



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ

**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ, ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΙΣ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΥΠΕΡΒΑΡΩΝ ΚΑΙ
ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ**

ΕΛΕΝΗ Σ. ΝΑΚΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2012

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

Ημερομηνία αίτησης της κ. Νάκου Ελένης: 20-9-2005

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 563^α/4-10-2005

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων

Μέλη

Τσελέπης Αλέξανδρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Χημείας, Παν/μίου Ιωαννίνων
Κιόρτσης Δημήτριος-Νικηφόρος, Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής,
Παν/μίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 25-10-2005

*«Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της επίδρασης του συνδυασμού
φαρμάκων στις μεταβολικές παραμέτρους του ορού υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών με
υπερχοληστερολαιμία»*

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 726^α/17-1-2012

1. Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας, Ιατρικής Σχολής,
Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, Ιατρικής Σχολής,
Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Τσελέπης Αλέξανδρος, Καθηγητής Βιοχημείας Τμήματος Χημείας, Παν/μίου
Ιωαννίνων
5. Κιόρτσης Δημήτριος-Νικηφόρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας
Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Μπαϊρακτάρη Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας, Ιατρικής
Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Λιάμης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου
Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 1-2-2012

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Τζαφλίδου Μαργαρίτα

Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής

Η Γραμματέας της Σχολής

ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ



Στους γονείς μου Σωτήρη και Ευαγγελία

Στον αδερφό μου Κώστα

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 επίβλεψη και η άμεση καθοδήγηση της διδακτορικής μου διατριβής από τον κ. Μωυσή Ελισάφ, καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων αποτέλεσε εξαιρετική τιμή για μένα. Η συνεργασία μου μαζί του όχι μόνο εξασφάλισε τις ευνοϊκότερες προϋποθέσεις για την ολοκλήρωση αυτού του δύσκολου έργου, αλλά επηρέασε και εξακολουθεί να επηρεάζει τη στάση μου απέναντι στην επιστημονική γνώση και τον ασθενή. Θέλω να τον ευχαριστήσω θερμά για την υπομονή του, τη βοήθειά του και τη συμπαράστασή του όλα αυτά τα χρόνια.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αλέξανδρο Τσελέπη, καθηγητή Βιοχημείας του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ο οποίος αποτέλεσε το δάσκαλό μου στη βασική έρευνα. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω θερμά για την υπομονή του και το χρόνο που αφιέρωσε στην καθοδήγησή μου στα πρώτα μου βήματα στο εργαστήριο.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Δημήτριο Κιόρτση, αναπληρωτή καθηγητή Φυσιολογίας, για τις πολύτιμες συμβουλές του και για την καθοδήγηση κατά τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης.

Ευχαριστώ τα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής κ. Ιωάννη Γουδέβενο, κ. Αλέξανδρο Δρόσο, κ. Ελένη Μπαϊρακτάρη, και κ. Γεώργιο Λιάμη για το εκπαιδευτικό τους έργο όλα αυτά τα χρόνια.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον κ. Βασίλειο Τσιμιχόδημο, λέκτορα Παθολογίας για την ηθική υποστήριξη, την κριτική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της παρούσας διατριβής και την ουσιαστική συμβολή του στο κλινικό μέρος αυτής της διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συνεργάτες μου στο Ιατρείο Μελέτης των Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων και Παχυσαρκίας και ιδιαίτερα τον κ. Θεοδόσιο Φιλιππάτο, διδάκτορα και ειδικευόμενο ιατρό της Β' Π/Θ κλινικής για τη βοήθειά του στη συγγραφή των άρθρων και την καθοδήγησή μου στη στατιστική

επεξεργασία των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης. Ιδιαίτερα, επίσης, ευχαριστώ την κ. Ντόντη Ρέα, νοσηλεύτρια του Ιατρείου Μελέτης των Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων για την ουσιαστική βοήθειά της στη συλλογή των βιολογικών δειγμάτων.

Η εξοικείωσή μου με τις 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 την συνεργασία τους. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον κ. Ιωάννη Μήτσιο, τον κ. Λουκά Τσιρώνη και την κ. Ελένη Παπαβασιλείου, διδάκτορες του τμήματος Χημείας για τη συνεχή βοήθεια και καθοδήγησή τους. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τη φίλη και συνεργάτη κ. Χριστίνα Κωσταρά, διδάκτορα του τμήματος Κλινικής Χημείας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την πολύτιμη βοήθειά της στο εργαστηριακό μέρος της παρούσας διατριβής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στις φίλες και συναδέλφους Σταυρούλα Μπαλτά, Χριστίνα Φίλη και Δήμητρα Τσάγγου για την ηθική υποστήριξη που μου προσέφεραν όλο αυτό το χρονικό διάστημα της παραμονής μου στα Ιωάννινα και για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους στην άρτια παρουσίαση του κειμένου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον αδερφό μου Κώστα, για την πολύτιμη βοήθειά του στις τεχνικές δυσκολίες που συνάντησα κατά τη συγγραφή της παρούσας διατριβής. Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου Σωτήρη και Ευαγγελία για την κατανόηση, την υπομονή, και την αμέριστη συμπαράστασή τους στην πραγματοποίηση των ονείρων μου. Χωρίς αυτούς θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Ιωάννινα, Ιανουάριος 2012

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Σελίδα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	1
1.1.1	Επιδημιολογικά στοιχεία	1
1.1.2	Παχυσαρκία και κοιλιακή παχυσαρκία: ορισμοί	4
1.2	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ: ΜΙΑ ΝΟΣΟΓΟΝΟΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	8
1.2.1	Μεταβολικές διαταραχές της παχυσαρκίας	10
1.2.1.1	<i>Αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και αντιδραστική υπερινσουλιαιμία</i>	10
1.2.1.2	<i>Μεταβολικό σύνδρομο</i>	12
1.2.1.3	<i>Δυσλιπιδαιμία</i>	17
1.2.2	Παχυσαρκία και καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ)	22
1.2.2.1	<i>Παθογενετικοί μηχανισμοί της ΚΑΝ στην παχυσαρκία</i>	22
1.2.2.2	<i>Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ)</i>	27
1.2.2.3	<i>Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)</i>	27
1.2.2.4	<i>Αρτηριακή Υπέρταση</i>	28
1.2.2.5	<i>Άλλες επιπλοκές της παχυσαρκίας που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο</i>	31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ	35
2.1.1	Διατροφικές συνήθειες	37
2.1.2	Σωματική άσκηση	38
2.1.3	Φαρμακευτική αγωγή κατά της παχυσαρκίας	39
2.1.4	Δυσλιπιδαιμία της παχυσαρκίας	39
2.1.5	Αρτηριακή Υπέρταση	44
2.1.6	Νεότερα δεδομένα στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου	46
2.2.	ΟΡΛΙΣΤΑΤΗ	48
2.2.1	Γενικά – Μηχανισμός δράσης	48
2.2.2	Επιδράσεις στο σωματικό βάρος	48
2.2.3	Επιδράσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους	50
2.2.4	Επιδράσεις στις παραμέτρους του μεταβολισμού των υδατανθράκων	55

2.2.5	Επίδραση στα επίπεδα του ουρικού οξέος	56
2.2.6	Επίδραση στην ηπατική λειτουργία και την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)	56
2.2.7	Επιδράσεις σε φλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικούς δείκτες	57
2.2.8	Επίδραση στις αδιποκίνες	57
2.2.9	Συνδυασμός της ορλιστάτης με υπολιπιδαιμικά φάρμακα	58
2.2.10	Ανεπιθύμητες επιδράσεις της ορλιστάτης	60
2.3	ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗ	64
2.3.1	Γενικά – μηχανισμός δράσης	64
2.3.2	Επίδραση της εξετιμίμπης στις λιπιδαιμικές παραμέτρους	65
2.3.2.1	<i>Μονοθεραπεία</i>	65
2.3.2.2	<i>Συνδυασμός εξετιμίμπης με στατίνες</i>	67
2.3.2.3	<i>Συνδυασμός εξετιμίμπης με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα</i>	74
2.3.2.4	<i>Συνδυασμός εξετιμίμπης με φάρμακα κατά της παχυσαρκίας.</i>	78
2.3.3	Επίδραση της εξετιμίμπης στη σύνθεση και την απορρόφηση της χοληστερόλης	78
2.3.4	Επίδραση της εξετιμίμπης στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης	79
2.3.5	Επίδραση της εξετιμίμπης στο λιπώδες ήπαρ και τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD)	80
2.3.6	Επίδραση της εξετιμίμπης σε φλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικούς δείκτες	80
2.3.7	Επίδραση της εξετιμίμπης στις αδιποκίνες	83
2.3.8	Επίδραση της εξετιμίμπης στην ενδοθηλιακή λειτουργία	84
2.3.9	Ο ρόλος της εξετιμίμπης στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων-Κλινικές μελέτες	84
2.3.10	Ανεπιθύμητες επιδράσεις της εξετιμίμπης	87
2.3.11	Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα	91
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3		
ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ		
3.1	ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ	93
3.2	sdLDL ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ	95
3.2.1	Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων	95
3.2.2	Μέθοδοι προσδιορισμού	96
3.2.3	Αθηρογόνος δυνατότητα των sdLDL σωματιδίων	97

3.2.4	Συσχέτιση με την εμφάνιση της ΚΑΝ	98
3.3	ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ HDL	101
3.3.1	Σχηματισμός των υποκλασμάτων της HDL	101
3.3.2	Κλινικές Μελέτες	105
3.4	ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗ 1 (PON1)	107
3.5	ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ C-II ΚΑΙ C-III	109
3.5.1	Κλινικές Μελέτες	112
3.6	Η ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΗ ΜΕ ΤΙΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΗ A₂ (Lipoprotein-associated phospholipase A₂)	113
3.6.1	Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)	113
3.6.2	Εκκρινόμενη μορφή της PAF-AH (LpPLA₂ του πλάσματος)	114
<i>3.6.2.1</i>	<i>Κυτταρική προέλευση και ρύθμιση των επιπέδων της LpPLA₂ του πλάσματος</i>	115
<i>3.6.2.2</i>	<i>Σύνδεση με τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος</i>	117
3.6.3	Συσχέτιση της LpPLA₂ με την αθηρωμάτωση	118
3.6.4	Κλινικές μελέτες	119
<i>3.6.4.1</i>	<i>Συσχέτιση των επιπέδων της Lp-PLA₂ με την εμφάνιση ΚΑΝ στην πρωτογενή πρόληψη</i>	120
<i>3.6.4.2</i>	<i>Συσχέτιση των επιπέδων της Lp-PLA₂ με την εμφάνιση ΚΑΝ στη δευτερογενή πρόληψη</i>	121
<i>3.6.4.3</i>	<i>Συσχέτιση των επιπέδων της Lp-PLA₂ με άλλες μορφές αθηροσκληρωτικής νόσου (εκτός από ΣΝ)</i>	123
	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	129
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	
4.1	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	131
4.1.1	Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη	131
4.1.2	Κριτήρια αποκλεισμού	131
4.2	ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	132
4.3	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	132
4.4	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	132
4.5	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ	132
4.6	ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΥΨΗΛΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΠΛΗΡΕΣ ΠΛΑΣΜΑ	134

4.6.1	Αρχή της μεθόδου	134
4.6.2	Υλικά και όργανα	134
4.6.3	Πειραματική πορεία	134
4.7	ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ LDL ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ LIPOPRINT LDL SYSTEM	134
4.7.1	Αρχή της μεθόδου	134
4.7.2	Υλικά και όργανα	135
4.7.3	Πειραματική πορεία	136
4.7.4	Σημειώσεις	137
4.8	ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ HDL ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ LIPOPRINT HDL SYSTEM	137
4.8.1	Αρχή της μεθόδου	137
4.8.2	Υλικά και όργανα	137
4.8.3	Πειραματική πορεία	138
4.8.4	Σημειώσεις	139
4.9	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΩΝ ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΡΥΛΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗ 1 (PON1)	139
4.9.1	Αρχή της μεθόδου	139
4.9.2	Αντιδραστήρια-Όργανα	139
4.9.3	Διαλύματα εργασίας	140
4.9.4	Πειραματική διαδικασία	140
4.10	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΡΟC-II	141
4.10.1	Αρχή της μεθόδου	141
4.10.2	Ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου	142
4.11	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΡΟC-III	142
4.11.1	Αρχή της μεθόδου	142
4.11.2	Ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου	142
4.12	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ LpPLA ₂	143
4.12.1	Αρχή της μεθόδου	143
4.12.2	Υλικά και όργανα	143
4.12.3	Διαλύματα εργασίας	143
4.12.4	Πειραματική πορεία	144
4.13	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	145

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1	Γενικά	147
5.2	Επίδραση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού ορλιστάτης με εξετιμίμπη στα επίπεδα της LDL-C και της χοληστερόλης των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (πρωτογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης)	148
5.3	Επίδραση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού τους στις ανθρωπομετρικές και μεταβολικές παραμέτρους (δευτερογενή καταληκτικά καταληκτικά σημεία της μελέτης)	155
5.3.1	<i>Μεταβολές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων</i>	155
5.3.2	<i>Μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων</i>	156
5.3.3	<i>Μεταβολές άλλων μεταβολικών παραμέτρων</i>	158
5.3.4	<i>Μεταβολές της αρτηριακής πίεσης</i>	160
5.4	Επίδραση της θεραπείας στην ολική ενεργότητα της συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάσης A ₂ (Lp-PLA ₂) του πλάσματος	161
5.5	Μεταβολές των υποκλασμάτων των HDL σωματιδίων μετά από 6 μήνες θεραπείας	164
5.6	Επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στις ενεργότητες των συνδεδεμένων με την HDL ενζύμων	167
5.7	Μεταβολές των επιπέδων των απολιποπρωτεϊνών C-II και C-III μετά από 6 μήνες θεραπείας	169
5.8	Ανάλυση των παραγόντων που συνέβαλαν στη μείωση των τριγλυκεριδίων κατά τη διάρκεια της μελέτης	170
5.9	Μεταβολές των επιπέδων της hsCRP μετά από 6 μήνες θεραπείας	171
5.10	Ασφάλεια της φαρμακευτικής αγωγής	172
5.11	Περαιτέρω αναλύσεις	173

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6.1	Επίδραση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού ορλιστάτης με εξετιμίμπη στα επίπεδα της LDL-C και της χοληστερόλης των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (πρωτογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης)	175
6.2	Επίδραση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού τους στις ανθρωπομετρικές και μεταβολικές παραμέτρους (δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης)	178
6.2.1.	<i>Μεταβολές των ανθρωπομετρικών και λιπιδαιμικών παραμέτρων</i>	178
6.2.2	<i>Επίδραση σε άλλες μεταβολικές παραμέτρους του ορού</i>	179

6.2.3	<i>Επίδραση στην αρτηριακή πίεση</i>	181
6.3	Μεταβολές της ολικής ενεργότητας της συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάσης A₂ (Lp-PLA₂) του πλάσματος μετά από 6 μήνες θεραπείας	182
6.4	Επίδραση της θεραπείας στο φαινότυπο των HDL σωματιδίων	184
6.5	Επίδραση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού τους στις ενεργότητες των συνδεδεμένων με την HDL ενζύμων	187
6.6	Επίδραση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού ορλιστάτης-εξετιμίμπης στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών	189
6.7	Επίδραση της θεραπείας στα επίπεδα της hsCRP	194
6.8	Περιορισμοί της μελέτης	194
	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	197
	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	199
	SUMMARY	203
	ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	207
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	209

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Σελίδα

Πίνακας 1. Κατηγορίες της παχυσαρκίας σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ)	4
Πίνακας 2. Φάρμακα που προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους	7
Πίνακας 3. Προβλήματα υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία	8
Πίνακας 4. Κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου	15
Πίνακας 5. Ουσίες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό με δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα	23
Πίνακας 6. Θεραπεία της παχυσαρκίας ανάλογα με το BMI	37
Πίνακας 7. Παράγοντες κινδύνου που τροποποιούν το στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής	40
Πίνακας 8. Εξατομίκευση της υπολιπιδαιμικής αγωγής, στόχος: η μείωση της LDL-C	43
Πίνακας 9. Υπολιπιδαιμική δράση της ορλιστάτης	54
Πίνακας 10. Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και λιπιδαιμικές παράμετροι των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη πριν την έναρξη της θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)	147
Πίνακας 11. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων για την εκτίμηση της μείωσης της sdLDL-C	154
Πίνακας 12. Post hoc ανάλυση των μεταβολών των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (TG) (mg/dL) όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 υποομάδες (με υψηλά και χαμηλά επίπεδα TG αντίστοιχα)	154
Πίνακας 13. Ανθρωπομετρικές παράμετροι πριν και μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)	155
Πίνακας 14. Λιπιδαιμικές παράμετροι των ασθενών πριν και μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)	157

Πίνακας 15. Μεταβολικές παράμετροι πριν και μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)	159
Πίνακας 16. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων για την εκτίμηση της μείωσης της ενεργότητας της Lp-PLA ₂ του πλάσματος	164
Πίνακας 17. Χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) κατά τη διάρκεια της μελέτης (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)	165
Πίνακας 18. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων για την εκτίμηση της μείωσης της χοληστερόλης των μικρών πυκνών HDL3 σωματιδίων	166
Πίνακας 19. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων για την εκτίμηση της αύξησης της χοληστερόλης των μεγάλων HDL2 σωματιδίων στην ομάδα της ορλιστάτης	167
Πίνακας 20. Ενεργότητες των συνδεδεμένων με την HDL ενζύμων πριν και μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)	168
Πίνακας 21. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων για την εκτίμηση της μείωσης των επιπέδων των TG	171

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Σελίδα

Εικόνα 1. Επίπτωση της παχυσαρκίας σε παιδιά και ενήλικες σε χώρες της Ευρώπης από το 1960 έως το 2005	2
Εικόνα 2: Επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση	3
Εικόνα 3. Ο ρόλος του ενεργειακού ισοζυγίου στην αύξηση του σωματικού βάρους	6
Εικόνα 4. Η παχυσαρκία αυξάνει τη θνητότητα	9
Εικόνα 5. Οι επιδράσεις της αυξημένης λιπόλυσης στη χρησιμοποίηση της γλυκόζης και τη γλυκονεογένεση	11
Εικόνα 6. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της δυσλιπιδαιμίας στην παχυσαρκία	22
Εικόνα 7. Υπερλεπτιναιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος	25
Εικόνα 8. Ο ρόλος της ινσουλίνης στην παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης	29
Εικόνα 9. Στάδια καρδιακής ανεπάρκειας και θεραπευτικές παρεμβάσεις ανάλογα με το στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας	36
Εικόνα 10. Θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης ανάλογα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο	45
Εικόνα 11. Θεραπευτική προσέγγιση της αρτηριακής υπέρτασης των παχύσαρκων ασθενών	46
Εικόνα 12. Ο ρόλος της εξετιμίμπης στα διάφορα στάδια της αθηροσκλήρωσης	84
Εικόνα 13. Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων	95
Εικόνα 14. Σύσταση των διαφόρων υποκλασμάτων της HDL	101
Εικόνα 15. Ο μεταβολισμός των υποκλασμάτων της HDL	103
Εικόνα 16. Ο σχηματισμός των δυσλειτουργικών HDL σωματιδίων	105
Εικόνα 17. Ανταλλαγή της apoC-III μεταξύ των HDL και των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB	110
Εικόνα 18. Υδρόλυση του PAF και οξειδωμένων φωσφολιπιδίων από την PAF-AH.	114
Εικόνα 19. Πρόσφατες οδηγίες για τη χρησιμοποίηση των επιπέδων της LpPLA ₂ στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης KAN	127

- Εικόνα 20.** Οι ποσοστιαίες μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων στις 3 ομάδες της μελέτης μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη) 150
- Εικόνα 21.** Οι ποσοστιαίες μεταβολές της sdLDL-C στις 3 ομάδες της μελέτης μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη) 151
- Εικόνα 22.** Οι ποσοστιαίες μεταβολές της χοληστερόλης των υποκλασμάτων της LDL μετά από 6 μήνες θεραπείας στις 3 ομάδες της μελέτης (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη) 152
- Εικόνα 23.** Η μέση διάμετρος των LDL σωματιδίων πριν την έναρξη της αγωγής και μετά από 6 μήνες θεραπείας στις 3 ομάδες της μελέτης (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη) 153
- Εικόνα 24.** Οι ποσοστιαίες μεταβολές της αρτηριακής πίεσης μετά από 6 μήνες θεραπείας στις 3 ομάδες της μελέτης (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη) 161
- Εικόνα 25.** Η ολική ενεργότητα της Lp-PLA₂ του πλάσματος πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από 6 μήνες αγωγής (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη) 163
- Εικόνα 26.** Οι ποσοστιαίες μεταβολές των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III στις 3 ομάδες της μελέτης μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη) 170
- Εικόνα 27.** Τα επίπεδα της hsCRP στους ασθενείς της μελέτης πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη) 172

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

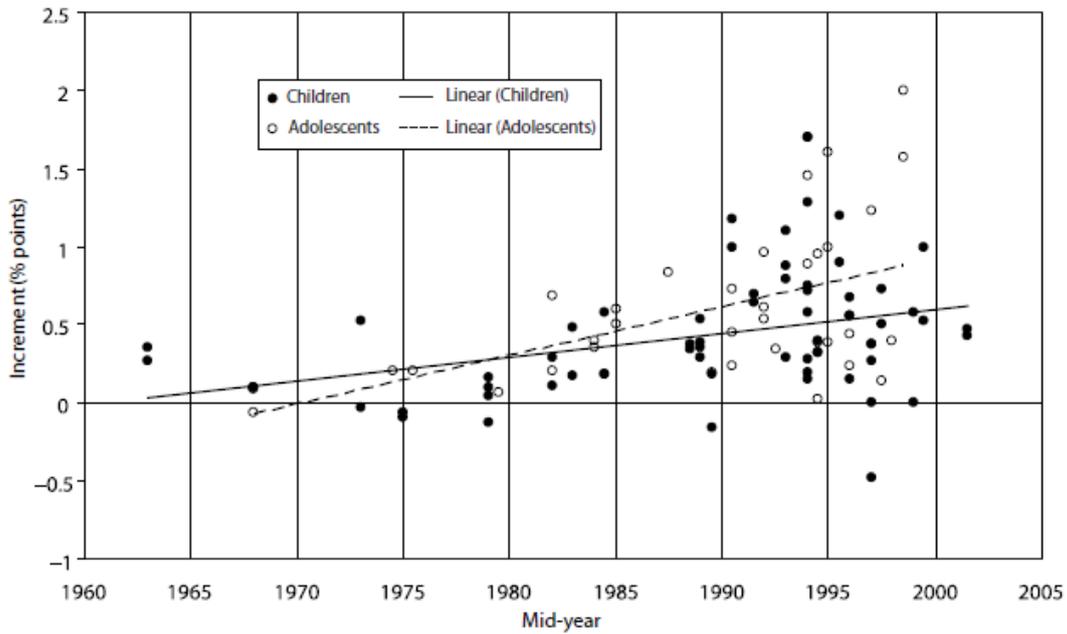
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1.1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται ραγδαία και τείνει να εξελιχθεί σε επιδημία σε παγκόσμιο επίπεδο¹⁻³. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 1995 τα παχύσαρκα άτομα ανέρχονταν σε 200 εκατομμύρια (άτομα με δείκτη μάζας σώματος [BMI] > 30 kg/m²), ενώ το 2005 περίπου 1,6 δισεκατομμύρια άτομα ήταν υπέρβαρα (άτομα με BMI 25-29.9 kg/m²) και τουλάχιστον 400 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκα. Εκτιμάται ότι το 2015 2,3 δισεκατομμύρια άτομα θα είναι υπέρβαρα, ενώ πάνω από 700 εκατομμύρια θα έχουν φτάσει τα επίπεδα της παχυσαρκίας. Στην εικόνα 1 φαίνεται η αύξηση της επίπτωσης της παχυσαρκίας σε παιδιά και ενήλικες σε χώρες της Ευρώπης από το 1960 έως το 2005 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>).

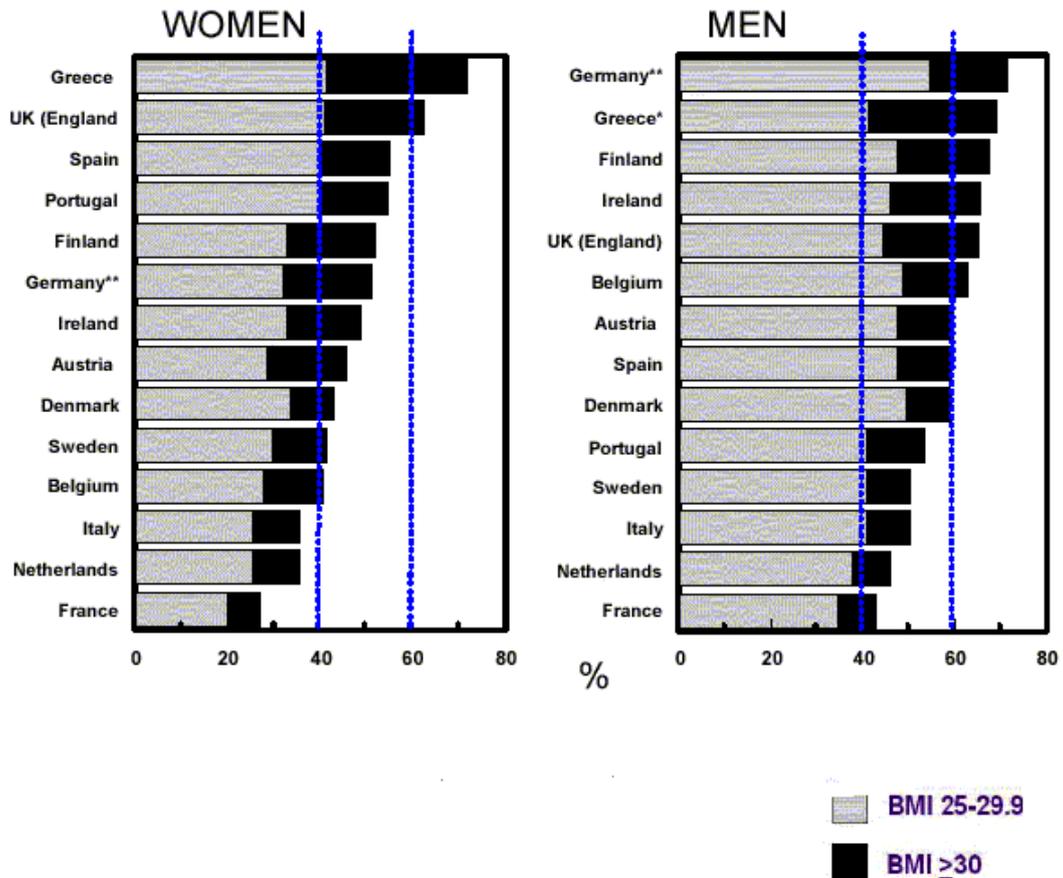
Μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη στην Ελλάδα στην οποία συμμετείχαν 17341 άτομα (άνδρες και γυναίκες ηλικίας από 20 έως 70 ετών) έδειξε ότι η ολική επίπτωση των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων ανέρχεται στο 35,2% για τους άνδρες και στο 22,5% για τις γυναίκες⁴. Στην ίδια μελέτη τα ποσοστά της κοιλιακής παχυσαρκίας (άνδρες με περίμετρο μέσης > 102 cm και γυναίκες με περίμετρο μέσης > 88 cm) ήταν 41.1% στους άνδρες και 29.9% στις γυναίκες⁴. Στη μελέτη ΑΤΤΙCΑ ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων σε κατοίκους της Αττικής ήταν 53% και 20%, αντίστοιχα, στους άνδρες και 31% και 15%, αντίστοιχα, στις γυναίκες⁵. Επιπλέον στη μελέτη EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) ο επιπολασμός της κοιλιακής παχυσαρκίας στην Ελλάδα ήταν 38.8% για τους άνδρες ηλικίας 50 έως 64 ετών και 54.5% για τις γυναίκες ίδιας ηλικίας⁶.



Εικόνα 1. Επίπτωση της παχυσαρκίας σε παιδιά και ενήλικες σε χώρες της Ευρώπης από το 1960 έως το 2005

(Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: summary/edited by Francesco Branca, Haik Nikogosian and Tim Lobstein, World Health Organization 2007*)

Στην εικόνα 2 φαίνεται ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ελλάδα σε σύγκριση με άλλες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.



Εικόνα 2. Επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση

(Πηγή: European Association for the Study of Obesity,
<http://www.ionf.org/media/euobesity.pdf>)

1.1.2 Παχυσαρκία και κοιλιακή παχυσαρκία: ορισμοί

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ορίζει την παχυσαρκία με βάση το δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI, πίνακας 1).

Πίνακας 1. Κατηγορίες της παχυσαρκίας σύμφωνα με τον ΠΟΥ

	BMI (kg/m ²)
Μειωμένο ΣΒ	
Σοβαρή υποθρεψία	<16
Μετρίου βαθμού υποθρεψία	16 – 16.99
Ήπιου βαθμού υποθρεψία	17 – 18.49
Φυσιολογικό σωματικό βάρος	18.5 – 24.99
Υπέρβαροι ασθενείς	25 – 29.9
Παχυσαρκία	≥30
Παχυσαρκία βαθμού 1	30 – 34.99
Παχυσαρκία βαθμού 2	34.99 - 39.99
Παχυσαρκία βαθμού 3	≥40

Πηγή: WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.

http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf

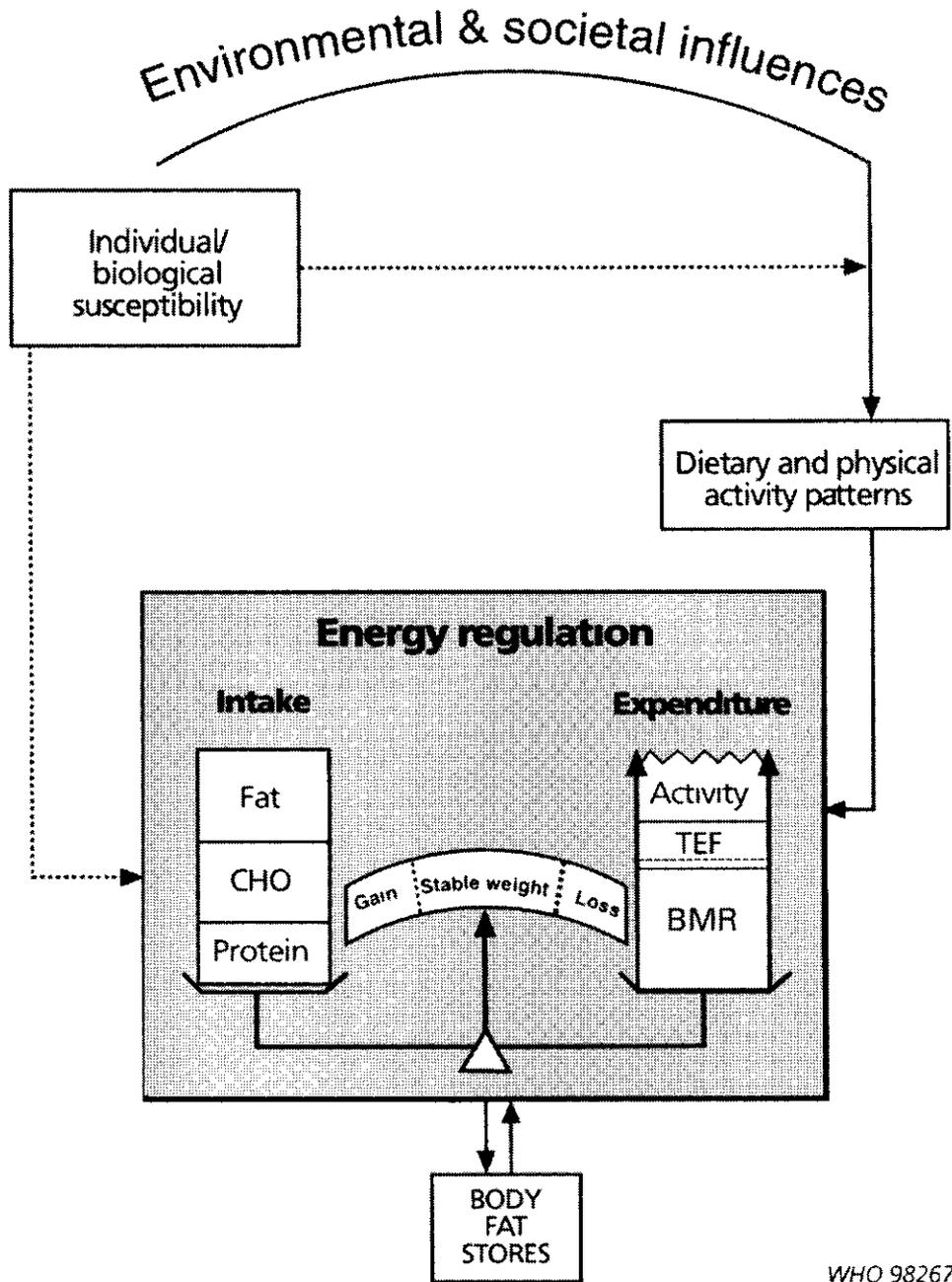
$$\text{BMI} = \frac{\text{σωματικό βάρος (kg)}}{\text{ύψος}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Αν και είναι γενικά αποδεκτό ότι άτομα με BMI > 30 kg/m² έχουν περίσσεια λίπους στο σώμα τους ο δείκτης BMI δεν διακρίνει το βάρος που οφείλεται στη μυϊκή μάζα από το βάρος που οφείλεται στη συγκέντρωση λίπους⁷. Κατά συνέπεια δεν υπάρχει ακριβής συσχέτιση ανάμεσα στο BMI και την περιεκτικότητα του οργανισμού σε λίπος, αφού αυτή εξαρτάται από την ιδιοσυγκρασία και τις αναλογίες του κάθε ατόμου⁸.

Μία απλή ανθρωπομετρική παράμετρος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κοιλιακής ή σπλαχνικής παχυσαρκίας είναι η περίμετρος μέσης (waist circumference, WC). Η σπλαχνική παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση λίπους στο ανώτερο ήμισυ του σώματος και συσχετίζεται με αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της

ινσουλίνης^{9,10}. Στα κριτήρια της Εθνικής επιτροπής για τη χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) τονίζεται ο κεντρικός ρόλος της κοιλιακής (σπλαχνικής) παχυσαρκίας στην παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ)¹¹. Μία άλλη ανθρωπομετρική παράμετρος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κοιλιακής παχυσαρκίας είναι το πηλίο περιμέτρος μέσης προς την περίμετρο των ισχίων (waist:hip ratio, WHR). Στην κοιλιακή παχυσαρκία το WHR είναι > 0,9 για τους άνδρες και > 0,85 για τις γυναίκες¹². Η WC αποτελεί έμμεσο δείκτη τόσο του ενδοκοιλιακού σπλαχνικού λίπους (visceral adipose tissue, VAT) όσο και του ενδοκοιλιακού υποδόριου λίπους (subcutaneous adipose tissue, SAT)¹³. Το VAT θεωρείται –αν και δεν έχει αποδειχθεί ακόμη– ο καλύτερος δείκτης των μεταβολικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών της παχυσαρκίας. Σε μια τέτοια περίπτωση, η αξονική τομογραφία ή και ο μαγνητικός συντονισμός αποτελούν τις πιο ευαίσθητες μεθόδους για την εκτίμηση του VAT¹³. Όπως φαίνεται από τις μελέτες INTERHEART^{12,14} και IDEA (International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity survey)¹⁵, δείκτες που εκτιμούν το σωματικό βάρος, όπως το BMI, έχουν μικρότερη ευαισθησία όσον αφορά την πρόγνωση της εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) σε σύγκριση με δείκτες που εκτιμούν την κοιλιακή παχυσαρκία, όπως η WC.

Οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί της παχυσαρκίας δεν έχουν προσδιορισθεί ακόμη πλήρως. Φαίνεται ότι ενοχοποιείται ο συνδυασμός γονιδιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Όπως φαίνεται στην εικόνα 3 καθοριστικό ρόλο στο ενεργειακό ισοζύγιο διαδραματίζει η πρόσληψη και η κατανάλωση θερμίδων. Όταν η πρόσληψη είναι μεγαλύτερη από την κατανάλωση έχουμε θετικό ενεργειακό ισοζύγιο με αποτέλεσμα την αύξηση του βάρους και την αποθήκευση της περίσσειας ενέργειας σε λίπος, ενώ όταν η κατανάλωση ενέργειας είναι μεγαλύτερη από την ενεργειακή πρόσληψη τότε έχουμε αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο με αποτέλεσμα την κινητοποίηση των αποθηκών λίπους και την απώλεια βάρους. Όπως φαίνεται και στην εικόνα 3 οι διατροφικές συνήθειες και η σωματική άσκηση διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο του σωματικού βάρους⁷.



Εικόνα 3. Ο ρόλος του ενεργειακού ισοζυγίου στην αύξηση του σωματικού βάρους

(Πηγή: WHO, Understanding how overweight and obesity develop, part III, [whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_\(part3\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_(part3).pdf), TEF = thermic effect of food, BMR = basal metabolic rate, CHO = carbohydrate)

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 3 σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση παχυσαρκίας διαδραματίζουν οι διατροφικές συνήθειες⁷. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει το ρόλο της

σωματικής άσκησης στη διατήρηση του σωματικού βάρους¹⁶⁻²⁰. Επιπλέον πολλές μελέτες συσχετίζουν την κληρονομικότητα με την εμφάνιση παχυσαρκίας και κυρίως της κοιλιακής παχυσαρκίας²¹⁻²³. Πιο σπάνια αίτια παχυσαρκίας είναι ενδοκρινικά νοσήματα, όπως ο υποθυροειδισμός, το σύνδρομο Cushing και οι υποθαλαμικοί όγκοι²⁴⁻²⁷. Όπως φαίνεται στον πίνακα 2 η φαρμακευτική αγωγή για διάφορες παθήσεις μπορεί επίσης να επηρεάσει το σωματικό βάρος^{28,29}.

Πίνακας 2. Φάρμακα που προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους

Αντιδιαβητικά:

- Ινσουλίνη
- Θειαζολιδινεδιόνες (πιογλιταζόνη)
- Σουλφονουρίες

Στεροειδή:

- Κορτικοστεροειδή
- Αντισυλληπτικά (προγεστερονοειδή)

Ψυχιατρικά/Νευρολογικά:

- Αντικαταθλιπτικά
 - τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
 - εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs)
 - αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs)
 - λίθιο
- Αντιψυχωσικά
 - Φαινοθειαζίδες
 - Νεότερα (άτυπα) αντιψυχωσικά (ολανζαπίνη, κλοζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη)
- Αντιεπιληπτικά
 - βαλπροϊκό οξύ

Διάφορα

- Αντιϊσταμινικά
- Α-αδρενεργικοί αποκλειστές
- Β-αδρενεργικοί αποκλειστές

1.2 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ: ΜΙΑ ΝΟΣΟΓΟΝΟΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με την εμφάνιση πολλών προβλημάτων υγείας και κυρίως καρδιαγγειακών συμβαμάτων (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Προβλήματα υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία

Μεταβολικές διαταραχές

Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης:

- Διαταραχή ανοχής γλυκόζης
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Καρδιαγγειακό σύστημα

- Αρτηριακή Υπέρταση
- Δυσλιπιδαιμία:
 - Αύξηση της ολικής χοληστερόλης
 - Αύξηση των τριγλυκεριδίων
 - Αύξηση της LDL χοληστερόλης
 - Αύξηση της απολιποπρωτεΐνης Β
 - Αύξηση των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων
 - Μείωση της HDL χοληστερόλης
 - Μείωση της απολιποπρωτεΐνης AI
- Στεφανιαία νόσος
- Υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας
- Συστολική και διαστολική δυσλειτουργία
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου
- Αύξηση δεικτών φλεγμονής
- Υπερπηκτικότητα και αυξημένη θρομβωτική διάθεση
- Κολπική μαρμαρυγή
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)
- Πνευμονική εμβολή

Αναπνευστικό σύστημα

- Χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια
- Σύνδρομο ύπνου-άπνοιας

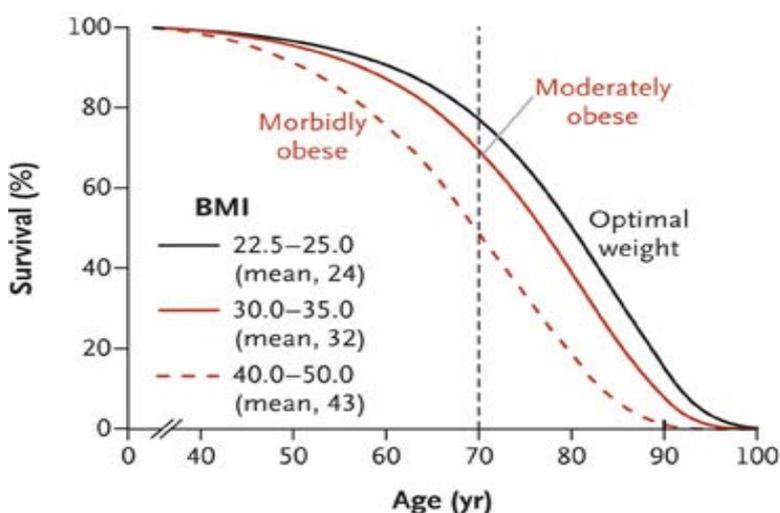
Μυοσκελετικό σύστημα

- Οστεοαρθρίτιδα

Άλλες καταστάσεις

- Αλβουμινουρία
- Χολολιθίαση
- Διάφορες μορφές καρκίνου (π.χ παχέος εντέρου, πνεύμονα, μαστού, ενδομητρίου, οισοφάγου, νεφρού, χοληδόχου κύστης)

Η μελέτη Framingham στις ΗΠΑ έδειξε ότι η παχυσαρκία στην ηλικία των 40 ετών μείωσε το προσδόκιμο επιβίωσης κατά 7 έτη στις γυναίκες και κατά 6 έτη στους άνδρες³⁰. Στο Ηνωμένο Βασίλειο υπολογίζεται ότι αν συνεχιστεί η αύξηση της παχυσαρκίας στους άνδρες με τον ίδιο ρυθμό μέχρι το 2050 το προσδόκιμο επιβίωσης θα μειωθεί κατά 5 έτη³¹. Στην εικόνα 4 φαίνεται ότι η παχυσαρκία μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης στο γενικό πληθυσμό.



Εικόνα 4. Η παχυσαρκία αυξάνει τη θνητότητα

(Πηγή: www.cardiac-risk-assessment.com/heart-information/obesity)

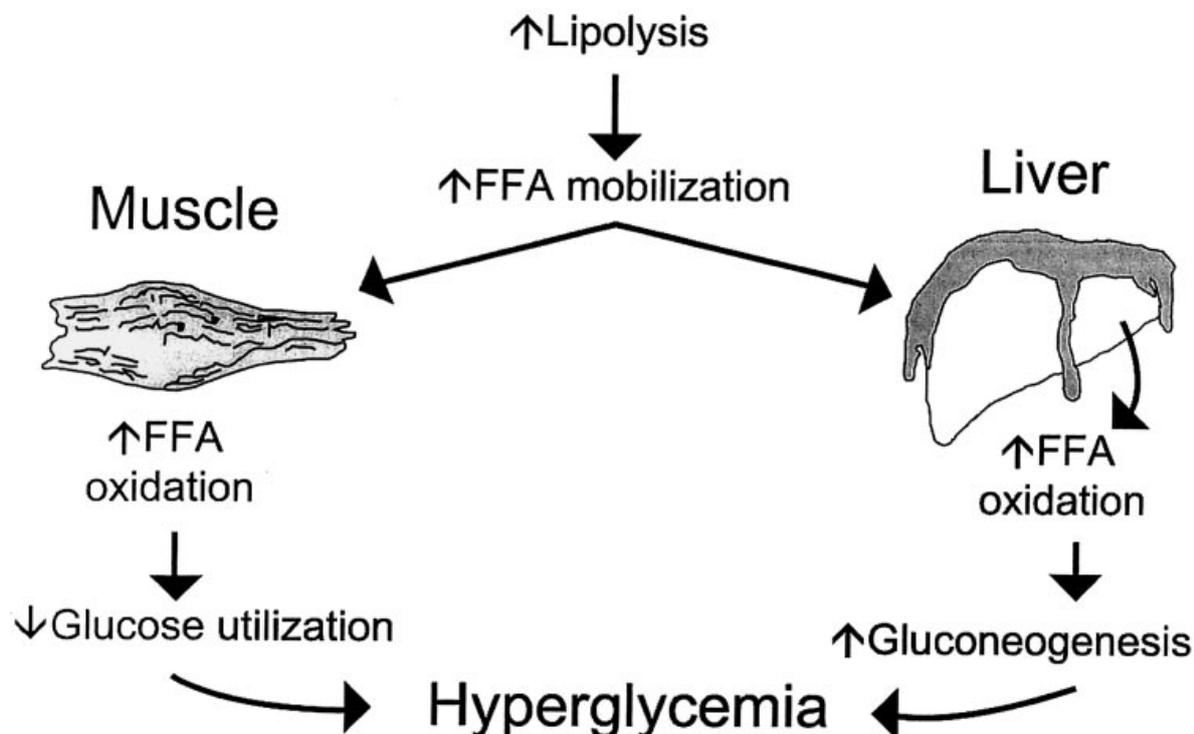
1.2.1 Μεταβολικές διαταραχές της παχυσαρκίας

1.2.1.1 Αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και αντιδραστική υπερινσουλιναίμια

Η παχυσαρκία και κυρίως η κοιλιακή (σπλαχνική) παχυσαρκία συσχετίζεται με αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης^{9,10}. Η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης αυξάνεται με την αύξηση του σωματικού βάρους³². Αν και οι περισσότεροι παχύσαρκοι ασθενείς (BMI > 30 Kg/m²) έχουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης μεταγευματικά και σχετικά χαμηλή ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, υπάρχουν διαφορές στην ινσουλινοευαισθησία μεταξύ ατόμων με παρόμοιο BMI^{32,33}. Ακόμη και υπέρβαρα άτομα (BMI 25-29.9 Kg/m²) μπορεί να εμφανίζουν φυσιολογική ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης³⁴.

Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη συνδέεται με τους αντίστοιχους υποδοχείς που υπάρχουν στα κύτταρα στόχους. Με αυτό τον τρόπο σηματοδοτείται μια σειρά ενζυμικών αντιδράσεων με τελικό αποτέλεσμα την χρησιμοποίηση της γλυκόζης ως πηγή ενέργειας ή την αποθήκευση γλυκογόνου³⁵. Στην παχυσαρκία η δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης του υποδοχέα της ινσουλίνης, η οποία είναι απαραίτητη για την έναρξη των ενζυμικών αντιδράσεων, είναι μειωμένη³⁶. Επιπλέον στην παχυσαρκία παρατηρούνται και άλλες διαταραχές σε μοριακό επίπεδο, όπως διαταραχές της πρόσληψης της γλυκόζης από τα κύτταρα και διαταραχές των ενζυμικών αντιδράσεων που επηρεάζουν την πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα και τη χρησιμοποίησή της ή την αποθήκευσή της^{37,38}. Η κοιλιακή – ή κεντρικού τύπου παχυσαρκία- συσχετίζεται με ιδιαίτερα αυξημένη απελευθέρωση μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό και έτσι συμβάλλει στη συσσώρευση λίπους σε άλλα σημεία του σώματος πέρα από το λιπώδη ιστό³⁹. Με αυτό τον τρόπο η έκτοπη εναπόθεση λίπους στους μύς και στο ήπαρ προδιαθέτει στην εμφάνιση δυσανεξίας στη γλυκόζη και αντίστασης των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης⁴⁰ (Εικόνα 5). Τέλος, μία νέα άποψη συσχετίζει την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης με την παχυσαρκία διαμέσου της δράσης του φλεγμονώδους παράγοντα νέκρωσης όγκων (tumor necrosis factor α , TNF α)^{41,42}. Συγκεκριμένα, η παραγωγή του TNF α από το λιπώδη

ιστό είναι αυξημένη σε παχύσαρκα άτομα και σε πειραματικά μοντέλα, ενώ παχύσαρκα ποντίκια που δεν εκφράζουν τον TNFα ή τον υποδοχέα του δεν εμφανίζουν αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης.



Εικόνα 5. Οι επιδράσεις της αυξημένης λιπόλυσης στη χρησιμοποίηση της γλυκόζης και τη γλυκονεογένεση (Πηγή: Ref. 40)

Η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης θεωρείται από πολλούς ερευνητές ως ο κοινός παθογενετικός μηχανισμός του ΜΣ⁴³ και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της δυσλιπιδαιμίας και της αρτηριακής υπέρτασης στην παχυσαρκία^{44,45} (αναλύονται παρακάτω).

Μία από τις μεθόδους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη ως εξετάσεις ρουτίνας για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι το μοντέλο εκτίμησης της ομοιοστασίας της γλυκόζης (Homeostasis Model Assessment, HOMA)⁴⁶. Ο δείκτης HOMA υπολογίζεται ως εξής: $HOMA-R = Gb \times Ib / k$, όπου Gb και Ib είναι τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης και k είναι μια σταθερά (όταν η γλυκόζη μετράται σε mmol/L και η ινσουλίνη σε μU/mL, η τιμή του k είναι 22.5, ενώ όταν η γλυκόζη μετράται

σε mg/dL η τιμή του k είναι 405). Οι τιμές της σταθεράς k στηρίζονται στην υπόθεση ότι για μια φυσιολογική τιμή γλυκόζης νηστείας ίση με 80 mg/dL (4.5 mmol/L) και ινσουλίνης ίση με 5 μ U/mL, ο δείκτης HOMA είναι ίσος με 1. Ο δείκτης HOMA βασίζεται στην αναδραστική (feedback) σχέση μεταξύ της ηπατικής λειτουργίας και της λειτουργίας των β -κυττάρων του παγκρέατος, ότι δηλ. η συγκέντρωση της γλυκόζης στον ορό καθορίζεται από την εξαρτώμενη από την ινσουλίνη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ενώ τα επίπεδα της ινσουλίνης στον ορό εξαρτώνται από την απάντηση των β -κυττάρων του παγκρέατος στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης. Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί διάφορα βιολογικά μόρια (retinol binding protein-4, sex hormone binding globulin, αδιποκίνες), η μέτρηση των οποίων στο πλάσμα μπορεί να δώσει πληροφορίες για την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης⁴⁷.

1.2.1.2 Μεταβολικό σύνδρομο

Τα τελευταία έτη δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στη συνύπαρξη πολλαπλών και αλληλοσχετιζόμενων μεταβολικών διαταραχών που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ⁴⁸. Οι μεταβολικές αυτές διαταραχές περιλαμβάνουν την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, την αυξημένη αρτηριακή πίεση και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, καθώς και μια αύξηση των δεικτών φλεγμονής και υπερπηκτικότητας³³. Η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και μικρών πυκνών χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (small dense low-density lipoprotein, sdLDL), καθώς και από μειωμένα επίπεδα της χοληστερόλης της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C)³³. Το 1998 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) πρότεινε τον όρο «μεταβολικό σύνδρομο» για το σύνολο των μεταβολικών διαταραχών που παρατηρούνται σε αυτό το σύνδρομο⁴⁹.

Στις οδηγίες της Εθνικής επιτροπής για τη χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών αναγνωρίσθηκε η καθοριστική σημασία του ΜΣ στην παθογένεια της αθηροθρομβωτικής νόσου και διατυπώθηκαν τα κριτήρια που αποσκοπούν στην έγκαιρη διάγνωση και την κατάλληλη αντιμετώπιση αυτού του συνδρόμου¹¹ (πίνακας 4). Στα κριτήρια της NCEP ATP III τονίζεται ο κεντρικός ρόλος της κοιλιακής (σπλαχνικής)

παχυσαρκίας στην παθογένεια του ΜΣ. Άλλοι διεθνείς οργανισμοί και επιστημονικές εταιρείες έχουν προτείνει διαφορετικούς ορισμούς και κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΣ (πίνακας 4)^{11,49,50}.

Σύμφωνα με τα κριτήρια της NCEP, χρειάζονται οποιαδήποτε 3 από τα παρακάτω κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΣ: κοιλιακή παχυσαρκία, υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (TG), χαμηλά επίπεδα HDL-C, υψηλά επίπεδα γλυκόζης νηστείας και αυξημένη αρτηριακή πίεση. Τα κριτήρια της NCEP θεωρούν την κοιλιακή παχυσαρκία σημαντικό παράγοντα που συμβάλλει στην εμφάνιση του συνδρόμου και χρησιμοποιούν τις τιμές που προτάθηκαν από την Εθνική Επιτροπή Υγείας (National Institutes for Health) για την περίμετρο μέσης (waist circumference, WC), δηλ. ≥ 102 cm για τους άνδρες και ≥ 88 cm για τις γυναίκες⁵¹. Ωστόσο, τα όρια αυτά είναι χαμηλότερα (94-101 cm στους άνδρες και 80-87 cm στις γυναίκες) για ειδικές εθνικές ομάδες (όπως για άτομα ασιατικής καταγωγής). Σύμφωνα με τα κριτήρια της NCEP ATP III, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ 2) περιλαμβάνονται στο ΜΣ, επειδή αυτοί οι ασθενείς συχνά έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ.

Τα πιο πρόσφατα κριτήρια θεσπίσθηκαν το 2005 – όπως προτάθηκαν από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association, AHA) και το Εθνικό Καρδιολογικό, Πνευμονολογικό και Αιματολογικό Ινστιτούτο (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)⁵⁰- και ουσιαστικά χρησιμοποιούν τα NCEP ATP III κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΣ με μικρές τροποποιήσεις. Τα πλεονεκτήματα αυτών των κριτηρίων είναι η απλότητα στην εφαρμογή τους, καθώς και η αποφυγή της χρήσης μιας και μοναδικής διαταραχής ως παθογενετικού μηχανισμού για το ΜΣ. Μία τροποποίηση αφορά τη μείωση της τιμής της γλυκόζης νηστείας σε 100 (από 110) mg/dL⁵². Επιπρόσθετα, ενώ παραμένουν τα όρια των 102 cm για τους άνδρες και τα 88 cm για τις γυναίκες όσον αφορά την WC, αναγνωρίζονται ειδικές ομάδες πληθυσμού που πιθανά έχουν ΜΣ και με μέτρια μόνο αύξηση της WC (δηλ. 94-101 cm για τους άνδρες και 80-87 cm για τις γυναίκες). Τέτοιες ομάδες αποτελούν ασθενείς με α) ΣΔ τύπου II σε συγγενείς 1ου βαθμού κάτω των 60 ετών, β) σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, γ) λιπώδες ήπαρ, δ) επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP) > 3 mg/L, ε) μικροαλβουμιουρία, στ) διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και ζ) αυξημένα επίπεδα apoB⁵³⁻⁵⁷.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑΝ σε ασθενείς με ΜΣ είναι περίπου διπλάσιος σε σύγκριση με ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου⁵⁰. Για παράδειγμα, μια μετα-ανάλυση 43 μελετών με περίπου 170000 ασθενείς έδειξε ότι οι ασθενείς με ΜΣ είχαν σχετικό κίνδυνο (relative risk, RR) για την εμφάνιση ΚΑΝ ίσο με 1.7868. Επιπλέον, ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑΝ ήταν υψηλός σε ασθενείς με ΜΣ ακόμη και αφού είχαν ληφθεί υπόψη οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου (RR = 1.54). Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα άλλων μελετών⁵⁸⁻⁶². Το ΜΣ επίσης αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ενός οξέος στεφανιαίου συμβάματος (ΟΣΣ) (odds ratio, OR = 1.93) σε σύγκριση με τις κλασικές μεθόδους εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως το Framingham risk score) σε άτομα < 45 ετών⁶³. Τέλος, το ΜΣ φαίνεται ότι συσχετίζεται επίσης με την εμφάνιση ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων^{64,65}.

Οι ασθενείς με ΜΣ έχουν επίσης περίπου 5-πλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔ2^{50,66}.

Νεότερα δεδομένα υποδηλώνουν την πιθανότητα η παρουσία του ΜΣ να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), αν και η επίδραση του ΜΣ στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας – πέρα από τις γνωστές δράσεις της υπεργλυκαιμίας και της αρτηριακής υπέρτασης – δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί⁶⁷⁻⁷¹.

Παράμετρος	WHO (1998)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2005)
Ινσουλinoαντίσταση	Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ή της γλυκόζης νηστείας ή σακχαρώδης διαβήτη (ΣΔ) ή μειωμένη ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης* και δύο από τα επόμενα	Κανένα, οποιαδήποτε τρία από επόμενα	Κανένα
Σωματικό βάρος	Περίμετρος μέσης (waist circumference, WC)/περίμετρος ισχίων >0.90 (άνδρες), >0.85 (γυναίκες) και/ή BMI >30 kg/m ²	WC ≥102 cm (άνδρες), ≥88 cm (γυναίκες) [§]	Αυξημένη WC (ανάλογα με τον πληθυσμό) και δύο από τα επόμενα
Λιπίδια	TG ≥150 mg/dL και/ή HDL-C <35 mg/dL (άνδρες), <39 mg/dL (γυναίκες)	TG ≥150 mg/dL, HDL-C <40 mg/dL (άνδρες), <50 mg/dL (γυναίκες)	TG ≥150 mg/dL ή θεραπεία για TG, HDL-C <40 mg/dL (άνδρες) ή <50 mg/dL (γυναίκες) ή θεραπεία για τη μείωση της HDL-C

Αρτηριακή πίεση (ΑΠ)

≥140/90 mm Hg

≥130/85 mm Hg

≥130 mm Hg συστολική ή ≥85

mm Hg διαστολική ή θεραπεία

για αυξημένη ΑΠ

Γλυκόζη

Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ή γλυκόζης

>110 mg/dL

(συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ)** (συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ)

≥100 mg/dL

Άλλα

Μικροαλβουμινουρία

WHO: World Health Organisation, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, IDF: International Diabetes Federation, Διεθνής Επιτροπή για το Διαβήτη, BMI: body mass index, δείκτης μάζας σώματος, TG: τριγλυκερίδια, HDL-C: χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών.

* Η ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης εκτιμήθηκε με την ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική αντλία.

[§] Άνδρες με οριακά αυξημένη WC (94–102 cm) μπορεί να εμφανίζουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Αυτοί οι ασθενείς έχουν ισχυρή προδιάθεση για την εμφάνιση αντίστασης των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη ίδια κατηγορία με άνδρες ασθενείς με WC > 102 cm.

** Ο ορισμός του 2001 περιλάμβανε τη γλυκόζη νηστείας > 110 mg/dL ως κριτήριο. Αυτό το κριτήριο τροποποιήθηκε το 2004 σε ≥ 100 mg/dL σε συμφωνία με τις νεότερες οδηγίες της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association, ADA) για τη διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose, IFG).

Πίνακας 4. Κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου

1.2.1.3 Δυσλιπιδαιμία

Η δυσλιπιδαιμία της παχυσαρκίας και κυρίως της κοιλιακής παχυσαρκίας έχει ένα συγκεκριμένο φαινότυπο: αυξημένα επίπεδα TG και μειωμένα επίπεδα της HDL-C στον ορό⁷²⁻⁷⁵. Τα επίπεδα της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) είναι συνήθως στα φυσιολογικά επίπεδα σε παχύσαρκους ασθενείς, ενώ παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης Β (apoB)^{76,77}. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης C-III (apoC-III), που αποτελεί δείκτη των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών, είναι ιδιαίτερα αυξημένα σε παχύσαρκους ασθενείς^{78,79}, ενώ η αύξηση των επιπέδων της apoC-III αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ΜΣ⁸⁰.

1. Αυξημένα επίπεδα των TG και λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε TG

Η κοιλιακή παχυσαρκία και η επακόλουθη ινσουλινοαντίσταση προάγουν την παραγωγή και απελευθέρωση των μεγάλων πλούσιων σε TG πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (very low-density lipoprotein, VLDL) από το ήπαρ⁸¹. Συγκεκριμένα, τα πρόδρομα VLDL σχηματίζονται με την προσθήκη λιπιδίων (TG κυρίως και λιγότερο εστέρων χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων) στην apoB στο ήπαρ με τη μεσολάβηση της πρωτεΐνης μεταφοράς TG (microsomal triglyceride transfer protein, MTP). Με τη συνεχή προσθήκη λιπιδίων σχηματίζονται αρχικά τα πτωχά σε TG σωματίδια VLDL (δηλ. τα VLDL2). Αυτά τα VLDL2 σωματίδια μπορούν είτε να εκκριθούν από τα ηπατικά κύτταρα ως έχουν είτε να δεχθούν επιπλέον TG και να μετατραπούν στα πλούσια σε TG VLDL1 σωματίδια. Τα VLDL1 σωματίδια είναι αυτά που κυρίως αυξάνονται σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης⁸¹. Στη συνέχεια, TG από τα VLDL1 σωματίδια ανταλλάσσονται με εστέρες χοληστερόλης των HDL και LDL σωματιδίων διαμέσου της δράσης του μεταφορέα των εστέρων χοληστερόλης, (cholesteryl ester transfer protein, CETP). Τα πλούσια σε TG LDL και HDL σωματίδια αποτελούν ιδανικό υπόστρωμα για την ηπατική λιπάση (HL), η οποία υδρολύει τα TG αυτών των σωματιδίων οδηγώντας στο σχηματισμό μικρών και πυκνών LDL και HDL σωματιδίων⁸².

Εκτός από την αυξημένη σύνθεση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών στην κοιλιακή παχυσαρκία παρατηρείται και μειωμένη κάθαρσή τους⁷. Σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης παρατηρείται μειωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής

λιπάσης (lipoprotein lipase, LPL) στους περιφερικούς ιστούς, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται ο ρυθμός καταβολισμού των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών⁷⁷. Επιπρόσθετα μελέτες έχουν δείξει ότι στην κοιλιακή παχυσαρκία η αντίσταση στην ινσουλίνη ελαττώνει τη λειτουργικότητα των υποδοχέων των LDL (LDL receptor, LDLR), διαμέσου των οποίων απομακρύνονται τα πλούσια σε τριγλυκερίδια σωματίδια από την κυκλοφορία, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο ρυθμός καταβολισμού των LDL^{77,83}.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό του λιπιδαιμικού προφίλ της παχυσαρκίας είναι η μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία, ακόμη και αν τα επίπεδα των TG νηστείας είναι φυσιολογικά⁸⁴. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα TG μεταγευματικά⁸⁵. Μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα TG νηστείας^{86,87}. Στη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία δεν καταστέλλεται επαρκώς η ηπατική παραγωγή και έκκριση των πλούσιων σε TG VLDL σωματιδίων, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται ο ρυθμός καταβολισμού των χυλομικρών και των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών⁸⁴. Επιπλέον, η μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία προάγει το σχηματισμό των πιο αθηρογόνων LDL και HDL μορίων με τον ίδιο μηχανισμό που τα αυξημένα επίπεδα των TG νηστείας οδηγούν στο σχηματισμό μικρών και πυκνών LDL και HDL σωματιδίων⁸⁴.

2. Μειωμένα επίπεδα της HDL-C

Τα μειωμένα επίπεδα της HDL-C στην παχυσαρκία οφείλονται κατά ένα μέρος στην αυξημένη παραγωγή πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών. Πολλές μελέτες έχουν δείξει αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL-C και της συγκέντρωσης των TG⁸⁸⁻⁹¹. Στην παχυσαρκία η δράση της CETP είναι αυξημένη⁹². Όταν υπάρχουν στον ορό αυξημένα επίπεδα TG (όπως συμβαίνει σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης), TG από τα VLDL σωματίδια ανταλλάσσονται με εστέρες χοληστερόλης των HDL σωματιδίων διαμέσου της δράσης της CETP. Αυτή η ανταλλαγή έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό HDL σωματιδίων πλούσιων σε TG αλλά με μικρή περιεκτικότητα σε εστέρες χοληστερόλης⁹³. Τα TG υδρολύονται στη συνέχεια από την HL, η δραστηριότητα της οποίας είναι αυξημένη σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης^{94,95}.

Επιπρόσθετα μελέτες *in vivo* και μελέτες σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων έχουν δείξει ότι η ινσουλινοαντίσταση, η υπεργλυκαιμία και τα αυξημένα επίπεδα των FFA αναστέλλουν την ηπατική παραγωγή της απολιποπρωτεΐνης AI (apoAI) με αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα HDL σωματιδίων που περιέχουν apoAI⁹⁶⁻⁹⁸. Φαίνεται ότι και η αύξηση των δεικτών φλεγμονής, όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNFα) και της ιντερλευκίνης 1β (IL-1β) που παρατηρείται σε παχύσαρκους ασθενείς (αναλύονται παρακάτω) μειώνει την ηπατική παραγωγή της apoAI^{99,100}. Κατά συνέπεια, ο απεμπλουτισμός των HDL σωματιδίων από εστέρες χοληστερόλης διαμέσου της δράσης της CETP σε συνδυασμό με τη μειωμένη παραγωγή της apoAI συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων της HDL-C και του μεγέθους των HDL σωματιδίων.⁹³⁻¹⁰⁰ Υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η απολιποπρωτεΐνη AII (apoAII) επίσης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών στην κοιλιακή παχυσαρκία^{101,102}.

Μια άλλη πιθανή εξήγηση για τα μειωμένα επίπεδα της HDL-C στην παχυσαρκία είναι η μειωμένη δραστηριότητα του μεταφορέα ATP-binding cassette (ένα μόριο που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά της ελεύθερης χοληστερόλης και των φωσφολιπιδίων στην apoAI για τη δημιουργία των HDL σωματιδίων), με τελικό αποτέλεσμα την ανεπαρκή ωρίμανση των HDL σωματιδίων και τη μείωση των επιπέδων της HDL-C¹⁰³. Επιπρόσθετα, η ινσουλινοαντίσταση αυξάνει τη δραστηριότητα της πρωτεΐνης-μεταφορέα των φωσφολιπιδίων (phospholipids transfer protein, PLTP), η οποία εμπλέκεται στην αναδιαμόρφωση των HDL σωματιδίων και την παραγωγή των προ-β HDL σωματιδίων (πρόδρομα HDL σωματιδία), με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή μικρών πυκνών HDL σωματιδίων^{104,105}. Τέλος, η φλεγμονώδης τάση που υπάρχει σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα προάγει την παραγωγή λιπασών που διασπών τα φωσφολιπίδια των HDL με αποτέλεσμα την αύξηση του καταβολισμού τους¹⁰⁶.

Τα παχύσαρκα άτομα μπορεί να έχουν χαμηλά επίπεδα HDL-C ανεξάρτητα από τα επίπεδα των TG¹⁰⁷. Υπολογίζεται ότι το 50% των παχύσαρκων ατόμων χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία έχουν χαμηλά επίπεδα HDL-C¹⁰⁷. Μια πιθανή εξήγηση για τα μειωμένα επίπεδα της HDL-C σε αυτή την υποομάδα των παχύσαρκων ατόμων είναι οι επιδράσεις της ινσουλινοαντίστασης στην παραγωγή της apoAI^{96-100,103-105}. Τα επίπεδα

της λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και της υψηλής ευαισθησίας CRP (high-sensitivity CRP, hsCRP) δεν φαίνεται να αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες των επιπέδων της HDL-C σε νορμοτριγλυκεριδαιμικά άτομα¹⁰⁷.

3. Αύξηση των επιπέδων των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (sdLDL)

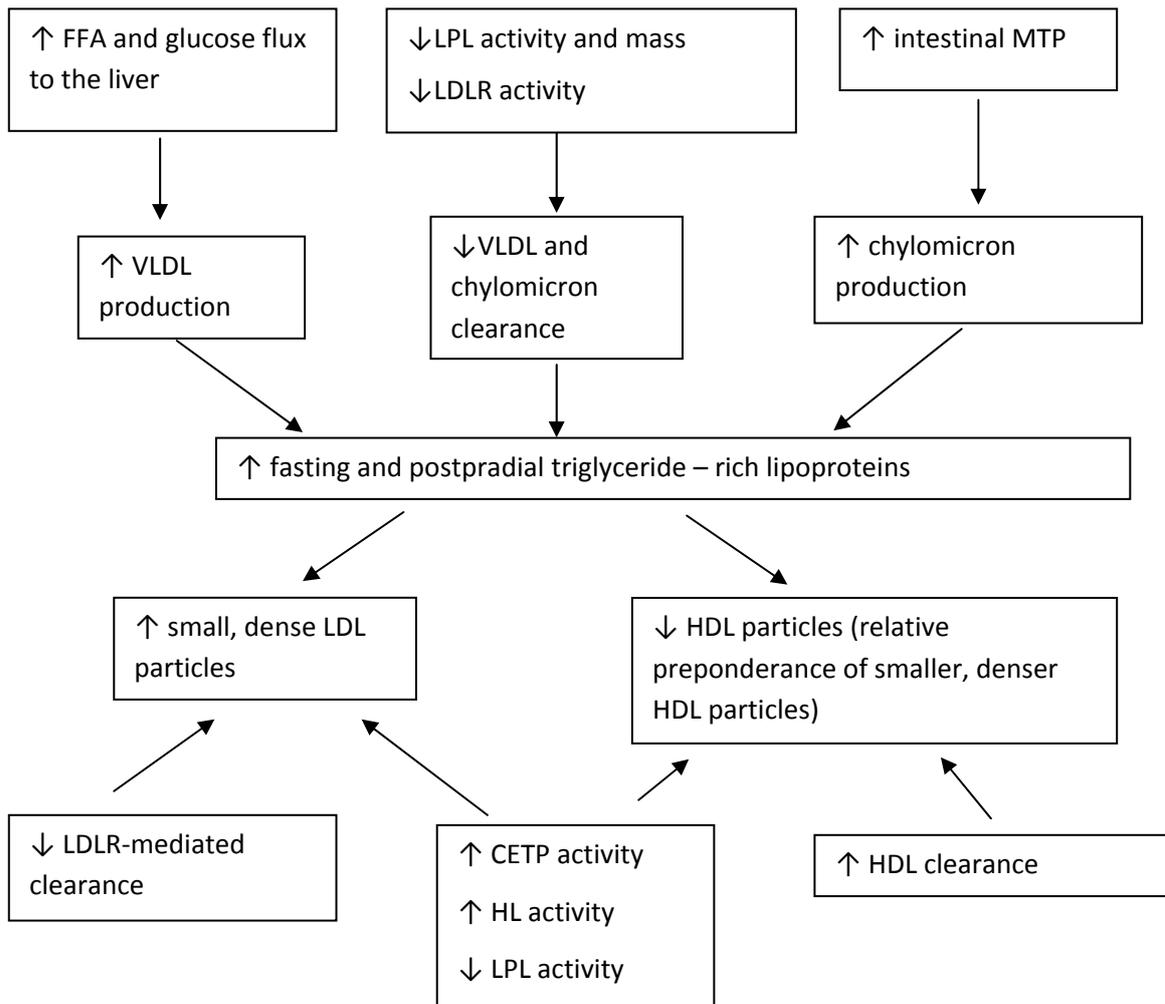
Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία (κοιλιακή παχυσαρκία) έχει συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα sdLDL σωματιδίων^{77,108}. Ο σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να αποδοθεί στα αυξημένα επίπεδα των TG στον ορό, που συχνά παρατηρούνται σε ασθενείς με σπλαχνική παχυσαρκία, καθώς και στην αύξηση της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης¹⁰⁹. Μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με αυξημένη WC και αυξημένα TG στον ορό έχουν ένα αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ, το οποίο χαρακτηρίζεται -εκτός των άλλων- από αυξημένο αριθμό sdLDL σωματιδίων και αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και apoB τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες^{110,111}.

Επιπρόσθετα, πολύ συχνά άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία έχουν αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, η οποία συσχετίζεται με το σχηματισμό των sdLDL σωματιδίων¹¹²⁻¹¹⁵. Μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς χωρίς ΣΔ με μειωμένο μέγεθος LDL σωματιδίων έχουν μειωμένη ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης¹¹⁶. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των υποκλασμάτων των LDL και της συγκέντρωσης της ινσουλίνης στο πλάσμα, ανεξάρτητα από τα επίπεδα των TG και της HDL-C¹¹⁶⁻¹¹⁸. Επιπρόσθετα, το μέγεθος των LDL σωματιδίων συσχετίζονταν με τα επίπεδα της ινσουλίνης ($r = -0.18$, $p < 0.001$) και την ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης ($r = 0.21$, $p < 0.001$) στη μελέτη IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study)¹¹⁹. Μια μεταγενέστερη ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης IRAS έδειξε ότι η ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης συσχετίζονταν με το μέγεθος των LDL σωματιδίων ($r = 0.34$, $p < 0.01$), τη συγκέντρωση των LDL σωματιδίων ($r = -0.28$, $p < 0.001$), την παρουσία sdLDL σωματιδίων ($r = -0.34$, $p < 0.001$) αλλά όχι με τα επίπεδα της LDL-C¹²⁰. Μια αναδρομική μελέτη στους μη διαβητικούς ασθενείς της μελέτης IRAS που εμφάνισαν ΣΔ σε μια διάρκεια παρακολούθησης 5.2 ετών έδειξε ότι ο αριθμός και το μέγεθος των LDL σωματιδίων συσχετίζονταν με την εμφάνιση ΣΔ¹²¹. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης

Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) σύμφωνα με τα οποία υπάρχει μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους των LDL σωματιδίων και της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, ανεξάρτητα από το βαθμό της συνυπάρχουσας παχυσαρκίας^{122,123}. Τέλος, όσο αυξάνεται η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης τόσο αυξάνεται ο αριθμός και μειώνεται το μέγεθος των LDL σωματιδίων¹²⁴.

Όπως αναφέρθηκε ο μεταβολισμός των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών είναι ο κύριος ρυθμιστής της παραγωγής των sdLDL σωματιδίων¹²⁴⁻¹²⁷. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι και η μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία –ακόμη και με φυσιολογικά επίπεδα TG νηστείας- συσχετίζεται με το σχηματισμό sdLDL σωματιδίων^{85,128-134}. Συγκεκριμένα, μια μελέτη με 49 άνδρες έδειξε ότι η μεταγευματική αύξηση των επιπέδων των TG συσχετιζόνταν με μία παροδική μείωση του μεγέθους των LDL σωματιδίων¹³⁵. Οι μεταγευματικές μεταβολές του μεγέθους των LDL σωματιδίων εκτιμήθηκαν σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (myocardial infarction, MI) και βρέθηκε ότι η παρουσία sdLDL σωματιδίων στο πλάσμα συσχετιζόνταν με τη μεταγευματική συσσώρευση πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών^{132,133}.

Στην εικόνα 6 φαίνεται η παθοφυσιολογία της δυσλιπιδαιμίας στην παχυσαρκία. Κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων διαδραματίζει η υπερτριγλυκεριδαμία (νηστείας και μεταγευματική)



Εικόνα 6. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της δυσλιπιδαιμίας στην παχυσαρκία

1.2.2 Παχυσαρκία και καρδιαγγειακή νόσος (KAN)

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα όταν η περίσσεια του λιπώδους ιστού κατανέμεται στην κοιλιακή χώρα¹³⁶⁻¹³⁸. Σε μία μεγάλη μελέτη σε 360.000 άτομα από 9 ευρωπαϊκές χώρες τόσο η γενικευμένη (αυξημένο BMI) όσο και η κοιλιακή παχυσαρκία (αυξημένη περίμετρος μέσης) συσχετίζονταν με τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα¹³⁸.

1.2.2.1 Παθογενετικοί μηχανισμοί της KAN στην παχυσαρκία

Η κοιλιακή (σπλαχνική) παχυσαρκία συσχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ), το οποίο συμπεριλαμβάνει την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, τη δυσλιπιδαιμία και

την αρτηριακή υπέρταση που αποτελούν σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου¹³⁹.

Επιπρόσθετα ο λιπώδης ιστός λειτουργεί ως ενδοκρινής αδένας και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των επιπλοκών της παχυσαρκίας^{1,140}. Στον Πίνακα 5 αναφέρονται ουσίες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό οι οποίες επιδρούν στο καρδιαγγειακό σύστημα¹⁴¹.

Πίνακας 5. Ουσίες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό με δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα

Κυτταροκίνες που ευοδώνουν τη φλεγμονή

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNFα), ινερλευκίνες (IL) 1β, 6, 8 (IL1β, IL6, IL8), χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων (MCP-1)

Πρωτεΐνες που ευοδώνουν τη θρόμβωση

ιστικός παράγοντας, ινωδογόνο, παράγοντας VII

Αντινωδολυτικοί παράγοντες

αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1)

Ορμόνες

λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, ρεσιστίνη, βισφατίνη

Άλλες ουσίες

συμπλήρωμα, ελεύθερα λιπαρά οξέα, απελίνη

Αύξηση των δεικτών φλεγμονής

Ένας από τους παθογενετικούς μηχανισμούς της καρδιαγγειακής νόσου στους παχύσαρκους ασθενείς είναι μία χρόνια υποκλινική φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος, η οποία εκδηλώνεται με την αύξηση των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNFα) και της ιντερλευκίνης 6 (IL-6)¹⁴². Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη συσχέτιση μεταξύ της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) –που αποτελεί την πιο κλασική και ευαίσθητη πρωτεΐνη οξείας φάσης– και την παχυσαρκία. Η CRP παράγεται στο ήπαρ ως απάντηση στις κυτταροκίνες που ευοδώνουν τη φλεγμονή

και εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό¹⁴³. Επίσης μελέτες έχουν δείξει ότι η CRP παράγεται από τον ίδιο το λιπώδη ιστό¹⁴⁴ και τα επίπεδα της CRP στο πλάσμα συσχετίζονται με το BMI και τους δείκτες της κοιλιακής παχυσαρκίας¹⁴⁵, ενώ η απώλεια βάρους προκαλεί μείωση των επιπέδων της CRP¹⁴⁶. Η συγκέντρωση της CRP στον ορό δεν αποτελεί μόνο ένα δείκτη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁴⁷ αλλά φαίνεται ότι έχει άμεση επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω της αγγειογένεσης¹⁴⁸ και της θρόμβωσης^{149,150}. Ακόμη πιο ευαίσθητος δείκτης της χαμηλής έντασης φλεγμονής είναι η υψηλής ευαισθησίας CRP (high-sensitivity CRP, hsCRP)^{38,42}, ενώ τα αυξημένα επίπεδά της στον ορό αποτελούν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ΚΑΝ^{151,152-155}. Αρκετές μελέτες τα τελευταία χρόνια έδειξαν ότι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα hsCRP¹⁵⁶⁻¹⁶⁰. Φαίνεται ότι τα αυξημένα επίπεδα της hsCRP προβλέπουν την εμφάνιση του ΜΣ^{152,161}.

Διαταραχές του μηχανισμού πήξης

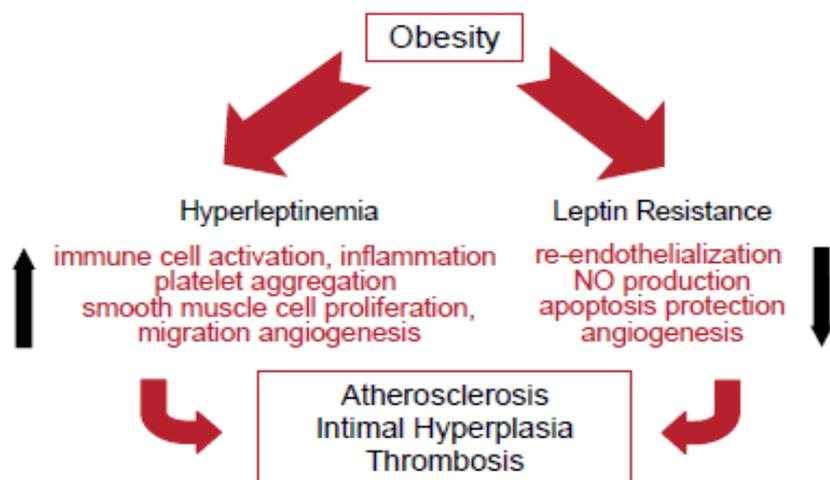
Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα έχουν υψηλά επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) στο πλάσμα τα οποία μειώνονται με την απώλεια βάρους¹⁶². Ειδικότερα ασθενείς με ΜΣ έχουν υψηλές συγκεντρώσεις του PAI-1 και του ινωδογόνου, μιας πρωτεΐνης οξείας φάσης¹⁶³. Ο PAI-1 είναι ο κύριος αναστολέας της ουροκινάσης και του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ιστικού τύπου (tissue-type plasminogene activator, tPA) και έτσι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μηχανισμού της ινωδολύσης¹⁶⁴. Η ινωδολυτική δυσλειτουργία με τη σειρά της προδιαθέτει σε αρτηριακές θρομβώσεις με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση ΚΑΝ σε άτομα με παχυσαρκία και κυρίως άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία¹⁶³. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων του PAI-1 στο πλάσμα και την επίπτωση της αθηροθρόμβωσης¹⁶⁵.

Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μία ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ του λιπώδους ιστού και των υποθαλαμικών

νευρώνων, ρυθμίζοντας έτσι την πρόσληψη τροφής και το μεταβολικό ρυθμό¹⁶⁶. Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στον ορό, αλλά υπάρχει αντίσταση στη δράση της^{167,168}. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης αποτελούν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου^{140,169}. Ο υποδοχέας της λεπτίνης εκφράζεται στα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος (ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα) και στα μονοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηροθρόμβωσης¹⁷⁰. Η λεπτίνη φαίνεται ότι προάγει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων του ενδοθηλίου στο αγγειακό τοίχωμα¹⁷¹, καθώς και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την αθηροθρόμβωση^{172,173}.

Από την άλλη πλευρά κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι η λεπτίνη μπορεί να έχει ευεργητική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Συγκεκριμένα, η λεπτίνη φαίνεται ότι προάγει τις αγγειογενετικές ιδιότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων^{174,175} και την επιθηλιοποίηση στην περιοχή των αγγειακών βλαβών¹⁷⁶. Συνεπώς ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στην παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα της υπερλεπτιναιμίας ή της αντίστασης στις ευεργητικές δράσεις της λεπτίνης (εικόνα 7).



Εικόνα 7. Υπερλεπτιναιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος

(Πηγή: Schafer K, Konstantinides S. Update on the cardiovascular risk in obesity: endocrine and paracrine role of the adipose tissue. *Hellenic J Cardiol* 2011;52:327-336)

Ρεισιστίνη

Η ρεισιστίνη περιγράφηκε πρώτη φορά το 2001 και βρέθηκε σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα παχύσαρκων και διαβητικών ποντικών¹⁷⁷. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η ρεισιστίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη^{177,178}, αν και κλινικές μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει τα ίδια ευρήματα στον άνθρωπο¹⁷⁹.

Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη παράγεται από τα λιποκύτταρα και ρυθμίζει το μεταβολισμό και την ινσουλινοευαισθησία^{180,181}. Η σύνδεσή της με τους υποδοχείς της (βρίσκονται στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες και την καρδιά) αναστέλλει την ηπατική γλυκονεογένεση και διεγείρει την πρόσληψη της γλυκόζης και την οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (Free fat acids, FFAs) στους σκελετικούς μύες, αυξάνοντας έτσι την ινσουλινοευαισθησία¹⁸². Κατά συνέπεια η μείωση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα συμβάλλει στην ινσουλινοαντίσταση, η οποία αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου^{183,184}.

Εκτός από τις μεταβολικές δράσεις, η αδιπονεκτίνη έχει άμεσες αγγειοπροστατευτικές και αντιαθηρογόνες ιδιότητες. Ειδικότερα, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η έλλειψη αδιπονεκτίνης προάγει το σχηματισμό θρόμβου¹⁸⁵ και την υπερπλασία του έσω χιτώνα των αγγείων¹⁸⁶, ενώ η υπερέκφρασή της φαίνεται ότι προστατεύει από την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης¹⁸⁷ μέσω της αναστολής της ενεργοποίησης του φλεγμονώδη μεταγραφικού παράγοντα NFκB (Nuclear Factor K β , NFκB)¹⁸⁸. Επιπλέον η αδιπονεκτίνη αναστέλλει τη μετατροπή των μονοκυττάρων σε αφρώδη κύτταρα¹⁸⁹, καθώς και τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων του ενδοθηλίου στο αγγειακό τοίχωμα¹⁹⁰. Είναι αξιοσημείωτο ότι άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁹¹, άτομα με στεφανιαία νόσο¹⁹² ή με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο¹⁹³ έχουν μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης στον ορό.

1.2.2.2 Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ)

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Στη μελέτη Framingham Heart Study το σωματικό βάρος ήταν ο τρίτος πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο στους άνδρες μετά την αύξηση της ηλικίας και τη δυσλιπιδαιμία¹⁹⁴. Παρομοίως μια μεγάλη προοπτική μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) έδειξε ότι ο κίνδυνος για ΣΝ αυξάνεται με την αύξηση του σωματικού βάρους¹⁹⁶. Επιπρόσθετα φαίνεται ότι η παχυσαρκία συσχετίζεται με το πρώτο επεισόδιο εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (non-ST-segment myocardial infarction) σε νέα άτομα¹⁹⁷. Μεγάλες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η θνητότητα από στεφανιαία νόσο αυξάνεται ακόμη και όταν το σωματικό βάρος αυξηθεί μόλις 10% πάνω από το κατά μέσο όρο σωματικό βάρος (για τη συγκεκριμένη ηλικία, και το φύλο)^{198,199}. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι μεγαλύτερος στα άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν άλλη κατανομή λίπους (στην περιοχή των μηρών)²⁰⁰.

1.2.2.3 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)

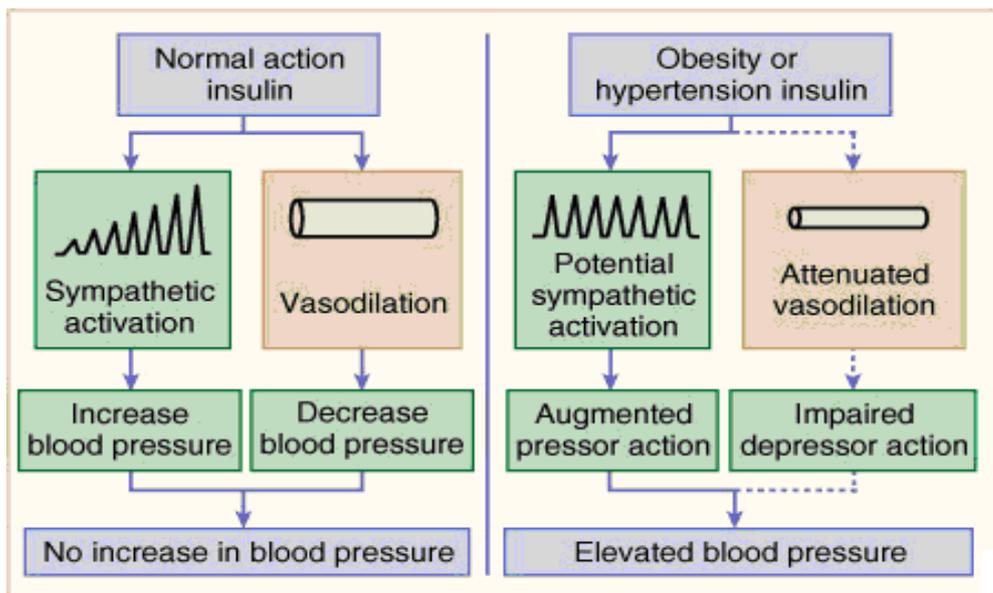
Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολικό ΑΕΕ^{1,201-204}. Συγκεκριμένα για κάθε αύξηση του BMI κατά 1 μονάδα παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ κατά 4% και αύξηση του κινδύνου για αιμορραγικό ΑΕΕ κατά 6%⁹⁰. Μελέτες έχουν δείξει μεγαλύτερη συσχέτιση του δείκτη WHR ως παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολικό ΑΕΕ σε σύγκριση με το BMI ή άλλες ανθρωπομετρικές παραμέτρους εκτίμησης της παχυσαρκίας^{205,206}. Ο αυξημένος κίνδυνος για ΑΕΕ που παρατηρείται στην παχυσαρκία οφείλεται στην αυξημένη επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και κολπικής μαρμαρυγής (αναλύονται παρακάτω). Επιπλέον η παχυσαρκία αποτελεί μία φλεγμονώδη κατάσταση που ευοδώνει τη θρόμβωση (όπως έχει ήδη αναλυθεί), η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για όλες τις μορφές αθηροσκληρωτικής νόσου (στεφανιαία νόσος, ισχαιμικό ΑΕΕ, περιφερική αρτηριακή νόσος)^{1,201,207}.

1.2.2.4 Αρτηριακή Υπέρταση

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης σε παχύσαρκα άτομα²⁰⁸⁻²¹¹. Σε μερικούς πληθυσμούς μάλιστα υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ του BMI και της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης²¹². Η παχυσαρκία εμπλέκεται στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης με πολλαπλούς μηχανισμούς: α) διαμέσου της υπερινσουλιναϊμίας²¹³, β) με την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ)²¹⁴⁻²¹⁸, γ) διαμέσου της παραγωγής βιολογικά δραστικών ουσιών από το λιπώδη ιστό (λεπτίνη, TNFα, IL-6 και μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα) που επάγουν την εμφάνιση υπέρτασης²¹⁹, δ) διαμέσου των δομικών και λειτουργικών αλλαγών του νεφρού^{213,220} και του αγγειακού δικτύου²¹³ και τέλος ε) διαμέσου του συνδρόμου ύπνου-άπνοιας²²¹ που συχνά παρατηρείται σε παχύσαρκους ασθενείς.

α) Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης

Η ινσουλινοαντίσταση προκαλεί υπερινσουλιναϊμία, η οποία με τη σειρά της δρά στα νεφρικά σωληνάκια προκαλώντας έτσι αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου²²². Μελέτες έχουν δείξει ότι η αντιδραστική υπερινσουλιναϊμία σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης ενεργοποιεί το ΣΝΣ²²³⁻²²⁵. Επιπρόσθετα, η ινσουλίνη επάγει την παραγωγή του αγγειοσυσπαστικού παράγοντα ενδοθηλίνη-1²²⁶. Στην εικόνα 8 φαίνεται ο ρόλος της ινσουλίνης στην παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης στην παχυσαρκία.



Εικόνα 8. Ο ρόλος της ινσουλίνης στην παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης

(Πηγή: Braunwald. Cardiology, 7th edition, 2005)

β) Ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Μελέτες έχουν δείξει αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ στην παχυσαρκία²¹⁷. Φαίνεται ότι τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα αυξάνονται σε περιπτώσεις διατροφής υψηλής θερμιδικής αξίας και ελαττώνονται όταν μειώνεται η θερμιδική πρόσληψη²²⁷. Πιθανές εξηγήσεις για την ενεργοποίηση του ΣΝΣ στην παχυσαρκία είναι η αντιδραστική υπερινσουλιαιμία, η υπερλεπτιναιμία²¹³ και τα αυξημένα επίπεδα FFA²¹³. Συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα FFA αυξάνουν τον α-αδρενεργικό τόνο στο αγγειακό δίκτυο διαμέσου της δράσης τους στα ιοντικά κανάλια της κυτταρικής μεμβράνης των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος²²⁸⁻²³⁰.

Μάλιστα, η ενεργοποίηση του ΣΝΣ είναι μεγαλύτερη σε άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία σε σύγκριση με τα άτομα με περιφερική παχυσαρκία²³¹. Επιπρόσθετα, ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι ενεργοποιημένος σε παχύσαρκα άτομα, παρά το γεγονός ότι η παχυσαρκία συνοδεύεται συχνά από κατακράτηση νατρίου και έκπτυξη του εξωκυττάριου υγρού, παράγοντες που σε φυσιολογικές συνθήκες αναστέλλουν την παραγωγή ρενίνης από τους νεφρούς²³¹. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της αλδοστερόνης στον ορό είναι αυξημένα σε υπερτασικά άτομα με σπλαχνική παχυσαρκία, πιθανά

εξαιτίας της παραγωγής ουσιών με αλατοκορτικοειδική δράση από τα λιποκύτταρα²³¹. Μία άλλη πιθανή εξήγηση για την αυξημένη νεφρική έκκριση ρενίνης φαίνεται ότι είναι η μεταβολή των ενδονεφρικών πιέσεων, που οφείλεται στη συσσώρευση λίπους στη νεφρική πύελο²³².

Τέλος ενεργοποίηση του ΣΝΣ στην παχυσαρκία μπορεί να συμβεί διαμέσου του συνδρόμου ύπνου-άπνοιας²²¹ που συχνά παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα, ως απάντηση στην υποξία και το υποκείμενο stress.

γ) Ο ρόλος της λεπτίνης

Η υπερλεπτιναϊμία φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης στην παχυσαρκία κυρίως διαμέσου της ενεργοποίησης του ΣΝΣ, με αποτέλεσμα την αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου από τα νεφρικά σωληνάκια^{219,233}. Επιπρόσθετα, πιθανά η λεπτίνη μειώνει την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, εμποδίζοντας έτσι την αγγειοδιαστολή^{234,235}.

δ) Νεφρικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αρτηριακή υπέρταση της παχυσαρκίας

Μία από τις επιπλοκές της παχυσαρκίας είναι η συσσώρευση λίπους περινεφρικά και ενδονεφρικά^{232,236}, με αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους των νεφρών. Αυτές οι δομικές αλλαγές προκαλούν αύξηση πίεσης στο διάμεσο χώρο του νεφρού και μείωση της ροής αίματος στο νεφρικό μυελό και τα νεφρικά σωληνάκια, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης του νατρίου από τα νεφρικά σωληνάκια^{220,232,236}. Επιπρόσθετα, η συσσώρευση λίπους στο νεφρό και η επακόλουθη μηχανική συμπίεση του νεφρικού παρεγχύματος από τη μειωμένης ενδοτικότητας (compliance) νεφρική κάψα οδηγούν στην ανάπτυξη ινώδους ιστού στα σπειράματα και τελικά τη δημιουργία τμηματικής εστιακής σπειραματο-σκλήρυνσης^{213,220,232,236}. Πρώιμο σημείο σπειραματοσκλήρυνσης είναι ο αυξημένος ρυθμός διήθησης λόγω της αυξημένης ροής αίματος προς το νεφρό²¹³, που είναι το αποτέλεσμα του αυξημένου όγκου παλμού στα παχύσαρκα άτομα²³⁷.

ε) Δομικές και λειτουργικές διαταραχές του αγγειακού δικτύου

Τα παχύσαρκα άτομα συχνά έχουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία θεωρείται ένα από τα αρχικά στάδια της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας^{33,238,239}. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην παχυσαρκία οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς: 1. τα αυξημένα επίπεδα FFA στο πλάσμα εμποδίζουν την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο διαμέσου του NO²⁴⁰. Συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα FFA οδηγούν σε μείωση της συγκέντρωσης της L-αργινίνης, που είναι το υπόστρωμα για το σχηματισμό NO²⁴¹. Επιπρόσθετα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ένας ακόμα παράγοντας που συμβάλλει στη μειωμένη παραγωγή NO είναι η υπερλεπτιναμία^{234,235}. 2. η δυσλιπιδαιμία, η υπερινσουλιναμία, η υπεργλυκαιμία, η αύξηση των δεικτών φλεγμονής και η υπερπηκτικότητα, καθώς και το αυξημένο οξειδωτικό stress που παρατηρούνται στην παχυσαρκία αλληλεπιδρούν και επιταχύνουν την αγγειακή βλάβη²⁴².

Τέλος, η σκλήρυνση του τοιχώματος των μεγάλων αρτηριών καθώς και η αναδιαμόρφωση (remodelling) των αρτηριολίων αποτελούν πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς της αρτηριακής υπέρτασης στην παχυσαρκία²⁴³.

1.2.2.5 Άλλες επιπλοκές της παχυσαρκίας που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

1. Μικροαλβουμινουρία

Έχουν ήδη αναφερθεί οι βλάβες που προκαλεί η παχυσαρκία στο νεφρό^{213,220,232,236}. Η μικροαλβουμινουρία θεωρείται ισχυρός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση ΚΑΝ, ιδιαίτερα στις γυναίκες²⁴⁴⁻²⁵⁰. Η μικροαλβουμινουρία συσχετίζεται κύρια με την παχυσαρκία, την υπέρταση και το μεταβολικό σύνδρομο^{33,213}. Η μελέτη πρόληψης νεφρικής και αγγειακής νόσου τελικού σταδίου (prevention of renal and vascular endstage disease, PREVEND) έδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του BMI και της παρουσίας μικροαλβουμινουρίας²⁵¹. Επιπλέον, φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του BMI και της μικροαλβουμινουρίας ακόμη και σε άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος²⁵². Πιθανά η μικροαλβουμινουρία να αποτελεί μία ένδειξη υποκλινικής νεφρικής νόσου σε άτομα με γενικευμένη αγγειακή βλάβη³³. Συνήθως τα παχύσαρκα άτομα δεν παρουσιάζουν κλινικά σημαντική πρωτεϊνουρία, εκτός αν συνυπάρχει σακχαρώδης

διαβήτη ή αρτηριακή υπέρταση²¹³. Τέλος, μία μελέτη του Εθνικού Συστήματος Υγείας και Διατροφής (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) έδειξε ότι η μικροαλβουμινουρία συσχετίζεται με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Συγκεκριμένα, επίπεδα γλυκόζης νηστείας > 110 mg/dL συχνά συνοδεύονται από την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας²⁵³.

2. Υπερουριχαιμία

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα παχύσαρκα άτομα συχνά εμφανίζουν υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο πλάσμα²⁵⁴⁻²⁵⁶. Συγκεκριμένα, η υπερουριχαιμία συσχετίζεται περισσότερο με την κοιλιακή παχυσαρκία σε σύγκριση με την αυξημένη συγκέντρωση υποδόριου λίπους²⁵⁶. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην υπερουριχαιμία της παχυσαρκίας δεν είναι πλήρως γνωστοί. 1^ο) Φαίνεται ότι η υπερτριγλυκεριδαιμία που εμφανίζουν τα παχύσαρκα άτομα ευοδώνει τη σύνθεση του ουρικού οξέος^{257,258}. 2^ο) Η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης συσχετίζεται με μειωμένη νεφρική απέκκριση ουρικού οξέος²⁵⁹. Επιπρόσθετα, η ινσουλινοαντίσταση συσχετίζεται με αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου, η οποία οδηγεί σε μείωση της νεφρικής απέκκρισης του ουρικού οξέος²⁶⁰. 3^ο) Μελέτες έχουν δείξει ότι η λεπτή είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας υπερουριχαιμίας στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα²⁶¹⁻²⁶³. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος δεν είναι το αποτέλεσμα της παχυσαρκίας αλλά πιθανά προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους²⁶⁴. Συγκεκριμένα, το ένζυμο που συμμετέχει στο σχηματισμό ουρικού οξέος από ξανθίνη (οξειδοοξειδάση της ξανθίνης) εκφράζεται στα λιποκύτταρα και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη λιπογένεση²⁶⁵.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου²⁶⁶⁻²⁶⁹. Υπάρχουν όμως δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η υπερουριχαιμία αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, μόνο σε συσχέτιση με άλλους παράγοντες κινδύνου και κυρίως την υπέρταση²⁷⁰⁻²⁷³. Τέλος οι ευεργετικές επιδράσεις που είχαν στο καρδιαγγειακό σύστημα η λοσαρτάνη και η ατορβαστατίνη στις μελέτες LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) και GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation)

αντίστοιχα, αποδόθηκαν κατά ένα μέρος στην ικανότητα των δύο φαρμάκων να ελαττώσουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος^{274,275}.

3. Σύνδρομο ύπνου-άπνοιας (*obstructive sleep apnea, OSA*)

Μελέτες έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο σωματικό βάρος και τον κίνδυνο εμφάνισης OSA^{276,277}. Συγκεκριμένα, OSA εμφανίζει το 40% των παχύσαρκων ατόμων και το 70% των ασθενών με OSA είναι παχύσαρκοι²⁷⁶. Το σύνδρομο ύπνου-άπνοιας (OSA) χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποαερισμού ή επαναλαμβανόμενες διακοπές της αναπνοής (επεισόδια άπνοιας) κατά τη διάρκεια του ύπνου που προκαλούνται από σύμπτωση των τοιχωμάτων των ανώτερων αεροφόρων οδών²⁷⁸. Οι παύσεις της αναπνοής ή τα επεισόδια υποαερισμού στο OSA διαρκούν ≥ 10 δευτερόλεπτα και ακολουθούνται από έντονη αναπνευστική προσπάθεια²⁷⁸. Το σύνδρομο ύπνου-άπνοιας συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου^{221,278}. Συγκεκριμένα, τα επεισόδια υποξίας και υπερκαπνίας που παρατηρούνται στο OSA επάγουν την ενεργοποίηση του ΣΝΣ²²¹, την παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία²⁷⁹, τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση^{280,281} καθώς και την υπερπηκτικότητα²⁸². Τέλος υπάρχουν δεδομένα ότι το OSA συσχετίζεται με την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, ανεξάρτητα από το BMI^{283,284}.

4. Υπερομοκυστεϊναιμία

Ο ρόλος της ομοκυστεΐνης στην εμφάνιση της ΚΑΝ έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες^{285,286}. Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι η αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΚΑΝ²⁸⁷. Ωστόσο, υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα για τη συσχέτιση της ομοκυστεΐνης με την παχυσαρκία. Υπάρχουν μελέτες που έδειξαν ισχυρή συσχέτιση της ομοκυστεΐνης με το σωματικό βάρος²⁸⁸⁻²⁹¹ ενώ άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτά τα αποτελέσματα^{292,293}. Στη μελέτη Hordaland Homocysteine Study ο δείκτης BMI ήταν ισχυρός προγνωστικός δείκτης για τα ολικά επίπεδα κυστεΐνης, όχι όμως και για τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης²⁹³. Σε μία άλλη μελέτη υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης και το WHR, όχι όμως και το BMI²⁹⁴. Η υπερομοκυστεϊναιμία εμπλέκεται

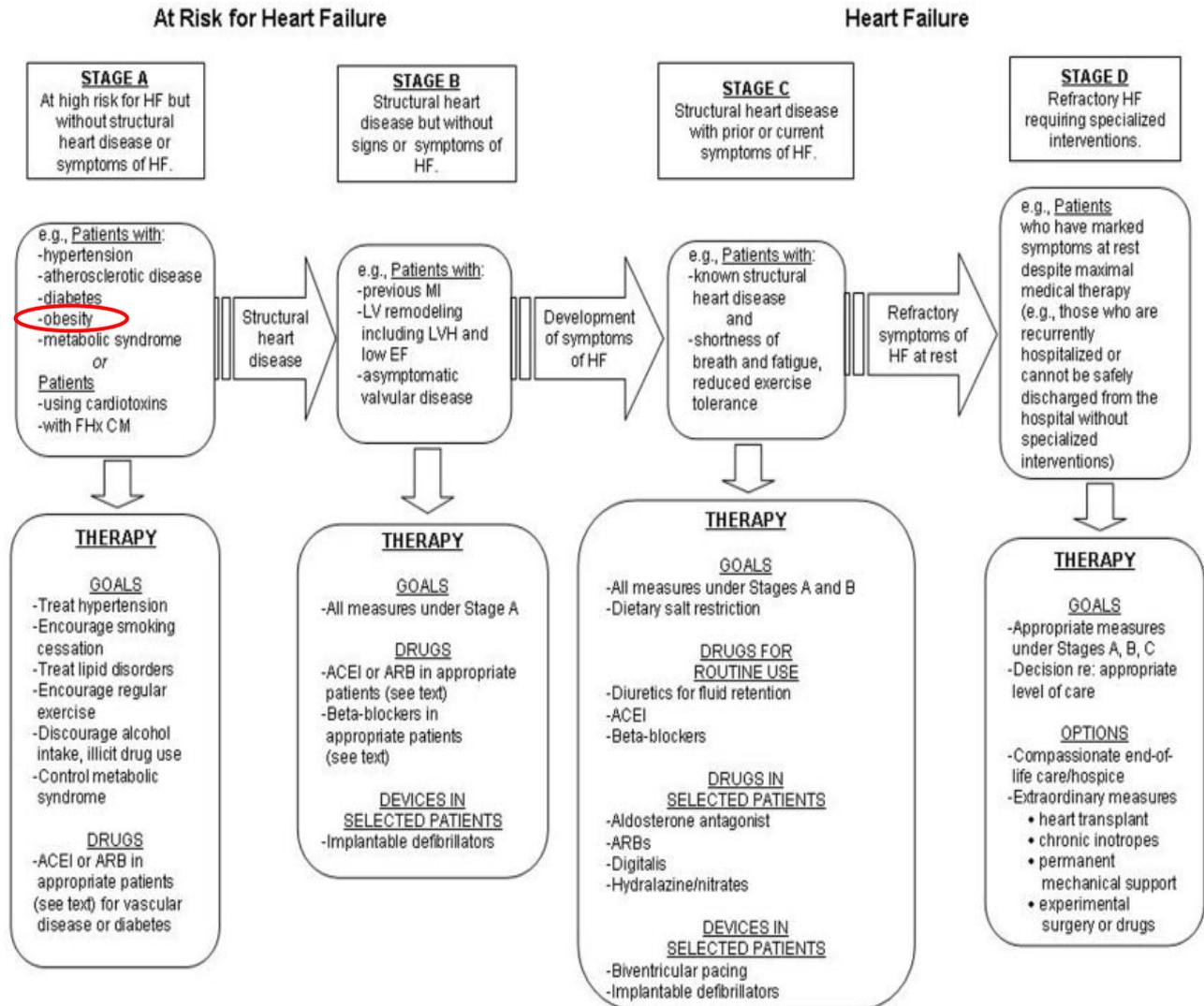
στην παθοφυσιολογία της ΚΑΝ διαμέσου της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της υπερπηκτικότητας²⁹⁵⁻³⁰⁰. Επιπρόσθετα, η υπερομοκυστεϊναιμία συσχετίζεται με μειωμένη παραγωγή της apoA-I, με χαμηλά επίπεδα HDL-C και με αύξηση του αριθμού των μικρών πυκνών HDL σωματιδίων^{301,302}. Τέλος τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στα παχύσαρκα παιδιά συσχετίσθηκαν με την υπερλεπτιναιμία και τα αυξημένα επίπεδα apoB³⁰³.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχει εκτεταμένη συζήτηση στη βιβλιογραφία σχετικά με το λεγόμενο «παράδοξο της παχυσαρκίας», δηλαδή με το εύρημα πολλών επιδημιολογικών μελετών ότι τα παχύσαρκα άτομα που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, περιφερική αρτηριακή νόσο, ρευματοειδή αρθρίτιδα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και νεφρική νόσο τελικού σταδίου έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με άτομα φυσιολογικού βάρους³⁰⁴⁻³¹⁰.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας η παχυσαρκία είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας (σταδίου A καρδιακή ανεπάρκεια εικόνα 9), και συνιστώνται θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη μείωση του σωματικού βάρους (ΣΒ) και τον έλεγχο των λοιπών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου³¹¹. Το Εθνικό Ινστιτούτο για το διαβήτη και τις γαστρεντερικές και νεφρικές νόσους (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) δημοσίευσε το 1998 οδηγίες για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας⁵¹. Οι οδηγίες αυτές τονίζουν τη σημασία των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων (μείωση πρόσληψης θερμίδων και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας) για τη μείωση του ΣΒ. Ρεαλιστικός στόχος αποτελεί μία μείωση του ΣΒ κατά 7-10% σε 6-12 μήνες. Μελέτες έχουν δείξει ότι η απώλεια βάρους μείωσε τη συσχετιζόμενη με την παχυσαρκία νοσηρότητα^{312,313}. Η απώλεια ΣΒ μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και των TG, αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C, μειώνει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και της γλυκόζης και βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση³³. Τέλος, η απώλεια ΣΒ φαίνεται ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της CRP, του PAI-1 και της IL-6³¹⁴. Η θεραπεία της παχυσαρκίας γίνεται ανάλογα με το BMI και περιλαμβάνει: αλλαγή των διατροφικών συνηθειών, σωματική άσκηση, αλλαγή του τρόπου ζωής, φαρμακευτική αγωγή, χειρουργική θεραπεία ή συνδυασμό αυτών (πίνακας 6).



Εικόνα 9. Στάδια καρδιακής ανεπάρκειας και θεραπευτικές παρεμβάσεις ανάλογα με το στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας (Πηγή: Ref. 311)

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARB: angiotensin II receptor blockers, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, EF: ejection fraction, κλάσμα εξώθησης, FHxCM: family history of cardiomyopathy, οικογενειακό ιστορικό καρδιομυοπάθειας, HF: heart failure, καρδιακή ανεπάρκεια, LV: left ventricular, αριστερά κοιλία, LVH: left ventricular hypertrophy, υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, MI: myocardial infarction, έμφραγμα του μυοκαρδίου

A Guide to Selecting Treatment					
Treatment	BMI category				
	25–26.9	27–29.9	30–34.9	35–39.9	≥ 40
Diet, physical activity, and behavior therapy	With comorbidities	With comorbidities	+	+	+
Pharmacotherapy		With comorbidities	+	+	+
Surgery			With comorbidities		

Πίνακας 6. Θεραπεία της παχυσαρκίας ανάλογα με το BMI

[Πηγή: Practical Guide to the Identification, Evaluation, and Treatment of overweight and obesity in adults. NHLBI Obesity Education Initiative. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd_cp.pdf)]

Όπως φαίνεται και στον πίνακα 6 ασθενείς με BMI ≥ 27 kg/m² που συσχετίζεται με άλλες παθολογικές καταστάσεις ή BMI > 30 kg/m² χωρίς άλλες παθολογικές καταστάσεις που να συσχετίζονται με την παχυσαρκία είναι υποψήφιοι για φαρμακευτική θεραπεία σε συνδυασμό με την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση. Επιπρόσθετα χειρουργική θεραπεία συνιστάται σε άτομα με BMI ≥ 40 kg/m² ή BMI ≥ 35 kg/m² εάν συνυπάρχουν και άλλες παθολογικές καταστάσεις που συσχετίζονται με την παχυσαρκία³¹⁵.

Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (δευτερογενής πρόληψη) συνιστάται η διατήρηση του BMI σε επίπεδα 18.5-24.9 kg/m² και της WC < 102 cm στους άνδρες και < 88 cm στις γυναίκες (class I, Evidence B)³¹⁶.

2.1.1 Διατροφικές συνήθειες

Για την απώλεια του ΣΒ πιο αποτελεσματικές έχουν αποδειχθεί οι δίαιτες που περιλαμβάνουν μία μέτρια μείωση της ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων κατά 500-1000 kcal⁵¹. Τα κεκορεσμένα λιπαρά οξέα αυξάνουν τα επίπεδα της LDL-C, ενώ τα

μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν την LDL-C και δεν επηρεάζουν την HDL-C³¹⁷. Για κάθε 1% της προσλαμβανόμενης θερμιδικής αξίας που προέρχεται από τα κεκορεσμένα λίπη παρατηρείται αύξηση της LDL-C κατά 0.8-1.6 mg/dL, ενώ αν αντικατασταθούν από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα παρατηρείται μείωση της LDL-C περίπου κατά 1.6 mg/dL περίπου³¹⁷. Οι διαιτητικές οδηγίες της NCEP ATP III για τα παχύσαρκα άτομα είναι παρόμοιες με τις αντίστοιχες που αφορούν το γενικό πληθυσμό^{318,319}. Συγκεκριμένα, προτείνεται η μείωση της πρόσληψης κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων < 7% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων και της χοληστερόλης < 200 mg ημερησίως και η αύξηση της πρόσληψης διαλυτών ουσιών (10-25 gr/ημέρα) και φυτικών στερολών/στανολών.

Η καθημερινή κατανάλωση 2 g φυτικών στερολών μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της LDL-C κατά 7-10% περίπου, ενώ φαίνεται ότι δεν επηρεάζουν τα επίπεδα των TG και της HDL-C³²⁰. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα δεδομένα όσον αφορά τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με την καθημερινή κατανάλωση στερολών³¹⁷.

Σημαντικός αριθμός δεδομένων υποστηρίζει ότι ο μεσογειακός τρόπος διατροφής (δηλ. δίαιτα πλούσια σε λαχανικά, όσπρια, φρούτα, σιτηρά) μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του ΜΣ^{321,322}, της ΚΑΝ και της συνολικής θνητότητας³²³⁻³²⁵.

Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (20-30 g αιθανόλης την ημέρα για τους άνδρες και 10-20 g για τις γυναίκες) μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης ΚΑΝ³¹⁷. Ωστόσο, σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες η κατανάλωση αλκοόλ έχει συσχετισθεί με την παχυσαρκία^{326,327}. Τέλος η διακοπή του καπνίσματος μειώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα³¹⁷.

2.1.2 Σωματική άσκηση

Οι σύγχρονες οδηγίες για τη σωματική δραστηριότητα προτείνουν καθημερινή, μέτριας έντασης σωματική άσκηση³²⁸. Συγκεκριμένα, συνιστώνται κατ'ελάχιστο 30 λεπτά μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα την ημέρα, ενώ μεγαλύτερης διάρκειας σωματική άσκηση αυξάνει την απώλεια βάρους. Επιπρόσθετα, 30-60 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση (3-5 φορές την εβδομάδα) μειώνει την WC κατά 6%, τα επίπεδα των TG κατά

12% και την αρτηριακή πίεση κατά 4-5 mm Hg, ενώ αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C κατά 4%³²⁹. Η έλλειψη σωματικής άσκησης αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση ΚΑΝ και ΣΔ τύπου 2³³⁰ και φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ολική θνησιμότητα αλλά και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια^{331,332}.

2.1.3 Φαρμακευτική αγωγή κατά της παχυσαρκίας

Όπως έχει αναφερθεί, εκτός από τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, ασθενείς με BMI ≥ 27 kg/m² που συσχετίζεται με άλλες παθολογικές καταστάσεις ή BMI > 30 kg/m² χωρίς άλλες παθολογικές καταστάσεις που να συσχετίζονται με την παχυσαρκία είναι υποψήφιοι για φαρμακευτική θεραπεία σε συνδυασμό με την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση³³. Τα τελευταία έτη 3 φάρμακα κατά της παχυσαρκίας έχουν ιδιαίτερως μελετηθεί: η ορλιστάτη, ένας αναστολέας των εντερικών λιπασών που μειώνει την απορρόφηση του λίπους από το γαστρεντερικό σωλήνα³³³, η σιμπουτραμίνη, ένας εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης από τα κέντρα της όρεξης στον εγκέφαλο³³⁴, και το rimonabant, ένας αναστολέας του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος³³⁵. Η σιμπουτραμίνη πρόσφατα αποσύρθηκε από την κυκλοφορία μετά από τη δημοσίευση της μελέτης SCOUT, στην οποία η χορήγηση του φαρμάκου σε παχύσαρκους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ συσχετίσθηκε με αύξηση της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων³³⁶. Επίσης, τον Οκτώβριο του 2008 διακόπηκε η κυκλοφορία του rimonabant εξαιτίας του αυξημένου ποσοστού ψυχιατρικών διαταραχών σε ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία με αυτή τη φαρμακευτική ουσία (<http://www.theheart.org/article/913809.do>).

2.1.4 Δυσλιπιδαιμία της παχυσαρκίας

Οι οδηγίες της NCEP ATP III τονίζουν ότι ο κύριος στόχος της υπολιπιδαιμικής θεραπείας είναι η LDL-C¹¹. Η έναρξη της υπολιπιδαιμικής αγωγής και οι στόχοι της θεραπείας εξαρτώνται από την εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ. Αν και η παχυσαρκία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ, σύμφωνα με τις οδηγίες της NCEP ATP III η παχυσαρκία δεν εντάσσεται στους παράγοντες κινδύνου

που τροποποιούν τους στόχους της LDL-C¹¹. Στον πίνακα 7 φαίνονται οι παράγοντες κινδύνου που τροποποιούν το στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής (εκτός από τα επίπεδα της LDL-C).

Πίνακας 7. Παράγοντες κινδύνου που τροποποιούν τον στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής

Κάπνισμα

Αρτηριακή υπέρταση ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων

HDL χοληστερόλη <40 mg/dL

Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (σε πρώτου βαθμού συγγενείς ηλικίας μικρότερης των 55 και 65 σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα)

Ηλικία (άνδρες > 45 έτη, γυναίκες > 55 έτη)

Επίπεδα LDL-C <100 mg/dL θεωρούνται ιδανικά. Σε άτομα με LDL-C >100 mg/dL αρχικά συνιστάται η ελάττωση της πρόσληψης των κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων καθώς και της χοληστερόλης, η απώλεια βάρους στους παχύσαρκους ασθενείς και η αύξηση της πρόσληψης διαλυτών ινών. Το καθαρό όφελος που προκύπτει από την ελάττωση των επιπέδων της LDL-C είναι ανάλογο του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου του κάθε ατόμου³³⁷.

Σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑΝ (δευτερογενής πρόληψη), ΣΔ και πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου συνιστάται η ταυτόχρονη έναρξη υγιεινοδιαιτητικών και φαρμακευτικών μέτρων, ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα της LDL-C. Στην περίπτωση αυτή ο στόχος θεραπείας της LDL-C είναι ≤ 70 mg/dL. Στην πρωτογενή πρόληψη σε άτομα με μέτριο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ (άτομα με ≥ 2 παράγοντες κινδύνου και δεκαετή κίνδυνο > 10%) συνιστάται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής όταν η LDL-C παραμένει > 100 mg/dL μετά από αρκετούς μήνες εφαρμογής των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων³³⁷.

Οι στατίνες μειώνουν τα επίπεδα όλων των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν αρσΒ και συχνά επιτυγχάνουν το στόχο της θεραπείας όσον αφορά την LDL-C αλλά και τη nonHDL-C³⁴. Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό των παχύσαρκων ασθενών έχουν φυσιολογικές συγκεντρώσεις LDL-C. Στην περίπτωση που οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν ΜΣ που

συνδυάζεται και με άλλους παράγοντες κινδύνου (π.χ. οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ, κάπνισμα κτλ), ο στόχος θεραπείας όσον αφορά την LDL-C πρέπει να είναι επίπεδα < 100 mg/dL. Οι στατίνες αποτελούν τα φάρμακα εκλογής¹³. Επιπρόσθετα, η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη οφείλεται και στις πλειοτροπικές δράσεις των στατινών³³.

Η nonHDL-C αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών. Σύμφωνα με τις οδηγίες του NCEP ATP III σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία (στα οποία συμπεριλαμβάνονται πολλά άτομα με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου ή ΣΔ 2) η μείωση της nonHDL-C πρέπει να αποτελεί δευτερεύοντα θεραπευτικό στόχο μετά τη μείωση της LDL-C. Σε αυτή την περίπτωση ο στόχος όσον αφορά τη nonHDL-C είναι κατά 30 mg/dL υψηλότερος από το στόχο θεραπείας όσον αφορά την LDL-C. Μάλιστα ορισμένες μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι η nonHDL-C είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με την LDL-C, ένα εύρημα που φαίνεται να παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αγωγή με στατίνες. Επιπρόσθετα, η nonHDL-C είναι μια παράμετρος που υπολογίζεται εύκολα από τις τιμές των υπόλοιπων λιποπρωτεϊνών, ενώ δεν χρειάζεται ο ασθενής να είναι νηστικός³³⁷.

Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η apoB και ο αριθμός των LDL σωματιδίων είναι πιο ευαίσθητοι δείκτες για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με την LDL-C και nonHDL-C, κυρίως σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε υπολιπιδαιμική αγωγή (εκτίμηση υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου)³³⁷. Επιπρόσθετα φαίνεται ότι τα επίπεδα της apoB και ο αριθμός των LDL σωματιδίων συσχετίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό με την παχυσαρκία, το ΣΔ και την αντίσταση στην ινσουλίνη σε σύγκριση με την LDL-C και nonHDL-C³³⁷. Γιαυτό το λόγο τα επίπεδα της apoB πρέπει να χρησιμοποιούνται για την ενδεχόμενη τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς. Εξίσου χρήσιμος με την apoB φαίνεται να είναι και ο αριθμός των LDL σωματιδίων, ωστόσο οι ατέλειες των μεθόδων προσδιορισμού τους δεν επιτρέπουν ακόμα την ευρεία αξιολόγηση αυτής της παραμέτρου.

Οι φιβράτες βελτιώνουν τις παραμέτρους της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας⁶⁶ και ο συνδυασμός τους με στατίνες είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός σε παχύσαρκους

ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία. Ωστόσο, ο συνδυασμός τους αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας³³⁸, κυρίως όταν οι στατίνες συνδυάζονται με γεμφιμπροζίλη. Η φαινοφιμπράτη δεν επηρεάζει σημαντικά το μεταβολισμό των στατινών και ο συνδυασμός στατινών με φαινοφιμπράτη είναι σχετικά ασφαλής³³⁹. Το νικοτινικό οξύ είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό φάρμακο όσον αφορά την αύξηση των επιπέδων της HDL-C αλλά μπορεί να αυξήσει επίπεδα της γλυκόζης³⁴⁰.

Στον πίνακα 8 φαίνεται η εξατομίκευση της υπολιπιδαιμικής αγωγής ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ.

Κατηγορία κινδύνου	Στόχος αγωγής	Έναρξη υγειονομιατικής αγωγής	Χορήγηση φαρμάκων
Εγκαταστημένη ΚΑΝ, ΑΕΕ, (στεφανιαία νόσος, κ.α) ή ισοδύναμά της	<100 <70 (IIα, evidence A), κυρίως σε εγκατεστημένη ΚΑΝ ή ΣΔ και τουλάχιστον έναν από τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου	≥100 ≥70	≥100 70-100(IIα, evidence B)
≥2 παράγοντες κινδύνου	10 ετής κίνδυνος < 20%: < 130 10 ετής κίνδυνος ≥ 20%: < 100	≥130 ≥100	10 ετής κίνδυνος < 20%: ≥ 130 10 ετής κίνδυνος ≥ 20% : ≥ 100 10 ετής κίνδυνος < 10%: ≥ 160
0-1 παράγοντες κινδύνου	<160	≥160	≥190 160-189? (Σύμφωνα με τη γνώμη του θεράποντα ιατρού)

Πίνακας 8. Εξατομίκευση της υπολιπιδαιμικής αγωγής, στόχος: η μείωση της LDL-C.

Η συγκέντρωση της LDL-C εκφράζεται σε mg/dL. (Πηγή: Ref. 11)

2.1.5 Αρτηριακή Υπέρταση

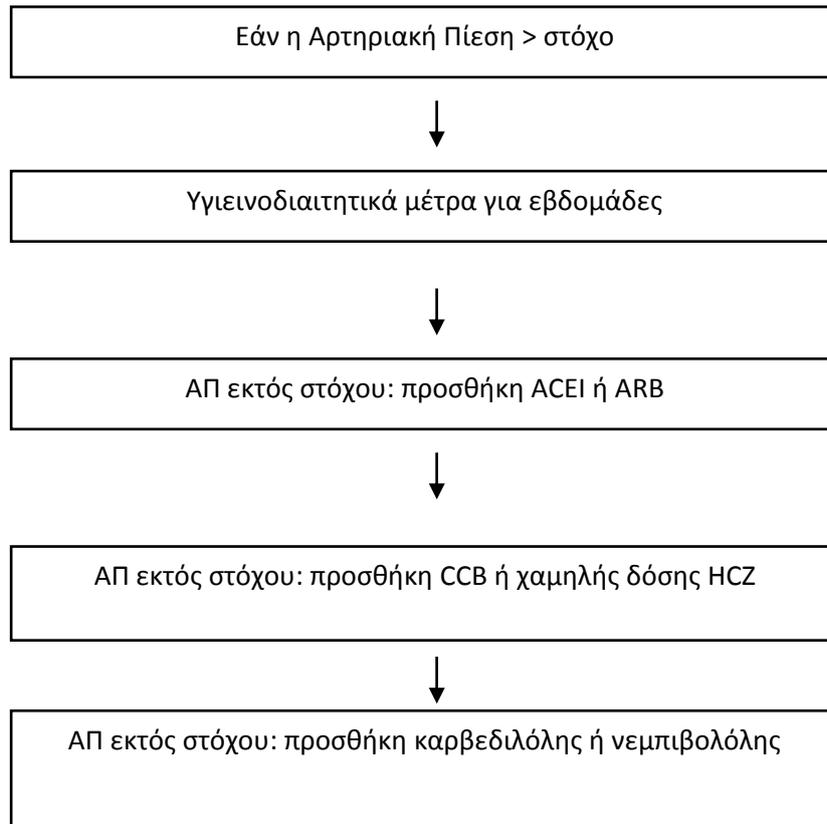
Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αρτηριακής Υπέρτασης/Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology, ESH/ESC)³⁴¹, σε παχύσαρκα άτομα χωρίς άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου συνιστάται η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για την αρτηριακή πίεση όταν αυτή υπερβαίνει την τιμή των 140/90 mm Hg ταυτόχρονα με αλλαγές των διαιτητικών συνηθειών και του τρόπου ζωής. Ασθενείς με ΣΔ πρέπει να παίρνουν αντιυπερτασική αγωγή όταν η αρτηριακή πίεση είναι \geq 130/85 mm Hg. Ωστόσο, άτομα με ΜΣ ή υποκλινική βλάβη οργάνου στόχου (υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, πάχυνση τοιχώματος καρωτίδας, μικροαλβουμινουρία) και ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ πρέπει να θεωρούνται υποψήφια για έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής όταν η αρτηριακή πίεση υπερβαίνει την τιμή των 130/80 mm Hg. Ο στόχος της θεραπείας στις παραπάνω περιπτώσεις πρέπει να είναι η επίτευξη μιας αρτηριακής πίεσης $<$ 130/80 mm Hg. Στην εικόνα 10 φαίνονται οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αρτηριακής Υπέρτασης/Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας για την έναρξη θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης ανάλογα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων που να αποτελεί θεραπεία εκλογής σε παχύσαρκους ασθενείς. Ωστόσο, οι πρόσφατες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε παχύσαρκα άτομα προτείνουν τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ως πρώτης εκλογής φάρμακα και τους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τους β-αποκλειστές με αγγειοδιασταλτική δράση ως φάρμακα δεύτερης εκλογής^{341,342}. Τα διουρητικά και οι β-αποκλειστές σε υψηλές δόσεις μπορεί να επιδεινώσουν την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία^{33,341}. Επιπρόσθετα, υπάρχουν αναφορές που συσχετίζουν τη χρησιμοποίηση των β-αποκλειστών με αύξηση του σωματικού βάρους^{341,343}. Οι μικρές δόσεις των διουρητικών (ισοδύναμες με 12.5 mg υδροχλωροθειαζίδης) δεν επηρεάζουν σημαντικά το μεταβολικό προφίλ. Οι β-αποκλειστές είναι πρώτης εκλογής φάρμακα σε ασθενείς με ΣΝ γιατί προσφέρουν σημαντική καρδιοπροστασία και δεν αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ΣΔ^{2,341}. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι το όφελος της αντιυπερτασικής αγωγής συσχετίζεται κυρίως με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης παρά

με το είδος του φαρμάκου που χρησιμοποιείται⁶⁶. Στην εικόνα 11 φαίνεται ένας αλγόριθμος για την επιλογή των αντιυπερτασικής αγωγής στους παχύσαρκους ασθενείς.

Other risk factors OD or disease	Blood pressure (mmHg)				
	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other risk factors	No BP intervention	No BP intervention	Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
1–2 risk factors	Lifestyle changes	Lifestyle changes	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
≥3 risk factors, MS or OD	Lifestyle changes	Lifestyle changes and consider drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
Diabetes	Lifestyle changes	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
Established CV or renal disease	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment

Εικόνα 10. Θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης ανάλογα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Πηγή: Ref. 341)



Εικόνα 11. Θεραπευτική προσέγγιση της αρτηριακής υπέρτασης των παχύσαρκων ασθενών (Πηγή: προσαρμοσμένο από Ref. 342)

ACEI: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

ARB: ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II

CCB: αναστολείς διαύλων ασβεστίου

HCZ: υδροχλωροθειαζίδη

2.1.6 Νεότερα δεδομένα στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Τα τελευταία χρόνια γίνεται μεγάλη συζήτηση για τη χρησιμοποίηση της hsCRP, ως δείκτη εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Συγκεκριμένα, η AHA και το Κέντρο για τον Έλεγχο και την Πρόληψη Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)³⁴⁴ πρότειναν την εκτίμηση των επιπέδων της CRP σε άτομα με μέτριο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ (10ετής κίνδυνος 10%-20%). Σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων της hsCRP, τα άτομα αυτά θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ. Έτσι, άτομα με επίπεδα hsCRP > 3 mg/L έχουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν επίπεδα hsCRP < 1 mg/L³⁴⁴. Γιαυτό το λόγο προτείνεται

στα άτομα αυτά ο στόχος θεραπείας της LDL-C να είναι < 100 mg/dL αντί για < 130 mg/dL. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι δεν έχει καθιερωθεί η μέτρηση της hsCRP για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με μέτριο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ³⁴⁴. Επιπρόσθετα, αρκετά υπολιπιδαιμικά φάρμακα (στατίνες, φιβράτες και ο συνδυασμός στατίνη/εζετιμίμη) έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες¹⁵⁰.

Τέλος πρέπει να τονισθεί ότι σύμφωνα με τις οδηγίες της ΑΗΑ, ασπιρίνη πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με 10ετή κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ $\geq 10\%$ (όπως υπολογίζεται με το Framingham risk scoring)³²⁸. Έτσι, παχύσαρκοι ασθενείς με ΜΣ και κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ κατά Framingham $\geq 10\%$ μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση ασπιρίνης.

2.2 ΟΡΛΙΣΤΑΤΗ

2.2.1 Γενικά – Μηχανισμός δράσης

Η ορλιστάτη αποτελεί ένα εκλεκτικό αναστολέα των λιπασών του εντέρου^{345,346}. Σε υγιή άτομα η χορήγηση ορλιστάτης έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της γαστρικής λιπάσης κατά 46.6-91.4% και της παγκρεατικής λιπάσης κατά 51.2%-81.6%, ενώ το φάρμακο έχει μικρή ή καθόλου δραστηριότητα έναντι της αμυλάσης, της θρυψίνης, της χυμοθρυψίνης και των φωσφολιπασών^{346,347}. Οι εντερικές λιπάσες διασπούν τα τριγλυκερίδια της τροφής σε λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια, τα οποία στη συνέχεια απορροφώνται από τον εντερικό βλεννογόνο. Η αναστολή των λιπασών του εντέρου από την ορλιστάτη έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησης του διαιτητικού λίπους κατά περίπου 30%. Τα τριγλυκερίδια που δεν απορροφούνται αποβάλλονται με τα κόπρανα³⁴⁶.

Η ορλιστάτη δρα στον εντερικό σωλήνα και έχει ελάχιστη απορρόφηση στη συστηματική κυκλοφορία³⁴⁸.

2.2.2 Επιδράσεις στο σωματικό βάρος

Η αποτελεσματικότητα της ορλιστάτης στη μείωση του σωματικού βάρους έχει εκτιμηθεί σε 2 μεγάλες, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες (1187 και 743 παχύσαρκοι ασθενείς, αντίστοιχα) διάρκειας 2 ετών^{349,350}. Στην πρώτη μελέτη οι ασθενείς, αφού έχασαν περίπου το 2.3% του αρχικού σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια μιας περιόδου διάρκειας 4 εβδομάδων, τυχαιοποιήθηκαν σε ορλιστάτη 120 mg 3 φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Στο τέλος του πρώτου χρόνου θεραπείας οι ασθενείς που ελάμβαναν ορλιστάτη και υποθερμιδική διαίτα έχασαν περισσότερο σωματικό βάρος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (8.8% έναντι 5.8%, αντίστοιχα, $p < 0.01$). Κατά τη διάρκεια του δεύτερου χρόνου θεραπείας η ανάκτηση του σωματικού βάρους ήταν μικρότερη στην ομάδα της ορλιστάτης (3.2 kg, 35.2% ανάκτηση) σε σύγκριση το εικονικό φάρμακο (5.6 kg, 63.4% ανάκτηση)³⁴⁹. Η χορήγηση της ορλιστάτης για 2 έτη είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια του 7.6% του αρχικού σωματικού βάρους σε σύγκριση με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου που οδήγησε στην απώλεια του 4.5% του αρχικού σωματικού βάρους³⁴⁹. Στη δεύτερη μελέτη οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε ορλιστάτη μετά τον πρώτο χρόνο θεραπείας επανέκτησαν μόνο το

50% του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Μάλιστα, οι ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο και στη συνέχεια έλαβαν ορλιστάτη απώλεσαν 0.9 kg σε αντίθεση με εκείνους που συνέχισαν να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο και επανέκτησαν 2.5 kg ($p < 0.001$)³⁵⁰. Μία άλλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη έδειξε ότι η ορλιστάτη έχει παρόμοια επίδραση όσον αφορά τη μείωση και τη διατήρηση του σωματικού βάρους και στην καθημερινή κλινική πράξη³⁵¹. Μια μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών έδειξε ότι μετά από ένα χρόνο θεραπείας οι ασθενείς που έλαβαν ορλιστάτη 120 mg τρεις φορές την ημέρα είχαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους κατά 2.9% (95% CI: 2.3–3.4) ή κατά 2.7 kg (95% CI: 2.3–3.1) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο³⁵². Επιπρόσθετα στην ίδια μελέτη περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν μείωση του σωματικού βάρους $\geq 5\%$ και $\geq 10\%$ του αρχικού σωματικού βάρους [21% (95% CI: 19–24) και 12% (95% CI: 8–16) αντίστοιχα] σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο³⁵². Στη μελέτη The XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS), η οποία ήταν μία διπλή – τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που εκτίμησε την επίδραση της ορλιστάτης στην πρόληψη του ΣΔ 2 σε 3305 παχύσαρκους ασθενείς, η ορλιστάτη προκάλεσε μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους σε σύγκριση με την υγιεινοδιαιτητική αγωγή (5.8 έναντι 3.0 kg, αντίστοιχα, $p < 0.001$) μετά από 4 χρόνια θεραπείας³⁵³. Μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη έδειξε το σημαντικό ρόλο της ορλιστάτης στη διατήρηση του σωματικού βάρους σε ασθενείς που πέτυχαν απώλεια βάρους με δίαιτα πολύ χαμηλής θερμιδικής αξίας και ακολούθως έλαβαν ορλιστάτη 120 mg τρεις φορές την ημέρα για 3 χρόνια³⁵⁴.

Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η μείωση της απορρόφησης του διαιτητικού λίπους με την ορλιστάτη έχει ευεργετικές επιδράσεις στη σπλαχνική παχυσαρκία ανεξάρτητα από την απώλεια του σωματικού βάρους. Ο Tiikkainen M και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι θεραπεία με ορλιστάτη για 6 μήνες μείωσε το σπλαχνικό λίπος (όπως εκτιμήθηκε με μαγνητική τομογραφία) περισσότερο σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αν και οι δύο ομάδες ασθενών είχαν παρόμοιες μεταβολές στο σωματικό βάρος και το υποδόριο λίπος³⁵⁵. Αυτό το εύρημα πιθανά εξηγείται από τη βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης και τη μείωση των επιπέδων των FFA στο πλάσμα που προκαλεί η ορλιστάτη ανεξάρτητα από την απώλεια του σωματικού βάρους³⁵⁶.

2.2.3 Επιδράσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους

Οι επιδράσεις της θεραπείας με ορλιστάτη σε παχύσαρκους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία έχουν εκτιμηθεί από διάφορες επιστημονικές ομάδες³⁵⁷⁻³⁵⁹ και φαίνεται ότι η απώλεια σωματικού βάρους με την ορλιστάτη επιδρά ευεργετικά στην ολική χοληστερόλη και την LDL-C. Σε μία μελέτη η χορήγηση ορλιστάτης για 6 μήνες είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της LDL-C σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-17.6% έναντι -7.6%, $p < 0.001$)³⁵⁸. Οι Lucas και συνεργάτες ανέφεραν μείωση κατά 16.8% της LDL-C μετά από 1 έτος θεραπείας με ορλιστάτη σε παχύσαρκους ασθενείς με υψηλή LDL-C³⁵⁹. Οι Padwal και συνεργάτες σε μια μετα-ανάλυση έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C κατά 0.33 mmol/L (95% CI: 0.28–0.38) και 0.27 mmol/L (95% CI: 0.22–0.31) αντίστοιχα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο³⁵². Μία άλλη μετα-ανάλυση 28 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών είχε παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C μετά από 6 μήνες θεραπείας με ορλιστάτη³⁶⁰.

Οι Lindgarde και συνεργάτες μελέτησαν τις επιδράσεις της ορλιστάτης στον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΣΝ³⁶¹. Μετά από 1 χρόνο θεραπείας, η χορήγηση ορλιστάτης οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της ολικής χοληστερόλης (-3.3% έναντι -0.5%, $p < 0.05$) και της LDL-C (-7.0% έναντι -1.1%, $p < 0.05$). Σε μία παρόμοια κλινική μελέτη η χορήγηση ορλιστάτης επίσης οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C³⁶².

Οι Hill και συνεργάτες εκτίμησαν τις μακροχρόνιες επιδράσεις της ορλιστάτης σε σχετιζόμενους με την παχυσαρκία παράγοντες κινδύνου³⁶³. Η ολική χοληστερόλη και η LDL-C μειώθηκαν κατά 5-8% σε όλες τις ομάδες μετά από μία 6μηνη περίοδο εισαγωγής στη μελέτη. Στο τέλος, όμως, του επόμενου χρόνου η μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της ορλιστάτης (-7.99% έναντι -3.89% και -7.01% έναντι -3.67%, αντίστοιχα). Επιπλέον, τόσο η ολική χοληστερόλη όσο και η LDL-C αυξήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ μειώθηκαν στην ομάδα της ορλιστάτης.

Μία άλλη μελέτη ασχολήθηκε με την επίδραση της απώλειας βάρους με ορλιστάτη και υποθερμιδική δίαιτα στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου σε παχύσαρκους ασθενείς με μερικώς ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση³⁶⁴. Η χορήγηση ορλιστάτης ήταν πιο ωφέλιμη σε σύγκριση με την υποθερμιδική δίαιτα στη μείωση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης και, επιπλέον, είχε ως αποτέλεσμα την κατά 10 φορές μεγαλύτερη μείωση της ολικής χοληστερόλης (-6.2% έναντι -0.6%, $p < 0.01$) και την κατά 3 φορές μεγαλύτερη μείωση της LDL-C (-8.6% έναντι -2.8%, $p = 0.01$).

Η ορλιστάτη βελτιώνει το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών κυρίως διαμέσου της μείωσης του διατροφικού λίπους που φτάνει στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την επακόλουθη ενεργοποίηση των ηπατικών LDL υποδοχέων³⁶⁵. Έχει δειχθεί ότι για την ίδια απώλεια σωματικού βάρους η μείωση της LDL-C είναι μεγαλύτερη με την ορλιστάτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ένα εύρημα που υποδεικνύει ότι η ορλιστάτη έχει υποχοληστερολαιμική δράση ανεξάρτητη από την απώλεια σωματικού βάρους³⁵⁸. Παρόμοια, σε 3 άλλες μεγάλες κλινικές μελέτες η επίδραση της ορλιστάτης στην LDL-C ήταν ανεξάρτητη από την απώλεια σωματικού βάρους και μεγαλύτερη στους ασθενείς που ελάμβαναν ορλιστάτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για οποιοδήποτε βαθμό μείωσης του σωματικού βάρους^{349,350,366}. Αυτή η ανεξάρτητη υπολιπιδαιμική δράση της ορλιστάτης πιθανά σχετίζεται με την επαγόμενη από το φάρμακο μείωση της απορρόφησης του διατροφικού λίπους. Επιπλέον, ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης³⁶⁷.

Μελέτες έχουν δείξει τις ευεργετικές επιδράσεις της ορλιστάτης στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C στους ασθενείς με ΜΣ^{368,369}.

Επιπρόσθετα, το φάρμακο είναι ωφέλιμο και στη διαβητική δυσλιπιδαιμία. Σε διαβητικούς ασθενείς υπό θεραπεία με σουλφονουρία παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση κατά 9.1% και 12.8%, αντίστοιχα, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C με την ορλιστάτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο³⁶⁶. Οι Miles και συνεργάτες ανέφεραν ότι η χορήγηση ορλιστάτης για 1 έτος σε ασθενείς με ΣΔ 2 υπό θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της LDL-C σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-2.8% έναντι +3.9%, αντίστοιχα)³⁷⁰. Μία άλλη μελέτη έδειξε μείωση της LDL-C

κατά 9% μετά από 1 έτος χορήγησης ορλιστάτης σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς υπό θεραπεία με ινσουλίνη³⁷¹.

Η θεραπεία με ορλιστάτη έχει μικρή επίδραση στα επίπεδα της HDL-C. Επιπλέον, τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών όσον αφορά την επίδραση της ορλιστάτης στα επίπεδα της HDL-C είναι αμφιλεγόμενα και φαίνεται ότι επηρεάζονται από τη διάρκεια θεραπείας. Η μετα-ανάλυση των Radwal και συνεργατών δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της HDL-C μετά από 1 έτος αγωγής με ορλιστάτη³⁵², ενώ σε μία άλλη μετα-ανάλυση η χορήγηση της ορλιστάτης για 6 μήνες είχε ως αποτέλεσμα μία μικρή μείωση στα επίπεδα της HDL-C κατά 0.006 mmol/L (95% CI: 0.011–0.01, $p = 0.02$). Σε μία μελέτη 6 μηνών η θεραπεία με ορλιστάτη είχε ως αποτέλεσμα μείωση της HDL-C κατά 1.8% σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ 2, ενώ σε μία άλλη μελέτη διάρκειας 1 έτους το φάρμακο οδήγησε σε αύξηση της HDL-C κατά 0.8% σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ 2^{372,373}. Σε μία άλλη μελέτη διάρκειας 2 ετών παρατηρήθηκε μία σταθερή αλλά σταδιακή αύξηση στα επίπεδα της HDL-C κατά τη διάρκεια των 2 ετών θεραπείας σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες, η οποία όμως ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στο τέλος του πρώτου έτους θεραπείας στην ομάδα που έλαβε ορλιστάτη³⁷⁴. Έχει δειχθεί ότι η απώλεια βάρους και η διατήρηση αυτής της μείωσης για μεγάλο χρονικό διάστημα ασκεί ευεργετική επίδραση στα επίπεδα της HDL-C^{333,375}. Φαίνεται ότι η συγκέντρωση της HDL-C μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους σε ασθενείς που ακολουθούν υπολιπιδαιμική δίαιτα³⁷⁶. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η επίδραση της ορλιστάτης στα επίπεδα της HDL-C εξαρτάται από το αν οι ασθενείς βρίσκονται στη φάση απώλειας σωματικού βάρους ή στη φάση διατήρησής του.

Ανεξάρτητα από τις διακυμάνσεις των επιπέδων της HDL-C, ο λόγος LDL-C/HDL-C βελτιώνεται κατά 8-15% με τη χορήγηση της ορλιστάτης^{350,371,374}.

Η ορλιστάτη στις περισσότερες μελέτες μείωσε τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων κατά 17-36%^{350,366,377,378}. Σε μία μελέτη τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ελαττώθηκαν κατά 17.4% μετά από 6 μήνες θεραπείας με ορλιστάτη σε 50 παχύσαρκες γυναίκες³⁷⁹. Σε μία άλλη μελέτη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά 36% μετά από 6 μήνες αγωγής με ορλιστάτη σε 27 υπέρβαρες

γυναίκες με ήπια υπερχοληστερολαιμία³⁷⁷. Πάντως, αυτή η επίδραση δεν είναι σε όλες τις μελέτες στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο^{349,350}. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι στις περισσότερες μελέτες που δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκε μικρή μόνο διαφορά στην απώλεια σωματικού βάρους μεταξύ των ομάδων της ορλιστάτης και του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, ο τύπος της υπερλιπιδαιμίας πιθανά να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, αφού κατά τη διάρκεια της χορήγησης ορλιστάτης η μείωση των τριγλυκεριδίων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου IIB σε σύγκριση με ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου IIA³⁵⁹.

Η ορλιστάτη βελτιώνει τη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία³⁶⁵. Η χορήγηση μίας δόσης 120 mg ορλιστάτης μειώνει τα τριγλυκερίδια και τα FFA του πλάσματος στην πρώιμη μεταγευματική περίοδο σε υπέρβαρους ασθενείς με ΣΔ 2³⁸⁰. Μάλιστα, αυτή η επίδραση μπορεί να πραγματοποιείται χωρίς μεταβολή των επιπέδων των τριγλυκεριδίων ή της HDL-C του πλάσματος³⁸⁰. Σε αυτή τη μελέτη η βελτίωση της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαιμίας συνοδεύονταν από μείωση κατά 19% των χυλομικρών. Παρόμοια, μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η ορλιστάτη προκαλεί μείωση του μεγέθους των πλούσιων σε τριγλυκερίδια VLDL σωματιδίων μεταγευματικά³⁸¹. Οι πιο πιθανοί μηχανισμοί για αυτές τις επιδράσεις περιλαμβάνουν τη μείωση της μεταφοράς των λιπαρών οξέων της τροφής προς το ήπαρ και την επακόλουθη ενεργοποίηση των ηπατικών LDL υποδοχέων, καθώς και την ελάττωση των χυλομικρών εξαιτίας της μείωσης της απορρόφησης του διατροφικού λίπους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορλιστάτη.

Τα επίπεδα της apoB μειώνονται παράλληλα με τη συγκέντρωση της LDL-C σε ασθενείς υπό αγωγή με ορλιστάτη^{366,379}. Όσον αφορά τα επίπεδα της apoAI φαίνεται ότι μεταβάλλονται παράλληλα με την HDL-C^{379,382}. Επιπρόσθετα, η χορήγηση ορλιστάτης έχει συσχετισθεί με τη μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης a[(Lp(a)]^{374,379}.

Στον πίνακα 9 φαίνονται οι επιδράσεις της ορλιστάτης στις λιπιδαιμικές παραμέτρους.

Παραμετρος	Επίδραση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο
Ολική χοληστερόλη	<ul style="list-style-type: none"> • -3.3% έναντι -0.5% (Lindgarde et al.[367], 2000, N = 382, 1 έτος, παχύσαρκοι ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΣΝ) • -6.2% έναντι -0.62% (Bakris et al.[370], 2002, N = 554, 1 έτος, παχύσαρκοι υπερτασικοί ασθενείς) • -11.9% έναντι -4% (Muls et al.[364], 2000, N = 294, 6 μήνες, παχύσαρκοι ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία)
LDL-C	<ul style="list-style-type: none"> • -7% έναντι -1.1% (Lindgarde et al.[367], 2000, N = 382, 1 έτος, παχύσαρκοι ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΣΝ) • -8.6% έναντι -2.8% (Bakris et al.[370], 2002, N = 554, 1 έτος, παχύσαρκοι υπερτασικοί ασθενείς) • -17.6% έναντι -7.6% (Muls . et al [364], 2000, N = 294, 6 μήνες, παχύσαρκοι ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία) • -7.1% έναντι +2.6% (Reaven et al [375], 1999, N = 119, 1 έτος, παχύσαρκοι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο)
HDL-C*	<ul style="list-style-type: none"> • -1.6% έναντι +1.8% (Halpern et al [378], 2003, N = 343, 6 μήνες, παχύσαρκοι διαβητικοί ασθενείς) • +14.1% έναντι +14.5% (Rossner et al [380], 2000, N = 729, 2 έτη μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης εικονικού φαρμάκου, παχύσαρκοι ασθενείς)
LDL/HDL	<ul style="list-style-type: none"> • -8% έναντι -5.5% (Rossner et al [380], 2000, N = 729, 2 έτη μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης εικονικού φαρμάκου, παχύσαρκοι ασθενείς) • -12.7% έναντι -4.57% (Sjostrom et al [356], 1998, N = 688, 2 έτη μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης εικονικού φαρμάκου, παχύσαρκοι ασθενείς) • -10.1% έναντι -3.5% (Kelley et al [377], 2002, 1 έτος, υπέρβαροι και παχύσαρκοι διαβητικοί ασθενείς)
apoB	<ul style="list-style-type: none"> • -43.6 έναντι +75.4 mg/L (Hollander et al [372]. N = 391, 1 έτος μετά από 5 εβδομάδες χορήγησης εικονικού φαρμάκου, παχύσαρκοι διαβητικοί ασθενείς)

*χρονοεξεργασμένη επίδραση

Πίνακας 9. Υπολιπιδαιμική δράση της ορλιστάτης

2.2.4 Επιδράσεις στις παραμέτρους του μεταβολισμού των υδατανθράκων

Η θεραπεία με ορλιστάτη βελτιώνει τις παραμέτρους του μεταβολισμού των υδατανθράκων^{349,350,366,372,373,383-385}. Στη μελέτη XENDOS η ορλιστάτη προκάλεσε μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους σε σύγκριση με την υγιεινοδιαιτητική αγωγή (5.8 έναντι 3.0 kg, αντίστοιχα, $p < 0.001$) και είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της επίπτωσης του ΣΔ 2 σε διάστημα 4 ετών παρακολούθησης (-9% έναντι -6.2%, αντίστοιχα, δηλαδή μείωση του κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ 2 κατά 37%, $p = 0.0032$)³⁵³. Στη μελέτη XENDOS η διαφορά στην επίπτωση του ΣΔ 2 παρατηρήθηκε μόνο στους ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη³⁵³. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης τόσο στο πρώτο όσο και στο τέταρτο έτος σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης ($p < 0.001$ μεταξύ των 2 ομάδων).

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συμμετείχαν 383 παχύσαρκοι ασθενείς, οι οποίοι αρχικά ακολούθησαν μία δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων για 8 εβδομάδες και έχασαν 14.4 ± 2.0 kg³⁵⁴. Οι ασθενείς που τελικά απώλεσαν $> 5\%$ του αρχικού σωματικού βάρους (309 από 383) στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε ορλιστάτη ή εικονικό φάρμακο για 3 έτη. Στο τέλος της μελέτης οι ασθενείς που έλαβαν ορλιστάτη επανέκτησαν σημαντικά λιγότερο βάρος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (4.6 ± 8.6 έναντι 7.0 ± 7.1 kg, $p < 0.02$). Η επίπτωση του ΣΔ 2 ήταν σημαντικά μειωμένη στην ομάδα της ορλιστάτης (8 νέες περιπτώσεις σε 153 ασθενείς) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (17 νέες περιπτώσεις σε 156 ασθενείς, $p = 0.041$)³⁵⁴.

Σε μία ανάλυση 3 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών συμπεριλήφθησαν 675 παχύσαρκοι ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, οι οποίοι έλαβαν ορλιστάτη 120 mg 3 φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με δίαιτα χαμηλής θερμιδικής αξίας³⁸³. Η ανάλυση έδειξε ότι στην ομάδα της ορλιστάτης λιγότεροι ασθενείς εμφάνισαν ΣΔ 2 σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (3% έναντι 7.6%). Σε μία αναδρομική ανάλυση 7 τυχαιοποιημένων μελετών συμπεριλήφθησαν υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς με ΣΔ 2 (ηλικίας 18–70 ετών), οι οποίοι είχαν HbA1c 6.5–13% και έλαβαν ορλιστάτη 120 mg 3 φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 6 ή 12 μήνες³⁸⁶. Η ανάλυση έδειξε ότι η ορλιστάτη βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο σε μεγαλύτερο βαθμό από τον προβλεπόμενο από την απώλεια βάρους. Πιθανοί

μηχανισμοί που εξηγούν αυτό το φαινόμενο είναι η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, η βραδύτερη απορρόφηση του διατροφικού λίπους, η ελάττωση της μεταγευματικής συγκέντρωσης των FFA στο πλάσμα, η μείωση του σπλαγχνικού λίπους και η διέγερση της έκκρισης του glucagon-like peptide-1 (GLP-1) στο λεπτό έντερο^{356,386}. Μάλιστα, σε μερικές μελέτες η βελτίωση στο γλυκαιμικό προφίλ των διαβητικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ορλιστάτη^{372,387} ήταν παρόμοια με την επίδραση των αντιδιαβητικών δισκίων³⁸⁸.

Η χορήγηση της ορλιστάτης έχει συσχετισθεί με τη μείωση της απαιτούμενης δόσης της ινσουλίνης ή/και των αντιδιαβητικών δισκίων σε ασθενείς με ΣΔ 2^{366,370,371,389}.

2.2.5 Επίδραση στα επίπεδα του ουρικού οξέος

Όπως έχει ήδη αναφέρεθεί τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα πιθανά είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου²⁶⁶⁻²⁶⁹. Η χορήγηση ορλιστάτης οδηγεί, διαμέσου της απώλειας βάρους, σε μείωση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος^{379, 390}.

2.2.6 Επίδραση στην ηπατική λειτουργία και τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

Η απώλεια βάρους με τη χορήγηση ορλιστάτης μειώνει την ενεργότητα της γάμμα-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης (γGT)³⁹⁰. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενεργότητα της γGT μπορεί να προβλέψει την εμφάνιση του ΜΣ και της ΚΑΝ³⁹¹. Η NAFLD ορίζεται ως η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ που ξεπερνά το 5-10% του συνολικού βάρους³⁹². Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το 17-33% του γενικού πληθυσμού σε αναπτυγμένες κοινωνίες εμφανίζει NAFLD³⁹³, ενώ λιπώδης διήθηση του ήπατος παρατηρείται στο 80-90% των παχύσαρκων ατόμων και των ασθενών με ΣΔ³⁹⁴. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση της ορλιστάτης μειώνει τη λιπώδη διήθηση και βελτιώνει την ίνωση του ήπατος σε παχύσαρκους ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα³⁹⁵. Ωστόσο, σε μία μελέτη η χορήγηση του φαρμάκου συσχετίσθηκε με βελτίωση των ιστολογικών ευρημάτων του ήπατος μόνο στους ασθενείς που έχασαν > 9% του σωματικού βάρους³⁹⁶.

2.2.7 Επιδράσεις σε φλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικούς δείκτες

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η ορλιστάτη έχει ευεργετικές επιδράσεις σε φλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικούς δείκτες^{397,398}. Σε μία μελέτη η ορλιστάτη σε συνδυασμό με υποθερμιδική δίαιτα είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της CRP, του TNFα, και των ισοπροστανίων (δείκτης οξειδωτικού stress) σε σύγκριση με την υποθερμιδική δίαιτα, ακόμη και μετά από διόρθωση ως προς την απώλεια σωματικού βάρους³⁹⁷. Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση της ορλιστάτης σε συνδυασμό με δίαιτα και σωματική άσκηση για 3 εβδομάδες μείωσε τα επίπεδα των παραγόντων πήξης που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ΣΝ σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους³⁹⁹. Στη μελέτη αυτή η μείωση των επιπέδων των παραγόντων πήξης συσχετίστηκε με τη βελτίωση των ανθρωπομετρικών παραμέτρων. Ένας πιθανός μηχανισμός που θα μπορούσε να εξηγήσει τη δράση της ορλιστάτης στους δείκτες του οξειδωτικού stress και στους φλεγμονώδεις δείκτες είναι η επαγόμενη από τη φαρμακευτική αγωγή απώλεια σωματικού βάρους και η βελτίωση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης.

Η παραοξονάση 1 (PON1) είναι ένα ένζυμο (εστεράση) του πλάσματος που συνδέεται αποκλειστικά με την HDL-C^{400,401}. Η PON1 αναστέλλει την οξείδωση της LDL υδρολύοντας τα υπεροξειδία των λιπιδίων τα οποία διεγείρουν την παραγωγή κυτταροκινών και μειώνει τις φλεγμονώδεις ιδιότητες της οξειδωμένης LDL^{400,402,403}. Η χορήγηση της ορλιστάτης για 6 μήνες είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της PON1 και του λόγου PON1/HDL-C, σε σύγκριση με τη χορήγηση υποθερμιδικής δίαιτας⁴⁰⁴. Στη μελέτη αυτή η δράση της ορλιστάτης στην ενεργότητα της PON1 αποδόθηκε στη μεγαλύτερη απώλεια βάρους που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ορλιστάτη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

2.2.8 Επίδραση στις αδιποκίνες

Η απώλεια σωματικού βάρους με τη χορήγηση ορλιστάτης μειώνει τα επίπεδα της λεπτίνης, ενώ αυξάνει τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης^{384,405}. Σε μία άλλη μελέτη χορηγήθηκαν ορλιστάτη ή συμπουτραμίνη για 6 μήνες σε παχύσαρκες γυναίκες⁴⁰⁶. Διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που έλαβαν ορλιστάτη, αν και είχαν μικρότερη απώλεια

βάρους σε σύγκριση με εκείνες που έλαβαν σιμπουτραμίνη, είχαν μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα της ρεισιστίνης και μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης⁴⁰⁶. Παρόμοια οι Hsieh και συνεργάτες έδειξαν ότι η χορήγηση ορλιστάτης για 1 έτος αυξάνει τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης και μειώνει τα επίπεδα της λεπτίνης ανεξάρτητα από τη μείωση της WC και τη μείωση του σωματικού λίπους πιθανά αυξάνοντας την ινσουλινοευαισθησία⁴⁰⁷. Ωστόσο, η χορήγηση μίας δόσης 120 mg ορλιστάτης δεν μεταβάλλει τα μεταγευματικά επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα⁴⁰⁸.

Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ορλιστάτης για 1 έτος σε ασθενείς με ΣΔ 2 είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων της ρεισιστίνης και της βισφατίνης σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο⁴⁰⁹. Στην ομάδα της ορλιστάτης η συγκέντρωση της ρεισιστίνης στον ορό συσχετίστηκε με τις μεταβολές του δείκτη HOMA ($r = -0.59$, $p < 0.01$). Ωστόσο, η επίδραση της ορλιστάτης στα επίπεδα της βισφατίνης δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί⁴¹⁰.

2.2.9 Συνδυασμός της ορλιστάτης με υπολιπιδαιμικά φάρμακα

1. Συνδυασμός με στατίνες

Ο συνδυασμός της ορλιστάτης με στατίνες φαίνεται ότι έχει αθροιστική δράση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C παχύσαρκων ασθενών με υπερχοληστερολαιμία^{411,412}. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός της ορλιστάτης με σιμβαστατίνη σε παχύσαρκους ασθενείς με υπερλιπιδαιμία είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση του BMI και της WC, καθώς και μεγαλύτερη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C (-33.3 και -41.9%, αντίστοιχα), σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ορλιστάτη (-13.3% και -16.9%, αντίστοιχα) ή σιμβαστατίνη (-28% και -33.1%, αντίστοιχα)⁴¹¹. Η μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων, αν και ήταν στατιστικά σημαντική σε κάθε θεραπευτική ομάδα. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα του συνδυασμού, πιθανά εξαιτίας της μεγαλύτερης απώλειας σωματικού βάρους⁴¹¹. Παρόμοια ο συνδυασμός της ορλιστάτης με φλουβαστατίνη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα της LDL-C (-41.8%) μετά από 1 έτος

θεραπείας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ορλιστάτη ή φλουβαστατίνη (-19% και -31% αντίστοιχα)⁴¹².

II. Συνδυασμός με φιμπράτες

Αυτός ο συνδυασμός μελετήθηκε σε 89 υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ορλιστάτη 120 mg 3 φορές την ημέρα ή φαινοφιμπράτη 200 mg την ημέρα ή συνδυασμό ορλιστάτης-φαινοφιμπράτης για 6 μήνες^{390,413}. Μετά από 6 μήνες θεραπείας μόνο το 54% των ασθενών που έλαβαν ορλιστάτη, το 46% των ασθενών που έλαβαν φαινοφιμπράτη και το 29% των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό ορλιστάτης-φαινοφιμπράτης είχαν τουλάχιστον 3 από τα 5 κριτήρια του ΜΣ ($p < 0.01$ σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες). Παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους, του BMI και της WC στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ορλιστάτη ή το συνδυασμό ορλιστάτης-φαινοφιμπράτης σε σύγκριση με την ομάδα της φαινοφιμπράτης μετά από 6 μήνες θεραπείας⁴¹³. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, της apoB και των TG στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τις ομάδες της μονοθεραπείας. Σημειώθηκε επίσης μεγαλύτερη βελτίωση στο γλυκαιμικό προφίλ των ομάδων που έλαβαν ορλιστάτη σε σύγκριση με την ομάδα της φαινοφιμπράτης μετά από 6 μήνες αγωγής. Παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της συγκέντρωσης της sdLDL-C στην ομάδα του συνδυασμού και της φαινοφιμπράτης (-77% και -63% αντίστοιχα) παράλληλα με την αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ορλιστάτη (-35%, $p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις). Ωστόσο, δεν σημειώθηκε καμία μεταβολή στα επίπεδα των υποκλασμάτων της HDL-C στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό ορλιστάτη-φαινοφιμπράτη⁴¹⁴. Τα επίπεδα της HDL-C και της apoAI δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά στις ομάδες που έλαβαν ορλιστάτη, ενώ αυξήθηκαν σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν φαινοφιμπράτη. Στην ομάδα της ορλιστάτης η χοληστερόλη των μεγάλων HDL2 σωματιδίων αυξήθηκε σημαντικά ($p < 0.05$), ενώ η χοληστερόλη των μικρών HDL3 σωματιδίων μειώθηκε σημαντικά ($p < 0.05$). Στην ομάδα της φαινοφιμπράτης η χοληστερόλη των μικρών HDL3 σωματιδίων αυξήθηκε σημαντικά ($p < 0.05$). Επιπρόσθετα στην ομάδα του συνδυασμού παρατηρήθηκε

μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της pre-beta1-HDL-C (+65%) σε σύγκριση με την ομάδα της ορλιστάτης και της φαινοφιμπράτης (+17% και +50% αντίστοιχα, $p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις)⁴²⁰. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ολική ενεργότητα της συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάσης A₂ (lipoprotein associated phospholipase A₂, Lp-PLA₂) μειώθηκε σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες, αλλά η μείωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα του συνδυασμού ήταν μεγαλύτερη (-35%) σε σύγκριση με την ομάδα της ορλιστάτης (-14%) και την ομάδα της φαινοφιμπράτης (-22%), $p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις⁴¹³.

III. Συνδυασμός με εξετιμίμπη

Ο συνδυασμός της ορλιστάτης με την εξετιμίμπη δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες.

2.2.10 Ανεπιθύμητες επιδράσεις της ορλιστάτης

I. Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της ορλιστάτης έχουν σχέση με το γαστρεντερικό σωλήνα⁴¹⁵. Πράγματι, οι γαστρεντερικές διαταραχές, όπως κόπρανα πλούσια σε λίπος, επιγαστρική δυσφορία, τεινεσμός, διάρροια, κοιλιακό άλγος και ραγάδες ορθού ήταν συχνότερες με τη χορήγηση του φαρμάκου σε πολλές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σωλήνα φαίνεται ότι είναι συχνότερες όταν > 30% των προσλαμβανόμενων θερμίδων την ημέρα προέρχονται από το λίπος ή όταν η ημερήσια προσλαμβανόμενη ποσότητα διαιτητικού λίπους δεν κατανέμεται σε τρία γεύματα⁴¹⁶. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι αυτές οι γαστρεντερικές διαταραχές μειώνονταν σε συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας^{349,350,353,373,387,417,418}.

Αν και υπάρχουν δεδομένα για μειωμένη κινητικότητα της χοληδόχου κύστης μετά από χορήγηση ορλιστάτης^{419,420}, σπανιότερα έχουν αναφερθεί επεισόδια χολολιθίασης^{421,415}. Ωστόσο, σε μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη η χορήγηση της ορλιστάτης δεν επηρέασε την κινητικότητα της χοληδόχου κύστης⁴²¹. Αν και έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μεμονομένα περιστατικά παγκρεατίτιδας μετά τη

χορήγηση ορλιστάτης^{422,423}, τα αποτελέσματα προοπτικών μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δεν έδειξαν αυξημένη επίπτωση παγκρεατίτιδας με τη χορήγηση του φαρμάκου για περισσότερο από δύο χρόνια^{349,353,354}. Ακόμη σπανιότερα, η χορήγηση ορλιστάτης έχει συσχετισθεί με σοβαρές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ηπατίτιδα από χολόσταση και υποξεία ηπατική ανεπάρκεια^{424,425}. Όπως έχει ήδη αναφερθεί η ορλιστάτη έχει συσχετισθεί με βελτίωση των επιπέδων των τρανσαμινασών σε ασθενείς με NAFLD, η οποία αποτελεί την πιο συχνή αιτία διαταραχής της ηπατικής βιολογίας σε άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος^{394,396,426}.

II. Ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα

Η χορήγηση ορλιστάτης δεν έχει συσχετισθεί με καρδιακές αρρυθμίες. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με μια μικρή μείωση του καρδιακού ρυθμού μετά από 1 χρόνο θεραπείας⁴²⁷. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών έδειξαν ότι η χορήγηση ορλιστάτης συχνά συνοδεύεται από μια μικρή αλλά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε παχύσαρκα άτομα, σε άτομα με ΜΣ, καθώς και σε διαβητικούς ασθενείς^{428,429}. Η ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου στην αρτηριακή πίεση συσχετίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, με την απώλεια σωματικού βάρους.

Ωστόσο, σε μία μελέτη η χορήγηση ορλιστάτης δεν είχε καμία επίδραση στην αρτηριακή πίεση⁴³⁰. Επιπρόσθετα, αναφέρονται στη βιβλιογραφία κάποια μεμονωμένα περιστατικά αρτηριακής υπέρτασης συσχετιζόμενα με τη χορήγηση της ορλιστάτης⁴³¹⁻⁴³³. Αυτή η επίδραση της ορλιστάτης στην αρτηριακή πίεση θα μπορούσε να εξηγηθεί από την αυξημένη κατακράτηση υγρών, αν και ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί⁴³¹.

III. Ανεπιθύμητες ενέργειες από το νευρικό σύστημα

Η κατάθλιψη, η οποία συχνά παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα, βελτιώνεται με τη χορήγηση ορλιστάτης⁴³⁴. Ωστόσο, αυτή η βελτίωση δεν διαφέρει σημαντικά σε σύγκριση με τη δίαιτα και συσχετίζεται πιθανά με την απώλεια σωματικού βάρους⁴³⁵. Σε ορισμένες

περιπτώσεις η χορήγηση της ορλιστάτης έχει συσχετισθεί με αδιαθεσία, ατονία και πονοκεφάλους^{436,437}.

IV. Ανεπιθύμητες ενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα

Η απώλεια σωματικού βάρους έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης και αφαλάτωσης των οστών⁴³⁸. Ωστόσο, η χορήγηση ορλιστάτης δεν φαίνεται να επηρεάζει την ομοιοστασία των στοιχείων των οστών, όπως είναι το ασβέστιο, ο φωσφόρος και ο χαλκός^{439,440}. Επιπρόσθετα, η μελέτη XENDOS δεν έδειξε σημαντική μείωση στα επίπεδα της 1,25 υδροξυβιταμίνης D μετά από 4 χρόνια θεραπείας³⁵³. Πρέπει να σημειωθεί ότι στη βιβλιογραφία αναφέρεται ένα μεμονωμένο περιστατικό μυοπάθειας μετά από 27 μήνες αγωγής με ορλιστάτη που υποχώρησε με τη διακοπή του φαρμάκου⁴⁴¹.

V. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς

Το λίπος στον εντερικό σωλήνα αλληλεπιδρά με το ασβέστιο με αποτέλεσμα μικρότερη ποσότητα ασβεστίου να είναι διαθέσιμη για σύνδεση με τους εστέρες οξαλικού οξέος. Το τελικό αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι η αύξηση της απορρόφησης εστέρων οξαλικού οξέος από το γαστρεντερικό σωλήνα και η αύξηση της αποβολής τους από τους νεφρούς (εντερική υπεροξαλουρία)⁴⁴². Έχει δειχθεί σε πειραματικές μελέτες ότι η χορήγηση ορλιστάτης σε συνδυασμό με δίαιτα πλούσια σε οξαλικό οξύ οδηγεί σε αύξηση της νεφρικής απέκκρισης εστέρων οξαλικού οξέος και αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού λίθων⁴⁴². Πρόσφατα, η ορλιστάτη συσχετίστηκε με την εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που οφείλονταν σε νεφροπάθεια από εστέρες οξαλικού οξέος σε μια ασθενή με υποκείμενη χρόνια νεφρική νόσο⁴⁴³. Επιπρόσθετα η ορλιστάτη συσχετίστηκε με την εμφάνιση οξείας σωληναριακής νέκρωσης σε ασθενή με ΣΔ 2⁴⁴⁴.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους ενδοκρινείς αδένες

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η χορήγηση ορλιστάτης βελτιώνει το μεταβολισμό των υδατανθράκων τόσο σε υγιή όσο και σε διαβητικά άτομα, ενώ συχνά είναι απαραίτητη η

μείωση των δόσεων των αντιδιαβητικών φαρμάκων που απαιτούνται για την ικανοποιητική ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔ 2^{366,370,430,445}. Ωστόσο, υπάρχει μια αναφορά στη βιβλιογραφία για ένα περιστατικό διαβητικής κετοξέωσης σε μια ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, η οποία πυροδοτήθηκε από τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου εξαιτίας υδαρών κενώσεων κατά τη διάρκεια χορήγησης της ορλιστάτης⁴⁴⁶.

VII. Ανεπιθύμητες ενέργειες της ορλιστάτης από το δέρμα

Η χορήγηση της ορλιστάτης έχει συσχετισθεί με μεμονωμένα περιστατικά δερματικών παθήσεων, όπως αγγειίτιδα και λειχηνοειδές εξάνθημα⁴⁴⁷. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι μεταξύ του 1998 και του 2005 έχουν αναφερθεί στην Επιτροπή για την Ασφάλεια των Φαρμάκων του Ηνωμένου Βασιλείου περίπου 1500 περιστατικά αντιδράσεων στην ορλιστάτη, από τα οποία το 12% αφορούσε δερματικές αντιδράσεις⁴⁴⁸.

VIII. Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

Φαρμακευτικές ουσίες που εμφανίζουν αλληλεπιδράσεις με την ορλιστάτη και επομένως απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε περιπτώσεις συγχορήγησης είναι οι λιποδιαλυτές βιταμίνες, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, η αμιοδαρόνη, η κυκλοσπορίνη, το βαλπροϊκό οξύ και η θυροξίνη⁴¹⁵. Αντίθετα, η ορλιστάτη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της φαινυντοΐνης, της φλουοξετίνης, της μετφορμίνης, της διγοξίνης, της λοσαρτάνης, της ατενολόλης, της φουροσεμίδης, της νιφεδιπίνης, καθώς και της ατορβαστατίνης και της σιμβαστατίνης⁴¹⁵.

2.3 ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗ

2.3.1 Γενικά – μηχανισμός δράσης

Η εζετιμίμπη ανήκει σε μία νέα κατηγορία υπολιπιδαιμικών φαρμάκων τους αναστολείς απορρόφησης της χοληστερόλης⁴⁴⁹. Συγκεκριμένα, το φάρμακο δρα στην ψηκτροειδή παρυφή του εντερικού τοιχώματος και αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης που προέρχεται από τη διατροφή και τα χοληφόρα⁴⁵⁰, με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα. Η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της χοληστερόλης στη συνέχεια είναι υπεύθυνη για την αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του καταβολισμού των αθηρογόνων LDL και επομένως τη μείωση των επιπέδων της ολικής και της LDL-C. Το φάρμακο συνδέεται με την πρωτεΐνη-μεταφορέα των στερολών Niemann-Pick C1 like 1 protein (NPC1L1)^{451,452}. Επιπρόσθετα η εζετιμίμπη πιθανά συνδέεται με το σύμπλεγμα ανεξίνης 2- καβεολίνης 1 (annexin 2-caveolin 1 complex), ένα ετεροδιμερές που διευκολύνει τη μεταφορά της χοληστερόλης στα κύτταρα του εντερικού τοιχώματος⁴⁵³. Μία πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι η εζετιμίμπη πιθανά αντιδρά με την αμινοπεπτιδάση N (CD13), μία πρωτεΐνη της μεμβράνης των κυττάρων στην ψηκτροειδή παρυφή του εντερικού τοιχώματος⁴⁵⁴. Η συνιστώμενη δόση του φαρμάκου είναι 10 mg την ημέρα⁴⁵⁵. Η εζετιμίμπη απορροφάται και συνδέεται με φαινολικό γλυκορουνίδιο, το οποίο στη συνέχεια υδρολύεται στον εντερικό αυλό, το φάρμακο επαναρροφάται και έτσι εισέρχεται στην εντεροηπατική κυκλοφορία^{456,462}. Η εντεροηπατική κυκλοφορία της εζετιμίμπης πιθανά μπορεί να εξηγήσει και το χρόνο ημιζωής του φαρμάκου που είναι 22 ώρες^{450,456}. Η εζετιμίμπη απεκκρίνεται σε μεγάλο ποσοστό με τα κόπρανα, ενώ το σύμπλεγμα εζετιμίμπη-γλυκορουνίδιο απεκκρίνεται με τα ούρα⁴⁵⁶. Η ταυτόχρονη πρόσληψη πλούσιας σε λίπος τροφής αυξάνει τη μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου κατά 38%, αν και δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ούτε και τη βιοδιαθεσιμότητά του⁴⁵⁶. Επιπρόσθετα η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου δεν επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα και έτσι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου σε αυτές τις περιπτώσεις⁴⁵⁷. Η εζετιμίμπη

ενδείκνυται για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερλιπιδαιμίας ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν στατίνη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή λόγω αλληλεπιδράσεων με την υπόλοιπη φαρμακευτική αγωγή, ή σε συνδυασμό με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα (συνήθως στατίνες) σε περιπτώσεις μη επίτευξης του στόχου θεραπείας όσον αφορά την LDL-C⁴⁵⁷. Επίσης ενδείκνυται η χορήγηση του φαρμάκου στην σιτοστερολαιμία⁴⁵⁷, μία σπάνια κληρονομική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα στερολών στο πλάσμα.

2.3.2 Επίδραση της εξετιμίμπης στις λιπιδαιμικές παραμέτρους

2.3.2.1 Μονοθεραπεία

Η επίδραση της μονοθεραπείας με 10 mg εξετιμίμπης την ημέρα στην ολική χοληστερόλη και την LDL-C σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια υπερχοληστερολαιμία (LDL-C = 130-250 mg/dL) έχει εκτιμηθεί σε δύο μεγάλες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες^{458,459}. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας τα επίπεδα της LDL-C μειώθηκαν κατά 17.3% στην πρώτη μελέτη⁴⁵⁸ και κατά 18.5% στη δεύτερη μελέτη⁴⁵⁹ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-17.7% έναντι +1.1%, $p < 0.01$ στην πρώτη μελέτη και -18.2% έναντι +1.4%, $p < 0,01$ στη δεύτερη μελέτη). Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης μειώθηκαν σημαντικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες (-12.5% έναντι +0.8%, $p < 0.01$ και -12.4% έναντι +0.6% $p < 0.01$ αντίστοιχα).

Μία μετα-ανάλυση 8 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών έδειξε την επίδραση της μονοθεραπείας με 10 mg εξετιμίμπης στο λιπιδαιμικό προφίλ 2722 ασθενών με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο για ΚΑΝ⁴⁶⁰. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις ($p < 0.00001$) στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης (-13.46%, 95% CI: -14.22 έως -12.70), της LDL-C (-18.58%, 95% CI: -19.67 έως 17.48), των TG (-8.06%, 95% CI: -10.92 έως -5.20), ενώ τα επίπεδα της HDL-C αυξήθηκαν κατά 3% (95% CI: +2.06 έως +3.94).

Στις περισσότερες μελέτες τα επίπεδα της HDL-C αυξήθηκαν κατά 1.3%-6.2% με τη χορήγηση της εξετιμίμπης σε σύγκριση με την συγκέντρωση της HDL-C πριν τη θεραπεία^{458,461,462}, αν και η αύξηση αυτή δεν ήταν σε όλες τις μελέτες στατιστικά

σημαντική. Ωστόσο μία μελέτη 50 ατόμων με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία έδειξε μείωση στα επίπεδα της HDL-C κατά 6.6% η οποία ήταν στατιστικά σημαντική⁴⁶³. Στην περίπτωση αυτή μία πιθανή εξήγηση είναι ότι η εξετιμίμπη μείωσε τη συγκέντρωση των πυκνών HDL σωματιδίων χωρίς να μεταβάλλει τη συγκέντρωση των άλλων υποκλασμάτων της HDL-C. Πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι αν και μειώθηκαν τα επίπεδα της HDL-C, ο λόγος LDL-C/HDL-C και ο λόγος apoB/apoAI βελτιώθηκαν σημαντικά σε αυτή τη μελέτη λόγω της μείωσης των πλούσιων σε apoB λιποπρωτεϊνών⁴⁶³. Επιπρόσθετα μία μικρή μελέτη 21 ασθενών έδειξε μια μικρή μείωση στα επίπεδα της HDL-C (-2%) η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική⁴⁶⁴.

Επιπλέον η μονοθεραπεία με την εξετιμίμπη φαίνεται ότι μειώνει τα επίπεδα των TG κατά 1.7%–8%^{458,459,461,462,464}, αν και η επίδραση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε όλες τις μελέτες.

Η επίδραση της εξετιμίμπης στην Lp(a) δεν έχει αποσαφηνιστεί. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η εξετιμίμπη μειώνει τα επίπεδα της Lp(a) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-7.50 ± 1.88 , $p < 0.05$)⁴⁵⁹, αν και το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώνεται από άλλες μελέτες⁴⁵⁸.

Η συγκέντρωση της apoAI αυξάνεται περίπου κατά 2.5% έως 6.5%^{458,459}, ενώ τα επίπεδα της apoB μπορεί να μειωθούν μέχρι και 15% με τη μονοθεραπεία με την εξετιμίμπη^{458,459,463}. Ωστόσο σε μια μελέτη η συγκέντρωση της apoAI μειώθηκε κατά 1.1%, αλλά η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική⁴⁶³.

Λίγα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την επίδραση της εξετιμίμπης στη συγκέντρωση των υποκλασμάτων των LDL. Σε μία μελέτη παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα όλων των LDL υποκλασμάτων, αλλά παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των μικρών πυκνών sdLDL σωματιδίων⁴⁶³. Αυτό το εύρημα είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της μέσης διαμέτρου των LDL σωματιδίων λόγω ανακατανομής της χοληστερόλης από τα μικρά προς τα μεγαλύτερα LDL σωματίδια⁴⁶³. Επίσης παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση της συγκέντρωσης των μικρών πυκνών sdLDL σωματιδίων στους ασθενείς με αρχικά επίπεδα TG > 1.7 mmol/L σε σύγκριση με τους ασθενείς των οποίων η αρχική συγκέντρωση των TG ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων (49% έναντι 19% αντίστοιχα, $p < 0.05$)⁴⁶⁵. Σε μία άλλη μελέτη το φάρμακο μείωσε τη χοληστερόλη των μεγάλων και

μέσης πυκνότητας LDL σωματιδίων ($p < 0.05\%$), ενώ είχε ελάχιστη επίδραση στη χοληστερόλη των sdLDL σωματιδίων⁴⁶⁵. Πρέπει να σημειωθεί ότι στη μελέτη αυτή η εξετιμίμη χορηγήθηκε σε 20 ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία που βρίσκονταν ήδη σε αγωγή με στατίνη και LDL πλασμαφαίρεση⁴⁶⁵. Επιπρόσθετα ο Farnier και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η μονοθεραπεία με εξετιμίμη σε ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία αυξάνει τη μέση διάμετρο των LDL σωματιδίων⁴⁶⁶.

2.3.2.2 Συνδυασμός εξετιμίμης με στατίνες

Φαίνεται ότι η εξετιμίμη έχει αθροιστική υπολιπιδαιμική δράση όταν συγχρηγείται με τις στατίνες^{464,467-474}. Συγκεκριμένα η προσθήκη της εξετιμίμης (10 mg την ημέρα) στην ήδη υπάρχουσα υπολιπιδαιμική θεραπεία με στατίνες είχε ως αποτέλεσμα επιπρόσθετη μείωση των επιπέδων της LDL-C από 13.8% έως 25.1% ($p < 0,001$), των επιπέδων των TG από 7.5% έως 14% ($p < 0.05$), ενώ τα επίπεδα της HDL-C αυξήθηκαν από 2.7% έως 2.9% ($p < 0.05$). Ωστόσο η προσθήκη εξετιμίμης στη θεραπεία με στατίνες σε ασθενείς ηλικίας > 75 ετών δεν βελτίωσε τα επίπεδα της HDL-C⁴⁷². Μία μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός της εξετιμίμης με σιμβαστατίνη (80 mg την ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C και μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ατορβαστατίνη (80 mg την ημέρα) (-59.4% έναντι -52.5%, $p < 0,001$ για την LDL-C και +12.3% έναντι +6.5% για την HDL-C)⁴⁶⁹.

Στη μελέτη EASE (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness)⁴⁷¹ 3030 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου που βρίσκονταν ήδη σε αγωγή με στατίνη (το 50% είχε ΜΣ και το 77% είχε στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμα αυτής) τυχαιοποιήθηκαν σε εξετιμίμη (10 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα που έλαβε εξετιμίμη παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επιπρόσθετη μείωση των επιπέδων της LDL-C, των TG και της apoB (-25.8% έναντι -2.8%, -12.8% έναντι -1.6%, -19.4% έναντι -3.1%, αντίστοιχα, $p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL-C σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (+1.3% έναντι -0.8%), ενώ η θεραπεία με εξετιμίμη δεν επηρέασε τα επίπεδα της apoAI. Πρέπει να σημειωθεί ότι περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της εξετιμίμης έφτασαν το στόχο

θεραπείας όσον αφορά την LDL-C σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (71% έναντι 20.6%).

1. Συνδυασμός με σιμβαστατίνη

Η σιμβαστατίνη είναι η στατίνη που έχει μελετηθεί περισσότερο από όλες τις στατίνες σε συνδυασμό με την εζετιμίμπη⁴⁷⁵⁻⁴⁸³.

Σε μία μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση του συνδυασμού εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη σε σύγκριση με την αντίστοιχη δόση της σιμβαστατίνης στις λιπιδαιμικές παραμέτρους σε 668 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία μετά από 12 εβδομάδες⁴⁷⁵. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C (-44% έως -57% ανάλογα με τη δόση της σιμβαστατίνης) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη ($p < 0.05$). Ο συνδυασμός είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C και μεγαλύτερη μείωση των TG σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με την αντίστοιχη δόση σιμβαστατίνης. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές των επιπέδων της apoA1 και της Lp(a) μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές των επιπέδων της HDL-C μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη και εκείνων που έλαβαν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη^{476,479}. Σε μία άλλη μελέτη τα επίπεδα της LDL-C μειώθηκαν περισσότερο με την προσθήκη εζετιμίμπης σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν σιμβαστατίνη σε σύγκριση με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (-24% έναντι -3%, $p < 0.001$)⁴⁷⁷.

Ο Feldman και οι συνεργάτες του εκτίμησαν την αποτελεσματικότητα που είχε η προσθήκη της εζετιμίμπης σε σιμβαστατίνη (10-40 mg ημερησίως) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη 20 mg ημερησίως σε ασθενείς με ΣΝ ή ισοδύναμά της⁴⁷⁸. Η εζετιμίμπη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη σε οποιαδήποτε δόση είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη 20 mg. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10/10 mg την ημέρα) μείωσε τα επίπεδα της apoB περισσότερο σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη 20 mg, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές των επιπέδων

των TG, της HDL-C και της apoA1 μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, οι συνδυασμοί εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10/20 mg την ημέρα) και εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10/40 mg την ημέρα) μείωσαν τα επίπεδα της apoB και των TG περισσότερο σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη 20 mg. Ο συνδυασμός εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10/20 mg την ημέρα) αύξησε τα επίπεδα της HDL-C κατά 8% ($p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα της μονοθεραπείας), ενώ δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της HDL-C στην ομάδα του συνδυασμού εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10/40 mg την ημέρα) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε σιμβαστατίνη 20 mg την ημέρα.

Στη μελέτη VYVA (VYtorin Versus Atorvastatin study) 1902 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη (10–80 mg την ημέρα) ή εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/10–80 mg την ημέρα (Vytorin/Inegy)⁴⁸⁰. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα της LDL-C στις ομάδες του συνδυασμού (από -47% έως -59% ανάλογα με τη δόση της σιμβαστατίνης) σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη στην αντίστοιχη δόση (από -36% έως -53% ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης). Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση στη συγκέντρωση της HDL-C στις ομάδες του συνδυασμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ατορβαστατίνη (+7.9% έναντι +4.3, $p < 0.001$). Πρέπει να τονισθεί ότι οι μεγαλύτερες μεταβολές στη συγκέντρωση της HDL-C σημειώθηκαν μεταξύ των ομάδων εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10/40) και ατορβαστατίνη 40 mg (+9% έναντι +3.8% αντίστοιχα, $p < 0.001$) και μεταξύ των ομάδων εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10/80) και ατορβαστατίνη 80 mg (+7.6% έναντι +1.4%, $p < 0.001$). Οι μεταβολές στα επίπεδα των TG ήταν παρόμοιες για όλες τις ομάδες.

Σε μία άλλη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων σε ασθενείς με ΣΝ ο συνδυασμός εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10 ή 20 mg την ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου/σιμβαστατίνης (στην αντίστοιχη δόση) (-25.2% έναντι -0.9%, $p < 0.01$)⁴⁸¹. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε διαφορά στις μεταβολές των επιπέδων της HDL-C μεταξύ των δύο ομάδων (+2% έναντι +1.3% αντίστοιχα, $p = ns$), ένα εύρημα που επιβεβαιώθηκε και σε άλλη μελέτη διάρκειας 6 μηνών σε ασθενείς με ΣΝ⁴⁸².

Μία αναδρομική ανάλυση 3 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με 3803 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία έδειξε ότι ο συνδυασμός εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη

βελτίωσε τις λιπιδαιμικές παραμέτρους σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη στην αντίστοιχη δόση, εκτός από την HDL-C, καθώς δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων⁴⁸³.

Τέλος μία μετα-ανάλυση 14 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών εκτίμησε τις επιδράσεις του συνδυασμού εζετιμίμπης/σιμβαστατίνης (10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg ή 10/80 mg την ημέρα) στις λιπιδαιμικές παραμέτρους σε σύγκριση με την υπολιπιδαιμική δράση της μονοθεραπείας με ροσουβαστατίνη (5 mg, 10 mg, 20 mg ή 40 mg την ημέρα)⁴⁸⁴. Οι μειώσεις που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα της LDL-C, των TG και της apoB ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα του συνδυασμού (σε όλες τις δόσεις) σε σύγκριση με τη ροσουβαστατίνη στην αντίστοιχη δόση, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές των επιπέδων της HDL-C μεταξύ των ομάδων. Τέλος τα επίπεδα της apoAI αυξήθηκαν περισσότερο στους ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό εζετιμίμπης/σιμβαστατίνης στην αντίστοιχη δόση.

II. Συνδυασμός με ατορβαστατίνη

Ο συνδυασμός της εζετιμίμπης με ατορβαστατίνη έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷. Μία μελέτη με 628 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία έδειξε ότι ο συνδυασμός εζετιμίμπης/ατορβαστατίνης (δόση ατορβαστατίνης από 10 έως 80 mg την ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C, των TG και της apoB σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη στην αντίστοιχη δόση (-54.5% έναντι -42.4%, -32.8% έναντι -24.5% και -45.4% έναντι -36.5%, αντίστοιχα, $p < 0.01$ για όλες τις συγκρίσεις)⁴⁸⁶. Τα επίπεδα της HDL-C αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη (+7.3% έναντι +4.3%, $p < 0.01$), ενώ οι μεταβολές στα επίπεδα της apoAI δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των δύο ομάδων. Στη συνέχεια 246 ασθενείς από τη μελέτη που είχαν λάβει ατορβαστατίνη 10 mg την ημέρα τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: η μία ομάδα έλαβε εζετιμίμπη και η άλλη εικονικό φάρμακο για 1 έτος⁴⁸⁸. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας τα επίπεδα της LDL-C, της ολικής χοληστερόλης και των TG μειώθηκαν περισσότερο στην ομάδα εζετιμίμπης/ατορβαστατίνης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ατορβαστατίνη (-53%

έναντι -37%, -38.8% έναντι -26%, -28% έναντι -12%, $p < 0.01$ για όλες τις συγκρίσεις. Ωστόσο, η αύξηση της συγκέντρωσης της HDL-C στην ομάδα του συνδυασμού δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με την αύξηση που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη (+4.6% έναντι +4.5% $p = ns$). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι παραπάνω μεταβολές που παρατηρήθηκαν στις λιπιδαιμικές παραμέτρους διατηρήθηκαν μετά από 1 έτος θεραπείας.

Σε μία άλλη μελέτη συμμετείχαν 621 ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ΣΝ ή ≥ 2 παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ, οι οποίοι βρίσκονταν ήδη σε αγωγή με ατορβαστατίνη 10 mg την ημέρα και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: η μία έλαβε ατορβαστατίνη 20 mg την ημέρα και η άλλη συνδυασμό εζετιμίμπης με ατορβαστατίνη (10/10 mg την ημέρα)⁴⁸⁷. Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας τα επίπεδα της LDL-C και των TG μειώθηκαν περισσότερο στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα που διπλασίασε την ημερήσια δόση της ατορβαστατίνης (-22.8% έναντι -8.6% και -9.3% έναντι -3.9%, $p < 0.01$ για όλες τις συγκρίσεις). Τα επίπεδα της HDL-C αυξήθηκαν κατά 2.1% στην ομάδα του συνδυασμού αλλά η αύξηση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με την αύξηση που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη 20 mg την ημέρα (+1.3% $p = ns$ σε σύγκριση με την ομάδα του συνδυασμού).

Ο Cruz-Fernandez και οι συνεργάτες του τυχαιοποίησαν 450 ασθενείς με ΣΝ, οι οποίοι ελάμβαναν ήδη ατορβαστατίνη 10 ή 20 mg την ημέρα σε δύο ομάδες: η μία ομάδα έλαβε εζετιμίμπη και η άλλη εικονικό φάρμακο⁴⁸⁵. Η προσθήκη εζετιμίμπης στη θεραπεία με ατορβαστατίνη βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών σε σύγκριση με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (οι μεταβολές της ολικής χοληστερόλης, LDL-C, HDL-C και των TG μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές).

Σε μία άλλη μελέτη 455 ασθενείς που βρίσκονταν ήδη σε αγωγή με ατορβαστατίνη 10 mg την ημέρα διπλασίασαν τη δόση της ατορβαστατίνης ή διέκοψαν την ατορβαστατίνη και ξεκίνησαν θεραπεία με το συνδυασμό εζετιμίμπης/σιμβαστατίνης (10/20 mg την ημέρα)⁴⁸⁹. Τα επίπεδα της LDL-C μειώθηκαν περισσότερο στους ασθενείς που έλαβαν εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ατορβαστατίνη 20 mg την ημέρα (-32.8% έναντι -20.3%, $p < 0.001$), ενώ δεν

παρατηρήθηκαν διαφορές στις μεταβολές των TG μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση της HDL-C αυξήθηκε κατά 1.8% ($p < 0.05$) στους ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10/20 mg την ημέρα) και μειώθηκε κατά 0.4% ($p < 0.05$) στους ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη 20 mg την ημέρα.

III. Συνδυασμός με φλουβαστατίνη

Μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 32 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία εκτίμησε την υπολιπιδαιμική δράση του συνδυασμού της εξετιμίμπης με φλουβαστατίνη (10/20 mg την ημέρα)⁴⁹⁰. Εκτός από τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C, ο συνδυασμός δεν επηρέασε τα επίπεδα της HDL-C και των TG σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με φλουβαστατίνη (20 mg την ημέρα). Ωστόσο, σε όλες τις ομάδες υπήρχε μία τάση μείωσης της συγκέντρωσης της HDL-C.

IV. Συνδυασμός με πραβαστατίνη

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εξετιμίμπης με πραβαστατίνη (δόση από 10 έως 40 mg την ημέρα) στις λιπιδαιμικές παραμέτρους εκτιμήθηκε σε 500 ασθενείς⁴⁹¹. Τα επίπεδα της LDL-C, των TG και της αρΒ μειώθηκαν περισσότερο στις ομάδες του συνδυασμού σε σύγκριση με τις ομάδες της μονοθεραπείας με πραβαστατίνη στις αντίστοιχες δόσεις (κατά μέσο όρο -38% έναντι -24%, -18% έναντι -8% και -30% έναντι -20%, $p < 0.01$ για όλες τις συγκρίσεις). Η διαφορά στην αύξηση της HDL-C μεταξύ των ασθενών που έλαβαν πραβαστατίνη και εξετιμίμπη και εκείνων που έλαβαν μόνο πραβαστατίνη ήταν 1.4% αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = ns$), εύρημα που παρατηρήθηκε επίσης και όσον αφορά τις μεταβολές στα επίπεδα της αρΑΙ και της Lp(a).

V. Συνδυασμός με ροσουβαστατίνη

Η υπολιπιδαιμική δράση του συνδυασμού εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη εκτιμήθηκε σε μία μικρή μελέτη, στην οποία 40 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία

τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg την ημέρα και εξετιμίμπη, ροσουβαστατίνη 10 mg την ημέρα και εικονικό φάρμακο, εξετιμίμπη και εικονικό φάρμακο ή μόνο εικονικό φάρμακο⁴⁹². Εκτός από τα επίπεδα της LDL-C που μειώθηκαν περισσότερο στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη 10 mg την ημέρα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη 10 mg την ημέρα (-61.4% έναντι -44.9%, $p < 0.01$), δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές των επιπέδων της HDL-C και των TG.

Η μελέτη EXPLORER τυχαιοποίησε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΣΝ σε δύο ομάδες: η μία ομάδα έλαβε ροσουβαστατίνη 10 mg την ημέρα και η άλλη συνδυασμό εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη 40 mg την ημέρα⁴⁹³. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα της μονοθεραπείας (-69.8% έναντι -57.1%, $p < 0.001$). Η συγκέντρωση της HDL-C αυξήθηκε κατά 10.8% στην ομάδα του συνδυασμού και κατά 8.5% στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνη, αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Πρέπει να τονισθεί ότι περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν στόχο θεραπείας για την LDL-C (< 100 mg/dL ή < 70 mg/dL) στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα της μονοθεραπείας (94% και 79.6% έναντι 79.1% και 35% αντίστοιχα, $p < 0.001$).

VI. Συνδυασμός με λοβαστατίνη

Οι επιδράσεις του συνδυασμού εξετιμίμπης με λοβαστατίνη εκτιμήθηκε σε δύο μελέτες^{494,495}. Η μία μελέτη τυχαιοποίησε 548 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία σε 3 ομάδες: η πρώτη έλαβε εικονικό φάρμακο, η δεύτερη εξετιμίμπη, η τρίτη λοβαστατίνη (10-40 mg την ημέρα) και η τέταρτη ομάδα έλαβε συνδυασμό εξετιμίμπης με λοβαστατίνη (10/10-40 mg την ημέρα).⁴⁹⁴ Η θεραπεία με το συνδυασμό των φαρμάκων είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, των TG, της apoB και της nonHDL-C και μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C και της apoA1 σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες με εξετιμίμπη ή λοβαστατίνη στην αντίστοιχη δόση. Ωστόσο, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές των επιπέδων της LDL-C, της HDL-C και των TG μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη/λοβαστατίνη 10 mg την ημέρα και των ασθενών που

έλαβαν μονοθεραπεία με λοβαστατίνη στη μέγιστη δόση (40 mg την ημέρα). Στη δεύτερη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, των TG και της HDL-C στις θεραπευτικές ομάδες, πιθανά λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη⁵⁹⁵.

2.3.2.3 Συνδυασμός εξετιμίμπης με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Αρκετές μελέτες έχουν εκτιμήσει τις επιδράσεις του συνδυασμού της εξετιμίμπης με άλλα φάρμακα που έχουν υπολιπιδαιμική δράση εκτός από τις στατίνες⁴⁹⁶.

1. Συνδυασμός με φιβρατές

Ο συνδυασμός της εξετιμίμπης με φαινοφιβράτη φαίνεται ότι βελτιώνει τις λιπιδαιμικές παραμέτρους⁴⁹⁷. Σε μία πολυκεντρική μελέτη 625 ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, εξετιμίμπη, φαινοφιβράτη 160 mg και συνδυασμό εξετιμίμπης με φαινοφιβράτη 160 mg⁴⁹⁸. Οι συγκεντρώσεις της LDL-C (-20.4%), της nonHDL-C (-30.4%) και της apoB (-26.1%) μειώθηκαν περισσότερο στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες ($p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις). Η μείωση στα επίπεδα των TG ήταν λίγο μεγαλύτερη (αλλά στατιστικά σημαντική) στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα της φαινοφιβράτης (-44% έναντι -43%, $p = 0.02$). Τα επίπεδα της HDL-C και της apoA1 αυξήθηκαν περισσότερο στην ομάδα του συνδυασμού (+19% και +9.6% αντίστοιχα) σε σύγκριση με την ομάδα της φαινοφιβράτης (+18.8% και +8.4% αντίστοιχα), αλλά οι μεταβολές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των δύο ομάδων. Στη συνέχεια οι ασθενείς που ήταν σε μονοθεραπεία με εικονικό φάρμακο ή εξετιμίμπη τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με φαινοφιβράτη ή συνδυασμό εξετιμίμπης με φαινοφιβράτη⁴⁹⁹. Παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες μεταβολές των επιπέδων 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%) στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τις μεταβολές που σημειώθηκαν με τη μονοθεραπεία με

φαινοφιμπράτη. Δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές των επιπέδων της apoA1 μεταξύ των δύο ομάδων.

Σε μία πρόσφατη μελέτη 625 ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα, φαινοφιμπράτη 160 mg την ημέρα, ή συνδυασμό εξετιμίμπης/φαινοφιμπράτης 10/160 mg την ημέρα. Η post hoc ανάλυση έδειξε ότι δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις επιδράσεις του συνδυασμού εξετιμίμπης/φαινοφιμπράτης στα επίπεδα της LDL-C, της apoB και της nonHDL-C μεταξύ των ασθενών που είχαν MΣ και εκείνων που δεν είχαν MΣ⁵⁰⁰. Ωστόσο η μονοθεραπεία με εξετιμίμπη φαίνεται ότι είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C και της apoB στους ασθενείς που είχαν MΣ σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια του MΣ⁵⁰⁰.

Η υπολιπιδαιμική δράση του συνδυασμού εξετιμίμπης με φαινοφιμπράτη συγκρίθηκε με την αντίστοιχη των στατινών σε μία τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη⁵⁰¹. Σε αυτή τη μελέτη 43 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε συνδυασμό φαινοφιμπράτης (160 mg την μέρα) με εξετιμίμπη ή ατορβαστατίνη 10 mg την ημέρα για 6 εβδομάδες. Οι μειώσεις των επιπέδων της LDL-C και της ολικής χοληστερόλης και η αύξηση της συγκέντρωσης της HDL-C που παρατηρήθηκαν στην ομάδα του συνδυασμού ήταν μεγαλύτερες σε σύγκριση με εκείνες που σημειώθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη. Σημειώθηκε μία τάση για μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των TG στην ομάδα του συνδυασμού, αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με τη μείωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα του συνδυασμού.

Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι ο συνδυασμός εξετιμίμπης με φαινοφιμπράτη μειώνει περισσότερο τα επίπεδα της apoC-III (-27.4%, $p < 0.05$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) και τα επίπεδα των sdLDL σωματιδίων (-37%, $p < 0.05$ σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες με το εικονικό φάρμακο ή τη φαινοφιμπράτη)⁵⁰². Σε μία άλλη μελέτη ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των sdLDL σωματιδίων σε σύγκριση με τις ομάδες της μονοθεραπείας⁵⁰³. Στην ομάδα της φαινοφιμπράτης και του συνδυασμού η χοληστερόλη των HDL2 και των HDL3 σωματιδίων αυξήθηκε σημαντικά αλλά οι μεταβολές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη παρόμοιες μεταβολές

σημειώθηκαν στη μέση διάμετρο των LDL σωματιδίων και στα επίπεδα της apoAII στην ομάδα του συνδυασμού και της φαινοφιμπράτης, οι οποίες ήταν στατιστικά σημαντικές σε σύγκριση με τις αντίστοιχες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της εξετιμίμπης (+2.1% και +1.9% έναντι +0.7% για τη μέση διάμετρο των LDL σωματιδίων, +24.2% και +21.2% έναντι +2.7% για την apoAII)⁵⁰⁴.

II. Συνδυασμός με ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων

Φαίνεται ότι ο συνδυασμός της εξετιμίμπης με τις ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων δεν επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα της HDL-C, ενώ μειώνει τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C. Σε μία πολυκεντρική μελέτη 86 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία τυχαιοποιοίθηκαν σε κολεσεβελάμη 3.8 g την ημέρα, εξετιμίμπη ή το συνδυασμό αυτών στις ίδιες δόσεις⁵⁰⁵. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας οι ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό είχαν μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C (-32.3%), της ολικής χοληστερόλης (-20.3%), της nonHDL-C (-26.7%) και της apoB (-22.7%) και μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της apoA1 (+6.7%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο εξετιμίμπη (-21.4%, -14.4%, -19.5%, -14.8% και +1.3% αντίστοιχα, $p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις). Ωστόσο τα επίπεδα των TG δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία ομάδα. Παρόμοια, σε μία άλλη μελέτη ο συνδυασμός της κολεσεβελάμης (3.8 g την ημέρα) με εξετιμίμπη μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας μείωσε περισσότερο τα επίπεδα της LDL-C και της nonHDL-C σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με εξετιμίμπη, ενώ τα επίπεδα της HDL-C και των TG δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία ομάδα⁵⁰⁶. Ο Ξυδάκης και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η προσθήκη εξετιμίμπης σε 40 ασθενείς που βρίσκονταν ήδη σε αγωγή με ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων μείωσε τα επίπεδα της LDL-C, της ολικής χοληστερόλης και των TG, μειώσεις που ήταν στατιστικά σημαντικές⁵⁰⁷. Επιπλέον αύξησε τα επίπεδα της HDL-C, αλλά η αύξηση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Πρέπει να τονισθεί ότι σε μία άλλη μελέτη οι μεταβολές στις λιπιδαιμικές παραμέτρους που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό κολεσεβελάμης 1.875 g την ημέρα με εξετιμίμπη δεν ήταν στατιστικά σημαντικές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με εξετιμίμπη⁵⁰⁸. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι και τα δύο φάρμακα δρουν στον εντερικό σωλήνα, με

αποτέλεσμα να μειώνεται η αθροιστική τους δράση σε μερικούς ασθενείς⁴⁹⁷. Δεν πρέπει επίσης να παραληφθεί ότι στη μελέτη αυτή συμμετείχαν λίγοι ασθενείς (N = 20)⁴⁹⁷.

Οι συνδυασμοί της εξετιμίμπης με την κολεστιπόλη ή τη χολεστυραμίνη δεν έχουν μελετηθεί.

III. Συνδυασμός με νιασίνη

Ο συνδυασμός της εξετιμίμπης με την νιασίνη δεν έχει μελετηθεί σε μεγάλες πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες μελέτες. Μία αναδρομική ανάλυση των βιβλιογραφικών αναφορών εκτίμησε την υπολιπιδαιμική δράση του συνδυασμού των δύο φαρμάκων σε 53 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία⁵⁰⁹. Όλοι οι ασθενείς βρίσκονταν ήδη σε αγωγή με νιασίνη (το 75% αυτών) ή άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Η προσθήκη της εξετιμίμπης είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C (-25%, $p < 0.001$), της ολικής χοληστερόλης (-18%, $p < 0.001$) και των TG (-17%, $p < 0.001$).

IV. Συνδυασμός με στερόλες

Οι φυτικές στερόλες και στανόλες ανταγωνίζονται τη χοληστερόλη που προέρχεται από τη διατροφή και τη χολή στη διαδικασία σχηματισμού μικυλλίων, με αποτέλεσμα να μειώνουν την απορρόφηση της χοληστερόλης από τον εντερικό σωλήνα⁵¹⁰. Μία μελέτη με 40 ασθενείς με ήπια υπερλιπιδαιμία εκτίμησε την επίδραση του συνδυασμού της εξετιμίμπης με τις φυτικές στερόλες (2 g την ημέρα) στις λιπιδαιμικές παραμέτρους⁵¹⁰. Ο συνδυασμός αυτός μείωσε τα επίπεδα της LDL-C (-25.2%, $p < 0.001$), της ολικής χοληστερόλης (-17.5%, $p < 0.001$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο οι μεταβολές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με εξετιμίμπη ($p = 0.13$). Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι οι φυτικές στερόλες έχουν παρόμοιο μηχανισμό δράσης με την εξετιμίμπη (απορρόφηση της χοληστερόλης από τον εντερικό σωλήνα). Πρέπει να τονισθεί ότι δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή των επιπέδων της HDL-C και των TG με το συνδυασμό εξετιμίμπης με φυτικές στερόλες.

2.3.2.4 Συνδυασμός εξετιμίμπης με φάρμακα κατά της παχυσαρκίας

I. Συνδυασμός με ορλιστάτη

Σύμφωνα με τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, ο συνδυασμός εξετιμίμπης με ορλιστάτη δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες.

II. Συνδυασμός με rimonabant

Σε μία μελέτη 30 μη διαβητικοί, υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία που δεν μπορούσαν να λάβουν αγωγή με στατίνες τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: η πρώτη ομάδα έλαβε το συνδυασμό εξετιμίμπης με ορλιστάτη (120 mg 3 φορές την ημέρα) και η δεύτερη ομάδα έλαβε το συνδυασμό εξετιμίμπης με rimonabant (20 mg την ημέρα)⁵¹¹. Το σωματικό βάρος, ο δείκτης BMI και η WC μειώθηκαν σημαντικά και στις δύο ομάδες ($p < 0.01$). Ο συνδυασμός εξετιμίμπης με ορλιστάτη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C σε σύγκριση με το συνδυασμό εξετιμίμπης με rimonabant (-28.4% έναντι -15.3%, $p < 0.01$). Τα επίπεδα της HDL-C μειώθηκαν στην πρώτη ομάδα, ενώ δεν μεταβλήθηκαν στη δεύτερη ομάδα.

III. Συνδυασμός με σιμπουτραμίνη

Ο συνδυασμός εξετιμίμπης με σιμπουτραμίνη δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες.

2.3.3 Επίδραση της εξετιμίμπης στη σύνθεση και την απορρόφηση της χοληστερόλης

Η εξετιμίμπη μειώνει την απορρόφηση της χοληστερόλης μέχρι και 96%⁵¹², αλλά δεν αυξάνει τη σύνθεση της χοληστερόλης στα πειραματόζωα⁵¹³. Μία μελέτη έδειξε ότι η εξετιμίμπη στους ανθρώπους μειώνει την κλασματική απορρόφηση της χοληστερόλης κατά 54%, ενώ η σύνθεση της χοληστερόλης αυξάνεται μέχρι και 89% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁴⁶¹. Επιπρόσθετα, με τη χορήγηση της εξετιμίμπης παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων των στερολών στο πλάσμα (καμπεστερόλη και σιτοστερόλη), ενώ το πηλίκo λαδοστερόλη προς χοληστερόλη [που είναι δείκτης της ενεργότητας του ενζύμου HMG-CoA] αυξήθηκε κατά 72% ($p < 0.001$). Αυτά τα ευρήματα

δείχνουν ότι η χορήγηση της εξετιμίμπης αυξάνει την ηπατική σύνθεση της χοληστερόλης και έτσι εξηγείται η αθροιστική δράση της εξετιμίμπης με τις στατίνες όσον αφορά τη μείωση της LDL-C. Επιπρόσθετα η χορήγηση μεγάλων δόσεων στατινών συσχετίζεται με αυξημένη απορρόφηση χοληστερόλης από τον εντερικό σωλήνα⁵¹⁴. Έτσι, η εξετιμίμπη μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματική σε ασθενείς που έχουν μειωμένο ρυθμό ηπατικής σύνθεσης της χοληστερόλης και/ή αυξημένο ρυθμό απορρόφησης της χοληστερόλης⁵¹⁵. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα σε μία αναδρομική μελέτη με 37 υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς, η οποία έδειξε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση της συγκέντρωσης της LDL-C που επιτεύχθηκε με τη χορήγηση της στατίνης και την επιπρόσθετη μείωση των επιπέδων της μετά την προσθήκη της εξετιμίμπης ($r = -0.7, p < 0.001$)⁵¹⁶. Αυτή είναι μία πιθανή εξήγηση για το εύρος της επιπρόσθετης μείωσης που παρατηρείται στα επίπεδα της LDL-C μετά την προσθήκη της εξετιμίμπης στην ήδη υπάρχουσα αγωγή με στατίνες. Επιπρόσθετα σε μία άλλη μελέτη οι ασθενείς που βρίσκονταν σε αγωγή με στατίνες είχαν μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C ($-26.1\% \pm 34.6\%$) μετά την προσθήκη της εξετιμίμπης σε σύγκριση με την αντίστοιχη μείωση ($-9.3\% \pm 25.5\%$) που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που βρίσκονταν σε αγωγή με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα⁵¹⁷. Ωστόσο τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε άλλες μελέτες⁴⁷⁰. Μία άλλη πιθανή εξήγηση που θα μπορούσε να ερμηνεύσει το εύρος της υπολιπιδαιμικής δράσης της εξετιμίμπης στους διάφορους ασθενείς είναι το σωματικό βάρος και η λήψη στερολών με τη διατροφή⁵¹⁸. Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία συσχετίζεται με μειωμένη απορρόφηση και αυξημένη σύνθεση χοληστερόλης⁵¹⁸. Επιπρόσθετα η απορρόφηση της χοληστερόλης σε ασθενείς με ΣΔ 2 είναι μειωμένη σε σύγκριση με παχύσαρκους ασθενείς⁵¹⁸. Πρέπει να τονισθεί ότι η μειωμένη απορρόφηση της χοληστερόλης και η αυξημένη ηπατική σύνθεσή της πιθανά αποτελεί ένα ακόμη χαρακτηριστικό της ινσουλινοαντίστασης⁵¹⁸.

2.3.4 Επίδραση της εξετιμίμπης στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης

Μία πρόσφατη μελέτη εκτίμησε την επίδραση της εξετιμίμπης στην ινσουλινοευαισθησία (όπως αυτή εκτιμήθηκε με την ευγλυκαιμική υπερινσουλιναϊκή αντλία) σε 8 παχύσαρκους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία⁵¹⁹. Η εξετιμίμπη δεν μετέβαλε την

ευαισθησία στην ινσουλίνη (3 ± 0.6 έναντι 2.9 ± 0.7 , $p = 0.345$). Πρέπει να τονισθεί ότι στη μελέτη αυτή τα επίπεδα της LDL-C μειώθηκαν κατά 45% ($p = 0.003$), ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στις συγκεντρώσεις της HDL-C και των TG. Γενικά υπάρχουν λίγα δεδομένα που να υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση της εξετιμίμπης στο μεταβολισμό της γλυκόζης σε πειραματόζωα αλλά και στον άνθρωπο^{520,521}.

2.3.5 Επίδραση της εξετιμίμπης στο λιπώδες ήπαρ και τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD)

Η πρωτεΐνη NPC1L1 στην οποία δρα η εξετιμίμπη εκφράζεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα, ενώ ένα μικρό ποσοστό (2%-4%) εκφράζεται στα κύτταρα του λεπτού εντέρου⁵²². Η μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης NPC1L1 στα ηπατοκύτταρα φαίνεται ότι προστατεύει τα πειραματόζωα που τρέφονταν με διατροφή πλούσια σε λίπος από την ανάπτυξη λιπώδους ήπατος⁵²². Έτσι, η εξετιμίμπη θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη στη θεραπεία της NAFLD^{523,524}. Επιπρόσθετα η εξετιμίμπη μείωσε τη συσσώρευση εστέρων χοληστερόλης και ελεύθερης χοληστερόλης στο ήπαρ παχύσαρκων πειραματόζωων με υπερινσουλιναμία⁵²⁵. Τέλος η χορήγηση της εξετιμίμπης σε συνδυασμό με υπολιπιδαιμική-υποθερμιδική δίαιτα μείωσε περισσότερο το βαθμό της λιπώδους διήθησης (η οποία εκτιμήθηκε με μαγνητική τομογραφία) σε παχύσαρκους ασθενείς με υπερινσουλιναμία σε σύγκριση με τη μείωση που παρατηρήθηκε μόνο με την διαιτητική αγωγή⁵²⁶. Ωστόσο, η υπολιπιδαιμική αγωγή σε ασθενείς με NAFLD παραμένει ένα αμφιλεγόμενο θέμα, αν και τα πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η εξετιμίμπη βελτιώνει την NAFLD⁵²⁷.

2.3.6 Επίδραση της εξετιμίμπης σε φλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικούς δείκτες

Η μονοθεραπεία με εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα δεν φαίνεται να μεταβάλλει σημαντικά τη συγκέντρωση της hsCRP⁵²⁸. Ωστόσο, η προσθήκη εξετιμίμπης σε 379 ασθενείς με υπερλιπιδαιμία είχε ως αποτέλεσμα επιπρόσθετη μείωση των επιπέδων της CRP κατά 10%, ενώ δεν σημειώθηκε καμία μεταβολή των επιπέδων της CRP στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό στατίνης με εικονικό φάρμακο ($p < 0.05$, μεταξύ των δύο ομάδων)⁵²⁹.

Σε μία άλλη μελέτη η συγκέντρωση της hsCRP μειώθηκε από 2.37 σε 2.11 mg/L και από 2.47 σε 2.45 mg/L στις ομάδες εξετιμίμπη/στατίνη και εικονικό φάρμακο/στατίνη αντίστοιχα ($p = 0.002$ μεταξύ των ομάδων)⁴⁷¹.

Στη μελέτη VYVA τα επίπεδα της hsCRP μειώθηκαν κατά 24.8% ($p < 0.05$, σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα) στην ομάδα του συνδυασμού εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη και κατά 25.1% ($p < 0.05$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα) στην ομάδα της ατορβαστατίνης, αλλά δεν υπήρχαν διαφορές στις μεταβολές αυτές μεταξύ των δύο ομάδων⁴⁸⁰. Ο συνδυασμός εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα της hsCRP κατά 34.8% σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη στην αντίστοιχη δόση (-18.2%, $p < 0.01$ μεταξύ των ομάδων) μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας σε 668 ασθενείς και οι μεταβολές αυτές δεν μπορούσαν να εξηγηθούν μόνο από τις μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων⁵³⁰. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα σε μία μεγαλύτερη μελέτη (N = 1089), στην οποία τα επίπεδα της hsCRP μειώθηκαν κατά 33.3% και 14.3% στις ομάδες του συνδυασμού και της σιμβαστατίνης αντίστοιχα ($p < 0.01$ μεταξύ των ομάδων)⁵³¹.

Ο συνδυασμός εξετιμίμπης με ατορβαστατίνη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της hsCRP σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ατορβαστατίνη στην αντίστοιχη δόση (-41% έναντι -31%, $p < 0.01$ μεταξύ των ομάδων)⁴⁸⁶.

Η εξετιμίμπη σε συνδυασμό με φαινοφιμπράτη μείωσε τα επίπεδα της hsCRP κατά 27.3% ($p < 0.05$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα). Στην ίδια μελέτη η μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση των επιπέδων της hsCRP κατά 28% ($p < 0.05$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα) μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας⁴⁹⁸. Ωστόσο δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές των επιπέδων της hsCRP μεταξύ των δύο ομάδων. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα όσον αφορά την επίδραση της εξετιμίμπης, της φαινοφιμπράτης και του συνδυασμού τους στα επίπεδα της hsCRP και σε άλλη μελέτη⁴⁹⁹.

Σε μία άλλη μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση της εξετιμίμπης στους φλεγμονώδεις δείκτες σε παχύσαρκους ασθενείς που βρίσκονταν ήδη σε υπολιπιδαιμική-υποθερμιδική δίαιτα για απώλεια βάρους⁵²⁶. Παρατηρήθηκε ότι η εξετιμίμπη σε συνδυασμό με τη δίαιτα μείωσε τα επίπεδα της hsCRP και της IL-6 περισσότερο (-53% και -24% αντίστοιχα, $p <$

0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα) σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μεταβολές που παρατηρήθηκαν στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν μόνο διαιτητική αγωγή ($p < 0.05$ μεταξύ των δύο ομάδων)⁵²⁶.

Ωστόσο μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη της εξετιμίμπης στη θεραπεία με στατίνες δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα του TNF- α και της IL-6 σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και εγκατεστημένη αγγειακή νόσο⁵³².

Φαίνεται ότι ο συνδυασμός της εξετιμίμπης με στατίνες έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της hsCRP σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με στατίνες, ενώ η μονοθεραπεία με εξετιμίμπη δεν φαίνεται να μεταβάλλει τα επίπεδα της hsCRP⁵³³. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η συγχορήγηση εξετιμίμπης με φιβράτες δεν μεταβάλλει σημαντικά τα επίπεδα της hsCRP σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με φιβράτες^{488,489}.

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με εξετιμίμπη (μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα) δεν επιδρά σε εκείνους τους παράγοντες πήξης που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της αθηροθρόμβωσης⁵²⁸.

Σε μια μελέτη της ομάδας μας, εκτιμήσαμε την επίδραση της εξετιμίμπης στους δείκτες οξειδωτικού stress [οξειδωμένη LDL (oxLDL), 8-ισοπροστανία (8-epiPGF2a), ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen metabolites, d-ROMs)]⁵³⁴. Στη μελέτη συμμετείχαν 60 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: η μία ομάδα έλαβε εξετιμίμπη σε συνδυασμό με διαιτητική αγωγή (EZT ομάδα) και η άλλη έλαβε μόνο διαιτητική αγωγή (total lifestyle changes, TLC ομάδα). Στη μελέτη συμμετείχαν ακόμη 30 άτομα στα οποία δεν υπήρξε καμία θεραπευτική παρέμβαση και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου της μελέτης. Διαπιστώσαμε ότι 17 από τους 30 ασθενείς της EZT ομάδας και 18 από τους 30 ασθενείς της TLC ομάδας βρίσκονταν σε κατάσταση «υψηλού οξειδωτικού stress». Ως ασθενείς σε κατάσταση «υψηλού οξειδωτικού stress» ορίσαμε τους ασθενείς εκείνους οι οποίοι είχαν υψηλά επίπεδα 8-ισοπροστανίων (≥ 64 pg/mL). Παρατηρήσαμε ότι μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας τα επίπεδα της oxLDL μειώθηκαν κατά 20.8% στην EZT ομάδα ($p < 0.001$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές και $p < 0.001$ σε σύγκριση με την TLC ομάδα)⁵³⁴. Ωστόσο, ο λόγος της oxLDL προς τα επίπεδα της LDL-C δεν μεταβλήθηκε μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με εξετιμίμπη, ένα εύρημα που υποδεικνύει ότι η

μείωση των επιπέδων της oxLDL οφείλονταν στην επαγόμενη από την εξετιμίμπη μείωση των επιπέδων της LDL-C. Δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή των επιπέδων των 8-epiPGF2a και των d-ROMs στην ομάδα της εξετιμίμπης. Ωστόσο, η εξετιμίμπη μείωσε τα επίπεδα της oxLDL κατά 19.1% ($p < 0.001$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές) στους ασθενείς της EZT ομάδας οι οποίοι βρίσκονταν σε κατάσταση «υψηλού οξειδωτικού stress» πριν την έναρξη της θεραπείας. Στην ίδια υποομάδα ασθενών η εξετιμίμπη μείωσε τα επίπεδα των 8-epiPGF2a και των d-ROMs (-20.4% και -18.2% αντίστοιχα, $p < 0.001$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές), μειώσεις οι οποίες ήταν ανεξάρτητες από τις μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων που σημειώθηκαν με τη χορήγηση της εξετιμίμπης⁵³⁴. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή των δεικτών οξειδωτικού stress στην TLC ομάδα (ούτε και στην υποομάδα των ασθενών που βρίσκονταν σε κατάσταση «υψηλού οξειδωτικού stress» πριν την έναρξη της διαιτητικής αγωγής).

Η ευεργετική επίδραση της εξετιμίμπης στο οξειδωτικό stress είναι ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η εξετιμίμπη βελτιώνει τους δείκτες του οξειδωτικού stress μέσα στα πλαίσια των πιθανών πλειοτροπικών δράσεων του φαρμάκου και ανεξάρτητα από τη δράση του φαρμάκου στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, ενώ σύμφωνα με άλλες μελέτες η δράση της εξετιμίμπης στους δείκτες του οξειδωτικού stress συσχετίστηκε με τη βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων^{528,533}.

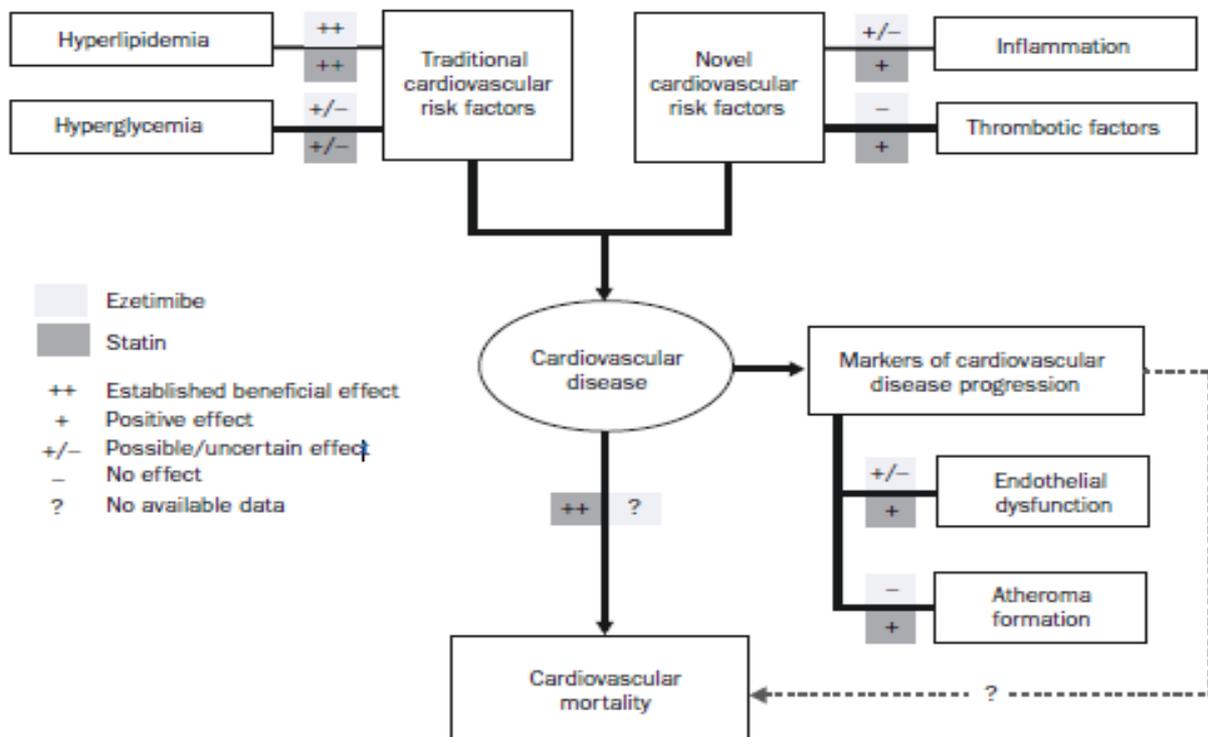
Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η μονοθεραπεία με εξετιμίμπη μείωσε την ολική ενεργότητα και τη μάζα της Lp-PLA₂ διαμέσου της μείωσης της συγκέντρωσης όλων των υποκλασμάτων των LDL⁵³⁵. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε ότι η εξετιμίμπη μειώνει την ενεργότητα και μάζα της συσχετιζόμενης με την HDL φωσφολιπάσης A₂ (HDL-Lp-PLA₂), αλλά η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

2.3.7 Επίδραση της εξετιμίμπης στις αδιποκίνες

Φαίνεται ότι η εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με στατίνες δεν επηρεάζει τα επίπεδα της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης, της ρεισιστίνης και της βισφατίνης στο πλάσμα τόσο σε υγιή άτομα⁵³⁶ όσο και σε άτομα με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία ή μεταβολικό σύνδρομο^{532,537}.

2.3.8 Επίδραση της εξετιμίμπης στην ενδοθηλιακή λειτουργία

Ο ρόλος της εξετιμίμπης στην ενδοθηλιακή λειτουργία δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η εξετιμίμπη πιθανά βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία, αν και απαιτούνται και άλλες μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση^{457,528}. Στην εικόνα 9 φαίνεται ο ρόλος της εξετιμίμπης σε σύγκριση με το ρόλο των στατινών στα διάφορα στάδια της αθηροσκλήρωσης.



Εικόνα 12. Ο ρόλος της εξετιμίμπης στα διάφορα στάδια της αθηροσκλήρωσης. (Πηγή: Ref. 528)

2.3.9 Ο ρόλος της εξετιμίμπης στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων - Κλινικές μελέτες

Αν και η επίδραση της εξετιμίμπης στη μείωση της LDL-C και την επίτευξη του στόχου θεραπείας όσον αφορά την LDL-C έχει τεκμηριωθεί, ο ρόλος της στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί.

Στη μελέτη ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) 720 ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαμία

τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: η μία ομάδα έλαβε μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη 80 mg την ημέρα και η άλλη ομάδα έλαβε το συνδυασμό εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10/80 mg την ημέρα)⁵³⁸. Το κύριο καταληκτικό σημείο στη μελέτη ήταν η μεταβολή του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (carotid artery intima-media thickness, CIMT) μετά από 24 μήνες θεραπείας. Αρκετές μελέτες συσχετίζουν το CIMT με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και μάλιστα θεωρείται ως ένας υποκλινικός δείκτης αθηροσκλήρωσης^{539,540}. Η ομάδα του συνδυασμού εμφάνισε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C (-55.6% έναντι -39.1%, $p < 0.01$) και της hsCRP (-49.2% έναντι -23.5%, $p < 0.01$) σε σύγκριση με τις μειώσεις που παρατηρήθηκαν στη ομάδα της μονοθεραπείας. Ωστόσο, οι μεταβολές του CIMT δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (+0.0033 mm για τη σιμβαστατίνη έναντι +0.0182 mm για το συνδυασμό εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη, $p = 0,15$). Αν και τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν ότι η εζετιμίμπη δεν βελτιώνει το CIMT, πρέπει να τονισθεί ότι το 81% των ασθενών βρισκόνταν ήδη σε θεραπεία με στατίνη κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Η προηγηθείσα θεραπεία με στατίνες θα μπορούσε να έχει μειώσει το δείκτη CIMT πριν την έναρξη της μελέτης, τροποποιώντας έτσι πιθανά την επίδραση της εζετιμίμπης στο CIMT.

Η μελέτη SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) είναι μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1873 ασθενείς με ήπια προς μέτρια ασυμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας⁵⁴¹. Οι ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10/40 mg την ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για 4 έτη. Ο συνδυασμός δεν μείωσε τις συσχετιζόμενες με την επιδείνωση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας επιπλοκές, όπως τη χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας ή την καρδιακή ανεπάρκεια (hazard ratio 0.97, 95% CI, 0.83–1.14, $p = 0.73$). Ωστόσο η ανάλυση έδειξε ότι ο συνδυασμός μείωσε περισσότερο την επίπτωση των ισχαιμικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-20.1% έναντι -15.7%, $p = 0.02$). Επιπρόσθετα δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ολική θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων. Πρέπει να τονισθεί ότι παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση νεοεμφανισθέντων περιστατικών καρκίνου στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11.1% των ασθενών στην ομάδα του συνδυασμού έναντι 7.5% των ασθενών στην ομάδα του

εικονικού φαρμάκου, $p = 0.01$). Ωστόσο, μία μετα-ανάλυση δύο μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών (μελέτες SHARP και μελέτη IMPROVE-IT, αναλύονται παρακάτω) δεν επιβεβαίωσε το παραπάνω εύρημα⁵⁴².

Στη μελέτη ARBITER 6-HALTS ασθενείς με ΣΝ ή ισοδύναμά της (π.χ. ΣΔ) που βρίσκονταν ήδη σε αγωγή με στατίνες τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες⁵⁴³: Η μία ομάδα έλαβε νιασίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης 2000 mg την ημέρα και η άλλη εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στο CIMT μετά από 14 μήνες. Η εξετιμίμπη μείωσε τα επίπεδα της LDL-C περισσότερο σε σύγκριση με τη μείωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα της νιασίνης ($p = 0.01$). Ωστόσο, το CIMT μειώθηκε με τη νιασίνη, ενώ αυξήθηκε με την εξετιμίμπη. Παραδόξως, σημειώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της συγκέντρωσης της LDL-C και της αύξησης του CIMT στην ομάδα της εξετιμίμπης ($r = -0.31$, $p < 0.001$). Πρέπει να τονισθεί ότι η επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν μικρότερη στην ομάδα της νιασίνης σε σύγκριση με την ομάδα της εξετιμίμπης.

Στη μελέτη SHARP (Study of Heart and Renal Protection) 9270 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και χωρίς ιστορικό ΣΝ έλαβαν εικονικό φάρμακο ή το συνδυασμό εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10/20 mg την ημέρα) για 5 έτη και εκτιμήθηκε η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στην επίπτωση των μειζόνων αθηροσκληρωτικών συμβαμάτων⁵⁴⁴. Παρατηρήθηκε κατά 17% μεγαλύτερη μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p = 0.0022$ για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων)⁵⁴⁴.

Η μελέτη IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) είναι μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία συμμετέχουν ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η μελέτη αυτή δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμα. Ο στόχος της είναι να εκτιμηθεί η επίδραση του συνδυασμού εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (10/40 mg την ημέρα) στην επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (40 mg την ημέρα).

2.3.10 Ανεπιθύμητες επιδράσεις της εξετιμίμπης

Η ασφάλεια της εξετιμίμπης έχει εκτιμηθεί σε > 4700 ασθενείς στις κλινικές μελέτες⁴⁵⁶.

1. Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα

Η χορήγηση της εξετιμίμπης έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σωλήνα, όπως διάρροια και κοιλιακό άλγος⁴⁵⁶.

Η μονοθεραπεία με εξετιμίμπη δεν φαίνεται ότι αυξάνει τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων^{461,462}. Ωστόσο, σε δύο μελέτες, στις οποίες παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) 3 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια στην ομάδα της εξετιμίμπης, η συχνότητα ήταν < 1% και τα ηπατικά ένζυμα υποχώρησαν στα φυσιολογικά επίπεδα με τη διακοπή του φαρμάκου^{458,459}. Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις διαταραχές της ηπατικής βιολογίας μεταξύ των ομάδων εξετιμίμπη/στατίνη και στατίνη^{467,468,470,476-478,481}. Στη μελέτη VYVA περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της ατορβαστατίνης είχαν αυξημένα επίπεδα των ALT και AST 3 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια σε σύγκριση με την ομάδα εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (1.2% έναντι 0.1%, $p = 0.006$)⁴⁸⁰. Ωστόσο σε μία άλλη μελέτη το 2% των ασθενών της ομάδας εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη παρουσίασε αύξηση των επιπέδων της ALT και/ή της AST 3 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια σε σύγκριση με τις ομάδες των μονοθεραπειών στις οποίες κανείς από τους ασθενείς δεν παρουσίασε διαταραχές της ηπατικής βιολογίας ($p = 0.03$)⁴⁷⁹. Και σε αυτή την περίπτωση τα ηπατικά ένζυμα υποχώρησαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Παρόμοιες ήταν και οι παρατηρήσεις για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού εξετιμίμπη με σιμβαστατίνη και σε μία άλλη μελέτη⁴⁷⁵. Έχει περιγραφεί ένα περιστατικό χολολιθίασης σε ασθενή που ελάμβανε συνδυασμό εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη⁴⁷⁷. Επιπρόσθετα αναφέρεται ένα περιστατικό οξείας αυτοάνοσης ηπατίτιδας με τη χορήγηση της εξετιμίμπης σε συνδυασμό με ατορβαστατίνη⁵⁴⁵. Δεν έχει αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων ALT και AST με τη συγχορήγηση εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη⁴⁹². Επιπρόσθετα, δεν έχουν αναφερθεί

στατιστικά σημαντικές διαφορές στις διαταραχές της ηπατικής βιολογίας μεταξύ των ομάδων του συνδυασμού της εξετιμίμπης με φαινοφιμπράτη και της φαινοφιμπράτης^{499,502}.

Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με ατορβαστατίνη έχει συσχετισθεί με δύο σοβαρά περιστατικά χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας⁵⁴⁶.

Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση της εξετιμίμπης σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh score > 7) γιατί δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την ασφάλεια του φαρμάκου σε αυτή την κατηγορία ασθενών⁴⁵⁶. Ωστόσο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh score: 5-6).

Τέλος ο συνδυασμός της εξετιμίμπης με κολεσεβελάμη συσχετίσθηκε με την εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι και τα δύο φάρμακα δρουν στον εντερικό σωλήνα⁴⁹⁷.

II. Ανεπιθύμητες ενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα

Η μονοθεραπεία με εξετιμίμπη δεν φαίνεται να συσχετίζεται με ραβδομύλυση ή αύξηση της ενεργότητας της κινάσης της κερατίνης (CK) 10 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια^{459,462}. Ωστόσο σε μία μελέτη 3 ασθενείς υπό μονοθεραπεία με εξετιμίμπη (<1%) παρουσίασαν αύξηση της ενεργότητας της CK 10 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια, η οποία όμως ήταν αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του φαρμάκου⁴⁵⁸.

Έχουν αναφερθεί 3 μεμονωμένα περιστατικά μυοπάθειας και/ή αύξησης των επιπέδων της CK τα οποία συσχετίσθηκαν με τη χορήγηση εξετιμίμπης⁵⁴⁷⁻⁵⁴⁹. Πρέπει να τονισθεί ότι στις περιπτώσεις αυτές τα επίπεδα της CK επανήλθαν στα φυσιολογικά όρια με τη διακοπή του φαρμάκου.

Φαίνεται ότι οι συνδυασμοί εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη^{475-479,481,482,550} και εξετιμίμπη/ατορβαστατίνη⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁸ είναι εξίσου ασφαλείς με τις μονοθεραπείες με σιμβαστατίνη και ατορβαστατίνη αντίστοιχα. Ωστόσο έχουν περιγραφεί δύο περιστατικά αύξησης των επιπέδων της CK και/ή μυαλγίας μετά την προσθήκη της εξετιμίμπης στην

αγωγή με στατίνες^{548,551}. Και στις δύο περιπτώσεις τα συμπτώματα και η αύξηση των επιπέδων της CK υποχώρησαν μετά τη διακοπή της εξετιμίμπης. Παρόμοια και ο συνδυασμός της εξετιμίμπης με φλουβαστατίνη συσχετίστηκε με ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων της CK⁵⁵¹. Δεν αναφέρονται μυαλγίες ή αύξηση των μυικών ενζύμων με τη συγχορήγηση της εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη ή πραβαστατίνη^{492,493}.

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το συνένζυμο Q10 (CoQ10) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της μυοπάθειας που συσχετίζεται με τη χορήγηση των στατινών⁵⁵², αν και αυτή η διαπίστωση δεν είναι ευρέως αποδεκτή. Πρέπει να τονισθεί ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση των επιπέδων του CoQ10 και στη μείωση της συγκέντρωσης της LDL-C, είτε αυτή επιτυγχάνεται με τη χορήγηση σιμβαστατίνης (40 mg την ημέρα) ή εξετιμίμπης (10 mg την ημέρα) είτε και με τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων⁵⁵². Θα μπορούσαμε λοιπόν να υποθέσουμε ότι η μείωση των επιπέδων του CoQ10 πιθανά δεν οφείλεται μόνο στη χορήγηση των στατινών. Ωστόσο, η μονοθεραπεία με εξετιμίμπη δεν φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα του CoQ10⁵⁵².

Ο συνδυασμός της εξετιμίμπης με φαινοφιμπράτη δεν φαίνεται να συσχετίζεται με μυαλγίες ή αύξηση των επιπέδων της CK 10 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια^{498,499}.

III. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς

Φαίνεται ότι η εξετιμίμπη δεν αυξάνει τον κίνδυνο της νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς χωρίς ιστορικό νεφρικής βλάβης⁵⁵³. Η νεφρική ανεπάρκεια αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου (κάθαρση κρεατινίνης $\leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), αλλά αυτή η αύξηση των επιπέδων του φαρμάκου δεν φαίνεται να είναι κλινικά σημαντική⁴⁵⁰. Η μελέτη UK-HARP-II (The Second United Kingdom Heart and Renal Protection) συνέκρινε τις επιδράσεις του συνδυασμού εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη (10/20 mg την ημέρα) με τις αντίστοιχες της σιμβαστατίνης (20 mg την ημέρα) σε 203 ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης (Cr) $\geq 1,7 \text{ mg/dL}$ ⁵⁵⁴. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου μεταξύ των δύο ομάδων. Παρόμοια ήταν και

τα ευρήματα όσον αφορά την επίδραση του συνδυασμού εξετιμίμπη/φαινοφιμπράτη στη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με την αντίστοιχη της μονοθεραπείας με φαινοφιμπράτη⁴⁹⁹.

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η χορήγηση της εξετιμίμπης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ή μεταμόσχευση νεφρού είναι ασφαλής⁵⁵⁵.

Ο Nakamura και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η προσθήκη της εξετιμίμπης στη θεραπεία ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (μη διαβητικής αιτιολογίας) που βρίσκονται ήδη σε αγωγή με στατίνη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας⁵⁵⁶. Η νεφροπροστατευτική δράση της εξετιμίμπης αποδόθηκε στη μείωση των επιπέδων της διμεθυλαργινίνης (ADMA), που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου⁵⁵⁷. Επιπρόσθετα η εξετιμίμπη συσχετίσθηκε με μείωση των δεικτών της νεφροσωληναριακής βλάβης [8-υδροξυ-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG) και πρωτεΐνη σύνδεσης των λιπαρών οξέων (1-FABP)] σε 10 μη διαβητικούς ασθενείς⁵⁵⁷. Ωστόσο, η συγχορήγηση εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη 10 mg την ημέρα για 6 μήνες σε 77 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού δεν μείωσε την πρωτεϊνουρία⁵⁵⁸. Σε μία άλλη μελέτη η εξετιμίμπη πιθανά καθυστέρησε την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μετά από μεταμόσχευση νεφρού⁵⁵⁹.

IV. Ανεπιθύμητες ενέργειες από το νευρικό σύστημα

Η χορήγηση της εξετιμίμπης έχει συσχετισθεί με αδιαθεσία, ατονία και πονοκεφάλους. Αυτές οι διαταραχές φαίνεται ότι είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου^{456,560-562}.

V. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της εξετιμίμπης

Αρκετά συχνά η χορήγηση της εξετιμίμπης συσχετίζεται με συμπτώματα ιογενούς συνδρομής (βήχας, αρθραλγίες, ρίγη, πονόλαιμος, ρινική συμφόρηση)⁵⁶⁰⁻⁵⁶². Έχουν αναφερθεί και αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο φάρμακο (εξάνθημα, αγγειοοίδημα και αναφυλαξία), αλλά αυτές είναι σπάνιες⁵⁶².

2.3.11 Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

Μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με εξετιμίμπη δεν επηρεάζει τη συγκέντρωση των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D και E στο πλάσμα ούτε το χρόνο προθρομβίνης (δείκτης των επιπέδων της βιταμίνης K)^{457,561}.

Η εξετιμίμπη δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική των φαρμάκων που μεταβολίζονται με το κυτόχρωμα P450⁴⁵⁷. Δεν έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν η εξετιμίμπη συγχορηγείται με λοβαστατίνη, διγοξίνη, γλιπιζίδη, αντισυλληπτικά, βαρφαρίνη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, ή φαινοφιμπράτη^{457,561}. Φαίνεται ότι η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με γεμφιπροζίλη δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της γεμφιπροζίλης, αλλά αυξάνει τη συγκέντρωση της εξετιμίμπης στο πλάσμα, μία αύξηση η οποία δεν φαίνεται να είναι κλινικά σημαντική⁴⁵⁷. Η χολεστυραμίνη φαίνεται ότι μειώνει τη συγκέντρωση της εξετιμίμπης περίπου κατά 55% σε περίπτωση συγχορήγησης των δύο φαρμάκων^{456,561}. Τα επίπεδα της εξετιμίμπης στο πλάσμα αυξήθηκαν περίπου κατά 12 φορές σε ένα ασθενή με μεταμόσχευση νεφρού που βρίσκονταν σε αγωγή με κυκλοσπορίνη μετά τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων⁴⁵⁶. Γιαυτό το λόγο απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στις περιπτώσεις στις οποίες η εξετιμίμπη συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ 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 χυλομικρά⁵⁶³, τα οποία στην κυκλοφορία προσλαμβάνουν την apoC-II από τις HDL⁵⁶⁴. Τα χυλομικρά καταβολίζονται με τη βοήθεια της LPL, η οποία εντοπίζεται στα τριχοειδή των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού⁵⁶⁵. Το ένζυμο αυτό υδρολύει τα 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 (remnants) των χυλομικρών που προκύπτουν προσλαμβάνονται από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος⁵⁶⁶. Τα κύτταρα αυτά έχουν μία πρωτεΐνη, η οποία συσχετίζεται με τον υποδοχέα των LDL (LDL-R 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 VLDL⁵⁶⁷.

Η ηπατική παραγωγή λιποπρωτεϊνών εξαρτάται από την παροχή γλυκόζης και λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα και επηρεάζεται σημαντικά από ορμονικούς παράγοντες, κυρίως από την ινσουλίνη⁵⁶⁷. 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 του⁵⁶⁸. 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 λιπάσης⁵⁶⁹ και μετατρέπονται σε LDL⁵⁷⁰. 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.

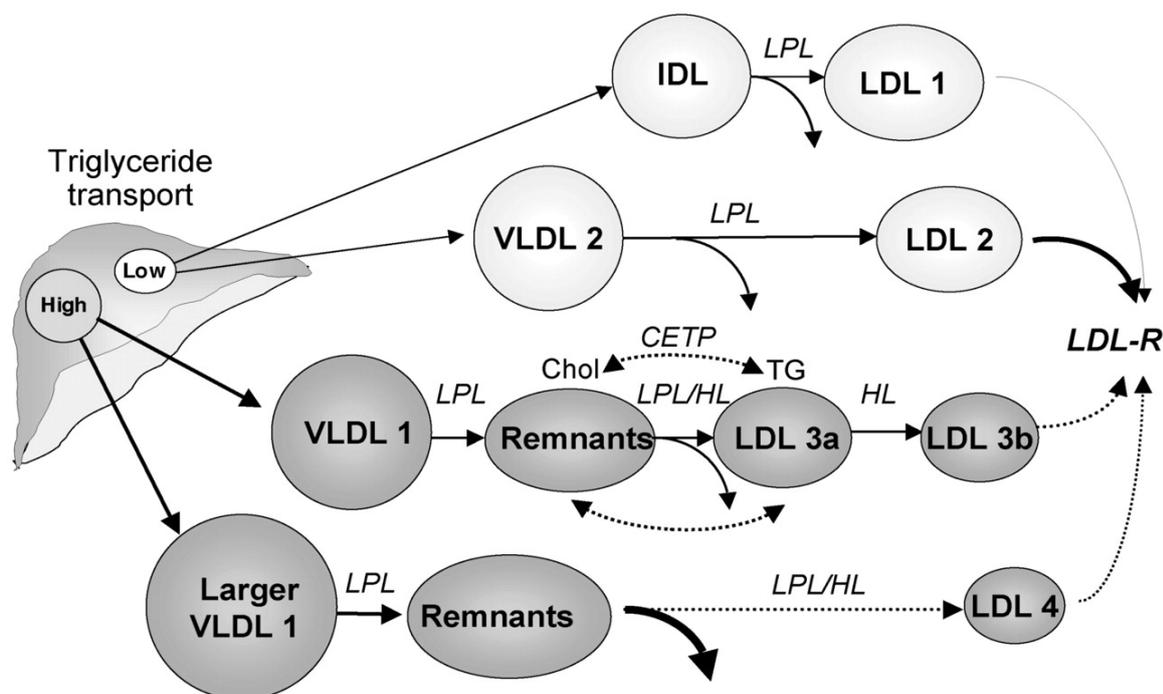
Οι LDL μεταβολίζονται διαμέσου των LDL υποδοχέων, οι οποίοι υπάρχουν κυρίως στα ηπατοκύτταρα και αναγνωρίζουν την apoB-100, δηλαδή την πρωτεΐνη που υπάρχει στην επιφάνεια των LDL⁵⁷¹. Ο αριθμός και η δραστηριότητα των LDL υποδοχέων είναι καθοριστικής σημασίας για τη ρύθμιση της συγκέντρωσης των LDL στο 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 ηπατοκύτταρα⁵⁷². 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 χοληστερόλης⁵⁷³. 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 (ATP-binding cassette A1) μεταφορέων που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων. Η ελεύθερη χοληστερόλη στη συνέχεια εστεροποιείται με την επίδραση του ενζύμου ακυλοτρανσφεράση της χοληστερόλης (LCAT)⁵⁷⁴. Η εστεροποιημένη χοληστερόλη μεταφέρεται διαμέσου του ενζύμου που μεταφέρει εστέρες χοληστερόλης (CETP) σε άλλες πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες και διαμέσου αυτών, είτε στα ηπατοκύτταρα είτε στα περιφερικά κύτταρα για τη στεροειδογένεση⁵⁷⁵. Νεότερες μελέτες έδειξαν ότι οι υποδοχείς SR-B1 (scavenger receptor B, type 1) διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην άμεση μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τις HDL στα ηπατοκύτταρα⁵⁷⁶.

3.2 sdLDL ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ

3.2.1 Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων (εικόνα 13)

Οι LDL είναι ένας ετερογενής πληθυσμός σωματιδίων όσον αφορά το μέγεθος, την πυκνότητα και τη χημική τους σύσταση⁵⁷⁷. Αν και μπορούν να διακριθούν έως 7 LDL υποκλάσματα, μια πιο πρακτική προσέγγιση χωρίζει τον πληθυσμό των LDL σωματιδίων σε 3 υποκλάσματα, ανάλογα με την πυκνότητά τους: LDL-I ($d=1.025-1.034$ g/mL), LDL-II ($d=1.034-1.044$ g/mL) and LDL-III ($d=1.044-1.060$ g/mL)⁵⁷⁷. Το 1988, οι Austin και συνεργάτες⁵⁷⁸ αναγνώρισαν δύο LDL φαινότυπους ανάλογα με το μέγεθος των LDL σωματιδίων: 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).



Εικόνα 13. Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων

Η επίπτωση του φαινότυπου B είναι 30-35% σε ενήλικες άνδρες, αλλά είναι πολύ χαμηλότερη σε νεαρούς άνδρες (20 ετών) και σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (5-10%)^{579,580}. Η επίπτωση του φαινότυπου B σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι 15-25%¹¹⁶. Επιπρόσθετα, οι Austin και συνεργάτες⁵⁷⁸ 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 ορό⁵⁸¹⁻⁵⁸³. Η εμφάνιση μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα TG πιθανά οφείλεται στην ετεροανταλλαγή των λιπιδίων μεταξύ των διαφόρων λιποπρωτεϊνών. Σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαίμια, 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^{125,127,584} 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^{127,584-586}. Η δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης επηρεάζεται από τις ορμόνες του φύλου⁵⁷⁷ και έτσι πιθανά εξηγείται η πολύ μικρή επίπτωση του φαινοτύπου B σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες⁵⁸⁵.

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση sdLDL⁵⁸⁷⁻⁵⁹⁶. Ωστόσο, η γενετική προδιάθεση μπορεί να εξηγήσει το 30-50% της μεταβλητότητας του μεγέθους των LDL σωματιδίων^{589,597}. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των sdLDL είναι το κάπνισμα^{598,599}, η διατροφή^{600,601}, τα επίπεδα της HDL-C⁶⁰³, οι πολυμορφισμοί της CETP⁶⁰⁴⁻⁶⁰⁷, της HL^{604,607,608}, της LPL^{607,609} και της apoAV^{610,611}, καθώς και ο γονότυπος του LDL υποδοχέα⁶¹² σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

3.2.2 Μέθοδοι προσδιορισμού

Υπάρχουν αρκετοί μέθοδοι προσδιορισμού της συγκέντρωσης των sdLDL και του μεγέθους των LDL σωματιδίων. Τέτοιες μέθοδοι είναι η υπερφυγοκέντρωση βαθμίδωσης πυκνοτήτων⁶¹³, η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (nuclear magnetic resonance, NMR)^{614,615} και η ηλεκτροφόρηση πυκνοτήτων σε γέλη (gradient gel electrophoresis, GGE)⁶¹⁶. Ωστόσο, όλες αυτές οι μέθοδοι είναι χρονοβόρες, δαπανηρές ή απαιτούν ειδική τεχνική εκπαίδευση για τη χρήση τους, με αποτέλεσμα να μην είναι κατάλληλες για την κλινική πράξη. Οι Hirano και συνεργάτες ανέπτυξαν πρόσφατα μια νέα τεχνική καταβύθισης για τη μέτρηση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων

(sdLDL-C)^{617,618}, η οποία εμφανίζει καλή συσχέτιση με τη μέθοδο αναφοράς που είναι η υπερφυγοκέντρωση. Μία άλλη νέα μέθοδος ηλεκτροφόρησης χρησιμοποιεί σωληνάρια με γέλη πολυακρυλαμιδίου και παρέχει πληροφορίες τόσο για τη συγκέντρωση της sdLDL-C όσο και για το μέγεθος των LDL σωματιδίων⁶¹⁹.

Εκτός από τις μεθόδους της άμεσης εκτίμησης των sdLDL σωματιδίων που προαναφέρθηκαν, έμμεσες ενδείξεις για το μέγεθος των LDL σωματιδίων παρέχει ο λόγος LDL-C/αροΒ^{613,620}. Το μέγεθος των LDL σωματιδίων εξαρτάται σε σημαντικό ποσοστό από την περιεκτικότητα σε χοληστερόλη (τα sdLDL σωματίδια είναι φτωχά σε χοληστερόλη). Περισσότερο από το 90% της αροΒ του πλάσματος μεταφέρεται από τις LDL. Έτσι, η συγκέντρωση της αροΒ παρέχει μία καλή εκτίμηση του αριθμού των LDL σωματιδίων⁶²¹. Ο λόγος LDL-C/αροΒ δείχνει την περιεκτικότητα σε χοληστερόλη κάθε LDL σωματιδίου⁶¹³ και κατά συνέπεια ένας χαμηλός λόγος υποδεικνύει την ύπαρξη sdLDL σωματιδίων. Μελέτες έδειξαν ότι ένας λόγος LDL-C/αροΒ ίσος με 1.2 αντιστοιχεί σε μέγεθος LDL σωματιδίου ίσο με 255 Å⁶¹³. Τέλος, ένας άλλος δείκτης παρουσίας των sdLDL αποτελεί ο λόγος TG/HDL-C⁶²². Ένας λόγος TG/HDL-C > 0.9 (σε mmol/L) ή 2 (σε mg/dL) αναγνωρίζει περίπου το 75% των ατόμων με sdLDL.

3.2.3 Αθηρογόνος δυνατότητα των sdLDL σωματιδίων

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των sdLDL σωματιδίων τους εξηγούν την αυξημένη αθηρογόνο δυνατότητα αυτών. Τα sdLDL διεισδύουν εύκολα στον υπενδοθηλιακό χώρο του αρτηριακού τοιχώματος και συνδέονται με τις πρωτεογλυκάνες του έσω χιτώνα^{623,624}. Επιπρόσθετα, τα sdLDL εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στην οξείδωση με αποτέλεσμα την πρόσληψή τους από τα μακροφάγα και τη διευκόλυνση του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων⁶²⁵. Τα οξειδωμένα LDL σωματίδια αναστέλλουν την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο και προάγουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου^{626,627}. Τα sdLDL σωματίδια δεν αναγνωρίζονται εύκολα από τον LDL υποδοχέα με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη παραμονή τους στην κυκλοφορία⁶²⁸⁻⁶³¹. Τέλος, υπάρχει μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους των LDL σωματιδίων και του PAI-1, ενός παράγοντα που συσχετίζεται με διαταραχή της ινωδολύσης και πρώιμη αθηροσκλήρωση⁶³².

3.2.4 Συσχέτιση με την εμφάνιση της ΚΑΝ

1. ΣΝ

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^{633,634}. Η επικράτηση των sdLDL συσχετίζεται με 2-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ [έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) ή αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη ΣΝ] σε αρκετές συγχρονικές μελέτες^{578,635-639}. Επιπρόσθετα, αρκετές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι το μικρό μέγεθος των LDL σωματιδίων αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση ΣΝ⁶⁴⁰⁻⁶⁴³. 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) στους άνδρες⁶⁴¹. 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. Ένα σημαντικό εύρημα αυτής της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι οι ασθενείς με μειωμένο μέγεθος LDL σωματιδίων και αυξημένα επίπεδα apoB είχαν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ (OR 6.2, 95% CI: 2.2-17.4)⁶⁴¹. Περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων της Quebec Cardiovascular Study έδειξε ότι μεταξύ όλων των χαρακτηριστικών των LDL σωματιδίων, εκείνο το χαρακτηριστικό που καθόριζε κυρίως τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ ήταν η συγκέντρωση της χοληστερόλης στα LDL σωματίδια με διάμετρο < 25.5 nm (RR 4,6 για το 3^ο έναντι του 1^{ου} τριτημορίου της κατανομής, $p < 0.001$) και αυτή η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από τις λιπιδαιμικές και μη λιπιδαιμικές παραμέτρους (ακόμη και από τη συγκέντρωση των TG)⁶⁴⁴. Αυτή η συσχέτιση διατηρήθηκε και στην παράταση της μελέτης (13 χρόνια παρακολούθησης)⁶⁴⁵. 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 ($p < 0.05$)⁶⁴⁶. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και σε νεότερες μελέτες⁶⁴⁷. 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 παραμέτρους⁶⁴⁸. Μία πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΜΣ έδειξε ότι το μικρό μέγεθος των LDL σωματιδίων συσχετίζονταν με την εμφάνιση ΚΑΝ (OR 11,7, $p < 0.001$)⁶⁴⁹. Μία άλλη μελέτη σε ασιάτες ασθενείς που

υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία για την εκτίμηση θωρακικού άλγους έδειξε ότι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο είχαν μικρότερο μέγεθος LDL σωματιδίων⁶⁵⁰. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα σε μία μικρή μελέτη, όπου το μέγεθος των LDL σωματιδίων ήταν ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την παρουσία ΣΝ σε ασθενείς με ΣΔ, ενώ το μικρό μέγεθος των LDL σωματιδίων συσχετιζονταν με αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (CIMT)⁶⁵¹.

Παρά την πληθώρα των ενδείξεων για την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των sdLDL σωματιδίων και του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ, υπάρχουν 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-C⁶⁵². Μία άλλη μελέτη δεν έδειξε διαφορά στο μέγεθος των LDL σωματιδίων μεταξύ των ασθενών με ΣΝ και της ομάδας ελέγχου⁶⁵³. Το αυξημένο μέγεθος των LDL σωματιδίων ήταν ανεξάρτητος δείκτης για την εμφάνιση νέων οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων (ΟΣΣ) σε ασθενείς με ΣΝ⁶⁵⁴. Τέλος, μία πρόσφατη ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης AMORIS (Apolipoprotein-related Mortality Risk Study) έδειξε ότι το μέγεθος των LDL σωματιδίων (που εκτιμήθηκε με το λόγο LDL-C/apoB) δεν εμφάνιζε σημαντική συσχέτιση με το κίνδυνο θανάτου από ΕΜ ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και τη συγκέντρωση των TG στον ορό⁶⁵⁵.

Αρκετές μελέτες εκτίμησαν τη συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των LDL σωματιδίων και την εμφάνιση ΚΑΝ. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις που υποστηρίζουν την άποψη ότι ο αριθμός των LDL σωματιδίων (που μπορεί να εκτιμηθεί από τη συγκέντρωση της apoB) πρέπει να θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ^{621,656-660}. Μία μελέτη έδειξε ότι ο αριθμός των LDL σωματιδίων και όχι το μέγεθός τους συσχετιζονταν με την εμφάνιση ΕΜ και στηθάγχης σε γυναίκες, ανεξάρτητα από τα επίπεδα των TG και της HDL-C⁶⁶¹. Στη μελέτη VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) η χορήγηση γεμφιμπροζίλης αύξησε το μέγεθος των LDL σωματιδίων κατά 0.5 nm και μείωσε τον αριθμό τους κατά 5%⁶⁶². Ωστόσο, ο αριθμός των LDL σωματιδίων και όχι το μέγεθός τους ή η συγκέντρωση της LDL-C ήταν προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση ΣΝ (OR 1,28, 95% CI: 1.12–1.47, p = 0.0003)⁶⁶². Μία άλλη

ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης του Framingham σε 3000 ασθενείς έδειξε ότι ένα σημαντικό ποσοστό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με μειωμένα επίπεδα HDL-C εξηγείται από τον αυξημένο αριθμό των LDL σωματιδίων σε ασθενείς με φυσιολογικές συγκεντρώσεις LDL-C⁶¹⁵. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο αριθμός των LDL σωματιδίων συσχετίζεται περισσότερο με τον κίνδυνο για ΣΝ σε σύγκριση με τη συγκέντρωση της LDL-C⁶⁶³⁻⁶⁶⁶.

II. Άλλες μορφές αθηροσκληρωτικής νόσου (εκτός από ΣΝ)

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των sdLDL σωματιδίων και της αθηροσκληρωτικής νόσου των καρωτίδων⁶⁶⁷⁻⁶⁶⁹. Μία μελέτη με 94 άνδρες 50 ετών έδειξε ότι η συγκέντρωση των sdLDL σωματιδίων στον ορό συσχετίζονταν με το CIMT ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ⁶⁶⁸. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι το μέγεθος των LDL σωματιδίων ήταν ο πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης του CIMT από όλες τις λιπιδαιμικές παραμέτρους και ο δεύτερος πιο ισχυρός (μετά το κάπνισμα) παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ⁶⁵¹.

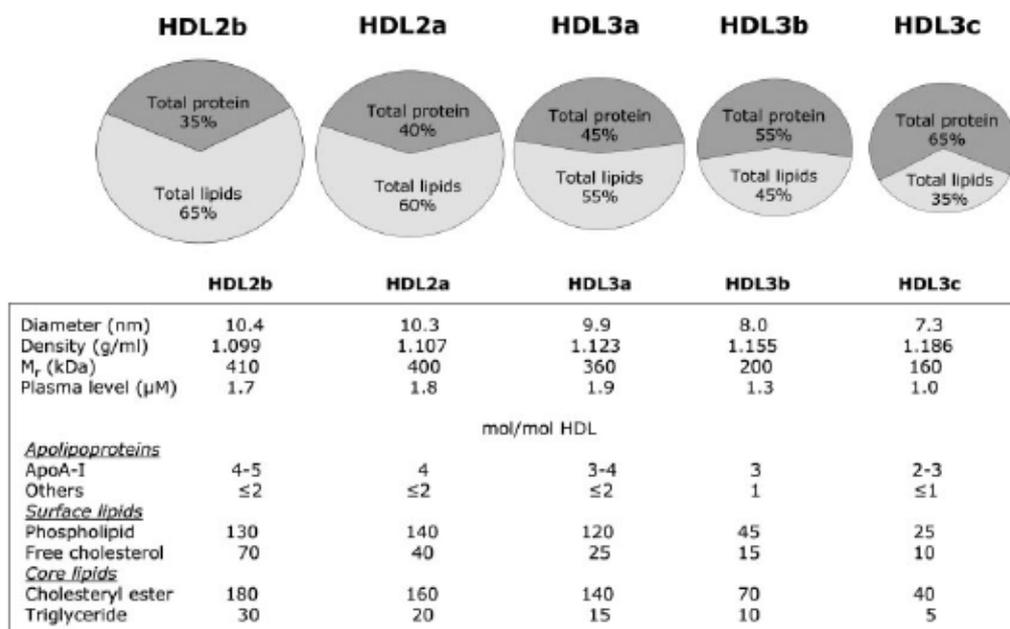
Ο φαινότυπος των LDL υποκλασμάτων έχει επίσης εκτιμηθεί σε λίγες μελέτες σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο με αντίθετα όμως αποτελέσματα⁶⁷⁰⁻⁶⁷². Τέλος υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ασθενείς με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής έχουν μειωμένο μέγεθος LDL σωματιδίων σε σύγκριση με υγιή άτομα της ίδιας ηλικίας και φύλου⁶⁶⁷.

3.3 ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ HDL

Πολλές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν την αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL-C και του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ⁶⁷³. Συγκεκριμένα, μείωση της HDL-C κατά 1 mg/dL αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 2-3%. Οι HDL δεν αποτελούνται από ομοιογενή σωματίδια αλλά από διακριτά υποκλάσματα που διαφέρουν ως προς το μέγεθος, την πυκνότητα, τη σύσταση και άλλες φυσικοχημικές παραμέτρους⁶⁷⁴. 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 HDL⁶⁷⁵. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι καμία από τις μεθόδους προσδιορισμού δεν έχει δώσει οριστικά συμπεράσματα όσον αφορά την προγνωστική αξία των διαφόρων υποκλασμάτων.

3.3.1 Σχηματισμός των υποκλασμάτων της HDL

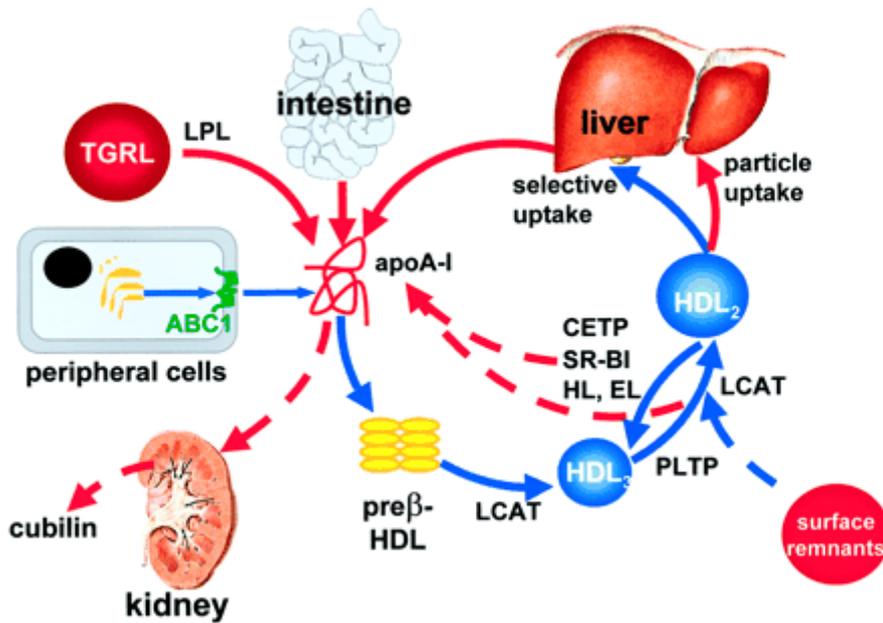
Οι HDL ταξινομούνται σε δύο κύριες κατηγορίες: τις HDL2, με πυκνότητα 1.063-1.125 g/ml και τις HDL3, με πυκνότητα 1.125-1.25 g/ml⁶⁷⁶. Με την ηλεκτροφόρηση πυκνοτήτων σε γέλη διαχωρίζονται 5 διαφορετικά υποκλάσματα της HDL: HDL3a, HDL3b, HDL3c (μικρά πυκνά HDL σωματίδια δηλ σωματίδια πλούσια σε TG και φτωχά σε χοληστερόλη) και HDL2a, HDL2b (μεγάλα, πλούσια σε χοληστερόλη HDL σωματίδια) (εικόνα 14)⁶⁷⁶.



Εικόνα 14. Σύσταση των διαφόρων υποκλασμάτων της HDL (Πηγή: Ref. 676)

Οι HDL ταξινομούνται επίσης σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τις απολιποπρωτεΐνες που περιέχουν⁶⁷⁶. Έτσι, υπάρχουν ApoAI HDL, δηλαδή σωματίδια που περιέχουν μόνο ApoAI και τα οποία θεωρούνται τα κατεξοχήν αντιαθηρογόνα και ApoAI/AII HDL, που περιέχουν ApoAI αλλά και ApoAII.

Τα πρόδρομα σωματίδια HDL, τα οποία είναι πλούσια σε αποπρωτεΐνη apoAI, εκκρίνονται από τα ηπατοκύτταρα ή από τον εντερικό βλεννογόνο⁶⁷⁷. Επιπρόσθετα, πρόδρομα σωματίδια HDL παράγονται από τα χυλομικρά και τις VLDL κατά τη διάρκεια της υδρόλυσης των TG τους με τη δράση της LPL (lipoprotein lipase). Οι ώριμες HDL προκύπτουν από τα HDL2 και HDL3 σωματίδια με ταχεία αλληλομετατροπή με τη δράση των πρωτεϊνών CETP (cholesteryl ester transfer protein), PLTP (phospholipids transfer protein), ηπατικής λιπάσης (HL) και ενδοθηλιακής λιπάσης (EL), καθώς και με τη δράση του υποδοχέα εκκαθαριστή B1 (SR-B1), (εικόνα 15). Η αλληλεπίδραση της ελεύθερης από λιπίδια apoAI ή των φτωχών σε λιπίδια σωματιδίων με τη μεμβρανική πρωτεΐνη μεταφοράς ABCA1 οδηγεί στην πρόσληψη φωσφολιπιδίων και μη εστεροποιημένης χοληστερόλης από διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ηπατοκυττάρων και των μακροφάγων. Αυτή η αλληλεπίδραση έχει ως αποτέλεσμα τα σωματίδια HDL να αποκτούν δισκοειδές σχήμα. Η εστεροποίηση της χοληστερόλης με τη δράση της LCAT (lecithin/cholesterol acyltransferase) οδηγεί στο σχηματισμό των ώριμων, πλούσιων σε λιπίδια σφαιρικών HDL σωματιδίων. Το μέγεθος των σωματιδίων αυτών αυξάνεται ακόμη περισσότερο με την πρόσληψη φωσφολιπιδίων και μη εστεροποιημένης χοληστερόλης από τη συνεχιζόμενη δράση της LCAT και της PLTP μεταπίπτοντας έτσι στα HDL2 σωματίδια (εικόνα 15)⁶⁷⁷.



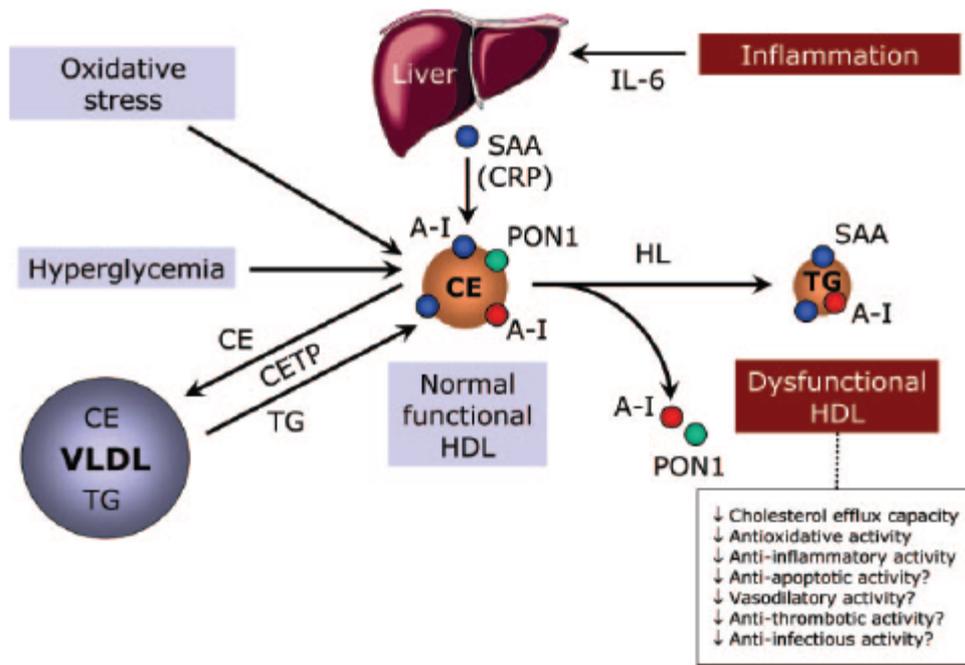
Εικόνα 15. Ο μεταβολισμός των υποκλασμάτων της HDL (Πηγή: Ref. 677)

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. Ωστόσο, τα τελευταία έτη διάφορες μελέτες έδειξαν ότι οι αντιαθηρογόνες ιδιότητες της HDL κυρίως αποδίδονται στα μικρά πυκνά HDL σωματίδια^{678,679}. Η αντιαθηρογόνος ιδιότητα των μικρών πυκνών HDL σωματιδίων βασίζεται στα χαρακτηριστικά τους και συγκεκριμένα: α) λόγω της μικρής περιεκτικότητά τους σε λιπίδια τα μικρά πυκνά HDL σωματίδια φαίνεται ότι αποτελούν αποτελεσματικούς υποδοχείς χοληστερόλης⁶⁷⁴, β) έχουν αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα^{674,680}, γ) επίσης εμφανίζουν αυξημένες αντιφλεγμονώδεις δράσεις⁶⁷⁴ και δ) τέλος εμφανίζουν αυξημένη αντιαποπρωτική ικανότητα σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα HDL σωματίδια⁶⁸¹.

Φαίνεται ότι αρκετές μεταβολικές και ανθρωπομετρικές παράμετροι επηρεάζουν τη συγκέντρωση των HDL υποκλασμάτων στο πλάσμα. Συγκεκριμένα, η υπερτριγλυκεριδαιμία, η υπερινσουλιναίμια και η δραστικότητα της ηπατικής λιπάσης συσχετίζονται με χαμηλά επίπεδα HDL2 σωματιδίων και γενικά με μικρό μέγεθος των HDL σωματιδίων⁶⁸². Επιπρόσθετα, ο αυξημένος δείκτης BMI συσχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα HDL3 σωματιδίων⁶⁸³. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το μέγεθος των HDL

σωματιδίων είναι η γενετική προδιάθεση^{684,685}, το κάπνισμα⁶⁸⁶, το φύλο⁶⁸⁷, η ηλικία⁶⁸⁷, η σωματική άσκηση⁶⁸³, η κατανάλωση αλκοόλ^{687,688}, διαιτητικοί παράγοντες⁶⁸⁹, οι πολυμορφισμοί της CETP^{684,685}, της HL^{690,691}, της LPL⁶⁹¹, της PLTP⁶⁹³ και της apoA1⁶⁹³, apoE⁶⁹⁴. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τα επίπεδα της apoC-II πιθανά αποτελούν προγνωστικό παράγοντα όσον αφορά το μέγεθος των HDL σωματιδίων⁶⁹⁵. Σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία επικρατούν οι μικρές πυκνές HDL3, οι οποίες περιέχουν μικρή ποσότητα χοληστερόλης και σχετικά μεγαλύτερη ποσότητα TG^{676,696}. Παρόμοια είναι και η κατανομή των HDL σωματιδίων σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία⁶⁹⁶. Πάντως σε όλους τους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία τα επίπεδα των TG συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα των μικρών πυκνών HDL σωματιδίων και αρνητικά με τα επίπεδα των μεγάλων HDL σωματιδίων⁶⁹⁶.

Φαίνεται ότι τα μεταβολικά νοσήματα που έχουν ως παθογενετική βάση τη χρόνια υποκλινική φλεγμονώδη αντίδραση, όπως είναι το ΜΣ, ο ΣΔ 2 αλλά και η αθηροσκληρωτική νόσος, χαρακτηρίζονται όχι μόνο από χαμηλά επίπεδα HDL-C, αλλά επίσης από δυσλειτουργικά HDL σωματίδια^{674,676}. Αυτά τα δυσλειτουργικά σωματίδια χαρακτηρίζονται από μεταβολές της δομής, της λιπιδιακής σύστασης και του μεταβολισμού τους^{674,676}. Συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 σε καταστάσεις υποκλινικής φλεγμονής διεγείρουν την παραγωγή αμυλοειδούς A από το ήπαρ. Το αμυλοειδές A, το οποίο έχει αθηρογόνες ιδιότητες, αντικαθιστά την apoA1 και την παραοξονάση (PON1) στα HDL σωματίδια. Σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό των δυσλειτουργικών HDL σωματιδίων διαδραματίζουν επίσης το οξειδωτικό stress, η υπεργλυκαιμία και η αυξημένη δραστικότητα της CETP. Συγκεκριμένα, η apoA1 γλυκοζυλιώνεται σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας, ενώ το οξειδωτικό stress δρα στα αμινοξέα της apoA1 τροποποιώντας τη χημική της δομή. Επιπρόσθετα, με τη δράση της CETP, εστέρες χοληστερόλης των HDL σωματιδίων μεταφέρονται στις πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες, ενώ TG των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών μεταφέρονται στις HDL. Ο εμπλουτισμός των HDL σωματιδίων σε TG στη συνέχεια προκαλεί αλλαγές στη διαμόρφωση της apoA1, με αποτέλεσμα να μειώνονται οι αντιοξειδωτικές δράσεις των HDL σωματιδίων στα LDL σωματίδια. Η ηπατική λιπάση υδρολύει τα TG των HDL, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους και της πυκνότητας των HDL (εικόνα 16)^{674,676}.



Εικόνα 16. Ο σχηματισμός των δυσλειτουργικών HDL σωματιδίων

(Πηγή: Ref. 676)

3.3.2 Κλινικές Μελέτες

Πολλές επιδημιολογικές και αγγειογραφικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για ΣΝ πιθανά αυξάνεται όταν τα επίπεδα των HDL2 σωματιδίων μειώνονται σε σύγκριση με τα HDL3 σωματίδια^{697,698}. Στη μελέτη VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη γεμφιπροζίλη αποδόθηκε κυρίως στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C και ειδικότερα στην αύξηση του αριθμού των μικρών HDL σωματιδίων⁶⁶². 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 σωματιδίων⁶⁹⁹. Σε μία άλλη μελέτη ασθενείς με ΣΔ 2 και ΣΝ είχαν αυξημένα επίπεδα των μικρών HDL σωματιδίων⁶⁸². Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη η συγκέντρωση της χοληστερόλης των HDL2 σωματιδίων ήταν καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για ΣΝ σε ασθενείς με ΣΔ 2 σε σύγκριση με τα επίπεδα της HDL-C⁷⁰⁰. Στην Quebec

Cardiovascular μελέτη, η καρδιοπροστατευτική δράση της HDL-C αποδόθηκε κυρίως στα αυξημένα επίπεδα των πλούσιων σε εστέρες χοληστερόλης HDL2 σωματιδίων⁷⁰¹. Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη τα αυξημένα επίπεδα των μικρών πυκνών HDL3 σωματιδίων και η μείωση του μεγέθους της HDL (που εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο NMR) ήταν προγνωστικοί παράγοντες για τη σοβαρότητα της ΣΝ, η οποία εκτιμήθηκε με στεφανιογραφικό έλεγχο⁷⁰².

Στην EPIC–Norfolk μελέτη ο αριθμός των HDL σωματιδίων δεν ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΣΝ⁷⁰³. Στην ίδια μελέτη το μέγεθος των HDL σωματιδίων συσχετίζονταν σημαντικά με την εμφάνιση ΣΝ, αλλά η συσχέτιση αυτή έχανε τη στατιστική της δύναμη μετά τη διόρθωση για τα επίπεδα της apoB⁷⁰³. Σε δύο άλλες μελέτες ο προσδιορισμός των HDL υποκλασμάτων δεν προσέφερε τίποτα περισσότερο στην πρόγνωση της ΚΑΝ από τους ήδη γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ^{704,705}.

Τέλος υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι στα άτομα με περιφερική αρτηριακή νόσο ή ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο επικρατούν τα μικρά πυκνά HDL3 σωματίδια^{706,707}.

3.4 ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗ 1 (PON1)

Η PON1 είναι ένα ένζυμο που παράγεται κυρίως στο ήπαρ, σχετίζεται με την HDL και έχει ενεργότητες αρυλεστεράσης παραοξονάσης και λακτονάσης^{708,709}. Επιπλέον, υδρολύει ένα μεταβολικό προϊόν της ομοκυστεΐνης, τη θειολακτόνη, η οποία έχει αθηρογόνες δράσεις⁷⁰⁹. Ωστόσο, έχει εντοπιστεί μεταγευματικά σε μικρότερες συγκεντρώσεις στα χυλομικρά και στα VLDL σωματίδια⁷¹⁰. Η PON1 αποτρέπει την οξείδωση της LDL υδρολύοντας τα υπεροξειδία των λιπιδίων, τα οποία διεγείρουν την παραγωγή κυτταροκινών και επάγουν την προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Έτσι, 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-108C714. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ενεργότητα της PON1 είναι η ηλικία, η διατροφή, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, οι φλεγμονώδεις καταστάσεις και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης⁷¹¹. Η ενεργότητα της PON1 βρέθηκε χαμηλή σε παχύσαρκους ασθενείς και μάλιστα ο δείκτης BMI ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την ενεργότητα της PON1⁷¹². Επιπρόσθετα η ενεργότητα της PON1 συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα της λεπτίνης⁷¹³ και θετικά με τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στον ορό⁷¹⁴. Η ενεργότητα της PON1 βρέθηκε χαμηλή σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ΣΔ 2 και νεφρική ανεπάρκεια⁷¹⁵⁻⁷¹⁷. Φαίνεται ότι σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας η γλυκοζυλίωση της HDL αναστέλλει την ενεργότητα του ενζύμου. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που δεν έδειξαν σημαντική επίδραση του ΣΔ 2 στην ενεργότητα της PON1^{718,719}. Επιπρόσθετα, ασθενείς με ΜΣ φαίνεται ότι έχουν μειωμένη ενεργότητα της PON1 σε σύγκριση με άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΣ⁷²⁰⁻⁷²². Πρέπει, όμως, να αναφερθεί ότι μία πρόσφατη μελέτη δεν έδειξε σημαντική επίδραση του ΜΣ στην ενεργότητα της PON1 σε παχύσαρκους μη διαβητικούς ασθενείς⁷²³.

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ασθενείς με ΣΝ έχουν μειωμένη ενεργότητα της PON1⁷²⁴⁻⁷²⁶. Φαίνεται μάλιστα ότι η συσχέτιση αυτή είναι ανεξάρτητη από το γονότυπο του ενζύμου^{725,727}. Μία άλλη μελέτη έδειξε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην

ενεργότητα της PON1 και τη σοβαρότητα (βαθμός στένωσης των στεφανιαίων αγγείων) της ΣΝ ($r = -0.364$, $p < 0.001$), την έκταση (έκταση των στεφανιαίων αγγείων με αθηρωματικές βλάβες) της ΣΝ ($r = -0.221$, $p = 0.022$) και το αθηρωματικό φορτίο ($r = -0.277$, $p = 0.004$)⁷²⁸. Οι παραπάνω δείκτες εκτιμήθηκαν με στεφανιογραφικό έλεγχο. Παρατηρήθηκε επίσης θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ενεργότητα της PON1 και τα επίπεδα της HDL-C, της apoA1 και της apoAII στον ορό, ένα εύρημα που επιβεβαιώθηκε και σε άλλες μελέτες^{716,729}. Στην ίδια μελέτη η ενεργότητα της PON1 ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τη σοβαρότητα της ΣΝ, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της HDL-C, της χοληστερόλης των HDL2 και HDL3 υποκλασμάτων, της apoA1 και της apoAII. Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη σε ασθενείς με ΣΝ τα επίπεδα της PON1 στον ορό δεν συσχετιζόνταν με τον αριθμό των αγγείων που είχαν αθηρωματικές αλλοιώσεις⁷³⁰. Τέλος μία άλλη μελέτη έδειξε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην ενεργότητα της PON1 και το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (CIMT) ($r = -0.27$, $p = 0.011$)⁷³¹.

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης ή ατορβαστατίνης έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της ενεργότητας της PON1 κατά 5-23%⁷³²⁻⁷³⁸. Αντίθετα άλλοι ερευνητές δεν ανίχνευσαν σημαντική μεταβολή της PON1 κατά τη διάρκεια χορήγησης σιμβαστατίνης ή ατορβαστατίνης^{400,739,740}. Σε μία άλλη μελέτη η ροσουβαστατίνη αύξησε την ενεργότητα της PON1 ($p = 0.02$), ενώ η χορήγηση της ατορβαστατίνης δεν είχε καμία επίδραση στην ενεργότητα του ενζύμου⁷⁴¹. Παρόμοια, 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 γεμφιπροζίλη⁷⁴²⁻⁷⁴⁵. Αντίθετα, σε μία άλλη μελέτη η φαινοφιμπράτη δεν μετέβαλε την ενεργότητα της PON1 σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου IIA, IIB, και IV⁷⁴⁶. 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 υπερλιπιδαιμία⁷⁴⁷. Η ορλιστάτη σε μία μελέτη αύξησε την ενεργότητα της PON1 σε παχύσαρκους ασθενείς⁴⁰⁴. Τέλος η ασπιρίνη φαίνεται ότι επάγει την έκφραση του γονιδίου της PON1 και αυξάνει την ενεργότητα της PON1 σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων⁷⁴⁸.

3.5 ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ C-II ΚΑΙ C-III

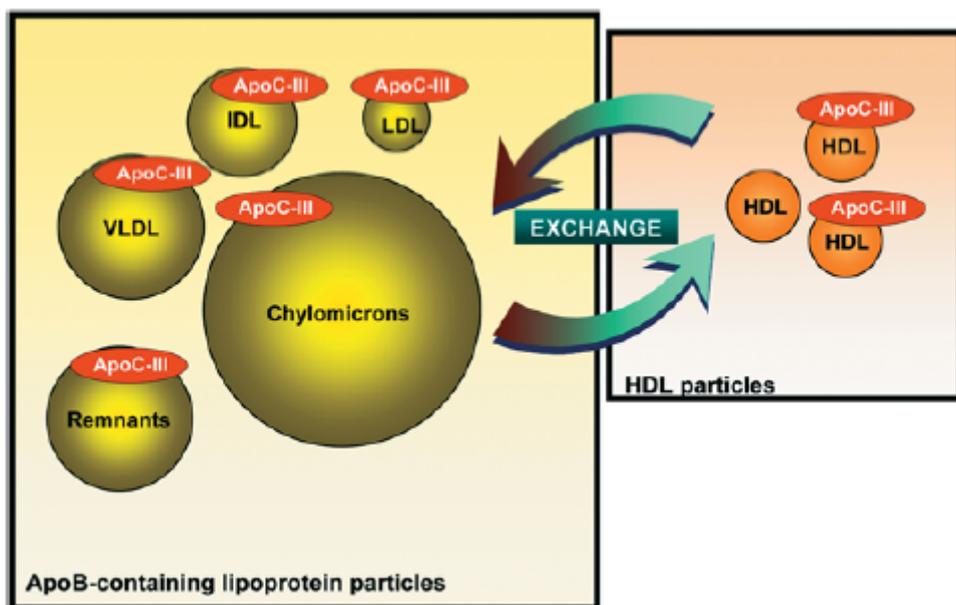
Η απολιποπρωτεΐνη C-II (apoC-II) αποτελεί συστατικό των χυλομικρών, των VLDL, των LDL, και των HDL σωματιδίων⁷⁴⁹. Η apoC-II παράγεται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στο λεπτό έντερο⁷⁵⁰⁻⁷⁵². Η apoC-II σε νορμολιπιδαιμικά άτομα και σε συγκέντρωση περίπου 4 mg/dL ενεργοποιεί την LPL^{753,754}. Αντίθετα, 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 TG⁷⁵⁵⁻⁷⁵⁷. Επιπρόσθετα, η apoC-II σε υψηλές συγκεντρώσεις αναστέλλει την πρόσληψη των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων από τους ηπατικούς υποδοχείς διαμέσου των apoB και apoE^{753,758,759}. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η apoC-II πιθανά αναστέλλει και άλλα δύο ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, την HL και LCAT⁷⁵³, αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιώσουν αυτό το εύρημα. 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, όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι υψηλές συγκεντρώσεις της apoC-II στο πλάσμα συσχετίζονται με αύξηση των επιπέδων της pre-beta1-HDL και των HDL3b και HDL3a σωματιδίων, ενώ αντίθετα παρατηρείται μείωση των μεγάλων HDL2a και HDL2b σωματιδίων⁶⁹⁴.

Διάφορα φάρμακα, όπως οι στατίνες, η φαινοφιμπράτη και το νικοτινικό οξύ μειώνουν τη συγκέντρωση της apoC-II σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία⁷⁶⁰⁻⁷⁶⁴. Σε ποντίκια η χορήγηση φαινοφιμπράτης αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου της apoC-II στο ήπαρ με δόσοεξαρτώμενο τρόπο⁷⁶⁵. 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-II⁷⁶⁵. Η χορήγηση της φαινοφιμπράτης σε ανθρώπους έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων της apoC-II^{763,766-768}. Αντίθετα, σε μία μελέτη η προσθήκη της φαινοφιμπράτης

στη θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της apoC-II, παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων των TG⁷⁶⁹.

Η apoC-II εκφράζεται σε αθηροσκληρωτικές πλάκες, στις οποίες εντοπίζεται κοντά σε μακροφάγα και σχηματίζει ινίδια αμυλοειδούς⁷⁷⁰. Αυτά τα ινίδια αμυλοειδούς έχουν φλεγμονώδεις ιδιότητες και πιθανά συμμετέχουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης⁷⁷¹.

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 έντερο⁷⁷². Η apoC-III αποτελεί συστατικό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών και των HDL και ανταλλάσσεται ελεύθερα μεταξύ των λιποπρωτεϊνών⁷⁴⁹ (Εικόνα 17). ApoC-III εντοπίζεται μόνο στο 10% περίπου των LDL σωματιδίων⁷⁵³. Σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαμία (π.χ. όπως συμβαίνει μεταγευματικά) το μεγαλύτερο ποσοστό της apoC-III του πλάσματος βρίσκεται συνδεδεμένο με τις πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες, ενώ όταν τα επίπεδα των TG του πλάσματος δεν είναι αυξημένα, το μεγαλύτερο ποσοστό της apoC-III του πλάσματος εντοπίζεται στις HDL⁷⁸. Ο ακριβής μηχανισμός που ρυθμίζει την ανταλλαγή των apoC-III μεταξύ των διαφόρων λιποπρωτεϊνών δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.



Εικόνα 17. Ανταλλαγή της apoC-III μεταξύ των HDL και των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB (Πηγή: Ref. 78)

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 διαμέσου των apoB και apoE^{773,774}. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η apoC-III προάγει τη σύνθεση των VLDL σωματιδίων σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων⁷⁸. Επιπρόσθετα, μελέτες έδειξαν ότι η apoC-III πιθανά αναστέλλει τη δραστηριότητα της LCAT, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση των πρόδρομων μορίων HDL σε ώριμα σωματίδια HDL⁷⁸. Μια άλλη πιθανή δράση της apoC-III είναι η ενεργοποίηση της CETP, η οποία προάγει την ανακατανομή των λιπιδίων του λιποπρωτεϊνικού πυρήνα μεταξύ των HDL και των apoB λιποπρωτεϊνών (χυλομικρά, VLDL, LDL, IDL)⁷⁸. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για την επιβεβαίωση των παραπάνω ευρημάτων.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται διάφοροι παράγοντες που διαδραματίζουν ρυθμιστικό ρόλο στην έκφραση του γονιδίου της apoC-III⁷⁷⁵. Η ινσουλίνη δρα ανασταλτικά στη μεταγραφή του γονιδίου της apoC-III⁷⁷⁵. Η παραγωγή και η έκκριση της apoC-III αυξάνεται σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης⁷⁷⁵. Έτσι, σε ασθενείς με ΜΣ και ΣΔ 2 παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της apoC-III στο πλάσμα, η οποία μάλιστα συσχετίζεται με τους δείκτες BMI και HOMA^{80,776}. Αυτή η αύξηση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του καταβολισμού των πλούσιων σε TG σωματιδίων.

Μελέτες έδειξαν ότι οι PPAR αγωνιστές (κυρίως οι PPARα) και οι στατίνες μεταβάλλουν τη συγκέντρωση της apoC-III και την ανταλλαγή της μεταξύ των λιποπρωτεϊνών σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο^{762,763,78}. Σε μία μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη (n = 64) ή ατορβαστατίνη (n = 72)⁷⁷⁷. 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 συσχετιζονταν με τη μεγαλύτερη αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων που παρατηρήθηκε με τη φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με τη χορήγηση της ατορβαστατίνης. Ωστόσο, σε μία άλλη

μελέτη δεν υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών C-II, C-III του πλάσματος και τη συγκέντρωση της sdLDL-C στο πλάσμα σε ασθενείς με ΜΣ⁷⁷⁸. Σε μία άλλη μελέτη η εξετιμίμπη σε συγχορήγηση με φαινοφιμπράτη μείωσε τα επίπεδα της apoC-III ($p < 0.05$) σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία⁵⁰². Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η ορλιστάτη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με φαινοφιμπράτη μείωσε τα επίπεδα της apoC-III σε υπέρβαρους ασθενείς με ΜΣ ($p < 0.05$)⁷⁶³. Συγκεκριμένα η μείωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα του συνδυασμού (-31%) ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη μείωση που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν μόνο ορλιστάτη (-15%) ή μόνο φαινοφιμπράτη (-23%, $p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις)⁷⁶³.

3.5.1 Κλινικές Μελέτες

Τα επίπεδα της apoC-II και της apoC-III αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΚΑΝ σε ασθενείς με ΣΝ ή ΣΔ 2⁷⁷⁹⁻⁷⁸².

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 ασθενείς ($p < 0.001$)⁷⁸³. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ένα περιστατικό εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενή με ανεπάρκεια της apoC-II (λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο της apoC-II) και χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ⁷⁸⁴.

Οι μελέτες CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study) και MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study) σε ασθενείς με ΣΝ έδειξαν ότι η συγκέντρωση της apoC-III στο πλάσμα ήταν προγνωστικός παράγοντας για την εξέλιξη της ΣΝ, η οποία εκτιμήθηκε με στεφανιογραφικό έλεγχο και στις δύο μελέτες^{785,786}. Συγκεκριμένα, στη μελέτη CLAS η apoC-III των λιποπρωτεϊνών που δεν περιέχουν apoB ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εξέλιξη των αθηρωματικών αλλοιώσεων στα στεφανιαία αγγεία⁷⁸⁵. Στη μελέτη MARS η apoC-III των apoB λιποπρωτεϊνών ήταν ανεξάρτητος παράγοντας για την εξέλιξη της ΣΝ, ακόμη και μετά από διόρθωση για τα επίπεδα της LDL-C⁷⁸⁶. Οι Sacks και συνεργάτες, σε μία ανάλυση στην οποία συμμετείχαν 418 ασθενείς με OEM 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 ΚΑΝ⁷⁸⁷.

3.6 Η ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΗ ΜΕ ΤΙΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΗ A₂ (Lipoprotein-associated phospholipase A₂)

3.6.1 Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)

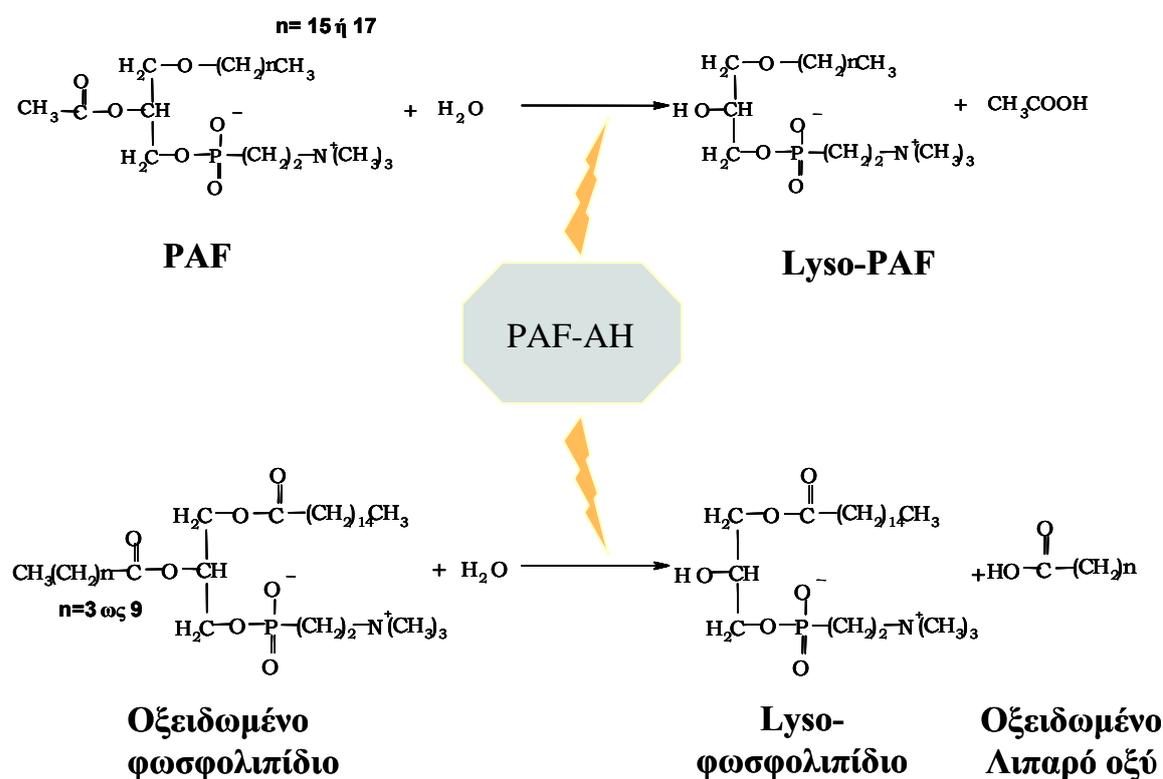
Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (platelet activating factor, PAF) είναι ένα αιθερικό φωσφολιπίδιο με πολυάριθμες βιολογικές δράσεις. Οφείλει την ονομασία του στην ιδιότητα του να επάγει την έκκριση βιοδραστικών ουσιών από τα αιμοπετάλια, καθώς και τη συσσώρευση αυτών των κυττάρων⁷⁸⁸.

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 κύτταρα⁷⁸⁹, τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα⁷⁹⁰, τα ηωσινόφιλα, τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα⁷⁹⁰, τα αιμοπετάλια, τα μαστοκύτταρα, καθώς και τα σπερματοζωάρια⁷⁹¹.

Ο PAF, ο οποίος παράγεται από τα διάφορα κύτταρα είτε παραμένει στο κυτταρόπλασμα, όπου δρα ως ενδοκυττάριος αγγελιοφόρος⁷⁹², είτε εκκρίνεται στο μεσοκυττάριο υγρό. Εκεί, 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.^{793,794}. Εξαίρεση σε αυτόν τον κανόνα αποτελούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα⁷⁹⁵. Ο PAF που παράγεται σε αυτά τα κύτταρα δεν εκκρίνεται στο μεσοκυττάριο υγρό αλλά μεταφέρεται στην επιφάνεια του κυττάρου, όπου αλληλεπιδρώντας με τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα κύτταρα επάγει την προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο και στη συνέχεια το χημειοτακτισμό τους, με αποτέλεσμα τη διείσδυση τους στον υπενδοθηλιακό χώρο⁷⁹⁶.

Ο όρος PAF-ακετυλοϋδρολάση (PAF-AH) περιγράφει μια οικογένεια ενζύμων τα οποία έχουν την ικανότητα να αποικοδομούν τόσο τον PAF, όσο και διάφορα οξειδωμένα φωσφολιπίδια (Εικόνα 18), υδρολύοντας ακετυλομάδες βραχείας αλυσίδας (Cn<6) στη θέση sn-2 του υποστρώματος ανεξάρτητα από την παρουσία ασβεστίου (Ca⁺²)⁷⁹⁷⁻⁸⁰³. Η οικογένεια αυτή περιλαμβάνει διάφορα ενδοκυττάρια ισοένζυμα, καθώς και την PAF-AH του πλάσματος (Lp-PLA₂). Το ένζυμο αυτό υδρολύει επίσης τα φωσφολιπίδια τα οποία

περιέχουν οξειδωτικά κατακερματισμένα λιπαρά οξέα στην sn-2 θέση⁸⁰⁴⁻⁸⁰⁷ (Εικόνα 18). Το ένζυμο αυτό δεν υδρολύει φωσφολιπίδια με μεγάλες λιπαρές αλυσίδες. Έχει βρεθεί ότι η ενεργότητα του ενζύμου μειώνεται με την αύξηση του αριθμού ατόμων άνθρακα της ακυλομάδας. Αυτή η μεγάλη εξειδίκευση υποστρώματος είναι απαραίτητη ώστε να αποφεύγεται η συνεχής υδρόλυση των φωσφολιπιδίων των λιποπρωτεϊνών και των κυτταρικών μεμβρανών⁸⁰⁸.



Εικόνα 18. Υδρόλυση του PAF και οξειδωμένων φωσφολιπιδίων από την PAF-AH

3.6.2 Εκκρινόμενη μορφή της PAF-AH (LpPLA₂ του πλάσματος)

Η Lp-PLA₂ του πλάσματος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Farr και συνεργάτες⁸⁰⁹, 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-PAF⁷⁹⁷. Το ένζυμο που καταλύει

την αντίδραση αυτή ονομάστηκε ακετυλοϋδρολάση του παράγοντα των αιμοπεταλίων (PAF-AH ή LpPLA₂). Το cDNA της LpPLA₂ κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη μεγέθους 441 αμινοξέων. Το υπολογιζόμενο με βάση την αλληλουχία των αμινοξέων μοριακό βάρος είναι 45,4 kDa^{801,810}.

Τα 17 πρώτα αμινοξέα (Met1 μέχρι Ala17) είναι υδρόφοβα και είναι αυτά που καθορίζουν την έκκριση της πρωτεΐνης⁸¹⁰. Το ενεργό κέντρο του ενζύμου αποτελείται από τρία αμινοξέα που συνδέονται μεταξύ τους με δεσμούς υδρογόνου: την Ser-273, το Asp-296 και την His-351⁸¹¹. Η πρωτοταγής δομή της LpPLA₂ του πλάσματος είναι μοναδική και περιλαμβάνει μόνο μια μικρή περιοχή ομολογίας GX SXG (Gly-Χαα-Ser-Χαα-Gly) που απαντά στις σερινοεστεράσες και τις λιπάσες⁸¹¹. Μελέτες μεταλλαξογέννεσης πλευρικού σημείου έδειξαν ότι η Ser-273 της αλληλουχίας GX SXG καθώς επίσης και τα αμινοξέα, His-351 και Asp-296 είναι απαραίτητα για την καταλυτική δράση του ενζύμου⁸¹¹. Μελέτες έδειξαν ότι η γλυκοζυλίωση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σύνδεση του ενζύμου με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια, αφού αναστέλλει τη σύνδεσή του με τις HDL και ευνοεί τη σύνδεσή του με τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB^{812,813}.

Οι Min JH και συνεργάτες⁸¹⁴ πρότειναν έναν υποθετικό μηχανισμό δράσης της LpPLA₂, σύμφωνα με τον οποίο το ένζυμο προσεγγίζει το υπόστρωμά του από την υδατική φάση. Κατά συνέπεια μόνο υποστρώματα τα οποία βρίσκονται στην υδατική φάση μπορούν να προσδεθούν στην καταλυτική περιοχή. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί την εξειδίκευση του ενζύμου για φωσφολιπίδια (οξειδωμένα ή μη οξειδωμένα) με μικρή ανθρακική αλυσίδα στην sn-2 θέση, τα οποία εμφανίζουν μεγαλύτερη διαλυτότητα⁸¹⁴. Η δράση του ενζύμου αναστέλλεται από την παρουσία αναστολέων των σερινοεστερασών, όπως είναι το φαινυλο-μεθυλο-σουλφονυλο-φθορίδιο (Pefabloc) και το δισοπροπυλοφθοροφωσφορικό οξύ (DFP).

3.6.2.1 Κυτταρική προέλευση και ρύθμιση των επιπέδων της LpPLA₂ του πλάσματος

Μία σειρά από κύτταρα, όπως τα μακροφάγα⁸¹⁵, τα αιμοπετάλια^{816,817}, τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα⁸¹⁸ και τα ηπατοκύτταρα⁸¹⁹ έχουν την ικανότητα να

παράγουν και να εκκρίνουν το ένζυμο του πλάσματος. Επιπρόσθετες μελέτες έδειξαν ότι η LpPLA₂ του πλάσματος παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα, τα οποία ωστόσο διατηρούν ένα μικρό μέρος από την ενεργότητα του ενζύμου⁸²⁰. Η κατανομή του mRNA των κυττάρων των αντίστοιχων οργάνων υποδεικνύει ότι υπάρχει πολύ σημαντική έκφραση της LpPLA₂ του πλάσματος στον εγκέφαλο, στο λευκό λιπώδη ιστό και στον πλακούντα⁸²¹. Τέλος, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει έκφραση της Lp-PLA₂ στην ανθρώπινη αορτή⁸²⁰. Τα ηπατοκύτταρα παράγουν σημαντικές ποσότητες Lp-PLA₂ μετά από κατάλληλο ερεθισμό, αλλά το μεγαλύτερο μέρος αυτής της ενζυμικής ενεργότητας εκκρίνεται στη χολή⁸²². 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 πλάσμα⁸²².

Φαίνεται ότι ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών συμβάλλει σημαντικά στη διαμόρφωση της ενεργότητας του πλάσματος, αφού επηρεάζει τον καταβολισμό του ενζύμου. Πράγματι, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο ρυθμός καταβολισμού των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB είναι ο σημαντικότερος ρυθμιστικός παράγοντας της ενεργότητας της Lp-PLA₂ του πλάσματος⁸²³. Έτσι, οι ασθενείς με διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων που χαρακτηρίζονται από μείωση της κάθαρσης της LDL (οικογενής υπερχοληστερολαιμία) εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερη ενεργότητα της Lp-PLA₂ στο πλάσμα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες⁸²⁴. Πραγματικά, στις περισσότερες μελέτες η ενεργότητα του ενζύμου στο πλάσμα εμφάνισε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης, καθώς και με τις συγκεντρώσεις της apoB⁸²⁵.

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της Lp-PLA₂ του πλάσματος είναι: α) ο βαθμός διαφοροποίησης των κυττάρων του συστήματος μονοπύρηνων/ μακροφάγων⁸²⁶, β) ορμονικοί παράγοντες^{827,828} (η προγεστερόνη και η δεξαμεθαζόνη προκαλούν σημαντική αύξηση της παραγωγής του ενζύμου από τα μακροφάγα του φθαρτού, ενώ αντίθετα τα οιστρογόνα και η βιταμίνη D προκαλούν μείωση της παραγωγής του ενζύμου), ένα γεγονός που ενδεχόμενα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κύηση και στην έναρξη του τοκετού⁸²⁹, γ) οι κυτταροκίνες που ευοδώνουν τη φλεγμονή⁸³⁰⁻⁸³³, δ) η ηλικία και το φύλο και ε) η κληρονομικότητα⁸²³. Η ενεργότητα της Lp-PLA₂ του πλάσματος αυξάνεται προοδευτικά με την πάροδο της ηλικίας και οι άνδρες εμφανίζουν

σημαντικά υψηλότερη ενεργότητα του ενζύμου σε σύγκριση με τις γυναίκες της ίδιας ηλικιακής ομάδας έως την ηλικία των 50 περίπου ετών, οπότε και η ενεργότητα του ενζύμου εξομοιώνεται ανάμεσα στα δύο φύλα⁸³⁴.

Παρά το γεγονός ότι μια από τις δράσεις της Lp-PLA₂ είναι η αδρανοποίηση των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων που παράγονται σε συνθήκες οξειδωτικού stress, το ένζυμο υπόκειται και το ίδιο οξειδωτική απενεργοποίηση⁸³⁵. Τόσο φυσικές (π.χ. ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και βαρέα μέταλλα^{836,837}) όσο και μη φυσικές (π.χ. καπνός τσιγάρων⁸³⁸) οξειδωτικές ουσίες έχει αναφερθεί ότι έχουν την ικανότητα να απενεργοποιούν την LpPLA₂.

3.6.2.2 Σύνδεση με τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος

Η Lp-PLA₂ του πλάσματος είναι ένα υδρόφοβο μόριο το οποίο κυκλοφορεί συνδεδεμένο με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια⁸⁰¹. Ενζυμική ενεργότητα που υδρολύει τον PAF έχει βρεθεί σε όλες τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB-100 (VLDL, IDL και LDL), καθώς και στις HDL⁸³⁹. Συγκεκριμένα, το 70-80% της ενεργότητας της LpPLA₂ ανιχνεύεται στις LDL και το υπόλοιπο 20-30% στις HDL⁸³⁵. 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^{840,841}. Μεταλλάξεις πλευρικού σημείου έδειξαν ότι δύο περιοχές της LpPLA₂ του πλάσματος, οι Trp-115-Leu-116 και Tyr-205, είναι σημαντικές για τη σύνδεση του ενζύμου με την LDL. Το λιποπρωτεϊνικό σωματίδιο συνδέεται με την LpPLA₂ διαμέσου του καρβοξυτελικού άκρου της apoB-100⁸⁴². Ειδικότερα, μια περιοχή 160 αμινοξέων που εκτείνεται μεταξύ των αμινοξέων 4119 και 4279 διαδραματίζει ρόλο κλειδί στη σύνδεση του ενζύμου με την LDL⁸⁴³. Επιπρόσθετα, πρέπει να επισημανθεί ότι δεν περιέχουν όλα τα LDL σωματίδια LpPLA₂. Συγκεκριμένα, 1/10000 μεγάλα και 1/100 sdLDL περιέχει LpPLA₂⁸⁴¹, δηλαδή τα περισσότερα LDL σωματίδια δεν περιέχουν LpPLA₂. Μια άλλη λιποπρωτεΐνη η οποία επίσης έχει υψηλά επίπεδα ενεργότητας της LpPLA₂ είναι η λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)]⁸⁴⁴. Ωστόσο, η ενεργότητα της Lp(a) μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στη διαμόρφωση της συνολικής ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος μόνο όταν τα επίπεδα αυτής της λιποπρωτεΐνης είναι σημαντικά αυξημένα⁸⁴⁵.

3.6.3 Συσχέτιση της LpPLA₂ με την αθηρωμάτωση

Οι Tew DG και οι συνεργάτες⁸⁴⁶ πρότειναν ότι η Lp-PLA₂ εμφανίζει δύο αντίθετες δράσεις. Από τη μια πλευρά, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η Lp-PLA₂ μπορεί να είναι ένα ένζυμο που προάγει τη φλεγμονή και τη θρόμβωση⁸⁴⁷. Ο ρόλος της Lp-PLA₂ της LDL ως ένας παράγοντας που ευοδώνει τη φλεγμονή και επιταχύνει την αθηρωματική διαδικασία βασίστηκε στην παρατήρηση ότι με τη δράση της Lp-PLA₂ να υδρολύει οξειδωμένα φωσφολιπίδια παράγονται lysoPC⁸⁰⁴, ένα φωσφολιπίδιο που συμμετέχει στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας⁸⁴⁸, καθώς και οξειδωμένα λιπαρά οξέα (oxidised nonesterified fatty acids, oxNEFA) με αθηρογόνες δράσεις⁸⁴⁹.

Συγκεκριμένα, η Lp-PLA₂ συνδέεται με την apoB των LDL και αυτό το σύμπλοκο μεταφέρεται σε τμήματα του αγγειακού τοιχώματος με αυξημένη ευαισθησία για τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας⁸⁴⁷. Η αντίδραση αυτή οδηγεί στο σχηματισμό δυο ομάδων βιοενεργών ουσιών, της lysoPC και των oxNEFA. Η lysoPC ασκεί τις φλεγμονώδεις και αθηρογόνες δράσεις της στα ενδοθηλιακά κύτταρα [ενεργοποίηση μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1) και της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων, (MCP-1), απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος, μείωση της εξαρτώμενης από το NO αγγειοδιαστολής], στα λεία μυϊκά κύτταρα (ενεργοποίηση της MCP-1, προαγωγή του οξειδωτικού stress, κατακράτηση των LDL), στα μονοκύτταρα/μακροφάγα (απελευθέρωση κυτταροκινών και κυρίως της IL-1β, απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος και αύξηση της χημειοταξίας τους), στα T-λεμφοκύτταρα (παραγωγή INF-γ και αύξηση της χημειοταξίας τους) και στα ουδετερόφιλα κύτταρα (παραγωγή μυελοϋπεροξειδάσης και ελασάσης και αύξηση της χημειοταξίας τους)⁸⁴⁷. Επιπρόσθετα, ο εμπλουτισμός των sdLDL σωματιδίων με Lp-PLA₂ 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^{850,851}.

Τα oxNEFA, το δεύτερο προϊόν της αντίδρασης που καταλύεται από την Lp-PLA₂ του πλάσματος, με τη σειρά τους δρουν χημειοτακτικά για τα μονοκύτταρα /μακροφάγα⁸⁵⁰. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τόσο η lysoPC όσο και τα oxNEFA πιθανά εμπλέκονται και στη μετατροπή μιας σταθερής αθηρωματικής πλάκας σε ασταθή^{847,852}. Συγκεκριμένα, η απόπτωση των μακροφάγων, που προκαλείται από τη lysoPC και τα oxNEFA, προάγει τη

μεγέθυνση του νεκρωτικού πυρήνα, τη λέπτυνση της ινώδους κάψας και τη διήθησή της από φλεγμονώδη κύτταρα, που είναι χαρακτηριστικά των ασταθών αθηρωματικών πλακών.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η Lp-PLA₂ αποικοδομεί τον PAF και κατά συνέπεια διαδραματίζει αντιφλεγμονώδη δράση. Ο PAF που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ως απάντηση στο οξειδωτικό στρες ή από τη δράση διάφορων φυσιολογικών αγωνιστών, όπως η θρομβίνη, η βραδυκινίνη, η ισταμίνη και τα λευκοτριένια C4 και D4, ενεργοποιεί την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου από τα μακροφάγα^{853,854}. Αυτή η ενεργοποίηση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της οξειδωτικής τροποποίησης της LDL. Έτσι, η Lp-PLA₂, αφού ρυθμίζει τη συγκέντρωση του PAF αλλά και των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων, έχει την ικανότητα να καθυστερεί ή να εμποδίζει την οξειδωτική τροποποίηση της LDL, η οποία με τη σειρά της διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης^{804,855}. Μελέτες στις οποίες είχε απενεργοποιηθεί η ενδογενής Lp-PLA₂ της LDL με DFP, πριν το λιποπρωτεϊνικό σωματίδιο υποβληθεί σε οξείδωση, έδειξαν ότι η οξειδωτική τροποποίηση πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι του ενζύμου. Σε περαιτέρω μελέτες βρέθηκε ότι η προσθήκη Lp-PLA₂ στο μίγμα της οξείδωσης ανέστειλε την οξείδωση της LDL. Αξιοσημείωτο είναι όμως το γεγονός ότι η ενεργότητα της Lp-PLA₂ της LDL σταδιακά μειώνεται κατά την οξείδωση της τελευταίας, με αποτέλεσμα να χάνεται έτσι η προστατευτική δράση του ενζύμου. Εκτός όμως από την LDL το ένζυμο βρίσκεται συνδεδεμένο και στην HDL. Όταν κατά την οξείδωση της LDL είναι παρούσες και οι HDL, τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια μεταφέρονται από την LDL στην HDL και υδρολύονται από την Lp-PLA₂ των τελευταίων. Επιπρόσθετα, οι HDL μπορεί να αποτελούν πηγή αναπλήρωσης του ενζύμου στην oxLDL, η οποία όπως προαναφέρθηκε χάνει την ενεργότητα της Lp-PLA₂ κατά τη διάρκεια της οξείδωσης^{807,856,857}. Με αυτό τον τρόπο η Lp-PLA₂ δρα ως ένα αντιαθηρογόνο ένζυμο.

3.6.4 Κλινικές μελέτες

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει μελέτες που έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της μάζας ή/και της ενεργότητας της Lp-PLA₂ στο πλάσμα συσχετίζονται με διάφορα καρδιαγγειακά

τελικά σημεία. Στις μελέτες αυτές συμμετείχαν τόσο υγιή άτομα που στη συνέχεια εμφάνισαν ΚΑΝ, καθώς και ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη ΚΑΝ.

3.6.4.1 Συσχέτιση των επιπέδων της Lp-PLA₂ με την εμφάνιση ΚΑΝ στην πρωτογενή πρόληψη

Σε μια ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)⁸⁵⁸ 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 LpPLA₂ συσχετιζόνταν με κατά 18% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε μια υποανάλυση της μελέτης WHS (Women's Health Study)⁸⁵⁹, στην οποία συμμετείχαν 123 γυναίκες με ΣΝ και 123 γυναίκες χωρίς ΣΝ (ομάδα ελέγχου). Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι αυτή η μελέτη ήταν σχεδιασμού ασθενών/μαρτύρων και αφορούσε ένα πληθυσμό χαμηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΣΝ (γυναίκες μέσης ηλικίας με φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων στον ορό).

Τα αποτελέσματα μιας υποανάλυσης της μελέτης ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)⁸⁶⁰ με 608 άνδρες και γυναίκες που εμφάνισαν ΣΝ και 740 άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς ΣΝ, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για 6-8 έτη, έδειξαν ότι τα άτομα με την υψηλότερη συγκέντρωση της Lp-PLA₂ είχαν ένα κατά 78% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΝ σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν συγκέντρωση Lp-PLA₂ στα χαμηλότερα επίπεδα. Πρέπει να επισημανθεί το εύρημα ότι σε άτομα με LDL-C < 130 mg/dL τα επίπεδα της LpPLA₂ συσχετιζόνταν 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 χρόνια⁸⁶¹. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η κατά μία σταθερή απόκλιση αύξηση της συγκέντρωσης της LpPLA₂ συσχετιζόνταν, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, με ένα κατά 28% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΝ.

Η μελέτη Rotterdam⁸⁶² εκτίμησε την ενεργότητα της Lp-PLA₂ σε 308 ασθενείς με ΣΝ και 1820 υγιείς μάρτυρες και έδειξε ότι η κατά μία σταθερή απόκλιση αύξηση της ενεργότητας του ενζύμου συσχετιζόνταν με ένα κατά 20% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΝ, ανεξάρτητα από τους παράγοντες κινδύνου.

Στην πρόσφατη μελέτη του Bruneck⁸⁶³ συμμετείχαν 765 άνδρες και γυναίκες ηλικίας από 40-79 ετών (διάρκεια παρακολούθησης 10 χρόνια). Και αυτή η μελέτη έδειξε ότι η αύξηση κατά μια σταθερή απόκλιση της ενεργότητας της Lp-PLA₂ συσχετιζόνταν με ένα κατά 40% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός αυξημένης ενεργότητας του ενζύμου και αυξημένου λόγου οξειδωμένων φωσφολιπιδίων/αποΒ συσχετιζόνταν με 4-πλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση ΚΑΝ.

3.6.4.2 Συσχέτιση των επιπέδων της Lp-PLA₂ με την εμφάνιση ΚΑΝ στη δευτερογενή πρόληψη

Η μελέτη PROVE IT-TIMI (Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction)⁸⁶⁴ ήταν η πρώτη μελέτη που εκτίμησε την προγνωστική ικανότητα του ενζύμου σε ασθενείς με ΟΣΣ. Συγκεκριμένα, η μάζα και η ενεργότητα της Lp-PLA₂ μετρήθηκαν σε 3625 ασθενείς αμέσως μετά από ένα ΟΣΣ καθώς και 30 ημέρες μετά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, ούτε η μάζα ούτε η ενεργότητα του ενζύμου είχαν προγνωστική αξία για την εμφάνιση ενός νέου ΟΣΣ όταν αυτά μετρήθηκαν αμέσως μετά το ΟΣΣ. Ωστόσο, η εκτίμηση της ενεργότητας της Lp-PLA₂ 30 ημέρες μετά το ΟΣΣ είχε σημαντική προγνωστική αξία. Συγκεκριμένα, η αυξημένη ενεργότητα του ενζύμου συσχετιζόνταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενός νέου ΟΣΣ τους επόμενους 24 μήνες, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της LDL-C και της CRP. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα δυο μελετών από τη Σουηδία⁸⁶⁵. Στη μελέτη FRISC II συμμετείχαν 1362 ασθενείς με ΟΣΣ. Η μάζα της Lp-PLA₂ δεν συσχετιζόνταν με την εμφάνιση θανατηφόρου ή μη ΟΣΣ στα 2 χρόνια της παρακολούθησης, ενώ παρόμοια αποτελέσματα είχε και η μελέτη GUSTO IV ACS σε 904 ασθενείς. Ωστόσο, αντίθετα ήταν τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε 271 ασθενείς με ΟΕΜ, τα οποία έδειξαν ότι η μάζα της Lp-PLA₂ αμέσως μετά από ένα ΟΣΣ συσχετιζόνταν ισχυρά και ανεξάρτητα με τη θνητότητα στον 1 χρόνο παρακολούθησης⁸⁶⁶. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της

μελέτης NOBIS-II (North Wuerttemberg and Berlin Infarction Study-II)⁸⁶⁷. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η εκτίμηση της μάζας του ενζύμου αμέσως μετά την εμφάνιση ενός ΟΣΣ συμβάλλει σημαντικά στην πρόγνωση όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης ενός νέου ΟΣΣ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αρνητική τροπονίνη και μέτρια αυξημένα επίπεδα της πρόδρομης μορφής του BNP (pro-brain natriuretic peptide).

Αν και ο ρόλος της Lp-PLA₂ στην εκτίμηση του ΚΑΝ κινδύνου σε ασθενείς με ΟΣΣ δεν είναι ακόμη σαφής, τα δεδομένα είναι πιο σαφή όσον αφορά το ρόλο της σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ. Μία μελέτη με 466 ασθενείς από την κλινική Mayo⁸⁶⁸ έδειξε ότι η αύξηση κατά μια σταθερή απόκλιση της μάζας της Lp-PLA₂ συσχετιζόταν με μία κατά 30% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ενός νέου ΟΣΣ, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Επιπρόσθετα, στη μελέτη KAROLA⁸⁶⁹ (langzeiterfolge der KARdiOLOGischen Anschlussheilbehandlung) συμμετείχαν 1051 ασθενείς με ΣΝ ηλικίας 30-70 ετών στους οποίους μετρήθηκε η μάζα και η ενεργότητα του ενζύμου περίπου 43 ημέρες μετά από ένα ΟΣΣ (διάρκεια παρακολούθησης 4 χρόνια). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η μάζα περισσότερο και λιγότερο η ενεργότητα της Lp-PLA₂ είχαν σημαντική-ανεξάρτητη από τους άλλους παράγοντες κινδύνου-προγνωστική ικανότητα για την εμφάνιση ΣΝ. Η μελέτη THROMBO⁸⁷⁰ (Thrombogenic Factors and Recurrent Coronary Events) με 766 μετεμφραγματικούς ασθενείς που παρακολουθήθηκαν για περίπου 2 χρόνια έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα της μάζας της Lp-PLA₂ συσχετιζόταν με διπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση ενός νέου ΟΣΣ. Επιπρόσθετα, η μάζα του ενζύμου ήταν ισχυρότερος δείκτης για την εμφάνιση ενός νέου ΟΣΣ σε σύγκριση με τα επίπεδα της apoB. Η μεγαλύτερη μελέτη όσον αφορά το ρόλο της Lp-PLA₂ στη δευτερογενή πρόληψη είναι η μελέτη PEACE⁸⁷¹ (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition) στην οποία συμμετείχαν 3766 ασθενείς με ΣΝ (διάρκεια παρακολούθησης 5 χρόνια). Οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα μάζας του ενζύμου είχαν ένα κατά 40% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου (θανατηφόρο ή μη καρδιαγγειακό σύμβαμα). Η μελέτη LURIC⁸⁷² (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular health study) στην οποία συμμετείχαν 2513 ασθενείς με ΣΝ και 719 άτομα χωρίς ΣΝ έδειξε ότι η ενεργότητα του ενζύμου ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας σε 5.5 χρόνια. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα

της μάζας της Lp-PLA₂ είχαν διπλάσια καρδιακή θνητότητα σε σύγκριση με τους ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα μάζας του ενζύμου.

3.6.4.3 Συσχέτιση των επιπέδων της Lp-PLA₂ με άλλες μορφές αθηροσκληρωτικής νόσου (εκτός από ΣΝ)

Ενδιαφέροντα ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης VA-HIT (Veterans Affairs HDL Intervention Trial)⁸⁷³, στην οποία συμμετείχαν 1451 άνδρες ασθενείς με χαμηλά επίπεδα HDL-C (μέση τιμή 32 mg/dL) και LDL-C (μέση τιμή 110 mg/dL). Συγκεκριμένα, η αύξηση της ενεργότητας της Lp-PLA₂ κατά μια σταθερή απόκλιση συσχετιζονταν με ένα κατά 17% υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση ενός αγγειακού επεισοδίου, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ.

Η συσχέτιση της Lp-PLA₂ με την εμφάνιση αγγειακής εγκεφαλικής νόσου έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες. Η μελέτη Rotterdam⁸⁶² έδειξε ότι οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα ενεργότητας Lp-PLA₂ 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 συσχετιζονταν με ένα κατά 27% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΑΕΕ. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης ARIC⁸⁶⁰ που έδειξε ότι οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα Lp-PLA₂ είχαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα του ενζύμου, ανεξάρτητα από τους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένου και του ΣΔ. Επιπρόσθετα, ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τόσο της Lp-PLA₂ όσο και της CRP είχαν κατά 11 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ενός ΑΕΕ. Τέλος, ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ εκτιμήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη Women's Health Initiative (WHI) Observational Study⁸⁷⁴. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, οι γυναίκες με την υψηλότερη συγκέντρωση του ενζύμου είχαν ένα κατά 8% μόνο αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΑΕΕ σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν τα χαμηλότερα επίπεδα του ενζύμου.

Η προγνωστική ικανότητα της Lp-PLA₂ στη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ εκτιμήθηκε στη μελέτη NOMAS^{875,876} (Northern Manhattan Study). Στη

μελέτη συμμετείχαν 467 ασθενείς με ΑΕΕ και η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4 χρόνια. Οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα της μάζας και της ενεργότητας του ενζύμου είχαν 2 και 2.5 φορές, αντίστοιχα, μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ενός νέου ισχαιμικού ΑΕΕ (HR 2.08 [95% CI: 1.04-4.18] και HR 2.54 [95% CI: 1.01-6.39], αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα μάζας και ενεργότητας της Lp-PLA₂.

Μία πρόσφατη μελέτη⁸⁷⁷ εκτίμησε την προγνωστική ικανότητα της ενεργότητας της Lp-PLA₂ σε 508 ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο (διάρκεια παρακολούθησης 7 έτη). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η αύξηση της ενεργότητας του ενζύμου κατά μια σταθερή απόκλιση συσχετιζονταν με ένα κατά 40% μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας. Ωστόσο, μετά από διόρθωση για τα επίπεδα των TG, της LDL-C και της HDL-C, αυτή η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Ένα πρόβλημα που έχει ανακύψει στη βιβλιογραφία είναι ότι δεν υπάρχει μία ενιαία μέθοδος εκτίμησης της Lp-PLA₂. 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 ($r = 0.36$)⁸⁵². Ωστόσο, πολύ πρόσφατα⁸⁷⁸ η συγκέντρωση της Lp-PLA₂ συμπεριλήφθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες για τον καθορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως σε ασθενείς μέτριου ή και υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ. Η ανάγκη αυτή δημιουργήθηκε από τη συνεχώς αυξανόμενη βιβλιογραφία σχετικά με αυτό το δείκτη αγγειακής φλεγμονής. Οι οδηγίες αυτές (εικόνα 19) βασίσθηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες του ATP III και της AHA για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η συγκέντρωση της Lp-PLA₂ προτείνεται να χρησιμοποιείται ως ένας επιπρόσθετος δείκτης για την εκτίμηση του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου σε συνδυασμό με τους υπόλοιπους κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων Lp-PLA₂ (>200 ng/mL) έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του εκτιμώμενου 10ετή κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ, δηλ. από μέτριου κινδύνου σε υψηλού κινδύνου και από υψηλού κινδύνου σε πολύ υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα. Έτσι, ασθενείς με 2 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ [αυτοί οι παράγοντες συμπεριλαμβάνουν το κάπνισμα, την αρτηριακή υπέρταση, τα χαμηλά επίπεδα HDL-C (< 40 mg/dL για της άνδρες, < 50 mg/dL για της

γυναίκες), το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και την ηλικία (≥ 45 έτη για τους άνδρες, ≥ 55 για τις γυναίκες)] είχαν ως στόχο LDL-C < 130 mg/dL. Όταν αυτά τα άτομα έχουν συγκέντρωση της Lp-PLA₂ > 200 ng/mL, ο στόχος της LDL-C γίνεται < 100 mg/dL. Παρόμοια άτομα με KAN ή ισοδύναμο KAN [ισοδύναμο KAN θεωρούνται η παρουσία περιφερικής αγγειακής νόσου, ανευρύσματος κοιλιακής αορτής, AEE (εγκατεστημένο ή παροδικό), ο ΣΔ, η χρόνια νεφρική νόσος (XNN), η στένωση των καρωτίδων $> 50\%$, η παρουσία 2 ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση KAN σε συνδυασμό με επίπεδα hsCRP > 2 mg/L, καθώς και η παρουσία κνημοβραχιόνιου δείκτη πίεσης < 0.9] είχαν στόχο LDL-C < 100 mg/dL. Όταν αυτά τα άτομα έχουν συγκέντρωση της Lp-PLA₂ > 200 ng/mL, ο στόχος της LDL-C γίνεται < 70 mg/dL.

Σε μία μελέτη⁸⁷⁹, στην οποία συμμετείχαν 959 ασθενείς με ΣΝ ή ισοδύναμο ΣΝ, που εκτιμήθηκε η επίδραση του darapladib, ενός εκλεκτικού αναστολέα της Lp-PLA₂, στα επίπεδα διαφόρων δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου. Εκτός από μία δοσοεξαρτώμενη μείωση της μάζας του ενζύμου, το darapladib μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της hsCRP και της IL-6. Επιπλέον, η θεραπεία με το darapladib δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της LDL-C, της HDL-C και των TG σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σε μία άλλη μελέτη 330 ασθενείς με ΣΝ (η οποία αποδείχθηκε με στεφανιογραφικό έλεγχο) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 160 mg darapladib ή εικονικό φάρμακο και μετά τους 12 μήνες θεραπείας εκτιμήθηκε με ενδαγγειακό υπερηχογραφικό έλεγχο το μέγεθος του νεκρωτικού πυρήνα των αθηρωματικών βλαβών και το αθηρωματικό φορτίο⁸⁸⁰. Παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με το darapladib ανέστειλε την επέκταση του νεκρωτικού πυρήνα στις αθηρωματικές βλάβες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-5.2 mm³, $p = 0.012$). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στο αθηρωματικό φορτίο ($p = 0.95$)⁸⁸⁰. Παρόμοια με τα ευρήματα της προηγούμενης μελέτης δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή των επιπέδων της LDL-C, της HDL-C και των TG με τη θεραπεία με το darapladib⁸⁸⁰.

Δεν έχει εκτιμηθεί ακόμη η επίδραση του darapladib στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αναμένονται τα αποτελέσματα δύο μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών, της STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy)

και της SOLID-TIMI 52 (the Stabilization of Plaques Using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52), προκειμένου να διευκρινισθεί ο ρόλος του darapladib στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁸⁸¹.

Τέλος, στην κατηγορία των εκλεκτικών αναστολέων της Lp-PLA₂ ανήκουν και οι αναστολείς της αζετινόνης⁸⁸¹. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς της αζετινόνης αναστέλλουν την παραγωγή της lypoPC και της oxNEFA που έχουν αθηρογόνες δράσεις και επιπλέον αναστέλλουν τη χημειοταξία των μακροφάγων⁸⁸¹.

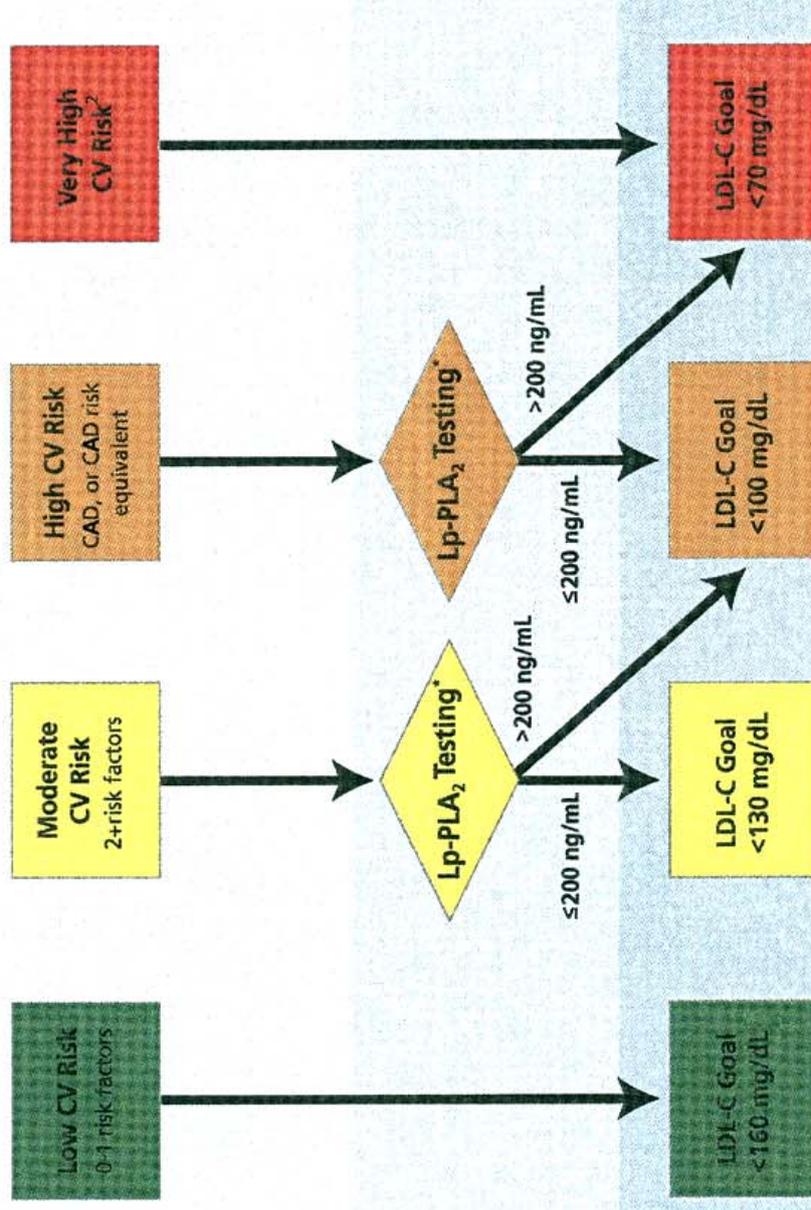
Assess Cardiovascular Risk

ATP III Risk Factors¹:

- Cigarette smoking
- Hypertension
- Low HDL cholesterol (*male < 40 mg/dL, female < 50 mg/dL*)²
- Family history of premature CAD
- Age (*men ≥ 45 years, women ≥ 55 years*)

CAD Risk Equivalents:

- Other clinically manifest forms of atherosclerotic disease (*peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, and carotid artery disease, eg, TIA or stroke*)
- Diabetes
- 2+ risk factors and hs-CRP > 2 mg/L
- Chronic kidney disease³
- Ankle-brachial index < 0.9
- > 50% carotid stenosis



Test

Measure Lp-PLA₂ Levels in Individuals Assessed as Moderate or High Risk

Treat

to LDL-C Goal

- Intensity treatment of nonlipid risk factors
- Therapeutic lifestyle change

Εικόνα 19. Πρόσφατες οδηγίες για την χρησιμοποίηση των επιπέδων της LpPLA₂ στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός αυτής της τυχαιοποιημένης μελέτης ήταν η εκτίμηση της ασφάλειας και της επίδρασης της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού ορλιστάτης με εξετιμίμπη στις ανθρωπομετρικές και μεταβολικές παραμέτρους του ορού, στο φαινότυπο των LDL και των HDL, καθώς και στις ενεργότητες ενζύμων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

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 δείκτη μάζας σώματος (BMI) $> 28 \text{ kg/m}^2$ και υπερχοληστερολαιμία (ολική χοληστερόλη $> 200 \text{ mg/dL}$, 5.2 mmol/L). 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 δεν έπαιρνε υπολιπιδαιμική θεραπεία για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν την ένταξη στη μελέτη. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με:

α) διαταραχή της ηπατικής βιολογίας (τρανσαμινάσες > 3 φορές από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές ή/και ιστορικό χρόνιας ηπατικής νόσου, όπως κίρρωση ή αλκοολική στεατοηπατίτιδα)

β) διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού $> 1.6 \text{ mg/dL}$)

γ) γνωστό ΣΔ 2 (γλυκόζη ορού νηστείας $> 126 \text{ mg/dL}$)

δ) επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) $> 5.0 \text{ μU/L}$ ή

ε) με οποιαδήποτε άλλη αιτία που θα μπορούσε να εμποδίσει την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου της μελέτης.

Ασθενείς που έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή σε σταθερή δοσολογία για τουλάχιστον 8 εβδομάδες συμμετείχαν στη μελέτη.

4.2 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Κατά την έναρξη της μελέτης ένας διαιτολόγος χορήγησε σε κάθε ασθενή υποθερμιδική δίαιτα (σύμφωνα με τις οδηγίες της NCEP-ATP III), με βάση τις βασικές ενεργειακές ανάγκες και την εκτίμηση της σωματικής δραστηριότητας του κάθε ασθενή, η οποία απέδιδε 500-1000 θερμίδες λιγότερες από τις ημερήσιες ανάγκες.

Η συμμόρφωση των ασθενών στις διαιτητικές οδηγίες ελέγχονταν με διεξοδική συζήτηση και με ημερολόγια διατροφής. Ο ίδιος διαιτολόγος μία φορά το μήνα έδινε συμβουλές και οδηγίες που βασιζόνταν στα διατροφικά ημερολόγια των ασθενών για τη βελτίωση της διατροφής τους.

4.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ορλιστάτη 120 mg τρεις φορές την ημέρα (ομάδα Ο), εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (ομάδα Ε) και σε συνδυασμό ορλιστάτης με εξετιμίμπη (ομάδα ΟΕ) στις δόσεις που προαναφέρθηκαν.

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

4.4 ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι ανθρωπομετρικές και οι μεταβολικές παράμετροι εκτιμήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.

4.5 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν μετά από 12ωρη νηστεία. 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⁺ σε 6-P-γλυκονικό. Μετρήθηκε αύξηση της απορρόφησης στα 340nm (NADH).

Η ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια 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 510 nm. Για τη μέτρηση των τριγλυκεριδίων γίνεται καταρχήν υδρόλυσή τους σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα και στη συνέχεια ποσοτικός προσδιορισμός της γλυκερόλης σε τρία στάδια.

Ο προσδιορισμός της HDL-C έγινε με ενζυματική μέθοδο (όπως η ολική χοληστερόλη) μετά από δέσμευση των LDL, VLDL και των χυλομικρών με αντισώματα κατά των β-λιποπρωτεϊνών.

Η τιμή της LDL χοληστερόλης υπολογίστηκε από τον τύπο του Friedewald:

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

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

Ο προσδιορισμός των τιμών των apoA1, apoB, apoE, και της Lp(a) στον ορό έγινε με ανοσονεφελόμετρία 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:

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

Για τον έλεγχο της ακρίβειας και της αξιοπιστίας των μεθόδων προσδιορισμού

(εσωτερικός ποιοτικός έλεγχος) χρησιμοποιήθηκαν οι οροί ελέγχου Decision® (Levels 1,2,3) της Beckman (Fullerton, CA).

4.6 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΥΨΗΛΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΠΛΗΡΕΣ ΠΛΑΣΜΑ

4.6.1 Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος βασίζεται στο γεγονός ότι το αντιδραστήριο καταβύθισης, το οποίο περιέχει θειική δεξτράνη και $MgCl_2$, σχηματίζει γρηγορότερα σύμπλοκα με τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν αροΒ σε σύγκριση με τις HDL.

4.6.2 Υλικά και όργανα

Φυγόκεντρος πάγκου (1500 rpm)

Αντιδραστήριο καταβύθισης (Sigma Diagnostics)

4.6.3 Πειραματική πορεία

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

4.7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ LDL ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ LIPOPRINT LDL 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 μέγεθος

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.

4.7.2 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

4.7.3 Πειραματική πορεία

25 μL δείγματος (ορός ή πλάσμα) αναμειγνύεται με 200 μL 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 Liporprint 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 Liporprint 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 R_f της

μεγαλύτερης μπάντας των LDL σωματιδίων κάθε δείγματος υπολογίσθηκε η μέγιστη διάμετρος των LDL σωματιδίων (LDL peak particle diameter, LDL-PPD) (nm) σύμφωνα με την εξίσωση, που έχει προταθεί από τους Kazumi et al⁸⁸²:

$$\text{LDL-PPD} = (1.429 - R_f) \times 25$$

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

4.8.1 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.

4.8.2 Υλικά και όργανα

Κάθε kit των 100 δειγμάτων περιλαμβάνει:

- 100 Lipoprint HDL σωληνάρια γέλης πολυακρυλαμιδίου
- 24 mL Lipoprint HDL loading gel

- 6 φιαλίδια Liporprint HDL ρυθμιστικά άλατα [tris (hydroxymethyl) aminomethane, βορικό οξύ] (Quantimetrix Catalog No. 48-7002)]
- Απιονισμένο νερό

Το Liporprint System περιλαμβάνει:

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

4.8.3 Πειραματική πορεία

25 μL δείγματος (ορός ή πλάσμα) αναμειγνύεται με 300 μL 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 σωληνάκια 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 Liporprint 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 Rf 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).

4.8.4 Σημειώσεις

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

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 παραοξονάσης) 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 (CaCl₂, 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) CaCl₂. Το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στο 8.0. Το διάλυμα διατηρείται στους 4°C.

β) Ρυθμιστικό διάλυμα εργασίας παραοξονάσης: 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) CaCl₂. 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 αροC-II στον ορό.

Στην περίπτωση που η συγκέντρωση της αροC-II είναι μεγαλύτερη από το εύρος της καμπύλης βαθμονόμησης αραιώνουμε 1 μέρος του ορού με 4 μέρη ισότονου ορού και επαναλαμβάνουμε τη μέτρηση, πολλαπλασιάζοντας $\times 5$ 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 αροC-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 αροC-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 αροC-III στον ορό.

Στην περίπτωση που η συγκέντρωση της αροC-III είναι μεγαλύτερη από το εύρος της καμπύλης βαθμονόμησης αραιώνουμε 1 μέρος του ορού με 4 μέρη ισότονου ορού και επαναλαμβάνουμε τη μέτρηση, πολλαπλασιάζοντας $\times 5$ 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 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ LpPLA₂

4.12.1 Αρχή της μεθόδου

Ο υπολογισμός της ενζυμικής ενεργότητας της LpPLA₂ 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 (³H-PAF). Οι οξικές ομάδες παραμένουν στο υπερκείμενο, μετά την καταβύθιση με TCA (trichloroacetic acid, τριχλωροξικό οξύ) του παραγόμενου lyso-PAF, καθώς και του (³H-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 ημολ του ραδιενεργού PAF που διασπάστηκαν από το ένζυμο στη μονάδα του χρόνου από μια συγκεκριμένη ποσότητα δείγματος.

4.12.2 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.
- (³H-PAF) [1-O-εξαδεκύλο-2-[3H]ακέτυλο-sn-γλύκερο-3-φωσφοχολίνη, 0.25 mCi/0.5 mL, 10 Ci/mmol), DuPont New England Nuclear, Boston, MA, USA].
- Υγρό σπινθηρισμού

4.12.3 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 .
- (^3H -PAF) 100 μM . Σε πλαστικό σωληνάκι πολυπροπυλενίου αναμιγνύονται 100 μL PAF 20 μM και 30 μL (^3H -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 .

4.12.4 Πειραματική πορεία

Για τη μέτρηση της ενεργότητας της LpPLA₂ χρησιμοποιούνται συνήθως 50 μL 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 μg πρωτεΐνης του υποκλάσματος. Σε κάθε περίπτωση τα δείγματα τοποθετούνται σε πλαστικό σωληνάκι errendorf και ο όγκος συμπληρώνεται με HEPES pH 7.4 μέχρι τα 90 μL . Στη συνέχεια προστίθενται 10 μL (^3H -PAF) 100 μM και τα δείγματα, αφού αναδεθούν ήπια, τοποθετούνται σε υδατόλουτρο όπου επωάζονται για 10 λεπτά στους 37°C . Στο τέλος αυτού του χρονικού διαστήματος η αντίδραση της LpPLA₂ με το υπόστρωμα τερματίζεται με την προσθήκη 20 μL 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 αναδεθούν ισχυρά με vortex, σε πάγο για 15 λεπτά. Τέλος, αφού προστεθούν 80 μL 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 errendorfs (5 λεπτά στις 10.000 rpm) προκειμένου να καταβυθιστούν οι πρωτεΐνες. 100 μL από το υπερκείμενο που προκύπτει μετά την καταβύθιση τοποθετούνται σε ειδικό σωληνάκι μαζί με 2 mL υγρού σπινθηρισμού και αφού αναδεθούν ισχυρά μεταφέρονται στο μετρητή σπινθηρισμού για μέτρηση της β ακτινοβολίας που

εκπέμπουν. Ίδια πειραματική διαδικασία με αυτή που ακολουθείται στα προς μέτρηση δείγματα εφαρμόζεται και για δύο σωληνάκια τα οποία περιέχουν 90 μL Herpes. 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 μL ($^3\text{H-PAF}$) 100 μM . Το πηλίκο του μέσου όρου των κρούσεων που προέρχονται από αυτά τα σωληνάκια (standard) δια του αριθμού των nmol ($^3\text{H-PAF}$) 100 μM που περιέχονται στο καθένα αποτελούν την ειδική ενεργότητα (E.E) του διαλύματος του PAF, δηλαδή των αριθμό των κρούσεων που αποδίδει κάθε nmol ($^3\text{H-PAF}$) 100 μM στις συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες. Η ενεργότητα της Lp-PLA₂ εκφράζεται ως nmol του ραδιενεργού PAF που διασπάται στη μονάδα του χρόνου (λεπτά) από μία δεδομένη ποσότητα δείγματος και υπολογίζεται από τον παρακάτω γενικό τύπο:

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

όπου: cpm_δ είναι οι κρούσεις που αποδίδουν τα 100 μL κάθε δείγματος

cpm_τ είναι οι κρούσεις που αποδίδουν τα 100 μL τυφλού

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

α είναι ο χρόνος επώασης του δείγματος σε λεπτά

β είναι τα μL του πλάσματος και της HDL ή τα μg πρωτεΐνης των λιποπρωτεϊνικών υποκλασμάτων

4.13 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 στις μεταβολικές παραμέτρους της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης ή του

συνδυασμού τους. Η σύγκριση μεταξύ των τριών θεραπευτικών σχημάτων διενεργήθηκε με τη χρησιμοποίηση της ανάλυσης της συνδιακύμανσης με προσαρμογή των αποτελεσμάτων ως προς τις αρχικές τιμές των παραμέτρων (analysis of covariance, ANCOVA). Για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ μιας εξαρτημένης μεταβλητής και μιας ομάδας ανεξάρτητων παραμέτρων (ή προγνωστικών δεικτών, predictors) χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Η δοκιμασία χ^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 (ρ) 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 SPSS 15.0 (SPSS Inc.) χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Γενικά

Στη μελέτη συμμετείχαν 94 ασθενείς (70 γυναίκες και 24 άνδρες, ο μέσος όρος ηλικίας των οποίων ήταν 55 ± 10 έτη). Από αυτά τα άτομα 8 δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά τα βασικά κλινικο-εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη (ηλικία, φύλο, κάπνισμα, σωματικό βάρος, BMI, επίπεδα αρτηριακής πίεσης, επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL-C, HDL-C, TG, αντιυπερτασική αγωγή) μεταξύ των τριών ομάδων (πίνακας 10).

Πίνακας 10. Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και λιπιδαιμικές παράμετροι των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη πριν την έναρξη της θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)

Χαρακτηριστικά	Ομάδα Ο	Ομάδα Ε	Ομάδα ΟΕ	ρ
N (γυναίκες/άνδρες)	29 (22/7)	28 (20/8)	29 (20/9)	NS
Ηλικία, έτη	54 ± 9	55 ± 11	55 ± 10	NS
Καπνιστές, %	33	34	33	NS
Σωματικό βάρος, kg	100 ± 19	98 ± 18	97 ± 21	NS
BMI, kg/m^2	35.7 ± 6.7	35.8 ± 6.0	35.5 ± 6.1	NS
Περίμετρος μέσης, cm	120 ± 14	118 ± 18	117 ± 15	NS
Συστολική ΑΠ, mmHg	138 ± 11	136 ± 14	138 ± 12	NS
Διαστολική ΑΠ, mmHg	90 ± 9	89 ± 7	87 ± 10	NS
TC, mg/dL	247 ± 44	251 ± 31	256 ± 32	NS
LDL-C, mg/dL	164 ± 38	166 ± 27	172 ± 32	NS
TG, mg/dL	149 (61-342)	151 (84-196)	154 (87-255)	NS
HDL-C, mg/dL	52 ± 9	54 ± 7	53 ± 7	NS
Φαρμακευτική αγωγή πριν τη θεραπεία				

β-αναστολείς, %	1	2	2	NS
Θειαζιδικά διουρητικά, %	8	10	9	NS
ACEIs/ARBs, %	10	9	9	NS

Ομάδα O = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα E = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα OE = ορλιστάτη 120 mg TID + εξετιμίμπη 10 mg/d

Η τιμή p αντιπροσωπεύει την ανάλυση των διαφορών μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης. Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση [mean ± standard deviation (SD)], εκτός από τα τριγλυκερίδια που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και εκφράζονται ως διάμεση τιμή (εύρος).

BMI = body mass index, δείκτης μάζας σώματος, ΑΠ = αρτηριακή πίεση, TC = total cholesterol, ολική χοληστερόλη, LDL-C = low density lipoprotein cholesterol, χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, TG = triglycerides, τριγλυκερίδια, HDL-C = high density lipoprotein cholesterol, χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARBs = angiotensin receptor blockers, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, NS = non significant, όχι στατιστικά σημαντική διαφορά

Για τη μετατροπή των επιπέδων της χοληστερόλης από mg/dL σε mmol/L, πολλαπλασιάζουμε με 0.0259. Για τη μετατροπή των επιπέδων των τριγλυκεριδίων από mg/dL σε mmol/L πολλαπλασιάζουμε με 0.0113.

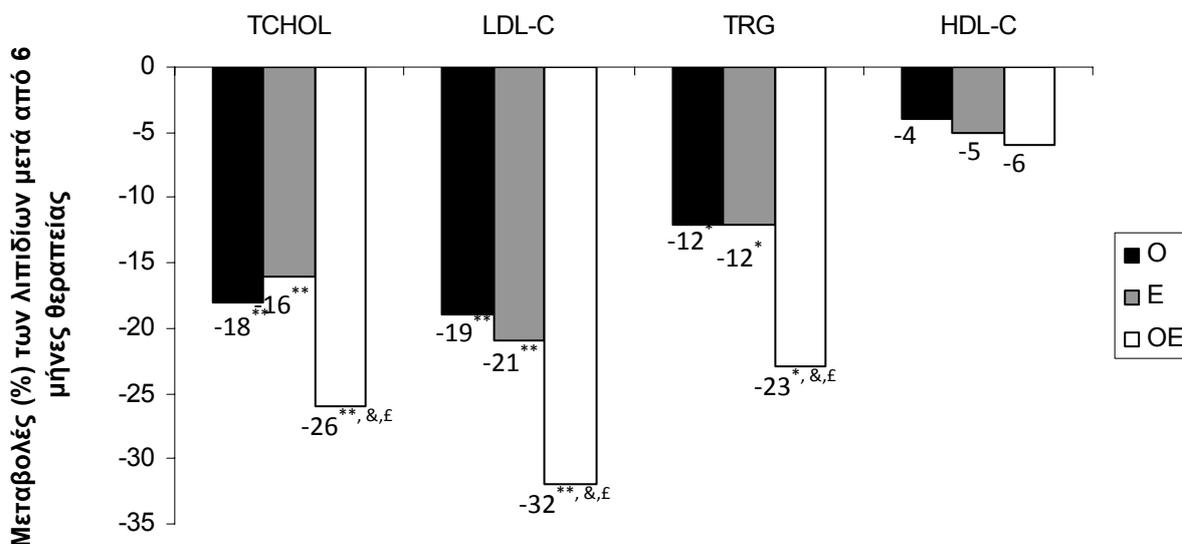
5.2 Επίδραση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού ορλιστάτης με εξετιμίμπη στα επίπεδα της LDL-C και της χοληστερόλης των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (πρωτογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης)

Μετά από 6 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της LDL-C σε όλες τις ομάδες της μελέτης (εικόνα 20). Η μείωση της LDL-C που παρατηρήθηκε στην ομάδα του συνδυασμού ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μειώσεις που παρατηρήθηκαν στις ομάδες της μονοθεραπείας ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις, εικόνα 20).

Επιπρόσθετα η συγκέντρωση της χοληστερόλης των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (sdLDL-C) μειώθηκε σημαντικά και στις 3 ομάδες (εικόνα 21). Η συγκέντρωση της χοληστερόλης των μεγάλων LDL σωματιδίων (large LDL particles) μειώθηκε σημαντικά

στις ομάδες ΟΕ και Ε (εικόνα 22). Δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγάλων LDL σωματιδίων μεταξύ των ομάδων Ο και ΟΕ (εικόνα 22). Οι μεταβολές αυτές είχαν ως αποτέλεσμα μία τάση επικράτησης των μεγαλύτερων LDL σωματιδίων (large and buoyant LDL particles) και στις 3 ομάδες. Αυτή η ανακατανομή της χοληστερόλης μεταξύ των LDL σωματιδίων είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της μέσης διαμέτρου των LDL σωματιδίων σε όλες τις ομάδες της μελέτης (εικόνα 23). Ωστόσο, η μείωση των επιπέδων της sdLDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα ΟΕ, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση της μέσης διαμέτρου των LDL σωματιδίων στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μεταβολές που σημειώθηκαν στις ομάδες Ο και Ε ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις, εικόνες 21 και 23).

Εικόνα 20



Εικόνα 20. Οι ποσοστιαίες μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων στις 3 ομάδες της μελέτης μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη)

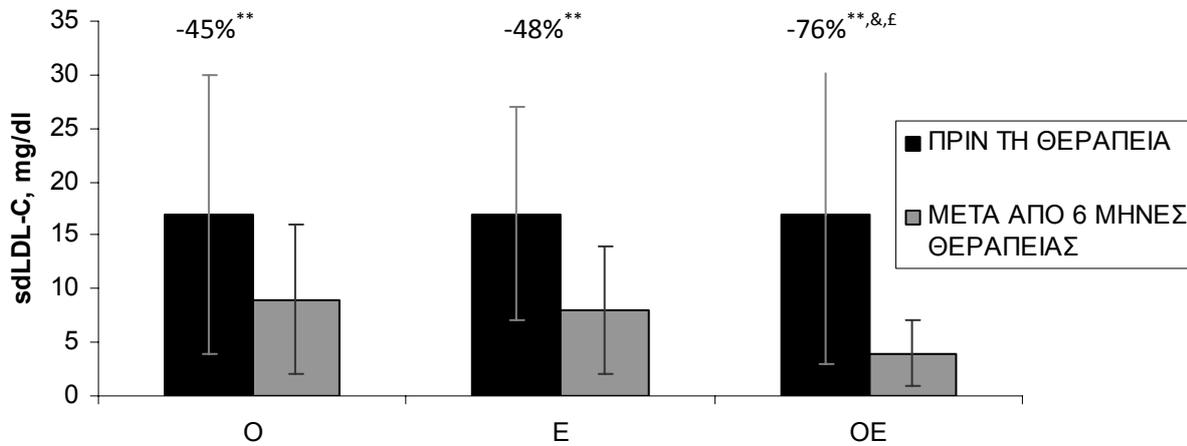
Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα Ε = εζετιμίμη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg TID + εζετιμίμη 10 mg/d, TCHOL = total cholesterol, ολική χοληστερόλη, LDL-C = low density lipoprotein cholesterol, χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, TG = triglycerides, τριγλυκερίδια, HDL-C = high density lipoprotein cholesterol, χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

* $p < 0.05$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

** $p < 0.01$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

& $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα Ο

£ $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα Ε

Εικόνα 21

Εικόνα 21. Οι ποσοστιαίες μεταβολές της sdLDL-C στις 3 ομάδες της μελέτης μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη)

Ομάδα O = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα E = εζετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα OE = ορλιστάτη 120 mg TID + εζετιμίμπη 10 mg/d, sdLDL-C = χοληστερόλη των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων

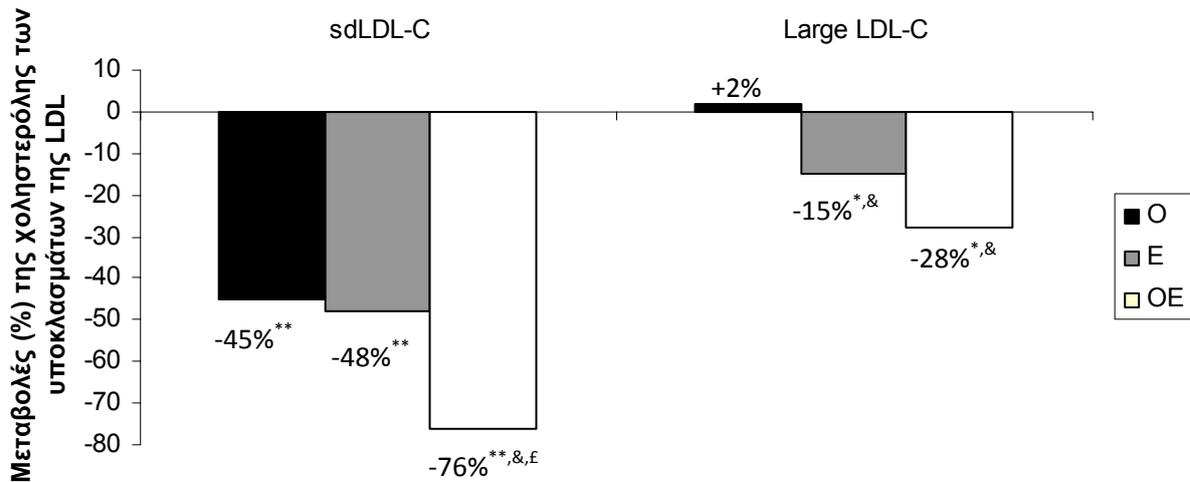
* $p < 0.05$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

** $p < 0.01$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

& $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα O

f $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα E

Εικόνα 22



Εικόνα 22. Οι ποσοστιαίες μεταβολές της χοληστερόλης των υποκλασμάτων της LDL μετά από 6 μήνες θεραπείας στις 3 ομάδες της μελέτης (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη)

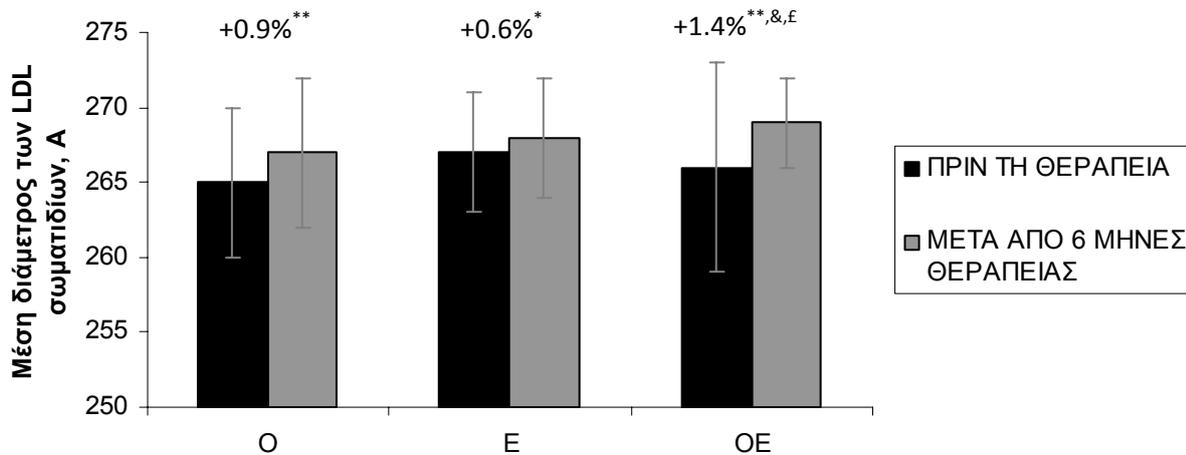
Ομάδα O = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα E = εζετιμίμη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα OE = ορλιστάτη 120 mg TID + εζετιμίμη 10 mg/d, sdLDL-C = χοληστερόλη των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων, large LDL-C = χοληστερόλη των μεγάλων LDL σωματιδίων

* $p < 0.05$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

** $p < 0.01$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

& $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα O

£ $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα E

Εικόνα 23

Εικόνα 23. Η μέση διάμετρος των LDL σωματιδίων πριν την έναρξη της αγωγής και μετά από 6 μήνες θεραπείας στις 3 ομάδες της μελέτης (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη)

Ομάδα O = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα E = εζετιμίμητη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα OE = ορλιστάτη 120 mg TID + εζετιμίμητη 10 mg/d

* $p < 0.05$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

** $p < 0.01$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

& $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα O

£ $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα E

Σε μια προσπάθεια να εξηγηθούν οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της μείωσης της sdLDL-C έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων (πίνακας 11). Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση της συγκέντρωσης της sdLDL-C και στη μείωση των επιπέδων των TG και στις 3 ομάδες της μελέτης (πίνακας 11). Σε μία εκ των υστέρων (post hoc) ανάλυση οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες: την ομάδα των ασθενών με υψηλά επίπεδα TG (TG > 150 mg/dL) και την ομάδα των ασθενών με χαμηλά επίπεδα TG (TG < 150 mg/dL). Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των TG μετά από 6 μήνες θεραπείας στους ασθενείς εκείνους (και στις 3 ομάδες της μελέτης) που είχαν αρχικά υψηλές τιμές TG (Πίνακας 12).

Πίνακας 11. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων για την εκτίμηση της μείωσης της sdLDL-C*

Παράμετρος	Ομάδα Ο		Ομάδα Ε		Ομάδα ΟΕ	
	beta	ρ	beta	ρ	beta	ρ
Μεταβολή των επιπέδων των τριγλυκεριδίων	0.61	< 0.05	0.78	< 0.01	0.70	< 0.01

*Απεικονίζονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Παράμετροι που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο: οι αρχικές τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και οι μεταβολές του BMI, της αρτηριακής πίεσης, του δείκτη HOMA, των επιπέδων της LDL-C και των TG.

Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα Ε = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg TID + εξετιμίμπη 10 mg/d, sdLDL-C = χοληστερόλη των μικρών πυκνών χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

Πίνακας 12. Post hoc ανάλυση των μεταβολών των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (TG) (mg/dL) όταν οι ασθενείς χωρίσθηκαν σε 2 υποομάδες (με υψηλά και χαμηλά επίπεδα TG αντίστοιχα)

Παράμετρος	Ομάδα Ο		Ομάδα Ε		Ομάδα ΟΕ	
	pre	post	pre	post	pre	post
Υψηλά επίπεδα TG	194	165	179	135	203	145
	(-15%, n=14, p<0.05)		(-25%, n=14, p=0.03)		(-29%, n=14, p=0.03)	
Χαμηλά επίπεδα TG	115	106	131	131	104	90
	(-8%, n=15, p=ns)		(0%, n=14, p=ns)		(-13%, n=15, p=0.04)	

Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα Ε = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg TID + εξετιμίμπη 10 mg/d, TG = τριγλυκερίδια, NS = non significant, όχι στατιστικά σημαντική διαφορά.

Για μετατροπή των επιπέδων των τριγλυκεριδίων από mg/dL σε mmol/L πολλαπλασιάζουμε με 0.0113.

5.3 Επίδραση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού τους στις ανθρωπομετρικές και μεταβολικές παραμέτρους (δευτερογενή καταληκτικά καταληκτικά σημεία της μελέτης)

5.3.1 Μεταβολές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων

Το σωματικό βάρος, ο δείκτης BMI και η περίμετρος μέσης μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά στους ασθενείς και των 3 ομάδων. Ωστόσο, αυτές οι παράμετροι μειώθηκαν περισσότερο στους ασθενείς των ομάδων Ο και ΟΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας Ε ($p < 0.05$). Δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων Ο και ΟΕ (πίνακας 13).

Πίνακας 13. Ανθρωπομετρικές παράμετροι πριν και μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΜΕΤΑ ΑΠΟ 6 ΜΗΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΜΕΤΑΒΟΛΗ (%)
Σωματικό βάρος, kg			
Ομάδα Ο	100 ± 19	89 ± 20	-11 ^{**,&f}
Ομάδα Ε	98 ± 18	96 ± 21	-2 [*]
Ομάδα ΟΕ	97 ± 21	87 ± 18	-10 ^{**,&f}
BMI, kg/m²			
Ομάδα Ο	35.7 ± 6.7	32.1 ± 4.7	-10 ^{**,&f}
Ομάδα Ε	35.8 ± 6.0	35.1 ± 4.1	-2 [*]
Ομάδα ΟΕ	35.5 ± 6.1	32.1 ± 4.9	-10 ^{**,&f}
Περίμετρος μέσης, cm			
Ομάδα Ο	120 ± 14	112 ± 15	-7 ^{**,&f}
Ομάδα Ε	118 ± 18	116 ± 17	-2 [*]
Ομάδα ΟΕ	117 ± 15	110 ± 12	-6 ^{**,&f}

Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα Ε = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg TID + εξετιμίμπη 10 mg/d

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση [mean ± standard deviation (SD)], BMI = δείκτης μάζας σώματος

* $p < 0.05$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές, ** $p < 0.01$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές, & $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα Ο, &f $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα Ε

5.3.2 Μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων

Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (TC), των TG και της απολιποπρωτεΐνης Β σε όλες τις ομάδες μετά από 6 μήνες θεραπείας (εικόνα 20, πίνακας 14). Οι μειώσεις αυτές ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα του συνδυασμού (-26%, -23% και -20% αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ομάδα Ο (-18%, -12%, -9% αντίστοιχα) και την ομάδα Ε (-16%, -12%, -12% αντίστοιχα), ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις). Δεν σημειώθηκε καμία μεταβολή των επιπέδων της HDL-C και της αροΑΙ μετά από 6 μήνες θεραπείας στις ομάδες της μελέτης (πίνακας 14). Ωστόσο, ο λόγος αροΒ/αροΑΙ μειώθηκε σημαντικά στις ομάδες Ε (-9%, $p < 0.05$) και ΟΕ (-11%, $p < 0.05$). Οι μειώσεις αυτές ήταν μεγαλύτερες σε σύγκριση με την ομάδα Ο ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις), αλλά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις μεταβολές αυτού του λόγου (αροΒ/αροΑΙ) μεταξύ των ομάδων ΟΕ και Ε (πίνακας 14). Τα επίπεδα της nonHDL-C μειώθηκαν περισσότερο στην ομάδα του συνδυασμού (-32%, $p < 0.01$) σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μειώσεις που παρατηρήθηκαν στις ομάδες Ο (-22%, $p < 0.01$) και Ε (-19%, $p < 0.01$), ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις, πίνακας 14).

Πίνακας 14. Λιπιδαιμικές παράμετροι των ασθενών πριν και μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΜΕΤΑ ΑΠΟ 6 ΜΗΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΜΕΤΑΒΟΛΗ (%)
TC,mg/dL			
Ομάδα Ο	247 ± 44	203 ± 28	-18 ^{**}
Ομάδα Ε	251 ± 31	210 ± 24	-16 ^{**}
Ομάδα ΟΕ	256 ± 32	189 ± 31	-26 ^{**, &, £}
LDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	164 ± 38	132 ± 28	-19 ^{**}
Ομάδα Ε	166 ± 27	132 ± 23	-21 ^{**}
Ομάδα ΟΕ	172 ± 32	116 ± 27	-32 ^{**, &, £}
TG, mg/dL			
Ομάδα Ο	149 (61-342)	132 (57-264)	-12 [*]
Ομάδα Ε	151 (84-196)	133 (55-182)	-12 [*]
Ομάδα ΟΕ	154 (87-255)	118 (58-227)	-23 ^{*, &, £}
HDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	52 ± 9	50 ± 9	-4
Ομάδα Ε	54 ± 7	51 ± 10	-5
Ομάδα ΟΕ	53 ± 7	50 ± 9	-6
TC / HDL			
Ομάδα Ο	4.9 ± 0.9	4.3 ± 1.0	-13 ^{**}
Ομάδα Ε	4.7 ± 0.9	4.1 ± 0.5	-15 ^{**}
Ομάδα ΟΕ	4.7 ± 0.6	3.8 ± 0.7	-19 ^{**, &, £}
NonHDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	195 ± 35	153 ± 36	-22 ^{**}
Ομάδα Ε	197 ± 31	159 ± 23	-19 ^{**}
Ομάδα ΟΕ	203 ± 28	139 ± 32	-32 ^{**, &, £}
Apolipoprotein AI (apoAI), mg/dL			
Ομάδα Ο	147 ± 17	138 ± 22	-6
Ομάδα Ε	153 ± 19	149 ± 19	-2
Ομάδα ΟΕ	153 ± 22	143 ± 21	-6

Apolipoprotein B, (apoB), mg/dL			
Ομάδα Ο	112 ± 11	103 ± 11	-9*
Ομάδα Ε	115 ± 14	101 ± 15	-12*
Ομάδα ΟΕ	120 ± 21	96 ± 18	-20 ^{**,&,£}
ApoB / ApoAI			
Ομάδα Ο	0.76 ± 0.04	0.74 ± 0.17	-3
Ομάδα Ε	0.76 ± 0.08	0.69 ± 0.09	-9 ^{*,&}
Ομάδα ΟΕ	0.77 ± 0.07	0.68 ± 0.12	-11 ^{*,&}
Apolipoprotein E (apoE), mg/dL			
Ομάδα Ο	42±11	40±14	-5
Ομάδα Ε	43±10	39±12	-9*
Ομάδα ΟΕ	45±15	38±17	-15 ^{*,&}

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση [mean ± standard deviation (SD)], εκτός από τα τριγλυκερίδια που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και εκφράζονται ως διάμεση τιμή (εύρος).

Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα Ε = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg TID + εξετιμίμπη 10 mg/d

TC = total cholesterol, ολική χοληστερόλη, LDL-C = low density lipoprotein cholesterol, χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, TG = triglycerides, τριγλυκερίδια HDL-C = high density lipoprotein cholesterol, χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, apoAI = apolipoprotein AI, απολιποπρωτεΐνη AI, apoB = apolipoprotein B, απολιποπρωτεΐνη B, apoE = apolipoprotein E, απολιποπρωτεΐνη E

* p < 0.05 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές, ** p < 0.01 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές,

[&]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ο, [£]p < 0.01 σε σύγκριση με την ομάδα Ε

5.3.3 Μεταβολές άλλων μεταβολικών παραμέτρων

Τα επίπεδα της γλυκόζης, της ινσουλίνης και του δείκτη HOMA μειώθηκαν σημαντικά στις ομάδες Ο και ΟΕ και μάλιστα οι μειώσεις αυτές ήταν μεγαλύτερες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μεταβολές στην ομάδα Ε [p < 0.05 για όλες τις συγκρίσεις (πίνακας 15)].

Τα επίπεδα του ουρικού οξέος μειώθηκαν περισσότερο στους ασθενείς των ομάδων Ο και ΟΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας Ε (p < 0.05). Δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή των επιπέδων της Cre του ορού και στις 3 ομάδες (πίνακας 15).

Τα ένζυμα της ηπατικής βιολογίας μειώθηκαν και στις 3 ομάδες θεραπείας [εκτός από την ενεργότητα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (AST) στις ομάδες Ο και Ε]. Η μείωση της γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης (γGT) ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μειώσεις των ομάδων της μονοθεραπείας ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις) (πίνακας 15).

Πίνακας 15. Μεταβολικές παράμετροι πριν και μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΜΕΤΑ ΑΠΟ 6 ΜΗΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΜΕΤΑΒΟΛΗ (%)
Γλυκόζη, mg/dL			
Ομάδα Ο	106 ± 16	93 ± 11	-13 ^{**,&,&E}
Ομάδα Ε	102 ± 16	100 ± 17	-1
Ομάδα ΟΕ	109 ± 21	96 ± 22	-12 ^{**,&,&E}
Ινσουλίνη, μU/mL			
Ομάδα Ο	14 (5-24)	11 (2-25)	-22 ^{*,&,&E}
Ομάδα Ε	12 (5-48)	12 (4-44)	-
Ομάδα ΟΕ	12 (2-25)	9 (2-22)	-27 ^{*,&,&E}
Δείκτης HOMA			
Ομάδα Ο	3.9 (1.0-6.7)	2.4 (0.4-5.6)	-32 ^{**,&,&E}
Ομάδα Ε	3.4 (1.1-9.5)	3.3 (1.1-9.1)	-2
Ομάδα ΟΕ	3.6 (0.4-11.1)	2.3 (0.4-9.5)	-35 ^{**,&,&E}
AST, U/L			
Ομάδα Ο	22 ± 5	20 ± 4	-6 [*]
Ομάδα Ε	26 ± 14	23 ± 5	-10
Ομάδα ΟΕ	26 ± 11	21 ± 6	-17 [*]
ALT, U/L			
Ομάδα Ο	28 ± 15	24 ± 12	-16 [*]
Ομάδα Ε	32 ± 24	26 ± 8	-18 [*]
Ομάδα ΟΕ	30 ± 18	26 ± 13	-14 [*]
γGT, U/L			
Ομάδα Ο	26 ± 20	22 ± 16	-15 [*]
Ομάδα Ε	26 ± 19	23 ± 15	-11 [*]
Ομάδα ΟΕ	23 ± 14	17 ± 6	-25 ^{*,&,&E}

Scr, mg/dL			
Ομάδα Ο	0.87 ± 0.15	0.84 ± 0.13	-3
Ομάδα Ε	0.90 ± 0.13	0.93 ± 0.14	+3
Ομάδα ΟΕ	0.83 ± 0.10	0.85 ± 0.12	+2
Ουρικό οξύ, mg/dL			
Ομάδα Ο	5.7 ± 1.3	5.3 ± 1.4	-8 ^{**} , [£]
Ομάδα Ε	5.4 ± 1.8	5.3 ± 1.5	-2
Ομάδα ΟΕ	5.6 ± 1.4	5.2 ± 1.5	-7 ^{**} , [£]

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση [mean ± standard deviation (SD)], εκτός από το δείκτη HOMA και την ινσουλίνη, οι οποίες εκφράζονται ως μέσες τιμές (εύρος τιμών). Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (T1D), ομάδα Ε = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg T1D + εξετιμίμπη 10 mg/d

HOMA = homeostasis model assessment, μοντέλο εκτίμησης της ομοιοστασίας της γλυκόζης, AST = aspartate aminotransferase, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT = alanine aminotransferase, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, γGT = gamma-glutamyl transpeptidase, γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση, Scr = κρεατινίνη ορού

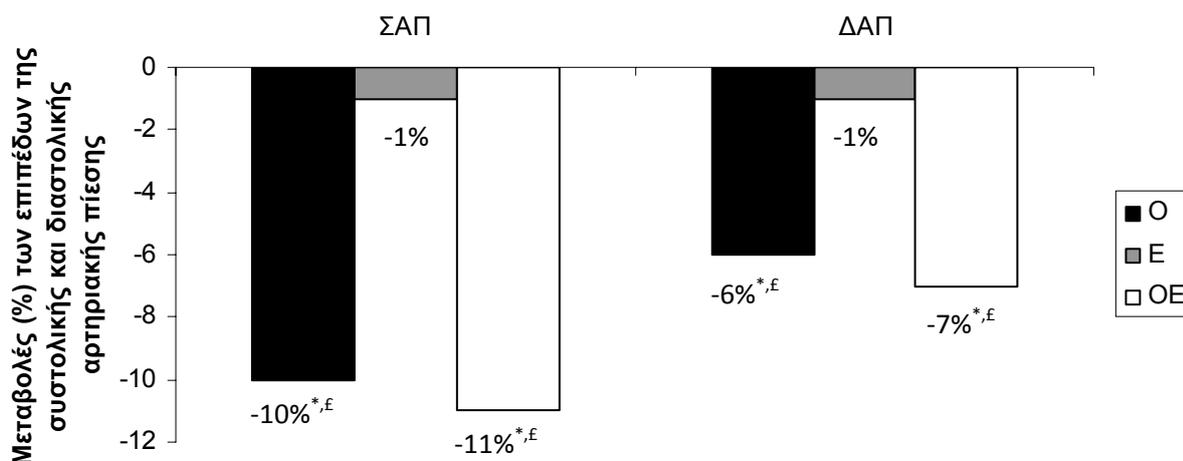
Για τη μετατροπή των επιπέδων της γλυκόζης από mg/dL σε mmol/L πολλαπλασιάζουμε με 0.056. Για τη μετατροπή της κρεατινίνης του ορού από mg/dL σε μmol/L πολλαπλασιάζουμε με 88.4. Για τη μετατροπή των επιπέδων του ουρικού οξέως από mg/dL σε mmol/L πολλαπλασιάζουμε με 0.0595.

* p < 0.05 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές, ** p < 0.01 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές, ³ p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ο, [£] p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ε

5.3.4 Μεταβολές της αρτηριακής πίεσης

Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στους ασθενείς που έλαβαν ορλιστάτη, δηλαδή στις ομάδες Ο (-10%, για τη συστολική ΑΠ και -6% για τη διαστολική ΑΠ, p < 0.05) και ΟΕ (-11% για τη συστολική ΑΠ και -7% για τη διαστολική ΑΠ, p < 0.05), οι οποίες ήταν μεγαλύτερες σε σύγκριση με τις μειώσεις της ΑΠ που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς της ομάδας Ε (-1% για τη συστολική και διαστολική ΑΠ, p = ns), (p < 0.05 για όλες τις συγκρίσεις, εικόνα 24).

Εικόνα 24



Εικόνα 24. Οι ποσοστιαίες μεταβολές της αρτηριακής πίεσης μετά από 6 μήνες θεραπείας στις 3 ομάδες της μελέτης (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη μελέτη)

Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα Ε = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg TID + εξετιμίμπη 10 mg/d, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση

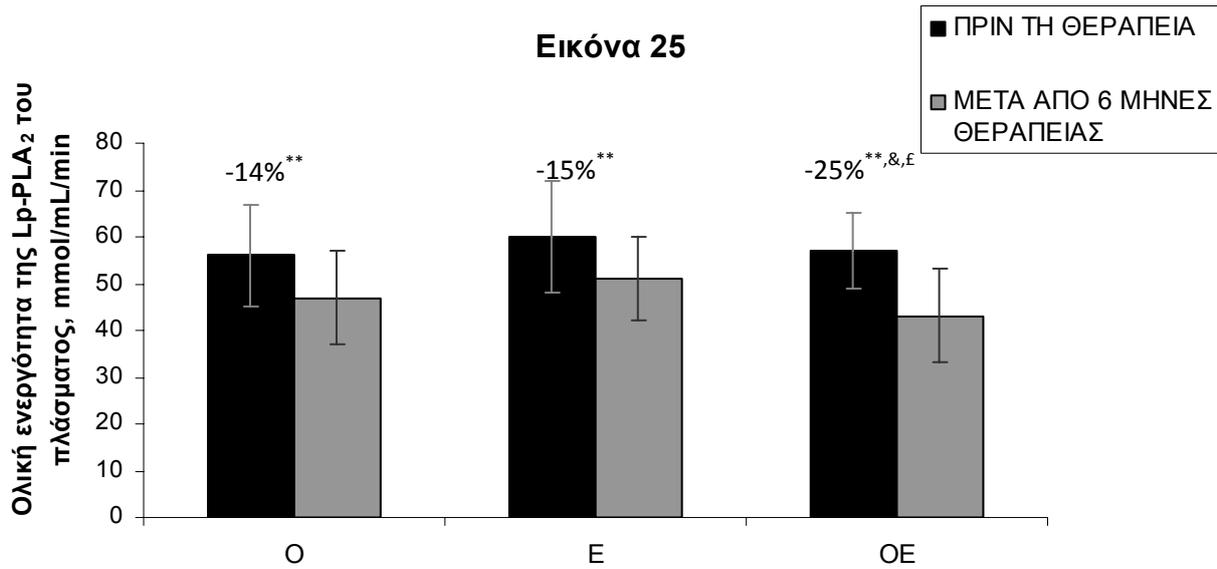
* $p < 0.05$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

‡ $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα Ε

5.4 Επίδραση της θεραπείας στην ολική ενεργότητα της συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάσης A₂ (Lp-PLA₂) του πλάσματος

Παρατηρήθηκε ότι η ολική ενεργότητα της Lp-PLA₂ του πλάσματος μειώθηκε στην ομάδα Ο κατά 14% ($p < 0.01$), στην ομάδα Ε κατά 15% ($p < 0.01$) και κατά 25% ($p < 0.01$) στην ομάδα ΟΕ μετά από 6 μήνες θεραπείας (εικόνα 25). Η μείωση της ολικής ενεργότητας της Lp-PLA₂ του πλάσματος που παρατηρήθηκε στην ομάδα του συνδυασμού ήταν μεγαλύτερη από τις αντίστοιχες μειώσεις που σημειώθηκαν στις ομάδες των μονοθεραπειών ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις, εικόνα 25). Σε μια προσπάθεια να εξηγηθούν οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της μείωσης της ολικής ενεργότητας της Lp-PLA₂ του πλάσματος έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση των

δεδομένων (πίνακας 16). Στις ομάδες O και OE η μείωση της ολικής ενεργότητας της Lp-PLA₂ του πλάσματος συσχετίστηκε σημαντικά και ανεξάρτητα με τις μειώσεις των επιπέδων της LDL-C και της sdLDL-C καθώς και με τις μειώσεις του BMI. Στην ομάδα E σημειώθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση της ολικής ενεργότητας του ενζύμου και στις μειώσεις των συγκεντρώσεων της LDL-C και της sdLDL-C (πίνακας 16).



Εικόνα 25. Η ολική ενεργότητα της Lp-PLA₂ του πλάσματος πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από 6 μήνες αγωγής (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)

Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα Ε = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg TID + εξετιμίμπη 10 mg/d, Lp-PLA₂ = η συνδεδεμένη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂, lipoprotein - associated phospholipase A₂

* p < 0.05 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

** p < 0.01 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

& p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ο

£ p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ε

Πίνακας 16. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων για την εκτίμηση της μείωσης της ενεργότητας της Lp-PLA₂ του πλάσματος*

Παράμετρος	Ομάδα Ο		Ομάδα Ε		Ομάδα ΟΕ	
	beta	ρ	beta	ρ	beta	ρ
Μεταβολές της συγκέντρωσης της LDL-C	0.57	< 0.05	0.60	< 0.01	0.54	< 0.01
Μεταβολές της συγκέντρωσης της sdLDL-C	0.48	< 0.05	0.45	< 0.01	0.44	0.02
Μεταβολές του BMI	0.50	< 0.01	0.05	NS	0.35	< 0.05

*Απεικονίζονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Οι παράμετροι που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο ήταν οι αρχικές τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και οι μεταβολές του BMI, της αρτηριακής πίεσης, του δείκτη HOMA, των επιπέδων της LDL-C, των TG και της sdLDL-C.

Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα Ε = εζετιμίμη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg TID + εζετιμίμη 10 mg/d, LDL-C = χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, sdLDL-C = χοληστερόλη των μικρών πυκνών χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, BMI = δείκτης μάζας σώματος, NS = non significant, μη στατιστικά σημαντική διαφορά

5.5 Μεταβολές των υποκλασμάτων των HDL σωματιδίων μετά από 6 μήνες θεραπείας

Στο τέλος της εξαμήνου θεραπείας στην ομάδα Ο παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μεγάλων HDL2 σωματιδίων ($p < 0.05$) και σημαντική μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL3 σωματιδίων ($p < 0.05$, πίνακας 17). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η αύξηση της χοληστερόλης του HDL2 υποκλάσματος συσχετίστηκε με τη μείωση του BMI ($r = -0.49$, $p < 0.01$) και του δείκτη HOMA ($r = -0.53$, $p < 0.01$), ενώ η μείωση της χοληστερόλης του HDL3 υποκλάσματος συσχετίστηκε μόνο με τη μείωση της HDL-C ($r = 0.74$, $p < 0.01$), (πίνακας 18, 19). Στις ομάδες Ε και ΟΕ η συγκέντρωση της χοληστερόλης των HDL2 σωματιδίων δεν

μεταβλήθηκε σημαντικά, ενώ μετά τη θεραπεία τα επίπεδα της χοληστερόλης των μικρών HDL3 σωματιδίων μειώθηκαν σημαντικά (πίνακας 17). Η μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των HDL3 σωματιδίων συσχετίστηκε μόνο με τις μεταβολές της συγκέντρωσης της HDL-C στις ομάδες Ε και ΟΕ και όχι με τις μεταβολές των ανθρωπομετρικών ή των άλλων λιπιδαιμικών παραμέτρων ($r = 0.73$, $p < 0.01$ και $r = 0.56$, $p < 0.01$ αντίστοιχα, πίνακας 18).

Πίνακας 17. Χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) κατά τη διάρκεια της μελέτης (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΜΕΤΑ ΑΠΟ 6 ΜΗΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΜΕΤΑΒΟΛΗ (%)
HDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	52 ± 9	50 ± 9	-4
Ομάδα Ε	54 ± 7	51 ± 10	-5
Ομάδα ΟΕ	53 ± 7	50 ± 9	-6
HDL2, mg/dL			
Ομάδα Ο	12.6 ± 5.2	14.0 ± 4.5	+11*
Ομάδα Ε	13.4 ± 4.6	14.2 ± 5.5	+6
Ομάδα ΟΕ	13.6 ± 4.8	14.1 ± 4.4	+4
HDL3, mg/dL			
Ομάδα Ο	38.8 ± 6.2	35.6 ± 5.4	-8**
Ομάδα Ε	39.7 ± 4.7	36.2 ± 7.2	-9**
Ομάδα ΟΕ	39.1 ± 7.2	35.4 ± 5.2	-9**

Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα Ε = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg TID + εξετιμίμπη 10 mg/d

HDL = υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, HDL-C = χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, NS= not significant, όχι στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση [mean ± standard deviation (SD)].

Για τη μετατροπή των επιπέδων της HDL-C από mg/dL σε mmol/L, πολλαπλασιάζουμε με 0.0259.

* $p < 0.05$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές, ** $p < 0.01$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

Πίνακας 18. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων για την εκτίμηση της μείωσης της χοληστερόλης των μικρών πυκνών HDL3 σωματιδίων*

Παράμετρος	Ομάδα Ο		Ομάδα Ε		Ομάδα ΟΕ	
	beta	p	beta	p	beta	p
Μεταβολή της συγκέντρωσης της HDL-C	0.74	< 0.01	0.73	< 0.01	0.56	< 0.01

*Απεικονίζονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Οι παράμετροι που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο είναι οι αρχικές τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και οι μεταβολές του BMI, της αρτηριακής πίεσης, του δείκτη HOMA, των επιπέδων της LDL-C, των TG και της HDL-C.

Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα Ε = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg TID + εξετιμίμπη 10 mg/d, HDL-C = χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

Πίνακας 19. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων για την εκτίμηση της αύξησης της χοληστερόλης των μεγάλων HDL2 σωματιδίων στην ομάδα της ορλιστάτης*

Παράμετρος	Ομάδα O	
	beta	p
Μεταβολή του BMI	-0.49	< 0.01
Μεταβολή του δείκτη HOMA	-0.53	< 0.01

*Απεικονίζονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Οι παράμετροι που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο ήταν οι αρχικές τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και οι μεταβολές του BMI, της αρτηριακής πίεσης, του δείκτη HOMA, των επιπέδων της LDL-C, των TG και της HDL-C.

Ομάδα O = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), δείκτης HOMA = δείκτης ομοιοστασίας των υδατανθράκων, BMI = δείκτης μάζας σώματος

5.6 Επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στις ενεργότητες των συνδεδεμένων με την HDL ενζύμων

Παρατηρήθηκε μια μη στατιστικά σημαντική μείωση των ενεργοτήτων των συνδεδεμένων με την HDL ενζύμων Lp-PLA₂ (HDL-Lp-PLA₂) και PON1 σε όλες τις ομάδες της μελέτης μετά από 6 μήνες θεραπείας (πίνακας 20). Ωστόσο, οι λόγοι των ενεργοτήτων της HDL-Lp-PLA₂ και της PON1 προς τη συγκέντρωση της LDL-C (HDL-Lp-PLA₂/LDL-C και PON1/LDL-C αντίστοιχα) αυξήθηκαν σημαντικά και στις 3 ομάδες. Ο λόγος της PON1 (αρυλεστεράση) ενεργότητας προς τη συγκέντρωση της LDL-C αυξήθηκε περισσότερο στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μεταβολές του λόγου PON1/LDL-C που σημειώθηκαν στις ομάδες των μονοθεραπειών O και E (p < 0.05 για όλες τις συγκρίσεις). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση του λόγου της HDL-Lp-PLA₂ ενεργότητας προς τη συγκέντρωση της LDL-C στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την αντίστοιχη μεταβολή του λόγου HDL-Lp-PLA₂/LDL-C που σημειώθηκε στην ομάδα E (p < 0.05, πίνακας 20).

Πίνακας 20. Ενεργότητες των συνδεδεμένων με την HDL ενζύμων πριν και μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΜΕΤΑ ΑΠΟ 6 ΜΗΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΜΕΤΑΒΟΛΗ (%)
HDL-Lp-PLA₂, nmol/mL/min			
Ομάδα Ο	2.7 ± 0.8	2.6 ± 0.9	-4
Ομάδα Ε	2.8 ± 0.9	2.6 ± 0.8	-7
Ομάδα ΟΕ	2.7 ± 0.5	2.5 ± 0.5	-7
HDL-Lp-PLA₂ ενεργότητα/LDL-C, nmol/mg/min			
Ομάδα Ο	1.6 ± 0.6	2.0 ± 0.9	+25 ^{**}
Ομάδα Ε	1.7 ± 0.6	2.0 ± 0.8	+20 ^{**}
Ομάδα ΟΕ	1.6 ± 0.5	2.1 ± 0.7	+31 ^{**,£}
PON1 ενεργότητα (παραοξονάση), U/L			
Ομάδα Ο	110 ± 40	102 ± 34	-7
Ομάδα Ε	104 ± 36	95 ± 29	-9
Ομάδα ΟΕ	112 ± 37	99 ± 32	-12
PON1 ενεργότητα (παραοξονάση)/LDL-C, U/mg			
Ομάδα Ο	0.07 ± 0.04	0.08 ± 0.04	+14 [*]
Ομάδα Ε	0.06 ± 0.02	0.07 ± 0.03	+15 [*]
Ομάδα ΟΕ	0.07 ± 0.02	0.09 ± 0.03	+21 ^{**}
PON1 ενεργότητα (αρυλεστεράση), U/mL			
Ομάδα Ο	50 ± 17	45 ± 13	-10
Ομάδα Ε	52 ± 15	48 ± 9	-8
Ομάδα ΟΕ	49 ± 16	44 ± 10	-6
PON1 ενεργότητα (αρυλεστεράση)/LDL-C, U/mg			
Ομάδα Ο	30 ± 13	34 ± 5	+13 [*]
Ομάδα Ε	31 ± 11	36 ± 7	+16 [*]
Ομάδα ΟΕ	28 ± 12	36 ± 10	+25 ^{**,£,£}

Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα Ε = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg TID + εξετιμίμπη 10 mg/d

HDL = υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, HDL-C = χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, apo = απολιποπρωτεΐνη, Lp-PLA₂ = lipoprotein associated phospholipase A₂, συνδεδεμένη με τις λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂, PON1 = paraoxonase 1, παραοξονάση 1, LDL-C = low density lipoprotein cholesterol, χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, NS= not significant, όχι στατιστικά σημαντική διαφορά

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση [mean ± standard deviation (SD)].

Για τη μετατροπή των επιπέδων της HDL-C από mg/dL σε mmol/L, πολλαπλασιάζουμε με 0.0259.

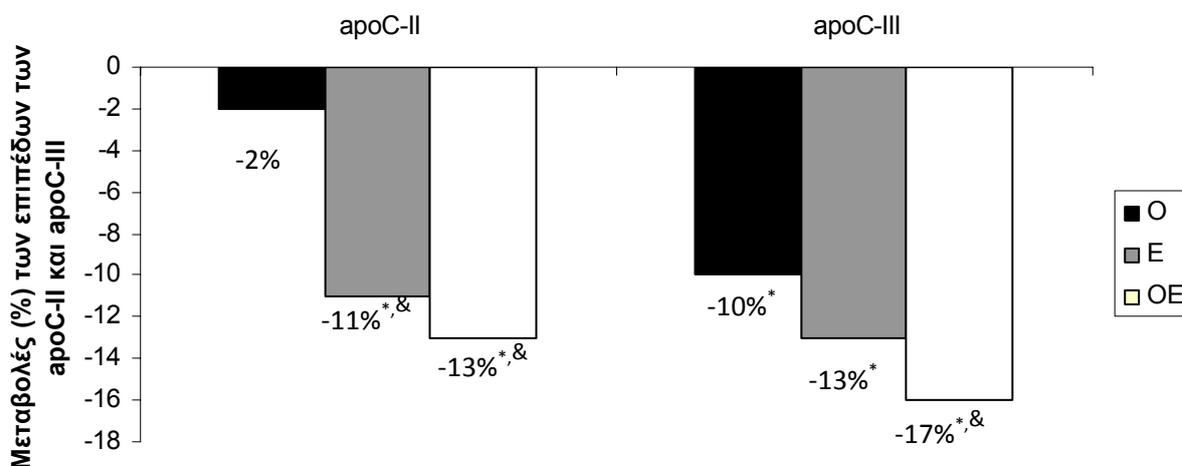
*p < 0.05 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές, **p < 0.01 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές,

[§]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ο, ^εp < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ε

5.7 Μεταβολές των επιπέδων των απολιποπρωτεϊνών C-II και C-III μετά από 6 μήνες θεραπείας

Παρατηρήθηκε ότι η μείωση των επιπέδων των TG στην ομάδα ΟΕ ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μειώσεις που σημειώθηκαν στις ομάδες Ο και Ε (p < 0.05, πίνακας 14). Επειδή στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο οι απολιποπρωτεΐνες C-II και C-III προσδιορίστηκαν τα επίπεδα αυτών πριν και μετά τη θεραπεία και στις 3 ομάδες της μελέτης. Παρατηρήθηκε ότι στην ομάδα Ο τα επίπεδα της apoC-III μειώθηκαν κατά 10%, (p < 0.05), ενώ τα επίπεδα της apoC-II μειώθηκαν κατά 2%, μία μείωση η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p = ns). Η εξετιμίμπη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της apoC-II και της apoC-III (-11%, -13% αντίστοιχα, p < 0.05). Στην ομάδα του συνδυασμού παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III (-13% και -16% αντίστοιχα, p < 0.05). Η μείωση των επιπέδων της apoC-II στις ομάδες Ε και ΟΕ ήταν σημαντικά μεγαλύτερες σε σύγκριση με τη μείωση της συγκέντρωσης της apoC-II στην ομάδα Ο (p < 0.05 για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων). Η μείωση της συγκέντρωσης της apoC-III ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στη ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα της ορλιστάτης (p < 0.05, εικόνα 26).

Εικόνα 26



Εικόνα 26. Οι ποσοστιαίες μεταβολές των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III στις 3 ομάδες της μελέτης μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)

Ομάδα O = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα E = εζετιμίμη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα OE = ορλιστάτη 120 mg TID + εζετιμίμη 10 mg/d, apoC-II = απολιποπρωτεΐνη C-II, apoC-III = απολιποπρωτεΐνη C-III

* $p < 0.05$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

& $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα O

5.8 Ανάλυση των παραγόντων που συνέβαλαν στη μείωση των τριγλυκεριδίων κατά τη διάρκεια της μελέτης

Ήδη αναφέρθηκε ότι παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ορού σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση για να προσδιορισθούν οι παράγοντες που συνέβαλαν στη μείωση των επιπέδων των TG και στις 3 ομάδες της μελέτης. Διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα O η μεταβολή της συγκέντρωσης της apoC-III και τα αρχικά επίπεδα των TG συσχετίστηκαν θετικά, ενώ τα αρχικά επίπεδα της apoC-II συσχετίστηκαν αρνητικά με τη μείωση των επιπέδων των TG, σε ένα μοντέλο που εξηγούσε το 40% της μεταβλητότητας της μείωσης των επιπέδων των TG (πίνακας 21). Παρόμοια, στην ομάδα E η μεταβολή

της συγκέντρωσης της apoC-III και τα αρχικά επίπεδα των TG συσχετίσθηκαν θετικά, ενώ τα αρχικά επίπεδα της apoC-II συσχετίσθηκαν αρνητικά με τη μείωση των επιπέδων των TG, σε ένα μοντέλο που εξηγούσε το 76% της μεταβλητότητας της μείωσης των επιπέδων των TG (πίνακας 21). Στην ομάδα ΟΕ ο μόνος σημαντικός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της μείωσης των επιπέδων των TG ήταν η μείωση των επιπέδων της apoC-III, σε ένα μοντέλο που εξηγούσε το 55% της μεταβλητότητας της μείωσης των επιπέδων των TG (πίνακας 21).

Πίνακας 21. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων για την εκτίμηση της μείωσης των επιπέδων των TG*

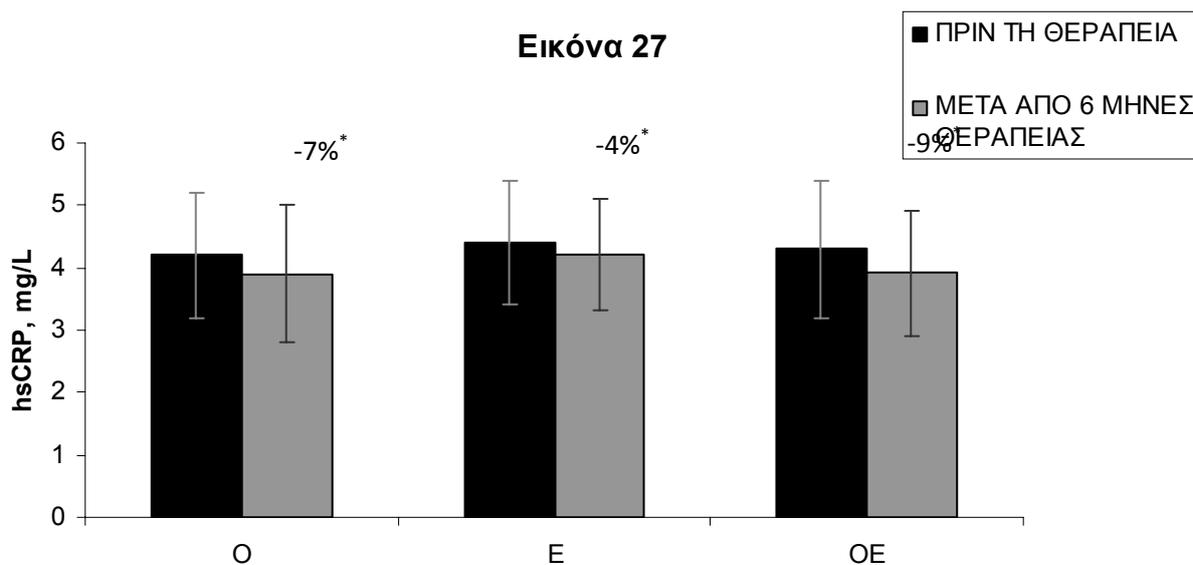
Παράμετρος	Ομάδα Ο		Ομάδα Ε		Ομάδα ΟΕ	
	beta	ρ	beta	ρ	beta	ρ
Μεταβολές των επιπέδων της apoC-III	0.45	0.02	1.21	< 0.001	0.59	< 0.01
Αρχικά επίπεδα TG	0.29	0.03	0.44	< 0.01	0.33	0.14
Αρχικά επίπεδα apoC-II	-0.18	0.04	-0.41	0.02	-0.47	0.17
R² για το μοντέλο	0.40		0.76		0.55	

*Απεικονίζονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Οι μεταβλητές που περιλαμβάνονται στο μοντέλο είναι αυτές που συσχετίσθηκαν σημαντικά με τη μείωση των τριγλυκεριδίων στην μονοπαραγοντική ανάλυση.

Ομάδα Ο = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα Ε = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα ΟΕ = ορλιστάτη 120 mg TID + εξετιμίμπη 10 mg/d, apoC-III = απολιποπρωτεΐνη C-III, apoC-II = απολιποπρωτεΐνη C-II, TG = τριγλυκερίδια

5.9 Μεταβολές των επιπέδων της hsCRP μετά από 6 μήνες θεραπείας.

Τα επίπεδα της hsCRP μειώθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθούν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων (εικόνα 27).



Εικόνα 27. Τα επίπεδα της hsCRP στους ασθενείς της μελέτης πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από 6 μήνες θεραπείας (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 8 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη)

Ομάδα O = ορλιστάτη 120 mg 3 φορές ημερησίως (TID), ομάδα E = εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (mg/d), ομάδα OE = ορλιστάτη 120 mg TID + εξετιμίμπη 10 mg/d, hsCRP = υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

* $p < 0.05$ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

5.10 Ασφάλεια της φαρμακευτικής αγωγής

8 από τους 94 ασθενείς (8.5%) δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη κατά τη διάρκεια των 6 μηνών θεραπείας: 2 γυναίκες στην ομάδα O, 3 γυναίκες και 1 άνδρας στην ομάδα OE, εξαιτίας γαστρεντερικών διαταραχών (στεατόρροια). Επιπρόσθετα, 1 γυναίκα στην ομάδα O και 1 άνδρας στην ομάδα E αποσύρθηκαν από τη μελέτη εξαιτίας μη συμμόρφωσης στη διαιτητική αγωγή. Η εξετιμίμπη ήταν καλά ανεκτή σε όλους τους ασθενείς. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής ήταν ήπιες ή μέτριες γαστρεντερικές διαταραχές, οι οποίες μειώθηκαν σε συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας.

5.11 Περαιτέρω αναλύσεις

Τα αποτελέσματα δεν μεταβλήθηκαν όταν τα δεδομένα αναλύθηκαν ξεχωριστά για τους άνδρες και τις γυναίκες. Το 50% των γυναικών στην ομάδα Ο, το 52% στην ομάδα Ε και το 55% στην ομάδα ΟΕ ήταν προεμμηνόπαυσιακές. Όταν τα δεδομένα αναλύθηκαν ξεχωριστά τόσο για τις προ- όσο και για τις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, τα αποτελέσματα δεν μεταβλήθηκαν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6.1 Επίδραση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού ορλιστάτης με εξετιμίμπη στα επίπεδα της LDL-C και της χοληστερόλης των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (πρωτογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης)

Η εξετιμίμπη συνδέεται με την πρωτεΐνη-μεταφορέα της χοληστερόλης και των στερολών Niemann-Pick C1 like 1 protein (NPC1L1), με αποτέλεσμα την εκλεκτική αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης από το γαστρεντερικό σωλήνα^{883,884}. Η μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα, η οποία είναι υπεύθυνη για την αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων⁸⁸⁵. Έτσι, αυξάνεται ο καταβολισμός των αθηρογόνων LDL με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C στο πλάσμα. Η ορλιστάτη αποτελεί εκλεκτικό αναστολέα των λιπασών του εντέρου, που διασπούν τα τριγλυκερίδια της τροφής σε λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια, τα οποία στη συνέχεια απορροφώνται από τον εντερικό βλεννογόνο³³³. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση ορλιστάτης βελτιώνει τις λιπιδαιμικές παραμέτρους σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία³⁵⁹, κυρίως διαμέσου της μειωμένης μεταφοράς λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων³⁶⁵. Η ορλιστάτη φαίνεται ότι έχει άμεση υποχοληστερολαιμική δράση ανεξάρτητη από τη μείωση του σωματικού βάρους³⁵⁸, η οποία πιθανά σχετίζεται με την επαγόμενη από το φάρμακο μείωση της απορρόφησης του διατροφικού λίπους και κυρίως της χοληστερόλης³⁶⁷.

Η μελέτη μας έδειξε ότι η συγχορήγηση της ορλιστάτης με εξετιμίμπη μείωσε τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C περισσότερο σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες με ορλιστάτη ή εξετιμίμπη (εικόνα 20). Φαίνεται ότι η διπλή αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης από το γαστρεντερικό σωλήνα με τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων είναι υπεύθυνη για την ισχυρότερη υποχοληστερολαιμική δράση του συνδυασμού σε

σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι η υποχοληστερολαιμική δράση του συνδυασμού ορλιστάτης και εξετιμίμπης δεν ήταν αθροιστική. Φαίνεται δηλαδή ότι οι υπολιπιδαιμικές δράσεις των δύο φαρμάκων αλληλοκαλύπτονται πιθανά λόγω του παρόμοιου μηχανισμού δράσης τους (και τα δύο φάρμακα δρουν στο γαστρεντερικό σωλήνα).

Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στη συγκέντρωση της χοληστερόλης όλων των LDL σωματιδίων και στις 3 ομάδες της μελέτης [εκτός από τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των μεγάλων LDL σωματιδίων (large LDL particles) στην ομάδα της ορλιστάτης, εικόνα 22]. Ωστόσο, σημειώθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις στα επίπεδα της sdLDL-C σε σύγκριση με τις μειώσεις που παρατηρήθηκαν στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των μεγάλων LDL σωματιδίων (εικόνα 22). Οι μεταβολές αυτές είχαν ως αποτέλεσμα μία τάση επικράτησης των μεγαλύτερων LDL σωματιδίων και στις 3 ομάδες. Αυτή η ανακατανομή της χοληστερόλης μεταξύ των LDL σωματιδίων είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της μέσης διαμέτρου των LDL σωματιδίων σε όλες τις ομάδες της μελέτης (εικόνα 23). Άλλες μελέτες στο παρελθόν είχαν δείξει ότι η χορήγηση της εξετιμίμπης μειώνει τη συγκέντρωση της sdLDL-C και της χοληστερόλης των μεγάλων LDL σωματιδίων σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία^{463,886}. Σε μία άλλη μελέτη η θεραπεία με ορλιστάτη μείωσε σημαντικά τη συγκέντρωση της sdLDL-C σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο⁴¹³. Στην παρούσα μελέτη η μείωση των επιπέδων της sdLDL-C και η αύξηση της μέσης διαμέτρου των LDL σωματιδίων ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα ΟΕ σε σύγκριση με τις ομάδες των μονοθεραπειών (εικόνες 21, 22, 23). Παρατηρήθηκε επίσης ότι η επίδραση του συνδυασμού της ορλιστάτης με εξετιμίμπη στα επίπεδα της sdLDL-C δεν ήταν αθροιστική, πιθανά λόγω του παρόμοιου μηχανισμού δράσης των δύο φαρμάκων. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ο κύριος προγνωστικός παράγοντας της μείωσης της συγκέντρωσης της sdLDL-C σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες ήταν η μείωση των επιπέδων των TG (πίνακας 11). Η ορλιστάτη μειώνει τα επίπεδα των TG κυρίως διαμέσου της απώλειας βάρους και της μειωμένης απορρόφησης του διαιτητικού λίπους³³³. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η εξετιμίμπη μειώνει τα επίπεδα των TG, αν και η μείωση αυτή δεν ήταν σε όλες τις μελέτες στατιστικά σημαντική^{887,475}. Κατά συνέπεια με τη συγχορήγηση των δύο

φαρμάκων επιτυγχάνεται ταυτόχρονα διπλή δράση στα επίπεδα των TG (διαμέσου της απώλειας σωματικού βάρους και της επαγόμενης από τη φαρμακευτική αγωγή μείωσης της απορρόφησης του διαιτητικού λίπους). Έτσι πιθανά εξηγείται η αθροιστική δράση του συνδυασμού ορλιστάτης–εξετιμίμπης στη μείωση των επιπέδων των TG (εικόνα 20). Η μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των TG που παρατηρήθηκε στην ομάδα του συνδυασμού θα μπορούσε να εξηγήσει και τη μεγαλύτερη μείωση της συγκέντρωσης της sdLDL-C στην ομάδα ΟΕ σε σύγκριση με τις ομάδες Ο και Ε. Επιπρόσθετα η υποθερμιδική διαιτητική αγωγή (μείωση της κατανάλωσης υδατανθράκων και κεκορεσμένων λιπαρών οξέων και αύξηση της κατανάλωσης των μονοακόρεστων και n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων) θα μπορούσε να συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων της sdLDL-C που παρατηρήθηκε στις ομάδες της μελέτης^{888,889}. Ωστόσο η σύσταση της δίαιτας και οι διαιτητικές οδηγίες ήταν ίδιες και στις 3 ομάδες της μελέτης. Έτσι η διαιτητική αγωγή δεν θα μπορούσε να εξηγήσει τις διαφορές όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της sdLDL-C μεταξύ των 3 ομάδων.

Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση της συγκέντρωσης της LDL-C με υπολιπιδαιμική αγωγή μειώνει σημαντικά την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων^{890,891}. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, μία μείωση των επιπέδων της LDL-C κατά 39 mg/dL (1 mmol/L) μειώνει την ολική θνητότητα κατά 12% και τη θνητότητα από ΣΝ κατά 19%⁸⁹². Επιπρόσθετα αρκετές προοπτικές και αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων^{640,641,645,662}. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα η μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C και της sdLDL-C στην ομάδα ΟΕ θα μπορούσε να συσχετισθεί με μεγαλύτερο κλινικό όφελος όσον αφορά τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, απαιτούνται μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες μεγάλης διάρκειας για την ακριβή εκτίμηση της επίδρασης του συνδυασμού ορλιστάτης–εξετιμίμπης στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

6.2 Επίδραση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού τους στις ανθρωπομετρικές και μεταβολικές παραμέτρους (δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης)

6.2.1 Μεταβολές των ανθρωπομετρικών και λιπιδαιμικών παραμέτρων

Η μείωση του σωματικού βάρους έχει ευεργετικές επιδράσεις στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου^{333,893}. Μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η ορλιστάτη προκαλεί μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους και της περιμέτρου μέσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο^{349,350}. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις του σωματικού βάρους, της περιμέτρου μέσης και του δείκτη BMI στους ασθενείς που έλαβαν ορλιστάτη (δηλαδή στις ομάδες O και OE) σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μειώσεις που σημειώθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με εξετιμίμπη (πίνακας 13). Η σχετικά μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους που παρατηρήθηκε στην ομάδα E θα μπορούσε να αποδοθεί μόνο στη διαιτητική αγωγή, η οποία δεν διέφερε από την αντίστοιχη που δόθηκε στους ασθενείς των ομάδων O και OE.

Εκτός από τη μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C, ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων ήταν περισσότερο αποτελεσματικός όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (TC) και της αρoB σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες ($p < 0.01$) (πίνακας 14). Παρατηρήθηκε επίσης μία μη στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της HDL-C και της αρoAI σε όλες τις ομάδες της μελέτης (πίνακας 14). Η απώλεια βάρους και η διατήρηση αυτής της μείωσης για μεγάλο χρονικό διάστημα έχει ευεργετική επίδραση στα επίπεδα της HDL-C^{333,375}. Μελέτες έχουν δείξει ότι η συγκέντρωση της HDL-C μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους σε ασθενείς που ακολουθούν υπολιπιδαιμική διαίτα^{376,894}. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα της μελέτης FenOrli όσον αφορά την επίδραση της απώλειας βάρους στη συγκέντρωση της HDL-C σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο^{390,413}. Επιπρόσθετα, στις περισσότερες μελέτες τα επίπεδα της HDL-C αυξήθηκαν κατά 1.3%-6.2% με τη χορήγηση της εξετιμίμπης σε σύγκριση με την συγκέντρωση της HDL-C πριν τη θεραπεία, αν και η αύξηση αυτή δεν ήταν σε όλες τις μελέτες στατιστικά σημαντική^{458,461,462}. Ωστόσο πρέπει να τονισθεί ότι αν και τα επίπεδα της HDL-C μειώθηκαν και στις 3 ομάδες της μελέτης, ($p = ns$), τα επίπεδα της nonHDL-C και οι λόγοι TC/HDL και αρoB/ΑροAI (οι

οποίοι θεωρούνται σημαντικοί δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου^{12,895,896}) μειώθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης (πίνακας 14). Ειδικότερα, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα της nonHDL-C και οι λόγοι TC/HDL και apoB/ApoAI μειώθηκαν περισσότερο στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τις ομάδες O και E ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις), πιθανά λόγω της μεγαλύτερης μείωσης της ολικής χοληστερόλης και των πλούσιων σε apoB λιποπρωτεϊνών στην ομάδα OE σε σύγκριση με τις ομάδες O και E ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις).

6.2.2 Επίδραση σε άλλες μεταβολικές παραμέτρους του ορού

Η απώλεια βάρους (με ή χωρίς τη χορήγηση ορλιστάτης) έχει ευεργετικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των υδατανθράκων^{33,353}. Αντίθετα, φαίνεται ότι η εξετιμίμπη δεν έχει καμία επίδραση στην ινσουλινοαντίσταση σε παχύσαρκους ασθενείς με υπερλιπιδαιμία⁸⁹⁷. Στην παρούσα μελέτη η ορλιστάτη ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό με εξετιμίμπη μείωσε τα επίπεδα της γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας και βελτίωσε την ινσουλινοευαισθησία πιθανά διαμέσου της μείωσης του σωματικού βάρους. Δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και στο δείκτη HOMA μεταξύ των ομάδων O και OE πιθανά λόγω του γεγονότος ότι οι ασθενείς των δύο ομάδων είχαν περίπου τον ίδιο βαθμό μείωσης σωματικού βάρους (-11% στην ομάδα O και -10% στην ομάδα OE, $p = ns$ για τις μεταβολές μεταξύ των δύο ομάδων, πίνακας 15).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση ορλιστάτης οδηγεί, διαμέσου της απώλειας βάρους, σε μείωση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στο πλάσμα^{333,390}. Αντίθετα, η χορήγηση της εξετιμίμπης δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα του ουρικού οξέος⁸⁹⁸. Στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα του ουρικού οξέος μειώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν ορλιστάτη (ομάδες O και OE, πίνακας 15). Η μείωση αυτή ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη μείωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα E πιθανά λόγω της μεγαλύτερης απώλειας βάρους που σημειώθηκε στις ομάδες O και OE. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα πιθανά είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου²⁶⁶⁻²⁶⁹. Έτσι, η μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στις ομάδες O και OE θα μπορούσε πιθανά να

συσχετισθεί με μεγαλύτερο κλινικό όφελος όσον αφορά την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) αντιπροσωπεύει ένα εύρος ηπατικών διαταραχών από την απλή λιπώδη διήθηση του ήπατος μέχρι και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (non-alcoholic steatohepatitis, NASH). Φαίνεται ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της παχυσαρκίας και της δυσλιπιδαιμίας με τη NAFLD⁸⁹⁹. Υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η χορήγηση της εξετιμίμπης βελτιώνει τη NAFLD⁴⁵⁷. Επιπρόσθετα, σε μια άλλη μελέτη η θεραπεία με ορλιστάτη βελτίωσε τα υπερηχογραφικά ευρήματα της NAFLD σε υπέρβαρους ασθενείς με υπερλιπιδαιμία³⁹⁵. Στην παρούσα μελέτη οι ενεργότητες των ηπατικών ενζύμων ALT και γGT μειώθηκαν και στις 3 ομάδες της μελέτης ($p < 0.05$, πίνακας 15), πιθανά διαμέσου της απώλειας βάρους και της βελτίωσης των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Η μείωση της γGT στην ομάδα του συνδυασμού ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις ομάδες της μονοθεραπείας ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις, πίνακας 15). Ένας πιθανός μηχανισμός που θα μπορούσε να εξηγήσει το εύρημα αυτό είναι η μεγαλύτερη βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων στην ομάδα ΟΕ, η οποία πιθανά συσχετίζεται και με μικρότερη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό ορλιστάτης–εξετιμίμπης. Υπάρχουν δεδομένα σύμφωνα με τα οποία η ινσουλινοαντίσταση είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση της NAFLD, ανεξάρτητα από το βαθμό της παχυσαρκίας⁹⁰⁰. Η ινσουλινοαντίσταση και η σπλαχνική παχυσαρκία επάγουν τη συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα, ενώ η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης ευοδώνει και την εξέλιξη της NAFLD σε NASH⁹⁰¹. Η απώλεια βάρους και η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας δεν θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη μεγαλύτερη μείωση της γGT στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα Ο, επειδή δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές του σωματικού βάρους και του δείκτη HOMA μεταξύ των ομάδων Ο και ΟΕ. Μελέτες έχουν δείξει ότι η γGT (ακόμη και για τιμές εντός των φυσιολογικών ορίων) συσχετίζεται με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου⁹⁰². Φαίνεται μάλιστα ότι η αύξηση της γGT στο πλάσμα αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου και ΚΑΝ³⁹¹. Έτσι η μεγαλύτερη μείωση της γGT που παρατηρήθηκε με τη συγχορήγηση ορλιστάτης και εξετιμίμπης θα μπορούσε να συσχετισθεί με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

6.2.3 Επίδραση στην αρτηριακή πίεση

Η απώλεια βάρους μειώνει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης σε παχύσαρκους ασθενείς⁴²⁷. Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης στις ομάδες Ο και ΟΕ σε σύγκριση με την ομάδα Ε (εικόνα 24), πιθανά λόγω της μεγαλύτερης απώλειας βάρους που σημειώθηκε στους ασθενείς αυτών των ομάδων.

6.3 Μεταβολές της ολικής ενεργότητας της συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάσης A₂ (Lp-PLA₂) του πλάσματος μετά από 6 μήνες θεραπείας

Η συνδεδεμένη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂ (Lp-PLA₂) του πλάσματος, που ονομάζεται και PAF-ακετυλοϋδρολάση (PAF-AH) είναι ένα ένζυμο που διασπά οξειδωμένα φωσφολιπίδια και φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση⁸⁴⁸. Στην παρούσα μελέτη η ενεργότητα του ενζύμου μειώθηκε σημαντικά και στις 3 ομάδες ($p < 0.01$) (εικόνα 25). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η μείωση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στη μείωση των επιπέδων της LDL-C, του BMI και της sdLDL-C στις ομάδες Ο και ΟΕ, καθώς και στη μείωση των επιπέδων της LDL-C και της sdLDL-C στην ομάδα Ε (πίνακας 16). Η Lp-PLA₂ βρίσκεται συνδεδεμένη κυρίως με τα LDL σωματίδια⁸⁴⁸. Η συσχέτιση της μείωσης της ενεργότητας της Lp-PLA₂ με τη μείωση της συγκέντρωσης της sdLDL-C στην παρούσα μελέτη συμφωνεί με τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών μας που έδειξαν ότι η Lp-PLA₂ εμφανίζει εκλεκτική συσχέτιση με τα sdLDL σωματίδια^{746,824,840,851}. Επιπρόσθετα σε μια άλλη μελέτη δείξαμε ότι η ενεργότητα της Lp-PLA₂ αποτελεί έμμεσο δείκτη της παρουσίας των sdLDL σωματιδίων στο πλάσμα⁹⁰³. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μία άλλη μελέτη η απώλεια βάρους με υπολιπιδαιμική, υποθερμιδική δίαιτα μείωσε την ολική ενεργότητα της Lp-PLA₂ του πλάσματος σε υγιείς γυναίκες⁹⁰⁴. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η μείωση του BMI επιδρά στην ολική ενεργότητα του ενζύμου δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί. Η μελέτη μας έδειξε ότι οι μονοθεραπείες με ορλιστάτη και εξετιμίμπη μείωσαν την ολική ενεργότητα της Lp-PLA₂ του πλάσματος, ένα εύρημα που συμφωνεί με τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών μας σχετικά με την επίδραση αυτών των φαρμάκων στην ολική ενεργότητα του ενζύμου^{413,463,535}. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε ότι η ενεργότητα του ενζύμου μειώθηκε περισσότερο στην ομάδα ΟΕ σε σύγκριση με τις ομάδες Ο και Ε ($p < 0.05$ για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, εικόνα 25). Στην ομάδα ΟΕ, η μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα της LDL-C και της sdLDL-C σε σύγκριση με τις ομάδες Ο και Ε, καθώς και η μεγαλύτερη μείωση του BMI σε σύγκριση με την ομάδα Ε θα μπορούσε να εξηγήσει τη μεγαλύτερη μείωση της ολικής ενεργότητας του ενζύμου στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό των δύο φαρμάκων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ορλιστάτη ή εξετιμίμπη.

Τέλος είναι γνωστό ότι υψηλά επίπεδα ενεργότητας της LpPLA₂ έχει και η Lp(a)⁸⁴⁴. Ωστόσο, η ενεργότητα της Lp(a) μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στη διαμόρφωση της συνολικής ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος μόνο όταν τα επίπεδα αυτής της λιποπρωτεΐνης είναι > 8 mg/dL⁸⁴⁵. Στην παρούσα μελέτη κανένας ασθενής δεν είχε επίπεδα Lp(a) > 8 mg/dL. Επιπρόσθετα η φαρμακευτική αγωγή και στις 3 ομάδες δεν επηρέασε σημαντικά τα επίπεδα της Lp(a). Έτσι οι διαφορές στην ολική ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος μεταξύ των ομάδων μετά τη θεραπεία δεν θα μπορούσαν να αποδοθούν σε μεταβολές της Lp(a).

Μεγάλες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική θετική συσχέτιση της ενεργότητας και της μάζας της LpPLA₂ του πλάσματος με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα^{860,862,868,905} και μάλιστα το ένζυμο αυτό έχει πρόσφατα θεωρηθεί ένας σημαντικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου⁹⁰⁶. Έτσι, στηριζόμενοι σε αυτά τα δεδομένα θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι η μείωση της ολικής ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος με τη συγχορήγηση ορλιστάτης και εζετιμίμπης πιθανά μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ωστόσο, απαιτούνται μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες για να επιβεβαιώσουν αυτή την πιθανή επίδραση του συνδυασμού ορλιστάτης–εζετιμίμπης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

6.4 Επίδραση της θεραπείας στο φαινότυπο των HDL σωματιδίων

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της απώλειας βάρους στα επίπεδα της HDL-C είναι ευεργετικές^{103,413}. Ωστόσο, η συγκέντρωση της HDL-C μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους σε ασθενείς που ακολουθούν υπολιπιδαιμική δίαιτα^{376,390,413,894}. Μία μελέτη έδειξε ότι η μείωση των επιπέδων της HDL-C κατά τη διάρκεια απώλειας βάρους με υπολιπιδαιμική δίαιτα οφείλεται κυρίως στη μείωση του ρυθμού μεταφοράς της απολιποπρωτεΐνης AI στις HDL και όχι στη μειωμένη παραγωγή της apoAI ή σε αύξηση του καταβολισμού της⁹⁰⁷. Ο μηχανισμός αυτός διαφέρει από εκείνον που εξηγεί τις διαφορές στα επίπεδα της HDL-C ανάμεσα στους ασθενείς με σταθερές διατροφικές συνήθειες⁹⁰⁷.

Η μονοθεραπεία με ορλιστάτη, αν και δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στα επίπεδα της HDL-C συνολικά, επηρέασε την κατανομή της χοληστερόλης στα υποκλάσματα των HDL σωματιδίων (πίνακας 17). Η μελέτη μας έδειξε ότι η ορλιστάτη μείωσε τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των μικρών πυκνών HDL3 σωματιδίων και αύξησε τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των μεγάλων HDL2 σωματιδίων (πίνακας 17). Σε προηγούμενη μελέτη (μελέτη FenOrli) δείξαμε παρόμοιες μεταβολές των υποκλασμάτων της HDL μετά τη χορήγηση ορλιστάτης σε παχύσαρκους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο⁴¹⁴. Γνωρίζουμε ότι η ορλιστάτη μειώνει την απορρόφηση της χοληστερόλης³⁶⁷. Επειδή ένα μέρος των πρόδρομων HDL σωματιδίων παράγεται από τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου^{677,908}, υποθέσαμε ότι η επαγόμενη από το φάρμακο μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του σχηματισμού των παραπάνω σωματιδίων.

Η μελέτη μας έδειξε ότι η μονοθεραπεία με ορλιστάτη μείωσε τους δείκτες BMI και HOMA πιθανά διαμέσου της απώλειας βάρους (πίνακες 13, 15). Οι μεταβολές αυτές συσχετίστηκαν με την αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγάλων HDL σωματιδίων (πίνακας 19). Επιπρόσθετα φαίνεται ότι η βελτίωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων με τη χορήγηση της ορλιστάτης ευοδώνει την ωρίμανση των πρόδρομων HDL σωματιδίων σε ώριμα, πλούσια σε λιπίδια σφαιρικά HDL σωματίδια. Υπάρχουν επίσης δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης, η οποία υδρολύει τα τριγλυκερίδια και φωσφολιπίδια των HDL, μετατρέποντας έτσι τα μεγάλα

HDL σωματίδια σε μικρότερα HDL σωματίδια, είναι αυξημένη σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης^{909,910}. Αντίθετα η αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας μειώνει τη δραστικότητα του ενζύμου⁹¹¹. Έτσι θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η μείωση της ινσουλινοαντίστασης (μείωση του BMI και του HOMA) στους ασθενείς που έλαβαν μόνο ορλιστάτη μείωσε τη δραστικότητα της ηπατικής λιπάσης, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση των μεγάλων HDL σωματιδίων. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη δεν μετρήσαμε την ενεργότητα της ηπατικής λιπάσης και γιαυτό το λόγο είναι δύσκολο να καταλήξουμε σε συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της ορλιστάτης στη δραστικότητα της ηπατικής λιπάσης. Επιπρόσθετα, απαιτούνται μεγαλύτερες, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες για να εκτιμηθεί η επίδραση της ορλιστάτης στο φαινότυπο της HDL.

Η επίδραση της εξετιμίπης στα επίπεδα της HDL-C δεν έχει αποσαφηνιστεί, αφού τα αποτελέσματα των διάφορων μελετών είναι αντίθετα. Φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο στη μεταβολή της συγκέντρωσης της HDL-C μετά τη χορήγηση του φαρμάκου διαδραματίζουν τα αρχικά επίπεδα της HDL-C πριν από την έναρξη της θεραπείας^{463,898,912}. Επιπρόσθετα, η μείωση των επιπέδων της HDL-C στην ομάδα E στη μελέτη μας πιθανά οφείλεται και στη μείωση του βάρους αυτών των ασθενών. Η ανάλυση των HDL υποκλασμάτων έδειξε ότι η μείωση των επιπέδων της HDL-C ($p = ns$) μετά από 6 μήνες αγωγής με εξετιμίμπη οφείλονταν κυρίως στη μείωση της χοληστερόλης των HDL3 σωματιδίων, ενώ τα επίπεδα της χοληστερόλης των HDL2 σωματιδίων δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά (πίνακας 17). Η παρατήρησή μας ότι η εξετιμίμπη επηρεάζει τα επίπεδα του HDL3 υποκλάσματος και δεν μεταβάλλει τη συγκέντρωση του HDL2 υποκλάσματος συμφωνεί με τα ευρήματα παλαιότερων μελετών της ομάδας μας^{463,535}. Φαίνεται ότι η αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης με τη δράση της εξετιμίμπης μειώνει το σχηματισμό των πρόδρομων HDL σωματιδίων από τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου. Ωστόσο σε μία άλλη μελέτη η θεραπεία με εξετιμίμπη για 2 χρόνια σε ασθενείς με NAFLD αύξησε συνολικά τη συγκέντρωση της HDL-C, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στα υποκλάσματά της⁹¹³. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν και ασθενείς με ΣΔ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η επίδραση της εξετιμίμπης στα υποκλάσματα της HDL φαίνεται ότι εξαρτάται και από την προηγηθείσα υπολιπιδαιμική αγωγή⁸⁸⁶. Συγκεκριμένα σε προηγούμενη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η προσθήκη

εξετιμώμενης σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν ατορβαστατίνη 20 mg μείωσε τα επίπεδα όλων των HDL σωματιδίων⁸⁸⁶.

Στην ομάδα του συνδυασμού η μείωση της HDL-C οφείλονταν στη μείωση των HDL3 σωματιδίων (πίνακες 17, 18). Διαπιστώθηκε επίσης ότι η επαγόμενη από το συνδυασμό των δύο φαρμάκων μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή των πρόδρομων HDL σωματιδίων από τον εντερικό βλεννογόνο.

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ο φαινότυπος των HDL αποτελεί καλύτερο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με τη συγκέντρωση της HDL-C⁹¹⁴⁻⁹¹⁶. Ωστόσο, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ποια HDL σωματίδια είναι περισσότερο αντιαθηρογόνα. Οι αποκλίσεις αυτές θα μπορούσαν να αποδοθούν, εν μέρει τουλάχιστον, στις διαφορετικές τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των HDL υποκλασμάτων⁶⁷⁴. Έχει αναφερθεί ότι σε ασθενείς με ΣΝ επικρατούν τα μικρά πυκνά HDL σωματίδια⁹¹⁶. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι τα μεγάλα HDL σωματίδια ήταν καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁹¹⁶⁻⁹¹⁸. Στη μελέτη VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χορήγηση της γεμφμπροζίλης αποδόθηκε κυρίως στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C και ειδικότερα στην αύξηση του αριθμού των μικρών HDL σωματιδίων, που προσδιορίστηκαν με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (nuclear magnetic resonance, NMR)⁶⁶².

Τέλος πρέπει να τονισθεί ότι στην παρούσα μελέτη οι μεταβολές των επιπέδων της HDL-C δεν συσχετίστηκαν με τα επίπεδα των TG, ούτε με τις μεταβολές τους.

6.5 Επίδραση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού τους στις ενεργότητες των συνδεδεμένων με την HDL ενζύμων

Όπως έχει ήδη αναφερθεί το 20-30% της ενεργότητας της Lp-PLA₂ ανιχνεύεται στις HDL⁸³⁵. Σε αντίθεση με την Lp-PLA₂ του πλάσματος (που αντικατοπτρίζει κυρίως το ποσοστό της ενζυμικής ενεργότητας που βρίσκεται συνδεδεμένο στις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB), της οποίας ο ρόλος στην αθηρωματική διαδικασία δεν είναι γνωστός με ακρίβεια, η Lp-PLA₂ των HDL (HDL-Lp-PLA₂) διαθέτει σημαντικές αντιαθηρογόνες ιδιότητες και προστατεύει από την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου^{848,919}. Στη μελέτη παρατηρήθηκαν μη στατιστικά σημαντικές μειώσεις της ενεργότητας της HDL-Lp-PLA₂ και στις 3 ομάδες της μελέτης, που πιθανά οφείλονται στη μείωση της HDL-C που σημειώθηκε στις 3 ομάδες (p = ns). Παρόμοια, σε μία προηγούμενη μελέτη της ομάδας μας η μονοθεραπεία με ορλιστάτη σε παχύσαρκους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο δεν είχε καμία επίδραση στην ενεργότητα της HDL-Lp-PLA₂⁴¹³. Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη της ομάδας μας η χορήγηση της εξετιμίμπης είχε ως αποτέλεσμα μια ήπια, αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της ενεργότητας της HDL-Lp-PLA₂, η οποία οφείλονταν στη μείωση της συγκέντρωσης των HDL3 σωματιδίων⁵³⁵. Στη συγκεκριμένη μελέτη όμως συμμετείχαν ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα HDL-C πριν την έναρξη της αγωγής, οι οποίοι δεν μπορούσαν να ανεχτούν την προηγηθείσα θεραπεία με στατίνες και επίσης δεν έλαβαν υπολιπιδαιμική-υποθερμιδική δίαιτα, όπως ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης. Πρέπει να τονισθεί ότι εξαιτίας της σημαντικής μείωσης της συγκέντρωσης της LDL-C και στις 3 ομάδες ο λόγος της HDL-Lp-PLA₂ ενεργότητας προς τη συγκέντρωση της LDL-C (HDL-Lp-PLA₂/LDL-C) αυξήθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης (p < 0.05). Μάλιστα η αύξηση αυτή ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα E (p < 0.05, πίνακας 20). Φαίνεται ότι ο συνδυασμός της ορλιστάτης με εξετιμίμπη έχει αντιαθηρογόνο δράση (μάλιστα πιο σημαντική σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με εξετιμίμπη), αφού ο λόγος HDL-Lp-PLA₂/LDL-C αντιπροσωπεύει ένα αδρό ποσοτικό δείκτη της ικανότητας της Lp-PLA₂ των HDL να προστατεύει από τις αθηρογόνες δράσεις των LDL σωματιδίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μία προηγούμενη μελέτη δείξαμε ότι ο λόγος HDL-Lp-PLA₂/LDL-C ήταν μικρότερος σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου⁹²⁰.

Η PON1 (παραοξονάση 1) είναι μια εστεράση του πλάσματος που συνδέεται αποκλειστικά με την HDL^{400,401,403}. Αν και in vitro η PON1 υδρολύει το παραοξόν και το φαινυλοξικό οξύ, η PON1 in vivo υδρολύει τα υπεροξείδια των λιπιδίων, που παράγονται κατά την οξείδωση της LDL^{400,921}. Η PON1 επιβραδύνει την οξείδωση της LDL και μειώνει τις φλεγμονώδεις ιδιότητες των οξειδωμένων LDL σωματιδίων^{400,402,403}. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε μια μη στατιστικά σημαντική μείωση της ενεργότητας της PON1 σε όλες τις ομάδες της μελέτης, πιθανά λόγω της μείωσης της συγκέντρωσης της HDL-C (πίνακας 20). Σε μία άλλη μελέτη η ορλιστάτη αύξησε την ενεργότητα της PON1 (ενεργότητα παραοξονάσης) μετά από 6 μήνες θεραπείας⁴⁰⁴. Επιπρόσθετα, σε μία άλλη μελέτη η εξετιμίμπη μετά από 3 μήνες θεραπείας αύξησε σημαντικά την ενεργότητα της PON1 (ενεργότητα παραοξονάσης) λόγω της αύξησης των επιπέδων της HDL-C⁷⁴⁷. Πρέπει να τονισθεί, ωστόσο, ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη δεν ήταν παχύσαρκοι και είχαν φυσιολογικά επίπεδα TG⁷⁴⁷. Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση του λόγου της ενεργότητας της PON1 (ενεργότητα αρυλεστεράσης) προς τη συγκέντρωση της LDL-C (PON1/LDL-C) στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μεταβολές του λόγου που σημειώθηκαν στις ομάδες των μονοθεραπειών. Επειδή ο λόγος αυτός αποτελεί ένα αδρό ποσοτικό δείκτη της ικανότητας της PON1 των HDL να προστατεύει από την οξείδωση των LDL και από τις αθηρογόνες βιολογικές δράσεις των οξειδωμένων LDL σωματιδίων, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι ο συνδυασμός ορλιστάτη-εξετιμίμπη έχει ευεργετικές αντιαθηρογόνες και αντιοξειδωτικές δράσεις σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

6.6 Επίδραση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού ορλιστάτης-εξετιμίμπης στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών

Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση της εξετιμίμπης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ορλιστάτη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα των apoC-II και apoC-III σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ($p < 0.05$, εικόνα 26). Είναι γνωστό ότι οι απολιποπρωτεΐνες C-II και C-III παράγονται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στο λεπτό έντερο^{750-752,772}. Η εξετιμίμπη αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης από το γαστρεντερικό σωλήνα και έτσι μειώνει το σχηματισμό των χυλομικρών⁹²². Υποθέσαμε λοιπόν ότι η επαγόμενη από το φάρμακο μείωση του σχηματισμού των χυλομικρών οδήγησε σε μειωμένη σύνθεση των apoC-II και apoC-III (που αποτελούν συστατικά των χυλομικρών) από το λεπτό έντερο. Με παρόμοιο μηχανισμό η ορλιστάτη βελτιώνει το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών μεταγευματικά³³³ και έτσι πιθανά μειώνει την παραγωγή των apoC-II και apoC-III από το λεπτό έντερο. Ωστόσο η μείωση των επιπέδων της apoC-II στην ομάδα Ο δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.09$). Παρόμοια ήταν η επίδραση της ορλιστάτης στα επίπεδα των apoC-II και apoC-III σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο σε μια προηγούμενη μελέτη μας⁷⁶³. Παρατηρήθηκε επίσης μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών C-II και C-III στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μειώσεις που σημειώθηκαν στην ομάδα της ορλιστάτης (εικόνα 26). Φαίνεται ότι η επαγόμενη από το συνδυασμό ορλιστάτης με εξετιμίμπη διπλή αναστολή της απορρόφησης λιπιδίων και χοληστερόλης από το γαστρεντερικό σωλήνα βελτιώνει περισσότερο το μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών, με τελικό αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των apoC-II και apoC-III στην ομάδα του συνδυασμού. Ωστόσο, η βελτίωση της μεταγευματικής υπερλιπιδαιμίας με τη χορήγηση των δύο φαρμάκων (ως μονοθεραπεία ή με το συνδυασμό τους) θα μπορούσε πιθανά να επηρεάσει την ηπατική παραγωγή των λιποπρωτεϊνών (για παράδειγμα των VLDL). Έτσι, ένας άλλος πιθανός μηχανισμός που θα μπορούσε να εξηγήσει τη μείωση των επιπέδων των apoC-II και apoC-III στις ομάδες της μελέτης είναι η μειωμένη παραγωγή τους από το ήπαρ. Στη μελέτη παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων δεν είχε αθροιστική δράση στη μείωση των επιπέδων των apoC-II και apoC-III πιθανά λόγω του παρόμοιου μηχανισμού δράσης τους.

Τέλος η απώλεια βάρους που παρατηρήθηκε στις ομάδες της μελέτης πιθανά βελτίωσε το μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών και με το μηχανισμό αυτό συνέβαλε στη μείωση της συγκέντρωσης της apoC-III⁹²³. Ωστόσο, η απώλεια βάρους δεν θα μπορούσε να εξηγήσει τις διαφορές στις μεταβολές των επιπέδων των apoC-II και apoC-III που σημειώθηκαν μεταξύ των ομάδων γιατί οι διαιτητικές οδηγίες ήταν ίδιες για όλους τους ασθενείς.

Η μείωση των συγκεντρώσεων των apoC-II και apoC-III που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού τους πιθανά έχει μεγάλη κλινική σημασία. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών C-II και C-III αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΚΑΝ σε ασθενείς με ΣΔ 2^{779,780} ή ΣΝ^{781,782}. Η αυξημένη συγκέντρωση της apoCIII στο πλάσμα επιβραδύνει τον καταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών και προκαλεί υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξάνοντας έτσι τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στη μελέτη MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study), στην οποία συμμετείχαν 220 ασθενείς με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη ΣΝ, τα επίπεδα της nonHDL-apoC-III ήταν ο μόνος προγνωστικός παράγοντας για την εξέλιξη της ΣΝ, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της LDL-C και των TG⁷⁸⁶. Επιπρόσθετα σε μια ανάλυση της μελέτης CARE (Cholesterol and Recurrent Events), στην οποία συμμετείχαν 418 ασθενείς με OEM και 370 άτομα χωρίς ΣΝ (ομάδα ελέγχου) η apoC-III των VLDL και LDL σωματιδίων ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση ΚΑΝ, ακόμη και μετά από διόρθωση για τα επίπεδα των TG⁷⁸⁷. Τέλος υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η απολιποπρωτεΐνη C-III ασκεί φλεγμονώδεις και αθηρογόνες δράσεις⁷⁸. Συγκεκριμένα οι Kawakami και συνεργάτες υποστηρίζουν ότι η apoC-III αυξάνει την έκφραση των προσκολλητικών μορίων VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule - 1 protein, προσκολλητικό μόριο του αγγειακού τοιχώματος-1) και ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, μόριο της διακυτταρικής προσκόλλησης) στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος και επάγει την ενεργοποίηση του NF-kB (πυρηνικός παράγοντας-kB, nuclear factor kB)⁷⁷⁵. Η έκκριση αυτών των μορίων διεγείρει τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία συνθηκών φλεγμονής τοπικά, ένα γεγονός που προάγει την εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας. Έτσι, η μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της apoC-III που

παρατηρήθηκε με τη συγχορήγηση ορλιστάτης με εξετιμίμπη σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία θα μπορούσε να συσχετισθεί κλινικά με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε αυτούς τους ασθενείς.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση για την εκτίμηση της μείωσης των επιπέδων των TG έδειξε ότι στις ομάδες των μονοθεραπειών (ομάδα Ο και Ε) οι μεταβολές των επιπέδων της apoC-III και τα αρχικά επίπεδα των TG συσχετίσθηκαν θετικά, ενώ τα αρχικά επίπεδα της apoC-II συσχετίσθηκαν αρνητικά με τη μείωση των επιπέδων των TG (πίνακας 21). Είναι γνωστό ότι η apoC-III επηρεάζει τη λιπόλυση των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών διαμέσου της αναστολής της LPL και της μείωσης της πρόσληψης των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων από τους ηπατικούς υποδοχείς διαμέσου των apoB και apoE^{773,774}. Μελέτες έχουν δείξει ότι άτομα με μειωμένα επίπεδα apoC-III στο πλάσμα έχουν μειωμένα επίπεδα TG^{774,924-926}. Έτσι, το εύρημα της παρούσας μελέτης ότι η apoC-III αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή των μεταβολών των επιπέδων των TG σε όλες τις ομάδες της μελέτης ήταν αναμενόμενο, αφού η apoC-III διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών.

Η μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τη μείωση των επιπέδων των TG κατά τη διάρκεια της αγωγής στις ομάδες των μονοθεραπειών (πίνακας 21). Οι Reaven και συνεργάτες έδειξαν ότι με τη χορήγηση της ορλιστάτης τα επίπεδα των TG μειώθηκαν περισσότερο στους ασθενείς εκείνους που είχαν υψηλά επίπεδα TG και χαμηλά επίπεδα HDL-C σε σύγκριση με τους ασθενείς εκείνους που είχαν χαμηλά επίπεδα TG και υψηλά επίπεδα HDL-C πριν την έναρξη της θεραπείας³⁶⁹. Σε προηγούμενες μελέτες είχαμε δείξει ότι η εξετιμίμπη μειώνει περισσότερο τα επίπεδα των TG στους ασθενείς εκείνους που έχουν υψηλότερα επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας^{463,537}. Γενικά τα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας συσχετίζονται με τη μείωσή τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φάρμακα που έχουν υπολιπιδαιμική δράση. Για παράδειγμα, έχουμε δείξει ότι τα αρχικά επίπεδα των TG ήταν ο κύριος προγνωστικός παράγοντας για τη μείωσή τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσουβαστατίνη⁷⁶². Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτή τη συσχέτιση. Συγκεκριμένα υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η δομή της apoE που βρίσκεται στις VLDL σε

καταστάσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας είναι διαφορετική από την αντίστοιχη σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων, με αποτέλεσμα η apoE να έχει μεγαλύτερη συνάφεια (affinity) με τον LDL υποδοχέα^{927,928}. Έτσι όταν αυξάνονται τα επίπεδα των TG στο πλάσμα αυξάνεται ο καταβολισμός των VLDL διαμέσου των LDL υποδοχέων, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα. Επιπρόσθετα, σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων ο χρόνος που απαιτείται για την ανταλλαγή της apoE μεταξύ των VLDL και των HDL σωματιδίων είναι μεγαλύτερος, με αποτέλεσμα αυτά τα VLDL σωματίδια να έχουν σχετικά λιγότερο χρόνο για τη σύνδεσή τους με τον LDL υποδοχέα^{929,930}. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία η επαγόμενη από τη δράση της εξετιμίμπης μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης έχει ως αποτέλεσμα το μειωμένο σχηματισμό χυλομικρών και τη μειωμένη μεταφορά χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα, η οποία στη συνέχεια είναι υπεύθυνη για την αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων^{922,931}. Παρόμοια, η ορλιστάτη μειώνει τη μεταγευματική υπερλιπιδαιμία (μειώνει τη συγκέντρωση των χυλομικρών και των VLDL), με αποτέλεσμα τη μειωμένη μεταφορά λιπιδίων και λιπαρών οξέων στο ήπαρ, η οποία στη συνέχεια είναι υπεύθυνη για την αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων^{333,359}. Επομένως, τα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων που λαμβάνουν αγωγή με ορλιστάτη ή εξετιμίμπη μπορεί να εμφανίζουν μειωμένη απομάκρυνση των VLDL σωματιδίων διαμέσου των apoE υποδοχέων σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων πριν την έναρξη της θεραπείας.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η συγκέντρωση της apoC-II πριν την έναρξη της θεραπείας συσχετίσθηκε αρνητικά με τις μεταβολές των TG στις ομάδες των μονοθεραπειών (πίνακας 21). Η apoC-II φυσιολογικά βρίσκεται στο πλάσμα σε μια συγκέντρωση 4 mg/dL⁷⁵³. Μελέτες έχουν δείξει ότι η apoC-II ενεργοποιεί τη LPL^{753,754}. Άτομα με ανεπάρκεια της apoC-II λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης έχουν υψηλά επίπεδα TG και φαινοτυπικά είναι δύσκολος ο διαχωρισμός τους από τους ασθενείς με ανεπάρκεια της LPL^{755,932}. Ωστόσο και τα υψηλά επίπεδα (στη μελέτη μας οι ασθενείς είχαν συγκέντρωση περίπου 4,5 mg/dL) συσχετίζονται με μειωμένη ενεργότητα της LPL⁷⁵⁷. Επιπρόσθετα, η apoC-II σε υψηλές συγκεντρώσεις αναστέλλει την πρόσληψη

των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων από τους ηπατικούς υποδοχείς διαμέσου των apoB και apoE^{753,758,759}. Φαίνεται λοιπόν, ότι, αν και η χορήγηση των φαρμάκων αύξησε τον καταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών διαμέσου της αύξησης του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων, τα αυξημένα επίπεδα της apoC-II των ασθενών της μελέτης πριν την έναρξη της θεραπείας μείωσαν τη δυναμική της φαρμακευτικής αγωγής στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών (αρνητική συσχέτιση).

Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα μιας προηγούμενης μελέτης μας (μελέτη FenOrli) σχετικά με τους προγνωστικούς παράγοντες της μείωσης των επιπέδων των TG κατά τη θεραπεία με ορλιστάτη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο⁷⁶³. Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη ο κύριος προγνωστικός παράγοντας για τη μείωση των επιπέδων των TG ήταν τα αρχικά επίπεδα των TG, ενώ στην παρούσα μελέτη ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας ήταν η μείωση των επιπέδων της apoC-III. Μια πιθανή εξήγηση για τη διαφορά αυτή είναι ότι οι ασθενείς της παρούσας μελέτης είχαν χαμηλότερα επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας σε σύγκριση με τους ασθενείς της προηγούμενης μελέτης μας (αρχικά επίπεδα TG 151mg/dL έναντι 216 mg/dL)⁷⁶³.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η αθροιστική δράση των δύο φαρμάκων στη μείωση των επιπέδων των TG εξαρτάται μόνο από τη μείωση της συγκέντρωσης της apoC-III, η οποία ήταν και ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της μεταβολής των επιπέδων των TG στις ομάδες των μονοθεραπειών (πίνακας 21).

Πρέπει να τονισθεί ότι στην παρούσα μελέτη δεν προσδιορίσαμε την ενεργότητα ή τη μάζα της LPL, ούτε τα επίπεδα της apoB48, που αποτελεί ένα δείκτη σχηματισμού χυλομικρών. Γιαυτό το λόγο απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για να επιβεβαιωθεί η επίδραση του συνδυασμού της ορλιστάτης με εξετιμίμπη στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών, που διαπιστώσαμε στην παρούσα μελέτη.

6.7 Επίδραση της θεραπείας στα επίπεδα της hsCRP

Τα επίπεδα της hsCRP μειώθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης (εικόνα 27). Η hsCRP είναι ένας χρήσιμος δείκτης εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ⁹³³. Μάλιστα, στη μελέτη JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) υγιείς άνδρες και γυναίκες με αυξημένη hsCRP αλλά φυσιολογική LDL-C είχαν μία μείωση κατά 44% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης⁹³⁴. Υπάρχουν λοιπόν ενδείξεις ότι η μείωση της hsCRP, όπως αυτή που παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες της μελέτης μας μπορεί να έχει κλινική σημασία.

6.8 Περιορισμοί της μελέτης

1. Η ένταξη στη μελέτη και μιας ομάδας ελέγχου (ασθενείς στους οποίους θα είχε χορηγηθεί εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με διαιτητική αγωγή) πιθανά θα μπορούσε να μας δώσει μια πιο ακριβή εκτίμηση της επίδρασης των διαιτητικών αλλαγών στις ανθρωπομετρικές και μεταβολικές παραμέτρους του ορού, στο φαινότυπο των LDL και των HDL, καθώς και στις ενεργότητες ενζύμων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση. Ωστόσο οι επιδράσεις της διαιτητικής αγωγής και της απώλειας βάρους στις παραμέτρους που προσδιορίστηκαν στην παρούσα μελέτη έχουν μελετηθεί σε άλλες μεγάλες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Επιπρόσθετα οι διαιτητικές οδηγίες ήταν οι ίδιες για όλους τους ασθενείς της μελέτης, οπότε η διαιτητική αγωγή και μόνο δεν θα μπορούσε να μας εξηγήσει τις διαφορές στις μεταβολές των παραμέτρων που σημειώθηκαν μεταξύ των ομάδων.

2. Η επίδραση της απώλειας βάρους με ή χωρίς την ορλιστάτη στη συγκέντρωση της HDL-C είναι χρονοεξαρτώμενη. Η διάρκεια της μελέτης μας ήταν 6 μήνες. Στην παρακολούθηση των ασθενών μας και μετά τους 6 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκε μία τάση αύξησης της συγκέντρωσης της HDL-C προς τα φυσιολογικά επίπεδα ή ακόμη και πάνω από αυτά στους ασθενείς που διατήρησαν την απώλεια βάρους. Θα ήταν ενδιαφέρον να δούμε λοιπόν την μακροπρόθεσμη επίδραση των παραπάνω φαρμάκων στο φαινότυπο της HDL και στις ενεργότητες των συνδεδεμένων με την HDL ενζύμων.

Επιπρόσθετα, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ποια HDL σωματίδια είναι περισσότερο αντιαθηρογόνα. Οι αποκλίσεις αυτές θα μπορούσαν να αποδοθούν, εν μέρει τουλάχιστον, στις διαφορετικές τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των υποκλασμάτων της HDL. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το Liporprint HDL System που είναι μία εύκολη και έγκυρη μέθοδος για τον προσδιορισμό των HDL υποκλασμάτων. Επιπρόσθετα τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με τα ευρήματα παλαιότερων μελετών μας στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν άλλες τεχνικές (π.χ. υπερφυγοκέντρηση βαθμίδωσης πυκνοτήτων).

3. Δεν προσδιορίστηκαν οι ενεργότητες άλλων ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων (CETP, HL, LPL, PLTP, LCAT).

4. Για τον προσδιορισμό των LDL υποκλασμάτων χρησιμοποιήθηκε το Liporprint LDL System που παρέχει πληροφορίες τόσο για τη συγκέντρωση της sdLDL-C όσο και για το μέγεθος των LDL σωματιδίων. Ωστόσο, η χρησιμοποίηση του Liporprint LDL System δεν μας επιτρέπει την εκτίμηση του απόλυτου αριθμού ή της μάζας των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων. Ωστόσο, επειδή η χοληστερόλη είναι το πιο αθηρογόνο συστατικό των LDL σωματιδίων, ο προσδιορισμός της με τη μέθοδο αυτή μας παρέχει πληροφορίες για τις αθηρογόνες ιδιότητες του κάθε LDL σωματιδίου. Μια ανάλυση των αποτελεσμάτων της Quebec Cardiovascular Study έδειξε ότι μεταξύ όλων των χαρακτηριστικών των LDL σωματιδίων, εκείνο το χαρακτηριστικό που καθόριζε κυρίως τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ ήταν η συγκέντρωση της χοληστερόλης στα sdLDL σωματίδια⁶⁴⁵. Τέλος, η συγκέντρωση της LDL-C δεν μετρήθηκε άμεσα αλλά υπολογίσθηκε από τον τύπο του Friedewald.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της συγκέντρωσης της LDL-C (-32%) και της sd LDL-C (-76%) στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα της ορλιστάτης (-19% και -45% αντίστοιχα) και της ομάδας της εξετιμίμπης (-21% και -48% αντίστοιχα).

2. Η συγχορήγηση ορλιστάτης με εξετιμίμπη βελτίωσε περισσότερο τις υπόλοιπες λιπιδαιμικές παραμέτρους (με εξαίρεση τα επίπεδα της HDL-C και της ApoA1) σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Επιπρόσθετα, στην ομάδα του συνδυασμού παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των ανθρωπομετρικών παραμέτρων (σωματικό βάρος, BMI, περίμετρος μέσης), του δείκτη HOMA και των επιπέδων του ουρικού οξέως σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

3. Η ολική ενεργότητα της Lp-PLA₂ του πλάσματος μειώθηκε σημαντικά και στις 3 ομάδες της μελέτης. Η μείωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα του συνδυασμού (-25%) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις ομάδες της ορλιστάτης (-14%) και της εξετιμίμπης (-15%, $p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις). Η μεγαλύτερη μείωση της ολικής ενεργότητας της Lp-PLA₂ του πλάσματος στη ομάδα του συνδυασμού αποδόθηκε στη μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C και της sdLDL-C που σημειώθηκαν στην ομάδα αυτή σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μεταβολές στις ομάδες των μονοθεραπειών.

4. Τα επίπεδα της HDL-C και της ApoA1 δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία ομάδα. Στην ομάδα της ορλιστάτης η χοληστερόλη των μεγάλων HDL2 σωματιδίων αυξήθηκε σημαντικά ($p < 0.05$), ενώ η χοληστερόλη των μικρών HDL3 σωματιδίων μειώθηκε σημαντικά ($p < 0.05$). Στις ομάδες της εξετιμίμπης και του συνδυασμού η χοληστερόλη των μεγάλων HDL2 σωματιδίων δεν μεταβλήθηκε, ενώ η χοληστερόλη των μικρών HDL3 σωματιδίων μειώθηκε σημαντικά. Οι ενεργότητες των συνδεδεμένων με τις HDL ενζύμων Lp-PLA₂ και PON1 δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία ομάδα. Ωστόσο, οι λόγοι HDL-Lp-PLA₂/LDL-C και PON1/LDL-C αυξήθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση του λόγου PON1/LDL-C στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τις ομάδες των μονοθεραπειών ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις) καθώς και του λόγου HDL-Lp-PLA₂/LDL-C στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα της εξετιμίμπης ($p < 0.05$).

5. Στην ομάδα του συνδυασμού, παρατηρήθηκε επίσης μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της apoC-III σε σύγκριση με την ομάδα της ορλιστάτης ($p < 0.05$) και των επιπέδων της apoC-II σε σύγκριση με τις ομάδες της ορλιστάτης και της εξετιμίμπης ($p < 0.05$). Ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της μείωσης των επιπέδων των TG στην ομάδα του συνδυασμού ήταν η μείωση των επιπέδων της apoC-III. Στις ομάδες των μονοθεραπειών οι προγνωστικοί παράγοντες της μείωσης των επιπέδων των TG ήταν οι μεταβολές των επιπέδων της apoC-III και των επιπέδων της apoC-II και των TG πριν την έναρξη της θεραπείας.

6. Η συγχορήγηση των δύο φαρμάκων είναι σχετικά ασφαλής και θα μπορούσε να αποτελέσει μία εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία υπέρβαρων ασθενών με υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν αγωγή με στατίνη. Ωστόσο, απαιτούνται μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες προκειμένου να καθοριστεί ο ρόλος του συνδυασμού της ορλιστάτης με εξετιμίμπη στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα λόγω των μεταβολικών διαταραχών που συνυπάρχουν και κυρίως της δυσλιπιδαιμίας. Η δυσλιπιδαιμία της παχυσαρκίας και κυρίως της κοιλιακής παχυσαρκίας έχει ένα συγκεκριμένο φαινότυπο: αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (TG), μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C) και αυξημένα επίπεδα της χοληστερόλης των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (sdLDL-C). Συχνά συνυπάρχουν και αυξημένα επίπεδα της ολικής και της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C). Η απώλεια βάρους έχει συσχετισθεί με βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων και μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπρόσθετα, η μείωση των επιπέδων της LDL-C και της sdLDL-C στον ορό έχει συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο για ΚΑΝ και μείωση της θνητότητας από καρδιαγγειακά συμβάματα. Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έδειξαν ότι εκτός από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, υπάρχουν και άλλες παράμετροι που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ΚΑΝ, όπως είναι η συνδεδεμένη με τις λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂ (Lp-PLA₂), η παραοξονάση 1 (PON1), οι απολιποπρωτεΐνες C-II και C-III (apoC-II και apoCIII), καθώς και άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών.

Η ορλιστάτη, ένας αναστολέας των εντερικών λιπασών, μειώνει την απορρόφηση του λίπους από το γαστρεντερικό σωλήνα, με αποτέλεσμα την απώλεια βάρους και τη βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων σε παχύσαρκους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Η εξετιμίμπη ανήκει σε μία νέα κατηγορία υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, τους αναστολείς της απορρόφησης της χοληστερόλης, δρα στην ψηκτροειδή παρυφή του εντερικού τοιχώματος και αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης. Η χορήγηση του φαρμάκου ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, κυρίως στατίνες, μειώνει τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της ασφάλειας και της επίδρασης της ορλιστάτης, της εξετιμίμπης και του συνδυασμού ορλιστάτης με εξετιμίμπη στις ανθρωπομετρικές και μεταβολικές παραμέτρους του ορού, στο φαινότυπο των LDL και των HDL, καθώς και στις ενεργότητες ενζύμων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

Στη μελέτη συμμετείχαν 94 ασθενείς με BMI > 28 kg/m² και υπερχοληστερολαιμία (ολική χοληστερόλη > 200 mg/dL, 5.2 mmol/L). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν υπολιπιδαιμική-υποθερμιδική δίαιτα και τυχαιοποιήθηκαν σε ορλιστάτη 120 mg τρεις φορές την ημέρα (ομάδα Ο), εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα (ομάδα Ε) και σε συνδυασμό ορλιστάτης με εξετιμίμπη (ομάδα ΟΕ) στις δόσεις που προαναφέρθηκαν. Οι ανθρωπομετρικές και οι μεταβολικές παράμετροι εκτιμήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας. Από τους 94 ασθενείς που πήραν μέρος στη μελέτη 8 ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη: 2 γυναίκες στην ομάδα Ο, 3 γυναίκες και 1 άνδρας στην ομάδα ΟΕ εξαιτίας γαστρεντερικών διαταραχών (στεατόρροια). Επιπρόσθετα, 1 γυναίκα στην ομάδα Ο και 1 άνδρας στην ομάδα Ε αποσύρθηκαν από τη μελέτη εξαιτίας μη συμμόρφωσης με τη διαιτητική αγωγή. Η εξετιμίμπη ήταν καλά ανεκτή σε όλους τους ασθενείς. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής (ομάδες Ο και ΟΕ) ήταν ήπιες ή μέτριες γαστρεντερικές διαταραχές, οι οποίες μειώνονταν σε συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης τα επίπεδα των LDL-C και sdLDL-C μειώθηκαν περισσότερο στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό των δύο φαρμάκων (-32% και -76% αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ορλιστάτη (-19% και -45% αντίστοιχα) ή εξετιμίμπη (-21% και -48% αντίστοιχα), ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις). Η μείωση της συγκέντρωσης της sdLDL-C συσχετίστηκε θετικά με τη μείωση των επιπέδων των TG σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (TC), των TG και της απολιποπρωτεΐνης Β (apoB) σε όλες τις ομάδες. Ωστόσο, οι μειώσεις αυτές ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα Ο και Ε. Το σωματικό βάρος, ο δείκτης BMI και η περίμετρος μέσης μειώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς και των 3 ομάδων. Ωστόσο, αυτές οι παράμετροι μειώθηκαν περισσότερο στους ασθενείς των ομάδων Ο και ΟΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας Ε ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις). Ο δείκτης HOMA και τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό μειώθηκαν σημαντικά στις ομάδες Ο και ΟΕ μετά από 6 μήνες θεραπείας και μάλιστα οι μειώσεις αυτές ήταν μεγαλύτερες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μεταβολές στην ομάδα Ε ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις). Δεν σημειώθηκε καμία μεταβολή των επιπέδων της HDL-C και της

απολιποπρωτεΐνης AI (αροAI) μετά από 6 μήνες θεραπείας στις ομάδες της μελέτης. Ο λόγος αροB/αροAI μειώθηκε σημαντικά στις ομάδες E και OE ($p < 0.05$).

Η ολική ενεργότητα της Lp-PLA₂ του πλάσματος μειώθηκε στην ομάδα O κατά 14% ($p < 0.01$), στην ομάδα E κατά 15% ($p < 0.01$) και κατά 25% ($p < 0.01$) στην ομάδα OE. Η μείωση της ολικής ενεργότητας Lp-PLA₂ του πλάσματος που παρατηρήθηκε στην ομάδα του συνδυασμού ήταν μεγαλύτερη από τις αντίστοιχες μειώσεις που σημειώθηκαν στις ομάδες των μονοθεραπειών ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις).

Στην ομάδα της ορλιστάτης η χοληστερόλη των μεγάλων HDL2 σωματιδίων αυξήθηκε σημαντικά ($p < 0.05$), ενώ η χοληστερόλη των μικρών HDL3 σωματιδίων μειώθηκε σημαντικά ($p < 0.05$). Στις ομάδες της εξετιμίμπης και του συνδυασμού η χοληστερόλη των μεγάλων HDL2 σωματιδίων δεν μεταβλήθηκε, ενώ η χοληστερόλη των μικρών HDL3 σωματιδίων μειώθηκε σημαντικά ($p < 0.05$). Οι ενεργότητες των συνδεδεμένων με τις HDL ενζύμων Lp-PLA₂ και PON1 δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία ομάδα. Ωστόσο, οι λόγοι HDL-Lp-PLA₂/LDL-C και PON1/LDL-C αυξήθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση του λόγου PON1/LDL-C στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τις ομάδες των μονοθεραπειών ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις) καθώς και του λόγου HDL-Lp-PLA₂/LDL-C στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα της εξετιμίμπης ($p < 0.05$).

Στην ομάδα ορλιστάτης-εξετιμίμπης, παρατηρήθηκε επίσης μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της αροC-III σε σύγκριση με την ομάδα O ($p < 0.05$) και των επιπέδων της αροC-II σε σύγκριση με τις ομάδες O και E ($p < 0.05$). Ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων των TG στην ομάδα του συνδυασμού ήταν η μείωση των επιπέδων της αροC-III. Στις ομάδες των μονοθεραπειών οι προγνωστικοί παράγοντες όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων των TG ήταν οι μεταβολές των επιπέδων της αροC-III και τα επίπεδα της αροC-II και των TG πριν την έναρξη της θεραπείας.

Συμπερασματικά ο συνδυασμός της ορλιστάτης με εξετιμίμπη ήταν σχετικά ασφαλής και βελτίωσε περισσότερο τις μεταβολικές και λιπιδαιμικές παραμέτρους, το φαινότυπο της LDL, καθώς και τις ενεργότητες των σχετιζόμενων με το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών ενζύμων σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες σε υπέρβαρους και

παχύσαρκους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Επιπρόσθετα ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων βελτίωσε τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους και το φαινότυπο των HDL. Ωστόσο απαιτούνται μεγάλες, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο για την επιβεβαίωση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης.

SUMMARY

EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF DRUG COMBINATION ON SERUM METABOLIC PARAMETERS IN OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

Eleni S. Nakou

Doctorial Dissertation

Department of Internal Medicine, University of Ioannina

Obesity constitutes a risk factor for cardiovascular disease (CVD), in part due to its association with dyslipidemia. The most common lipid abnormalities associated with obesity are increased triglyceride (TG) and low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentrations as well as increased plasma levels of small, dense low density lipoprotein (sdLDL) particles. Total and LDL cholesterol levels are often elevated in obese individuals. Weight loss has been shown to improve lipid levels, whereas it is well-known from large prospective trials that LDL-C and sdLDL-C lowering significantly reduces cardiovascular morbidity and mortality. Several clinical trials have shown that in addition to traditional risk factors, other recently recognized parameters may play a significant role in CVD risk determination (Lp-PLA₂, PON1, apoCII, apoCIII and other proteins that are involved in lipoprotein metabolism).

Orlistat is a lipase inhibitor, which inhibits the absorption of cholesterol in the intestine. Orlistat helps obese patients to lose weight and improves the lipid parameters in patients with hypercholesterolemia. Ezetimibe is the first of a new class of hypolipidemic agents which selectively inhibit the absorption of cholesterol at the brush border of the intestinal wall. Ezetimibe lowers total and LDL cholesterol levels both when administered as monotherapy and in combination with other hypolipidemic drugs, mostly statins.

The purpose of the present study was to evaluate the safety and effects of orlistat and ezetimibe, alone or in combination, on anthropometric and metabolic parameters, LDL and HDL subclasses as well as on enzyme activities associated with atherosclerosis in overweight and obese patients with hypercholesterolemia.

Ninety-four subjects with BMI > 28 kg/m² and total cholesterol levels > 200 mg/dL (5.2 mmol/L) were prescribed a low-fat, low-calorie diet and were randomly allocated to receive orlistat 120 mg, 3 times daily (O group), ezetimibe 10 mg/day (E group) or both (OE group) for 6 months. Of the 94 patients enrolled, 8 (8.5%) dropped out during the study: 2 women in group O and 3 women, as well as 1 man in group OE, due to gastrointestinal adverse effects (mainly oily spotting and faecal urgency). In addition, 1 woman in the O group and 1 man in the E group dropped out due to reasons related to diet compliance. Ezetimibe was well tolerated. Side effects were those expected with orlistat. The most common complaints (O and OE groups) were associated with mild to moderate severity gastrointestinal adverse effects, which, however, decreased in frequency with ongoing treatment.

According to our results, the reductions in LDL-C and sdLDL-C was significantly greater in the OE group (-32% and -76%, respectively) compared with the O (-19% and -45%, respectively) and E groups (-21% and -48%, respectively), ($p < 0.05$ for all comparisons). The reduction in sdLDL-C levels correlated significantly with TG reduction in all treatment groups. We observed significant reductions in TC, TG, and apoB levels in all treatment groups; these reductions were greater in the combination group compared with the monotherapy groups. Body mass index (BMI), waist circumference, and body weight reductions were significantly greater in groups O and OE compared with group E ($p < 0.05$ for all comparisons). Homeostasis model assessment (HOMA) index values and serum uric acid levels were significantly reduced in groups O and OE after 6 months of treatment. The changes seen in these groups were significantly greater than those observed in group E ($p < 0.05$ for all comparisons). Levels of HDL-C and ApoAI were not significantly changed at 6 months in any group. The apoB/apoAI ratio was significantly decreased only in groups E and OE ($p < 0.05$).

Total plasma Lp-PLA₂ activity was significantly decreased by 14% in group O, by 15% in group E and by 25% in group OE. These changes correlated significantly with LDL reduction in each group. The reduction in Lp-PLA₂ activity was significantly greater in OE group compared with O and E groups ($p < 0.05$ for all comparisons).

In group O the cholesterol concentration of HDL2 subclass increased significantly ($p <$

0.05), while the cholesterol of HDL3 subclass decreased significantly ($p < 0.05$). In groups E and OE HDL2 levels did not change significantly, while the cholesterol concentration of HDL3 subclass decreased significantly ($p < 0.05$). We observed a non-significant decrease in the HDL-Lp-PLA₂ and PON1 activity in all groups. However, the ratios of HDL-Lp-PLA₂/LDL-C and PON1/LDL-C (indexes of atherogenicity) significantly increased in all groups. The PON1(phenylacetate)/LDL-C ratio increased significantly more in the OE group compared with the O and E groups ($p < 0.05$ for all comparisons). Furthermore, HDL-Lp-PLA₂/LDL-C ratio increased significantly more in the OE compared with E group ($p < 0.05$).

The reduction in apoC-III levels was significantly greater in OE group compared with O group ($p < 0.05$). The reduction in apoC-II levels in E and OE groups was significantly greater compared with O group ($p < 0.05$ for all comparisons). In E group, apoC-III reduction and baseline TG levels were significantly and independently positively correlated, while baseline apoC-II levels were negatively correlated, with TG reduction. In O group, the alterations in apoC-III levels and the baseline TG concentration were independently positively correlated, while the baseline apoC-II levels were negatively correlated with TG lowering. In OE group alterations in apoC-III levels were independently and significantly positively correlated with TG lowering.

In conclusion, orlistat plus ezetimibe combination appears to be safe and has a more favorable effect on metabolic and lipid parameters, as well as on LDL particle distribution and enzyme activities associated with atherosclerosis than either drug alone in overweight and obese patients with hypercholesterolemia. Moreover, the combination therapy had beneficial effects on anthropometric parameters and HDL phenotype. However, double-blind, placebo-controlled studies with a greater number of patients are needed to confirm our findings.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Nakou ES, Filippatos TD, Georgoula M, Kiortsis DN, Tselepis AD, Mikhailidis DP, Elisaf MS. The effect of orlistat and ezetimibe, alone or in combination, on serum LDL and small dense LDL cholesterol levels in overweight and obese patients with hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin* 2008;24(7):1919-29.
2. Nakou ES, Filippatos TD, Kiortsis DN, Derdemezis CS, Tselepis AD, Mikhailidis DP, Elisaf MS. The effects of ezetimibe and orlistat, alone or in combination, on high-density lipoprotein (HDL) subclasses and HDL-associated enzyme activities in overweight and obese patients with hyperlipidaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(18):3151-8.
3. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf.* 2008;31(1):53-65.
4. Florentin M, Kostapanos MS, Nakou ES, Elisaf M, Liberopoulos EN. Efficacy and safety of ezetimibe plus orlistat or rimonabant in statin-intolerant nondiabetic overweight/obese patients with dyslipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009;14(4):274-82.
5. Nakou ES, Filippatos TD, Agouridis AP, Kostara C, Bairaktari ET, Elisaf MS. The effects of ezetimibe and/or orlistat on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in obese hypercholesterolemic patients. *Lipids* 2010;45(5):445-50.

References

- 1 Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898-918.
- 2 Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-7.
- 3 Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-50.
- 4 Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, et al. First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann Nutr Metab* 2006;50:330-8.
- 5 Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA Study. *Obes Res* 2004;12:1914-20.
- 6 Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S, et al. Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr.* 2002;5:1147-62.
- 7 WHO, The problem of overweight and obesity, part I, [whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_\(part1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_(part1).pdf)
- 8 Seidell JC. Epidemiology of obesity. *Semin Vasc Med.* 2005 Feb;5:3-14.
- 9 McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-8.
- 10 Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity* 2006;14 Suppl 1:20S-24S.
- 11 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 12 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of

- potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
- 13 Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003;108:1546-51.
 - 14 Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953-62.
 - 15 Balkau B, Deanfield JE, Despres JP, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007;116:1942-51.
 - 16 Rising R, Harper IT, Fontvielle A et al. Determinants of total daily energy expenditure: variability in physical activity. *Am J Clin Nutr* 1994;59:800-4.
 - 17 Westerterp KR, Goran MI. Relationship between physical activity related energy expenditure and body composition: a gender difference. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:184-8.
 - 18 Williamson DF. Dietary intake and physical activity as "predictors" of weight gain in observational, prospective studies of adults. *Nutr Rev* 1996;54:S101-9.
 - 19 Ross R, Janssen I. Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S521-7.
 - 20 Hill JO, Wyatt HR. Role of physical activity in preventing and treating obesity. *J Appl Physiol* 2005;99:765-70.
 - 21 Pérusse L, Després JP, Lemieux S, et al. Familial aggregation of abdominal visceral fat level: results from the Quebec family study. *Metabolism* 1996;45:378-82.
 - 22 Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev* 2006;27:710-18.
 - 23 Jiao H, Arner P, Dickson SL, et al. Genetic association and gene expression analysis identify *FGFR1* as a new susceptibility gene for human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E962-6.
 - 24 de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol* 2011;165:11-5.

- 25 Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:344-6.
- 26 Chanson P, Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010;92:96-101.
- 27 Steele CA, MacFarlane IA, Blair J, et al. Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes. *Eur J Endocrinol* 2010;163:515-22.
- 28 WHO, The problem of overweight and obesity, part III, [whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_\(part3\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_(part3).pdf)
- 29 George L. Blackburn, MD, PhD. Slim-Fast Foods Company 2003 http://pacmedweightloss.com/docs/medications_that_cause_weight_gain.pdf
- 30 Peeters A, Barendregt JJ, Willekens et al. NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24-32.
- 31 Department of Health-Economic and Operational Research. Life expectancy projections, Government Actuary's Department estimated effect of obesity (based on straight line extrapolation of trends). London, The Stationery Office, 2004.
- 32 Abbasi F, Brown BW Jr., Lamendola C. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:937-43.
- 33 Gazi I, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, et al. Metabolic syndrome: clinical features leading to therapeutic strategies. *Vasc Dis Prevent* 2004;1:243-53.
- 34 Grundy SM, Brewer HB Jr., Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-8.
- 35 Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:248-57.
- 36 Caro JF, Dohm LG, Pories WJ, et al. Cellular alterations in liver, skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:665-89.

- 37 Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, et al. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. *J Clin Invest* 1992;89:701-5.
- 38 Segal KR, Edano A, Abalos A, et al. Effect of exercise training on insulin sensitivity and glucose metabolism in lean, obese, and diabetic men. *J Appl Physiol* 1991;71:2402-11.
- 39 Abate N, Chandalia M, Snell PG, et al. Adipose tissue metabolites and insulin resistance in nondiabetic Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2750-5.
- 40 Petersen KF, Shulman G. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:11G-18G.
- 41 Garg R, Tripathy D, Dandona P. Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2003;4:487-92.
- 42 Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, Kramer DK, et al. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:183-94.
- 43 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-600.
- 44 Burchfiel CM, Abbott RD, Curb JD, et al. Association of insulin levels with lipids and lipoproteins in elderly Japanese-American men. *Ann Epidemiol* 1998;8:92-8.
- 45 Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP, et al. The relation between serum insulin levels and 8-year changes in lipid, lipoprotein, and blood pressure levels. *Am J Epidemiol* 1992;136:12-22.
- 46 Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:305-22.
- 47 Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J Clin Pathol* 2008;61:697-706.
- 48 Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-8.
- 49 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus

- and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- 50** Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- 51** Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
- 52** Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
- 53** Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52.
- 54** Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-35.
- 55** Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
- 56** Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601-7.
- 57** Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 8A:24S-28S.
- 58** Thomas GN, Schooling CM, McGhee SM, Ho SY, et al. Metabolic syndrome increases all-cause and vascular mortality: the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:666-71.
- 59** Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-50.
- 60** Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National Cholesterol Education Program

- versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251-7.
- 61** Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.
- 62** Liu J, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2007;153:552-8.
- 63** Kalantzi K, Korantzopoulos P, Tzimas P, et al. The relative value of metabolic syndrome and cardiovascular risk score estimates in premature acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;155:534-40.
- 64** Milionis HJ, Kostapanos MS, Liberopoulos EN, et al. Different definitions of the metabolic syndrome and risk of first-ever acute ischaemic non-embolic stroke in elderly subjects. *Int J Clin Pract* 2007;61:545-51.
- 65** Milionis HJ, Rizos E, Goudevenos J, et al. Components of the metabolic syndrome and risk for first-ever acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *Stroke*; 2005;36:1372-6.
- 66** Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e19-24.
- 67** Natali A, Pucci G, Boldrini B, et al. Metabolic syndrome: at the crossroads of cardiorenal risk. *J Nephrol* 2009;22:29-38.
- 68** Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
- 69** Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134-40.
- 70** Rashidi A, Ghanbarian A, Azizi F. Are patients who have metabolic syndrome without diabetes at risk for developing chronic kidney disease? Evidence based on data from a large cohort screening population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:976-83.
- 71** Lucove J, Vupputuri S, Heiss G, et al. Metabolic syndrome and the development of CKD in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:21-8.

- 72 Denke MA, Sempos CT, Grundy SM: Excess body weight. An under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women. *Arch Intern Med* 1994;154:401-410.
- 73 Sundquist J, Winkleby MA, Pudarcic S: Cardiovascular disease risk factors among older black, Mexican-American, and white women and men: an analysis of NHANES III, 1988-1994. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:109-116.
- 74 Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, et al: Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med* 1998; 27:879-890.
- 75 Zwiauer KF, Pakosta R, Mueller T, et al.: Cardiovascular risk factors in obese children in relation to weight and body fat distribution. *J Am Coll Nutr* 1992; 11 Suppl:41S-50S.
- 76 Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 3:C10-3.
- 77 Miller WM, Nori-Janosz KE, Lillystone M, et al. Obesity and Lipids. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:465-70.
- 78 Ooi EM, Barrett PH, Chan DC, et al. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:611-24.
- 79 Chan DC, Watts GF, Barrett PH, et al. Markers of triglyceride-rich lipoprotein remnant metabolism in visceral obesity. *Clin Chem* 2002;48:278-83.
- 80 Olivieri O, Bassi A, Stranieri C, et al. Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome, and risk of coronary artery disease. *J Lipid Res* 2003;44:2374-81.
- 81 Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, et al. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225-36.
- 82 Ayyobi AF, Brunzell JD. Lipoprotein distribution in the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2003;92:27J-33J.

- 83** Streicher R, Kotzka J, Muller-Wieland D, et al: SREBP-1 mediates activation of the low density lipoprotein receptor promoter by insulin and insulin-like growth factor-I. *J Biol Chem* 1996;271:7128-7133.
- 84** Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis et al. Dyslipidaemia of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: the case for residual risk reduction after statin treatment. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:24-34.
- 85** Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Daskalopoulou SS, et al. Clinical relevance of postprandial lipaemia. *Curr Med Chem* 2005;12:1931-45.
- 86** Weintraub MS, Grosskopf I, Rassin T, et al. Clearance of chylomicronremnants in normolipidaemic patients with coronary arterydisease: case control study over three years. *BMJ* 1996;312:936-9.
- 87** Karpe F, Steiner G, Uffelman K, et al. Postprandiallipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;106:83-97.
- 88** Lamarche B, Després JP, Moorjani S, et al. Triglycerides and HDL-cholesterol as risk factors for ischemic heart disease. Results from the Québec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 1996;119:235-45.
- 89** Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1114-20.
- 90** Tai ES, Emmanuel SC, Chew SK, et al. Isolated low HDL cholesterol: an insulin-resistant state only in the presence of fasting hypertriglyceridemia. *Diabetes* 1999;48:1088-92.
- 91** Després JP. Dyslipidaemia and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8:629-60.
- 92** Arai T, Yamashita S, Hirano K, et al. Increased plasma cholesteryl ester transfer protein in obese subjects: a possible mechanism for the reduction of serum HDL cholesterol levels in obesity. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1129-36.
- 93** Kakafika AI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, et al. Dyslipidaemia, hypercoagulability and the metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 175-83.
- 94** Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: part I. *Circulation* 2003; 108: 1422-4.

- 95** Frenais R, Nazih H, Ouguerram K, et al: In vivo evidence for the role of lipoprotein lipase activity in the regulation of apolipoprotein AI metabolism: a kinetic study in control subjects and patients with type II diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1962-67.
- 96** Murao K, Wada Y, Nakamura T et al. Effects of glucose and insulin on rat apolipoprotein A-I gene expression. *J Biol Chem* 1998;273:18959–965.
- 97** Lam JK, Matsubara S, Mihara K et al. Insulin induction of apolipoprotein A, role of Sp1. *Biochemistry* 2003;42:2680–90.
- 98** Haas MJ, Horani MH, Wong NCW, Mooradian AD. Induction of the apolipoprotein AI promoter by Sp1 is repressed by saturated fatty acids. *Metabolism* 2004;53:1342–48.
- 99** Haas MJ, Horani M, Mreyoud A et al. Suppression of apolipoprotein AI gene expression in HepG2 cells by TNF alpha and IL-1beta. *Biochem Biophys Acta* 2003;1623:120–128.
- 100** Beers A, Haas MJ, Wong NCW, et al. Inhibition of apolipoprotein AI gene expression by tumor necrosis factor alpha: roles for MEK/ERK and JNK signaling. *Biochemistry* 2006;45:2408–2413.
- 101** van 't Hooft FM, Ruotolo G, et al. Human evidence that the apolipoprotein a-II gene is implicated in visceral fat accumulation and metabolism of triglyceride-rich lipoproteins. *Circulation* 2001;104:1223-8.
- 102** Castellani LW, Gargalovic P, Febbraio M, et al. Mechanisms mediating insulin resistance in transgenic mice overexpressing mouse apolipoprotein A-II. *J Lipid Res* 2004;45:2377-87.
- 103** Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR, et al. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism. *Obesity* 2008;16:1152-60.
- 104** de Vries R, Groen AK, et al. Increased cholesterol efflux from cultured fibroblasts to plasma from transfer hypertriglyceridemic type 2 diabetic patients: roles of pre beta-HDL, phospholipid protein and cholesterol esterification. *Atherosclerosis* 2008;196:733–741.
- 105** Dullaart RP, De Vries R, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with differential

- effects on plasma cholesteryl ester transfer protein and phospholipid transfer protein activities and concentrations. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:205–215.
- 106** Jin W, Marchadier D, Rader DJ. Lipases and HDL metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2002;13:174-8.
- 107** Mooradian AD, Albert SG, Hass MJ. Low serum HDL cholesterol in obese subjects with normal serum triglycerides: the role of insulin resistance and inflammatory cytokines. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:441–443.
- 108** Kang HS, Gutin B, Barbeau P, et al. Low-density lipoprotein particle size, central obesity, cardiovascular fitness, and insulin resistance syndrome markers in obese youths. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1030-35.
- 109** Carr MC, Hokanson JE, Zambon A, et al. The contribution of intraabdominal fat to gender differences in hepatic lipase activity and low/high lipoprotein heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2831-37.
- 110** LaMonte MJ, Ainsworth BE, DuBose KD, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype among women. *Atherosclerosis* 2003;171:123-30.
- 111** Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179-84.
- 112** Bioletto S, Golay A, Munger R, et al. Acute hyperinsulinemia and very-low-density and low-density lipoprotein subfractions in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;71:443-49.
- 113** Haffner SM. Lipoprotein disorders associated with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Am J Cardiol* 2002;90:55i-61i.
- 114** Selby JV, Austin MA, Newman B, et al. LDL subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in women. *Circulation* 1993;88:381-87.
- 115** Austin MA, Selby JV. LDL subclass phenotypes and the risk factors of the insulin resistance syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:S22-S26.
- 116** Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92:141-6.

- 117 Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, et al.: LDL size and subclass pattern in a biethnic population. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1623-1630.
- 118 Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, et al: LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:830-835.
- 119 Festa A, D'Agostino R, Jr., Mykkanen L, et al. LDL particle size in relation to insulin, proinsulin, and insulin sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22:1688-93.
- 120 Goff DC, D'Agostino RB, Haffner SM, et al. Insulin resistance and adiposity influence lipoprotein size and subclass concentrations. Results from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Metabolism* 2005;54:264-70.
- 121 Festa A, Williams K, Hanley AJ, et al. Nuclear magnetic resonance lipoprotein abnormalities in prediabetic subjects in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2005;111:3465-72.
- 122 Fagenberg B, Hulthe J, Bokemark L, et al. Low-density lipoprotein particle size, insulin resistance, and proinsulin in a population sample of 58-year old men. *Metabolism* 2001;50:120-24.
- 123 Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, et al. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2140-7.
- 124 Li J, Kondo A, Maekewa M, et al. Hypertriglyceridemia characterized by low-density lipoprotein phenotype and lipoprotein lipase gene mutation. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:1263-70.
- 125 Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2265-72.
- 126 Halle M, Berg A, Baumstark MW, et al. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 1999;143:185-92.
- 127 Rizzo M, Berneis K. Should we measure routinely the LDL peak particle size? *Int J Cardiol* 2006;107:166-70.

- 128** Hyson D, Rutledge JC, Berglund L. Postprandial lipemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:437-44.
- 129** Roche HM, Gibney MJ. The impact of postprandial lipemia in accelerating atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:317-24.
- 130** Lemieux I, Couillard C, Pascot A, et al. The small, dense LDL phenotype as a correlate of postprandial lipemia in men. *Atherosclerosis* 2000;153:423-32.
- 131** Karpe F, Tornvall P, Olivecrona T, et al. Composition of human low density lipoprotein: effects of postprandial triglyceride-rich lipoproteins, lipoprotein lipase, hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *Atherosclerosis* 1993;98:33-49.
- 132** Koba S, Tsunoda F, Hirano T, et al. Postprandial changes in LDL phenotypes in patients with myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2005;35:171-79.
- 133** Tsunoda F, Koba S, Hirano T, et al. Association between small dense low-density lipoprotein and postprandial accumulation of triglyceride-rich remnant-like particles in normotriglyceridemic patients with myocardial infarction. *Circ J* 2004;68:1165-72.
- 134** Takayanagi N, Onuma T, Kato S, et al. Association between LDL particle size and postprandial increase of remnant-like particles in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:245-52.
- 135** Blackburn P, Cote M, Lamarche B, et al. Impact of postprandial variation in triglyceridemia on low-density lipoprotein particle size. *Metabolism* 2003;52:1379-86.
- 136** Hauner H, Bognar E, Blum A. Body fat distribution and its association with metabolic and hormonal risk factors in women with angiographically assessed coronary artery disease. Evidence for the presence of a metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 1994;105:209-16.9
- 137** Larsson B, Bengtsson C, Bjorntorp P, et al. Is abdominal body fat distribution a major explanation for the sex difference in the incidence of myocardial infarction? The study of men born in 1913 and the study of women, Goteborg, Sweden. *Am J Epidemiol* 1992;135:266-73.
- 138** Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105-20.

- 139 Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
- 140 Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1201-10.
- 141 Schafer K, Konstantinides SV. Update on the cardiovascular risk in obesity: endocrine and paracrine role of the adipose tissue. *Hellenic J Cardiol* 2011;52:327-336.
- 142 Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005;33:1078-81.
- 143 Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-5.
- 144 Calabro P, Chang DW, Willerson et al. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1112-3.
- 145 Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:961-7.
- 146 Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:968-70.
- 147 Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004 Jun 15;109:2818-25.
- 148 Turu MM, Slevin M, Matou S, et al. C-reactive protein exerts angiogenic effects on vascular endothelial cells and modulates associated signalling pathways and gene expression. *BMC Cell Biol* 2008;9:47.
- 149 Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation* 2003;108:512-5.
- 150 Nakou ES, Liberopoulos EN, Milionis HJ, et al. The role of C-reactive protein in

- atherosclerotic cardiovascular disease: an overview. *Curr Vasc Pharmacol* 2008;6:258-70.
- 151** Kannel WB, D'Agostino RB, Cobb JL. Effect of weight on cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 1996;63:419S-422S.
- 152** Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;97:3A-11A.
- 153** Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2129-38.
- 154** Abdellaoui A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:18-22.
- 155** Ben-Yehuda O. High-sensitivity C-reactive protein in every chart? The use of biomarkers in individual patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2139-41.
- 156** Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, et al. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest* 2007;30:210-4.
- 157** Hiura M, Kikuchi T, Nagasaki K, et al. Elevation of serum C-reactive protein levels is associated with obesity in boys. *Hypertens Res* 2003;26:541-6.
- 158** Greenfield JR, Samaras K, Jenkins AB, et al. Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. *Circulation* 2004;109:3022-8.
- 159** Lajunen T, Vikatmaa P, Bloigu A, et al. Chlamydial LPS and high-sensitivity CRP levels in serum are associated with an elevated body mass index in patients with cardiovascular disease. *Innate Immun* 2008;14:375-82.
- 160** Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, et al. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol* 2003;13:674-82.
- 161** Rifai N High-sensitivity C-reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clin Chem* 2005;51:504-5.
- 162** Kockx M, Leenen R, Seidell J, et al. Relationship between visceral fat and PAI-1 in

overweight men and women before and after weight loss. *Thromb Haemost* 1999;82:1490-6.

- 163** Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, et al. Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups; Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples Investigators. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:420-5.
- 164** Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1-6.
- 165** Juhan-Vague I, Alessi MC. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost* 1997;78:656-60.
- 166** Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.
- 167** Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-61.
- 168** Münzberg H, Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 2005;8:566-70.
- 169** Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Untangling the heavy cardiovascular burden of obesity. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:428-9.
- 170** Schroeter MR, Schneiderman J, Schumann B, et al. Expression of the leptin receptor in different types of vascular lesions. *Histochem Cell Biol* 2007;128:323-33.
- 171** Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001;47:141-50.
- 172** Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, et al. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001;108:1533-40.
- 173** Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, et al. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA* 2002;287:1706-9.
- 174** Heida NM, Leifheit-Nestler M, Schroeter MR, et al. Leptin enhances the potency of circulating angiogenic cells via src kinase and integrin (alpha)vbeta5: implications for angiogenesis in human obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:200-6.

- 175** Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281:1683-6.
- 176** Schroeter MR, Leifheit M, Sudholt P, et al. Leptin enhances the recruitment of endothelial progenitor cells into neointimal lesions after vascular injury by promoting integrin-mediated adhesion. *Circ Res* 2008;103:536-44.
- 177** Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
- 178** Kim KH, Lee K, Moon Y, et al. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001;276:11252-6.
- 179** Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4848-56.
- 180** Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731-7.
- 181** Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
- 182** Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-95.
- 183** Weiss R, Dufour S, Groszmann A, et al. Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2014-8.
- 184** Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-92.
- 185** Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, et al. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler ThrombVasc Biol* 2006;26:224-30.
- 186** Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-866.

- 187** Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002;106:2767-70.
- 188** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signalling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-01.
- 189** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;03:1057-63.
- 190** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-98.
- 191** Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291: 730-1737.
- 192** Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-74.
- 193** Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:292-98.
- 194** Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
- 195** Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol* 1977;39:452-8.
- 196** Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322:882-9.
- 197** Madala MC, Franklin BA, Chen AY, et al. CRUSADE Investigators. Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:979-85.
- 198** Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995;273:461-5.

- 199** Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677-85.
- 200** Han TS, van Leer EM, Seidell JC, et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995;311:1401-5.
- 201** Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-62.
- 202** Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, et al. Northern Manhattan Stroke Study. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003;34:1586-92.
- 203** Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388-91.
- 204** Abbott RD, Behrens GR, Sharp DS, et al. Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;25:2370-6.
- 205** Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1401-4.
- 206** Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1257-6.
- 207** Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575-9.
- 208** Krauss RM, Winston M, Fletcher RN, et al. Obesity: impact of cardiovascular disease. *Circulation* 1998;98:1472-6.

- 209** Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension* 1989;13(5 Suppl):12-12.
- 210** Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, et al. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978;240:1607-10.
- 211** Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, et al. Impact of obesity on 24-h ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension* 2005;45:602-607.
- 212** Jones DW, Kim JS, Andrew ME, et al. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens* 1994;12:1433-7.
- 213** Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010;33:386-93.
- 214** Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, et al. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999;17:555-60.
- 215** Bochud M, Nussberger J, Bovet P, et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2006;48:239-45.
- 216** Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, et al. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens* 2004;22:2363-9.
- 217** Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995;25:560-3.
- 218** Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2006;29:839-47.
- 219** Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res* 2007;101:27-39.
- 220** Sharma AM, Engeli S, Pischon T. New developments in mechanisms of obesity-induced hypertension: role of adipose tissue. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:152-6.
- 221** Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067-74.
- 222** Reaven GM, Hoffman BB. A role for insulin in the etiology and course of hypertension? *Lancet* 1987;2:435-37.

- 223** Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1992;19(suppl I):I61-I65.
- 224** Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007;25:909-20.
- 225** Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:247-54.
- 226** Sarafidis PA, Bakris GL. Review: Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:379-85.
- 227** Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1989;2(suppl 2):125S-132S.
- 228** Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Fatty acids enhance vascular α -adrenergic sensitivity. *Hypertension* 1995;25:774-78.
- 229** Oishi K, Zheng B, Kuo JF. Inhibition of Na, K-ATPase and sodium pump by protein kinase C regulators sphingosine, lysophosphatidylcholine and oleic acid. *J Biol Chem* 1990;265:70-5.
- 230** Khan WA, Blobe G, Halpern A, et al. Selective regulation of protein kinase C isoenzymes by oleic acid in human platelets. *J Biol Chem* 1993;268:5063-68.
- 231** Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens* 2009;27:441-51.
- 232** Hall JE. Mechanisms of abnormal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:S49-S55.
- 233** Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, et al. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:65-9.
- 234** Knudson JD, Payne GA, Borbouse L, et al. Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 434-39.
- 235** Korda M, Kubant R, Patton S, et al. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H1514-21.
- 236** Hall JE, Crook ED, Jones DW, et al. Mechanisms of obesity associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002;324:127-137.

- 237 Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-32.
- 238 Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10.
- 239 Suzuki T, Hirata K, Elkind MS, Jin Z, et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Am Heart J* 2008;156:405-10.
- 240 Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, et al. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996;93:1331-3.
- 241 Giannattasio C, Zoppo A, Gentile G, et al. Acute effect of high-fat meal on endothelial function in moderately dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:406-10.
- 242 Deedwania PC. Mechanisms of endothelial dysfunction in the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2003;3:289-92.
- 243 Seifalian AM, Filippatos TD, Joshi J, et al. Obesity and arterial compliance alterations. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:155-68.
- 244 Klausen KP, Parving HH, Scharling H, et al. The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality. *J Intern Med* 2007;262:470-8.
- 245 Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:731-43.
- 246 Ninomiya T, Kiyohara Y. Albuminuria and chronic kidney disease in association with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2007;2:104-7.
- 247 Chugh A, Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? An update. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:196-200.
- 248 Okpechi IG, Pascoe MD, Swanepoel CR, et al. Microalbuminuria and the metabolic syndrome in non-diabetic black Africans. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:365-7.
- 249 Jassal SK, Langenberg C, von Muhlen D, et al. Usefulness of microalbuminuria versus

- the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease in women and men >40 years of age (from the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol* 2008;101:1275-80.
- 250** Franciosi M, Pellegrini F, Sacco M, et al. Identifying patients at risk for microalbuminuria via interaction of the components of the metabolic syndrome: a cross-sectional analytic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:984-91.
- 251** de Jong PE, Verhave JC, Pinto-Sietsma SJ, et al. PREVEND study group. Obesity and target organ damage: the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26 Suppl 4:S21-4.
- 252** Bosma RJ, van der Heide JJ, Oosterop EJ, et al. Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non-obese healthy subjects. *Kidney Int* 2004;65:259-65.
- 253** Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003;16:952-8.
- 254** Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, et al. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 1998;8:250-61.
- 255** Hikita M, Ohno I, Mori Y, et al. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. *Intern Med* 2007;46:1353-8.
- 256** Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998;47:929-33.
- 257** Fabregat I, Revilla E, Machado A. Short-term control of the pentose phosphate cycle by insulin could be modulated by the NADPH/NADP ratio in rat adipocytes and hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;146:920-5.
- 258** Matsubara K, Matsuzawa Y, Jiao S, et al. Relationship between hypertriglyceridemia and uric acid production in primary gout. *Metabolism* 1989;38:698-701.
- 259** Quinones Galvan A, Natali A, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995;268:E1-5.

- 260** Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinaro E, et al. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *JAMA* 1993;270:354-9.
- 261** Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, et al. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn Heart J* 2003;44:527-36.
- 262** Fruehwald-Schultes B, Peters A, Kern W, et al. Serum leptin is associated with serum uric acid concentrations in humans. *Metabolism* 1999;48:677-80.
- 263** Matsubara M, Chiba H, Maruoka S, et al. Elevated serum leptin concentrations in women with hyperuricemia. *J Atheroscler Thromb* 2002;9:28-34.
- 264** Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474-80.
- 265** Cheung KJ, Tzamelis I, Pissios P, et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPARgamma activity. *Cell Metab* 2007;5:115-28.
- 266** Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004;164:1546-51.
- 267** Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 2000;283:2404-10.
- 268** Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999;34:144-50.
- 269** Niskanen L, Laaksonen DE, Lindstrom J, et al. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2006;29:709-11.
- 270** Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
- 271** Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 2000;10:136-43.
- 272** Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997;78:147-53.

- 273** Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* 2005;2:e76.
- 274** Hoieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004;65:1041-9.
- 275** Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:589-99.
- 276** Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994;154:1705-11.
- 277** Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
- 278** Somers VK, White DP, Amin R, et al. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118(10):1080-111.
- 279** Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, et al. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest* 1991;88:1054-57.
- 280** Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:678-3.
- 281** Ohga E, Tomita T, Wada H, et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003;94:179-184.

- 282** von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, et al. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007;131:733–39.
- 283** Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670–76.
- 284** Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677–82.
- 285** Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:130-6.
- 286** Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999;131:352-5.
- 287** Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol* 2002;31:59-70.
- 288** Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2001;73:61–7.
- 289** Konukoglu D, Serin O, Ercan M et al. Plasma homocysteine levels in obese and non-obese subjects with or without hypertension; its relationship with oxidative stress and copper. *Clin Biochem* 2003;36:405–8.
- 290** Sanchez-Margalet V, Valle M, Ruz FJ et al. Elevated plasma total homocysteine levels in hyperinsulinemic obese subjects. *J Nutr Biochem* 2002;13:75–9.
- 291** De Pergola G, Pannacciulli N, Zamboni M et al. Homocysteine plasma levels are independently associated with insulin resistance in normal weight, overweight and obese pre-menopausal women. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14:253–8.
- 292** Fonseca VA, Fink LM, Kern PA. Insulin sensitivity and plasma homocysteine concentrations in non-diabetic obese and normal weight subjects. *Atherosclerosis* 2003;167:105-9.

- 293** El-Khairi L, Ueland PM, Nygård O, et al. Lifestyle and cardiovascular disease risk factors as determinants of total cysteine in plasma: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1016-24.
- 294** Lin YH, Pao KY, Yang WS, et al. Waist-to-hip ratio correlates with homocysteine levels in male patients with coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:125-30.
- 295** Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002;112:556–65.
- 296** Hassan A, Hunt BJ, O’Sullivan M et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2003.
- 297** Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M et al. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1993;87:1107–13.
- 298** Leoncini G, Pascale R, Signorello MG. Effects of homocysteine on l-arginine transport and nitric oxide formation in human platelets. *Eur J Clin Invest* 2003;33:713-9.
- 299** Bilsborough W, Green DJ, Mamotte CD, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism, homocysteine, cholesterol and vascular endothelial function. *Atherosclerosis* 2003;169:131-8.
- 300** Taha S, Azzi A, Ozer NK. Homocysteine induces DNA synthesis and proliferation of vascular smooth muscle cells by a hydrogen peroxide-independent mechanism. *Antioxid Redox Signal* 1999;1:365-9.
- 301** Xiao Y, Zhang Y, Lv X, et al. Relationship between lipid profiles and plasma total homocysteine, cysteine and the risk of coronary artery disease in coronary angiographic subjects. *Lipids Health Dis* 2011;10:137.
- 302** Guéant-Rodriguez RM, Spada R, et al. Homocysteine is a determinant of ApoA-I and both are associated with ankle brachial index, in an ambulatory elderly population. *Atherosclerosis* 2011;214:480-5.
- 303** Narin F, Atabek ME, Karakukcu M, et al. The association of plasma homocysteine levels with serum leptin and apolipoprotein B levels in childhood obesity. *Ann Saudi Med* 2005;25:209-14.

- 304** Andreotti F, Rio T, Lavorgna A. Body fat and cardiovascular risk: understanding the obesity paradox. *Eur Heart J* 2009;30:752-4.
- 305** Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, et al. The obesity paradox: impact of obesity on the prevalence and prognosis of cardiovascular diseases. *Postgrad Med* 2008;120:34-41.
- 306** Curtis JP, Selter JG, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55-61.
- 307** Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, et al. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2006;152:140-8.
- 308** Galal W, van Gestel YR, Hoeks SE, et al. The obesity paradox in patients with peripheral arterial disease. *Chest* 2008;134:925-30.
- 309** Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell AC, et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31:222-6.
- 310** Oreopoulos A, Kalantar-Zadeh K, Sharma AM, et al. The obesity paradox in the elderly: potential mechanisms and clinical implications. *Clin Geriatr Med* 2009;25:643-59.
- 311** Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:e391-479.
- 312** Pi-Sunyer FX. A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin Ther* 1996; 18:1006-36.
- 313** Douketis JD, Macie C, Thabane L, et al. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1153-67.

- 314** Kopp HP, Kopp CW, Festa A, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1042-7.
- 315** Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998;68:899-917.
- 316** 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1920-59.
- 317** ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
- 318** Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-99.
- 319** American Diabetes Association position statement: evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *J Am Diet Assoc* 2002;102:109-18.
- 320** Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52: doi:10.3402/fnr.v52io.1811
- 321** Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-6.
- 322** Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, et al. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2823-31.
- 323** de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.
- 324** 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.
- 325** Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002;287:1815-21.
- 326** Gruchow HW, Sobocinski KA, Barboriak JJ, et al. Alcohol consumption, nutrient intake and relative body weight among US adults. *Am J Clin Nutr* 1985;42:289-295.
- 327** de Castro JM, Orozco S. Moderate alcohol intake and spontaneous eating patterns of humans: evidence of unregulated supplementation. *Am J Clin Nutr* 1990;52:246-253.
- 328** Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
- 329** Janiszewski PM, Sauders TJ, Ross R. Themed review: Lifestyle treatment of the metabolic syndrome. *Am J Lifestyle Med.* 2008;2:99-108.
- 330** Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Surgeon General's report on physical activity and health. Atlanta, GA: CDC; 1996.
- 331** Leon AS, ed. Physical activity and cardiovascular health: a national consensus. Champaign, IL: Human Kinetics;1997.
- 332** Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328:538-45.
- 333** Kiortsis DN, Filippatos TD, Elisaf MS. The effects of orlistat on metabolic parameters and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab* 2005;31:15-22.
- 334** Neff LM, Aronne LJ. Pharmacotherapy for obesity. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:454-62.
- 335** Florentin M, Liberopoulos EN, Filippatos TD, et al. Effect of rimonabant, micronised fenofibrate and their combination on cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: a pilot study. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2741-50.

- 336** James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.
- 337** Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1512-24.
- 338** Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72.
- 339** Liamis G, Kakafika A, Bairaktari E, et al. Combined treatment with fibrates and small doses of atorvastatin in patients with mixed hyperlipidemia. *Curr Med Res Opin* 2002;18:125-8.
- 340** Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1568-76.
- 341** 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462–1536.
- 342** Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010;33:386-93.
- 343** Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens* 2008;26:1891-900.
- 344** Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- 345** Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000;20:270-9.

- 346 Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21 Suppl 3:S12-23.
- 347 Carriere F, Renou C, Ransac S, et al. Inhibition of gastrointestinal lipolysis by Orlistat during digestion of test meals in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G16-28.
- 348 Zhi J, Melia AT, Eggers H, et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1103-8.
- 349 Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-42.
- 350 Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998;352:167-72.
- 351 Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, et al. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000;9:160-7.
- 352 Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1437-46.
- 353 Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
- 354 Richelsen B, Tonstad S, Rössner S, et al. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2007;30:27-32.
- 355 Tiikkainen M, Bergholm R, Rissanen A, et al. Effects of equal weight loss with orlistat and placebo on body fat and serum fatty acid composition and insulin resistance in obese women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:22-30.
- 356 Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM, et al. Effects of moderate weight loss and

- orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:33-40.
- 357** Micic D, Ivkovic-Lazar T, Dragojevic R, et al. Orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor, in therapy of obesity with concomitant hyperlipidemia. *Med Pregl* 1999;52:323-33.
- 358** Muls E, Kolanowski J, Scheen A, et al. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1713-21.
- 359** Lucas CP, Boldrin MN, Reaven GM. Effect of orlistat added to diet (30% of calories from fat) on plasma lipids, glucose, and insulin in obese patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:961-4.
- 360** Hutton B, Fergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1461-8.
- 361** Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000;248:245-54.
- 362** Broom I, Wilding J, Stott P, Myers N. Randomised trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. *Int J Clin Pract* 2002;56:494-9.
- 363** Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1108-16.
- 364** Bakris G, Calhoun D, Egan B, et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. *J Hypertens* 2002;20:2257-67.
- 365** Reitsma JB, Castro Cabezas M, de Bruin TW, et al. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994;43:293-8.

- 366** Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998;21:1288-94.
- 367** Mittendorfer B, Ostlund RE, Jr., Patterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obesity Res* 2001;9:599-604.
- 368** Bray G, Torgerson J, Sjostrom L, et al. Effect of orlistat in obese patients with the metabolic syndrome as defined by the NCEP (ATPIII). *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):A392.
- 369** Reaven G, Segal K, Hauptman J, et al. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2001;87:827-31.
- 370** Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002;25:1123-8.
- 371** Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:1033-41.
- 372** Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:180-8.
- 373** Hanefeld M, Sachse G. The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:415-23.
- 374** Rossner S, Sjostrom L, Noack R, et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res* 2000;8:49-61.
- 375** Poobalan A, Aucott L, Smith WC, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes--a systematic review. *Obes Rev* 2004;5:43-50.
- 376** Sartorio A, Lafortuna CL, Vangeli V, et al. Short-term changes of cardiovascular risk

- factors after a non-pharmacological body weight reduction program. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:865-9.
- 377** Petrogiannopoulos C, Kalogeropoulos S, Latsios GS, et al. Orlistat use in overweight women with mild hypercholesterolemia. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002;22:85-8.
- 378** Tzotzas T, Samara M, Constantinidis T, et al. Short-term administration of orlistat reduced daytime triglyceridemia in obese women with the metabolic syndrome. *Angiology* 2007;58:26-33.
- 379** Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:49-55.
- 380** Tan KC, Tso AW, Tam SC, et al. Acute effect of orlistat on post-prandial lipaemia and free fatty acids in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002;19:944-8.
- 381** Suter PM, Marmier G, Veya-Linder C, et al. Effect of orlistat on postprandial lipemia, NMR lipoprotein subclass profiles and particle size. *Atherosclerosis* 2005;180:127-35.
- 382** Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46:405-10.
- 383** Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000;160:1321-6.
- 384** Dimitrov D, Bohchelien H, Koeva L. Effect of orlistat on plasma leptin levels and risk factors for the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2005;3:122-9.
- 385** Rosenfalck AM, Hendel H, Rasmussen MH, et al. Minor long-term changes in weight have beneficial effects on insulin sensitivity and beta-cell function in obese subjects. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:19-28.
- 386** Jacob S, Rabbia M, Meier MK, et al. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:361-71.

- 387** Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, et al. The ORLlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIAbetes (ORLICARDIA) Study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1393-401.
- 388** Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients. The Essen Study. *Diabetes Care* 1994;17:561-6.
- 389** Tong PC, Lee ZS, Sea MM, et al. The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002;162:2428-35.
- 390** 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.
- 391** Lee DS, Evans JC, Robins SJ, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:127-33.
- 392** Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16.
- 393** Shifflet A, Wu GY. Non-alcoholic steatohepatitis: an overview. *J Formos Med Assoc* 2009;108:4-12.
- 394** Diakou MC, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, et al. Pharmacological treatment of non-alcoholic steatohepatitis: the current evidence. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:139-47.
- 395** Assy N, Hussein O, Abassi Z. Weight loss induced by orlistat reverses fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2007;56:443-4.
- 396** Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49:80-6.

- 397** Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Effect of weight loss with or without orlistat treatment on adipocytokines, inflammation, and oxidative markers in obese women. *Hormones* 2006;5:259-69.
- 398** Yesilbursa D, Serdar A, Heper Y, et al. The effect of orlistat-induced weight loss on interleukin-6 and C-reactive protein levels in obese subjects. *Acta Cardiol* 2005;60:265-9.
- 399** Gallistl S, Sudi KM, Cvirn G, et al. Effects of short-term energy restriction and physical training on haemostatic risk factors for coronary heart disease in obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:529-32.
- 400** 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.
- 401** Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, et al. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:69-76.
- 402** Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002;3:49-55.
- 403** Mackness MI, Arrol S, Abbott C, et al. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993;104:129-35.
- 404** Audikovszky M, Pados G, Seres I, et al. Orlistat increases serum paraoxonase activity in obese patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:268-73.
- 405** Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, et al. Effect of the orlistat on serum endotoxin lipopolysaccharide and adipocytokines in South Asian individuals with impaired glucose tolerance. *Int J Clin Pract* 2008;62:1124-9.
- 406** Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004;53:430-4.
- 407** Hsieh CJ, Wang PW, Liu RT, et al. Orlistat for obesity: benefits beyond weight loss. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:78-83.
- 408** Sahin M, Tanaci N, Yucel M, et al. Acute effects of orlistat on postprandial serum leptin levels in nondiabetic obese patients. *Minerva Endocrinol* 2008;33:169-73.

- 409** Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, et al. Effects of 1-year orlistat treatment compared to placebo on insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2011; 4. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01280.x.
- 410** Filippatos TD, Derdemezis CS, Georgoula M, et al. Fenofibrate and orlistat, alone or in combination, do not alter plasma visfatin levels in subjects with metabolic syndrome. *Letter, JMSR,* 2007;2:9-10.
- 411** Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, et al. Effects of Orlistat, Simvastatin and Orlistat+Simvastatin in Obese Patients with Hypercholesterolemia: A Randomised, Open-Label Trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002;63:621-33.
- 412** Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both an anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Ther* 2003;25:1107-22.
- 413** 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.
- 414** 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.
- 415** Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 2008;31:53-65.
- 416** Ballinger A, Peikin SR. Orlistat: its current status as an anti-obesity drug. *Eur J Pharmacol* 2002;440:109-17.
- 417** Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2873-83.
- 418** O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, et al. A rapid and systematic review of the clinical

- effectiveness and cost-effectiveness of orlistat in the management of obesity. *Health Technol Assess* 2001;5:1-81.
- 419** Mathus-Vliegen EM, Van Ierland-Van Leeuwen ML, Terpstra A. Lipase inhibition by orlistat: effects on gall-bladder kinetics and cholecystokinin release in obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:601-11.
- 420** Ellrichmann M, Ritter PR, Otte JM, et al. Orlistat reduces gallbladder emptying by inhibition of CCK release in response to a test meal. *Regul Pept* 2007;139:136-40.
- 421** Froehlich F, Hartmann D, Guezelhan C, et al. Influence of orlistat on the regulation of gallbladder contraction in man: a randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1996;41:2404-8.
- 422** Napier S, Thomas M. 36 year old man presenting with pancreatitis and a history of recent commencement of Orlistat case report. *Nutr J* 2006;5:19.
- 423** Ahmad FA, Mahmud S. Acute pancreatitis following orlistat therapy: report of two cases. *JOP* 2010;11:61-3.
- 424** Montero JL, Muntane J, Fraga E, et al. Orlistat associated subacute hepatic failure. *J Hepatol* 2001;34:173.
- 425** Thurairajah PH, Syn WK, Neil DA, et al. Orlistat (Xenical)-induced subacute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1437-8.
- 426** Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:639-44.
- 427** Sharma AM, Golay A. Effect of orlistat-induced weight loss on blood pressure and heart rate in obese patients with hypertension. *J Hypertens* 2002;20:1873-8.
- 428** Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004;8:iii-iv, 1-182.
- 429** Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens* 1998;16:2013-7.
- 430** Kuo CS, Pei D, Yao CY, et al. Effect of orlistat in overweight poorly controlled Chinese female type 2 diabetic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2006;60:906-10

- 431 Persson M, Vitols S, Yue QY. Orlistat associated with hypertension [letter]. *BMJ* 2000;321:87.
- 432 Johnston GD. Orlistat associated with hypertension: digit preference lays conclusions about orlistat open to doubt [letter]. *BMJ* 2001;322:110.
- 433 Huber MH. Orlistat associated with hypertension: Roche concludes that there is not evidence of a casual association. *BMJ* 2001;322:110-1.
- 434 Kiortsis DN, Tsouli S, Filippatos TD, et al. Effects of sibutramine and orlistat on mood in obese and overweight subjects: a randomized study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:207-10.
- 435 Patten SB. Major depressive episodes and diet pills. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1405-9.
- 436 Kaya A, Aydin N, Topsever P, et al. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. *Biomed Pharmacother* 2004;58:582-7.
- 437 Acharya NV, Wilton LV, Shakir SA. Safety profile of orlistat: results of a prescription-event monitoring study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1645-52.
- 438 Pritchard JE, Nowson CA, Wark JD. Bone loss accompanying diet-induced or exercise-induced weight loss: a randomised controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:513-20.
- 439 Pace DG, Blotner S, Guerciolini R. Short-term orlistat treatment does not affect mineral balance and bone turnover in obese men. *J Nutr* 2001;131:1694-9.
- 440 Zhi J, Moore R, Kanitra L. The effect of short-term (21-day) orlistat treatment on the physiologic balance of six selected macrominerals and microminerals in obese adolescents. *J Am Coll Nutr* 2003;22:357-62.
- 441 Ringman JM, Mozaffar T. Myopathy associated with chronic orlistat consumption: a case report. *Neuromuscul Disord* 2008;18:410-2.
- 442 Ferraz RR, Tiselius HG, Heilberg IP. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2004;66:676-82.
- 443 Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, et al. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2007;49:153-7.

- 444 Karamadoukis L, Shivashankar GH, Ludeman L, et al. An unusual complication of treatment with orlistat. *Clin Nephrol* 2009;71:430-2.
- 445 Berne C. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* 2005;22:612-8.
- 446 Azar ST, Zantout MS. Diabetic ketoacidosis associated with orlistat treatment. *Diabetes Care* 2001;24:602.
- 447 Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Lueiro M, et al. Orlistat-induced cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2002;47:567.
- 448 Sergeant A, Milne G, Shaffrali F. Lichenoid eruption associated with orlistat. *Br J Dermatol* 2006;154:1020-1.
- 449 Filippatos TD, Mikhailidis DP. Lipid lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2009;15:490–516.
- 450 Toth PP, Davidson MH. Cholesterol absorption blockade with ezetimibe. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005;5:455-62.
- 451 Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201–04.
- 452 Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8132–37.
- 453 Smart EJ, De Rose RA, Farber SA. Annexin 2-caveolin 1 complex is a target of ezetimibe and regulates intestinal cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3450-5.
- 454 Kramer W, Girbig F, Corsiero D, et al. Aminopeptidase N (CD13) is a molecular target of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in the enterocyte brush border membrane. *J Biol Chem* 2005;280:1306-20.
- 455 Meng CQ. Ezetimibe (Schering-Plough). *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:389–92.
- 456 Patel J, Sheehan V, Gurk-Turner C. Ezetimibe (Zetia): a new type of lipid-lowering agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*16:354-8.
- 457 Gazi IF, Mikhailidis DP. Non-low-density lipoprotein cholesterol-associated actions of ezetimibe: an overview. *Expert Opin Ther Targets* 2006;10:851-66.

- 458** Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092-7.
- 459** Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al. Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24:729-41.
- 460** Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;265:568-80.
- 461** Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943-8.
- 462** Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Ezetimibe Study Group. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001;23:1209-30.
- 463** Kalogirou M, Tsimihodimos V, Gazi I, et al. Effect of ezetimibe monotherapy on the concentration of lipoprotein subfractions in patients with primary dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1169-76.
- 464** Jurado J, Seip R, Thompson PD. Effectiveness of ezetimibe in clinical practice. *Am J Cardiol* 2004;93:641-3.
- 465** Geiss HC, Otto C, Hund-Wissner E, Parhofer KG. Effects of ezetimibe on plasma lipoproteins in severely hypercholesterolemic patients treated with regular LDL-apheresis and statins. *Atherosclerosis* 2005;180:107-12.
- 466** Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005;26:897-905.
- 467** Gagné C, Bays HE, Weiss SR, et al Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
- 468** Bennett S, Sager P, Lipka L, et al. Ezetimibe Study Group. Consistency in efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins for treatment of

- hypercholesterolemia in women and men. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:1101-7.
- 469** Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;93:1487-94.
- 470** Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004;58:746-55.
- 471** Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:587-95.
- 472** Pearson T, Denke M, McBride P, et al. Effectiveness of the addition of ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: subanalyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:218-28.
- 473** Lipka L, Sager P, Strony J, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolaemia. *Drugs Aging* 2004;21:1025-32.
- 474** Pearson GJ, Francis GA, Romney JS, et al. The clinical effect and tolerability of ezetimibe in high-risk patients managed in a specialty cardiovascular risk reduction clinic. *Can J Cardiol* 2006;22:939-45.
- 475** Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.
- 476** Bays HE, Ose L, Fraser N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2004;26:1758-73.

- 477 Masana L, Mata P, Gagné C, et al. Ezetimibe Study Group. Long-term safety and tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. *Clin Ther* 2005;27:174-84.
- 478 Feldman T, Koren M, Insull W Jr, et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004;93:1481-6.
- 479 Goldberg AC, Sapre A, Liu J, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:620-9.
- 480 Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005;149:464-73.
- 481 Farnier M, Volpe M, Massaad R, et al. Effect of co-administering ezetimibe with ongoing simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2005;102:327-32.
- 482 Brohet C, Banai S, Alings AM, et al. LDL-C goal attainment with the addition of ezetimibe to ongoing simvastatin treatment in coronary heart disease patients with hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin* 2005;21:571-8.
- 483 Ose L, Shah A, Davies MJ, et al. Consistency of lipid-altering effects of ezetimibe/simvastatin across gender, race, age, baseline low density lipoprotein cholesterol levels, and coronary heart disease status: results of a pooled retrospective analysis. *Curr Med Res Opin* 2006;22:823-35.
- 484 Catapano A, Brady WE, King TR, et al. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1123-30.
- 485 Cruz-Fernández JM, Bedarida GV, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-

- administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005;59:619-27.
- 486** Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
- 487** Stein E, Stender S, Mata P, et al. Ezetimibe Study Group. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J* 2004;148:447-55.
- 488** Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2004;58:653-8.
- 489** Barrios V, Amabile N, Paganelli F, et al. Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg/day compared to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005;59:1377-86.
- 490** Reyderman L, Kosoglou T, Cutler DL, et al. The effect of fluvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1171-9.
- 491** Melani L, Mills R, Hassman D, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717-28.
- 492** Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1185-95.
- 493** Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. EXPLORER Study Investigators. 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.

- 494** Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418-24.
- 495** Kosoglou T, Statkevich P, Meyer I, et al. Effects of ezetimibe on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of lovastatin. *Curr Med Res Opin* 2004;20:955-65.
- 496** 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.
- 497** Agouridis AP, Filippatos TD, Derdemezis CS, et al. Combination of fenofibrate with non-statin drug regimens. *Curr Pharm Des* 2010;16:3401–16.
- 498** 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.
- 499** 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;47:1584–87.
- 500** Bays HE, Shah A, Macdonell G, et al. Effects of coadministered ezetimibe plus fenofibrate in mixed dyslipidemic patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2011;9:135-42.
- 501** Kumar S, 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.
- 502** Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart JC et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1197–1207.
- 503** 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.

- 504** 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.
- 505** Bays H, Rhyne J, Abby S, et al. Lipid-lowering effects of colesevelam HCl in combination with ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2191–200.
- 506** Zema MJ. Colesevelam HCl and ezetimibe combination therapy provides effective lipid-lowering in difficult-to-treat patients with hypercholesterolemia. *Am J Ther* 2005;12:306–10.
- 507** Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;94:795–97.
- 508** Knopp RH, Tsunehara C, Retzlaff BM, et al. Lipoprotein effects of combined ezetimibe and colesevelam hydrochloride versus ezetimibe alone in hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *Metabolism* 2006;55:1697–703.
- 509** Jelesoff NE, Ballantyne CM, Xydakis AM, et al. Effectiveness and tolerability of adding ezetimibe to niacin-based regimens for treatment of primary hyperlipidemia. *Endocr Pract* 2006;12:159–64.
- 510** Jakulj L, Trip MD, Sudhop T, et al. Inhibition of cholesterol absorption by the combination of dietary plant sterols and ezetimibe: effects on plasma lipid levels. *J Lipid Res* 2005;46:2692–8.
- 511** Florentin M, Kostapanos MS, Nakou ES, et al. Efficacy and safety of ezetimibe plus orlistat or rimonabant in statin-intolerant nondiabetic overweight/obese patients with dyslipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009;14:274–82.
- 512** van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol* 2001;134:409–17.
- 513** van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. Ezetimibe potently inhibits cholesterol absorption but does not affect acute hepatic or intestinal cholesterol synthesis in rats. *Br J Pharmacol* 2003;138:1459–64.

- 514** Miettinen TA, Gylling H. Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose of statin treatment. *Eur J Clin Invest* 2003;33:976-82.
- 515** Ness GC, Holland RC, Lopez D. Selective compensatory induction of hepatic HMG-CoA reductase in response to inhibition of cholesterol absorption. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006;231:559-65.
- 516** Ziajka PE, Reis M, Kreul S et al. Initial low-density lipoprotein response to statin therapy predicts subsequent low-density lipoprotein response to the addition of ezetimibe. *Am J Cardiol* 2004;93:779-80.
- 517** Meyers CD, Moon YS, Ghanem H, et al. Type of preexisting lipid therapy predicts LDL-C response to ezetimibe. *Ann Pharmacother* 2006;40:818-23.
- 518** Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption: influence of body weight and the role of plant sterols. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:466-71.
- 519** González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Kam-Ramos AM, et al. Effect of ezetimibe on insulin sensitivity and lipid profile in obese and dyslipidaemic patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006;20:143-6.
- 520** Deushi M, Nomura M, Kawakami A, et al. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 2007;581:5664-70.
- 521** Dagli N, Yavuzkir M, Karaca I. The effects of high dose pravastatin and low dose pravastatin and ezetimibe combination therapy on lipid, glucose metabolism and inflammation. *Inflammation* 2007;30:230-5.
- 522** Davies JP, Scott C, Oishi K, et al. Inactivation of NPC1L1 causes multiple lipid transport defects and protects against diet-induced hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 2005;280:12710-20.
- 523** Ahmed MH, Saad RA, Osman MM. Ezetimibe: effective and safe treatment for dyslipidaemia associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:487-8.
- 524** Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe is a novel therapeutic target for fatty liver. *Med Hypotheses* 2006;66:844-6.

- 525** van Heek M, Austin TM, Farley C, et al. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, normalizes combined dyslipidemia in obese hyperinsulinemic hamsters. *Diabetes* 2001;50:1330-5.
- 526** Chan DC, Watts GF, Gan SK et al. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 2010;33:1134-9.
- 527** Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:873-83.
- 528** Al Badarin FJ, Kullo IJ, Kopecky SL et al. Impact of ezetimibe on atherosclerosis: is the jury still out? *Mayo Clin Proc* 2009;84:353-61.
- 529** Gagné C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
- 530** Sager PT, Melani L, Lipka L, et al. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003;92:1414-8.
- 531** Sager PT, Capece R, Lipka L et al. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005;179:361-7.
- 532** Gupta M, Szmítko PE, Tsigoulis M et al. Effects of ezetimibe add-on to statin therapy on adipokine production in patients with metabolic syndrome and stable vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;56:241-5.
- 533** Kalogirou M, Tsimihodimos V, Elisaf M. Pleiotropic effects of ezetimibe: do they really exist? *Eur J Pharmacol* 2010;633:62-70.
- 534** Kostapanos MS, Spyrou AT, Tellis CC, et al. Ezetimibe treatment lowers indicators of oxidative stress in hypercholesterolemic subjects with high oxidative stress. *Lipids* 2011;46:341-8.
- 535** 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.

- 536** Gouni-Berthold I, Berthold HK, Chamberland JP, et al. Short-term treatment with ezetimibe, simvastatin or their combination does not alter circulating adiponectin, resistin or leptin levels in healthy men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:536-41.
- 537** Derdemezis C, Filippatos T, Tselepis A, et al. Effects of ezetimibe, either alone or in combination with atorvastatin, on serum visfatin levels: a pilot study. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1829-37.
- 538** Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia [published correction appears in *N Engl J Med* 2008;358(18):1977]. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.
- 539** Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
- 540** Prati P, Tosetto A, Vanuzzo D, et al. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. *Stroke* 2008;39:2470-76.
- 541** Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56.
- 542** Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-66.
- 543** Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361:2113-22.
- 544** Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
- 545** van Heyningen C. Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Ann Clin Biochem* 2005;42:402-4.
- 546** Stolk MF, Becx MC, Kuypers KC, et al. Severe hepatic side effects of ezetimibe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:908-11.

- 547** Havranek JM, Wolfsen AR, Warnke GA, et al. Monotherapy with ezetimibe causing myopathy. *Am J Med* 2006;119:285-6.
- 548** Simard C, Poirier P. Ezetimibe-associated myopathy in monotherapy and in combination with a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Can J Cardiol* 2006;22:141-4.
- 549** Phillips PS. Ezetimibe and statin-associated myopathy. *Ann Intern Med* 2004;141:649.
- 550** Davidson MH, Maccubbin D, Stepanavage M, et al. Striated muscle safety of ezetimibe/simvastatin (Vytorin). *Am J Cardiol* 2006;97:223-8.
- 551** Fux R, Mörike K, Gundel UF, et al. Ezetimibe and statin-associated myopathy. *Ann Intern Med* 2004;140:671-2.
- 552** Berthold HK, Naini A, Di Mauro S, et al. Effect of ezetimibe and/or simvastatin on coenzyme Q10 levels in plasma: a randomised trial. *Drug Saf* 2006;29:703-12
- 553** Mikhailidis DP, Wierzbicki AS, Daskalopoulou SS, et al. The use of ezetimibe in achieving low density lipoprotein lowering goals in clinical practice: position statement of a United Kingdom consensus panel. *Curr Med Res Opin* 2005;21:959-69.
- 554** Landray M, Baigent C, Leaper C, et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:385-95.
- 555** Ahmed MH, Khalil AA. Ezetimibe as a potential treatment for dyslipidemia associated with chronic renal failure and renal transplant. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21:1021-9.
- 556** Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Co-administration of ezetimibe enhances proteinuria-lowering effects of pitavastatin in chronic kidney disease patients partly via a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res* 2010;61:58-61.
- 557** Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Ezetimibe decreases serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and ameliorates renal injury in non-diabetic chronic kidney disease patients in a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res* 2009;60:525-8.

- 558** Yoon HE, Song JC, Hyoung BJ, et al. The efficacy and safety of ezetimibe and low-dose simvastatin as a primary treatment for dyslipidemia in renal transplant recipients. *Korean J Intern Med* 2009;24:233-7.
- 559** Türk TR, Voropaeva E, Kohnle M, et al. Ezetimibe treatment in hypercholesterolemic kidney transplant patients is safe and effective and reduces the decline of renal allograft function: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:369-73.
- 560** Brar Maj KS. Ezetimibe (Zetia). *MJAFI* 2004;60:388-9.
- 561** Ballantyne CM. Efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart Supplements* 2002; 4 (Suppl J):J9-J18.
- 562** http://bnf.org/bnf/not_eligible.htm
- 563** Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis* 2000;148:1-15.
- 564** Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl A:A20-3.
- 565** Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989;320:1060-8.
- 566** Cooper AD. Hepatic clearance of plasma chylomicron remnants. *Semin Liver Dis* 1992;12:386-96.
- 567** 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.
- 568** Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996;37:693-707.
- 569** Connelly PW. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta* 1999;286:243-55.
- 570** Eisenberg S, Sehayek E. Remnant particles and their metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9:739-53.
- 571** Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
- 572** Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. *J Clin Invest* 1983;72:743-7.

- 573** Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984;25:1017-58.
- 574** Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995;36:211-28.
- 575** Tall A. Plasma lipid transfer proteins. *Annu Rev Biochem* 1995;64:235-57.
- 576** Scanu AM, Edelstein C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEB J* 2008;22:4044-54.
- 577** Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3542-56.
- 578** Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917-21.
- 579** Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506.
- 580** Campos H, Blijlevens E, McNamara JR, et al. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Metabolism* 1992;41:1193-8.
- 581** Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2003;31:1066-9.
- 582** 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.
- 583** Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363-79.
- 584** Kwiterovich PO Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002;90:30i-47i.
- 585** Packard CJ, Caslake M, Shepherd J. The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look. *Int J Cardiol* 2000;74(Suppl 1):S17-S22.
- 586** Slyper AH. Low-density lipoprotein density and atherosclerosis: unraveling the connection. *JAMA* 1994;272:305-08.
- 587** Austin MA. Genetic control of low-density-lipoprotein subclasses. *Lancet* 1986;2:592-5.

- 588** 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.
- 589** Austin MA. Genetic epidemiology of low-density lipoprotein subclass phenotypes. *Ann Med* 1992;24:477-81.
- 590** Austin MA. Genetic and environmental influences on LDL subclass phenotypes. *Clin Genet* 1994;46:64-70.
- 591** Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, et al. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990;10:520-30.
- 592** Austin MA, Krauss RM. LDL density and atherosclerosis. *JAMA* 1995;273:115.
- 593** 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.
- 594** 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.
- 595** 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.
- 596** Bosse Y, Perusse L, Vohl MC. Genetics of LDL particle heterogeneity: from genetic epidemiology to DNA-based variations. *J Lipid Res* 2004;45:1008-26.
- 597** Krauss RM. Dietary and genetic effects on LDL heterogeneity. *World Rev Nutr Diet* 2001;89:12-22.
- 598** 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.
- 599** 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.

- 600** Siri PW, Krauss RM. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle size. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:455-9.
- 601** Dreon DM, Krauss RM. Diet-gene interactions in human lipoprotein metabolism. *J Am Coll Nutr* 1997;16:313-24.
- 602** Krauss RM. Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity. *Annu Rev Nutr* 2001;21:283-95.
- 603** 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.
- 604** 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.
- 605** 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.
- 606** 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.
- 607** 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.
- 608** Havel RJ. Genetic underpinnings of LDL size and density: a role for hepatic lipase? *Am J Clin Nutr* 2000;71:1390-1.
- 609** 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.
- 610** 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.
- 611** 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.

- 612** 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.
- 613** Hirano T, Ito Y, Yoshino G. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:67-72.
- 614** Otvos J. Measurement of triglyceride-rich lipoproteins by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Cardiol* 1999;22(6 Suppl):II21-II27.
- 615** Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl):22i-29i.
- 616** Nichols AV, Krauss RM, Musliner TA. Nondenaturing polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *Methods Enzymol* 1986;128:417-33.
- 617** Hirano T, Ito Y, Saegusa H, et al. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. *J Lipid Res* 2003;44:2193-201.
- 618** Hirano T, Ito Y, Koba S, et al. Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:558-63.
- 619** Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem* 2001;47:266-74.
- 620** Wagner AM, Jorba D, Rigla M, et al LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio is a good predictor of LDL phenotype in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2002;39:215-20.
- 621** Sniderman AD. How, when, and why to use apolipoprotein B in clinical practice. *Am J Cardiol* 2002;90:48i-54i.
- 622** Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:186-91.
- 623** Nielsen LB. Transfer of low-density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996;123:1-15.
- 624** 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.

- 625** Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype and diet-gene interactions. *J Nutr* 2001;131:340S-3S.
- 626** Sattar N, Petrie JR, Jaap AJ. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 1998;138:229-35.
- 627** 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;7:612-17.
- 628** 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.
- 629** 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.
- 630** 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.
- 631** 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.
- 632** Festa A, D'Agostino R, Mykkanen L, et al. Low-density lipoprotein particle size is inversely related to plasminogen activator inhibitor-1 levels. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:605-10.
- 633** Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM* 2006;99:1-14.
- 634** Karmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III2-III7.
- 635** Campos H, Genest JJ, Blijlevens E, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992;12:187-95.
- 636** 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.

- 637** 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.
- 638** 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.
- 639** 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.
- 640** Gardner CD, Formann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-1.
- 641** 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.
- 642** 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.
- 643** 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;86:412-16.
- 644** St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, et al. Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. *Circulation* 2001;104:2295-9.
- 645** St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:553-9.
- 646** 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.

- 647** Moon JY, Kwon HM, Kwon SW, et al. Lipoprotein(a) and LDL Particle Size Are Related to the Severity of Coronary Artery Disease. *Cardiology* 2007;108:282-9.
- 648** 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.
- 649** Rizzo M, Pernice V, Frasheri A, et al. Small, dense low-density lipoproteins (LDL) are predictors of cardio- and cerebro-vascular events in subjects with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(6):870-5.
- 650** Kwon SW, Yoon SJ, Kang TS, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary artery disease and acute coronary syndrome. *Yonsei Med J* 2006;47:405-14.
- 651** Berneis KK, Jeannert C, Muser J, et al. Low-density lipoprotein size and subclasses are markers of clinically apparent and non-apparent atherosclerosis in type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:227-34.
- 652** Campos H, Roederer GO, Lussier-Cacan S, et al. Predominance of large LDL and reduced HDL2 cholesterol in normolipidemic men with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1043-48.
- 653** Gray RS, Robbins DC, Wang W, et al. Relation of LDL size to the insulin resistance syndrome and coronary heart disease in American Indians, the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2713-20.
- 654** 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.
- 655** Jungner I, Sniderman AD, Furberg C, et al. Does low-density lipoprotein size add to atherogenic particle number in predicting the risk of fatal myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2006;97:943-6.
- 656** Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1996;94:273-8.
- 657** Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2001;135:447-59.

- 658** Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J, et al. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:579-82.
- 659** St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein-B, low-density lipoprotein cholesterol, and the long-term risk of coronary heart disease in men. *Am J Cardiol* 2006;97:997-1001.
- 660** Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006;259:247-58.
- 661** Kuller L, Arnold A, Tracy R, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1175-80.
- 662** Otvos JD, Collins D, Freedman D, 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.
- 663** Cromwell WC, Otvos JD. Low-density lipoprotein particle number and risk for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6:381-7.
- 664** Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin therapy treatment. *Lancet* 2003;361:777-80.
- 665** Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial. *Circulation* 2002;105:1162-9.
- 666** Gotto AM, Whitney E, Stein EA, et al. Relation between baseline and on-treatment parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;86:1176-81.
- 667** 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.
- 668** 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.

- 669** 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.
- 670** O'Neal DN, Lewicki J, Ansari MZ, et al. Lipid levels and peripheral vascular disease in diabetic and non-diabetic subjects. *Atherosclerosis* 1998;136:1-8.
- 671** Lupattelli G, Pasqualini L, Siepi D, et al. Increased postprandial lipemia in patients with normolipemic peripheral arterial disease. *Am Heart J* 2002;143:733-8.
- 672** Rizzo M, Pernice V, Frasheri A, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2008;197:237-41.
- 673** 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.
- 674** Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL--guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:144-53.
- 675** Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem* 2008;54:788-800.
- 676** Kontush A, 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.
- 677** von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:13-27.
- 678** Barter P, Kastelein J, Nunn A, et al. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis* 2003;168:195-211.
- 679** Morgan J, Carey C, Lincoff A, et al. High-density lipoprotein subfractions and risk of coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:359-65.
- 680** Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1881-8.

- 681** de Souza JA, Vindis C, Nègre-Salvayre A, et al. Small, dense HDL 3 particles attenuate apoptosis in endothelial cells: pivotal role of apolipoprotein A-I. *J Cell Mol Med.* 2010;14:608-20.
- 682** Syväne M, Ahola M, Lahdenperä S, et al. High density lipoprotein subfractions in non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Lipid Res* 1995;36:573-82.
- 683** Williams PT, Haskell WL, Vranizan KM, et al. The associations of high-density lipoprotein subclasses with insulin and glucose levels, physical activity, resting heart rate, and regional adiposity in men with coronary artery disease: the Stanford Coronary Risk Intervention Project baseline survey. *Metabolism* 1995;44:106-14.
- 684** Freeman DJ, Griffin BA, Holmes AP, et al. Regulation of plasma HDL cholesterol and subfraction distribution by genetic and environmental factors. Associations between the TaqI B RFLP in the CETP gene and smoking and obesity. *Arterioscler Thromb* 1994;14:336-44.
- 685** Chiba H, Akita H, Tsuchihashi K, et al. Quantitative and compositional changes in high density lipoprotein subclasses in patients with various genotypes of cholesteryl ester transfer protein deficiency. *J Lipid Res* 1997;38:1204-16.
- 686** Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, et al. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest* 1993;23:630-40.
- 687** Williams PT, Vranizan KM, Austin MA, et al. Associations of age, adiposity, alcohol intake, menstrual status, and estrogen therapy with high-density lipoprotein subclasses. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1654-61.
- 688** Muth ND, Laughlin GA, von Mühlen D, et al. High-density lipoprotein subclasses are a potential intermediary between alcohol intake and reduced risk of cardiovascular disease: the Rancho Bernardo Study. *Br J Nutr* 2010;104:1034-42.
- 689** Westman EC, Yancy WS Jr, Olsen MK, et al. Effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet program compared to a low-fat diet on fasting lipoprotein subclasses. *Int J Cardiol* 2006;110:212-6.
- 690** Katznel LI, Coon PJ, Busby MJ, et al. Reduced HDL2 cholesterol subspecies and

- elevated postheparin hepatic lipase activity in older men with abdominal obesity and asymptomatic myocardial ischemia. *Arterioscler Thromb* 1992;12:814-23.
- 691** Johansson J, Nilsson-Ehle P, Carlson LA, et al. The association of lipoprotein and hepatic lipase activities with high density lipoprotein subclass levels in men with myocardial infarction at a young age. *Atherosclerosis* 1991;86:111-22.
- 692** Cheung MC, Wolfbauer G, Brown BG, et al. Relationship between plasma phospholipid transfer protein activity and HDL subclasses among patients with low HDL and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1999;142:201-5.
- 693** Jia L, Bai H, Fu M, et al. Relationship between plasma HDL subclasses distribution and apoA-I gene polymorphisms. *Clin Chim Acta* 2005;360:37-45.
- 694** Tian Y, Long SY, Xu YH, et al. Study on apoE gene polymorphism and subclasses of serum high density lipoprotein in type IV hyperlipidemia. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2005;22:96-8.
- 695** Tian L, Xu Y, Fu M, et al. Influence of apolipoproteinCII concentrations on HDL subclass distribution. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:611-20.
- 696** Xu Y, Fu M. Alterations of HDL subclasses in hyperlipidemia. *Clin Chim Acta* 2003;332:95-102.
- 697** Wilson HM, Patel JC, Skinner ER. The distribution of high-density lipoprotein subfractions in coronary survivors. *Biochem Soc Trans* 1990;18:1175-76.
- 698** Johansson J, Carlson LA, Landou C, et al. High density lipoproteins and coronary atherosclerosis. A strong inverse relation with the largest particles is confined to normotriglyceridemic patients. *Arterioscler Thromb* 1991;11:174-82.
- 699** 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.
- 700** Bakogianni MC, Kalofoutis CA, Skenderi KI, et al. Clinical evaluation of plasma high-density lipoprotein subfractions (HDL2, HDL3) in non-insulin-dependent diabetics with coronary artery disease. *J Diabetes Complications* 2001;15:265-9.

- 701** Lamarche B., Moorjani S, Cantin B, et al. Associations of HDL2 and HDL3 subfractions with ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 1997;17:1098-05.
- 702** Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, et al. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1046-53.
- 703** El Harchaoui K, Arsenault BJ, Franssen R, et al. High-density lipoprotein particle size and concentration and coronary risk. *Ann Intern Med* 2009;150:84-93.
- 704** Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-13.
- 705** Sweetnam PM, Bolton CH, Yarnell JW, et al. Associations of the HDL2 and HDL3 cholesterol subfractions with the development of ischemic heart disease in British men. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1994;90:769-74.
- 706** Mowat BF, Skinner ER, Wilson HM, et al. Alterations in plasma lipids, lipoproteins and high density lipoprotein subfractions in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1997;131:161-6.
- 707** Zeljkovic A, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, et al. LDL and HDL subclasses in acute ischemic stroke: prediction of risk and short-term mortality. *Atherosclerosis* 2010;210:548-54.
- 708** Gupta N, Gill K, Singh S. Paraoxonases: structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2009;130:361-8.
- 709** Petraki MP, Mantani PT, Tselepis AD. Recent advances on the antiatherogenic effects of HDL-derived proteins and mimetic peptides. *Curr Pharm Des* 2009;15:3146-66.
- 710** Fuhrman B, Volkova N, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is present in postprandial chylomicrons. *Atherosclerosis* 2005;180:55-61.
- 711** Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum

- concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci (Lond)* 2004;107:435-47.
- 712** Bajnok L, Seres I, Varga Z, et al. Relationship of serum resistin level to traits of metabolic syndrome and serum paraoxonase 1 activity in a population with a broad range of body mass index. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:592-9.
- 713** Bajnok L, Seres I, Varga Z, et al. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. *Metabolism* 2007;56:1542-9.
- 714** Bajnok L, Csongradi E, Seres I, et al. Relationship of adiponectin to serum paraoxonase 1. *Atherosclerosis* 2008;197:363-7.
- 715** Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991;86:193-8.
- 716** Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, et al. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1812-8.
- 717** Hasselwander O, McMaster D, Fogarty DG, et al. Serum paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase in chronic renal failure. *Clin Chem* 1998;44:179-8.
- 718** Sozmen, B, Delen, Y, Girgin, FK. Catalase and paraoxonase in hypertensive subjects with Type 2 diabetes mellitus: correlation with glycaemic control. *Clin. Biochem* 1999;32:423-27.
- 719** Kopprasch S, Pietzsch J, Kuhlisch E, et al. Lack of association between serum paraoxonase-1 activities and increased oxidised low density lipoprotein levels in impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;288:1711-6.
- 720** 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.
- 721** 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.

- 722 Senti M, Tomas M, Fito M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5422-6.
- 723 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;162:535-41.
- 724 Ayub A, Mackness MI, Arrol S, et al. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:330-5.
- 725 Mackness B, Davies GK, Turkie W, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1451-7.
- 726 Mackness B, Durrington P, McElduff P, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation* 2003;107:2775-9.
- 727 Jarvik GP, Hatsukami TS, Carlson C, et al. Paraoxonase activity, but not haplotype utilizing the linkage disequilibrium structure, predicts vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1465-71.
- 728 Granér M, James RW, Kahri J, et al. Association of paraoxonase-1 activity and concentration with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2429-35.
- 729 Boman H. Cholinesterase, arylesterase, and lipoprotein parameters in twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1980;29:281-7.
- 730 Jayakumari N, Thejaseebai G. High prevalence of low serum paraoxonase-1 in subjects with coronary artery disease. *J Clin Biochem Nutr* 2009;45:278-84.
- 731 Harangi M, Seres I, Magyar MT, et al. Association between human paraoxonase 1 activity and intima-media thickness in subjects under 55 years of age with carotid artery disease. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:122-8.
- 732 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;24:325-33.
- 733 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.

- 734** 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.
- 735** 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.
- 736** Muacevic-Katanec D, Bradamante V, Poljicanin T, et al. Clinical study on the effect of simvastatin on paraoxonase activity. *Arzneimittelforschung* 2007;57:647-53.
- 737** 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.
- 738** 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.
- 739** 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.
- 740** 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.
- 741** Bergheanu SC, Van Tol A, et al. Effect of rosuvastatin versus atorvastatin treatment on paraoxonase-1 activity in men with established cardiovascular disease and a low HDL-cholesterol. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2235-40.
- 742** 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.
- 743** 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.
- 744** Phuntuwate W, Suthisisang C, Koanantakul B, et al. Effect of fenofibrate therapy on

paraoxonase1 status in patients with low HDL-C levels. *Atherosclerosis* 2007;196:122-8.

- 745 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.
- 746 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.
- 747 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.
- 748 Jaichander P, Selvarajan K, Garelnabi M, et al. Induction of paraoxonase 1 and apolipoprotein A-I gene expression by aspirin. *J Lipid Res* 2008;49:2142-8.
- 749 Jong MC, Havekes LM. Insights into apolipoprotein C metabolism from transgenic and gene-targeted mice. *Int J Tissue React* 2000;22:59-66.
- 750 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.
- 751 Wu AL, Windmueller HG. Relative contributions by liver and intestine to individual plasma apolipoproteins in the rat. *J Biol Chem* 1979;254:7316-22.
- 752 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.
- 753 Jong MC, Hofker MH, Havekes LM. Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:472-84.
- 754 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.
- 755 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.
- 756** Havel RJ, Fielding CJ, Olivecrona T, et al. Egelrud T. 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.
- 757** Shachter NS, Hayek T, Leff T, et al. Overexpression of apolipoprotein CII causes hypertriglyceridemia in transgenic mice. *J Clin Invest* 1994;93:1683-90.
- 758** Kowal RC, Herz J, Weisgraber KH, et al. Opposing effects of apolipoproteins E and C on lipoprotein binding to low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem* 1990;265:10771-9.
- 759** Clavey V, Lestavel-Delattre S, Copin C, et al. Modulation of lipoprotein B binding to the LDL receptor by exogenous lipids and apolipoproteins CI, CII, CIII, and E. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:963-71.
- 760** 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.
- 761** Le NA, Innis-Whitehouse W, Li X, Bakker-Arkema R, et al. Lipid and apolipoprotein levels and distribution in patients with hypertriglyceridemia: effect of triglyceride reductions with atorvastatin. *Metabolism* 2000;49:167-77.
- 762** 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.
- 763** 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.
- 764** 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.
- 765** 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.

- 766 Fruchart JC, Davignon J, Bard JM, et al. Effect of fenofibrate treatment on type III hyperlipoproteinemia. *Am J Med* 1987;83:71-4.
- 767 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.
- 768 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.
- 769 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.
- 770 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.
- 771 Howlett GJ, Moore KJ. Untangling the role of amyloid in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:541-7.
- 772 Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL. Human apolipoprotein A-I--C-III gene complex is located on chromosome 11. *Arteriosclerosis* 1984;4:97-102.
- 773 Chan DC, Chen MM, Ooi EM, Watts GF. An ABC of apolipoprotein C-III: a clinically useful new cardiovascular risk factor? *Int J Clin Pract* 2008;62:799-809.
- 774 Jong MC, Rensen PC, Dahlmans VE, van der Boom H, van Berkel TJ, Havekes LM. Apolipoprotein C-III deficiency accelerates triglyceride hydrolysis by lipoprotein lipase in wild-type and apoE knockout mice. *J Lipid Res* 2001;42:1578-85.
- 775 Kawakami A, Yoshida M. Apolipoprotein CIII links dyslipidemia with atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:6-11.
- 776 Cohn JS, Patterson BW, Uffelman KD, et al. Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the

- concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3949-55.
- 777** Lemieux I, Salomon H, 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.
- 778** Filippatos TD, Tsimihodimos V, Kostapanos M, et al. Clinical research. Small dense LDL cholesterol and apolipoproteins C-II and C-III in non-diabetic obese subjects with metabolic syndrome. *Arch Med Sci* 2008;4,3:263-69.
- 779** 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.
- 780** 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.
- 781** 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.
- 782** 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.
- 783** 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.
- 784** Kawano M, Kodama K, Inadera H, et al. A case of apolipoprotein C-II deficiency with coronary artery disease. *Clin Exp Med* 2002;2:29-31
- 785** Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham E, et al. Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aortocoronary bypass grafts. Lipid and nonlipid factors. *Circulation* 1990;81:470-6.
- 786** Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Triglyceride- and cholesterol-rich lipoproteins have a differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as

- assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation* 1994;90:42-9.
- 787** 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.
- 788** Benveniste J. Release of platelet-activating factor by peritoneal and alveolar macrophages. *Monogr Allergy* 1979;14:138-41.
- 789** 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.
- 790** 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.
- 791** McManus LM. Pathobiology of platelet-activating factors. *Pathol Immunopathol Res* 1986;5:104-17.
- 792** Lynch JM, Henson PM. The intracellular retention of newly synthesized platelet-activating factor. *J Immunol* 1986;137:2653-61.
- 793** 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.
- 794** Hanahan DJ. Platelet activating factor: a biologically active phosphoglyceride. *Annu Rev Biochem* 1986;55:483-509.
- 795** McIntyre TM, Zimmerman GA, Satoh K, et al. Cultured endothelial cells synthesize both platelet-activating factor and prostacyclin in response to histamine, bradykinin, and adenosine triphosphate. *J Clin Invest* 1985;76:271-80.
- 796** Zimmerman GA, Lorant DE, McIntyre TM, et al. Juxtacrine intercellular signaling: another way to do it. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;9:573-7.
- 797** 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.
- 798** Blank ML, Hall MN, Cress EA, et al. Inactivation of 1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-

- phosphocholine by plasma acetylhydrolase: higher activities in hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;113:666-71.
- 799** Wardlow ML, Cox C, Meng KE, et al. Substrate specificity and partial characterization of the PAF-acetylhydrolase in human serum that rapidly inactivates platelet-activating factor. *J Immunol* 1986;136:3441-6.
- 800** Prichard P. The degradation of platelet-activating factor by high density lipoprotein in rat plasma. *Biochem J* 1987;246:791-4.
- 801** Stafforini DM, Prescott SM, McIntyre TM. Human platelet-activating factor acetylhydrolase: purification and properties. *J Biol Chem* 1987;262:4223-30.
- 802** Stafforini D, McIntyre TM, Carter ME, et al. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase: association with lipoprotein particles and role in the degradation of platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1987;262:4215-22.
- 803** Stafforini DM, Prescott SM, Zimmerman GA, et al. Mammalian platelet-activating factor acetylhydrolases. *Biochim Biophys Acta* 1996;1301:161-73.
- 804** Steinbrecher UP, Prichard PH. Hydrolysis of phosphatidylcholine during LDL oxidation is mediated by platelet-activating acetylhydrolase. *J Lipid Res* 1989;30:305-15.
- 805** Stremmer KE, Stafforini DM, Prescott SM, et al. An oxidized derivative of phosphatidylcholine is a substrate for the platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma. *J Biol Chem* 1989;264:5331-4.
- 806** Stremmer KE, Stafforini DM, Prescott SM, et al. Human platelet-activating factor acetylhydrolase: oxidatively fragmented phospholipids as substrates. *J Biol Chem* 1991;266:11095-103.
- 807** 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.
- 808** Imaizumi T, Stafforini DM, Yamada Y, et al. The fate of platelet-activating factor: PAF acetylhydrolase from plasma and tissues. In *Advances in lipobiology* (Gross, R., ed.), 1996; pp. 141-162, JAI Press, Connecticut.
- 809** 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.

- 810** 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.
- 811** Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmerman GA, et al. Platelet-activating-factor acetylhydrolases. *J Biol Chem* 1997;272:17895-98
- 812** Karasawa K, Harada A, Satoh N, et al. Plasma platelet activating factor-acetylhydrolase. *Prog Lipid Res* 2003;42:93-114.
- 813** Tselepis AD, Karabina SA, Stengel D, et al. N-Linked glycosylation of macrophage-derived PAF-AH is a major determinant of enzyme association with plasma HDL. *J Lipid Res* 2001;42:1645-54.
- 814** Min JH, Jain MK, Wilder C, et al. Membrane-bound plasma platelet activating factor acetylhydrolase acts on substrate in the aqueous phase. *Biochemistry* 1999;38:12935-42.
- 815** Stafforini DM, Elstad MR, McIntyre TM, et al. Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1990;265:9682-7.
- 816** 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.
- 817** Korth R, Bidault J, Palmantier R, et al. Human platelets release a paf-acether: acetylhydrolase similar to that in plasma. *Lipids* 1993;28(3):193-9.
- 818** 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.
- 819** 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.
- 820** 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.
- 821** McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S255-9.

- 822** 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.
- 823** 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;38:2281-88.
- 824** Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki AP, et al. Altered distribution of platelet-activating factor- acetylhydrolase activity between LDL and HDL as a function of the severity of hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2002;43:256-63.
- 825** Caslake M, Packard C, Suckling K, 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.
- 826** Wu X, McIntyre T, Zimmerman G, et al. Molecular characterization of the constitutive expression of the plasma PAF-acetylhydrolase gene in macrophages. *Biochem J* 2003; 375:351-63.
- 827** Miyaura S, Maki N, Byrd W, et al. The hormonal regulation of platelet-activating factor acetylhydrolase activity in plasma. *Lipids* 1991;26:1015-20.
- 828** Yasuda K, Johnston J. The hormonal regulation of platelet-activating factor-acetylhydrolase in the rat. *Endocrinology* 1992;130:708-16.
- 829** Maki N, Hoffman D, Johnston J. Platelet-activating factor acetylhydrolase activity in maternal, fetal, and newborn rabbit plasma during pregnancy and lactation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:728-32.
- 830** Howard KM, Miller JE, Miwa M, et al. Cell-specific regulation of expression of plasma-type platelet-activating factor acetylhydrolase in the liver. *J Biol Chem* 1997;272:27543-48.
- 831** Cao Y, Stafforini DM, Zimmerman GA, McIntyre, et al. Expression of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is transcriptionally regulated by mediators of inflammation. *J Biol Chem* 1998;273:4012-20.
- 832** Narahara H, Nishioka Y, Johnston JM, et al. Secretion of platelet-activating factor acetylhydrolase by human decidual macrophages. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1258-62.

- 833** Kawano Y, Narabara H, Johnston JM. Inhibitory effect of interleukin-8 on the secretion of platelet-activating factor acetylhydrolase by human decidual macrophages. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6:328-32.
- 834** 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.
- 835** Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:73-83.
- 836** 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.
- 837** Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM. Platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma. *Methods Enzymol* 1990;187:344-57.
- 838** 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.
- 839** 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.
- 840** 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.
- 841** Gaubatz JW, Gillard BK, 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.
- 842** Tjoelker LW, Stafforini, DM. Platelet-activating factor acetylhydrolase in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2000;1488:102-23.

- 843** Prescott SM, Zimmerman GA, Safforini DM, et al. Platelet-activating factor and related lipid mediators. *Annu Rev Biochem* 2000; 69:419-45.
- 844** Blencowe C, Hermetter A, Kostner G, 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.
- 845** Karabina S, Elisaf M, Goudevenos J, et al. PAF-acetylhydrolase activity of Lp(a) before and during Cu(2+)-induced oxidative modification in vitro. *Atherosclerosis* 1996;125:121-34.
- 846** Tew DG, Southan C, Rice SQ, et al. Purification, properties, sequencing, and cloning of a lipoprotein-associated, serine-dependent phospholipase involved in the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:591-9.
- 847** Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:923-31.
- 848** Tselepis AD, Chapman MJ. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor acetylhydrolase. *Atheroscler Suppl* 2002;3:57-68.
- 849** 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;338:479-87.
- 850** 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.
- 851** 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.
- 852** Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, et al. Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem* 2006;52:1645-50.

- 853** Imaizumi T, Stafforini DM, Yamada Y, et al. Platelet-activating factor: a mediator for clinicians. *J Intern Med* 1995;238:5-20.
- 854** Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM, et al. Platelet-activating factor and cell-associated mediator of inflammation. In *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, (Gallin, J. I., Goldstein, I. M. and Snyderman, R., eds.) 1992; pp. 149-176, Raven Press, New York.
- 855** Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-92.
- 856** Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990;1044:275-83.
- 857** Sakai M, Miyazaki A, Hakamata H, et al. Lysophosphatidylcholine plays an essential role in the mitogenic effect of oxidized low density lipoprotein on murine macrophages. *J Biol Chem* 1994;269:31430-5.
- 858** 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.
- 859** Blake GJ, Dada N, Fox JC, et al. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1302-6.
- 860** 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.
- 861** 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.
- 862** 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.

- 863** 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.
- 864** O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation* 2006;113:1745-52.
- 865** Oldgren J, James SK, Siegbahn A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 does not predict mortality or new ischaemic events in acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J* 2007;28:699-704.
- 866** Gerber Y, McConnell JP, Jaffe AS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and prognosis after myocardial infarction in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2517-22.
- 867** Mockel M, Muller R, Vollert JO, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multi-marker approach: the North Wuerttemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II). *Clin Res Cardiol* 2007;96:604-12.
- 868** 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.
- 869** 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.
- 870** 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.

- 871** 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.
- 872** 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.
- 873** Robins SJ, Collins D, Nelson JJ, et al. Cardiovascular events with increased lipoprotein-associated phospholipase A(2) and low high-density lipoprotein-cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1172-8.
- 874** Wassertheil-Smoller S, Kooperberg C, McGinn AP, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, hormone use, and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Hypertension* 2008;51:1115-22.
- 875** Elkind MS, Tai W, Coates K, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2006;166:2073-80.
- 876** Elkind MS, Tai W, Coates K, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and risk of recurrent. *Stroke* 2009;27:42-50.
- 877** Allison MA, Denenberg JO, Nelson JJ, et al. The association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease and total mortality in vascular medicine patients. *J Vasc Surg* 2007;46:500-6.
- 878** 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-57F.
- 879** 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.

- 880** Serruys PW, García-García 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.
- 881** Tselepis AD, Rizzo M, Goudevenos IA. Therapeutic modulation of Lipoprotein – associated A2 (Lp-PLA2). *Curr Pharm Des* 2011;17:3656-61.
- 882** Kazumi T, Kawaguchi A, Hozumi T, et al. Low density lipoprotein particle diameter in young, nonobese, normolipidemic Japanese men. *Atherosclerosis* 1999;142:113-9.
- 883** Davis HR, Veltri EP. Zetia: inhibition of Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) to reduce intestinal cholesterol absorption and treat hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:99-108.
- 884** Huff MW, Pollex RL, Hegele RA. NPC1L1: evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2433-8.
- 885** Sweeney ME, Johnson RR. Ezetimibe: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007;3:441-50.
- 886** Kalogirou M, Tsimihodimos V, Saougos V, et al. Effect of ezetimibe on lipoprotein subfraction concentrations: The role of atorvastatin pretreatment. *Arch Med Sci* 2007;3:344-50.
- 887** Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, et al. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2009-26.
- 888** Gill JM, Brown JC, Caslake MJ, et al. Effects of dietary monounsaturated fatty acids on lipoprotein concentrations, compositions, and subfraction distributions and on VLDL apolipoprotein B kinetics: dose-dependent effects on LDL. *Am J Clin Nutr* 2003;78:47-56.
- 889** Wilkinson P, Leach C, Ah-Sing EE, et al. Influence of alpha-linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Atherosclerosis* 2005;181:115-24.
- 890** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

- 891** Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- 892** Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- 893** Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, et al. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin* 2005;21:457-68.
- 894** Noakes M, Keogh JB, Foster PR, et al. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1298-306.
- 895** Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988;4(Suppl A):5A-10A.
- 896** Meisinger C, Loewel H, Mraz W, et al. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J* 2005;26:271-8.
- 897** Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Kam-Ramos AM, et al. Effect of ezetimibe on insulin sensitivity and lipid profile in obese and dyslipidaemic patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006;20:143-6.
- 898** Gazi IF, Daskalopoulou SS, Nair DR, et al. Effect of ezetimibe in patients who cannot tolerate statins or cannot get to the low density lipoprotein cholesterol target despite taking a statin. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2183-92.
- 899** Parekh S, Anania FA. Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2007;132:2191-207.
- 900** Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-9.

- 901** Tsochatzis EA, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in chronic liver diseases: old entities with new implications. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:6-14.
- 902** Kim DJ, Noh JH, Cho NH, et al. Serum gamma-glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors. *Diabet Med* 2005;22:1134-40.
- 903** Gazi I, Lourida ES, Filippatos T, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of small, dense LDL particles in human plasma. *Clin Chem* 2005;51:2264-73.
- 904** Tzotzas T, Filippatos TD, Triantos A, Bruckert E, et al. Effects of a low-calorie diet associated with weight loss on lipoprotein-associated phospholipase A(2) (Lp-PLA(2)) activity in healthy obese women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:477-82.
- 905** Iribarren C, Gross MD, Darbinian JA, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with calcified coronary plaque in young adults: the CARDIA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:216-21.
- 906** Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2005;80:219-30.
- 907** Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. A low-fat diet decreases high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels by decreasing HDL apolipoprotein transport rates. *J Clin Invest* 1990;85: 144-51.
- 908** Danielsen EM, Hansen GH, Poulsen MD. Apical secretion of apolipoproteins from enterocytes. *J Cell Biol* 1993;120: 1347-56.
- 909** Baynes C, Henderson AD, Anyaoku V, et al. The role of insulin insensitivity and hepatic lipase in the dyslipidaemia of type 2 diabetes. *Diabet Med* 1991;8:560-6.
- 910** Riemens SC, van Tol A, Scheek LM, et al. Plasma cholesteryl ester transfer and hepatic lipase activity are related to high-density lipoprotein cholesterol in association with insulin resistance in type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:1-9.
- 911** Al Majali K, Cooper MB, Staels B, et al. The effect of sensitisation to insulin with

pioglitazone on fasting and postprandial lipid metabolism, lipoprotein modification by lipases, and lipid transfer activities in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2006;49: 527-37.

- 912** Fras Z, Mikhailidis AD. Statin plus ezetimibe treatment in clinical practice: the SI-SPECT (Slovenia (SI) Statin Plus Ezetimibe in Cholesterol Treatment) monitoring of clinical practice study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2467-76.
- 913** Park H, Shima T, Yamaguchi K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46:101-7.
- 914** Salonen JT, Salonen R, Seppanen K, et al. HDL, HDL2, and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction. A prospective population study in eastern Finnish men. *Circulation* 1991;84:129-39.
- 915** Mueller O, Chang E, Deng D, et al. PROCAM Study: risk prediction for myocardial infarction using microfluidic high-density lipoprotein (HDL) subfractionation is independent of HDL cholesterol. *Clin Chem Lab Med* 2008;46: 490-8.
- 916** Asztalos BF, Cupples LA, Demissie S, et al. High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 2181-7.
- 917** Asztalos BF, Collins D, Cupples LA, et al. Value of high-density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25: 2185-91.
- 918** Asztalos BF, Batista M, Horvath KV, et al. Change in alpha1 HDL concentration predicts progression in coronary artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23: 847-52.
- 919** Elisaf M, Tselepis AD. Effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated platelet activating factor acetylhydrolase. Implication for atherosclerosis. *Biochem Pharmacol* 2003;66: 2069-73.
- 920** Tselepis AD, Goudevenos JA, Tambaki AP, et al. Platelet aggregatory response to platelet activating factor (PAF), ex vivo, and PAF-acetylhydrolase activity in patients with unstable angina: effect of c7E3 Fab (abciximab) therapy. *Cardiovasc Res* 1999;43: 183-91.

- 921** Mackness MI, Durrington PN. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 1995;115: 243-53.
- 922** 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.
- 923** Fernandez ML, Metghalchi S, Vega-Lopez S, et al. Beneficial effects of weight loss on plasma apolipoproteins in postmenopausal women. *J Nutr Biochem* 2004;15:717-21.
- 924** 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.
- 925** Ginsberg HN, Le NA, Goldberg IJ, et al. Apolipoprotein B metabolism in subjects with deficiency of apolipoproteins CIII and AI. Evidence that apolipoprotein CIII inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein lipase in vivo. *J Clin Invest* 1986;78:1287-95.
- 926** 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.
- 927** Bradley WA, Hwang SL, Karlin JB, et al. Low-density lipoprotein receptor binding determinants switch from apolipoprotein E to apolipoprotein B during conversion of hypertriglyceridemic very-low-density lipoprotein to low-density lipoproteins. *J Biol Chem* 1984;259:14728-35.
- 928** Brown SA, Via DP, Gotto AM Jr, et al. Apolipoprotein E-mediated binding of hypertriglyceridemic very low density lipoproteins to isolated low density lipoprotein receptors detected by ligand blotting. *Biochem Biophys Res Commun* 139:333-40.
- 929** Packard CJ, Demant T, Stewart JP, et al. Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. *J Lipid Res* 2000;41:305-18.
- 930** Caslake MJ, Packard CJ. Phenotypes, genotypes and response to statin therapy. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:387-92.
- 931** Tremblay AJ, Lamarche B, Cohn JS, et al. Effect of ezetimibe on the in vivo kinetics of apoB-48 and apoB-100 in men with primary hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1101-6.

- 932** Fojo SS, Brewer HB: Hypertriglyceridaemia due to genetic defects in lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. *J Intern Med* 1992;231:669-77.
- 933** Hingorani AD, Shah T, Casas JP, et al. C-reactive protein and coronary heart disease: predictive test or therapeutic target? *Clin Chem* 2009;55:239-55.
- 934** 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.