



## گزارش نهایی

### تهیه راهنمای طبابت

عنوان راهنما:

## تشخیص، مدیریت و درمان دیس لیپیدمی

مجری:

دکتر نضال صراف زادگان

همکاران:

شبهلا شهیدی      دکتر فهیمه باقری

با همکاری:

دکتر وحید عشوریون      دکتر گلناز واثقی

پژوهشکده قلب و عروق اصفهان

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

با همکاری

شبکه کشوری تحقیقات قلب و عروق ایران

تاریخ ارائه : شهریور ۱۴۰۱

صفحه	فهرست مطالب	
۴-۳		تشکر و قدردانی
۵		حروف اختصاری و مخفف ها
۶		(۱) عنوان راهنما
۸-۶		(۲) مقدمه
۹-۸		(۳) گروه های مشارکت کننده در طراحی گایدلاین
		(۱-۳) اعلام تعارض منافع DOI
۹		(۴) اهداف گایدلاین
		(۱-۴) هدف کلی
		(۲-۴) اهداف اختصاصی
۹		(۵) کاربران / محیط
		(۱-۵) کاربران
		(۲-۵) محیط
۱۰		(۶) خلاصه روش کار
۱۵-۱۰		(۷) محدوده یا گستره (Scope)
		(۱-۷) حیطه عملکردی
		(۲-۷) گروه هدف:
		(۱-۲-۷) ارزش ها و ترجیحات جمعیت هدف
		(۳-۷) پیامدها
		(۴-۷) سؤالات قابل پاسخگویی (PICOs)
		(۱-۴-۷) سؤالات دیس لیپیدی بزرگسالان
		(۲-۴-۷) سؤالات دیس لیپیدی کودکان
۱۶		(۸) جستجوی شواهد
۱۸-۱۶		(۹) توصیه ها (Recommendations) و پیشنهادات (Suggestion)
۱۸		(۱۰) زمان به روز رسانی
۱۸		(۱۱) نهاد تأمین بودجه

۵۵-۱۸	(Evidence and rationale) شواهد مرتبط با توصیه ها (۱۲)
	۱-۱۲) بزرگسالان
	۲-۱۲) کودکان
۷۰-۵۶	<b>منابع</b>
۱۹۸-۷۱	<b>پیوست ها</b>
۷۴-۷۱	پیوست ۱- فهرست اسامی گروه های مشارکت کننده در تهیه گایدلاین
۷۶-۷۵	پیوست ۲- جدول رتبه بندی پیامدها
۸۳-۷۷	پیوست ۳- سؤالات PICO گایدلاین دیس لیپیدی به تفکیک اجزا
۹۳-۸۴	پیوست ۴- توصیه ها (Recommendations) و پیشنهادات (Suggestions)
	۱-۴) توصیه ها و پیشنهادات بزرگسالان
	۲-۴) توصیه ها و پیشنهادات کودکان
۱۹۸-۹۴	پیوست ۵- چارچوب تبدیل شواهد به تصمیم
<b>صفحه</b>	<b>فهرست اشکال</b>
۱۳	شکل ۱- چارچوب تحلیلی مدیریت دیس لیپیدی در بزرگسالان
۱۵	شکل ۲- چارچوب تحلیلی مدیریت دیس لیپیدی در کودکان

## تشکر و قدردانی

راهنمای تشخیص، مدیریت و درمان دیس لیپیدمی توسط پژوهشکده قلب و عروق اصفهان به سفارش دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت وزارت بهداشت تهیه گردید. مشارکت کنندگان در این طرح در گروه های مختلف نامبرده در ذیل، وظایف متفاوتی را انجام می دادند که بدین وسیله از تعهد، اشتیاق، دانش و تخصص تک تک ایشان قدردانی می گردد. (فهرست کامل اعضا و سازمان های مربوطه به تفکیک گروه ها در پیوست ۱ می باشد)

**مسئول فنی و مجری طرح:** دکتر نضال صراف زادگان

### اعضای کمیته مرکزی (SC) Steering Committee:

دکتر سید موسی طباطبایی لطفی، دکتر ساناز بخشنده، دکتر نضال صراف زادگان، شهلا شهیدی، دکتر فهیمه باقری، دکتر مهدی یوسفی، دکتر مریم خیری، دکتر بهزاد کلاتتری، دکتر فرانک ندرخانی

### اعضای گروه تهیه گایدلاین (GDG) Guideline Development Group:

(به ترتیب حروف الفبا) دکتر علیرضا احمدی، دکتر مریم اقبالی بابادی، دکتر زهرا تیموری، دکتر معصومه جرجانی، دکتر ولی الله حاج هاشمی، دکتر راضیه حسن نژاد، دکتر رامش حسین خانی، دکتر فهیمه حقیقت دوست، دکتر مریم حیدرپور، دکتر الهه خراسانی، دکتر فربرز خوروش، دکتر مجید داوری، دکتر بهار دهقان، دکتر ندا روشن روان، دکتر الهه زارعان، دکتر منصور سیاوش، دکتر مهدی شادمانی، دکتر داوود شفیع، دکتر فریمه شیرانی، دکتر شهرزاد شهیدی، دکتر معصومه صادقی، دکتر محمدرضا صبری، دکتر احمدرضا عصاره، دکتر مجید غیور مبرهن، دکتر بهزاد فاطمی، دکتر حسین فرشیدی، دکتر نصرت قائمی، دکتر مژده قبائی، دکتر آلاله قیصری، دکتر جواد کجوری، دکتر نوشین محمدی فرد، دکتر مژگان مرتضوی، دکتر محمد حسن مؤدب، دکتر میترا ناصری، دکتر فریدون نوحی، دکتر گلناز واقعی، دکتر الهام هاشمی، دکتر لیلا یزدان پناه

**گروه روش شناسی (متدولوژیست ها):** دکتر نضال صراف زادگان و دکتر وحید عشوریون

### اعضای گروه مرور نظام مند (SRG) Systematic Review Group:

دکتر علی اکبر حق دوست، دکتر امین صالحی ابرقویی، دکتر سارا بیگ رضایی، دکتر ناهید رضانی جلفایی، دکتر امین دوستی ایرانی

### اعضای گروه ارزیابی خارجی (ERG) External Review Group:

(به ترتیب حروف الفبا) دکتر بیژن ایرج، دکتر محمود رفیعیان، دکتر پیام کبیری، دکتر ابراهیم نعمتی پور، دکتر مهین هاشمی پور

شایسته است که از زحمات دکتر اسدالله رجب، دکتر مؤگان سنجری، دکتر صمد غفاری، دکتر سارا صفار سفلائی، دکتر نوشین محمد حسینی، دکتر محمود محمدزاده شبستری، دکتر محمد هادی منصوری، دکتر جمشید نجفیان، دکتر آرزیتا نبی زاده، دکتر فاطمه نقیعی فرد، فاطمه نوری امامزاده ای، دکتر فاطمه هادی زاده که در برخی جلسات گروه تهیه گایدلاین، حضور داشته و همکاری نمودند تشکر بعمل آید.

همچنین لازم است از تلاش ها و زحمات گروه IT پژوهشکده قلب و عروق اصفهان، آقایان فؤاد سوزنی، پژمان درخش که با دانش و مهارت خود، جلسات مجازی این طرح را پشتیبانی نمودند و آقایان حسن علی خاصی، محمدرضا شفیعی و مهران بهارلو و خانم ها شراره ناظم زاده و سونیا زرفشانی که تدارک و حمایت اجرایی طرح را برعهده داشتند، تشکر و قدردانی شود.

در پایان از بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی که در جلسه بحث گروهی این طرح شرکت داشته و با تبیین ارزش ها و ترجیحات خود، کمک به طراحی بهتر توصیه ها نمودند، سپاسگزاری و قدردانی می شود.

## حروف اختصاری و مخفف ها

ACS	Acute Coronary Syndrome
ALT	Alanine Transaminase
AST	Aspartate Aminotransferase
CVD	Cardiovascular Disease
CHD	Coronary Heart Disease
CK	Creatine Kinase
CKD	Chronic Kidney Disease
CR	Creatinine
DOI	Declaration of Interest
EGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ERG	External Review Group
EtD	Evidence to Decision
FGD	Focus Group Discussion
FH	Familial Hypercholesterolemia
GDG	Guideline Development Group
HDL-C	High-Density Lipoprotein
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterol
PICO	Population, Interventions, Comparisons, Outcomes
SC	Steering Committee
SRG	Systematic Review Group
TC	Total Cholesterol
TG	Triglycerides
TIA	Transient Ischemic Attack
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone

## (۱) عنوان راهنما:

(فارسی): تهیه راهنمای تشخیص، مدیریت و درمان دیس لیپیدمی

## (انگلیسی): Development of Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Management and Treatment of Dyslipidemia

### (۲) مقدمه:

بیماری قلبی و عروقی (Cardiovascular disease) CVD سالانه مسئول ۴ میلیون مرگ و میر در اروپا است (۱-۳). این بیماری علت اصلی مرگ در بزرگسالان و علت قطعی ناتوانی در جهان بین سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ است. علاوه بر خطرات بیماری و مرگ، هزینه های اقتصادی CVD نیز زیاد است (۲). طبق گزارش های قلبی GBD در سال های ۲۰۱۰ و ۲۰۱۵، بیماری های قلبی، عروقی در ایران، اولین علت مرگ و میر و DALY بوده و منجر به ۴۶٪ از کل مرگ و میرها و ۲۰-۲۳ درصد بار بیماری ها شدند (۴).

آترواسکلروز (Atherosclerosis) مهمترین علت بیماری عروق کرونر (Coronary heart disease) CHD و یک عامل مهم اصلاح پذیر مهم در بیماری های قلبی و عروقی (CVD) است و دیس لیپیدمی یکی از مهمترین فاکتورهای اصلی ابتلا به آترواسکلروز است (۲, ۳, ۵). اگرچه دیس لیپیدمی طیف گسترده ای از ناهنجاری های چربی را در بر می گیرد با این حال، افزایش T-C و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C) به دلیل نقش مهم آن در ایجاد اترواسکلروز، بیشترین توجه را به خود جلب کرده است (۲, ۳).

سطح لیپیدهای پلاسما در افراد عادی در جوامع مختلف به دلیل تفاوت های ژنتیکی و سبک زندگی از جمله تغییر در عادات غذایی و فعالیت های بدنی متفاوت است (۲). در مطالعه ای که به روش مرور نظام مند (Systematic Review)، در ایران انجام شد و مؤلفه های چربی مورد بررسی قرار گرفت، یافته ها حاکی از آن بود که شیوع هیپر لیپیدمی در ایران نیز قابل توجه است. شیوع کلی سطوح  $TC \geq 200$  میلی گرم در دسی لیتر و  $TC \geq 240$  میلی گرم در دسی لیتر، در بزرگسالان بالای ۲۰ سال، به ترتیب ۴۲ و ۱۷ درصد بود (۶).

از طرف دیگر، افزایش چشمگیر عوامل خطر ابتلا به CHD در کودکان و نوجوانان به ویژه در کشورهای در حال توسعه، نشان می دهد که این گروه از جمعیت در آینده نزدیک، در معرض خطر همه گیری CHD زودرس قرار دارند (۳). پیمایش سراسری که در ایران انجام شده، شیوع ۴۵,۷ درصد برای دیس لیپیدمی (خصوصاً از نظر کمبود HDL-C و هیپرتری گلیسیریدمی) را گزارش کرده است (۲).

متأسفانه شواهد در حال رشد نشانگر ارتباط بین دیس لیپیدمی دوران کودکی و بروز آترواسکلروز و عواقب آن در بزرگسالی می باشند. گزارش شده است که ۴۰-۵۵ درصد از کودکان مبتلا به دیس لیپیدمی در دوران بزرگسالی دچار دیس لیپیدمی می شوند. به خوبی مشخص شده است که علائم آترواسکلروتیک پنهان (Subclinical)، که منجر به حوادث CVD می شوند، در کودکی رخ می دهند (۳).

خوشبختانه اغلب بیماری های قلبی عروقی با کنترل عوامل خطر آنها قابل پیشگیری هستند (۲). جلوگیری و کنترل عوامل خطر CVD، از جمله دیس لیپیدمی، از اوایل زندگی ممکن است به عنوان یک اقدام مقدماتی در پیشگیری اولیه یا ثانویه محسوب شده و به عنوان یک اولویت برای سیستم بهداشت و درمان برای کاهش بار CVDs در نظر گرفته شود (۳).

صاحب نظران معتقدند، در یک کشور با درآمد متوسط، یک برنامه جامع برای شیوه زندگی که شامل فعالیت های پیشگیرانه و آموزشی برای جامعه و گروه های در معرض خطر است، در کنترل عوامل خطر قلبی می تواند مؤثر باشد (۷). همچنین با توجه به اینکه عوامل تعیین کننده بیماری ها در جوامع مختلف متفاوت می باشند، برای رفع برخی مشکلات سلامت سیاست های ملی چند وجهی (Multidisciplinary) و برنامه ریزی های محلی و ملی و سیاست گذاری متناسب با برنامه های محلی را ضروری می دانند (۸).

بر این اساس در سیاست های کلی سلامت کشور، ارتقای شاخص های سلامت برای دستیابی به جایگاه اول در منطقه مورد تأکید قرار گرفته است. در این راستا مواردی نظیر کاهش عوامل خطر، افزایش دسترسی جامعه به داروهای مناسب و فناوری های پایه و ضروری برای پیشگیری و درمان بیماری های غیرواگیر و افزایش دسترسی به دارو و مشاوره لازم برای پیشگیری از بیماری های قلبی - عروقی مد نظر قرار گرفتند (۹).

با توجه به موارد پیشگفت، یکی از مشکلات مهم سلامتی که مدیریت آن بر اساس دستورالعمل دقیق و به روز بسیار حائز اهمیت می باشد، دیس لیپیدمی می باشد که کنترل آن به خصوص، بر اساس راهنماهای طبابت بالینی امری ممکن و شدنی است.

راهنماهای طبابت بالینی شامل مجموعه توصیه های بالینی هستند که به روش نظام مند و با استناد به شواهد پژوهشی به روز و معتبر برای بررسی اثربخشی و ایمنی مداخلات تدوین می شوند و به سیاستگذاران سلامت، پزشکان، ارائه دهندگان خدمات بهداشتی و بیماران در تصمیم گیری صحیح کمک کرده (۱۰، ۱۱) و منجر به تقویت ارتباط میان بیمار و پزشک می شوند (۱۲).

هدف اصلی راهنماها بهینه سازی مراقبت از بیمار و بهبود مراقبت های بهداشتی است (۱۲ و ۱۳) و چنانچه راهنماها بطور صحیح، علمی و متناسب با جامعه ی هدف تدوین شوند، منجر به ارتقای کیفیت و حتی کمیت خدمات سلامت می شوند. (۱۰، ۱۳، ۱۴) و همچنین از تحمیل هزینه های اضافی جلوگیری می نمایند و جهت آموزش کارکنان مورد استفاده قرار می گیرند (۱۲، ۱۳، ۱۵).

با توجه به اینکه یکی از موانع شناخته شده در مدیریت برخی بیماری ها در جامعه، ضعف دانش و آگاهی پزشکان یا عدم پیروی آنها از دستورالعمل های کنترل و مراقبت این بیماری است (۱۶، ۱۷)، ضرورت قرار دادن مجموعه راهکارهای بالینی مبتنی بر جدیدترین شواهد علمی دنیا (که طبیعتاً کمترین زیان و آسیب را متوجه بیماران می نماید و مبتنی بر ساختار بهداشتی درمانی کشور می باشد)، در اختیار آنها اهمیت می یابد.

در کشورهای مختلف راهکارهای بالینی مختلفی جهت پیشگیری، کنترل و درمان دیس لیپیدمی تدوین شده است، که برخی از مهمترین آنها شامل راهنمای مدیریت دیس لیپیدمی، اصلاح چربی برای کاهش خطر بیماری قلبی عروقی با عنوان Guidelines for the management of dyslipidemia ESC/EAS 2019 و ارائه شده توسط انجمن کاردیولوژی اروپا (European Society of Cardiology) (۱)؛ راهنمای پیشگیری اولیه از بیماری های قلبی و عروقی با عنوان 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease ارائه شده توسط کالج قلب و عروق آمریکا/



انجمن قلب آمریکا (۱۸) راهنمای مدیریت کلسترول برای کارکنان بهداشتی با عنوان Cholesterol Management Guide for Health Practitioners توسط انجمن قلب آمریکا (American Heart Society) (۱۹) می باشد. در گایدلاین های پیشگفت و سایر گایدلاین ها معمولاً، تمرکز یا حیطه اولویت دار (پیشگیری، تشخیص و درمان)، زمینه موضوعی (کلیه اختلالات چربی یا کلسترول یا ..)، کاربران گایدلاین، گروه هدف (کودکان، بزرگسالان یا گروه های خاص) تفاوت دارند و گایدلاینی که کلیه سطوح ارائه خدمات، همه حیطه ها (پیشگیری، تشخیص و درمان)، کلیه اختلالات چربی و گروه های سنی متفاوت را دربرگیرد بسیار محدود است.

در ایران نیز به دلیل نبودن گایدلاین تهیه شده ایرانی در زمینه دیس لیپیدمی، عمده پزشکان از گایدلاین های آمریکایی و اروپایی پیروی می کنند ولیکن با توجه به متفاوت بودن ساختار و محیط ارائه خدمات سلامت در ایران از سایر کشورهای غربی و اروپایی و با عنایت به سفارش دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت وزارت بهداشت در این زمینه بر آن شدیم تا اولین راهنمای ایرانی مدیریت، تشخیص و درمان دیس لیپیدمی بزرگسالان و کودکان را تهیه نماییم و به این ترتیب منابع اطلاعاتی مهم و منطبق بر آخرین مستندات علمی مورد قبول مجامع جهانی مهم علمی در این زمینه را در اختیار گروه های هدف قرار دهیم.

### **۳) گروه های مشارکت کننده در طراحی گایدلاین:** این گروه ها به تفکیک عبارت بودند از:

کمیته مرکزی (SC) Steering Committee، گروه تهیه گایدلاین (GDG) Guideline Development Group، گروه ارزیابی خارجی (ERG) External Review Group و گروه مرور نظام مند (SRG) Systematic Review Group.

◀ **کمیته مرکزی (SC):** شامل مسئولین دفتر ارزیابی فناوری و تدوین استاندارد و تعرفه سلامت وزارت متبوع و مجری طرح و اعضای واحد تهیه و به روزرسانی گایدلاین پژوهشکده قلب و عروق بود. این گروه، انتخاب اعضای سایر گروه ها، برگزاری جلسات تهیه راهنما، اجرای مراحل تهیه راهنما، نظارت بر زمان بندی مراحل تهیه و نهایی کردن راهنما را بر عهده داشتند.

◀ **گروه تهیه گایدلاین (GDG):** متشکل از متخصصینی از سراسر کشور (دانشگاه های علوم پزشکی، انجمن های علمی مرتبط) در حیطه های قلب و عروق، داخلی، غدد، کلیه، مغز و اعصاب، کودکان، تغذیه، اپیدمیولوژی، فارماکولوژی، اقتصاد سلامت، پزشکان عمومی، پرستاری و کارکنان شاغل در سازمان های مرتبط نظیر معاونت بهداشتی دانشگاه ها بود. لازم به ذکر است که متخصصین رشته های قلب و عروق، غدد، کلیه در بالغین و کودکان انتخاب شدند.

◀ **گروه مرور نظام مند (SRG):** شامل افراد صاحب نظر و خبره در زمینه انجام مرور سیستماتیک و علاقمند به موضوع بود. این افراد هیچیک جزو گروه تهیه گایدلاین (GDG) نبودند.

◀ **گروه ارزیابی خارجی (ERG):** شامل تعدادی از متخصصین در حیطه های مختلف ولی مرتبط با موضوع و همچنین افراد خبره و همینطور افراد مؤثر در سیاست گذاری در این زمینه، بودند که توسط کمیته مرکزی تهیه گایدلاین انتخاب و دعوت به همکاری شدند. هیچیک از اعضای گروه تهیه گایدلاین (GDG) در این گروه نبودند.

### ۳-۱) اعلام تعارض منافع DOI:

به منظور شناسایی انواع تعارض منافع (روابط مالی، کاری، پژوهشی، مشاوره ای و ...) فرم تعارض منافع مورد تأیید وزارت متبوع، در اولین جلسه اعضای گروه تهیه گایدلاین توضیح داده شد و در اختیار اعضا قرار گرفت تا تکمیل و ارسال نمایند. این فرم برای اعضای کمیته مرکزی SC و گروه ارزشیابی خارجی ERT، گروه/گروه های مرور نظام مند SRG، نیز ارسال گردید. در فرم های تکمیل شده هیچ موردی از تعارض منافع وجود نداشت. ولیکن طبق برنامه ریزی فبلی مقرر بود در صورت مشخص شدن هر گونه تعارض منافع Conflict of Interest، ضمن حفظ محرمانگی اطلاعات، موارد، توسط کمیته مرکزی مدیریت شده و اقدامات احتمالی نظیر محرومیت از شرکت در گروه یا محدودیت مشارکت در بحث ها یا محدودیت در رأی دادن به توصیه های مربوطه صورت گیرد.

### ۴) اهداف گایدلاین:

۴-۱) هدف کلی: ۱- تهیه گایدلاین ایرانی تشخیص، مدیریت و درمان دیس لیپیدی مبتنی بر آخرین شواهد موجود

### ۴-۲) اهداف اختصاصی:

- ۱- تعیین گستره (Scope) گایدلاین ایرانی دیس لیپیدی در بزرگسالان و کودکان
- ۲- بررسی و توافق در مورد آخرین شواهد موجود در مورد آستانه (Threshold)، تشخیص، هدف درمان، درمان های دارویی و غیر دارویی دیس لیپیدی در بزرگسالان و کودکان
- ۳- تعیین توصیه ها (Recommendations) و پیشنهادات (Suggestions) گایدلاین ایرانی تشخیص، مدیریت و درمان دیس لیپیدی در زمینه آستانه (Threshold)، تشخیص، هدف درمان، درمان های دارویی و غیر دارویی دیس لیپیدی برای پزشکان متخصص و سایر سطوح ارائه خدمت در نظام خدمات بهداشتی و درمانی در ایران در بزرگسالان و کودکان

### ۵) کاربران / محیط

۵-۱) کاربران: کاربران این گایدلاین را می توان به دو گروه تقسیم نمود:

الف- مخاطبان اولیه: کلیه دست اندرکاران مراقبت و درمان (شامل متخصصین قلب، داخلی، غدد، مغز و اعصاب، کودکان، کلیه و ...، پزشکان عمومی، پرستاران، مراقبین سلامت و بهورزان)

ب- مخاطبان ثانویه: سیاست گذارانی که دستورالعمل های عملی را تنظیم می کنند، رؤسا و مدیران دانشگاه های علوم پزشکی و بیمارستان ها، تولیدکنندگان داروهای دیس لیپیدی، دانشجویان، بیماران مبتلا به دیس لیپیدی و اختلالات وابسته و خانواده آنها.

۵-۲) محیط: مراکز و پایگاه های سلامت، مطب و دفاتر کار پزشکان عمومی و متخصصین، درمانگاه ها و بیمارستان ها

## ۶) خلاصه روش کار

فرایند تهیه گایدلاین با تشکیل کمیته مرکزی راهنمای ایرانی دیس لیپیدی و سپس تشکیل گروه تهیه راهنمای ایرانی تشخیص، مدیریت و درمان دیس لیپیدی (GDG) Guideline Developing Group آغاز شد. در همین مرحله گروه ارزیابی خارجی نیز تعیین شدند و تعارض منافع همه گروه ها شناسایی و شفاف سازی شد. گروه تهیه گایدلاین (GDG) شامل ۳۸ نفر از متخصصین رشته های مرتبط از دانشگاه های مختلف علوم پزشکی، پژوهشکده ها و مراکز تحقیقاتی و انجمن های علمی، کارکنان درگیر ارائه خدمات مربوطه بودند.

فرایند تهیه گایدلاین طی مراحل زیر انجام شد:

**مرحله یا فاز اول** شامل فعالیت های زیر:

- تعیین محدوده یا گستره (Scope) راهنما

- طراحی، بررسی و انتخاب سوالات قابل پاسخگویی (PICOs)

**مرحله یا فاز دوم:** انجام مرور نظام مند Systematic Review

**مرحله سوم** شامل فعالیت های زیر:

- تهیه توصیه ها Recommendations و پیشنهادات (Suggestions)

- نوشتن گایدلاین یا راهنما و رسم الگوریتم های مربوطه

مراحل اول و سوم طی جلسات گروه تهیه گایدلاین و با همکاری تک تک اعضای این گروه انجام شد بدین صورت که ابتدا اعضای کمیته مرکزی (SC) و تعداد محدودی از اعضای گروه تهیه گایدلاین، مرور اولیه مطالعات را انجام داده و طی جلساتی (۱۸ جلسه) محتوای لازم برای طرح در جلسات عمومی GDG را تهیه نمودند. سپس طی جلسات مشورتی آنلاین با GDG در دو فاز (فاز ۱ و ۳) گایدلاین تهیه گردید. در فاز ۱ پس از تعیین محدوده یا گستره (Scope) راهنما، سوالات قابل پاسخگویی (PICOs) تهیه شد و در فاز ۳ توصیه های گایدلاین تهیه گردید. مرحله دوم که تولید شواهد بر اساس مرور نظام مند بود از طریق گروه مرور نظام مند (SR) و طی ۹ ماه صورت پذیرفت.

**۷) محدوده یا گستره (Scope):** محدوده گایدلاین که محورهای اصلی سوالات بالینی را مشخص می سازد خود شامل حیطه عملکردی، گروه هدف (افرادی که توصیه ها بر آن ها تأثیر می گذارد و پیامدهای منتج شده از گایدلاین و سوالات قابل پاسخگویی (PICOs) می باشد.

**۷-۱) حیطه عملکردی:** طبق نظرسنجی بعمل آمده از اعضای GDG و اولویت بندی انجام شده برای حیطه های گایدلاین، حیطه های این گایدلاین عبارت بود از: « تشخیص، مدیریت، درمان»

بدین ترتیب این گایدلاین به حیطة پیشگیری و غربالگری نمی پردازد که می توان در به روزرسانی های بعدی و یا تهیه سایر گایدلاین ها در نظر گرفته شود.

## ۲-۷) گروه هدف:

- بزرگسالان زن و مرد (۱۸ سال به بالا) مبتلا به دیس لیپیدمی
- کودکان دختر و پسر (۱۸ سال و کمتر) مبتلا به دیس لیپیدمی اولیه

## ۱-۲-۷) ارزش ها و ترجیحات جمعیت هدف

به منظور تعیین ارزش ها و ترجیحات بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی، یک جلسه بحث گروهی متمرکز (FGD) روز شنبه مورخ ۲۰ دی ماه ۱۳۹۹ با شرکت ۶ نفر از بیماران مبتلا به انواع اختلالات چربی خون (FH، چربی خون بالا، چربی خون معمولی، چربی خون بالای با عارضه، چربی خون همراه با بیماری قلبی) و والدین دارای فرزند مبتلا به چربی خون بالا برگزار شد. در این جلسه که توسط ۳ هماهنگ کننده اداره می شد، محورهای سبک زندگی (تغذیه، تحرک، ...)، آموزش ها، اقدامات تشخیصی، درمان (دارویی و درمان غیر دارویی و ...) مورد بحث قرار گرفت و سپس محتوای بحث استخراج و کدگذاری گردید که ترجیحات ذیل از طرف بیماران به دست آمد:

- توصیه های ارائه شده (در زمینه سبک زندگی و ...)، با توجه به شرایط ما، کاربردی و عملی باشند.
- اگر توصیه ها اثربخش نباشند انجام نمی دهیم.
- آموزش تغذیه نیاز است تا کنترل چربی راحت تر باشد.
- آموزش الکترونیک از طریق سایت های مختلف، یا شبکه های اجتماعی فراهم باشد.
- امکان مشاوره تلفنی و الکترونیک فراهم شود، حتی اگر برای ما هزینه داشته باشد.
- آموزش در زمینه داروهای گیاهی موجود باشد.
- آموزش از طریق مراقبین و پزشکان ارائه شود.
- تا جای ممکن دارو تجویز نشود و با تغییر سبک زندگی مشکل حل شود.
- داروهای گیاهی مؤثرتر از داروهای شیمیایی هستند و عوارض آنها را هم ندارند.
- داروهای با هزینه کمتر تجویز شود.
- داروهایی که قابلیت دسترسی دارند تجویز شوند.
- تعداد دفعات مصرف دارو کمتر باشد.
- تعداد داروها کمتر باشد بهتر است.
- زمان مصرف دارو صبح یا شب باشد و میانه روز نباشد.

- هزینه ویزیت برخی مطب ها بالاست و این مراجعه را مشکل می کند.
- داروهایی که قابلیت مصرف همزمان با سایر داروها را داشته باشند تجویز شوند.
- داروهایی که با غذا مصرف شوند، مصرفشان راحت تر است.

لازم به ذکر است که گزارش و نتایج این فرایند در یک جلسه برای اعضای GDG ارائه گردید و مقرر شد در هنگام تهیه سؤالات PICO مدنظر قرار گیرد.

### ۳-۷ پیامدها:

برای تعیین و رتبه بندی پیامدها، اعضای گروه کمیته مرکزی یک فهرست اولیه از پیامدهای مرتبط با تشخیص، مدیریت و درمان دیس لیپیدمی تهیه نمودند. سپس از اعضا گروه تهیه گایدلاین درخواست گردید که پیامدهای پیشنهادی خود را از طریق فرم الکترونیکی که در اختیار ایشان قرار گرفت، اعلام نمایند. در ادامه فهرست پیامدهای پیشنهادی، جهت رتبه بندی در اختیار اعضا GDG قرار گرفت و از آنها درخواست شد تا هر پیامد را بر اساس اهمیت نسبی از یک تا ۹ نمره دهند. پس از دریافت نظرات اعضا گروه تهیه گایدلاین، میانگین نمره برای هر پیامد که بیانگر اهمیت نسبی آن پیامد بود، تعیین گردید. میانگین ۹-۷ نشانگر حیاتی بودن پیامد (Critical)، ۴-۷ بیانگر مهم بودن پیامد (Important) بود و میانگین ۳-۱ نشان می داد که پیامد مهم نمی باشد (Not Important). بر این اساس اهمیت نسبی پیامدها تعیین و پیامدهای حیاتی و مهم جهت طراحی سؤالات PICO مشخص شدند. سپس نتایج رتبه بندی پیامدها در یک جلسه GDG ارائه شد و به علت زیاد بودن تعداد پیامدهای حیاتی و مهم، مصوب شد که تنها پیامدهای حیاتی در سؤالات PICO مد نظر قرار گیرند و همچنین طی بحث و تبادل نظر برخی پیامدهای مشابه ادغام گردید (جدول رتبه بندی پیامدها در پیوست ۲ ارائه شده است).

#### ◀ پیامدهای مورد نظر در گایدلاین دیس لیپیدمی بزرگسالان:

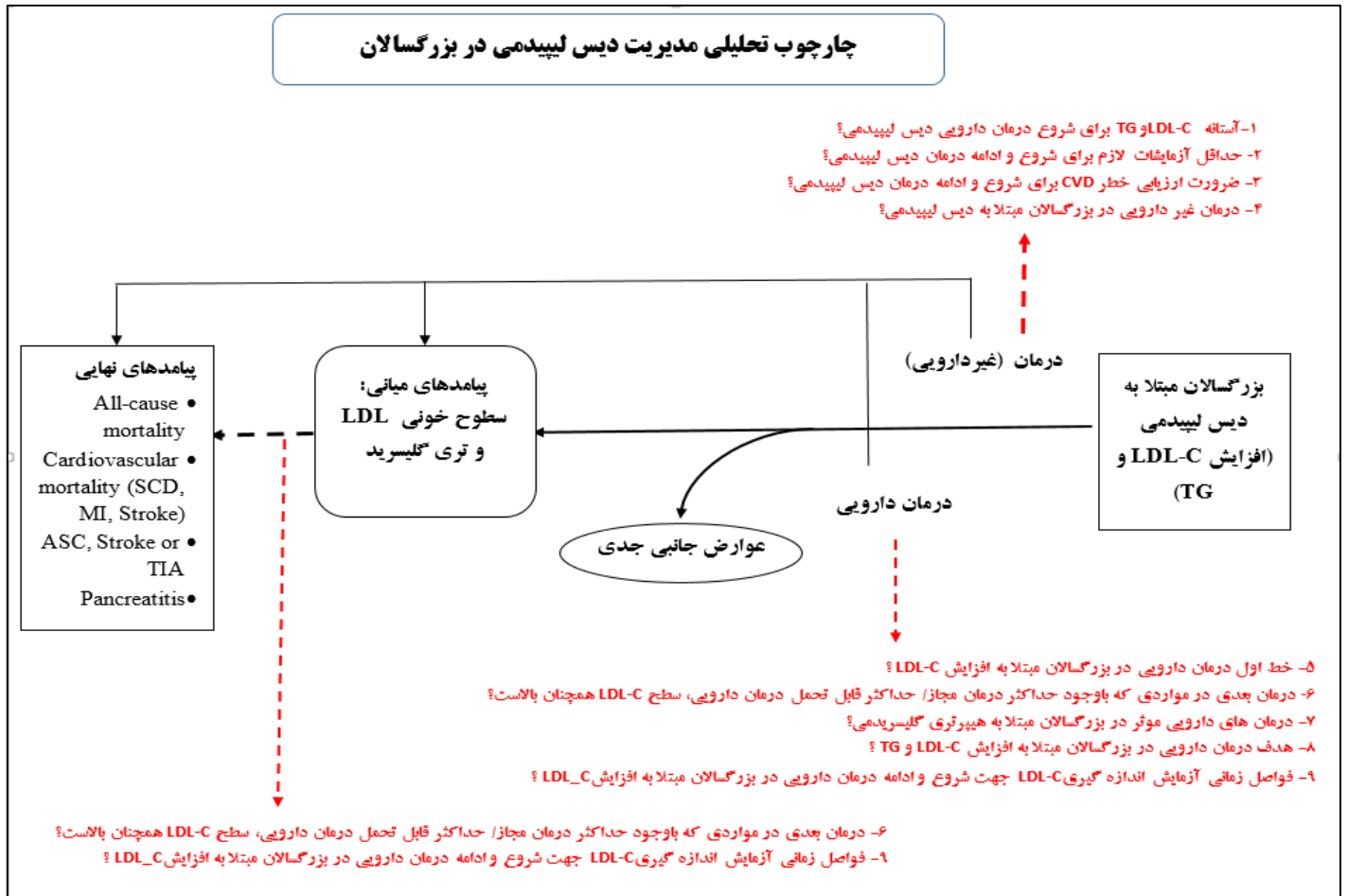
- All-cause mortality
- Cardiovascular mortality
- ACS, Stroke or TIA
- Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) Level
- TG Level
- Pancreatitis

#### ◀ پیامدهای مورد نظر در گایدلاین دیس لیپیدمی کودکان:

- Premature CVD
- Level of LDL-C
- Level of TG
- Pancreatitis
- Adverse Effects Of Drugs

## ۴-۷) سؤالات قابل پاسخگویی (PICOs):

در این مرحله، ابتدا یک چارچوب تحلیلی ایجاد گردید (شکل ۱ و ۲) که تأثیر مداخلات را بر نتایج میانی و نهایی نشان داده و ترتیب سؤالات کلیدی را برای تجسم بهتر و قرار دادن آنها در امتداد مسیر جریان بیمار مشخص می نمود.



شکل ۱- چارچوب تحلیلی مدیریت دیس لیپیدمی در بزرگسالان

پس از آن، طی یک فرایند، سؤالات اولیه (یا سؤالات بالینی) در قالب جمعیت، مداخله، مقایسه و نتایج (PICO) استخراج شدند. این فرایند در ابتدا شامل درخواست ارائه سؤالات اولیه از GDG بود. سپس طی یک بررسی مقدماتی و تبادل نظر بین گروه راهبردی و متدولوژیست (روش شناس)، سؤالات جمع آوری شده (۲۸۴ سؤال) بررسی و در صورت مبهم بودن و یا واجد شرایط نبودن و یا تکراری بودن حذف و در صورت مشابهت ادغام شدند و بدین ترتیب ۱۲۲ سؤال اولیه تنظیم شد. پس از آن سؤالات در جلسات GDG، ارائه و مورد بحث و تبادل نظر قرار گرفت. اعضای GDG، ۱۲۲ سؤال اولیه را پس از اصلاح، حذف و ادغام به ۳۱ سؤال کاهش دادند و در این مرحله بر اساس سؤالات مورد تأیید ایشان، ۳۱ سؤال PICO اولیه طراحی شد. در مرحله پایانی از طریق بحث در

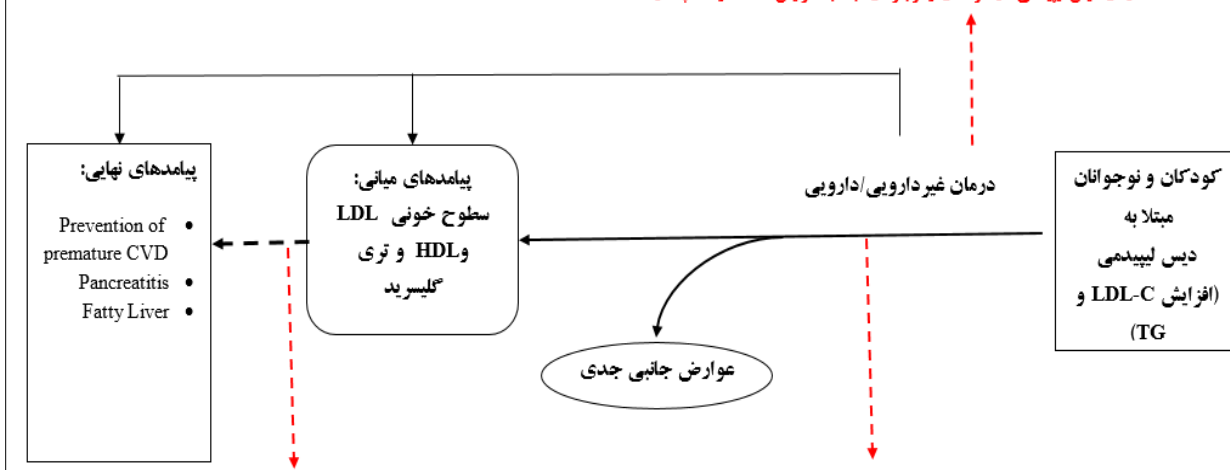
جلسات، سؤالات PICO نیز غربالگری و اصلاح شدند و در نهایت ۱۵ سؤال PICO ذیل (۹ سؤال مربوط به بزرگسالان و ۶ سؤال مربوط به کودکان)، برای هدایت جستجوی مرورهای سیستماتیک نهایی گردید. شکل کامل سؤالات PICO به تفکیک جمعیت، مداخله، مقایسه و نتایج و زیرگروه های مرتبط در پیوست ۳ آورده شده است.

#### ۷-۴-۱) سؤالات PICO گایدلاین دیس لیپیدمی بزرگسالان

- ۱- آستانه LDL-C و TG برای شروع درمان دارویی در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چقدر است؟
- ۲- حداقل آزمایش های لازم برای شروع و ادامه درمان در افراد مبتلا به افزایش LDL-C و TG در بزرگسالان چیست؟
- ۳- در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C جهت شروع درمان و ادامه درمان دارویی، فواصل زمانی آزمایش اندازه گیری LDL-C چگونه است؟
- ۴- آیا در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG برای شروع و ادامه درمان دارویی، ارزیابی خطر (Risk Assessment) CVD لازم است؟
- ۵- در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG، اولین مداخله درمانی چیست؟
- ۶- در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C خط اول درمان دارویی چیست؟
- ۷- در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C که با وجود حداکثر درمان مجاز/ حداکثر قابل تحمل درمان دارویی، سطح LDL-C همچنان بالاست، درمان بعدی چیست؟
- ۸- در بزرگسالان مبتلا به هیپرتری گلیسریدمی، درمان های دارویی مؤثر کدامند؟
- ۹- هدف درمان دارویی در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG، چقدر است؟

## چارچوب تحلیلی مدیریت دیس لیپیدمی در کودکان

- ۱- آستانه LDL-C و TG برای شروع درمان در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG؟
- ۲- اولین مداخله درمانی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چیست؟
- ۳- در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG درمان های مؤثر دارویی کدامند؟
- ۴- هدف درمان دیس لیپیدمی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چقدر است؟



- ۲- انواع آزمایش ها جهت آغاز و پی گیری درمان در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG؟
- ۳- فواصل زمانی اندازه گیری LDL-C جهت تشخیص و پی گیری در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL\_C؟

شکل ۲- چارچوب تحلیلی مدیریت دیس لیپیدمی در کودکان

### ۲-۴-۷) سوالات PICO گایدلاین دیس لیپیدمی کودکان

- ۱- آستانه LDL-C و TG برای شروع درمان دارویی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چقدر است؟
- ۲- آزمایشات لازم جهت آغاز و پی گیری درمان دارویی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چه می باشند؟
- ۳- فواصل زمانی اندازه گیری LDL-C و TG جهت پی گیری در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL\_C و TG چگونه است؟

- ۴- اولین مداخله درمانی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چیست؟
- ۵- در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG درمان های مؤثر دارویی کدامند؟
- ۶- هدف درمان دیس لیپیدمی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چقدر است؟



## ۸) جستجوی شواهد:

جستجوی شواهد توسط گروه مرور نظام مند، انجام گردید. انتخاب این گروه توسط کمیته مرکزی و با بررسی سوابق ایشان صورت پذیرفت. پس از انتخاب اعضای گروه، دو جلسه توجیهی در زمینه سؤالات PICO برگزار شد و سپس Systematic Review یا Review برای هر سؤال PICO توسط گروه SR آغاز گردید.

برای هر سؤال PICO جستجوی سیستماتیک در پایگاه های PubMed، Embase، Cochrane بدون محدوده زمانی انجام شد تا کلیه بررسی ها و شواهد علمی موجود در زمینه PICO مربوطه استخراج گردد.

در ابتدای امر، یک مرور بر کلیه مرورهای نظام مند انجام شده Review of Review بر اساس کوکران Cochrane انجام گرفت (مرور نظام مند چتری Umbrella Systematic Review) به این طریق آخرین اطلاعات مربوط به مرور های نظام مند جدید یافت شد و در صورتی که در مورد سؤالات، مرور نظام مند جدیدی وجود نداشت، برنامه ریزی برای انجام یک مرور نظام مند صورت گرفت.

بررسی های سیستماتیک مناسب بر اساس شاخص های زیر مورد ارزیابی قرار گرفت:

- روش شناسی آنها توسط ابزار AMSTAR (ارزیابی کیفیت روش شناختی مرورهای سیستماتیک) ارزیابی شده باشد.
- مستقیماً با سؤالات PICO مطابقت داشته باشند.
- اطلاعات کافی برای ارزیابی قطعیت شواهد را گزارش کرده باشند (مانند جداول با ویژگی های مطالعات شامل، ارزیابی خطر سوگیری در سطح مطالعه، نتایج متاآنالیزها و ...).
- شواهدی را در زیر گروه های مورد نظر (مانند بیماران مبتلا به دیابت (DM)، بیماری قلبی عروقی (CVD)، بیماری مزمن کلیوی (CKD) و غیره) گزارش کرده باشند.
- به روزترین شواهد باشند.

پس از جستجوی شواهد علمی از طریق مرور نظام مند، اطمینان Certainty و کیفیت نتایج توسط روش استاندارد GRADE رتبه بندی شد. در این روند، تورش Bias، عدم دقت و بی ثباتی Inconsistency نیز بررسی گردید.

تیم بازمینی سیستماتیک مفیدترین بررسی ها را برای هر سؤال، مقایسه، پیامد و زیرجمعیت درون سؤالات اولویت بندی کرد و به تعداد لازم برای پرداختن به آنها، مرورها را گنجانده. اکثر بررسی های وارد شده هنگام ارزیابی با استفاده از ابزار AMSTAR از اطمینان بالایی برخوردار بودند.

در مجموع ۱۶۷ مطالعه شامل ۹۷ مرور سیستماتیک و متاآنالیز و ۴۱ کارآزمایی بالینی و ۲۹ مطالعه اولیه اضافی در مرور نظام مند مورد بررسی قرار گرفتند. تیم بررسی سیستماتیک همچنین دو متاآنالیز شبکه ای منتشر شده را شناسایی کرد.

۹) توصیه ها (Recommendations) و پیشنهادات (Suggestion): پس از تحویل مستندات استخراج شده و رتبه بندی شده (GRADING) توسط گروه مرور نظام مند، مرور کلی دیگری برای بررسی سایر معیارهای تصمیم گیری در چارچوب جداول

تبدیل شواهد به تصمیم (Evidence to Decision) توسط کمیته مرکزی (SC) انجام شد و سپس معیارهای تصمیم‌گیری، جدول تبدیل شواهد به توصیه‌ها و نحوه‌ی استفاده از شواهد به دست آمده برای تهیه توصیه‌ها، توسط متدولوژیست‌های طرح برای اعضای گروه تهیه‌گایدلاین (GDG) تبیین گردید. پس از آن، اعضای GDG از طریق جداول تبدیل شواهد به توصیه‌ها به بررسی شواهد بر اساس معیارهای ذیل پرداخته و توصیه‌ها (Recommendations) و پیشنهادات (Suggestion) را تهیه نمودند: (در پیوست ۴ توصیه‌ها و پیشنهادات بزرگسالان و کودکان و در پیوست ۵ جداول تبدیل شواهد به توصیه برای هر PICO ارائه شده است).

(۱) ارزش‌ها و ترجیحات بیماران

(۲) اطمینان کلی شواهد

(۳) مزایا و مضرات سلامتی

(۴) منابع

(۵) هزینه‌ها

(۶) قابلیت پذیرش

(۷) امکان‌پذیری اجرای توصیه‌ها بر حسب سطوح مختلف ارائه خدمات سلامت در ایران

(۸) شاخص‌های عدالت در سلامت در توصیه‌های ارائه شده

لازم به ذکر است که گروه تهیه‌گایدلاین (GDG) تصمیم به ادغام بندهای ۴ و ۵ گرفتند.

توصیه‌های این گایدلاین بر اساس قدرت شواهد در توصیه به دو گروه تقسیم‌بندی شدند. قدرت توصیه‌ها نشان‌دهنده درجه اطمینان GDG است که اثرات مطلوب توصیه‌ها (مثلاً پیامدهای سلامتی مفید) از اثرات نامطلوب (مانند عوارض جانبی) بیشتر است. طبقه‌بندی توصیه‌های راهنمای دیس‌لیپیدمی به شرح ذیل می‌باشند:

۱- توصیه قوی (Recommendation): توصیه‌ای که GDG مطمئن بود که اثرات مطلوب پایبندی به آن بیشتر از اثرات نامطلوب است.

۲- توصیه ضعیف یا مشروط (Suggestion or Conditional Recommendation): توصیه‌ای است که در خصوص کیفیت شواهد، توازن مزایا و مضرات، ارزش‌های و ترجیحات، استفاده از منابع آنها عدم اطمینان بیشتری وجود دارد و لی GDG به این نتیجه رسیده است که اثرات مطلوب پایبندی به آن احتمالاً بیشتر از اثرات نامطلوب است. این موارد به صورت پیشنهاد (Suggestion) مطرح گردیدند.

با توجه به نتایج بدست آمده از مرحله سوم (مرور نظام مند) و جدول تبدیل شواهد به تصمیم، تعداد ۷۲ توصیه و پیشنهاد تهیه گردید [۴۹] توصیه (۳۱ توصیه برای بزرگسالان و ۱۸ توصیه برای کودکان) و ۲۳ پیشنهاد (۱۷ پیشنهاد برای بزرگسالان و ۶ پیشنهاد برای کودکان) [ و گزارش اولیه گایدلاین تنظیم و به منظور بررسی روایی، وضوح، کاربردی بودن در اختیار گروه ارزیابی خارجی قرار گرفت (شایان ذکر است که مطابق روال استاندارد، هیچیک از اعضای گروه تهیه‌گایدلاین (GDG) در این گروه نبودند)، سپس بر اساس نقطه نظرات و کامنت‌های ایشان، گایدلاین مجدداً مورد بررسی و بخش‌هایی مورد اصلاح قرار گرفت.

همچنین به منظور تسهیل در استفاده از گایدلاین، بر اساس توصیه ها، ۴ الگوریتم برای نحوه برخورد با دیس لیپیدمی (دو الگوریتم برای بزرگسالان و دو الگوریتم برای کودکان) تهیه شد.

## ۱۰) زمان به روز رسانی:

زمان به روز رسانی راهنمای تهیه شده ۳ سال دیگر تعیین شد.

۱۱) نهاد تأمین بودجه: تأمین بودجه این طرح بر عهده معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بوده است.

## ۱۲) شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale)

### ۱۲-۱) بزرگسالان

#### سؤال PICO۱- آستانه LDL-C و TG برای شروع درمان دارویی

۱- توصیه می شود آستانه LDL-C برای شروع درمان دارویی در افراد بزرگسال مبتلا به افزایش LDL-C (که بیماری همراه یا عامل خطر ندارند)  $LDL-C \geq 190$  میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.

۲- توصیه می شود در بیماران قلبی-عروقی، ایسکمیک استروک، دیابت (بالای ۴۰ سال)، نارسایی مزمن کلیه ( $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ )، هیپرکلسترولمی فامیلی، بدون در نظر گرفتن میزان LDL-C، درمان دارویی آغاز گردد.

۳- توصیه می شود در افراد مبتلا به افزایش تری گلیسیرید (TG)، آستانه TG برای شروع درمان دارویی  $TG \geq 500$  میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.

۴- پیشنهاد می شود آستانه TG برای شروع درمان دارویی در زیر گروه ها (دیابت، بیماری های قلبی عروقی، ایسکمیک استروک، FH و کبد چرب غیر الکلی)  $TG \geq 200$  میلی گرم در نظر گرفته شود.

#### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

دیس لیپیدمی به عنوان افزایش غلظت پلاسمایی لیپید (تری گلیسیرید (TG)، کلسترول تام (TC) و لیپوپروتئین های انتقال دهنده آنها در خون؛ کلسترول LDL، کلسترول VLDL) و کاهش کلسترول HDL توصیف می شود؛ به طوری که میزان کلسترول تام کمتر از ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح مطلوب، بیشتر یا مساوی ۲۰۰ تا کمتر از ۲۴۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح مرزی و بیشتر یا مساوی ۲۴۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان افزایش سطح TC در نظر گرفته می شود. در زمینه LDL-C میزان کمتر از ۱۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح ایده آل، میزان کمتر از ۱۳۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح مطلوب، میزان بیشتر یا مساوی ۱۳۰ تا کمتر از ۱۶۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح مرزی و بیشتر یا مساوی ۱۶۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان افزایش LDL-C مشخص

می گردد. در زمینه تری گلیسیرید (TG)، میزان TG کمتر از ۱۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح مطلوب، بیشتر یا مساوی ۱۵۰ تا کمتر از ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح مرزی و بیشتر یا مساوی ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان افزایش TG در نظر گرفته می شود (۲۰).

اعضای گروه تهیه گایدلاین شواهد یک مطالعه مروری نظام مند (۲۱) که شامل ۸ مطالعه کارآزمایی بالینی بود را بررسی کردند. در این مطالعات ۳۰۰۴۸ بیمار در سطح پایه و پس از یک سال پیگیری از نظر میزان کاهش سطح LDL-C و وقوع بیماری های قلبی عروقی به دنبال مصرف استاتین ارزیابی شدند. نتایج نشان داد که به دنبال مصرف استاتین در سطح LDL-C ۱۲۵ تا کمتر از ۱۵۰، ۳۶ درصد کاهش در میزان خطر حوادث قلبی عروقی عمده (Adjusted HR: 0.64 (0.53–0.79))، ۳۳ درصد کاهش در وقوع رویدادهای کرونری عمده (Adjusted HR: 0.67 (0.55–0.83))، و ۴۲ درصد کاهش در پیامد رویدادهای بزرگ عروق مغزی (Adjusted HR: 0.58 (0.36–0.91)) مشاهده شد. همچنین در سطح LDL-C ۱۵۰ تا کمتر از ۱۷۵، ۲۹ درصد کاهش در میزان خطر حوادث قلبی عروقی عمده (Adjusted HR: 0.71 (0.56–0.89))، ۲۲ درصد کاهش در وقوع رویدادهای کرونری عمده (Adjusted HR: 0.78 (0.61–0.99))، و ۵۷ درصد کاهش در پیامد رویدادهای بزرگ عروق مغزی (Adjusted HR: 0.43 (0.24–0.78)) مشاهده شد.

شواهد حاصل از مطالعات نشان می دهد که یک رابطه علیتی بین سطح LDL-C و خطر بیماری های قلبی عروقی آترواسکلروتیک (ASCVD) وجود دارد به طوری که غلظت های پایین تر سطوح LDL-C پلاسما با خطر کمتر حوادث ASCVD همراه است که به غلظت های بسیار پایین LDL-C گسترش می یابد (۲۲–۲۴). همچنین افزایش سطح تری گلیسیرید پلاسما به عنوان پیش بینی کننده مستقل خطر بیماری قلبی عروقی شناسایی شده است؛ حتی در بیمارانی که با استاتین درمانی به هدف درمان LDL-C رسیده اند. در زمینه عوارض نامطلوب داروهای کاهنده لیپید شواهد نشان داد فراوانی عوارض جانبی بین درمان های متفاوت، بر اساس آستانه های متفاوت تفاوتی نداشت (۲۵).

به طور کلی مزایای پیش بینی شده بزرگ و معنی دار بود و مضرات قابل ملاحظه ای وجود نداشت. اطمینان کلی شواهد بالا بود و مطالعات کارآزمایی بالینی کیفیت بالایی داشتند.

### ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

ارزش شروع درمان دارویی از دیدگاه بیماران، متخصصان، اعضای تیم سلامت و سیاست گذاران پذیرفته شده است. از دیدگاه بیماران کنترل چربی خون به منظور پیشگیری از عوارض دیس لیپیدمی مانند بیماری های قلبی عروقی اهمیت زیادی دارد. با این وجود، برخی از بیماران به ویژه بیماران بدون علایم تمایل داشتند که تا جای ممکن برای ایشان دارو تجویز نشود و با تغییر سبک زندگی بیماری کنترل گردد. از دیدگاه متخصصان و اعضای تیم سلامت اگر چه دارودرمانی برای پیشگیری از عوارض دیس لیپیدمی بسیار ضروری است اما پذیرش بیمار برای شروع دارو درمانی بر اساس سن بیمار، آگاهی بیمار، آموزش بیمار، سطح سواد سلامت بیمار، شرایط زندگی، وضعیت اجتماعی، اقتصادی و میزان اعتماد به پزشک متفاوت خواهد بود. در مطالعه برودنی و همکاران (۲۶) نیز هنگامی که

از ترجیحات آنها برای استفاده از استاتین درمانی پس از بررسی اطلاعات فواید و خطر شخصی پرسیده شد، ۴۵٪ از شرکت کنندگان گزارش دادند که قطعاً یا احتمالاً درمان با استاتین را انتخاب می کنند. با افزایش خطر ده ساله بیماری های قلبی عروقی درصد افرادی که درمان با استاتین را انتخاب می کردند، افزایش یافت ( از ۳۱٪ برای افراد با خطر کمتر از ۵٪ تا ۸۲/۶٪ برای افراد با خطر بیش از ۵۰٪).

از نظر هزینه با توجه به اینکه اکثر داروهای کاهنده لیپید تحت پوشش بیمه می باشد، هزینه از دیدگاه اعضای گروه تهیه گایدلاین (GDG) متوسط ارزیابی شد. در زمینه منابع مورد نیاز مانند نیروی انسانی متخصص، تجهیزات، آزمایشگاه ها و .. اعضای پانل با توجه به ساختار سیستم بهداشتی درمانی کشور و وضعیت اقتصادی مناطق مختلف، منابع را متوسط برآورد کردند. با توجه به شیوع دیس لیپیدمی در کشور بنظر می رسد علی رغم اینکه هزینه دارودرمانی زیاد نیست، اما منابع مورد نیاز در مجموع کم نبوده و متوسط می باشد. همچنین با کاهش ۵ میلی گرمی آستانه در جمعیت عمومی، افراد بیشتری در معرض درمان قرار می گیرند و لذا منابع بیشتری مورد نیاز است؛ هر چند با کاهش آستانه، عواقب بعدی کاهش می یابد لذا لازم است در مصرف منابع و هزینه ها صرفه جویی شود. از نظر اعضای پانل، شروع دارودرمانی احتمالاً نابرابری های سلامت را از نظر شاخص های اجتماعی (جنس، تحصیلات، ..)، اقتصادی (درآمد، ..)، فرهنگی (مذهب، اعتقادات و ...) افزایش نمی دهد. همچنین با توجه به زیرساخت های موجود کشور، قوانین جاری، زمان و ملاحظات اخلاقی امکان اجرای شروع دارو درمانی در این آستانه وجود دارد و احتمالاً مورد پذیرش ذینفعان کلیدی خواهد بود.

## سؤال PICO2- حداقل آزمایش های لازم برای شروع و ادامه درمان

۱- **توصیه** می شود برای کلیه افراد بزرگسال (بالای ۲۰ سال) مبتلا به افزایش LDL-C و TG (که علل دیس لیپیدمی ثانویه در آنها رد شده باشد)، آزمایشات پروفایل لیپید (LDL-C, TG, TC, HDL-C)، AST,ALT به صورت ناشتا در شروع درمان و برای پی گیری انجام شود.

۲- **پیشنهاد** می شود در صورتی که آزمایشات پروفایل لیپید (LDL-C, TG, TC, HDL-C) فرد، طی ۶ هفته گذشته انجام شده باشد، به عنوان آزمایش اولیه (Baseline) در نظر گرفته شود و تکرار نگردد.

۳- **پیشنهاد** می شود برای افراد بزرگسال مبتلا به افزایش LDL-C و TG که برای اولین بار استاتین مصرف می کنند یا افراد مسن یا افرادی که سابقه درد یا ضعف عضلانی دارند برای شروع و پی گیری درمان و برای بیمارانی که حین درمان، درد یا ضعف عضلانی پیدا کرده اند برای پی گیری درمان، آزمایش CK انجام شود.

### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

رویکرد بالینی به بیمار مبتلا به دیس لیپیدمی مستلزم تشخیص دقیق، بر اساس ارزیابی های هماهنگ و استاندارد آزمایشگاهی لیپید و لیوپروتئین است. تشخیص دقیق و به موقع دیس لیپیدمی دارای اهمیت حیاتی است (۲۷). در اکثر شواهد به اندازه گیری پروفایل لیپید

سرم به صورت ناشتا یا غیر ناشتا که شامل کلسترول کل (TC)، LDL-C، HDL-C، non-HDL-C و TG می باشد، اشاره شده است، در صورتی که تری گلیسیرید بالاتر از ۴۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر باشد تکرار پروفایل لیپید سرم به صورت ناشتا پیشنهاد می گردد (۱، ۲۸-۳۰). زمان ناشتا بودن برای ارزیابی پروفایل لیپید ۱۲-۸ ساعت است (۲۸)

اندازه گیری LDL-C به دو روش اندازه گیری مستقیم و تخمین سطح LDL-C با استفاده از فرمول Friedewald انجام می شود. نتایج مطالعات در نقاط مختلف جهان نشان داد که نتایج اندازه گیری LDL-C با استفاده از دو روش مذکور، متفاوت می باشد (۳۱، ۳۲). در یک مطالعه در ایران، مقایسه نتایج LDL-C تخمین زده شده با فرمول Friedewald با نتایج اندازه گیری مستقیم در ۴۷۵۰ نمونه با غلظت TG کمتر از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر نشان داد که در جمعیت ایرانی، نتایج تخمین زده شده با فرمول، حدود ۱۲ میلی گرم در دسی لیتر بالاتر از اندازه گیری مستقیم می باشد (۳۳). بیشترین میزان بیش برآورد تخمین غلظت LDL-C با فرمول Friedewald، در بیماران مبتلا به دیابت و حدود ۲۲ میلی گرم در دسی لیتر گزارش شده است (۳۴).

در حدود ۳ درصد از بیماران تحت درمان با استاتین در سال اول مصرف دارو، افزایش در سطح آنزیم های کبد شامل آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و/یا آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) را نشان می دهند (۳۵). این افزایش معمولاً خفیف (کمتر از ۳ برابر حد نرمال) بوده و آسیب کبدی از نظر بالینی یا بافت شناسی در غیاب افزایش بیلی روبین یا اختلال عملکرد مصنوعی کبد را نشان نمی دهد. (۳۶، ۳۷). افزایش ترانس آمینازها بدون قطع استاتین یا تنظیم دوز درمان با استاتین اغلب به سطح پایه باز می گردد (۳۸).

حوادث عضلانی مرتبط با استاتین به عنوان شایع ترین عوارض جانبی در مصرف کنندگان استاتین گزارش شده است. تظاهرات بالینی از علائم خفیف تا آسیب دیدگی عضلانی متفاوت است که با افزایش مشخص کراتین کیناز (CK) و/یا رابدومیولیز تظاهر می کند. این حوادث با قطع سریع استاتین ها یا کاهش تیتراژ دوز برگشت پذیر هستند (۳۹-۴۱). جهت ارزیابی های زیست پزشکی در زمینه اثرات نامطلوب استاتین، انجام آزمایشات ALT و CK قبل از شروع درمان ضروری است تا به عنوان سطح پایه یا مرجع جهت شروع درمان و پیگیری نگرانی های آینده مورد استفاده قرار گیرد (۳۸، ۴۲). اندازه گیری CK قبل از شروع درمان می تواند به تشخیص و تعیین شدت آسیب عضله کمک کند و انجام آن برای افراد در معرض خطر مانند بیماران استفاده کننده از چند دارو (polypharmacy)، بیماران مبتلا به بیماری های عضلانی اثبات شده و یا افراد دارای فعالیت بدنی با شدت بالا منطقی است (۳۸). در مقابل چندین مطالعه به این نتیجه رسیده اند که میزان افزایش سطح آمینوترانسفراز ناشی از استاتین نادر است و ممکن است استفاده کنندگان استاتین با افراد طبیعی تفاوت معنی داری نداشته باشند (۳۸، ۴۳-۴۵).

### ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

در حیطه ارزش ها و ترجیحات بیماران در زمینه انجام آزمایشات در شروع و ادامه درمان عدم اطمینان مهمی وجود نداشت چرا که در اکثر شواهد و گایدلاین ها، استفاده از آزمایشات پروفایل لیپید، به عنوان راهتمایی جهت مدیریت دیس لیپیدمی توصیه شده است. بیماران نیز به اهمیت انجام آزمایشات جهت شروع و پیگیری درمان تا حدود زیادی واقفند؛ با این وجود هزینه بالای برخی آزمایشات و لزوم تکرار آزمایشات جهت پیگیری درمان، مراجعه منظم افراد را دچار مشکل می کند. جهت کاهش این موانع، اعضای پانل پیشنهاد استفاده از آزمایشات لیپید انجام شده در ۶ هفته قبل را به عنوان آزمایش اولیه (Baseline) مطرح کردند. از سویی اکثر آزمایشات در

کشور، تحت پوشش بیمه هستند در بخش دولتی و خیریه نیز با هزینه کمتر انجام می شوند. اندازه گیری TG و LDL-C امکان پذیر و در دسترس می باشد ولی برای آزمایشات مربوط به درمان نوع شدید و هیپرکلسترومی فAMILI هزینه بالا و امکان پذیری کمتر است.

### سؤال PICO3- فواصل زمانی آزمایشات

۱- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C جهت ادامه درمان دارویی، پروفایل لیپید با فواصل زمانی ۱۲-۶ هفته تا رسیدن به هدف درمانی اندازه گیری شود و پس از آن در فواصل ۱۲-۶ ماه تکرار گردد.

۲- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C جهت ادامه درمان دارویی، آنزیم های کبدی سه ماه پس از شروع درمان و سپس ۱۲ ماه یا در صورت تغییر نوع یا دوز استاتین و یا در صورت بروز علائم کبدی تکرار شود.

#### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

بررسی گایدلاین ها، مطالعات مروری منظم و کارآزمایی های بالینی نشان می دهد که نتایج آزمایشات در فواصل زمانی مختلف یک شاخص مهم موفقیت درمان دیس لیپیدمی است (۲۸, ۴۶-۵۲). پایش مکرر لیپید به پزشکان اجازه می دهد تا پاسخ بیمار به درمان را ارزیابی کنند و پایبندی به درمان را تقویت کنند که این امر، فرصت را برای تیتراسیون بیشتر درمان بر اساس معیارهای عینی فراهم می کند. برای دستیابی به پروفایل چربی بهینه در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی بالا یا کسانی که کمتر به درمان پاسخ می دهند، ممکن است چندین چرخه تیتراسیون دارو و ارزیابی مجدد لازم باشد. با توجه به تنوع قابل توجه در پاسخ به حتی شدت بالای درمان با داروهای کاهنده لیپید و تأثیر نامطلوب کاهش پایبندی به درمان، تکرار آزمایش لیپید وسیله مهمی برای افزایش ارائه مراقبت های پزشکی مبتنی بر دستورالعمل است (۴۹, ۵۳).

در یک مطالعه کوهورت گذشته نگر ۳ ساله در مورد استفاده از استاتین مشخص شد در بیماران که از طریق مراجعه به پزشک و انجام آزمایش مورد پی گیری قرار گرفتند، تقریباً ۵۰٪ تبعیت بیشتری از درمان با استاتین در دوره های زمانی بعدی داشتند. همچنین مشخص شد ارتباط بین پایبندی به درمان و نتایج آزمایش چربی قوی تر از ارتباط با مراجعه به پزشک برای دیس لیپیدمی بود (۵۴).

شواهد بالینی فواصل زمانی مختلفی از جمله چهار تا دوازده هفته پس از شروع درمان با استاتین برای تعیین پایبندی بیمار و پس از آن هر ۳ تا ۱۲ ماه جهت پیگیری آزمایشات لیپوپروتئین را از نظر بالینی موثر می دانند (۴۷-۴۱). به طور مشابه، کارگروه مدیریت دیس لیپیدمی انجمن قلب و عروق و انجمن آترواسکلروز اروپا تکرار آزمایشات را هر ۸ (±۴) هفته پس از تنظیم درمان تا رسیدن به هدف درمان و پس از آن سالیانه توصیه می کند (۵۵). در مقابل برخی دیگر استدلال کرده اند که انجام آزمایش های مکرر برای رسیدن به هدف درمان از نظر بالینی ناکارآمد است و آزمایش های معمول سالانه هزینه های مراقبت های بهداشتی، بار آزمایشگاهی و نتایج مثبت کاذب را افزایش می دهد (۵۶, ۵۷).

نتایج یک مطالعه مروری منظم در سال ۲۰۱۵ نشان داد که جهت پیشگیری ثانویه انجام آزمایشات به صورت سالیانه در مقابل پایش سه ساله با استفاده از آستانه کلسترول کل ۴ میلی مول (۱۵۵ میلی گرم در دسی لیتر)، منجر به شناسایی غیر ضروری ۶۶ نفر بیشتر در گروه مردان (۲۲۴ در برابر ۱۵۷ در هر هزار نفر) و ۳۱ نفر بیشتر در گروه زنان (۱۳۶ در برابر ۱۰۵ در هر هزار نفر) جهت افزایش درمان در

یک دوره سه ساله همراه با کاهش ۲۹ نفر در هر ۱۰۰۰ مرد (۶ در مقابل ۳۶ در هر ۱۰۰۰) و ۲۸ مورد در هر زن (۵ در مقابل ۳۳ در ۱۰۰۰ زن) که تحت درمان قرار نگرفته اند، گردید. در مقابل، میانگین اندازه گیری های مکرر به جای اندازه گیری های منفرد، تفاوت ناچیزی را در برآورد ریسک ایجاد کرد (۴۷).

### ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

در زمینه ارزش ها و ترجیحات بیماران جهت تکرار آزمایشات در شروع و ادامه درمان و فواصل این آزمایشات، شواهدی یافت نشد. نتیجه یک مطالعه کیفی با بیماران مبتلا به انواع مختلف دیس لیپیدی نشان داد که اگر چه بیماران به ضرورت تکرار آزمایشات در فواصل زمانی معین جهت پیگیری روند درمان اذعان داشتند اما با موانعی همچون هزینه بالای آزمایشات مواجهند که این امر تبعیت آنها را تحت تاثیر قرار می دهد (۵۸).

منابع مورد نیاز (نیروی انسانی متخصص، تجهیزات، آزمایشگاه ها و ..) جهت تکرار آزمایشات در فواصل زمانی ذکر شده از نظر اعضا گروه تهیه گایدلاین متوسط ارزیابی شد.

جهت پیشگیری اولیه، انجام آزمایشات پیگیری به صورت سالانه جهت ۲۰ درصد کاهش خطر CVD ارزان تر و موثرتر از انجام مکرر آزمایشات پیگیری می باشد. همچنین در تجزیه و تحلیل اکتشافی مشخص گردید هرگونه آسیب استاتین ها بایستی منجر به کاهش QALY به میزان ۰/۱۱ برای زنان و ۰/۰۸ درصد برای مردان گردد تا تکرار آزمایشات به صورت دوسالانه هزینه اثربخش تر از سالانه است. برای پیشگیری ثانویه، نظارت سالانه با استفاده از آستانه کلسترول کل ۱۵۵ میلی گرم در دسی لیتر یا آستانه LDL-C برابر ۷۷ میلی گرم در دسی لیتر، کم هزینه تر و موثرتر از نظارت کمتر مکرر و کاهش QALY مربوط به استاتین اضافی ۰/۰۶ و ۰/۰۴ برای زنان و مردان به ترتیب برای نظارت دوسالانه مقرون به صرفه تر از نظارت سالانه لازم هستند (۴۷).

فواصل ذکر شده جهت تکرار آزمایشات احتمالاً مورد پذیرش ذینفعان کلیدی بوده و امکان اجرای آن با توجه به زیرساخت های موجود کشور وجود دارد.

### سؤال PICO4-ارزیابی خطر برای شروع و ادامه درمان دارویی

- ۱- **پیشنهاد** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG برای شروع و ادامه درمان دارویی، در صورت امکان، ارزیابی خطر بروز بیماری های قلبی عروقی (CVD Risk Assessment) انجام شود.
- ۲- **پیشنهاد** می شود در صورت انجام ارزیابی خطر بروز بیماری های قلبی، عروقی (CVD Risk Assessment) از مدل های ارزیابی خطر ایرانی استفاده شود.

### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

بسیاری از دستورالعمل های جهانی پیشگیری و کنترل بیماری ها، استفاده از نمودارهای ارزیابی خطر CVD را برای شناسایی افراد در معرض خطر بالای ابتلا به CVD در یک دوره زمانی مشخص، معمولاً ۱۰-۵ سال، توصیه می کنند (۵۹-۶۳).



نتایج یک مطالعه مرور نظام مند گایدلاین‌ها در زمینه ارزیابی خطر بیماری‌های قلبی عروقی نشان داد که از ۲۱ گایدلاین بررسی شده ۱۷ گایدلاین توصیه‌هایی در زمینه ارزیابی خطر بیماری‌های قلبی عروقی (۵ گایدلاین)، اختلال قند خون (۷ گایدلاین)، دیس لیپیدمی (دو گایدلاین) و فشارخون بالا (دو گایدلاین) داشتند. توافق کلی برای انجام غربالگری خطر CVD و استفاده از مدل‌های پیش‌بینی برای طبقه‌بندی خطر و مدیریت درمان در این گایدلاین‌ها وجود داشت. همچنین توافق بر استفاده از مدل‌های پیش‌بینی یکپارچه‌سازی چندین عامل خطر نسبتاً ساده (از جمله سن، جنس، قومیت و سابقه مصرف سیگار) بود. استفاده از بیومارکرهای جدید یا نشانگرهای آترواسکلروز به جز در زیر گروهی از افراد بسیار انتخابی توصیه نمی‌شد. هیچ توافقی در مورد استراتژی غربالگری، جمعیت هدف، آزمایش‌های غربالگری یا آستانه‌های درمان وجود نداشت (۶۴). همچنین نتایج یک مطالعه مروری نشان داد که اطلاعات ساده از یک پروفایل لیپید ناشتا، یک ابزار ارزیابی خطر کرونر و دستورالعمل‌های مرتبط، یک مدل کار موثر برای درمان ارائه می‌دهد (۶۵).

مدل‌ها و نمودارهای شناخته شده ارزیابی خطر CVD در پنج دهه گذشته توسعه یافته و به روز شده‌اند، از جمله مدل ارزیابی خطر فرامینگهام (۶۳)، معادلات کوهورت تلفیقی توصیه شده توسط کالج قلب آمریکا (ACC) در سال ۲۰۱۳، دستورالعمل‌های ارزیابی خطر بیماری‌های قلبی عروقی انجمن قلب آمریکا (AHA) (۶۶) و مدل‌های پیش‌بینی خطر SCORE (۶۷)، ASSIGN (۶۸)، Q-Risk (۶۹)، PROCAM (۷۰)، و Globorisk (۷۱).

مجموعه‌ای از شواهد نشان می‌دهد که نمرات پیش‌بینی خطر منجر به بهبود مدیریت خطر می‌شود (۷۲). با این حال، تشکیل نمودار خطر بر اساس طرح کلی عوامل خطر است که در جمعیت‌های مختلف متمایز است. در نتیجه، نمودارهای ارزیابی خطر برای هر جمعیت خاص است و نمی‌توان از آن در جمعیت‌های مختلف استفاده کرد. از این رو، طراحی مدل‌های ارزیابی خطر ویژه برای جمعیت‌های مختلف به پارامترهای اندازه‌گیری شده از جمعیت محلی بستگی دارد و به نظر می‌رسد برای بهینه‌سازی ارزیابی خطر برای افراد درون جمعیت خاص، ضروری است (۷۳). مدل‌های ایرانی تعیین ریسک بروز بیماری‌های قلبی عروقی آترواسکلروتیک در ۱۰ سال که بر اساس یافته‌های آزمایشگاهی و غیر آزمایشگاهی مطالعات کوهورت انجام شده در ایران طراحی شده‌اند (SPARS و SPARS) (۷۴)، که ساده و در دسترس بوده و می‌توانند جهت ارزیابی خطر مورد استفاده قرار گیرد.

به طور کلی اطمینان کلی شواهد یافت شده در زمینه ارزیابی خطر متوسط ارزیابی شد. همچنین شواهدی مبنی بر اثرات نامطلوب انجام ارزیابی خطر جهت شروع و ادامه درمان دارویی یافت نشد.

### ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

در زمینه ارزش‌ها و ترجیحات بیماران جهت انجام ارزیابی خطر در شروع و ادامه درمان، عدم قطعیت وجود دارد و دیدگاه‌های بیماران در این زمینه متفاوت است. اگر چه برخی بیماران بررسی عوامل خطر قبل از شروع درمان را مهم تلقی می‌کنند؛ در مقابل گروهی از بیماران ترجیح می‌دهند فرایند درمانشان بدون وقفه آغاز گردد و هزینه‌های اضافی برای غربالگری یا درمان عوامل خطر به آنها تحمیل نشود.

شواهد مستقیمی در زمینه هزینه اثربخشی شروع و ادامه درمان با یا بدون ارزیابی خطر یافت نشد؛ اما اعضای گروه تهیه گایدلاین هزینه انجام ارزیابی خطر را متوسط ارزیابی کردند که شامل هزینه های مربوط به آزمایشات غربالگری، کسب اطلاعات در زمینه عوامل خطر، ظرفیت سازی در کارکنان سیستم بهداشتی برای انجام ارزیابی خطر، هزینه های مراقبت، زمان، سفر و ... می شود. سازمان بهداشت جهانی هزینه های مربوط به انجام آزمایشات غربالگری و تاخیر در شروع درمان به دلیل انجام ارزیابی خطر بیماری های قلبی عروقی را در کشورهای با منابع محدود قابل توجه می داند (۷۶).

تاثیر انجام ارزیابی خطر در شروع و ادامه درمان بر نابرابری های سلامت مشخص نیست. علیرغم اطلاعات فراوان در دسترس برای متخصصان عمومی و پزشکی، بسیاری از افرادی که در معرض خطر هستند سطح کلسترول خود را نمی دانند، تحت درمان قرار نگرفته اند یا تحت درمان ناکارآمدی قرار می گیرند (۶۵). برخی شواهد بیان می کنند که در کشورهای با منابع کم، افزودن یک مرحله دیگر قبل از شروع درمان ممکن است نابرابری ها را افزایش دهد زیرا بیمارانی که دسترسی محدودی به خدمات مراقبت سلامتی دارند، ممکن است دچار تاخیر در درمان شده یا حتی درمان را دریافت نکنند (۷۶). در مقابل یک مطالعه در ایالت متحده در زمینه نقش تفاوت درآمد در عوامل خطر بیماری های قلبی عروقی نشان داد که میانگین سطح کلسترول در طول بررسی ۱۵ ساله (۲۰۱۴-۱۹۹۹) بر اساس سطوح درآمد تفاوتی نداشت. همچنین تفاوت معنی داری در این زمینه در زنان و مردان مشاهده نشد (۷۷).

با وجود اینکه انجام ارزیابی خطر مورد قبول ذینفعان کلیدی می باشد؛ اما امکان اجرای آن با توجه به ازدحام بیماران در مطب های خصوصی و درمانگاه های دولتی، کمبود وقت پزشکان و نیاز به نیروی انسانی بیشتر محدود می باشد. محدودیت زمانی، فقدان سودمندی درک شده، دانش ناکافی و ناهماهنگی در توصیه های منتشر شده به عنوان دلایل معمول عدم استفاده پزشکان از ابزارهای جهانی ارزیابی خطر بیماری های قلبی عروقی بیان شده اند (۷۸). ساده سازی این مدل ها و توانمندسازی کارکنان پرستاری تحصیلکرده، که اغلب اولین افراد مورد رجوع هستند، برای انجام ارزیابی خطر تحت نظارت پزشک می تواند بر نقص فعلی درمان مؤثر باشد (۶۵).

با توجه به اطمینان متوسط شواهد و امکانپذیری محدود، انجام ارزیابی خطر بیماری های قلبی عروقی به صورت پیشنهاد مطرح گردید.

## سؤال PICO5- اولین مداخله درمانی

- ۱- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C یا TG یا هر دو (که بیماری همراه یا عامل خطر ندارند) اصلاح سبک زندگی اولین مداخله درمانی در نظر گرفته شود، که شامل موارد ذیل می باشد:
- ۲- **توصیه** می شود وزن خود را در محدوده سالم نگه داشته و تغذیه صحیح به شرح ذیل داشته باشند.
  - I- مصرف اسیدهای چرب ترانس را حذف و اسیدهای چرب اشباع را کمتر مصرف کرده و آن را با روغن های غیر اشباع ترجیحاً روغن کانولا و زیتون جایگزین نمایند.
  - II- مصرف گوشت قرمز را کاهش داده و آن را با گوشت سفید کم چرب، پروتئین های با منشأ دریایی از قبیل ماهی، لبنیات کم چرب و پروتئین های گیاهی (سویا و حبوبات) جایگزین نمایند.
  - III- مصرف غلات تصفیه شده (برنج، نان و آرد سفید) را کاهش داده و آن را با غلات کامل (۳ واحد یا بیشتر در روز) جایگزین نمایند.
  - IV- میوه و سبزی (۵ واحد یا بیشتر) در روز مصرف نمایند.
  - V- مغزها و دانه ها حداقل ۵ بار در هفته مصرف کنند.
  - VI- مصرف شیرینی جات و فرآورده های حاوی شکر و قند ساده را کاهش دهند.
- ۳- **توصیه** می شود بزرگسالان در طول هفته حداقل ۱۵۰ تا ۳۰۰ دقیقه فعالیت بدنی هوازی با شدت متوسط انجام دهند یا حداقل ۱۵۰-۷۵ دقیقه فعالیت بدنی هوازی با شدت شدید، یا ترکیبی معادل از فعالیت با شدت متوسط و شدید داشته باشند.
- ۴- **توصیه** می شود بزرگسالان در هفته، ۲ روز یا بیشتر فعالیت های تقویت عضلانی با شدت متوسط یا بیشتر که تمام گروه های عضلانی اصلی را درگیر می کند انجام دهند.
- ۵- **توصیه** می شود از مصرف هر نوع دخانیات (سیگار، قلیان و ...) و الکل به هر میزانی اجتناب نمایند و در صورت مصرف قبلی، آن را ترک نمایند.
- ۶- **پیشنهاد** می شود در صورتی که پس از حداقل ۶ ماه از آغاز اصلاح سبک زندگی، سطوح LDL-C و TG به هدف درمان نرسیدند، درمان دارویی آغاز گردد.

### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

تغییر شیوه زندگی به ویژه در بعد رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی برای کاهش لیپیدهای خون در شواهد مورد اشاره قرار گرفته اند (۷۹-۸۱) تغذیه و رژیم غذایی، بطور مستقیم و یا از طریق تأثیر بر روی سایر عوامل خطر مانند لیپیدهای پلاسما، فشارخون یا سطح گلوکز در پیشگیری و بروز بیماری های قلبی و عروقی نقش کلیدی دارند (۸۰).

با این وجود، شواهد قانع کننده از ارتباط علیت بین رژیم غذایی و خطر ASCVD، در دسترس است که نشان می دهد میزان مصرف چربی اشباع بالا باعث افزایش غلظت LDL-C می شود. LDL-C یک عامل خطر ثابت برای ایجاد CVD است. به عنوان مثال، یک متآنالیز از ۲۶ کارآزمایی گزارش داد که هر ۱ میلی مول در لیتر (۳۹ میلی گرم در دسی لیتر) کاهش سطح LDL-C پلاسما با کاهش ۲۰ درصدی خطر مربوط به مرگ و میر ناشی از CHD همراه بوده است (۸۲).

اسیدهای چرب اشباع شده (SFA) مهم ترین عامل رژیم غذایی مؤثر بر سطح LDL-C هستند. SFA سطح HDL-C را افزایش و چربی های ترانس آنها را کاهش می دهند. اسیدهای چرب اشباع نشده ترانس از منابع طبیعی (لبنیات و گوشت های قرمز) را می توان در مقادیر محدود (معمولاً >۵٪ از کل چربی) دریافت نمود.

شواهد قوی از ارتباط معتبر عوامل محافظتی، از جمله مصرف سبزیجات، آجیل، و الگوهای غذایی «مدیترانه ای» و با کیفیت بالا با کاهش بیماری های قلبی عروقی، و ارتباط عوامل مضر، از جمله مصرف اسیدهای چرب ترانس و مواد غذایی با بار شاخص گلیسمی بالا با افزایش بیماری های قلبی عروقی پشتیبانی می کنند. در میان مطالعات با کیفیت روش شناختی بالاتر، شواهد قوی برای اسیدهای چرب تک غیراشباع و الگوهای غذایی «سالم» نیز وجود داشت.

برای ارتباط برای مصرف ماهی، اسیدهای چرب ۳-دریایی، فولات، غلات کامل، ویتامین های E و C رژیم غذایی، بتاکاروتن، الکل، میوه ها و فیبر نیز شواهدی با کیفیت متوسط وجود دارد (۷۹).

روغن های غنی از چربی اشباع نشده (انظیر گلرنگ، آفتابگردان، کلزا، بذر کتان، ذرت، زیتون یا سویا) سطح LDL-C را (۴۲/۰-۰/۲۰ میلی مول در لیتر یا ۱۶-۸ میلی گرم در دسی لیتر) کاهش می دهند. نتایج یک مطالعه متآنالیز شبکه ای نشان داد که تمام روغن های گیاهی در مقایسه با کره، در کاهش کلسترول و LDL-C مؤثرتر بودند. بنابراین، به نظر می رسد کاهش قابل توجه بیشتر در LDL-C به دنبال مصرف روغن های گیاهی در پیشگیری از حوادث قلبی عروقی مهم است (۸۳).

همچنین کاهش وزن بدن بر میزان TC و LDL-C تأثیر می گذارد، اما میزان اثر آن اندک است: در افراد چاق، کاهش غلظت LDL-C به میزان ۰,۲ میلی مول در لیتر (۸ میلی گرم در دسی لیتر) برای هر ۱۰ کیلوگرم کاهش وزن مشاهده می شود (۸۴، ۸۵). کاهش سطح LDL-C ناشی از ورزش بدنی منظم حتی کوچکتر است. مزایای کاهش وزن و ورزش بدنی احتمالاً بر سایر عوامل خطر بروز بیماری های قلبی عروقی، به ویژه فشار خون بالا و دیابت تأثیر می گذارد. در مورد هیپرتری گلیسیریدمی کاهش وزن باعث افزایش حساسیت به انسولین و کاهش سطح TG می شود. ورزش بدنی منظم سطح TG پلاسما را بیش از تأثیر کاهش وزن کاهش می دهد (۸۶، ۸۷). مصرف غذاهای غنی از کربوهیدرات و قند ساده در رژیم غذایی، اثرات مضر بر روی سطح TG دارد. رژیم غذایی غنی از فیبر و بارگلاسمیک پایین در افراد مبتلا به هیپرتری گلیسیریدمی به ویژه در مورد افراد مبتلا به دیابت نقش مهمی در بهبود وضعیت ایشان دارد (۸۸).

مصرف متوسط الکل [ >۱۰ گرم در روز (۱ واحد) برای مردان و زنان] برای کسانی که مشروبات الکلی مصرف می کنند، در صورتی که سطح TG بالا نباشد، قابل قبول است (۸۹). مصرف الکل به ویژه در افراد مبتلا به هیپرتری گلیسیریدمی تأثیر زیادی بر سطوح TG دارد (۸۷).

ترک سیگار مزایای واضحی در مورد خطر کلی CV و به ویژه در سطح HDL-C دارد (۸۷).

در بزرگسالان، فعالیت بدنی، فوایدی را برای پیامدهای بهداشتی نظیر مرگ و میر ناشی از همه علل، مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی عروقی، فشار خون بالا، سرطان های خاص، دیابت نوع ۲، سلامت روان (کاهش علائم اضطراب و افسردگی)؛ سلامت شناختی و خواب به همراه دارد. معیارهای چاقی نیز ممکن است بهبود یابند.

برای بزرگسالان، فعالیت بدنی می تواند به عنوان بخشی از تفریح و اوقات فراغت (بازی، ورزش)، حمل و نقل (پیاده روی و دوچرخه سواری)، کارهای خانه، انجام شود. ایشان باید حداقل ۱۵۰ تا ۳۰۰ دقیقه فعالیت بدنی هوازی با شدت متوسط یا حداقل ۷۵-۱۵۰ دقیقه فعالیت بدنی هوازی با شدت شدید انجام دهند.

فعالیت بدنی و ورزشی که استحکام، قدرت، استقامت و حجم عضلات اسکلتی را افزایش می دهند (مانند تمرینات قدرتی عضلات، تمرینات مقاومتی یا تمرینات استقامتی) دو روز یا بیشتر در هفته نیز منجر به فواید سلامتی بیشتر می شوند (۹۰).

### ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

اهمیت درمان دیس لیپیدمی توسط اکثر بیماران، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی، جوامع حرفه ای و سازمان های دولتی و خصوصی به خوبی پذیرفته شده است. نتایج یک بررسی کیفی در خصوص ارزش ها و ترجیحات بیماران نشان داد، ایشان تغییر سبک زندگی را بر مصرف دارو ترجیح می دهند و تمایل به دریافت آموزش در زمینه تغذیه و داروهای گیاهی برای کنترل چربی خون خود دارند. آنها بر کاربردی و عملی بودن توصیه های ارائه شده (در زمینه سبک زندگی و ...) تأکید داشته و آن را ضامن اجرای توصیه ها می دانستند (۵۸).

اطمینان کلی شواهد یافت شده برای تغییر سبک زندگی به عنوان اولین مداخله درمانی زیاد بود و اثرات مطلوب زیادی برای آن عنوان شده بود (۷۹-۸۲). از جمله، یافته های یک متاآنالیز شبکه ای نشان می داد که دوز متوسط استاتین و ورزش با شدت بالا بر بهبود سفتی شریان مؤثر هستند و مداخلات ورزشی با شدت بالا می توانند به عنوان یک جایگزین مناسب در کنار درمان با دوز استاتین متوسط در نظر گرفته شوند (۳) در مورد شیوه زندگی نامطلوب و مصرف الکل و سیگار نیز مطالعات مبین اثرات نامطلوب فراوان از جمله افزایش خطر مرگ و میر ناشی از همه علل، و به طور خاص بیماری های قلبی عروقی و سرطان ها، بود (۹۱، ۹۲).

با توجه به اینکه موانع دسترسی به مداخلات در زمینه تغییر سبک زندگی در محیط های کم درآمد شامل سواد سلامت کم بیمار، فقدان حمایت های مالی و منابع، محدود است، GDG احساس کرد که احتمالاً نابرابری های بهداشتی با این روش درمانی کاهش می یابد و با توجه به ماهیت این مداخله، اعضای GDG هزینه ها و منابع مورد نیاز را کم در نظر گرفتند.

از دیدگاه اعضای GDG این مداخله توسط ذی نفعان کلیدی قابلیت پذیرش داشته و از نظر اجرایی امکان پذیر بود.

## سؤال PICO6- خط اول درمان دارویی در بزرگسالان با LDL-C بالا

۱- توصیه می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C، استاتین ها به عنوان خط اول درمان دارویی مورد استفاده قرار گیرند.

۲- توصیه می شود رعایت توصیه های اصلاح سبک زندگی در کنار دارودرمانی ادامه یابد.

۳- پیشنهاد می شود افزایش دوز استاتین قبل از معرفی درمان ترکیبی در نظر گرفته شود.

### زنان:

۴- استاتین ها در زنان با رویکرد و اهداف مشابه مردان توصیه می شود.

۵- استاتین ها در دوران بارداری یا شیردهی یا در زمان برنامه ریزی برای بارداری توصیه نمی شوند.

۵-۱- در دوران بارداری یا شیردهی یا در زمان برنامه ریزی برای بارداری در بیماران مبتلا به FH که دچار افزایش شدید LDL-

C هستند، استفاده از bile acid sequestrants پیشنهاد می گردد.

### سالمدان:

۶- پیشنهاد می شود در بیماران بالای ۷۵ سال مبتلا به بیماری های قلبی عروقی یا با سطح LDL-C، ۷۰ تا ۱۸۹ میلی گرم در دسی لیتر، درمان با استاتین با دوز متوسط یا کم شروع شود.

۷- پیشنهاد می شود در بزرگسالان ۷۵ سال یا بالاتر با کاهش عملکرد فیزیکی یا شناختی یا داشتن چند بیماری یا کاهش امید به زندگی، درمان با استاتین متوقف گردد.

### بیماری های قلبی - عروقی:

۸- توصیه می شود در همه بیماران مبتلا به سندروم حاد کرونر (ACS) یا ایسکمیک استروک، بدون توجه به سطح LDL-C اولیه، استاتین درمانی با دوز بالا هر چه سریعتر شروع شود یا ادامه یابد.

۹- پیشنهاد می شود در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی، که در آنها درمان با استاتین با دوز بالا منع مصرف دارد یا عوارض جانبی مرتبط با استاتین را تجربه کرده اند، یا نارسایی قلبی به علت بیماری ایسکمیک قلبی دارند، درمان با استاتین با دوز متوسط شروع یا ادامه یابد.

### دیابت:

۱۰- استاتین برای بزرگسالان بالای ۴۰ سال مبتلا به دیابت نوع ۱ یا ۲ با دوز متوسط توصیه می شود.

۱۱- در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع ۲ که دارای چندین عامل خطر اصلی بیماری های قلبی عروقی هستند، استاتین درمانی با دوز بالا توصیه می شود.

۱۲- **پیشنهاد** می شود استاتین با دوز متوسط در افراد گروه سنی ۲۰ تا ۴۰ سال که دیابت طولانی مدت (۱۰ سال دیابت نوع ۲، ۲۰ سال دیابت نوع ۱) یا آلبومینوری (حداقل ۳۰ میکروگرم آلبومین/میلی گرم کراتینین) یا میزان فیلتراسیون گلوبولین (eGFR کمتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه / ۱,۷۳ متر مربع) یا رتینوپاتی یا نوروپاتی یا بیماری عروق محیطی دارند، شروع شود.

### هیپرکلسترولمی فامیلی شدید<sup>۱</sup>

۱۳- **توصیه** می شود در افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی فامیلی شدید استاتین با دوز بالا شروع شود.

### نارسایی کلیه:

۱۴- **توصیه** می شود اگر نارسایی پیشرفته کلیه وجود داشته باشد (eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) و بیمار دیالیز نمی شود و/یا احتمال تداخل دارویی موجود باشد، استاتین با دوز پایین شروع شده و سپس برای رسیدن به هدف درمان افزایش یابد.

۱۵- در بیماران مبتلا به CKD که باید تحت دیالیز قرار گیرند، استاتین درمانی **توصیه نمی شود**.

### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

دارودرمانی به همراه اصلاح سبک زندگی برای مدیریت بیماری دیس لیپیدمی ضروری است. استاتین باید به عنوان خط اول درمان دارویی جهت کاهش لیپوپروتئین استفاده شود. شواهد موجود استفاده از دوز متوسط تا شدید استاتین را توصیه می کنند (۹۳، ۵۳). تعداد زیادی از مطالعات متآنالیز اثرات استاتین را در گروه های وزیر گروه های جمعیت مورد بررسی قرار داده اند (۹۴-۹۹). نتایج این مطالعات نشان می دهد که با کاهش سطح LDL-C، خطر بیماری های قلبی عروقی کاهش می یابد. در یک مطالعه متآنالیز بر روی ۲۶ مطالعه کارآزمایی بالینی آینده نگر با بیش از ۱۷۰۰۰۰ شرکت کننده، نتایج نشان داد هر ۳۸ میلی گرم بر دسی لیتر کاهش در سطح LDL-C، رویدادهای مهم عروقی (انفارکتوس میوکارد، یا هر نوع بازسازی عروق کرونر) را تا ۲۳ درصد، مرگ ناشی از بیماری شریانی محیطی را تا ۲۰ درصد، سکته مغزی را تا ۱۷ درصد و مرگ و میر کلی را تا ۱۰ درصد در طول پنج سال کاهش می دهد (۵۳). متآنالیز دیگری بر روی ۸ کارآزمایی بزرگ استاتین نشان داد که افرادی که LDL-C کمتر از ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر، non-HDL-C کمتر از ۷۵ میلی گرم در دسی لیتر و apo B کمتر از ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر دارند، کمترین میزان وقوع رویدادهای قلبی عروقی را دارند (۲۱). داده های مطالعه دیگری نشان داد استفاده از استاتین حتی در افراد بدون دیابت و خطر بیماری قلبی عروقی زیر ۷/۵ درصد منجر به کاهش ۱۸ درصدی مرگ و میر کلی در طول ۲۰ سال شده است (۱۰۰).

درمان با استاتین برای پیشگیری از بیماری عروق کرونر قلب و سکته مغزی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی خفیف تا متوسط موثر است، اما اثرات آن در افراد مبتلا به بیماری پیشرفته تر، به ویژه آنهایی که تحت دیالیز قرار می گیرند، نامشخص است. نتایج یک مطالعه متآنالیز بر روی ۲۸ کارآزمایی بالینی با ۱۸۳۴۱۹ بیمار مبتلا به اختلالات کلیوی نشان داد درمان با استاتین خطر اولین رویداد

<sup>۱</sup> تعریف هیپرکلسترولمی فامیلی شدید: اگر LDL-C بیش از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر (۱۰ میلی مول در لیتر) باشد، یا LDL-C بیش از ۳۱۰ میلی گرم در دسی لیتر (۸ میلی مول در لیتر) به همراه یک فاکتور خطر؛ یا LDL-C بیش از ۱۹۰ میلی گرم در دسی لیتر (۵ میلی مول در لیتر) به همراه دو فاکتور پرخطر باشد.

عمده عروقی در این بیماران را تا ۲۱ درصد به ازای هر میلی مول در لیتر ۳۹ میلی گرم در دسی لیتر) کاهش LDL-C کاهش می دهد. با کاهش eGFR اثرات نسبی کوچک تری بر رویدادهای عروقی اصلی مشاهده شد. شواهد کمی از سود استاتین درمانی در بیماران دیالیزی یافت شد (۱۰۱).

در زمینه اثربخشی استاتین درمانی در افراد مسن، نتایج یک مطالعه متالیز بر روی ۲۸ مطالعه کارآزمایی بالینی نشان داد که به طور کلی، درمان با استاتین یا رژیم شدیدتر استاتین باعث کاهش ۲۱ درصدی در رویدادهای اصلی عروقی، کاهش ۲۴ درصدی در رویدادهای مهم عروق کرونر، کاهش ۲۵ درصدی در فرایندهای بازسازی مجدد عروق کرونر به ازای هر ۱ میلی مول در لیتر (۳۹ میلی گرم در دسی لیتر) کاهش LDL-C شد. شواهد مستقیمی از مزایای استاتین درمانی در افراد بالای ۷۵ سال یافت شد. همچنین بدنبال استاتین درمانی، کاهش نسبی انواع سکنه های مغزی در گروه های سنی مختلف تفاوت معنی داری نداشت (۱۰۲). از آنجایی که افراد مسن ممکن است در معرض خطر بالاتری از عوارض جانبی مصرف استاتین (مانند اختلالات آزمایش عملکرد کبد) باشند، پابندی کمتری به درمان با دوز بالا داشته و میزان عدم ادامه درمان در آنها بالاتر است، استاتین درمانی با شدت متوسط ممکن است ارجح باشد (۱۰۳). با این وجود، تصمیم برای شروع درمان با استاتین با شدت متوسط یا بالا در بیماران بالای ۷۵ سال مبتلا به بیماری های قلبی عروقی باید بر اساس سود مورد انتظار از استاتین درمانی در مقابل بیماری های رقیب باشد (۱۰۴, ۱۰۵). در بزرگسالان ۷۵ سال یا بالاتر با کاهش عملکرد فیزیکی یا شناختی یا داشتن چند بیماری یا کاهش امید به زندگی، درمان با استاتین بهتر است متوقف گردد. کاهش عملکرد شناختی در سالمندان به فرآیندهای ذهنی درگیر در کسب دانش، تحلیل اطلاعات و استدلال اشاره دارد و شامل حوزه های ادراک، حافظه، یادگیری، توجه، تصمیم گیری و توانایی های زبانی است (۱۰۶).

شواهد معدودی در زمینه اثربخشی استاتین در زنان یافت شد. در یک مطالعه متالیز که بر روی ۲۷ کارآزمایی بالینی انجام شد، ۲۷ درصد از شرکت کنندگان زنان بودند. نتایج نشان داد به دنبال استاتین درمانی کاهش نسبی در حوادث بزرگ عروقی، حوادث عمده کرونر، بازسازی مجدد عروق کرونر و سکنه مغزی به ازای هر میلی مول در لیتر (۳۹ میلی گرم در دسی لیتر) کاهش LDL-C تفاوت قابل توجهی بر اساس جنسیت نداشت (۱۰۷). همه استاتین ها در زنان باردار منع مصرف دارند. در یک متالیز که بر روی ۶ مطالعه بر روی زنان باردار در معرض استاتین ها انجام شد، هیچ افزایش خطر نقص مادرزادی در مقایسه با افراد کنترل مشاهده نشد اما خطر سقط جنین در زنان در معرض استاتین در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافت (۱۰۸). مصرف استاتین لازمست ۱ تا ۲ ماه قبل از اقدام به بارداری متوقف گردد. در صورتی که بارداری برنامه ریزی شده نباشد، مصرف استاتین بلافاصله پس از تشخیص بارداری بایستی متوقف شود و تا پایان بارداری و پس از شیردهی مجددا شروع نشود. زنان مبتلا به FH در مقایسه با زنان سالم در معرض خطر بیشتری برای زایمان زودرس یا داشتن نوزادانی با وزن کم یا ناهنجاری های مادرزادی نیستند، اما سوگیری های ناشناخته را نمی توان رد کرد؛ لذا زنان مبتلا به FH هموزیگوت باید با یک متخصص لیپید با تجربه مشورت نمایند تا در صورت نیاز برای آنها bile acid sequestrants تجویز گردد (۱۰۹).

افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی فامیلی یا شدید (LDL-C مساوی یا بالای ۱۹۰ میلی گرم در دسی لیتر) در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری های قلبی عروقی (۱۱۰, ۱۱۱) و حوادث کرونری زودرس و مکرر (۱۱۲) قرار دارند. نتایج یک مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی



۶۵۹۵ نفر نشان داد به دنبال مصرف روزانه پروو استاتین ۴۰ میلی گرم، میزان بروز سکته های قلبی و مرگ ناشی از بیماری های قلبی عروقی در این بیماران کاهش یافت (۱۱۳). همچنین نتایج یک مطالعه کوهورت گذشته نگر نشان داد که درمان با استاتین خطر بروز سکته قلبی، بیماری عروق کرونر قلب و مرگ ناشی از سایر علل را در بیماران مبتلا به FH، کاهش داد (۱۱۴). با توجه به اینکه دوز بالاتر استاتین، کاهش بیشتری در خطر بیماری های قلبی عروقی ایجاد می کند (۵۳)، در افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی فAMILI یا شدید استاتین درمانی با حدکثر دوز قابل تحمل توصیه می شود.

اکثر بزرگسالان بالای ۴۰ سال مبتلا به دیابت، در خطر متوسط تا شدید بیماری های قلبی عروقی قرار دارند (۱۱۵-۱۱۸). چندین مطالعه کارآزمایی بالینی نشان می دهد که در بیماران مبتلا به دیابت، درمان با استاتین، کاهش قابل توجهی در بروز رویدادهای قلبی عروقی ایجاد می کند (۱۱۹-۱۲۲). همچنین نتایج یک مطالعه متاآنلیز از کارآزمایی های بالینی نشان می دهد که درمان با استاتین با دوز متوسط در بیماران دیابتی منجر به کاهش خطر ۲۵ درصدی بیماری های قلبی عروقی می شود و این کاهش در بیماران دیابت یک و دو تفاوتی نداشته و مشابه افراد بدون دیابت می باشد (۱۲۳). با وجود اینکه نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی نشان می دهد که استاتین درمانی با دوز متوسط در بیماران دیابتی دارای مزایای معنی داری است، اما خطر باقیمانده استاتین درمانی در این بیماران همچنان بالاست (۸٫۵ درصد وقوع حوادث قلبی عروقی در ۳٫۸ سال) (۱۲۳). شواهد قوی نشان می دهد که مزایای استاتین درمانی با میزان خطر و شدت درمان مرتبط است (۵۳). هیچ مطالعه ای که استاتین درمانی با شدت بالا را منحصر بر روی بیماران دیابتی بررسی کرده باشد، یافت نشد. با این وجود، با توجه به این واقعیت که بیماران مبتلا به دیابت نسبت به افراد بدون دیابت دارای خط سیر بالاتری از خطر مادام العمر هستند، درمان با استاتین با شدت بالا در بیماران مبتلا به دیابت داده می شود.

اگر چه میزان خطر بروز بیماری های قلبی عروقی در افراد زیر ۳۰ سال پایین است (۱۱۷، ۱۲۴، ۱۲۵)؛ اما با گذشت زمان این میزان خطر افزایش یافته و در سن ۳۰ تا ۳۹ سال ممکن است در افرادی که سابقه دیابت طولانی مدت دارند (۱۲۴)، آترواسکلروز عروق کرونر تحت بالینی پیشرفته دارند (۱۲۴) و کسانی که بیشتر از ۲۰ سال سابقه ابتلا به دیابت نوع ۱ دارند، به سطح خطر متوسط برسند. همچنین میزان بروز بیماری های قلبی ممکن است تحت تاثیر فشارخون یا عوارض عروقی ناشی از دیابت (میکروسکولار) قرار گیرد (۱۲۴). لذا شروع استاتین درمانی در بیماران با دیابت نوع دو با حداقل ۱۰ سال سابقه و دیابت نوع ۱ با حداقل بیست سال سابقه و در بیماران دارای یک یا بیشتر عوامل خطر بیماری های قلبی عروقی یا عوارض آنها مانند رتینوپاتی (۱۲۶)، نوروپاتی (۱۲۷)، نفروپاتی دیابتی یا آلومینوری (۳۰ میکروگرم آلبومین/میلی گرم کراتینین) یا میزان فیلتراسیون گلوبولینی (eGFR) کمتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه / ۱٫۷۳ متر مربع) (۱۲۸) با دوز متوسط توصیه می شود.

در زمینه اثرات نامطلوب استاتین نتایج مطالعات نشان می دهد که مصرف استاتین ها با افزایش خطر عوارض نامطلوب جدی، میالژیا یا آسیب های جدی کبدی و افزایش خطر بروز دیابت همراه نیست (۱۲۹). همچنین نتایج یک مطالعه بر اساس متاآنالیزهای زوجی نشان داد، استاتین های فردی از نظر میالژی، افزایش کراتینین، سرطان و قطع مصرف به دلیل عوارض جانبی با گروه کنترل تفاوتی نداشتند. مصرف استاتین ها در مقایسه با گروه شاهد به طور قابل توجهی با افزایش شانسی ابتلا به دیابت (نسبت شانسی، ۱٫۰۹؛ فاصله اطمینان ۰٫۹۵٪، ۱٫۰۲-۱٫۱۶) و افزایش ترانس آمیناز (نسبت شانسی، ۱٫۵۱؛ فاصله اطمینان ۰٫۹۵٪، ۱٫۲۴-۱٫۸۴) همراه بود. به طور کلی

عوارض جانبی مرتبط با استاتین درمانی رایج نیستند. استاتین ها با خطر ابتلا به سرطان مرتبط نیستند. در بین استاتین ها، سیمواستاتین و پراواستاتین بی خطرتر و قابل تحمل تر از سایر استاتین ها هستند (۱۳۰).

### ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

در زمینه ارزش ها و ترجیحات بیماران در زمینه مصرف استاتین عدم اطمینان مهمی وجود نداشت. نتایج یک بررسی کیفی بر روی بیماران مبتلا به دیس لیپیدی نشان داد که اگر چه بیماران با مصرف دارو در صورت تجویز پزشک مشکلی ندارند اما در زمینه میزان داروها و چگونگی مصرف آنها ترجیحاتی داشتند. اغلب بیماران ترجیح می دادند که تعداد داروی کمتری تجویز شود، تعداد دفعات مصرف دارو کمتر باشد، داروهایی که قابلیت مصرف همزمان دارند تجویز شوند، زمان مصرف داروها صبح یا شب بوده و میانه روز نباشد، همچنین داروهایی با هزینه کمتر و در دسترس تر تجویز گردد (۵۸). در این راستا نتایج مطالعه بروندی در زمینه ترجیحات بیماران در مورد استاتین درمانی نشان داد هنگامی که از ترجیحات بیماران برای استفاده از استاتین درمانی پس از ارائه اطلاعات فواید و خطر آنها پرسیده شد، ۴۵٪ از شرکت کنندگان گزارش دادند که قطعاً یا احتمالاً درمان با استاتین را انتخاب می کنند. با افزایش خطر، نسبت افرادی که درمان با استاتین را انتخاب می کردند به طور کلی افزایش یافت. در شرکت کنندگان، تمایل به استفاده از درمان با استاتین با افزایش سواد سلامت و نمرات دانش شرکت کنندگان ارتباط داشت (۲۶).

از دیدگاه اعضای گروه تهیه گایدلاین منابع و هزینه های مورد نیاز استاتین درمانی، متوسط ارزیابی شد. نتایج مطالعات نشان می دهد که درمان با استاتین برای بیماران در معرض خطر ASCVD و سطح LDL-C ۱۶۰ میلی گرم در دسی لیتر یا بیشتر می تواند مزایای سلامتی مادام العمر داشته باشد و می تواند در هزینه های مراقبت های بهداشتی صرفه جویی کند (۱۲۹). همچنین ثابت شده است که استاتین ها در پیشگیری اولیه و ثانویه از حوادث ASCVD در افراد در معرض خطر متوسط تا بالا یا در افراد با  $LDL-C \geq 190$  میلی گرم در دسی لیتر، مقرون به صرفه هستند (۱۳۱).

مصرف استاتین ها احتمالاً نابرابری های سلامت را در مصرف کنندگان کاهش می دهد زیرا داروهای استاتین تحت پوشش بیمه هستند و در بخش دولتی و خیریه هم با هزینه کمتر ارائه می شوند. بر اساس نتایج مطالعات، اگر چه افراد دارای موقعیت اجتماعی-اقتصادی پایین سطوح بالاتر بیماری عروق کرونر قلب (CHD) را تجربه می کنند، کمتر احتمال دارد استاتین دریافت کنند. سایر محققان دریافته اند که بیماران نسبتاً مرفه داروهای پیشگیری ثانویه بیشتری دریافت می کنند. بیمارانی که موقعیت اجتماعی-اقتصادی بالاتر و تحصیلات بهتری دارند ممکن است انتظارات بیشتری در مورد مراقبت های بهداشتی خود داشته باشند و بنابراین احتمال بیشتری برای تقاضای داروهای پیشگیرانه دارند. هزینه های کاربر برای ویزیت مراقبت های اولیه و برای داروهای تجویزی نیز دسترسی افراد فقیرتر را کاهش می دهد (۱۳۲-۱۳۵). تجزیه و تحلیل داده ها در مورد رابطه بین مرگ و میر زودرس CVD، استفاده از استاتین به عنوان یک داروی پیشگیرانه و محرومیت اجتماعی-اقتصادی در منطقه ای در مجارستان، یک ارتباط مثبت معنادار بین محرومیت و خطر نسبی مرگ و میر زودرس قلبی عروقی، و یک ارتباط ل شکل معکوس بین فراوانی نسبی تجویز استاتین و محرومیت یافت شد. در مناطق با بالاترین محرومیت، فراوانی نسبی کم نسخه های استاتین شناسایی شد (۱۳۵).

موانع ذکر شده توسط پزشکان جهت تجویز استاتین ها در مطالعات شامل فقدان منابع پشتیبانی (عدم امکان پیگیری بیمارانی که

مقاومت به استاتین نشان می دهند، مشکل طبقه بندی بیماران بر اساس ارزیابی خطر، عدم تطابق دستورالعمل مدیریت دیس لیپیدمی برای متخصص و پزشک خانواده، مزایای نامشخص (مشکوک) درمان با استاتین در گروه های خاص بیمار، زمان ملاقات محدود بیماران، رابطه ضعیف پزشک و بیمار و عدم مراجعه منظم بیماران می باشد (۱۳۶). با این حال، از دیدگاه اعضای پانل، استاتین درمانی مورد قبول ذینفعان کلیدی بوده و امکان اجرا با توجه به زیرساخت های کشور وجود دارد.

## سؤال PICO7- درمان در موارد بالا بودن سطح LDL-C با وجود حداکثر درمان مجاز تک دارویی یا حداکثر دوز قابل تحمل

- ۱- در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C که با وجود حداکثر درمان مجاز یا حداکثر قابل تحمل درمان دارویی، سطح LDL-C همچنان بالاست، درمان ترکیبی استاتین با ازتیمایب توصیه می شود.
- ۲- توصیه می شود رعایت توصیه های اصلاح سبک زندگی در کنار دارودرمانی ادامه یابد.
- ۳- در بیماران مبتلا به دیابت، FH، بیماران مبتلا به ACS (پس از ۴ تا ۶ هفته درمان)، بیماران مبتلا به بیماری شرایین محیطی و ایسکمیک استروک، که با حداکثر دوز قابل تحمل استاتین و ازتیمایب به هدف درمانی دست نیافته اند، درمان ترکیبی با یک مهارکننده PCSK9 توصیه می شود.
- ۴- پیشنهاد می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C که استاتین مصرف می کنند، در صورت عدم دستیابی به هدف، ترکیب استاتین با bile acid sequestrants در نظر گرفته شود.
- ۵- پیشنهاد می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C چنانچه استاتین در هیچ دوزی تحمل نشود، ازتیمایب به تنهایی تجویز گردد و در صورت عدم پاسخ و یا عدم رسیدن به هدف، یک مهارکننده PCSK9 نیز به ازتیمایب اضافه شود.

### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

عدم تحمل استاتین یا نرسیدن بیماران به هدف درمان حتی با استفاده از دوز بالای استاتین، استفاده از دوز بالای استاتین را در برخی بیماران محدود می کند. به دلیل این محدودیت ها برخی بیماران نیاز به افزودن دیگر گروه های دارویی جهت رسیدن به هدف درمان دارند. افزودن ازتیمایب به دوز بالای استاتین جهت کاهش بیشتر LDL-C در برخی شواهد مورد اشاره قرار گرفته است. نتایج یک مطالعه متآلیز در سال ۲۰۲۱ که بر روی ۱۴ مطالعه کارآزمایی بالینی با ۲۰۰۷ بیمار انجام شد، نشان داد که درمان ترکیبی استاتین با دوز بالا و ازتیمایب منجر به کاهش LDL-C به میزان متوسط ۱۴ درصد (۱۷/۷۸-۱۰/۲۲) بیشتر در مقایسه با مونوتراپی استاتین با دوز بالا می شود (۱۳۷). همچنین نتایج یک مطالعه متآلیز بر روی ۲۷ کارآزمایی بالینی با ۲۱۰۰۰ بیمار نشان داد که ازتیمایب افزوده شده به درمان مداوم استاتین، سطح LDL-C را به میزان ۲۷-۲۱ درصد بیشتر در مقایسه با دارونما در بیماران مبتلا به هایپرکلسترومی با یا بدون بیماری قلبی، کاهش می دهد. در بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی، درمان ترکیبی ازتیمایب و استاتین در مقایسه با دوزهای مشابه استاتین ها

در مونوتراپی، منجر به کاهش ۱۵٪ بیشتر در LDL-C شده است. در مطالعات دیگر نیز این ترکیب منجر به کاهش قابل توجهی (۱۳-۲۰ درصد) در سطوح LDL-C در مقایسه با دو برابر شدن دوز استاتین شده و پس از تغییر رژیم دارویی از تک درمانی استاتین به درمان ترکیبی از تیمایب و استاتین میزان LDL-C را بین ۱۵-۱۱ درصد بهبود بخشیده است (۱۳۸). به نظر نمی رسد افزودن از تیمایب به استاتین باعث افزایش بروز سطوح بالای CK فراتر از آنچه در درمان با استاتین به تنهایی ذکر شده است گردد. همچنین نارسایی کبدی تهدید کننده حیات با از تیمایب به صورت تک درمانی یا همراه با استاتین ها بسیار نادر است (۱۳۹).

نتایج مطالعه کارآزمایی بالینی IMPROVE-IT که شامل ۱۸۱۴۴ بیمار مبتلا به سندروم حاد کرونر (ACS) بود نشان داد که وقتی سطح LDL-C با استفاده از ترکیب استاتین با دوز متوسط و از تیمایب به ۵۳ میلی گرم بر دسی لیتر رسید، کاهش معنی داری در رویدادهای نامطلوب قلبی عمده (MACE) شامل ترکیبی از مرگ و میر ناشی از بیمارهای قلبی عروقی، آنفارکتوس میوکارد غیر کشنده، آنژین ناپایدار که نیاز به بستری مجدد دارند، بازسازی مجدد عروق کرونر و سکته مغزی غیر کشنده ایجاد شد در مقایسه با سطح LDL-C ۷۰ میلی گرم بر دسی لیتر که با مصرف استاتین به تنهایی بدست آمد. بیشترین فواید درمان ترکیبی در بیماران مبتلا به دیابت و سالمندان بالای ۷۵ سال مشاهده شد (۱۴۰). نتایج این مطالعه در سال ۲۰۲۱ بر روی ۱۷۹۹۹ بیمار مبتلا به ACS نشان داد که افزودن از تیمایب به استاتین به طور مداوم خطر بروز حوادث قلبی عروقی را در بیماران پس از ACS بدون توجه به مقادیر پایه LDL-C کاهش می دهد؛ به طوری که به ازای هر ۱ میلی مول (۳۹ میلی گرم در دسی لیتر) کاهش در سطح LDL-C، ۲۱ درصد کاهش خطر نسبی در سطح LDL-C پایه ۷۰-۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر، ۱۶ درصد در سطح LDL-C پایه ۱۰۰-۷۰ میلی گرم بر دسی لیتر و ۱۳ درصد در سطح LDL-C پایه ۱۲۵-۱۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر مشاهده گردید (۱۴۱).

استراتژی افزودن از تیمایب به استاتین قبل از افزودن PCSK9 Inhibitors توصیه می شود زیرا از تیمایب به طور گسترده به عنوان یک داروی ژنریک در دسترس است و ایمنی و تحمل آن ثابت شده است (۱۴۰) و از دهه های قبل مورد استفاده قرار می گرفته است در حالی که PCSK9 Inhibitors در سال های اخیر معرفی و تایید گردیده و به بازار وارد شد.

مهارکننده های PCSK9 داروهای امیدوارکننده ای برای درمان FH هستند (۲۲، ۱۴۲، ۱۴۳). دو مطالعه کارآزمایی بالینی در مورد اثربخشی و ایمنی مهارکننده های PCSK9 در بیماران مبتلا به هتروزیگوت FH که ۱۸ سال سن داشتند و حداکثر دوز قابل تحمل استاتین را دریافت می کردند، پروفایل ایمنی مطلوب و ۵۰ درصد کاهش بیشتر در LDL-C را نشان دادند (۱۴۳، ۱۴۴). در حال حاضر هیچ مطالعه کارآزمایی بالینی در مورد مهارکننده های PCSK9 در بیماران مبتلا به هتروزیگوت FH مبتلا به ASCVD وجود ندارد. با این حال استفاده از مهارکننده های PCSK9 در بیماران منتخب FH هتروزیگوت پس از بحث پزشک و بیمار در مورد مزایای خالص در مقابل هزینه چنین درمانی ممکن است در نظر گرفته شود.

نتایج یک مطالعه کارآزمایی بالینی پیامدهای بالینی استفاده از Evolocumab بر روی ۲۷۵۶۴ بیمار مبتلا به ASCVD که سطح LDL-C بیشتر از ۷۰ میلی گرم بر دسی لیتر داشتند و در حال دریافت استاتین بودند، بررسی شد. نتایج نشان داد که استفاده از Evolocumab به همراه استاتین، سطح LDL-C را به طور میانگین به میزان ۳۰ میلی گرم بر دسی لیتر کاهش می دهد و به دنبال آن خطر وقوع قلبی عروقی کاهش می یابد (۱۴۳، ۱۴۵).

نتایج یک مطالعه متاآنلیز بر روی ۹ مطالعه کارآزمایی بالینی که اثرات استفاده از ترکیب دارویی استاتین و Bile acid sequestrants را بررسی کرده بودند نشان داد این ترکیب به طور میانگین منجر به کاهش اضافی ۱۶,۲ درصد در سطح LDL-C نسبت به استفاده از استاتین به تنهایی می گردد (۱۴۶).

### ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

در زمینه درمان ترکیبی، اغلب بیماران ترجیح می دهند تعداد داروی کمتری تجویز گردد، تعداد دفعات مصرف دارو کمتر باشد، داروهایی که قابلیت مصرف همزمان با سایر داروها را داشته باشند تجویز شوند و زمان مصرف دارو صبح یا شب باشد و میانه روز نباشد (۵۸). رژیم های چند دارویی و رژیم های دارویی پیچیده، تبعیت بیمار از درمان را کاهش می دهد. لذا در تجویز رژیم های چند دارویی توجه به سن بیمار، وضعیت اقتصادی-اجتماعی، وجود بیماری های همراه، دفعات مصرف داروهای تجویزی، عوارض دارو، هزینه و قابلیت دسترسی دارو و تحت پوشش بیمه بودن دارو جهت افزایش تبعیت بیمار حایز اهمیت است (۱۴۷). همچنین نتایج برخی مطالعات متاآنلیز نشان می دهد که استفاده از ترکیب دارویی تک دوز (polypill; fixed-dose combination) می تواند تبعیت بیماران از درمان را بهبود بخشد (۱۴۸). به هر حال، مزایای بالینی این ترکیبات دارویی تک دوز نیاز به بررسی بیشتر و دقیق تر دارد (۱۴۹).

هزینه و منابع مورد نیاز جهت درمان ترکیبی از دیدگاه اعضای گروه تهیه گایدلاین متوسط ارزیابی شد. در زمینه PCSK9 نتایج مطالعات نشان می دهد که هزینه اثربخشی Evolocumab از کشوری به کشور دیگر متغیر می باشد که عمدتاً به دلیل ویژگی های مختلف جمعیت، عوامل خطر CVD، مفروضات اثربخشی و قیمت دارو است (۱۵۰). نتایج یک مطالعه هزینه اثربخشی Evolocumab در درمان دیس لیپیدمی در عربستان نشان داد که Evolocumab یک انتخاب درمانی مقرون به صرفه برای بیماران مبتلا به ASCVD و هتروزیگوت FH مشهود بالینی است که سطح LDL-C آنها با داروهای معمول کنترل نمی شود (۱۵۱).

### سؤال PICO8- درمان دارویی در هیپرتری گلیسریدمی

۱- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به هیپرتری گلیسریدمی که LDL\_C بالا دارند، با سطح تری گلیسرید ۲۰۰-۴۹۹ میلی گرم در دسی لیتر درمان با استاتین شروع شود.

۲- **توصیه** می شود اگر سطح تری گلیسرید مساوی یا بیشتر از ۵۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر همراه با LDL-C نرمال باشد، دارو درمانی با فیبرات ها آغاز گردد.

۳- **توصیه** می شود رعایت توصیه های اصلاح سبک زندگی در کنار دارودرمانی ادامه یابد.

۴- **پیشنهاد** می شود اگر سطح تری گلیسرید با مصرف استاتین همچنان بیشتر از ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر بماند، در افراد پرخطر (بیماری های قلبی عروقی، ایسکمیک استروک، دیابت، کبد چرب غیر الکلی، پانکراتیت)، داروهای کاهنده سطح تری گلیسرید مانند فیبرات استفاده شود.

۵- **پیشنهاد** می شود در بیمارانی که هیپرتری گلیسریدمی دارند و تحت درمان دارویی هستند، مکمل امگا ۳ اسید اضافه شود.

## شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

شواهد نشان می دهند که بیماران مبتلا به هیپرتری گلیسیریدی متوسط عموماً در معرض افزایش خطر ابتلا به ASCVD هستند (۱۵۲)، (۱۵۳). ولی مطالعات اندکی برای تأثیر داروهای کاهش دهنده تری گلیسیرید بر روی بیماران مبتلا به هیپرتری گلیسیریدی انجام شده است.

اگرچه خطر CVD زمانی که تری گلیسیرید ناشتا بیش از ۱,۷ میلی مول در لیتر (۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر) باشد، افزایش می یابد، استفاده از داروها برای کاهش سطح تری گلیسیرید در بیماران پرخطر ممکن است تنها زمانی در نظر گرفته شود که تری گلیسیرید بیش از ۲,۳ میلی مول در لیتر (۲۰۰ میلی گرم) باشد. مداخلات دارویی موجود شامل استاتین ها، فیبرات ها، مهارکننده های PCSK9 و n-3 PUFAs به ویژه ایکوزاپنت اتیل (Icosapent ethyl) هستند (۱۵۴).

برای جلوگیری از پانکراتیت حاد، کاهش تری گلیسیرید هر زمان که سطح آن از ۵۰۰ میلی گرم در دسی لیتر (۵,۶ میلی مول در لیتر) فراتر رفت منطقی است. با حذف عوامل زمینه ای، اجرای یک رژیم غذایی بسیار کم چرب و افزودن فیبرات ها یا اسیدهای چرب امگا ۳ برای بیماران مبتلا به هیپرتری گلیسیریدی شدید می توان به طور مداوم TG را کاهش داد. اینها قابل اعتمادترین درمان های دارویی برای کاهش تری گلیسیرید به سطح ایمن تر هستند. اگر فیبرات در بیمار تحت درمان با استاتین ضروری باشد، استفاده از فنوفیبرات نسبت به جمفیبروزیل gemfibrozil ایمن تر است زیرا خطر ابتلا به میوپاتی شدید کمتر است (۲۸, ۱۵۵).

در یک متآنالیز در زمینه تأثیر استاتین ها بر مقدار TG، میانگین کاهش تری گلیسیرید توسط استاتین ها، ۱۵/۱ تا ۳۱/۳ درصد بود و روزوواستاتین بیشتر از اتورواستاتین و سیمواستاتین با دوز مشابه، منجر به کاهش TG شد ( $P < 0.05$ ). در بیماران مبتلا به هیپرتری گلیسیریدی، که استاتین دریافت می کنند، کاهش TG از نظر عددی کمتر از LDL-C بوده و کاهش قابل توجه LDL-C، وابسته به انتخاب و دوز استاتین بوده است (۲۵).

در مواجهه با علل ثانویه، استاتین ها به تنهایی نمی توانند از افزایش سطوح تری گلیسیرید و ایجاد پانکراتیت حاد ناشی از هیپرتری گلیسیریدی جلوگیری کنند (۱۵۴). لذا در بیماران مبتلا به دیس لیپیدی، به ویژه دیس لیپیدی آتروژنیک، فیبرات ها یک گزینه درمانی مفید به تنهایی یا در ترکیب با استاتین هستند. فیبرات ها به طور کلی، به تنهایی یا در ترکیب با استاتین به خوبی تحمل می شوند. فیبرات ها سطح TG را به طور متوسط ۵۰-۲۰ درصد کاهش می دهند و همچنین سطح HDL-C را در حدود ۲۰-۱۰ درصد افزایش می دهند. فیبرات ها دارای اثرات متغیر بر LDL-C هستند به گونه ای که در بیماران مبتلا به هایپرتری گلیسیریدی آنها ممکن است سطح LDL-C پلاسما را تا ۱۵-۱۰ درصد افزایش دهند (۱۵۶, ۱۵۷).

شایع ترین عارضه جانبی آنها سوء هاضمه است. فیبرات ها می توانند باعث درد عضلات یا ضعف آنها شوند، به ویژه هنگامی که در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا در ترکیب با استاتین استفاده می شوند. فنوفیبرات و اسید فنوفیبریک کمتر از استاتین ها نسبت به Gemfibrozil در تعامل هستند و در بیمارانی که باید هر دو دارو مصرف کنند، ایمن تر هستند. فیبرات ها ترشح کلسترول را به درون صفرا تقویت می کنند و با افزایش خطر سنگ های صفراوی همراه هستند. بنابراین، فیبرات ها به طور کلی در بیماران مبتلا به سنگ کیسه صفرا و بیماری شدید کبد منع مصرف دارند. فیبرات ها می توانند سطح کراتینین را افزایش دهند و باید با احتیاط در بیماران مبتلا

به CKD استفاده شود. فیبرات ها می توانند اثر وارفارین و برخی از عوامل هیپوگلیسمی خوراکی را تقویت کنند، بنابراین وضعیت ضد انعقادی و میزان گلوکوز پلاسما باید در بیمارانی که از این عوامل استفاده می کنند، کنترل شود (۱۵۶). شواهد همچنین از اثر مفید وابسته به دوز روغن ماهی بر تری گلیسیریدهای سرم به ویژه در بین افرادی که TG بالایی دارند، پشتیبانی می کنند. مصرف روغن ماهی به طور متوسط HDL-C را نیز بهبود می بخشد (۱۵۸). در یک متاآنالیز شامل داده های ۱۳ کارآزمایی، نتیجه گیری شد مکمل های امگا ۳ دریایی خطر انفارکتوس میوکارد، بروز و مرگ CHD، بروز و مرگ CVD را کاهش می دهند و به نظر می رسد کاهش خطر به طور خطی با دوز امگا ۳ دریایی مرتبط است (۱۵۹). اثرات مثبت نیاسین نیز به تنهایی یا به صورت ترکیبی بر روی حوادث قلبی عروقی و آترواسکلروز نشان داده شده است (۱۶۰) بررسی بر روی سه مطالعه تصادفی، دو سو کور در بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی مختلط، نشان داد درمان ترکیبی به طور همزمان ناهنجاری های لیپید متعدد را به طور مؤثرتر از اسید فنوفیبریک یا تک درمانی استاتین بهبود می بخشد (۱۶۱).

### ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

بر طبق نظر و تجربه اعضای گروه تهیه گایدلاین اهمیت درمان هیپرتری گلیسیریدی توسط اکثر بیماران، ارائه دهندگان خدمات بهداشتی در بخش دولتی و خصوصی به خوبی پذیرفته شده است. بررسی ارزش ها و ترجیحات بیماران نشان داد، ایشان ترجیح می دهند تعداد داروی کمتر، با هزینه کمتر، دفعات مصرف کمتر میل نمایند. همچنین تمایل دارند داروهایی که قابلیت دسترسی دارند تجویز شوند. زمان مناسب برای مصرف دارو را صبح یا شب دانسته و داروهایی که با غذا مصرف شوند و داروهایی که قابلیت مصرف همزمان با سایر داروها را داشته باشند را ترجیح می دهند (۵۸).

اطمینان کلی شواهد یافت شده برای درمان های دارویی مؤثر بر هیپرتریگلیسیریدی زیاد بود و اثرات مطلوب زیادی (نظیر کاهش خطر بیماری های قلبی عروقی و رویدادهای بالینی در جمعیت عمومی و در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD)، کاهش استفاده از منابع مراقبت های بهداشتی، کاهش هزینه ها، کاهش مؤثر TG، افزایش سطح HDL-C، بهبود متابولیسم لیپیدها و گلوکز و عملکرد کبد، کاهش خطر پانکراتیت) برای این درمان ها عنوان شده بود (۱۶۲-۱۶۷). گرچه در هنگام درمان با فیبرات ها اثرات نامطلوبی به شکل عوارض جانبی خفیف (نظیر اختلالات دستگاه گوارش، واکنش های پوستی، کاهش میل جنسی) و عوارض طولانی مدت (نظیر آسیب کبدی، آسیب عضلانی، تشکیل سنگ کیسه صفرا، ترومبوآمبولی وریدی، افزایش سطح هموسیستین، افزایش سطح کراتینین) نیز گزارش شده اند (۱۶۷، ۱۶۸) اما قطعاً با انتخاب جمعیت هدف مناسب و نظارت بر بیماران تحت درمان قابل کنترل هستند (۱۶۷).

با توجه به اینکه اکثر داروهای کاهنده لیپید تحت پوشش بیمه بوده و در بخش دولتی و خیریه هم با هزینه کمتر انجام می شوند و با عنایت به مقرون به صرفه بودن مصرف فیبرات ها (۱۶۹، ۱۷۰)، هزینه ها و منابع مورد نیاز توسط اعضای GDG کم در نظر گرفته شد. GDG با عنایت به محدود بودن موانع دسترسی به داروهای مؤثر بر هیپرتری گلیسیریدی در محیط های کم درآمد، باور داشتند که نابرابری های بهداشتی با این مداخلات کاهش می یابد.

از دیدگاه اعضای GDG این مداخله توسط ذی نفعان کلیدی قابلیت پذیرش داشته و از نظر اجرایی امکان پذیر بود.

### سؤال PICO9- هدف درمان دارویی

- ۱- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C که بیماری همراه و فاکتور خطر ندارند، هدف درمان دارویی کمتر از ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.
- ۲- **توصیه** می شود هدف درمان دارویی در بیماران مبتلا به هایپرکلسترولمی فامیلی (FH) بدون فاکتور خطر، بیماران دیابتی نوع دو بدون آسیب ارگان های هدف و دیابت نوع ۱ با طول درمان مساوی یا کمتر از ده سال، آثرین قلبی پایدار، و در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه ( $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) رساندن سطح LDL-C به میزان کمتر از ۷۰ میلی گرم بر دسی لیتر و بیش از ۵۰ درصد کاهش از سطح اولیه LDL-C باشد.
- ۳- **توصیه** می شود در بیماران مبتلا به هایپرکلسترولمی فامیلی (FH) همراه با بیماری یا فاکتور خطر، بیماران دیابتی نوع ۲ همراه با آسیب ارگان های هدف یا شروع زودرس دیابت نوع ۱ طولانی مدت (بیش از ۲۰ سال)، مبتلایان به سندروم حاد کرونر، بیماری عروق محیطی، ایسکمیک استروک، هدف درمان دارویی رساندن سطح LDL-C به میزان کمتر از ۵۵ میلی گرم بر دسی لیتر و بیش از ۵۰ درصد کاهش از سطح اولیه LDL-C در نظر گرفته شود.
- ۴- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش TG که بیماری همراه و فاکتور خطر ندارند، هدف درمان دارویی کمتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.
- ۵- **پیشنهاد** می شود در بیماران مبتلا به TG بالا همراه با دیابت، هدف درمان دارویی کمتر از ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.

### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

در مدیریت بالینی دیس لیپیدمی، یک هدف معقول، تلاش برای رساندن سطوح لیپید به محدوده طبیعی است. با این حال برای افراد در معرض خطر، اهداف تهاجمی تری باید تعیین گردد (۱۷۱).

اهمیت کاهش سطح LDL-C در پیشگیری از بیماری های قلبی عروقی قویا در شواهد مختلف تایید شده است. نتایج حاصل از مطالعات متاآنالیز نشان می دهد هرچه کاهش مطلق LDL-C بیشتر باشد، کاهش خطر CV بیشتر است (۲۲, ۹۵, ۱۷۲, ۱۷۳). تنوع فردی قابل توجهی در پاسخ LDL-C به درمان های غذایی و دارویی وجود دارد، لذا کاهش ریسک کل CV باید فردی باشد. با این وجود، تعریف اهداف درمان منجر به مشخص تر شدن فرایند درمان خواهد شد. رویکرد مبتنی بر هدف درمان همچنین می تواند به ارتباط پزشک- بیمار کمک نموده و تبعیت از درمان را افزایش دهد.



در بیماران با خطر بالا یا خطر بسیار بالا، استراتژی درمانی بایستی مبتنی بر کاهش سطح LDL-C تا جایی که امکان دارد، باشد. به همین دلیل در این گروه‌ها حداقل ۵۰ درصد کاهش در سطح LDL-C همراه با رسیدن به اهداف درمانی تعیین شده، توصیه شده است (۵). انتخاب هدف کاهش ۵۰ درصدی از سطح LDL-C پایه یا کاهش سطح LDL-C زیر یک هدف مشخص، هنوز مورد بحث می‌باشد، اما در برخی موارد این دو هدف مکمل به نظر می‌رسند. برای بیمارانی که سطح پایه LDL-C درمان نشده نزدیک به هدف دارند، هدف ۵۰ درصد کاهش در سطح LDL-C ممکن است مفیدتر از انتخاب یک هدف خاص برای سطح LDL-C باشد. از سوی دیگر، مطالعات دیگری نشان داده‌اند که تنوع بین فردی در درصد پاسخ LDL-C به یک دوز معین از استاتین تا حد زیادی به سطح قبل از درمان بستگی دارد، که ممکن است همیشه در هر بیمار شناخته شده نباشد و بنابراین، محاسبه درصد کاهش دقیق ممکن است امکان‌پذیر نباشد. بنابراین، در این زمینه یک هدف مطلق LDL-C مناسب‌تر خواهد بود.

در بیماران با خطر بالا، رساندن سطح LDL-C به میزان کمتر از ۷۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و بیش از ۵۰ درصد کاهش از سطح اولیه LDL-C به عنوان هدف درمان در نظر گرفته شد. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۱۰۰۰۰ بیمار مبتلا به آرتروز پایدار با سطح LDL-C کمتر از ۱۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، نتایج نشان داد کاهش سطح LDL-C تا ۷۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، با استفاده از دوز بالای استاتین، خطر بیماری‌های قلبی عروقی را تا ۲۲ درصد کاهش می‌دهد (۱۷۴). بعلاوه نتایج یک مطالعه متاآنالیز بر روی بیماران دریافت‌کننده استاتین نشان داد که اثرات پیشگیرانه دارودرمانی در برابر بیماری‌های قلبی عروقی، زمانی که سطح LDL-C به کمتر از ۷۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا ۵۰ درصد سطح LDL-C اولیه کاهش یابد، به حداکثر می‌رسد (۵۳). نتایج یک مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۴۷۰۰ بیماری که سکتة مغزی ایسکمیک یا گذرا را در ۶ ماه گذشته تجربه کرده بودند نشان داد که در سطح LDL-C کمتر از ۷۳ میلی‌گرم در گروه دریافت‌کننده استاتین خطرات استروک و بیماری‌های قلبی عروقی به ترتیب ۱۶ و ۲۰ درصد کاهش یافت. این نتایج نشان می‌دهد رساندن سطح LDL-C به نزدیک ۷۰ میلی‌گرم از طریق تجویز استاتین، در بیمارانی که سکتة مغزی ایسکمیک دارند، مفید است (۱۷۵).

در بیماران با خطر بسیار بالا<sup>۲</sup> هدف درمان دارویی رساندن سطح LDL-C به میزان کمتر از ۵۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و بیش از ۵۰ درصد کاهش از سطح اولیه LDL-C در نظر گرفته شد. شواهد نشان می‌دهد که کاهش هدفمند سطح LDL-C با استفاده از درمان ترکیبی در بیماران با خطر بسیار بالا به زیر سطح مقادیر هدف تعیین شده جهت پیشگیری از بروز وقایع قلبی عمده مفید است (۲۳، ۱۴۰، ۱۷۶).

یک مطالعه متاآنالیز بر روی ۸ مطالعه کارآزمایی بالینی با ۳۸۱۵۳ بیمار، اثر استاتین درمانی در بروز بیماری‌های قلبی عروقی را بررسی کرد. بیمارانی که سطح LDL-C آنها به کمتر از ۱/۳ میلی‌مول بر لیتر (۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) رسید، در مقایسه با بیمارانی که

<sup>۱</sup> بیماران با خطر بالا شامل بیماران مبتلا به هایپرکلسترولمی فامیلی (FH) بدون فاکتور خطر، بیماران دیابتی نوع دو بدون آسیب ارگان‌های هدف و دیابت نوع ۱ با طول درمان مساوی یا کمتر از ده سال، آرتروز پایدار، و در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه ( $eGFR < 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) می‌باشند.

<sup>۲</sup> شامل بیماران مبتلا به هایپرکلسترولمی فامیلی (FH) همراه با بیماری یا فاکتور خطر، حوادث قلبی یا دیابت، بیماران دیابتی نوع ۲ همراه با آسیب ارگان‌های هدف یا شروع زودرس دیابت نوع ۱ طولانی مدت (بیش از ۲۰ سال)، بیماران عروق کرونریا عروق محیطی، بیماران مبتلا به ایسکمیک استروک

سطح آنها به ۱/۹ تا ۲/۶ میلی مول بر لیتر ( ۱۰۰-۷۳ میلی گرم در دسی لیتر) رسید، ۱۹ درصد خطر کمتر بیماری های قلبی عروقی داشتند (۲۱).

در مطالعه متآنالیز دیگری بر روی ۳۴ مطالعه کارآزمایی بالینی که ۱۳۶۲۹۹ بیمار دوز بالاتر استاتین را دریافت کردند و ۱۳۳۹۸۹ بیمار دوز پایین تر استاتین دریافت کردند، نتایج نشان داد که میزان مرگ و میر کلی و مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی عروقی در بیمارانی که دوز بالاتر استاتین را دریافت کرده بودند، کمتر از گروه مقابل بود؛ اما بر اساس سطح پایه LDL-C متفاوت بود. در بیماران دریافت کننده دوز بالای استاتین، کاهش بیشتری در میزان مرگ و میر کلی و مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی عروقی در افرادی که سطح پایه LDL-C بالاتری داشتند، مشاهده شد. کاهش شدیدتر LDL-C همچنین با کاهش تدریجی خطر انفارکتوس میوکارد، عروق مجدد و MACE در افراد با سطح پایه LDL-C بالاتر همراه بود (۱۷۳).

### ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

درمان بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی باید متمرکز بر رساندن سطوح LDL-C تا جای ممکن نزدیک به مقادیر هدف تعیین شده باشد؛ لذا درمان باید بر اساس یک رویکرد گام به گام و طی یک فرآیند تصمیم گیری مشترک بین پزشک و بیمار انجام گیرد. این رویکرد شبیه به عمل بالینی است که در آن تشدید درمان بر اساس مزایای پیش بینی شده، عوارض جانبی، و -مهمتر از همه- ترجیحات بیمار در نظر گرفته می شود (۱۵۴). شواهد حاصل از مطالعات درمان کاهش دهنده گلوکز نشان می دهد که درمان گام به گام منجر به دستیابی به هدف با عوارض جانبی کمتر و رضایت بیشتر بیمار می شود (۱۷۷، ۱۷۸).

نتایج یک مطالعه مروری منظم در زمینه هزینه اثربخشی درمان هایپرلیپیدمی در کشورهای با درآمد کم و متوسط که شامل بررسی ۲۲ مطالعه بود نشان داد اکثر استراتژی های درمان دارویی برای هیپرلیپیدمی مقرون به صرفه یا بسیار مقرون به صرفه بودند. درمان کلسترول بالا در آستانه ۵،۷ میلی مول در لیتر ( ۲۲۰ میلی گرم در دسی لیتر) هزینه بیشتری به ازای هر DALY اجتناب شده نسبت به آستانه ۶،۲ میلی مول در لیتر ( ۲۴۰ میلی گرم در دسی لیتر) دارد. مقایسه مطالعات متقابل نشان می دهد که درمان با پلی قرص ها به طور کلی یک استراتژی مقرون به صرفه تر از درمان با استاتین به تنهایی است. پیشگیری اولیه نسبت به پیشگیری ثانویه مقرون به صرفه تر است، الگویی که به ویژه در مطالعاتی که هزینه هر QALY به دست آمده را گزارش می کنند، آشکار است. این نشان دهنده پتانسیل پیشگیری اولیه برای ایجاد مزیت سلامت کل بزرگ تر برای هزینه های تحویل واحد پایین تر است، زیرا پیشگیری ثانویه نیاز به پیگیری بیشتر در مراکز بیمارستانی دارد (۱۷۹).

اعضای گروه تهیه گایدلاین تاثیر اهداف درمانی تعیین شده بر نابرابری های سلامت را نامشخص ارزیابی کردند زیرا شواهد چندانی در این زمینه یافت نشد. اهداف درمانی تعیین شده از نظر ایشان قابل اجرا می باشد.

## ۱۱-۲) کودکان

### دیس لیپیدی کودکان

دیس لیپیدی، یک اختلال ژنتیکی یا چند عاملی متابولیسم لیپوپروتئین، با افزایش سطح کلسترول کل (TC)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی غیربالا (nonHDL-C)، تری گلیسیرید، یا ترکیبی از آنها، و همچنین سطوح پایین تر کلسترول HDL (HDL-C) تعریف می شود. از طرف دیگر، دیس لیپیدی می تواند یک اختلال چند عاملی، با دلایل چند ژنی و محیطی، از جمله چاقی باشد. بسته به علل زمینه ای، دیس لیپیدی دوران کودکی ممکن است به دو دسته دیس لیپیدی اولیه و ثانویه طبقه بندی شود (۱۸۰). دیس لیپیدی اولیه معمولاً به دلیل اختلالات ارثی در متابولیسم لیپید ایجاد می شود؛ جهش های تک یا چند ژنی (به عنوان مثال، جهش ژنی در گیرنده های لیپوپروتئین با چگالی کم) ممکن است تولید و حذف لیپید را تغییر دهد. در میان اشکال دیس لیپیدی اولیه، هیپرلیپیدی ترکیبی خانوادگی و هیپرکلسترولمی خانوادگی شایع ترین علل ژنتیکی دیس لیپیدی هستند. توجه به این نکته مهم است که علل ژنتیکی اغلب مسئول شدیدترین ناهنجاری های لیپیدی هستند (۱۸۱). در مقابل، دیس لیپیدی ثانویه معمولاً در نتیجه شرایط خاص، بیماری ها یا داروهای رخ می دهد که ممکن است در طول زمان با غلظت لیپید تداخل داشته باشند. علل دیس لیپیدی ثانویه عبارتند از چاقی، دیابت، بیماری های التهابی کلیوی و مزمن و کورتیکواستروئیدها. علل ثانویه دیس لیپیدی همیشه باید ارزیابی و درمان شوند. در واقع، مدیریت صحیح بیماری مسبب، اغلب ممکن است منجر به رفع ناهنجاری های چربی شود (۱۸۲).

هیپرکلسترولمی خانوادگی یا بر اساس معیارهای فنوتیپی، یعنی افزایش سطح (LDL-C) یا سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر زودرس (مردان کمتر از ۵۵ سال، زنان کمتر از ۶۵ سال) تشخیص داده می شود یا تشخیص ژنتیکی. دوران کودکی دوره بهینه برای تمایز بین FH و غیر FH با استفاده از غربالگری LDL-C است  $LDL-C \geq 190 \text{ mg/dL}$  یا  $LDL-C \geq 160 \text{ mg/dL}$  با سابقه خانوادگی ابتلا به CHD زودرس و/یا کلسترول پایه بالا در یکی از والدین، منجر به تشخیص فنوتیپی FH می شود (معیارهای سایمون بروم برای کودکان). اگر یکی از والدین استعداد ژنتیکی داشته باشد، حد LDL-C برای کودک بیشتر یا مساوی ۱۳۰ میلی گرم بر دسی لیتر است. غربالگری آبخاری خانواده ها با استفاده از استراتژی ترکیبی فنوتیپی و ژنوتیپی توصیه می شود. برای کودکان، در صورت مشکوک بودن به FH هموزیگوت، آزمایش بالاتر از سن پنج سالگی یا زودتر توصیه می شود (۱۸۳).

### سؤال PICO1- آستانه LDL-C و TG برای شروع درمان در کودکان و نوجوانان

۱- توصیه می شود آستانه شروع درمان دارویی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C، بدون هیچ فاکتور خطر یا بیماری همراه،  $LDL-C \geq 190 \text{ mg/dl}$  در نظر گرفته شود.

۲- توصیه می شود در کودکان و نوجوانان در معرض خطر متوسط (شامل مبتلایان به هیپرکلسترولمی فAMILIAL هتروزیگوت، کبد چرب، فشارخون بالا، سرطان، بیماری های مزمن کلیه، تخمدان پلی کیستیک (PCO)، وجود بیماری کرونری زودرس در خانواده، تنگی

آنورت، کاوازاکی بدون آنوریسم، کودکان مبتلا به اضافه وزن و چاقی)، آستانه شروع درمان دارویی  $LDL-C \geq 160 \text{ mg/dl}$  در نظر گرفته شود.

۳- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان پرخطر (شامل مبتلایان به هیپرکلسترولمی فامیلی هموزیگوت، دیابت نوع ۱ و ۲، کاوازاکی همراه با آنوریسم های پایدار، پیوند اعضا همراه با Vasculopathy، سرطان همراه با دریافت سلول های بنیادی)، آستانه شروع درمان دارویی  $LDL-C \geq 130$  در نظر گرفته شود.

۴- **پیشنهاد** می شود آستانه شروع درمان دارویی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش TG، در صورت عدم وجود عامل خطر یا بیماری همراه،  $TG > 400 \text{ mg/dl}$  در نظر گرفته شود.

### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

دیس لیپیدمی چند عاملی با افزایش سطح  $LDL-C \geq 130$  (میلی گرم در دسی لیتر) تعریف می شود. با این حال، آستانه چربی برای تعریف دیس لیپیدمی در کودکان معمولاً بر اساس توزیع جمعیتی سطوح لیپید تعیین می شود و غلظت لیپیدها ممکن است در بین نژادهای مختلف به دلیل عوامل ژنتیکی متفاوت باشد (۱۸۴). محدوده طبیعی لیپیدها و لیپوپروتئین ها در جمعیت کودکان مشخص شده است؛ به نحوی که سطح کلسترول تام کمتر از ۱۷۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح قابل قبول، ۱۷۰ تا ۱۹۹ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح مرزی و بیشتر یا مساوی ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر سطح غیر طبیعی در نظر گرفته می شود. در زمینه  $LDL-C$ ، سطح کمتر از ۱۱۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان قابل قبول، ۱۱۰-۱۲۹ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح مرزی و بیشتر یا مساوی ۱۳۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح غیر طبیعی برآورد می شود. در زمینه  $Non-HDL-C$ ، سطح کمتر از ۱۲۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح طبیعی، ۱۲۰-۱۴۴ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح مرزی و بیشتر یا مساوی ۱۴۵-۱۲۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان سطح غیر طبیعی می باشد. سطح تری گلیسیرید در سنین ۹-۰ سال، کمتر از ۷۵ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان طبیعی، ۷۵-۹۹ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان مرزی و بیشتر یا مساوی ۱۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر، غیر نرمال تلقی می شود. در سنین ۱۹-۱۰ سال میزان تری گلیسیرید کمتر از ۹۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان طبیعی، ۹۰-۱۲۹ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان مرزی و بیشتر یا مساوی ۱۳۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان غیر نرمال در نظر گرفته می شود. سطح  $HDL-C$  بیشتر از ۴۵ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان طبیعی، ۴۰-۴۵ میلی گرم بر دسی لیتر مرزی و کمتر از ۴۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان غیر طبیعی در نظر گرفته می شود (۱۸۵، ۱۸۶).

افزایش سطح  $TC$ ،  $LDL-C$ ، و  $nonHDL-C$  و تا حدی افزایش سطح تری گلیسیرید و همینطور سطوح پایین تر  $HDL-C$  با خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی در بزرگسالی مرتبط است (۱۸۴). مطالعات نشان داده اند که تصلب شرایین در جوانی شروع می شود و با وجود و شدت عوامل خطر  $CV$  قابل اصلاح و غیرقابل اصلاح، از جمله دیس لیپیدمی، مرتبط است. شناسایی و مدیریت دیس لیپیدمی در دوران کودکی ممکن است باعث به تاخیر انداختن شروع و کند کردن پیشرفت  $CVD$  آترواسکروتیکی، به ویژه در جمعیت های پرخطر باشد (۱۸۷).

در تصمیم‌گیری در مورد شروع درمان دارویی باید سطح پایه لیپید، سن کودک، وجود عوامل خطر یا شرایط قلبی عروقی متوسط تا زیاد و سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی زودرس در نظر گرفته شود. برخی شواهد به طور خاص بیان می‌کنند که کودکان با LDL-C بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا TG بیشتر از ۵۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، برای شروع سریع درمان دارویی باید با متخصص چربی مشورت کنند. در کودکان با دیس‌لیپیدمی خفیف، درمان دارویی باید پس از حداقل ۶ ماه تغییر شیوه زندگی توصیه شود، اگر سطح LDL-C بیشتر از ۱۹۰-۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد. آستانه LDL-C که در آن درمان با استاتین باید شروع شود ممکن است به تعداد عوامل خطر قلبی عروقی یا شرایط و سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی زودرس بستگی داشته باشد (۱۴۲، ۱۸۷، ۱۸۸).

درمان دارویی به کودکان مبتلا به دیس‌لیپیدمی‌های شدید و مداوم در شرایط خطر یا همراه با عوامل خطر، (مثلاً FH) اختصاص دارد. برای بیمارانی که سطوح لیپید بسیار بالا، عوامل/شرایط خطر متعدد، یا سابقه خانوادگی مثبت CVD زودرس دارند، می‌توان دارو را همزمان با مدیریت سبک زندگی دنبال کرد. در مجموع، شواهد تا به امروز، منطق نوظهوری را برای شروع زودهنگام درمان استاتین برای کودکان مبتلا به FH، با پتانسیل کاهش قابل توجه خطر آترواسکلروتیک CVD ارائه می‌دهد (۱۸۷). بسیاری از مطالعات مشاهده‌ای تصادفی و آینده‌نگر به طور مداوم نشان داده‌اند که درمان زودهنگام با استاتین در کودکان مبتلا به FH به طور موثری LDL-C را کاهش می‌دهد و ممکن است پیشرفت اولیه آترواسکلروتیک را به طور قابل توجهی کاهش دهد و خطر ابتلا به آترواسکلروتیک زودرس CVD را کاهش دهد (۱۸۹، ۱۹۰).

### ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

نتایج بررسی کیفی ما از والدین دارای کودکان مبتلا به اختلالات دیس‌لیپیدمی نیز نشان داد والدین این کودکان تمایل دارند که تا جای ممکن دارو تجویز نشود و با تغییر سبک زندگی مشکل حل شود (۱۹۱) لذا تصمیم‌گیری مشترک با خانواده در مورد شروع دارو، شامل آموزش و مشاوره و رفع نگرانی‌ها در این زمینه ضروری است.

در زمینه اثرات مطلوب شروع درمان دارویی، شواهد نشان می‌دهد درمان کوتاه مدت هیپرکلسترولمی خانوادگی با استاتین‌ها به طور قابل ملاحظه‌ای سطوح LDL-C را کاهش می‌دهد و بر اساس ۱ مطالعه، معیارهای آترواسکلروز را بهبود می‌بخشد. سطوح غیر طبیعی چربی در بزرگسالی به شدت با خطر بیماری عروق کرونر قلب مرتبط است. شناسایی زودهنگام و مداخله با درمان کاهنده کلسترول می‌تواند از چنین حوادثی جلوگیری کند (۱۹۲). همچنین چندین مطالعه طولی ارتباط بین سطوح لیپید دوران کودکی در این محدوده ( $TC \geq 200$ ,  $LDL-C \geq 130$ ) و اندازه‌گیری آترواسکلروز در بزرگسالی را مستند کرده‌اند (۱۹۳). در مقابل بر اساس برخی شواهد مشخص نیست که افزایش سطح لیپید در کودکان و نوجوانان ۲۰ سال یا کمتر تا چه حد با خطر بیماری در آینده مرتبط است. لذا به دلیل فقدان شواهد در مورد فواید و مضرات طولانی مدت دارودرمانی، مشخص نیست که آیا شروع درمان در دوران کودکی در مقایسه با اواخر نوجوانی یا بزرگسالی فایده‌ای دارد یا خیر. همچنین مشخص نیست که آیا بهبود در پیامدهای واسطه‌ای (کاهش LDL-C, TG, TC) منجر به بهبود نتایج سلامتی در بزرگسالی می‌شود یا خیر (۱۹۲).

مطالعات هزینه اثربخشی در زمینه دیس لیپیدمی کودکان اندک می باشد. نتایج یک مطالعه مروری منظم نشان داد که شروع زودرس درمان دارویی در کودکان مبتلا به FH هزینه اثربخش می باشد (۱۹۴). ازدیدگاه اعضای پانل منابع و هزینه های مورد نیاز برای شروع درمان دارویی در کودکان در آستانه های ذکر شده، متوسط ارزیابی شد. همچنین به دلیل کمبود شواهد مرتبط، تاثیر آستانه های ذکر شده بر عدالت در سلامت را نامشخص ارزیابی کردند. نتایج یک مطالعه در آمریکا نشان داد که نابرابری های بهداشتی منجر به به درمان کمتر بیماران مبتلا به FH می شود (۱۹۵). مقادیر ذکر شده جهت آستانه احتمالاً مورد پذیرش ذینفعان کلیدی بوده و قابل اجرا می باشد.

### سؤال PICO2- آزمایش های لازم برای شروع و ادامه درمان

- ۱- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و یا TG (که علل دیس لیپیدمی ثانویه در آنها رد شده باشد)، جهت آغاز درمان، آزمایشات پروفایل لیپید (TC, TG, LDL-C, HDL-C) به صورت ناشتا و آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، کراتین کیناز (CK) انجام گیرد.
- ۲- **پیشنهاد** می شود در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و یا TG (که علل دیس لیپیدمی ثانویه در آنها رد شده باشد)، جهت پیگیری درمان آزمایشات پروفایل لیپید به صورت ناشتا و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و کراتین کیناز (CK) انجام شود.

### سؤال PICO3- فواصل زمانی اندازه گیری آزمایشات

- ۱- **توصیه** می شود آزمایشات پروفایل لیپید (TC, TG, LDL-C, HDL-C)، کراتین کیناز (CK)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، ۴ هفته بعد از شروع درمان انجام شود و در صورتی که نتایج نرمال نبود، آزمایشات در ۸ هفته بعد از درمان تکرار گردد.
- ۲- **پیشنهاد** می شود پس از شروع درمان، در هر زمان که بیمار عوارض داشت، آزمایشات تکرار گردند.
- ۳- تکرار پروفایل لیپید هر ۶ ماه یکبار **پیشنهاد** می شود و تکرار آزمایشات آنزیم های کبدی و کراتین کیناز (CK) در افراد بدون علامت ضروری نمی باشد.

### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

بررسی پروفایل لیپیدی استاندارد (TC, TG, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C) در محیط های بالینی رویکرد اولیه برای تشخیص و طبقه بندی خطر بیماری های قلبی عروقی است. یک رویکرد مقرون به صرفه استفاده از اندازه گیری سه نشانگر (TC, TG, HDL-C) و محاسبه LDL-C و nonHDL-C است. همچنین LDL-C می تواند مستقیماً اندازه گیری شود (۱۹۶). اندازه گیری ApoB معمولاً بخشی از پروفایل لیپیدی استاندارد و مدل های برآورد ریسک ASCVD نیست (۱۹۷). اختلالات تک

ژنی مانند هایپر کلسترومی خانوادگی (FH) می تواند به آسانی توسط اندازه گیری پروفایل لیپید استاندارد و بدون نیاز به اندازه گیری ApoB تشخیص داده شود. در موارد منتخب می توان از "پروفایل لیپیدی گسترش یافته" شامل Lp(a) یا apoB استفاده نمود. "پروفایل های لیپیدی گسترش یافته" مانند زیر کلاس های لیپوپروتئین و پروفایل های آپولیپروتئین در برخی آزمایشگاه ها معرفی شده اند، اما ارزش افزوده آنها در یک محیط بالینی هنوز نیاز به تایید دارد (۱۹۸). شواهد عمده از نقش کلسترول تام و LDLC در بیماری های قلبی عروقی آترواسکلروتیک حمایت می کنند، و ثابت شده است که کاهش این دو به وفور خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی و مرگ و میر را کاهش می دهد (۱۹۹). اندازه گیری LDLC جزء کلیدی مدیریت چربی خون و کاهش خطر CVD است (۲۰۰، ۲۰۱). یک رابطه مستقیم و درجه بندی شده بین غلظت LDLC و بروز CVD در کارآزمایی های تصادفی سازی و کنترل شده، مطالعات کوهورت اپیدمیولوژیک آینده نگر و مطالعات تصادفی سازی مندلی مشاهده شده است (۱۹۹، ۲۰۲).

سنجش TG یک اندازه گیری مستقیم و دقیق از تمام TG در لیپوپروتئین های در گردش را ارائه می دهد. یک اشکال اینکه بعید است که TG به خودی خود علت آترواسکلروز باشد، زیرا TG، بر خلاف کلسترول، می تواند در بدن تجزیه شود (که منجر به آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد می شود) و در پلاک آترواسکلروتیک تجمع نمی یابد. بنابراین TG بالا باید صرفاً به عنوان نشانگر غلظت بالای کلسترول در لیپوپروتئین های غنی از TG، یعنی کلسترول باقیمانده در نظر گرفته شود (۲۰۳). با این وجود داده های حاصل از مطالعات تصادفی سازی مندلی درباره تعیین کننده های ژنتیکی غلظت TG به شدت از نقش لیپوپروتئین های غنی از TG و ذرات باقی مانده آنها به عنوان یک عامل خطر برای CVD حمایت می کنند (۲۰۴-۲۰۶) هیپرتری گلیسیریدمی خفیف تا متوسط (۲-۱۰ میلی مول در لیتر یا ۸۸۰-۱۷۵ میلی گرم در دسی لیتر) به شدت با چاقی، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ مرتبط است که باعث ایجاد CVD زودرس می شود (۲۰۷).

در مطالعات اپیدمیولوژیک، سطوح پایین کلسترول HDL-C به عنوان یک عامل خطر مستقل قوی برای بیماری های قلبی عروقی نشان داده شده است. همچنین ارتباط واضحی بین سطح کلسترول non-HDL-C و خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی وجود دارد و نشان داده شده است که کاهش کلسترول non-HDL-C منجر به کاهش حوادث قلبی عروقی می شود (۲۲، ۲۴).

ارزیابی اولیه بیوشیمیایی جهت تشخیص دیس لیپیدمی باید شامل پروفایل لیپیدی ناشتا، شمارش کامل خون، هورمون محرک تیروئید، عملکرد کبد و کلیه، آزمایش ادرار، گلوکز ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و سایر بررسی ها باشد که توسط ارزیابی بالینی هدایت می شود. آزمایشات پروفایل لیپید باید در دو نمونه ناشتا با فاصله ۲ هفته تا ۳ ماه تایید شود میانگین بین این دو مقدار برای اهداف تشخیصی و درمانی استفاده خواهد شد (۱۸۲، ۲۰۸). زمان ناشتا بودن برای ارزیابی پروفایل لیپید ۹-۸ ساعت است (۲۰۹)

سطح تری گلیسیرید تحت تأثیر غذای مصرفی اخیر است و در صورت امکان باید در حالت ناشتا اندازه گیری شود. در مقابل، تفاوت در اندازه گیری TC و HDL-C بین حالت ناشتا یا غیر ناشتا کوچک و از نظر بالینی ناچیز است. سطح LDL-C گزارش شده در پروفایل لیپیدی معمولاً با استفاده از فرمول فریدوالد محاسبه می شود. این فرمول تنها زمانی معتبر است که سطح تری گلیسیرید کمتر از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر ( $>4.5$  میلی مول در لیتر) باشد. در بیماران مبتلا به هیپرتری گلیسیریدمی بارزتر، سطح LDL-C باید مستقیماً اندازه گیری شود (۲۱۰).

سطح لیپیدها باید به صورت دوره ای پس از شروع درمان کنترل شود. هیچ داده‌ای فواصل نظارتی خاصی را پشتیبانی نمی‌کند، اما اندازه‌گیری سطح لیپید ۲ تا ۳ ماه پس از شروع یا تغییر درمان و یک یا دو بار در سال پس از تثبیت سطوح لیپید یک روش معمول است.

مسمومیت شدید کبدی و عضلانی با استفاده از استاتین در ۰,۵ تا ۲ درصد از تمام مصرف‌کنندگان رخ می‌دهد. نظارت معمول بر سطح آنزیم‌های کبدی ضروری نیست و اندازه‌گیری معمول کراتینین کیناز (CK) برای پیش‌بینی شروع رابدومیولیز مفید نیست. سطح آنزیم‌های عضلانی نیازی به بررسی منظم نیست مگر اینکه بیماران دچار میالژیا یا سایر علائم عضلانی شوند. اگر بیمار مشکوک به آسیب عضلانی ناشی از استاتین باشد، مصرف استاتین متوقف شده و CK ممکن است اندازه‌گیری شود (۲۸).

### ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

بر اساس نظر اعضای گروه تهیه‌گایدلاین و نتایج مطالعه کیفی صورت گرفته، والدین کودکان و نوجوانان مبتلا به دیس لیپیدمی احتمالاً در زمینه انجام آزمایشات جهت آغاز و پیگیری درمان فرزندانشان عدم اطمینان داشته و هزینه بالای آزمایشات تشخیصی و پیگیری، مراجعه منظم آنها را دچار مشکل می‌کند (۵۸).

اطمینان کلی شواهد یافت شده در زمینه آزمایشات تشخیصی و پیگیری دیس لیپیدمی، متوسط بود. شواهد زیادی بررسی پروفایل لیپید را توصیه کرده‌اند اما سایر آزمایشات مانند ALT, AST, CK, ... پیشنهاد شده بودند که اندازه‌گیری شوند (۱۸۲, ۲۱۱). اثرات مطلوب انجام آزمایشات تشخیصی و پیگیری احتمالاً زیاد می‌باشد. در یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر ۳ ساله در مورد استفاده از استاتین در کودکان مشخص شد تقریباً ۵۰٪ کودکان تبعیت بیشتری در مورد مراجعه به پزشک و انجام آزمایش در دوره‌های زمانی بعدی داشتند. پایبندی به درمان با استاتین دستیابی به اهداف لیپیدی را افزایش داده و در نهایت عوارض بیماری عروق کرونر قلب را کاهش می‌دهد (۵۴). انجمن آترواسکلروز اروپا (EAS) و فدراسیون اروپایی شیمی بالینی و پزشکی آزمایشگاهی (EFLM) در استراتژی‌های خود برای جلوگیری از ASCVD، راهنمایی برای استفاده از آزمایش‌های لیپید، لیوپروتئین و آپولیپوپروتئین در کودکان برای کمک به پزشکان ارائه می‌کنند (۲۱۲). در مقابل شواهدی مبنی بر اثرات نامطلوب انجام آزمایشات تشخیصی و پیگیری یافت نشد.

اعضای گروه تهیه‌گایدلاین، منابع و هزینه‌های مورد نیاز برای انجام آزمایشات تشخیصی و پیگیری را زیاد ارزیابی کردند. از دیدگاه سیستم سلامت، منابع عظیمی برای ارائه مراقبت‌های بهداشتی به تعداد زیادی از کودکان مبتلا به بیماری‌های مزمن مانند دیس لیپیدمی برای چندین دهه و برای حفظ تجهیزات پیشرفته و نیروی کار ماهرتر و سخت‌تر برای جایگزینی مورد نیاز است (۲۱۳, ۲۱۴). هزینه سرانه برای انجام آزمایشات در افراد مبتلا به هایپرکلسترومی و با خطر متوسط تا بالای بیماری‌های قلبی عروقی، شامل ۱۴,۴ دلار اضافی و در مجموع ۲۲,۶ دلار بود (۲۱۵). آزمایشات معمول تشخیص دیس لیپیدمی تحت پوشش بیمه هستند و در بخش دولتی و خیریه هم با هزینه کمتر انجام می‌شوند. به عبارتی، درمان متداول افزایش LDL امکان‌پذیر است ولی برای درمان نوع شدید و هایپرکلسترومی فامیلی، هزینه‌های آزمایشات بالا است.



تأثیر توصیه های ارائه شده در زمینه آزمایشات بر نابرابری های سلامت به دلیل کمبود شواهد نامشخص ارزیابی شد؛ اما بر اساس نتایج مطالعه کیفی، هزینه بالای آزمایشات می تواند مانعی برای مراجعه افراد کم درآمد تر و محروم تر جامعه باشد. این توصیه ها احتمالا مورد پذیرش ذینفعان کلیدی بوده و قابل اجرا خواهد بود. شواهد نشان داد که در مقایسه با پزشکان خانواده، متخصصین اطفال بیشتر با گایدلاین ها و توصیه های دیس لیپیدمی در کودکان آشنا بودند. پزشکان اطفال بیشتر بر اساس عوامل خطر خاص بیمار غربالگری می کنند و تصمیمات عملی آنها بیشتر تحت تأثیر دستورالعمل های منتشر شده، آموزش سازمانی، در دسترس بودن آزمایشات خون غیر ناشتا برای غربالگری، و در دسترس بودن کلینیک لیپید اطفال در سازمان قرار دارد (۲۱۶).

#### سؤال PICO4-اولین مداخله درمانی

۱- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و یا TG، اصلاح سبک زندگی اولین مداخله درمانی در نظر گرفته شود که شامل:

الف- **توصیه** می شود، کودک و نوجوان بیمار و خانواده وی جهت اصلاح عادات غذایی خانواده و تنظیم رژیم غذایی بالینی بیمار (دیس لیپیدمی و وجود هر یک از بیماری های زمینه ای) به مشاورین تغذیه و رژیم درمانی ارجاع داده شوند.

ب- **توصیه** می شود وزن در محدوده نرمال (صدک BMI برای سن و جنس کمتر از ۸۵) حفظ شود.

ج- **توصیه** می شود مصرف فیبر از طریق میوه ها، سبزیجات و غلات کامل (و نه مکمل های فیبری) افزایش یابد.

د- **توصیه** می شود مصرف روغن ها و چربی ها معادل ۳۰-۲۵٪ از کل انرژی روزانه باشد، مصرف اسیدهای چرب ترانس تا حد امکان کاهش و چربی های اشباع (حداکثر ۱۰-۷ درصد از کل انرژی روزانه) کاهش یابد و با روغن های مایع گیاهی حاوی اسیدهای چرب غیر اشباع (ترجیحا کانولا، زیتون، کنجد) جایگزین گردد.

ه- مصرف مرتب صبحانه و استفاده از میان وعده های سالم و دارای ارزش غذایی بالا مانند میوه ها، سبزیجات و مغزهای روغنی خام **توصیه** می شود.

و- در کودکان مبتلا به TG بالا، کاهش وزن، محدود کردن قندهای ساده و جایگزین کردن با کربوهیدرات های پیچیده و مصرف مرتب ماهی **توصیه** می شود.

ز- **توصیه** می شود حداقل ۶۰ دقیقه در روز فعالیت فیزیکی متوسط تا شدید (عمدتا هوازی) داشته باشند.

ک- **توصیه** می شود فعالیت هایی که عضلات و استخوان ها را تقویت می کنند حداقل ۳ روز در هفته انجام گیرد و زمان فعالیت های کم تحرک (مانند تلویزیون، اینترنت و بازی های ویدیویی و...) به کمتر از ۲ ساعت در روز محدود گردد.

ل- **توصیه** می شود مصرف هر نوع دخانیات (مانند سیگار، قلیان و...) و قرار گرفتن در معرض دود سیگار و قلیان به شدت منع گردد.

۲- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG که عامل خطر یا بیماری همراه ندارند، در صورتی که پس از حداقل ۶ ماه از آغاز اصلاح سبک زندگی، سطوح LDL-C و TG به هدف درمان نرسیدند، درمان دارویی آغاز گردد.

۳- توصیه می شود در کودکان و نوجوانان در معرض خطر متوسط در صورتی که پس از حداقل ۳ ماه از آغاز اصلاح سبک زندگی، سطوح LDL-C و TG به هدف درمان نرسیدند، درمان دارویی آغاز گردد.

۴- توصیه می شود در کودکان و نوجوانان پرخطر، دارودرمانی همزمان با اصلاح سبک زندگی آغاز گردد.

### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

شواهد برای تأثیر مداخلات غیردارویی در کودکان مبتلا به FH محدود است ولیکن در یک بررسی مروری بر روی کودکان و نوجوانان ۶ تا ۱۸ سال مبتلا به دیس لیپیدمی ترکیبی [بالا بودن دو مورد از لیپیدهای خون (TC, TG, LDL-C) با یا بدون پایین بودن سطح HDL-C] نتایج نشان داد تغییرات متمرکز در سبک زندگی به طور قابل توجهی باعث بهبود دیس لیپیدمی ترکیبی در کودکان چاق می شود. تغییر شیوه زندگی بدون رویکرد مستقیم به کاهش وزن، می تواند ۵۸ درصد شاخص توده بدنی را کاهش دهد (۱۹۳، ۲۱۷).

رژیم غذایی و سبک زندگی زیربنای مدیریت هیپرکلسترولمی فAMILIAL در کودکان است. محدود کردن غذاهای سرشار از چربی اشباع شده به طور ثانویه مصرف کلسترول در رژیم غذایی را محدود می کند و کاهش مصرف چربی اشباع شده با تغییر رشد فیزیکی در طول پیگیری طولانی همراه نبوده است (۱۸۳). همچنین نشان داده شده است که تغییرات در ترکیب رژیم غذایی، یک درمان مؤثر برای هیپرتری گلیسیریدمی کودکان و بروز بالای بیماری های قلبی در ایشان است. با توجه به شواهد قوی که مصرف بیش از حد قند را با چاقی و دیس لیپیدمی مرتبط می کنند، کاهش مصرف کربوهیدرات ساده به ویژه در قالب قندهای اضافه شده به رژیم غذایی، می تواند یک توصیه مهم و اثربخش باشد (۲۱۸، ۲۱۹). کاهش مصرف کربوهیدرات به تنهایی ممکن است سطوح TG و HDL-C را بهبود بخشد (۲۲۰).

برای کودکان مبتلا به هیپرکلسترولمی، یک رژیم غذایی سالم و اصلاح شده با چربی (۳۰ درصد کالری از کل چربی، ۷ درصد کالری از چربی اشباع شده، و ۲۰۰ میلی گرم کلسترول در روز) توصیه می شود، که به طور ایده آل شامل مواد غذایی مناسب و غنی از مواد مغذی است. برای حفظ وزن مطلوب بدن، مصرف میوه و سبزیجات، غلات کامل، لبنیات کم چرب، حبوبات، ماهی و گوشت بدون چربی باید توصیه شود.

رژیم های غذایی طبیعتاً متنوع هستند ولیکن باید یک رژیم غذایی سالم که از نظر فرهنگی قابل قبول باشد مورد تأکید قرار گیرد.

۱- کودکان و نوجوانان در معرض خطر متوسط شامل مبتلایان به هیپرکلسترولمی فAMILIAL هتروزیگوت، کبد چرب، فشارخون بالا، سرطان، بیماری های مزمن کلیه، تخمدان پلی کیستیک (PCO)، وجود بیماری کرونری زودرس در خانواده، تنگی آئورت، کاوازاکی بدون آنوریسم، کودکان مبتلا به اضافه وزن و چاقی هستند.

۲- کودکان و نوجوانان پرخطر شامل مبتلایان به هیپرکلسترولمی فAMILIAL هموزیگوت، دیابت نوع ۱ و ۲، کاوازاکی همراه با آنوریسم های پایدار، پیوند اعضا همراه با Vasculopathy، سرطان همراه با دریافت سلول های بنیادی هستند.

نظارت سالانه یا دوسالانه بر وزن، رشد و نقاط عطف رشد باید وجود داشته باشد. فعالیت بدنی باید توصیه شود و استعمال دخانیات نظیر کشیدن سیگار و قلیان و قرار گرفتن در معرض دود آنها به شدت منع شود. شناسایی زودهنگام کودکان مبتلا به FH تضمین می کند که پابندی به مداخلات سبک زندگی قبل از بلوغ برقرار است. سایر عوامل خطر قلبی عروقی باید تحت نظارت و در صورت لزوم درمان شوند (۱۸۳).

### ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

طبق نظر اعضای گروه تهیه گایدلاین و با عنایت به مطالعات صورت گرفته، ضرورت درمان دیس لیپیدی کودکان و تأثیر درمان بر کاهش بیماری های قلبی توسط اکثر بیماران، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی به خوبی پذیرفته شده است. نتایج یک بررسی کیفی در خصوص ارزش ها و ترجیحات بیماران نشان داد والدین کودکان مبتلا به دیس لیپیدی ترجیح می دهند تا جای ممکن دارو تجویز نشود و با تغییر سبک زندگی مشکل کودک حل شود. بر کاربردی و عملی بودن توصیه های ارائه شده (در زمینه سبک زندگی و ...) تأکید داشته و آن را ضامن اجرای توصیه ها می دانستند (۵۸).

اطمینان کلی شواهد یافت شده برای تغییر سبک زندگی به عنوان اولین مداخله درمانی برای کودکان زیاد بود و اثرات مطلوب زیادی برای آن عنوان شده بود (۲۲۱-۲۲۶). از جمله، شواهد نشان داده اند پیروی از رژیم غذایی مدیترانه ای در کودکان ممکن است تست ضخامت انتیما مدیا کاروتید (CIMT) را که نشانگر اولیه آترواسکلروز است، بهبود بخشد و به همین دلیل این احتمال وجود دارد که اصلاحات رژیم غذایی با پیشگیری از بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک در کودکان و بزرگسالان مرتبط باشد (۲۲۱, ۲۲۷). در مورد فعالیت های کم تحرک، در یک مطالعه اخیر مشاهده شد که هر ساعت اضافی تماشای تلویزیون با افزایش تری گلیسیرید (TG) و کاهش سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا ((HDL-C) مرتبط است (۲۲۳).

چندین مطالعه، مانند پروژه مداخله عوامل خطر عروق کرونر (STRIP) و مطالعه مداخله غذایی در کودکان (DISC) نشان داده اند که کاهش مصرف چربی (چربی کل، چربی اشباع شده و کلسترول) به طور قابل توجهی با تغییرات در رشد جسمی. بلوغ، میانگین شاخص توده بدن، کفایت تغذیه و ویژگی های روانی/اجتماعی مرتبط نیست (۲۲۴, ۲۲۵). بهر حال یک مطالعه اخیر نشان داده که مداخلات تغذیه ای مفید را می توان با خیال راحت در نوجوانان معرفی کرد و طی ۲۰ سال ادامه داد (۲۲۶). با توجه به اینکه موانع دسترسی به مداخلات در زمینه تغییر سبک زندگی در محیط های کم درآمد شامل سواد سلامت کم بیمار، فقدان حمایت های مالی و منابع، محدود است، GDG اعضای عنوان کردند که تعیین نابرابری های بهداشتی با این روش درمانی نامشخص است و با توجه به ماهیت این مداخله، هزینه ها و منابع مورد نیاز را کم برآورد نمودند.

از دیدگاه اعضای GDG این مداخله توسط ذی نفعان کلیدی قابلیت پذیرش داشته و از نظر اجرایی به احتمال زیاد امکان پذیر بود.

## سؤال PICO5-درمان های مؤثر دارویی

- ۱- **توصیه** می شود در کودکان بالای ده سال که LDL-C آنها مساوی یا بیشتر از ۱۹۰ میلیگرم بر دسی لیتر است، درمان با استاتین شروع شود.
- ۲- **توصیه** می شود رعایت توصیه های اصلاح سبک زندگی در کنار دارودرمانی ادامه یابد.
- ۳- **توصیه** می شود در کودکان با تشخیص هموزیگوت FH، درمان از زمان تشخیص آغاز گردد.
- ۴- **توصیه** می شود در کودکان با تشخیص هتروزیگوت FH بدون بیماری همراه یا عوامل خطر دیگر، درمان با استاتین از سن ۱۰ سالگی شروع شود.
- ۵- **توصیه** می شود در کودکان پرخطر درمان با استاتین از سن ۸ سالگی با دوز کم آغاز گردد.
- ۶- **پیشنهاد** می شود در صورت نیاز به مهار کننده PCSK9 (evolocumab)، تجویز آن از ۱۰ سالگی شروع شود.
- ۷- **پیشنهاد** می شود در کودکان بالای ۱۰ سال مبتلا به TG بالا، درمان با فیبرات همراه با Omega-3 fatty acid آغاز گردد.

### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

در مدیریت دیس لیپیدمی کودکان، اصلاح سبک زندگی هسته اصلی است؛ اما گاهی اوقات، اصلاح شیوه زندگی برای کاهش خطرات ASCVD کافی نیست و برای کاهش بیشتر LDL-C، به درمان دارویی نیاز است. هنگامی که درمان دارویی شروع می شود، ادامه اجرای اصلاح سبک زندگی به عنوان یک مکانیسم هم افزایی برای کاهش LDL-C یا TG و احتمالاً نیاز به دوزهای کمتر دارو مهم است. با این حال کودکان مبتلا به دیس لیپیدمی اولیه به عنوان مثال (FH) به یک اندازه از اصلاح سبک زندگی سود نمی برند: در کودکان مبتلا به FH، رژیم غذایی کم چرب تنها اثرات متوسطی دارد که منجر به کاهش LDL-C به میزان تقریباً ۱۰ درصد می شود. در چنین مواردی و همچنین در کودکان مبتلا به اشکال شدیدتر ناهنجاری های لیپیدی، استفاده از درمان دارویی ایمن و کارآمد باید در نظر گرفته شود (۲۲۸، ۲۲۹). در تصمیم گیری در زمینه نیاز به درمان دارویی باید سطوح پایه لیپید، سن کودک، وجود عوامل خطر یا شرایط قلبی عروقی متوسط تا شدید و سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی زودرس در نظر گرفته شود. با این وجود شواهد بیان می کنند که کودکان با LDL-C بیشتر از ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر یا TG بیشتر از ۵۰۰ میلی گرم در دسی لیتر، برای شروع سریع درمان دارویی باید با متخصص چربی مشورت کنند. در کودکان با ناهنجاری های چربی کمتر شدید، اگر سطح LDL-C بین ۱۳۰-۱۹۰ میلی گرم در دسی لیتر باشد درمان دارویی باید پس از حداقل ۶ ماه تغییر شیوه زندگی، توصیه شود (۱۸۱). همانند بزرگسالان، شواهد رو به رشدی وجود دارد که نشان می دهد درمان با استاتین در کاهش سطح لیپیدها در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیس لیپیدمی ایمن، قابل تحمل و کارآمد است (۲۳۰-۲۳۳). یک مطالعه متاآنالیز نشان داد که استاتین ها به ترتیب در کاهش TC، LDL-C و TG به ترتیب تقریباً ۲۵٪، ۳۳٪ و ۸٪ مؤثر بودند. علاوه بر این، آنها منجر به افزایش نسبی میانگین HDL-C حدود

۳٪ شدند. اگرچه استاتین‌های موجود در طول کارآزمایی‌ها اثربخشی متغیری برای کاهش چربی داشتند (روزوواستاتین و آتورواستاتین قوی‌ترین استاتین‌ها بودند)، نتایج نشان‌دهنده اثر وابسته به دوز بود (۲۳۲). در مطالعه Luirink و همکاران، همچنین نشان داده شد که استاتین‌ها در کاهش سرعت پیشرفت CIMT و کاهش عوارض قلبی عروقی و مرگ و میر در هنگام استفاده زودهنگام، در کودکان مبتلا به FH مفید هستند. جالب توجه اینکه اثر مفید حتی اگر اهداف لیپیدی به دست نیامده بود وجود داشت (۲۳۳).

هنگام استفاده از استاتین، توصیه می‌شود که یک بار در روز (زمان خواب) با کمترین دوز موجود شروع شود و متعاقباً در صورت لزوم دوز تا حداکثر دوز قابل تحمل/مناسب با سن افزایش یابد (۱۸۰). چندین انجمن علمی توصیه‌هایی در مورد درمان با استاتین برای کودکان مبتلا به FH هتروزیگوت (HeFH) و FH هموزیگوت (HoFH) ارائه کردند (۵، ۲۸، ۱۸۱، ۲۳۴). بر این اساس کودکان ۶ تا ۱۰ ساله مبتلا به HeFH کاندیدای بالقوه برای درمان دارویی برای دستیابی به مقادیر LDL-C کمتر از ۱۰۰-۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا کاهش ۵۰ درصدی LDL-C از غلظت‌های پایه هستند. در مورد کودکان مبتلا به HoFH، درمان با استاتین باید در زمان تشخیص، صرف نظر از سن شروع شود. در صورت استفاده زودهنگام، استاتین‌ها به طور قابل توجهی خطر بیماری‌های قلبی عروقی را در بیماران HoFH کاهش می‌دهند، سیر طبیعی بیماری را تغییر می‌دهند و پیش‌آگهی را بهبود می‌بخشند. اگرچه استاتین‌ها به تنهایی به ندرت برای دستیابی به اهداف LDL-C کافی هستند، اما ستون درمان بیماران HoFH می‌باشند (۲۳۵).

در دو مطالعه کارآزمایی بالینی Evolocumab در کودکان با HoFH و HeFH قبل از سن ۱۸ سالگی استفاده شد و نشان داده شد که به خوبی قابل تحمل و موثر است (۲۳۶، ۲۳۷). به طور مشابه، زمانی که آلیروکوماب در کودکان مبتلا به HeFH استفاده شد، کاهش قابل توجهی در LDL-C و یک پروفایل ایمنی خوب مشاهده گردید (۲۳۸). مهارکننده‌های PCSK9 بسیار امیدوارکننده هستند و باید در کودکان ۱۰ سال به بالا که نسبت به استاتین‌ها حساسیت ندارند یا به درمان‌های معمولی پاسخ نمی‌دهند، مورد توجه قرار گیرند (۲۳۹).

کودکان با سطوح TG ۵۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیشتر در معرض خطر ابتلا به پانکراتیت ثانویه هستند. برای درمان هیپرتری گلیسیریدمی در اطفال، مشتقات اسید فیبریک (فیبرات) و/یا اسیدهای چرب امگا ۳ را می‌توان با مشورت یک متخصص چربی در نظر گرفت. این داروها هر دو در درجه اول تولید TG کبدی را کاهش می‌دهند (۲۴۰). فیبرات‌ها اغلب یکی از گزینه‌های درمانی خط اول برای کمک به کاهش خطر پانکراتیت در بیماران با سطوح TG بسیار بالا هستند. توانایی آنها برای کاهش TG سرم به سطح پایه TG بستگی دارد. میانگین کاهش TG با مصرف فیبرات ۴۰ تا ۵۰٪ است، اما کاهش تا ۶۲٪ در هیپرتری گلیسیریدمی ایزوله نشان داده شده است. اسیدهای چرب امگا ۳ به شکل مکمل‌های غذایی بدون نسخه و درمان با نسخه در دسترس هستند که هر دو سطح TG را به صورت وابسته به دوز پایین می‌آورند. با این حال، مکمل‌های غذایی به شدت تنظیم نمی‌شوند و می‌توانند سطوح ناسازگاری از اسیدهای چرب امگا ۳ را فراهم کنند. بنابراین، محصولات تجویزی باید در درجه اول برای کاهش سطح TG پلاسما استفاده شوند. کاهش TG سرم تا ۴۵ درصد با استفاده از اسیدهای چرب امگا ۳ مشاهده شده است (۲۴۱).

## ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

هدف اصلی از درمان دارویی کودکان و نوجوانان دستیابی به پایین ترین مقدار LDL-C مورد توافق بین پزشک و بیمار و پیشگیری از عوارض می باشد. اگرچه والدین کودکان مبتلا به دیس لیپیدی می ترجیح می دهند که تا حد ممکن برای فرزندانشان دارو تجویز نشود و با مداخلات سبک زندگی مشکل ایشان مرتفع گردد، اما در صورت تجویز پزشک، دارودرمانی کودکانشان را آغاز خواهند کرد. نتایج مطالعه کیفی بر روی والدین کودکان مبتلا به دیس لیپیدی نشان داد که ایشان ترجیح میدهند که تعداد داروی تجویزی و دفعات مصرف دارو حداقل بوده و داروهای در دسترس با قابلیت مصرف همراه با غذا تجویز گردد (۵۸).

اثرات مطلوب دارودرمانی دیس لیپیدی در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است. مطالعه Nordestgaard نشان داد که آغاز درمان با دوز کم استاتین در کودکان ۸ تا ۱۰ ساله مبتلا به FH هتروزیگوت، مزایای طولانی مدتی شامل بروز کمتر CVD آترواسکلروتیک (نزدیک به جمعیت عادی) طی ۴۰ سال پیگیری به همراه داشت (۱۹۸). در زمینه عوارض نامطلوب دارو درمانی در کودکان با توجه به مشخصات ایمنی، هیچ تفاوت معنی داری در عوارض جانبی کوتاه مدت و طولانی مدت هنگام مقایسه استاتین ها با دارونما توصیف نشد. در یک مطالعه پیگیری ۱۰ ساله، Kusters و همکاران، هیچ تفاوتی در رشد، بلوغ (از جمله رشد جنسی) یا سطح تحصیلات بین گروه های درمان و دارونما مشاهده نشد (۲۴۲). در مطالعه ای که در آن یک پیگیری ۲۰ ساله انجام شد، هیچ تفاوتی در سطوح ترانس آمینازها (بیش از ۳ برابر افزایش) و کراتین کیناز (بیش از ۱۰ برابر افزایش) یا عوارض جانبی جدی بین درمان با استاتین و دارونما توصیف نشد. تنها ۲ درصد از کودکان به دلیل عوارض جانبی درمان را به طور دائم قطع کردند و بیش از ۸۰ درصد از نوجوانان به طور منظم از استاتین ها استفاده می کردند. این نتایج نشان می دهد که استاتین ها به طور کلی به خوبی تحمل می شوند و بیماران از سازگاری طولانی مدت خوبی برخوردار هستند (۲۳۳). همچنین کارآزمایی های تصادفی سازی شده ایمنی استاتین ها را در کودکان و نوجوانان مبتلا به FH، بدون هیچ گونه ناهنجاری در رشد یا بلوغ و میزان کم عوارض جانبی (کبد و ماهیچه) نشان داده اند (۲۴۲). در بررسی اخیر کاکرین، ووریو و همکاران ۹ مورد مطالعات تصادفی و کنترل شده با دارونما (۱۱۷۷ شرکت کننده در کودکان) را بررسی کردند و هیچ تفاوت معنی داری بین استاتین و دارونما از نظر عوارض جانبی، از جمله تاخیر در بلوغ جنسی (مرحله بندی Tanner)، آنزیم های کبدی، یا افزایش کراتین کیناز، و رابدومیولیز گزارش نکردند (۲۳۰). اعضای گروه تهیه گایدلاین منابع و هزینه های مورد نیاز برای دارو درمانی کودکان را متوسط ارزیابی کردند. مطالعه Ohsfeldt و همکاران نشان داد که استاتین ها در پیشگیری اولیه و ثانویه از حوادث ASCVD در افراد در معرض خطر متوسط تا بالا یا در افراد با LDL بیشتر یا مساوی ۱۹۰ میلی گرم در دسی لیتر، مقرون به صرفه هستند (۱۳۱). از آنجایی که داروهای استاتین تحت پوشش بیمه هستند و در بخش دولتی و خیریه هم با هزینه کمتر قابل ارائه می باشند، دارودرمانی نابرابری های سلامت را کاهش می دهد. اعضا پانل، دارودرمانی کودکان را قابل پذیرش و قابل اجرا برآورد کردند.

## سؤال PICO6-هدف درمان

- ۱- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C که بیماری همراه و فاکتور خطر بیماری های قلبی عروقی ندارند و همچنین در کودکان و نوجوانان در معرض خطر متوسط، هدف درمان دارویی، LDL-C کمتر از ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.
- ۳- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان پرخطر، هدف درمان دارویی، LDL-C کمتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.
- ۴- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش TG که بیماری همراه و فاکتور خطر ندارند، هدف درمان دارویی، TG کمتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.

### شواهد مرتبط با توصیه ها (Evidence and rationale):

اطلاعات چندانی در مورد موفقیت در دستیابی به اهداف درمانی در بین نوجوانانی که استاتین مصرف می کنند و همچنین عوامل تعیین کننده موفقیت، وجود ندارد. نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی کوتاه مدت و بلند مدت نشان داد که درمان با استاتین در کودکان مبتلا به FH میزان LDL-C را ۲۰ تا ۴۰ درصد کاهش داد (۲۳۰، ۲۴۴، ۲۴۵). در یک مطالعه احتمال دستیابی به هدف درمانی  $LDL-C < 130$  mg/dL یا کمتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر در بیماران مبتلا به ریسک فاکتور های سطح بالای بیماری های قلبی عروقی در طی ۱، ۲ و ۳ سال پس از شروع مصرف استاتین به ترتیب ۶۰، ۷۳ و ۸۷ درصد بود (۲۴۶).

مطالعه CHARON (هیپرکلسترولمی در کودکان و نوجوانان مصرف کننده روزوواستاتین) اخیراً نشان داد که مصرف روزوواستاتین در کودکان از سن ۶ سالگی منجر به پسرقت ضخامت ائیمیا مدیا کاروتید (cIMT) می شود. در پرتو این مطالعات، استاتین ها را می توان در بیماران FH هتروزیگوت در سن ۱۰ سالگی و در اوایل سن ۸ سالگی در شرایط بسیار پرخطر شروع کرد و برای دستیابی به کاهش ۵۰ درصدی LDL-C یا کمتر از ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر تیتراسیون کرد (۲۴۷).

از آنجایی که دیس لیپیدمی چند عاملی بوده و به کنترل ضعیف قند خون، مقاومت به انسولین، التهاب و حساسیت ژنتیکی مربوط می شود، اهداف لیپید در کودکان مبتلا به دیابت، LDL-C کمتر از ۱۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر و تری گلیسیرید کمتر از ۱۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر در نظر گرفته شد (۲۴۸).

هدف درمانی LDL-C کمتر از ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر برای بیماران بدون شرایط پرخطر یا کمتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر برای کسانی که شرایط پرخطر (شامل مبتلایان به هیپرکلسترولمی فامیلی هموزیگوت، دیابت نوع ۱ و ۲، کاوازاکی همراه با آنوریسم های پایدار، پیوند اعضا همراه با Vasculopathy، سرطان همراه با دریافت سلول های بنیادی) دارند، تعریف شد. اکثر بیماران اطفال که استاتین ها را شروع کرده بودند در عرض ۱ سال به اهداف درمان LDL-C رسیدند. بیماران مرد و آنهایی که LDL-C پایه بالاتری داشتند کمتر موفق بودند و ممکن است نیاز به حمایت بیشتری داشته باشند (۲۴۶).

## ملاحظات تبدیل شواهد به تصمیم

در زمینه ارزش ها و ترجیحات بیماران در زمینه هدف درمان دیس لیپیدی، اعضای گروه تهیه گایدلاین اعتقاد داشتند که عدم اطمینان مهمی در این زمینه وجود ندارد. شواهد نشان داد که بیماران مرد و بیماران با سطح پایه LDL-C بیشتر، موفقیت کمتری در دستیابی به اهداف درمانی داشتند. مسائل مربوط به پایداری به درمان، در میان بیماران مرد با بیماران زن متفاوت است. علاوه بر این، الگوهای تجویز دارو یا ترجیحات درمانی بیمار و خانواده ممکن است برای مردان در مقایسه با بیماران زن متفاوت باشد. موفقیت کمتر در کودکان و نوجوانان با LDL-C بالاتر، در ابتدا ممکن است به بی میلی از جانب پزشکان اطفال برای شروع با دوزهای بالاتر استاتین یا افزایش دوزهای سریع مرتبط با ترس از عوارض جانبی مرتبط باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که استراتژی‌های درمانی جایگزین مانند پیگیری و نظارت، ممکن است برای مردان یا کسانی که LDL-C پایه بالاتری دارند، بیشتر مورد نیاز باشد (۲۴۶).

اطمینان کلی شواهد یافت شده برای هدف درمان دیس لیپیدی کودکان زیاد بود. در زمینه اثرات مطلوب گزارش‌های مربوط به استفاده از استاتین در کودکان و نوجوانان، کاهش قابل توجهی در لیپیدها و لیپوپروتئین‌های آتروژنیک و کاهش نشانگرهای غیرتهاجمی آترواسکلروز و رویدادهای مرتبط با CVD را نشان داد (۲۳۲). همچنین در یک مطالعه در هلند به ازای هر ۱۰۰ نفر بیمار FH شناسایی و درمان شده، از بروز ۲۶ انفارکتوس میوکارد پیشگیری شد و هزینه زندگی که به طور متوسط ۸۷۰۰ دلار در سال بود، بازگردانده شد (۲۴۸). در مطالعه Mendelson بر روی کودکان و نوجوانان مبتلا به دیس لیپیدی گزارش شد که هیچ عارضه جانبی مرتبط بالینی کبدی یا میوپاتی ناشی از استفاده از درمان با استاتین در این جمعیت در طول ۳ سال پیگیری بیمار شناسایی نشد (۲۴۶). اعضای گروه تهیه گایدلاین منابع و هزینه‌های مورد نیاز برای دستیابی به اهداف درمانی ذکر شده را متوسط ارزیابی کردند. همچنین تاثیر این تصمیم بر نابرابری‌های سلامت را نامشخص دانستند چرا که شواهد مرتبطی در این زمینه یافت نشد. اهداف درمانی تعیین شده مورد پذیرش ذینفعان کلیدی بوده و با توجه به توجه به زیرساخت‌های موجود بهداشتی درمانی کشور، قوانین جاری، زمان، ملاحظات اخلاقی، احتمالاً قابل اجرا خواهد بود.



## References:

1. 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. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
2. Tabatabaei-Malazy O, Qorbani M, Samavat T, Sharifi F, Larijani B, Fakhrzadeh H. Prevalence of dyslipidemia in Iran: a systematic review and meta-analysis study. *International journal of preventive medicine*. 2014;5(4):373.
3. Hovsepian S, Kelishadi R, Djalalinia S, Farzadfar F, Naderimagham S, Qorbani M. Prevalence of dyslipidemia in Iranian children and adolescents: A systematic review. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2015;20(5):503.
4. Sarrafzadegan N, Mohammadi N. Cardiovascular disease in Iran in the last 40 years: prevalence, mortality, morbidity, challenges and strategies for cardiovascular prevention. *Archives of Iranian medicine*. 2019;22(4):204-10.
5. 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). *European heart journal*. 2020;41(1):111-88.
6. Toori MA, Kiani F, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Mohsenzadeh Y, Ostovar R, et al. Prevalence of hypercholesterolemia, high LDL, and low HDL in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2018;43(5):449.
7. Sarrafzadegan N, Kelishadi R, Sadri G, Malekafzali H, Pourmoghaddas M, Heidari K, et al. Outcomes of a comprehensive healthy lifestyle program on cardiometabolic risk factors in a developing country: the Isfahan Healthy Heart Program. *Archives of Iranian medicine*. 2013;16(1):0-.
8. Motlagh ME, Kelishadi R, Amirkhani MA, Ziaoddini H, Dashti M, Aminae T, et al. Double burden of nutritional disorders in young Iranian children: findings of a nationwide screening survey. *Public health nutrition*. 2011;14(4):605-10.
9. شیرانی ش و دیگران. نقشه جامع سلامت استان اصفهان. اصفهان: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان; ۱۳۹۳. ۲۲۸ p.
۱۰. اولیایی منش ع و دیگران. راهنماهای ملی طبابت بالینی. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت، اداره استاندارد سازی و تدوین راهنماهای بالینی، تهران: انتشارات پارسه نگار، ۱۳۹۲.
11. Organization WH. WHO handbook for guideline development: World Health Organization; 2014.
12. Kredt T, Bernhardsson S, Machingaidze S, Young T, Louw Q, Ochodo E, et al. Guide to clinical practice guidelines: the current state of play. *International Journal for Quality in Health Care*. 2016;28(1):122-8.
13. Vermeulen N, Le Clef N, D'Angelo A, Veleva Z, Tilleman K. Manual for the development of recommendations for good practice. ESHRE website. 2018.
14. MacLeod FE, Harrison MB, Graham ID. The process of developing best practice guidelines for nurses in Ontario: risk assessment and prevention of pressure ulcers. *Ostomy/wound management*. 2002;48(10):30-2, 4.
15. Sox HC, Stewart WF. Algorithms, clinical practice guidelines, and standardized clinical assessment and management plans: evidence-based patient management standards in evolution. *Academic Medicine*. 2015;90(2):129-32.
16. Ogedegbe G. Barriers to Optimal Hypertension Control. 2008;10(8):644-6.
17. Ogedegbe G. Barriers to optimal hypertension control. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008;10(8):644-6.
18. 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: executive summary: a report of

- the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(10):1376-1385.
19. Pearson TA, Palaniappan LP, Artinian NT, Carnethon MR, Criqui MH, Daniels SR, et al. American Heart Association Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level, 2013 update: a scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers. *Circulation*. 2013;127(16):1730-53.
  20. Grundy SM, Arai H, Barter P, Bersot TP, Betteridge DJ, Carmena R, et al. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):410-3.
  21. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenaault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(5):485-94.
  22. 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):1289-97.
  23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713-22.
  24. Group HTRC. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(13):1217-27.
  25. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. A VOYAGER meta-analysis of the impact of statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in patients with hypertriglyceridemia. *The American journal of cardiology*. 2016;117(9):1444-8.
  26. Brodney S, Valentine K, Sepucha K, Fowler FJ, Barry MJ. Patient preference distribution for use of statin therapy. *JAMA network open*. 2021;4(3):e210661-e.
  27. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2017;70(2):115.
  28. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):e285-e350.
  29. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Canadian journal of cardiology*. 2021;37(8):1129-50.
  30. Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia. *Endocrine Reviews*. 2021.
  31. Anandaraja S, Narang R, Godeswar R, Lakshmy R, Talwar K. Low-density lipoprotein cholesterol estimation by a new formula in Indian population. *International journal of cardiology*. 2005;102(1):117-20.
  32. Gasko R. Low-density lipoprotein cholesterol estimation by a new formula—Confirmation. *International journal of cardiology*. 2007;119(2):242-3.
  33. Ghasemi A, Asgari S, Hadaegh F, Kheirandish M, Azimzadeh I, Azizi F, et al. New modified Friedewald formulae for estimating low-density lipoprotein cholesterol according to triglyceride levels: extraction and validation. *Endocrine*. 2018;62(2):404-11.
  34. Rubiés-Prat J, Reverter JL, Sentí M, Pedro-Botet J, Salinas I, Lucas A, et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1993;16(8):1081-6.
  35. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE, et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology*. 2014;60(2):679-86.
  36. Herrick C, Bahrainy S, Gill EA. Statins and the Liver. *Cardiology clinics*. 2015;33(2):257-65.

37. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. An assessment by the statin liver safety task force: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(3):S47-S57.
38. Chien S-C, Chen P-S, Huang Y-H, Tang S-C, Li Y-H, Yeh H-I. 2019 Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis expert consensus statement on statin intolerance. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019;118(10):1385-92.
39. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015;36(17):1012-22.
40. Mancini GJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(7):S35-S65.
41. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *Journal of clinical lipidology*. 2014;8(3):S58-S71.
42. McKenney J, Davidson M, Jacobson T, Guyton J. National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):89C-94C.
43. Zhao W, Xiao Z-J, Zhao S-P. The benefits and risks of statin therapy in ischemic stroke: a review of the literature. *Neurology India*. 2019;67(4):983.
44. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *Bmj*. 2010;340.
45. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG, McClure DL, Merenich JA. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *The American journal of medicine*. 2005;118(6):618-24.
46. Dansinger ML, Williams PT, Superko HR, Schaefer EJ. The importance of cholesterol follow-up testing under current statin treatment guidelines. *Preventive Medicine*. 2011;52(5):493-7.
47. Perera R, McFadden E, McLellan J, Lung T, Clarke P, Pérez T, et al. Optimal strategies for monitoring lipid levels in patients at risk or with cardiovascular disease: a systematic review with statistical and cost-effectiveness modelling. *Health Technology Assessment*. 2015;19(100).
48. Jia X, Al Rifai M, Ramsey DJ, Ahmed ST, Akeroyd JM, Nambi V, et al. Association between lipid testing and statin adherence in the Veterans Affairs health system. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(9):e693-e700.
49. Jia X, Ramsey DJ, Al Rifai M, Ahmed ST, Akeroyd JM, Dixon DL, et al. Impact of lipid monitoring on treatment intensification of cholesterol lowering therapies (from the Veterans Affairs Healthcare System). *The American journal of cardiology*. 2020;125(6):874-9.
50. Schiele F, Quignot N, Khachatryan A, Gusto G, Villa G, Kahangire D, et al. Clinical impact and room for improvement of intensity and adherence to lipid lowering therapy: Five years of clinical follow-up from 164,565 post-myocardial infarction patients. *International Journal of Cardiology*. 2021;332:22-8.
51. Tran C, Vo V, Taylor P, Koehn DA, Virani SS, Dixon DL. Adherence to lipid monitoring and its impact on treatment intensification of LDL-C lowering therapies at an urban academic medical center. *Journal of Clinical Lipidology*. 2022.
52. May HT, Knowlton KU, Anderson JL, Lappé DL, Bair TL, Muhlestein JB. High-statin adherence over 5 years of follow-up is associated with improved cardiovascular outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: results from the IMPRES study. *European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2022;8(3):352-60.
53. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland L, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1670-81.
54. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, Prasad C, Bullano MF, Willey VJ, et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(3):13-23.

55. 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.
56. Takahashi O, Glasziou PP, Perera R, Shimbo T, Suwa J, Hiramatsu S, et al. Lipid re-screening: what is the best measure and interval? *Heart*. 2010;96(6):448-52.
57. Glasziou PP, Irwig L, Heritier S, Simes RJ, Tonkin A, Investigators LS. Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? *Annals of Internal Medicine*. 2008;148(9):656-61.
58. Development and Adapting Guidelines Department. Qualitative evaluation report of values and preferences of dyslipidemia patients. 2021.
59. Organization WH. Technical package for cardiovascular disease management in primary health care: evidence-based treatment protocols. World Health Organization; 2018.
60. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(3).
61. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(14):1209-27.
62. Kaptoge S, Pennells L, De Bacquer D, Cooney MT, Kavousi M, Stevens G, et al. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *The Lancet Global Health*. 2019;7(10):e1332-e45.
63. 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):743-53.
64. Khanji MY, Bicalho VV, van Waardhuizen CN, Ferket BS, Petersen SE, Hunink MM. Cardiovascular risk assessment: a systematic review of guidelines. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(10):713-22.
65. Becker J. Cardiovascular risk assessment and hyperlipidemia. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2008;20(3):277-85.
66. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Part B):2935-59.
67. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald Ae, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*. 2003;24(11):987-1003.
68. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93(2):172-6.
69. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *Bmj*. 2007;335(7611):136.
70. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5.
71. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(5):339-55.
72. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *The Lancet*. 2005;365(9457):434-41.

73. Zhao D, Liu J, Xie W, Qi Y. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(5):301-11.
74. Hassannejad R, Mansourian M, Marateb H, Mohebian MR, Gaziano TA, Jackson RT, et al. Developing Non-Laboratory Cardiovascular Risk Assessment Charts and Validating Laboratory and Non-Laboratory-Based Models. *Global heart*. 2021;16(1).
75. Sarrafzadegan N, Hassannejad R, Marateb HR, Talaei M, Sadeghi M, Roohafza HR, et al. PARS risk charts: A 10-year study of risk assessment for cardiovascular diseases in Eastern Mediterranean Region. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189389.
76. Organization WH. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults: web annex A: summary of evidence: World Health Organization; 2021.
77. Odutayo A, Gill P, Shepherd S, Akingbade A, Hopewell S, Tennankore K, et al. Income disparities in absolute cardiovascular risk and cardiovascular risk factors in the United States, 1999-2014. *JAMA cardiology*. 2017;2(7):782-90.
78. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, Guallar E, Borghi C, Backer GD, et al. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(3):541-50.
79. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Archives of internal medicine*. 2009;169(7):6.٥٩-٦٩
80. Organization WH. Global status report on noncommunicable diseases 2014: World Health Organization; 2014.
81. Cavero-Redondo I, Deeks JJ, Alvarez-Bueno C, Jolly K, Saz-Lara A, Price M, et al. Comparative effect of physical exercise versus statins on improving arterial stiffness in patients with high cardiometabolic risk: A network meta-analysis. *PLoS medicine*. 2021;18(2):e1003543.
82. Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *The Lancet Public Health*. 2018;3(9):e419-e28.
83. Schwingshackl L, Bogensberger B, Benčić A, Knüppel S, Boeing H, Hoffmann G. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of lipid research*. 2018;59(9):1771-82.
84. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2006;166(3):285-93.
85. Dattilo AM, Kris-Etherton P. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;56(2):320-8.
86. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *American heart journal*. 2012;164(1):117-24.
87. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Bmj*. 2011;342.
88. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, et al. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2168-73.
89. Yasin YJ, Banoub JAM. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study .٢٠١٦ *Lancet* 2018; 392: 1015–35—In this Global Health. *Lancet*. 2018;392:1684-735.
90. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British journal of sports medicine*. 2020;54(24):1451-62.

91. Foster HM, Celis-Morales CA, Nicholl BI, Petermann-Rocha F, Pell JP, Gill JM, et al. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *The Lancet Public Health*. 2018;3(12):e576-e85.
92. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SR, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2018;392(10152):1015-35.
93. Trialists CT. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *The Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
94. Fulcher J, O'connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405.
95. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes E, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9841):581-90.
96. Baigent C. 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;366:1267-78.
97. Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clinical Research in Cardiology*. 2006;95(8):393-404.
98. Mills E, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl E, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2011;104(2):109-24.
99. Trialists CT. '(CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, et al Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from. 2016;28:829-39.
100. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016;133(11):1073-80.
101. Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Haynes R, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2016;4(10).
102. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet*. 2019;393(10170):407-15.
103. Tikkanen MJ, Holme I, Cater NB, Szarek M, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Atorvastatin (80 mg) to Simvastatin (20 to 40 mg) in Patients Aged <65 Versus ≥65 Years With Coronary Heart Disease (from the Incremental DEcrease through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] Study). *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(5):577-82.
104. Gnjidic D, Le Couteur DG, Blyth FM, Trivison T, Rogers K, Naganathan V, et al. Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study. *BMJ open*. 2013;3(3):e002333.
105. Pilotto A, Panza F, Copetti M, Simonato M, Sancarlo D, Gallina P, et al. Statin treatment and mortality in community-dwelling frail older patients with diabetes mellitus: a retrospective observational study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130946.
106. Gates N, Valenzuela M. Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. *Current psychiatry reports*. 2010;12(1):20-7.
107. Collaboration CTT. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. 2015.

108. Vahedian-Azimi A, Bianconi V, Makvandi S, Banach M, Mohammadi SM, Pirro M, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes. *Atherosclerosis*. 2021;336:1-11.
109. Graham DF, Raal FJ. Management of familial hypercholesterolemia in pregnancy. *Current Opinion in Lipidology*. 2021;32(6):370-7.
110. Lamiquiz-Moneo I, Civeira F, Mateo-Gallego R, Laclaustra M, Moreno-Franco B, Tejedor MT, et al. Diagnostic yield of sequencing familial hypercholesterolemia genes in individuals with primary hypercholesterolemia. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2021;74(8):664-73.
111. Perak AM, Ning H, De Ferranti SD, Gooding HC, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. *Circulation*. 2016;134(1):9-19.
112. Nanchen D, Gencer B, Muller O, Auer R, Aghlmandi S, Heg D, et al. Prognosis of patients with familial hypercholesterolemia after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2016;134(10):698-709.
113. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dL or above: analyses from the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-year randomized trial and 20-year observational follow-up. *Circulation*. 2017;136(20):1878-91.
114. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *Bmj*. 2008;337.
115. Karmali KN, Goff DC, Ning H, Lloyd-Jones DM. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(10):959-68.
116. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, Goff DC, Howard G, Howard VJ, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *Jama*. 2014;311(14):1406-15.
117. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events. *Journal of general internal medicine*. 2016;31(4):387-93.
118. Wong ND, Glovaci D, Wong K, Malik S, Franklin SS, Wygant G, et al. Global cardiovascular disease risk assessment in United States adults with diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2012;9(2):146-52.
119. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
120. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2003;361(9374):2005-16.
121. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ, Group obotAS. Efficacy and Safety of Atorvastatin in the Prevention of Cardiovascular End Points in Subjects With Type 2 Diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29(7):1478-85.
122. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf Br, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes care*. 2005;28(5):1151-7.
123. de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients. *Drugs*. 2012;72(18):2365-73.
124. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2013;36(12):3863-9.

125. Huo X, Gao L, Guo L, Xu W, Wang W, Zhi X, et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(2):111-24.
126. Guo VY, Cao B, Wu X, Lee JJW, Zee BC-y. Prospective association between diabetic retinopathy and cardiovascular disease—a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(7):1688-95.
127. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, Hughes C, Thompson MM, Ray KK, et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014;100(23):1837-43.
128. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdottir S. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013;10(6):520-9.
129. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2016;316(20):2424-34.
130. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;9(4):e004333.
131. Ohsfeldt RL, Gandhi SK, Fox KM, McKenney JM. Statin cost-effectiveness comparisons using real-world effectiveness data: formulary implications. *Value in Health*. 2008;11(7):1061-9.
132. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, Thekkethala D, Guzman D, Heller D, et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(8):533-41.
133. Stocks NP, McElroy H, Ryan P, Allan J. Statin prescribing in Australia: socioeconomic and sex differences. *Medical Journal of Australia*. 2004;180(5):229-31.
134. Thomsen RW, Johnsen SP, Olesen AV, Mortensen JT, Bøggild H, Olsen J, et al. Socioeconomic gradient in use of statins among Danish patients: population-based cross-sectional study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;60(5):534-42.
135. Boruzs K, Juhász A, Nagy C, Ádány R, Bíró K. Relationship between statin utilization and socioeconomic deprivation in Hungary. *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7:66.
136. Butalia S, Lee-Krueger RC, McBrien KA, Leung AA, Anderson TJ, Quan H, et al. Barriers and facilitators to using statins: a qualitative study with patients and family physicians. *CJC open*. 2020;2(6):530-8.
137. Lee J, Egolom U, Parihar H, Cooley M, Ling H. Effect of ezetimibe added to high-intensity statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels: A meta-analysis. *Cardiology Research*. 2021;12(2):98.
138. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: A pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):251-61.
139. Phan BAP, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vascular Health and Risk Management*. 2012;8:415.
140. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387-97.
141. Oyama K, Giugliano RP, Blazing MA, Park J-G, Tershakovec AM, Sabatine MS, et al. Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Clinical Outcomes of Combining Ezetimibe With Statin Therapy in IMPROVE-IT. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(15):1499-507.



142. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in  $\nu^{\Delta}$  patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European heart journal*. 2015;36(43):2996-3003.
143. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9965):331-40.
144. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(14):1431-43.
145. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137(4):338-50.
146. Alder M, Bavishi A, Zumpf K, Peterson J, Stone NJ. A Meta-Analysis Assessing Additional LDL-C Reduction from Addition of a Bile Acid Sequestrant to Statin Therapy. *The American Journal of Medicine*. 2020;133(11):1322-7.
147. Aslam F, Haque A, Lee V, Foody J. Patient adherence and preference considerations in managing cardiovascular risk: focus on single pill and amlodipine/atorvastatin fixed combination. *Patient preference and adherence*. 2009;3:61.
148. Baumgartner A, Drame K, Geutjens S, Airaksinen M. Does the polypill improve patient adherence compared to its individual formulations? A systematic review. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):190.
149. Abushouk AI, Sayed A, Munir M, Ghanem E, Abdelfattah O, Michos ED, et al. Fixed-Dose Combination (Polypill) for Cardiovascular Disease Prevention: A Meta-Analysis. *American Journal of Preventive Medicine*. 2022.
150. Azari S, Rezapour A, Omid N, Alipour V, Behzadifar M, Safari H, et al. Cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors in cardiovascular diseases: a systematic review. *Heart Failure Reviews*. 2020;25(6):1077-88.
151. Alghamdi A, Balkhi B, Altowaijri A, Al-Shehri N, Ralph L, Marriott E-R, et al. Cost-effectiveness analysis of evolocumab for the treatment of dyslipidemia in the Kingdom of Saudi Arabia. *PharmacoEconomics-Open*. 2022;6(2):277-91.
152. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Jama*. 2007;298(3):299-308.
153. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *Jama*. 2008;300(18):2142-52.
154. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 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). *European heart journal*. 2021;42(34):3227-337.
155. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468-e95.
156. Li Y-H, Ueng K-C, Jeng J-S, Charng M-J, Lin T-H, Chien K-L, et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017;116(4):217-48.
157. McKeage K, Keating GM. Fenofibrate: a review of its use in dyslipidaemia. *Drugs*. 2011;71(14):1917-46.
158. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):19-30.

159. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(19):e013543.
160. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):353-61.
161. Jones PH, Davidson MH, Goldberg AC, Pepine CJ, Kelly MT, Buttler SM, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid in combination with a statin in patients with mixed dyslipidemia: pooled analysis of three phase 3, 12-week randomized, controlled studies. *Journal of clinical lipidology*. 2009;3(2):125-37.
162. Kayıkçıoğlu M, Shahbazova S, İbrahimov F, Can LH. Cumulative non-HDL-cholesterol burden in patients with hypertriglyceridemia receiving long-term fibrate therapy: Real life data from a lipid clinic cohort. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48(4):359-67.
163. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovascular diabetology*. 2012;11(1):1-10.
164. Yokote K, Yamashita S, Arai H, Araki E, Matsushita M, Nojima T, et al. Effects of pemafibrate on glucose metabolism markers and liver function tests in patients with hypertriglyceridemia: a pooled analysis of six phase 2 and phase 3 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *Cardiovascular diabetology*. 2021;20(1):1-13.
165. Kousios A, Hadjivasilis A, Kouis P, Panayiotou A. The Effect of Fibrates on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: Protocol for a Systematic Review. 2020.
166. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, Johnson SL, Seeger JD, Jacobson TA. Clinical and economic benefits observed when follow-up triglyceride levels are less than 500 mg/dL in patients with severe hypertriglyceridemia. *Journal of clinical lipidology*. 2012;6(5):450-61.
167. Okopień B, Bułdak Ł, Böldys A. Benefits and risks of the treatment with fibrates—a comprehensive summary. *Expert review of clinical pharmacology*. 2018;11(11):1099-112.
168. Nurmohamed N, Dallinga-Thie G, Stroes E. Targeting apoC-III and ANGPTL3 in the treatment of hypertriglyceridemia. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2020;18(6):355-61.
169. Hay JW, Sterling KL. Cost effectiveness of treating low HDL-cholesterol in the primary prevention of coronary heart disease. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(2):133-41.
170. Nyman JA, Martinson MS, Nelson D, Nugent S, Collins D, Wittes J, et al. Cost-effectiveness of gemfibrozil for coronary heart disease patients with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial. *Archives of internal medicine*. 2002;162(2):177-82.
171. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice*. 2017;23:1-87.
172. Trialists CT. (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from. 2015;174(000):1397-405.
173. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kołodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15):1566-79.
174. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(14):1425-35.
175. Investigators SPbARiCL. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):549-59.

176. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097-107.
177. Cersosimo E, Johnson EL, Chovanes C, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: Combination therapy vs a stepwise approach. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(3):497-507.
178. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(1):30-7.
179. Husain MJ, Spencer G, Nugent R, Kostova D, Richter P. The Cost-Effectiveness of Hyperlipidemia Medication in Low-and Middle-Income Countries: A Review. *Global heart*. 2022;17(1).
180. Health EPOIGfC, Children RRi, Adolescents. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Supplement\_5):S213-S56.
181. De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(13):e603-e34.
182. Elkins C, Fruh S, Jones L, Bydalek K. Clinical practice recommendations for pediatric dyslipidemia. *Journal of Pediatric Health Care*. 2019;33(4):494-504.
183. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal*. 2015;36(36):2425-37.
184. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FA, et al. Screening for lipid disorders in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama*. 2016;316(6):625-33.
185. Lim JS, Kim EY, Kim JH, Yoo J-H, Yi KH, Chae HW, et al. 2017 Clinical practice guidelines for dyslipidemia of Korean children and adolescents. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(12):454-62.
186. Habib A, Molayemat M, Habib A. Association of lipid profile and BMI Z-score in southern Iranian children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* ۸۲۷-۳۵:(۸)۳۲;۲۰۱۹
187. Khoury M, Bigras J-L, Cummings EA, Harris KC, Hegele RA, Henderson M, et al. The Detection, Evaluation, and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents: A Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association Clinical Practice Update. *Canadian Journal of Cardiology*. 2022;38(8):1168-79.
188. Fiorentino R, Chiarelli F. Treatment of dyslipidaemia in children. *Biomedicines*. 2021;9(9):1078.
189. Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, Rivière J-B, Baass A, Tu JV, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(12):1553-63.
190. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States national health and nutrition examination surveys (NHANES). *Circulation*. 2016;133(11):1067-72.
191. Kim EY. Clinical and diagnostic importance of dyslipidemia in children and adolescents during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2022;65(3):129.
192. Bibbins-Domingo K, Grossman D, Curry S, Davidson K, Epling J, García F. US Preventive Services Task Force Screening for lipid disorders in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *J Am Med Assoc*. 2016;316(6):625-33.
193. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of familial hypercholesterolemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2016;316(6):645-55.
194. Ademi Z, Norman R, Pang J, Liew D, Zoungas S, Sijbrands E, et al. Health economic evaluation of screening and treating children with familial hypercholesterolemia early in life: Many happy returns on investment? *Atherosclerosis*. 2020;304:1-8.

195. Amrock SM, Duell PB, Knickelbine T, Martin SS, O'Brien EC, Watson KE, et al. Health disparities among adult patients with a phenotypic diagnosis of familial hypercholesterolemia in the CASCADE-FH™ patient registry. *Atherosclerosis*. 2017;267:19-26.
196. Langlois MR, Nordestgaard BG. Which lipids should be analyzed for diagnostic workup and follow-up of patients with hyperlipidemias? *Current Cardiology Reports*. 2018;20(10):1-14.
197. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal*. 2010;31(23):2844-53.
198. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. 2013;34(45):3478-90.
199. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. 2020;41(24):2313-30.
200. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
201. Anderson TJ, Grégoire 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. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(11):1263-82.
202. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. 2017;38(32):2459-72.
203. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circulation research*. 2016;118(4):547-63.
204. Consortium TCDG, Collaboration ERF. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *The Lancet*. 2010;375(9726):1634-9.
205. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):427-36.
206. TG, HDL Working Group of the Exome Sequencing Project NH, Lung., Institute B. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(1):22-31.
207. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-333.
208. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(1):9-20.
209. Alpdemir M, Alpdemir MF. Comparison of Martin and Friedewald equation for estimated LDL-C in adults. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2021 Dec;49(8):619-626. [[PubMed](#)]
210. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115(14):1948-67.

211. Halawani AFM, Alahmari ZS, Asiri DA, Albraheem AA, Alsubaie AMA, Alqurashi AG, et al. Diagnosis and Management of Dyslipidemia. *Archives of Pharmacy Practice*. 2019;10(4).
212. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(4):496-517.
213. Beaglehole R, Yach D. Globalisation and the prevention and control of non-communicable disease: the neglected chronic diseases of adults. *The Lancet*. 2003;362(9387):903-8.
214. Greenberg H, Raymond SU, Leeder SR. Cardiovascular Disease And Global Health: Threat And Opportunity: Cardiovascular disease is a new problem for the less developed world to contemplate. *Health affairs*. 2005;24(Suppl1):W5-31-W5-41.
215. Bovet P, Shamlaye C, Gabriel A, Riesen W, Paccaud F. Prevalence of cardiovascular risk factors in a middle-income country and estimated cost of a treatment strategy. *BMC Public health*. 2006;6(1):1-10.
216. Zhang X, DeSantes K, Dodge A, Larson M, Eickhoff J, Moreno M, et al. Practices and Attitudes Regarding Pediatric Cholesterol Screening Recommendations Differ Between Pediatricians and Family Medicine Clinicians. *Pediatric Cardiology*. 2022;43(3):631-5.
217. Pratt RE, Kavey R-E, Quinzi D. Combined dyslipidemia in obese children: response to a focused lifestyle approach. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(2):181-6.
218. Koivisto T, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Kööbi T, Aatola H, Lehtimäki T, et al. Apolipoprotein B is related to arterial pulse wave velocity in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2011;214(1):220-4.
219. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(3):330-43.
220. Zachariah JP, Chan J, Mendelson MM, Regh T, Griggs S, Johnson PK, et al. Adolescent dyslipidemia and standardized lifestyle modification: benchmarking real-world practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(19):2122-3.
221. Manousaki D, Barnett TA, Mathieu M-E, Maximova K, Simoneau G, Harnois-Leblanc S, et al. Tune out and turn in: the influence of television viewing and sleep on lipid profiles in children. *International Journal of Obesity*. 2020;44(5):1173-84.
222. Correia LC. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *The New England journal of medicine*. 2018;379(14):1387-.
223. Giannini C, D'esse L, D'adamo E, Chiavaroli V, De Giorgis T, Di Iorio C, et al. Influence of the Mediterranean diet on carotid intima-media thickness in hypercholesterolaemic children: a 12-month intervention study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24(1):75-82.
224. Lauer R, Obarzanek E, Kwiterovich P, Kimm S, Hunsberger S, Barton B, et al. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *The Journal of the American Medical Association: JAMA (USA)*. 1995.
225. Niinikoski H, Lagström H, Jokinen E, Siltala M, Rönnemaa T, Viikari J, et al. Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. *Circulation*. 2007;116(9):1032-40.
226. Matthews LA, Rovio SP, Jaakkola JM, Niinikoski H, Lagström H, Jula A, et al. Longitudinal effect of 20-year infancy-onset dietary intervention on food consumption and nutrient intake: the randomized controlled STRIP study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019;73(6):937-49.
227. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England journal of medicine*. 2018;378(25):e34.
228. Gidding SS. Special commentary: is diet management helpful in familial hypercholesterolemia? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2019;22(2):135-40.

229. King K, Macken A, Blake O, O’Gorman CS. Cholesterol screening and statin use in children: a literature review. *Irish Journal of Medical Science* (1971-). 2019;188(1):179-88.
230. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(7).
231. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Santos FdS, Portal VL, Neyeloff JL, et al. Statin treatments and dosages in children with familial hypercholesterolemia: meta-analysis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;111:810-21.
232. Anagnostis P, Vaitis K, Kleitsioti P, Mantsiou C, Pavlogiannis K, Athyros VG, et al. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine*. 2020;69(2):249-61.
233. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, De Groot E, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2019.
234. Ramaswami U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, Green P, Wald DS, Capps N, et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia-HEART UK statement of care. *Atherosclerosis*. 2019;290:1-8.
235. Ferrari F, Martins VM, Rocha VZ, Santos RD. Advances with lipid-lowering drugs for pediatric patients with familial hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2021;22(4):483-95.
236. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(6):565-74.
237. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE, et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1317-27.
238. Daniels S, Caprio S, Chaudhari U, Manvelian G, Baccara-Dinet MT, Brunet A, et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study. *Journal of Clinical Lipidology*. 2020;14(3):e5.
239. Achimastos A, Alexandrides T, Alexopoulos D, Athyros V, Bargiota A, Bilianou E, et al. Expert consensus on the rational clinical use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors. *Hormones*. 2016;15(1):8-14.
240. Wilson DP, McNeal C, Blackett P. Pediatric dyslipidemia: recommendations for clinical management. *South Med J*. 2015;108(1):7-14.
241. Elkins C, Friedrich D. Hypertriglyceridemia: A review of the evidence. *The Nurse Practitioner*. 2018;43(10):22-9.
242. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Jama*. 2014;312(10):1055-7.
243. Langslet G, Breazna A, Drogari E. A 3-year study of atorvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. 2016;10(5):1153-62. e3.
244. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and Safety of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;292(3):331-7.
245. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJP, Wiegman A, et al. Ten-Year Follow-up After Initiation of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014;312(10):1055-7.
246. Mendelson MM, Regh T, Chan J, Baker A, Ryan HH, Palumbo N, et al. Correlates of achieving statin therapy goals in children and adolescents with dyslipidemia. *The Journal of pediatrics*. 2016;178:149-55. e9.
247. Braamskamp MJ, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagne C, et al. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the CHARON study (hypercholesterolemia in children and adolescents taking rosuvastatin open label). *Circulation*. 2017;136(4):359-66.

248. Sunil B, Ashraf AP. Dyslipidemia in pediatric type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reports*. 2020;20(10):1-9.
249. Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2014;99(9):3093-102.

## پیوست ۱

### فهرست اسامی گروه های مشارکت کننده در تهیه گایدلاین دیس لیپیدی

ردیف	نام و نام خانوادگی	شغل	درجه علمی	سازمان متبوع
<b>مسئول فنی و مجری طرح</b>				
۱	دکتر نضال صراف زادگان	رئیس پژوهشکده قلب و عروق و عضو هیئت علمی گروه قلب	فوق تخصص قلب و عروق	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
<b>اعضای کمیته مرکزی (SC) Steering Committee</b>				
۱	دکتر سید موسی طباطبایی لطفی	سرپرست دفتر ارزیابی فناوری و تدوین استاندارد و تعرفه سلامت	MD	معاونت درمان، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
۲	دکتر ساناز بخشنده	رئیس گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت	MD	معاونت درمان، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
۳	دکتر مهدی یوسفی	سرپرست دفتر ارزیابی فناوری و تدوین استاندارد و تعرفه سلامت	متخصص اورتوپدی	معاونت درمان، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
۴	دکتر مریم خیری	کارشناس مسئول گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت	متخصص پزشکی اجتماعی	معاونت درمان، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
۵	فرانک ندرخانی	رئیس گروه بهره وری و تعرفه خدمات پرستاری	کارشناس ارشد مدیریت خدمات بهداشتی، درمانی	معاونت درمان، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
۶	دکتر نضال صراف زادگان	رئیس پژوهشکده قلب و عروق و عضو هیئت علمی گروه قلب	فوق تخصص قلب و عروق	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۷	شهلا شهیدی	مسئول واحد تهیه و به روزرسانی گایدلاین ها	کارشناس ارشد مامایی و کارشناس ارشد آموزش پزشکی	پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه ع پ اصفهان
۸	دکتر فهیمه باقری	کارشناس واحد تهیه و به روزرسانی گایدلاین ها	دکترای آموزش بهداشت و ارتقاء سلامت	پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه ع پ اصفهان
<b>گروه روش شناسی (متدولوژیست ها)</b>				
۱	دکتر نضال صراف زادگان	رئیس پژوهشکده قلب و عروق و عضو هیئت علمی گروه قلب	فوق تخصص قلب و عروق	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۲	دکتر وحید عشوریون	پژوهشگر	MD, دکترای EBM	دانشگاه مک مستر کانادا



اعضای گروه تهیه گایدلاین (GDG) Guideline Development Group			
۱	دکتر علیرضا احمدی	دانشیار گروه کودکان	فوق تخصص قلب کودکان
۲	دکتر مریم اقبالی بابادی	عضو هیئت علمی	دکترای پرستاری (گرایش فشارخون)
۳	دکتر زهرا تیموری	عضو هیئت علمی	متخصص قلب و عروق
۴	دکتر معصومه جرجانی	رئیس انجمن فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران و عضو هیئت علمی	دکترای تخصصی فارماکولوژی
۵	دکتر ولی الله حاج هاشمی	عضو هیئت و مسئول گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی	دکترای تخصصی داروسازی
۶	دکتر راضیه حسن نژاد	عضو هیئت علمی	دکترای آمارزیستی
۷	دکتر رامش حسین خانی	مسئول برنامه های پیشگیری و کنترل بیماری های قلبی عروقی و دیابت	پزشک عمومی و MPH Noncommunicable Disease
۸	دکتر فهیمه حقیقت دوست	کارشناس واحد تغذیه مرکز تحقیقات قلب و عروق	دکترای تغذیه
۹	دکتر مریم حیدرپور	عضو هیئت علمی	فوق تخصص غدد اطفال
۱۰	دکتر الهه خراسانی	عضو هیئت علمی، گروه جراحی، دانشکده پزشکی	دکتری تخصصی اقتصاد و مدیریت دارو، فوق دکتری دانشگاه مگگیل
۱۱	دکتر فریبرز خورش	عضو هیئت علمی گروه نورولوژی	فوق تخصص نورولوژی
۱۲	دکتر بهار دهقان	عضو هیئت علمی مرکز تحقیقات قلب کودکان	متخصص کودکان، فوق تخصص قلب کودکان
۱۳	دکتر مجید داوری	عضو هیئت علمی گروه اقتصاد سلامت	دکتری اقتصاد سلامت
۱۴	دکتر ندا روشن روان	عضو هیئت علمی مرکز تحقیقات قلب و عروق	دکترای تخصصی تغذیه با گرایش Nutrigenomix
۱۵	دکتر الهه زارعان	عضو هیئت علمی دانشگاه	فلوشیپ طب مادر و جنین
۱۶	دکتر منصور سیاوش	عضو هیئت علمی گروه غدد	فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم (اندوکرینولوژی)
۱۷	دکتر مهدی شادمانی	عضو هیئت مدیره انجمن دیابت ایران	پزشک عمومی
۱۸	دکتر داوود شفیعی	عضو هیئت علمی پژوهشکده قلب و عروق	فلوشیپ نارسایی و پیوند قلب
۱۹	دکتر فریماه شیرانی	سوپروایزر آموزشی و مدیر پژوهش بیمارستان چمران	دکترای پرستاری (گرایش آموزش مدیریت)
۲۰	دکتر شهرزاد شهیدی	عضو هیئت علمی گروه داخلی	فوق تخصص بیماری های کلیه

پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	متخصص بیماریهای قلب و عروق	رییس مرکز تحقیقات بازتوانی قلب	دکتر معصومه صادقی	۲۱
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	فوق تخصص قلب کودکان	معاون آموزشی دانشگاه، رییس مرکز تحقیقات قلب کودکان	دکتر محمدرضا صبری	۲۲
دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز	متخصص قلب و عروق	عضو هیئت علمی و مدیر گروه قلب و عروق	دکتر احمدرضا عصاره	۲۳
دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد	MD و دکترای تخصصی علوم تغذیه	عضو هیئت علمی	دکتر مجید غیور مبرهن	۲۴
دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکترای داروسازی، دکترای تخصصی مدیریت و اقتصاد دارو	کارشناس امور دارویی	دکتر بهزاد فاطمی	۲۵
دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان	فلوشیپ اقدامات تهاجمی قلب	عضو هیئت علمی گروه جراحی	دکتر حسین فرشیدی	۲۶
دانشگاه علوم پزشکی مشهد	غدد درون ریز و متابولیسم (کودکان)	عضو هیئت علمی گروه کودکان دانشکده پزشکی	دکتر نصرت قائمی	۲۷
دانشگاه علوم پزشکی تهران	متخصص نورولوژی	عضو هیئت علمی گروه نورولوژی	دکتر مزده قبائی	۲۸
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	فوق تخصص بیماری های کلیه کودکان(نفرولوژی کودکان)	عضو هیئت علمی گروه کودکان دانشکده پزشکی	دکتر آلاله قیصری	۲۹
دانشگاه علوم پزشکی شیراز	فلوشیپ اقدامات تهاجمی قلب	مدیر گروه قلب و عروق، عضو هیئت علمی دانشگاه	دکتر جواد کجوری	۳۰
پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه ع پ اصفهان	دکترای تغذیه	معاون مرکز تحقیقات قلب و عروق و عضو هیئت علمی	دکتر نوشین محمدی فرد	۳۱
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	فوق تخصص بیماری های کلیه	عضو هیئت علمی گروه داخلی	دکتر مزگان مرتضوی	۳۲
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	فوق تخصص بیماری های غدد درون ریز متابولیسم کودکان	عضو هیئت علمی گروه کودکان دانشکده پزشکی	دکتر محمد حسن مؤدب	۳۳
دانشگاه علوم پزشکی مشهد	فوق تخصص بیماری های کلیه کودکان(نفرولوژی کودکان)	عضو هیئت علمی گروه کودکان دانشکده پزشکی	دکتر میترا ناصری	۳۴
شبکه کشوری تحقیقات قلب و عروق ایران، انجمن قلب و عروق ایران، دانشگاه علوم پزشکی ایران	فلوشیپ اقدامات تهاجمی قلب	رئیس انجمن قلب و عروق و شبکه کشوری تحقیقات قلب و عروق، عضو هیئت علمی	دکتر فریدون نوحی	۳۵
پژوهشکده قلب و عروق اصفهان	MD و دکترای تخصصی فارماکولوژی	معاون پژوهشی مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی	دکتر گلناز واتقی	۳۶
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	فوق تخصص بیماری های غدد درون ریز متابولیسم کودکان	عضو هیئت علمی گروه کودکان دانشکده پزشکی	دکتر الهام هاشمی	۳۷
دانشگاه علوم پزشکی ایران	دکترای تغذیه	عضو هیات علمی و مسئول واحد تغذیه بالینی مجتمع آموزشی پژوهشی درمانی حضرت رسول اکرم (ص)	دکتر لیلا یزدان پناه	۳۸

اعضای گروه مرور نظام مند (SRG) Systematic Review) Group				
دانشگاه علوم پزشکی کرمان	دکترای اپیدمیولوژی	عضو هیئت علمی گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی	دکتر علی اکبر حقدوست	۱
دانشگاه علوم پزشکی یزد	دکترای تغذیه	عضو هیئت علمی گروه تغذیه	دکتر امین صالحی ابرقویی	۲
دانشگاه علوم پزشکی یزد	دکترای تغذیه	کارشناس	دکتر سارا بیگ رضایی (SR)	۳
دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان	دکترای تغذیه	استادیار علوم تغذیه و عضو هیئت علمی گروه پزشکی اجتماعی	دکتر ناهید رضانی جلفایی	۴
دانشگاه علوم پزشکی همدان	دکترای اپیدمیولوژی	استادیار اپیدمیولوژی و عضو هیئت علمی گروه اپیدمیولوژی	دکتر امین دوستی ایرانی	۵
اعضای گروه ارزیابی خارجی (Review Group ERG) External)				
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	فوق تخصص غدد و متابولیسم	عضو هیئت علمی گروه داخلی	دکتر بیژن ایرج	۱
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی	دکترای اپیدمیولوژی	رئیس مرکز توسعه و هماهنگی اطلاعات و انتشارات علمی وزارت بهداشت	دکتر پیام کبیری	۲
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	فوق تخصص غدد	عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	دکتر مهین هاشمی پور	۳
دانشگاه علوم پزشکی تهران	فلوشیپ اقدامات تهاجمی قلب	عضو هیئت علمی و رییس گروه قلب	دکتر ابراهیم نعمتی پور	۴
دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد	دکترای تخصصی داروسازی	عضو هیئت علمی گروه فارماکولوژی	دکتر محمود رفیعیان	۵

## پیوست ۲

### جدول نتایج رتبه بندی پیامدها

#### پیامدهای بزرگسالان

ردیف	پیامد	حیاتی (Critical)	مهم (Important)	غیر مهم (Not Important)
۱	Cardiovascular Mortality	۹۰/۹	۹/۱	
۲	Stroke Or TIA	۷۵/۸	۲۴/۲	
۳	Fatal And Non-Fatal Myocardial Infarction	۷۵/۸	۲۴/۲	
۴	Assessment Of ASCVD Risk	۷۳/۳	۲۶/۷	
۵	Cardiovascular Morbidity	۷۲/۷	۲۷/۳	
۶	All-Cause Mortality	۵۳/۱	۴۳/۸	۳/۱
۷	Decrease Low-Density Lipoprotein (Cholesterol (LDL-C	۵۱/۵	۴۵/۵	۳
۸	Cost-Effectiveness	۴۸/۵	۵۱/۵	
۹	Healthy Lifestyle	۴۶/۹	۴۶/۹	۶/۲
۱۰	Cost-Effectiveness Of Cardiovascular Disease Prevention By Lipid Modification	۴۵/۵	۵۴/۵	
۱۱	Cost-Benefit And Risk-Benefit Ratios	۴۵/۵	۴۸/۵	۶
۱۲	Hospitalization Related To CVD Events	۴۳/۸	۵۶/۲	
۱۳	Secondary Prevention Of CVD	۴۲/۴	۵۴/۵	۳/۱
۱۴	Increase Adherence	۳۸/۷	۵۱/۶	۹/۷
۱۵	Adverse Events Of Ant Lipid Pharmacological Treatment	۳۴/۴	۵۹/۴	۶/۲
۱۶	Quality Of Life	۳۳/۳	۶۶/۷	
۱۷	Decrease Drug-Drug Interactions	۳۳/۳	۵۴/۵	۱۲/۱
۱۸	Decrease Triglyceride Level	۲۴/۲	۶۳/۶	۱۲/۲
۱۹	Reduce The Dose Of The Drug By Lifestyle Change	۲۱/۲	۶۶/۷	۱۲/۱
۲۰	Decrease Adverse Effects Of Drugs	۲۱/۲	۶۳/۶	۱۵/۲
۲۱	Increase High-Density Lipoprotein Cholesterol	۱۵/۲	۷۵/۸	۹
۲۲	Reduce Lipoprotein(A) Levels	۱۲/۵	۶۸/۸	۱۸/۷

### پیامدهای کودکان

ردیف	پیامد	حیاتی (Critical)	مهم (Important)	غیر مهم (Not Important)
۱	Prevention Of Premature CVD	۷۶/۷	۲۳/۳	
۲	Prevention Of Atherosclerotic Disease	۶۵/۵	۳۴/۵	
۳	Attenuate The Development Of Atherosclerosis	۶۲/۱	۳۴/۵	۳/۴
۴	Aortic Stenosis In FH Patients	۴۸/۳	۴۴/۸	۶/۹
۵	Decrease The Risk Of CHD	۴۶/۷	۵۳/۳	
۶	Decrease Adverse Effects Of Drugs	۴۶/۷	۵۰	۳/۳
۷	Reduction Of LDL-C	۳۴/۵	۵۸/۶	۶/۹

طی بحث های مطروحه در جلسات GDG موارد ذیل مصوب شد:

۱- بند ۴ بزرگسالان (Assessment Of ASCVD Risk) به علت اینکه در حیطه های تعیین شده در گستره گایدلاین، غربالگری قرار نداشت، حذف گردید.

۲- بند ۱ تا ۳ کودکان به علت مشابهت ادغام شدند.

۳- بند ۶ و ۷ و همچنین عوارض دارویی و پانکراتیت به علت اهمیت و با توجه به نتایج رتبه بندی در پیامدهای سؤالات PICO کودکان قرار گرفتند.

### پیوست ۳

## سوالات PICO گایدلاین دیس لیپیدی به تفکیک اجزا

### سوالات PICO گایدلاین دیس لیپیدی بزرگسالان به تفکیک اجزا

۱- آستانه LDL-C و TG برای شروع درمان دارویی در افراد بزرگسال مبتلا به افزایش LDL-C و TG چقدر است؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG	شروع درمان: LDL-C $\geq$ 130mg/dl, TG $\geq$ 500 در صورت عدم وجود Risk و Factor Comorbidity	• مقادیر بیش از مقدار مطروحه در Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All-cause mortality</li> <li>• Cardiovascular mortality</li> <li>• ACS, Stroke or TIA</li> <li>• Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) Level</li> <li>• TG Level</li> <li>• Pancreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• مبتلایان به: <ul style="list-style-type: none"> <li>- دیابت نوع ۱ و ۲</li> <li>- بیماری قلبی عروقی</li> <li>- بیماری مزمن کلیوی</li> <li>- استروک ایسکمیک</li> <li>- FH</li> <li>- کبد چرب</li> </ul> </li> <li>• سالمندان</li> <li>• زنان (قصه بارداری، باردار و شیرده)</li> </ul>

۲- حداقل آزمایش های لازم برای شروع و ادامه درمان در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چیست؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG	برای شروع: انجام تست های AIT, AST, TSH, Cr برای پی گیری: LDL-C, TG, ALT	شروع و ادامه درمان بدون انجام تست	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All-cause mortality</li> <li>• Cardiovascular mortality</li> <li>• ACS, Stroke or TIA</li> <li>• Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) Level</li> <li>• TG Level</li> <li>• Pancreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• مبتلایان به: <ul style="list-style-type: none"> <li>- دیابت نوع ۱ و ۲</li> <li>- بیماری قلبی عروقی</li> <li>- بیماری مزمن کلیوی</li> <li>- استروک ایسکمیک</li> <li>- FH</li> <li>- کبد چرب</li> </ul> </li> <li>• سالمندان</li> <li>• زنان (قصه بارداری، باردار و شیرده)</li> </ul>

۳- در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL\_C جهت شروع درمان و ادامه درمان دارویی، فواصل زمانی آزمایش اندازه گیری LDL-C چگونه است؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL_C	برای شروع درمان ۲-۴ هفته و برای پیگیری ادامه درمان ۱۲-۶ هفته	فواصل غیر از موارد مطروحه در Intervention	• Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level	<ul style="list-style-type: none"> <li>• مبتلایان به: <ul style="list-style-type: none"> <li>- دیابت نوع ۱ و ۲</li> <li>- بیماری قلبی عروقی</li> <li>- بیماری مزمن کلیوی</li> <li>- استروک ایسکمیک</li> <li>- FH</li> <li>- کبد چرب حاد</li> </ul> </li> <li>• زنان (قصد بارداری، باردار و شیرده)</li> </ul>

۴- آیا در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG برای شروع و ادامه درمان دارویی، ارزیابی خطر (Risk Assessment) CVD لازم است؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
بزرگسالان مبتلا به افزایش TG و LDL-C	شروع و ادامه درمان دارویی بر اساس انجام ارزیابی خطر CVD	شروع و ادامه درمان دارویی بدون انجام ارزیابی خطر CVD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All-cause mortality</li> <li>• Cardiovascular mortality</li> <li>• ACS, Stroke or TIA</li> <li>• Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) Level</li> <li>• TG Level</li> <li>• Pancreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• مبتلایان به: <ul style="list-style-type: none"> <li>- دیابت نوع ۱ و ۲</li> <li>- بیماری قلبی عروقی</li> <li>- بیماری مزمن کلیوی</li> <li>- استروک ایسکمیک</li> <li>- FH</li> <li>- کبد چرب</li> </ul> </li> <li>• سالمندان</li> <li>• زنان (قصد بارداری، باردار و شیرده)</li> </ul>

۵- در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG، اولین مداخله درمانی چیست؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG	تغییر سبک زندگی	درمان دارویی	<ul style="list-style-type: none"> <li>All-cause mortality</li> <li>Cardiovascular mortality</li> <li>ACS, Stroke or TIA</li> <li>Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) Level</li> <li>TG Level</li> <li>Pancreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>مبتلایان به: <ul style="list-style-type: none"> <li>دیابت نوع ۱ و ۲</li> <li>بیماری قلبی عروقی</li> <li>بیماری مزمن کلیوی</li> <li>استروک ایسکمیک</li> <li>FH</li> <li>کبد چرب</li> </ul> </li> <li>سالمندان</li> <li>زنان (قصد بارداری، باردار و شیرده)</li> <li>افراد چاق</li> </ul>

۶- در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C خط اول درمان دارویی چیست؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C	درمان دارویی با استاتین	سایر داروها (غیر از استاتین)	<ul style="list-style-type: none"> <li>All-cause mortality</li> <li>Cardiovascular mortality</li> <li>ACS, Stroke or TIA</li> <li>Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>مبتلایان به: <ul style="list-style-type: none"> <li>دیابت نوع ۱ و ۲</li> <li>بیماری قلبی عروقی</li> <li>بیماری مزمن کلیوی</li> <li>استروک ایسکمیک</li> <li>FH</li> </ul> </li> <li>سالمندان</li> <li>زنان (قصد بارداری، باردار و شیرده)</li> </ul>



۷- در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C که با وجود حداکثر درمان مجاز/ حداکثر قابل تحمل درمان دارویی، سطح LDL-C همچنان بالاست، درمان بعدی چیست؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C که با وجود حداکثر درمان مجاز/ حداکثر قابل تحمل درمان دارویی، سطح لیپید همچنان بالاست	درمان ترکیبی با دو داروی ضد LDL	ادامه منوتراپی دارویی	<ul style="list-style-type: none"> <li>All-cause mortality</li> <li>Cardiovascular mortality</li> <li>ACS, Stroke or TIA</li> <li>Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>مبتلایان به: <ul style="list-style-type: none"> <li>دیابت نوع ۱ و ۲</li> <li>بیماری قلبی عروقی</li> <li>بیماری مزمن کلیوی</li> <li>استروک ایسکمیک</li> <li>FH</li> <li>کبد چرب</li> </ul> </li> <li>سالمندان</li> <li>زنان (قصد بارداری، باردار و شیرده)</li> </ul>

۸- در بزرگسالان مبتلا به هیپرتری گلیسریدمی، درمان های دارویی مؤثر کدامند؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
بزرگسالان مبتلا به تری گلیسریدمی	درمان دارویی با فیبرات	سایر داروها غیر از فیبرات	<ul style="list-style-type: none"> <li>All-Cause Mortality</li> <li>TG level</li> <li>Pancreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>مبتلایان به: <ul style="list-style-type: none"> <li>دیابت نوع ۱ و ۲</li> <li>بیماری قلبی عروقی</li> <li>بیماری مزمن کلیوی</li> <li>استروک ایسکمیک</li> <li>کبد چرب</li> </ul> </li> <li>سالمندان</li> <li>زنان (قصد بارداری، باردار و شیرده)</li> <li>افراد چاق</li> </ul>

۹- هدف درمان دارویی در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG، چقدر است؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C و TG	LDL<130mg/dl, TG<150mg/dl در صورت عدم وجود Risk و Factor Comorbidity	LDL>130mg/dl, TG>150mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All-cause mortality</li> <li>• Cardiovascular mortality</li> <li>• ACS, Stroke or TIA</li> <li>• Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) Level</li> <li>• TG Level</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• مبتلایان به: <ul style="list-style-type: none"> <li>- دیابت نوع ۱ و ۲</li> <li>- بیماری قلبی عروقی</li> <li>- بیماری مزمن کلیوی</li> <li>- استروک ایسکمیک</li> <li>- FH</li> <li>- کبد چرب</li> </ul> </li> <li>• سالمندان</li> <li>• زنان (قصد بارداری، باردار و شیرده)</li> </ul>

## سوالات PICO گایدلاین دیس لیپیدمی کودکان به تفکیک اجزا

۱- آستانه LDL-C و TG برای شروع درمان دارویی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چقدر است؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG	LDL $\geq$ 190mg/dl, TG $\geq$ 200mg/dl در صورت عدم وجود Risk Factor و Comorbidity	LDL >190mg/dl, TG >200mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Premature CVD</li> <li>Level of LDL</li> <li>Level of TG</li> <li>Pancreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>مبتلایان به:</li> <li>FH</li> <li>بیماری قلبی عروقی</li> <li>دیابت نوع ۱</li> <li>دیابت نوع ۲</li> <li>CKD</li> <li>کودکان چاق</li> </ul>

۲- انواع آزمایش ها جهت آغاز و پی گیری درمان دارویی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چه می باشند؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG	آغاز با: AST,ALT, CK,TSH, Bun,Cr پیگیری با: LDL,TG, AST,ALT, CK	بدون آزمایش	<ul style="list-style-type: none"> <li>Premature CVD</li> <li>Level of LDL</li> <li>Level of TG</li> <li>Pancreatitis</li> <li>عوارض دارویی</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>مبتلایان به:</li> <li>FH</li> <li>بیماری قلبی عروقی</li> <li>دیابت نوع ۱</li> <li>دیابت نوع ۲</li> <li>CKD</li> <li>کودکان چاق</li> </ul>

۳- فواصل زمانی اندازه گیری LDL-C و TG جهت پی گیری در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چگونه است؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG	فواصل ۶-۱ ماهه	فواصل غیر از فواصل مطروحه در Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>Premature CVD</li> <li>Level of LDL</li> <li>Level of TG</li> <li>Pancreatitis</li> <li>عوارض دارویی</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>مبتلایان به:</li> <li>FH</li> <li>بیماری قلبی عروقی</li> <li>دیابت نوع ۱</li> <li>دیابت نوع ۲</li> <li>CKD</li> <li>کودکان چاق</li> </ul>

۴- اولین مداخله درمانی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چیست؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG	اصلاح سبک زندگی	درمان دارویی	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Premature CVD</li> <li>• Level of LDL</li> <li>• Level of TG</li> <li>• Pancreatitis</li> </ul>	- گروه های سنی (زیر ۸ سال، مساوی و بالای ۸ سال)

۵- در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG درمان های مؤثر دارویی کدامند؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG	درمان دارویی با استاتین، ازتیمایب، کلسترآمین، PCSK9 و ...	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Premature CVD</li> <li>• Level of LDL</li> <li>• Level of TG</li> <li>• Pancreatitis</li> </ul>	- گروه های سنی (زیر ۸ سال، مساوی و بالای ۸ سال)

۶- هدف درمان دیس لیپیدمی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG چقدر است؟

Population	Intervention	Comparison	Outcome	Subgroups
کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG	LDL ≤ 130mg/dl, TG ≤ 200mg/dl در صورت عدم وجود Risk Factor و Comorbidity	LDL > 130mg/dl, TG > 200mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Premature CVD</li> <li>• Level of LDL</li> <li>• Level of TG</li> <li>• Pancreatitis</li> </ul>	- مبتلایان به: • FH • دیابت نوع ۱ • دیابت نوع ۲

## پیوست ۴

توصیه ها (Recommendations) و پیشنهادات (Suggestions) بزرگسالان

### آستانه LDL-C و TG برای شروع درمان دارویی

- ۱- توصیه می شود آستانه LDL-C برای شروع درمان دارویی در افراد بزرگسال مبتلا به افزایش LDL-C (که بیماری همراه یا عامل خطر ندارند)  $LDL-C \geq 190$  میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.
- ۲- توصیه می شود در بیماران قلبی-عروقی، ایسکمیک استروک، دیابت (بالای ۴۰ سال)، نارسایی مزمن کلیه ( $eGFR < 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>)، هیپرکلسترولمی فAMILI، بدون در نظر گرفتن میزان LDL-C، درمان دارویی آغاز گردد.
- ۳- توصیه می شود در افراد مبتلا به افزایش تری گلیسیرید (TG)، آستانه TG برای شروع درمان دارویی  $TG \geq 500$  میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.
- ۴- پیشنهاد می شود آستانه TG برای شروع درمان دارویی در زیر گروه ها (دیابت، بیماری های قلبی عروقی، ایسکمیک استروک، FH و کبد چرب غیر الکلی)  $TG \geq 200$  میلی گرم در نظر گرفته شود.

### حداقل آزمایش های لازم برای شروع و ادامه درمان

- ۱- توصیه می شود برای کلیه افراد بزرگسال (بالای ۲۰ سال) مبتلا به افزایش LDL-C و TG (که علل دیس لیپیدمی ثانویه در آنها رد شده باشد)، آزمایشات پروفایل لیپید (LDL-C, TG, TC, HDL-C)، AST,ALT به صورت ناشتا در شروع درمان و برای پی گیری انجام شود.
- ۲- پیشنهاد می شود در صورتی که آزمایشات پروفایل لیپید (LDL-C, TG, TC, HDL-C) فرد، طی ۶ هفته گذشته انجام شده باشد، به عنوان آزمایش اولیه (Baseline) در نظر گرفته شود و تکرار نگردد.
- ۳- پیشنهاد می شود برای افراد بزرگسال مبتلا به افزایش LDL-C و TG که برای اولین بار استاتین مصرف می کنند یا افراد مسن یا افرادی که سابقه درد یا ضعف عضلانی دارند برای شروع و پی گیری درمان و برای بیمارانی که حین درمان، درد یا ضعف عضلانی پیدا کرده اند برای پی گیری درمان، آزمایش CK انجام شود.

## فواصل زمانی آزمایشات

- ۱- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL\_C جهت ادامه درمان دارویی، پروفایل لیپید با فواصل زمانی ۶-۱۲ هفته تا رسیدن به هدف درمانی اندازه گیری شود و پس از آن در فواصل ۶-۱۲ ماه تکرار گردد.
- ۲- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL\_C جهت ادامه درمان دارویی، آنزیم های کبدی سه ماه پس از شروع درمان و سپس ۱۲ ماه یا در صورت تغییر نوع یا دوز استاتین و یا در صورت بروز علائم کبدی تکرار شود.

## ارزیابی خطر برای شروع و ادامه درمان دارویی

- ۱- **پیشنهاد** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش TG و LDL-C برای شروع و ادامه درمان دارویی، در صورت امکان، ارزیابی خطر بروز بیماری های قلبی عروقی (CVD Risk Assessment) انجام شود.
- ۲- **پیشنهاد** می شود در صورت انجام ارزیابی خطر بروز بیماری های قلبی، عروقی (CVD Risk Assessment) از مدل های ارزیابی خطر ایرانی استفاده شود.

## اولین مداخله درمانی

- ۱- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C یا TG یا هر دو (که بیماری همراه یا عامل خطر ندارند) اصلاح سبک زندگی اولین مداخله درمانی در نظر گرفته شود، که شامل موارد ذیل می باشد:
- ۲- **توصیه** می شود وزن خود را در محدوده سالم نگه داشته و تغذیه صحیح به شرح ذیل داشته باشند.
  - I. مصرف اسیدهای چرب ترانس را حذف و اسیدهای چرب اشباع را کمتر مصرف کرده و آن را با روغن های غیر اشباع ترجیحاً روغن کانولا و زیتون جایگزین نمایند.
  - II. مصرف گوشت قرمز را کاهش داده و آن را با گوشت سفید کم چرب، پروتئین های با منشأ دریایی از قبیل ماهی، لبنیات کم چرب و پروتئین های گیاهی (سویا و حبوبات) جایگزین نمایند.
  - III. مصرف غلات تصفیه شده (برنج، نان و آرد سفید) را کاهش داده و آن را با غلات کامل (۳ واحد یا بیشتر در روز) جایگزین نمایند.
  - IV. میوه و سبزی (۵ واحد یا بیشتر) در روز مصرف نمایند.

V. مغزها و دانه ها حداقل ۵ بار در هفته مصرف کنند.

VI. مصرف شیرینی جات و فرآورده های حاوی شکر و قند ساده را کاهش دهند.

۳- **توصیه** می شود بزرگسالان در طول هفته حداقل ۱۵۰ تا ۳۰۰ دقیقه فعالیت بدنی هوازی با شدت متوسط انجام دهند یا حداقل ۷۵-۱۵۰ دقیقه فعالیت بدنی هوازی با شدت شدید، یا ترکیبی معادل از فعالیت با شدت متوسط و شدید داشته باشند.

۴- **توصیه** می شود بزرگسالان در هفته، ۲ روز یا بیشتر فعالیت های تقویت عضلانی با شدت متوسط یا بیشتر که تمام گروه های عضلانی اصلی را درگیر می کند انجام دهند.

۵- **توصیه** می شود از مصرف هر نوع دخانیات (سیگار، قلیان و ...) و الکل به هر میزانی اجتناب نمایند و در صورت مصرف قبلی، آن را ترک نمایند.

۶- **پیشنهاد** می شود در صورتی که پس از حداقل ۶ ماه از آغاز اصلاح سبک زندگی، سطوح LDL-C و TG به هدف درمان نرسیدند، درمان دارویی آغاز گردد.

## خط اول درمان دارویی در بزرگسالان با LDL-C بالا

۱- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C، استاتین ها به عنوان خط اول درمان دارویی مورد استفاده قرار گیرند.

۲- **توصیه** می شود رعایت توصیه های اصلاح سبک زندگی در کنار دارودرمانی ادامه یابد.

۳- **پیشنهاد** می شود افزایش دوز استاتین قبل از معرفی درمان ترکیبی در نظر گرفته شود.

### زنان:

۴- استاتین ها در زنان با رویکرد و اهداف مشابه مردان **توصیه** می شود.

۵- استاتین ها در دوران بارداری یا شیردهی یا در زمان برنامه ریزی برای بارداری **توصیه نمی شوند**.

۵-۱- در دوران بارداری یا شیردهی یا در زمان برنامه ریزی برای بارداری در بیماران مبتلا به FH که دچار افزایش شدید LDL-C هستند، استفاده از bile acid sequestrants **پیشنهاد** می گردد.

### سالمدان:

۶- **پیشنهاد** می شود در بیماران بالای ۷۵ سال مبتلا به بیماری های قلبی عروقی یا با سطح LDL-C، ۷۰ تا ۱۸۹ میلی گرم در دسی لیتر، درمان با استاتین با دوز متوسط یا کم شروع شود.

۷- **پیشنهاد** می شود در بزرگسالان ۷۵ سال یا بالاتر با کاهش عملکرد فیزیکی یا شناختی یا داشتن چند بیماری یا کاهش امید به زندگی، درمان با استاتین متوقف گردد.

## بیماری های قلبی - عروقی:

۸- **توصیه** می شود در همه بیماران مبتلا به سندروم حاد کرونر (ACS) یا ایسکمیک استروک، بدون توجه به سطح LDL-C اولیه، استاتین درمانی با دوز بالا هر چه سریعتر شروع شود یا ادامه یابد.

۹- **پیشنهاد** می شود در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی، که در آنها درمان با استاتین با دوز بالا منع مصرف دارد یا عوارض جانبی مرتبط با استاتین را تجربه کرده اند، یا نارسایی قلبی به علت بیماری ایسکمیک قلبی دارند، درمان با استاتین با دوز متوسط شروع یا ادامه یابد.

## دیابت:

۱۰- استاتین برای بزرگسالان بالای ۴۰ سال مبتلا به دیابت نوع ۱ یا ۲ با دوز متوسط **توصیه** می شود.

۱۱- در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع ۲ که دارای چندین عامل خطر اصلی بیماری های قلبی عروقی هستند، استاتین درمانی با دوز بالا **توصیه** می شود.

۱۲- **پیشنهاد** می شود استاتین با دوز متوسط در افراد گروه سنی ۲۰ تا ۴۰ سال که دیابت طولانی مدت (۱۰ سال دیابت نوع ۲، ۲۰ سال دیابت نوع ۱) یا آلبومینوری (۳۰ میکروگرم آلبومین/میلی گرم کراتینین) یا میزان فیلتراسیون گلوبولینی (eGFR) کمتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه / ۱٫۷۳ متر مربع) یا رتینوپاتی یا نوروپاتی یا بیماری عروق محیطی دارند، شروع شود.

## هیپرکلسترولمی فامیلی شدید

۱۳- **توصیه** می شود در افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی فامیلی شدید استاتین با دوز بالا شروع شود.

## نارسایی کلیه:

۱۴- **توصیه** می شود اگر نارسایی پیشرفته کلیه وجود داشته باشد ( $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) و بیمار دیالیز نمی شود و/یا احتمال تداخل دارویی موجود باشد، استاتین با دوز پایین شروع شده و سپس برای رسیدن به هدف درمان افزایش یابد.

۱۵- در بیماران مبتلا به CKD که باید تحت دیالیز قرار گیرند، استاتین درمانی **توصیه نمی شود**.

---

<sup>۱</sup> تعریف هیپرکلسترولمی فامیلی شدید: اگر LDL-C بیش از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر (۱۰ میلی مول در لیتر) باشد، یا LDL-C بیش از ۳۱۰ میلی گرم در دسی لیتر (۸ میلی مول در لیتر) به همراه یک فاکتور خطر؛ یا LDL-C بیش از ۱۹۰ میلی گرم در دسی لیتر (۵ میلی مول در لیتر) به همراه دو فاکتور پرخطر باشد.



## درمان در موارد بالا بودن سطح LDL-C با وجود حداکثر درمان مجاز تک دارویی یا حداکثر دوز قابل تحمل

- ۱- در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C که با وجود حداکثر درمان مجاز یا حداکثر قابل تحمل درمان دارویی، سطح LDL-C همچنان بالاست، درمان ترکیبی استاتین با ازتیمایب **توصیه** می شود.
- ۲- **توصیه** می شود رعایت توصیه های اصلاح سبک زندگی در کنار دارودرمانی ادامه یابد.
- ۳- در بیماران مبتلا به دیابت، FH، بیماران مبتلا به ACS (پس از ۴ تا ۶ هفته درمان)، بیماران مبتلا به بیماری شراین محیطی و ایسکمیک استروک، که با حداکثر دوز قابل تحمل استاتین و ازتیمایب به هدف درمانی دست نیافته اند، درمان ترکیبی با یک مهارکننده PCSK9 **توصیه** می شود.
- ۴- **پیشنهاد** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C که استاتین مصرف می کنند، در صورت عدم دستیابی به هدف، ترکیب استاتین با bile acid sequestrants در نظر گرفته شود.
- ۵- **پیشنهاد** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C چنانچه استاتین در هیچ دوزی تحمل نشود، ازتیمایب به تنهایی تجویز گردد و در صورت عدم پاسخ و یا عدم رسیدن به هدف، یک مهارکننده PCSK9 نیز به ازتیمایب اضافه شود.

## درمان دارویی در هیپر تری گلیسریدمی

- ۱- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به هیپر تری گلیسریدمی که LDL-C بالا دارند، با سطح تری گلیسرید ۲۰۰-۴۹۹ mg درمان با استاتین شروع شود.
- ۲- **توصیه** می شود اگر سطح تری گلیسرید مساوی یا بیشتر از ۵۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر همراه با LDL-C نرمال باشد، دارو درمانی با فیبرات ها آغاز گردد.
- ۳- **توصیه** می شود رعایت توصیه های اصلاح سبک زندگی در کنار دارودرمانی ادامه یابد.
- ۴- **پیشنهاد** می شود اگر سطح تری گلیسرید با مصرف استاتین همچنان بیشتر از ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر بماند، در افراد پرخطر (بیماری های قلبی عروقی، ایسکمیک استروک، دیابت، کبد چرب غیر الکلی، پانکراتیت)، داروهای کاهنده سطح تری گلیسرید مانند فیبرات استفاده شود.
- ۵- **پیشنهاد** می شود در بیمارانی که هیپر تری گلیسریدمی دارند و تحت درمان دارویی هستند، مکمل امگا ۳ اسید اضافه شود.

## هدف درمان دارویی

- ۱- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش LDL-C که بیماری همراه و فاکتور خطر ندارند، هدف درمان دارویی کمتر از ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.
- ۲- **توصیه** می شود هدف درمان دارویی در بیماران مبتلا به هایپرکلسترولمی فAMILIAL (FH) بدون فاکتور خطر، بیماران دیابتی نوع دو بدون آسیب ارگان های هدف و دیابت نوع ۱ با طول درمان مساوی یا کمتر از ده سال، آنژین قلبی پایدار، و در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه ( $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) رساندن سطح LDL-C به میزان کمتر از ۷۰ میلی گرم بر دسی لیتر و بیش از ۵۰ درصد کاهش از سطح اولیه LDL-C باشد.
- ۳- **توصیه** می شود در بیماران مبتلا به هایپرکلسترولمی فAMILIAL (FH) همراه با بیماری یا فاکتور خطر، بیماران دیابتی نوع ۲ همراه با آسیب ارگان های هدف یا شروع زودرس دیابت نوع ۱ طولانی مدت (بیش از ۲۰ سال)، مبتلایان به سندروم حاد کرونر، بیماری عروق محیطی، ایسکمیک استروک، هدف درمان دارویی رساندن سطح LDL-C به میزان کمتر از ۵۵ میلی گرم بر دسی لیتر و بیش از ۵۰ درصد کاهش از سطح اولیه LDL-C در نظر گرفته شود.
- ۴- **توصیه** می شود در بزرگسالان مبتلا به افزایش TG که بیماری همراه و فاکتور خطر ندارند، هدف درمان دارویی کمتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.
- ۵- **پیشنهاد** می شود در بیماران مبتلا به TG بالا همراه با دیابت، هدف درمان دارویی کمتر از ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.

## ۲-۱) توصیه‌ها (Recommendations) و پیشنهادات (Suggestions) کودکان

### آستانه LDL-C و TG برای شروع درمان دارویی

۱- **توصیه** می‌شود آستانه شروع درمان دارویی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C، بدون هیچ فاکتور خطر یا بیماری همراه،  $LDL-C \geq 190 \text{ mg/dl}$  در نظر گرفته شود.

۲- **توصیه** می‌شود در کودکان و نوجوانان در معرض خطر متوسط (شامل مبتلایان به هیپرکلسترولمی فAMILIAL هتروزیگوت، کبد چرب، فشارخون بالا، سرطان، بیماری‌های مزمن کلیه، تخمدان پلی کیستیک (PCO)، وجود بیماری کرونری زودرس در خانواده، تنگی آئورت، کاوازاکی بدون آنوریسم، کودکان مبتلا به اضافه وزن و چاقی)، آستانه شروع درمان دارویی  $LDL-C \geq 160 \text{ mg/dl}$  در نظر گرفته شود.

۳- **توصیه** می‌شود در کودکان و نوجوانان پرخطر (شامل مبتلایان به هیپرکلسترولمی فAMILIAL هموزیگوت، دیابت نوع ۱ و ۲، کاوازاکی همراه با آنوریسم‌های پایدار، پیوند اعضا همراه با Vasculopathy، سرطان همراه با دریافت سلول‌های بنیادی)، آستانه شروع درمان دارویی  $LDL-C \geq 130$  در نظر گرفته شود.

۴- **پیشنهاد** می‌شود آستانه شروع درمان دارویی در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش TG، در صورت عدم وجود عامل خطر یا بیماری همراه،  $TG > 400 \text{ mg/dl}$  در نظر گرفته شود.

### آزمایش‌های لازم برای شروع و ادامه درمان

۱- **توصیه** می‌شود در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و یا TG (که علل دیس لیپیدمی ثانویه در آنها رد شده باشد)، جهت آغاز درمان، آزمایشات پروفایل لیپید (TC, TG, LDL-C, HDL-C) به صورت ناشتا و آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، کراتین کیناز (CK) انجام گیرد.

۲- **پیشنهاد** می‌شود در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و یا TG (که علل دیس لیپیدمی ثانویه در آنها رد شده باشد)، جهت پیگیری درمان آزمایشات پروفایل لیپید به صورت ناشتا و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و کراتین کیناز (CK) انجام شود.

## فواصل زمانی اندازه گیری آزمایشات

- ۱- **توصیه** می شود آزمایشات پروفایل لیپید (TC, TG, LDL-C, HDL-C)، کراتین کیناز (CK)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، ۴ هفته بعد از شروع درمان انجام شود و در صورتی که نتایج نرمال نبود، آزمایشات در ۸ هفته بعد از درمان تکرار گردد.
- ۲- **پیشنهاد** می شود پس از شروع درمان، در هر زمان که بیمار عوارض داشت، آزمایشات تکرار گردند.
- ۳- تکرار پروفایل لیپید هر ۶ ماه یکبار **پیشنهاد** می شود و تکرار آزمایشات آنزیم های کبدی و کراتین کیناز (CK) در افراد بدون علامت ضروری نمی باشد.

## اولین مداخله درمانی

- ۱- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و یا TG، اصلاح سبک زندگی اولین مداخله درمانی در نظر گرفته شود که شامل:
  - الف- **توصیه** می شود، کودک و نوجوان بیمار و خانواده وی جهت اصلاح عادات غذایی خانواده و تنظیم رژیم غذایی بالینی بیمار (دیس لیپیدی و وجود هر یک از بیماری های زمینه ای) به مشاورین تغذیه و رژیم درمانی ارجاع داده شوند.
  - ب- **توصیه** می شود وزن در محدوده نرمال (صداک BMI برای سن و جنس کمتر از ۸۵) حفظ شود.
  - ج- **توصیه** می شود مصرف فیبر از طریق میوه ها، سبزیجات و غلات کامل (و نه مکمل های فیبری) افزایش یابد.
  - د- **توصیه** می شود مصرف روغن ها و چربی ها معادل ۲۵-۳۰٪ از کل انرژی روزانه باشد، مصرف اسیدهای چرب ترانس تا حد امکان کاهش و چربی های اشباع (حداکثر ۱۰-۷ درصد از کل انرژی روزانه) کاهش یابد و با روغن های مایع گیاهی حاوی اسیدهای چرب غیراشباع (ترجیحا کانولا، زیتون، کنجد) جایگزین گردد.
  - ه- مصرف مرتب صبحانه و استفاده از میان وعده های سالم و دارای ارزش غذایی بالا مانند میوه ها، سبزیجات و مغزهای روغنی خام **توصیه** می شود.
  - و- در کودکان مبتلا به TG بالا، کاهش وزن، محدود کردن قندهای ساده و جایگزین کردن با کربوهیدرات های پیچیده و مصرف مرتب ماهی **توصیه** می شود.
  - ز- **توصیه** می شود حداقل ۶۰ دقیقه در روز فعالیت فیزیکی متوسط تا شدید (عمدتا هوازی) داشته باشند.
  - ک- **توصیه** می شود فعالیت هایی که عضلات و استخوان ها را تقویت می کنند حداقل ۳ روز در هفته انجام گیرد و زمان فعالیت های کم تحرک (مانند تلویزیون، اینترنت و بازی های ویدیویی و...) به کمتر از ۲ ساعت در روز محدود گردد.

- ۱- **توصیه** می شود مصرف هر نوع دخانیات (مانند سیگار، قلیان و ...) و قرار گرفتن در معرض دود سیگار و قلیان به شدت منع گردد.
- ۲- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C و TG که عامل خطر یا بیماری همراه ندارند، در صورتی که پس از حداقل ۶ ماه از آغاز اصلاح سبک زندگی، سطوح LDL-C و TG به هدف درمان نرسیدند، درمان دارویی آغاز گردد.
- ۳- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان در معرض خطر متوسط در صورتی که پس از حداقل ۳ ماه از آغاز اصلاح سبک زندگی، سطوح LDL-C و TG به هدف درمان نرسیدند، درمان دارویی آغاز گردد.
- ۴- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان پرخطر، دارودرمانی همزمان با اصلاح سبک زندگی آغاز گردد.

## درمان های مؤثر دارویی

- ۱- **توصیه** می شود در کودکان بالای ده سال که LDL-C آنها مساوی یا بیشتر از ۱۹۰ میلی گرم بر دسی لیتر است، درمان با استاتین شروع شود.
- ۲- **توصیه** می شود رعایت توصیه های اصلاح سبک زندگی در کنار دارودرمانی ادامه یابد.
- ۳- **توصیه** می شود در کودکان با تشخیص هموزیگوت FH، درمان از زمان تشخیص آغاز گردد.
- ۴- **توصیه** می شود در کودکان با تشخیص هتروزیگوت FH بدون بیماری همراه یا عوامل خطر دیگر، درمان با استاتین از سن ۱۰ سالگی شروع شود.
- ۵- **توصیه** می شود در کودکان پرخطر درمان با استاتین از سن ۸ سالگی با دوز کم آغاز گردد.
- ۶- **پیشنهاد** می شود در صورت نیاز به مهار کننده PCSK9 (evolocumab)، تجویز آن از ۱۰ سالگی شروع شود.
- ۷- **پیشنهاد** می شود در کودکان بالای ۱۰ سال مبتلا به TG بالا، درمان با فیبرات همراه با Omega-3 fatty acid آغاز گردد.

## هدف درمان

- ۱- کودکان و نوجوانان در معرض خطر متوسط شامل مبتلایان به هیپرکلسترولمی فAMILIAL هتروزیگوت، کبد چرب، فشارخون بالا، سرطان، بیماری های مزمن کلیه، تخمدان پلی کیستیک (PCO)، وجود بیماری کرونری زودرس در خانواده، تنگی آئورت، کاوازاکی بدون آنوریسم، کودکان مبتلا به اضافه وزن و چاقی هستند.
- ۲- کودکان و نوجوانان پرخطر شامل مبتلایان به هیپرکلسترولمی فAMILIAL هموزیگوت، دیابت نوع ۱ و ۲، کاوازاکی همراه با آنوریسم های پایدار، پیوند اعضا همراه با Vasculopathy، سرطان همراه با دریافت سلول های بنیادی هستند.

۱- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش LDL-C که بیماری همراه و فاکتور خطر بیماری های قلبی عروقی ندارند و همچنین در کودکان و نوجوانان در معرض خطر متوسط، هدف درمان دارویی، LDL-C کمتر از ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.

۳- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان پرخطر، هدف درمان دارویی، LDL-C کمتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.

۴- **توصیه** می شود در کودکان و نوجوانان مبتلا به افزایش TG که بیماری همراه و فاکتور خطر ندارند، هدف درمان دارویی، TG کمتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شود.