

A Brief Overview of the Latest Treatment Guidelines for Lipid Disorders in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults

Parastoo Karimi Aliabadi¹,

Adele Bahar²,

Maryam Nabati³,

Mehrnoush Sohrab⁴

¹ Assistant Professor, Department of Family Medicine, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Internal Medicine, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Department of Cardiology, Cardiovascular Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 30, 2021 ; Accepted September 29, 2021)

Abstract

Background and purpose: Increased urbanization in developing countries has led to increase in non-communicable diseases such as cardiovascular disease. Primary prevention of atherosclerotic vascular disease could be achieved by promoting healthy lifestyle throughout life. Team care approach is an effective strategy to prevent cardiovascular disease. Physicians should consider social factors affecting health to make appropriate treatment decisions. The present study will provide a brief overview of the latest clinical guidelines for treatment of lipid disorders in primary prevention of cardiovascular disease in adults.

Materials and methods: In this narrative review, a comprehensive search of electronic databases (pubmed, scopus, google scholar, uptodate, and Embase) was done using the following keywords: primary prevention, cardiovascular disease, LDL cholesterol, and guideline. The goal of this study was to review the latest guidelines for lipid treatment in prevention of cardiovascular disease from 2015 onwards. Six articles were obtained in this field.

Results: To prevent cardiovascular disease in diabetic patients aged 40-75 years, a moderate dose of statin is recommended. In non-diabetic patients, high-dose statin should be given for LDL levels ≥ 190 mg/dL. Also, 10-year risk of atherosclerotic heart disease should be calculated in non-diabetic patients aged 40-75 years old with LDL levels of 70-190 mg/dL to make treatment decisions.

Conclusion: According to access to the latest clinical guidelines, depending on patient's condition and type of disorder, therapeutic interventions in lipid disorders are recommended for primary prevention of cardiovascular disease.

Keywords: dyslipidemia, LDL cholesterol, cardiovascular disease, primary prevention, clinical guideline

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (202): 168-178 (Persian).

* **Corresponding Author: Mehrnoush Sohrab** - Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: mehrnoushsohrab@yahoo.com)

مروری کوتاه بر جدیدترین راهنماهای بالینی درمان اختلال لیپید در پیشگیری اولیه بیماری های قلبی عروقی در بزرگسالان

پرستو کریمی علی آبادی^۱عادل بهار^۲مریم نباتی^۳مهرنوش سهراب^۴

چکیده

سابقه و هدف: افزایش شهرنشینی در کشورهای در حال توسعه منجر به افزایش بیماری های غیر واگیر مانند بیماری های قلبی عروقی شده است. مهم ترین راه پیشگیری اولیه از بیماری های عروقی آترواسکروتنیک، ترویج شیوه زندگی سالم در طول زندگی می باشد. استفاده از رویکرد مراقبت تیمی یک استراتژی موثر برای پیشگیری از بیماری های قلبی عروقی است. پزشکان باید عوامل اجتماعی موثر بر سلامت را در بیماران جهت تصمیم گیری درمانی درست در نظر داشته باشند. بر این اساس مطالعه حاضر، مروری کوتاه بر جدیدترین راهنماهای بالینی درمان اختلال لیپید در پیشگیری اولیه بیماری های قلبی عروقی در بزرگسالان است.

مواد و روش ها: با هدف دستیابی به راهنماهای بالینی اشاره شده، با استفاده از کلید واژه های primary prevention، guideline، LDL cholestrol، cardiovascular disease، Medline/PubMed، شواهد علمی منتشر شده در منابع اطلاعاتی، Embase، UpToDate، Google Scholar، Scopus از سال ۲۰۱۵ تاکنون جستجو و بررسی شدند. در نهایت تعداد ۶ مقاله انتخاب و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: جهت پیشگیری از بیماری های قلبی عروقی، در همه بیماران دیابتی ۷۵-۴۰ ساله، استاتین با دوز متوسط باید تجویز شود. در بیماران غیر دیابتی، برای موارد $LDL \geq 190$ (میلی گرم در دسی لیتر) استاتین با دوز بالا تجویز می شود و برای موارد ۷۵-۴۰ ساله با $70 \leq LDL < 190$ (میلی گرم در دسی لیتر) توصیه می گردد خطر ۱۰ ساله بیماری های آترواسکروتنیک قلبی محاسبه و بر اساس آن تصمیم گیری درمانی انجام شود.

استنتاج: با توجه به دسترسی به جدیدترین راهنماهای بالینی معتبر در دنیا، بسته به شرایط بیمار و نوع اختلال یافت شده، انجام مداخلات درمانی در اختلالات لیپید جهت پیشگیری اولیه از بیماری های قلبی عروقی، توصیه می شود.

واژه های کلیدی: دیس لیپیدمی، LDL کلسترول، بیماری قلبی عروقی، پیشگیری اولیه، راهنمای طبابت بالینی

مقدمه

افزایش شهرنشینی در کشورهای در حال توسعه منجر به افزایش بیماری های غیر واگیر مانند بیماری های قلبی عروقی شده است. در آسیا و خاورمیانه، بیماری های قلبی عروقی از شایع ترین علل مرگ و میر و از کارافتادگی هستند. بر اساس نتایج مطالعه NASBOD

E-mail: mehrnoushsohrab@yahoo.com

مؤلف مسئول: مهرنوش سهراب - ساری: خیابان امیرمازندرانی، بیمارستان امام خمینی (ره)

۱. استادیار، گروه پزشکی خانواده، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد، گروه قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۵/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۵/۱۳ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۷/۷

(The National and Subnational Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors یا مطالعه بار ملی و فرا ملی بیماری‌ها، جراحات و عوامل خطر) که در سال ۲۰۱۵ در ایران انجام شد، حدود ۸۰۰۰۰ مرگ به علت بیماری ایسکمیک قلبی در ایران و ۴۰۰۰ مرگ در مازندران رخ داده است (۱). اختلالات لیپید یکی از عوامل اصلی بیماری‌های قلبی عروقی است که خود عامل مستعدکننده ابتلا به دیابت، نیز هستند (۲). از سوی دیگر شواهد جدید نشان داده‌اند که حادثه شروع کننده کلیدی در آتروژنز، احتباس کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) و سایر آپولیپوپروتئین‌های غنی از کلسترول (حاوی Apo-B) در جداره عروق بوده است (۳). شیوع اختلالات لیپید در طی سال‌های اخیر با توجه به تغییرات شیوه زندگی، رژیم غذایی نامناسب و کم تحرکی افزایش پیدا کرده است. با توجه به گسترش روزافزون بیماری‌های غیر واگیر در دنیا، سازمان جهانی بهداشت در راستای اجرا و پیاده‌سازی مناسب نظام مراقبت عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیر برای دسترسی به اطلاعات معتبر و قابل مقایسه از این عوامل خطر عمده، رویکرد گام‌به‌گام (STEPS) مراقبت عوامل خطر این بیماری‌ها را ابداع کرده است. رویکرد گام‌به‌گام مراقبت عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیر سازمان جهانی بهداشت دارای سه سطح گردآوری اطلاعات است که سه گام اجرایی آن دربرگیرنده پرسشگری با پرسشنامه، تکمیل اطلاعات با سنجش‌های جسمی و سنجش‌های آزمایشگاهی است. هفت دوره نظام پیمایش عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیر با الگوی گام‌به‌گام (STEPS) رویکرد گام‌به‌گام) در سال‌های ۱۳۸۳، ۱۳۸۵، ۱۳۸۶، ۱۳۸۷، ۱۳۸۸، ۱۳۹۰ و ۱۳۹۵ در ایران انجام شده است. بر اساس نتایج هفتمین دوره پیمایش ملی عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیر در سال ۱۳۹۵، شیوع تری گلیسیرید بالا ۲۷/۶۸ درصد و کلسترول بالا ۲۲/۱۸ درصد برای جامعه ایرانی در سطح ملی در سنین بالای

۲۵ سال گزارش شده است. از نظر بالینی، درمان اختلالات لیپید از جمله LDL بالا، با بهره‌گیری از روش‌های دارویی و تغییرات سبک زندگی، به تنهایی جهت کاهش خطر در بیماران بدون تظاهرات بیماری قلبی عروقی سودمند می‌باشد. (به دلیل افزایش روند مرگ و میر ناشی از بیماری‌های غیر واگیر، به خصوص در کشورهای در حال توسعه سازمان بهداشت جهانی از دو دهه پیش بیماری‌های غیر واگیر را جزو اولویت‌های بهداشتی کشورهای در حال توسعه اعلام کرده است. در گزارش سال ۲۰۰۲ سازمان جهانی بهداشت، ۶۰ درصد علل مرگ و ۴۳ درصد بار جهانی بیماری‌ها مربوط به بیماری‌های غیر واگیر است. کشورهای با درآمد پایین و متوسط، ۷۹ درصد مرگ و ۸۵ درصد بار این گونه بیماری‌ها را به خود اختصاص داده‌اند. چهار بیماری عمده غیر واگیر (بیماری‌های قلبی-عروقی، سرطان، بیماری انسدادی مزمن ریوی و دیابت) مستقیماً به سه عامل خطر اصلی قابل پیشگیری، شامل مصرف دخانیات، تغذیه نامناسب و نبود تحرک بدنی وابسته هستند. با توجه به اینکه طی سالیان اخیر، به دلیل تغییر شیوه زندگی از حالت سنتی به حالت مدرن و صنعتی شدن خطر عوامل بیماری‌های غیر واگیر از قبیل مصرف دخانیات، اضافه وزن و چاقی، ابتلا به فشارخون بالا، تحرک بدنی ناکافی و مصرف غذاهای نامناسب از جهت سلامت قلب (مصرف فراوان چربی و نمک و مصرف کم سبزی و میوه) افزایش یافته است، بر این اساس توجه و دقت هر چه بیش‌تر بر عوامل یاد شده به همراه مداخله و تغییر در شیوه زندگی و در صورت نیاز استفاده از درمان‌های شناخته شده ضروری به نظر می‌رسد تا به این ترتیب بتوان بار ملی وارده بر جامعه ناشی از آن‌ها را کاهش داد (۴، ۵). در دهه گذشته، دستورالعمل‌های بالینی به طور فزاینده‌ای مورد استفاده در عملکرد بالینی قرار گرفته است. هر روز تصمیمات بالینی کنار تخت، قوانین کار در بیمارستان‌ها و کلینیک‌ها و هزینه‌های بهداشتی توسط دولت‌ها و بیمه‌گران تحت

تأثیر گاید لاین‌ها قرار می‌گیرد. دستورالعمل‌های مختصر در مورد آزمایشات تشخیصی یا غربالگری، نحوه ارائه خدمات پزشکی یا جراحی، مدت زمان ماندن بیماران در بیمارستان یا سایر جزئیات بالینی در گاید لاین‌ها ارائه می‌شود (۶).

مزایای احتمالی دستورالعمل‌های بالینی

فایده اصلی دستورالعمل‌ها بهبود کیفیت مراقبت‌های دریافتی بیماران از این دستورالعمل‌ها است. در ارزیابی‌های دقیق نشان داده شده است که دستورالعمل‌های عملی می‌تواند کیفیت مراقبت بالینی را بهبود بخشد، اما این که آیا در تمرین روزانه به این هدف می‌رسند، چندان مشخص نیست و این امر شاید تا حدی به این دلیل است که بیماران، پزشکان، پرداخت‌کنندگان و مدیران کیفیت را متفاوت تعریف می‌کنند.

سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی که خدمات ارائه می‌دهند و نهادهای دولتی و بیمه‌گذاران خصوصی که هزینه آن‌ها را پرداخت می‌کنند، دریافتند که دستورالعمل‌های بالینی ممکن است در بهبود کارایی (اغلب با استانداردسازی مراقبت) و بهینه‌سازی ارزش پول موثر باشد (۶).

محدودیت‌ها و مضرات احتمالی دستورالعمل‌های بالینی

مهم‌ترین محدودیت دستورالعمل‌ها این است که توصیه‌ها ممکن است اشتباه باشد (یا حداقل برای تک تک بیماران قابل اجرا نباشد). بسیاری معتقدند انگیزه اقتصادی پشت دستورالعمل‌های بالینی دلیل اصلی محبوبیت آن‌ها است. اما اجرای برخی از دستورالعمل‌ها هزینه‌های بستری در بیمارستان، داروهای تجویزی، جراحی و سایر روش‌ها را کاهش می‌دهد. بزرگ‌ترین خطر دستورالعمل‌های بالینی معیوب، برای بیماران است. دستورالعمل‌هایی که شواهد را به درستی در نظر نگیرند، می‌توانند منجر به شیوه‌های غیر بهینه، بی‌اثر یا مضر شوند (۶).

ارزیابی آزمایشات لیپید از چه نظر با اهمیت است؟

اندازه‌گیری لیپیدها و اجزای آن (کلسترول تام، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین [LDL]، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا [HDL] و تری‌گلیسیرید) از رایج‌ترین آزمایشات درخواستی هستند. شایع‌ترین دلیل درخواست آزمایش لیپید جهت تعیین خطر بیماری قلبی عروقی (CVD) است. سایر دلایل شامل:

- ۱- شناسایی بیمارانی که به دلیل سابقه خانوادگی اختلال ژنتیکی در معرض خطر بالای ناهنجاری چربی هستند
- ۲- مدیریت بیماران مبتلا به اختلال قلبی عروقی شناخته شده
- ۳- ارزیابی اثربخشی استفاده از داروهای موثر بر کاهش لیپید

منطق غربالگری اختلال چربی خون بر چه اساسی است؟
۱- مقادیر غیر طبیعی برای یک یا چند آزمایش لیپید خون بسیار شایع است. طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی، حدود ۴۰ درصد از مردم جهان سطح کلسترول تام افزایش یافته دارند (۷).

۲- آزمایش چربی نسبتاً سریع، آسان و ارزان بوده و آزمایشاتی نسبتاً قابل اعتماد هستند.

۳- مطالعات اپیدمیولوژیک پیوسته رابطه خطی بین سطح لیپوپروتئین کلسترول کل و کلسترول با چگالی کم (LDL) و خطر بیماری عروقی کرونر قلب (CHD) را نشان داده‌اند.

۴- درمان اختلالات چربی در بیمارانی که در معرض خطر بالای CHD (یا مبتلا به CHD) هستند، خطر بروز حوادث قلبی عروقی را کاهش می‌دهد (۸).

چه افرادی برای تست چربی خون باید غربالگری شوند؟
در مورد این که چه بزرگسالانی (به عنوان مثال، در چه سنی یا با چه عوامل خطر دیگری) باید از نظر اختلال چربی مورد آزمایش قرار گیرند، اختلاف نظر وجود دارد.

بزرگسالان جوان که در دوران کودکی غربالگری نشده‌اند، ارزیابی اختلال اولیه لیپید برای غربالگری

هایپرلیپیدمی خانوادگی و ارزیابی خطر بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) توصیه می‌شود. در صورت نتایج طبیعی، زمان غربالگری بعدی با توجه به خطر ابتلا به مشکلات قلبی عروقی تعیین می‌شود. خطر بیماری‌های قلبی عروقی تحت تأثیر سن (افزایش سن)، جنس (در مردان بیش‌تر از زنان)، فشار خون بالا، دیابت، سیگار کشیدن، چاقی، کم‌ تحرکی و سابقه خانوادگی زودرس بیماری عروق کرونر قلب (سابقه بیمار مرد مبتلا به CHD قبل از سن ۵۵ سال و خانم مبتلا به CHD قبل از ۶۵ سالگی در بستگان درجه اول) می‌باشد. برای بیماران در معرض خطر بالای اختلال قلبی عروقی (فشار خون بالا، دیابت، سیگار کشیدن، سابقه خانوادگی CHD زودرس)، غربالگری لیپید در مردان بین ۲۵ تا ۳۰ سال و در زنان بین ۳۰ تا ۳۵ سال پیشنهاد می‌شود. برای بیماران در معرض خطر کم‌تر اختلال قلبی عروقی (عدم وجود هیچ یک از عوامل فوق)، غربالگری پروفایل لیپید در مردان در ۳۵ سالگی و در زنان در ۴۵ سالگی پیشنهاد می‌شود.

در غربالگری چه نوع آزمایش چربی خون باید درخواست شود؟

ترجیحا انجام چربی خون در شرایط ناشتا انجام شود. ولی اگر ناشتایی در بیماری امکان‌پذیر نباشد، غربالگری اولیه را می‌توان با انجام تست چربی غیر ناشتا یا کلسترول تام غیر ناشتا و کلسترول HDL انجام داد.

آزمایش چربی خون در چه فواصلی باید تکرار شود؟
در بیمارانی که آزمایش چربی خون آن‌ها را کم‌تر از آستانه مورد نیاز برای درمان قرار می‌دهد، تکرار آزمایش هر پنج سال توصیه می‌شود. اما در بیماران نزدیک به آستانه مورد نیاز درمان بر اساس خطر کلی CVD و در بیماران بالاتر از حد آستانه، آزمایشات هر سه سال توصیه به تکرار می‌شود (۹).

ریسک بیماری قلبی عروقی در غربالگری چگونه تعیین می‌شود؟
بیش‌ترین کاربرد نتایج غربالگری لیپیدها ورود داده‌ها

به محاسبه‌کننده خطر بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) است. در این فرم‌ها به‌طور کلی فقط از کلسترول تام و کلسترول HDL استفاده می‌کنند. پیامدهای عروقی مهم بیمار برای پیش‌بینی خطر ۱۰ ساله بیماری قلبی عروقی با استفاده از فرم تخمین خطر فرامینگهام ۲۰۰۸ امکان‌پذیر است، که دارای قابلیت پیش‌بینی قابل اعتماد است (۱۰).

چه بیمارانی نیاز به درمان دارند؟

۱. برای بیماران با $LDL-C > 100 \text{ mg/dL}$ و خطر وقوع CVD بیش از ۱۰ درصد طی ۱۰ سال، درمان با استاتین توصیه می‌شود (۱۱).

۲. برای بیماران با خطر ۱۰ ساله قلبی عروقی بین ۵ تا ۱۰ درصد، مزایا، هزینه‌ها و خطرات احتمالی را برای بیمار جهت (تصمیم‌گیری مشترک) باید توضیح داد (۱۲).

اندازه‌گیری سطح LDL-C، شش هفته پس از شروع درمان و هر ۱۲ ماه پس از آن در ارزیابی پاسخ به درمان بیمار مفید است.

در آسیا و خاورمیانه بیماری‌های قلبی عروقی از شایع‌ترین علل مرگ و میر و از کارافتادگی می‌باشد (۱۳، ۱۴). مدیریت LDL بالا با روش‌های دارویی و تغییرات سبک زندگی به تنهایی جهت کاهش خطر در بیماران بدون تظاهرات بیماری قلبی عروقی، از نظر بالینی سودمند می‌باشد (۱۵). در نتیجه با توجه به مجموع موارد ذکر شده، هدف از مطالعه حاضر جمع‌بندی از گاید لاین‌های در دسترس جدید از سال ۲۰۱۶ تاکنون جهت بیان توصیه‌های درمانی به منظور پیشگیری اولیه در بیماران مختلف می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه مرور روایتی است که با بررسی متون در منابع اطلاعاتی مانند pubmed، Embase، uptodate، google scholar، scopus با کلیدواژه‌های شامل primary prevention

guideline، LDL cholesterol، cardiovascular disease جستجو شد. هدف جستجو آخرین دستورالعمل‌های پیشگیری اولیه بیماری‌های قلبی عروقی در زمینه درمان لیپید از سال ۲۰۱۵ به بعد بوده است. تعداد ۶ مقاله در این زمینه به دست آمد. معیارهای ورود راهنماهای بالینی پیشگیرانه بیماری‌های قلبی عروقی در زمینه اختلالات لیپیدی از انجمن‌های معتبر آمریکا، اروپا، آسیا و کانادا بودند. معیار خروج عدم وجود راهنماهای بالینی در مقاله بوده است.

یافته ها

گایدلاین انجمن غدد آمریکا (۱۶)

براساس این گایدلاین در همه بیماران با اختلالات غددی ارزیابی سطح تری گلیسیرید و LDL-C توصیه می شود. در همه اینگونه بیماران باید میزان خطر ده ساله قلبی عروقی محاسبه گردد. در افراد غیر دیابتی یا بدون بیماری قلبی عروقی، در صورت وجود شرایط زیر و با سطح LDL-C بیش تر از ۷۰، بعد از تبادل نظر فواید و مضرات با بیمار، شروع استاتین به همراه ورزش و رعایت رژیم غذایی توصیه می شود:

- ۱- میزان خطر ده ساله قلبی عروقی بیش تر از ۷/۵ درصد
- ۲- خطر ده ساله ۷/۴ - ۵ درصد به همراه یک یا بیش تر عامل افزایش دهنده خطر بیماری قلبی عروقی
- ۳- کلسم یا امتیاز کلسم شریان کرونری بیش تر از صدک ۷۵ درصد برای سن، جنس و نژاد
- ۴- مقیاس کلسم شریان کرونری بیش تر از ۱۰۰

افزایش تری گلیسیرید

در بالغین با سطوح تری گلیسیرید ناشتا بیش تر از ۵۰۰ میلی گرم در دسی لیتر، علاوه بر ورزش و رعایت رژیم غذایی شروع درمان دارویی جهت پیشگیری از پانکراتیت توصیه می شود. در بیماران با سطح تری گلیسیرید بیش تر از ۱۰۰۰ میلی گرم در دسی لیتر به درمان دارویی به تنهایی پاسخ نمی دهند. کنترل دیابت، اصلاح رژیم

غذایی و کاهش وزن در کنترل این اختلال اساسی است. در موارد پانکراتیت ناشی از تری گلیسیرید بالا پلاسمافرزیس حاد به عنوان خط اول درمان توصیه می شود.

دیابت تیپ ۲:

در افراد دیابتی تیپ ۲ و دارای فاکتورهای خطر قلبی عروقی در کنار اصلاح سبک زندگی، شروع درمان با استاتین با هدف LDL-C کم تر از ۷۰ میلی گرم در دسی لیتر توصیه می شود. در صورت وجود چندین فاکتور خطر یا بیماری اثبات شده قلبی عروقی، LDL-C به کم تر از ۵۵ میلی گرم در دسی لیتر کاهش یابد. در افراد دیابتی تیپ ۲ که با درمان با استاتین به سطوح هدف LDL-C رسیده اند و سطح تری گلیسیرید بیش تر از ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر دارند، همزمان با دو عامل خطر قلبی عروقی دیگر، شروع ایکوزاپنتا انوئیک اسید اتیل استراز با دوز ۴ گرم در روز و در صورت عدم دسترسی، فنوفیرات جهت کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی توصیه می شود. در بالغین مبتلا به دیابت تیپ ۲ و نارسایی کلیه مرحله یک تا چهار و یا پس از پیوند کلیه شروع درمان با استاتین بدون توجه به مقیاس خطر قلبی عروقی توصیه می شود. پیتاواستاتین، پراواستاتین و روزاستاتین دفع کلیوی دارند در حالیکه آتورواستاتین، فلوواستاتین، لوواستاتین و سیمواستاتین از طریق کبد دفع می شوند. به جز آتورواستاتین و فلوواستاتین سایر استاتین ها باید در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی تنظیم دوز شوند.

در بالغین مبتلا به دیابت تیپ ۲ و رتینوپاتی دیابتی همزمان، مصرف فنوفیرات به همراه استاتین بدون توجه به سطح تری گلیسیرید، به دلیل کاهش سیر پیشرفت رتینوپاتی دیابتی توصیه می شود.

اختلالات تیروئید

در بیماران مبتلا به اختلالات تیروئیدی با هایپرلیپیدمی همزمان، توصیه به درمان اختلال تیروئید و اندازه گیری مجدد پروفایل لیپید سه ماه بعد از یوتیروئید شدن بیمار می شود.

بیماری کوشینگ و آکرومگالی

در این بیماران بدون توجه به میزان خطر بیماری قلبی عروقی درمان با استاتین با هدف LDL-C کم‌تر از ۷۰ میلی گرم در دسی لیتر توصیه می‌شود.

بر طبق راهنمای بالینی انجمن دیابت آمریکا ۲۰۲۱ در کلیه بیماران دیابتی ۴۰ تا ۷۵ ساله بدون وجود بیماری قلبی عروقی، درمان با استاتین علاوه بر اصلاح شیوه زندگی توصیه می‌شود. در بیماران دیابتی با عوامل خطر بیش‌تر یا سن ۵۰ تا ۷۰ سال باید درمان با استاتین با دوز بالا انجام شود (۱۷).

پس از مطالعه و جمع‌بندی راهنماهای بالینی اطلاعات در جداول شماره ۱ و ۲ جمع‌بندی شده است.

بحث

توصیه‌های درمانی بر مبنای راهنمای بالینی پیشگیری اولیه به صورت زیر می‌باشد (۱۹، ۱۴):

۱. در همه بیماران دیابتی ۴۰-۷۵ ساله استاتین با دوز متوسط باید تجویز شود.
۲. در بیماران غیر دیابتی با LDL ۱۹۰ و بالاتر استاتین با دوز بالا باید شروع شود.

در بیماران ۴۰-۷۵ ساله غیر دیابتی که LDL آن‌ها بین ۷۰ تا ۱۹۰ می‌باشد باید خطر ۱۰ ساله بیماری‌های آترواسکلروتیک قلبی (ASCVD) براساس آدرس ASCD Risk Estimator Plus محاسبه و نیاز به درمان بر اساس آن تصمیم‌گیری شود:

- ۱- خطر کم‌تر از ۵ درصد (خطر پایین): تغییر در شیوه زندگی باید صورت گیرد.
- ۲- خطر ۵-۷/۵ درصد (خطر بینابینی): در صورت وجود عوامل تشدیدکننده خطر بیماری‌های قلبی عروقی باید استاتین با دوز متوسط شروع شود.
- ۳- خطر ۷/۵-۲۰ درصد (خطر متوسط): استاتین با دوز متوسط جهت کاهش ۴۹-۳۰ درصد در LDL باید شروع شود.

۴- خطر بیش‌تر از ۲۰ درصد (خطر بالا): استاتین با هدف کاهش بیش‌تر از ۵۰ درصد در LDL باید تجویز شود.

نکات ضروری که باید مورد توجه قرار گیرد:

در بیماران مبتلا به دیابت که پس از درمان با استاتین به هدف درمانی LDL-C رسیده‌اند، از تجویز همزمان فیرات یا نیاسین صرفاً جهت کاهش خطر قلبی عروقی خودداری شود (۱۸، ۱۹).

در مبتلایان به دیابت با سطح تری گلیسیرید ناشتای بالاتر از ۸۸۵/۷ میلی گرم در دسی لیتر و در برخی منابع بالاتر از ۵۰۰ میلی گرم در دسی لیتر به علت خطر پانکراتیت باید فیرات شروع شود (۱۴، ۲۰، ۲۱). طبق توصیه انجمن لیپید کانادا در صورت عدم نیاز به شروع درمان دارویی (براساس آزمایشات و ریسک فاکتورهای بیمار) بر اساس ریسک قلبی عروقی هر یک تا سه سال، غربالگری لیپید انجام شود (۲۱). چنانچه فرد مبتلا به اختلال لیپید تحت درمان با مداخلات غیردارویی قرار گرفت، ظرف ۳ تا ۶ ماه اول بعد از شروع مداخله باید مجدداً تحت بررسی آزمایشگاهی قرار بگیرد و در صورت رسیدن به اهداف درمانی آزمایشات طی سال اول هر ۶ ماه و پس از آن سالیانه تکرار شود (۱۴).

در افراد تحت درمان دارویی، ۶ هفته پس از شروع دارو، پروفایل لیپید و آنزیم‌های کبدی بررسی گردد. چنانچه سطح لیپید کنترل شد و عوارض دارویی هم رخ نداد، بررسی لیپید هر ۶ تا ۱۲ ماه باید انجام شود، در غیر این صورت تا کنترل مناسب دیس لیپیدمی، آزمایشات هر ۳ تا ۶ ماه توصیه می‌شود (۱۴).

انواع داروهای کاهنده‌ی لیپید بر اساس مکانیسم اثر و عوارض دارویی در جدول ۳ قید شده است.

سپاسگزاری

از زحمات سرکار خانم دکتر کاشی در ویرایش مقاله تقدیر و سپاسگزاری می‌گردد.

جدول شماره ۱: اندیکاسیون های غربالگری و تقسیم بندی خطر بر اساس راهنماهای بالینی

راهنمای بالینی	اندیکاسیون های غربالگری	تقسیم بندی خطر
چین ۲۰۱۶ (۱۴)	۱. افراد با سابقه ASCVD ۲. افراد با فاکتورهای متعدد خطر ASCVD مانند فشار خون بالا، دیابت، چاقی و مصرف سیگار ۳. افراد با سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی زودهنگام (به عنوان نمونه مرد زیر ۵۵ سال و زن کمتر از ۶۵ سال) ۴. افراد با گزانتوم پوست یا تاندون و افزایش ضخامت تاندون آشیل	خطر خیلی بالا: بیمارانی مبتلا به ASCVD خطر بالا: ۱. $LDL-C \geq 4.9 \text{ mmol/L}$ or $TC \geq 7.2 \text{ mmol/L}$ ۲. بیمارانی دیابتی ($LDL-C: 1.8-4.9 \text{ mmol/L}$ or $TC: 3.1-7.2 \text{ mmol/L}$) و سن بالای ۴۰ سال) ۳. بیمارانی با خطر ده ساله متوسط ASCVD (۵-۹٪) و سن کمتر از ۵۵ سال با دو مورد یا بیشتر از عوامل خطر زیر به عنوان جمعیت پرخطر ۴. در نظر گرفته می شود: • فشار خون سیستولی $\leq 160 \text{ mmHg}$ یا دیاستولی $\leq 100 \text{ mmHg}$ • 200 mg/dl Non-HD کلسترول • $HDL-C < 40 \text{ mg/dL}$ • $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ • مصرف سیگار
کانادا ۲۰۱۶ (۱۸)	۱. مردان و زنان ≤ 40 سال، زنان پس از متوپوز ۲. همه بیمارانی با شرایط زیر بدون توجه به سن: • شواهد بالینی آترواسکلروز • آنورسم آنورت شکمی، دیابت، هایپرانتیسیون • مصرف کنونی سیگار، بیماری های هایپرانتیسیون بارداری • شواهد دیس لیپیدی (آرکوس کورتالیس، گزانتولاسما، گزانتوما) • سابقه خانواده بیماری های قلبی عروقی زودهنگام (مرد کمتر از ۵۵ و زن کمتر از ۶۵ سال در افراد درجه یک خانواده) • سابقه خانوادگی دیس لیپیدی • بیماری کلیوی مزمن (GFR کمتر از ۶۰ یا نسبت آلبومین به کراتینین بالاتر از ۳ برای حداقل فاصله سه ماه) • چاقی ($BMI \geq 30$)، بیماری های التهابی، اختلالات نعوظ، HIV، COPD	خطر خیلی بالا: ۱. شواهد بالینی آترواسکلروز شامل انفارکتوس میوکارد، سندرم حاد کرونری، آنژین صدری پایدار، درگیری اثبات شده عروق کرونری در آنژیوگرافی، درگیری عروق محیطی، لنگش اندام و یا $ABI < 0.9$ ۲. آنورسم آنورت شکمی: آنورت شکمی $< 3 \text{ cm}$ یا سابقه قلبی جراحی آنورسم ۳. دیابت: در افراد ۴۰ ساله یا بالاتر، مدت زمان دیابت بیش از ۱۵ سال، عوارض میکروواسکولار ۴. بیماری مزمن کلیوی: بیش از سه ماه طول کشیده و نسبت آلبومین به کراتینین بیش تر از 3 mg/mmL یا $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ۵. $LDL-C \geq 5 \text{ mmol/L}$ یا هایپرکلسترولمی فامیلیال اثبات شده خطر بالا: $FRS \geq 20\%$ یا خطر بالا با سایر روش های محاسبه خطر متوسط: $FRS 10-19\%$ و سطح $LDL-C \geq 3.5 \text{ mmol/L}$ یا $LDL-C \geq 4.3 \text{ mmol/L}$ یا $ApoB \geq 1.2 \text{ g/L}$ یا مردان ≥ 50 سال یا زنان ≥ 60 سال به همراه یک فاکتور خطر اضافی (مانند سطح پایین HDL-C، سطح گلوکز ناشتای مختل، اندازه بالای دور کمر، مصرف سیگار، فشار خون بالا)
آسیا و خاورمیانه ۲۰۱۶ (۱۵)	۱. مردان ≤ 40 سال ۲. زنان ≤ 55 سال ۳. سیگاری فعال ۴. سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی زودهنگام ۵. فشار خون بالا ۶. $HDL < 40$	۱. تمام بالغین ۱۸ ساله و بالاتر با خطر ده ساله $ASCVD \geq 7.5\%$ (یا 10% بر مبنای سیستم ارزیابی خطر قلبی عروقی Thai) یا $LDL-C \geq 190 \text{ mg/dl}$ ۲. دیابت تیپ ۲ ۳. بیماری قلبی عروقی اثبات شده، بیمارانی مبتلا به سندرم حاد کرونری ۴. بیماری مزمن کلیوی
ESC/EAS ۲۰۱۹ (۳)	۱. مردان < 40 سال ۲. زنان < 50 سال یا پس از متوپوز	بیماران پرخطر: بیمارانی با یک عامل خطر بسیار بالا، بخصوص $LDL-C > 190 \text{ mg/dL}$ ، $BP > 180/110 \text{ mmHg}$ یا $TC > 310 \text{ mg/dL}$ ، بیمارانی با سابقه خانوادگی مثبت بدون عوامل خطر مازور، بیمارانی دیابتی بدون آسیب ارگانه های هدف، طول مدت دیابت ۱۰ سال یا بیشتر و یا سایر فاکتورهای خطر اضافی، نارسایی مزمن کلیوی متوسط ($eGFR 30-59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)، میزان خطر محاسبه شده ده ساله بیماری قلبی عروقی کشنده ۵ درصد و بالاتر و کمتر از ده درصد، بیماران با خطر متوسط: بیمارانی جوان (دیابت تیپ یک کمتر از ۳۵ سال و تیپ ۲ کمتر از ۵۰ سال) با مدت زمان دیابت کمتر از ۱۰ سال، بدون سایر عوامل خطر. میزان خطر محاسبه شده ده ساله بیماری قلبی عروقی کشنده یک درصد و بالاتر و کمتر از ۵ درصد بیماران کم خطر: میزان خطر محاسبه شده ده ساله بیماری قلبی عروقی کشنده کمتر از یک درصد
انجمن قلب آمریکا ۲۰۱۹ (۱۹)	۱. در کودکان و نوجوانان بدون عامل خطر قلبی عروقی یا سابقه خانوادگی بیماری قلبی زودهنگام ارزیابی لیپید ناشتا یا غیر ناشتا بین ۹ تا ۱۱ سالگی توصیه می شود. بررسی مجدد در ۱۷ تا ۲۱ سالگی توصیه می گردد. ۲. در کودکان و نوجوانان با سابقه چاقی یا سایر عوامل خطر متابولیک ارزیابی پروفایل لیپید ناشتا توصیه می شود. ۳. در افراد بالای ۲۰ سال بدون عامل خطر ASCVD ارزیابی لیپید هر ۴ تا ۶ سال توصیه می شود.	تقسیم بندی خطر بر مبنای محاسبه خطر بیماری قلبی عروقی ۱۰ ساله (Framingham risk score) انجام می شود: • ۲۰ درصد و بالاتر (پرخطر) • ۷.۵ درصد و بالاتر تا کمتر از ۲۰ درصد (خطر متوسط) • ۵ درصد تا کمتر از ۷.۵ درصد (خطر مرزی) • کمتر از ۵ درصد (کم خطر)

FRS: Framingham risk score

جدول شماره ۲: ریسک خطر در بیمارانی با اختلال لیپید بر اساس LDL بر اساس گاید لاین های بین المللی

بیماران خیلی پر خطر	بیماران پر خطر	بیماران با خطر متوسط	بیماران کم خطر
$LDL-C < 70 \text{ mg/dl}$	$LDL-C < 100 \text{ mg/dl}$	$LDL-C < 130 \text{ mg/dl}$	$LDL-C < 130 \text{ mg/dl}$
کانادا ۲۰۱۶ (۱۸)	یا بیش از ۵۰٪ کاهش در سطح پایه $LDL-C < 77 \text{ mg/dl}$ سطح $LDL-C$ $APOB < 8 \text{ g/l}$ $Non-HDL < 2.6 \text{ mmol/l}$	اندیکاسیون درمان دارویی ندارد	
(۱۵) آسیا و خاورمیانه ۲۰۱۶ ESC/EAS 2019 (3)	کاهش ۵۰ درصد و بیشتر از سطح پایه $LDL-C \text{ goal of } < 55 \text{ mg/dl}$ $Non-HDL < 85 \text{ mg/dl}$ $APOB < 65 \text{ mg/dl}$	کاهش ۵۰ درصد و بیشتر از سطح پایه $LDL-C \text{ goal of } < 70 \text{ mg/dl}$ $Non-HDL < 100 \text{ mg/dl}$ $APOB < 80 \text{ mg/dl}$	$LDL-C \text{ goal of } < 116 \text{ mg/dl}$ $Non-HDL < 130 \text{ mg/dl}$ $APOB < 100 \text{ mg/dl}$
انجمن قلب آمریکا ۲۰۱۹ (۱۹)	کاهش LDL پایه ۵۰ درصد و بالاتر	پایه LDL کاهش درصد و بالاتر 30-49	شروع استاتین با دز متوسط اندیکاسیون درمان دارویی ندارد

جدول شماره ۴: داروهای مورد استفاده در اختلال لیپید بر اساس مکانیسم و عوارض

داروهای کاهنده لیپید (۱۴، ۱۸، ۱۹)		
دسته دارویی (نام ژنریک دارو)	اثر اصلی	عوارض جانبی
استاتین ها آتورواستاتین روزواستاتین سیمواستاتین پاراواستاتین لوواستاتین فلواستاتین پیتاواستاتین	کاهش LDL-C	عضلاتی: میالژی میوزیت* میوپاتی* رابدومیولیز* کبدی: افزایش آنزیم های کبدی نارسایی کبدی* مغزی: اختلال حافظه* اختلالات شناختی* پرور جدید دیابت**
مهارکننده های اسیدهای صفراوی کلتیرامین کله سولام*** کلتیپول کلراید	کاهش LDL-C	عدم تحمل گوارشی یبوست افزایش احتمالی در تریگلیسیرید****
مهارکننده های جذب کلسترول ازتیماب	کاهش LDL-C	سردرد عدم تحمل گوارشی افزایش آنزیم های کبدی میوپاتی
فیبرات ها فئوفیبرات***** جمفیروزیل*****	کاهش TG	احتمال افزایش سطح کراتینین و هموستاتین افزایش کراتینین کیناز و ترانس آمیناز های کبدی
اسید نیکوتینیک نیاسین	افزایش HDL-C کاهش TG کاهش LDL-C کاهش Lp(a)	گرگرفتگی صورت اختلال کنترل قند خون وابسته به دز هپاتوتوکسیسیته و کاهش اثر در مصرف طولانی مدت افزایش سطح اسیداوریک، قند خون آکانتوزیس عدم تحمل گوارشی
مهارکننده های PCSK9 آیروکوماب	کاهش LDL-C کاهش Lp(a)	واکنش های محل تزریق

*: عوارض نادر

**: در جوامع شیوع متفاوت دارد. بسته به وجود عوامل خطر مانند BMI $\geq$ 30، قند خون ناشتا 100 و بالاتر، دز بالای استاتین، سندرم متابولیک یا HbA1C $\geq$ 6% احتمال بروز افزایش می یابد.

***: کله سولام اثر کاهنده روی HbA1C دارد

****: تجویز این ترکیبات در صورت تری گلیسیرید بالاتر از 400 ممنوع می باشند.

*****: در مصرف طولانی مدت فئوفیبرات اثرات مطلوبی بر کارکرد کلیه و رتینوپاتی دیده شده است.

*****: از مصرف همزمان جمفیروزیل و استاتین ها به علت افزایش خطر میوپاتی و رابدومیولیز اجتناب گردد.

References

- Aryan Z, Mahmoudi N, Sheidaei A, Rezaei S, Mahmoudi Z, Gohari K, et al. The prevalence, awareness, and treatment of lipid abnormalities in Iranian adults: Surveillance of risk factors of noncommunicable diseases in Iran 2016. J Clin Lipidol 2018; 12(6): 1471-1481.e4.
- Moosazadeh M, Afshari M, Jafari K, Kheradmand M, Kashi Z, Aarabi M, et al. Enrolment Phase Results of the Tabari Cohort Study: Comparing Family History, Lipids and Anthropometric Profiles Among Diabetic Patients. Osong public health Res Perspect 2019; 10(5): 289-294.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2020; 41(1): 111-188.
- Nasehi MM, Moosazadeh M, Amiresmaeili M, Zakizadeh R, Mirzajani M. Prevalence of five main risk factors of non-communicable diseases in Mazandaran province: a population

- based study. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 21(86): 193-202.
5. Djalalinia Sh, Kasaeian A, Peykari N, Modirian M, Ghajarieh Sepanlou S, Ghasemian A, et al. The Challenges and Lessons Learned Experiences of Six Round STEPs Surveys in Iran. *Hakim Health Sys Res* 2017; 20(3): 186-194 (Persian).
 6. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318(7182): 527-530.
 7. World Health Organization (WHO). Raised cholesterol. 2021. Available from: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3236>. Accessed November 1, 2021.
 8. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12): 1289-1297.
 9. Vijan S. Screening for lipid disorders in adults. UpToDate 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-lipid-disorders-in-adults>. Accessed August 30, 2021.
 10. D'Agostino Sr RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(6): 743-753.
 11. Rees S. A practical guide to prescribing statins in primary care. *Practice Nursing* 2018; 29(8): 377-382.
 12. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016; 37(39): 2999-3058.
 13. Alsheikh-Ali AA, Omar MI, Raal FJ, Rashed W, Hamoui O, Kane A, et al. Cardiovascular risk factor burden in Africa and the middle east: the Africa middle east cardiovascular epidemiological (ACE) study. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e102830.
 14. Zhu JR, Gao RL, Zhao SP, Lu GP, Zhao D, Li JJ. 2016 Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults. *J Geriatr Cardiol* 2018; 15(1): 1-29.
 15. Alshamiri M, Ghanaim MMA, Barter P, Chang K-C, Li J-J, Matawaran BJ, et al. Expert opinion on the applicability of dyslipidemia guidelines in Asia and the Middle East. *International Journal of General Medicine* 2018; 2018(11): 313-322.
 16. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG, et al. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(12): 3613-3682.
 17. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S125-S150.
 18. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016; 32(11): 1263-1282.
 19. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American

- Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2019; 140(11): e596–e646.
20. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1): S103-S123.
21. Mancini JGB, Hegele RH, Leiter LA. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes 2018; 42(Suppl 1): A1-A18, S1-S326.