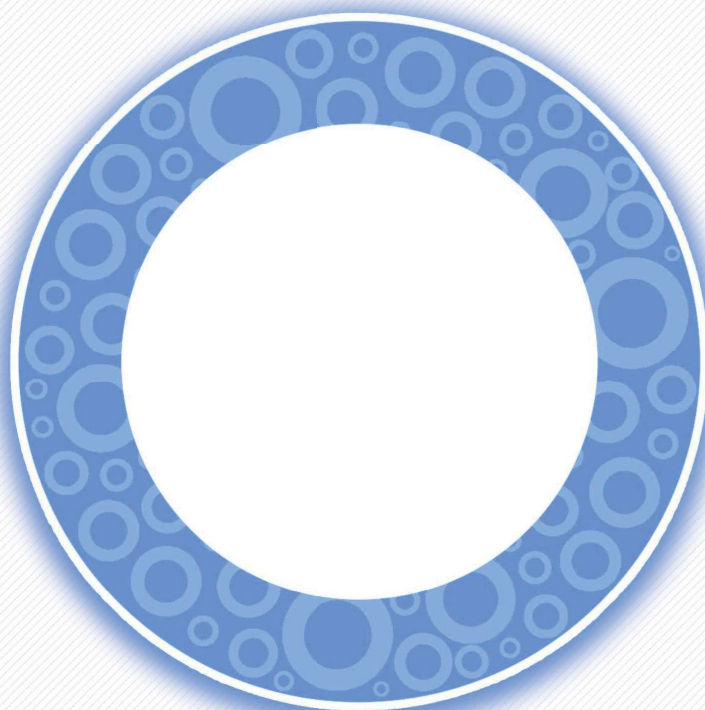




فصل هشتم - راهنمای کنترل دیس لیپیدمی
در دیابت

دیس لیپیدمی

شیوع دیس لیپیدمی در دیابت نوع ۲ نسبت به دیابت نوع ۱ بیشتر است و شایع ترین الگوی آن هیپرتری گلیسریدمی و کاهش سطح HDL^۱ است. دیابت به خودی خود سطح LDL^۲ را افزایش نمی دهد ولی اجزای متراکم و کوچک LDL قابل مشاهده در دیابت نوع ۲ از خاصیت آتروژنیک بیشتری برخوردارند. اولویت اول درمان در دیس لیپیدمی دیابت کاهش LDL می باشد.

❖ توصیه ها

۱. در افراد مبتلا به دیابت برای بهبود پروفایل چربی و کاهش خطر ابتلا به بیماری های آترواسکروتنیک قلبی-عروقی، اصلاح سبک زندگی شامل قطع سیگار، کاهش وزن (در صورت نیاز)، افزایش فعالیت بدنی، مصرف رژیم غذایی مدیترانه ای یا DASH^۳، کاهش مصرف چربی اشباع و ترانس و افزایش مصرف اسیدهای چرب امگا-۳، فیبر چسبناک^۴ و استانول/استرول های گیاهی^۵ در رژیم غذایی توصیه می شود.

(A,1)

۲. اصلاح سبک زندگی و کنترل مناسب قند خون در افراد با تری گلیسرید $\leq 150 \text{ mg/dl}$ و/یا HDL پایین (کمتر از 40 mg/dl در آقایان و کمتر از 50 mg/dl در خانم ها) تشدید شود.

(C,3)

۳. آزمایشات مربوط به لیپید را با چه فواصلی درخواست می کنیم؟

• افرادی که استاتین یا سایر داروهای کاهنده لیپید را دریافت نمی کنند، در زمان تشخیص دیابت یا ویزیت اول، پروفایل لیپید (شامل تری گلیسرید، کلسترول توتال، LDL و HDL) اندازه گیری شود.

(D,4)

• در افرادی که داروی کاهنده لیپید شروع نشده است (مثلاً افراد زیر ۴۰ سال که بر اساس فاکتورهای خطر قلبی-عروقی نیاز به استاتین نداشته اند) پروفایل چربی حداقل هر ۵ سال یا با فواصل کمتر در صورت نیاز چک شود.

(D,4)

• در صورت شروع یا تغییر دوز استاتین یا سایر داروهای کاهنده چربی، پروفایل چربی ۱-۳ ماه بعد اندازه گیری شود.

(A,1)

• در افرادی که تحت درمان دارویی هستند و پروفایل چربی در حد مطلوب است، سالیانه لیپید پروفایل چک شود.

(A,1)

۴. استاتین ها انتخاب اول درمان دیس لیپیدمی در بیماران دیابتی هستند (داروهای کاهنده چربی خون در جدول ۱۸ و ۱۹ معرفی شده اند).

(A,1)

۵. چک آنزیم های کبدی قبل از شروع استاتین (به عنوان آزمایش پایه) توصیه می شود.

(B,2)

^۱High-Density Lipoprotein

^۲Low-Density Lipoprotein

^۳Dietary approaches to stop hypertension

^۴Viscous fiber

^۵Plant stanols/sterols

۶. بعد از شروع استاتین، چک روتین آنزیم‌های کبدی توصیه نشده و چک مجدد و پایش آنزیم‌های کبدی تنها در صورت سابقه بیماری کبدی یا علامت دار شدن بیمار (مثل: ضعف و بی‌حالی غیرقابل توجه، کاهش اشتها، درد شکم، زردی پوست یا اسکلرا یا تیره شدن رنگ ادرار) توصیه می‌شود. (D,4)

۷. چک ^۱CPK به صورت روتین در بیمارانی که استاتین می‌گیرند توصیه نمی‌شود. (A,1)

۸. چک CPK به عنوان آزمایش پایه در بیماران دارای سابقه فردی یا فامیلی بیماری عضلانی، سابقه عدم تحمل استاتین، یا در حال مصرف داروی همزمانی که ریسک میوپاتی را زیاد می‌کند، توصیه می‌شود. (D,4)

۹. در صورت بروز علائم عضلانی مثل درد، تندرینس، کرامپ یا ضعف عضلانی CPK چک شود. (D,4)

۱۰. مصرف استاتین‌ها در حاملگی ممنوع است. (B,2)

۱۱. در تمام بیماران دیابتی با بیماری قلبی-عروقی آترواسکروتیک در هر سنی استاتین با دوز بالا شروع شود. (A,1)

۱۲. برای افراد دیابتی با بیماری قلبی-عروقی آترواسکروتیک، درمان با دوز بالای استاتین با هدف کاهش ۵۰ درصد یا بیشتر LDL نسبت به قبل و LDL کمتر از ۵۵ mg/dl توصیه می‌شود. در صورتی که به اهداف فوق‌علی‌رغم تجویز حداکثر دوز استاتین قابل تحمل برای بیمار دست نیافتیم، اضافه کردن از تیمایب یا مهارکننده‌های PCSK9^۲ توصیه می‌شود. (B,2)

۱۳. برای افراد دیابتی ۴۰ تا ۷۵ سال بدون بیماری قلبی-عروقی آترواسکروتیک، درمان با دوز متوسط استاتین شروع شود. (A,1)

۱۴. در بیماران دیابتی ۴۰ تا ۷۵ سال بدون بیماری قلبی-عروقی آترواسکروتیک، در صورت ریسک بالا از نظر عوارض قلبی-عروقی شامل وجود یک یا بیشتر از فاکتورهای خطر بیماری قلبی-عروقی، استاتین با دوز بالا با هدف کاهش ۵۰ درصد یا بیشتر LDL نسبت به آزمایش پایه و LDL کمتر از ۷۰ mg/dl شروع شود. (A,1)

۱۵. در بیماران دیابتی ۴۰ تا ۷۵ سال بدون بیماری قلبی-عروقی آترواسکروتیک، در صورت ریسک بالا از نظر عوارض قلبی-عروقی، خصوصاً در صورت وجود فاکتورهای خطر بیماری قلبی-عروقی متعدد و $LDL \geq 70$ mg/dl، اضافه کردن از تیمایب یا مهارکننده‌های PCSK9 به حداکثر دوز استاتین قابل تحمل در نظر گرفته شود. (B,2)

۱۶. در بیماران دیابتی ۳۹-۲۰ سال با سایر فاکتورهای خطر بیماری قلبی-عروقی، شروع استاتین در نظر گرفته شود. (C,3)

۱۷. در بیماران دیابتی بالای ۷۵ سال که از قبل روی استاتین بوده‌اند، استاتین ادامه یابد. (B,2)

۱۸. در بیماران دیابتی بالای ۷۵ سال، شروع استاتین با دوز متوسط در نظر گرفته شود (براساس میزان سود و زیان، تمایل بیمار و احتمال ایجاد عوارض). (C,3)

^۱ Creatine Phosphokinase

^۲ Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

۱۹. فاکتورهای خطر بیماری قلبی عروقی عبارتند از:

LDL ≥ 100 mg/dl ✓

هیپرتانسیون ✓

آلبومینوری ✓

سابقه خانوادگی بیماری قلبی-عروقی زودرس ✓

مصرف سیگار ✓

بیماری کلیوی مزمن ✓

۲۰. در بیمارانی که استاتین با دوز تجویز شده اولیه را تحمل نمی‌کنند، حداقل دوز قابل تحمل برای بیمار تجویز شود.

(D,4)

۲۱. در افراد مبتلا به دیابت که درمان با استاتین ها را تحمل نمی‌کنند، به عنوان یک درمان جایگزین کاهش کلسترول، درمان با بمپدئیک اسید^۱ در موارد پیشگیری اولیه (عدم وجود بیماری قلبی-عروقی شناخته شده) جهت کاهش عوارض قلبی-عروقی توصیه می شود.

(A,1)

۲۲. در افراد مبتلا به دیابت و بیماری قلبی-عروقی که نسبت به درمان با استاتین ها تحمل ندارند. درمان با مهارکننده های PCSK9 یا بمپدئیک اسید به عنوان درمان جایگزین کاهش دهنده کلسترول در نظر گرفته شود.

(A,1)

۲۳. ترکیب استاتین با فیبرات یا استاتین با نیاسین جهت کاهش ریسک قلبی-عروقی به صورت کلی توصیه نمی‌شود.

(A,1)

۲۴. در بیماران با تری‌گلیسرید ناشتا ≤ 500 mg/dl، بررسی از نظر علل ثانویه هیپرتری‌گلیسریدمی صورت پذیرد و علاوه بر اصلاح شیوه زندگی و کنترل قند، شروع دارو (فیبرات و/یا امگا-۳) جهت کاهش ریسک پانکراتیت در نظر گرفته شود. در صورت مصرف استاتین همزمان با یک فیبرات از فنوفیبرات جهت کاهش ریسک رابدومیولیز استفاده شود (از ترکیب جم فیبروزیل با استاتین استفاده نشود).

(C,3)

۲۵. در بیماران با هیپرتری‌گلیسریدمی متوسط (یعنی تری‌گلیسرید ناشتای بالای 150 mg/dl یا غیر ناشتای بالای 175 mg/dl قرار بگیرد). علاوه بر اصلاح شیوه زندگی (شامل درمان چاقی و سندرم متابولیک) و کنترل مؤثر دیابت، بررسی و درمان علل ثانویه هیپرتری‌گلیسریدمی شامل بیماری مزمن کبدی، بیماری مزمن کلیوی و/یا سندرم نفروتیک، هیپوتیروئیدی، مصرف الکل و مصرف داروهایی که سبب افزایش تری‌گلیسرید می‌شوند مد نظر باشد.

(C,3)

۲۶. در بیماران با بیماری قلبی-عروقی آترواسکلروتیک یا سایر عوامل خطر قلبی-عروقی که بر روی استاتین هستند و LDL کنترل شده دارند ولی همچنان تری‌گلیسرید بالا دارند (499-150 mg/dl)، اضافه کردن Icosapent ethyl^۲ جهت کاهش ریسک قلبی-عروقی در نظر گرفته شود.

(B,2)

^۱ Bempedoic Acid

^۲ این دارو یک Eicosapentaenoic acid (EPA) خالص است و بر خلاف سایر فرآورده‌های امگا-۳ که هم حاوی EPA و هم Docosahexaenoic acid (DHA) هستند سبب بالا رفتن LDL نمی‌شود.

- ✓ سن زیر ۲۰ سال و پروفایل لیپید غیرطبیعی **RS**
- ✓ عدم رسیدن به اهداف درمان **RS**
- ✓ بارداری یا قصد بارداری **RU**
- ✓ سابقه بیماری عضلانی **RS**
- ✓ سابقه بیماری کبدی **RS**

✓ عدم تحمل داروی کاهنده لیپید یا ایجاد عوارض دارویی (مثل بروز میوپاتی و دردهای عضلانی، افزایش CPK یا افزایش بیش از ۳ برابر آنزیم های کبدی)؛ در این حالت دارو قطع شده و ارجاع داده شود. **RU**

جدول ۱۸- داروهای کاهنده چربی خون

دارو	دوز شروع	دوز حداکثر	مکانیسم	عوارض جانبی
داروهای کاهنده LDL				
HMG-CoA reductase inhibitors (statins) Lovastatin* Pravastatin Simvastatin* Fluvastatin Atorvastatin* Rosuvastatin* Pitavastatin	در جدول ۱۹ آورده شده است	در جدول ۱۹ آورده شده است	Inhibition of cholesterol synthesis → ↑ Hepatic LDL receptors	میالژی و میوپاتی، ↑ ترانس آمینازها، ↑ خطر دیابت
Cholesterol absorption inhibitor Ezetimibe*	10 mg daily	10 mg daily	↓ Cholesterol absorption → ↑ LDL receptors	↑ ترانس آمینازها
Bile acid sequestrants Cholestyramine* Colestipol Colesevelam	4 g daily 5 g daily 3750 mg daily	32 g daily 40 g daily 4375 mg daily	↑ Bile acid excretion → ↑ LDL receptors	نفخ، یبوست، ↑ تری گلیسرید
PCSK9 inhibitors** Evolocumab (Ab) Alirocumab (Ab) Inclisiran (siRNA)	140 mg SC every 2 weeks 75 mg SC every 2 weeks 300 mg SC every 6 months	420 mg SC every 1 month 150 mg SC every 2 weeks 300 mg SC every 6 months	↓ PCSK9 activity due to Ab Inhibition or siRNA silencing → ↑ LDL receptors	واکنش در محل تزریق
ATP citrate lyase inhibitor Bempedoic acid*	180 mg daily	180 mg daily	Inhibition of cholesterol synthesis → ↑ LDL receptors	↑ اسید اوریک و نقرس، پارگی تاندون
MTP inhibitor Lomitapide	5 mg daily	60 mg daily	MTP inhibition → ↓ VLDL assembly and secretion	حالت تهوع، اسهال، افزایش چربی کبد
ApoB inhibitor (ASO) Mipomersen	200 mg SC weekly	200 mg SC weekly	↓ ApoB synthesis due to ASO silencing → ↓ ApoB/VLDL secretion	واکنش در محل تزریق، علائم شبیه آنفولانزا، افزایش چربی کبد
ANGPTL3 inhibitor (Ab) Evinacumab	15 mg/kg IV q 4 weeks	15 mg/kg IV q 4 weeks	↓ ANGPTL3 activity due to Ab inhibition → ↑ LPL activity, ↑ LDL catabolism	کاهش سطح HDL

دارو	دوز شروع	دوز حداکثر	مکانیسم	عوارض جانبی
------	----------	------------	---------	-------------

داروهای کاهنده تری گلیسرید

Fibric acid derivatives (fibrates)				
Gemfibrozil*	600 mg bid	600 mg bid	600 mg bid	سوء هاضمه، میالژی، سنگ کیسه صفرا، ↑ ترانس آمینازها
Fenofibrate**	40–200 mg daily depending on product	40–200 mg daily depending on product	40–200 mg daily depending on product	↑ LPL, ↓ VLDL synthesis
Omega-3 fatty acids				
Acid ethyl esters*	4 g daily	4 g daily	4 g daily	سوء هاضمه، دادن بوی ماهی
Icosapent ethyl*	4 g daily	4 g daily	4 g daily	↑ TG catabolism
Niacin [#]				
Regular release formulation*	250 mg daily	3 g daily	3 g daily	Inhibition of hepatocyte diacylglycerol acyltransferase-2 → ↓ TG synthesis, ↓ secretion of VLDL and LDL, inhibition of HDL catabolism receptor → ↑ HDL
Extended release formulation	500 mg daily	2 g daily	2 g daily	اختلال در تحمل گلوکز و افزایش مقاومت به انسولین، گرگرفتگی و فلاشینگ، تهوع و ناراحتی شکم، خارش، مسمومیت کبدی و هیپراوریسمی

* موجود در بازار دارویی ایران

** در ایران به صورت تک نسخه‌ای قابل تهیه است.

@ فنوفیبرات با اشکال و دوزهای مختلف در بازار دارویی جهان موجود است. در بازار دارویی ایران تنها کپسول ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرمی موجود است و دوز آن به صورت ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم روزانه تجویز می‌شود.

[#] نیاسین امروزه کمتر تجویز می‌شود.

Ab, antibody; ANGPTL3, angiopoietin-like protein 3; ApoB, apolipoprotein B; ASO, antisense oligonucleotides; ATP, adenosine triphosphate; HDL, high-density lipoprotein; HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; LDL, low-density lipoprotein; LPL, lipoprotein lipase; MTP, microsomal triglyceride transfer protein; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; siRNA, small interfering RNA; TG, triglyceride; VLDL, very-low-density lipoprotein.

جدول ۱۹- استاتین با دوز کم، متوسط و بالا^۱

استاتین با دوز کم ^۱	استاتین با دوز متوسط ^۲	استاتین با دوز بالا ^۳
در صورت مصرف روزانه با این دوز، حدوداً ۳۰٪ درصد افت LDL به صورت میانگین	در صورت مصرف روزانه با این دوز، حدوداً ۴۹٪ تا ۳۰٪ درصد افت LDL به صورت میانگین	در صورت مصرف روزانه با این دوز، حدوداً ۵۰٪ درصد افت LDL به صورت میانگین
Simvastatin 10 mg *	Atorvastatin 10-20 mg *	Atorvastatin 40-80 mg *
Pravastatin 10-20 mg	Rosuvastatin 5-10 mg *	Rosuvastatin 20-40 mg *
Lovastatin 20 mg *	Simvastatin 20-40 mg *	
Fluvastatin 20-40 mg	Pravastatin 40-80 mg	
	Lovastatin 40 mg	
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Pitavastatin 1-4 mg	

* موجود در بازار دارویی ایران

Atorvastatin و Fluvastatin. استاتین انتخابی در نارسایی کلیه شدید می‌باشد (eGFR کمتر از ۱/۷۳ mL/min/۱.۷۳ m²)

[#] دوز یک بار در روز

XL, extended release; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

^۱ Low-Intensity Statin

^۲ Moderate-Intensity Statin

^۳ High-Intensity Statin