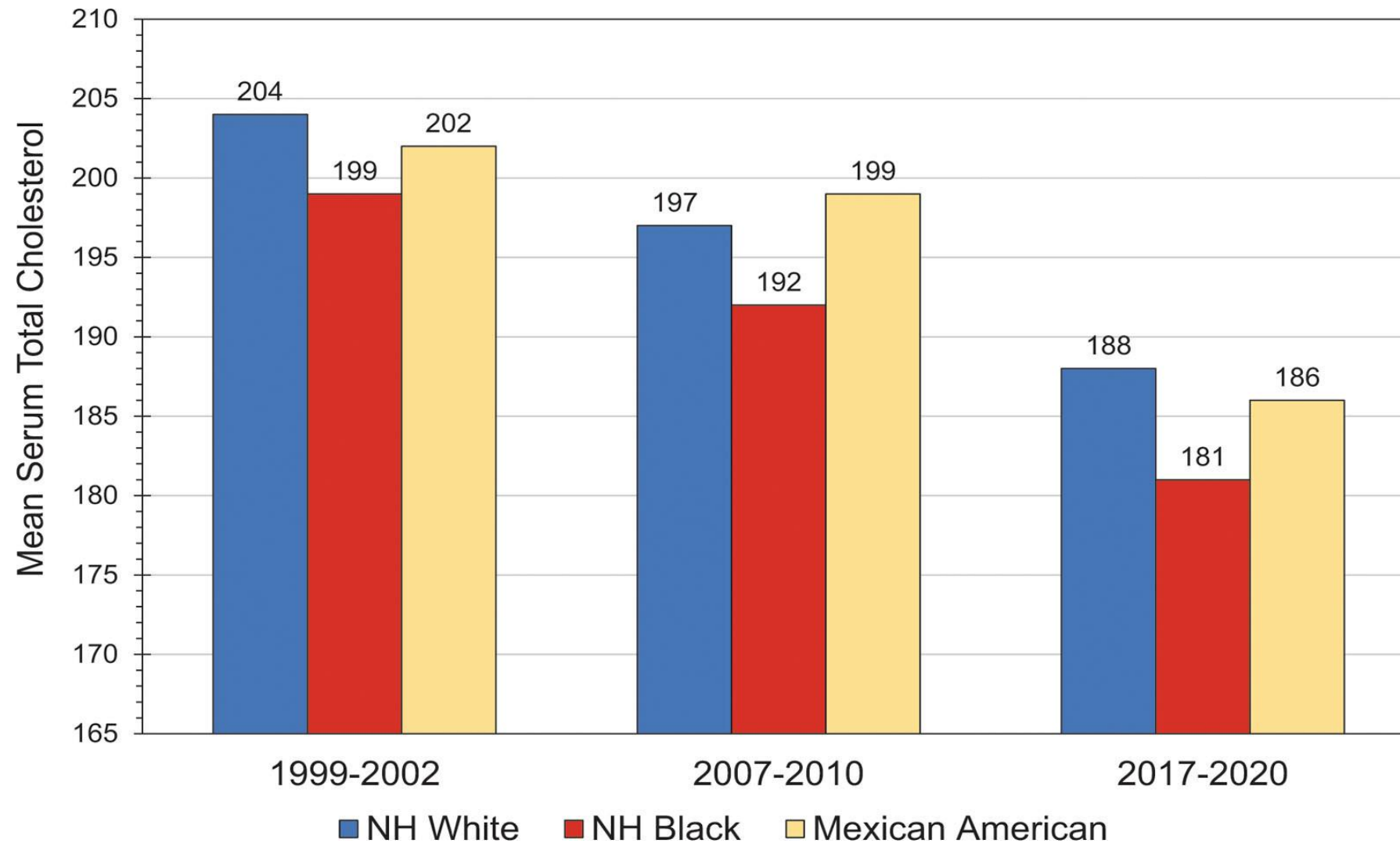
- **PRIMARNI**

- primarne hiperholesterolemije
- primarne hipertrigliceridemije
- primarne kombinovane hiperlipoproteinemije
- retki autozomno recesivni poremećaji lipoproteina

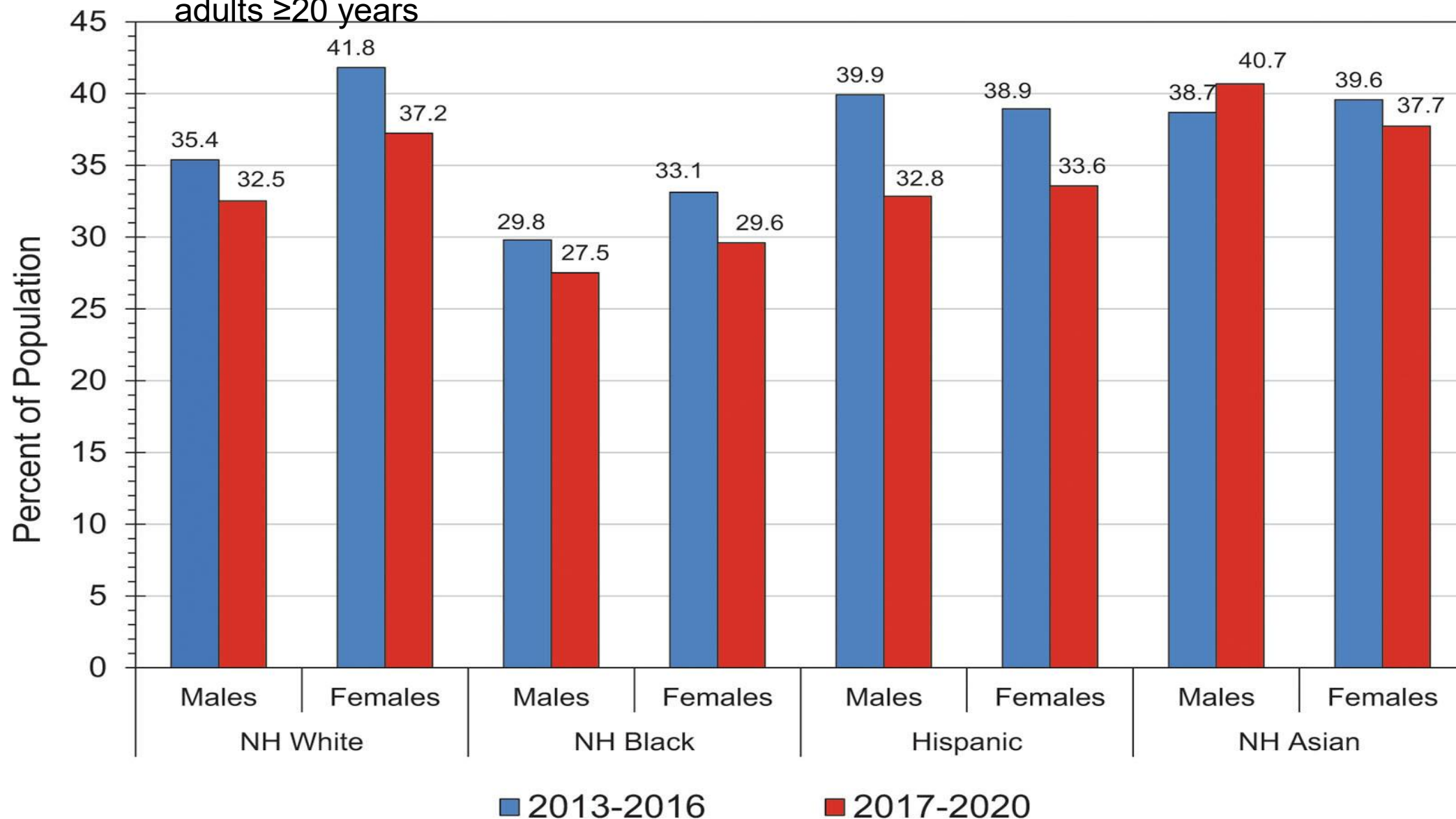
- **SEKUNDARNI**

↑ LDL holesterol	↑ Trigliceridi
Nefrotski sindrom	Gojaznost
Hipotiroza	Diabetes mellitus
Holestaza	Uremija
Anorexia nervosa	Alkoholizam, Pušenje
Ac. int. porphyria	Oralni kontraceptivi
Progesteron	Beta blokatori
Tiazidni diuretici	Trudnoća
Anabolički steroidi	Steroidi, Tiazidni diuretici

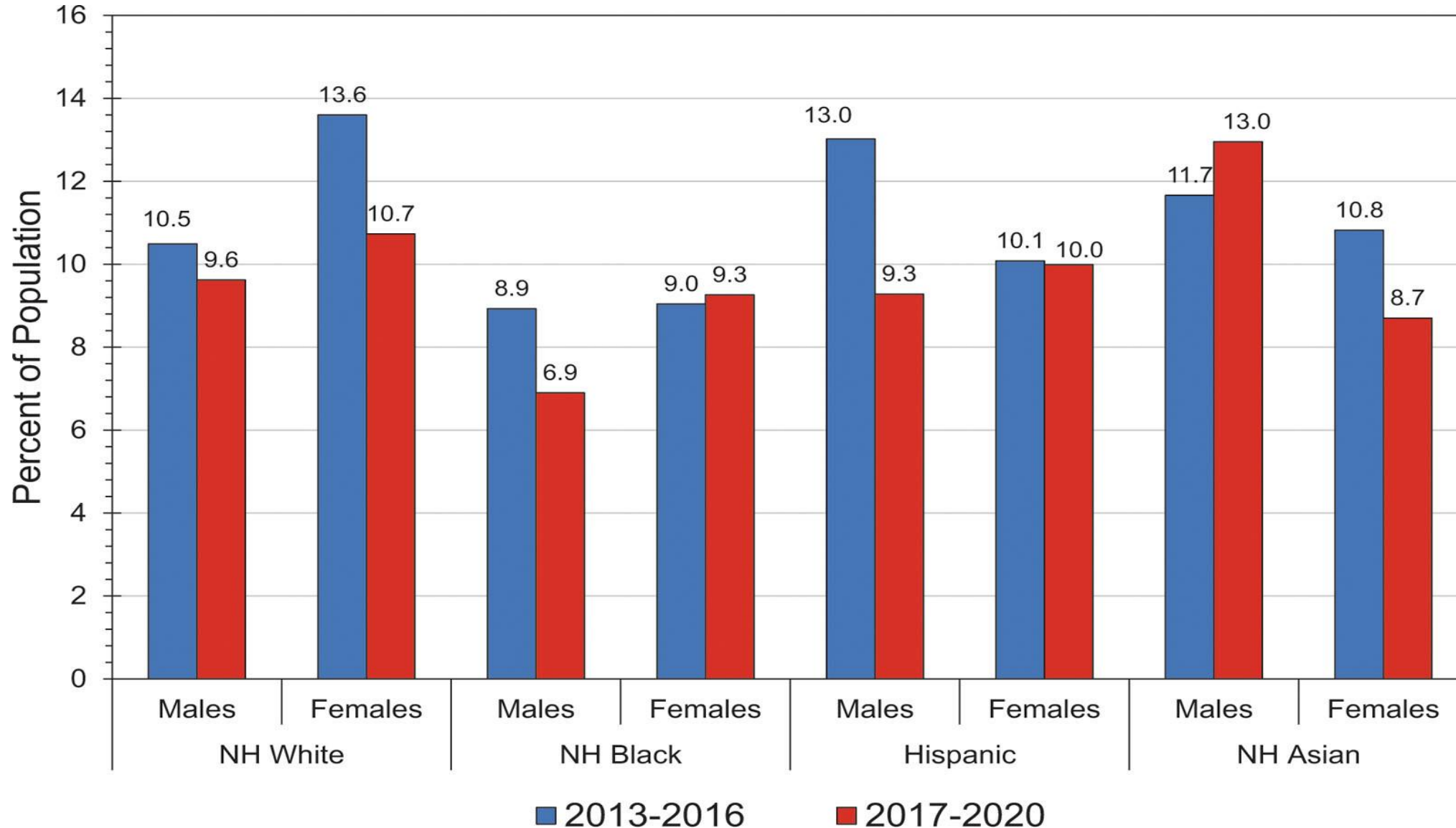
Age-adjusted trends in mean serum TC among US adults ≥ 20 years of age by race and ethnicity



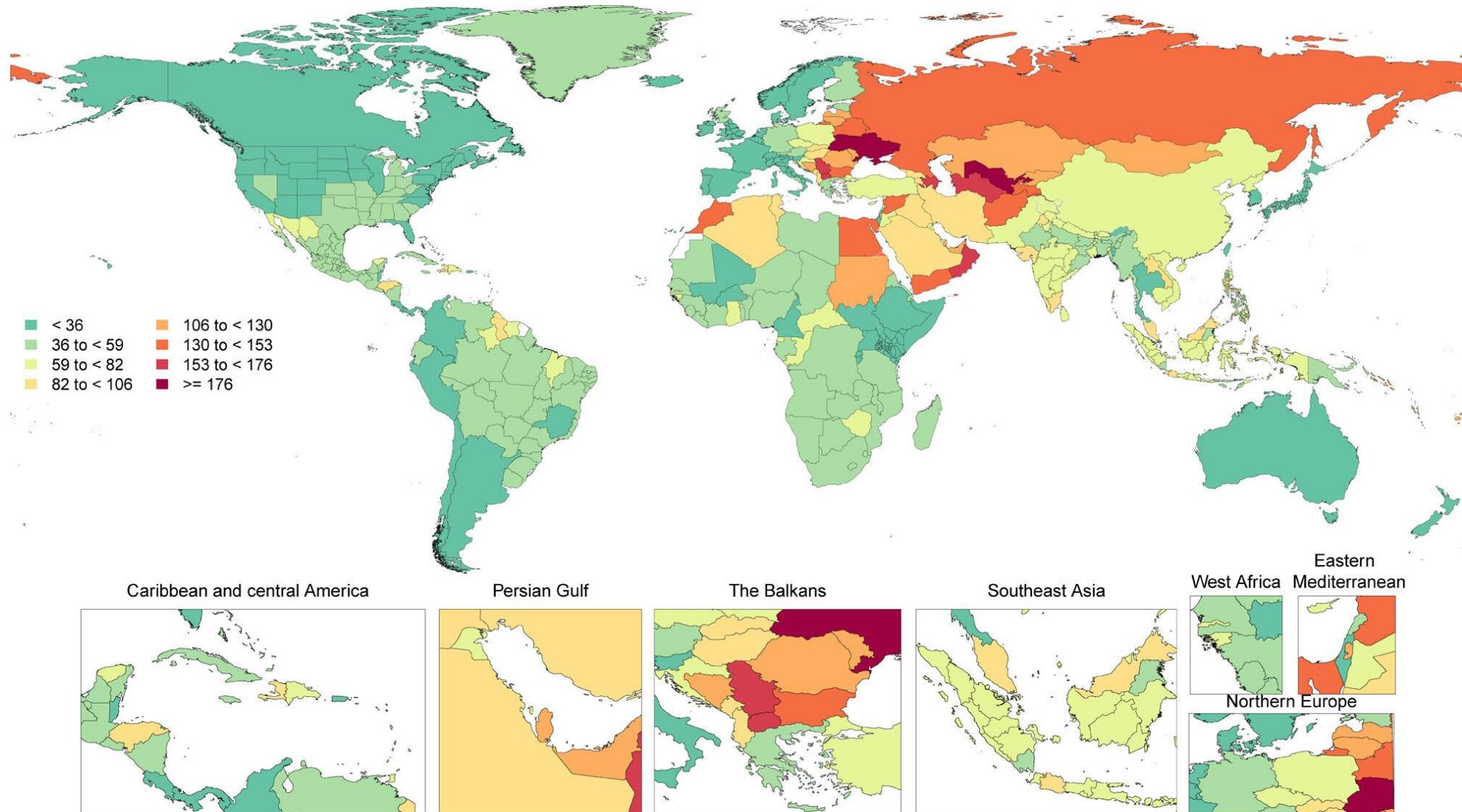
Age-adjusted trends in the prevalence of serum TC ≥ 5.2 mmol/L (200 mg/dL) in US adults ≥ 20 years



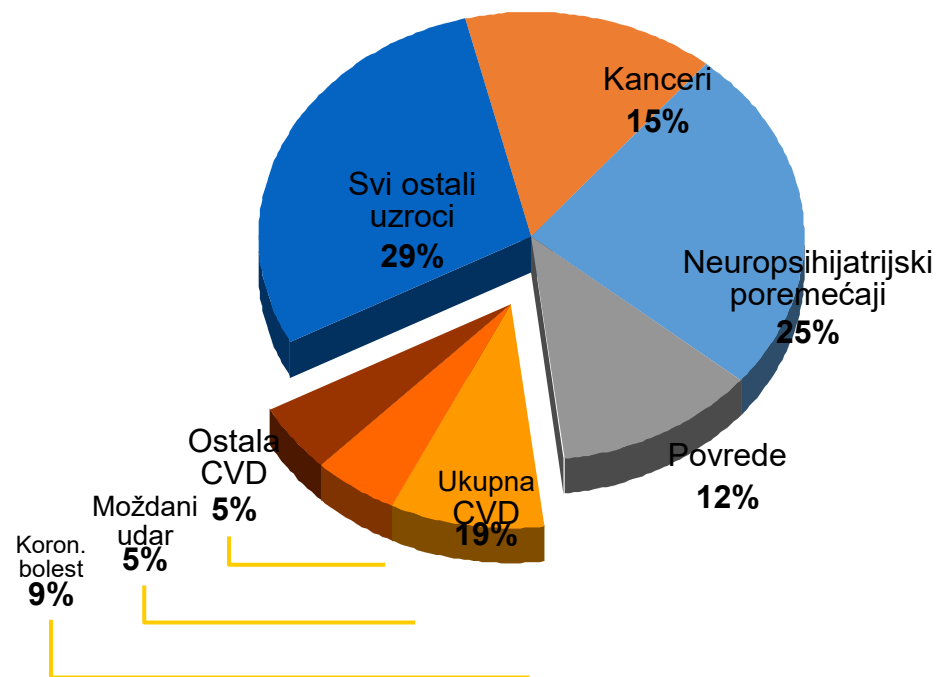
.Age-adjusted trends in the prevalence of serum TC $\geq 6,2\text{mmol/L}$ (240 mg/dL)



.Age-standardized global mortality rates attributable to high LDL-C per 100 000, both sexes, 2020



Kardiovaskularna bolest je vodeći uzrok invaliditeta u Evropi



Procena izgubljenih godina života prilagodjenih invaliditetu (DALY) za vodeće uzroke tereta bolesti u Evropi, 1990.

1. Adapted from WHO. *Preventing Chronic Diseases – A Vital Investment* 2005.
2. Adapted from WHO. *The Atlas of Heart Disease and Stroke* 2004.

Risk Factors for Future Cardiovascular Events: *WHS*

Ridker PM et al. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.

Lipoprotein(a)

Homocysteine

IL-6

TC

LDL-C

sICAM-1

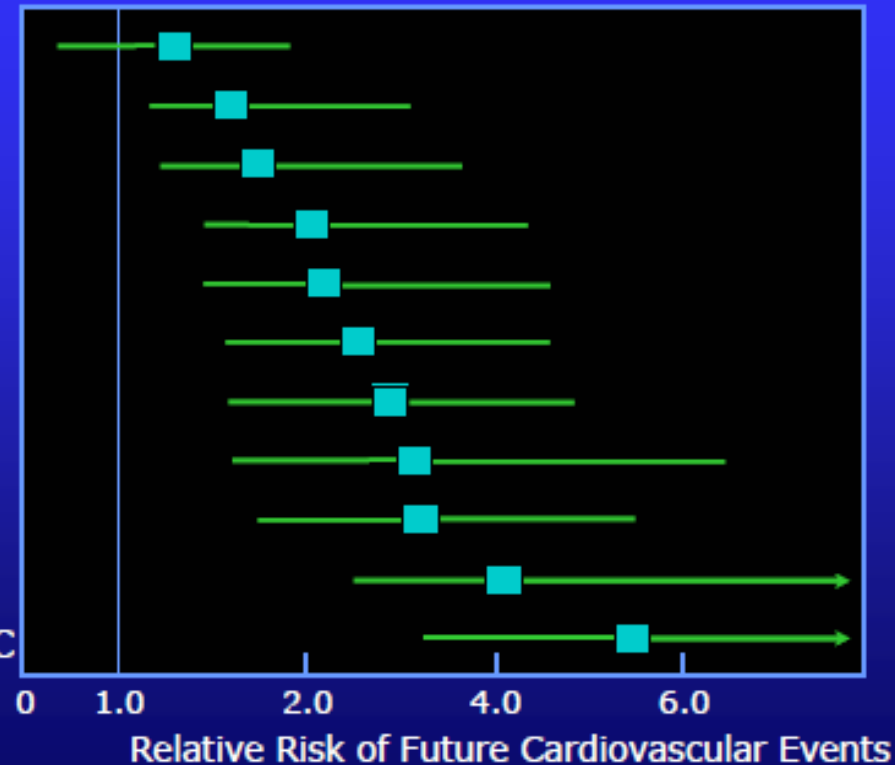
SAA

Apo B

TC:HDL-C

hs-CRP

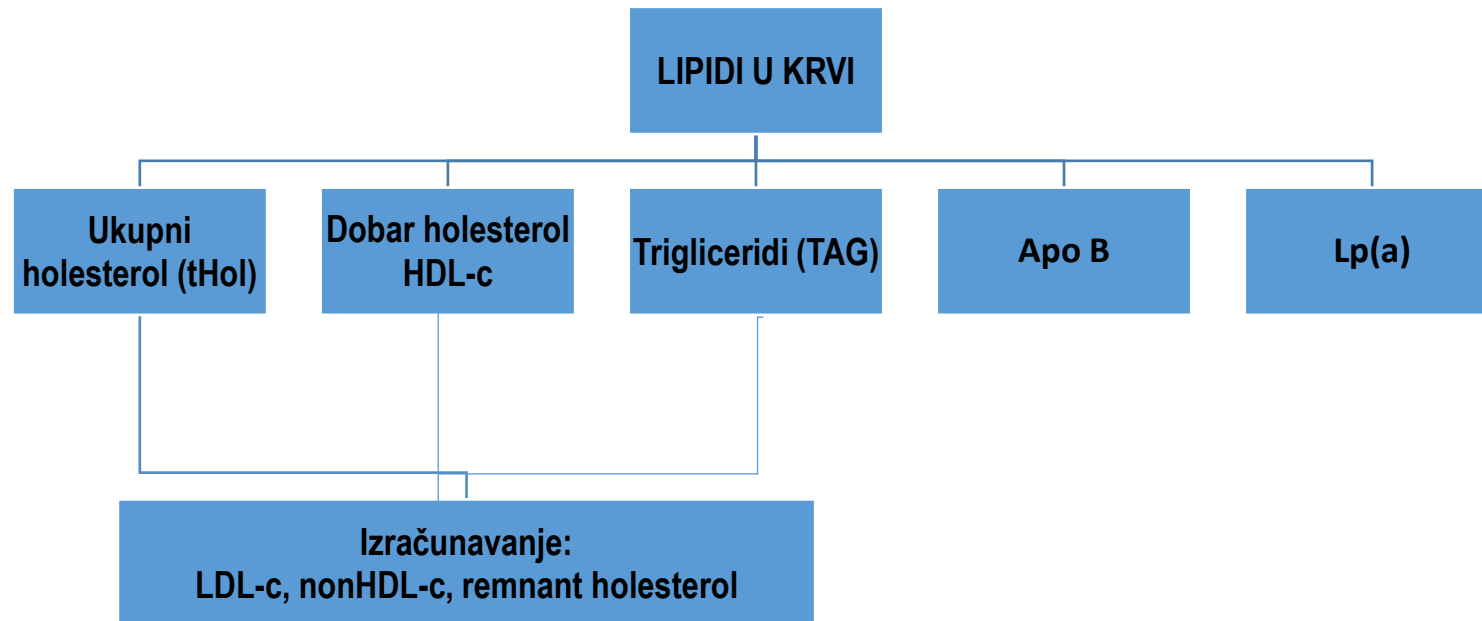
hs-CRP + TC:HDL-C



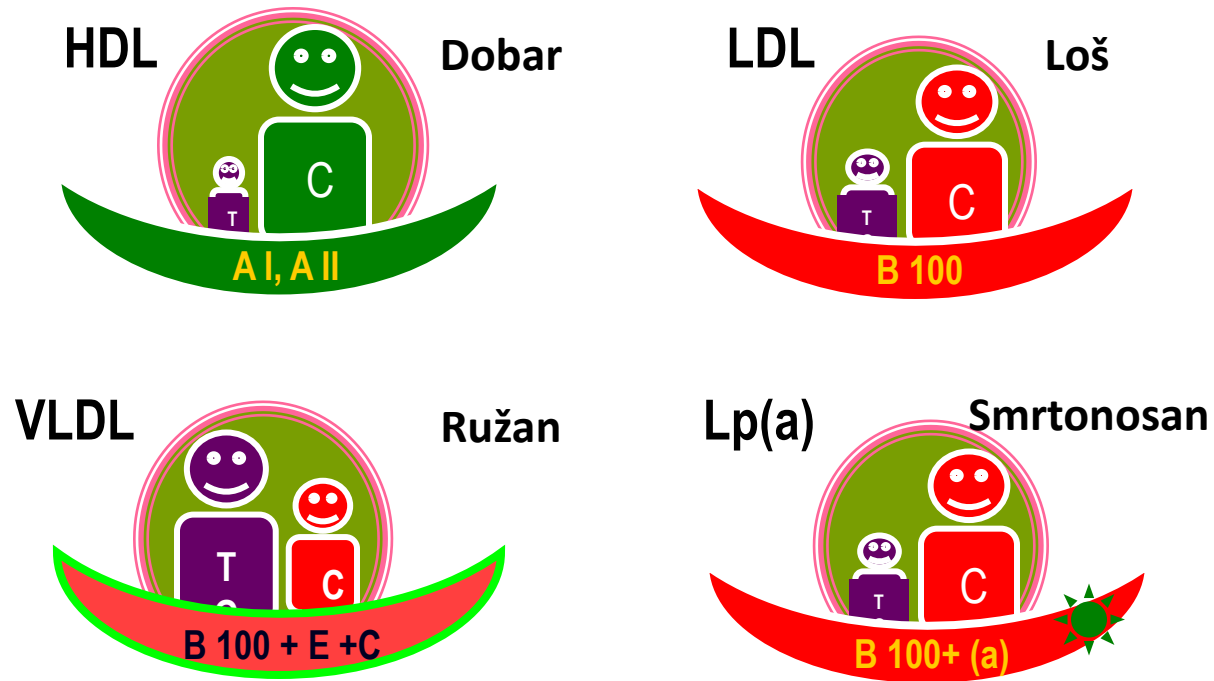
Agenda

- Definicija i epidemiologija hiperlipidemija
- **Poremećaji lipida u ordinaciji: dijagnoza**
- Poremećaji lipida u ordinaciji: terapijski algoritam
- Atorvastatin u fokusu: efikasnost, bezbednost i primena u specifičnim kliničkim situacijama

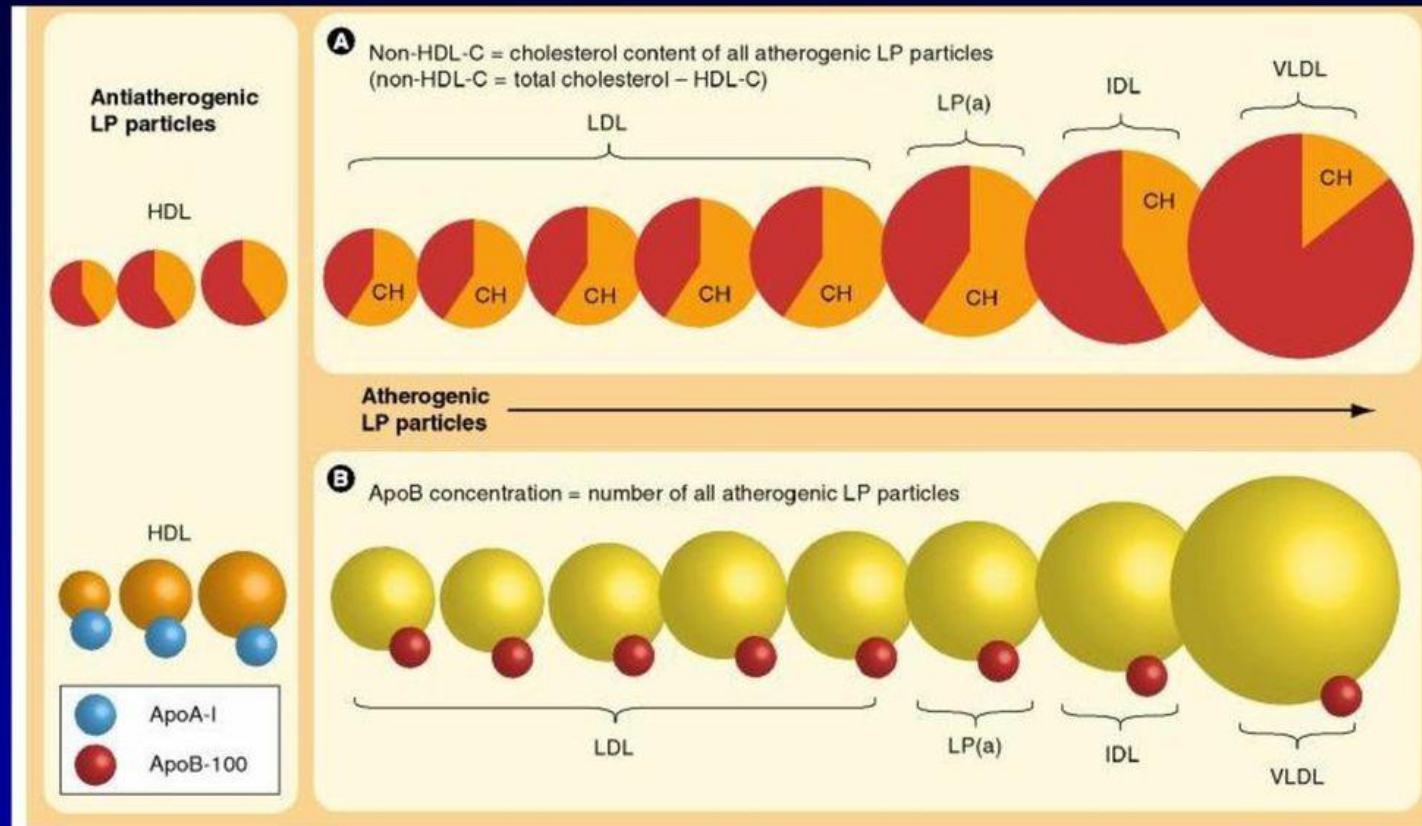
Osnovne vrste lipida u plazmi



„Dobar, loš, ružan i smrtonosan“



Particle number = apo B = non HDLC



Lipidogram: uzimanje uzorka krvi

- Analize se uzimaju u stanju naštinu (samo voda I lekovi) tokom najmanje 9h, idealno 12h, ali ne više od 15h
- Položaj pacijenta je sedeći ili supin
- Poveska za venepunkciju ne sme da bude stegnuta ni pejako ni predugo
- Izbegavati dijagnostičko određivanje lipida u sledećim kliničkim situacijama:
 - Akutne bolesti ili nedavna akutna stanja (infarkt miokarda, teške infekcije itd.)
 - Bolesti čiji tretman nije još uvek optimizovan (hipotireoidizam, diabetes mellitus)
 - Lekovi (oralni kontraceptivi, kortikosteroidi)
 - Trudnoća ili sredina menstruacionog ciklusa

1. Solnica B et al. 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Archives of Medical Science*. 2020;16(2):237-252.
2. Australian Pathology Lipid Interest Group,. *Clin Biochem Rev*. 2007;28(2):32-45.
3. Martin SS, et al. e JAMA. 310: 2061-8.

LIPIDOGRAM

- U serumu se direktno određuju:

- Ukupni holesterol (tHol)
- HDL-holesterol (HDL)
- Trigliceridi (TG)

- “frižiderski test” (ako su povišeni TG)
- ApoB i Lp(a)

- Intra-individualne varijacije i potreba da se lipidi pre dijagnoze odrede u više navrata:

- Ukupni holesterol -6%
- HDL-C - 7%
- LDL-C - 8%
- Trigliceridi - 21%



LIPIDOGRAM

Izračunavaju se:

- LDL-holesterol (LDL)
- Non-HDL holesterol
- Remnant holesterol
- Aterogeni indeksi

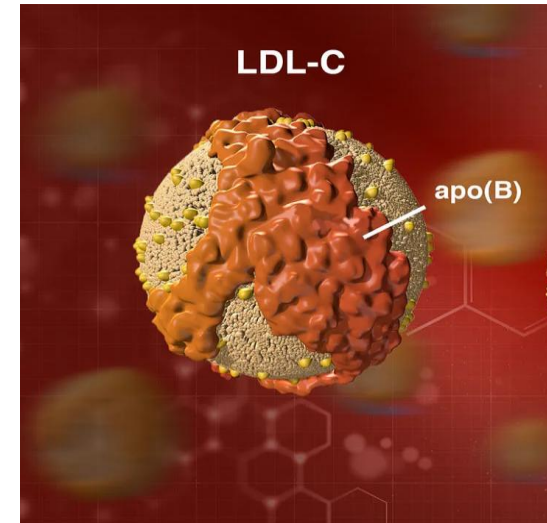
LIPIDOGRAM

- Proaterogeni efekat, primarni terapijski cilj
- LDL-C se ne meri direktno, već se izračunava prema Friedewald-ovoj formuli:

$$\text{LDL} = \text{tHol} - \text{HDL} - (\text{TG}/2,2)$$

NAPOMENA:

- Ako su $\text{TG} > 4,5 \text{ mmol/l}$ formula se ne upotrebljava
- Friedewald formula ima tendenciju da prikazuje LDL-C nižim nego što uistinu jeste kada vrednosti LDL-C su niske ($< 1.8 \text{ mmol/l}$) i kada vrednosti TG rastu ($> 1.7 \text{ mmol/l}$).

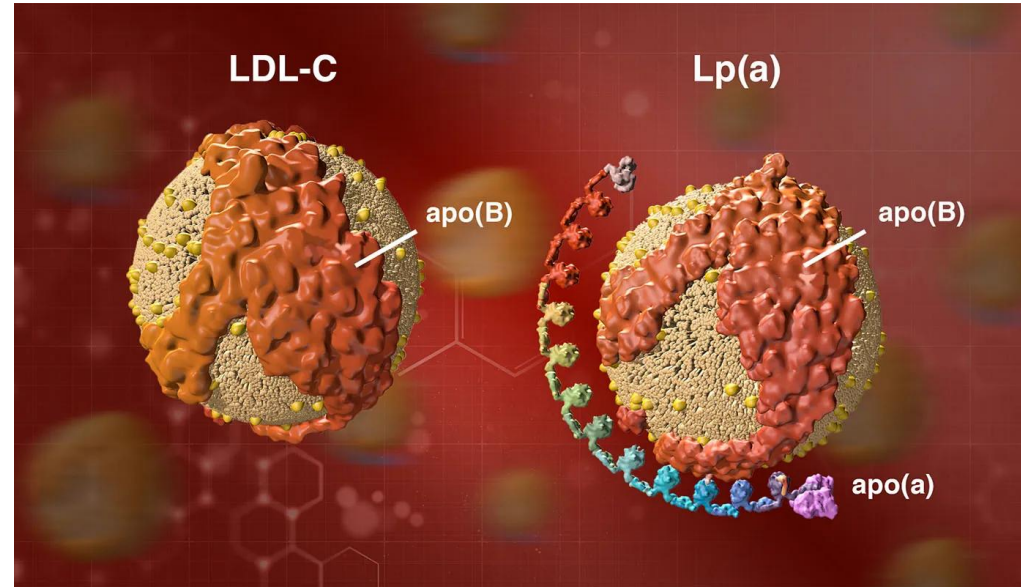


Non-HDL holesterol

- Izračunavanje non-HDL Holesterola
 - $\text{Non-HDL-C} = \text{Ukupni holesterol} - \text{HDL-c}$
- Ciljna vrednost non-HDL holesterola
 - Ciljna vrednost LDL-C + 0,8mmol/l
- Značaj non-HDL holesterola
 - Objedinjuje sve poznate i potencijalne aterogene lipidne partikule (linearno proporcionalan ApoB)
 - Jači prediktor kardiovaskularne smrti, posebno kod žena

Lp(a)

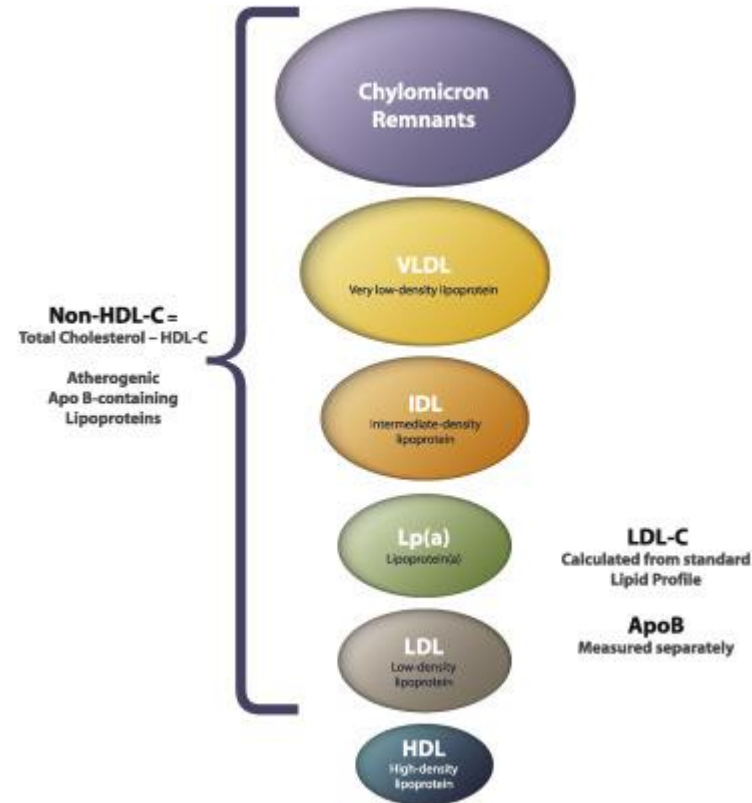
- Lp(a) je plazma protein koji se sastoji od LDL partikule kod koje je za apoB kovalentno vezan apo(a).
- Apo(a) pokazuje strukturnu homologiju sa plazminogenom.



- Lp(a) zato može da deluje dvostruko aterogeno: odlaganje holesterola u intimu i protrombogeni potencijal.
- Genetski predodređena koncentracija Lp(a) je kontinualno i linearno povezana sa rizikom od KVB nezavisno od načina života ili koncentracije lipida.

Apoprotein B

- Aterogene lipidne partikule su LDL, Lp(a), IDL i VLDL
- Svaka aterogena lipidna partikula sadrži 1 molekul ApoB
- Koncentracija ApoB pokazuje ukupan broj aterogenih čestica u cirkulaciji i aterogeni potencijal lipidnog profila

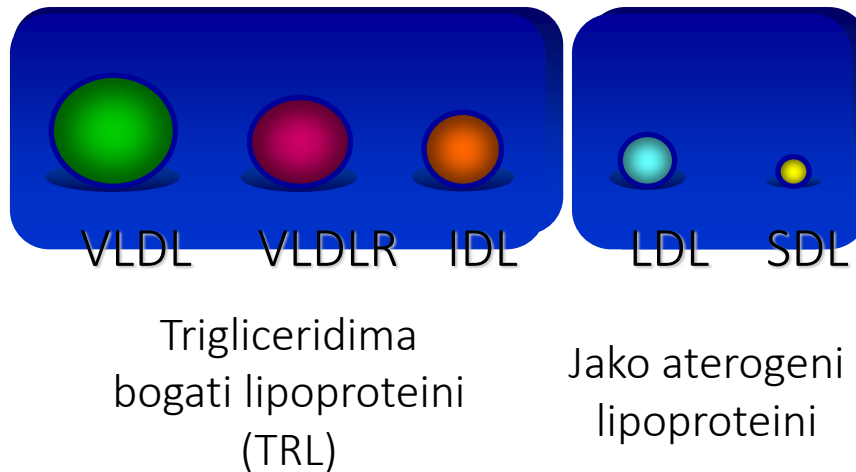


Remnant-cholesterol

- Remnant-C je holesterol koji se nalazi u trigliceridima bogatim lipoproteinima.
- Čelije brzo razgrade TG, ali zaostaje holesterol iz TRL koga ima više nego u LDL!
- Remnant-cholesterol je povezan sa kardiovaskularnim događajima i mortalitetom.

$$\text{Remnant-cholesterol} = \text{Ukupni-C} - \text{LDL-C} - \text{HDL-C}$$

Non-HDL-cholesterol



Ciljna vrednost za
Remnant-cholesterol:

Ciljna vrednost
 $\leq 0,78\text{mM}$

ANAMNEZA

- LIČNA ANAMNEZA:
 - ranija detekcija HLP
 - prisustvo pankreatitisa, eruptivnih ksantoma
 - prisustvo drugih aterogenih faktora rizika
 - prisustvo poremećaja koji dovode do sekundarnih HLP
 - Prisustvo drugih faktora rizika (posebno u trudnoći: HTA, GDM, prevremeni porođaj, abrupcija placente itd.)
- PORODIČNA ANAMNEZA:
 - rasprostranjenost HLP u porodici
 - prisustvo aterosklerotskih komplikacija, posebno prematura (<55god) koronarna bolest

POSEBNI ASPEKTI KLINIČKOG PREGLEDA

- Metabolički sindrom:
 - Antropometrija
 - BMI (do 25 kg/m²)
 - obim struka (muškarci <94cm, žene < 80cm)
 - Acanthosis nigricans
 - Hepatomegalia (Steatosis hepatis)
- Arcus senilis
- Xanthelasmae, Xanthomae (koža i tetive)
- Eruptivni ksantomi

Promene na oku



Promene na koži



Dijagnoza familijarne hiperholesterolemije

Kriterijumi za dijagnozu FH		Poeni
Porodična anamneza- rođaci prvog stepena (roditelji, deca, braća, sestre) sa prisutnim:	a) poznatom ranom koronarnom ili vaskularnom bolesti (muškarci <55 godina, žene <60 godina) ili poznatim LDL-h iznad 95 %,	1
	b) ksantom tetive i/ili arcus cornelias ili deca <18 godina sa vrednošću LDL-C iznad 95%.	2
Lična anamneza:	a) rana KB (muškarci <55 godina, žene <60 godina),	2
	b) rana cerebralna i periferna vaskularna bolest (muškarci <55 godina, žene <60 godina).	1
Fizikalni pregled pacijenta:*	a) ksantom tetive,	6
	b) arcus cornealis kod pacijenta <45 godina.	4
Vrednost LDL-h (bez lečenja)	a) LDL-h ≥ 8.5 mmol/l (325mg/dl),	8
	b) LDL-h 6.5-8.4 mmol/l (251-325mg/dl),	5
	c) LDL-h 5.0-6.4 mmol/l (191-250mg/dl),	3
	d) LDL-h 4.0-4.9 mmol/l (155-190mg/dl).	1
DNK analiza	Prisutna funkcionalna mutacija na LDL receptoru, apolipoprotein B ili PCSK9 gen.	8
Dijagnoza (skor poena)	Sigurna FH	≥ 8
	Verovatna	6-7
	Moguća	3-5
Legenda		
KB- koronarna bolest		
FH - familijarna hiperholesterolemija		
LDL-h - lipoproteini male gustine		
PCSK9- proprotein konvertaze subtilisin keksin tip 9		
*Ukoliko su oba stanja prisutna, dodeliti ukupno 6 poena.		

ESC 2019.

Dijagnostički kriterijumi za familijarnu hiperholesterolemiju (FH), MEDPED program				
FH je dijagnostikovana ako ukupni holesterol premašuje ove granice.				
Starost pacijenta (godine)	Stepen srodstva			
	Rođak prvog stepena sa FH*	Rođak drugog stepena sa FH**	Rođak trećeg stepena sa FH***	Opšta populacija
<20	220 (5.7)	230 (5.9)	240 (6.2)	270 (7.0)
20-29	240 (6.2)	250 (6.5)	260 (6.7)	290 (7.5)
30-39	270 (7.0)	280 (7.2)	290 (7.5)	340 (8.8)
≥ 40	290 (7.5)	300 (7.8)	310 (8.0)	360 (9.3)
Granična vrednost ukupnog holesterola zavisi od potvrđenog slučaja FH u porodici.				
Ukoliko FH nije dijagnostikovana u porodici, granična vrednost je ista kao i za opštu populaciju.				

* roditelji, deca, braća, sestre

** dede, babe, unuci, tetke, stričevi, ujaci, nećaci, nerođena braća i sestre

***pradede, prababe, praunuci, ostali rođaci

Pacijent _____

Lekar _____

Datum _____

Pacijent _____ Datum _____

Lekar _____ 2019 ESC/EAS Vodič za lečenje dislipidemija: modifikacija lipida za lečenje kardiovaskularnog rizika

Preporučuje se screening hiperlipidemija

POČETAK I INTERVAL ODREĐIVANJA LIPIDA U SERUMU

- Početak: 20 god
- Interval
 - jednom u 5 godina
 - jednom u 2 godine muškarci iznad 35 god i žene iznad 45 god
 - oboleli od Diabetes mellitus-a na 3-6 meseci
 - osobe sa dijagnostikovanom hiperlipidemijom: na 2-4 meseca
 - Lp(a) odrediti jednom u životu

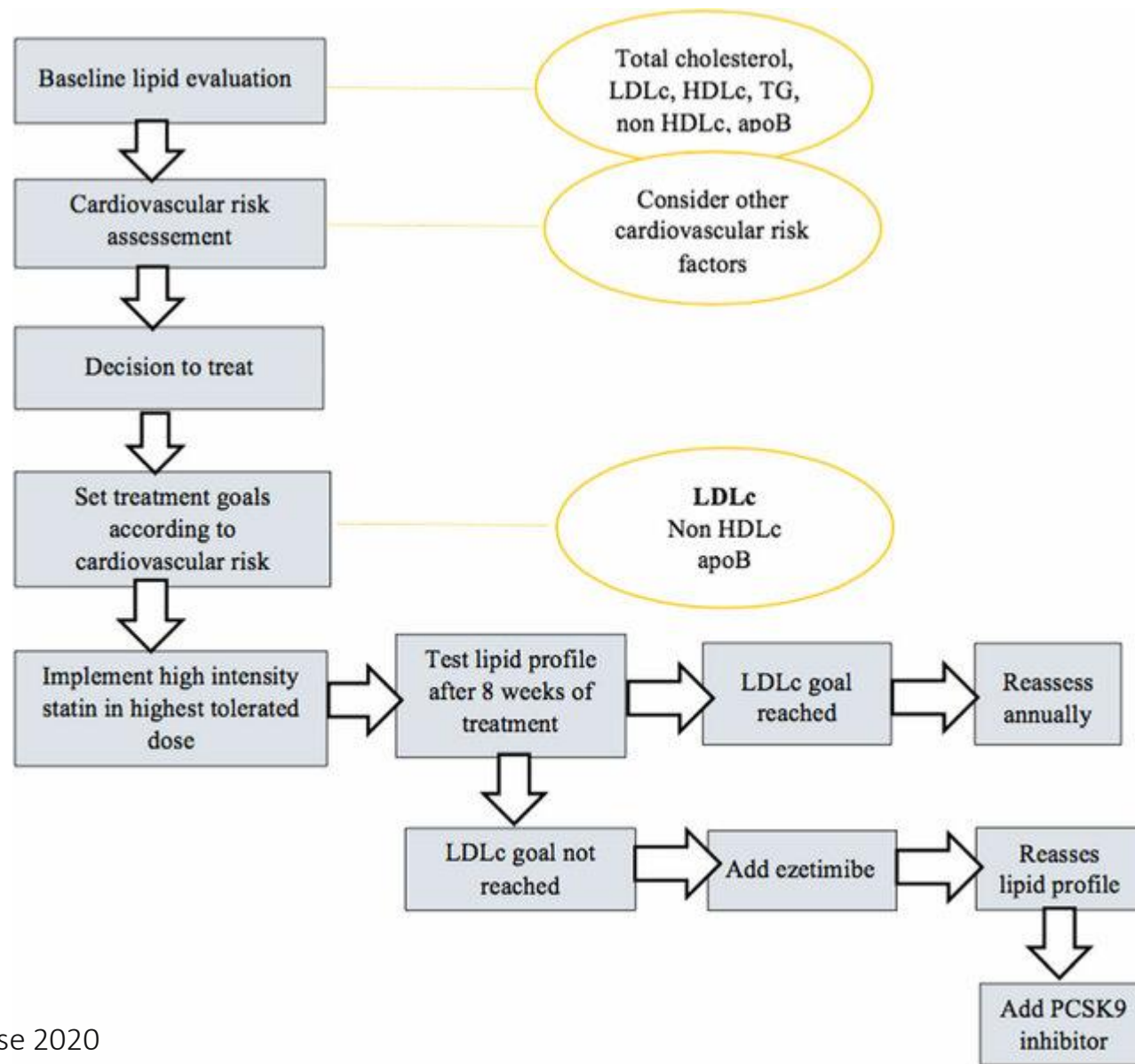
Minimum dopunske dijagnostike

- Tiroidni status: fT4 i TSH
- Nefrotski sindrom: Proteinurija
- Insuficijencija jetre: biohumoralni sindrom nekroze jetre
- Holestaza
- hsCRP

Agenda

- Definicija i epidemiologija hiperlipidemija
- Poremećaji lipida u ordinaciji: dijagnoza
- **Poremećaji lipida u ordinaciji: terapijski algoritam**
- Atorvastatin u fokusu: efikasnost, bezbednost i primena u specifičnim kliničkim situacijama

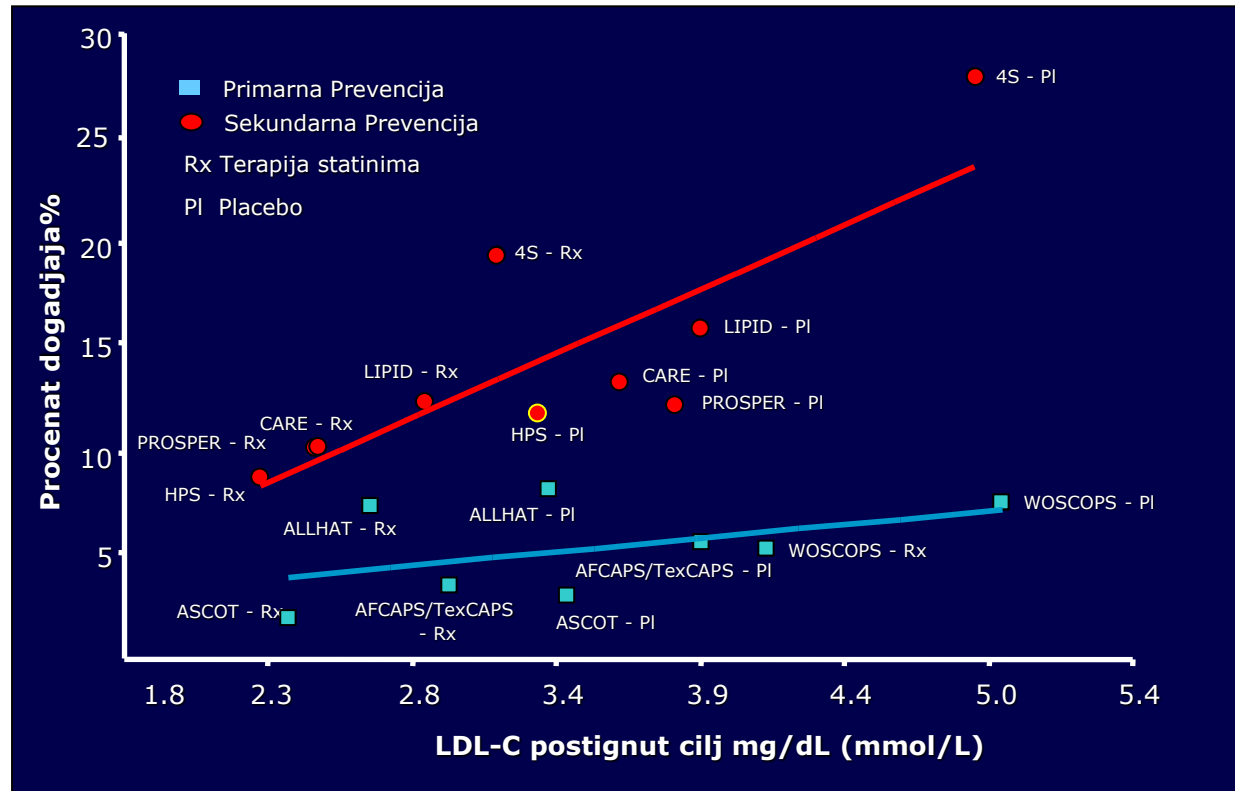
Preporučeni algoritam lečenja hiperlipidemija



TERAPIJSKI CILJEVI

- **Primarni terapijski cilj** u lečenju hiperlipidemija je dostizanje CILJNIH vrednosti LDL-holesterola
- **Sekundarni terapijski cilj** je lečenje „rezidualnog rizika“:
 - Koncentracija nonHDL-holesterola,
 - Koncentracija Remnant holesterola,
 - apoB ,
 - HDL-holesterol i
 - Trigliceridi.

Niže je bolje: Nivo LDL-holesterola i incidenca pojave KV događaja



References

1. Ballantyne CM. *Am J Cardiol* 1998;**82**:3Q-12Q.
2. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR *et al. Lancet* 2003;**361**:1149-1158.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;**360**:7-22.
4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002;**288**:2998-3007.
5. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB *et al. Lancet* 2002;**360**:1623-1630.



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) **00**, 1–111

doi:10.1093/eurheartj/ehab484

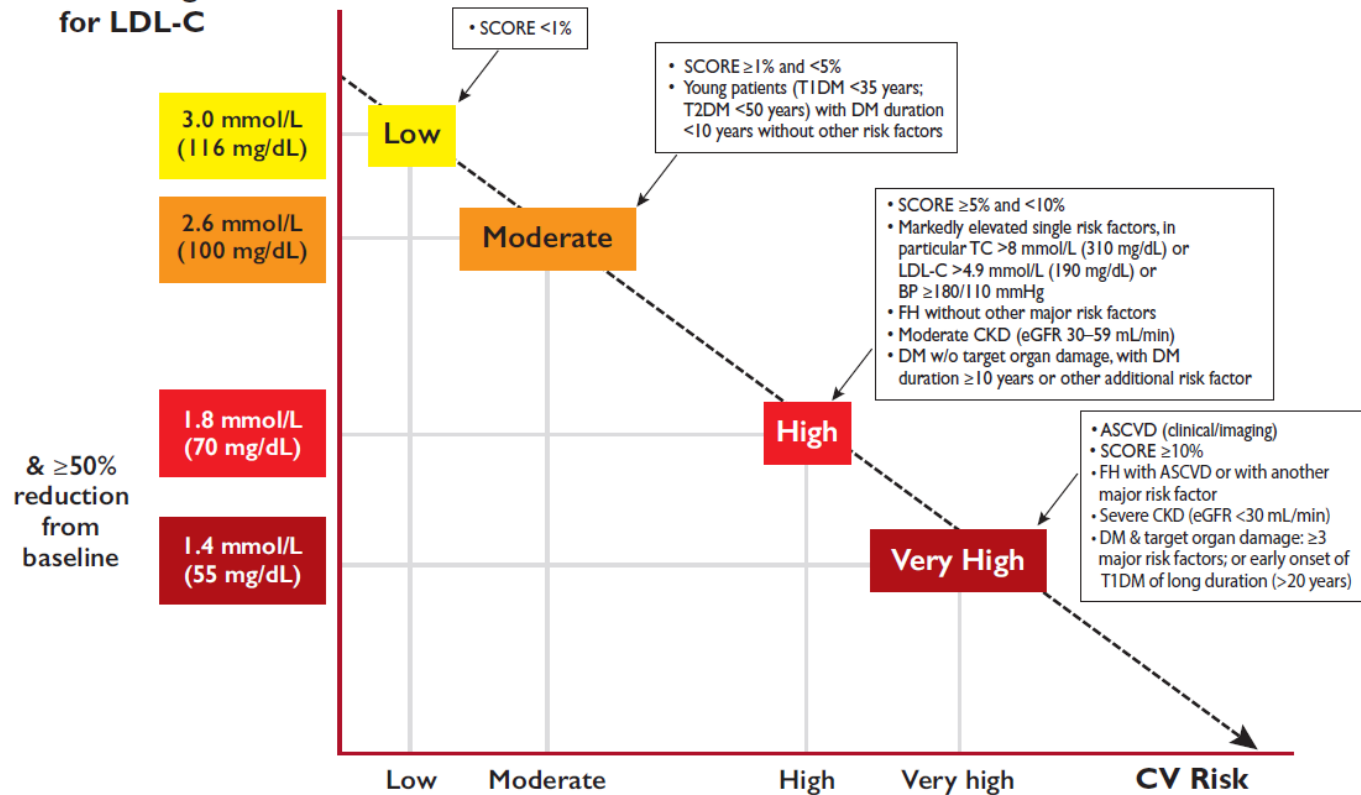
ESC GUIDELINES

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

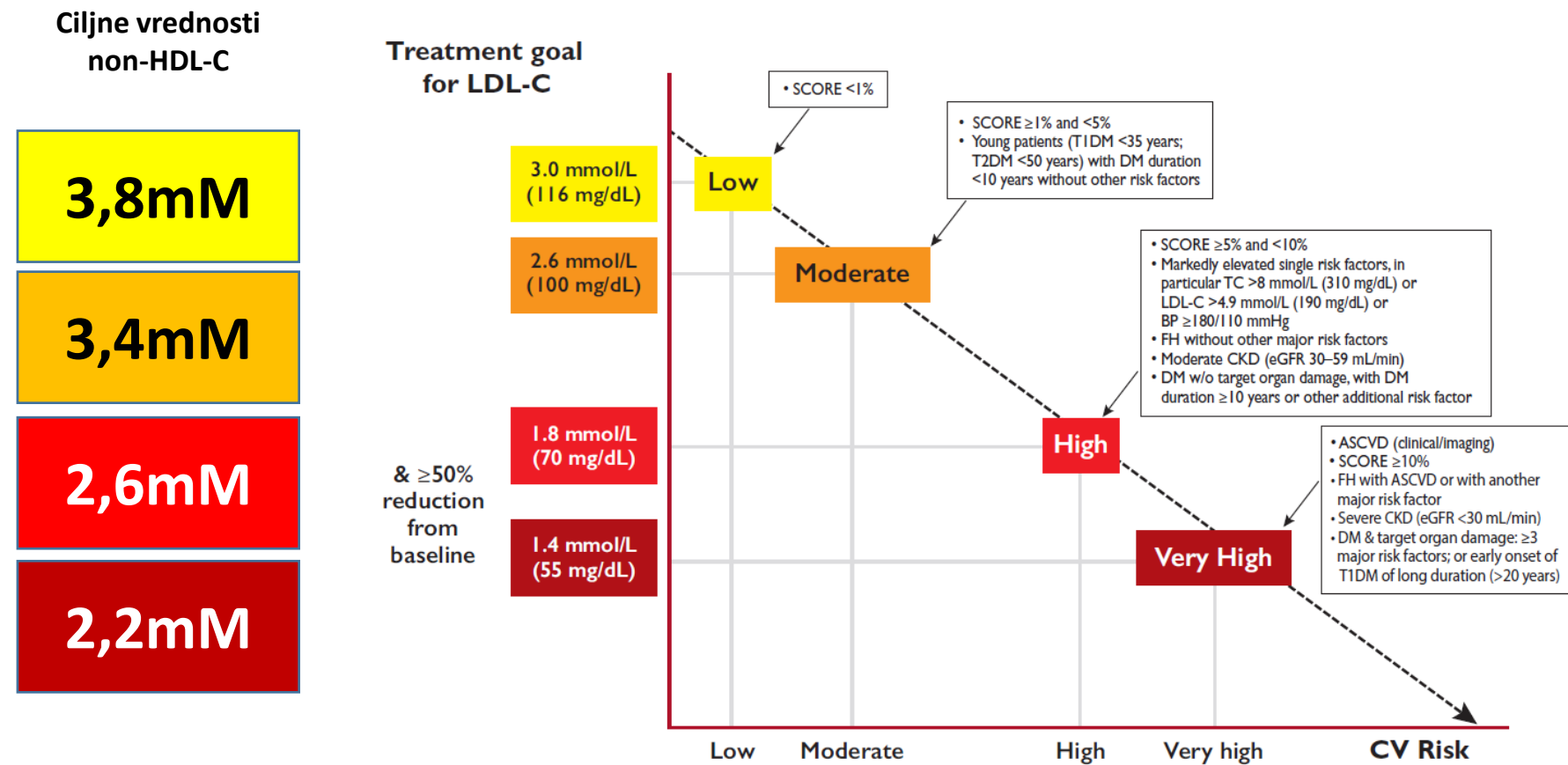
With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)

Treatment goal for LDL-C



Kada se koristi nonHDL-c?

- Umesto LDL-c koriste se non HDL-holesterol ili ApoB kao ciljni parametri lipidograma kod svih pacijenata kod kojih je koncentracija Triglicerida >1.5 mmol/L.

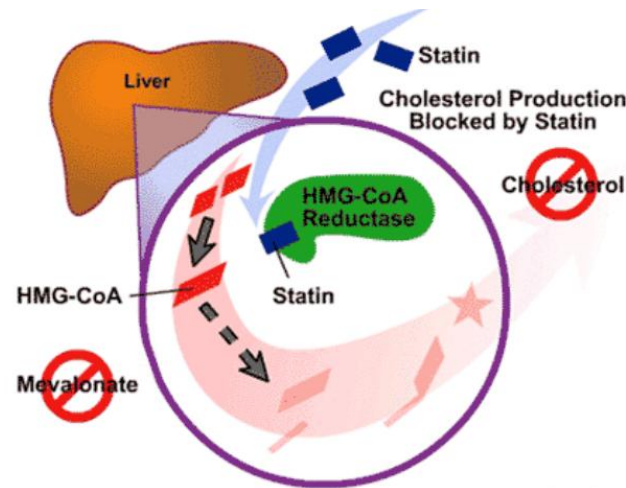


Statini: mehanizam dejstva i klinički efekti

Farmakoterapijska grupa: inhibitori HMG-CoA reduktaze

Mehanizam dejstva

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima kojim se ograničava brzina kojom se konvertuje 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, koji je prekursor holesterola.



Plejotropni efekti statina

Poboljšanje endotelne funkcije

- ↓ iNOS ekspresija
- ↓ ROS
- ↓ Tkivni monociti
- ↑ Hemooksigenaze
- ↑ Tkivni PA

Anti-inflamatorno

- ↓ Hemokini
- ↓ Adhezija molekula (CD11a, CD11b, CD18)
- ↓ Citokina ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$, IL6)
- ↓ CRP
- ↓ MMP aktivnost

Anti-oksidantno

- ↓ NADPH oksidaze
- ↓ Slobodni radikali
- ↓ aktivacija Hemooksigen.
- ↓ Produkcija ROS
- ↓ eNOS
- Peroksidacija lipida

Antitrombotično

- ↑ NO oslobađanje
- ↑ Fibrinoliza
- ↓ Agregacija trombocita
- ↓ Endotelin 1
- ↑ TPA
- ↑ ekspresija trombomodulina

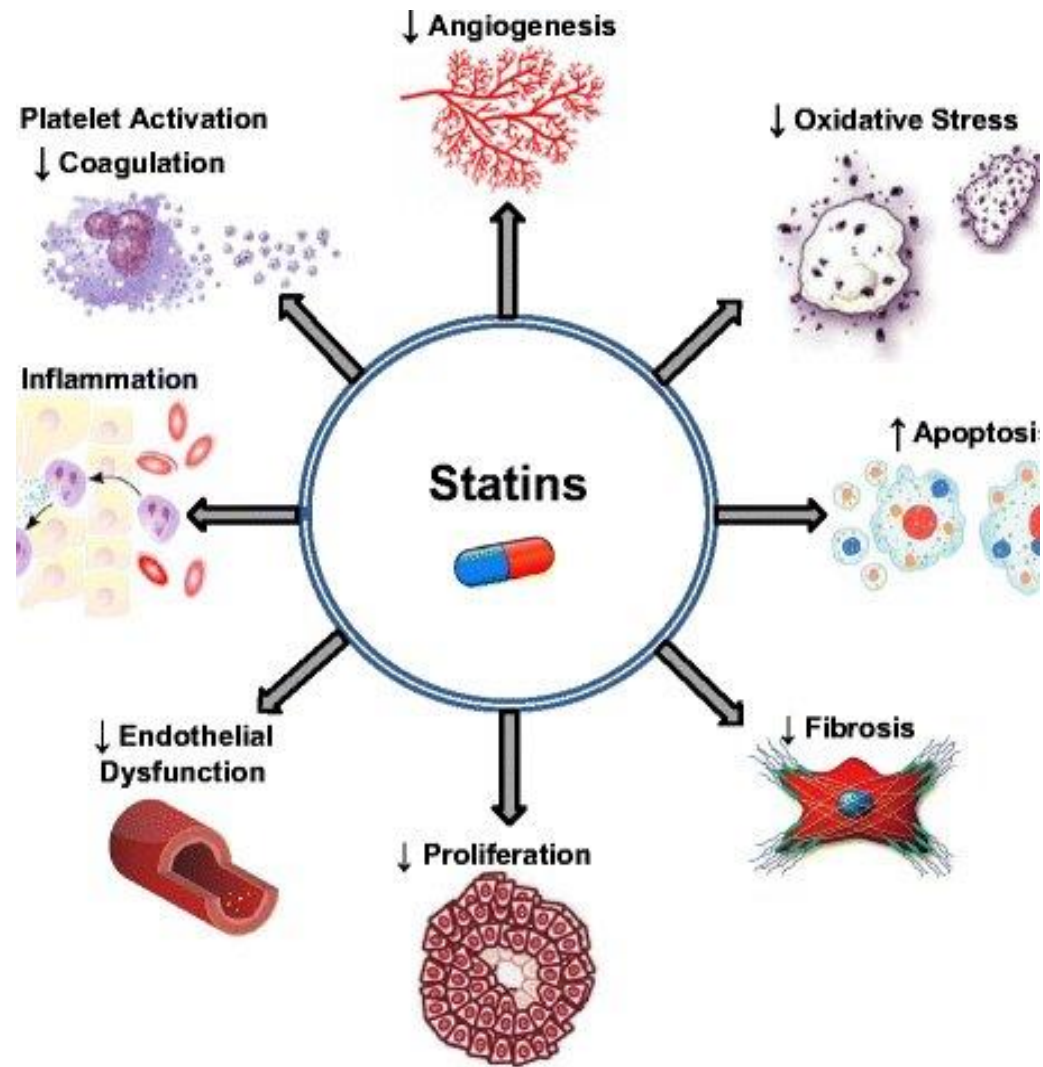
Anti-angiogeneza

- ↓ Trombocitni faktor rasta
- ↓ Fibroblastni faktor rasta
- ↓ Kolagen
- ↓ Hipertrofija glatkih mišićnih ćelija

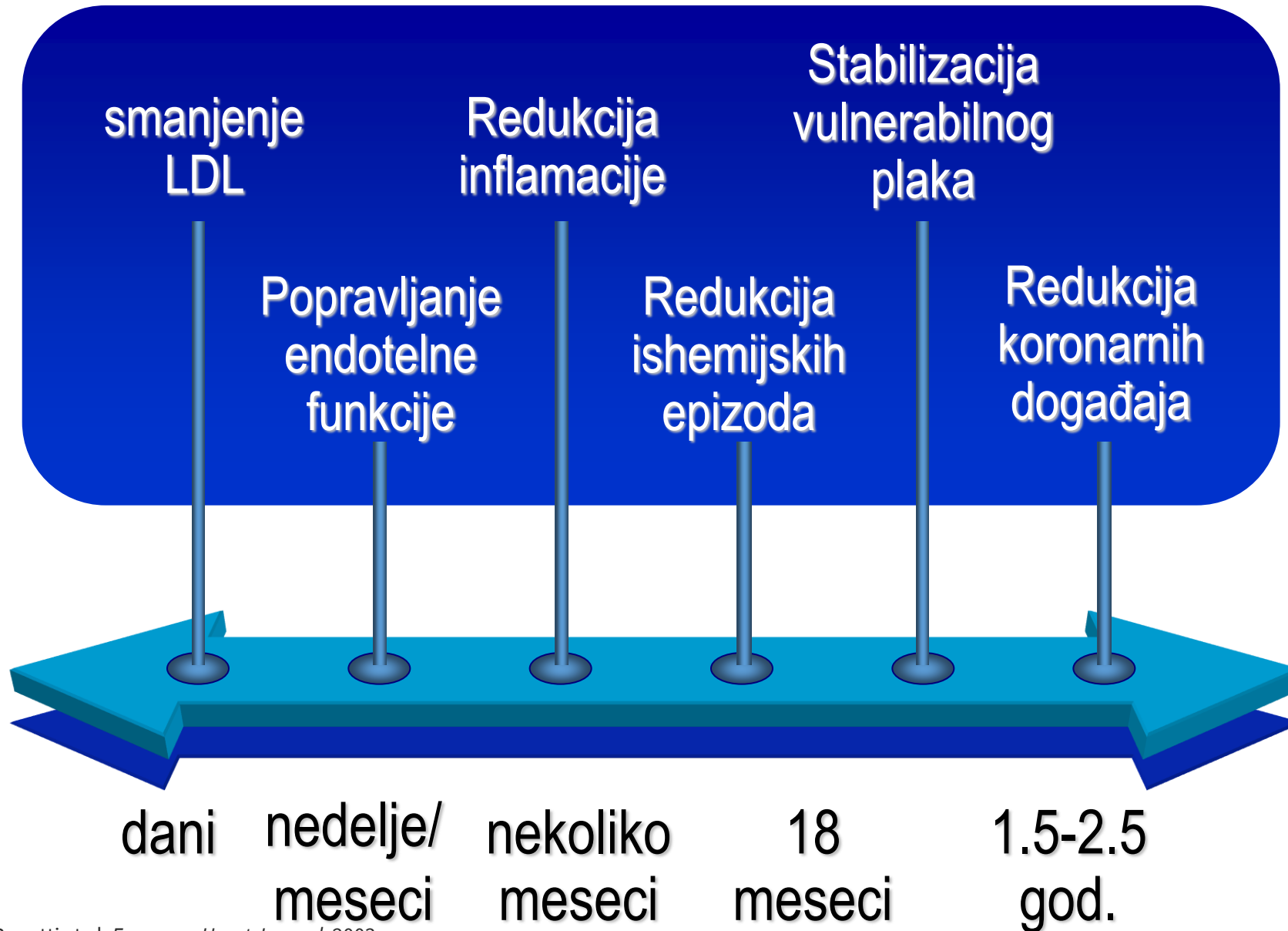
Imunomodulatorno

- ↓ MHC II
- ↓ aktiv T-ćelija
- ↓ Th1/Th2 ravnoteža
- ↓ TLR4
- ↓ Makrofaga i monocita

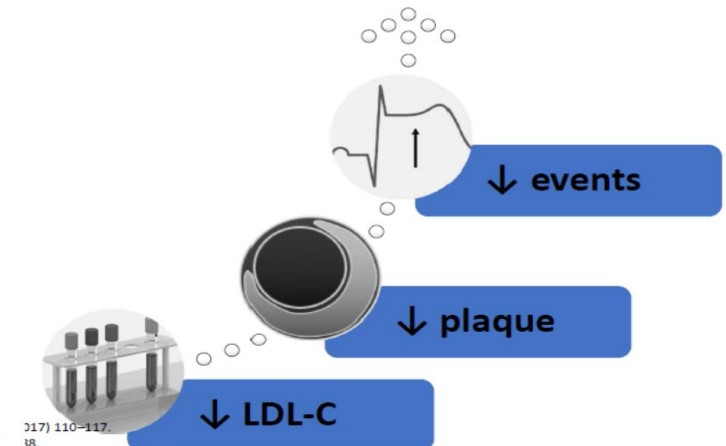
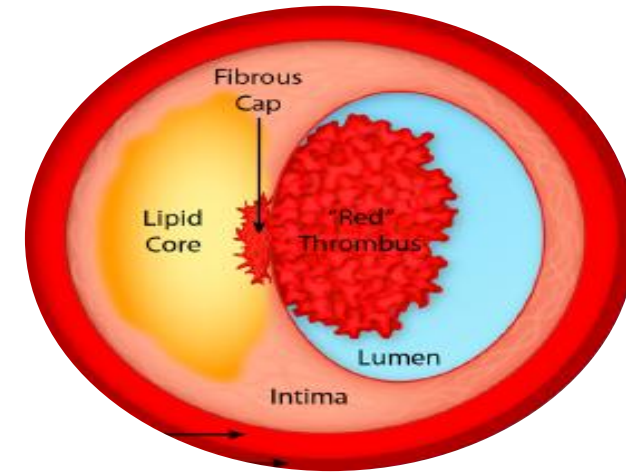
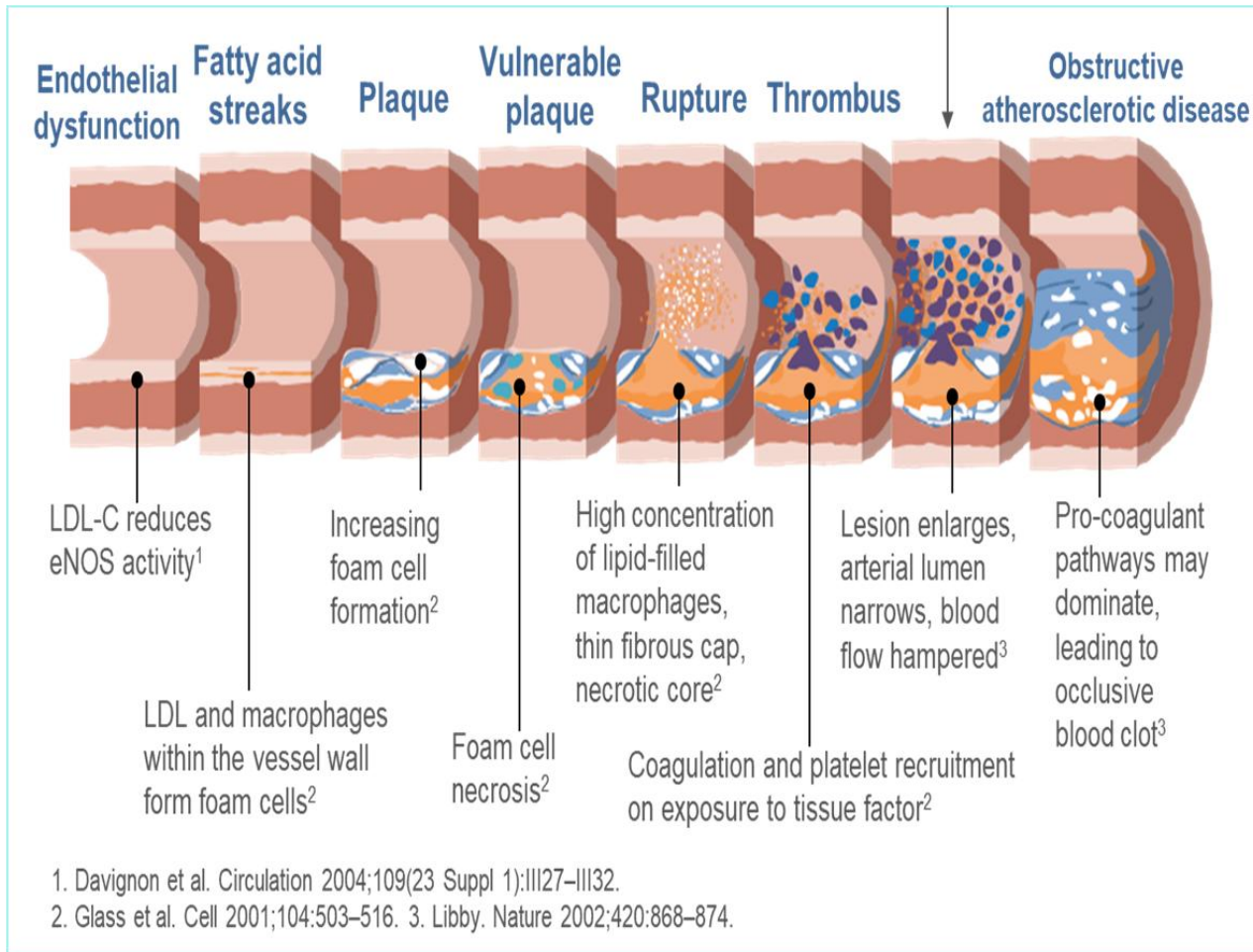
Sistemski plejotropni efekti statina



Kada se ispoljavanja efekata statina?



LDL-cholesterol je uključen u sve faze formiranja aterosklerotskog plaka

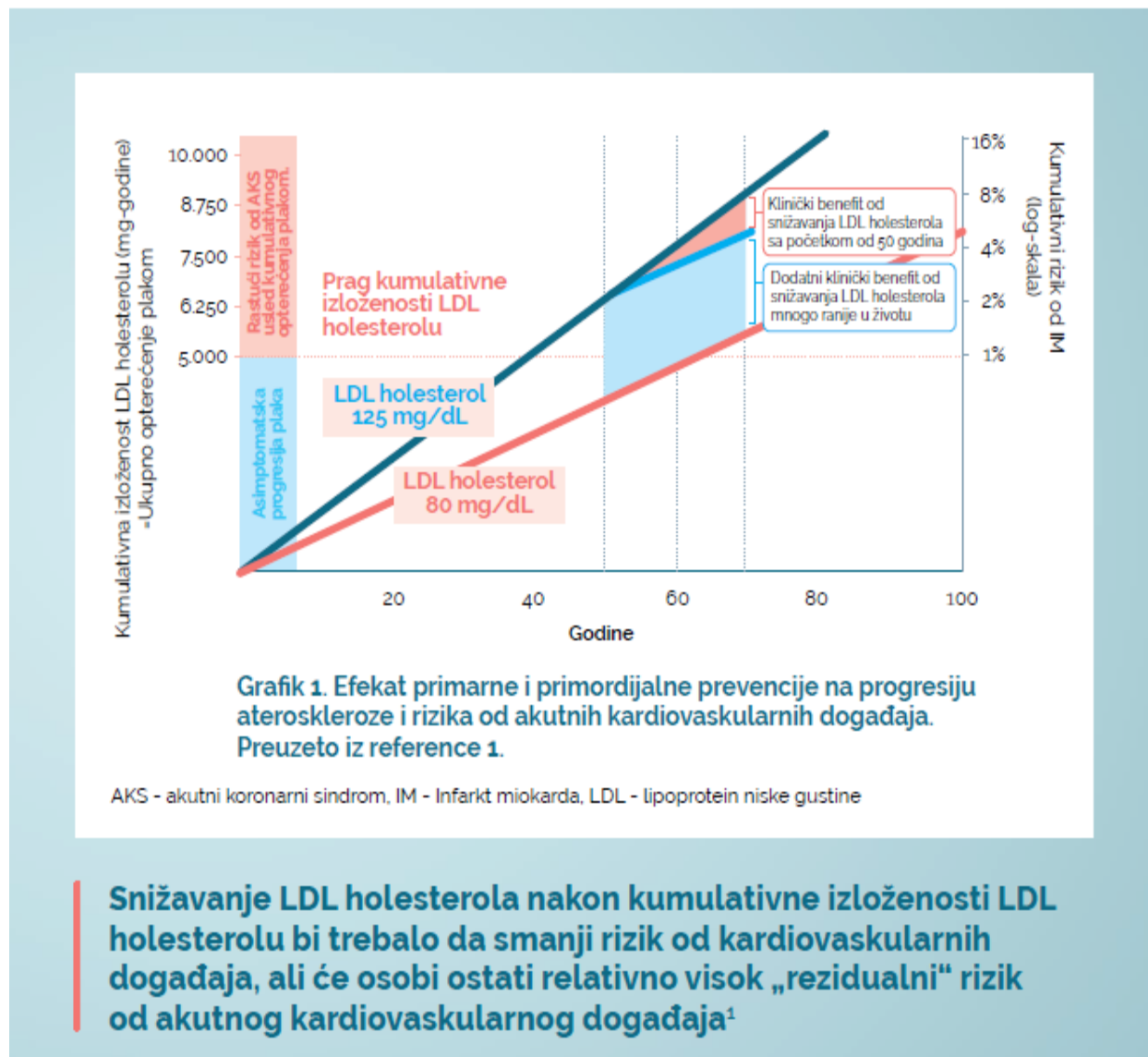


Održavanje optimalnog nivoa lipida tokom života je važna komponenta kardiovaskularnog zdravlja¹

Ukupno opterećenje aterosklerotskim plakom je približno proporcionalno kumulativnoj izloženosti LDL holesterolu i drugim lipoproteinima koji sadrže apolipoprotein B, a može se grubo predstaviti proizvodom starosti osobe sa koncentracijom LDL holesterola.*¹

Najefikasnija strategija za prevenciju kardiovaskularnih događaja usporavanjem brzine progresije aterosklerotskog plaka bi bila postizanje optimalnog nivoa lipida što je ranije moguće u životu i održavanje optimalnih nivoa lipida tokom života.¹

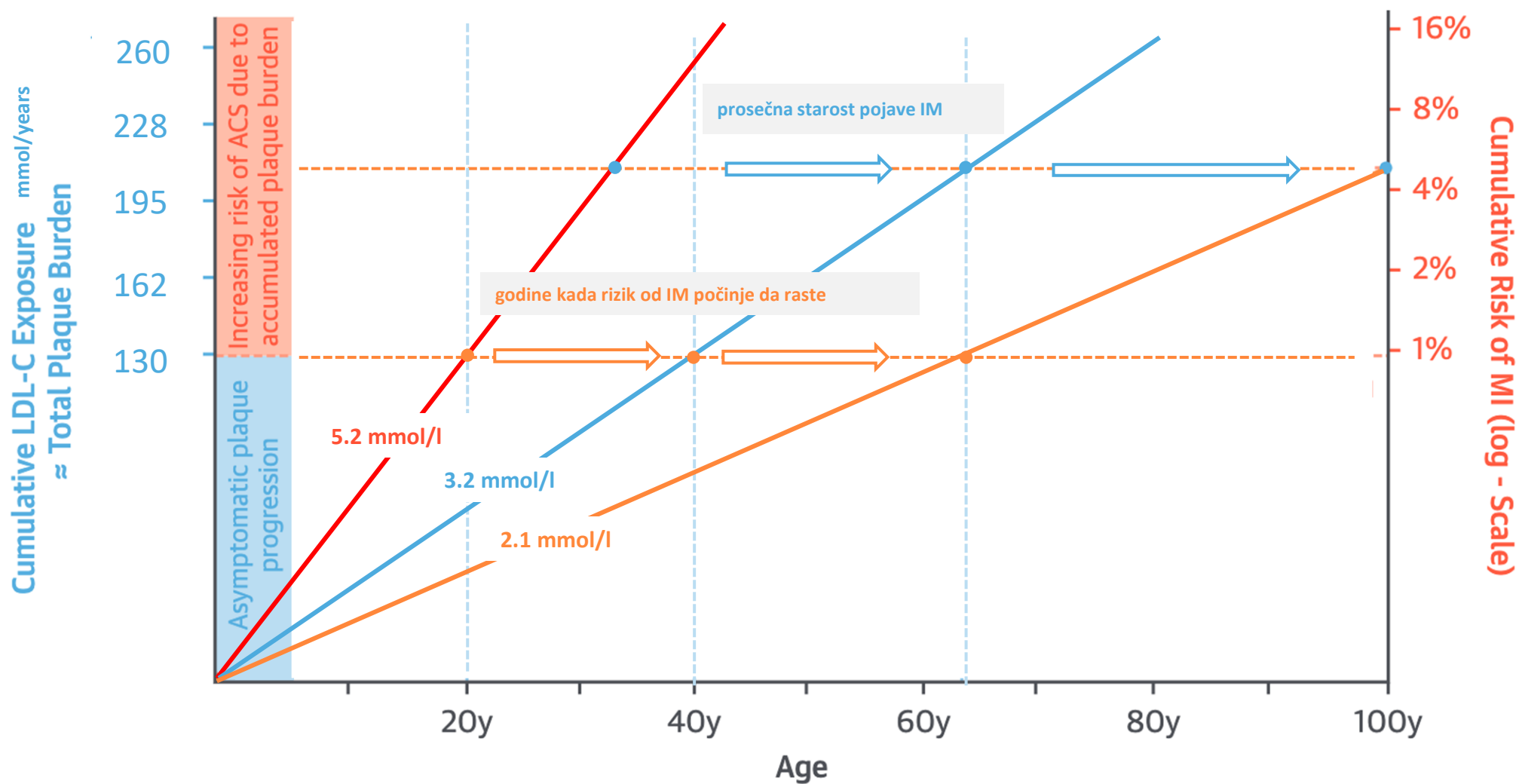
*Kumulativna izloženost LDL holesterolu se može izraziti kao mg-godine ili mmol-godine u zavisnosti od jedinica u kojima je izražena vrednost LDL holesterola.



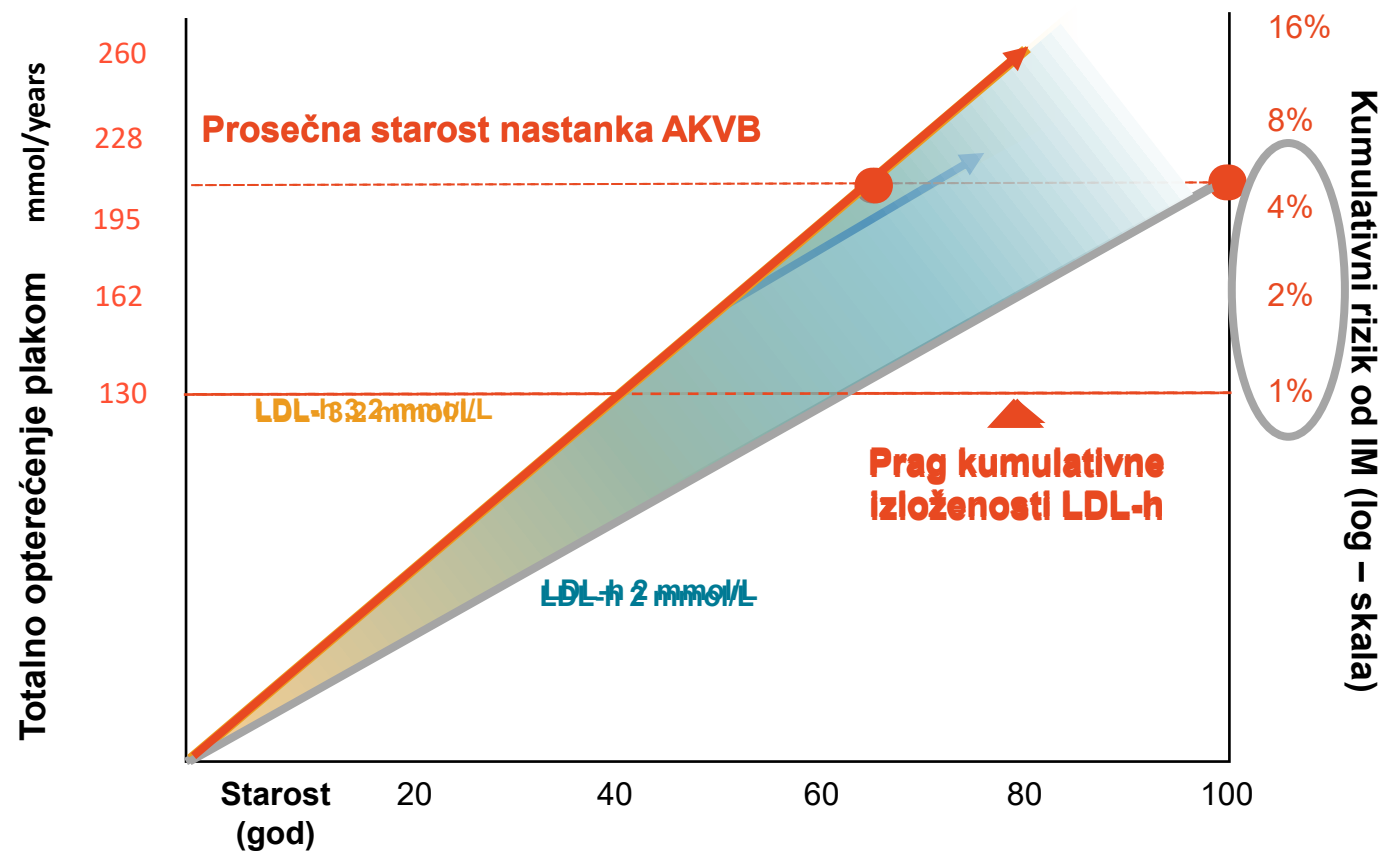
Reference:

1. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018 Sep 4;72(10):1141-1156

FIGURE 2 Cumulative Effect of LDL on Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease



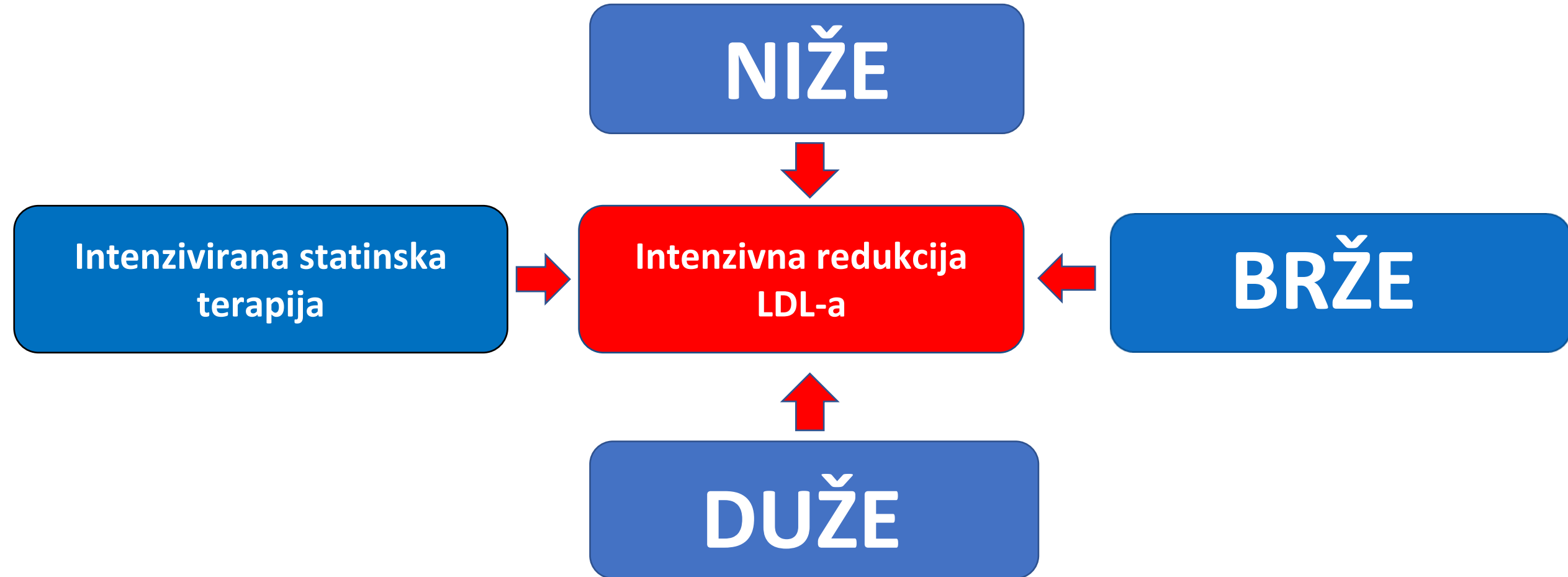
Koncentracija LDL-h i dužina izloženosti LDL-h utiču na povećan KV rizik



Snižavanje LDL-h
Raznolikost opterećenja
bilo kada se razloži
pozitivno utiče
na redukciju KV
rizika

Rizik od IM se UDVOSTRUČUJE
za svako povećanje opterećenja
plakom za 1,250 (mg-god)

Strategija lečenja dislipidemije



Vrednosti LDL-holesterola kod životinjskih vrsta



TABLE 1. Baseline Low Density Lipoprotein Cholesterol Levels

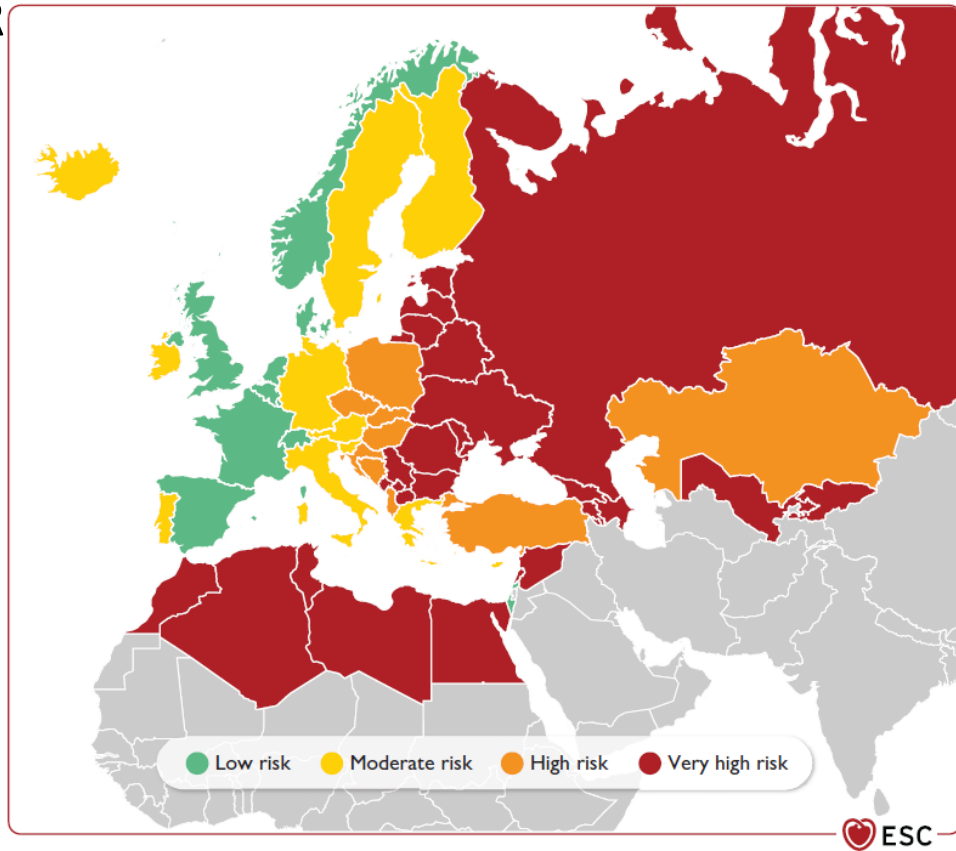
Species		Serum concentration (mg/dl)
Humans (4–20 yr)	1,9-2,3 mM	75–90
Mouse		20
Rat		24
Guinea pig		28
Rabbit		17
Dog		13
Sheep		24
Pig		52
Monkey		42
Baboon	1,1 mM	46





Individualizacija terapije:
koja je ciljna vrednost LDL-holesterola za
naše pacijente?

2021 ESC Guidelines on CVD prevention in clinical practice



European Heart Journal (2021) 42, 3227–3337
doi:10.1093/eurheartj/ehab484

ESC GUIDELINES

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)

Very-high-risk countries: Algeria, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Egypt, Georgia, Kyrgyzstan, Latvia, Lebanon, Libya, Lithuania, Montenegro, Morocco, Republic of Moldova, Romania, Russian Federation, Serbia, Syria, TFYR (Macedonia), Tunisia, Ukraine, and Uzbekistan.

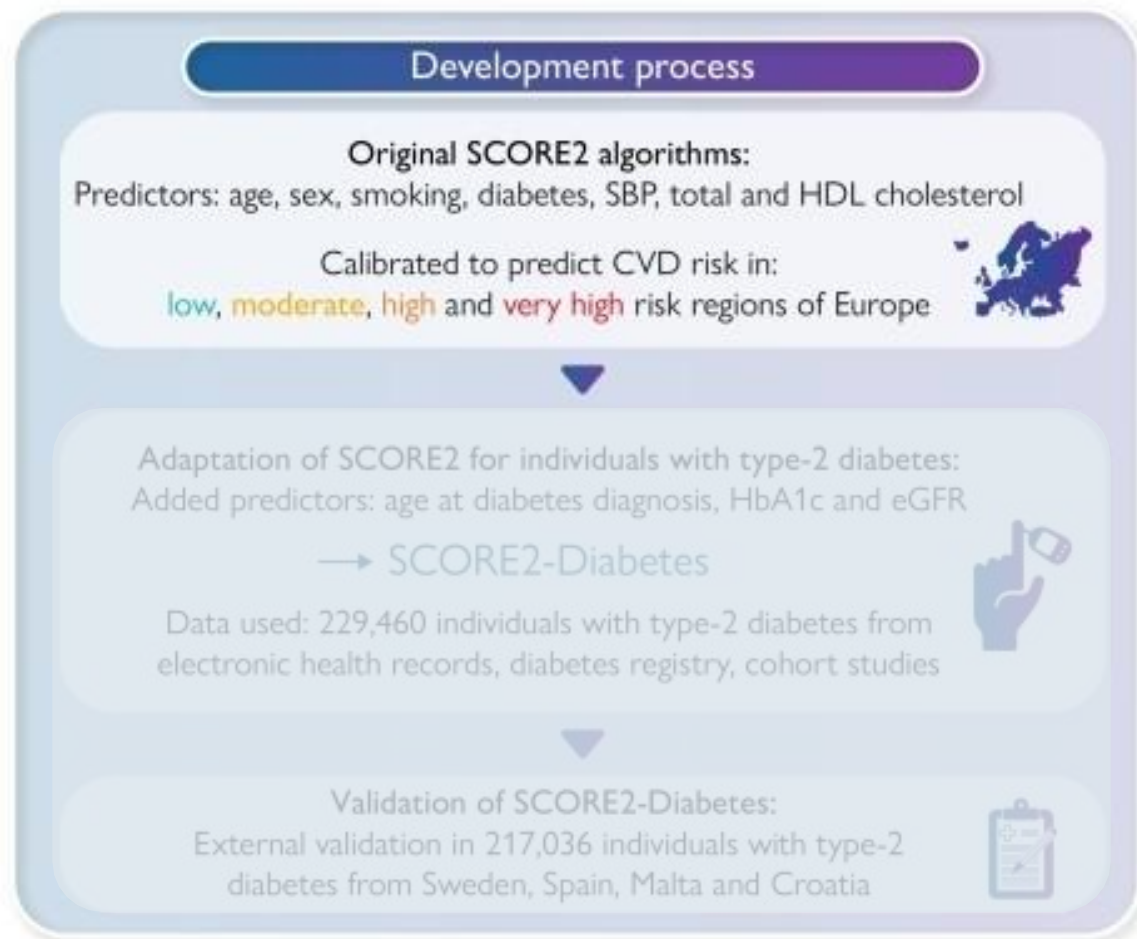


=

Razlozi

Arterijska hipertenzija
DM
HiperTG
Nizak HDL

SCORE2-Diabetes: a new risk prediction tool



SCORE2
10-year risk of (fatal and non-fatal) Cvevents

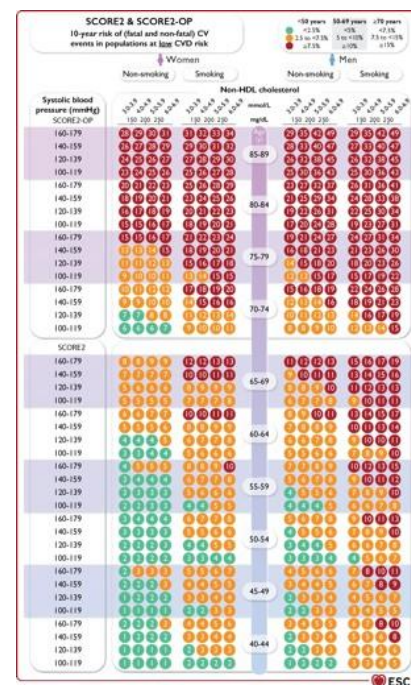
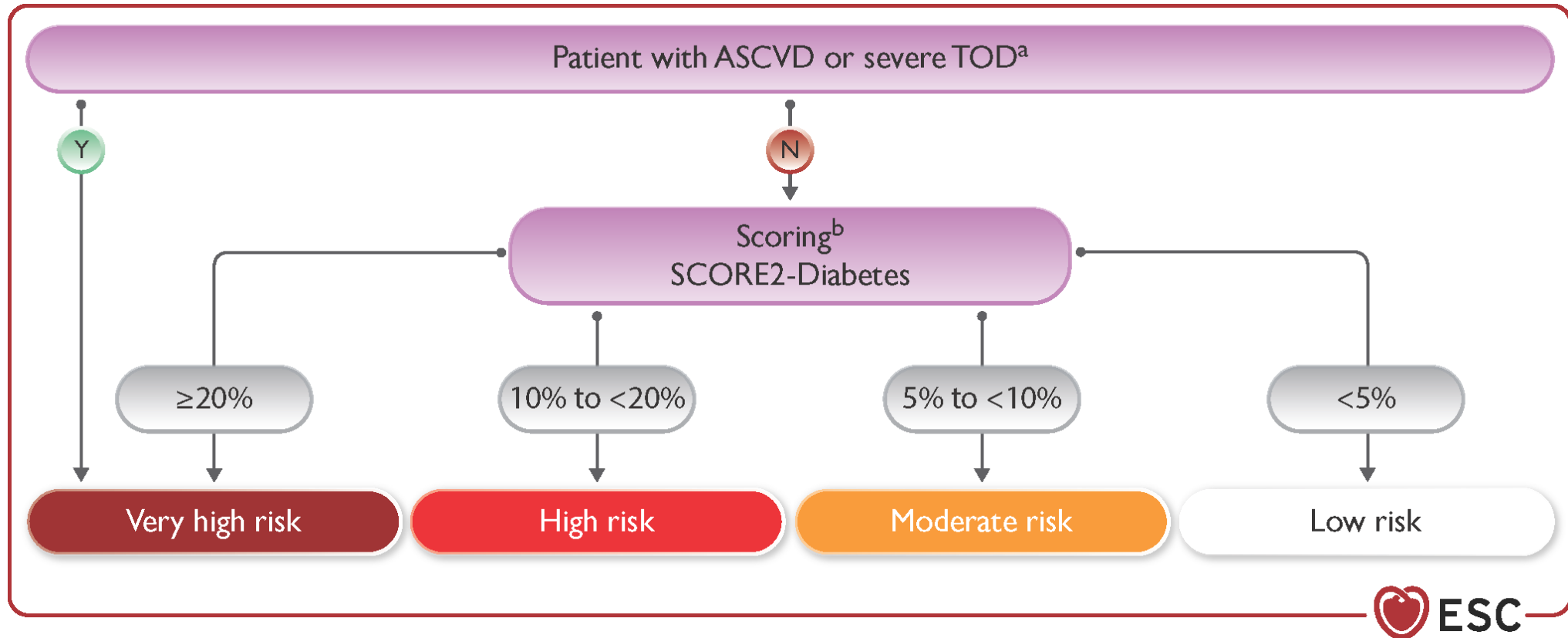
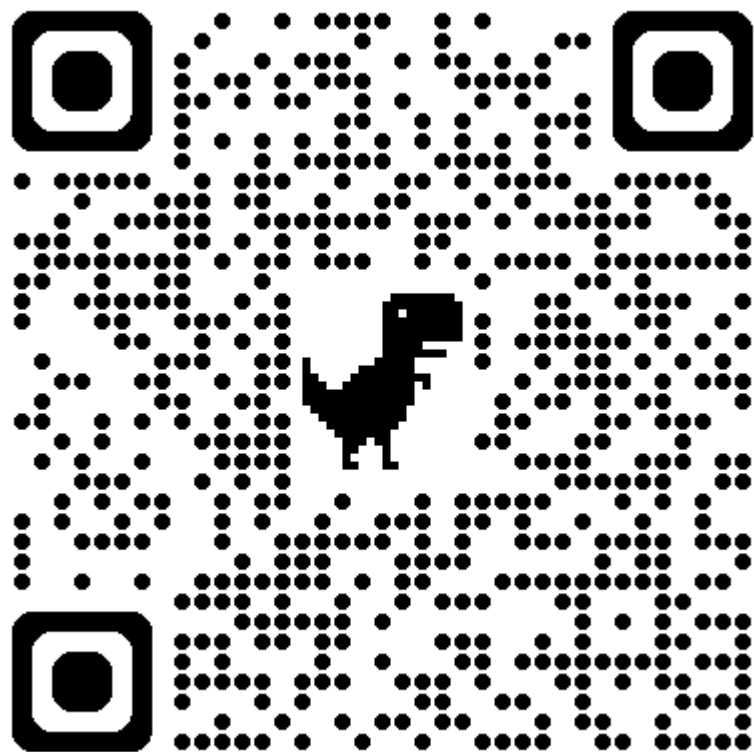


Figure 3

Cardiovascular risk categories in patients with type 2 diabetes





Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2)

Predicts 10-year CVD risk in patients without prior CVD or diabetes.

INSTRUCTIONS

Use in European patients aged 40-69 years without prior CVD or diabetes.

When to Use ▾

Why Use ▾

Sex

Male

Female

Age

years

Smoking

Other

Current

SBP

Norm: 100 - 120

mm Hg

Result:

Please fill out required fields.

Table S5 Points table for women with diabetes

Points table for women with diabetes and current age 40–69 years								Reported points by age column	
Risk predictor	Risk predictor category	Age 40–44	Age 45–49	Age 50–54	Age 55–59	Age 60–64	Age 65–69		
Age of diabetes diagnosis (years)	30–34	4	4	4	4	4	4	→	-1
	35–39	3	3	3	3	3	3		
	40–44	2	2	2	2	2	2		
	45–49	N/A	1	1	1	1	1		
	50–54	N/A	N/A	-1	-1	-1	-1		
	55–59	N/A	N/A	N/A	-2	-2	-2		
	60–64	N/A	N/A	N/A	N/A	-3	-3		
	65–69	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-4		
Smoking status	Non-smoker	-11	-6	0	5	11	16	→	11
	Current smoker	-1	3	8	12	16	21		
Systolic blood pressure (mmHg)	100–119	-1	-1	-1	-1	-1	-1	→	1
	120–139	1	1	1	1	1	1		
	140–159	3	3	3	2	2	2		
	≥160	5	5	4	4	3	3		
Total cholesterol (mmol/L)	3.0–3.9	-5	-4	-4	-3	-3	-2	→	1
	4.0–4.9	-3	-2	-2	-2	-2	-1		
	5.0–5.9	-1	-1	-1	-1	-1	0		
	6.0–6.9	1	1	1	1	1	0		
	≥7.0	3	3	3	2	2	1		
HDL cholesterol (mmol/L)	0.5–0.9	2	2	2	2	2	1	→	0
	1.0–1.4	0	0	0	0	0	0		
	≥1.5	-2	-2	-2	-1	-1	-1		
HbA1c (mmol/mol)	30–39	1	1	1	1	0	0	→	4
	40–49	3	2	2	2	2	1		
	50–59	5	4	4	3	3	2		
	60–69	7	6	5	5	4	3		
	≥70	9	8	7	6	5	4		
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	30–44	9	8	7	6	5	4	→	0
	45–59	5	5	4	3	3	2		
	60–89	2	1	1	1	1	1		
	≥90	-1	-1	-1	0	0	0		
Points total:									Σ = 16

- KORAK 1: odrediti starost i odgovarajuću kolonu *Table S4*.
- KORAK 2: u koloni naći tačnu kategoriju za svaki prediktor rizika i ubeležiti bodove u koloni 'Points for current patient'.
- KORAK 3: sabrati bodove u završni deo na dnu kolumne.



Pacijentkinja T.R., 62 god., kuvarica

- Boluje od T2DM 8 god**
- Glikoregulacija: **HbA1c=8,3% (67.2mmol/mol)**
- Normotenzivna: **TA=135/88mmHg;** puls=74/min
- tHol=6,0mM; HDL=1,0mM; LDL=4,0mM;** TAG=2,2mM
- Kreatinin=66μM, **eGFR= 90ml/min/1,73m²**
- Nepušač**
- Komorbidity: hiperlipidemija tip IIb



KORAK 4: upariti ukupan broj poena sa odgovarajućim rizikom u Tabeli rizika S6, birajući vrednost za region rizika zemlje prebivališta

Table S6 Risk table for men and women with diabetes

Men with diabetes. Risk Table: 10-year CVD risk estimate corresponding to each total score																																																											
		Current age between 40 and 54 years																																																									
Risk region	Points total	-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38				
Low-risk region		2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	8	9	10	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22	23	25	27	28	30	32	34	36	38												
Moderate-risk region		2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	21	22	24	26	28	30	32	34	36	38	41	43	46	49	51												
High-risk region		2	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	5	5	5	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	15	16	17	19	21	22	24	26	28	31	33	36	39	41	44	48	51	54	57	61	64	68												
Very high-risk region		4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	19	20	22	23	25	27	29	31	33	35	38	40	43	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78												
		Current age between 55 and 69 years																																																									
Low-risk region													4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	8	9	10	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22	23	25	27	28	30	32	34	36	38	41	43	45	48								
Moderate-risk region													5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	21	22	24	26	28	30	32	34	36	38	41	43	46	49	51	54	57	60	63								
High-risk region													5	5	5	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	15	16	17	19	21	22	24	26	28	31	33	36	39	41	44	48	51	54	57	61	64	68	71	74	78	81								
Very high-risk region													9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	19	20	22	23	25	27	29	31	33	35	38	40	43	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	80	83	85	88								
Women with diabetes. Risk Table: 10-year CVD risk estimate corresponding to each total score																																																											
		Current age between 40 and 54 years																																																									
Risk region	Points total	-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38				
Low-risk region			1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	10	11	12	13	14	15	15	17	18	19	20	21	23	24	26	27											
Moderate-risk region			1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21	22	24	25	27	29	31	33	35	37										
High-risk region			1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	5	5	5	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	15	16	17	19	20	22	24	26	28	31	33	36	38	41	44	47	50	54	57	61	64										
Very high-risk region			3	4	4	4	5	5	5	6	6	7	8	8	9	10	10	11	12	13	14	15	16	18	19	21	22	24	26	28	31	33	34	36	39	41	44	47	50	52	55	58	61	65	68	71	74	76	79										
		Current age between 55 and 69 years																																																									
Low-risk region														3	3	4	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	10	11	12	13	14	15	15	17	18	19	20	21	23	24	26	27	29	31	32	34	36	38							
Moderate-risk region														4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21	22	24	25	27	29	31	33	35	37	39	42	44	47	49	52						
High-risk region														5	5	5	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	15	16	17	19	20	22	24	26	28	31	33	36	38	41	44	47	50	54	57	61	64	67	71	74	77	80	83						
Very high-risk region														10	10	11	12	13	14	15	16	18	19	21	22	24	26	28	30	33	34	36	39	41	44	47	50	52	55	58	61	65	68	71	74	76	79	82	84	87	89	91	92						

CVD, cardiovascular disease.

Interpretation: the risk given is the percentage of people with the same risk estimation, who will experience a CVD event (heart attack, stroke, or other fatal CVD event) in the next 10 years. This estimate is an approximate/simplified value based on broad

Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Diabetes (SCORE2-Diabetes)

Predicts 10-year CVD risk in patients with type 2 diabetes.

INSTRUCTIONS

Use this score to predict 10-year risk of cardiovascular disease in European patients under 70 years of age and who have a history of diabetes.

When to Use	Pearls/Pitfalls	Why Use
Sex	Male	Female
Age	62	years
Smoking	Other	Current
SBP	135	mm Hg
Diabetes	No	Yes
Total cholesterol	6	mmol/L ↵
HDL cholesterol	1	mmol/L ↵



Age at diabetes diagnosis	54	years
HbA1c	67.2	mmol/mol
eGFR	90	mL/min/1.73 m ²
Risk region	Low Moderate High Very high	
See Evidence for definition of risk regions.		
32.7 % 10-year risk of CVD		



Kojoj kategoriji kardiovaskularnog rizika pripada pacijentkinja?

Pacijentkinja ima 10-godišnji rizik da oboli od kardiovaskularnog događaja 34% (32,7%)

- Veoma visok rizik
- Visok rizik
- Umeren rizik
- Nizak rizika

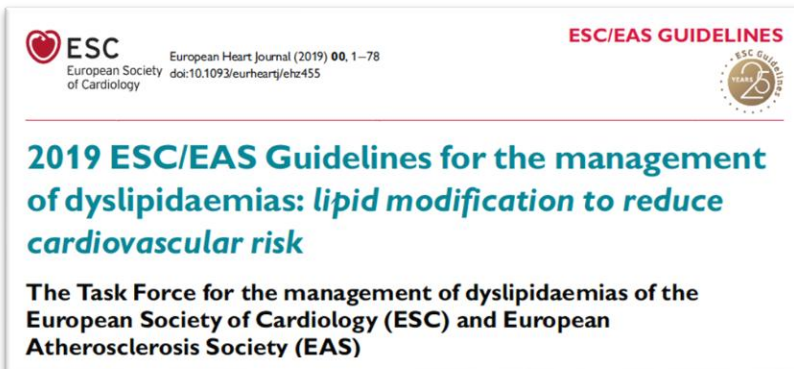
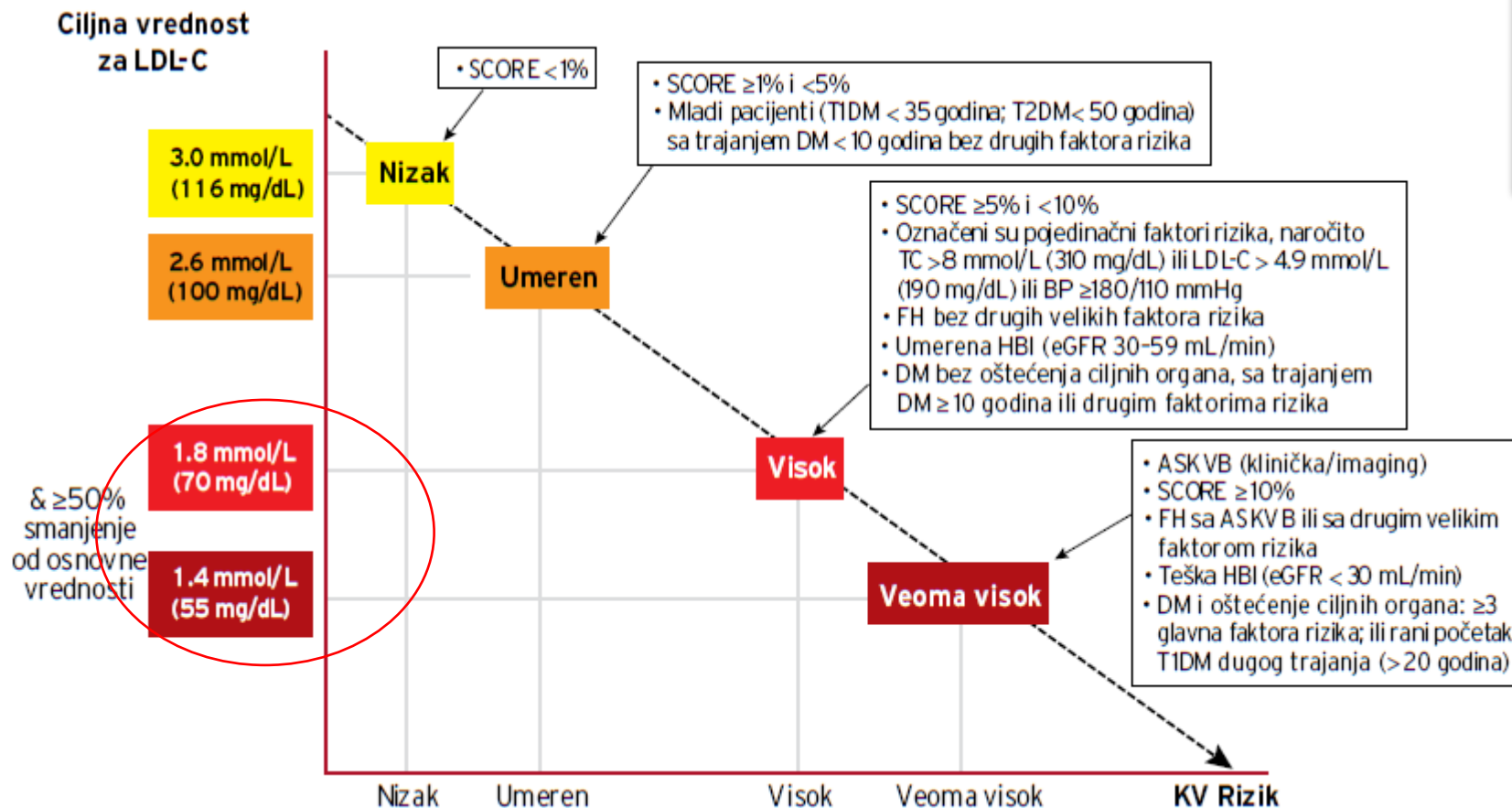
Cardiovascular risk categories in type 2 diabetes



Very high CV risk	Patients with T2DM with: • Clinically established ASCVD or • Severe TOD or • 10-year CVD risk $\geq 20\%$ using SCORE2-Diabetes
High CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high risk criteria and a: • 10-year CVD risk 10 to $<20\%$ using SCORE2-Diabetes
Moderate CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high risk criteria and a: • 10-year CVD risk 5 to $<10\%$ using SCORE2-Diabetes
Low CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high risk criteria and a: • 10-year CVD risk $<5\%$ using SCORE2-Diabetes

ESC/EAS Smernice za lečenje dislipidemija za 2019. godinu

modifikacija lipida u cilju smanjenja kardiovaskularnog rizika



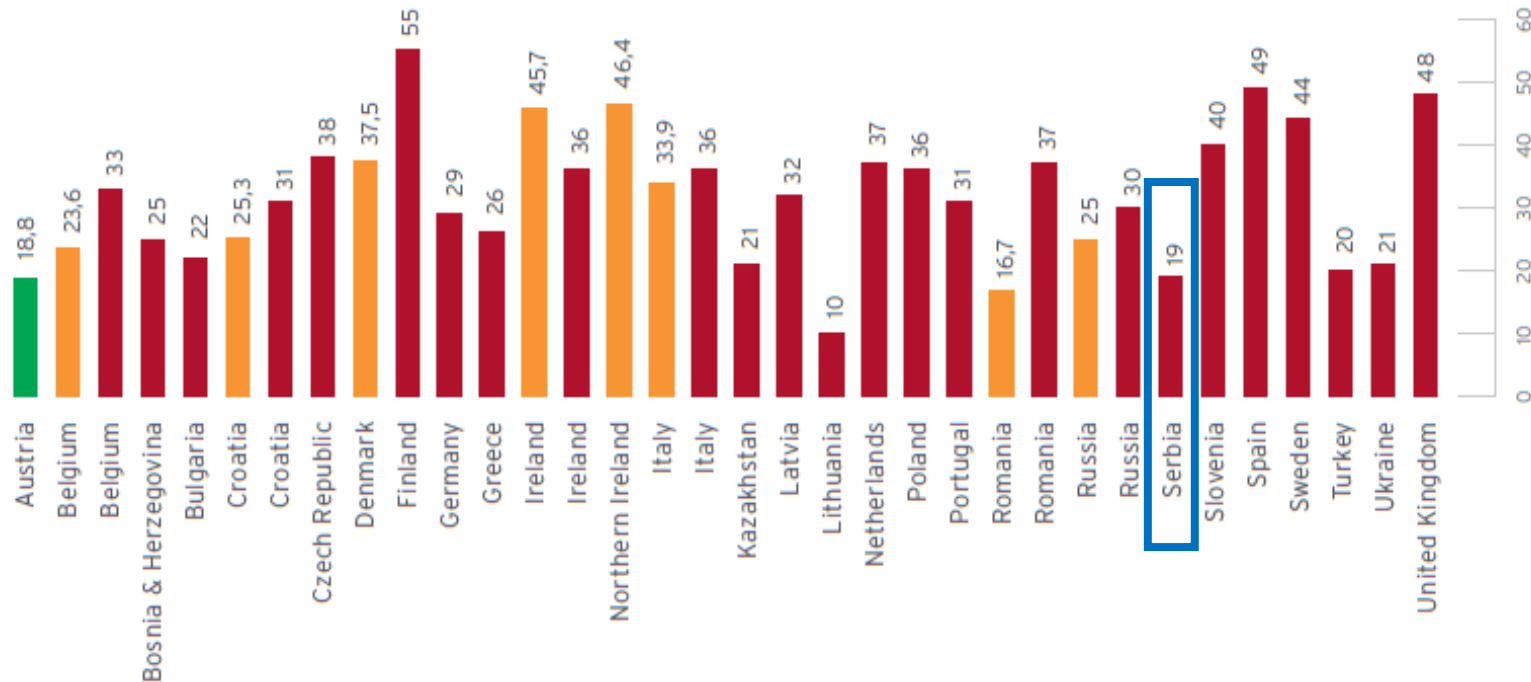
Za procenu ukupnog individualnog rizika važan je nivo ukupnog holesterola, ali je kao cilj terapije lipidskih abnormalnosti uzeta vrednost LDL holesterola.*

STEPEN KARDIOVASKULARNOG RIZIKA U POPULACIJI OBOLELIH OD T2DM

SCORE2-Diabetes: procenat pacijenata u zavisnosti od stepena kardiovaskularnog rizika
(pacijenti oboleli od T2DM svrstani u 4 grupe: nizak, umeren, visok i veoma visok
kardiovaskularni rizik)



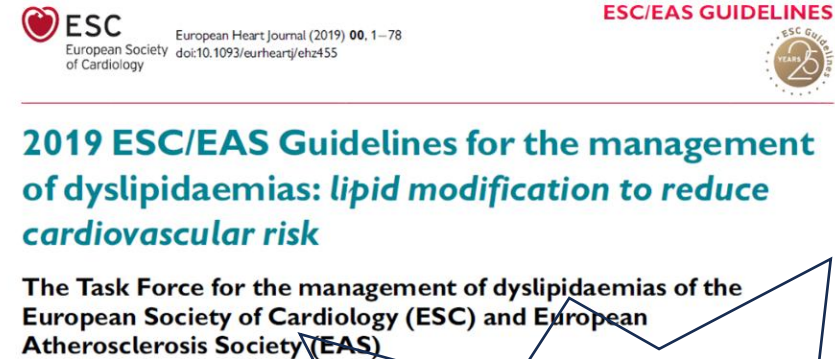
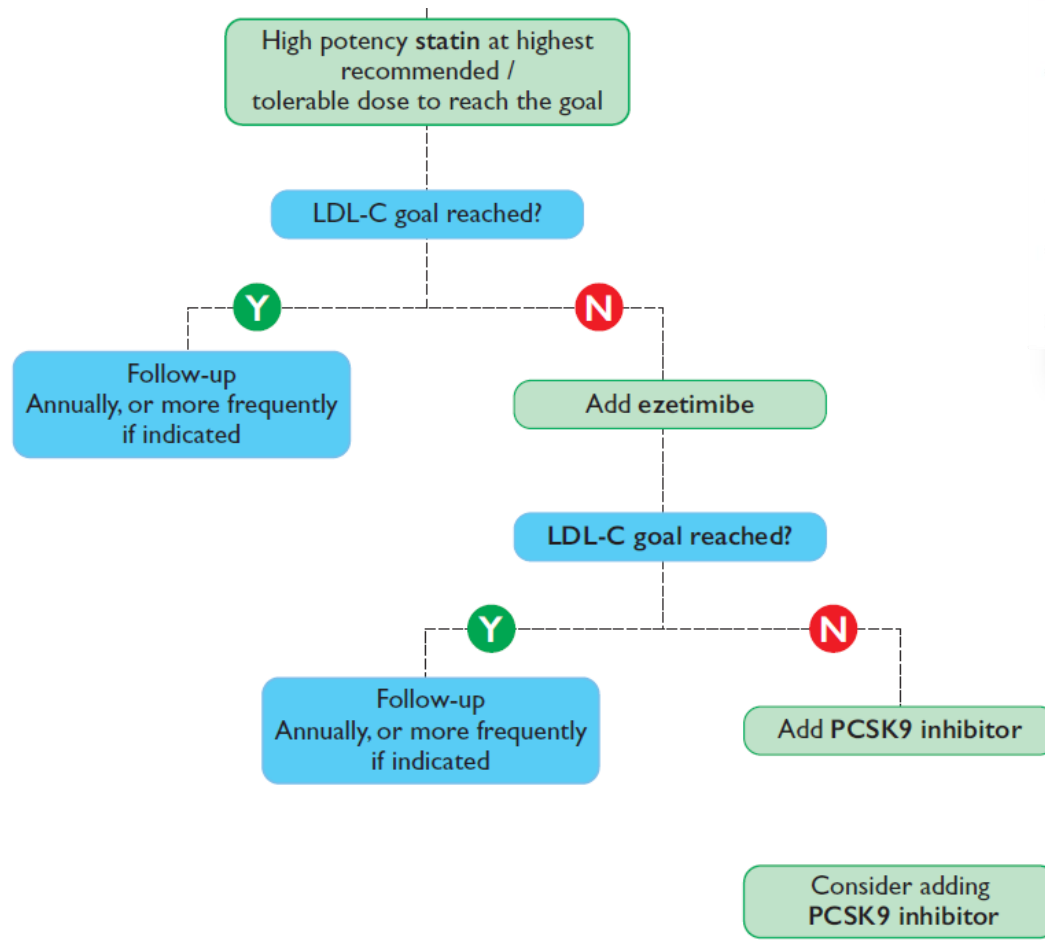
Procenat pacijenata koji postižu preporučenu ciljnu koncentraciju LDL holesterola u Evropskim zemljama



Source: ■ EUROASPIRE ■ SURF ■ Other

Conclusion: There are relevant discrepancies in the prevalence of dyslipidaemia between European countries and among different high-risk populations. Control of dyslipidaemia in patients with high CVD risk is insufficient and lipid lowering drugs dosage seems to be suboptimal despite their widespread use.

Treatment algorithm for pharmacological LDL cholesterol lowering



High potency statin

- Secondary prevention (very-high-risk)
- Primary prevention: patients with FH and another major risk factor (very-high risk)

- Primary prevention: patients at very-high risk but without FH (see Table 4)

Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.

NICE 2024 guideline – Kardiovaskularna bolest: procena rizika i redukcija, uključujući modifikaciju nivoa lipida

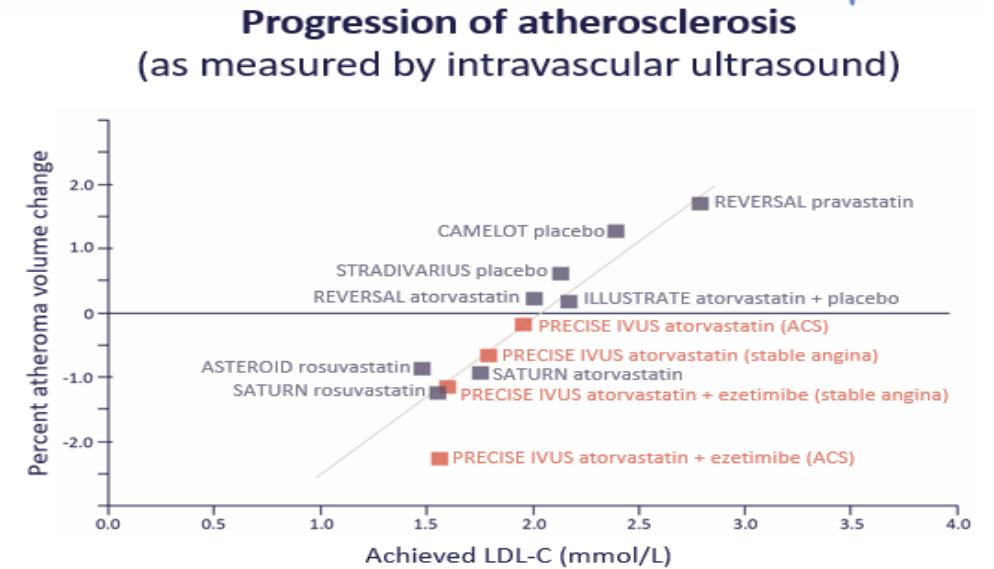
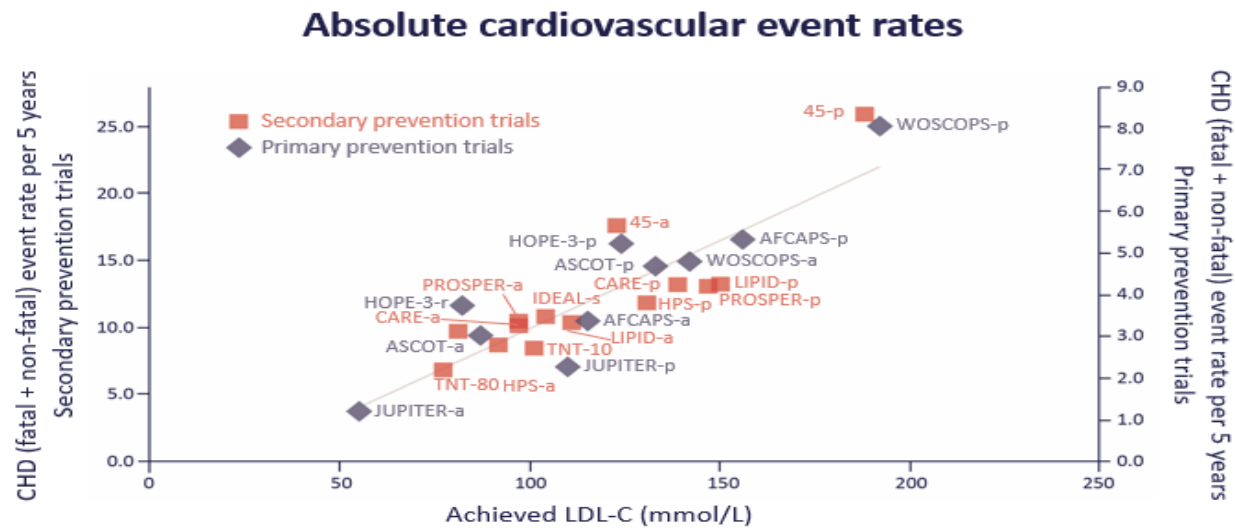
• 1.6 Statini za primarnu prevenciju kardiovaskularne bolesti

NICE National Institute for
Health and Care Excellence

Osobe sa i bez dijabetesa tip 2

- 1.6.7 Ponuditi **atorvastatin 20 mg** za primarnu prevenciju KVB osobama koje imaju 10-godišnji QRISK3 10% ili više. [May 2023]
- 1.6.8 Ne isključiti u potpunosti pacijente u primarnoj prevenciji zato što im je QRISK3 manji od 10% ukoliko nemaju otpor prema terapiji ili smatrate da je rizik kod njih podcenjen uključiti **atorvastatin 20 mg** . [May 2023]
- 1.6.9 Osobama 85 godina i više razmotriti terapiju sa **atorvastatin 20 mg**. Razmotriti faktore koji mogu učiniti terapiju neadekvatnom (see recommendations 1.5.1 and 1.5.2). [May 2023]

Jasna korelacija između smanjenja LDL-c, CV događaja i volumena ateroma



Sa svakim smanjenjem LDL-C za 1 mmol/l rizik od razvoja KV događaja smanjuje se za 21% .

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.

p, placebo; a, active treatment arm, except for IDEAL, where s, simvastatin and a, atorvastatin; and HOPE-3, where r, rosuvastatin; and TNT, where reference is made to atorvastatin 10- and 80-mg doses. CHD, coronary heart disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol. Adapted from Ference BA, et al. *Eur Heart J* 2017;38(32):2459-72.

Linearna povezanost između postignute vrednosti LDL-C i apsolutne stope CV događaja ili progresije ateroskleroze

NICE 2024 guideline – Kardiovaskularna bolest: procena rizika i redukcija uključujući modifikaciju lipida

- **High-intensity statin** -The following doses for statins are high intensity, based on the percentage reduction in LDL cholesterol they can produce:
 - atorvastatin: 20 mg to 80 mg
 - rosuvastatin: 10 mg to 40 mg.
- **Medium-intensity statin** -The following doses for statins are medium intensity, based on the percentage reduction in LDL cholesterol they can produce:
 - atorvastatin: 10 mg
 - fluvastatin: 80 mg
 - rosuvastatin: 5 mg
 - simvastatin: 20 mg to 40 mg.
- **Low-intensity statin** - The following doses for statins are low intensity, based on the percentage reduction in LDL cholesterol they can produce:
 - fluvastatin: 20 mg to 40 mg
 - pravastatin: 5 mg to 40 mg
 - simvastatin: 10 mg.

NICE 2023. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Published: 14 December 2023.

NICE

Agenda

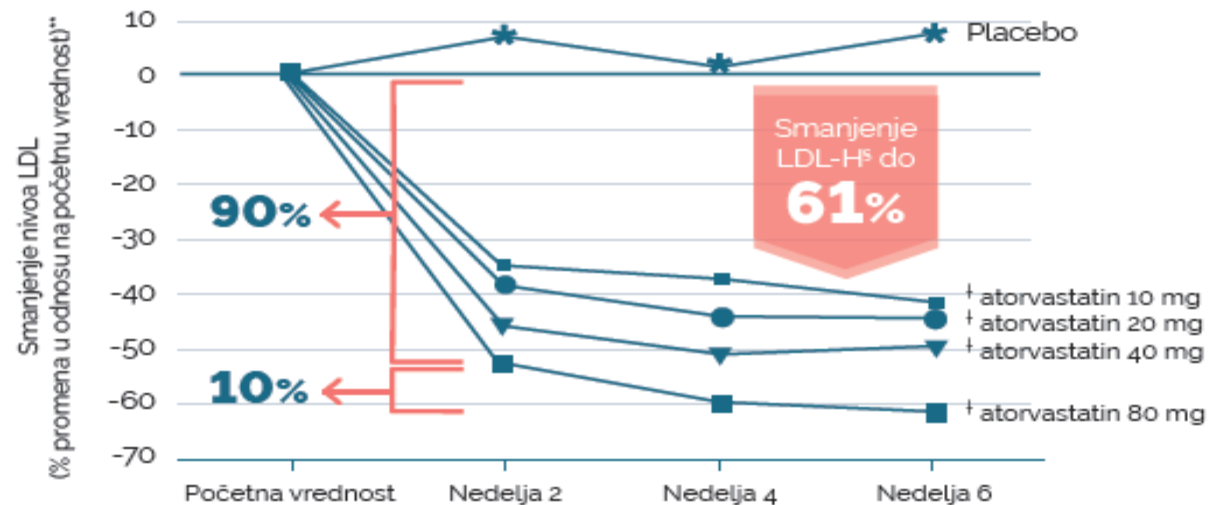
- Definicija i epidemiologija hiperlipidemija
- Poremećaji lipida u ordinaciji: dijagnoza
- Poremećaji lipida u ordinaciji: terapijski algoritam
- Atorvastatin u fokusu: efikasnost, bezbednosni profil i primena u specifičnim kliničkim situacijama

Atorvastatin smanjuje nivo LDL-h za 41% do 61%

- Uobičajena početna doza atorvastatina je 10 mg jednom dnevno. Prilagođavanje doze treba izvršiti u intervalima od 4 nedelje ili više.
- Maksimalna doza je 80 mg jednom dnevno.

Terapijski odgovor kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom i kombinovanom (mešovitom) hiperlipidemijom se vidi tokom dve nedelje, a maksimalni terapijski odgovor se obično postiže tokom četiri nedelje. Postignuti odgovor se održava tokom hronične terapije. ²

≈ 90% smanjenja nivoa LDL holesterola od početne vrednosti dogodilo se u prve 2 nedelje lečenja¹



Grafik 1. Linijski dijagram smanjenja nivoa LDL holesterola atorvastatinom, u funkciji doze i vremena. Preuzeto iz Ref. 1

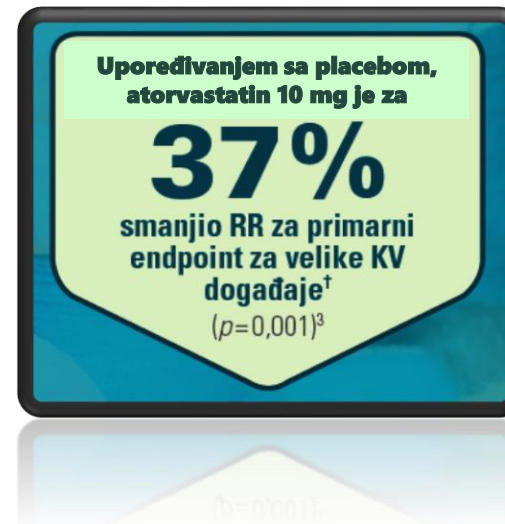
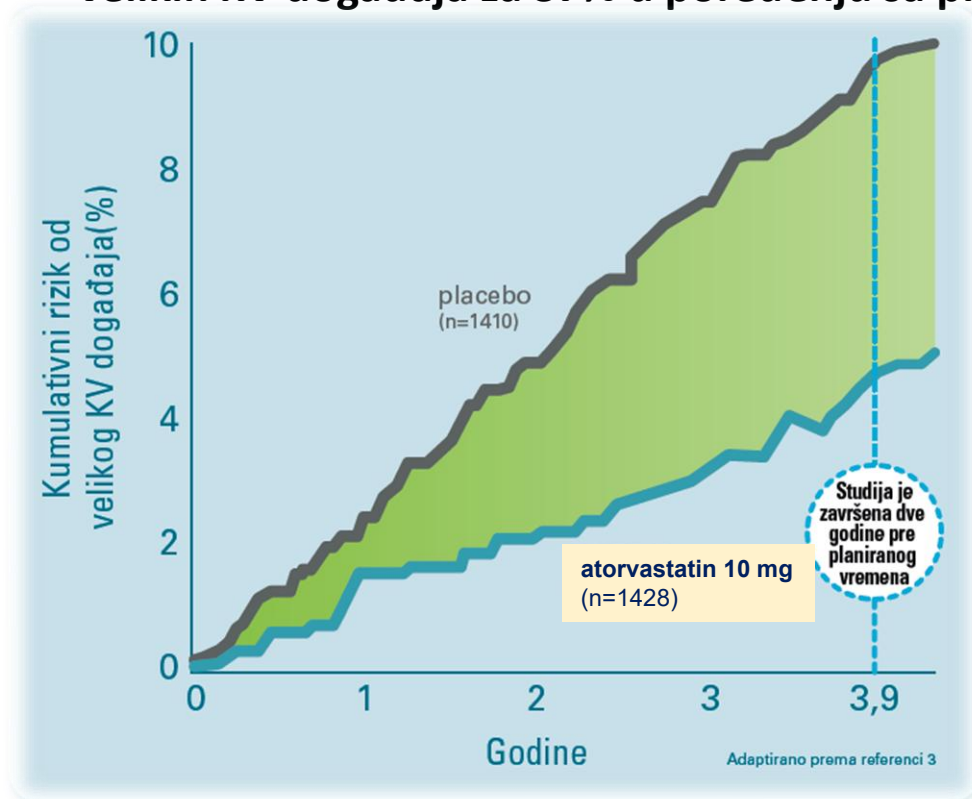
Reference:

1. Nawrocki JW. et al. Reduction of LDL Cholesterol by 25% to 60% in Patients With Primary Hypercholesterolemia by Atorvastatin, a New HMG-CoA Reductase Inhibitor. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1995; 15: 678-682.

2. Sažetak karakteristika leka atorvastatin, decembar 2023. Dostupno na www.alims.gov.rs. poslednji put posećeno 1.7.2025.

Značajna redukcija KV rizika kod pacijenata sa dijabetesom

- U studiji CARDS, kod pacijenata sa DM tip 2 i ≥ 1 faktorom rizika, atorvastatin 10 mg snižava incidenciju velikih KV događaja za 37% u poređenju sa placebom



* CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study = kolaborativno ispitivanje atorvastatina kod dijabeticara): duplo slepa, prospektivna studija u kojoj je 2838 pacijenata od 40 do 75 godina bilo randomizovano na atorvastatin 10 mg (n=1428) ili na placebo (n=1410). Pacijenti su imali dijabetes tipa 2, bez potvrđene kardiovaskularne bolesti, LDL-C ≤ 160 mg/dL, TG ≤ 600 mg/dL i ≥ 1 faktora rizika: hipertenzija, retinopatija, albuminurija ili pušenje cigareta. Primarni cilj je bilo vreme do prve pojave akutnih događaja hronične bolesti srca, koronarna revaskularizacija ili moždani udar. Prosečno vreme praćenja je bilo 3,9 godina; CARDS studija je prekinuta posle 3,9 godina – 2 godine pre planiranog završetka – zbog velikih značajnih koristi atorvastatina⁶

DM = diabetes melitus

KV = kardio vaskularni

RR = relativni rizik

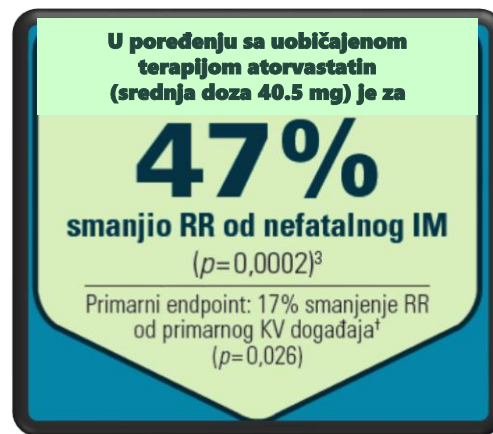
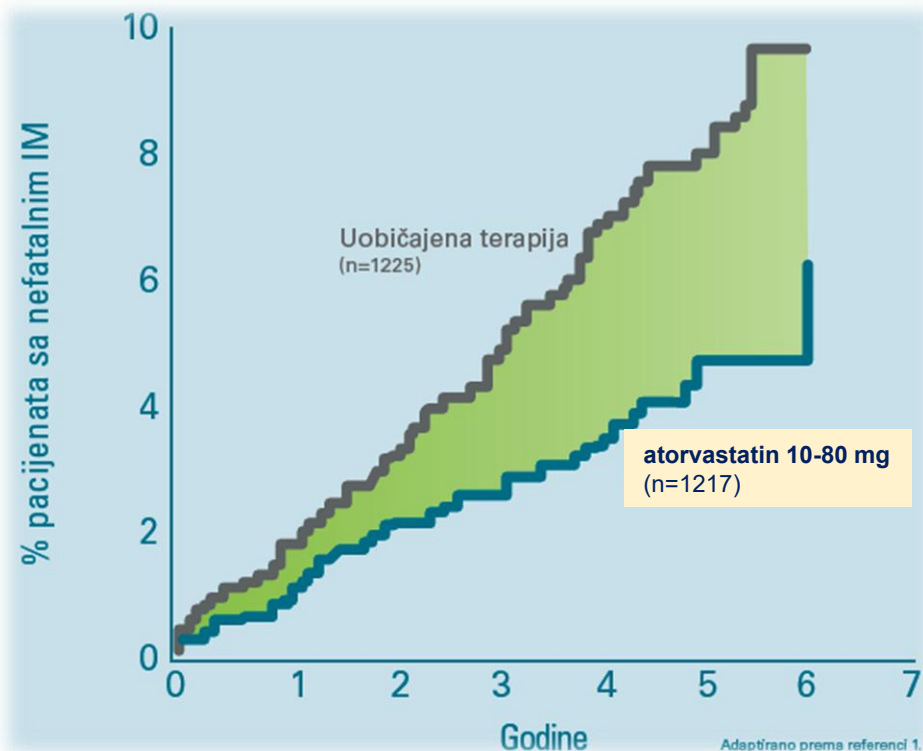
IM = infarkt miokarda

LDL-c = LDL holesterol

[†] Veliki KV događaji: IM uključujući "nemi IM", nestabilna angina, smrt zbog KBS (koronarne bolesti srca), zastoj srca, koronarna revaskularizacija i šlog.

Značajna redukcija KV rizika kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca(KBS)³

- U ALLIANCE studiji kod pacijenata sa KBS, atorvastatin u srednjoj dozi od 40,5 mg, snizio je rizik od nefatalnog IM skoro za polovinu u odnosu na uobičajenu terapiju^{3*}



* allianCE (aggressive lipid-lowering initiation abates new Cardiac Events): prospektivna, studija "iz realnog života" u kojoj je 2442 pacijenta sa KBS i hiperlipidemijom (IDI holesterol 110 - 200 mg/dl (2,8 - 5,8 mmol/l) kod lečenih pacijenata i 130 - 250 mg/dl (3,4 - 6,5 mmol/l) kod nelečenih pacijenata, su bili randomizovani na agresivno lečenje SoRTIS-om (n = 1217) ili uobičajenu terapiju (n = 1225) i praćeni tokom prosečno 51,5 meseca. Pacijenti lečeni atorvastatin-om su titrirani do postizanja ciljnih vrednosti IDI holesterola od 2,1 mmol/l ili maksimalnom dozom od 80 mg atorvastatina na dan. Prosečna doza atorvastatina je bila 40,5 mg/dan. Pacijenti koji su bili na uobičajenoj terapiji su dobijali lekove koje im je lekar propisao. Primarni cilj efikasnosti je bio vreme od randomizacije do prve pojave primarnog kardiovaskularnog događaja (srčana smrt, nefatalni IM, veštačko disanje zbog srčanog zastoja, revaskularizacije srca ili nestabilne angine pectoris koja zahteva hospitalizaciju).³

RR = relativni rizik

IM = infarkt miokarda

† Primarni KV događaji: smrt zbog KBS, nefatalni IM, zastoj srca, revaskularizacija, nestabilna angina koja zahteva hospitalizaciju.

Atorvastatin ima uporediv bezbednosni profil unutar preporučenog doznog opsega^{1*}

- Efikasnost i bezbednosni profil kod pacijenata starijih od 70 godina koji su primali preporučene doze je slična u odnosu na opštu populaciju²

Karakteristike pacijenata	Prilagođavanje doze	
	Sortis 10-80 mg ¹	Rosuvastatin 5-40 mg ³
Umerena bubrežna insuficijencija (CrCl <60 mL/min)	Nema	Kontraindikovana je doza od 40 mg
Teška bubrežna insuficijencija (CrCl <30 mL/min)	Nema	Sve doze su kontraindikovane
Stariji (>70 godina starosti)	Nema	Preporučena početna doza 5 mg

Nema dokaza o direktnoj povezanosti primenjene doze atorvastatina i incidence neželjenih događaja povezanih sa mišićima u analizi 49 kliničkih studija na 14.236 pacijenata lečenih atorvastatinom u periodu od 2 nedelje do 52 meseca.¹

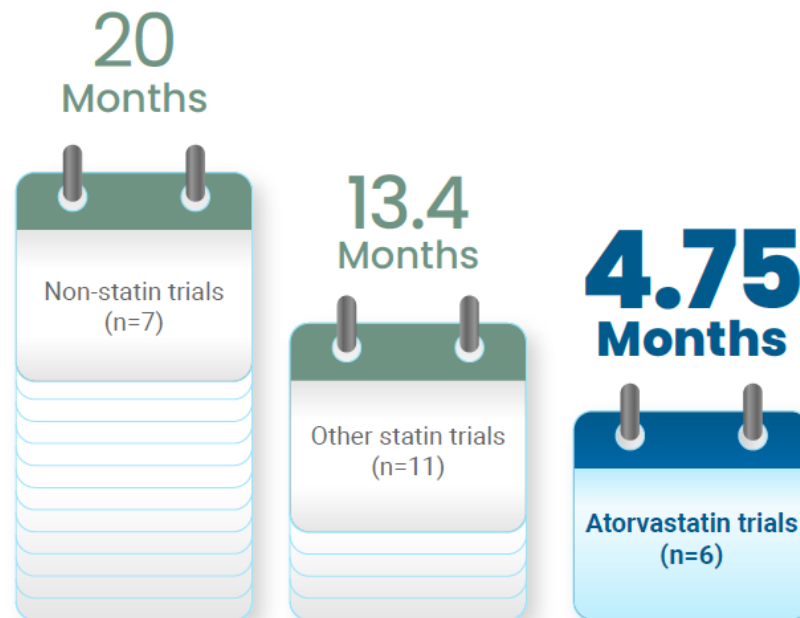
Kod pacijenata sa diabetes melitusom, atorvastatin nije uticao na učestalost albuminurije⁴

CrCl = klirens kreatinina
ALT = Alanin aminotransferaza
AST = Aspartat aminotransferaza.

*osim blagog povećanja nivoa ALT ili AST u grupi sa visokim dozama, ukupni sigurnosni profil atorvastatina od 80 mg bio je uporediv sa atorvastatinom od 10 mg.

Reference: 1. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. Am J Cardiol. 2006 Jan 1;97(1):61-7. 2. Sažetak karakteristika leka atorvastatin, decembar 2023. Dostupno na www.alims.gov.rs. poslednji put posećeno 1.7.2025. 3. Sažetak karakteristika leka rosuvastatin, avgust 2023. Dostupno na www.alims.gov.rs. poslednji put posećeno 1.7.2025. 4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al; CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Am J Kidney Dis. 2009 Nov;54(5):810-9.

Potrebno vreme do postizanja benefita



Time to benefit (month)

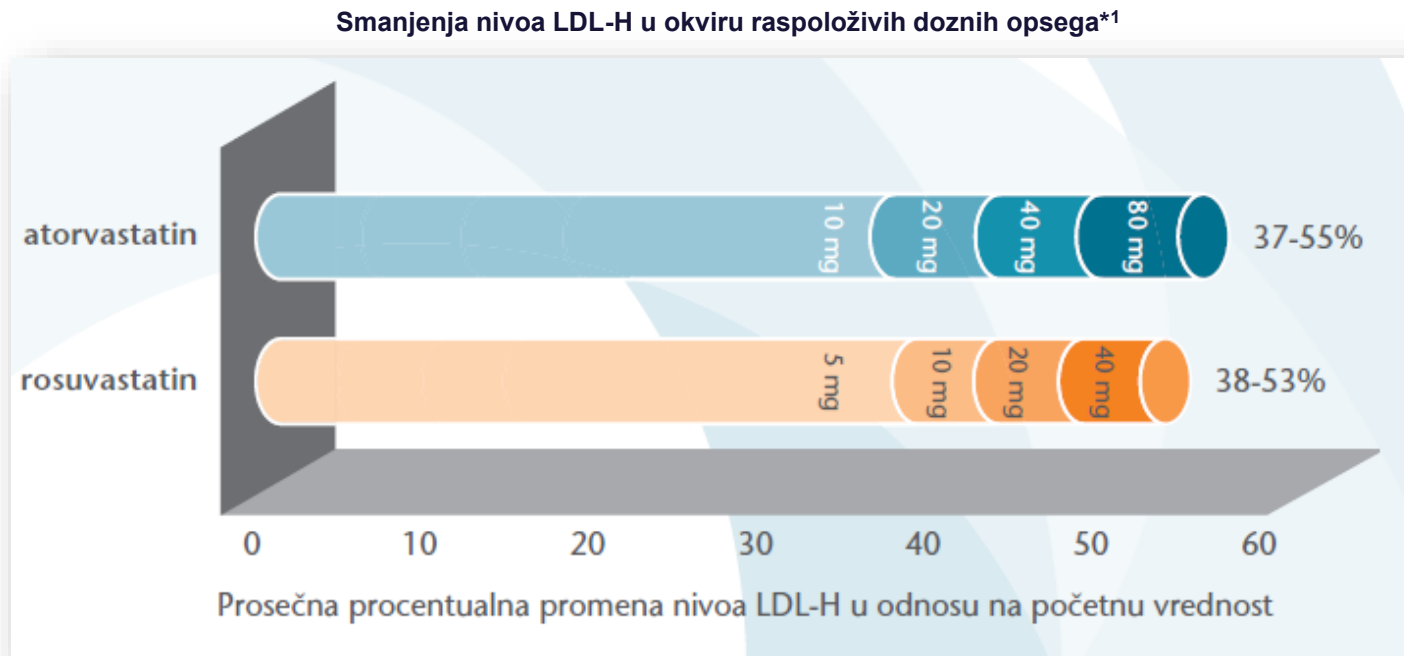
Among statin trials, **Time to benefit was shorter with atorvastatin** than in trials with other statins.

Time to benefit in clinical trials of cholesterol-lowering drugs is important because:

- it may provide an indication of the potential mechanism of action of the drug
- it may inform treatment decisions in patients with reduced life expectancy

Atorvastatin ima snagu da kontroliše nivo LDL^{1,2}

- Atorvastatin postiže značajno smanjenje nivoa LDL-H, što je uporedivo sa rosuvastatinom¹



Adaptirano na osnovu Law MR et al. 2003.¹ Podaci iz meta-analize 164 randomizovana, placebo-kontrolisana ispitivanja u kojima je učestvovalo približno 24.000 pacijenata sa hiperlipidemijom tretiranih statinima i > 14.000 pacijenata sa hiperlipidemijom tretiranih placebo. Procentna smanjenja su nezavisna od koncentracija LDL-H pre tretmana. Nisu prikazani podaci za fluvastatin, lovastatin, simvastatin i pravastatin. * Atorvastatin 10 - 80 mg, rosuvastatin 5 - 40 mg. LDL-H = LDL - holesterol. U Sažetku karakteristika leka za svaki lek prijavljena smanjenja nivoa LDL-H iznose 41 - 61% za Sortis² i 45 - 63% za rosuvastatin³

LDL je parametar kardiovaskularnog rizika
Ciljne vrednosti sniženja nivoa LDL zavise od ukupnog kardiovaskularnog rizika⁴

1. Law MR et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analyses. BMJ 2003;326:1423-7. 2. Sažetak karakteristika leka atorvastatin, decembar 2023. 3. [Gresler, Sažetak karakteristika leka, oktobar 2019.](#) 4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [published correction appears in Eur Heart J. 2022 Nov 7;43(42):4468]. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337.

Vreme je važno ...



×



=

