



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΥΨΗΛΗ  
ΔΟΣΗ ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ  
ΔΟΣΗ ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ  
ΦΑΙΝΟΦΙΜΠΡΑΤΗ Ή ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ ΔΟΣΗ  
ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΙΚΤΗ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ**

**Αγγουρίδης Άρης-Δημήτριος**  
Ειδικός Παθολόγος

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΥΨΗΛΗ  
ΔΟΣΗ ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ  
ΔΟΣΗ ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ  
ΦΑΙΝΟΦΙΜΠΡΑΤΗ Ή ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ ΔΟΣΗ  
ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΙΚΤΗ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ**

**Αγγουρίδης Άρης-Δημήτριος**  
Ειδικός Παθολόγος

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».





**Ημερομηνία αίτησης του κ. Αγγουρίδη Αρη -Δημήτριου:** 17-10-2007

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** 620<sup>α</sup>/20-11-2007

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Μηλιώνης Χαράλαμπος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τσελέπης Αλέξανδρος Καθηγητής Βιοχημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 17-12-2007

*«Αποτελεσματικότητα της θεραπείας με υψηλή δόση ροσουβαστανίνης σε σύγκριση με χαμηλή δόση ροσουβαστανίνης σε συνδυασμό με φαινοφιμπράτη ή με χαμηλή δόση ροσουβαστανίνης σε συνδυασμό με Ω-3 λιπαρά σε ασθενείς με μεικτή υπερλιπιδαιμία»*

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ** 794<sup>α</sup>/31-1-2017

<b>Γουδέβενος Ιωάννης</b>	Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Ελισάφ Μωυσής</b>	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Μηλιώνης Χαράλαμπος</b>	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Τσελέπης Αλέξανδρος</b>	Καθηγητής Βιοχημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Χρήστου Λεωνίδα</b>	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Μπαϊρακτάρη Ελένη</b>	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Τσιμιχόδημος Βασίλειος</b>	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 28-2-2017

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Μηνάς Πασχόπουλος**

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



**Η Γραμματέας του Τμήματος**

**ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**



Στους γονείς μου Έφη και Πάνο



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Βιοχημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων σε συνεργασία με το Ιατρείο Μελέτης των Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Η πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης δεν θα ήταν δυνατή χωρίς τη διαρκή καθοδήγηση του Δασκάλου μου και επιβλέποντα της διδακτορικής διατριβής κ. Μουσή Ελισάφ, Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τις χρήσιμες υποδείξεις του, τις πρωτότυπες ιδέες του, καθώς και την εμπιστοσύνη και ηθική υποστήριξή του. Η μακρόχρονη συνεργασία μας αποτελεί εξαιρετική τιμή για μένα και τον ευχαριστώ θερμά.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ τον κ. Αλέξανδρο Τσελέπη, Καθηγητή Βιοχημείας του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την ευκαιρία που μου έδωσε να δουλέψω στο Εργαστήριό του, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, καθώς και για τις χρήσιμες υποδείξεις και ιδέες του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ το μέλος της τριμελούς επιτροπής κ. Χαράλαμπο Μηλιώνη, Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσε για την παρούσα διδακτορική διατριβή. Η συνεργασία μας ήταν για μένα μία πολύτιμη εμπειρία.

Η συμβολή του κ. Βασίλη Τσιμιχόδημου, Διαβητολόγου, Επίκουρου Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν καθοριστική διότι, εκτός από τη στρατολόγηση των ασθενών, συνέβαλε σημαντικά στη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων, καθώς και στην κριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων της. Ταυτόχρονα, υπήρξε για μένα ένας σημαντικός δάσκαλος στη συγγραφή επιστημονικών εργασιών.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ελένη Μπαϊρακτάρη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για το ενδιαφέρον

και τη βοήθειά της, καθώς και για την πλήρη υποστήριξη του Εργαστηρίου της κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τους Ιατρούς της Β' Παθολογικής Κλινικής κ. Γεώργιο Λιάμη, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Ευάγγελο Λυμπερόπουλο, Επίκουρο Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Ευάγγελο Ρίζο, Παθολόγο-Διαβητολόγο, Επιμελητή Α' ΕΣΥ και κ. Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τη συμβολή τους στη στρατολόγηση των ασθενών, τη διαρκή καθοδήγησή τους και την ηθική τους υποστήριξη.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τα μέλη της επταμελούς επιτροπής κ. Λεωνίδα Χρήστου, Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων καθώς και τον κ. Ιωάννη Γουδέβενο, Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για το ενδιαφέρον και τη βοήθειά τους.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους φίλους και συνεργάτες μου κ. Θεοδόσιο Φιλιππάτο, Παθολόγο, κ. Μιχάλη Κωσταπάνο, Παθολόγο, κ. Πηνελόπη Καζάκου, Παθολόγο, για τις πολύτιμες γνώσεις τους που μοιράστηκαν μαζί μου, την πολύτιμη βοήθειά τους στη συλλογή και αποθήκευση των βιολογικών δειγμάτων, καθώς και στην καθοριστική συμβολή τους στη συγγραφή των επιστημονικών εργασιών. Παράλληλα, ευχαριστώ τους κ. Κωνσταντίνο Λαγό, Αιματολόγο, κ. Λεωνίδα Χριστογιάννη, Παθολόγο, κ. Ματίλντα Φλωρεντίν, Παθολόγο, και Χρήστο Ρίζο, Παθολόγο, για τη συμβολή τους στη συλλογή και αποθήκευση των βιολογικών δειγμάτων.

Ιδιαίτερα επίσης ευχαριστώ την κ. Ρέα Ντόντη, Νοσηλεύτρια του Ιατρείου Μελέτης των Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την ακούραστη, ουσιαστική και αποτελεσματική βοήθειά της.

Η εκπαίδευσή μου στις τεχνικές της βασικής έρευνας που χρησιμοποιήθηκαν στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής έγινε στο Εργαστήριο Βιοχημείας του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Ευχαριστώ θερμά όλα τα μέλη του εργαστηρίου για τη συνεργασία τους. Ιδιαίτερα ευχαριστώ την κ. Ανδρομάχη Δημητρίου, την κ. Μαρία Πετράκη, και τον κ. Βασίλη Χαντζηχρήστο, διδάκτορες του τμήματος Χημείας για τη συνεχή βοήθεια και καθοδήγησή τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τη θεία μου Μαίρη Αγγουρίδου για την υποστήριξη, ηθική και οικονομική, και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου Παναγιώτη και Ευθυμία για τη συνεχή και αδιάκοπη υποστήριξη και συμπαράστασή τους.

Ιωάννινα, Φεβρουάριος 2017

Άρης Δημήτριος  
Αγγουρίδης





# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

##### 1.1 ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ (ΜΙΚΤΗ) ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

###### 1.1.1 Γενικά

###### 1.1.2 Κλινικά χαρακτηριστικά της μικτής υπερλιπιδαιμίας

###### 1.1.3 Διάγνωση της μικτής υπερλιπιδαιμίας

###### 1.1.4 Θεραπευτικές παρεμβάσεις στη μικτή υπερλιπιδαιμία

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

#### ΦΑΡΜΑΚΑ

##### 2.1 ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗ

###### 2.1.1 Γενικά

###### 2.1.2 Φαρμακολογία

###### 2.1.3 Η ροσουβαστατίνη σε μεγάλες κλινικές μελέτες

###### 2.1.3.1 Μελέτες εκτίμησης της υπολιπιδαιμικής δράσης της ροσουβαστατίνης

###### 2.1.3.1.1 Σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία

###### 2.1.3.1.2 Σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία

###### 2.1.3.1.3 Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο

###### 2.1.3.1.4 Σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία

###### 2.1.3.2 Η ροσουβαστατίνη στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου - Η μελέτη JUPITER

###### 2.1.3.3 Η μελέτη JUPITER σε σχέση με τις μεταβολές των επιπέδων των λιπιδαιμικών παραμέτρων και της hs-CRP

###### 2.1.4 Πλειοτροπικές δράσεις της ροσουβαστατίνης

###### 2.1.4.1 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη λειτουργία του ενδοθηλίου

###### 2.1.4.2 Αντιοξειδωτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης

###### 2.1.4.3 Αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές δράσεις της ροσουβαστατίνης

---

---

2.1.4.4	Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη σταθερότητα των αθηρωματικών πλακών
2.1.4.5	Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος
2.1.4.6	Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο μηχανισμό της αιμόστασης
2.1.4.7	Καρδιοπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης
2.1.5	Ανεπιθύμητες ενέργειες της ροσουβαστατίνης
2.1.5.1	Ανεπιθύμητες ενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα
2.1.5.2	Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ
2.1.5.3	Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς
2.1.5.4	Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα
2.1.5.5	Ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα
2.1.5.6	Περιφερική νευροπάθεια
2.1.5.7	Στυτική δυσλειτουργία
2.1.5.8	Γυναικομαστία
2.1.5.9	Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη
2.1.5.10	Αυτοάνοσες νοσολογικές οντότητες
2.1.5.11	Ρευματολογικές διαταραχές
2.1.5.12	Επίπτωση νεοπλασιών σε ασθενείς που παίρνουν ροσουβαστατίνη
2.1.6	Αλληλεπιδράσεις της ροσουβαστατίνης με άλλα φάρμακα
2.1.6.1	Ανταγωνιστές της βιταμίνης K
2.1.6.2	Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα
2.1.6.3	Υπολιπιδαιμικά φάρμακα
2.1.6.4	Αντιμικροβιακά φάρμακα
2.1.6.5	Αντιϊικά φάρμακα
2.1.6.6	Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα
2.1.6.7	Αντιαρρυθμικά φάρμακα
2.2	<b>ΦΑΙΝΟΦΙΜΠΡΑΤΗ</b>
2.2.1	Γενικά
2.2.2	Φαρμακολογία
2.2.3	Μηχανισμός δράσης
2.2.4	Επίδραση στα λιπίδια

---

---

2.2.5	Επιδράσεις σε άλλους παράγοντες
2.2.6	Μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες
2.2.7	Συνδυασμοί με υπολιπιδαιμικά φάρμακα
2.2.7.1	Συνδυασμός με στατίνες
2.2.7.2	Συνδυασμός φαινοφιμπράτης με εξετιμίμπη
2.2.7.3	Συνδυασμός φαινοφιμπράτης με ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων
2.2.7.4	Συνδυασμός με ω-3 λιπαρά οξέα
2.2.8	Ανεπιθύμητες επιδράσεις της φαινοφιμπράτης
2.2.8.1	Μυοπάθεια
2.2.8.2	Ηπατοτοξικότητα
2.2.8.3	Γαστρεντερικές διαταραχές
2.2.8.4	Δερματικές ανεπιθύμητες επιδράσεις
2.2.8.5	Περιφερική νευροπάθεια
2.2.8.6	Στυτική δυσλειτουργία
2.2.8.7	Γυναικομαστία
2.2.8.8	Νεφροτοξικότητα
2.2.8.9	Αιμοποιητικό σύστημα
2.2.8.10	Αυτοάνοσες διαταραχές
2.2.8.11	Κεντρικό νευρικό σύστημα
2.2.8.12	Θρομβοεμβολική νόσος
2.3	Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ
2.3.1	Γενικά
2.3.2.	Μηχανισμοί δράσης
2.3.2.1	Επίδραση στα TG
2.3.2.2	Αντιαρρυθμική δράση
2.3.2.3	Σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας
2.3.2.4	Μείωση της αρτηριακής πίεσης
2.3.2.5	Αντιφλεγμονώδη δράση
2.3.3	Κλινικές μελέτες
2.3.4	Μετα-αναλύσεις
2.3.5	Μελλοντικές προοπτικές

---

---

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

### **ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΥ**

### **ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ**

- 3.1** **ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ**
- 3.2** **ΜΙΚΡΑ ΠΥΚΝΑ LDL (sdLDL) ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ**
  - 3.2.1** **Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων**
  - 3.2.2** **Αθηρογόνος δυνατότητα των sdLDL σωματιδίων**
  - 3.2.3** **Συσχέτιση με την εμφάνιση της ΚΑΝ**
- 3.3** **ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ HDL**
- 3.4** **Η ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΗ ΜΕ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΗ A<sub>2</sub> (LIPOPROTEIN ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub>, LpPLA<sub>2</sub>)**
  - 3.4.1** **Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)**
  - 3.4.2** **Εκκρινόμενη μορφή της PAF-AH (LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος)**
  - 3.4.3** **Συσχέτιση της LpPLA<sub>2</sub> με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου**
    - 3.4.3.1** **Παλαιότερα δεδομένα**
    - 3.4.3.2** **Εκλεκτικοί αναστολείς της Lp-PLA<sub>2</sub>**
    - 3.4.3.3** **Darapladib και κλινικές μελέτες**
    - 3.4.3.4** **Νεότερα δεδομένα**
- 3.5** **ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗ 1 (PON1)**
- 3.6** **ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ C-II ΚΑΙ C-III**

### **ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4**

### **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

- 4.1** **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**
  - 4.2** **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**
  - 4.3** **ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**
  - 4.4** **ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ**
  - 4.5** **ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΥΨΗΛΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΠΛΗΡΕΣ ΠΛΑΣΜΑ**
  - 4.6** **ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ LDL ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ LIPOPRINT LDL SYSTEM**
-

- 
- 4.7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ HDL ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ LIPOPRINT HDL SYSTEM
  - 4.8 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ LpPLA<sub>2</sub>
  - 4.9 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΩΝ ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΡΥΛΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗΣ (PON1)
  - 4.10 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΡΟC-II
  - 4.11 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΡΟC-III
  - 4.12 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5**

### **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

- 5.1 ΓΕΝΙΚΑ
- 5.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ 3 ΜΗΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
  - 5.2.1 Κριτήρια Μεταβολικού Συνδρόμου
  - 5.2.2 Αρτηριακή πίεση
  - 5.2.3 Ανθρωπομετρικές παράμετροι
  - 5.2.4 Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων
  - 5.2.5 Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων
  - 5.2.6 Παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας
  - 5.2.7 Παράμετροι της ηπατικής λειτουργίας
  - 5.2.8 Μεταβολές των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III
  - 5.2.9 Φαινότυπος και κατανομή της LDL στους 3 μήνες θεραπείας
  - 5.2.10 Φαινότυπος των HDL στους 3 μήνες θεραπείας
  - 5.2.11 Συσχετίσεις των LDL υποκλασμάτων
  - 5.2.12 Ενεργότητα της LpPLA<sub>2</sub>
  - 5.2.13 Μεταβολές της παραοξονάσης
  - 5.2.14 Επίδραση στη hsCRP
  - 5.2.15 Ασφάλεια

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6**

### **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

- 6.1 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΜετΣ
  - 6.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΙΣ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ
  - 6.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ
-

- 
- 6.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ
- 6.5 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΙΣ ΜΗ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΟΡΟΥ
- 6.6 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ ΤΩΝ LDL ΚΑΙ ΤΩΝ HDL ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ
- 6.7 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΗΣ LpPLA<sub>2</sub> ΚΑΙ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ PON1
- 6.8 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ hcCRP

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**SUMMARY**

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

---

## **ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ**

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη τους στη μελέτη

**Πίνακας 2.** Κριτήρια για τη διάγνωση του MetS κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπεία

**Πίνακας 3.** Ανθρωπομετρικές παράμετροι κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπεία

**Πίνακας 4.** Λιπιδαιμικές παράμετροι κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπεία

**Πίνακας 5.** Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπεία

**Πίνακας 6.** Παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπεία

**Πίνακας 7.** Ενεργότητες ηπατικών ενζύμων κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπεία

**Πίνακας 8.** Ποιοτικές παράμετροι του μεταβολισμού των LDL και HDL κατά τη διάρκεια της μελέτης-Μεταβολές των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III

**Πίνακας 9.** Ενεργότητες LpPLA2 και HDL-LpPLA2 κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπεία

**Πίνακας 10.** Μεταβολές της παραοξονάσης κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπεία

**Πίνακας 11.** Μεταβολές της hsCRP κατά τη διάρκεια της μελέτης





# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### 1.1 ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ (ΜΙΚΤΗ) ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

#### 1.1.1 Γενικά

Πρόκειται για μια αρκετά συχνή διαταραχή (0.5-1% στο γενικό πληθυσμό) του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα[1]. Η διαταραχή αυτή εκδηλώνεται με ένα από τους ακόλουθους φαινότυπους: μεμονωμένη αύξηση της ολικής χοληστερόλης και της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C), (τύπος ΙΑ), μεμονωμένη αύξηση των τριγλυκεριδίων (TG), (τύπος ΙV) ή συνύπαρξη υπερχοληστερολαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας (τύπος ΙΙΒ)[2]. Πρέπει να αναφερθεί ότι στον ίδιο ασθενή συχνά παρατηρείται μεταβολή της φαινοτυπικής έκφρασης της νόσου στο χρόνο, ακόμη και χωρίς φαρμακευτική παρέμβαση. Οι μισοί πρώτου βαθμού συγγενείς των ασθενών εμφανίζουν επίσης υπερλιπιδαιμία. Συγκεκριμένα, το 1/3 αυτών των συγγενών εμφανίζει υπερλιπιδαιμία τύπου ΙΑ, το 1/3 υπερλιπιδαιμία τύπου ΙV και το υπόλοιπο 1/3 υπερλιπιδαιμία τύπου ΙΙΒ[3]. Σε ασθενείς με οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου είναι ιδιαίτερα βεβαρυσμένο.

Οι ασθενείς με οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία και φαινότυπο τύπου ΙΙΒ ή ΙV εμφανίζουν συχνά σακχαρώδη διαβήτη, αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, σπλαχνική παχυσαρκία, υπέρταση και υπερουριχαιμία [δηλαδή μεταβολικό σύνδρομο (ΜετΣ)][2]. Το λιπιδαιμικό προφίλ αυτών των ασθενών είναι εξαιρετικά αθηρογόνο και περιλαμβάνει αύξηση των επιπέδων της Apo B, αύξηση των TG, αύξηση της χοληστερόλης των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL-C) και της χοληστερόλης των ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (IDL-C), μείωση της χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C), αύξηση της χοληστερόλης των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων και επικράτηση των μικρών πυκνών αθηρωγόνων LDL σωματιδίων[4].

Κινητικές μελέτες του μεταβολισμού των λιπιδίων σε ασθενείς με οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία έδειξαν αυξημένη ηπατική παραγωγή των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν αποπρωτεΐνη ApoB100[4]. Η αύξηση της παραγωγής ελεύθερων λιπαρών οξέων από το

λιπώδη ιστό εξαιτίας μετάλλαξης του γονιδίου που κωδικοποιεί την ευαίσθητη σε ορμόνες λιπάση του λιπώδους ιστού, η συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα εξαιτίας μεταλλάξεων που αυξάνουν τη λιπογένεση και μειώνουν τη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων και η μείωση του καταβολισμού των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Παρόμοια υπερπαραγωγή λιποπρωτεϊνών που περιέχουν ApoB παρατηρείται επίσης και στην υπεραποβηταλιποπρωτεϊναιμία (που θεωρείται μια υποκατηγορία των ασθενών με οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία) και σε αρκετούς ασθενείς με οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία ή πολυγονική υπερχοληστερολαιμία. Η εμφάνιση μεμονωμένης υπερτριγλυκεριδαιμίας (φαινότυπος τύπου IV) σε ασθενή με αυξημένη ηπατική παραγωγή VLDL εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα του μεταβολισμού των VLDL σε LDL, η οποία καθορίζεται από την ενεργότητα της λιποπρωτεϊνικής (και πιθανά και της ηπατικής) λιπάσης. Η εμφάνιση μεμονωμένης υπερχοληστερολαιμίας (φαινότυπος τύπου IIA) καθορίζεται από το ρυθμό καταβολισμού των LDL, εφόσον ο καταβολισμός των VLDL είναι επαρκής, ενώ διαταραχές του καταβολισμού τόσο των VLDL όσο και των LDL έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μικτής δυσλιπιδαιμίας (φαινότυπος τύπου IIB). Συνοπτικά, η αμιγής υπερπαραγωγή λιποπρωτεϊνών που περιέχουν Apo B100 δεν φαίνεται να είναι ικανή από μόνη της να προκαλέσει σημαντικό βαθμού υπερλιπιδαιμία. Όπως αναφέρθηκε, για την εμφάνιση της απαιτείται η συνύπαρξη επιπρόσθετων διαταραχών του καταβολισμού των λιποπρωτεϊνών. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να είναι γενετικές [μεταλλάξεις που αφορούν το γονίδιο που κωδικοποιεί τη λιποπρωτεϊνική ή ηπατική λιπάση, μεταλλάξεις στο γενετικό επίτοπο του συμπλέγματος Apo AI/CIII/AIV, διαταραχές της microsomal transfer protein (MTP), πολυμορφισμοί της AV κ.τ.λ.] ή επίκτητες (αντίσταση στην ινσουλίνη, δίαιτα πλούσια σε λίπος, παχυσαρκία, κατάχρηση οινόπνευματος). Οι διαταραχές αυτές καθορίζουν το φαινότυπο του κάθε ατόμου με οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία. Πρόσφατα δεδομένα υποσημαίνουν τη σημασία των αυξημένων επιπέδων της PCSK9 στην παθογένεια της οικογενούς μικτής δυσλιπιδαιμίας[5].

### **1.1.2 Κλινικά χαρακτηριστικά μικτής υπερλιπιδαιμίας**

Η μικτή δυσλιπιδαιμία είναι μια συχνή μεταβολική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και TG[6]. Συγκεκριμένα, τα άτομα με μικτή

δυσλιπιδαιμία έχουν αυξημένα επίπεδα LDL-C, αυξημένα επίπεδα TG, καθώς και μειωμένα επίπεδα HDL-C. Είναι γνωστό ότι τα άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (KAN)[6].

Η υπερλιπιδαιμία δεν ανιχνεύεται στην παιδική ηλικία, αλλά εμφανίζεται στο τέλος της εφηβείας. Παρατηρείται συνήθως ήπια ή μέτρια αύξηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων, ενώ ο φαινότυπος μπορεί να μεταβάλλεται από εξέταση σε εξέταση ή μετά την έναρξη διαιτητικής ή φαρμακευτικής θεραπείας. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία δεν παρατηρούνται τενόντια ξανθώματα.

Οι ασθενείς έχουν ένα ιδιαίτερα βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, ενώ το 20% των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου πάσχει από οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία. Τα επίπεδα της ApoB του ορού είναι αυξημένα.

### **1.1.3 Διάγνωση της μικτής υπερλιπιδαιμίας**

Η διάγνωση της νόσου δεν είναι εύκολη, εξαιτίας του φαινοτυπικού πολυμορφισμού[3]. Εντούτοις, η διάγνωση της οικογενούς μικτής υπερλιπιδαιμίας είναι πιθανή σε ενήλικα άτομα με θετικό οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου και αυξημένα επίπεδα λιπιδαιμικών παραμέτρων (T CHOL ή TG), ιδιαίτερα όταν παρατηρείται μεταβολή των λιπιδαιμικών παραμέτρων στον ασθενή ή στα μέλη της οικογένειας του κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και υπερλιπιδαιμία στο 50% των πρώτου βαθμού ενήλικων συγγενών ή τουλάχιστον σε δύο άτομα της οικογένειας του. Τα αυξημένα επίπεδα της Apo B (>120mg/dl) μπορεί επίσης να βοηθήσουν στη διάγνωση. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από την οικογενή υπερχοληστερολαιμία, την πολυγονική υπερχοληστερολαιμία και την οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία. Σε ασθενείς με οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία πολύ συχνά παρατηρείται αύξηση της apo B100, της ινσουλίνης και του ουρικού οξέος, καθώς και σακχαρώδης διαβήτης.

### **1.4 Θεραπευτικές παρεμβάσεις στη μικτή υπερλιπιδαιμία**

Η αντιμετώπιση της οικογενούς μικτής υπερλιπιδαιμίας περιλαμβάνει αρχικά την αναγνώριση και αντιμετώπιση εκείνων των καταστάσεων που επιδεινώνουν την υπερλιπιδαιμία (σακχαρώδης διαβήτης, υποθυρεοειδισμός, παχυσαρκία, φάρμακα που επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών). Επίσης συνιστάται υπολιπιδαιμική διαίτα και σωματική άσκηση. Τέλος, φαρμακευτική αγωγή προτείνεται ανάλογα με τη

διαταραχή που επικρατεί κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Συγκεκριμένα, συνιστάται η χορήγηση φιβρατών [7] για την αντιμετώπιση της σοβαρού βαθμού υπερτριγλυκεριδαιμίας (TG > 400 mg/dl) και κυρίως στατινών για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας. Επίσης, τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα προκαλούν σημαντική ελάττωση των TG. Προτιμάται η χορήγηση των πιο αποτελεσματικών στατινών σε υψηλές δόσεις (που προκαλούν παράλληλα και σημαντική μείωση των TG), όπως η ροσουβαστατίνη ή ακόμη και συνδυασμός των παραπάνω φαρμάκων[8-9]. Η φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αναλύεται σε επόμενο κεφάλαιο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΦΑΡΜΑΚΑ

#### 2.1 Ροσουβαστατίνη

##### 2.1.1 Γενικά

Η ροσουβαστατίνη (Crestor<sup>®</sup>, AstraZeneca) αποτελεί την ισχυρότερη στατίνη που κυκλοφορεί στην παγκόσμια αγορά. Πρόκειται για μία συνθετική στατίνη, της οποίας τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά υποσημαίνουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όσον αφορά τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, καθώς και μεγαλύτερη ασφάλεια, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες στατίνες[8-9].

##### 2.1.2 Φαρμακολογία

Η ροσουβαστατίνη έχει το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής από όλες τις στατίνες (19 h)[8,10]. Παράλληλα, αυτή η στατίνη έχει την ικανότητα να συνδέεται με την HMG-CoA αναγωγάση σε περισσότερα σημεία, ενώ το μόριό της εμφανίζει μεγαλύτερη χημική συγγένεια με το ενεργό τμήμα του ενζύμου[8-10]. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά εξηγούν έως ένα βαθμό την αυξημένη ικανότητα της ροσουβαστατίνης να αναστέλλει την ενεργότητα της HMG-CoA αναγωγάσης και επομένως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης, σε μικρότερες δόσεις από τις άλλες στατίνες[8-9]. Έτσι, απαιτούνται μικρότερες δόσεις ροσουβαστατίνης (< 40 mg) για την επίτευξη του στόχου όσον αφορά την LDL-C. Στα δυναμικά πλεονεκτήματα της ροσουβαστατίνης συνεισφέρουν επίσης και ορισμένα από τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της. Για παράδειγμα, η ροσουβαστατίνη είναι ιδιαίτερα ηπατοεκλεκτικό φάρμακο, με αποτέλεσμα να έχει ελάχιστη βιοδιαθεσιμότητα σε άλλους ιστούς, όπως είναι οι μυϊκές ίνες[10], ένα εύρημα που ενδέχεται να συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μυοτοξικότητας από τη χορήγησή της. Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη υφίσταται ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό διαμέσου του CYP3A4, του κυτοχρώματος εκείνου που συσχετίζεται με τις περισσότερες αλληλεπιδράσεις των στατινών με άλλα φάρμακα[10]. Η ροσουβαστατίνη αποβάλλεται αυτούσια από τη χολή (σε ποσοστό περίπου 90%), ενώ υφίσταται ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό διαμέσου των CYP2C9 και CYP2C19[10].

### **2.1.3 Η ροσουβαστατίνη σε μεγάλες κλινικές μελέτες**

#### **2.1.3.1 Μελέτες εκτίμησης της υπολιπιδαιμικής δράσης της ροσουβαστατίνης**

Στη μελέτη VOYAGER, στην οποία συμμετείχαν 38052 ασθενείς παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της LDL-C και της non-HDL-C κατά 39 και 35%, αντίστοιχα, με τη χορήγηση 5 mg ροσουβαστατίνης, κατά 44 και 40%, αντίστοιχα, με τη χορήγηση 10 mg ροσουβαστατίνης, κατά 50 και 45% αντίστοιχα με τη χορήγηση 20 mg ροσουβαστατίνης και τέλος κατά 55 και 50%, αντίστοιχα, με τη χορήγηση 40 mg ροσουβαστατίνης [11].

##### **2.1.3.1.1 Σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία**

Στη μελέτη STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) συμμετείχαν 2.431 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία (LDL-C  $\geq$  160 mg/dl και TG < 400 mg/dl), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα, ατορβαστατίνη 10-80 mg/ημέρα, σιμβαστατίνη 10-80 mg/ημέρα ή πραβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα[12]. Μετά από 6 εβδομάδες εκτιμήθηκε η υπολιπιδαιμική δράση της ροσουβαστατίνης, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες στατίνες, όσον αφορά τις μεταβολές των επιπέδων της TC, της LDL-C, της HDL-C, καθώς και των TG. Οι μειώσεις των επιπέδων της LDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα της ροσουβαστατίνης, σε σύγκριση με τις ομάδες της ατορβαστατίνης, της πραβαστατίνης και της σιμβαστατίνης[12]. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της LDL-C μειώθηκαν κατά 45,8-55,0% με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 10-40 mg/ημέρα, κατά 36,8-47,8% με τη χορήγηση ατορβαστατίνης 10-40 mg/ημέρα, κατά 28,3-38,8% με τη χορήγηση σιμβαστατίνης 10-40 mg/ημέρα αντίστοιχα, καθώς και κατά 20,1-29,7% με τη χορήγηση πραβαστατίνης 10-40 mg/ημέρα αντίστοιχα ( $p < 0,001$  για τη σύγκριση όλων των στατινών με τις αντίστοιχες δόσεις της ροσουβαστατίνης)[12].

Πρέπει να επισημανθεί ότι η ροσουβαστατίνη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της LDL-C ακόμα και από το διπλασιασμό της δόσης των υπολοίπων στατινών[12]. Επιπρόσθετα, η χορήγηση αυτής της στατίνης είχε ως αποτέλεσμα ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών να πετύχει τους στόχους όσον αφορά την LDL-C, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δόσεις των υπολοίπων στατινών[12]. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα μείωσε τα επίπεδα των TG κατά 7,5% και 13,0% περισσότερο από τη σιμβαστατίνη 10-80 mg/ημέρα και την πραβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα, αντίστοιχα ( $p < 0,001$  για τις συγκρίσεις)[12].

Στη μελέτη STELLAR, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10-40 mg/ημέρα συσχετίστηκε με μία μείωση των επιπέδων της non-HDL-C και της apoB κατά 42,0-50,9%, καθώς και 36,7-45,3%, αντίστοιχα[13]. Αυτή η μείωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση άλλων στατινών, ακόμα και σε υψηλότερη δόση ( $p < 0,002$  για όλες τις συγκρίσεις)[13]. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε αυτή τη μελέτη η μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της apoA1 (κατά 8,8%) παρατηρήθηκε στους ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα[13].

Η μελέτη ATOROS (Atorvastatin and Rosuvastatin) ήταν μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 120 ασθενείς με μέτριο 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και δυσλιπιδαιμία (TC > 240 mg/dl και TG < 350 mg/dl)[14]. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή ατορβαστατίνη 20 mg/ημέρα για 6 εβδομάδες. Στη συνέχεια της μελέτης η δόση των στατινών διπλασιάστηκε στους ασθενείς που δεν πέτυχαν το στόχο για την LDL-C (< 130 mg/dl) για τις επόμενες 6 εβδομάδες. Στο τέλος των πρώτων 6 εβδομάδων της μελέτης, το 75% των ασθενών στην ομάδα της ροσουβαστατίνης και το 71,7% των ασθενών στην ομάδα της ατορβαστατίνης πέτυχε το στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής[14]. Στο τέλος της μελέτης, τα ποσοστά των ασθενών που δεν πέτυχαν το στόχο όσον αφορά την LDL-C ήταν 6,7% και 8,3% για την ομάδα της ροσουβαστατίνης και της ατορβαστατίνης αντίστοιχα[14]. Η συνολική δόση που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν μικρότερη για τη ροσουβαστατίνη, σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη (12,5 mg/ημέρα vs 25,7 mg/ημέρα, αντίστοιχα)[14]. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η ροσουβαστατίνη ήταν περισσότερο αποτελεσματική όσον αφορά την αύξηση των επιπέδων της HDL-C σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη[14].

#### **2.1.3.1.2 Σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία**

Σε μία μελέτη συμμετείχαν 1.445 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία (LDL-C  $\geq$  130 mg/dl, TG  $\geq$  150 mg/dl και HDL-C < 40 mg/dl για τους άνδρες και < 50 mg/dl για τις γυναίκες), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10, 20 ή 40 mg/ημέρα ή φαινοφιμπρικό οξύ (ABT-335) 135 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ή στο συνδυασμό ροσουβαστατίνης 10 ή 20 mg/ημέρα με ABT-335 135 mg/ημέρα[15]. Ο συνδυασμός της ροσουβαστατίνης 10 mg με ABT-335 135 mg είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C, σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg ως μονοθεραπεία (20,3% vs 8,5%). Επιπρόσθετα, ο παραπάνω συνδυασμός προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση των TG (47,1% vs

24,4%) και της LDL-C (37,2% vs 25,6%) σε σύγκριση με το ABT-335 ως μονοθεραπεία ( $p < 0,001$  για όλες τις συγκρίσεις)[15]. Ο συνδυασμός της ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα με ABT-335 135 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C (19,0% vs 10,3%), καθώς και μία μεγαλύτερη μείωση των TG (42,9% vs 25,6%) και της LDL-C (38,8% vs 6,5%), σε σύγκριση με το ABT-335 135 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ( $p < 0,001$  για όλες τις συγκρίσεις)[15].

#### **2.1.3.1.3 Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο**

Στη μελέτη COMETS (Comparative Study with Rosuvastatin in Subjects with Metabolic Syndrome) συμμετείχαν 401 ασθενείς με ΜετΣ, υπερχοληστερολαιμία ( $LDL-C \geq 130$  mg/dl) και 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου  $> 10\%$ [16]. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα, ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 6 εβδομάδες. Στη συνέχεια, η δόση και των 2 στατινών αυξήθηκε σε 20 mg/ημέρα για τις επόμενες 6 εβδομάδες, ενώ οι ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο στην πρώτη φάση της μελέτης συνέχισαν με ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα[16]. Μετά τις πρώτες 6 εβδομάδες, η ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων της LDL-C, σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα (41,7% vs 35,7% αντίστοιχα)[16]. Αυτή διαφορά ήταν σημαντική και στο τέλος της δεύτερης φάσης της μελέτης: μείωση κατά 48,9% στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα vs 42,6% στην ομάδα της ατορβαστατίνης 20 mg/ημέρα,  $p < 0,001$ [16]. Αυτά τα ευρήματα είχαν ως αποτέλεσμα ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών να πετύχει τους στόχους για την LDL-C στην ομάδα της ροσουβαστατίνης, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης (79% vs 71%, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, η αύξηση των επιπέδων της HDL-C μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης (10,4% vs 5,8%, αντίστοιχα)[16]. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση των επιπέδων της apoB κατά 35,1%, της non-HDL-C κατά 40,6%, καθώς και των αθηρωματικών δεικτών TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C και apoB/apoA1 κατά 37,2%, 47,1%, 45,0% και 38,2%, αντίστοιχα ( $p < 0,01$  για τη σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για όλες τις μεταβολές)[16].



#### 2.1.3.1.4 Σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία

Η μείωση των επιπέδων των TG από τη χορήγηση στατινών ποικίλει ανάλογα με το φάρμακο της κατηγορίας που χρησιμοποιείται, με τη δόση του φαρμάκου, καθώς και τα αρχικά επίπεδα των TG. Μία μελέτη εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης 5, 10 και 20 mg/ημέρα στη μείωση των επιπέδων των TG, σε σύγκριση με την μεξαφίμπράτη 200 mg 2 φορές την ημέρα και το εικονικό φάρμακο[17]. Στη μελέτη συμμετείχαν 154 ασθενείς με υψηλά επίπεδα TG ( $> 200$  mg/dl και  $< 800$  mg/dl). Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς είχαν οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία (τύπου IV στην ταξινόμηση του Friederickson). Η ροσουβαστατίνη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων των TG κατά 30,1%, 30,1% και 32,3%, στη δόση των 5, 10 και 20 mg/ημέρα αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο[17]. Αυτά τα ευρήματα είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης των TG όλων των λιποπρωτεϊνών (HDL, LDL, VLDL) και ιδιαίτερα των πλούσιων σε TG VLDL (22,6%), καθώς και της non-HDL-C (κατά 38,1%) και της χοληστερόλης των καταλοίπων των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών (κατά 48%)[17]. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις της TC (κατά 28,4%), της LDL-C (κατά 35,5%), ταυτόχρονα με μία σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL-C (κατά 12,7%)[17].

Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση της μελέτης VOYAGER[18], εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης ροσουβαστατίνης 10-40 mg, atorβαστατίνης 10-40 mg και σιμβαστατίνης 10-80 mg σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία ( $TG > 177$  mg/dl). Η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10-40 mg προκάλεσε σημαντική μείωση της LDL-C σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ή διπλάσιες δόσεις της atorβαστατίνης και της σιμβαστατίνης, αντίστοιχα ( $p < 0.05$ ). Με τη χορήγηση της ροσουβαστατίνης 10 mg παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των TG σε σύγκριση με τη χορήγηση της atorβαστατίνης 10 mg ( $p < 0.05$ ). Επιπρόσθετα, με τη χορήγηση της ροσουβαστατίνης 20-40 mg παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση των επιπέδων των TG σε σύγκριση με τη χορήγηση των αντίστοιχων δόσεων της atorβαστατίνης. Αντίθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10-40 mg προκάλεσε σημαντική μείωση των επιπέδων των TG σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ή διπλάσιες δόσεις της σιμβαστατίνης ( $p < 0.05$ ) [18].

### **2.1.3.2 Η ροσουβαστατίνη στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου - Η μελέτη JUPITER**

Η μελέτη JUPITER[19] αποτελεί την πρώτη μελέτη που εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τα αποτελέσματα των προηγούμενων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών πρωτογενούς πρόληψης σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ήταν τόσο εντυπωσιακά, ώστε να μην επιτρέπεται πλέον η χορήγηση εικονικού φαρμάκου στις σύγχρονες κλινικές μελέτες[20]. Σε αυτό το πλαίσιο σχεδιάστηκε η μελέτη JUPITER, στην οποία συμμετείχαν 17.802 άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C ( $< 130$  mg/dl) και ενδείξεις υποκλινικής φλεγμονής, όπως υποσημαίνονταν από τα αυξημένα επίπεδα της hs-CRP  $\geq 2$  mg/l[19]. Αυτά τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Μετά από ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 1,9 ετών, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C (κατά 50%) και της hs-CRP (κατά 37%)[19]. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο συνδυασμός εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, AEE, επεμβάσεων επαναγγείωσης, νοσηλειών στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη ή θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια[19]. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση του κύριου καταληκτικού σημείου κατά 44%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο[19]. Παράλληλα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση των επιμέρους καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Συγκεκριμένα, στην ομάδα της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκε μία μείωση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου κατά 54%, των AEE κατά 48% και των επεμβάσεων επαναγγείωσης εξαιτίας ασταθούς στηθάγχης κατά 47%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο[19]. Επιπρόσθετα, η χορήγηση του φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου, που αποτελούνταν από το συνδυασμό των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των AEE και των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, κατά 47% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο[19].

Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης JUPITER πραγματοποιήθηκαν πολλές υπο-αναλύσεις της, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά[20][21][22]. Επιπρόσθετα, έγινε εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ροσουβαστατίνης όσον αφορά την πρόληψη συμβαμάτων που δεν αξιολογήθηκαν στην πρώτη ανάλυση της μελέτης[20].

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μία πρόσφατη μελέτη, σε 289 ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο[23]. Συγκεκριμένα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην απεικονιστική εμφάνιση νέων ισχαιμικών βλαβών μεταξύ των ομάδων (ροσουβαστίνη: 27/137, 19.7% vs. εικονικό φάρμακο: 36/152, 23.6%) (σχετικός κίνδυνος 0.83, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.53-1.30). Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση των αιμορραγικών μετατροπών στην ομάδα της ροσουβαστίνης (6/137, 4.4%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (22/152, 14.5%,  $p = 0.007$ )[23].

### **2.1.3.3 Η μελέτη JUPITER ανάλογα με τις μεταβολές των επιπέδων των λιπιδαιμικών παραμέτρων και της hs-CRP**

Μία υπο-ανάλυση της μελέτης JUPITER εκτίμησε τα αποτελέσματά της σε πληθυσμούς που πέτυχαν ή όχι συγκεκριμένους στόχους όσον αφορά τα επίπεδα της LDL-C και της hs-CRP[24]. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά το κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης σε άτομα με αρχικά επίπεδα LDL-C  $>$  ή  $<$  100 mg/dl, καθώς και σε άτομα με αρχικά επίπεδα hs-CRP  $>$  ή  $<$  5 mg/l[24]. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντικό κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης σε άτομα με επίπεδα LDL-C  $>$  70 mg/dl μετά τη θεραπεία[24]. Αντίθετα, σε άτομα με επίπεδα LDL-C  $<$  70 mg/dl μετά τη θεραπεία, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση του κινδύνου εμφάνισης αγγειακών συμβαμάτων κατά 55% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της hs-CRP μετά τη θεραπεία[24]. Συγκεκριμένα, σε άτομα με επίπεδα hs-CRP  $<$  2 mg/l μετά τη θεραπεία, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση της επίπτωσης αγγειακών συμβαμάτων κατά 62% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτό το κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκε σε μικρότερο βαθμό (μείωση κατά 31%) σε άτομα με επίπεδα hs-CRP  $>$  2 mg/l μετά τη θεραπεία[24]. Όλες οι παραπάνω διαφορές ήταν ανεξάρτητες από τα αρχικά επίπεδα της LDL-C και της hs-CRP. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι το μέγιστο κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκε στους ασθενείς που πέτυχαν τις μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων τόσο της LDL-C ( $<$  70 mg/dl) όσο και της hs-CRP ( $<$  1 mg/l)[24]. Σε αυτούς τους ασθενείς η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης αγγειακών συμβαμάτων κατά 79% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο[24].

### **2.1.4 Πλειοτροπικές δράσεις της ροσουβαστατίνης**

Το καρδιαγγειακό όφελος που προκύπτει από τη χορήγηση στατινών ενδεχόμενα δεν μπορεί να δικαιολογηθεί μόνο από την υπολιπιδαιμική δράση αυτών των φαρμάκων[25-26]. Επιπρόσθετα, ποικίλες ιδιότητες των στατινών (π.χ. η αντιαρρυθμική τους δράση) δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο στην ευνοϊκή επίδραση αυτών των φαρμάκων στο λιπιδαιμικό προφίλ[27]. Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών (αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιθρομβωτικές, αντιαποπρωτικές, αντιϋπερπλαστικές) είναι έως ένα μεγάλο βαθμό υπεύθυνες για τις αντιαθηρογόνες ιδιότητες αυτών των φαρμάκων, ενώ δικαιολογούν και την ευνοϊκή επίδρασή τους σε ποικίλα όργανα του ανθρώπινου σώματος (καρδιά, νεφροί, κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα)[28].

Η ροσουβαστατίνη, εξαιτίας του υδρόφιλου χαρακτήρα της, εμφανίζει ελάχιστη παθητική διάχυση διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Αντίθετα, αυτή η στατίνη εμφανίζει μεγάλη εκλεκτικότητα προς τα ηπατοκύτταρα και προσλαμβάνεται σχεδόν εξολοκλήρου από τα τελευταία, κυρίως διαμέσου της σύνδεσής της με τους μεταφορείς των οργανικών ανιόντων και ιδιαίτερα με το μεταφορέα OATP1B1[10]. Για αυτό το λόγο, η ροσουβαστατίνη, σε αντίθεση με τα λιπόφιλα μόρια της κατηγορίας (λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη), εμφανίζει περιορισμένη πρόσβαση στους ιστούς του ανθρώπινου σώματος (π.χ. μύες, νεφροί), με εξαίρεση το ήπαρ[10].

Μέχρι σήμερα υπάρχουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία που δείχνουν ότι η ροσουβαστατίνη εμφανίζει ποικίλες πλειοτροπικές δράσεις, οι οποίες ενδέχεται να συσχετίζονται με την αντιαθηρογόνο δράση αυτού του φαρμάκου, καθώς και με την ευνοϊκή επίδραση της ροσουβαστατίνης στους διάφορους ιστούς.

#### **2.1.4.1 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη λειτουργία του ενδοθηλίου**

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου[29]. Συγκεκριμένα, κλινικές μελέτες, καθώς και μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση της αγγειοχάλασης που προκαλείται από διάφορους μεσολαβητές, όπως είναι η ακετυλχολίνη[30-36]. Σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία η διαταραχή της αγγειοκινητικής λειτουργίας του ενδοθηλίου συσχετίζεται με τα επίπεδα της T CHOL και LDL CHOL. Η υπολιπιδαιμική αγωγή μειώνει τα επίπεδα της T CHOL και LDL CHOL και μέσα σε βραχύ χρονικό διάστημα (3-6 μήνες) βελτιώνει την λειτουργία του ενδοθηλίου, καθώς και την ικανότητα αιμάτωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με

στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι οι στατίνες βελτιώνουν τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και διαμέσου μηχανισμών που δεν συσχετίζονται άμεσα με την υπολιπιδαιμική τους δράση. Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες αυξάνουν άμεσα την έκφραση της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (eNOS) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και επομένως την παραγωγή του αγγειοδιασταλτικού παράγοντα του ενδοθηλίου, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλουν το σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (μείωση του οξειδωτικού stress). Επιπρόσθετα, οι στατίνες αναστέλλουν την έκφραση του mRNA της προεπενδοθηλίνης I από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και την παραγωγή της ανοσοδραστικής ενδοθηλίνης I, η οποία ανταγωνίζεται τη δράση του αγγειοδιασταλτικού παράγοντα του ενδοθηλίου.

Η ευνοϊκή επίδραση των στατινών στη λειτουργία του ενδοθηλίου μπορεί να εξηγήσει έως ένα βαθμό και τη μικρή μείωση της ΑΠ που παρατηρείται μετά τη χορήγησή τους. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε την αρτηριακή πίεση και διόρθωσε τη μεταβλητότητά της σε παχύσαρκους ποντικούς με δυσλιπιδαιμία και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (DKO)[37].

Μία πειραματική μελέτη έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη βελτιώνει σημαντικά την αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριών μετά τη χορήγηση ακετυλχολίνης[33]. Αυτό το όφελος της ροσουβαστατίνης αποδόθηκε στη βελτίωση της λειτουργίας των διαύλων ασβεστίου των λείων μυϊκών ινών των στεφανιαίων αγγείων[33]. Η φυσιολογική λειτουργία των διαύλων ασβεστίου είναι ιδιαίτερα σημαντική για την αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων που εξαρτάται από το ενδοθήλιο.

#### **2.1.4.2 Αντιοξειδωτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης**

Σήμερα υπάρχουν αρκετά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η ροσουβαστατίνη έχει σημαντική αντιοξειδωτική δράση. Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση των επιπέδων της oxLDL, των αντισωμάτων κατά της oxLDL, καθώς και των άνοσων συμπλεγμάτων της oxLDL[38-39].

Η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει το οξειδωτικό στρες των αγγείων, που συσχετίζεται με τα νιτρώδη, σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Συγκεκριμένα, η ροσουβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα της 3-νιτροτυροσίνης, η οποία αποτελεί δείκτη του οξειδωτικού στρες που συσχετίζεται με τα νιτρώδη[40]. Αυτή η δράση συσχετίζονταν σημαντικά με την υπολιπιδαιμική δράση του φαρμάκου, καθώς και με την ευνοϊκή επίδραση της ροσουβαστατίνης στη σκλήρυνση της αορτής, όπως εκτιμήθηκε με βάση την

ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity)[40]. Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίζεται με τη μείωση και άλλων δεικτών του οξειδωτικού στρες, όπως είναι η ενδογενής παραγωγή υπεροξειδίων, καθώς και η ενεργότητα του ενζύμου υπεροξειδάση[39].

Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα των πειραματικών και κλινικών μελετών όσον αφορά την επίδραση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα των 8-ισοπροστανίων που αποτελούν ένα σημαντικό δείκτη του οξειδωτικού στρες[41-42].

#### **2.1.4.3 Αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές δράσεις της ροσουβαστατίνης**

Αρκετές κλινικές και πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της hs-CRP, η οποία αποτελεί έναν πιθανό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου[14,31,35,38-39,42-45]. Όπως περιγράφεται σε προηγούμενο Κεφάλαιο, η μείωση των επιπέδων της hs-CRP < 2 mg/l (και ιδανικά < 1 mg/l) συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένη υποκλινική φλεγμονή στη μελέτη JUPITER[19,24].

Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει τα επίπεδα και άλλων φλεγμονωδών δεικτών, όπως είναι ο παράγοντας von Willebrand, το ινωδογόνο, καθώς και το αμυλοειδές A του ορού[39,46]. Η ροσουβαστατίνη, ανεξάρτητα από την υπολιπιδαιμική της δράση, μειώνει την έκφραση και τα επίπεδα του πλάσματος ποικίλων κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNFα)[46-48], η ιντερλευκίνη (IL)-6[45,48], η IL-8[48-49], η κυκλοξυγενάση (COX)-2[48], η ιντερφερόνη (IFN)-γ[47], το CD40[50], καθώς και ο διαλυτός υποδοχέας του CD40 (sCD40L)[45].

#### **2.1.4.4 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη σταθερότητα των αθηρωματικών πλακών**

Η ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας οδηγεί στην εμφάνιση αθηροθρομβωτικών συμβαμάτων. Κατά συνέπεια, έχει ιδιαίτερη σημασία η διατήρηση της σταθερότητας των αθηροσκληρωτικών πλακών για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Οι στατίνες βοηθούν στη σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών μειώνοντας την ποσότητα λίπους που εναποτίθεται στις αθηρωματικές βλάβες[29]. Επιπρόσθετα, τα φάρμακα αυτά άμεσα αναστέλλουν τη δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών, δηλαδή των πρωτεολυτικών ενζύμων που παράγονται από τα

ενεργοποιημένα μακροφάγα του αγγειακού τοιχώματος και διασπούν την ινώδη κάψα που περιβάλλει την αθηρωματική πλάκα[50].

Σε μία πρόσφατη μελέτη, τόσο η χορήγηση ροσουβαστατίνης 2.5 mg/ημέρα όσο και η χορήγηση ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της σταθερότητας των αθηροσκληρωτικών πλακών[51]. Ωστόσο, με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα παρατηρήθηκε μεγαλύτερη υποστροφή των αθηρωματικών βλαβών σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 2.5 mg/ημέρα, σύμφωνα με τα δεδομένα της στεφανιογραφίας καθώς και τον ενδαγγειακό υπέρηχο[51].

#### **2.1.4.5 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος**

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ευοδώνει την επανεπιθηλιοποίηση των στεφανιαίων αρτηριών και των καρωτίδων μετά από μηχανικό τραυματισμό ή την επιβλαβή επίδραση φαρμάκων[52-53]. Αυτή η ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου φαίνεται ότι αποδίδεται στην αύξηση του αριθμού και της λειτουργικότητας των κυκλοφορούντων προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων[52]. Μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη μειώνει τη συσσώρευση στο αρτηριακό τοίχωμα συστατικών που ευοδώνουν το σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών, όπως είναι η ινική, τα μακροφάγα και η ox-LDL[46,54-56]. Επιπρόσθετα, μία μελέτη έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη βελτίωσε την ελαστικότητα του αρτηριακού τοιχώματος και μείωσε τη σκλήρυνση της αορτής, όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση την αυξημένη ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity)[40].

#### **2.1.4.6 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο μηχανισμό της αιμόστασης**

Μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να εμφανίζει μία ήπια αντιαιμοπεταλιακή δράση. Συγκεκριμένα, η ροσουβαστατίνη αναστέλλει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα λευκά αιμοσφαίρια[30,34,57]. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων (MPV), ο οποίος αποτελεί ένα δείκτη ενεργοποίησης των αυτών των κυττάρων[58].

Η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά ορισμένους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που εμφανίζονται αυξημένοι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Τέτοιοι δείκτες είναι το ινωδογόνο που συνδέεται με τις ενεργοποιημένες γλυκοπρωτεΐνες

(GP)IIb/IIIa, η έκφραση της P-selectin στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, καθώς και τα κυκλοφορούντα επίπεδα των μικροσωματιδίων που παράγονται από τα αιμοπετάλια[34]. Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να μειώνει την ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια[30].

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε επίσης με μία σημαντική μείωση της έκφρασης του ιστικού παράγοντα, ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη της διαδικασίας της αιμόστασης, καθώς και στην εναπόθεση ινικής στην ανιούσα αορτή ενός πειραματικού μοντέλου δυσλιπιδαιμίας και πρόιμης αθηροσκλήρωσης[54]. Παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ροσουβαστατίνη αναστέλλει την έκφραση του PAI-1, ένα εύρημα που δείχνει την ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου στο μηχανισμό της ινωδόλυσης[39,46]. Τέλος, μελέτες έδειξαν μία ευνοϊκή επίδραση της ροσουβαστατίνης όσον αφορά και άλλους μηχανισμούς της αιμόστασης, όπως είναι ο παράγοντας von Willebrand και το ινωδογόνο, τα επίπεδα των οποίων μειώνονται σημαντικά με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης[39,46].

Οι αντιθρομβωτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης μπορεί να εξηγήσουν τη μείωση της επίπτωσης της θρομβοεμβολικής νόσου που παρατηρήθηκε στη μελέτη JUPITER. Συγκεκριμένα, με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης της θρομβοεμβολικής νόσου κατά 43% σε σύγκριση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου ( $p = 0.007$ )[59]. Αντίθετα, τα δεδομένα των κλινικών μελετών και μετα-αναλύσεων δεν φαίνεται να δείχνουν συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης στατινών και της μείωσης της επίπτωσης της θρομβοεμβολικής νόσου[60-61].

#### **2.1.4.7 Καρδιοπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης**

Οι στατίνες φαίνεται ότι ασκούν ευνοϊκή επίδραση στη λειτουργία του μυοκαρδίου. Πράγματι, η υπερτροφία του μυοκαρδίου οφείλεται εν μέρει στο οξειδωτικό stress. Οι αντιοξειδωτικές δράσεις των στατινών μπορεί να εξηγούν τη δυνατότητα τους να μειώνουν την υπερτροφία της καρδιάς. Παράλληλα υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν ένα προστατευτικό ρόλο των στατινών σε περιπτώσεις ισχαιμικής βλάβης του μυοκαρδίου πιθανά εξαιτίας αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας του NO και της τοπικής αιματικής ροής, καθώς και της εξαρτώμενης από το NO αναστολή της αύξησης της δραστηριότητας των προσκολλητικών μορίων που επηρεάζουν την αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα.



Σε πειραματικά μοντέλα μυοκαρδιακής βλάβης μετά από πρόκληση ισχαιμίας η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του μεγέθους του εμφράκτου, καθώς και με σημαντική βελτίωση της συστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου[62-64]. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να ασκεί και άμεσες προστατευτικές δράσεις στα μυοκαρδιακά, καθώς και στα ενδοθηλιακά κύτταρα σε περιπτώσεις ισχαιμικής κάκωσης[62,65].

Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει το μέγεθος του εμφράκτου και βελτιώνει τη συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου, διαμέσου μίας μείωσης της διήθησης του μυοκαρδίου από πολυμορφοπύρηνα[62,65]. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη αυξάνει την κινητοποίηση και τη διαφοροποίηση των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων που προέρχονται από το μυελό των οστών, τα οποία είναι υπεύθυνα για την αναγέννηση του τραυματισμένου ενδοθηλίου των στεφανιαίων αρτηριών[66]. Με αυτό το μηχανισμό, η ροσουβαστατίνη περιορίζει την εξέλιξη των αθηρωματικών πλακών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο[66].

Ωστόσο, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση (13 μελέτες, 10966 ασθενείς), η χορήγηση των λιπόφιλων στατινών είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των νοσηλείων στο νοσοκομείο λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με τη χορήγηση της υδρόφιλης ροσουβαστατίνης (σχετικός κίνδυνος 0.52, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.21-0.83,  $p = 0.0005$ )[67].

## **2.1.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες της ροσουβαστατίνης**

### **2.1.4.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα**

Όπως συμβαίνει και με τις υπόλοιπες στατίνες, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίζεται με την εμφάνιση συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό σύστημα. Τέτοια συμπτώματα είναι οι μυαλγίες και η μυϊκή αδυναμία, που μπορεί να συνοδεύονται και από αύξηση των μυϊκών ενζύμων, καθώς και οι αρθραλγίες, η οσφυαλγία και ο πόνος των άκρων[68-69]. Αυτά τα συμπτώματα ήταν οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που συμμετείχαν στις μεγάλες κλινικές μελέτες με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης, ενώ αποτελούσαν και τη συχνότερη αιτία διακοπής του φαρμάκου[12,14-17,19,70-92]. Το ποσοστό εμφάνισης των μυαλγιών που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 5-80 mg/ημέρα ήταν 2,5-10,0% στις μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες[12,14-17,70-82,84,86-92]. Ωστόσο, κλινικές μελέτες έδειξαν υψηλότερα ποσοστά (> 10%) εμφάνισης μυαλγιών σε άτομα που έπαιρναν ροσουβαστατίνη[19,83,85,93]. Το ποσοστό

εμφάνισης συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό σύστημα, όπως ήταν η μυϊκή αδυναμία και οι μυαλγίες, ήταν 16% στους 8.901 ασθενείς της μελέτης JUPITER που πήραν ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα για 1,9 έτη[19]. Σε μία μελέτη παρατηρήθηκε ότι η μακροχρόνια (96 εβδομάδες) χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα συσχετίστηκε με την εμφάνιση μυαλγιών στο 13% των 1.380 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη[93].

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης έχει συσχετισθεί επίσης και με αυξήσεις των επιπέδων της CK. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η εμφάνιση μυοπάθειας, όπως αυτή ορίζεται από την αύξηση της CK σε επίπεδα  $> 10 \times \text{ULN}$ , ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων, παρατηρήθηκε σε  $< 1,2\%$  των ασθενών που πήραν ροσουβαστατίνη 5-80 mg/ημέρα[12,14-17,19,70-86,88-90]. Περαιτέρω αναλύσεις δεδομένων ασφάλειας από μελέτες φάσης II/III/IIIb/IV, που αντιπροσωπεύουν 25.670 ασθενείς-έτη έκθεσης σε ροσουβαστατίνη 5-40 mg/ημέρα, εκτίμησαν ότι αυξήσεις της CK  $> 10 \times \text{ULN}$  εμφανίζονται σε ποσοστό  $\leq 0,3\%$  των ασθενών[69]. Περιστατικά ραβδομύλωσης που συσχετίζονται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Σύμφωνα με συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό ραβδομύλωσης σε 12.400 ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη 5-40 mg/ημέρα[68].

#### **2.1.4.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ**

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ποσοστό μικρότερου του 5% των ασθενών που πήρε ροσουβαστατίνη 5-80 mg/ημέρα εμφάνισαν ασυμπτωματική αύξηση των ALT/AST. Κλινικά σημαντική αύξηση των ALT/AST, δηλαδή αύξηση αυτών των ενζύμων σε επίπεδα  $> 3 \times \text{ULN}$  σε 2 ή περισσότερες διαδοχικές μετρήσεις, παρατηρήθηκε σε ποσοστό  $< 0,8\%$  των ασθενών που πήραν ροσουβαστατίνη[12,14-17,19,70-79,81-92]. Σε μελέτες φάσης II/III/IIIb/IV, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 5-40 mg/ημέρα συσχετίστηκε με κλινικά σημαντική αύξηση της ALT σε ποσοστό  $\leq 0,2\%$ [69]. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι αυξήσεις ήταν παροδικές και υπέστρεφαν ή βελτιώνονταν ακόμη και με τη συνέχιση της θεραπείας, με ή χωρίς τη μείωση της δόσης της ροσουβαστατίνης[68-69]. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η αύξηση των τρανσαμινασών από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίζεται με μία βλαπτική επίδραση αυτού του φαρμάκου στη δομή ή τη λειτουργία του ήπατος.

Πρέπει να αναφερθεί ότι η αύξηση των τρανσαμινασών από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης είναι συχνότερη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Για

παράδειγμα, στη μελέτη GISSI-HF διακόπηκε η ροσουβαστατίνη, εξαιτίας διαταραχών της ηπατικής βιολογίας, σε 26 από τους 2.285 (ποσοστό 1,1%) ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II-IV κατά NYHA (New York Heart Association), που πήραν ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα για 3,9 έτη[74].

#### **2.1.4.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς**

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε διπλασιασμός των επιπέδων της SCr σε ποσοστό μικρότερο του 0,2% των ασθενών που πήρε ροσουβαστατίνη 5-80 mg/ημέρα[12,14-17,19,70-76,78-79,81-92]. Μικρότερες αυξήσεις της SCr (>30% ή >50% των αρχικών επιπέδων) παρατηρήθηκαν σε ποσοστό μικρότερο του 1,3% αυτών των ασθενών[12,14-17,19,70-76,78-79,81-92].

Ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη βοηθά στην πρόληψη της οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να λάβουν σκιαγραφικό κατά τη διάρκεια στεφανιογραφίας [94-95].

Σε μία προσφατη μελέτη (PLANET I)[96], παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση της πρωτεϊνουρίας με τη χορήγηση ατορβαστατίνης 80 mg/ημέρα ( $p = 0.033$ , vs αρχικά επίπεδα) σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα ( $p = 0.53$ , vs αρχικά επίπεδα), σε 325 διαβητικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρία. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης και σε μία υποανάλυση της παραπάνω μελέτης στην οποία συμμετείχαν 237 ασθενείς με πρωτεϊνουρία χωρίς σακαρώδη διαβήτη [96]. Συγκεκριμένα, η χορήγηση ατορβαστατίνης 80 mg/ημέρα οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της πρωτεϊνουρίας σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα ( $p = 0.043$ ) και σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα ( $p = 0.013$ ).

Μία μελέτη της ομάδας μας έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 και 20 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α-1 μικροσφαιρίνης κατά 17.6% και 34.9%, αντίστοιχα [97]. Η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α-1 μικροσφαιρίνης, που παρατηρήθηκε στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 20 mg, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτήν που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση της ροσουβαστατίνης 10 mg ( $p = 0,03$  για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων)[97]. Αντίθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή της νεφρικής απέκκρισης των ολικών λευκωμάτων, της αλβουμίνης και της ανοσοσφαιρίνης G σε καμία από τις 2 ομάδες ασθενών [97].

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 57 μελετών, στην οποία συμμετείχαν 143888 άτομα, η χορήγηση στατινών δεν μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας σε ενήλικα μη αιμοκαθαιρόμενα άτομα (σχετικός κίνδυνος 0.98; 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.87-1.10,  $p = 0.7$ ). Ωστόσο, παρατηρήθηκε ευνοϊκή επίδραση των φαρμάκων όσον αφορά τη μείωση της πρωτεϊνουρίας καθώς και την επιβράδυνση του ρυθμού μείωσης της σπειραματικής διήθησης [98].

#### **2.1.4.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα**

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, σε ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη, ήταν η διάρροια, η δυσκοιλιότητα, η ναυτία, το κοιλιακό άλγος, καθώς και τα δυσπεπτικά ενοχλήματα[17,71-73,76,83,90,99]. Ωστόσο, αυτά τα συμπτώματα ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης και σπάνια είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή του φαρμάκου. Επιπρόσθετα, δεν έχει αποσαφηνισθεί η αιτιολογική συσχέτιση της ροσουβαστατίνης με την εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων, αφού παρόμοια ποσοστά ασθενών εμφάνισαν τα ίδια συμπτώματα και στις αντίστοιχες ομάδες του εικονικού φαρμάκου[17,100].

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ροσουβαστατίνη συσχετίζεται με την εμφάνιση χολολιθίασης ή χολοστατικού ίκτερου. Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό οξείας παγκρεατίτιδας σε ασθενή που ελάμβανε ροσουβαστατίνη[101].

#### **2.1.4.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα**

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη ήταν η κεφαλαλγία, η ζάλη και οι παραισθησίες[12,14,16,72,76,81,84,91].

#### **2.1.4.6 Περιφερική νευροπάθεια**

Παρόλο που η χορήγηση ορισμένων στατινών έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα καμία αναφορά περιφερικής νευροπάθειας με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης.

#### **2.1.4.7 Στυτική δυσλειτουργία**

Μία ανάλυση φαρμακοεπαγρύπνησης 110685 ανεπιθύμητων ενεργειών έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης, ατορβαστατίνης και σιμβαστατίνης συσχετίζεται με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας[102]. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν συσχετιζόταν με τη δόση των στατινών ή τη διάρκεια χορήγησής τους[102]. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που έπαιρναν πραβαστατίνη ή φλουβαστατίνη[102].

#### **2.1.4.8 Γυναικομαστία**

Υπάρχουν 2 περιστατικά εμφάνισης γυναικομαστίας που συσχετιζόταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης[103-104]. Σε μία ανάλυση φαρμακοεπαγρύπνησης 90.448 ανεπιθύμητων ενεργειών, παρατηρήθηκε γυναικομαστία σε 8 ασθενείς που έπαιρναν στατίνη: 4 έπαιρναν ατορβαστατίνη και 4 ροσουβαστατίνη[105].

#### **2.1.4.9 Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη**

Αυξημένο κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα που παίρνουν στατίνες[106]. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι δοσοεξαρτώμενη και παρατηρείται ιδιαίτερα με τη χορήγηση των πιο αποτελεσματικών στατινών και σε άτομα που εμφανίζουν διαταραχές της ομοιοστασίας των υδατανθράκων, όπως είναι η διαταραχή γλυκόζης νηστείας[107-108].

Στη μελέτη JUPITER παρατηρήθηκε μία αυξημένη επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (270 άτομα στην ομάδα της ροσουβαστατίνης vs 216 άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου,  $p = 0.01$ )[19]. Παράλληλα, στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5,9% vs 5,8% αντίστοιχα,  $p < 0.001$ ). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τις μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας και την επίπτωση της γλυκοζουρίας. Με τα αποτελέσματα της μελέτης JUPITER συμφωνούν 2 μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών συσχετιζόταν με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κατά 9-13% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο[109-110]

Ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται κατάσταση ισοδύναμου κινδύνου με τη στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, οι στατίνες θεωρούνται τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Μέχρι τη δημοσίευση νεότερων δεδομένων από προοπτικές κλινικές μελέτες, δεν θεωρείται σκόπιμη η διακοπή της χορήγησης στατινών, εξαιτίας μίας ενδεχόμενης ανεπιθύμητης επίδρασής τους στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Αντίθετα, συνιστάται η παρακολούθηση των παραμέτρων του μεταβολισμού των υδατανθράκων σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν στατίνες.

#### **2.1.4.10 Αυτοάνοσες νοσολογικές οντότητες**

Έχουν περιγραφεί 2 περιστατικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας που συσχετίζονταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 5 [17] και 10 mg/ημέρα [111].

#### **2.1.4.11 Ρευματολογικές διαταραχές**

Οι αρθραλγίες είναι μία από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ασθενείς που παίρνουν ροσουβαστατίνη σε κλινικές μελέτες [12,14-17,19,70-76,78-79,81-93,100]. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί καμία αιτιολογική συσχέτιση της ροσουβαστατίνης με την εμφάνιση αυτοάνοσων ρευματολογικών νοσημάτων. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αναφορές ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή συστηματικού ερυθρηματώδη λύκου που να συσχετίζονται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης.

#### **2.1.4.12 Επίπτωση νεοπλασιών σε ασθενείς που παίρνουν ροσουβαστατίνη**

Στη μελέτη JUPITER, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά ανάμεσα στη ροσουβαστατίνη και το εικονικό φάρμακο όσον αφορά την επίπτωση των νεοπλασιών, μετά από 1,9 έτη παρακολούθησης [19]. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός, ότι στην ομάδα της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκαν σημαντικά λιγότεροι θάνατοι από νεοπλασίες σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου [ $n = 35$  (0,4%) έναντι  $n = 58$  (0,7%), αντίστοιχα,  $p = 0,02$  για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων] [19]. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα στην μελέτη CORONA, στην οποία δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ της ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα και του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά την επίπτωση των νεοπλασιών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μετά από 32,8 μήνες παρακολούθησης [80].

## **2.1.5 Αλληλεπιδράσεις της ροσουβαστατίνης με άλλα φάρμακα**

### **2.1.5.1 Ανταγωνιστές της βιταμίνης K**

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K εμφανίζουν συχνά αλληλεπιδράσεις με ποικίλα φάρμακα. Μέχρι σήμερα υπάρχουν 3 αναφορές περιστατικών αλληλεπίδρασης της ροσουβαστατίνης με ανταγωνιστές της βιταμίνης K[19,112-113]. Δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί από τα δεδομένα των κλινικών μελετών εάν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της βαρφαρίνης. Συγκεκριμένα, σε μία κλινική μελέτη η χορήγηση ροσουβαστατίνης ενίσχυσε την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης, χωρίς ωστόσο να μεταβάλλει τα επίπεδα των εναντιομερών της στο πλάσμα[114]. Μία κλινική μελέτη έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα και όχι η πιταβαστατίνη 4 mg/ημέρα αύξησε σημαντικά το INR ασθενών που έπαιρναν βαρφαρίνη και είχαν σταθερό INR 1,5-2,0 τις τελευταίες ημέρες πριν την έναρξη χορήγησης των φαρμάκων[115].

### **2.1.5.2 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα**

Είναι γνωστό ότι η κυκλοσπορίνη αναστέλλει το μεταβολισμό και τη νεφρική απέκκριση των στατινών[116], με αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση των επιπέδων των στατινών στο πλάσμα και ιδιαίτερα εκείνων που μεταβολίζονται από το ισοένζυμο CYP3A4, καθώς και από άλλα ισοένζυμα του CYP[116]. Η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με κυκλοσπορίνη είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της AUC (area under the curve) της ροσουβαστατίνης κατά 1,7 φορές, καθώς και της μέγιστης συγκέντρωσής της στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) κατά 10,6 φορές, σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης ως μονοθεραπεία[117].

### **2.1.5.3 Υπολιπιδαιμικά φάρμακα**

Τα τελευταία χρόνια η ροσουβαστατίνη συγχορηγείται ολοένα και περισσότερο με φιμπράτες, κυρίως εξαιτίας της συμπληρωματικής τους δράσης στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με μικτή δυσλιπιδαιμία[118]. Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, η συγχορήγηση στατινών με φιμπράτες συσχετίζεται με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το μυοσκελετικό σύστημα[119-120]. Η γεμφιπροζίλη αναστέλλει ισχυρά τη γλυκουρονιδοποίηση και απέκκριση των στατινών με τη χολή[119-120]. Για αυτό το λόγο αντενδείκνυται η χορήγηση γεμφιπροζίλης σε ασθενείς που παίρνουν στατίνες[119-120]. Αντίθετα, φαίνεται ότι η φαινοφιμπράτη δεν εμφανίζει παρόμοια αλληλεπίδραση με τις στατίνες[119-120].

Μέχρι σήμερα υπάρχουν λίγα δεδομένα όσον αφορά μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ ροσουβαστατίνης και φαινοφιμπράτης. Μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς άνδρες έδειξε ότι η συγχορήγηση της ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη συσχετίζονταν με μία αύξηση τόσο της AUC όσο και της  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης κατά 7 και 21% αντίστοιχα[121]. Παράλληλα, έχουν αναφερθεί 2 περιστατικά μυοτοξικότητας σε ασθενείς που έπαιρναν συνδυασμό ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη[122-123]. Ωστόσο, μία μελέτη έδειξε ότι η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης 10 ή 20 mg/ημέρα και χολικής φαινοφιμπράτης (choline-fenofibrate) 135 mg/ημέρα (ABT-355) ήταν καλά ανεκτή σε 532 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία[15]. Επιπρόσθετα, το προφίλ ασφάλειας αυτού του συνδυασμού ήταν παρόμοιο με το αντίστοιχο της φαινοφιμπράτης ή της ροσουβαστατίνης ως μονοθεραπεία[15]. Δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά ραβδομύλωσης ή ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ, τους νεφρούς ή το μυοσκελετικό σύστημα στους ασθενείς που πήραν αυτό το συνδυασμό[15]. Η ABT-335 και η ροσουβαστατίνη δεν εμφανίζουν φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση[124]. Άλλη μία μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης 5 ή 10 mg/ημέρα με φαινοφιμπράτη 67 mg/ημέρα είχε παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με το αντίστοιχο της φαινοφιμπράτης ή της ροσουβαστατίνης ως μονοθεραπεία[88].

Αντίθετα με τη φαινοφιμπράτη, η γεμφιμπροζίλη διαμέσου της αναστολής της ηπατικής πρόσληψης της ροσουβαστατίνης από τον OATP1B1 υποδοχέα, αύξησε τα επίπεδα της ροσουβαστατίνης του πλάσματος κατά 2 φορές σε ένα πληθυσμό υγιών ατόμων[125]. Παράλληλα, σε κυτταρικό επίπεδα η γεμφιμπροζίλη φαίνεται ότι επηρεάζει αρνητικά το μεταβολισμό της ροσουβαστατίνης διαμέσου της αναστολής της γλυκουρονιδοποίησής της[125]. Συμπερασματικά, όπως συμβαίνει και με τις υπόλοιπες στατίνες, πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης και γεμφιμπροζίλης.

Η συγχορήγηση εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη συσχετίζεται με μία ενίσχυση της υπολιπιδαιμικής δράσης της ροσουβαστατίνης όσον αφορά τα επίπεδα της LDL-C, χωρίς να υπάρχει φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση[126]. Έχει αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη έχει παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με το αντίστοιχο της ροσουβαστατίνης ως μονοθεραπεία[75,126].

Δεν υπάρχουν ενδείξεις φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη ροσουβαστατίνη και το νικοτινικό οξύ. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης με νικοτινικό οξύ παρατεταμένης αποδέσμευσης είχε ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με μικτή δυσλιπιδαιμία, ενώ το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού δεν



διέφερε από το αντίστοιχο του νικοτινικού οξέος ως μονοθεραπεία[89-90,127]. Τέλος, μία μικρή μελέτη έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη συγχορήγηση της με ω-3 λιπαρά οξέα[128].

#### **2.1.5.4 Αντιμικροβιακά φάρμακα**

Οι αντιμυκητιασικές αζόλες εμφανίζουν συχνά αλληλεπιδράσεις με τις στατίνες, αφού είναι ισχυροί αναστολείς του CYP[119]. Διάφορες φαρμακοκινητικές μελέτες εξέτασαν μία πιθανή αλληλεπίδραση της ροσουβαστατίνης με αζόλες σε υγιή άτομα. Η ιτρακοναζόλη, η οποία αποτελεί ισχυρό αναστολέα τόσο του ισοενζύμου CYP3A4 όσο και της P-γλυκοπρωτεΐνης, προκάλεσε μία μικρή και μη κλινικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα[129]. Επιπρόσθετα, η κετοκοναζόλη, η οποία επίσης αναστέλλει το ισοένζυμο CYP3A4 και την P-γλυκοπρωτεΐνη, δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης[130]. Αντίθετα, η χορήγηση φλουκοναζόλης, η οποία είναι ισχυρός αναστολέας των ισοενζύμων CYP2C9 και CYP2C19, είχε ως αποτέλεσμα μία μικρή, αλλά σημαντική αύξηση τόσο της AUC όσο και της  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης[131].

Η ερυθρομυκίνη αποτελεί ένα ισχυρό αναστολέα του ισοενζύμου CYP3A4. Μία μικρή μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ερυθρομυκίνης, σε ασθενείς που έπαιρναν ροσουβαστατίνη, δεν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα (AUC και  $C_{max}$ )[132]. Αυτή η μελέτη ενισχύει την άποψη ότι η ροσουβαστατίνη υφίσταται ελάχιστο μεταβολισμό διαμέσου του ισοενζύμου CYP3A4[132]. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι η ριφαμπικίνη αυξάνει την ενεργότητα του ισοενζύμου CYP2C9, ενώ αποτελεί υπόστρωμα του υποδοχέα OATP1B1, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την πρόσληψη της ροσουβαστατίνης από τα ηπατοκύτταρα[133]. Μία μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα της ροσουβαστατίνης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά από τη χορήγηση ριφαμπικίνης σε υγιείς κινέζους[133].

#### **2.1.5.5 Αντιϊκά φάρμακα**

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με ποικίλα αντιϊκά φάρμακα (ζιδοβουδίνη, σταβουδίνη, αμπακαβίρη, λαμβουδίνη, διδανοσίνη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, νελφναβίρη, σακιναβίρη/ριτοναβίρη και ιντιναβίρη/ριτοναβίρη) είχε ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) [134-135]. Ο συνδυασμός της ροσουβαστατίνης

με αυτά τα φάρμακα ήταν καλά ανεκτός και δεν συνοδεύονταν από σημαντικές κλινικές ή εργαστηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες[134-135].

#### **2.1.5.6 Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα**

Η κλοπιδογρέλη είναι προφάρμακο, το οποίο μεταβολίζεται διαμέσου του CYP2C19 στον ενεργό του μεταβολίτη. Οι πολυμορφισμοί του CYP2C19, καθώς και ποικίλα φάρμακα που μεταβολίζονται διαμέσου αυτού του ενζύμου, φαίνεται ότι επηρεάζουν την αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης[136-137]. Η αλληλεπίδραση των διαφόρων στατινών με την κλοπιδογρέλη ποικίλει[137]. Για παράδειγμα, η σιμβαστατίνη και η φλουβαστατίνη και όχι η ροσουβαστατίνη, η πραβαστατίνη ή η ατορβαστατίνη, μείωσαν την αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης, σε υγιή άτομα. Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν είχε σημαντική επίδραση στην αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων και έπαιρναν συνδυασμό ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη[137].

#### **2.1.5.7 Αντιαρρυθμικά φάρμακα**

Σε μια μικρή μελέτη δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της διγοξίνης[138]. Αντίθετα, έχει αναφερθεί ένα περιστατικό, στο οποίο η χορήγηση αμιοδαρόνης, σε ασθενή που έπαιρνε ροσουβαστατίνη 5mg/ημέρα, συσχετίστηκε με μία ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών[139]. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχώρησε μετά τη διακοπή της ροσουβαστατίνης[139].

## **2.2 ΦΑΙΝΟΦΙΜΠΡΑΤΗ**

### **2.2.1 Γενικά**

Η φαινοφιμπράτη είναι μία φιμπράτη 3<sup>ης</sup> γενιάς. Αποτελεί μία από τις περισσότερες συνταγογραφούμενες φιμπράτες παγκοσμίως, με ενδείξεις για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας, της μικτής δυσλιπιδαιμίας και της υπερτριγλυκεριδαιμίας [140].

### **2.2.2 Φαρμακολογία**

Η φαινοφιμπράτη αποτελεί μερικώς διαλυτό εστέρα του φαινοφιμπρικού οξέος, το οποίο αποτελεί τον ενεργό μεταβολίτη της. Μετά από την πρόσληψη από το στόμα, η φαινοφιμπράτη υδρολύεται από τις εστεράσες του εντερικού τοιχώματος στον ενεργό μεταβολίτη της, το φαινοφιμπρικό οξύ, έτσι ώστε το φάρμακο δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα

στην αρχική του μορφή[141]. Σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν φαινοφιμπράτη ανιχνεύθηκαν σταθερά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα 5 ημέρες μετά την έναρξη της ημερήσιας χορήγησης, ενώ δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συγκέντρωση του φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση[142]. Το φαινοφιμπρικό οξύ βρίσκεται στο πλάσμα συνδεδεμένο κατά 99% με πρωτεΐνες. Το φαινοφιμπρικό οξύ συνδέεται με το γλυκουρονικό οξύ και απεκκρίνεται στα ούρα. Ο μέσος χρόνος βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου είναι <16 ώρες, ένα γεγονός που επιτρέπει την ημερήσια χορήγηση[143].

### **2.2.3 Μηχανισμός δράσης**

Η φαινοφιμπράτη δρα διαμέσου ειδικών πυρηνικών υποδοχέων, των peroxisome proliferated activated receptors  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). Αυτοί οι υποδοχείς κυρίως εκφράζονται σε ιστούς στους οποίους μεταβολίζονται τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ήπαρ, σκελετικοί μύες, καρδιά, νεφροί), καθώς και στις λείες μυϊκές ίνες του αγγειακού τοιχώματος[144]. Οι υποδοχείς PPAR $\alpha$  μετά την ενεργοποίησή τους από το φαινοφιμπρικό οξύ στο κυτταρόπλασμα μεταναστεύουν στον πυρήνα, όπου σχηματίζουν ετεροδιμερή με τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος-X. Αυτά τα διμερή συνδέονται με συγκεκριμένες ακολουθίες DNA, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ή αναστολή της μεταγραφής γονιδίων υπεύθυνων για το μεταβολισμό των λιπιδίων[145].

### **2.2.4 Επίδραση στα λιπίδια**

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση κατά 20-50% των επιπέδων των TG του πλάσματος[140,146]. Οι φιβράτες μειώνουν τα επίπεδα των TG διαμέσου της αύξησης του ηπατικού καταβολισμού των ελεύθερων λιπαρών οξέων, ένα γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής των πλούσιων σε TG VLDL σωματιδίων, καθώς και την αύξηση του καταβολισμού αυτών των λιποπρωτεϊνών διαμέσου της αύξησης της έκφρασης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL). Η υποτριγλυκεριδαϊκή δράση των φιβρατών ενισχύεται περαιτέρω από τη μείωση της έκφρασης της apoC-III, μία δράση η οποία αποδίδεται επίσης στην ενεργοποίηση των PPAR $\alpha$  υποδοχέων. Η apoC-III μειώνει τον καταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών διαμέσου της ελάττωσης τόσο της πρόσδεσής τους στο αγγειακό ενδοθήλιο όσο και της διάσπασής τους από την LPL[147-148]. Η φαινοφιμπράτη επίσης αυξάνει την έκφραση της apoA-V, ένα εύρημα που πιθανά συμβάλλει στη σημαντική μείωση των TG του ορού[149].

Η φαινοφιμπράτη αυξάνει τη συγκέντρωση της HDL-C κατά 10-50%, ανάλογα με το λιπιδαιμικό προφίλ και τα αρχικά επίπεδα της HDL-C (οι μεγαλύτερες αυξήσεις παρατηρούνται όταν τα αρχικά επίπεδα HDL-C είναι <40 mg/dL)[140]. Η αύξηση της HDL-C αποδίδεται κυρίως στη μείωση των επιπέδων των VLDL σωματιδίων, με αποτέλεσμα τη μείωση των TG που αποτελούν υπόστρωμα για τη δράση της πρωτεΐνης που ευοδώνει τη μεταφορά εστέρων χοληστερόλης (CETP) και, επομένως, τη μείωση της μεταφοράς χοληστερόλης από τα HDL στα VLDL σωματίδια[150-151]. Επιπρόσθετα, οι φιβράτες ευοδώνουν τη σύνθεση της apoA-I και της apoA-II, δηλαδή των κύριων απολιποπρωτεϊνών των HDL σωματιδίων.

Είναι γνωστό ότι οι HDL δεν αποτελούνται από ομοιογενή σωματίδια. Οι αντιαθηρογόνες ιδιότητες των HDL σωματιδίων έχουν αποδοθεί κυρίως στα μικρά HDL υποκλάσματα, τα οποία είναι πιο αποτελεσματικοί υποδοχείς της χοληστερόλης και χαρακτηρίζονται από αυξημένες αντιοξειδωτικές ιδιότητες[152]. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα επισημαίνουν την σημασία της ποιότητας και λειτουργικότητας των HDL υποκλασμάτων[153-154]. Η αύξηση της συγκέντρωσης της HDL-C με τη φαινοφιμπράτη αποδίδεται κυρίως στην αύξηση των επιπέδων των μικρών HDL σωματιδίων στο πλάσμα[155]. Πιθανά αυτή η επίδραση οφείλεται στην αύξηση της μετατροπής των μεγάλων HDL σωματιδίων σε μικρά HDL σωματίδια διαμέσου της αύξησης της ενεργότητας της ηπατικής λιπάσης. Σε μία μελέτη της ομάδας μας, η χορήγηση φαινοφιμπράτης 200 mg/ημέρα σε ασθενείς με ΜετΣ αύξησε τα επίπεδα των μικρών HDL, ενώ οι συγκεντρώσεις των μεγάλων HDL δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά[156]. Οι αλλαγές στα επίπεδα των μικρών HDL συσχετιζόνταν με τις μεταβολές της HDL-C στον ορό. Επομένως, η αύξηση των επιπέδων των μικρών HDL σωματιδίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φαινοφιμπράτη οδήγησε στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C στον ορό[156]. Στη μελέτη Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial, μια αγγειογραφική μελέτη στην οποία συμμετείχαν άνδρες με ΣΝ και χαμηλή συγκέντρωση HDL-C, οι μοναδικοί προγνωστικοί παράγοντες της εξέλιξης των αγγειογραφικών βλαβών ήταν η αύξηση της συγκέντρωσης των μικρών HDL υποκλασμάτων (HDL3) και η μείωση των επιπέδων της apoB[157]. Επιπρόσθετα, στη μελέτη VA-HIT, η γεμφιμπροζίλη οδήγησε σε ελάττωση των αγγειακών επεισοδίων, ένα γεγονός που συσχετίστηκε με την αύξηση των επιπέδων της HDL-C και ιδιαίτερα με την αύξηση του αριθμού των μικρών HDL σωματιδίων[158].

Η φαινοφιμπράτη επίσης μειώνει τα επίπεδα της LDL-C κατά 5-20%[140,159]. Ωστόσο, μια μικρή αύξηση των επιπέδων της LDL-C μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με

σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία, πιθανά ως αποτέλεσμα της αύξησης του καταβολισμού των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών και της επακόλουθης αύξησης της σύνθεσης των LDL σωματιδίων[160].

Ανεξάρτητα από τις μεταβολές στη συγκέντρωση της LDL-C, η φαινοφιμπράτη αυξάνει το μέγεθος των LDL σωματιδίων και μεταβάλλει την κατανομή των LDL υποκλασμάτων από sdLDL σε μεγάλα και μικρότερης πυκνότητας σωματίδια. Αυτή η επίδραση έχει αποδειχθεί σε μελέτες που χρησιμοποίησαν διαφορετικές μεθόδους εκτίμησης της κατανομής των LDL σωματιδίων[161].

Η φαινοφιμπράτη επίσης μειώνει τις VLDL, τα κατάλοιπα των VLDL, καθώς και τις ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες τόσο σε περίοδο νηστείας όσο και μεταγευματικά[140,162]. Η φαινοφιμπράτη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση των αθηρογόνων καταλοίπων των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών. Έτσι, η φαινοφιμπράτη θεωρείται το φάρμακο πρώτης επιλογής σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου III[163-165].

Η φαινοφιμπράτη μειώνει τα επίπεδα της apoB, της βασικής απολιποπρωτεΐνης των LDL σωματιδίων και των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών[146]. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έδειξαν μείωση της συγκέντρωσης της λιποπρωτεΐνης (a) με τη χορήγηση φαινοφιμπράτης, αν και όσον αφορά την επίδραση των φιβρατών στα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (a) δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα.

Οι φιβράτες είναι χρήσιμα φάρμακα σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία. Η φαινοφιμπράτη βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΣΔ2 και ΜετΣ, οι οποίοι συχνά εμφανίζουν ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών[142,166-167]. Πάντως, η δράση των φιβρατών φαίνεται ότι εξαρτάται από το λιπιδαιμικό φαινότυπο, αφού διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η μείωση των TG με τη χορήγηση της φαινοφιμπράτης είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία (σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται μείωση > 50%), αλλά είναι μικρότερη σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (συνήθως παρατηρείται μείωση < 30%)[168-169]. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η δυνατότητα της φαινοφιμπράτης να μειώνει τα επίπεδα της LDL-C εξαρτάται από την αρχική συγκέντρωση της LDL-C[169-171].

### **2.2.5 Επίδρασεις σε άλλους παράγοντες**

Υπάρχουν λίγα δεδομένα που δείχνουν ότι η θεραπεία με φαινοφιμπράτη βελτιώνει το μεταβολισμό των υδατανθράκων σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία η/και ΜετΣ[172-173].

Πιθανά η υπερτριγλυκεριδαιμία συμβάλει στην αύξηση της αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και, επομένως, η φαινοφιμπράτη διαμέσου της μείωσης των TG του πλάσματος συμβάλλει στη βελτίωση της δράσης της ινσουλίνης.

Η φαινοφιμπράτη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του ουρικού οξέος του πλάσματος[174-175]. Η μείωση του ουρικού οξέος οφείλεται στην αύξηση της νεφρικής του απέκκρισης, όπως φαίνεται από τη σημαντική αύξηση της κλασματικής του απέκκρισης. Η μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος του πλάσματος που οφείλεται στη φαινοφιμπράτη είναι ανεξάρτητη από τις μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων[163,176]. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με λοσαρτάνη (ένα αντιυπερτασικό φάρμακο με επίσης ουρικοζουρική δράση) συνοδεύεται από μια αθροιστική μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος του πλάσματος[177-178]. Η υποουριχαιμική αυτή δράση της φαινοφιμπράτης μπορεί να αποτελέσει επίσης ένα αξιόπιστο δείκτη της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία[179].

Η φαινοφιμπράτη μειώνει τα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα[180]. Η ενεργοποίηση των PPPRa υποδοχέων από την φαινοφιμπράτη μεταβάλλει την έκφραση γονιδίων που συμμετέχουν σε όλα τα στάδια της αθηρογένεσης, όπως η φλεγμονή, η αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας και η θρόμβωση[180]. Η φαινοφιμπράτη έχει επίσης αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αφού αναστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών, όπως η IL6 και ο TNFα, διαμέσου της μείωσης της ενεργότητας του NF-κB[163,181].

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της CRP[182-183]. Επίσης έχουν αναφερθεί και άλλες αντιφλεγμονώδεις δράσεις του φαρμάκου, όπως η μείωση των επιπέδων της LpPLA2 και η αύξηση της HDL-LpPLA2 και της PON1[169,184-188]. Η φαινοφιμπράτη επίσης εμφανίζει αντιοξειδωτική δράση, ενώ μειώνει τα επίπεδα του αμυλοειδούς A, την παραγωγή ελεύθερων ενεργών ριζών οξυγόνου και τη συγκέντρωση προϊόντων που προέρχονται από την οξείδωση των λιπιδίων[163,189].

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού[190-191]. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η φαινοφιμπράτη αναστέλλει την παραγωγή των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών, πιθανά εξαιτίας της ενεργοποίησης των PPARα που αναστέλλουν την έκφραση του ενζύμου κυκλοοξυγενάση 2 (COX-2)[192]. Παρά το γεγονός ότι η νεφρική λειτουργία συνήθως επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σπάνια μόνιμες αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης του πλάσματος[163]. Επομένως, η φαινοφιμπράτη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ιδιαίτερα σε ασθενείς μετά από

μεταμόσχευση νεφρού. Στις μελέτες Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) και Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) η φαινοφιμπράτη προκάλεσε αύξηση της κρεατινίνης του ορού[193-194]. Σε μία πρόσφατη ανάλυση της μελέτης FIELD, στην οποία 9795 ασθενείς με ΣΔ2 (50 - 75 ετών) έπειτα από μία περίοδο 6 εβδομάδων στην οποία έλαβαν φαινοφιμπράτη τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ή εικονικό φάρμακο για 5 έτη, η κρεατινίνη του πλάσματος αυξήθηκε ( $p < 0.001$ ), αλλά γρήγορα επανήλθε στα αρχικά επίπεδα μετά την έναρξη χορήγησης του εικονικού φαρμάκου[195]. Στην ομάδα της φαινοφιμπράτης η κρεατινίνη παρέμεινε αυξημένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αλλά η ετήσια αύξηση της ήταν μικρότερη (1.62 έναντι 1.89  $\mu\text{mol/l}$  ετησίως,  $p = 0.01$ ), με αποτέλεσμα μικρότερη ετήσια μείωση της εκτιμώμενης GFR (1.19 έναντι 2.03  $\text{ml/min/1.73m}^2$  ετησίως,  $p < 0.001$ ). Στο τέλος της μελέτης η GFR μειώθηκε λιγότερο σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα στην ομάδα της φαινοφιμπράτης (1.9  $\text{ml/min/1.73m}^2$ ,  $p = 0.065$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (6.9  $\text{ml/min/1.73m}^2$ ,  $p < 0.001$ ), ( $p < 0.001$  για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων). Επιπρόσθετα, η φαινοφιμπράτη μείωσε το λόγο αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων κατά 24% σε σύγκριση με μείωση κατά 11% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p < 0.001$ , μεταξύ των ομάδων). Πρέπει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων[195]. Φαίνεται λοιπόν, ότι η φαινοφιμπράτη παρά την αρχική αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης μπορεί να μειώσει την αλβουμινουρία και να επιβραδύνει την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔ2.

Η φαινοφιμπράτη μπορεί επίσης να αυξήσει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης του πλάσματος[140]. Ο υποκείμενος μηχανισμός είναι αδιευκρίνιστος. Εικάζεται ότι η φαινοφιμπράτη διαμέσου της ενεργοποίησης των PPAR $\alpha$  μειώνει την ενεργοποίηση της COX-2 στο νεφρό, με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών και τη μείωση της GFR και, επομένως, μείωση και της νεφρικής απέκκρισης της ομοκυστεΐνης[196-197]. Επειδή η ομοκυστεΐνη θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ, η αύξηση των επιπέδων της έχει προταθεί ως πιθανός μηχανισμός που μπορεί να περιορίσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με φαινοφιμπράτη στην πρόληψη της ΚΑΝ. Είναι ενδιαφέρον ότι η προσθήκη βιταμινών (φυλλικό οξύ και Β6, Β12) προλαμβάνει την αύξηση της ομοκυστεΐνης που προκαλείται από τη φαινοφιμπράτη[198].

## 2.2.6 Μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

Στη μελέτη FIELD συμμετείχαν 9795 ασθενείς ηλικίας 50-75 ετών με ΣΔ2, από τους οποίους 2131 είχαν εγκατεστημένη ΚΑΝ[194]. Στους ασθενείς χορηγήθηκε φαινοφιμπράτη 200 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 5 χρόνια. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο [OEM ή θάνατος από ΚΑΝ] παρατηρήθηκε σε 288 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και σε 259 ασθενείς στην ομάδα της φαινοφιμπράτης (σχετική μείωση κατά 11%,  $p = 0.16$ ). Αυτό το εύρημα αντιστοιχεί σε μία σημαντική μείωση της τάξης του 24% στα μη θανατηφόρα OEM ( $p = 0.01$ ) και σε μία μη στατιστικά σημαντική αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Επιπρόσθετα, τα συνολικά καρδιαγγειακά επεισόδια (καρδιαγγειακός θάνατος, OEM, ΑΕΕ και στεφανιαία ή καρωτιδική επαναγγείωση) μειώθηκαν κατά 11% ( $p = 0.04$ ). Η θνησιμότητα ήταν 6.6% στην ομάδα ελέγχου και 7.3% στην ομάδα της φαινοφιμπράτης ( $p = 0.18$ ). Ωστόσο, το γεγονός ότι περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (17%) ελάμβαναν ταυτόχρονα επιπρόσθετη υπολιπιδαιμική θεραπεία, κυρίως στατίνες, σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φαινοφιμπράτη (8%) ( $p < 0.001$ ) πιθανά απέκρυψε μία μεγαλύτερη κλινική ωφέλεια από τη φαινοφιμπράτη στη μελέτη FIELD. Μια δεύτερη πιθανή εξήγηση για τη σχετικά μικρή επίδραση της φαινοφιμπράτης στα καρδιαγγειακά συμβάματα μπορεί να είναι η μικρή διαφορά στην τελική συγκέντρωση της HDL-C ανάμεσα στις δυο ομάδες. Περαιτέρω αναλύσεις έδειξαν ότι η θεραπεία με φαινοφιμπράτη μειώνει την επίπτωση της μικροαγγειακής νόσου, αφού μείωσε σημαντικά την ανάγκη θεραπείας για διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (-30%,  $p = 0.0003$ ), ενώ επίσης μείωσε τον αριθμό των μη τραυματικών ακρωτηριασμών των κάτω άκρων (-38%,  $p = 0.011$ )[199-201].

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση η οποία συμπεριέλαβε 13 μελέτες, εξέτασε την επίδραση της φαινοφιμπράτης στις μικροαγγειακές επιπλοκές σε διαβητικούς ασθενείς[202]. Η χορήγηση φαινοφιμπράτης μείωσε την εξέλιξη της πρώιμης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 30-40% σε διάστημα 4-5 ετών σε διαβητικούς ασθενείς με προϋπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια[202]. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μείωση της εξέλιξης της αλβουμινουρίας με τη χορήγηση της φαινοφιμπράτης[202].

## 2.2.7 Συνδυασμοί με υπολιπιδαιμικά φάρμακα

### 2.2.7.1 Συνδυασμός με στατίνες

Οι διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης καθιστούν λογικό το συνδυασμό φαινοφιμπράτης με στατίνη για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή μικτή δυσλιπιδαιμία ανθεκτική στη



μονοθεραπεία με στατίνη. Πράγματι, ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με στατίνη έχει ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ[203]. Σε μία πρόσφατη μελέτη, ο έτοιμος συνδυασμός φαινοφιμπράτης/σιμβαστατίνης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των TG, της apoB και της non-HDL-C καθώς και μεγαλύτερη αύξηση της HDL-C σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία[204]. Όσον αφορά την LDL-C, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση με τον έτοιμο συνδυασμό φαινοφιμπράτης/σιμβαστατίνης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη[204]. Επιπρόσθετα ο έτοιμος συνδυασμός φαινοφιμπράτης/σιμβαστατίνης ήταν καλά ανεκτός στους ίδιους ασθενείς[204]. Πράγματι, ο συνδυασμός σιμβαστατίνης με φαινοφιμπράτη φαίνεται ότι είναι καλά ανεκτός αρκεί οι κλινικοί ιατροί να λαμβάνουν υπόψη τους προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών πριν τη συνταγογράφηση του[205].

Πριν 6 χρόνια δημοσιεύθηκε η μελέτη ACCORD, στην οποία 5518 ασθενείς με ΣΔ2 υπό θεραπεία με σιμβαστατίνη τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ή εικονικό φάρμακο για 4.7 χρόνια[193]. Η ετήσια εμφάνιση του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου (πρώτο μη θανατηφόρο OEM, μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια) ήταν 2.2% στην ομάδα της φαινοφιμπράτης και 2.4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος στην ομάδα της φαινοφιμπράτης 0.92, 95% CI 0.79 - 1.08,  $p = 0.32$ ). Η ετήσια θνησιμότητα ήταν 1.5% στην ομάδα της φαινοφιμπράτης και 1.6% στο εικονικό φάρμακο (σχετικός κίνδυνος 0.91, 95% CI 0.75 - 1.10,  $p = 0.33$ ). Πάντως, πρέπει να σημειωθεί ότι μία προσχεδιασμένη υποανάλυση των δεδομένων της μελέτης έδειξε μία πιθανή ωφέλεια στους ασθενείς που είχαν υψηλά αρχικά επίπεδα TG ( $> 204$  mg/dl) και χαμηλά αρχικά επίπεδα HDL-C ( $< 34$  mg/dl) και έλαβαν το συνδυασμό φαινοφιμπράτης με σιμβαστατίνη[193].

#### **2.2.7.2 Συνδυασμός φαινοφιμπράτης-εξετιμίμπης**

Σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία στους οποίους η χορήγηση στατίνης προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να χορηγηθεί συνδυασμός φαινοφιμπράτης με εξετιμίμπη[206]. Μελέτες έδειξαν ότι αυτός ο συνδυασμός βελτιώνει σημαντικά το λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με δυσλιπιδαιμία [206-208].

Σε μία μελέτη συμμετείχαν 625 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, εξετιμίμπη 10 mg/ημέρα, φαινοφιμπράτη 160 mg/ημέρα ή το συνδυασμό τους για 12 εβδομάδες[209]. Ο συνδυασμός μείωσε σημαντικά περισσότερο τα

επίπεδα της LDL-C (-20.4%), της nonHDL-C (-30.4%), και των TG (-44.0%,  $p < 0.001$  έναντι της μονοθεραπείας είτε με φαινοφιμπράτη είτε με εξετιμίμπη). Η συγκέντρωση της HDL-C αυξήθηκε κατά 19.0% στην ομάδα του συνδυασμού ( $p < 0.001$  έναντι των αρχικών επιπέδων, όμως  $p = NS$  έναντι της μονοθεραπείας με φαινοφιμπράτη)[209]. Μετά το τέλος της αρχικής περιόδου των 12 εβδομάδων, οι περισσότεροι από τους ασθενείς (576 από τους 625) εκτιμήθηκαν και μετά από 48 εβδομάδες. Σε αυτή τη δεύτερη φάση της μελέτης οι ασθενείς που πήραν εξετιμίμπη ή εικονικό φάρμακο έλαβαν συνδυασμό φαινοφιμπράτης με εξετιμίμπη ή μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη, αντίστοιχα[210]. Οι μεταβολές της LDL-C (-22.0% έναντι -8.6%), της nonHDL-C (-31.6% έναντι -19.4%), των TG (-46.0% έναντι -41.8%), της HDL-C (+20.9% έναντι +17.8%) και της apoB (-25.2% έναντι -16.2%) ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη ( $p < 0.05$  για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των 2 ομάδων)[210].

Σε μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη, 43 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή σε συνδυασμό φαινοφιμπράτης 160 mg/ημέρα με εξετιμίμπη 10 mg/ημέρα[211]. Παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση της LDL-C (-34.6% με το συνδυασμό, -36.7% με την ατορβαστατίνη,  $p = 0.46$ ) και παρόμοια αύξηση της HDL-C στις 2 ομάδες (+10.0% με το συνδυασμό, +8.9% με την ατορβαστατίνη,  $p = 0.778$ ). Ο συνδυασμός μείωσε σε μεγαλύτερο βαθμό τα επίπεδα των TG (-25.4%, ατορβαστατίνη -14.5%,  $p = 0.079$ ), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αθηρωματικό δείκτη ολική χοληστερόλη/HDL-C (συνδυασμός -29.0%, ατορβαστατίνη -28.7%,  $p = 0.904$ ). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με εξετιμίμπη πιθανά αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή για ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν στατίνη.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη 60 ασθενείς με LDL-C  $\geq 160$  mg/dL, TG  $\geq 150$  mg/dL και  $\leq 405$  mg/dL και τουλάχιστον δύο από τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ (χαμηλή HDL-C, υψηλή αρτηριακή πίεση, υψηλή γλυκόζη νηστείας ή αυξημένη περίμετρο μέσης) τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη 145 mg/ημέρα, εξετιμίμπη 10 mg/ημέρα ή το συνδυασμό τους για 12 εβδομάδες[212]. Ο συνδυασμός σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη ή εξετιμίμπη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της LDL-C (-36.2% έναντι -22.4% και -22.8%, αντίστοιχα), της ολικής χοληστερόλης (-27.9% έναντι -18.9% και -17.1%, αντίστοιχα), της nonHDL-C (-36.2% έναντι -24.8% και -20.9%, αντίστοιχα) και της apoB (-33.3% έναντι -24.5% και -18.7%, αντίστοιχα),  $p < 0.001$  για

όλες τις συγκρίσεις. Επιπρόσθετα, η μείωση των TG και η αύξηση της HDL-C ήταν μεγαλύτερη στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με την ομάδα της εξετιμίμπης[212].

Μελέτες επίσης έδειξαν ότι ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με εξετιμίμπη έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των μέσου μεγέθους LDL σωματιδίων, χωρίς ωστόσο αυτές οι μεταβολές να είναι στατιστικά σημαντικές έναντι της μονοθεραπείας με φαινοφιμπράτη σε όλες τις μελέτες[209,212-213]. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι οι μεταβολές των επιπέδων της hsCRP δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ του συνδυασμού φαινοφιμπράτης με εξετιμίμπη (-25.9%), της μονοθεραπείας με φαινοφιμπράτη (-27.8%) καθώς και της μονοθεραπείας με εξετιμίμπη (-10.2%) [212].

### **2.2.7.3 Συνδυασμός φαινοφιμπράτης με ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων**

Ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση της LDL-C σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη. Για παράδειγμα, σε 129 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία χορηγήθηκε φαινοφιμπράτη 160 mg/ημέρα και στη συνέχεια προστέθηκε είτε κολεσεβελάμη 3.75 g/ημέρα είτε εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες[214]. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με κολεσεβελάμη μείωσε την LDL-C κατά 10.4%, ενώ η μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της LDL-C κατά 2.3% ( $p < 0.0001$  μεταξύ των ομάδων)[214]. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της nonHDL-C, της ολικής χοληστερόλης και της apoB σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία ( $p \leq 0.0002$ )[214]. Τα επίπεδα των TG δεν μεταβλήθηκαν με την προσθήκη της κολεσεβελάμης. Το γεγονός αυτό είναι ενδιαφέρον, αφού έχουν παρατηρηθεί μικρές αυξήσεις της συγκέντρωσης των TG σε ασθενείς που λαμβάνουν κολεσεβελάμη[215]. Φαίνεται ότι η επίδραση των ρητινών δέσμευσης των χολικών οξέων δεν επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα των TG σε ασθενείς υπό αγωγή με φαινοφιμπράτη.

### **2.2.7.4. Συνδυασμός με ω-3 λιπαρά οξέα**

Ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με ω-3 λιπαρά οξέα είναι χρήσιμος σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία. Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, 163 ασθενείς με ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα TG ( $>500$  mg/dL) υπό θεραπεία με φαινοφιμπράτη τυχαίοποιήθηκαν σε ω-3 λιπαρά οξέα ή εικονικό φάρμακο[216]. Ο συνδυασμός μείωσε σε μεγαλύτερο βαθμό τα επίπεδα των TG σε σύγκριση με τη

μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη (-60.8% έναντι -53.8%, αντίστοιχα,  $p = 0.059$ )[216]. Μετά το τέλος της μελέτης προστέθηκαν ω-3 λιπαρά οξέα σε 58 ασθενείς που έπαιρναν φαινοφιμπράτη, με αποτέλεσμα μία επιπρόσθετη κατά 17.5% μείωση των TG ( $p = 0.003$ )[216].

## **2.2.8 Ανεπιθύμητες επιδράσεις της φαινοφιμπράτης**

### **2.2.8.1 Μυοπάθεια**

Μία από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φιμπρατών είναι η μυοπάθεια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ραβδομυόλυση[217]. Η εμφάνιση ραβδομυόλυσης συσχετίζεται κυρίως με τη χορήγηση της γεμφιπροζίλης, ιδιαίτερα όταν αυτή συγχωρηγείται με στατίνες[218]. Συνήθως η μυοπάθεια παρατηρείται στην έναρξη της θεραπείας[146].

### **2.2.8.2 Ηπατοτοξικότητα**

Συχνά η χορήγηση των φιμπρατών συνοδεύεται από αύξηση των τρανσαμινασών[219]. Όμως στις περισσότερες περιπτώσεις δεν παρατηρείται υποκείμενη ηπατική βλάβη. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί ορισμένα μεμονωμένα περιστατικά ηπατοπάθειας, όπως κίρρωση, ηπατίτιδα, καθώς και ηπατικό αδένωμα μετά τη χορήγηση φιμπρατών[220-221].

### **2.2.8.3 Γαστρεντερικές διαταραχές**

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φιμπρατών προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα και περιλαμβάνουν κυρίως δυσπεπτικά ενοχλήματα, διάρροια και κοιλιακό άλγος[219]. Έχει αναφερθεί επίσης οισοφαγίτιδα, πεπτικό έλκος, γαστρίτιδα από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, δυσκοιλιότητα και αιμορραγία του πεπτικού σωλήνα.

Υπάρχει μεγάλη συζήτηση στη βιβλιογραφία για το ενδεχόμενο αυξημένης επίπτωσης χολολιθίας κατά τη διάρκεια χορήγησης φιμπρατών[222]. Πράγματι, ορισμένες επιδημιολογικές, αλλά και ορισμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, έχουν συσχετίσει τις φιμπράτες με αυξημένη επίπτωση χολολιθίας ή/και χολοκυστεκτομής. Ο πιθανότερος υποκείμενος μηχανισμός για αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ο αυξημένος κορεσμός της χολής με χοληστερόλη. Αξίζει να σημειωθεί ότι συχνά οι χολόλιθοι εξαφανίζονται μετά τη διακοπή της αγωγής με φιμπράτες. Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας μετά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων[194,223]. Η παγκρεατίτιδα σε αυτές τις περιπτώσεις πιθανά συσχετίζεται με

την υποκείμενη χολολιθίαση ή με την υπερτριγλυκεριδαιμία των ασθενών που παίρνουν φιμπράτες.

#### **2.2.8.4 Δερματικές ανεπιθύμητες επιδράσεις**

Έχουν περιγραφεί διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα και τον υποδόριο ιστό, όπως π.χ. φωτοευαισθησία, εξανθήματα, πολύμορφο ερύθημα, αλωπεκία και κνησμός[224]. Η συχνότητά τους διαφέρει από μελέτη σε μελέτη (από 2% μέχρι 22,8%). Πιθανά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα να αποτελούν αλλεργικές ή ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις[224].

#### **2.2.8.5 Περιφερική νευροπάθεια**

Η περιφερική νευροπάθεια θεωρείται παρενέργεια όλων των φιμπρατών και μπορεί να εκδηλωθεί ως κινητική, αισθητική ή αισθητικοκινητική νευροπάθεια[146]. Ωστόσο, δεν έχει προταθεί κάποιος πιθανός υποκείμενος μηχανισμός για τη συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια.

#### **2.2.8.6 Στυτική δυσλειτουργία**

Η στυτική δυσλειτουργία έχει αναφερθεί ως παρενέργεια των περισσότερων φιμπρατών[225]. Πρέπει όμως να ληφθεί υπόψη και το γεγονός ότι οι ασθενείς που παίρνουν φιμπράτες έχουν συχνά ποικίλους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή ακόμα και εγκατεστημένη ΚΑΝ, καταστάσεις που προδιαθέτουν στην εμφάνιση στυτικής δυσλειτουργίας. Άλλωστε, η ίδια η υπερχοληστερολαιμία έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο διαταραχών της στύσης. Επομένως, δεν πρέπει αβίαστα να αποδοθεί η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια στη χορήγηση των φιμπρατών.

#### **2.2.8.7 Γυναικομαστία**

Έχουν αναφερθεί δύο μόνο περιστατικά γυναικομαστίας σε ασθενή υπό αγωγή με φιμπράτες. Στο ένα από αυτά η γυναικομαστία υποχώρησε μετά τη διακοπή της θεραπείας[226].

#### **2.2.8.8 Νεφροτοξικότητα**

Μια πολύ σπάνια, αλλά και η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια των φιμπρατών είναι η ραβδομύλωση, η οποία μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη. Παρατηρείται κυρίως όταν

συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου για μυοπάθεια ή ραβδομύωση (π.χ. μεγάλη ηλικία, υποκείμενη νεφροπάθεια, υποθυρεοειδισμός) ή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα φάρμακα που μεταβολίζονται με τον ίδιο μηχανισμό με τις φιμπράτες, όπως οι στατίνες[227]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί αύξηση της κρεατινίνης του ορού μετά τη χορήγηση φιμπρατών, η οποία όμως συνήθως υποχωρεί με τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής και πιθανά δεν αντιπροσωπεύει νεφρική βλάβη[227]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης πιθανά οφείλεται στη μείωση της σύνθεσης των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών στο νεφρό που αποδίδεται στη μείωση της έκφρασης της κυκλοξυγενάσης (COX-2). Με αυτό τον τρόπο μειώνεται η αιματική ροή στους νεφρούς, αφού προκαλείται αγγειοσύσπαση στα νεφρικά αγγεία. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν κάποια μεμονωμένα περιστατικά νεφροπάθειας που έχουν αποδοθεί στη θεραπεία με φιμπράτες. Συγκεκριμένα, έχουν καταγραφεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού ή επεμβάσεις στην καρδιά, καθώς και διάμεση νεφρίτιδα ή/και νεφρωσικό σύνδρομο[227].

#### **2.2.8.9 Αιμοποιητικό σύστημα**

Μια παρενέργεια των φιμπρατών που αναφέρεται συχνά είναι η λευκοπενία, η οποία όμως δεν φαίνεται να έχει κλινική σημασία[228-229]. Έχει επίσης αναφερθεί αιμορραγία με πιθανή παράταση του χρόνου προθρομβίνης και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη[230]. Η δόση της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κουμαρινικά αντιπηκτικά με φιμπράτες και να προσδιορίζεται συχνά ο χρόνος προθρομβίνης (INR)[231].

#### **2.2.8.10 Αυτοάνοσες διαταραχές**

Η χορήγηση φιμπρατών έχει συσχετισθεί σε σπάνιες περιπτώσεις με αυτοάνοσες διαταραχές, όπως ψωρίαση, πολυμυοσίτιδα, πολυαρθρίτιδα, συμμετρική πολυαρθραλγία και αναφυλαξία[146]. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο υποκείμενος μηχανισμός για αυτές τις διαταραχές.

#### **2.2.8.11 Κεντρικό νευρικό σύστημα**

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η κεφαλαλγία, η οποία όμως σπάνια οδηγεί σε διακοπή της θεραπείας, ενώ δεν είναι σαφές εάν η συχνότητά της είναι μεγαλύτερη με τις φιμπράτες ή με το εικονικό φάρμακο. Άλλωστε, οι

παροδικές κεφαλαλγίες είναι ένα κοινό σύμπτωμα που μπορεί να παρατηρηθεί ανεξάρτητα από τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Άλλες παρενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η κόπωση, η ζάλη, η αδυναμία, ο ίλιγγος και οι διαταραχές του ύπνου[146].

#### **2.2.8.12 Θρομβοεμβολική νόσος**

Μέχρι πρόσφατα μόνο η κλοφιβράτη είχε συσχετισθεί με θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Ωστόσο, στη μελέτη FIELD η φαινοφιμπράτη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για πνευμονική εμβολή (0.7% έναντι 1.1%,  $p = 0.0003$ ) και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (67 περιστατικά έναντι 48 περιστατικά,  $p = 0.074$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο[194]. Δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν ο υποκείμενος μηχανισμός της υπερπηκτικότητας είναι η αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης που παρατηρείται μετά τη χορήγηση των φιμπρατών[232]. Πράγματι, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η υπερομοκυστεϊναιμία πιθανά αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια. Ωστόσο σε δυο μεγάλες μελέτες, η μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση βιταμινών του συμπλέγματος B και φυλλικού οξέος δεν οδήγησε σε ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επομένως, δεν υπάρχει σαφής αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης που παρατηρούνται μετά τη χορήγηση φιμπρατών και του αυξημένου κινδύνου για πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

### **2.3 Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ**

#### **2.3.1 Γενικά**

Τα λιπαρά οξέα διακρίνονται σε κεκορεσμένα και σε ακόρεστα λιπαρά οξέα ανάλογα με τον αριθμό ατόμων υδρογόνου που είναι συνδεδεμένα με κάθε άτομο άνθρακα. Στα μη κεκορεσμένα λιπαρά οξέα, κάποια άτομα υδρογόνου λείπουν και έχουν αντικατασταθεί με διπλούς δεσμούς ανάμεσα στα άτομα άνθρακα. Όταν τα ακόρεστα λιπαρά οξέα διαθέτουν ένα διπλό δεσμό τότε λέγονται μονοακόρεστα και όταν έχουν δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς τότε λέγονται πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα διακρίνονται, ανάλογα με την απόσταση του διπλού δεσμού από τη μεθυλική ομάδα, σε  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 και  $\omega$ -9. Στα  $\omega$ -3 λιπαρά οξέα ο πρώτος διπλός δεσμός εμφανίζεται στο τρίτο άτομο άνθρακα ξεκινώντας τη μέτρηση από το μεθυλικό άκρο που αναφέρεται ως  $\omega$ μέγα. Τα  $\omega$ -3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι κυρίως γνωστά για τη δυνατότητα να μειώνουν τα TG. Η μείωση των αυξημένων επιπέδων των TG παραδοσιακά θεωρείται ένας

δευτερεύων στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, αν και η υπερτριγλυκεριδαιμία δεν συμμετέχει στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο στο ευρωπαϊκό όσο και στο αμερικανικό μοντέλο υπολογισμού του. Εξαιτίας της υπολιπιδαιμικής τους δράσης, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, είτε με τη μορφή φαρμακευτικών σκευασμάτων που μπορούν να πωλούνται και χωρίς ιατρική συνταγή, είτε ως συμπληρώματα διατροφής με αποτέλεσμα την άνθηση της βιομηχανίας παραγωγής και διάθεσης τους. Το 2011 οι πωλήσεις τους ανήλθαν στα 25.42 δις δολάρια, ενώ ο ετήσιος ρυθμός αύξησής τους υπολογίζεται στο 15%. Είναι χαρακτηριστικό ότι ενώ αρκετές μελέτες έχουν υποστηρίξει την καρδιοπροστατευτική δράση τους, άλλες μελέτες την έχουν αμφισβητήσει[233-237]. Αντίστοιχα, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά τις καρδιαγγειακές δράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων[238-241]. Τα διαφορετικά αποτελέσματα που προκύπτουν έχουν αποδοθεί κυρίως στις ποικίλες δράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων, στην ετερογένεια των ατόμων που συμμετείχαν στις μελέτες και στον διαφορετικό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, στη δόση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων που χρησιμοποιήθηκε καθώς και στη συγχορήγηση αντι-υπερτασικών, αντι-αιμοπεταλιακών, αντι-διαβητικών και κυρίως άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων και κυρίως στατινών. Χαρακτηριστικό της διχογνωμίας που επικρατεί στη βιβλιογραφία είναι ότι οι αμερικανικές οδηγίες που επικεντρώνονται στην ασφάλεια των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων συνιστούν σε περιπτώσεις χορήγησης άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων εκτός των στατινών να προτιμούνται φάρμακα με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα [242-245]. Αντίθετα, κάποιοι ευρωπαϊκοί εθνικοί οργανισμοί φαρμάκων έχουν εγκρίνει τη χορήγηση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο FDA (Food and Drug Administration) έχει εγκρίνει τη χορήγηση τους μόνο σε ασθενείς με σημαντική υπερτριγλυκεριδαιμία [246], ενώ ο EMA (European Medicines Agency) έχει επιπρόσθετα εγκρίνει τη χορήγηση τους ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αντίστοιχα, σύμφωνα με τις οδηγίες της ESC (European Society of Cardiology) του 2016 συνιστάται η χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης με σκοπό τη μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων καθώς και τη μείωση των νοσηλειών εξαιτίας καρδιαγγειακών συμβαμάτων[247].



## **2.3.2 Μηχανισμοί δράσης**

### **2.3.2.1 Επίδραση στα TG**

Η πιο γνωστή δράση των ω-3 λιπαρών οξέων είναι η δοσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων των TG. Τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν τα επίπεδα των TG μειώνοντας την ηπατική τους παραγωγή και αυξάνοντας τον καταβολισμό τους[243]. Η προτεινόμενη δόση για τη μείωση των TG είναι από 2 έως 4 gr την ημέρα (δηλαδή 2-4 δισκία κεκαθαμένων λιπαρών οξέων που περιέχουν 465 mg περίπου εικοσιπενταενοϊκού οξέος και 375 mg εικοσιδιεξαενοϊκού οξέος). Αυτές οι δόσεις ω-3 λιπαρών οξέων μειώνουν τα επίπεδα των TG κατά 20-30% [244]. Όπως αναφέρθηκε, τα υψηλά επίπεδα των TG δεν θεωρούνται πρωταρχικός στόχος για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και δεν συμπεριλαμβάνονται στον εκτιμώμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο με βάση το Αμερικανικό μοντέλο υπολογισμού του κινδύνου (pooled cohort equations ή Framingham) ή το Ευρωπαϊκό μοντέλο(SCORE).

### **2.3.2.2 Αντιαρρυθμική δράση**

Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν αντι-αρρυθμικές δράσεις ιδιαίτερα σε ασθενείς με κοιλιακές αρρυθμίες, καθώς και σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Η ιδιότητά τους αυτή οφείλεται στις δράσεις τους στους διαύλους ιόντων των κυττάρων του μυοκαρδίου. Παράλληλα φαίνεται ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα ασκούν ευνοϊκή επίδραση στη δομική αναδιαμόρφωση (remodeling) του μυοκαρδίου[245].

### **2.3.2.3 Σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας**

Η πρόσληψη ή η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων έχει συσχετισθεί με την ενσωμάτωση τους στις αθηρωματικές πλάκες με αποτέλεσμα τη μείωση των μακροφάγων σε αυτές και περαιτέρω στη σταθεροποίηση τους[248].

### **2.3.2.4 Μείωση της αρτηριακής πίεσης**

Υψηλές δόσεις ω-3 λιπαρών οξέων έχουν συσχετισθεί με μειώσεις της αρτηριακής πίεσης. Οι κύριοι προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης όσων αφορά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι η αυξημένη σύνθεση του αγγειοδιασταλτικού νιτρικού οξέος, καθώς και η μείωση της παραγωγής της αγγειοσυσπαστικής θρομβοξάνης A<sub>2</sub>.

### 2.3.2.5 Αντιφλεγμονώδη δράση

Τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο να ενσωματωθούν στα φωσφολιπίδια με αποτέλεσμα τη μείωση του αραχιδονικού οξέος των κυττάρων, που είναι απαραίτητο για τη σύνθεση των εικοσανοειδών (eicosanoids) που ευοδώνουν τη φλεγμονή. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τα ω-3 ασκούν διαμέσου διαφορετικών μηχανισμών ανοσοτροποποιητικές δράσεις[249].

### 2.3.3 Κλινικές μελέτες

Τα ω-3 λιπαρά οξέα χορηγούνται είτε με τη διαίτα είτε ως προπαρασκευασμένα συμπληρώματα διατροφής. Όσον αφορά τη διαιτητική παρέμβαση, σε 2 τυχαιοποιημένες μελέτες έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της με αντικρουόμενα όμως ευρήματα. Στην πρώτη μελέτη, 2033 άτομα με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου τυχαιοποιήθηκαν σε 3 διαφορετικές διαιτητικές παρεμβάσεις. Στα άτομα που κατανάλωναν λιπαρά ψάρια παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση (κατά 29%) όλων των αιτίων θνητότητας την επόμενη διετία σε σύγκριση με τα υπόλοιπα άτομα που δεν έτρωγαν λιπαρά ψάρια[250]. Στη δεύτερη μελέτη, 3114 άτομα κάτω των 70 ετών με στηθάγχη τυχαιοποιήθηκαν σε 4 διαφορετικές διαιτητικές παρεμβάσεις. Σε αντίθεση με την προηγούμενη μελέτη στους ασθενείς που είχαν δοθεί οδηγίες να τρώνε λιπαρά ψάρια παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου καρδιακού θανάτου (26%) και ακόμα περισσότερο του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (54%) σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν άλλο είδος διαιτητικής παρέμβασης[251].

Σε αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες έχει παρατηρηθεί η επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων ως συμπληρωμάτων διατροφής. Ο πληθυσμός σε 10 από αυτές τις μελέτες ήταν άνω των 1000 ατόμων. Στην πρόσφατη μελέτη PREDIMED, μέσης διάρκειας 5.9 έτη, η κατανάλωση τουλάχιστον 500 mg ω-3 λιπαρών οξέων την ημέρα σε 7202 υψηλού κινδύνου ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου συσχετίστηκε με μείωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ( $p = 0.069$ ), της καρδιαγγειακής νόσου ( $p = 0.032$ ), και της στεφανιαίας νόσου ( $p = 0.046$ ), κατά 52, 39 και 46% αντίστοιχα[252]. Στη μελέτη ORIGIN, μέσης διάρκειας 6.2 έτη, 12536 ασθενείς σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη τυχαιοποιήθηκαν σε 1 gr ω-3 λιπαρών οξέων (πάνω από 900 mg εθυλεστέρων ω-3 λιπαρών οξέων) ή εικονικό φάρμακο. Αυτή η μελέτη δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τον καρδιαγγειακό θάνατο ( $p = 0.72$ ), τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα ( $p = 0.81$ ), τη

θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία ( $p = 0.63$ ), ή το θάνατο από αρρυθμίες ( $p = 0.26$ ) στους ασθενείς που λάμβαναν  $\omega$ -3 λιπαρά οξέα σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο[233]. Στη μελέτη του Galan και συνεργατών (SUFOLOM3), διάρκειας 4.7 ετών, συγκρίθηκε η επίπτωση που έχει η προσθήκη βιταμίνης B,  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων (600 mg εικοσαπεντανοϊκού οξέος και δοκοσαεξανοϊκού οξέος σε αναλογία 2:1) ή και των δύο μαζί στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε 2501 ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου η αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ούτε η χορήγηση των βιταμινών του συμπλέγματος B, ούτε η χορήγηση των  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p = 0.50$  και  $p = 0.64$  αντίστοιχα)[253]. Στην πολυκεντρική, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη Alpha Omega, 4837 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ηλικίας 60-80 ετών, οι οποίοι ελάμβαναν την ενδεδειγμένη αντι-υπερτασική, αντι-θρομβωτική και υπολιπιδαιμική αγωγή, τυχαιοποιήθηκαν σε  $\omega$ -3 λιπαρά οξέα (400 mg εικοσαπεντανοϊκού οξέος και δοκοσαεξανοϊκού οξέος), σε 2 gr  $\alpha$ -λινολενικού οξέος, στο συνδυασμό των παραπάνω, ή σε εικονικό φάρμακο. Ούτε η χορήγηση  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων ( $p = 0.93$ ), ούτε η χορήγηση  $\alpha$ -λινολενικού οξέος ( $p = 0.20$ ) μείωσαν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι οποίοι ελάμβαναν την ενδεδειγμένη αντιυπερτασική, αντιθρομβωτική και υπολιπιδαιμική αγωγή[234]. Σε μία παρόμοια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, την OMEGA, 3804 ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου οι οποίοι ελάμβαναν την ενδεδειγμένη αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες τυχαιοποιήθηκαν σε 1 gr  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων έναντι εικονικού φαρμάκου. Μετά από 1 χρόνο θεραπείας δεν παρατηρήθηκε ουσιαστική διαφοροποίηση μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ( $p = 0.84$ ), τη θνητότητα από οποιοδήποτε αίτιο ( $p = 0.18$ ), τα αγγειακά εγκεφαλικά και καρδιακά συμβάματα ( $p = 0.1$ ), καθώς και τις επεμβάσεις επαναγγείωσης ( $p = 0.34$ )[254]. Στη μελέτη JELIS, 18645 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν είτε σε 1800 mg εικοσαπεντανοϊκού οξέος σε συνδυασμό με στατίνη, είτε σε μονοθεραπεία με στατίνη. Μετά από 4.6 χρόνια θεραπείας παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 19% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ( $p = 0.011$ ) και στα 2 σκέλη της μελέτης. Επιπρόσθετα, στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης ασταθούς στηθάγχης και των μη θανατηφόρων στεφανιαίων συμβαμάτων, ενώ δεν παρατηρήθηκε ουσιαστική

διαφοροποίηση μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Στην υποομάδα των ασθενών με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, παρατηρήθηκε μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων με μεγαλύτερη μείωση στην ομάδα της στατίνης ( $p = 0.041$ ). Αντίστοιχα, στους ασθενείς χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων χωρίς όμως να υπάρχει διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ( $p = 0.1$ )[237]. Στη μελέτη GISSI-HF, 6975 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τυχαιοποιήθηκαν σε 1 gr  $\omega$ -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ή σε εικονικό φάρμακο. Έπειτα από 3.9 χρόνια παρατηρήθηκε μείωση των θανάτων από κάθε αιτία (27% vs. 29%, %,  $p = 0.041$  μεταξύ των ομάδων). Επιπρόσθετα, μικρότερο ποσοστό ασθενών διακομίσθηκε στο νοσοκομείο εξαιτίας καρδιαγγειακών συμβαμάτων (57% vs. 59%,  $p = 0.009$  μεταξύ των ομάδων)[236]. Ερευνητές της ίδιας ομάδας στη μελέτη GISSI-Prevenzione τυχαιοποίησαν 11323 ασθενείς, οι οποίοι επιβίωσαν από έμφραγμα του μυοκαρδίου το τελευταίο τρίμηνο, σε 1 gr  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων, βιταμίνης E, συνδυασμού των 2 παραπάνω ή τίποτε επιπρόσθετα στην ήδη υπάρχουσα αγωγή. Στην ομάδα των  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των ολικών θανάτων στους 3 μήνες ( $p = 0.037$ , σε σύγκριση με την ομάδα της βιταμίνης E), καθώς και στατιστικά σημαντική μείωση των αιφνίδιων θανάτων στους 4 μήνες ( $p = 0.048$ , σε σύγκριση με την ομάδα της βιταμίνης E)[255]. Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν υπέρ της αντι-αρρυθμικής δράσης των  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων[255]. Στην πρόσφατη μελέτη του Roncaglioni και συνεργατών, 12513 άτομα με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (αλλά χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο) τυχαιοποιήθηκαν στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης σε 1 gr  $\omega$ -3 λιπαρά οξέα ή εικονικό φάρμακο. Μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ολική θνητότητα, στην πιθανότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, στον αιφνίδιο θάνατο, ή στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια μεταξύ των δύο ομάδων[253].

Συμπερασματικά, παρά το πλήθος των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την επίδραση των  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

### **2.3.4 Μετα-αναλύσεις**

Πρόσφατες μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν τη διχογνωμία όσον αφορά τα οφέλη ή μη της χορήγησης των  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου[256-257]. Στην μετα-

ανάλυση των Rizos και συνεργατών στην οποία συμπεριλήφθησαν 20 μελέτες με 68680 άτομα, η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων έδειξε ένα μικρό όχι όμως στατιστικά σημαντικό όφελος στην ολική θνητότητα, τον αιφνίδιο θάνατο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια[240]. Στην μετα-ανάλυση του Wen και συνεργατών του, στην οποία συμμετείχαν 14 τυχαιοποιημένες μελέτες με συνολικό πλυθυσμό 32656 ασθενών με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων δεν συσχετίστηκε με μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ( $p = 0.08$ ). Αντίθετα, φαίνεται ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν τους θανάτους καρδιακής αιτιολογίας ( $p = 0.003$ ), τους αιφνίδιους θανάτους ( $p = 0.03$ ) και τους θανάτους οποιασδήποτε αιτιολογίας ( $p = 0.02$ )[256]. Σε μια άλλη μετα-ανάλυση της Casula και συνεργατών της, στην οποία συμμετείχαν 15348 ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου από 11 τυχαιοποιημένες μελέτες, η χορήγηση υψηλών δόσεων ω-3 λιπαρών οξέων φαίνεται ότι δρα αποτελεσματικά όσον αφορά τη μείωση των θανάτων καρδιακής αιτιολογίας, των αιφνίδιων θανάτων καθώς και τη μείωση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Αντίθετα, δεν ανεδείχθη προστατευτική συσχέτιση της χορήγησης ω-3 λιπαρών οξέων με τους θανάτους οποιασδήποτε αιτιολογίας καθώς και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων[257].

### 2.3.5 Μελλοντικές προοπτικές

Νεότερες μορφές των ω-3 λιπαρών οξέων έχουν ήδη δοκιμασθεί σε μελέτες. Το AMR 101, ένα κεκαθαρισμένο ω-3 λιπαρό οξύ που περιέχει > 96% εικοσιπεντανοϊκό οξύ, χρησιμοποιήθηκε σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς με υποσχόμενα αποτελέσματα όσον αφορά τη μείωση των λιπιδίων[258]. Επιπρόσθετα μεγάλες κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη (The Study of Cardiovascular Events in Diabetes, the VITamin D and Omega-3 Trial) οι οποίες ίσως δώσουν πιο ξεκάθαρες απαντήσεις για το ρόλο των ω-3 λιπαρών οξέων στην πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ο σχεδιασμός των νέων μελετών πρέπει να επικεντρωθεί σε συγκεκριμένα κενά, όπως τη χορήγηση μεγάλων δόσεων ω-3 λιπαρών οξέων με διάφορες αναλογίες δοκο/εικοσι-πεντανοϊκού οξέος σε ασθενείς με TG υψηλότερα από 200 mg/dL. Μέχρι τότε είναι σκόπιμο να συμβουλευουμε τους ασθενείς για την ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης λιπαρών ψαριών και όχι τη συνταγογράφηση μεμονωμένα ω-3 λιπαρών οξέων.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

#### 3.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Το διαιτητικό λίπος, μετά την απορρόφησή του από το γαστρεντερικό σωλήνα, ενσωματώνεται στα πλούσια σε TG χυλομικρά[259], τα οποία στην κυκλοφορία προσλαμβάνουν την apoC-II από τις HDL[260]. Τα χυλομικρά καταβολίζονται με τη βοήθεια της LPL, η οποία εντοπίζεται στα τριχοειδή των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού[261]. Το ένζυμο αυτό υδρολύει TG των χυλομικρών με αποτέλεσμα την απελευθέρωση λιπαρών οξέων, τα οποία είτε αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό είτε χρησιμοποιούνται για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών. Τα κατάλοιπα (remnant) των χυλομικρών που προκύπτουν προσλαμβάνονται από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος[262]. Τα κύτταρα αυτά έχουν μία πρωτεΐνη, η οποία συσχετίζεται με τον υποδοχέα των LDL (LRP ή chylomicron remnant receptor) και η οποία συνδέεται με την apoE. Το λιπιδιακό συστατικό των καταλοίπων των χυλομικρών μετά την είσοδό τους στα ηπατοκύτταρα είτε αποθηκεύεται είτε καταβολίζεται είτε επανεκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα ως ουσιαστικό συστατικό των ενδογενών πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών, δηλαδή των VLDL[263].

Η ηπατική παραγωγή λιποπρωτεϊνών εξαρτάται από την παροχή γλυκόζης και λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα και επηρεάζεται σημαντικά από ορμονικούς παράγοντες, κυρίως από την ινσουλίνη[263]. Όπως και τα χυλομικρά, οι VLDL καταβολίζονται στην κυκλοφορία από την LPL. Το ένζυμο αυτό ενεργοποιείται από την apoC-II, ενώ η apoC-III αναστέλλει τη δραστηριότητά του[264]. Με την επίδραση της LPL, οι VLDL μετατρέπονται στις ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL), οι οποίες αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως κατάλοιπα των VLDL. Οι IDL είναι σχετικά πλούσιες σε χοληστερόλη και ένα μέρος τους προσλαμβάνεται άμεσα από τα ηπατοκύτταρα διαμέσου υποδοχέων που συνδέονται με την apoE (κατά πάσα πιθανότητα πρόκειται για τους ίδιους υποδοχείς που αναγνωρίζουν την apoB των LDL). Οι υπόλοιπες IDL υφίστανται την επίδραση της ηπατικής λιπάσης[265] και μετατρέπονται σε LDL[266]. Οι LDL είναι πλούσιες σε χοληστερόλη και πτωχές σε TG, έχουν ως κύρια πρωτεΐνη την apoB-100 και χρησιμεύουν για τη μεταφορά της χοληστερόλης στο πλάσμα.

Οι LDL μεταβολίζονται διαμέσου των LDL υποδοχέων, οι οποίοι υπάρχουν κυρίως στα ηπατοκύτταρα και αναγνωρίζουν την apoB-100, δηλαδή την πρωτεΐνη που υπάρχει στην επιφάνεια των LDL[267]. Ο αριθμός και η δραστηριότητα των LDL υποδοχέων είναι καθοριστικής σημασίας για τη ρύθμιση της συγκέντρωσης των LDL στο πλάσμα. Έτσι, η μείωση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα όχι μόνο τη μείωση του καταβολισμού των LDL, αλλά και την αύξηση της σύνθεσής τους από τα κατάλοιπα των VLDL (IDL), αφού μικρότερο κλάσμα αυτών των σωματιδίων καταβολίζεται διαμέσου των LDL υποδοχέων. Ο αριθμός και η δραστηριότητα των LDL υποδοχέων εξαρτώνται από τα επίπεδα της ελεύθερης χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα[268]. Πράγματι, η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης χοληστερόλης που οφείλεται στη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (είτε στατινών που μειώνουν την ενδοκυττάρια σύνθεση χοληστερόλης είτε ρητινών δέσμευσης χολικών οξέων που διακόπτουν τον εντεροηπατικό κύκλο των χολικών οξέων και αυξάνουν τη μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά οξέα), έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων και του καταβολισμού των LDL και των καταλοίπων των VLDL.

Οι HDL παράγονται στο ήπαρ και το έντερο ή προέρχονται από τον καταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης[269]. Σύμφωνα με αυτή τη θεώρηση, οι HDL δεσμεύουν την πλεονάζουσα χοληστερόλη των κυττάρων ή και των αθηρωματικών πλακών. Η μετακίνηση της χοληστερόλης από τα κύτταρα στις αρχέγονες HDL γίνεται διαμέσου των ABCA1 μεταφορέων που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων. Η ελεύθερη χοληστερόλη στη συνέχεια εστεροποιείται με την επίδραση του ενζύμου ακυλοτρανσφεράση της χοληστερόλης (LCAT)[270]. Η εστεροποιημένη χοληστερόλη μεταφέρεται διαμέσου της CETP σε άλλες πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες και διαμέσου αυτών, είτε στα ηπατοκύτταρα είτε στα περιφερικά κύτταρα για τη στεροειδογένεση[271]. Νεότερες μελέτες έδειξαν ότι οι υποδοχείς SR-B1 διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην άμεση μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τις HDL στα ηπατοκύτταρα[272].

## **3.2 ΜΙΚΡΑ ΠΥΚΝΑ LDL (sdLDL) ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ**

### **3.2.1 Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων**

Οι LDL είναι ένας ετερογενής πληθυσμός σωματιδίων όσον αφορά το μέγεθος, την πυκνότητα και τη χημική τους σύσταση[273]. Το 1988, οι *Austin και συν*[274] αναγνώρισαν δύο φαινοτύπους των LDL σωματιδίων ανάλογα με το μέγεθος τους: ο



φαινότυπος A, που χαρακτηρίζεται από επικράτηση των μεγάλων LDL σωματιδίων (>255 Å), και ο φαινότυπος B, που χαρακτηρίζεται από επικράτηση των sdLDL σωματιδίων (<255 Å).

Επιπρόσθετα, οι *Austin και συν*[275] έδειξαν ότι ο φαινότυπος B συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα TG. Περίπου το 50% της μεταβλητότητας του μεγέθους των LDL σωματιδίων καθορίζεται από τη συγκέντρωση των TG στον ορό[276-278]. Σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξάνεται η μεταφορά TG από τις πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες (VLDL και χυλομικρά) στις LDL (που είναι πτωχές σε TG) και η μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τις LDL στις πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες (που είναι πτωχές σε χοληστερόλη). Η μετακίνηση αυτή των λιπιδίων γίνεται με τη δράση της CETP[279-281] και οδηγεί στο σχηματισμό πλούσιων σε TG και πτωχών σε χοληστερόλη LDL σωματιδίων. Τα TG αυτών των LDL στη συνέχεια υδρολύονται από την ηπατική λιπάση με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό των sdLDL σωματιδίων[279,281-283]. Πρέπει να αναφερθεί ότι η δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης επηρεάζεται από τις ορμόνες του φύλου[273,282].

Υπάρχουν ορισμένα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση των sdLDL[284-293]. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των sdLDL είναι το κάπνισμα[294-295], η διατροφή[296-298], τα επίπεδα της HDL-C[299], οι πολυμορφισμοί της CETP[300-303], της ηπατικής λιπάσης[300,303-304], της LPL[303,305] και της apoA-V[306-307], καθώς και ο γονότυπος του LDL υποδοχέα[308] σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

### **3.2.2 Αθηρογόνος δυνατότητα των sdLDL σωματιδίων**

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των sdLDL σωματιδίων τους προσδίδουν αυξημένη αθηρογόνο δυνατότητα. Τα sdLDL διεισδύουν εύκολα στον υπενδοθηλιακό χώρο του αρτηριακού τοιχώματος και συνδέονται με τις πρωτεογλυκάνες του έσω χιτώνα[309-310]. Επιπρόσθετα, τα sdLDL εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στην οξείδωση με αποτέλεσμα την πρόσληψη των οξειδωμένων σωματιδίων από τα μακροφάγα και τη διευκόλυνση του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων[311]. Τα οξειδωμένα LDL σωματίδια επίσης αναστέλλουν την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο και προάγουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου[312-313]. Τέλος, τα sdLDL σωματίδια δεν αναγνωρίζονται στον ίδιο βαθμό με τα μεγαλύτερα σωματίδια από τους LDL υποδοχείς με αποτέλεσμα την παραμονή τους στην κυκλοφορία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα[314-317].

### 3.2.3 Συσχέτιση με την εμφάνιση της ΚΑΝ

Η συσχέτιση μεταξύ των sdLDL σωματιδίων και της ΚΑΝ έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες, οι περισσότερες από τις οποίες έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική θετική συσχέτιση[318-319]. Πράγματι, η επικράτηση των sdLDL συσχετίζεται με 2-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ (ΟΕΜ ή αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη ΣΝ) σε αρκετές συγχρονικές μελέτες[274,320-324]. Επιπρόσθετα, αρκετές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι το μικρό μέγεθος των LDL σωματιδίων αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση ΣΝ[325-328]. Στην Quebec Cardiovascular Study, μια μέγιστη διάμετρος των LDL σωματιδίων <25.4 nm συσχετίζονταν με μία κατά 3.6 φορές αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΝ (95% CI 1.5-8.8)[326]. Η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη από τα επίπεδα των TG, της HDL-C και της LDL-C, αλλά γίνονταν μικρότερη μετά τη διόρθωση για τα επίπεδα της apoB και του λόγου ολική χοληστερόλη/HDL-C. Μία ανάλυση των αποτελεσμάτων της ίδιας μελέτης έδειξε ότι η συγκέντρωση της sdLDL-C συσχετίζονταν με τη σοβαρότητα της ΣΝ ανεξάρτητα από τα επίπεδα της LDL-C, της HDL-C και της apoB ( $p < 0.05$ )[329]. Ωστόσο, η προοπτική μελέτη EPIC-Norfolk έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της sdLDL-C και της εμφάνισης ΣΝ δεν ήταν ανεξάρτητη από τις άλλες λιπιδαιμικές παραμέτρους[330].

Παρά την πληθώρα των ενδείξεων για την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των sdLDL σωματιδίων και του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ, υπάρχουν επίσης δεδομένα που δεν υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας τέτοιας συσχέτισης. Για παράδειγμα, μια μελέτη ασθενών/μαρτύρων έδειξε ότι νορμολιπιδαιμικοί ασθενείς με ΣΝ είχαν αυξημένο μέγεθος LDL σωματιδίων σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές και ότι η συσχέτιση των μεγάλων LDL σωματιδίων με τη ΣΝ ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το BMI, καθώς και από τα επίπεδα της HDL-C και της VLDL-C[331]. Επίσης, το αυξημένο μέγεθος των LDL σωματιδίων ήταν ανεξάρτητος δείκτης για την εμφάνιση νέων ΟΣΣ σε ασθενείς με ΣΝ[332-334].

Αρκετές μελέτες έδειξαν επίσης ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των sdLDL σωματιδίων και της αθηροσκληρωτικής νόσου των καρωτίδων[335-337].

### 3.3 ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ HDL

Πολλές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν την αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL-C και του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ[338]. Σε μια μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων μελετών παρατηρήθηκε ότι η μονοθεραπεία με στατίνες δεν μετέβαλε τη

συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL-C και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου[339]. Με άλλα λόγια η μείωση της HDL-C συσχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο παρά τη χορήγηση στατινών και τη σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C[339]. Επιπρόσθετα, μια μετα-ανάλυση 4 παρεμβατικών μελετών έδειξε ότι αύξηση της HDL-C κατά 7.5% σε συνδυασμό με μείωση της LDL-C σε επίπεδα 80mg/dl αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την υποστροφή των αθηρωματικών βλαβών των στεφανιαίων αγγείων που εκτιμήθηκε με ενδοαγγειακό υπερηχογραφικό έλεγχο. Πάντως μια ανάλυση των δεδομένων της μελέτης LURIC έδειξε ότι η αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL-C και της καρδιαγγειακής θνητότητας μειώνεται σε ασθενείς με εγκατεστημένη αγγειακή νόσο[340].

Τα HDL σωματίδια αποτελούνται από διακριτά υποκλάσματα που διαφέρουν ως προς το μέγεθος, την πυκνότητα, τη σύσταση και άλλες φυσικοχημικές παραμέτρους[152]. Διάφορες μέθοδοι που χρησιμοποιούν ως αρχή τη διαφορετική πυκνότητα, το μέγεθος ή το φορτίο των σωματιδίων (υπερφυγοκέντρωση, ηλεκτροφόρηση, πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός κλπ.) έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των υποκλασμάτων των HDL[341]. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι καμία από τις μεθόδους προσδιορισμού δεν έχει δώσει οριστικά συμπεράσματα όσον αφορά την προγνωστική αξία των διαφόρων υποκλασμάτων. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΣΝ έχουν μικρότερα και μεγαλύτερης πυκνότητας HDL σωματίδια και οδήγησαν στη θεώρηση ότι τα μεγάλα HDL σωματίδια παρέχουν μεγαλύτερη προστασία. Τα τελευταία έτη διάφορες μελέτες έδειξαν ότι οι αντιαθηρογόνες ιδιότητες της HDL-C κυρίως αποδίδονται στα μικρά HDL σωματίδια, που αποτελούν περισσότερο αποτελεσματικούς υποδοχείς χοληστερόλης και χαρακτηρίζονται από αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα σε σύγκριση με τα μεγάλα HDL σωματίδια[152,342].

Συνεπώς, οι HDL ταξινομούνται σε δύο κύριες κατηγορίες; τις HDL2, με πυκνότητα 1.063-1.125g/ml και τις HDL3, με πυκνότητα 1.125 - 1.21g/ml. Επιπρόσθετα, υπάρχουν και τα δισκοειδή pre-b HDL σωματίδια, τα οποία αποτελούνται από φωσφολιπίδια και ApoA1 και θεωρούνται τα αρχέγονα HDL σωματίδια. Οι HDL ταξινομούνται επίσης, σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τις αποπρωτεΐνες που περιέχουν. Έτσι, υπάρχουν Apo A1 HDL, δηλαδή σωματίδια που περιέχουν μόνο Apo A1 και τα οποία θεωρούνται τα κατεξοχήν αντιαθηρωγόνα HDL σωματίδια και Apo AI/AII HDL σωματίδια, που περιέχουν Apo AI αλλά και Apo AII.

Στη μελέτη VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη γεμφιμπροζίλη αποδόθηκε κυρίως στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C και ειδικότερα στην αύξηση του αριθμού των μικρών HDL σωματιδίων[158]. Παρόμοια, στη μελέτη BECAIT (Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial), μία αγγειογραφική μελέτη που εκτίμησε την επίδραση της μπεζαφιμπράτης σε ένα πληθυσμό ανδρών με χαμηλή HDL-C, η θετική επίδραση της μπεζαφιμπράτης συσχετίστηκε με την αύξηση των επιπέδων των μικρών HDL σωματιδίων[157].

Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι σε πολλές παθολογικές καταστάσεις η λειτουργία των HDL σωματιδίων διαταράσσεται[343]. Συγκεκριμένα, σε καταστάσεις όπως η σταθερή στεφανιαία νόσος ή τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, το ΜετΣ, η χρόνια νεφρική νόσος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα καθώς και ο ΣΔ2 παρατηρούνται όχι μόνο χαμηλά επίπεδα HDL-C αλλά επίσης και δυσλειτουργικά HDL σωματίδια[154,344]. Αυτά τα δυσλειτουργικά HDL σωματίδια χαρακτηρίζονται από μεταβολές της δομής και του μεταβολισμού τους[154]. Συγκεκριμένα έχει αναφερθεί εμπλουτισμός του πυρήνα τους με TG, διαταραχή του σχηματισμού της apoA-I, αντικατάσταση της apoA-I από αμυλοειδές A καθώς και γλυκοζυλίωση της ApoA1[343-344].

### **3.4 Η ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΗ ΜΕ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΗ A<sub>2</sub> (LIPOPROTEIN ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub>, LpPLA<sub>2</sub>)**

#### **3.4.1 Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)**

Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (platelet activating factor, PAF) είναι ένα αιθερικό φωσφολιπίδιο με πολυάριθμες βιολογικές δράσεις. Οφείλει την ονομασία του στην ιδιότητα του να επάγει την έκκριση βιοδραστικών ουσιών από τα αιμοπετάλια, καθώς και τη συσσώρευση αυτών των κυττάρων[345].

*In vitro* πειράματα έδειξαν ότι διάφοροι τύποι ανθρώπινων κυττάρων έχουν την ικανότητα να παράγουν PAF τόσο σε βασικές συνθήκες όσο και μετά από κατάλληλα ερεθίσματα. Τέτοια κύτταρα είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα[346], τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα[347], τα ηωσινόφιλα, τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα[347], τα αιμοπετάλια, τα μαστοκύτταρα, καθώς και τα σπερματοζωάρια[348]. Ο PAF δρώντας ως παρακρινές μόριο ενεργοποιεί τα γειτονικά κύτταρα (π.χ. τα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα, τα λεία μυϊκά κύτταρα κτλ) επάγοντας βιολογικά φαινόμενα, όπως την προσκόλληση των

αιμοπεταλίων, τη βιοσύνθεση εικοσανοειδών, την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου κ.τ.λ.[349-350].

### **3.4.2 Εκκρινόμενη μορφή της PAF-AH (LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος)**

Η Lp-PLA<sub>2</sub> του πλάσματος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Farr και συνεργάτες[351], οι οποίοι παρατήρησαν ότι ο PAF χάνει τη βιολογική του δραστηριότητα όταν επωασθεί παρουσία ορού κουνελιού. Η απενεργοποίηση του PAF οφείλεται στην υδρόλυση του εστερικού δεσμού στη θέση 2 του σκελετού της γλυκερόλης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του βιολογικά αδρανούς lyso-PAF[352]. Το ένζυμο που καταλύει την αντίδραση αυτή ονομάστηκε ακετυλοϋδρολάση του παράγοντα των αιμοπεταλίων (PAF-AH ή LpPLA<sub>2</sub>). Το cDNA της LpPLA<sub>2</sub> κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη μεγέθους 441 αμινοξέων. Το υπολογιζόμενο με βάση την αλληλουχία των αμινοξέων μοριακό βάρος είναι 45,4 kDa[353-354].

Μία σειρά από κύτταρα, όπως τα μακροφάγα[355], τα αιμοπετάλια[356-357], τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα[358] και τα ηπατοκύτταρα[359] έχουν την ικανότητα να παράγουν και να εκκρίνουν το ένζυμο του πλάσματος. Επιπρόσθετες μελέτες έδειξαν ότι η LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα, τα οποία ωστόσο διατηρούν ένα μικρό μέρος από την ενεργότητα του ενζύμου[360]. Η κατανομή του mRNA των κυττάρων των αντίστοιχων οργάνων υποδεικνύει ότι υπάρχει πολύ σημαντική έκφραση της LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος στον εγκέφαλο, στο λευκό λιπώδη ιστό και στον πλακούντα[360]. Τέλος, δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει έκφραση της Lp-PLA<sub>2</sub> στην ανθρώπινη αορτή[361]. Τα ηπατοκύτταρα παράγουν σημαντικές ποσότητες Lp-PLA<sub>2</sub> μετά από κατάλληλο ερεθισμό, αλλά το μεγαλύτερο μέρος αυτής της ενζυμικής ενεργότητας εκκρίνεται στη χολή[362]. Αντίθετα τα κύτταρα Kupffer του ήπατος (τα οποία ανήκουν στο σύστημα μονοκυττάρων-μακροφάγων) μετά από ερεθισμό με ενδοτοξίνη εκκρίνουν το μεγαλύτερο ποσοστό του παραγόμενου ενζύμου στο πλάσμα[362].

Η LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος είναι ένα υδρόφοβο μόριο, το οποίο κυκλοφορεί συνδεδεμένο με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια[353]. Συγκεκριμένα, το 70-80% της ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> ανιχνεύεται στις LDL και το υπόλοιπο 20-30% στις HDL[363]. Η κατανομή του ενζύμου στα υποκλάσματα των λιποπρωτεϊνών δεν είναι ομοιόμορφη. Έτσι, τόσο στις LDL όσο και στις HDL το μεγαλύτερο μέρος της ενεργότητας του ενζύμου ανιχνεύεται στα μικρά, πυκνά λιποπρωτεϊνικά σωματίδια[364-365]. Επιπρόσθετα, πρέπει να επισημανθεί ότι δεν περιέχουν όλα τα LDL σωματίδια LpPLA<sub>2</sub>. Συγκεκριμένα, 1/10000

μεγάλα και 1/100 sdLDL περιέχει LpPLA<sub>2</sub>[365], δηλαδή τα περισσότερα LDL σωματίδια δεν περιέχουν LpPLA<sub>2</sub>. Μια άλλη λιποπρωτεΐνη η οποία περιέχει υψηλά επίπεδα ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> είναι η λιποπρωτεΐνη Lp(a)[366-367].

Παρά το γεγονός ότι μια από τις δράσεις της Lp-PLA<sub>2</sub> είναι η αδρανοποίηση των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων που παράγονται σε συνθήκες οξειδωτικού stress, το ένζυμο υπόκειται και το ίδιο σε οξειδωτική απενεργοποίηση[363]. Τόσο φυσικές (π.χ. ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και βαρέα μέταλλα[368-369]) όσο και μη φυσικές (π.χ. καπνός τσιγάρων[370]) οξειδωτικές ουσίες έχει αναφερθεί ότι έχουν την ικανότητα να απενεργοποιούν την LpPLA<sub>2</sub>.

Η παραγωγή της Lp-PLA<sub>2</sub> ρυθμίζεται από διάφορους εξωγενείς παράγοντες, όπως από μια ποικιλία κυτταροκινών και στεροειδών ορμονών, καθώς και από την κυτταρική διαφοροποίηση[371-372]. Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο στην ικανότητα των φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων να ρυθμίζουν την έκκριση της LpPLA<sub>2</sub> φαίνεται ότι διαδραματίζει ο βαθμός της διαφοροποίησης των κυττάρων (για παράδειγμα, η διαφοροποίηση διεγερμένων ανθρώπινων μονοκυττάρων σε μακροφάγα [371,373-375].

### **3.4.3 Συσχέτιση της LpPLA<sub>2</sub> με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου**

#### **3.4.3.1 Παλαιότερα δεδομένα**

Η LpPLA<sub>2</sub> συνδέεται με την apoB των LDL και αυτό το σύμπλοκο μεταφέρεται σε τμήματα του αγγειακού τοιχώματος με αυξημένη ευαισθησία για τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας[376]. Η οξείδωση της LDL έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό φωσφολιπιδίων που υδρολύονται από την LpPLA<sub>2</sub> με αποτέλεσμα το σχηματισμό δυο ομάδων βιοενεργών ουσιών, της lysoPC και των oxNEFA[376]. Τα κατεξοχήν αθηρογόνα sdDL σωματίδια περιέχουν σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις lysoPC σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα και λιγότερο αθηρογόνα υποκλάσματα της LDL[377]. Ο εμπλουτισμός των sdLDL σωματιδίων με LpPLA<sub>2</sub> έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή lysoPC κατά τη διάρκεια της οξείδωσης αυτών των σωματιδίων σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα LDL σωματίδια τόσο σε νορμολιπιδαιμικά άτομα όσο και σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς[377-378]. Τα oxNEFA, το δεύτερο προϊόν της αντίδρασης που καταλύεται από την LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος, με τη σειρά τους δρουν χημειοτακτικά για τα μονοκύτταρα/μακροφάγα[376]. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τόσο η lysoPC όσο και τα oxNEFA πιθανά εμπλέκονται στη μετατροπή μιας σταθερής αθηρωματικής πλάκας σε ασταθή[376,379].

Σε αντιδιαστολή με την LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος, που αντικατοπτρίζει κυρίως το ποσοστό της ενζυμικής ενεργότητας που βρίσκεται συνδεδεμένο στις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB, η LpPLA<sub>2</sub> των HDL (HDL-LpPLA<sub>2</sub>) διαθέτει σημαντικές αντιαθηρογόνες ιδιότητες και προστατεύει από την εμφάνιση ΚΑΝ. Έτσι, αν και ποσοτικά η ενζυμική ενεργότητα των HDL σωματιδίων αποτελεί μικρό μόνο ποσοστό της συνολικής ενζυμικής ενεργότητας του πλάσματος[380], μελέτες έδειξαν ότι η ικανότητα των HDL σωματιδίων να προστατεύουν τα LDL σωματίδια από την οξείδωση[381], καθώς και να μειώσουν τη βιολογική δραστηριότητα των ήδη οξειδωμένων LDLσωματιδίων[382] οφείλεται σε πολύ μεγάλο βαθμό στην ιδιότητα των HDL σωματιδίων να υδρολύουν τον PAF και τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια.

Μελέτες σε υγιή άτομα έδειξαν ότι η ενεργότητα της LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος αυξάνεται προοδευτικά με την πάροδο της ηλικίας και ότι οι άνδρες εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερη ενεργότητα του ενζύμου σε σύγκριση με τις γυναίκες της ίδιας ηλικιακής ομάδας[383-385]. Αυτές οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, οι οποίες αποδίδονται στην κατασταλτική επίδραση των οιστρογόνων στην παραγωγή του ενζύμου[386], τείνουν να εξαλειφθούν μετά την ηλικία των 50 ετών. Στις περισσότερες μελέτες η ενεργότητα του ενζύμου στο πλάσμα εμφάνιζε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της ολικής και LDL-C, καθώς και με τις συγκεντρώσεις της apoB[384,387-389]. Περίπου το 60% της διακύμανσης της ενεργότητας της Lp-PLA<sub>2</sub> που παρατηρείται σε υγιή άτομα οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες[387].

Σε μια ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)[390] συμμετείχαν 508 μέσης ηλικίας άνδρες με υπερχοληστερολαιμία οι οποίοι εμφάνισαν ΣΝ σε μια περίοδο παρακολούθησης 4.9 ετών και οι οποίοι συγκρίθηκαν με 1160 υγιείς μάρτυρες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η κατά μία σταθερή απόκλιση αύξηση της συγκέντρωσης της LpPLA<sub>2</sub> συσχετιζόταν με ένα κατά 18% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ.

Τα αποτελέσματα μιας υποανάλυσης της μελέτης ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)[391] με 608 άνδρες και γυναίκες που εμφάνισαν ΣΝ και 740 άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς ΣΝ, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 6-8 έτη, έδειξαν ότι τα άτομα με την υψηλότερη συγκέντρωση της Lp-PLA<sub>2</sub> είχαν ένα κατά 78% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΝ σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν συγκέντρωση Lp-PLA<sub>2</sub> στα χαμηλότερα επίπεδα. Πρέπει να επισημανθεί το εύρημα ότι σε άτομα με LDL-C<130

mg/dL τα επίπεδα της LpPLA<sub>2</sub> συσχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με διπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΝ.

Στη μελέτη MONICA (MONitoring of trends and determinants In Cardiovascular Disease) συμμετείχαν 934 υγιείς άνδρες μέσης ηλικίας με μέτρια υπερχοληστερολαιμία. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 14 χρόνια[392]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η κατά μία σταθερή απόκλιση αύξηση της συγκέντρωσης της LpPLA<sub>2</sub> συσχετίζονταν, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, με ένα κατά 28% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΝ.

Επιπρόσθετες ενδείξεις για τη συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας ή της μάζας του ενζύμου και της ΚΑΝ παρέχονται και από πιο πρόσφατες μελέτες[393-396]. Υπάρχουν επίσης δεδομένα σχετικά με το ρόλο του ενζύμου σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ[397-401].

Η συσχέτιση της Lp-PLA<sub>2</sub> με την εμφάνιση αγγειακής εγκεφαλικής νόσου έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες. Η μελέτη Rotterdam[393] έδειξε ότι οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα ενεργότητας Lp-PLA<sub>2</sub> είχαν ένα κατά 97% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα ενεργότητας του ενζύμου, ενώ η αύξηση της ενεργότητας κατά μία σταθερή απόκλιση συσχετίζονταν με ένα κατά 27% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΑΕΕ. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης ARIC[402].

Μια μετα-ανάλυση στην οποία συμμετείχαν 14 μελέτες (περίπου 20.500 ασθενείς) έδειξε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της LpPLA<sub>2</sub> και του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ[403]. Συγκεκριμένα, η αύξηση των επιπέδων του ενζύμου - ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου- οδηγεί σε ένα κατά 60% αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΚΑΝ.

Τα άτομα με ΜετΣ έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> σε σύγκριση με άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ[404]. Δυο πρόσφατες μελέτες[405-406] έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα (μάζας και ενεργότητας) του ενζύμου αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΝ πέρα από τον κίνδυνο που οφείλεται στο ΜετΣ.

Ένα πρόβλημα που έχει ανακύψει στη βιβλιογραφία είναι ότι δεν υπάρχει μία ενιαία μέθοδος εκτίμησης της LpPLA<sub>2</sub>. Έτσι, υπάρχουν μελέτες που χρησιμοποιούν την ενεργότητα και μελέτες που χρησιμοποιούν τη μάζα του ενζύμου, ενώ η συσχέτιση μεταξύ αυτών των δύο παραμέτρων είναι σχετικά χαμηλή ( $r=0.36$ )[379]. Ωστόσο, το 2008 η συγκέντρωση της LpPLA<sub>2</sub> συμπεριλήφθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες για τον



καθορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως σε ασθενείς μέτριου ή και υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ[407]. Οι οδηγίες αυτές βασίστηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες του ΑΤΡΙΙΙ και της ΑΗΑ για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων LpPLA<sub>2</sub> (>200 ng/mL) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του εκτιμώμενου 10ετή κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ, δηλαδή τη μετατόπιση από μέτριου κινδύνου σε υψηλού κινδύνου και από υψηλού κινδύνου σε πολύ υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα.

### 3.4.3.2 Εκλεκτικοί αναστολείς της Lp-PLA<sub>2</sub>

Παρά τη συνεχή βελτίωση των κλασικών θεραπευτικών σχημάτων για την πρόληψη και αντιμετώπιση της ΚΑΝ, η επίπτωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας παραμένει αυξημένη και αυτό το εύρημα έχει οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στη μείωση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, με βάση τα αποτελέσματα των παραπάνω κλινικών μελετών που ανέδειξαν την LpPLA<sub>2</sub> ως έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΚΑΝ καθώς και τα δεδομένα ιστολογικών μελετών ανθρώπινου αθηρώματος στεφανιαίων αρτηριών που έδειξαν αυξημένη παρουσία του ενζύμου σε πλάκες που είναι επιρρεπείς σε ρήξη, η LpPLA<sub>2</sub> είχε αναδειχθεί ως ένας υποσχόμενος θεραπευτικός στόχος για τη μείωση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι πρώτες προσπάθειες ανεύρεσης εκλεκτικών αναστολέων της LpPLA<sub>2</sub> οδήγησαν σε μια οικογένεια ισχυρών αναστολέων της LpPLA<sub>2</sub>, τις αζετιδινόνες (azetidionones)[408-409]. Αυτή η τάξη των εκλεκτικών αναστολέων της LpPLA<sub>2</sub> είχε ως στόχο το κατάλοιπο της σερίνης του καταλυτικού κέντρου της LpPLA<sub>2</sub>[408]. Σε πειράματα *in vitro* η εκλεκτική αναστολή της LpPLA<sub>2</sub>, με τους πιο ισχυρούς αναστολείς αυτής της οικογένειας, όπως το SB-222657, μείωσε την παραγωγή των lysoPC και των oxNEFA κατά τη διάρκεια οξείδωσης της LDL. Τα βιοδραστικά αυτά προϊόντα της ενζυμικής ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> ευθύνονται σημαντικά για τις αθηρογόνες δράσεις αυτού του ενζύμου[409-410]. Επιπλέον, η αναστολή της LpPLA<sub>2</sub> με το SB-222657 είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή του χημειοτακτισμού των μονοκυττάρων[409], ενώ απέτρεψε τον κυτταρικό θάνατο των μονοκυττάρων/μακροφάγων που προκαλείται από την οξειδωμένη LDL[410]. Επόμενες ερευνητικές προσπάθειες ανέδειξαν μια σειρά πυριμιδονικών αναλόγων που έχουν πολύ ισχυρότερη ανασταλτική δράση από τις αζετιδινόνες. Τα ανάλογα αυτά αναστέλλουν εκλεκτικά την LpPLA<sub>2</sub> *in vitro*, σε συγκεντρώσεις nM[411-413]. Μεταξύ αυτών, το SB- 480848 έδειξε ότι πλεονεκτεί ως

προς ανασταλτικό του προφίλ τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* σε σύγκριση με όλες τις άλλες υποκατεστημένες πυριμιδόνες[413]. Μελέτες ενζυμικής κινητικής απέδειξαν ότι το SB-480848 είναι ένας αντιστρεπτός αναστολέας της ανασυνδυασμένης LpPLA2 με  $K_i=110$  pM. Το SB-480848 αναστέλλει ισχυρά την LpPLA2 στο ανθρώπινο πλάσμα με  $IC_{50}=5\pm 2$  nM. Επιπλέον, το SB-480848 αναστέλλει την παραγωγή της lyso-PC κατά τη διάρκεια της οξείδωσης της LDL ( $IC_{50}=4\pm 3$  nM) καθώς και τον χημειοτακτισμό των μονοκυττάρων ( $IC_{50}=4\pm 1$  nM). Σε μελέτες *in vivo* αποδείχθηκε ότι η βιοδιαθεσιμότητά του SB-480848, μετά από χορήγηση από το στόμα, ήταν για τους αρουραίους 11% και για τους σκύλους 28%. Παράλληλα, η χορήγηση 10 mg/kg SB-480848 από το στόμα σε υπερλιπιδαιμικά κουνέλια μείωσε την ενεργότητα της LpPLA2 του πλάσματος > 60%, η οποία διατηρήθηκε μειωμένη για περισσότερο από 24h. Επίσης, 2h μετά τη χορήγηση 30 mg/kg SB-480848 από το στόμα, σε αυτά τα πειραματόζωα, η ενεργότητα της Lp-PLA2 στις αθηρωματικές πλάκες μειώθηκε κατά 95%[413]. Άλλα σημαντικά χαρακτηριστικά του SB-480848 που το διακρίνει από τα άλλα ανάλογα της οικογένειας των υποκατεστημένων πυριμιδονών, είναι η σχετικά απλή χημική του σύνθεση και η μικρή αλληλεπίδρασή του με τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 του ήπατος[413]. Επιπρόσθετα, το SB-480848 σε συγκέντρωση 1μM, ελάχιστα αναστέλλει τις εκκρινόμενες (s) PLA2s οι οποίες εμπλέκονται στην αθηρογένεση (0% αναστολή για τις sPLA2-IIa και sPLA2-V και 8% αναστολή για την sPLA2-X)[414]. Αυτή η μικρή ανασταλτική δράση του SB-480848 έναντι των sPLA2s είναι αναμενόμενη, δεδομένου ότι έχουν πολύ διαφορετικό καταλυτικό μοτίβο σε σύγκριση με το αντίστοιχο της LpPLA2[415]. Εξαιτίας των παραπάνω σημαντικών χαρακτηριστικών του, το SB-480848, με την εμπορική ονομασία Darapladib (GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA) επιλέχθηκε για περαιτέρω μελέτες στον άνθρωπο.

### 3.4.3.3 Darapladib και κλινικές μελέτες

Η επίδραση του darapladib στην ενεργότητα της LpPLA2 του πλάσματος διερευνήθηκε αρχικά σε υγιείς εθελοντές σε διάφορες μελέτες φάσης-1. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η καθημερινή χορήγηση του darapladib από το στόμα ήταν αποδεκτά ανεκτή, χωρίς επιπτώσεις στα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος ή στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Σε επόμενη μελέτη φάσης-2 στην οποία συμμετείχαν 59 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή χορηγήθηκαν 40 mg ή 80 mg darapladib από το στόμα για 14 ημέρες πριν από την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή. Η χορήγηση του darapladib είχε ως αποτέλεσμα τη δοσοεξαρτώμενη μείωση της ενεργότητας της LpPLA2

στο πλάσμα κατά 57% ή 82%, αντίστοιχα, και της ενεργότητας της LpPLA2 στην πλάκα κατά 55% ή 81%, αντίστοιχα. Η επίδραση του darapladib στην ενεργότητα της LpPLA2 του πλάσματος καθώς και στα επίπεδα άλλων δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου διερευνήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, παράλληλων ομάδων, μελέτη φάσης-2 στην οποία συμμετείχαν 959 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμου κινδύνου για ΚΑΝ[416]. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 20 ή 80 mg ημερησίως. Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της LDL-C στο πλάσμα και οι ασθενείς με επίπεδα μικρότερα των 115 mg/dl τυχαιοποιήθηκαν ακολούθως σε 40, 80 ή 160 mg darapladib ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Η ενεργότητα της LpPLA2 μειώθηκε κατά 43%, 55% και 66% στα άτομα που έλαβαν 40, 80 και 160 mg darapladib, αντίστοιχα. Η μάζα της LpPLA2 που μετρήθηκε σε μία υποομάδα 228 ατόμων μειώθηκε κατά 9,6%, 12,9%, και 9,3% με τη χορήγηση 40, 80, ή 160 mg, με darapladib, αντίστοιχα. Η θεραπεία με darapladib δεν μετέβαλε τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, της HDL-C ή των TG του πλάσματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σημειώθηκε μια σημαντική μείωση των επιπέδων της ιντερλευκίνης-6, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της hsCRP σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση σε βιοδείκτες που χαρακτηρίζουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (P-σελεκτίνη, πρόσδεμα CD40, 11-δεϋδροθρομβοξάνη B2), ένα γεγονός που υποδηλώνει ότι η αναστολή της LpPLA2 από το darapladib δεν επηρεάζει τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Τέλος δεν υπήρξαν σημαντικά προβλήματα όσον αφορά την ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας[416]. Η επίδραση του darapladib στη σύσταση και τον όγκο της στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας καθώς και στα επίπεδα στο πλάσμα διαφόρων βιοδεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου διερευνήθηκαν στην κλινική μελέτη IBIS-2 (International Biomarkers and Imaging Study), μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης-2[417]. Στη μελέτη συμμετείχαν 330 ασθενείς με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη CHD, οι οποίοι έλαβαν 160 mg darapladib ημερησίως (n=175) ή εικονικό φάρμακο (n=155) για 12 μήνες. Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η μορφολογία της στεφανιαίας πλάκας η οποία προσδιορίστηκε με ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS) και τα επίπεδα της hsCRP στο πλάσμα, ενώ στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλήφθηκαν αρκετοί βιοδείκτες του πλάσματος (LDL-C, ενεργότητα LpPLA2, δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων), το μέγεθος του νεκρωτικού πυρήνα (με IVUS-radiofrequency), το μέγεθος του αθηρώματος

(με IVUS-greyscale), καθώς και κλινικές παράμετροι ασφαλείας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, το darapladib δεν επηρεάζει τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων, της hsCRP και των βιοδεικτών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων στο πλάσμα, ενώ μειώνει σημαντικά (59%) την ενεργότητα της Lp-PLA2 στο πλάσμα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p < 0.001$ )[417]. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι ένα σημαντικό υψηλό ποσοστό ασθενών που έλαβε τη θεραπεία με darapladib (62%) εμφάνισε πολύ χαμηλά επίπεδα hsCRP ( $<1$  mg/l) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (45%,  $p < 0.008$ ). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μορφολογίας της στεφανιαίας πλάκας ανάμεσα στις δύο ομάδες; παρατηρήθηκε όμως σημαντική αναστολή της επέκτασης του όγκου του νεκρωτικού πυρήνα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με darapladib (διαφορά  $-5,2$  mm<sup>3</sup>,  $p = 0,012$ ) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο στην οποία υπήρξε σημαντική αύξηση του νεκρωτικού πυρήνα. Τέλος, το φάρμακο παρουσίασε ένα καλό προφίλ ασφαλείας. Δεδομένου ότι το μέγεθος του νεκρωτικού πυρήνα είναι βασικό χαρακτηριστικό των ευάλωτων πλακών και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ρήξης της πλάκας και θρόμβωσης, τα αποτελέσματα της μελέτης IBIS-2 έδειξαν ότι το darapladib μπορεί να είναι ένας χρήσιμος θεραπευτικός παράγοντας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

#### **3.4.3.4 Νεότερα δεδομένα**

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν τόσο από μελέτες *in vitro*, όσο και από προκλινικές και κλινικές μελέτες φάσης-2 για τη χρήση του darapladib, οδήγησαν στο σχεδιασμό 2 κλινικών μελετών φάσης-3 οι οποίες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα του darapladib όσον αφορά τη μείωση του υπολοιπούμενου καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρόκειται για τη μελέτη STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy), (ClinicalTrials.gov identifier NCT00799903) και τη μελέτη SOLID-TIMI 52 (the Stabilization of Plaques Using Darapladib–Thrombolysis in Myocardial Infarction 52), (ClinicalTrials.gov identifier NCT01000727).

Η STABILITY είναι μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική κλινική μελέτη με χορηγό την εταιρεία GlaxoSmithKline. Στη μελέτη συμμετείχαν 14500 ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο που έλαβαν ημερησίως 160 mg darapladib σε δισκία εντερικής απορρόφησης ή εικονικό φάρμακο[418]. Η STABILITY αξιολόγησε κατά πόσο η εκλεκτική αναστολή της LpPLA2 με το darapladib σε συνδυασμό

με την κλασική θεραπευτική αγωγή που ακολουθείται στους ασθενείς αυτούς παρέχει κλινικό όφελος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης οι ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα με τα υψηλότερα επίπεδα LpPLA2 είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE), όπως ο καρδιαγγειακός θάνατος, το θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, και το μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο (HR 1.50, 95% CI 1.23–1.82,  $p < 0.0001$ ) σε σύγκριση με τους ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα με τα χαμηλότερα επίπεδα LpPLA2[418]. Παρά το γεγονός ότι τα υψηλά επίπεδα της LpPLA2 συσχετίστηκαν με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η κατά 65% μείωση της ενεργότητας της LpPLA2 μετά τη χορήγηση του darapladip δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο[418].

Η μελέτη SOLID-TIMI 52 περιελάμβανε 13026 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η μελέτη εξέτασε εάν η ημερήσια χορήγηση 160 mg darapladip μπορεί να μειώσει με ασφάλεια τις πιθανότητες για MACE (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο), όταν η αγωγή με darapladip αρχίσει 30 ημέρες μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η χορήγηση του darapladip δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για την εμφάνιση των MACE σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [903 ασθενείς (16.3%) vs. 910 ασθενείς (15.6%) έπειτα από 3 χρόνια θεραπείας με darapladip ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα; HR 1.00, 95% CI, 0.91-1.09,  $p = 0.93$ ][419].

### **3.5 ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗ 1 (PON1)**

Η PON1 είναι ένα ένζυμο που παράγεται κυρίως στο ήπαρ, σχετίζεται με τα HDL σωματίδια και έχει ιδιότητες αρυλεστεράσης και παραοξονάσης[420]. Η PON1 υδρολύει πολλές ουσίες, όπως οργανοφωσφορικά και νευροτοξικούς παράγοντες, εξωγενείς και ενδογενείς λακτόνες και μεταβολίζει οξειδωμένα λιπίδια των LDL και των HDL σωματιδίων. Επομένως, η PON1 πιθανά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.

Η ενεργότητα της PON1 μπορεί να διαφέρει έως και 40 φορές ανάλογα με τον πληθυσμό. Αυτές οι διαφορές οφείλονται τουλάχιστον εν μέρει σε γενετικούς πολυμορφισμούς, όπως οι Q192R, L55M και T-108C[420]. Ωστόσο, εξωγενείς παράγοντες μπορεί επίσης να επηρεάζουν την έκφραση και την ενεργότητα της PON1. Πράγματι, η ενεργότητα της PON1 βρέθηκε χαμηλή σε παχύσαρκους ασθενείς και μάλιστα συσχετιζόνταν αρνητικά με το BMI και θετικά με τα επίπεδα της HDL-C[421]. Επιπρόσθετα, ασθενείς με ΜετΣ

φαίνεται ότι έχουν μειωμένη ενεργότητα PON1 σε σύγκριση με άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ[404,422-423]. Πρέπει, όμως, να αναφερθεί ότι μία πρόσφατη μελέτη δεν έδειξε σημαντική επίδραση του ΜετΣ στην ενεργότητα της PON1 σε παχύσαρκους μη διαβητικούς ασθενείς[424].

Στον άνθρωπο μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης ή ατορβαστατίνης έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της ενεργότητας της PON1 κατά 5-23%[425-431]. Αντίθετα άλλοι ερευνητές δεν ανίχνευσαν σημαντική μεταβολή της PON1 κατά τη διάρκεια χορήγησης σιμβαστατίνης ή ατορβαστατίνης[432-433]. Επιπρόσθετα, η επίδραση των φιμπρατών δεν είναι ομοιόμορφη σε όλες τις μελέτες. Έχει αναφερθεί αύξηση της ενεργότητας της PON1 σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, ΣΔ2 ή ΣΝ που έλαβαν φαινοφιμπράτη ή γεμοφιπροζίλη[184,186,434-435]. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη η φαινοφιμπράτη δεν μετέβαλε την ενεργότητα της PON1 σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου ΙΑ, ΙΒ, και ΙV[169]. Η εξετιμίμπη έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την ενεργότητα της PON1 σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς, όμως σε μία άλλη μελέτη η ενεργότητα της PON1 δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε παχύσαρκους ασθενείς με υπερλιπιδαιμία[436]. Η ορλιστάτη σε μία μελέτη αύξησε την ενεργότητα της PON1 σε παχύσαρκους ασθενείς[437].

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι σε μία μεταανάλυση ο πολυμορφισμός PON1 rs662 συσχετίζεται με μία μικρή αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ[438].

### **3.6 ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ C-II ΚΑΙ C-III**

Η απολιποπρωτεΐνη C-II (apoC-II) αποτελεί συστατικό των χυλομικρών, των VLDL, των LDL και των HDL σωματιδίων[439]. Η apoC-II παράγεται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στο λεπτό έντερο[440-442]. Η apoC-II σε νορμολιπιδαιμικά άτομα και σε συγκέντρωση περίπου 4 mg/dL ενεργοποιεί την LPL[443-444]. Αντίθετα, τόσο τα υψηλά επίπεδα στο πλάσμα όσο και η ανεπάρκεια της apoC-II συσχετίζονται με μειωμένη ενεργότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των TG[445-447]. Επιπρόσθετα, η αυξημένη συγκέντρωση της apoC-II, εκτός από την αύξηση των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών, συσχετίζεται και με μεταβολές της κατανομής των HDL σωματιδίων. Συγκεκριμένα, οι υψηλές συγκεντρώσεις της apoC-II συσχετίζονται με αύξηση των επιπέδων της pre-beta1-HDL και των μικρότερων HDL3b and HDL3a σωματιδίων, ενώ αντίθετα παρατηρείται μείωση των μεγάλων HDL2a and HDL2b σωματιδίων[448].

Διάφορες φαρμακευτικές θεραπείες, όπως οι στατίνες, η εξετιμίμπη και το νικοτινικό οξύ μειώνουν τη συγκέντρωση της apoC-II σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία[449-454]. Σε ποντίκια η χορήγηση φαινοφιμπράτης αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου της apoC-II στο ήπαρ με δόσοεξαρτώμενο τρόπο[455]. Η αναστολή της έκφρασης της apoC-II αποτελεί πιθανά αποτέλεσμα της άμεσης επίδρασης της φαινοφιμπράτης στα ηπατοκύτταρα και όχι αποτέλεσμα των μεταβολών των επιπέδων των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών, αφού η φαινοφιμπράτη επίσης μειώνει την έκφραση της apoC-II σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων ανθρώπου ή ποντικού. Πρέπει να σημειωθεί ότι η προσθήκη φαινοφιμπράτης σε μεμονωμένα κύτταρα λεπτού εντέρου ανθρώπου ή ποντικού δεν οδηγεί σε μείωση της έκφρασης της apoC-II[455]. Η χορήγηση της φαινοφιμπράτης σε ανθρώπους έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων της apoC-II[456-459]. Αντίθετα, σε μία μελέτη η προσθήκη της φαινοφιμπράτης σε ασθενείς υπό θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της apoC-II, παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων των TG[460].

Η apoC-II εκφράζεται επίσης σε αθηροσκληρωτικές πλάκες, όπου εντοπίζεται κοντά σε μακροφάγα και σχηματίζει ινίδια αμυλοειδούς[461]. Αυτά τα ινίδια αμυλοειδούς έχουν φλεγμονώδεις ιδιότητες και πιθανά συμμετέχουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης[462].

Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, στην οποία συμμετείχαν 353 ασθενείς με ΣΝ και 395 άτομα ως ομάδα ελέγχου, τα επίπεδα της apoC-II ήταν σημαντικά υψηλότερα στους στεφανιαίους ασθενείς ( $p < 0.001$ )[463].

Η απολιποπρωτεΐνη C-III (apoC-III) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη μάζας 8,8 kDa, η οποία εκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό από το λεπτό έντερο[464]. Η apoC-III αποτελεί συστατικό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών και των HDL και ανταλλάσσεται ελεύθερα μεταξύ των λιποπρωτεϊνών[439]. Η apoC-III αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών. Συγκεκριμένα, η apoC-III επηρεάζει τη λιπόλυση των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών διαμέσου της αναστολής της LPL και της μείωσης της πρόσληψης των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων από τους ηπατικούς υποδοχείς[465-466].

Σε ασθενείς με ΜετΣ παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της apoC-III, η οποία οφείλεται σε αύξηση της παραγωγής της apoC-III (όταν είναι συνδεδεμένη με τις VLDL) από το ήπαρ[467-468]. Αυτή η αύξηση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του καταβολισμού των πλούσιων σε TG σωματιδίων. Μελέτες έδειξαν ότι οι PPARα αγωνιστές και οι

στατίνες μεταβάλλουν τη συγκέντρωση της apoC-III και την ανταλλαγή της μεταξύ των λιποπρωτεϊνών σε ασθενείς με ΜετΣ [468]. Σε μία μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη (n = 64) ή ατορβαστατίνη (n = 72)[469]. Τόσο η φαινοφιμπράτη όσο και η ατορβαστατίνη είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της apoC-III στο πλάσμα. Η μείωση της apoC-III ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ατορβαστατίνη (p < 0.0001). Επίσης, παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση της apoC-III και στη μείωση της συγκέντρωσης των TG και στις δύο ομάδες της μελέτης. Μάλιστα, σε αυτή τη μελέτη η μεγαλύτερη μείωση της apoC-III συσχετιζόταν με τη μεγαλύτερη αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων που παρατηρήθηκε με τη φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με τη χορήγηση της ατορβαστατίνης[469].

Τα επίπεδα της apoC-II και της apoC-III αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΚΑΝ σε ασθενείς με ΣΝ ή ΣΔ2[470-473]. Οι Sacks και συνεργάτες, σε μία ανάλυση στην οποία συμμετείχαν 418 ασθενείς με ΟΕΜ ή πέθαναν από ΣΝ από τη μελέτη Cholesterol and Recurrent Events (CARE) και 370 άτομα χωρίς ΚΑΝ ως ομάδα ελέγχου, έδειξαν ότι η apoC-III των VLDL και LDL σωματιδίων ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση ΚΑΝ[474].



## **ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Σκοπός αυτής της τυχαιοποιημένης μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης υψηλής δόσης ροσουβαστατίνης και του συνδυασμού χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη ή ω-3 λιπαρά οξέα στις ανθρωπομετρικές και μεταβολικές παραμέτρους του ορού, στο φαινότυπο των LDL και των HDL σωματιδίων, καθώς και στις ενεργότητες ενζύμων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, σε ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία, αλλά χωρίς σακχαρώδη διαβήτη κατά την έναρξη της μελέτης.



**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4**  
**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**  
**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

**4.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

**4.1.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη**

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς που είχαν μικτή υπερλιπιδαιμία (υπερλιπιδαιμία τύπου Ib κατά Friederickson), που προσήλθαν στο Εξωτερικό Ιατρείο Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, από τον Ιανουάριο του 2008 έως και το Δεκέμβριο του 2010. Συγκεκριμένα οι ασθενείς είχαν:

- 1) χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) >160 mg/dL,
- 2) TG >200 mg/dL.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έδωσαν γραπτή συγκατάθεση, ενώ το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

**4.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού**

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη δεν είχαν συμπτωματική ισχαιμική καρδιακή νόσο, ούτε κάποια άλλη ένδειξη αγγειακής νόσου. Επίσης, κανείς από τους ασθενείς που συμμετείχε στη μελέτη δεν έπαιρνε υπολιπιδαιμική θεραπεία για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν την ένταξη τους. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με:

- α) TG > 500 mg/dL
- β) διαταραχή της ηπατικής βιολογίας (τρανσαμινάσες >3 φορές από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές ή/και ιστορικό χρόνιας ηπατικής νόσου, όπως κίρρωση ή αλκοολική στεατοηπατίτιδα)
- γ) έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (SCr > 1.6 mg/dl ή/και eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- δ) γνωστό ΣΔ2 (γλυκόζη ορού νηστείας >126 mg/dL)
- ε) επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) >5,0 μU/L ή
- στ) με οποιαδήποτε άλλη αιτία που θα μπορούσε να εμποδίσει την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου της μελέτης.

Ασθενείς με υπέρταση συμμετείχαν στη μελέτη εφόσον η αρτηριακή πίεση ήταν ελεγχόμενη και η αντιυπερτασική τους αγωγή παρέμενε σταθερή τους τελευταίους 3 μήνες (δεν επιτρέπονταν αλλαγή της αντιυπερτασικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης).

#### **4.2 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

Οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες να ακολουθήσουν μία υπολιπιδαιμική διαίτα σύμφωνα με τις αρχές της NCEP ATP III[475]. Στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε:

- 1) ροσουβαστατίνη (40 mg/ημέρα) (N=30),
- 2) ροσουβαστατίνη (10 mg/ημέρα) + φαινοφιμπράτη (200 mg/ημέρα) (N=30),
- 3) ροσουβαστατίνη (10mg/ημέρα) + ω-3 λιπαρά οξέα (2gr/ημέρα) (N=30).

Η συμμόρφωση των ασθενών στη λήψη της φαρμακευτικής θεραπείας ελέγχονταν με την καταμέτρηση των δισκίων κατά τη διάρκεια της επίσκεψης.

#### **4.3 ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Οι ανθρωπομετρικές και οι μεταβολικές παράμετροι εκτιμήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας.

#### **4.4 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ**

Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν μετά από 12ωρη νηστεία (η πρόσληψη νερού επιτρέπονταν). Ο διαχωρισμός του ορού έγινε μετά από φυγοκέντρηση στις 3000 στροφές για 15 λεπτά και το δείγμα καταψύχθηκε στους -80°C.

Ο προσδιορισμός της γλυκόζης και των λιπιδαιμικών παραμέτρων του ορού έγινε σε αυτόματο αναλυτή OLYMPUS AU 640 (Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany). Η γλυκόζη προσδιορίστηκε με τη μέθοδο της εξοκινάσης: παρουσία εξοκινάσης και ATP, η γλυκόζη μετατρέπεται αρχικά σε 6-P-γλυκόζη και στη συνέχεια παρουσία αφυδρογονάσης της 6-P-γλυκόζης και NADP<sup>+</sup> σε 6-P-γλυκονικό. Μετρήθηκε αύξηση της απορρόφησης στα 340nm (NADH).

Η ολική χοληστερόλη και τα TG στο πλάσμα προσδιορίστηκαν με ενζυματικές μεθόδους. Για τον προσδιορισμό της ολικής χοληστερόλης αρχικά το ποσοστό της χοληστερόλης που είναι εστεροποιημένο υδρολύεται σε ελεύθερη χοληστερόλη και λιπαρά οξέα και στη συνέχεια η ολική χοληστερόλη μετατρέπεται σε χολεστερόνη και υπεροξείδιο, το οποίο μετράται ποσοτικά με το σχηματισμό χρωμογόνου στα 510nm. Για τη μέτρηση των TG

γίνεται αρχικά υδρόλυση τους σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα και στη συνέχεια ποσοτικός προσδιορισμός της γλυκερόλης σε τρία στάδια.

Η μέθοδος προσδιορισμού της HDL-C περιλαμβάνει 2 στάδια. Στο πρώτο στάδιο αντισώματα κατά της ανθρώπινης απολιποπρωτεΐνης-B δεσμεύουν όλες τις άλλες λιποπρωτεΐνες εκτός των HDL και τις απενεργοποιούν ως προς τη δράση των ενζύμων που ακολουθούν. Στο δεύτερο στάδιο με την προσθήκη των ενζύμων εστεράση της χοληστερόλης και οξειδάση της χοληστερόλης προσδιορίζεται η χοληστερόλη των HDL σωματιδίων με την μέθοδο που προαναφέρθηκε για την ολική χοληστερόλη.

Η τιμή της LDL-C υπολογίστηκε από τον τύπο του Friedewald:

$$\text{LDL-C} = \text{ολική χοληστερόλη} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/5)$$

σε δείγματα τα οποία συλλέχθηκαν μετά από 12ωρη νηστεία και η τιμή των TG ήταν <400 mg/dL. Οι συγκεντρώσεις της LDL-C ατόμων με TG >400 mg/dL δεν προσδιορίστηκαν.

Ο προσδιορισμός των τιμών των apoA-I, apoB, apoE, και της Lp(a) στον ορό έγινε με ανοσονεφελομετρία σε νεφελόμετρο PROSPECT (Dade Behring, Liederbach, Germany) χρησιμοποιώντας ειδικά αντισώματα για κάθε απολιποπρωτεΐνη.

Η ινσουλίνη προσδιορίστηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο με φθορίζον προϊόν, η οποία χρησιμοποιεί την τεχνική των μικροσωματιδίων (Microparticle Enzyme Immunoassay, ABBOTT GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Germany). Ο δείκτης HOMA υπολογίστηκε ως εξής:

$$\text{HOMA} = \text{ινσουλίνη νηστείας (mU/L)} * \text{γλυκόζη νηστείας (mg/dL)} / 405$$

Για τον έλεγχο της αξιοπιστίας των μεθόδων προσδιορισμού της TC, των TG και της HDL-C χρησιμοποιήθηκαν οι οροί εσωτερικού ποιοτικού ελέγχου Decision® (Levels1,2,3) Beckman (Fullerton, CA), καθώς και το πρόγραμμα εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου (Murex Clinical Chemistry Quality Assessment Programme).

## **4.5 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΥΨΗΛΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΠΛΗΡΕΣ ΠΛΑΣΜΑ**

### **4.5.1 Αρχή της μεθόδου**

Η μέθοδος βασίζεται στο γεγονός ότι το αντιδραστήριο καταβύθισης, το οποίο περιέχει θευκική δεξτράνη και MgCl<sub>2</sub>, σχηματίζει γρηγορότερα σύμπλοκα με τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB σε σύγκριση με τις HDL.

**4.5.2 Υλικά και όργανα:**

- Φυγόκεντρος πάγκου (1500 rpm)
- Αντιδραστήριο καταβύθισης (Sigma Diagnostics)

**4.5.3 Πειραματική πορεία:**

500 µL πλάσματος αναμιγνύονται με 50 µL αντιδραστηρίου καταβύθισης. Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται ισχυρά με vortex και αφού παραμείνει για 5 min σε θερμοκρασία δωματίου φυγοκεντρείται σε φυγόκεντρο πάγκου για 5 min στις 1500 rpm. Η φυγοκέντρωση οδηγεί σε καταβύθιση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB και έτσι οι HDL απομονώνονται στο υπερκείμενο, το οποίο αναρροφάται προσεκτικά με αυτόματη πιπέτα.

**4.6 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ LDL ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ LIPOPRINT LDL SYSTEM****4.6.1 Αρχή της μεθόδου**

Η μέθοδος βασίζεται στην αρχή ότι τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια εμφανίζουν διαφορετική κινητικότητα κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης με βάση το μέγεθός τους. Συγκεκριμένα, το Lipoprint LDL system περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, σωληνάρια γέλης πολυακρυλαμιδίου υψηλής ανάλυσης και loading gel σε υγρή μορφή που περιέχει λιπόφιλη χρωστική ουσία. Η χρωστική ουσία συνδέεται με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια ανάλογα με τη συγκέντρωση της χοληστερόλης κάθε σωματιδίου. Τα λιποπρωτεϊνικά αυτά σωματίδια στη συνέχεια υποβάλλονται σε ηλεκτροφόρηση. Κατά την πρώτη φάση της ηλεκτροφόρησης, τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια συγκεντρώνονται σε μία λεπτή μπάντα στο άνω μέρος του φιαλιδίου. Στη συνέχεια, καθώς τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια μεταναστεύουν στη γέλη διαχωρισμού, διαχωρίζονται σε λιποπρωτεϊνικές μπάντες ανάλογα με το μέγεθος τους από το μεγαλύτερο στο μικρότερο.

**4.6.2 Υλικά και όργανα:**

Κάθε kit των 100 δειγμάτων περιλαμβάνει:

- 100 Lipoprint LDL σωληνάρια γέλης πολυακρυλαμιδίου (Quantimetrix Catalog No. 48-7002)
- 24 mL Lipoprint LDL loading gel (Quantimetrix Catalog No. 48-7002)
- 6 φιαλίδια Lipoprint LDL ρυθμιστικά άλατα [tris (hydroxymethyl) aminomethane, βορικό οξύ] (Quantimetrix Catalog No. 48-7002)]

- Απιονισμένο νερό  
Το Lipoprint System (Quantimetrix Catalog No. 48-9150) περιλαμβάνει:
- Υπολογιστή (περιλαμβάνει το λογισμικό Lipoware Analysis Program)
- Έγχρωμο εκτυπωτή
- Ψηφιακό σαρωτή
- Θάλαμο ηλεκτροφόρησης
- Τροφοδοτικό (120V/220V)
- Υποδοχή προετοιμασίας 12 θέσεων
- Πηγή φωτός

#### 4.6.3 Πειραματική πορεία

25  $\mu\text{L}$  δείγματος (ορός ή πλάσμα) αναμειγνύεται με 200  $\mu\text{L}$  loading gel και τοποθετείται προσεκτικά με αυτόματη πιπέτα στο άνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει γέλη πολυακρυλαμιδίου 3%. Στη συνέχεια, τα δείγματα φωτοπολυμερίζονται για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας του φωτοπολυμερισμού, τα σωληνάρια τοποθετούνται στο θάλαμο ηλεκτροφόρησης και η ηλεκτροφόρηση πραγματοποιείται για 60 λεπτά με ένταση ρεύματος 3 mA για κάθε σωληνάκι. Ο θάλαμος ηλεκτροφόρησης περιέχει 12 θέσεις ηλεκτροφόρησης. Κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου τοποθετούνται -εκτός από τα δείγματα για μέτρηση- και δύο σωληνάρια με δείγμα που παρέχεται από τον κατασκευαστή για τον έλεγχο της ποιότητας. Για την ποσοτικοποίηση, χρησιμοποιείται ψηφιακό scanner (ScanMaker 8700, Mikrotek Co, USA) και προσωπικός υπολογιστής iMac (Apple Computer Inc, USA) με το κατάλληλο λογισμικό. Μετά το scanning, η ηλεκτροφορητική κινητικότητα ( $R_f$ , rate fractional) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) υπολογίζονται ποιοτικά και ποσοτικά με τη χρήση του Lipoprint LDL system Template και το λογισμικό Lipoware (Quantimetrix Co, Redondo Beach, CA), αντίστοιχα. Σύμφωνα με τη μέθοδο, οι VLDL παραμένουν στην αρχή ( $R_f=0$ ), ενώ οι HDL μεταναστεύουν μπροστά ( $R_f=1$ ). Τα υποκλάσματα των LDL υπολογίζονται χρησιμοποιώντας το  $R_f$  μεταξύ του κλάσματος των VLDL και του κλάσματος των HDL. Τα διάφορα υποκλάσματα των LDL κατανέμονται σε 7 μπάντες με  $R_f$  από 0.32 μέχρι  $R_f$  0.64. Τα  $R_f$  των LDL υποκλασμάτων είναι 0.32, 0.38, 0.45, 0.51, 0.56, 0.60 και 0.64 (LDL1 έως LDL7, αντίστοιχα). Τα υποκλάσματα LDL1 και LDL2 ορίζονται ως μεγάλα, χαμηλής πυκνότητας LDL σωματίδια και τα υποκλάσματα LDL3 ως LDL7 ορίζονται ως

sdLDL. Το περιεχόμενο σε χοληστερόλη κάθε LDL υποκλάσματος υπολογίζεται με πολλαπλασιασμό της AUC κάθε υποκλάσματος με τη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης του δείγματος (η μέτρηση της συγκέντρωσης της ολικής χοληστερόλης του δείγματος γίνεται ανεξάρτητα). Το ποσοστό της χοληστερόλης των sdLDL (sdLDL-C %) ορίζεται ως το ποσοστό της LDL-C που βρίσκεται στα sdLDL σωματίδια (δηλαδή στις μπάντες 3 ως 7). Επιπρόσθετα, το Lipoprint LDL System παρέχει τη μέση διάμετρο των LDL σωματιδίων κάθε δείγματος σε nm και χρησιμοποιεί το όριο των 26.8 nm για το διαχωρισμό των ασθενών σε δύο φαινότυπους: φαινότυπος A (απουσία sdLDL σωματιδίων) και non-A (παρουσία sdLDL σωματιδίων). Τέλος, ανάλογα με το Rf της μεγαλύτερης μπάντας των LDL σωματιδίων κάθε δείγματος υπολογίστηκε η μέγιστη διάμετρος των LDL σωματιδίων (LDL peak particle diameter, LDL-PPD) (nm) σύμφωνα με την εξίσωση, που έχει προταθεί από τους *Kazumi et al* [476]:

$$\text{LDL-PPD} = (1.429 - \text{Rf}) * 25$$

#### 4.6.4 Σημειώσεις

Τα σωληνάρια γέλης πολυακρυλαμιδίου, τα loading gel και τα ρυθμιστικά διαλύματα αλάτων αποθηκεύονται στους 2-8°C. Δεν πρέπει να καταψύχονται.

## 4.7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ HDL ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ LIPOPRINT HDL SYSTEM

### 4.7.1 Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος βασίζεται στην αρχή ότι τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια εμφανίζουν διαφορετική κινητικότητα κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης με βάση το μέγεθός τους. Συγκεκριμένα, το Lipoprint HDL system περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, σωληνάρια γέλης πολυακρυλαμιδίου υψηλής ανάλυσης και loading gel σε υγρή μορφή που περιέχει λιπόφιλη χρωστική ουσία. Η χρωστική ουσία συνδέεται με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια ανάλογα με τη συγκέντρωση της χοληστερόλης κάθε σωματιδίου. Τα λιποπρωτεϊνικά αυτά σωματίδια στη συνέχεια υποβάλλονται σε ηλεκτροφόρηση. Κατά την πρώτη φάση της ηλεκτροφόρησης, τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια συγκεντρώνονται σε μία λεπτή μπάντα στο άνω μέρος του φιαλιδίου. Στη συνέχεια, καθώς τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια μεταναστεύουν στη γέλη διαχωρισμού, διαχωρίζονται σε λιποπρωτεϊνικές μπάντες ανάλογα με το μέγεθος τους από το μεγαλύτερο στο μικρότερο.



#### 4.7.2 Υλικά και όργανα:

Κάθε kit των 100 δειγμάτων περιλαμβάνει:

- 100 Lipoprint HDL σωληνάρια γέλης πολυακρυλαμιδίου
- 24 mL Lipoprint HDL loading gel
- 6 φιαλίδια Lipoprint HDL ρυθμιστικά άλατα [tris (hydroxymethyl) aminomethane, βορικό οξύ] (Quantimetrix Catalog No. 48-7002)]

- Απιονισμένο νερό

Το Lipoprint System περιλαμβάνει:

- Υπολογιστή (περιλαμβάνει το λογισμικό Lipoware Analysis Program)
- Έγχρωμο εκτυπωτή
- Ψηφιακό σαρωτή
- Θάλαμο ηλεκτροφόρησης
- Τροφοδοτικό (120V/220V)
- Υποδοχή προετοιμασίας 12 θέσεων
- Πηγή φωτός

#### 4.7.3 Πειραματική πορεία

25  $\mu$ L δείγματος (ορός ή πλάσμα) αναμειγνύεται με 300  $\mu$ L loading gel και τοποθετείται προσεκτικά με αυτόματη πιπέτα στο άνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει γέλη πολυακρυλαμιδίου 3%. Στη συνέχεια, τα δείγματα φωτοπολυμερίζονται για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας του φωτοπολυμερισμού, τα σωληνάρια τοποθετούνται στο θάλαμο ηλεκτροφόρησης και η ηλεκτροφόρηση πραγματοποιείται για 50 λεπτά με ένταση ρεύματος 3 mA για κάθε σωληνάκι. Ο θάλαμος ηλεκτροφόρησης περιέχει 12 θέσεις ηλεκτροφόρησης. Για την ποσοτικοποίηση, χρησιμοποιείται ψηφιακό scanner (ScanMaker 8700, Mikrotek Co, USA) και προσωπικός υπολογιστής iMac (Apple Computer Inc, USA) με το κατάλληλο λογισμικό. Μετά το scanning, η ηλεκτροφορητική κινητικότητα ( $R_f$ , rate fractional) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) υπολογίζονται ποιοτικά και ποσοτικά με τη χρήση του Lipoprint HDL system Template και το λογισμικό Lipoware (Quantimetrix Co, Redondo Beach, CA), αντίστοιχα. Σύμφωνα με τη μέθοδο, οι VLDL και οι LDL παραμένουν στην αρχή ( $R_f = 0$ ), ενώ η αλβουμίνη μεταναστεύει μπροστά ( $R_f = 1$ ). Τα υποκλάσματα των HDL υπολογίζονται χρησιμοποιώντας το  $R_f$  μεταξύ του κλάσματος των VLDL και LDL και του κλάσματος

της αλβουμίνης. Τα διάφορα υποκλάσματα των HDL κατανέμονται σε 9 μπάντες με Rf από 0.05 μέχρι Rf 0.53. Τα Rf των HDL υποκλασμάτων είναι 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.29, 0.38, 0.48 και 0.53 (HDL1 έως HDL9, αντίστοιχα). Τα υποκλάσματα HDL1, HDL2, HDL3 ορίζονται ως μεγάλα, χαμηλής πυκνότητας HDL σωματίδια, τα υποκλάσματα HDL4, HDL5, HDL6 ως μέσης πυκνότητας HDL σωματίδια και τα υποκλάσματα HDL7, HDL8, HDL9 ορίζονται ως μικρά, υψηλής πυκνότητας HDL σωματίδια. Το περιεχόμενο σε χοληστερόλη κάθε HDL υποκλάσματος υπολογίζεται με πολλαπλασιασμό της AUC κάθε υποκλάσματος με τη συγκέντρωση της HDL-C του δείγματος (η μέτρηση της συγκέντρωσης της HDL-C του δείγματος γίνεται ανεξάρτητα).

#### 4.7.4 Σημειώσεις

Τα σωληνάρια γέλης πολυακρυλαμιδίου, τα loading gel και τα ρυθμιστικά διαλύματα αλάτων αποθηκεύονται στους 2-8°C. Δεν πρέπει να καταψύχονται.

### 4.8 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ENZYΜΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ LpPLA<sub>2</sub>

#### 4.8.1 Αρχή της μεθόδου

Ο υπολογισμός της ενζυμικής ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> βασίζεται στη μέτρηση των ραδιοσημασμένων οξικών ομάδων που απελευθερώνονται κατά την επίδραση του ενζύμου σε PAF, ο οποίος έχει προηγουμένως σημανθεί με ραδιενεργό τρίτιο στη θέση 2 του σκελετού της γλυκερόλης (<sup>3</sup>H-PAF). Οι οξικές ομάδες παραμένουν στο υπερκείμενο, μετά την καταβύθιση με TCA (trichloroacetic acid, τριχλωροξικό οξύ) του παραγόμενου lyso-PAF, καθώς και του (<sup>3</sup>H-PAF) που δεν διασπάστηκε και η β ακτινοβολία που εκπέμπουν μετράται σε ειδικό μετρητή σπινθηρισμού. Τέλος, με τη βοήθεια ειδικών μαθηματικών τύπων οι μετρούμενες κρούσεις μετατρέπονται σε ενζυμική ενεργότητα η οποία εκφράζεται ως ο αριθμός των nmol του ραδιενεργού PAF που διασπάστηκαν από το ένζυμο στη μονάδα του χρόνου από μια συγκεκριμένη ποσότητα δείγματος.

#### 4.8.2 Υλικά και όργανα

- PAF [(1-O-εξαδεκύλο-2-ακέτυλο-sn-γλύκερο-3-φωσφοχολίνη, MB: 523.7 g/mol), Sigma]. Τα 25 mg σκόνης διαλύονται σε 2.387 ml αιθανόλης 80% δίνοντας διάλυμα 20 mM το οποίο διατηρείται στους -20°C.

- ( $^3\text{H}$ -PAF) [1-O-εξαδεκύλο-2- $^3\text{H}$ ]ακέτυλο-sn-γλύκερο-3-φωσφοχολίνη, 0.25 mCi/0.5 ml, 10 Ci/mmol), DuPont New England Nuclear, Boston, MA, USA].
- Υγρό σπινθηρισμού

#### 4.8.3 Διαλύματα εργασίας:

- Ρυθμιστικό διάλυμα Hepes, pH 7.4: παρασκευάζεται με την ανάμιξη 4.2 mM (1.0009 g/L) Hepes, 137 mM (8.0063 g/L) NaCl, 2.6 mM (0.1939 g/L) KCl και 2 mM (0.7445 g/L) EDTA. Το pH ρυθμίζεται με τη βοήθεια pHμέτρου στο 7.4 και το διάλυμα φυλάσσεται στους 4°C
- BSA 2.5 mg/mL: 25 mg BSA διαλύονται σε 10 mL αποσταγμένου νερού. Το διάλυμα φυλάσσεται στους -20°C.
- BSA 100 mg/mL: 1 g BSA διαλύεται σε 10 mL αποσταγμένου νερού. Το διάλυμα φυλάσσεται στους -20°C.
- ( $^3\text{H}$ -PAF) 100  $\mu\text{M}$ . Σε πλαστικό σωληνάκι πολυπροπυλενίου αναμιγνύονται 100  $\mu\text{L}$  PAF 20  $\mu\text{M}$  και 30  $\mu\text{L}$  ( $^3\text{H}$ -PAF). Τα φωσφολιπίδια εξατμίζονται μέχρι ξηρού σε ρεύμα αζώτου και το διάλυμα αναδιασπείρεται σε 1 mL BSA 2.5 mg/mL. Το μίγμα αναδεύεται σε vortex και στη συνέχεια επωάζεται στους 37°C για 30 λεπτά. Το διάλυμα φυλάσσεται στους -20°C.
- TCA 20%: 20 g TCA διαλύονται σε 100 mL αποσταγμένου νερού. Το διάλυμα διατηρείται στους 4°C.

#### 4.8.4 Πειραματική πορεία

Για τη μέτρηση της ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> χρησιμοποιούνται συνήθως 50  $\mu\text{L}$  πλάσματος ή απομονωμένης HDL (αραιωμένα 1/50 v/v και 1/3 v/v, αντίστοιχα με Hepes pH 7.4). Για τη μέτρηση της ενζυμικής ενεργότητας των λιποπρωτεϊνικών υποκλασμάτων χρησιμοποιείται συνήθως τέτοιος όγκος δείγματος ώστε να περιέχει 4  $\mu\text{g}$  πρωτεΐνης του υποκλάσματος. Σε κάθε περίπτωση τα δείγματα τοποθετούνται σε πλαστικό σωληνάκι erpendorf και ο όγκος συμπληρώνεται με Hepes pH 7.4 μέχρι τα 90  $\mu\text{L}$ . Στη συνέχεια προστίθενται 10  $\mu\text{L}$  ( $^3\text{H}$ -PAF) 100  $\mu\text{M}$  και τα δείγματα, αφού αναδευθούν ήπια, τοποθετούνται σε υδατόλουτρο όπου επωάζονται για 10 λεπτά στους 37°C. Στο τέλος αυτού του χρονικού διαστήματος η αντίδραση της LpPLA<sub>2</sub> με το υπόστρωμα τερματίζεται με την προσθήκη 20  $\mu\text{L}$  BSA 100 mg/mL (η οποία δεσμεύει την περίσσεια του PAF που

δεν αντέδρασε, καθώς και το lyso-PAF) και την τοποθέτηση των δειγμάτων, αφού αναδευθούν ισχυρά με vortex, σε πάγο για 15 λεπτά. Τέλος, αφού προστεθούν 80  $\mu\text{L}$  TCA 20% τα δείγματα αναδεύονται και πάλι με vortex και τοποθετούνται σε πάγο για άλλα 30 λεπτά. Στη συνέχεια τα σωληνάκια φυγοκεντρώνονται σε μικροφυγόκεντρο για *erppendorfs* (5 λεπτά στις 10.000 rpm) προκειμένου να καταβυθιστούν οι πρωτεΐνες. 100  $\mu\text{L}$  από το υπερκείμενο που προκύπτει μετά την καταβύθιση τοποθετούνται σε ειδικό σωληνάκι μαζί με 2 mL υγρού σπινθηρισμού και αφού αναδευθούν ισχυρά μεταφέρονται στο μετρητή σπινθηρισμού για μέτρηση της  $\beta$  ακτινοβολίας που εκπέμπουν. Ίδια πειραματική διαδικασία με αυτή που ακολουθείται στα προς μέτρηση δείγματα εφαρμόζεται και για δύο σωληνάκια τα οποία περιέχουν 90  $\mu\text{L}$  Hepes. Ο μέσος όρος των κρούσεων που αποδίδουν αυτά τα σωληνάκια αντιστοιχεί στο τυφλό (δείγμα ελέγχου) της μέτρησης και χρησιμοποιείται κατά τη μετατροπή των κρούσεων των δειγμάτων σε ενζυμική ενεργότητα. Επιπρόσθετα, μαζί με τα δείγματα τοποθετούνται στο μετρητή σπινθηρισμού και δύο σωληνάκια τα οποία περιέχουν υγρό σπινθηρισμού, καθώς και 10  $\mu\text{L}$  ( $^3\text{H}$ -PAF) 100  $\mu\text{M}$ . Το πηλίκο του μέσου όρου των κρούσεων που προέρχονται από αυτά τα σωληνάκια (standard) δια του αριθμού των nmoI ( $^3\text{H}$ -PAF) 100  $\mu\text{M}$  που περιέχονται στο καθένα αποτελούν την ειδική ενεργότητα (E.E) του διαλύματος του PAF, δηλαδή των αριθμό των κρούσεων που αποδίδει κάθε nmoI ( $^3\text{H}$ -PAF) 100  $\mu\text{M}$  στις συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες. Η ενεργότητα της Lp-PLA<sub>2</sub> εκφράζεται ως nmoI του ραδιενεργού PAF που διασπάται στη μονάδα του χρόνου (λεπτά) από μία δεδομένη ποσότητα δείγματος και υπολογίζεται από τον παρακάτω γενικό τύπο:

$$\text{Ενεργότητα Lp-PLA}_2 = 2 * (\text{cpm}_\delta - \text{cpm}_\tau) * 1000 / \text{E.E} * \alpha * \beta$$

όπου:  $\text{cpm}_\delta$  είναι οι κρούσεις που αποδίδουν τα 100  $\mu\text{L}$  κάθε δείγματος

$\text{cpm}_\tau$  είναι οι κρούσεις που αποδίδουν τα 100  $\mu\text{L}$  τυφλού

E.E είναι η ειδική ενεργότητα του διαλύματος του ( $^3\text{H}$ -PAF) 100  $\mu\text{M}$  (standard/10)

$\alpha$  είναι ο χρόνος επώασης του δείγματος σε λεπτά

$\beta$  είναι τα  $\mu\text{L}$  του πλάσματος και της HDL ή τα  $\mu\text{g}$  πρωτεΐνης των λιποπρωτεϊνικών υποκλασμάτων

## **4.9 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΩΝ ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΡΥΛΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗ 1 (PON1)**

### **4.9.1 Αρχή της μεθόδου**

Το παραοξόν και το φαινυλοξικό οξύ αποτελούν υποστρώματα της PON1. Η ενεργότητα της PON1 προσδιορίζεται έχοντας ως υπόστρωμα είτε το παραοξόν (ενεργότητα παροξονάσης) είτε το φαινυλοξικό (ενεργότητα αρυλεστεράσης).

### **4.9.2 Αντιδραστήρια - Όργανα**

α) Μετρητής microELISA (SpectraMax 190, Molecular Devices)

β) Παραοξόν (Διαιθυλ-π-νιτροφαινυλοφωσφορικό οξύ, Sigma)

γ) Φαινυλοξικό οξύ (Aldrich)

δ) Χλωριούχο ασβέστιο ( $\text{CaCl}_2$ , Sigma)

ε) Tris-HCl (Τρίς-υδροξυμεθυλαμινομεθάνιο, Sigma)

στ) Πλακίδιο ELISA 96 θέσεων (Sarstedt)

ζ) Πλακίδιο ELISA UV 96 θέσεων (Costar)

η) Οκτακάναλη πολυπιπέτα μεταβαλλόμενου όγκου 20 - 200μl (Costar)

### **4.9.3 Διαλύματα εργασίας**

α) Ρυθμιστικό διάλυμα μέτρησης ενεργότητας PON1 έναντι παραοξόν (ενεργότητα παροξονάσης): Περιέχει 100 mM Tris-HCl και 2 mM (2 mmol/l)  $\text{CaCl}_2$ . Το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στο 8.0. Το διάλυμα διατηρείται στους 4°C.

β) Ρυθμιστικό διάλυμα εργασίας παροξονάσης: Το διάλυμα αυτό προκύπτει με την ανάμιξη κατάλληλου όγκου ρυθμιστικού διαλύματος μέτρησης ενεργότητας PON1 έναντι παραοξόν με αντίστοιχο όγκο παραοξόν ώστε η συγκέντρωσή του να είναι 6.11 mM.

γ) Ρυθμιστικό διάλυμα μέτρησης ενεργότητας PON1 έναντι φαινυλοξικού (ενεργότητα αρυλεστεράσης): Περιέχει 20 mM Tris-HCl και 2 mM (2 mmol/l)  $\text{CaCl}_2$ . Το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στο 8.0. Το διάλυμα διατηρείται στους 4°C.

δ) Ρυθμιστικό διάλυμα εργασίας αρυλεστεράσης: Το διάλυμα αυτό προκύπτει από την προσθήκη 1.6 μl φαινυλοξικού οξέος σε 10 ml ρυθμιστικού διαλύματος μέτρησης ενεργότητας PON1 έναντι φαινυλοξικού.

#### 4.9.4 Πειραματική διαδικασία

Η ενεργότητα της PON1 προσδιορίζεται έχοντας ως υπόστρωμα είτε το παραοξόν (ενεργότητα παροξονάσης) είτε το φαινυλοξικό οξύ (ενεργότητα αρυλεστεράσης). Ο ρυθμός υδρόλυσης του παραοξόν προκύπτει από την καταγραφή της αύξησης της απορρόφησης στα 412 nm, στους 25°C για 1.5 λεπτό στο φασματοφωτόμετρο. Ο τελικός όγκος στον οποίο γίνεται η μέτρηση είναι 250 μl τα οποία περιέχουν 25 μl δείγματος και 225 μl ρυθμιστικού διαλύματος εργασίας παραοξονάσης. Οι παραπάνω όγκοι μπορεί να μεταβληθούν, αυξάνοντας τον όγκο του δείγματος και μειώνοντας αντίστοιχα τον όγκο του ρυθμιστικού διαλύματος ώστε ο τελικός όγκος να παραμένει στα 250 μl. Η τελική συγκέντρωση του παραοξόν στο μίγμα της αντίδρασης είναι 5.5 mM. Στη συνέχεια υπολογίζεται η ποσότητα της π-νιτροφαινόλης που σχηματίστηκε χρησιμοποιώντας το συντελεστή μοριακής απόσβεσης  $17.000 \text{ (mol/l)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Η ενεργότητα της παραοξονάσης εκφράζεται σε U/l ορού, ορίζοντας το 1U (διεθνής μονάδα ενεργότητας) ως την ενεργότητα που καταλύει τον σχηματισμό 1 μmol π-νιτροφαινόλης που σχηματίζεται ανά λεπτό.

Η μέτρηση της ενεργότητας της αρυλεστεράσης γίνεται επίσης σε τελικό όγκο 250 μl ο οποίος περιέχει 50 μl αραιωμένου δείγματος (1/100 v/v σε ρυθμιστικό διάλυμα αρυλεστεράσης) και 200 μl ρυθμιστικού διαλύματος εργασίας αρυλεστεράσης. Η τελική συγκέντρωση του φαινυλοξικού οξέος στο μίγμα της αντίδρασης είναι 1 mM. Ο ρυθμός υδρόλυσης του φαινυλοξικού προκύπτει από την καταγραφή της αύξησης της απορρόφησης στα 270 nm, στους 25°C για 1.5 λεπτό. Η ενεργότητα αρυλεστεράσης υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το συντελεστή μοριακής απόσβεσης  $1310 \text{ (mol/l)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  και εκφράζεται σε U/ml, όπου 1U ορίζεται το 1 μmol του φαινυλοξικού που υδρολύεται στο λεπτό.

#### 4.10 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΡΟC-II

Ο προσδιορισμός της αροC-II έγινε με τη μέθοδο της ανοσοθολοσιμετρίας σε αναλυτή Olympus 2700C με αντιδραστήρια της εταιρείας Kamiya, Biomedical Company, Seattle, USA (Cat. No. KAI-005).

##### 4.10.1 Αρχή της μεθόδου

Όταν ο ορός του ασθενούς αναμιγνύεται με αντιδραστήριο που περιέχει αντίσωμα για την αροC-II δημιουργείται σύμπλοκο από την αλληλεπίδραση αντιγόνου-αντισώματος, το

οποίο είναι αδιάλυτο και προκαλεί θολερότητα. Η θολερότητα προσδιορίζεται στα 450 nm και στη συνέχεια υπολογίζεται ποσοτικά η συγκέντρωση της apoC-II στον ορό.

Στην περίπτωση που η συγκέντρωση της apoC-II είναι μεγαλύτερη από το εύρος της καμπύλης βαθμονόμησης αραιώνουμε 1 μέρος του ορού με 4 μέρη ισότονου ορού και επαναλαμβάνουμε τη μέτρηση, πολλαπλασιάζοντας χ5 την τελική τιμή.

#### **4.10.2 Ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου**

Ευαισθησία: κατώτερο όριο ανίχνευσης 1 mg/dl.

Ακρίβεια:  $\pm 10\%$

Επαναληψιμότητα: C.V.  $< 5\%$ .

Εύρος τιμών της μεθόδου: 1-15 mg/dL.

#### **4.11 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΡΟC-III**

Ο προσδιορισμός της apoC-III έγινε με τη μέθοδο της ανοσοθολοσιμετρίας σε αναλυτή Olympus 2700C με αντιδραστήρια της εταιρείας Kamiya, Biomedical Company, Seattle, USA (Cat. No. KAI-006).

##### **4.11.1 Αρχή της μεθόδου**

Όταν ο ορός του ασθενούς αναμιγνύεται με αντιδραστήριο που περιέχει αντίσωμα για την apoC-III δημιουργείται σύμπλοκο από την αλληλεπίδραση αντιγόνου-αντισώματος, το οποίο είναι αδιάλυτο και προκαλεί θολερότητα. Η θολερότητα προσδιορίζεται στα 600 nm και στη συνέχεια υπολογίζεται ποσοτικά η συγκέντρωση της apoC-III στον ορό.

Στην περίπτωση που η συγκέντρωση της apoC-III είναι μεγαλύτερη από το εύρος της καμπύλης βαθμονόμησης αραιώνουμε 1 μέρος του ορού με 4 μέρη ισότονου ορού και επαναλαμβάνουμε τη μέτρηση, πολλαπλασιάζοντας χ5 την τελική τιμή.

##### **4.11.2 Ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου**

Ευαισθησία: κατώτερο όριο ανίχνευσης 1 mg/dl.

Ακρίβεια:  $\pm 10\%$

Επαναληψιμότητα: C.V.  $< 5\%$ .

Εύρος τιμών της μεθόδου: 1-15 mg/dL.

#### 4.12 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι αριθμητικές τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση (SD) και ως διάμεση τιμή (εύρος) για τα παραμετρικά και τα μη παραμετρικά μεγέθη, αντίστοιχα. Το τεστ Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών. Η δοκιμασία paired-samples t-test χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της επίδρασης κάθε θεραπευτικού σχήματος στις μεταβολικές παραμέτρους. Οι συγκρίσεις μεταξύ των τριών θεραπευτικών σχημάτων διενεργήθηκε με τη χρησιμοποίηση της ανάλυσης της μεταβλητότητας σε μία διεύθυνση (one-way analysis of variance, ANOVA), η οποία συνοδεύονταν από τη δοκιμασία των ελαχίστων διαφορών (LSD test, least significance differences test) ή με τη δοκιμασία Kruskal-Wallis για τις κανονικές και μη-κανονικές μεταβλητές, αντίστοιχα. Για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ μιας εξαρτημένης μεταβλητής και μιας ομάδας ανεξάρτητων παραμέτρων (ή προγνωστικών δεικτών, predictors) χρησιμοποιήθηκε η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (multivariate regression analysis). Η δοκιμασία  $\chi^2$  χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των ποσοστών. Οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών της μελέτης εκτιμήθηκαν με τη χρησιμοποίηση του Pearson product-moment correlation coefficient (r) ή του Spearman's rank order correlation (rho) για τις κανονικές και μη-κανονικές μεταβλητές, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν χωρίς να συμπεριληφθούν οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το  $p < 0.05$ . Το στατιστικό πρόγραμμα Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 (SPSS Inc.) χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 5.1 ΓΕΝΙΚΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν 90 ασθενείς (45 άνδρες και 45 γυναίκες), 30 από τους οποίους τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα P, 30 στην ομάδα PΦ και 30 στην ομάδα ΡΩ. Από τους 90 ασθενείς οι 3 δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Τα κλινικά, εργαστηριακά και δημογραφικά στοιχεία των ασθενών της μελέτης κατά την ένταξή τους στη μελέτη απεικονίζονται στον πίνακα 1. Όπως φαίνεται στον πίνακα 1, οι τρεις ομάδες θεραπείας δεν εμφάνιζαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά ή τη φαρμακευτική αγωγή.

**Πίνακας 1:** Κλινικοεργαστηριακά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη τους στη μελέτη

Χαρακτηριστικά	Ομάδα P	Ομάδα PΦ	Ομάδα PΩ	p
N (Άνδρες/ γυναίκες)	30 (11/19)	30 (16/14)	30 (18/12)	NS
Ηλικία, έτη	58 ± 9	54 ± 12	54 ± 10	NS
Καπνιστές, %	36	32	40	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29 ± 4	30 ± 3	29 ± 3	NS
Βάρος σώματος, Kg	80 ± 14	85 ± 13	81 ± 13	NS
Περίμετρος μέσης, cm	101 ± 10	103 ± 10	102 ± 9	NS
Διαστολική ΑΠ, mm Hg	81 ± 9	83 ± 10	82 ± 9	NS
Συστολική ΑΠ, mm Hg	131 ± 16	128 ± 11	130 ± 12	NS
Παρουσία Μεταβολικού συνδρόμου, %	83.3	80	80	NS
TC, mg/dL	304 ± 69	300 ± 45	284 ± 42	NS
LDL-C, mg/dL	204 ± 68	191 ± 44	183 ± 40	NS
TG, mg/dL	239 (201-336)	268 (209-364)	255 (200-396)	NS
HDL-C, mg/dL	50 ± 8	52 ± 10	48 ± 10	NS
Non-HDL-C, mg/dL	253 ± 60	247 ± 38	235 ± 38	NS
Apo AI, mg/dl	152 ± 20	163 ± 25	142 ± 25	NS
Apo B, mg/dl	137 ± 38	142 ± 26	133 ± 20	NS
Αγωγή κατά την ένταξη στη μελέτη				
Ασπιρίνη (%)	14	10	7	
β-αναστολείς (%)	10	5	12	
Θειαζιδικά διουρητικά (%)	28	23	16	
α-MEA/AT-II (%)	38	23	31	

Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση [εκτός από τα TG, που εκφράζονται ως διάμεση τιμή (εύρος)].

P = ροσουβαστατίνη, PΦ = ροσουβαστατίνη + φαινοφιμπράτη, PΩ = ροσουβαστατίνη + ω-3 λιπαρά οξέα, BMI = δείκτης μάζας σώματος, ΑΠ = αρτηριακή πίεση, NS = μη στατιστικά σημαντικό, α-MEA = αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, AT-II = αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, LDL-C = χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, HDL-C = χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, TG = τριγλυκερίδια, apo = απολιποπρωτεΐνη

## 5.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 3 ΜΗΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

### 5.2.1 Κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου

Από τους 90 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, 25/30 στην ομάδα P (83.3%), 24/30 στην ομάδα PΦ (80.0%) και 24/30 στην ομάδα ΡΩ (80.0%) πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ. Ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό των ασθενών (>80%) σε κάθε ομάδα πληρούσε το κριτήριο της αυξημένης περιμέτρου μέσης, ενώ όλοι οι συμμετέχοντες είχαν αυξημένα TG. Μετά από 3 μήνες θεραπείας, παρατηρήθηκε ότι ένα σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ασθενών πληρούσε τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ στην ομάδα PΦ σε σύγκριση με τις ομάδες P και ΡΩ group [11/24 (45.8%) vs 18/25 ασθενείς (72.0%) και 17/24 (70.8%), αντίστοιχα,  $p < 0.01$  για τη σύγκριση της ομάδας PΦ με τις άλλες 2 ομάδες]. Το παραπάνω αποτέλεσμα μπορεί να αποδοθεί στη σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των TG καθώς και στη σημαντική αύξηση της HDL-C (που αποτελούν κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ) στην ομάδα PΦ (δηλαδή στην ομάδα των ασθενών που πήρε φαινοφιμπράτη).

**Πίνακας 2:** Κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

Παράμετροι	Ομάδα P (n = 25)		Ομάδα ΡΦ (n = 24)		Ομάδα ΡΩ (n = 24)	
	Έναρξη	3 μήνες	Έναρξη	3 μήνες	Έναρξη	3 μήνες
Κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ, n	3 (3 - 5)	3 (2 - 5) <sup>¶</sup>	3 (3 - 4)	2(2 - 4) <sup>***†‡</sup>	3 (3 - 4)	3 (1 - 3) <sup>¶</sup>
Αυξημένη περιμετρος μέσης (≥102 cm για άνδρες, ≥88 cm για γυναίκες), n (%)	22 (88.0)	22 (88.0)	22 (91.6)	21 (87.5)	21 (87.5)	21 (87.5)
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας (100-125 mg/dl), n (%)	8 (32.0)	9 (36.0)	7 (29.1)	7 (29.1)	8 (33.3)	8 (33.3)
Αυξημένα TG (≥150 mg/dl), n (%)	25(100.0)	17 (68.0) <sup>**¶</sup>	24 (100.0)	7(29.2) <sup>***†‡</sup>	24(100.0)	11(45.8) <sup>***†¶</sup>
Μειωμένη HDL-C (<40 mg/dl, για άνδρες, <50 mg/dl, για γυναίκες), n(%)	13 (52.0)	11 (44.0) <sup>*‡¶</sup>	10 (41.6)	4(16.7) <sup>***†‡</sup>	13(54.2)	13 (54.2) <sup>†¶</sup>
Αυξημένα επίπεδα ΑΠ (≥130/85), n (%)	16 (64.0)	15 (60.0)	16 (67.1)	16 (67.1)	14(58.3)	13 (54.2)

\*\*\*p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, †p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα P, ††p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ, †††p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα ΡΩ

ΜετΣ: Μεταβολικό σύνδρομο, ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, HDL-C: χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, Ρ = ροσουβαστατίνη, ΡΦ = ροσουβαστατίνη + φαινοφιμπράτη, ΡΩ = ροσουβαστατίνη + ω-3 λιπαρά οξέα

### 5.2.2 Αρτηριακή πίεση

Δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή των επιπέδων της μέσης συστολικής, καθώς και της μέσης διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε καμία από τις 3 ομάδες ασθενών.

### 5.2.3 Ανθρωπομετρικές παράμετροι

Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική μεταβολή των επιπέδων του BMI, της περιμέτρου μέσης και του βάρους σώματος μετά από τρεις μήνες θεραπείας σε καμία από τις 3 ομάδες ασθενών.

**Πίνακας 3:** Ανθρωπομετρικές παράμετροι κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

Παράμετροι	Έναρξη*	Μετά 3 μήνες αγωγής*	Μεταβολή, %
BMI, kg/m <sup>2</sup>			
Ομάδα Ρ	29 ± 4	29 ± 3	0 <sup>†¶</sup>
Ομάδα ΡΦ	30 ± 3	30 ± 4	0 <sup>†¶</sup>
Ομάδα ΡΩ	29 ± 3	29 ± 3	0 <sup>†¶</sup>
Περίμετρος μέσης, cm			
Ομάδα Ρ	101 ± 10	100 ± 11	0 <sup>†¶</sup>
Ομάδα ΡΦ	103 ± 10	104 ± 10	+1 <sup>†¶</sup>
Ομάδα ΡΩ	102 ± 9	102 ± 8	+1 <sup>†¶</sup>
Σωματικό βάρος, kg			
Ομάδα Ρ	80 ± 14	80 ± 15	0 <sup>†¶</sup>
Ομάδα ΡΦ	85 ± 14	85 ± 12	0 <sup>†¶</sup>
Ομάδα ΡΩ	81 ± 13	82 ± 14	0 <sup>†¶</sup>

P = ροσουβαστατίνη, ΡΦ = ροσουβαστατίνη + φαινοφιμπράτη, ΡΩ = ροσουβαστατίνη + ω-3 λιπαρά οξέα

BMI = Δείκτης μάζας σώματος

\* Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD..

<sup>†</sup>p = NS σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα

<sup>¶</sup>p = NS μεταξύ των ομάδων

#### 5.2.4 Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων

Σε όλες τις ομάδες παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και των TG (πίνακας 4). Η χορήγηση μονοθεραπείας με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση της ολικής και της LDL-C σε σύγκριση με τους συνδυασμούς PΦ και ΡΩ ( $p < 0.001$ , μεταξύ της ομάδας P και των άλλων 2 ομάδων).

Η χορήγηση του συνδυασμού PΦ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των TG σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με P καθώς και σε σύγκριση με τη χορήγηση του συνδυασμού ΡΩ ( $p < 0.01$ , μεταξύ της ομάδας PΦ και των άλλων 2 ομάδων).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της HDL-C στις ομάδες P και ΡΩ, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική αύξησή τους στην ομάδα PΦ ( $p < 0.05$ , σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα). Η αύξηση των επιπέδων της HDL-C στην ομάδα PΦ ήταν σημαντικά μεγαλύτερη τόσο σε σύγκριση με την ομάδα P ( $p < 0.01$ ), όσο και σε σύγκριση με την ομάδα ΡΩ ( $p < 0.05$ ).

Τα επίπεδα της apoB μειώθηκαν σημαντικά και στις 3 ομάδες. Η μείωση της apoB ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα P σε σύγκριση με τη χορήγηση ΡΩ ( $p < 0.05$ ). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της apoA-I και στις 3 ομάδες (πίνακας 4).

Η nonHDL-C μειώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες στους 3 μήνες ( $p < 0.001$ , σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα). Η μείωση των επιπέδων της nonHDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα P σε σύγκριση με τις ομάδες PΦ και ΡΩ ( $p < 0.05$ , για όλες τις συγκρίσεις), (πίνακας 4).

Αξίζει να αναφερθεί ότι ο στόχος όσον αφορά την LDL-C, ο οποίος καθορίζεται από το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών, επιτεύχθηκε στο 87% των ασθενών της ομάδας P, στο 70% των ασθενών της ομάδας PΦ και στο 83% των ασθενών της ομάδας ΡΩ. Ο στόχος για τη non-HDL-C επιτεύχθηκε στο 90% των ασθενών της ομάδας P, στο 70% των ασθενών της ομάδας PΦ και στο 76.6% των ασθενών της ομάδας ΡΩ. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε τους στόχους για την LDL-C και τη non-HDL-C ήταν αντίστοιχα σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα P σε σύγκριση με την ομάδα PΦ ( $p < 0.05$ ), όχι όμως και σε σύγκριση με την ομάδα ΡΩ.

**Πίνακας 4:** Λιπιδαιμικές παράμετροι κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

Παράμετροι	Έναρξη	Μετά 3 μήνες αγωγής*	Μεταβολή, %
<b>TC, mg/dL</b>			
Ομάδα P	304 ± 69	164 ± 37	-46 <sup>†††,&amp;&amp;,εε</sup>
Ομάδα ΡΦ	300 ± 45	197 ± 40	-34 <sup>†††</sup>
Ομάδα ΡΩ	286 ± 42	186 ± 37	-35 <sup>†††</sup>
<b>LDL-C, mg/dL</b>			
Ομάδα P	204 ± 65	83 ± 33	-59 <sup>†††,&amp;&amp;&amp;,εεε</sup>
Ομάδα ΡΦ	191 ± 44	108 ± 49	-44 <sup>†††</sup>
Ομάδα ΡΩ	183 ± 40	102 ± 31	-44 <sup>†††</sup>
<b>TG, mg/dL</b>			
Ομάδα P	239 (201-336)	160 (62-309)	-33 <sup>†††,&amp;&amp;</sup>
Ομάδα ΡΦ	268 (209-364)	134 (67-244)	-50 <sup>†††,εε</sup>
Ομάδα ΡΩ	259 (200-396)	174 (96-327)	-31 <sup>†††</sup>
<b>HDL-C, mg/dL</b>			
Ομάδα P	50 ± 8	52 ± 8	+4 <sup>&amp;&amp;,ε</sup>
Ομάδα ΡΦ	52 ± 10	56 ± 12	+8 <sup>†,ε</sup>
Ομάδα ΡΩ	48 ± 10	50 ± 10	+4
<b>Non HDL-C, mg/dL</b>			
Ομάδα P	253 ± 60	117 ± 32	-54 <sup>†††,&amp;,ε</sup>
Ομάδα ΡΦ	247 ± 38	141 ± 39	-42 <sup>†††</sup>
Ομάδα ΡΩ	235 ± 38	135 ± 33	-42 <sup>†††</sup>
<b>ΑpoA1, mg/dL</b>			
Ομάδα P	152 ± 20	145 ± 22	-5
Ομάδα ΡΦ	163 ± 25	169 ± 28	+4
Ομάδα ΡΩ	142 ± 25	149 ± 29	+5
<b>ΑpoB, mg/dL</b>			
Ομάδα P	137 ± 38	73 ± 23	-47 <sup>†††,ε</sup>
Ομάδα ΡΦ	142 ± 26	84 ± 26	-41 <sup>†††</sup>
Ομάδα ΡΩ	133 ± 20	83 ± 22	-38 <sup>†††</sup>

P = ροσουβαστατίνη, ΡΦ = ροσουβαστατίνη + φαινοφιμπράτη, ΡΩ = ροσουβαστατίνη + ω-3 λιπαρά οξέα, LDL-C = χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, HDL-C = χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, TG = TG, apo = απολιποπρωτεΐνη

\*Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή ± SD [εκτός από τα TG, που εκφράζονται ως διάμεση τιμή (εύρος)].  
<sup>†</sup>p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, <sup>††</sup>p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, <sup>†††</sup>p < 0.001 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα,

<sup>&</sup>p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ, <sup>&&</sup>p < 0.01 vs. σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ, <sup>&&&</sup>p < 0.001 σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ,

<sup>ε</sup>p < 0.05 vs. σε σύγκριση με την ομάδα ΡΩ, <sup>εε</sup>p < 0.01 σε σύγκριση με την ομάδα ΡΩ, <sup>εεε</sup>p < 0.001 σε σύγκριση με την ομάδα ΡΩ

### 5.2.5 Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας σε καμία από τις ομάδες της μελέτης. Ωστόσο, ο δείκτης HOMA μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα ΡΦ (-40%,  $p < 0.01$  σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα), ενώ παρατηρήθηκε αύξηση στην ομάδα Ρ (+55%,  $p < 0.01$  σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα του δείκτη HOMA στην ομάδα ΡΩ. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και όσον αφορά τα επίπεδα της ινσουλίνης του ορού (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5:** Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

Παράμετροι	Έναρξη*	Μετα 3 μήνες αγωγής*	Μεταβολή, %
Γλυκόζη, mg/dL			
Group R	95 ± 10	96 ± 11	+1
Group RF	94 ± 10	93 ± 7	-1
Group ΡΩ	96 ± 11	96 ± 10	0
Ινσουλίνη, μU/mL			
Group R	8 (2-17)	11 (2-26)	+55 <sup>†,&amp;</sup>
Group RF	17 (2-82)	10 (2-28)	-41 <sup>†</sup>
Group ΡΩ	10 (5-18)	11 (2-26)	+10
Δείκτης HOMA			
Group R	1.8 (0.4-4.5)	2.8 (0.4-6.9)	+55 <sup>†,&amp;</sup>
Group RF	4.1 (0.5-22.6)	2.4 (0.5-6.8)	-40 <sup>†,£</sup>
Group ΡΩ	2.5 (1.1-4.1)	2.6 (0.5-6.4)	+4

P = ροσουβαστατίνη, ΡΦ = ροσουβαστατίνη + φαινοφιμπράτη, ΡΩ = ροσουβαστατίνη + ω-3 λιπαρά οξέα, HOMA = δείκτης ομοιοστασίας των υδατανθράκων.

\* Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD για τη γλυκόζη και ως διάμεση τιμή (εύρος) για την ινσουλίνη και το δείκτη HOMA.

<sup>†</sup>  $p < 0.05$  σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα

<sup>&</sup>  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ

<sup>£</sup>  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την ομάδα ΡΩ



### 5.2.6 Παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων όσον αφορά τα επίπεδα του SUA και της SCr κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη. Η χορήγηση του συνδυασμού ΡΦ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων του SUA (-21%,  $p < 0.01$  σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα) σε σύγκριση με τη χορήγηση της Ρ (-9%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ) και του συνδυασμού ΡΩ (-5%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ). Στην ομάδα ΡΦ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της μείωσης των επιπέδων του SUA και των μεταβολών των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Δεκατέσσερα άτομα στην ομάδα ΡΦ είχαν τιμές SUA  $> 6.8$  mg/dl και από αυτά τα άτομα, 10 ομαλοποίησαν τις τιμές του SUA. Επίσης, παρατηρήθηκε ομαλοποίηση των τιμών του SUA σε 4 από 10 άτομα στην ομάδα Ρ και σε 4 από 12 άτομα στην ομάδα ΡΩ που είχαν επίπεδα SUA  $> 6.8$  mg/dl.

Η χορήγηση του συνδυασμού ΡΦ είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της SCr σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες. Συγκεκριμένα, η SCr αυξήθηκε κατά 11% στην ομάδα ΡΦ ( $p < 0.001$  σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα), ενώ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά στις ομάδες Ρ και ΡΩ ( $p < 0.05$  σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ).

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όσον αφορά τις μεταβολές του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6:** Παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

Παράμετροι	Ομάδα ΡΦ		Ομάδα ΡΦ		Ομάδα ΡΩ	
	Αρχικά	3 μήνες (% μεταβολή) μεταβολή)	Αρχικά	3 μήνες (% μεταβολή)	Αρχικά επίπεδα	3 μήνες (% μεταβολή)
SUA, mg/dl	5.5 ± 1.2	5.1 ± 1.5 (-9) <sup>&amp;</sup>	6.2 ± 1.4	4.9 ± 1.0 (-21) <sup>†,‡,*</sup>	6.3 ± 1.7	5.9 ± 1.5 (-4) <sup>&amp;</sup>
SCr, mg/dl	0.962 ± 0.162	0.971 ± 0.210 (+1) <sup>&amp;</sup>	0.968 ± 0.164	1.086 ± 0.726 (+12.8) <sup>††,*‡,‡</sup>	1.048 ± 0.20	0.996 ± 0.169 (-3.7) <sup>&amp;</sup>
eGFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	82.8 ± 16.6	83.5 ± 17.2 <sup>&amp;</sup>	82.4 ± 14.0	77.2 ± 14.7) <sup>†,*‡,‡</sup>	79.4 ± 12.0	84.8 ± 14.7 <sup>&amp;</sup>

P = ροσοουβαστατίνη, ΡΦ = ροσοουβαστατίνη + φαινοφιμπράτη, ΡΩ = ροσοουβαστατίνη + ω-3 λιπαρά οξέα, SCr = κρεατινίνη ορού, SUA = ουρικό οξύ ορού,

Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (εύρος τιμών).

<sup>†</sup> p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, <sup>††</sup> p < 0.001 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

<sup>\*</sup> p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ρ, <sup>&</sup> p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ, <sup>‡</sup> p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα ΡΩ

### 5.2.7 Παράμετροι της ηπατικής βιολογίας

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των τρανσαμινασών (AST/ALT) σε καμία από τις ομάδες της μελέτης. Ωστόσο, η γGT και η ALP μειώθηκαν σε όλες τις ομάδες, όμως μόνο στις ομάδες P και PΦ η μείωση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0.05$  σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, πίνακας 3). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη μείωση της γGT και της ALP μεταξύ των ομάδων P και PΦ. Επτά ασθενείς της ομάδας που πήρε P είχαν επίπεδα γGT μεγαλύτερα από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές (52 IU/L), από τους οποίους 4 ασθενείς ομαλοποίησαν τις τιμές της γGT. Επιπρόσθετα, 3 άτομα της ομάδας που πήρε P είχαν επίπεδα ALP μεγαλύτερα από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές (125 IU/L) και από αυτά 2 ομαλοποίησαν τις τιμές της ALP. Αντίστοιχα, 5 από 8 άτομα της ομάδας PΦ με επίπεδα γGT μεγαλύτερα από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές ομαλοποίησαν τις τιμές της γGT και 1 από 2 άτομα με επίπεδα ALP μεγαλύτερα από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές ομαλοποίησαν τις τιμές της ALP.

**Πίνακας 7:** Ενεργότητες ηπατικών ενζύμων πριν και μετά τη χορήγηση της θεραπευτικής αγωγής

Παράμετροι	Αρχικά επίπεδα	Μετά 3 μήνες αγωγής	Μεταβολή %
AST, U/L			
Ομάδα P	24 ± 5	26 ± 5	+8
Ομάδα PΦ	25 ± 5	26 ± 5	+4
Ομάδα PΩ	26 ± 6	27 ± 8	+4
ALT, U/L			
Ομάδα P	24 ± 12	23 ± 12	-4
Ομάδα PΦ	29 ± 13	27 ± 10	-7
Ομάδα PΩ	32 ± 17	31 ± 26	-3
γGT, U/L			
Ομάδα P	36 (14-158)	32 (10-94)	-11 <sup>†</sup>
Ομάδα PΦ	40 (10-191)	36 (8-87)	-10 <sup>†</sup>
Ομάδα PΩ	34 (8-103)	32 (9-81)	-6
ALP, U/L			
Ομάδα P	67 ± 14	61 ± 15	-9 <sup>†</sup>
Ομάδα PΦ	63 ± 13	56 ± 16	-11 <sup>†</sup>
Ομάδα PΩ	73 ± 25	70 ± 20	-4

Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (εύρος τιμών).

P = ροσουβαστατίνη, PΦ = ροσουβαστατίνη + φαινοφιμπράτη, PΩ = ροσουβαστατίνη + ω-3 λιπαρά οξέα, AST = ασπαρτική αμινοτρασφεράση, ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, γGT = γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση, ALP = αλκαλική φωσφατάση

<sup>†</sup>p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα

### 5.2.8 Μεταβολές των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III

Τόσο η χορήγηση της P όσο και των συνδυασμών PΦ και ΡΩ είχαν ως αποτέλεσμα παρόμοια μείωση των συγκεντρώσεων της apoC-II (Πίνακας 8). Ωστόσο, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της apoC-III με τη χορήγηση του συνδυασμού PΦ σε σύγκριση τόσο με τη χορήγηση της P ( $p < 0.05$ ) όσο και με τη χορήγηση του συνδυασμού ΡΩ ( $p < 0.05$ ). Αντίστοιχα, το πηλίκο apoC-II/apoC-III αυξήθηκε σημαντικά μόνο στην ομάδα PΦ ( $p < 0.05$  σε σύγκριση με τις ομάδες P και ΡΩ).

### 5.2.9 Φαινότυπος και κατανομή των LDL σωματιδίων μετά από 3 μήνες θεραπείας

Η VLDL-C και η sdLDL-C μειώθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες (πίνακας 8). Τόσο η χορήγηση της P ( $p < 0.01$ , σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα) όσο και των συνδυασμών PΦ και ΡΩ είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης των sdLDL ( $p < 0.001$  σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα). Η μείωση της sdLDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα PΦ σε σύγκριση με τις ομάδες P και ΡΩ ( $p < 0.05$ , μεταξύ της ομάδας PΦ και των άλλων 2 ομάδων). Το ποσοστό των sdLDL στο σύνολο των LDL σωματιδίων μειώθηκε περισσότερο με τη χορήγηση του συνδυασμού PΦ σε σύγκριση με τη χορήγηση της P ( $p < 0.05$ ), καθώς και σε σύγκριση με τη χορήγηση του συνδυασμού ΡΩ ( $p < 0.05$ ), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων P και ΡΩ. Η χορήγηση του συνδυασμού PΦ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση της μέσης διαμέτρου των LDL σωματιδίων σε σύγκριση τόσο με τη χορήγηση της P ( $p < 0.05$ ) όσο και με τη χορήγηση του συνδυασμού ΡΩ ( $p < 0.05$ ). Αντίθετα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των lbLDL (large and buoyant LDL) και IDL σωματιδίων στην ομάδα P ( $p < 0.05$ , σε σύγκριση με τις ομάδες PΦ και ΡΩ).

### 5.2.10 Φαινότυπος των HDL μετά από 3 μήνες θεραπείας

Στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας στην ομάδα P παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μεγάλων και ενδιάμεσων HDL σωματιδίων και σημαντική μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL σωματιδίων (Πίνακας 8). Αντίθετα, στην ομάδα ΡΩ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση μόνο των επιπέδων της χοληστερόλης των μεγάλων HDL σωματιδίων. Στην ομάδα PΦ παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL σωματιδίων ( $p < 0.05$  σε σύγκριση με τις ομάδες P και ΡΩ), ενώ η χοληστερόλη των μεγάλων HDL σωματιδίων δεν μεταβλήθηκε σημαντικά.

**Πίνακας 8:** Ποιοτικές παράμετροι του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών κατά τη διάρκεια της μελέτης - Μεταβολές των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III

Παράμετροι	Ομάδα P			Ομάδα ΡΦ			Ομάδα ΡΩ		
	Έναρξη	3 μήνες	%	Έναρξη	3 μήνες	%	Έναρξη	3 μήνες	%
ApoC-II, mg/dl	7.6 ± 3.1	5.4 ± 1.7**	-28.9	8.9 ± 2.3	6.2 ± 1.3**	-30.0	7.0 ± 1.9	5.3 ± 1.9**	-24.3
ApoC-III, mg/dl	18.7 ± 9.2	13.4 ± 3.9*	-28.3¶	20.4 ± 6.1	13.0 ± 5.9***	-36.3‡	15.0 ± 4.6	12.6 ± 5.9	-16.0†¶
ApoC-II/apoC-III	0.43 ± 0.11	0.42 ± 0.03¶	-2.3	0.45 ± 0.10	0.48 ± 0.06*	+6.7	0.47 ± 0.10	0.44 ± 0.11	-6.3¶
lbLDL-C, mg/dl	68 ± 19	34 ± 8***	-50.0¶	67 ± 17	51 ± 16**	-23.9‡	66 ± 14	42 ± 10***	-36.4†
IDL-C, mg/dl	58 ± 18	29 ± 6***	-50.0¶	60 ± 14	39 ± 14***	-35.0†	57 ± 14	35 ± 13***	-38.6†
sdLDL, mg/dl	35 (5 - 68)	8 (1 - 23)**	-77.1¶	41 (10 - 69)	5 (10 - 29)***	-87.8‡	33 (13 - 70)	8 (1 - 58)***	-75.8¶
sdLDL, %	16.9 ± 4.5	7.3 ± 2.8***	-56.8¶	21.9 ± 7.8	4.8 ± 1.9***	-78.1‡	18.1 ± 6.4	8.5 ± 3.1***	-56.9¶
VLDL-C, mg/dl	62 ± 14	31 ± 8***	-50.0¶	67 ± 15	38 ± 12***†	-43.3†	60 ± 34	34 ± 13**	-43.3†
Mean LDL size, Å	259 ± 6	265 ± 4***	+2.3¶	257 ± 4	268 ± 5***	+4.1‡	259 ± 4	263 ± 6**	+1.5¶
Large HDL-C, mg/dl	14 ± 5	16 ± 5*	+14.3¶	16 ± 7	17 ± 8	+6.3‡	14 ± 8	16 ± 7*	+14.3¶
MID HDL-C, mg/dl	25 ± 4	27 ± 4**	+8.0¶	28 ± 6	28 ± 7	+0.3†	23 ± 4	23 ± 4	-0.1†
Small HDL-C, mg/dl	9 ± 4	7 ± 2**	-22.2¶	8 ± 4	11 ± 4**	+37.5‡	9 ± 4	9 ± 3	+0.2¶†

lbLDL-C = χοληστερόλη των μεγάλων LDL υποκλασμάτων, IDL-C = χοληστερόλη των ενδιάμεσων λιποπρωτεϊνών, sdLDL-C = χοληστερόλη των μικρών-πυκνών LDL υποκλασμάτων, LDL size = μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων, VLDL-C = χοληστερόλη των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

\*p < 0.05 σε σύγκριση με αρχικά επίπεδα, \*\*p < 0.01 σε σύγκριση με αρχικά επίπεδα, \*\*\*p < 0.001 σε σύγκριση με αρχικά επίπεδα,

†p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα P,

¶p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ,

‡p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα ΡΩ

### 5.2.11 Ανάλυση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της μείωσης της sdLDL

Στη συνέχεια αναλύθηκαν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της μείωσης της sdLDL-C.

#### *Ομάδα P*

Με τη χρήση μονοπαραγοντικής ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι η αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων συσχετιζονταν σημαντικά με τα αρχικά επίπεδα των TG ( $r = 0.59$ ,  $p < 0.05$ ), με τα αρχικά επίπεδα της χοληστερόλης των μικρών-πυκνών LDL υποκλασμάτων (sdLDL), ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.05$ ) και του ουρικού οξέος ( $r = 0.57$ ,  $p < 0.05$ ), καθώς και με τη μείωση των επιπέδων των TG ( $r = 0.82$ ,  $p < 0.01$ ) και της χοληστερόλης των μικρών-πυκνών LDL υποκλασμάτων ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.05$ ). Με τη χρήση πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι η μείωση των TG ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας που ευθύνεται για την αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων ( $\beta = 0.74$ ,  $p < 0.01$ ), σε ένα μοντέλο που εξηγούσε το 55.1% της μεταβλητότητας αυτής της παραμέτρου.

#### *Ομάδα PΦ*

Στην ομάδα PΦ παρατηρήθηκε ότι η αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων συσχετιζονταν σημαντικά με τη μείωση των επιπέδων των TG ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.05$ ), της χοληστερόλης των μικρών-πυκνών LDL υποκλασμάτων ( $r = 0.55$ ,  $p < 0.05$ ) και του δείκτη HOMA ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.05$ ), καθώς και με τη μεταβολή του λόγου apoC-II/apoC-III ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.05$ ). Με τη χρήση πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι η μείωση των TG ( $\beta = 0.45$ ,  $p < 0.05$ ), καθώς και του δείκτη HOMA ( $\beta = 0.42$ ,  $p < 0.05$ ) ήταν οι υπεύθυνες παράμετροι που συσχετιζονταν με την αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων, σε ένα μοντέλο που εξηγούσε το 61.2% της μεταβλητότητας αυτής της παραμέτρου.

#### *Ομάδα PΩ*

Με τη χρήση μονοπαραγοντικής ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι η αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων συσχετιζονταν σημαντικά με τα αρχικά επίπεδα των TG ( $r = 0.50$ ,  $p < 0.05$ ) και της VLDL χοληστερόλης ( $r = 0.75$ ,  $p < 0.01$ ), καθώς και με τη μείωση των επιπέδων των TG ( $r = 0.77$ ,  $p < 0.01$ ) και της χοληστερόλης των μικρών-πυκνών LDL υποκλασμάτων ( $r = 0.90$ ,  $p < 0.01$ ). Με τη χρήση πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι τα αρχικά επίπεδα των TG ( $\beta = 0.32$ ,  $p < 0.05$ ) και της VLDL χοληστερόλης ( $\beta = 0.70$ ,  $p < 0.01$ ), καθώς και η μείωση των TG ( $\beta = 0.31$ ,  $p < 0.05$ ) συσχετίσθηκαν ανεξάρτητα με την αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL

σωματιδίων, σε ένα μοντέλο που εξηγούσε το 89.0% της μεταβλητότητας αυτής της παραμέτρου.

Όσον αφορά την HDL-C στην ομάδα ΡΦ με τη χρήση μονοπαραγοντικής ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι η αύξηση των επιπέδων της συσχετίστηκε με την αύξηση του λόγου apoC-II/apoC-III ( $r = 0.96$ ,  $p < 0.01$ ), τη μείωση των επιπέδων της apoB ( $r = 0.74$ ,  $p < 0.01$ ), καθώς και με τα αρχικά επίπεδα των TG ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.05$ ), το αρχικό μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων ( $r = 0.60$ ,  $p < 0.05$ ) και τα επίπεδα της χοληστερόλης των μικρών-πυκνών LDL υποκλασμάτων ( $r = 0.61$ ,  $p < 0.05$ ). Με τη χρήση πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι η αύξηση του λόγου apoC-II/apoC-III ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της αύξησης των επιπέδων της HDL-C στην ομάδα ΡΦ ( $\beta = 0.98$ ,  $p < 0.001$ ), σε ένα μοντέλο που εξηγούσε το 94.0% της μεταβλητότητας αυτής της παραμέτρου.

#### **5.2.12 Επίδραση της αγωγής στην ενεργότητα της LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος, καθώς και στην ενεργότητα της LpPLA<sub>2</sub> που είναι συνδεδεμένη με τις HDL**

Τα αρχικά επίπεδα της ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος συσχετίστηκαν σημαντικά με τα αρχικά επίπεδα της TC, της LDL-C και της non-HDL-C ( $p < 0.05$ , για όλες τις συσχετίσεις).

Τόσο η χορήγηση της Ρ όσο και των συνδυασμών ΡΦ και ΡΩ είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> ( $p < 0.001$  για όλες τις συγκρίσεις). Ωστόσο, η ενεργότητα της LpPLA<sub>2</sub> μειώθηκε περισσότερο με τη χορήγηση της Ρ και του συνδυασμού ΡΦ σε σύγκριση με τη χορήγηση του συνδυασμού ΡΩ ( $p < 0.05$  και για τις 2 συγκρίσεις). Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση της ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> κατά 41, 38, και 30% στις ομάδες Ρ, ΡΦ και ΡΩ, αντίστοιχα (Πίνακας 9).

Η μείωση της ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> συσχετίστηκε σημαντικά με τη μείωση των επιπέδων της non-HDL-C σε όλες τις ομάδες (ομάδα Ρ:  $r = 0.480$ ; ομάδα ΡΦ:  $r = 0.433$ ; ομάδα ΡΩ:  $r = 0.506$ ;  $p < 0.05$ , για όλες τις συσχετίσεις).

Τόσο η χορήγηση της Ρ όσο και των συνδυασμών ΡΦ και ΡΩ είχαν ως αποτέλεσμα τη αύξηση της ενεργότητας της HDL-LpPLA<sub>2</sub> (Πίνακας 9). Ωστόσο, η ενεργότητα της HDL-LpPLA<sub>2</sub> αυξήθηκε περισσότερο με τη χορήγηση της ΡΦ σε σύγκριση με τη χορήγηση της Ρ, καθώς και με τη χορήγηση του συνδυασμού ΡΩ ( $p < 0.05$  και για τις 2 συγκρίσεις).

Η αύξηση της ενεργότητας της HDL-LpPLA2 συσχετίστηκε σημαντικά με τη μείωση των επιπέδων των TG ( $r = -0.431$ ,  $p < 0.05$ ) και με την αύξηση των επιπέδων της HDL-C ( $r = 0.425$ ,  $p < 0.05$ ) μόνο στην ομάδα ΡΦ και όχι στις άλλες 2 ομάδες.

**Πίνακας 9:** Ενεργότητες LpPLA2 και HDL-LpPLA2 πριν και μετά τη χορήγηση της θεραπευτικής αγωγής

Παράμετροι	Έναρξη*	Μετά 3 μήνες αγωγής*	Μεταβολή, %
Ενεργότητα LpPLA2 (nmol/ml/min)			
Ομάδα P	42 ± 19	22 ± 12	-41 <sup>†††,£</sup>
Ομάδα ΡΦ	45 ± 22	26 ± 11	-38 <sup>†††,£</sup>
Ομάδα ΡΩ	42 ± 13	28 ± 9	-30 <sup>†††</sup>
Ενεργότητα HDL-LpPLA2 (nmol/ml/min)			
Ομάδα P	1.7 ± 0.6	2.0 ± 0.7	+18 <sup>†,&amp;</sup>
Ομάδα ΡΦ	1.9 ± 0.6	2.6 ± 0.8	+43 <sup>†††,¶,£</sup>
Ομάδα ΡΩ	1.6 ± 0.5	2.0 ± 0.6	+35 <sup>††</sup>

Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (εύρος τιμών).

P = ροσουβαστατίνη, ΡΦ = ροσουβαστατίνη + φαινοφιμπράτη, ΡΩ = ροσουβαστατίνη + ω-3 λιπαρά οξέα, LpPLA<sub>2</sub> = σχετιζόμενη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A<sub>2</sub>

<sup>†</sup>p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, <sup>††</sup>p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, <sup>†††</sup>p < 0.001 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα,

<sup>¶</sup>p < 0.05, σύγκριση με την ομάδα P

<sup>&</sup>p < 0.05, σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ,

<sup>£</sup>p < 0.05, σε σύγκριση με την ομάδα ΡΩ



### 5.2.13 Επίδραση στην ενεργότητα της PON1

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις ενεργότητες της PON1 (όσον αφορά την παραοξονάση και της αρυλεστεράση) σε καμία από τις ομάδες της μελέτης (Πίνακας 10).

**Πίνακας 10:** Μεταβολές της παραοξονάσης κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

Παράμετροι	Έναρξη*	Μετά 3 μήνες αγωγής*	Μεταβολή, %
PON1 ενεργότητα παραοξονάσης, U/L			
Group R	125 (37-404)	121 (31-459)	-4.9
Group RF	159 (34-341)	151 (32-306)	-4.6
Group RΩ	138 (34-346)	140 (28-385)	0.1
PON1 ενεργότητα αρυλεστεράσης, U/mL			
Group R	55 ± 15	52 ± 18	-6.8
Group RF	64 ± 13	58 ± 11	-7.4
Group RΩ	62 ± 15	61 ± 13	-0.3

\*Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (εύρος τιμών).

P = ροσουβαστατίνη, PΦ = ροσουβαστατίνη + φαινοφιμπράτη, PΩ = ροσουβαστατίνη + ω-3 λιπαρά οξέα, PON1 = παραοξονάση;

### 5.2.14 Επίδραση στα επίπεδα της hsCRP

Σε όλες τις ομάδες παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της hsCRP (πίνακας 11). Τα επίπεδα της hsCRP μειώθηκαν περισσότερο με τη χορήγηση της P τόσο σε σύγκριση με το συνδυασμό PΦ ( $p < 0.05$ ), όσο και σε σύγκριση με τη χορήγηση του συνδυασμού ΡΩ ( $p < 0.01$ ).

**Πίνακας 11:** Μεταβολές της hsCRP κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Παράμετροι	Έναρξη*	Μετα 3 μήνες αγωγής*	Μεταβολή, %
hsCRP, mg/L			
Group R	1.8 (0.4-4.1)	0.8 (0.2-2.1)	-53 <sup>††,&amp;,£</sup>
Group RF	2 (0.4-4.7)	1.4 (0.2-4.1)	-28 <sup>††</sup>
Group ΡΩ	1.8 (0.4-5.9)	1.4 (0.2-3.2)	-23 <sup>†</sup>

\*Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (εύρος τιμών).

P = ροσουβαστατίνη, PΦ = ροσουβαστατίνη + φαινοφιμπράτη, ΡΩ = ροσουβαστατίνη + ω-3 λιπαρά οξέα, hsCRP = υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

<sup>†</sup>  $p < 0.05$  σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, <sup>††</sup>  $p < 0.001$  σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα,

<sup>&</sup>  $p < 0.05$ , σε σύγκριση με την ομάδα PΦ,

<sup>£</sup>  $p < 0.01$ , σε σύγκριση με την ομάδα ΡΩ

### 5.2.15 Ασφάλεια

Από τα 90 άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη οι 3 (3.3%) δεν ολοκλήρωσαν το τρίμηνο της μελέτης: 1 άντρας και 1 γυναίκα στην ομάδα PΦ εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών (μυαλγίες χωρίς αύξηση των επιπέδων της κινάσης της κρεατινίνης) και 1 γυναίκα στην ομάδα ΡΩ εξαιτίας ασυμπτωματικής αύξησης των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (AST και ALT > 3 φορές τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές). Στους ασθενείς που ολοκλήρωσαν το τρίμηνο η ροσουβαστατίνη, η φαινοφιμπράτη και τα ω-3 λιπαρά οξέα έγιναν καλά ανεκτά.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

#### 6.1 Επίδραση στα χαρακτηριστικά του ΜετΣ

Η παρουσία του ΜετΣ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ[477]. Αυτή η τυχαίοποιημένη μελέτη εξέτασε για πρώτη φορά την επίδραση του συνδυασμού ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη καθώς και του συνδυασμού ροσουβαστατίνης με ω-3 λιπαρά οξέα στα χαρακτηριστικά του ΜετΣ. Ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό ασθενών (>80%) σε κάθε ομάδα πληρούσε το κριτήριο της αυξημένης περιμέτρου μέσης, ενώ όλοι οι συμμετέχοντες είχαν αυξημένα TG. Η μονοθεραπεία με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης καθώς και η χορήγηση του συνδυασμού ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη ή ω-3 λιπαρά οξέα είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της επίπτωσης του ΜετΣ. Μάλιστα, αυτή η μείωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του συνδυασμού ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με τις άλλες 2 αγωγές. Το παραπάνω αποτέλεσμα μπορεί να αποδοθεί στη σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των TG καθώς και στην αύξηση της HDL-C (που αποτελούν κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ) στην ομάδα ΡΦ (δηλαδή στην ομάδα των ασθενών που πήρε φαινοφιμπράτη).

#### 6.2 Επίδραση στις ανθρωπομετρικές παραμέτρους

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες όσον αφορά την ηλικία, το φύλο και τα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως είναι η αρτηριακή πίεση, το σωματικό βάρος, ο BMI και η περίμετρος της μέσης. Επιπρόσθετα, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά το ποσοστό των ατόμων που ήταν καπνιστές. Παράλληλα, το ποσοστό των ατόμων που εμφάνισε αρτηριακή υπέρταση ήταν παρόμοιο στις 3 ομάδες θεραπείας. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες όσον αφορά τη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή των επιπέδων του BMI, της περιμέτρου μέσης και του βάρους σώματος μετά από τρεις μήνες θεραπείας σε καμία από τις 3 ομάδες ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική μεταβολή της συστολικής ή διαστολικής ΑΠ

σε καμία από τις 3 ομάδες. Τα παραπάνω αποτελέσματα, μπορεί να αποδοθούν στη μικρή χρονική διάρκεια της μελέτης.

### **6.3 Επίδραση στα επίπεδα των λιπιδίων**

Η ροσουβαστατίνη αναστέλλει συναγωνιστικά το ένζυμο HMG-CoA αναγωγή και με αυτό το μηχανισμό μειώνει την ενδοκυττάρια σύνθεση χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα[478]. Η μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια αυτών των κυττάρων[478]. Η αύξηση αυτή οδηγεί σε αύξηση του καταβολισμού των LDL σωματιδίων[478]. Πράγματι, η δοσοεξαρτώμενη μείωση της TC και LDL-C αποτελεί την κύρια υπολιπιδαιμική δράση αυτού του φαρμάκου[479]. Μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με ροσουβαστατίνη 2.5-40 mg έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση κατά 36.9-54.6% των επιπέδων της LDL-C[480]. Παράλληλα, η ροσουβαστίνη μειώνει σημαντικά και τα επίπεδα των TG και η μείωση αυτή συσχετίζεται με τα αρχικά επίπεδα των TG, καθώς και τη δόση των φαρμάκων, ενώ προκαλεί μικρές έως μέτριες αυξήσεις των επιπέδων της HDL-C[481]. Η μείωση των TG οφείλεται στη μείωση της σύνθεσης των VLDL από τα ηπατοκύτταρα, καθώς και στην αύξηση του καταβολισμού των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών, η οποία πιθανά συσχετίζεται με την αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων[482].

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση κατά 20-50% των επιπέδων των TG του πλάσματος[140,146]. Οι φιβπράτες μειώνουν τα επίπεδα των TG διαμέσου της αύξησης του ηπατικού καταβολισμού των ελεύθερων λιπαρών οξέων, ένα γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής των πλούσιων σε TG VLDL σωματιδίων, καθώς και διαμέσου της αύξησης της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) που επιταχύνει τον καταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών. Η φαινοφιμπράτη αυξάνει τη συγκέντρωση της HDL-C κατά 10-50%, ανάλογα με το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών και τα αρχικά επίπεδα της HDL-C (μεγαλύτερες αυξήσεις παρατηρούνται σε ασθενείς με επίπεδα HDL-C <40 mg/dL)[140]. Η αύξηση της συγκέντρωσης της HDL-C με τη φαινοφιμπράτη αποδίδεται κυρίως σε αύξηση των επιπέδων των μικρών HDL σωματιδίων στο πλάσμα[155]. Η φαινοφιμπράτη επίσης μειώνει τα επίπεδα της LDL-C κατά 5-20%[140,159]. Ωστόσο, μια μικρή αύξηση των επιπέδων της LDL-C μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή

υπερτριγλυκεριδαιμία, πιθανά ως αποτέλεσμα της αύξησης του καταβολισμού των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών και της επακόλουθης αύξησης της σύνθεσης των LDL σωματιδίων[160].

Η πιο γνωστή δράση των  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων είναι η δοσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων των TG. Τα  $\omega$ -3 λιπαρά οξέα μειώνουν τα επίπεδα των TG μειώνοντας την ηπατική τους παραγωγή και αυξάνοντας τον καταβολισμό τους[243]. Η προτεινόμενη δόση για τη μείωση των TG είναι από 2 έως 4 gr την ημέρα (δηλαδή 2-4 δισκία κεκαθαμένων λιπαρών οξέων που περιέχουν 465 mg περίπου εικοσιπενταενοϊκού οξέος και 375 mg εικοσιδιεξαενοϊκού οξέος). Αυτές οι δόσεις  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων μειώνουν τα επίπεδα των TG κατά 20-30% [244].

Στη συγκεκριμένη μελέτη σε όλες τις ομάδες παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της TCHOL, της LDL-C και των TG. Η υψηλή δόση P (40 mg) προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση της ολικής και της LDL-C σε σύγκριση με τους συνδυασμούς PΦ και ΡΩ, ενώ η χορήγηση του συνδυασμού PΦ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των TG σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με P, καθώς και σε σύγκριση με τη χορήγηση του συνδυασμού ΡΩ. Φαίνεται ότι η υπολιπιδαιμική δράση της ροσουβαστατίνης προκάλεσε τη δοσοεξαρτώμενη μείωση της ολικής και της LDL-C (ένα εύρημα που εξηγεί τη μεγαλύτερη μείωση της LDL-C στην ομάδα ροσουβαστατίνης που πήρε την υψηλότερη δόση του φαρμάκου), ενώ η μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των TG στην ομάδα PΦ αποδίδεται κυρίως στις υποτριγλυκεριδαιμικές δράσεις της φαινοφιμπράτης διαμέσου της ενεργοποίησης των PPAR $\alpha$  υποδοχέων. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της HDL-C στις ομάδες P και ΡΩ, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση κατά 8% στην ομάδα PΦ. Η αύξηση της συγκέντρωσης της HDL-C στην ομάδα PΦ αποδίδεται κυρίως στην ικανότητα της φαινοφιμπράτης να αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C. Η non-HDL-C μειώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες στους 3 μήνες θεραπείας, ενώ η μείωση των επιπέδων της nonHDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα P σε σύγκριση με τις ομάδες PΦ και ΡΩ.

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μία μετα-ανάλυση 2 τυχαιοποιημένων μελετών κατά την οποία ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης (5, 10 και 20 mg) με φαινοφιμπρικό οξύ 135 mg είχε ως αποτέλεσμα μία μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C (κατά 21.9% - 27%) σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δόσεις μονοθεραπείας με ροσουβαστατίνη (κατά 5.9% - 9.9%) ( $p < 0.001$ ), καθώς και μία μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των TG (κατά 48.3% - 53.5%) σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δόσεις

μονοθεραπείας με ροσουβαστατίνη (κατά 20.7% - 32.8%) ( $p < 0.001$ ) σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία ηλικίας  $> 65$  ετών[483]. Αντίθετα, όσον αφορά τα επίπεδα της LDL-C, ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης (5, 10 και 20 mg) με φαινοφιμπρικό οξύ 135 mg είχε ως αποτέλεσμα μία μεγαλύτερη μείωση (κατά 31.8% - 47.2%) σε σύγκριση μόνο με τη μονοθεραπεία με φαινοφιμπρικό οξύ (κατά 10.6%), ( $p < 0.001$ ) ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δόσεις μονοθεραπείας με ροσουβαστατίνη στους ίδιους ασθενείς.

Τα επίπεδα της apoB μειώθηκαν σημαντικά και στις 3 ομάδες ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της apoA-I. Η μείωση της apoB ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα P σε σύγκριση με τη χορήγηση PΩ.

Επιπρόσθετα, στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III και στις 3 ομάδες. Αυτή η μείωση μπορεί να αποδοθεί στη σημαντική μείωση της συγκέντρωσης των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών, καθώς η apoC-II και η apoC-III αποτελούν συστατικά αυτών των λιποπρωτεϊνών[443]. Όπως είναι γνωστό η apoC-III μειώνει την δραστηριότητα, ενώ η apoC-II ενεργοποιεί την LPL[466,484-485]. Θα μπορούσε να υποτεθεί ότι η μείωση των επιπέδων της apoC-II, η οποία ενεργοποιεί την LPL, αντισταθμίζει έως ένα βαθμό το όφελος που προκύπτει από τη μείωση των επιπέδων της apoC-III. Αξίζει να αναφερθεί ότι στην ομάδα PΦ εκτός από τη σημαντική μείωση των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III παρατηρήθηκε επίσης μία σημαντική αύξηση του λόγου apoC-II/apoC-III, που υποσημαίνει την ενίσχυση του διαμέσου της LPL καταβολισμού των πλούσιων σε TG VLDL και την επακόλουθη μείωση των TG. Επιπρόσθετα, η αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων συσχετίζονταν σημαντικά με αυτή τη μεταβολή του λόγου apoC-II/apoC-III, ένα εύρημα που επίσης δείχνει ότι η βελτίωση της λιπολυτικής ικανότητας και η μείωση των TG συσχετίζονται με τις αντίστοιχες μεταβολές του φαινοτύπου των LDL σωματιδίων (δηλαδή τη μείωση συγκέντρωσης των μικρών πυκνών αθηρογόνων LDL). Αντίστοιχα, σε μία άλλη μελέτη η μείωση των επιπέδων της apoC-III συσχετίστηκε σημαντικά με την αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς που ελάμβαναν ατορβαστατίνη ή φαινοφιμπράτη[469].

#### **6.4 Επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων**

Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση της P επιδεινώνει την ομοιοστασία των υδατανθράκων, όπως φαίνεται από τη σημαντική αύξηση

του δείκτη HOMA[19,486]. Συγκεκριμένα, μελέτες έδειξαν ότι οι υψηλές δόσεις P (40 mg) οδήγησαν σε μεγαλύτερη αύξηση του δείκτη HOMA σε σύγκριση με τη χαμηλότερη δόση (10 mg), ένα εύρημα που υποδεικνύει μία πιθανή δόσοεξαρτώμενη επίδραση του φαρμάκου στο μεταβολισμό των υδατανθράκων[106-107,486]. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα πιθανά επηρεάζουν ευνοϊκά το μεταβολισμό των υδατανθράκων και η επίδραση αυτή μπορεί να συμβάλει στη μικρότερη αύξηση του δείκτη HOMA που παρατηρήθηκε στην ομάδα ΡΩ (κατά 4%) σε σύγκριση με την ομάδα P (κατά 55%)[487-488]. Προηγούμενες μικρές μελέτες έδειξαν ότι η Φ βελτιώνει τις παραμέτρους του μεταβολισμού των υδατανθράκων σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία, πιθανά διαμέσου της μείωσης των επιπέδων των TG και της βελτίωσης της αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης[163,489-490]. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνονται και στη μελέτη μας, στην οποία η χορήγηση της ΡΦ είχε ως αποτέλεσμα μείωση του δείκτη HOMA κατά 42%.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η χορήγηση της ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη μελέτη JUPITER[19]. Αυτά τα δεδομένα δημιούργησαν ανησυχίες αναφορικά με μία πιθανή διαβητογόνο δράση των στατινών. Αυτές οι ανησυχίες ενισχύθηκαν ακόμη περισσότερο από μία μετα-ανάλυση 6 τυχαιοποιημένων μελετών, στην οποία συμμετείχαν 57.593 ασθενείς που έπαιρναν στατίνες ή εικονικό φάρμακο. Μετά από 3,5 έτη παρακολούθησης, η χορήγηση στατινών συσχετίστηκε με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κατά 13%[110]. Επιπρόσθετα, σε με μία άλλη μετα-ανάλυση αναλύθηκαν τα αποτελέσματα 13 μελετών στις οποίες συμμετείχαν 91.140 άτομα. Η χορήγηση στατινών συσχετίστηκε με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κατά 9%[109]. Ωστόσο, σύμφωνα με αυτή τη μετα-ανάλυση ο κίνδυνος εμφάνισης νεοφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη είναι σχετικά μικρός σε σύγκριση με το όφελος που προκύπτει από τη μείωση των στεφανιαίων και γενικότερα των αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που παίρνουν στατίνες[109]. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, ο FDA συνιστά την παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης του ορού και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που παίρνουν στατίνες και ιδιαίτερα υψηλές δόσεις στατινών, εξαιτίας της πιθανής διαβητογόνου δράσης αυτών των φαρμάκων, κυρίως σε άτομα με υποκείμενες διαταραχές της ομοιοστασίας των υδατανθράκων.

Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η επίδραση των διαφόρων στατινών στην ομοιοστασία των υδατανθράκων ποικίλει. Πράγματι, σε μία μετα-ανάλυση συμμετείχαν 1.146 ασθενείς χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, οι οποίοι έπαιρναν διάφορες στατίνες (πραβαστατίνη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ροσουβαστατίνη)[491]. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης στο σύνολο των ασθενών. Ωστόσο, όταν οι διάφορες στατίνες μελετήθηκαν ξεχωριστά, παρατηρήθηκε μία διαφορετική επίδρασή τους στην ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης[491]. Συγκεκριμένα, η πραβαστατίνη φαίνεται ότι βελτιώνει αυτή την ευαισθησία, ενώ η ατορβαστατίνη, η ροσουβαστατίνη και η σιμβαστατίνη αυξάνουν την ινσουλινοαντίσταση[491].

Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες που επιχειρούν να εξηγήσουν αυτή τη διαφορετική επίδραση των στατινών στην ομοιοστασία της γλυκόζης[492]. Μία θεωρία υποστηρίζει ότι υπάρχει διαφορετική επίδραση των υδρόφιλων (πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη) σε σύγκριση με τις λιπόφιλες στατίνες (σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη) στο μεταβολισμό της γλυκόζης[492]. Οι Yada και συν έδειξαν ότι η λιπόφιλη σιμβαστατίνη ενδέχεται να μειώνει την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος, διαμέσου του αποκλεισμού της μετάδοσης του ενδοκυττάριου σήματος (signaling) που συσχετίζεται με το  $Ca^{2+}$  του κυτταροπλάσματος[493]. Το λιγότερο λιπόφιλο οξύ της σιμβαστατίνης (simvastatin-acid) εμφάνιζε αυτή τη δράση σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με την σιμβαστατίνη. Αντίθετα, η υδρόφιλη πραβαστατίνη δεν μετέβαλλε την έκκριση της ινσουλίνης από τα β παγκρεατικά κύτταρα[493]. Σύμφωνα με μία δεύτερη θεωρία, οι στατίνες φαίνεται ότι επηρεάζουν δυσμενώς την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης[492]. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι οι μικρές GTPάσες των οικογενειών Rho και Ras, που είναι παράγωγα του μεβαλονικού οξέος, συμμετέχουν στη μεταφορά του μεταφορέα της γλυκόζης GLUT4 από το κυτταρόπλασμα στην κυτταρική μεμβράνη των λιποκυττάρων[494]. Αυτός ο μεταφορέας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξαρτώμενη από την ινσουλίνη μεταφορά της γλυκόζης στα λιποκύτταρα[494]. Επιπρόσθετα, αυτές οι GTPάσες καταλύουν την φωσφορυλίωση/ενεργοποίηση του IRS-1 (insulin receptor substrate-1) και του IRβ (insulin receptor β subunit), που ευοδώνουν την είσοδο της γλυκόζης στα λιποκύτταρα[495]. Οι στατίνες διαμέσου της αναστολής του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάσης, αναστέλλουν και τη σύνθεση αυτών των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα την αύξηση της αντίστασης των λιποκυττάρων στη δράση της ινσουλίνης[495]. Από τα παραπάνω δεδομένα συνάγεται το



συμπέρασμα ότι οι ισχυρές στατίνες που αναστέλλουν σε μεγάλο βαθμό την HMG-CoA αναγωγή (π.χ. η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη), ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να επιδεινώνουν σε μεγάλο βαθμό την αντίσταση του λιπώδους ιστού στη δράση της ινσουλίνης[492].

Η ροσουβαστατίνη εξαιτίας του υδρόφιλου χαρακτήρα της και της μεγάλης ηπατοεκλεκτικότητάς της φαίνεται ότι εμφανίζει μικρή ικανότητα παθητικής διάχυσης σε άλλους ιστούς, όπως είναι τα παγκρεατικά κύτταρα[494]. Έτσι, πιθανά αυτή η στατίνη δεν επηρεάζει την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος[492,494]. Αντίθετα, εξαιτίας της ισχυρής της ανασταλτικής δράσης στο ένζυμο HMG-CoA αναγωγή ενδέχεται να εμφανίζει μία δοσοεξαρτώμενη αρνητική επίδραση στην ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης[492].

### **6.5 Επίδραση στις μη λιπιδαιμικές παραμέτρους του ορού**

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι ο συνδυασμός ΡΦ έχει ευνοϊκότερη επίδραση στα επίπεδα του SUA σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με Ρ ή με το συνδυασμό ΡΩ σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία. Πράγματι, είναι γνωστό από προηγούμενες μελέτες ότι η χορήγηση της φαινοφιμπράτης μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του ουρικού οξέος[140,496]. Η μείωση αυτή των επιπέδων του ουρικού οξέος με τη φαινοφιμπράτη είναι ανεξάρτητη από την επίδραση του φαρμάκου στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, ένα εύρημα που υποδεικνύει μία άμεση ουρικοζουρική και υποουριχαιμική δράση του φαρμάκου[489].

Σε μία παλαιότερη μελέτη της ομάδας μας, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 και 20 mg/ημέρα συσχετίστηκε επίσης με μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων του SUA[97]. Αυτή η δράση δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη, ούτε συσχετιζόταν με μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας ή των επιπέδων των λιπιδαιμικών ή άλλων μεταβολικών παραμέτρων. Τα επίπεδα του SUA πριν την έναρξη της αγωγής με ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι αποτελούν το μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της μείωσης των επιπέδων του κατά τη διάρκεια της θεραπείας[97]. Έτσι, άτομα με υποουριχαιμία ενδέχεται να ωφελούνται περισσότερο από αυτή την ευνοϊκή δράση της ροσουβαστατίνης. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της κλασματικής απέκκρισης του UA κατά τη διάρκεια της θεραπείας[97]. Επομένως, η υποουριχαιμική δράση της ροσουβαστατίνης δεν φαίνεται ότι συσχετίζεται με μία αύξηση της νεφρικής απέκκρισης του ουρικού οξέος[97]. Με τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης

συμφωνούν τα ευρήματα μεταγενέστερων κλινικών μελετών που επίσης έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη προκαλεί παρόμοιες μειώσεις των επιπέδων του SUA[497-498]. Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση μονοθεραπείας με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μη στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων του SUA. Επιπρόσθετα, σε όλες τις ομάδες της μελέτης δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της μείωσης των επιπέδων του SUA και των μεταβολών των λιπιδαιμικών παραμέτρων.

Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της SCr με τη χορήγηση του συνδυασμού ΡΦ δηλαδή σε ασθενείς που πήραν φαινοφιμπράτη[194]. Όπως είναι γνωστό η θεραπεία με φαινοφιμπράτη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού[190-191]. Αυτή η αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης μπορεί να έχει κλινική σημασία, αφού η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ καθώς και νεφρικής νόσου[193]. Επομένως, η φαινοφιμπράτη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ιδιαίτερα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Ωστόσο, υπάρχει διχογνωμία ως προς το αν αυτή η αύξηση της κρεατινίνης με τη χορήγηση φαινοφιμπράτης αντιπροσωπεύει μια πραγματική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή υποδηλώνει αύξηση του ρυθμού της μεταβολικής παραγωγής της κρεατινίνης ή μείωσης της νεφρικής της απέκκρισης[163,227,499].

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης. Αυτό το εύρημα συμφωνεί και με άλλες μελέτες που έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι έχει ουδέτερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία[97]. Ωστόσο, 2 αναλύσεις μελετών φάσης II/III εκτίμησαν τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη επίδραση της ροσουβαστατίνης στη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις αναλύσεις συμμετείχαν 3.956 και 10.000 ασθενείς αντίστοιχα, που πήραν ροσουβαστατίνη 5-40 mg/ημέρα. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση των επιπέδων της SCr, ταυτόχρονα με μία αύξηση της eGFR, τόσο τις πρώτες 6-8 εβδομάδες της αγωγής όσο και μετά από 3,9 χρόνια[500-501]. Τόσο το βραχυπρόθεσμο όσο και το μακροπρόθεσμο όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης ήταν ανεξάρτητο από την ηλικία, το φύλο, την μειωμένη eGFR (< 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ή την πρωτεϊνουρία πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και από την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη[500-501]. Μία εκ των υστέρων (post hoc) ανάλυση της μελέτης JUPITER έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης 20 mg/μέρα συσχετιζόταν με μία επιβράδυνση του ρυθμού μείωσης της eGFR κατά τη

διάρκεια μίας παρακολούθησης 1,9 ετών[502]. Σε μία πρόσφατη μελέτη (PLANET I)[96], παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση της πρωτεϊνουρίας με τη χορήγηση ατορβαστατίνης 80 mg σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg, σε 325 διαβητικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρία. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης και σε μία υποανάλυση της παραπάνω μελέτης στην οποία συμμετείχαν 237 ασθενείς με πρωτεϊνουρία χωρίς σακαρώδη διαβήτη [96]. Συγκεκριμένα, η χορήγηση ατορβαστατίνης 80 mg/ημέρα οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της πρωτεϊνουρίας σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα καθώς και σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα. Η πρωτεϊνουρία, και ιδιαίτερα η μικροαλβουμινουρία όπως ορίζεται η νεφρική απέκκριση αλβουμίνης 30-300 mg/24ωρο, φαίνεται ότι αυξάνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, ακόμα και σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία[503-504]. Παρόλες τις ενδείξεις μίας πιθανής ευνοϊκής επίδρασης της ροσουβαστατίνης στη νεφρική λειτουργία, διατυπώθηκαν έντονες ανησυχίες από κλινικές παρατηρήσεις ότι οι υψηλές δόσεις (40 και 80 mg/ημέρα) του φαρμάκου συσχετίζονται με την εμφάνιση σημαντικής πρωτεϊνουρίας, όπως θεωρήθηκε η απέκκριση ολικών λευκωμάτων  $\geq 2+$  στο stick των ούρων[505-506]. Μία ανάλυση της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς που έπαιρναν αυτές τις δόσεις του φαρμάκου έδειξε ότι οι πρωτεΐνες των οποίων αυξάνεται η νεφρική απέκκριση έχουν μοριακό βάρος μικρότερο από το αντίστοιχο της αλβουμίνης[500]. Αυτό το γεγονός συνηγορεί υπέρ της σωληναριακής παρά της σπειραματικής προέλευσης αυτής της πρωτεϊνουρίας[500].

Μία μελέτη της ομάδας μας έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 και 20 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της  $\alpha$ -1 μικροσφαιρίνης κατά 17.6% και 34.9%, αντίστοιχα[97]. Η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της  $\alpha$ -1 μικροσφαιρίνης, που παρατηρήθηκε στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 20 mg, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτήν που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση της ροσουβαστατίνης 10 mg ( $p = 0,03$  για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων)[97]. Αντίθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή της νεφρικής απέκκρισης των ολικών λευκωμάτων, της αλβουμίνης και της ανοσοσφαιρίνης G σε καμία από τις 2 ομάδες ασθενών [97]. Η  $\alpha$ -1 μικροσφαιρίνη είναι μία χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη, η οποία φυσιολογικά διηθείται στο νεφρικό σπείραμα και επαναρροφάται από τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμμένων σωληναρίων του νεφρού[507-508]. Στην κλινική πράξη, η νεφρική απέκκριση της  $\alpha$ -1 μικροσφαιρίνης αποτελεί δείκτη της εγγύς σωληναριακής λειτουργίας και αυξάνεται σε καταστάσεις που προκαλούν δομική βλάβη ή

δυσλειτουργία των εγγύς εσπειραμμένων σωληναρίων του νεφρού[509-510]. Κατά συνέπεια, η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α-1 μικροσφαιρίνης που συσχετίζεται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης υποστηρίζει την υπόθεση ότι η ροσουβαστατίνη ενδεχόμενα προκαλεί πρωτεϊνουρία σωληναριακής φύσης. Αντίθετα, το γεγονός ότι η ροσουβαστατίνη δεν αυξάνει τη νεφρική απέκκριση των υπολοίπων πρωτεϊνών που αποτελούν δείκτες της σπειραματικής λειτουργίας (αλβουμίνη, ανοσοσφαιρίνη G) δείχνει ότι το φάρμακο ενδέχεται να μην εμφανίζει τοξική επίδραση στα νεφρικά σπειράματα[97]. Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 57 μελετών η χορήγηση στατινών δεν μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας σε ενήλικα μη αιμοκαθαιρόμενα άτομα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ευνοϊκή επίδραση των φαρμάκων όσον αφορά τη μείωση της πρωτεϊνουρίας καθώς και την επιβράδυνση του ρυθμού μείωσης της σπειραματικής διήθησης [98].

Ο σχετικά μικρός πληθυσμός της παρούσας μελέτης ενδέχεται να μην είχε τη δυνατότητα να ανιχνεύσει μικρές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα, ο σχετικά σύντομος χρόνος παρακολούθησης (3 μήνες) δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων όσον αφορά την μακροπρόθεσμη επίδραση της ροσουβαστατίνης στη νεφρική λειτουργία.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι τόσο οι στατίνες όσο κυρίως οι φιμπράτες ασκούν ευνοϊκή επίδραση στις παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας[163,489-490,511]. Πράγματι, στη μελέτη μας παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της γGT και της ALP με τη χορήγηση υψηλής δόσης P (40 mg) και του συνδυασμού ΡΦ. Οι φιμπράτες, επίσης, βελτιώνουν τη λιπώδη διήθηση του ήπατος διαμέσου της αύξησης της οξείδωσης των λιπαρών οξέων[512]. Επιπλέον, οι φιμπράτες μειώνουν την ενεργότητα της ALP σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία ή δυσλιπιδαιμία[513-514]. Αυτά τα δεδομένα πιθανά εξηγούν την ελάττωση της ενεργότητας τόσο της γGT όσο και της ALP που παρατηρήθηκε στην ομάδα ΡΦ δηλαδή σε ασθενείς που έλαβαν φαινοφιμπράτη. Αξίζει να αναφερθεί ότι η προσθήκη της φαινοφιμπράτης στο ουρσοδεοξυχολικό οξύ είχε ως αποτέλεσμα ευνοϊκότερη επίδραση στις ενεργότητες της ALT, της ALP και της γGT σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ουρσοδεοξυχολικό οξύ σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση[515]. Παράλληλα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης για 8 μήνες, ταυτόχρονα με την εφαρμογή κατάλληλων διαιτητικών μέτρων, είχε ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση σε φυσιολογικά επίπεδα όλων των βιοχημικών διαταραχών της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (ενεργότητα της ALT, της AST και της γGT)[516]. Πρέπει να αναφερθεί ότι η

εξομάλυνση των διαταραχών της ηπατικής βιολογίας με τη χορήγηση στατινών σε άτομα με λιπώδη διήθηση του ήπατος ενδέχεται να συσχετίζεται με μία περαιτέρω μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων[517].

### **6.6 Επίδραση στα επίπεδα της χοληστερόλης των LDL και των HDL σωματιδίων**

Οι LDL αποτελούνται από σωματίδια με διαφορετικό μέγεθος, πυκνότητα και χημική σύσταση[333-334]. Μελέτες έδειξαν ότι η αυξημένη συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL, καθώς και το μικρό μέγεθος των LDL σωματιδίων αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων[518]. Αυτό το γεγονός αποδίδεται στην ικανότητα των sdLDL σωματιδίων να διεισδύουν στον υπενδοθηλιακό χώρο των αγγείων, πυροδοτώντας μία υποκλινική φλεγμονή, η οποία αποτελεί τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό εξέλιξης της αθηρωματικής βλάβης[518]. Παθολογικές οντότητες, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, το ΜετΣ και άλλες προδιαβητικές καταστάσεις (IFG ή παθολογική ανοχή στη γλυκόζη), χαρακτηρίζονται από αυξημένη συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL, καθώς και από μικρότερο μέγεθος των LDL σωματιδίων[519-523].

Οι φιμπράτες είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά τη μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των sdLDL και την αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων[187,520,524-525]. Αντίθετα, οι στατίνες φαίνεται ότι μειώνουν τη συγκέντρωση της χοληστερόλης όλων των LDL υποκλασμάτων, χωρίς να επηρεάζουν σημαντικά τη σχετική κατανομή της χοληστερόλης στα υποκλάσματα των LDL, καθώς και το μέγεθος των LDL σωματιδίων[187,526-529]. Αυτό το εύρημα αποδίδεται στην αύξηση του καταβολισμού όλων των LDL υποκλασμάτων, διαμέσου της ενεργοποίησης των LDL-υποδοχέων. Εντούτοις, έχει παρατηρηθεί μία σημαντική αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων που συσχετίζονταν με τη χορήγηση στατινών σε ορισμένους πληθυσμούς με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία[527-528,530-532]. Αυτή η αύξηση φαίνεται ότι επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ορισμένων στατινών (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη) σε συγκεκριμένες δόσεις[528-529]. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών που εκτίμησαν την επίδραση των διαφορετικών φαρμάκων αυτής της κατηγορίας στο μέγεθος των LDL σωματιδίων και στο φαινότυπο των LDL υποκλασμάτων είναι αντικρουόμενα[526-527,529-532]. Η ένταξη ατόμων με διαφορετικά χαρακτηριστικά στις μελέτες, καθώς και η χορήγηση διαφορετικών δόσεων της κάθε στατίνης εξηγεί έως ένα βαθμό αυτές τις διαφορές[527,529-530]. Επιπρόσθετα, η χρήση διαφορετικών μεθόδων για τον

προσδιορισμό του φαινοτύπου των LDL υποκλασμάτων ενδέχεται να συσχετίζεται με αυτή την ετερογένεια των αποτελεσμάτων[529,533].

Στην παρούσα μελέτη τόσο η χορήγηση της P όσο και των συνδυασμών PΦ και PΩ είχαν ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της συγκέντρωσης των sdLDL. Ωστόσο, η μείωση της sdLDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα PΦ σε σύγκριση με τις ομάδες P και PΩ. Επιπρόσθετα, το ποσοστό των sdLDL στο σύνολο των LDL σωματιδίων μειώθηκε περισσότερο με τη χορήγηση του συνδυασμού PΦ σε σύγκριση με τη χορήγηση της P, καθώς και σε σύγκριση με τη χορήγηση του συνδυασμού PΩ. Η χορήγηση του συνδυασμού PΦ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση της μέσης διαμέτρου των LDL σωματιδίων σε σύγκριση τόσο με τη χορήγηση της P και του συνδυασμού PΩ. Αντίθετα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των lβLDL και IDL σωματιδίων στην ομάδα P σε σύγκριση με τις ομάδες PΦ και PΩ.

Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι ο κύριος παράγοντας που συνέβαλε στη μείωση της sdLDL-C ήταν οι μεταβολές των επιπέδων των TG και στις 3 ομάδες της παρούσας μελέτης, καθώς η μείωση των TG συσχετίστηκε σημαντικά με την αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων. Επομένως, η ευνοϊκότερη επίδραση στα επίπεδα της sdLDL-C στην ομάδα PΦ οφείλεται στη μεγαλύτερη μείωση των TG που παρατηρήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς και οφείλονταν στη χορήγηση της φαινοφιμπράτης.

Οι HDL επίσης αποτελούνται από υποκλάσματα με διαφορετικό μέγεθος, πυκνότητα και χημική σύσταση[152,333-334,534]. Οι HDL ταξινομούνται σε δύο κύριες κατηγορίες, τις HDL2 (δηλαδή τα μεγαλύτερα HDL σωματίδια) με πυκνότητα 1.063-1.125g/ml και τις HDL3 (δηλαδή τα μικρά και πυκνά HDL σωματίδια) με πυκνότητα 1.125 - 1.21g/ml. Οι μελέτες που συσχέτισαν τα υποκλάσματα των HDL με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου έδειξαν αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα[535-536]. Σε μία πρόσφατη υποανάλυση της μελέτης AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with Low HDL-C/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes), εξετάστηκε η συσχέτιση των αρχικών επιπέδων της HDL-C, των HDL2 και HDL3 υποκλασμάτων, καθώς και της sdLDL-C με την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε 3094 ασθενείς με επιβεβαιωμένη καρδιαγγειακή νόσο και χαμηλά επίπεδα HDL-C[535]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της υποανάλυσης τα αρχικά επίπεδα της HDL3 χοληστερόλης ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (HR: 0.84, p = 0.043), ένα εύρημα που

υποδηλώνει μία καρδιοπροστατευτική δράση των μικρότερων HDL υποκλασμάτων. Αντίθετα, σε μία άλλη πρόσφατη υποανάλυση της μελέτης GENES (Genetique et ENvironnement en Europe du Sud) δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των υποκλασμάτων των HDL και της θνησιμότητας σε 403 στεφανιαίους ασθενείς[536]. Σε μια μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων μελετών παρατηρήθηκε ότι η μονοθεραπεία με στατίνες δεν μετέβαλε τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL-C και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου[339]. Με άλλα λόγια η μείωση της HDL-C συσχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο παρά τη χορήγηση στατινών και τη σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C[339]. Επιπρόσθετα, μια μετα-ανάλυση 4 παρεμβατικών μελετών έδειξε ότι αύξηση της HDL-C κατά 7.5% σε συνδυασμό με μείωση της LDL-C σε επίπεδα 80mg/dl αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την υποστροφή των αθηρωματικών βλαβών των στεφανιαίων αγγείων που εκτιμήθηκε με ενδοαγγειακό υπερηχογραφικό έλεγχο. Πάντως μια ανάλυση των δεδομένων της μελέτης LURIC έδειξε ότι η αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL-C και της καρδιαγγειακής θνητότητας μειώνεται σε ασθενείς με εγκατεστημένη αγγειακή νόσο[340]. Έτσι, προς το παρόν παραμένει αδιευκρίνιστο εάν οι καρδιοπροστατευτικές δράσεις των HDL επηρεάζονται από τις αποπρωτεΐνες που περιέχουν, το σχήμα τους, το μέγεθος τους, την πυκνότητα τους ή την ηλεκτροφορητική τους κινητικότητα.

Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών της παρούσας μελέτης εμφάνιζε ΜετΣ, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται όχι μόνο από χαμηλά επίπεδα HDL-C αλλά επίσης και από δυσλειτουργικά HDL σωματίδια[154,344]. Όπως ήδη έχει αναφερθεί αυτά τα δυσλειτουργικά HDL σωματίδια χαρακτηρίζονται από μεταβολές της δομής και του μεταβολισμού τους[154]. Πράγματι, αυτά τα σωματίδια έχουν μειωμένη περιεκτικότητα σε ApoA1 και αυξημένες ποσότητες ApoCIII και εξαιτίας αυτών των μεταβολών τα δυσλειτουργικά HDL σωματίδια προάγουν την απόπτωση των λείων μυϊκών και ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι προκαλεί μία δόσοεξαρτώμενη μείωση τόσο της ενεργότητας όσο και της μάζας της CETP[537-538]. Αυτό το ένζυμο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο φαινότυπο των HDL, αφού ευοδώνει τη μεταφορά εστέρον χοληστερόλης από τα μεγάλα HDL υποκλάσματα στις πλούσιες σε TG VLDL, ενώ αντίθετα TG μετακινούνται από τις πλούσιες σε TG VLDL στα HDL υποκλάσματα. Αυτή η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία πλούσιων σε TG HDL. Τα TG των HDL σωματιδίων υδρολύονται με τη δράση της ηπατικής λιπάσης με τελικό αποτέλεσμα το

σηματισμό των μικρών-πυκνών HDL σωματιδίων. Η μείωση της ενεργότητας και της μάζας της CETP, που συσχετίζεται με τη δράση των στατινών, αναστέλλει αυτή τη διαδικασία, με αποτέλεσμα μία αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγαλύτερων HDL υποκλασμάτων[534]

Πράγματι, στην παρούσα μελέτη, στην ομάδα P παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μεγάλων και ενδιάμεσων HDL σωματιδίων και σημαντική μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL σωματιδίων. Αντίθετα, στην ομάδα ΡΩ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση μόνο των επιπέδων της χοληστερόλης των μεγάλων HDL σωματιδίων. Τέλος, στην ομάδα ΡΦ παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL σωματιδίων σε σύγκριση με τις ομάδες P και ΡΩ, ενώ η χοληστερόλη των μεγάλων HDL σωματιδίων δεν μεταβλήθηκε σημαντικά.

Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων μελετών που έδειξαν ότι οι στατίνες ενδέχεται να αυξάνουν τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των μεγάλων HDL και όχι των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων[539-542]. Μάλιστα, η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι προκαλεί μεγαλύτερες αυξήσεις της συγκέντρωσης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων σε σύγκριση με άλλες στατίνες[541]. Οι Οοί και συν έδειξαν μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση του μεγέθους των HDL σωματιδίων που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης[537]. Αντίστοιχα, σε μία μελέτη της ομάδας μας, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 και 20 mg οδήγησε σε μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγάλου μεγέθους HDL υποκλασμάτων[543]. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της ροσουβαστατίνης στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων[543].

Ο συνδυασμός ΡΦ είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της HDL-C. Είναι γνωστό ότι η φαινοφιμπράτη αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C διαμέσου της ενεργοποίησης των PPARα υποδοχέων[159]. Επιπλέον, το φάρμακο συμβάλλει στη μετατροπή των μεγάλων HDL σε μικρότερα HDL σωματίδια διαμέσου της αύξησης της ενεργότητας της ηπατικής λιπάσης[159,489]. Στη μελέτη μας, στην ομάδα ΡΦ, δηλαδή στην ομάδα που έλαβε φαινοφιμπράτη, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των μικρών HDL, ενώ οι συγκεντρώσεις των μεγάλων HDL δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με τα αποτελέσματα άλλων μελετών που δείχνουν ότι η αύξηση των επιπέδων της HDL-C σε ασθενείς υπό αγωγή με φιβράτη οφείλεται κυρίως στην αύξηση των επιπέδων των μικρών υποκλασμάτων της HDL[158,544].



Επιπρόσθετα, στην ομάδα ΡΦ σύμφωνα με τα δεδομένα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι η αύξηση του λόγου apoC-II/apoC-III ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της αύξησης των επιπέδων της HDL-C. Η apoC-III αναστέλλει την LPL, ενώ η apoC-II την ενεργοποιεί. Επομένως, η αύξηση του λόγου apoC-II/apoC-III καθώς και η μείωση των επιπέδων της apoC-III στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν φαινοφιμπράτη υποδηλώνει την ενίσχυση του, διαμέσου της αναστολής της LPL, καταβολισμού των πλούσιων σε TG VLDL, που στη συνέχεια διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C (διαμέσου της μείωσης της ετεροανταλλαγής λιπιδίων διαμέσου της CETP).

### **6.7 Επίδραση στην ενεργότητα της LpPLA<sub>2</sub> και στα επίπεδα της PON1**

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η αυξημένη ενεργότητα της LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος πιθανά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης[545-547]. Νεότερα δεδομένα όμως από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, όπως η STABILITY και η SOLID-TIMI 52, έδειξαν ότι η μείωση της LpPLA<sub>2</sub> με τη χορήγηση 160 mg darapladib δεν παρέχει κανένα κλινικό όφελος. Συγκεκριμένα, στη μελέτη STABILITY παρά το γεγονός ότι τα υψηλά επίπεδα της LpPLA<sub>2</sub> συσχετίστηκαν με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η κατά 65% μείωση της ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> μετά τη χορήγηση του darapladip δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο[418]. Αντίστοιχα, στη μελέτη SOLID-TIMI 52 η χορήγηση του darapladib δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για την εμφάνιση του οποιουδήποτε MACE (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο) σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο[419].

Στην παρούσα μελέτη, τόσο η χορήγηση της Ρ όσο και των συνδυασμών ΡΦ και ΡΩ είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub>. Ωστόσο, η ενεργότητα της LpPLA<sub>2</sub> μειώθηκε περισσότερο με τη χορήγηση της Ρ και του συνδυασμού ΡΦ σε σύγκριση με τη χορήγηση τον συνδυασμού ΡΩ. Επιπρόσθετα, η μείωση της ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> συσχετίστηκε σημαντικά με τη μείωση των επιπέδων της LDL-C καθώς και της non-HDL-C σε όλες τις ομάδες. Όπως έχει περιγραφεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, η LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος συνδέεται κατά κύριο λόγο με τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB, ιδιαίτερα με τις LDL, ενώ συνδέεται σε μικρότερο βαθμό με τα HDL σωματίδια[353,363,380,548]. Στην παρούσα μελέτη, αυτό το εύρημα επιβεβαιώνεται από την ισχυρή θετική συσχέτιση που παρατηρήθηκε ανάμεσα στην ενεργότητα της LpPLA<sub>2</sub>

του πλάσματος και στα επίπεδα της TC, της LDL-C και της non-HDL-C πριν την έναρξη της θεραπείας.

Ένα μικρό ποσοστό της LpPLA<sub>2</sub> σχετίζεται με τα HDL σωματίδια. Στην παρούσα μελέτη, τα αρχικά επίπεδα των TG εμφάνιζαν μία ανεξάρτητη αρνητική συσχέτιση με την ενεργότητα της HDL-LpPLA<sub>2</sub>. Τόσο η χορήγηση της P όσο και των συνδυασμών PΦ και ΡΩ είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενεργότητας της HDL-LpPLA<sub>2</sub>. Ωστόσο, η ενεργότητα της HDL-LpPLA<sub>2</sub> αυξήθηκε περισσότερο με τη χορήγηση της PΦ σε σύγκριση με τη χορήγηση της P και του συνδυασμού ΡΩ. Επιπρόσθετα, η αύξηση της ενεργότητας της HDL-LpPLA<sub>2</sub> συσχετίστηκε σημαντικά με τη μείωση των επιπέδων των TG και με την αύξηση των επιπέδων της HDL-C μόνο στην ομάδα PΦ και όχι στις άλλες 2 ομάδες. Τα παραπάνω ευρήματα ενδεχόμενα να οφείλονται στη δράση της φαινοφιμπράτης. Προηγούμενη μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας έδειξε ότι η αύξηση της ενεργότητας της HDL-LpPLA<sub>2</sub> με τη φαινοφιμπράτη πιθανά οφείλεται στην αποδέσμευση του ενζύμου από τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες προς τα HDL σωματίδια, διαμέσου της αύξησης της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης[169]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η HDL-LpPLA<sub>2</sub> έχει αντιαθηροσκληρωτικές δράσεις[380]. Επομένως, η αύξηση της ενεργότητας της HDL-LpPLA<sub>2</sub> πιθανά υποδεικνύει μια αύξηση της αντιαθηρογόνου επίδρασης των τριών θεραπευτικών σχημάτων της παρούσας μελέτης. Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση στην ενεργότητα της παραοξονάσης και αρυλεστεράσης της PON1 έναντι των υποστρωμάτων paraoxon και phenylacetate, αντίστοιχα. Η PON1 αποτελεί μία εστεράση, η οποία στο πλάσμα συσχετίζεται με τα HDL σωματίδια[548-549]. Η PON1 αναστέλλει την οξειδωση των LDL σωματιδίων και μειώνει τις φλεγμονώδεις ιδιότητες της οξειδωμένης LDL[548,550-551]. Η ενεργότητα της παραοξονάσης και αρυλεστεράσης της PON1 δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε καμία από τις ομάδες της μελέτης, πιθανά ως αποτέλεσμα των μικρών μεταβολών των επιπέδων της HDL-C. Ενδεχόμενα, σε αυτό το μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα διαδραμάτισε ένα ρόλο και ο μικρός αριθμός των ασθενών της μελέτης.

### **6.8 Επίδραση στα επίπεδα της hsCRP**

Η hsCRP μειώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Τα επίπεδα της hsCRP μειώθηκαν περισσότερο με τη χορήγηση της P (40 mg) τόσο σε σύγκριση με το συνδυασμό PΦ όσο και σε σύγκριση με τη χορήγηση του συνδυασμού ΡΩ. Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση της ροσουβαστατίνης

μειώνει τα επίπεδα της hsCRP[552]. Συγκεκριμένα, μελέτες έδειξαν ότι οι υψηλές δόσεις ροσουβαστατίνης (40 mg) οδήγησαν σε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της hsCRP σε σύγκριση με τις χαμηλότερες δόσεις (10 mg), ένα εύρημα που υποδεικνύει μία πιθανή δοσοεξαρτώμενη αντιφλεγμονώδη δράση του φαρμάκου[552]. Ενδεχόμενα, η μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της hsCRP στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν υψηλή δόση ροσουβαστατίνης στη μελέτη μας να οφείλεται σε αυτή τη δοσοεξαρτώμενη αντιφλεγμονώδη δράση του φαρμάκου.

Στις ομάδες ΡΦ και ΡΩ ενδεχόμενα η φαινοφιμπράτη και τα ω-3 λιπαρά οξέα να διαδραμάτισαν αθροιστικό ρόλο στη μείωση των επιπέδων της hsCRP, αφού μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση τους μειώνει τα επίπεδα της hsCRP[553-554].

Πριν τη δημοσίευση της μελέτης JUPITER, οι μελέτες πρωτογενούς πρόληψης έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η μελέτη JUPITER έδειξε ότι ενδέχεται να υπάρχει κλινικό όφελος από τη χορήγηση στατινών ακόμη και σε άτομα με σχετικά φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης. Πράγματι, ο πληθυσμός της μελέτης JUPITER αποτελούνταν από άτομα με σχετικά φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένη υποκλινική φλεγμονή, όπως φαίνονταν από τα υψηλά επίπεδα της hs-CRP. Η αυξημένη αυτή υποκλινική φλεγμονή αποδόθηκε κυρίως στον υψηλό επιπολασμό της παχυσαρκίας, του καπνίσματος και του ΜετΣ στον πληθυσμό της μελέτης. Συγκεκριμένα, στη μελέτη JUPITER, σε υγιείς άνδρες και γυναίκες με αυξημένη hsCRP αλλά φυσιολογική LDL-C παρατηρήθηκε μία μείωση κατά 44% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης[19]. Υπάρχουν λοιπόν ενδείξεις ότι η μείωση της hsCRP, όπως αυτή που παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες της μελέτης μας μπορεί να έχει κλινική σημασία.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη τόσο η χορήγηση μονοθεραπείας με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης όσο και ο συνδυασμός χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη ή ω-3 λιπαρά οξέα είχαν ευνοϊκή επίδραση στις μεταβολικές παραμέτρους ασθενών με μικτή δυσλιπιδαιμία. Πρέπει να αναφερθεί ότι η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη που σύγκρινε την επίδραση των τριών παραπάνω θεραπευτικών σχημάτων στις μεταβολικές παραμέτρους ασθενών με μικτή δυσλιπιδαιμία. Και τα τρία θεραπευτικά σχήματα ήταν καλά ανεκτά από τον πληθυσμό της μελέτης. Η ροσουβαστατίνη είναι ένα ιδιαίτερα αποτελεσματικό φάρμακο όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της LDL-C και την επίτευξη των στόχων της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Η υψηλή δόση ροσουβαστατίνης προκάλεσε μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων της ολικής, της non-HDL και της LDL-C καθώς και της hsCRP σε σύγκριση με τους συνδυασμούς ΡΦ και ΡΩ. Αντίθετα, ο συνδυασμός χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη είχε ευνοϊκότερη επίδραση στα επίπεδα των TG και της HDL-C, στο φαινότυπο των LDL και των HDL σωματιδίων, στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στα επίπεδα του ουρικού οξέος σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης ή το συνδυασμό χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με ω-3 λιπαρά οξέα σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία. Όσον αφορά την ομάδα ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό ροσουβαστατίνης με ω-3 λιπαρά οξέα, φαίνεται ότι η βελτίωση που παρατηρήθηκε στις λιπιδαιμικές παραμέτρους αποδίδεται κυρίως στη δράση της ροσουβαστατίνης. Στην παρούσα μελέτη ο στόχος όσον αφορά την LDL-C, ο οποίος καθορίστηκε από το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών, επιτεύχθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό στους ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση ροσουβαστατίνης. Ενδεχόμενα, η υψηλή δόση ροσουβαστατίνης να είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία. Πρέπει, όμως, να τονισθεί ότι απαιτούνται διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, με μεγαλύτερη διάρκεια και μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών, ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση των τριών θεραπευτικών σχημάτων στα καρδιαγγειακά συμβάματα.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η μικτή δυσλιπιδαιμία είναι μια συχνή μεταβολική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και TG. Η παρούσα έρευνα εκτίμησε τις μεταβολές του λιπιδαιμικού προφίλ και των μεταβολικών παραμέτρων σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία μετά τη χορήγηση διαφορετικών υπολιπιδαιμικών σχημάτων. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ταυτόχρονη αντιμετώπιση όλων των διαταραχών του μεταβολισμού έχει ιδιαίτερη σημασία σε άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία και συνυπάρχουσες μεταβολικές διαταραχές.

**Σκοπός:** Σκοπός αυτής της τυχαιοποιημένης μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης υψηλής δόσης ροσουβαστατίνης καθώς και του συνδυασμού χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη ή ω-3 λιπαρά οξέα στις ανθρωπομετρικές και μεταβολικές παραμέτρους του ορού, στο φαινότυπο των LDL και των HDL σωματιδίων, καθώς και στις ενεργότητες ενζύμων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση (LpPLA2), σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία, αλλά χωρίς σακχαρώδη διαβήτη κατά την έναρξη της μελέτης.

**Μέθοδοι:** Στη μελέτη συμμετείχαν 90 ασθενείς με TG >200 mg/dl και LDL-C >160 mg/dl. Οι ασθενείς έλαβαν υποθερμιδική διαίτα για 3 μήνες και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα (ομάδα P, n = 30), σε συνδυασμό ροσουβαστατίνης 10 mg με φαινοφιμπράτη 200 mg/ημέρα (ομάδα PΦ, n = 30) ή σε συνδυασμό ροσουβαστατίνης 10 mg με ω-3 λιπαρά οξέα 2 gr/ημέρα (ομάδα ΡΩ, n = 30). Πριν την έναρξη της αγωγής και μετά από 3 μήνες θεραπείας εκτιμήθηκαν τα σωματομετρικά στοιχεία και προσδιορίστηκαν οι μεταβολικές παράμετροι.

**Αποτελέσματα:** Από τους 90 ασθενείς που συμμετείχαν, 3 δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Έπειτα από 3 μήνες θεραπείας το 28% των ασθενών στην ομάδα P, το 54.2% στην ομάδα PΦ και το 29.2% στην ομάδα ΡΩ δεν πληρούσε πλέον τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ σε σύγκριση με το αρχικό 17%, 20% και 20% των ασθενών στις αντίστοιχες ομάδες που δεν πληρούσε τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ κατά την έναρξη τους στη μελέτη. Η αρτηριακή πίεση, ο δείκτης μάζας σώματος, το σωματικό βάρος και η περίμετρος μέσης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε όλες τις ομάδες ασθενών παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της non-HDL, της ολικής και της LDL-C καθώς και των TG. Η χορήγηση της P προκάλεσε μεγαλύτερη

μείωση της non-HDL, καθώς και της ολικής και της LDL-C σε σύγκριση με τους συνδυασμούς PΦ και ΡΩ ( $p < 0.001$ ). Αντίθετα, η χορήγηση του συνδυασμού PΦ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των TG σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με P καθώς και σε σύγκριση με τη χορήγηση του συνδυασμού ΡΩ ( $p < 0.01$ ). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της HDL-C στις ομάδες P και ΡΩ, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην ομάδα PΦ ( $p < 0.05$ ). Τόσο η χορήγηση της P ( $p < 0.01$ ) όσο και των συνδυασμών PΦ και ΡΩ είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης των sdLDL ( $p < 0.001$  για όλες τις συγκρίσεις). Η μείωση της sdLDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα PΦ σε σύγκριση με τις ομάδες P και ΡΩ ( $p < 0.05$ , για όλες τις συγκρίσεις). Το ποσοστό των sdLDL στο σύνολο των LDL σωματιδίων μειώθηκε περισσότερο με τη χορήγηση του συνδυασμού PΦ ( $p < 0.05$ , σε σύγκριση με τις ομάδες P και ΡΩ). Επιπρόσθετα, η χορήγηση του συνδυασμού PΦ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση της μέσης διαμέτρου των LDL σωματιδίων ( $p < 0.05$ , σε σύγκριση τις ομάδες P και ΡΩ). Ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA) αυξήθηκε στην ομάδα P (+55%,  $p < 0.01$  έναντι των αρχικών επιπέδων), ενώ η χορήγηση του συνδυασμού PΦ είχε ως αποτέλεσμα μείωση του δείκτη HOMA (-40%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με τις ομάδες P και ΡΩ). Ο συνδυασμός PΦ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος του ορού σε σύγκριση με τη χορήγηση της P και του συνδυασμού ΡΩ ( $p < 0.05$  για όλες τις συγκρίσεις). Επιπρόσθετα, η χορήγηση του συνδυασμού PΦ είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες θεραπείας ( $p < 0.05$  για όλες τις συγκρίσεις). Τόσο η χορήγηση της P όσο και των συνδυασμών PΦ και ΡΩ είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της ενεργότητας της LpPLA2 ( $p < 0.001$  για όλες τις συγκρίσεις). Ωστόσο, η ενεργότητα της LpPLA2 μειώθηκε περισσότερο με τη χορήγηση της P και του συνδυασμού PΦ σε σύγκριση με τη χορήγηση τον συνδυασμού ΡΩ ( $p < 0.05$  και για τις 2 συγκρίσεις). Τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) μειώθηκαν περισσότερο με τη χορήγηση της P τόσο σε σύγκριση με το συνδυασμό PΦ ( $p < 0.05$ ), όσο και σε σύγκριση με τη χορήγηση του συνδυασμού ΡΩ ( $p < 0.01$ ).

**Συμπεράσματα:** Και τα 3 θεραπευτικά σχήματα ήταν καλά ανεκτά από τον πλυθησμό της μελέτης. Η υψηλή δόση ροσουβαστατίνης προκάλεσε μεγαλύτερες μειώσεις στα επίπεδα της non-HDL-C, της ολικής και της LDL-C καθώς και της hsCRP σε σύγκριση με τους συνδυασμούς PΦ και ΡΩ. Αντίθετα, ο συνδυασμός χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη έχει ευνοϊκότερη επίδραση στα επίπεδα των TG, στον φαινότυπο των LDL



και των HDL σωματιδίων, στην αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς και στα επίπεδα του ουρικού οξέος σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης ή το συνδυασμό χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με ω-3 λιπαρά οξέα σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία.



## SUMMARY

**Background:** Mixed or combined hyperlipidemia is a common metabolic disorder characterized by elevated concentrations of both cholesterol and triglycerides (TG). Metabolic syndrome (MetS) is characterized by raised TG together with low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels and a predominance of small dense low density lipoproteins (sdLDL). Mixed hyperlipidemia, oxidative stress and inflammation are related to a high risk for cardiovascular events.

**Objective:** The aim of the study was to compare the efficacy of high-dose rosuvastatin, low-dose rosuvastatin plus fenofibrate and low-dose rosuvastatin plus omega-3 fatty acids on anthropometric variables, lipid profile, inflammatory markers and carbohydrate metabolism parameters, as well as on LDL and HDL phenotype and activities of atherosclerosis-related enzymes, in patients with mixed hyperlipidemia.

**Methods:** Ninety patients with mixed hyperlipidaemia (LDL-C > 160 and TG > 200 mg/dl) participated in the study. Patients were randomly allocated to receive for 3 months rosuvastatin 40 mg (n = 30, group R), rosuvastatin 10 mg plus fenofibrate 200 mg (n = 30, group RF) or rosuvastatin 10 mg plus omega 3 fatty acids 2 g daily (n = 30, group R $\Omega$ ).

**Results:** Three patients dropped out, whereas 87 patients completed the study. After 3 months of treatment 28% of patients in the R group, 54.2% in the RF group and 29.2% in the R $\Omega$  group no longer met the MetS diagnostic criteria ( $p < 0.01$  vs. baseline in all treatment groups). No alterations in body weight, BMI, waist circumference and blood pressure were observed after 3 months of treatment. Non-HDL-C levels were reduced in all groups: in R group by 54%, in RF group by 42% and in R $\Omega$  group by 42%. Significant reductions in TCHOL, LDL-C and TG levels were observed in all groups. The reductions in total and LDL-C were greatest in the R group, while a more pronounced reduction of TGs in the RF group compared with that in the R and the R $\Omega$  group was observed. HDL-C levels were significantly increased only in the RF group. The mean LDL size was significantly increased in all groups. This change was more prominent with RF than with other treatments in parallel with its greater hypotriglyceridemic capacity ( $p < 0.05$  compared with R and R $\Omega$ ). A decrease in insulin resistance with RF was also important. Only RF significantly raised HDL-C levels (by 7.7%,  $p < 0.05$ ) by increasing the cholesterol of small HDL particles. However, the cholesterol of larger HDL subclasses was significantly

increased by R and R $\Omega$ . In all treatment groups a significant reduction in total plasma LpPLA2 activity was observed (by 41, 38 and 30% for groups R, RF and R $\Omega$ , respectively). This decrease was greater in the R and RF groups compared with the R $\Omega$  combination ( $p < 0.05$ ). HDL-LpPLA2 activity was increased more in the RF group (+43%) compared with the R and R $\Omega$  groups (+ 18% and + 35%, respectively;  $p < 0.05$  for both comparisons). A 53% reduction of hsCRP levels was observed in the R group, while in the RF and R $\Omega$  groups smaller reductions were notified by 28 and 23%, respectively ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$  for the comparisons of group R with groups RF and RW, respectively). No significant changes were observed in PON1 activities in all treatment groups.

**Conclusion:** High doses of rosuvastatin and small doses of rosuvastatin plus either fenofibrate or n-3 fatty acids exhibit favorable effects on both LDL-C and non-HDL-C levels. However, rosuvastatin monotherapy more potently reduces these parameters. Moreover, rosuvastatin monotherapy has a more potent effect on LpPLA2 activity and hsCRP compared with rosuvastatin plus fenofibrate or rosuvastatin plus  $\omega$ -3 fatty acids in patients with mixed hyperlipidemia. The combination of rosuvastatin plus fenofibrate leads to a greater decrease in triglyceride levels and a greater increase in HDL-C levels compared with the other two treatments. In addition, all regimens increase mean LDL size. However, RF is the most effective in increasing mean LDL size. A differential effect of treatments was noted on the HDL subfraction profile. All in all, high doses of rosuvastatin may represent the treatment of choice in individuals with mixed dyslipidemia.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Brouwers MC, van Greevenbroek MM, Stehouwer CD, et al. The genetics of familial combined hyperlipidaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:352-62.
2. Gaddi A, Cicero AF, Odoio FO, et al. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:877-86.
3. Aguilar Salinas CA, Zamora M, Gomez-Diaz RA, et al. Familial combined hyperlipidemia: controversial aspects of its diagnosis and pathogenesis. *Semin Vasc Med* 2004;4:203-9.
4. McNeely MJ, Edwards KL, Marcovina SM, et al. Lipoprotein and apolipoprotein abnormalities in familial combined hyperlipidemia: a 20-year prospective study. *Atherosclerosis* 2001;159:471-81.
5. Brouwers MC, Konrad RJ, van Himbergen TM, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 levels are related to markers of cholesterol synthesis in familial combined hyperlipidemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:1115-21.
6. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-31.
7. Leiss O, Meyer-Krahnmer K, and von Bergmann K. Biliary lipid secretion in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. Influence of bezafibrate and fenofibrate. *J Lipid Res* 1986;27:713-23.
8. Olsson AG, McTaggart F, and Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002;20:303-28.
9. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:495-505.
10. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl* 2003;4:9-14.

11. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:744-7.
12. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
13. Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC, et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther* 2004;26:1388-99.
14. Milionis HJ, Rizos E, Kostapanos M, et al. Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: comparison of the effects of ATORvastatin and ROSuvastatin (the ATOROS study). *Curr Med Res Opin* 2006;22:1123-31.
15. Jones PH, Davidson MH, Kashyap ML, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with rosuvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3 study. *Atherosclerosis* 2009;204:208-15.
16. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005;26:2664-72.
17. Saito Y, Yamada N, Shirai K, et al. Effect of rosuvastatin 5-20mg on triglycerides and other lipid parameters in Japanese patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2007;194:505-11.
18. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 2016;117:1444-8.

19. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
20. Kostapanos MS and Elisaf MS. JUPITER and satellites: Clinical implications of the JUPITER study and its secondary analyses. *World J Cardiol* 2011;3:207-14.
21. Ridker PM, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity c-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for "intermediate risk". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:447-52.
22. Koenig W and Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk  $\geq 5\%$  or Framingham risk  $>20\%$ : post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J* 2011;32:75-83.
23. Heo JH, Song D, Nam HS, et al. Effect and Safety of Rosuvastatin in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke* 2016;18:87-95.
24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
25. Cortese F, Gesualdo M, Cortese A, et al. Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect. *Pharmacol Res* 2016;107:1-18.
26. Ray KK, Cannon CP, and Ganz P. Beyond lipid lowering: What have we learned about the benefits of statins from the acute coronary syndromes trials? *Am J Cardiol* 2006;98:18P-25P.
27. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Goudevenos JA, et al. Do statins have an antiarrhythmic activity? *Cardiovasc Res* 2007;75:10-20.

28. Liberopoulos EN, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, et al. A review of the lipid-related effects of fluvastatin. *Curr Med Res Opin* 2005;21:231-44.
29. Li Z, Wang L, Hu X, et al. Effect of rosuvastatin on atherosclerotic plaque stability: An intravascular ultrasound elastography study. *Atherosclerosis* 2016;248:27-35.
30. Schafer A, Fraccarollo D, Eigenthaler M, et al. Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure: role of NO bioavailability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1071-7.
31. ter Avest E, Abbink EJ, Holewijn S, et al. Effects of rosuvastatin on endothelial function in patients with familial combined hyperlipidaemia (FCH). *Curr Med Res Opin* 2005;21:1469-76.
32. Nangle MR, Cotter MA, and Cameron NE. Effects of rosuvastatin on nitric oxide-dependent function in aorta and corpus cavernosum of diabetic mice: relationship to cholesterol biosynthesis pathway inhibition and lipid lowering. *Diabetes* 2003;52:2396-402.
33. Miller AW, Tulbert CD, and Busija DW. Rosuvastatin treatment reverses impaired coronary artery vasodilation in fructose-fed, insulin-resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R157-60.
34. Schafer A, Fraccarollo D, Vogt C, et al. Improved endothelial function and reduced platelet activation by chronic HMG-CoA-reductase inhibition with rosuvastatin in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1367-75.
35. Sergienko IV, Samoilenko E, Masenko VP, et al. [Effect of therapy with rosuvastatin on lipid spectrum, factors of inflammation and endothelial function in patients with ischemic heart disease]. *Kardiologija* 2006;46:4-8.
36. van der Harst P, Groenewegen HC, Roks AJ, et al. Rosuvastatin attenuates angiotensin II-induced neointimal formation after stent implantation in the rat. *Coron Artery Dis* 2008;19:47-53.



37. Desjardins F, Sekkali B, Verreth W, et al. Rosuvastatin increases vascular endothelial PPARgamma expression and corrects blood pressure variability in obese dyslipidaemic mice. *Eur Heart J* 2008;29:128-37.
38. ter Avest E, Abbink EJ, de Graaf J, et al. Effect of rosuvastatin on insulin sensitivity in patients with familial combined hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 2005;35:558-64.
39. Resch U, Tatzber F, Budinsky A, et al. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:262-74.
40. Pirro M, Schillaci G, Mannarino MR, et al. Effects of rosuvastatin on 3-nitrotyrosine and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:436-41.
41. Lu TM, Ding YA, Leu HB, et al. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;94:157-61.
42. Li W, Asagami T, Matsushita H, et al. Rosuvastatin attenuates monocyte-endothelial cell interactions and vascular free radical production in hypercholesterolemic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:557-62.
43. Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2041-53.
44. Milionis HJ, Gazi IF, Filippatos TD, et al. Starting with rosuvastatin in primary hyperlipidemia--Is there more than lipid lowering? *Angiology* 2005;56:585-92.
45. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:554-61.

46. Kleemann R, Princen HM, Emeis JJ, et al. Rosuvastatin reduces atherosclerosis development beyond and independent of its plasma cholesterol-lowering effect in APOE\*3-Leiden transgenic mice: evidence for antiinflammatory effects of rosuvastatin. *Circulation* 2003;108:1368-74.
47. Link A, Ayadhi T, Bohm M, et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006;27:2945-55.
48. Kim YS, Ahn Y, Hong MH, et al. Rosuvastatin suppresses the inflammatory responses through inhibition of c-Jun N-terminal kinase and Nuclear Factor-kappaB in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:376-83.
49. van Oostrom AJ, Plokker HW, van Asbeck BS, et al. Effects of rosuvastatin on postprandial leukocytes in mildly hyperlipidemic patients with premature coronary sclerosis. *Atherosclerosis* 2006;185:331-9.
50. Chen J, Li D, Schaefer RF, et al. Inhibitory effect of candesartan and rosuvastatin on CD40 and MMPs expression in apo-E knockout mice: novel insights into the role of RAS and dyslipidemia in atherogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:446-52.
51. Takayama T, Komatsu S, Ueda Y, et al. Comparison of the Effect of Rosuvastatin 2.5 mg vs 20 mg on Coronary Plaque Determined by Angioscopy and Intravascular Ultrasound in Japanese With Stable Angina Pectoris (from the Aggressive Lipid-Lowering Treatment Approach Using Intensive Rosuvastatin for Vulnerable Coronary Artery Plaque [ALTAIR] Randomized Trial). *Am J Cardiol* 2016;117:1206-12.
52. Werner N, Priller J, Laufs U, et al. Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular reendothelialization and neointimal formation: effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1567-72.

53. Kappert K, Leppanen O, Paulsson J, et al. Highly active antiretroviral therapy attenuates re-endothelialization and alters neointima formation in the rat carotid artery after balloon injury. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:383-92.
54. Monetti M, Canavesi M, Camera M, et al. Rosuvastatin displays anti-atherothrombotic and anti-inflammatory properties in apoE-deficient mice. *Pharmacol Res* 2007;55:441-9.
55. Schafer K, Kaiser K, andKonstantinides S. Rosuvastatin exerts favourable effects on thrombosis and neointimal growth in a mouse model of endothelial injury. *Thromb Haemost* 2005;93:145-52.
56. Verreth W, De Keyzer D, Davey PC, et al. Rosuvastatin restores superoxide dismutase expression and inhibits accumulation of oxidized LDL in the aortic arch of obese dyslipidemic mice. *Br J Pharmacol* 2007;151:347-55.
57. Miersch S, Sliskovic I, Raturi A, et al. Antioxidant and antiplatelet effects of rosuvastatin in a hamster model of prediabetes. *Free Radic Biol Med* 2007;42:270-9.
58. Coban EandAfacan B. The effect of rosuvastatin treatment on the mean platelet volume in patients with uncontrolled primary dyslipidemia with hypolipidemic diet treatment. *Platelets* 2008;19:111-4.
59. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851-61.
60. Gaertner S, Cordeanu EM, Nouri S, et al. Statins and prevention of venous thromboembolism: Myth or reality? *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:216-22.
61. Rahimi K, Bhala N, Kamphuisen P, et al. Effect of statins on venous thromboembolic events: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001310.
62. Bulhak AA, Gourine AV, Gonon AT, et al. Oral pre-treatment with rosuvastatin protects porcine myocardium from ischaemia/reperfusion injury via a mechanism

- related to nitric oxide but not to serum cholesterol level. *Acta Physiol Scand* 2005;183:151-9.
63. Di Napoli P, Taccardi AA, Grilli A, et al. Chronic treatment with rosuvastatin modulates nitric oxide synthase expression and reduces ischemia-reperfusion injury in rat hearts. *Cardiovasc Res* 2005;66:462-71.
  64. Jones SP, Gibson MF, Rimmer DM, 3rd, et al. Direct vascular and cardioprotective effects of rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1172-8.
  65. Ikeda Y, Young LH, and Lefer AM. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, protects ischemic reperfused myocardium in normocholesterolemic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:649-56.
  66. Thum T, Tsikas D, Stein S, et al. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1693-701.
  67. Bonsu KO, Reidpath DD, and Kadirvelu A. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomised Trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:177-88.
  68. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol* 2004;94:882-8.
  69. Shepherd J, Vidt DG, Miller E, et al. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology* 2007;107:433-43.
  70. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004;147:705-13.

71. Brown WV, Bays HE, Hassman DR, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, 52-week trial. *Am Heart J* 2002;144:1036-43.
72. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atherosclerosis* 2007;194:e154-64.
73. Ferdinand KC, Clark LT, Watson KE, et al. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in African-American patients in a six-week trial. *Am J Cardiol* 2006;97:229-35.
74. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.
75. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007;99:673-80.
76. Strandberg TE, Feely J, and Sigurdsson EL. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison of the effects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: a DISCOVERY study. *Clin Ther* 2004;26:1821-33.
77. Wolffenbuttel BH, Franken AA, and Vincent HH. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes -- CORALL study. *J Intern Med* 2005;257:531-9.
78. Lloret R, Ycas J, Stein M, et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in Hispanic-Americans with hypercholesterolemia (from the STARSHIP trial). *Am J Cardiol* 2006;98:768-73.
79. Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk

- patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY) II. *Am Heart J* 2006;151:975 e1-9.
80. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
  81. Deedwania PC, Gupta M, Stein M, et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in South-Asian patients at risk of coronary heart disease (from the IRIS Trial). *Am J Cardiol* 2007;99:1538-43.
  82. Insull W, Jr., Ghali JK, Hassman DR, et al. Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc* 2007;82:543-50.
  83. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007;297:1344-53.
  84. Ballantyne CM, Miller E, and Chitra R. Efficacy and safety of rosuvastatin alone and in combination with cholestyramine in patients with severe hypercholesterolemia: a randomized, open-label, multicenter trial. *Clin Ther* 2004;26:1855-64.
  85. Glueck CJ, Aregawi D, Agloria M, et al. Rosuvastatin 5 and 10 mg/d: a pilot study of the effects in hypercholesterolemic adults unable to tolerate other statins and reach LDL cholesterol goals with nonstatin lipid-lowering therapies. *Clin Ther* 2006;28:933-42.
  86. Krum H, Ashton E, Reid C, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2007;13:1-7.

87. Schwartz GG, Bolognese MA, Tremblay BP, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: a randomized, controlled trial. *Am Heart J* 2004;148:e4.
88. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, et al. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:137-51.
89. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007;192:432-7.
90. Capuzzi DM, Morgan JM, Weiss RJ, et al. Beneficial effects of rosuvastatin alone and in combination with extended-release niacin in patients with a combined hyperlipidemia and low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2003;91:1304-10.
91. Clearfield MB, Amerena J, Bassand JP, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia--Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). *Trials* 2006;7:35.
92. Kurabayashi M, Yamazaki T. Superior benefit of aggressive lipid-lowering therapy for high-risk patients using statins: the SUBARU study--more hypercholesterolemic patients achieve Japan Atherosclerosis Society LDL-C goals with rosuvastatin therapy than with atorvastatin therapy. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:314-23.
93. Stein EA, Amerena J, Ballantyne CM, et al. Long-term efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg in patients with severe hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2007;100:1387-96.
94. Tropeano F, Leoncini M, Toso A, et al. Impact of Rosuvastatin in Contrast-Induced Acute Kidney Injury in the Elderly: Post Hoc Analysis of the PRATO-ACS Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21:159-66.

95. Yang Y, Wu YX, and Hu YZ. Rosuvastatin Treatment for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Cardiac Catheterization: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1226.
96. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET D): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:181-90.
97. Kostapanos MS, Milionis HJ, Saougos VG, et al. Dose-dependent effect of rosuvastatin treatment on urinary protein excretion. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007;12:292-7.
98. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:881-92.
99. Sorokin AV, Duncan B, Panetta R, et al. Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. *Am J Cardiol* 2006;98:705-6.
100. Saito Y, Goto Y, Dane A, et al. Randomized dose-response study of rosuvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:329-36.
101. Singh S, Nautiyal A, and Dolan JG. Recurrent acute pancreatitis possibly induced by atorvastatin and rosuvastatin. Is statin induced pancreatitis a class effect? *JOP* 2004;5:502-4.
102. Do C, Huyghe E, Lapeyre-Mestre M, et al. Statins and erectile dysfunction: results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. *Drug Saf* 2009;32:591-7.
103. Oteri A, Catania MA, Travaglini R, et al. Gynecomastia possibly induced by rosuvastatin. *Pharmacotherapy* 2008;28:549-51.
104. Picolos MK, Zeniou V, and Michalis A. Rosuvastatin-induced gynaecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:421-2.



105. Roberto G, Biagi C, Montanaro N, et al. Statin-associated gynecomastia: evidence coming from the Italian spontaneous ADR reporting database and literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1007-11.
106. Agouridis AP, Kostapanos MS, and Elisaf MS. Statins and their increased risk of inducing diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1835-44.
107. Kostapanos MS, Agouridis AP, and Elisaf MS. Variable effects of statins on glucose homeostasis parameters and their diabetogenic role. *Diabetologia* 2015;58:1960-1.
108. Backes JM, Kostoff MD, Gibson CA, et al. Statin-Associated Diabetes Mellitus: Review and Clinical Guide. *South Med J* 2016;109:167-73.
109. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
110. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:1924-9.
111. Wolters LM and Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:589-90.
112. Finsterer J and Stollberger C. Myalgia, hyper-CK-aemia, and hypocoagulability in a patient under rosuvastatin and warfarin. *Eur J Neurol* 2005;12:660.
113. Mondillo S, Ballo P, and Galderisi M. Rosuvastatin-acenocoumarol interaction. *Clin Ther* 2005;27:782-4.
114. Simonson SG, Martin PD, Mitchell PD, et al. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2005;45:927-34.
115. Yu CY, Campbell SE, Zhu B, et al. Effect of pitavastatin vs. rosuvastatin on international normalized ratio in healthy volunteers on steady-state warfarin. *Curr Med Res Opin* 2012;28:187-94.

116. Launay-Vacher V, Izzedine H, and Deray G. Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients. *Int J Cardiol* 2005;101:9-17.
117. Simonson SG, Raza A, Martin PD, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:167-77.
118. Brinton EA. Does the addition of fibrates to statin therapy have a favorable risk to benefit ratio? *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:25-32.
119. Shitara Y and Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 2006;112:71-105.
120. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1280-7.
121. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, et al. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2003;25:459-71.
122. Ireland JH, Eggert CH, Arendt CJ, et al. Rhabdomyolysis with cardiac involvement and acute renal failure in a patient taking rosuvastatin and fenofibrate. *Ann Intern Med* 2005;142:949-50.
123. Dedhia V and Munsri SC. Myopathy caused by a combination rosuvastatin and fenofibrate. *J Assoc Physicians India* 2007;55:152-3.
124. Zhu T, Awni WM, Hosmane B, et al. ABT-335, the choline salt of fenofibric acid, does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with rosuvastatin in humans. *J Clin Pharmacol* 2009;49:63-71.

125. Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, et al. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:455-63.
126. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1185-95.
127. Capuzzi DM, Morgan JM, Carey CM, et al. Rosuvastatin alone or with extended-release niacin: a new therapeutic option for patients with combined hyperlipidemia. *Prev Cardiol* 2004;7:176-81.
128. Gosai P, Liu J, Doyle RT, et al. Effect of omega-3-acid ethyl esters on the steady-state plasma pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adults. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2947-53.
129. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:322-9.
130. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al. Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:94-9.
131. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al. The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:527-31.
132. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:51-6.
133. Zhang W, Deng S, Chen XP, et al. Pharmacokinetics of rosuvastatin when coadministered with rifampicin in healthy males: a randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Ther* 2008;30:1283-9.
134. Calza L, Colangeli V, Manfredi R, et al. Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. *AIDS* 2005;19:1103-5.

135. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Rosuvastatin, pravastatin, and atorvastatin for the treatment of hypercholesterolaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Curr HIV Res* 2008;6:572-8.
136. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
137. Fontana P, Senouf D, and Mach F. Biological effect of increased maintenance dose of clopidogrel in cardiovascular outpatients and influence of the cytochrome P450 2C19\*2 allele on clopidogrel responsiveness. *Thromb Res* 2008;121:463-8.
138. Martin PD, Kemp J, Dane AL, et al. No effect of rosuvastatin on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1352-7.
139. Merz Tand Fuller SH. Elevated serum transaminase levels resulting from concomitant use of rosuvastatin and amiodarone. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1818-21.
140. Filippatos Tand Milionis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:1599-614.
141. Keating GM and Ormrod D. Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 2002;62:1909-44.
142. Adkins JC and Faulds D. Micronised fenofibrate: a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 1997;54:615-33.
143. Miller DB and Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet* 1998;34:155-62.
144. Gonzalez FJ, Peters JM, and Cattley RC. Mechanism of action of the nongenotoxic peroxisome proliferators: role of the peroxisome proliferator-activator receptor alpha. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1702-9.

145. Kersten S, Desvergne B, and Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000;405:421-4.
146. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002;18:269-76.
147. Schoonjans K, Staels B, and Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996;37:907-25.
148. Watts GF and Dimmitt SB. Fibrates, dyslipoproteinaemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:561-74.
149. Vu-Dac N, Gervois P, Jakel H, et al. Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators. *J Biol Chem* 2003;278:17982-5.
150. Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, et al. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:763-72.
151. Grundy SM and Vega GL. Fibrates: effects on lipids and lipoprotein metabolism. *Am J Med* 1987;83:9-20.
152. Kontush A and Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL--guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:144-53.
153. Rysz-Gorzynska M and Banach M. Subfractions of high-density lipoprotein (HDL) and dysfunctional HDL in chronic kidney disease patients. *Arch Med Sci* 2016;12:844-9.
154. Agouridis AP, Banach M, and Mikhailidis DP. Dysfunctional high-density lipoprotein: not only quantity but first of all quality? *Arch Med Sci* 2015;11:230-1.

155. Ikewaki K, Tohyama J, Nakata Y, et al. Fenofibrate effectively reduces remnants, and small dense LDL, and increases HDL particle number in hypertriglyceridemic men - a nuclear magnetic resonance study. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:278-85.
156. Filippatos TD, Liberopoulos EN, Kostapanos M, et al. The effects of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on high-density lipoprotein subfractions and pre-beta1-HDL levels in obese patients with metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:476-83.
157. Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1648-56.
158. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006;113:1556-63.
159. Fruchart JC and Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today (Barc)* 2006;42:39-64.
160. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, et al. Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIa or IIb hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1994;154:441-9.
161. Feher MD, Caslake M, Foxton J, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:395-9.
162. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733-7.

163. Tsimihodimos V, Liberopoulos E, and Elisaf M. Pleiotropic effects of fenofibrate. *Curr Pharm Des* 2009;15:517-28.
164. Simo IE, Yakichuk JA, and Ooi TC. Effect of gemfibrozil and lovastatin on postprandial lipoprotein clearance in the hypoalphalipoproteinemia and hypertriglyceridemia syndrome. *Atherosclerosis* 1993;100:55-64.
165. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Hagel E, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in obese patients with moderate hypertriglyceridaemia: effects of gemfibrozil. *J Int Med Res* 1992;20:197-210.
166. Bairaktari ET, Tzallas CS, Tsimihodimos VK, et al. Comparison of the efficacy of atorvastatin and micronized fenofibrate in the treatment of mixed hyperlipidemia. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:113-6.
167. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Targeting vascular risk in patients with metabolic syndrome but without diabetes. *Metabolism* 2005;54:1065-74.
168. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002;25:1198-202.
169. Tsimihodimos V, Kakafika A, Tambaki AP, et al. Fenofibrate induces HDL-associated PAF-AH but attenuates enzyme activity associated with apoB-containing lipoproteins. *J Lipid Res* 2003;44:927-34.
170. Insua A, Massari F, Rodriguez Moncalvo JJ, et al. Fenofibrate or gemfibrozil for treatment of types IIa and IIb primary hyperlipoproteinemia: a randomized, double-blind, crossover study. *Endocr Pract* 2002;8:96-101.
171. Tsimihodimos V, Kostoula A, Kakafika A, et al. Effect of fenofibrate on serum inflammatory markers in patients with high triglyceride values. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:27-33.

172. Idzior-Walus B, Sieradzki J, Rostworowski W, et al. Effects of comiconised fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X. *Eur J Clin Invest* 2000;30:871-8.
173. Guerre-Millo M, Gervois P, Raspe E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. *J Biol Chem* 2000;275:16638-42.
174. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, et al. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:321-5.
175. Achimastos A, Liberopoulos E, Nikas S, et al. The effects of the addition of micronised fenofibrate on uric acid metabolism in patients receiving indapamide. *Curr Med Res Opin* 2002;18:59-63.
176. Liamis G, Bairaktari ET, and Elisaf MS. Effect of fenofibrate on serum uric acid levels. *Am J Kidney Dis* 1999;34:594.
177. Daskalopoulou SS, Tzovaras V, Mikhailidis DP, et al. Effect on serum uric acid levels of drugs prescribed for indications other than treating hyperuricaemia. *Curr Pharm Des* 2005;11:4161-75.
178. Elisaf M, Tsimichodimos V, Bairaktari E, et al. Effect of micronized fenofibrate and losartan combination on uric acid metabolism in hypertensive patients with hyperuricemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:60-3.
179. Kiortsis DN and Elisaf MS. Serum uric acid levels: a useful but not absolute marker of compliance with fenofibrate treatment. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15:401-3.
180. Kon Koh K, Yeal Ahn J, Hwan Han S, et al. Effects of fenofibrate on lipoproteins, vasomotor function, and serological markers of inflammation, plaque stabilization, and hemostasis. *Atherosclerosis* 2004;174:379-83.



181. Dong C, Hu Y, Wang H, et al. Inhibitory effects of fenofibrate on plasminogen activator inhibitor-1 expression in human endothelial cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006;26:192-3, 8.
182. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, et al. Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis* 2003;170:315-23.
183. Kleemann R, Gervois PP, Verschuren L, et al. Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p50-NFkappa B-C/EBP-beta complex formation. *Blood* 2003;101:545-51.
184. Yesilbursa D, Serdar A, Saltan Y, et al. The effect of fenofibrate on serum paraoxonase activity and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia. *Kardiol Pol* 2005;62:526-30.
185. Phuntuwate W, Suthisisang C, Koanantakul B, et al. Effect of fenofibrate therapy on paraoxonase1 status in patients with low HDL-C levels. *Atherosclerosis* 2008;196:122-8.
186. Paragh G, Seres I, Harangi M, et al. The effect of micronised fenofibrate on paraoxonase activity in patients with coronary heart disease. *Diabetes Metab* 2003;29:613-8.
187. Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M, et al. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2236-43.
188. Rosenson RS. Fenofibrate reduces lipoprotein associated phospholipase A2 mass and oxidative lipids in hypertriglyceridemic subjects with the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2008;155:499 e9-16.
189. Beltowski J, Wojcicka G, Mydlarczyk M, et al. The effect of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPARalpha) agonist, fenofibrate, on lipid

- peroxidation, total antioxidant capacity, and plasma paraoxonase 1 (PON 1) activity. *J Physiol Pharmacol* 2002;53:463-75.
190. Tsimihodimos V, Kakafika A, and Elisaf M. Fibrate treatment can increase serum creatinine levels. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1301.
191. Tsimihodimos V, Bairaktari E, and Elisaf M. Fibrate-induced increase in serum urea and creatinine levels. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:682.
192. Tsimihodimos V, Miltiados G, Bairaktari E, et al. Possible mechanisms of the fibrate-induced increase in serum creatinine. *Clin Nephrol* 2002;57:407-8.
193. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
194. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
195. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2010.
196. Bissonnette R, Treacy E, Rozen R, et al. Fenofibrate raises plasma homocysteine levels in the fasted and fed states. *Atherosclerosis* 2001;155:455-62.
197. Milionis HJ, Papakostas J, Kakafika A, et al. Comparative effects of atorvastatin, simvastatin, and fenofibrate on serum homocysteine levels in patients with primary hyperlipidemia. *J Clin Pharmacol* 2003;43:825-30.
198. Dierkes J, Westphal S, Kunstmann S, et al. Vitamin supplementation can markedly reduce the homocysteine elevation induced by fenofibrate. *Atherosclerosis* 2001;158:161-4.

199. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
200. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1780-8.
201. Noonan JE, Jenkins AJ, Ma JX, et al. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on diabetic retinopathy and other microvascular end points in patients with diabetes. *Diabetes* 2013;62:3968-75.
202. Czupryniak L, Joshi SR, Gogtay JA, et al. Effect of micronized fenofibrate on microvascular complications of type 2 diabetes: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1463-73.
203. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl* 2015;19:1-12.
204. Foucher C, Aubonnet P, Reichert P, et al. New Fixed-Dose Combinations of Fenofibrate/Simvastatin Therapy Significantly Improve the Lipid Profile of High-Risk Patients with Mixed Dyslipidemia Versus Monotherapies. *Cardiovasc Ther* 2015;33:329-37.
205. Filippatos TD and Elisaf MS. Safety considerations with fenofibrate/simvastatin combination. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1481-93.
206. Agouridis AP, Filippatos TD, Tsimihodimos V, et al. Combinations of ezetimibe with nonstatin drug regimens affecting lipid metabolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:355-66.

207. Farnier M. Ezetimibe plus fenofibrate: a new combination therapy for the management of mixed hyperlipidaemia? *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1345-52.
208. Moon YS, Chun P, and Chung S. Ezetimibe and fenofibrate combination therapy for mixed hyperlipidemia. *Drugs Today (Barc)* 2007;43:35-45.
209. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005;26:897-905.
210. McKenney JM, Farnier M, Lo KW, et al. Safety and efficacy of long-term coadministration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1584-7.
211. Kumar SS, Lahey KA, Day A, et al. Comparison of the efficacy of administering a combination of ezetimibe plus fenofibrate versus atorvastatin monotherapy in the treatment of dyslipidemia. *Lipids Health Dis* 2009;8:56.
212. Ansquer JC, Bekaert I, Guy M, et al. Efficacy and safety of coadministration of fenofibrate and ezetimibe compared with each as monotherapy in patients with type IIb dyslipidemia and features of the metabolic syndrome: a prospective, randomized, double-blind, three-parallel arm, multicenter, comparative study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009;9:91-101.
213. Tribble DL, Farnier M, Macdonell G, et al. Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia. *Metabolism* 2008;57:796-801.
214. McKenney J, Jones M, and Abby S. Safety and efficacy of colesevelam hydrochloride in combination with fenofibrate for the treatment of mixed hyperlipidemia. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1403-12.

215. Filippatos TD and Mikhailidis DP. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2009;15:490-516.
216. Roth EM, Bays HE, Forker AD, et al. Prescription omega-3 fatty acid as an adjunct to fenofibrate therapy in hypertriglyceridemic subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:196-203.
217. Brea A, Millan J, Ascaso JF, et al. [Fibrates therapy: Rational use fenofibrate 2016. Executive summary]. *Clin Investig Arterioscler* 2016.
218. Wiggins BS, Saseen JJ, and Morris PB. Gemfibrozil in Combination with Statins-Is It Really Contraindicated? *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:18.
219. Davidson MH, Bays H, Rhyne J, et al. Efficacy and safety profile of fenofibrate-coated microgranules 130 mg, with and without food, in patients with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2005;27:715-27.
220. Punthakee Z, Scully LJ, Guindi MM, et al. Liver fibrosis attributed to lipid lowering medications: two cases. *J Intern Med* 2001;250:249-54.
221. Ganne-Carrie N, de Leusse A, Guettier C, et al. [Autoimmune hepatitis induced by fibrates]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:525-9.
222. Liang CC, Wang IK, Kuo HL, et al. Long-term use of fenofibrate is associated with increased prevalence of gallstone disease among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Ren Fail* 2011;33:489-93.
223. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:804-11.
224. Guay DR. Micronized fenofibrate: a new fibric acid hypolipidemic agent. *Ann Pharmacother* 1999;33:1083-103.

225. Bruckert E, Giral P, Heshmati HM, et al. Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction. *J Clin Pharm Ther* 1996;21:89-94.
226. Gardette V, Vezzosi D, Maiza JC, et al. Gynecomastia associated with fenofibrate. *Ann Pharmacother* 2007;41:508-10.
227. Kostapanos MS, Florentin M, and Elisaf MS. Fenofibrate and the kidney: an overview. *Eur J Clin Invest* 2013;43:522-31.
228. Ariad SandHechtlinger V. Bezafibrate-induced neutropenia. *Eur J Haematol* 1993;50:179.
229. Alvarez PA, Egozcue J, Sleiman J, et al. Severe neutropenia in a renal transplant patient suggesting an interaction between mycophenolate and fenofibrate. *Curr Drug Saf* 2012;7:24-9.
230. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, et al. Fibrate/Statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk. *Am J Med* 2010;123:151-7.
231. Dixon D and Williams VG. Interaction between gemfibrozil and warfarin: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2009;29:744-8.
232. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard AS, et al. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:2213-9.
233. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-18.
234. Kromhout D, Giltay EJ, and Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26.
235. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the

- results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-903.
236. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-30.
237. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
238. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003177.
239. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, et al. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:46-53.
240. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.
241. Fillion KB, El Khoury F, Bielinski M, et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:24.
242. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.

243. Harris WS, Miller M, Tighe AP, et al. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2008;197:12-24.
244. Kris-Etherton PM, Harris WS, and Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-57.
245. Leifert WR, McMurchie EJ, and Saint DA. Inhibition of cardiac sodium currents in adult rat myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Physiol* 1999;520 Pt 3:671-9.
246. Fialkow J. Omega-3 Fatty Acid Formulations in Cardiovascular Disease: Dietary Supplements are Not Substitutes for Prescription Products. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16:229-39.
247. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
248. Plutzky J. Atherosclerotic plaque rupture: emerging insights and opportunities. *Am J Cardiol* 1999;84:15J-20J.
249. Rees D, Miles EA, Banerjee T, et al. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am J Clin Nutr* 2006;83:331-42.
250. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
251. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193-200.
252. Sala-Vila A, Guasch-Ferre M, Hu FB, et al. Dietary alpha-Linolenic Acid, Marine omega-3 Fatty Acids, and Mortality in a Population With High Fish Consumption:



- Findings From the PREvencion con DIeta MEDiterranea (PREDIMED) Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
253. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
254. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-9.
255. Marchioli R, Levantesi G, Macchia A, et al. Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the GISSI-Prevenzione trial. *J Membr Biol* 2005;206:117-28.
256. Wen YT, Dai JH, and Gao Q. Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013.
257. Casula M, Soranna D, Catapano AL, et al. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, double blind, placebo controlled trials. *Atheroscler Suppl* 2013;14:243-51.
258. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;110:984-92.
259. Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis* 2000;148:1-15.
260. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl A:A20-3.

261. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989;320:1060-8.
262. Cooper AD. Hepatic clearance of plasma chylomicron remnants. *Semin Liver Dis* 1992;12:386-96.
263. Davis RA. Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta* 1999;1440:1-31.
264. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996;37:693-707.
265. Connelly PW. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta* 1999;286:243-55.
266. Eisenberg S and Sehayek E. Remnant particles and their metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9:739-53.
267. Brown MS and Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
268. Brown MS and Goldstein JL. Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. *J Clin Invest* 1983;72:743-7.
269. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984;25:1017-58.
270. Fielding CJ and Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995;36:211-28.
271. Tall A. Plasma lipid transfer proteins. *Annu Rev Biochem* 1995;64:235-57.
272. Scanu AM and Edelstein C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEB J* 2008.
273. Packard CJ and Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3542-56.

274. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917-21.
275. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *Jama* 1988;260:1917-21.
276. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2003;31:1066-9.
277. Benton JL, Blumenthal RS, Becker DM, et al. Predictors of low-density lipoprotein particle size in a high-risk African-American population. *Am J Cardiol* 2005;95:1320-3.
278. Berneis KK and Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363-79.
279. Rizzo M and Berneis K. Should we measure routinely the LDL peak particle size? *Int J Cardiol* 2006;107:166-70.
280. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2265-72.
281. Kwiterovich POJ. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002;90:30i-47i.
282. Packard CJ, Caslake M, and Shepherd J. The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look. *Int J Cardiol* 2000;74(Suppl 1):S17-S22.
283. Slyper AH. Low-density lipoprotein density and atherosclerosis: unraveling the connection. *JAMA* 1994;272:305-8.
284. Austin MA. Genetic control of low-density-lipoprotein subclasses. *Lancet* 1986;2:592-5.

285. Austin MA, Talmud PJ, Luong LA, et al. Candidate-gene studies of the atherogenic lipoprotein phenotype: a sib-pair linkage analysis of DZ women twins. *Am J Hum Genet* 1998;62:406-19.
286. Austin MA. Genetic epidemiology of low-density lipoprotein subclass phenotypes. *Ann Med* 1992;24:477-81.
287. Austin MA. Genetic and environmental influences on LDL subclass phenotypes. *Clin Genet* 1994;46(1 Spec No):64-70.
288. Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, et al. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990;10:520-30.
289. Austin MA and Krauss RM. LDL density and atherosclerosis. *JAMA* 1995;273:115.
290. Friedlander Y, Kark JD, Sinnreich R, et al. Inheritance of LDL peak particle diameter: results from a segregation analysis in Israeli families. *Genet Epidemiol* 1999;16:382-96.
291. Edwards KL, Mahaney MC, Motulsky AG, et al. Pleiotropic genetic effects on LDL size, plasma triglyceride, and HDL cholesterol in families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2456-64.
292. Bosse Y, Perusse L, Despres JP, et al. Evidence for a major quantitative trait locus on chromosome 17q21 affecting low-density lipoprotein peak particle diameter. *Circulation* 2003;107:2361-8.
293. Bosse Y, Perusse L, and Vohl MC. Genetics of LDL particle heterogeneity: from genetic epidemiology to DNA-based variations. *J Lipid Res* 2004;45:1008-26.
294. Czerwinski SA, Mahaney MC, Rainwater DL, et al. Gene by smoking interaction: evidence for effects on low-density lipoprotein size and plasma levels of triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol. *Hum Biol* 2004;76:863-76.

295. Shearman AM, Demissie S, Cupples LA, et al. Tobacco smoking, estrogen receptor a gene variation and small low density lipoprotein level. *Hum Mol Genet* 2005;14:2405-13.
296. Siri PWandKrauss RM. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle size. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:455-9.
297. Dreon DMandKrauss RM. Diet-gene interactions in human lipoprotein metabolism. *J Am Coll Nutr* 1997;16:313-24.
298. Krauss RM. Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity. *Annu Rev Nutr* 2001;21:283-95.
299. Luc G, Bard JM, Poulain P, et al. Relationship between low-density lipoprotein size and apolipoprotein A-I-containing particles: the ECTIM study. *Eur J Clin Invest* 1997;27:242-7.
300. Carr MC, Ayyobi AF, Murdoch SJ, et al. Contribution of hepatic lipase, lipoprotein lipase, and cholesteryl ester transfer protein to LDL and HDL heterogeneity in healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:667-73.
301. Wang J, Qiang H, Chen D, et al. CETP gene mutation (D442G) increases low-density lipoprotein particle size in patients with coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 2002;322:85-90.
302. Talmud PJ, Edwards KL, Turner CM, et al. Linkage of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene to LDL particle size: use of a novel tetranucleotide repeat within the CETP promoter. *Circulation* 2000;101:2461-6.
303. Skoglund-Andersson C, Ehrenborg E, Fisher RM, et al. Influence of common variants in the CETP, LPL, HL and APO E genes on LDL heterogeneity in healthy, middle-aged men. *Atherosclerosis* 2003;167:311-7.
304. Havel RJ. Genetic underpinnings of LDL size and density: a role for hepatic lipase? *Am J Clin Nutr* 2000;71:1390-1.

305. Ichikawa T, Kitajima S, Liang J, et al. Overexpression of lipoprotein lipase in transgenic rabbits leads to increased small dense LDL in plasma and promotes atherosclerosis. *Lab Invest* 2004;84:715-26.
306. Esteve E, Faure E, Calvo F, et al. SNP3 polymorphism in apo A-V gene is associated with small dense LDL particles in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:355-6.
307. Austin MA, Talmud PJ, Farin FM, et al. Association of apolipoprotein A5 variants with LDL particle size and triglyceride in Japanese Americans. *Biochim Biophys Acta* 2004;1688:1-9.
308. Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D, et al. Genotype of the mutant LDL receptor allele is associated with LDL particle size heterogeneity in familial combined hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;184:163-70.
309. Nielsen LB. Transfer of low-density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996;123:1-15.
310. Anber V, Millar JS, McConnel M, et al. Interaction of very low-density, intermediate-density and low-density lipoproteins with human arterial wall proteoglycans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2507-14.
311. Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype and diet-gene interactions. *J Nutr* 2001;131:340S-3S.
312. Sattar N, Petrie JR, and Jaap AJ. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 1998;138:229-35.
313. Woodman RJ, Watts GF, Playford DA, et al. Oxidized LDL and small LDL particle size are independently predictive of a selective defect in microcirculatory endothelial function in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:612-7.
314. Nigon F, Lesnic P, Rouis M, et al. Discrete subspecies of human low-density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res* 1991;32:1741-53.

315. Galeano NF, Milne R, Marcel YL, et al. Apoprotein B structure and receptor recognition of triacylglyceride-rich low-density lipoprotein (LDL) is modified in small LDL but not in triglyceride-rich LDL of normal size. *J Biol Chem* 1994;269:511-9.
316. Galeano NF, Al Haiser M, Keyserman F, et al. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: A potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res* 1998;39:1263-73.
317. Toyota Y, Yamamura T, Miyake Y, et al. Low density lipoprotein (LDL) binding affinity for the LDL receptor in hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1999;147:77-86.
318. Rizzo MandBerneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM* 2006;99:1-14.
319. Karmena R, Duriez P, andFruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III2-III7.
320. Campos H, Genest JJ, Blijlevens E, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992;12:187-95.
321. Coresh J, Kwiterovich PJ, Smith H, et al. Association of plasma triglyceride concentration and LDL diameter density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. *J Lipid Res* 1993;34:1687-97.
322. Tornvall P, Karpe F, Carlson LA, et al. Relationships of low density lipoprotein subfractions to angiographically defined coronary artery disease in young survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1991;90:67-80.
323. Koba S, Hirano T, Kondo T, et al. Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease. *Am Heart J* 2002;144:1026-35.

324. Yoon Y, Song J, Park HD, et al. Significance of small dense low-density lipoproteins as coronary risk factor in diabetic and non-diabetic Korean populations. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:431-7.
325. Gardner CD, Formann SP, and Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-81.
326. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation* 1997;95:69-75.
327. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride levels, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996;276:882-8.
328. Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, et al. Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol* 2000;86:412-6.
329. Koba S, Hirano T, Ito Y, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis* 2006;189:206-14.
330. Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, et al. Cholesterol levels in small LDL particles predict the risk of coronary heart disease in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur Heart J* 2007;28:2770-7.
331. Campos H, Roederer GO, Lussier-Cacan S, et al. Predominance of large LDL and reduced HDL<sub>2</sub> cholesterol in normolipidemic men with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1043-8.
332. Campos H, Moye LA, Glasser SP, et al. Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events. *J Am Med Assoc* 2001;286:1468-74.



333. Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, et al. "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses: executive summary. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:531-2.
334. Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, et al. "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:533-71.
335. Rizzo M, Berneis K. The role of small, dense low-density-lipoproteins in non-coronary forms of atherosclerosis. *Vasc Dis Prevent* 2006;3:269-74.
336. Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond MG, et al. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2422-30.
337. Hallman DM, Brown SA, Ballantyne CM, et al. Relationship between low-density lipoprotein subclasses and asymptomatic atherosclerosis in subjects from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Biomarkers* 2004;9:190-202.
338. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, et al. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid--a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1253-68.
339. Jafri H, Alsheikh-Ali AA, and Karas RH. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2010;153:800-8.
340. Silbernagel G, Schottker B, Appelbaum S, et al. High-density lipoprotein cholesterol, coronary artery disease, and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2013;34:3563-71.
341. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem* 2008;54:788-800.

342. Kontush A, Chantepie S, and Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1881-8.
343. Kontush A and Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006;58:342-74.
344. Filippatos TD, Rizos EC, Tsimihodimos V, et al. Small high-density lipoprotein (HDL) subclasses are increased with decreased activity of HDL-associated phospholipase A(2) in subjects with prediabetes. *Lipids* 2013;48:547-55.
345. Benveniste J. Release of platelet-activating factor by peritoneal and alveolar macrophages. *Monogr Allergy* 1979;14:138-41.
346. Camussi G, Aglietta M, Malavasi F, et al. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. *J Immunol* 1983;131:2397-403.
347. Camussi G, Bussolino F, Aglietta M, et al. The release of platelet-activating factor during phagocytosis by polymorphonuclear neutrophils and monocytes. *Adv Exp Med Biol* 1982;141:259-68.
348. McManus LM. Pathobiology of platelet-activating factors. *Pathol Immunopathol Res* 1986;5:104-17.
349. Shaw JO, Pinckard RN, Ferrigni KS, et al. Activation of human neutrophils with 1-O-hexadecyl/octadecyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine (platelet activating factor). *J Immunol* 1981;127:1250-5.
350. Hanahan DJ. Platelet activating factor: a biologically active phosphoglyceride. *Annu Rev Biochem* 1986;55:483-509.
351. Farr RS, Cox CP, Wardlow ML, et al. Preliminary studies of an acid-labile factor (ALF) in human sera that inactivates platelet-activating factor (PAF). *Clin Immunol Immunopathol* 1980;15:318-30.

352. Blank ML, Lee T, Fitzgerald V, et al. A specific acetylhydrolase for 1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine (a hypotensive and platelet-activating lipid). *J Biol Chem* 1981;256:175-8.
353. Stafforini DM, Prescott SM, andMcIntyre TM. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Purification and properties. *J Biol Chem* 1987;262:4223-30.
354. Tjoelker LW, Eberhardt C, Unger J, et al. Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is a secreted phospholipase A2 with a catalytic triad. *J Biol Chem* 1995;270:25481-7.
355. Stafforini DM, Elstad MR, McIntyre TM, et al. Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1990;265:9682-7.
356. Suzuki Y, Miwa M, Harada M, et al. Release of acetylhydrolase from platelets on aggregation with platelet-activating factor. *Eur J Biochem* 1988;172:117-20.
357. Korth R, Bidault J, Palmantier R, et al. Human platelets release a paf-acether: acetylhydrolase similar to that in plasma. *Lipids* 1993;28:193-9.
358. Nakajima K, Murakami M, Yanoshita R, et al. Activated mast cells release extracellular type platelet-activating factor acetylhydrolase that contributes to autocrine inactivation of platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1997;272:19708-13.
359. Tarbet EB, Stafforini DM, Elstad MR, et al. Liver cells secrete the plasma form of platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1991;266:16667-73.
360. McIntyre TM, Prescott SM, andStafforini DM. The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *J Lipid Res* 2008.
361. Tsoukatos DC, Brocheriou I, Moussis V, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase and transacetylase activities in human aorta and mammary artery. *J Lipid Res* 2008;49:2240-9.

362. Svetlov SI, Sturm E, Olson MS, et al. Hepatic regulation of platelet-activating factor acetylhydrolase and lecithin:cholesterol acyltransferase biliary and plasma output in rats exposed to bacterial lipopolysaccharide. *Hepatology* 1999;30:128-36.
363. Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:73-83.
364. Tselepis AD, Dentan C, Karabina SA, et al. PAF-degrading acetylhydrolase is preferentially associated with dense LDL and VHDL-1 in human plasma. Catalytic characteristics and relation to the monocyte-derived enzyme. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1764-73.
365. Gaubatz JW, Gillard BK, Massey JB, et al. Dynamics of dense electronegative low density lipoproteins and their preferential association with lipoprotein phospholipase A(2). *J Lipid Res* 2007;48:348-57.
366. Blencowe C, Hermetter A, Kostner GM, et al. Enhanced association of platelet-activating factor acetylhydrolase with lipoprotein (a) in comparison with low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1995;270:31151-7.
367. Tsimikas S, Tsironis LD, and Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2094-9.
368. Ambrosio G, Oriente A, Napoli C, et al. Oxygen radicals inhibit human plasma acetylhydrolase, the enzyme that catabolizes platelet-activating factor. *J Clin Invest* 1994;93:2408-16.
369. Stafforini DM, McIntyre TM, and Prescott SM. Platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma. *Methods Enzymol* 1990;187:344-57.
370. Bielicki JK, Knoff LJ, Tribble DL, et al. Relative sensitivities of plasma lecithin:cholesterol acyltransferase, platelet-activating factor acetylhydrolase, and

- paraoxonase to in vitro gas-phase cigarette smoke exposure. *Atherosclerosis* 2001;155:71-8.
371. Cao Y, Stafforini DM, Zimmerman GA, et al. Expression of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is transcriptionally regulated by mediators of inflammation. *J Biol Chem* 1998;273:4012-20.
372. Narahara H, Frenkel RA, and Johnston JM. Secretion of platelet-activating factor acetylhydrolase following phorbol ester-stimulated differentiation of HL-60 cells. *Arch Biochem Biophys* 1993;301:275-81.
373. Wu X, Zimmerman GA, Prescott SM, et al. The p38 MAPK pathway mediates transcriptional activation of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 2004;279:36158-65.
374. Shi Y, Zhang P, Zhang L, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in leukocyte activation and inflammatory responses. *Atherosclerosis* 2007;191:54-62.
375. Elstad MR, Stafforini DM, McIntyre TM, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase increases during macrophage differentiation. A novel mechanism that regulates accumulation of platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1989;264:8467-70.
376. Zalewski A and Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:923-31.
377. Karabina SA, Elisaf M, Bairaktari E, et al. Increased activity of platelet-activating factor acetylhydrolase in low-density lipoprotein subfractions induces enhanced lysophosphatidylcholine production during oxidation in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1997;27:595-602.

378. Karabina SA, Liapikos TA, Grekas G, et al. Distribution of PAF-acetylhydrolase activity in human plasma low-density lipoprotein subfractions. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213:34-8.
379. Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, et al. Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem* 2006;52:1645-50.
380. Tselepis AD and John Chapman M. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atheroscler Suppl* 2002;3:57-68.
381. Stafforini DM, Zimmerman GA, McIntyre TM, et al. The platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma prevents oxidative modification of low-density lipoprotein. *Trans Assoc Am Physicians* 1992;105:44-63.
382. Navab M, Hama SY, Hough GP, et al. High density associated enzymes: their role in vascular biology. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:449-56.
383. Satoh K, Imaizumi T, Yoshida H, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase in plasma lipoproteins of healthy men and women. *Clin Chim Acta* 1991;202:95-103.
384. Kosaka T, Yamaguchi M, Miyanaga K, et al. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity in more than 3000 healthy Japanese. *Clin Chim Acta* 2001;312:179-83.
385. Brilakis ES, Khera A, McGuire DK, et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis* 2008;199:110-5.
386. Yasuda K and Johnston JM. The hormonal regulation of platelet-activating factor-acetylhydrolase in the rat. *Endocrinology* 1992;130:708-16.
387. Guerra R, Zhao B, Mooser V, et al. Determinants of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase: heritability and relationship to plasma lipoproteins. *J Lipid Res* 1997;38:2281-8.

388. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;150:413-9.
389. Kujiraoka T, Iwasaki T, Ishihara M, et al. Altered distribution of plasma PAF-AH between HDLs and other lipoproteins in hyperlipidemia and diabetes mellitus. *J Lipid Res* 2003;44:2006-14.
390. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1148-55.
391. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-42.
392. Koenig W, Khuseyinova N, Lowel H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation* 2004;110:1903-8.
393. Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2005;111:570-5.
394. Kiechl S, Willeit J, Mayr M, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1788-95.
395. Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently

- healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:913-9.
396. Koenig W, Khuseyinova N. Lipoprotein-associated and secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease: the epidemiological evidence. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:85-92.
397. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up. *Eur Heart J* 2005;26:137-44.
398. Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1586-93.
399. Corsetti JP, Rainwater DL, Moss AJ, et al. High lipoprotein-associated phospholipase A2 is a risk factor for recurrent coronary events in postinfarction patients. *Clin Chem* 2006;52:1331-8.
400. Sabatine MS, Morrow DA, O'Donoghue M, et al. Prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2463-9.
401. Winkler K, Hoffmann MM, Winkelmann BR, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts 5-year cardiac mortality independently of established risk factors and adds prognostic information in patients with low and medium high-sensitivity C-reactive protein (the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study). *Clin Chem* 2007;53:1440-7.
402. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005;165:2479-84.



403. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82:159-65.
404. Rizos E, Tambaki AP, Gazi I, et al. Lipoprotein-associated PAF-acetylhydrolase activity in subjects with the metabolic syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:203-9.
405. Persson M, Hedblad B, Nelson JJ, et al. Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1411-6.
406. May HT, Horne BD, Anderson JL, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 independently predicts the angiographic diagnosis of coronary artery disease and coronary death. *Am Heart J* 2006;152:997-1003.
407. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008;101:51F-7F.
408. Tew DG, Boyd HF, Ashman S, et al. Mechanism of inhibition of LDL phospholipase A2 by monocyclic-beta-lactams. Burst kinetics and the effect of stereochemistry. *Biochemistry* 1998;37:10087-93.
409. MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J* 1999;338 ( Pt 2):479-87.
410. Carpenter KL, Dennis IF, Challis IR, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 diminishes the death-inducing effects of oxidised LDL on human monocyte-macrophages. *FEBS Lett* 2001;505:357-63.

411. Boyd HF, Fell SC, Hickey DM, et al. Potent, orally active inhibitors of lipoprotein-associated phospholipase A(2): 1-(biphenylmethylamidoalkyl)-pyrimidones. *Bioorg Med Chem Lett* 2002;12:51-5.
412. Blackie JA, Bloomer JC, Brown MJ, et al. The discovery of SB-435495. A potent, orally active inhibitor of lipoprotein-associated phospholipase A(2) for evaluation in man. *Bioorg Med Chem Lett* 2002;12:2603-6.
413. Blackie JA, Bloomer JC, Brown MJ, et al. The identification of clinical candidate SB-480848: a potent inhibitor of lipoprotein-associated phospholipase A2. *Bioorg Med Chem Lett* 2003;13:1067-70.
414. Riley RF and Corson MA. Darapladib, a reversible lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor, for the oral treatment of atherosclerosis and coronary artery disease. *IDrugs* 2009;12:648-55.
415. Schaloske RH and Dennis EA. The phospholipase A2 superfamily and its group numbering system. *Biochim Biophys Acta* 2006;1761:1246-59.
416. Mohler ER, 3rd, Ballantyne CM, Davidson MH, et al. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1632-41.
417. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008;118:1172-82.
418. Wallentin L, Held C, Armstrong PW, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc* 2016;5.

419. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1006-15.
420. Gupta N, Gill K, and Singh S. Paraoxonases: structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2009;130:361-8.
421. Aslan M, Horoz M, Sabuncu T, et al. Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects. *Pol Arch Med Wewn* 2011;121:181-6.
422. Garin MC, Kalix B, Morabia A, et al. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2264-9.
423. Senti M, Tomas M, Fito M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5422-6.
424. Tabur S, Torun AN, Sabuncu T, et al. Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation. *Eur J Endocrinol* 2009.
425. Abdin AA, Hassanien MA, Ibrahim EA, et al. Modulating effect of atorvastatin on paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic Egyptian patients with or without nephropathy. *J Diabetes Complications* 2009.
426. Harangi M, Mirdamadi HZ, Seres I, et al. Atorvastatin effect on the distribution of high-density lipoprotein subfractions and human paraoxonase activity. *Transl Res* 2009;153:190-8.
427. Kassai A, Illyes L, Mirdamadi HZ, et al. The effect of atorvastatin therapy on lecithin:cholesterol acyltransferase, cholesteryl ester transfer protein and the antioxidant paraoxonase. *Clin Biochem* 2007;40:1-5.
428. Harangi M, Seres I, Varga Z, et al. Atorvastatin effect on high-density lipoprotein-associated paraoxonase activity and oxidative DNA damage. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:685-91.

429. Muacevic-Katanec D, Bradamante V, Poljicanin T, et al. Clinical study on the effect of simvastatin on paraoxonase activity. *Arzneimittelforschung* 2007;57:647-53.
430. Deakin S, Leviev I, Guernier S, et al. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase: a role for sterol regulatory element-binding protein-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2083-9.
431. Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, et al. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2113-9.
432. Dullaart RP, de Vries R, Voorbij HA, et al. Serum paraoxonase-I activity is unaffected by short-term administration of simvastatin, bezafibrate, and their combination in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2009;39:200-3.
433. Paragh G, Torocsik D, Seres I, et al. Effect of short term treatment with simvastatin and atorvastatin on lipids and paraoxonase activity in patients with hyperlipoproteinaemia. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1321-7.
434. Balogh Z, Seres I, Harangi M, et al. Gemfibrozil increases paraoxonase activity in type 2 diabetic patients. A new hypothesis of the beneficial action of fibrates? *Diabetes Metab* 2001;27:604-10.
435. Phuntuwate W, Suthisisang C, Koanantakul B, et al. Effect of fenofibrate therapy on paraoxonase1 status in patients with low HDL-C levels. *Atherosclerosis* 2007.
436. Turfaner N, Uzun H, Balci H, et al. Ezetimibe therapy and its influence on oxidative stress and fibrinolytic activity. *South Med J* 2010;103:428-33.
437. Audikovszky M, Pados G, Seres I, et al. Orlistat increases serum paraoxonase activity in obese patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:268-73.
438. Dahabreh IJ, Kitsios GD, Kent DM, et al. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2010;12:606-15.

439. Jong MC and Havekes LM. Insights into apolipoprotein C metabolism from transgenic and gene-targeted mice. *Int J Tissue React* 2000;22:59-66.
440. Lenich C, Brecher P, Makrides S, et al. Apolipoprotein gene expression in the rabbit: abundance, size, and distribution of apolipoprotein mRNA species in different tissues. *J Lipid Res* 1988;29:755-64.
441. Wu AL and Windmueller HG. Relative contributions by liver and intestine to individual plasma apolipoproteins in the rat. *J Biol Chem* 1979;254:7316-22.
442. Zannis VI, Cole FS, Jackson CL, et al. Distribution of apolipoprotein A-I, C-II, C-III, and E mRNA in fetal human tissues. Time-dependent induction of apolipoprotein E mRNA by cultures of human monocyte-macrophages. *Biochemistry* 1985;24:4450-5.
443. Jong MC, Hofker MH, and Havekes LM. Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:472-84.
444. Curry MD, McConathy WJ, Fesmire JD, et al. Quantitative determination of apolipoproteins C-I and C-II in human plasma by separate electroimmunoassays. *Clin Chem* 1981;27:543-8.
445. Baggio G, Manzato E, Gabelli C, et al. Apolipoprotein C-II deficiency syndrome. Clinical features, lipoprotein characterization, lipase activity, and correction of hypertriglyceridemia after apolipoprotein C-II administration in two affected patients. *J Clin Invest* 1986;77:520-7.
446. Havel RJ, Fielding CJ, Olivecrona T, et al. Cofactor activity of protein components of human very low density lipoproteins in the hydrolysis of triglycerides by lipoproteins lipase from different sources. *Biochemistry* 1973;12:1828-33.
447. Shachter NS, Hayek T, Leff T, et al. Overexpression of apolipoprotein CII causes hypertriglyceridemia in transgenic mice. *J Clin Invest* 1994;93:1683-90.

448. Tian L, Xu Y, Fu M, et al. Influence of apolipoprotein CII concentrations on HDL subclass distribution. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:611-20.
449. Mabuchi H, Kamon N, Fujita H, et al. Effects of CS-514 on serum lipoprotein lipid and apolipoprotein levels in patients with familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1987;36:475-9.
450. Le NA, Innis-Whitehouse W, Li X, et al. Lipid and apolipoprotein levels and distribution in patients with hypertriglyceridemia: effect of triglyceride reductions with atorvastatin. *Metabolism* 2000;49:167-77.
451. Kostapanos MS, Milionis HJ, Filippatos TD, et al. A 12-week, prospective, open-label analysis of the effect of rosuvastatin on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in patients with primary dyslipidemia. *Clin Ther* 2007;29:1403-14.
452. Masuda D, Nakagawa-Toyama Y, Nakatani K, et al. Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 2009;39:689-98.
453. Nakou ES, Filippatos TD, Agouridis AP, et al. The effects of ezetimibe and/or orlistat on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in obese hypercholesterolemic patients. *Lipids* 2010;45:445-50.
454. Wahlberg G, Holmquist L, Walldius G, et al. Effects of nicotinic acid on concentrations of serum apolipoproteins B, C-I, C-II, C-III and E in hyperlipidemic patients. *Acta Med Scand* 1988;224:319-27.
455. Andersson Y, Majd Z, Lefebvre AM, et al. Developmental and pharmacological regulation of apolipoprotein C-II gene expression. Comparison with apo C-I and apo C-III gene regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:115-21.
456. Fruchart JC, Davignon J, Bard JM, et al. Effect of fenofibrate treatment on type III hyperlipoproteinemia. *Am J Med* 1987;83:71-4.
457. Malmendier CL, Lontie JF, Delcroix C, et al. Apolipoproteins C-II and C-III metabolism in hypertriglyceridemic patients. Effect of a drastic triglyceride

- reduction by combined diet restriction and fenofibrate administration. *Atherosclerosis* 1989;77:139-49.
458. Belfort R, Berria R, Cornell J, et al. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:829-36.
459. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Kostapanos M et al. Analysis of 6-month effect of orlistat administration alone or with combination with fenofibrate, on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in overweight and obese patients with metabolic syndrome. *J Clin Lip* 2008;2:279-84.
460. Vega GL, Ma PT, Cater NB, et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91:956-60.
461. Stewart CR, Haw A, 3rd, Lopez R, et al. Serum amyloid P colocalizes with apolipoproteins in human atheroma: functional implications. *J Lipid Res* 2007;48:2162-71.
462. Howlett GJ and Moore KJ. Untangling the role of amyloid in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:541-7.
463. Gerber Y, Goldbourt U, Cohen H, et al. Association between serum apolipoprotein C(II) concentration and coronary heart disease. *Prev Med* 2002;35:42-7.
464. Bruns GA, Karathanasis SK, and Breslow JL. Human apolipoprotein A-I--C-III gene complex is located on chromosome 11. *Arteriosclerosis* 1984;4:97-102.
465. Chan DC, Chen MM, Ooi EM, et al. An ABC of apolipoprotein C-III: a clinically useful new cardiovascular risk factor? *Int J Clin Pract* 2008;62:799-809.
466. Jong MC, Rensen PC, Dahlmans VE, et al. Apolipoprotein C-III deficiency accelerates triglyceride hydrolysis by lipoprotein lipase in wild-type and apoE knockout mice. *J Lipid Res* 2001;42:1578-85.

467. Ooi EM, Watts GF, Chan DC, et al. Dose-dependent effect of rosuvastatin on VLDL-apolipoprotein C-III kinetics in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2008;31:1656-61.
468. Ooi EM, Barrett PH, Chan DC, et al. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:611-24.
469. Lemieux I, Salomon H, and Despres JP. Contribution of apo CIII reduction to the greater effect of 12-week micronized fenofibrate than atorvastatin therapy on triglyceride levels and LDL size in dyslipidemic patients. *Ann Med* 2003;35:442-8.
470. Gervaise N, Garrigue MA, Lasfargues G, et al. Triglycerides, apo C3 and Lp B:C3 and cardiovascular risk in type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:703-8.
471. Lee SJ, Campos H, Moye LA, et al. LDL containing apolipoprotein CIII is an independent risk factor for coronary events in diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:853-8.
472. Gerber Y, Goldbourt U, Segev S, et al. Indices related to apo CII and CIII serum concentrations and coronary heart disease: a case-control study. *Prev Med* 2003;37:18-22.
473. Luc G, Fievet C, Arveiler D, et al. Apolipoproteins C-III and E in apoB- and non-apoB-containing lipoproteins in two populations at contrasting risk for myocardial infarction: the ECTIM study. *Etude Cas Temoins sur 'Infarctus du Myocarde. J Lipid Res* 1996;37:508-17.
474. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000;102:1886-92.
475. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.



476. Kazumi T, Kawaguchi A, Hozumi T, et al. Low density lipoprotein particle diameter in young, nonobese, normolipidemic Japanese men. *Atherosclerosis* 1999;142:113-9.
477. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, and Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology* 2004;55:589-612.
478. Moghadasian MH, Mancini GB, and Frohlich JJ. Pharmacotherapy of hypercholesterolaemia: statins in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:683-95.
479. Adams SP, Tsang M, and Wright JM. Lipid lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008226.
480. Adams SP, Sekhon SS, and Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD010254.
481. Gaw A. HDL-C and triglyceride levels: relationship to coronary heart disease and treatment with statins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:53-62.
482. Ginsberg HN. Effects of statins on triglyceride metabolism. *Am J Cardiol* 1998;81:32B-5B.
483. Pepine CJ, Jacobson TA, Carlson DM, et al. Combination rosuvastatin plus fenofibric acid in a cohort of patients 65 years or older with mixed dyslipidemia: subanalysis of two randomized, controlled studies. *Clin Cardiol* 2010;33:609-19.
484. McConathy WJ, Gesquiere JC, Bass H, et al. Inhibition of lipoprotein lipase activity by synthetic peptides of apolipoprotein C-III. *J Lipid Res* 1992;33:995-1003.
485. Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, et al. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest* 1985;75:384-90.

486. Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD, et al. Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. *Int J Clin Pract* 2009;63:1308-13.
487. Lankinen M, Schwab U, Erkkila A, et al. Fatty fish intake decreases lipids related to inflammation and insulin signaling--a lipidomics approach. *PLoS One* 2009;4:e5258.
488. Kuda O, Jelenik T, Jilkova Z, et al. n-3 fatty acids and rosiglitazone improve insulin sensitivity through additive stimulatory effects on muscle glycogen synthesis in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia* 2009;52:941-51.
489. Tsimihodimos V, Miltiados G, Daskalopoulou SS, et al. Fenofibrate: metabolic and pleiotropic effects. *Curr Vasc Pharmacol* 2005;3:87-98.
490. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, et al. Effect of orlistat, micronised fenofibrate and their combination on metabolic parameters in overweight and obese patients with the metabolic syndrome: the FenOrli study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1997-2006.
491. Baker WL, Talati R, White CM, et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:98-107.
492. Kostapanos MS, Liamis GL, Milionis HJ, et al. Do statins beneficially or adversely affect glucose homeostasis? *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:612-31.
493. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, et al. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999;126:1205-13.
494. Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;507:357-61.

495. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia* 2006;49:1881-92.
496. Derosa G, Maffioli P, and Sahebkar A. Plasma uric acid concentrations are reduced by fenofibrate: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pharmacol Res* 2015;102:63-70.
497. Saku K, Zhang B, and Noda K. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J* 2011;75:1493-505.
498. Ogata N, Fujimori S, Oka Y, et al. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2010;29:321-4.
499. Filippatos TD and Elisaf MS. Fenofibrate plus simvastatin (fixed-dose combination) for the treatment of dyslipidaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1945-58.
500. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, et al. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004;102:52-60.
501. Vidt DG, Harris S, McTaggart F, et al. Effect of short-term rosuvastatin treatment on estimated glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2006;97:1602-6.
502. Vidt DG, Ridker PM, Monyak JT, et al. Longitudinal assessment of estimated glomerular filtration rate in apparently healthy adults: a post hoc analysis from the JUPITER study (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). *Clin Ther* 2011;33:717-25.
503. Klausen KP, Scharling H, and Jensen JS. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. *J Intern Med* 2006;260:231-7.
504. Lioudaki E, Florentin M, Ganotakis ES, et al. Microalbuminuria: a neglected cardiovascular risk factor in non-diabetic individuals? *Curr Pharm Des* 2012.

505. Tiwari A. An overview of statin-associated proteinuria. *Drug Discov Today* 2006;11:458-64.
506. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:351-7.
507. Yu H, Yanagisawa Y, Forbes MA, et al. Alpha-1-microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. *J Clin Pathol* 1983;36:253-9.
508. Weber MHandVerwiebe R. Alpha 1-microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:683-91.
509. Nogawa K, Kido T, Yamada Y, et al. Alpha 1-microglobulin in urine as an indicator of renal tubular damage caused by environmental cadmium exposure. *Toxicol Lett* 1984;22:63-8.
510. Itoh Y, Enomoto H, Takagi K, et al. Human alpha 1-microglobulin levels in neurological disorders. *Eur Neurol* 1983;22:1-6.
511. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-22.
512. Kostapanos MS, Kei A, andElisaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2013;5:470-8.
513. Ganotakis E, Tsimihodimos V, Bairaktari E, et al. Effects of various fibrates on serum alkaline phosphatase activity. *Atherosclerosis* 2002;165:187-8.
514. Rizos E, Bairaktari E, Ganotakis E, et al. Effect of ciprofibrate on lipoproteins, fibrinogen, renal function, and hepatic enzymes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7:219-26.

515. Liberopoulos EN, Florentin M, Elisaf MS, et al. Fenofibrate in primary biliary cirrhosis: a pilot study. *Open Cardiovasc Med J* 2010;4:120-6.
516. Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M, et al. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2006;184:233-4.
517. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-22.
518. Agouridis AP, Tsimihodimos V, Filippatos TD, et al. The effects of rosuvastatin alone or in combination with fenofibrate or omega 3 fatty acids on inflammation and oxidative stress in patients with mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2605-11.
519. Gazi IF, Filippatos TD, Tsimihodimos V, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype is a predictor of elevated levels of small, dense LDL cholesterol. *Lipids* 2006;41:647-54.
520. Filippatos TD, Gazi IF, Liberopoulos EN, et al. The effect of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on small dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 in obese patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007;193:428-37.
521. Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos T, et al. Concentration and relative distribution of low-density lipoprotein subfractions in patients with metabolic syndrome defined according to the National Cholesterol Education Program criteria. *Metabolism* 2006;55:885-91.
522. Chehade JM, Gladysz M, and Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs* 2013;73:327-39.

523. Haffner SM, Mykkanen L, Robbins D, et al. A preponderance of small dense LDL is associated with specific insulin, proinsulin and the components of the insulin resistance syndrome in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1995;38:1328-36.
524. Filippatos TD. A review of time courses and predictors of lipid changes with fenofibric acid-statin combination. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:245-55.
525. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, et al. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or omega-3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 2012;66:843-53.
526. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, et al. Effects of simvastatin and ciprofibrate alone and in combination on lipid profile, plasma fibrinogen and low density lipoprotein particle structure and distribution in patients with familial combined hyperlipidaemia and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996;7:843-50.
527. Wakatsuki A, Okatani Y, and Ikenoue N. Effects of combination therapy with estrogen plus simvastatin on lipoprotein metabolism in postmenopausal women with type IIa hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;150:103-11.
528. Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki A, et al. Effect of atorvastatin on the concentration, relative distribution, and chemical composition of lipoprotein subfractions in patients with dyslipidemias of type IIA and IIB. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:304-10.
529. Rizzo M and Berneis K. The clinical relevance of low-density-lipoproteins size modulation by statins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006;20:205-17.
530. Bays HE and McGovern ME. Once-daily niacin extended release/lovastatin combination tablet has more favorable effects on lipoprotein particle size and subclass distribution than atorvastatin and simvastatin. *Prev Cardiol* 2003;6:179-88.

531. Caslake MJ and Packard CJ. Phenotypes, genotypes and response to statin therapy. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:387-92.
532. O'Keefe JH, Jr., Captain BK, Jones PG, et al. Atorvastatin reduces remnant lipoproteins and small, dense low-density lipoproteins regardless of the baseline lipid pattern. *Prev Cardiol* 2004;7:154-60.
533. Ensign W, Hill N, and Heward CB. Disparate LDL phenotypic classification among 4 different methods assessing LDL particle characteristics. *Clin Chem* 2006;52:1722-7.
534. Link JJ, Rohatgi A, and de Lemos JA. HDL cholesterol: physiology, pathophysiology, and management. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:268-314.
535. Albers JJ, Slee A, Fleg JL, et al. Relationship of baseline HDL subclasses, small dense LDL and LDL triglyceride to cardiovascular events in the AIM-HIGH clinical trial. *Atherosclerosis* 2016;251:454-9.
536. Elbaz M, Faccini J, Bongard V, et al. High-density lipoprotein subclass profile and mortality in patients with coronary artery disease: Results from the GENES study. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:607-17.
537. Ooi EM, Watts GF, Nestel PJ, et al. Dose-dependent regulation of high-density lipoprotein metabolism with rosuvastatin in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:430-7.
538. Verges B, Florentin E, Baillot-Rudoni S, et al. Rosuvastatin 20 mg restores normal HDL-apoA-I kinetics in type 2 diabetes. *J Lipid Res* 2009;50:1209-15.
539. Asztalos BF, Horvath KV, McNamara JR, et al. Comparing the effects of five different statins on the HDL subpopulation profiles of coronary heart disease patients. *Atherosclerosis* 2002;164:361-9.
540. Asztalos BF, Horvath KV, McNamara JR, et al. Effects of atorvastatin on the HDL subpopulation profile of coronary heart disease patients. *J Lipid Res* 2002;43:1701-7.

541. Asztalos BF, Le Maulf F, Dallal GE, et al. Comparison of the effects of high doses of rosuvastatin versus atorvastatin on the subpopulations of high-density lipoproteins. *Am J Cardiol* 2007;99:681-5.
542. Kawano M, Nagasaka S, Yagyu H, et al. Pitavastatin decreases plasma prebeta1-HDL concentration and might promote its disappearance rate in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:41-6.
543. Kostapanos MS, Millionis HJ, Filippatos TD, et al. Dose-dependent effect of rosuvastatin treatment on HDL-subfraction phenotype in patients with primary hyperlipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009;14:5-13.
544. Guerin M, Le Goff W, Frisdal E, et al. Action of ciprofibrate in type IIb hyperlipoproteinemia: modulation of the atherogenic lipoprotein phenotype and stimulation of high-density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3738-46.
545. Hakkinen T, Luoma JS, Hiltunen MO, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2909-17.
546. Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C, et al. Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 1995;374:549-53.
547. Lee C, Sigari F, Segrado T, et al. All ApoB-containing lipoproteins induce monocyte chemotaxis and adhesion when minimally modified. Modulation of lipoprotein bioactivity by platelet-activating factor acetylhydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1437-46.
548. Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki AP, et al. Atorvastatin preferentially reduces LDL-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity in dyslipidemias of type IIA and type IIB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:306-11.



549. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, et al. Paraonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:69-76.
550. Mackness MI, Mackness B, andDurrington PN. Paraonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl* 2002;3:49-55.
551. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, et al. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraonase. *Atherosclerosis* 1993;104:129-35.
552. Karalis IK, Bergheanu SC, Wolterbeek R, et al. Effect of increasing doses of Rosuvastatin and Atorvastatin on apolipoproteins, enzymes and lipid transfer proteins involved in lipoprotein metabolism and inflammatory parameters. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2301-13.
553. Xu T, Sun Y, Sun W, et al. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on serum lipids and vascular inflammation in patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:39346.
554. Koh KK, Oh PC, Sakuma I, et al. Vascular and metabolic effects of omega-3 fatty acids combined with fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia. *Int J Cardiol* 2016;221:342-6.