

Diyabetik Dislipidemi

Dr. Ő. Taylan Őahin

VKV Amerikan Hastanesi

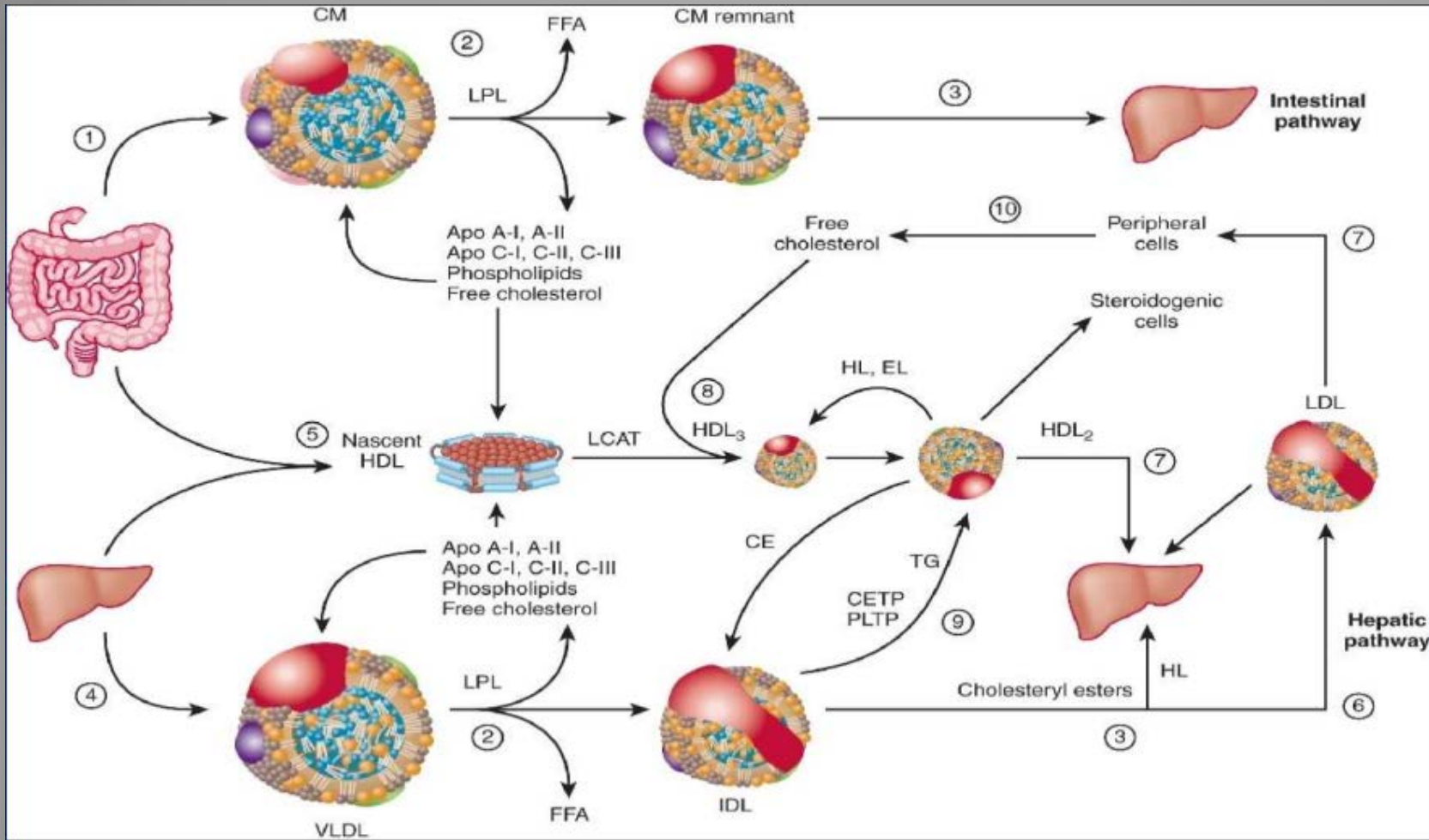
İstanbul

29/04/2023

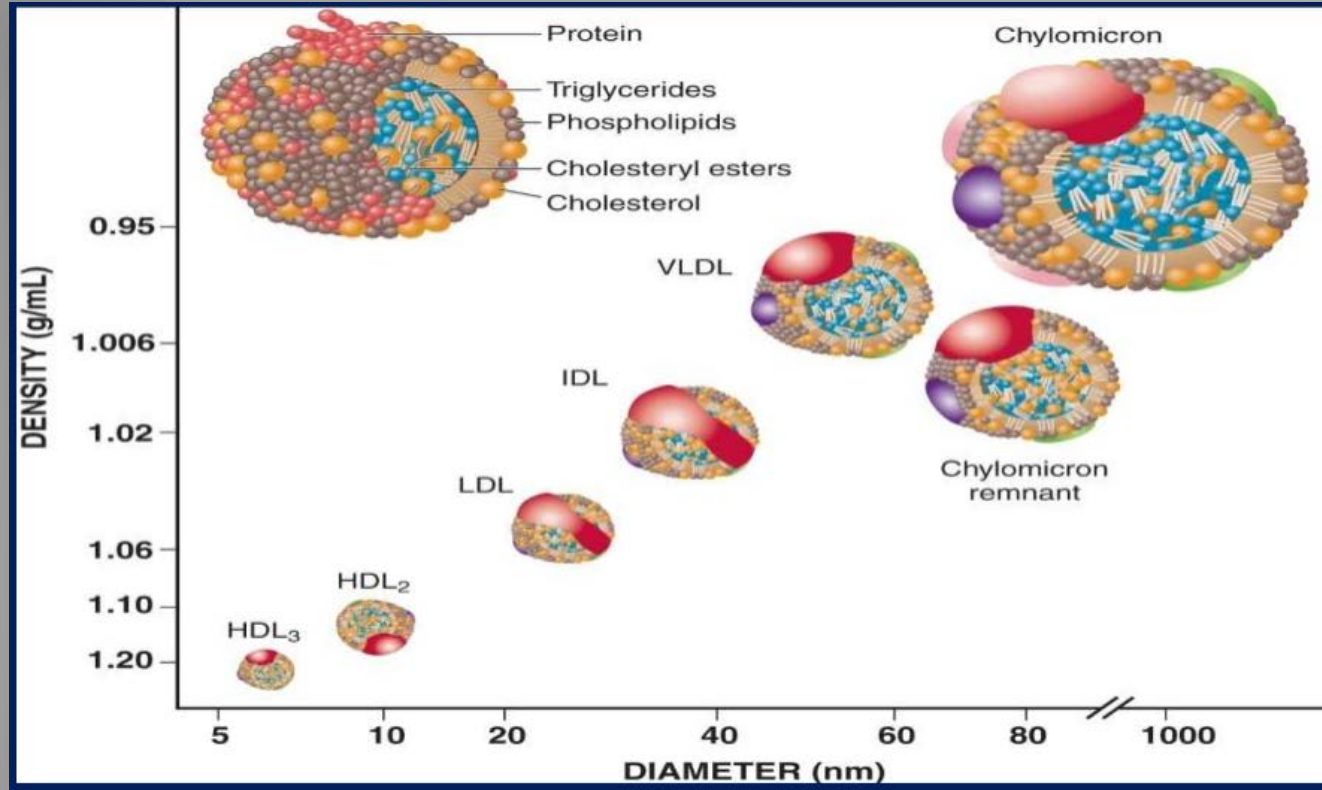
Giriş-Epidemiyoloji

- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) halen dünyada en yaygın ölüm sebebi
- DM en önemli risk faktörlerinden biri
- DM'li kişilerin ASKVH'a bağlı ölüm riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat fazla
- Günümüzde yaklaşık 537milyon kişi DM (1980 yılında 108 milyon!)
- Steno-2 çalışması: Kardiyovasküler risk faktörlerine müdahale ile diyabetiklerde ASKVH riski %53 oranında azaltılabilir

Lipid Metabolizması



Lipoproteinler



- Lipoproteinler hidrofobik lipidleri dokulara ve dolaşıma taşıyan makromoleküllerdir

Apolipoproteinler

- Lipoproteinlerin yapı ve fonksiyonunu belirler
- Lipoprotein metabolizmasında enzim aktivasyonu ve hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanmada etkili

	Density (g/mL)	Diameter (nm)	TGs (%)	Cholesteryl esters (%)	PLs (%)	Cholesterol (%)	Apolipoproteins	
							Major	Others
Chylomicrons	<0.95	80–100	90–95	2–4	2–6	1	ApoB-48	ApoA-I, A-II, A-IV, A-V
VLDL	0.95–1.006	30–80	50–65	8–14	12–16	4–7	ApoB-100	ApoA-I, C-II, C-III, E, A-V
IDL	1.006–1.019	25–30	25–40	20–35	16–24	7–11	ApoB-100	ApoC-II, C-III, E
LDL	1.019–1.063	20–25	4–6	34–35	22–26	6–15	ApoB-100	
HDL	1.063–1.210	8–13	7	10–20	55	5	ApoA-I	ApoA-II, C-III, E, M
Lp(a)	1.006–1.125	25–30	4–8	35–46	17–24	6–9	Apo(a)	ApoB-100

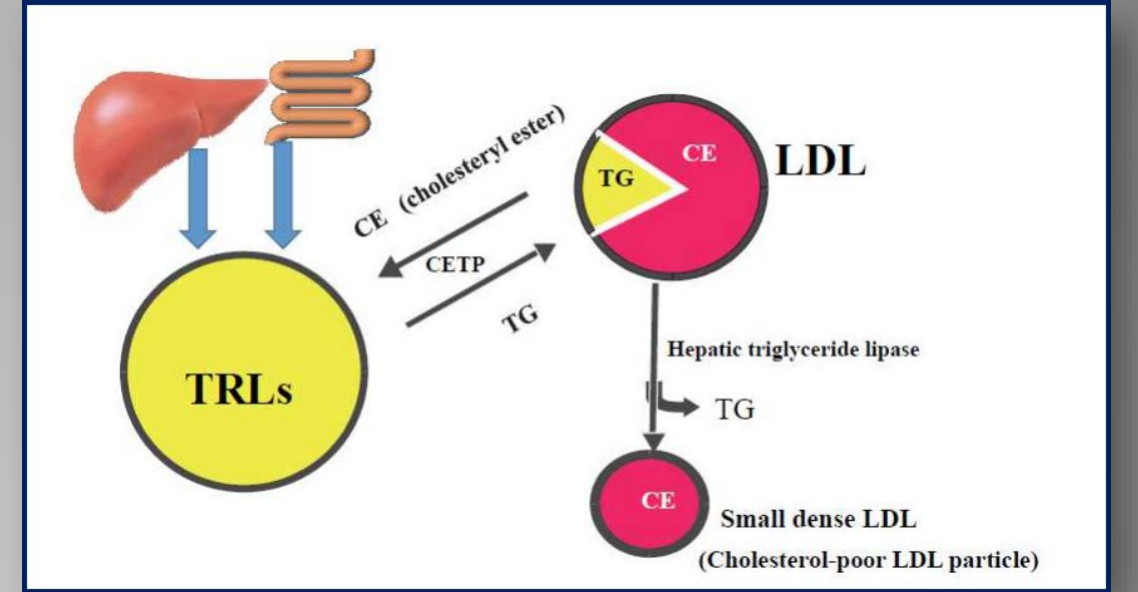
Apo = apolipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; IDL = intermediate-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; Lp(a) = lipoprotein(a); PLs = phospholipids; TGs = triglycerides; VLDL = very low-density lipoprotein.

Patofizyoloji

- Tip 2 DM hastalarının %72-85'inde dislipidemi mevcut
- Artmış TG, Artmış VLDL, Artmış small dense LDL oranı, Azalmış HDL
- Mekanizma?
- Hiperglisemiye oranla insülin direnci daha etkili (bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukoz düzeyi)

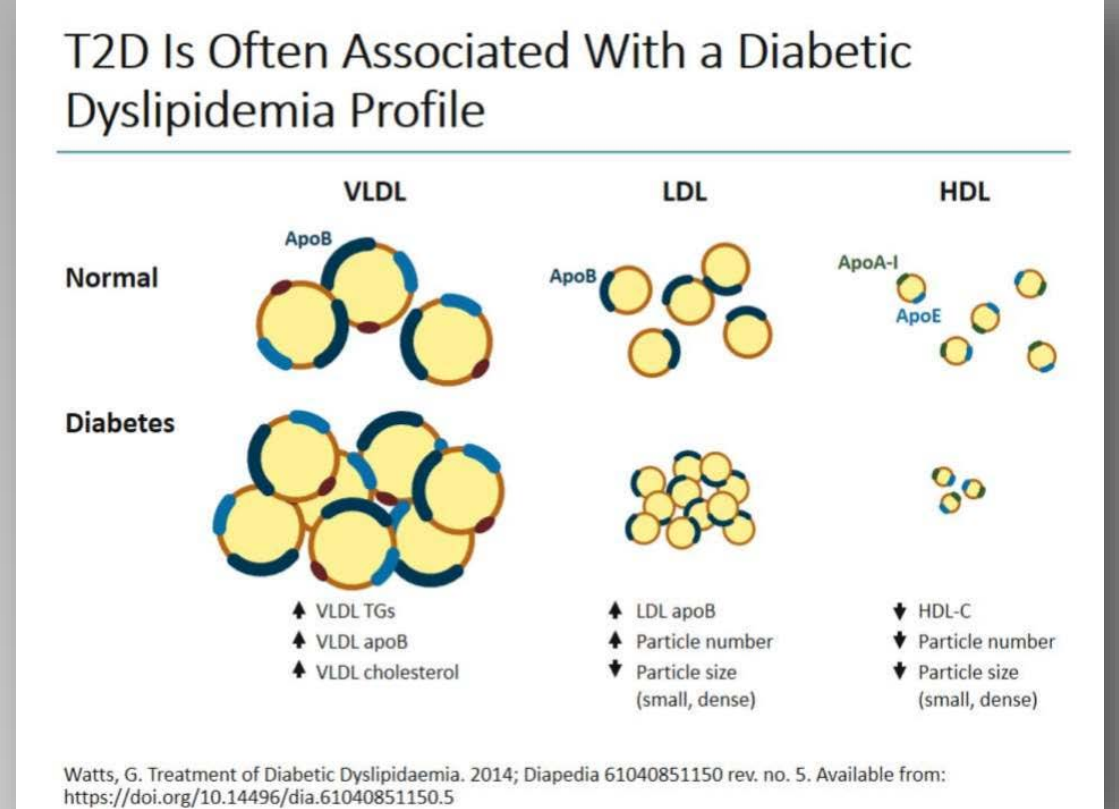
Patofizyoloji

- İnsülin direnci VLDL üretimini artırır.
- Lipoprotein lipaz aktivitesinde ve hepatik uptake azalmasından dolayı VLDL atılımında azalma
- VLDL-1 (Trigliseritten zengin lipoprotein-TRLs) artışına neden olur
- TG yüksekliği nedeni ile kolesterol ester transferaz (CETP) aktivitesinde artış ve buna bağlı olarak TRLs'den HDL ve LDL'ye trigliserit akümülyasyonu
- Postsekresyon modifikasyona yatkın olan small dense LDL oranının artması sonucu intimaya daha kolay geçiş ve ateroskleroz hızında artış.



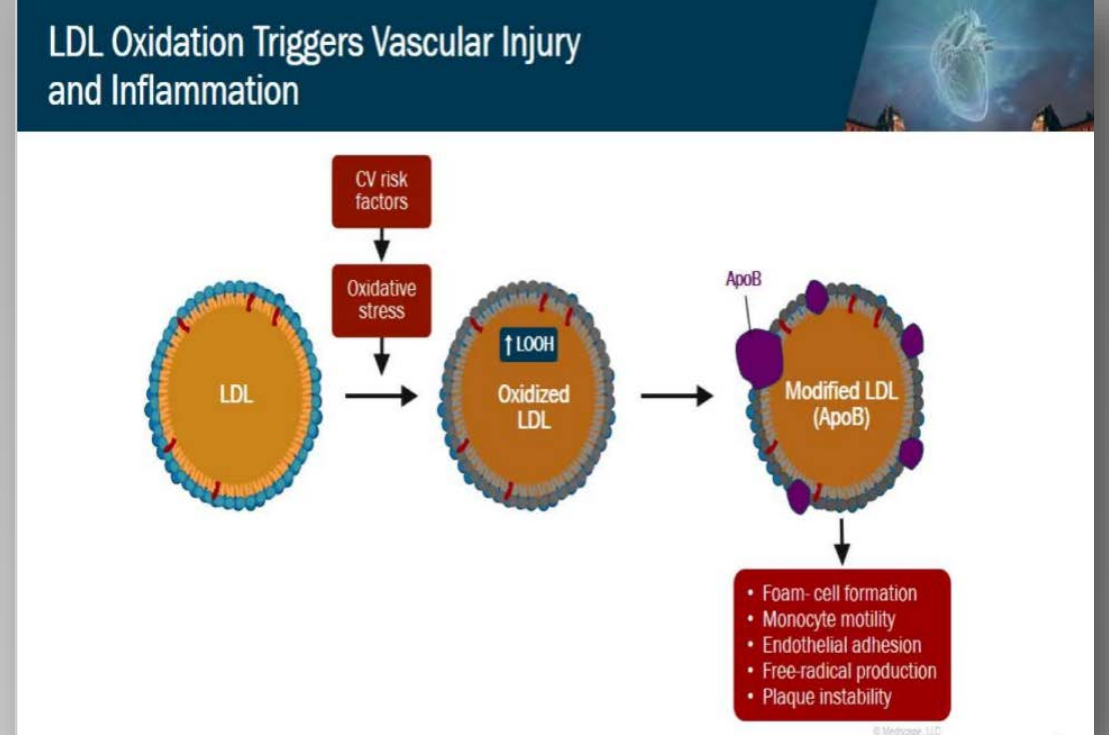
DM'de kan lipidlerinde sayısal (quantative) değişiklikler

- Yüksek TG
- Azalmış HDL
- Artmış artık şilomikron partikülleri
- Yüksek oranda small dense LDL partikülleri
- Total kolesterol ve LDL seviyesi diyabetik olmayanlarla benzer



DM'de kan lipidlerinde niteliksel (qualitative) deęişiklikler

- Okside lipoproteinler
- Glikozillenmiş lipoproteinler
- Bu lipoproteinler LDL reseptörlerine az afinite gösterir
- Okside LDL'ler vasküler permeabilitesi yüksektir ve makrofajlar tarafından foam cell oluşturulur



Diyabetik Dislipidemi ve KVH

- TG seviyesi ve KVH arasında korelasyon mevcut. (ApoB artışı?)
- Apo CIII'de olan mutasyon sonucu TG'den zengin lipoprotein (TRLs) artışına bağlı artmış KVH riski
- HDL rolü tartışmalı. Niacin etkisiz
- LDL kolesterol seviyesi halen birincil belirteç ancak DM 'lu hastalarda LDL konsantrasyonu artmayabilir.
- Daha aterojenik olan small dense LDL oranında artış mevcut

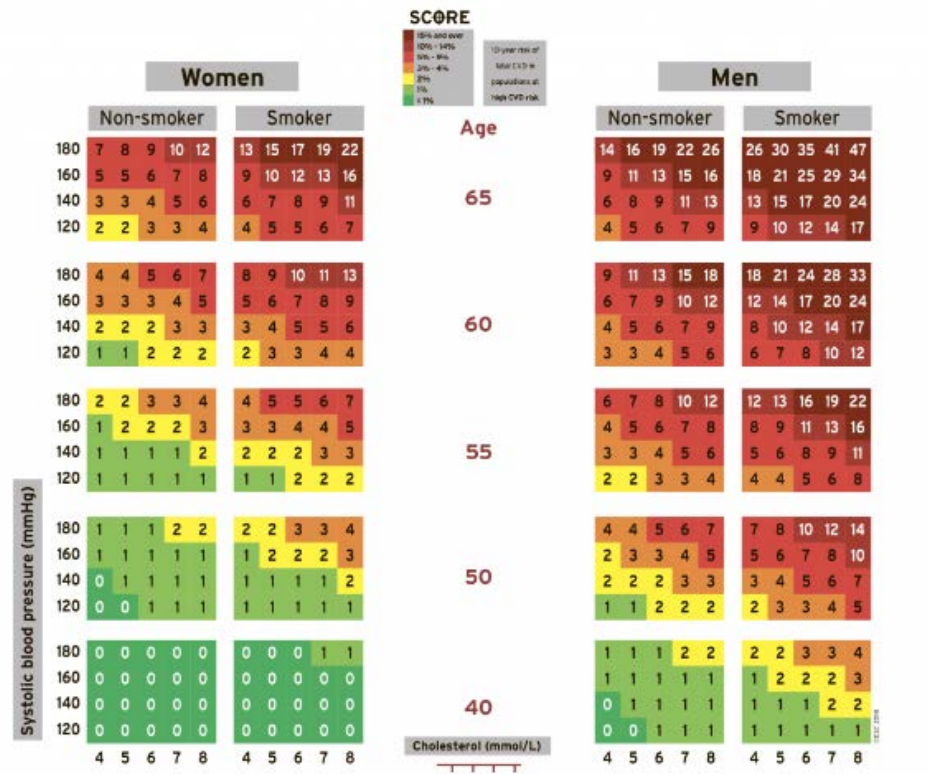
Diyabetik Dislipidemi ve KVH

- İlk ATP (1988)'den beri ASKVH önlenmesinde LDL kolesterolün önemi vurgulanmakta . 'Lower is the better'
- UKPDS çalışmasına göre tüm değişkenlere rağmen LDL kolesterol seviyesi KVH açısından birincil belirteç
- İsveç diabet kayıt bulgularına göre 272000 DM hastası ve 1355000 non-diyabetik kişide LDL seviyesi ve ASKVH arasında doğrusal ilişki mevcut

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

SCORE - European High Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in high risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



Total risk estimation using a risk estimation system such as SCORE is recommended for asymptomatic adults >40 years of age without evidence of CVD, DM, CKD, familial hypercholesterolaemia, or LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL).

It is recommended that high- and very-high-risk individuals are identified on the basis of documented CVD, DM, moderate-to-severe renal disease, very high levels of individual risk factors, FH, or a high SCORE risk. It is recommended that such patients are considered as a priority for advice and management of all risk factors.

Risk scores developed for the general population are not recommended for CV risk assessment in patients with DM or FH.

I	C
I	C
III	C

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

Very-high-risk

People with any of the following:
Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having >50% stenosis), or on carotid ultrasound.

DM with target organ damage,^a or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).

Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²).

A calculated SCORE \geq 10% for 10-year risk of fatal CVD.

FH with ASCVD or with another major risk factor.

- Hedef organ hasarı olan DM (nefropati, retinopati, noropati)
- DM dışında 3 major risk faktörü olan hastalar (yaş-sigara-HT-obezite-kolesterol yüksekliği)
- 20 yıldan fazla süren Tip I DM hastaları

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

High-risk	People with: Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP \geq 180/110 mmHg. Patients with FH without other major risk factors. Patients with DM without target organ damage, ^a with DM duration \geq 10 years or another additional risk factor. Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m ²). A calculated SCORE \geq 5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD.
Moderate-risk	Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors. Calculated SCORE \geq 1 % and <5% for 10-year risk of fatal CVD.
Low-risk	Calculated SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD.

- Yüksek risk:
 - Hedef organ hasarı bulunmayan, 10 yıldan fazla DM olanlar
 - Ek bir risk faktörü olanlar
- Orta derecede risk:
 - Ek risk faktörü bulunmayan, 10 yıldan az hasta olan genç DM hastaları (Tip I <35, Tip II <50 yaş)

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

In patients with T2DM at very-high risk ^c , an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL) is recommended. ^{34,418,432}	I	A
In patients with T2DM at high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL) is recommended. ⁴¹⁸	I	A
Statins are recommended in patients with T1DM who are at high or very-high risk. ^{c 427}	I	A

- Çok yüksek riskli hastada hedef LDL'yi 55mg/dl altına çekmek
- Yüksek riskli hastada 70mg/dl altına çekmek

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

Intensification of statin therapy should be considered before the introduction of combination therapy.	IIa	C
If the goal is not reached, statin combination with ezetimibe should be considered. ^{33,299}	IIa	B
Statin therapy is not recommended in premenopausal patients with diabetes who are considering pregnancy or are not using adequate contraception.	III	C
Statin therapy may be considered in both T1DM and T2DM patients aged ≤ 30 years with evidence of end organ damage and/or an LDL-C level > 2.5 mmol/L, as long as pregnancy is not being planned.	IIb	C

- Kombinasyon tedavisinden önce statin tedavisinin yoğunlaştırılması
- Yeterli gelmezse tedaviye ezetimibe eklenebilir

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

- Diyabetik dislipidemi: Artmış açlık ve tokluk TG, ApoB, small dense LDL oranı ve azalmış HDL seviyesi
- Non-HDL kolesterol ve ApoB TG zengin lipoprotein ve türevlerini göstermek için iyi markerlar ve tedavide ikincil hedef olmalı

Non-HDL < 100 mg/dl	Yüksek riskli hastada hedef
Apo B < 80 mg/dl	
Non-HDL < 85 mg/dl	Çok yüksek riskli hastada hedef
Apo B < 65 mg/dl	
Non-HDL < 70 mg/dl	Çok yüksek risk + tekrarlayan
Apo B < 55 mg/dl	aterosklerotik kalp hastalığında hedef

ESC 2019 Tedavi:Statin

- HGM-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek KC'de kolesterol sentezini azaltırlar.
- Anti-inflamatuar etkinlikleri ile plak stabilizasyonu, endotel fonksiyonun düzeltme, vasküler inflamasyonda azalma sağlarlar
- Statin tedavisi diyabetik hastalarda artmış KVH riskini azalmak için ilk seçenek ilaç olmalıdır.
- CARDS çalışması LDL 160mg/dl altında olan 2883 DM hastasından ator 10mg başlanan grupta placeboya göre MI riski %42 azalmış olarak değerlendirilmiş
- Yaklaşık 19000 diyabetik hasta ve 71370 normal kontrolün değerlendirildiği bir metaanalize göre başlangıç LDL seviyesinden bağımsız olarak statin ile LDL düzeyinde 1mmol/l azalma 5 yıllık majör KV olay insidansında %23 azalma sağlar
- Statin tedavisi özellikle prediyabetiklerde aşikar DM gelişme riskini arttırabilir. Ancak KV olay riskini azaltma etkisi ağır bastığı için tedaviye başlamaktan çekinilmemelidir!

ESC 2019 Tedavi: Ezetimibe-PCSK 9 inh

- Ezetimibe ince bağırsakta Niemann-Pick C1 like-1 proteinini inhibe ederek kolesterol emilimini azaltır.
- Statin tedavisine eklendiği zaman yaklaşık %24 LDL azalması
- IMPROVE-IT çalışmasında diyabetiklerde major vasküler olaylarda %15 rölatif risk azalması
- PCSK-9 inh evolocumab ve alirocumab LDL reseptörüne bağlanıp onu degrade eden PCSK-9 proteini inhibe eder. Bu sayede LDL reseptörü artar.
- LDL seviyesinde yaklaşık %60 azalma sağlarlar
- FOURIER çalışmasında diyabetik ve non-diyabetiklerde benzer oranda rölatif risk azalması sağlanmıştır.

ESC 2019 Tedavi: TG↑ ve HDL↓ tedavisi

- Yaşam stili değişiklikleri:
 - Kilo kaybı
 - Aerobik egzersiz
 - Sature yağ, nişasta ve basit şeker ,paketli gıda tüketimin azaltılması; lifli gıdaların arttırılması
- Fibrat?
 - TG yüksekliği ve HDL düşüklüğü olanlarda etkili.
 - 11590 TipIIDM hastasında yapılan metaanaliz sonucu non-fatal MI riskini %21 azaltırken mortalite üzerine etkisi gösterilememiş.
 - PROMINENT çalışmasına göre statin tedavisine eklenen fibratın KV olay üzerine etkisi saptanmamış.

ESC 2019 Tedavi: Omega-3

- REDUCE-IT alışması: Statin alan TG yükseliği olan 11590 hastaya verilen Etil eicosapentaenoic acid (EPA) birleşik primer sonlanım noktasına (lm,non fatal MI, stroke,revasklartizasyon) ulaşmada %25 rölatif risk azalması sağlamış
- STRENGTH alışması: 13078 hasta (%70 DM) statin tedavisine omega 3 (EPA ve DHA) eklenmesinde KV risk üzerine anlamlı etkisi saptanmamış.
- ASCEND alışması: 15480 DM hastasının tedavisine Omega-3 eklenmesinin KV hastalıklar üzerine anlamlı etkisi saptanmamış.

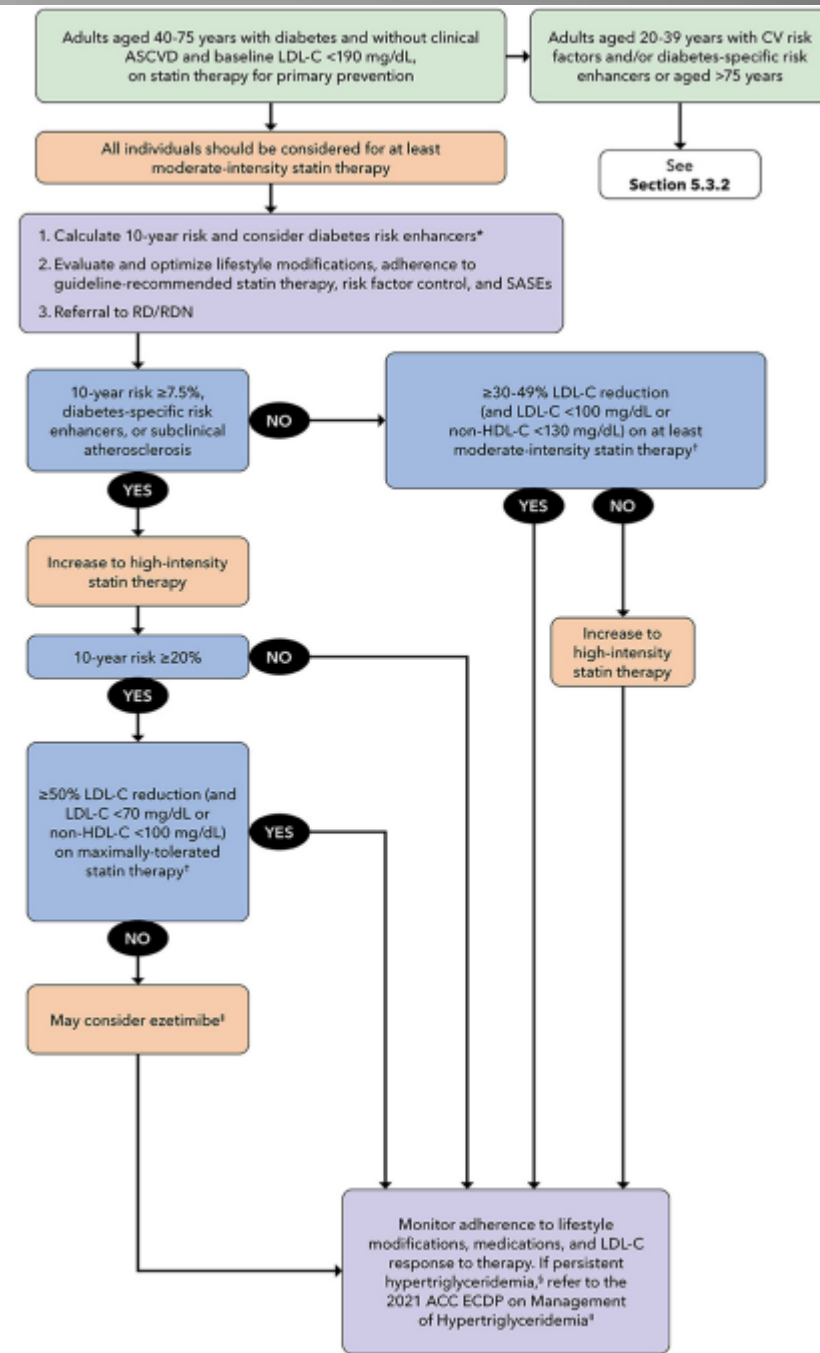
Tip I DM

- Tip 1 Diyabette LDL ve Trigliserid düşük, HDL üst sınırdadır
- Bunun nedeni subkutan uygulanan insülinlerin lipoprotein lipaz aktivitesini artırmasıdır
- Bu durumda LDL ve HDL'nin aterojenik yapıda olduğu ve hastaların statin tedavisinden mutlaka fayda göreceği unutulmamalıdır!!

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk

A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee
Endorsed by the National Lipid Association




ACC 2022

- 40-75 yaş arası DM tanılı herkese orta yoğunluklu statin tedavisi başlanmalı
- Diabet için tanımlanmış ek riski olan hastalarda yoğun statin tedavisi düşünülmeli
 - Yaşlı hastalar
 - Ek KVH risk faktörü olanlar
 - Uzun süredir DM olanlar
 - Albuminüri, GFR 60 altı olanlar
 - Retinopati
 - Noropati
 - ABI < 0.9

ACC 2022

- Her DM hastasına 10 yıllık ASKVH risk değerlendirmesi yapılmalı



AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY

ASCVD Risk Estimator Plus

Current Age ⓘ *

Age must be between 20-79

Sex *

Male Female

Race *

White African American Other

Systolic Blood Pressure (mm Hg) *

Value must be between 90-200

Diastolic Blood Pressure (mm Hg) *

Value must be between 60-130

Total Cholesterol (mg/dL) *

Value must be between 130 - 320

HDL Cholesterol (mg/dL) *

Value must be between 20 - 100

LDL Cholesterol (mg/dL) ⓘ ○

Value must be between 30-300

History of Diabetes? *

Yes No

Smoker? ⓘ *

Current ⓘ Former ⓘ Never ⓘ

On Hypertension Treatment? *

Yes No

On a Statin? ⓘ ○

Yes No

On Aspirin Therapy? ⓘ ○

Yes No

ACC 2022

ASKVH olmayan ,LDL 190mg/dl altında olan 40-75 yaş arası DM hastaları

- 10 yıllık riski %7.5 altında olan az sayıdaki DM'lu hastaya orta yoğunluklu statin tedavisi (LDL %30-49 oranında azaltılmalı -LDL 100mg/dl, non-HDL 130mg/dl ve altı) ve yaşam stili modifikasyonu önerilmeli
- Eğer statin dozunun arttırılmasına rağmen uygun seviyelere gelmezse Ezetimibe 10mg eklenmeli
- Ezetimibe kullanılamaz veya TG 300mg/dl üzerinde ise safra asiti bağlayıcılarını eklemek düşünülebilir

ACC 2022

ASKVH olmayan ,LDL 190mg/dl altında olan 40-75 yaş arası DM hastaları

- 10 yıllık riski %7,5 üzeri olan DM'lu hastalarda yüksek yoğunluklu statin tedavisi (LDL %50'den fazla azaltılmalı) ve yaşam stili modifikasyonu başlanmalı
- Yeterli gelmezse Ezetimibe-BAS tedaviye eklenebilir
- Beraberinde ASKVH yoksa veya LDL 190mg/dl üzeri değilse primer korumada PCSK-9 inh, bempedoic asid veya inclisiran kullanımını henüz önerilmemektedir!
- LDL seviyesi normal olan kişilerde non-HDL kolesterol takibi önemlidir. TG seviyesi 500mg/dl üzerinde olanlar pankreatit riski açısından antihipertrigliserit tedavi almalıdır.

ACC 2022

Ek risk faktörü olan 20-39 yaş arası DM'lu hastalar ve 75 yaş üzeri hastalar

- Uzun süreli DM öyküsü olan, nefropati, retinopati, noropatisi olan veya ABI <0,9 olan hastalarda statin tedavisi düşünülebilir
- JUPITER ve HOPE-3 çalışmalarının sonuçlarına göre statin tedavisinin faydaları 70 yaş altı ve üstü popülasyonda benzerdir.
- 75 yaş üzeri hastalarda statin tolere edildiği sürece kullanılmalıdır.
- 75 yaş üzerinde yeni tanı DM'li kişilerde hastanın risk durumuna göre karar verilmeli.

Teşekkür ederim