



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ ΣΕ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Μιχάλης Κωσταπάνος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ιωάννινα 2014



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ ΣΕ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Μιχάλης Κωσταπάνος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ιωάννινα 2014

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

Ημερομηνία αίτησης του κ. Κωσταπάνου Μιχαήλ: 28-9-2004

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 551^α/29-3-2005

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Ελισάφ Μωυσή Καθηγητή Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Γουδέβενο Ιωάννη Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας-Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τσελέπη Αλέξανδρο Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Χημείας της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 7-4-2005

«Επίδραση της Θεραπείας με στατίνη σε μεταβολικές παραμέτρους σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία».

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 757^α/19-12-2013

Γουδέβενο Ιωάννης	Καθηγητής Παθολογίας –Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Δρόσος Αλέξανδρος	Καθηγητής Παθολογίας –Ρευματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ελισάφ Μωυσής	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσελέπης Αλέξανδρος	Καθηγητής Βιοχημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μηλιώνης Χαράλαμπος	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπαϊρακτάρη Ελένη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Λυμπερόπουλος Ευάγγελος	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 8-1-2014

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Η Γραμματέας του Τμήματος

Ανδρέας Φωτόπουλος

Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής



ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στους γονείς μου

Στη γυναίκα μου και στην κόρη μου

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

Θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ τον κ. Αλέξανδρο Τσελέπη, Καθηγητή Βιοχημείας του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ανακαλύψω τον κόσμο της βασικής έρευνας. Συγκεκριμένα, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την ευκαιρία να δουλέψω στο Εργαστήριό του, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, καθώς και για τις χρήσιμες υποδείξεις και ιδέες του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Η συνεργασία μας ήταν για μένα μία πολύτιμη εμπειρία.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ το μέλος της τριμελούς επιτροπής κ. Ιωάννη Γουδέβενο, Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για το ενδιαφέρον και τη βοήθειά του.

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

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ελένη Μπαϊρακτάρη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για το ενδιαφέρον και τη βοήθειά της, καθώς και για την πλήρη υποστήριξη του Εργαστηρίου της κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

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

Ευχαριστώ θερμά και το μέλος της επταμελούς επιτροπής κ. Αλέξανδρο Δρόσο, Καθηγητή Παθολογίας-Ρευματολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τον πολύτιμο χρόνο του που διέθεσε στην παρούσα διδακτορική διατριβή.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους φίλους και συνεργάτες μου κ. Ειρήνη Γαζή, Παθολόγο, κ. Βασίλειο Σαούγκο, Παθολόγο, κ. Θεοδόσιο Φιλιππάτο, Παθολόγο, κ. Σοφία Τσούλη, Νευρολόγο, για τις πολύτιμες γνώσεις τους που μοιράστηκαν μαζί μου και την πολύτιμη βοήθειά τους στη συλλογή και αποθήκευση των βιολογικών δειγμάτων. Παράλληλα, ευχαριστώ τους κ. Κωνσταντίνο Λαγό, Ειδικευόμενο Αιματολογίας, κ. Λεωνίδα Χριστογιάννη, Ειδικευόμενο Παθολογίας και κ. Ματίλντα Φλωρεντίν, Ειδικευόμενη Παθολογίας, για τη συμβολή τους στη συλλογή και αποθήκευση των βιολογικών δειγμάτων. Επίσης, ευχαριστώ όλους τους παραπάνω γιατί η συνύπαρξή μας μετέτρεψε την επίπονη προσπάθεια σε ευχάριστη διαδικασία. Ιδιαίτερα επίσης ευχαριστώ την κ. Ντόντη Ρέα, Νοσηλεύτρια του Ιατρείου Μελέτης των Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την ακούραστη, ουσιαστική και αποτελεσματική βοήθειά της.

Η εκπαίδευσή μου στις τεχνικές της βασικής έρευνας που χρησιμοποιήθηκαν στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής έγινε στο Εργαστήριο Βιοχημείας του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Ευχαριστώ θερμά όλα τα μέλη του εργαστηρίου για τη συνεργασία τους. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον κ. Ιωάννη Μήτσιο, τον κ.

Λουκά Τσιρώνη και την κ. Ελένη Παπαβασιλείου, διδάκτορες του τμήματος Χημείας για τη συνεχή βοήθεια και καθοδήγησή τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τη γυναίκα μου Σοφία Παπαϊωάννου για την υπομονή και τη συμπαράστασή της και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου Στέφανο και Μαρίνα για τη συνεχή και αδιάκοπη υποστήριξη και συμπαράστασή τους.

Ιωάννινα, Δεκέμβριος 2013

Μιχάλης Κωσταπάνος

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΚΑΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

1.1 Χοληστερόλη

1.2 Λιποπρωτεΐνες

1.2.1 Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL)

1.2.2 Ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL)

1.2.3 Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL)

1.2.4 Πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες [τα χυλομικρά, οι VLDL και τα κατάλοιπά τους]

1.2.5 Λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)]

1.3 Απολιποπρωτεΐνες (apo)

1.3.1 ApoA1

1.3.2 ApoB

1.3.3 ApoE

1.3.4 ApoC-II

1.3.5 ApoC-III

1.4 Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

2.1 Η δυσλιπιδαιμία ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

2.2 Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με δυσλιπιδαιμία

2.3 Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες

2.4 Αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας

2.5 Φάρμακα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας

2.5.1 Οι ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων

2.5.2 Οι φιβράτες

2.5.3 Εζετιμίπη

2.5.4 Νικοτινικό οξύ

2.5.5 *ω-3 λιπαρά οξέα*

2.5.6 *Οι στατίνες*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΤΑΤΙΝΕΣ

3.1 Γενικά

3.2 Στατίνες και καρδιαγγειακός κίνδυνος

3.2.1 *Μελέτες πρωτογενούς πρόληψης*

3.2.2 *Μελέτες δευτερογενούς πρόληψης*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗ

4.1 Γενικά

4.2 Η ροσουβαστατίνη στις κλινικές μελέτες

4.2.1.1 *Σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία*

4.2.1.2 *Σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία*

4.2.1.3 *Σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία που δεν ανέχονται τη θεραπεία με στατίνη*

4.2.1.4 *Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με δυσλιπιδαιμία*

4.2.1.5 *Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και δυσλιπιδαιμία*

4.2.1.6 *Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο*

4.2.1.7 *Σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία*

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

4.2.2.1 *Η μελέτη JUPITER σε ποικίλους πληθυσμούς*

4.2.2.1.1 *Η μελέτη JUPITER στις διαφορετικές κατηγορίες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου*

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

4.2.2.1.3 *Η μελέτη JUPITER σε ηλικιωμένα άτομα*

4.2.2.1.4 *Η μελέτη JUPITER στις γυναίκες*

4.2.2.1.5 *Η μελέτη JUPITER σε ασθενείς με ΧΝΝ*

4.2.2.2 *Η μελέτη JUPITER σε ποικίλα συμβάματα*

4.2.2.2.1 AEE**4.2.2.2.2 Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος****4.2.2.2.3 Νεφρική λειτουργία****4.2.2.2.4 Επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη****4.2.2.3 Κλινικά συμπεράσματα από τη μελέτη JUPITER****4.2.3 Σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ - Η μελέτη AURORA (A study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events)****4.2.4 Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια****4.2.5 Σε ασθενείς με αορτική στένωση****4.2.6 Σε απεικονιστικές μελέτες εκτίμησης της αθηροσκλήρωσης****ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ****5.1 Γενικά****5.2 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη λειτουργία του ενδοθηλίου****5.3 Αντιοξειδωτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης****5.4 Αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές δράσεις της ροσουβαστατίνης****5.5 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη σταθερότητα των αθηρωματικών πλακών****5.6 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος****5.7 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο μηχανισμό της αιμόστασης****5.8 Καρδιοπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης****5.8.1 Προστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης εναντίον της ισχαιμίας του μυοκαρδίου****5.8.2 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του καρδιακού τοιχώματος****5.8.3 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στον τόνο του αυτόνομου νευρικού συστήματος****5.8.4 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην λειτουργία της αριστεράς κοιλίας****5.9 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο νευρικό σύστημα****5.9.1 Μείωση του μεγέθους του εγκεφαλικού εμφράκτου****5.9.2 Άμεσες νευροπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης σε περιπτώσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας**

5.9.3 Νευροπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης σε περιπτώσεις εκφυλιστικών παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος

5.9.4 Προστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης σε περιπτώσεις διαβητικής νευροπάθειας

5.10 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στους νεφρούς

5.10.1 Νεφροπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης. Κλινικά δεδομένα

5.10.2 Πιθανοί νεφροπροστατευτικοί μηχανισμοί της ροσουβαστατίνης

5.10.3 Ροσουβαστατίνη και πρωτεϊνουρία

5.11 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο γαστρεντερικό σύστημα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

6.1 Φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης

6.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες της ροσουβαστατίνης

6.2.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα

6.2.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ

6.2.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς

6.2.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα

6.2.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα

6.2.6 Ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες

6.2.6.1 Περιφερική νευροπάθεια

6.2.6.2 Στυτική δυσλειτουργία

6.2.6.3 Γυναικομαστία

6.2.6.4 Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη

6.2.6.5 Αυτοάνοσες νοσολογικές οντότητες

6.2.6.6 Ρευματολογικές διαταραχές

6.2.6.7 Επίπτωση νεοπλασιών σε ασθενείς που παίρνουν ροσουβαστατίνη

6.3 Αλληλεπιδράσεις της ροσουβαστατίνης με άλλα φάρμακα

6.3.1 Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

6.3.2 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

6.3.3 Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

6.3.4 Αντιμικροβιακά φάρμακα

6.3.4 Αντιϊικά φάρμακα

6.3.5 Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

6.3.6 Αντιαρρυθμικά φάρμακα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

7.1 Μικρά πυκνά LDL (sdLDL) σωματίδια

7.1.1 Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων

7.1.2 Αθηρογόνος δυνατότητα των sdLDL σωματιδίων

7.1.3 Συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

7.2 Υποκλάσματα των HDL

7.3 Pre-beta1-HDL

7.4 Η συνδεδεμένη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂ (Lipoprotein-associated phospholipase A₂, LpPLA₂)

7.4.1 Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)

7.4.2 Εκκρινόμενη μορφή της LpPLA₂ του πλάσματος

7.4.3 Συσχέτιση της LpPLA₂ με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου

7.5 Παραοξονάση 1 (PON1)

7.6 ApoC-II και apoC-III

7.7 Βισφατίνη

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

8.1 Υλικό και μέθοδοι

8.1.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

8.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

8.1.3 Φαρμακευτική αγωγή

8.1.4 Διάρκεια της μελέτης

8.1.5 Συμμόρφωση στη θεραπεία και ανεπιθύμητες ενέργειες

8.1.6 Συλλογή δεδομένων

8.1.6.1 Ιστορικό

8.1.6.2 Αντικειμενική εξέταση

8.1.6.3 Εργαστηριακός έλεγχος

8.1.6.4 Απομόνωση των HDL από πλήρες πλάσμα

8.1.6.4.1 Αρχή της μεθόδου

8.1.6.4.2 Υλικά και όργανα

8.1.6.4.3 Πειραματική πορεία

8.1.6.5 Ανάλυση των υποκλασμάτων των LDL με τη χρήση του Lipoprint LDL system

8.1.6.5.1 Αρχή της μεθόδου

8.1.6.5.2 Υλικά και όργανα

8.1.6.5.3 Πειραματική πορεία

8.1.6.5.4 Σημειώσεις

8.1.6.6 Ανάλυση των υποκλασμάτων των HDL με τη χρήση του Lipoprint HDL system

8.1.6.6.1 Αρχή της μεθόδου

8.1.6.6.2 Υλικά και όργανα

8.1.6.6.3 Πειραματική πορεία

8.1.6.6.4 Σημειώσεις

8.1.6.7 Προσδιορισμός της ενζυμικής ενεργότητας της LpPLA₂

8.1.6.7.1 Αρχή της μεθόδου

8.1.6.7.2 Υλικά και όργανα

8.1.6.7.3 Διαλύματα εργασίας

8.1.6.7.4 Πειραματική πορεία

8.1.6.8 Προσδιορισμός των ενεργοτήτων του ενζύμου PON1 έναντι της παραοξονάσης και της αρυλεστεράσης

8.1.6.8.1 Αρχή της μεθόδου

8.1.6.8.2 Αντιδραστήρια - Όργανα**8.1.6.8.3 Διαλύματα εργασίας****8.1.6.8.4 Πειραματική διαδικασία****8.1.6.9 Προσδιορισμός της συγκέντρωσης της βισφατίνης στο πλάσμα****8.1.6.9.1 Αρχή της μεθόδου****8.1.6.9.2 Υλικά [Visfatin C-terminal (Human) - EIA Kit, Phoenix Pharmaceuticals, catalogue number EK-003-80]****8.1.6.9.3 Πειραματική διαδικασία****8.1.6.10 Προσδιορισμός της pre-beta1-HDL****8.1.6.10.1 Αρχή της μεθόδου****8.1.6.10.2 Υλικά****8.1.6.10.3 Προετοιμασία των διαλυμάτων****8.1.6.10.4 Προετοιμασία των δειγμάτων****8.1.6.10.5 Διαδικασία μεθόδου****8.1.6.11 Προσδιορισμός της apoC-II****8.1.6.11.1 Αρχή της μεθόδου****8.1.6.11.2 Περιεχόμενα του κιτ****8.1.6.11.3 Περιγραφή της διαδικασίας****8.1.6.11.4 Ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου****8.1.6.12 Προσδιορισμός της apoC-III****8.1.6.12.1 Αρχή της μεθόδου****8.1.6.12.2 Περιεχόμενα του κιτ****8.1.6.12.3 Περιγραφή της διαδικασίας****8.1.6.12.4 Ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου****8.1.6.13 Εργαστηριακή εκτίμηση της πρωτεϊνουρίας και της κλασματική απέκκρισης διαλυτών ουσιών στα ούρα****8.2 Στατιστική ανάλυση**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

9.2 Συμμόρφωση στη θεραπεία – Ανεπιθύμητες ενέργειες

9.3 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στις μη λιπιδαιμικές μεταβολικές παραμέτρους

9.3.1 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

9.3.2 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη νεφρική λειτουργία και στην πρωτεϊνουρία

9.3.3 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ομοιοστασία του ουρικού οξέος

9.4 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ

9.4.1 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών και απολιποπρωτεϊνών του ορού

9.4.2 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα υποκλάσματα των LDL

9.4.2.1 Ανάλυση της επίδρασης της ροσουβαστατίνης στα υποκλάσματα των LDL σε ασθενείς με επίπεδα TG < 120 ή ≥ 120 mg/dl πριν την έναρξη της αγωγής με ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα

9.4.2.2 Ανάλυση της επίδρασης της ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα στα υποκλάσματα των LDL σε ασθενείς με επίπεδα TG < 150 ή ≥ 150 mg/dl πριν την έναρξη της αγωγής

9.4.3 Μελέτη επίδρασης της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα των TG

9.4.4 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα υποκλάσματα των HDL

9.5 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της PON1

9.6 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος, καθώς και στην ενεργότητα της LpPLA₂ που είναι συνδεδεμένη με τις HDL

9.7 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα της βισφατίνης του πλάσματος

9.8 Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε παραμέτρους που συσχετίζονται με τη φλεγμονή

9.9 Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε αιμορρολογικούς παράγοντες που συσχετίζονται με το μηχανισμό της αιμόστασης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

10.1 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

10.2 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη νεφρική λειτουργία και στην πρωτεϊνουρία

10.3 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ομοιοστασία του ουρικού οξέος

10.4 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών και στα επίπεδα των apoC-II και apoC-III

10.5 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα υποκλάσματα των LDL

10.6 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα υποκλάσματα των HDL

10.7 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της LpPLA₂

10.8 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της PON1

10.9 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα της βισφατίνης του πλάσματος

Συμπεράσματα

Περίληψη

Abstract

Δημοσιεύσεις που προέκυψαν από την παρούσα διδακτορική διατριβή

Βιβλιογραφία

Συντομογραφίες

HMG-CoA = 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-συνένζυμο A

GGPP = γερανυλγερανυλ-πυροφωσφατάση

FPP = φαρσενυλ-πυροφωσφατάση

GTPάσες = τριφωσφατάσες της γουανοσίνης

Apo = απολιποπρωτεΐνες

TG = τριγλυκερίδια

LDL = χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1

GM-CSF = granulocyte and monocyte colony stimulation factor

NO = οξείδιο του αζώτου

LDL-C = χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

IDL = ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

VLDL = πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

LPL = λιποπρωτεϊνική λιπάση

HDL = υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

HDL-C = χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

PAI-1 = αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

Lp(a) = λιποπρωτεΐνη (a)

ABCA1 = ATP-binding cassette transporter 1

PLTP = phospholipid transfer protein

LCAT = ακετυλοτρανσφεράση της χοληστερόλης

PGI₂ = προστακυκλίνη

RLP = Remnant-like lipoprotein receptor

CETP = πρωτεΐνη που ευοδώνει τη μεταφορά εστέρων χοληστερόλης

TC = ολική χοληστερόλη

AEE = αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

MCV = μέσος όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων

SUA = επίπεδα ουρικού οξέος του ορού

γ GT = γ -γλουταμυλτρανσφεράση

AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης

sdLDL = μικρά-πυκνά LDL

NCEP ATP-III = Εθνική Επιτροπή των Η.Π.Α. για την διάγνωση, εκτίμηση και θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας των ενηλίκων

XNN = χρόνια νεφρική νόσος

eGFR = ρυθμός σπειραματικής διήθησης

BMI = δείκτης μάζας σώματος

EAS = Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

ESC = Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία

NHLBI = National Heart, Lung and Blood Institute

AHA = Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία

IAS = Διεθνής Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

hs-CPR = C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας

PPAR α = peroxisome proliferative-activated receptors α

NPC1L1 = Niemann-Pick C1-Like 1

EPA = εικοσαπεντανοϊκό οξύ

DHA = δοκοσαεξανοϊκό οξύ

ULN = ανώτερες φυσιολογικές τιμές

FDA = Food and Drug Administration

CK = κινάση της κρεατίνης

HIV = Human Immunodeficiency Virus

VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1

SCORE = European Systematic Coronary Risk

NNT = number needed to treat

CI = όρια αξιοπιστίας

HR = σχετικός κίνδυνος

NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide

cIMT = πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων
MRA = μαγνητική αγγειογραφία
IVUS = ενδοστεφανιαίος υπέρηχος
ROS = τοξικά προϊόντα του οξειδωτικού στρες
eNOS = συνθετάση του οξειδίου του αζώτου του ενδοθηλίου
ADMA = ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη
oxLDL = οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες
LOX-1 = lectin-like oxidized LDL-1
MAP = mitogen-activated protein
MAPK = mitogen-activated protein kinase
PPAR- γ = peroxisome proliferators-activated receptor- γ
SOD-1 = superoxide dismutase-1
 O_2^- = ελεύθερες ρίζες οξυγόνου
PON-1 = παραοξονάση-1
NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
L-NAME = N-nitro-L-arginine
TNF α = παράγοντας νέκρωσης των όγκων- α
IL = ιντερλευκίνη
COX = κυκλοξυγενάση
IFN = ιντερφερόνη
sCD40L = διαλυτός υποδοχέας του CD40
Th-1 = βοηθητικά T λεμφοκύτταρα
IL-18RAP = IL-18 accessory protein
QRM1 = orosomucoid
ICAM = intercellular adhesion molecule
ERK = extracellular signal-regulated protein kinase
JNK = c-Jun N-terminal kinase
NF- κ B = πυρηνικός παράγοντας- κ B
MMPs = μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας

uPAR = υποδοχέας της ουροκινάσης

MPV = μέσος όγκος των αιμοπεταλίων

GP = γλυκοπρωτεΐνες

PAR-1 = platelet protease receptor-1

iNOS = inducible nitric oxide synthase

tPA = tissue plasminogen factor

VEGF = vascular endothelial growth factor

SCr = κρεατινίνη του ορού

TGFβ1 = tissue growth factor β1

OATP1B1 = organic anion transporter protein 1B1

ΕΟΦ = Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

NYHA = New York Heart Association

ASMA = αυτοαντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών

IgG = ανοσοσφαιρίνη G

INR = International Normalized Ratio

AUC = area under the curve

VLDL-C = χοληστερόλη των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

SRB-I = scavenger receptor class B-type I

PAF = παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

LpPLA₂ = συνδεδεμένη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂

PAF-AH = ακετυλοϋδρολάση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

oxNEFA = οξειδωμένα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα

HDL-LpPLA₂ = συνδεδεμένη με τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂

NAD = νικοτιναμινοδινουκλεοτίδιο

TSH = thyroid-stimulating hormone

FH = οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Hct = αιμοατοκρίτης

WBC = αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων

PLT = αριθμός των αιμοπεταλίων

Fib = ινωδογόνο

TPR = ολικά λευκώματα

Alb = αλβουμίνη

Glc = γλυκόζη

HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance

³H-PAF = PAF, ο οποίος έχει σημασθεί με ραδιενεργό τρίτιο στη θέση 2 του σκελετού της γλυκερόλης

UCr = επίπεδα κρεατινίνης των ούρων

UTpr = ολικά λευκώματα των ούρων

UUA = επίπεδα ουρικού οξέος των ούρων

UAlb = επίπεδα αλβουμίνης των ούρων

Ua1m = επίπεδα α-1 μικροσφαιρίνης των ούρων

UIgG = επίπεδα ανοσοσφαιρίνης G των ούρων

SD = σταθερά απόκλιση

ANCOVA = analysis of covariance

SPSS = Statistical Package for the Social Sciences

IFG = διαταραχή γλυκόζης νηστείας

FEUA = κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος

IbLDL = μεγάλες και αραιές χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

HbA_{1c} = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1

NAG = N-acetyl-glucosaminidase

Ακρωνύμια μελετών

ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities

AMORIS = Apolipoprotein Mortality Risk Study

SHARP = Study of Heart and Renal Protection

AIM-HIGH = Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with Low HDL-C/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes

WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study

ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm

JUPITER = Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Study Evaluating Rosuvastatin

4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study

GREACE = Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation

TNT = Treating to New Targets

PROVE-IT = Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy

SPARCL = Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels

STELLAR = Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin

STARSHIP = Study Assessing Rosuvastatin in Hispanic Population

ATOROS = Atorvastatin and Rosuvastatin

MERCURY = Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy

DISCOVERY = A Direct Statin Comparison of LDL-C Value: An Evaluation of Rosuvastatin Therapy Compared with Atorvastatin

IRIS = Investigation of Rosuvastatin in South Asians

PULSAR = Prospective Study to Evaluate the Use of Low Doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin

SOLAR = Satisfying Optimal LDL-C ATP-III Goals with Rosuvastatin

POLARIS = Prospective Optimisation of Lipids by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in High-Risk Subjects with Hypercholesterolemia

EXPLORER = Examination of Potential Lipid-Modifying Effects of Rosuvastatin in Combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone

COMETS = Comparative Study with Rosuvastatin in Subjects with Metabolic Syndrome

REGARDS = Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke

AURORA = A study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events

4D = Deutsche Diabetes Dialyse Studie

CORONA = Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure

GISSI-HF = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca

ASTRONOMER = Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin

METEOR = Measuring Effects On Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin

ASTEROID = A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden

SATURN = Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin

VA-HIT = Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial

CARE = Cholesterol and Recurrent Events

HPS = Heart Protection Study

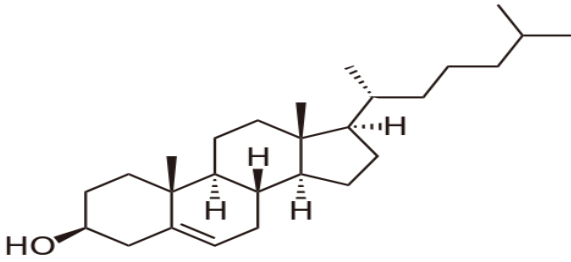
PRINCE = Pravastatin Inflammation/CRP Study

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΚΑΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

1.1 Χοληστερόλη



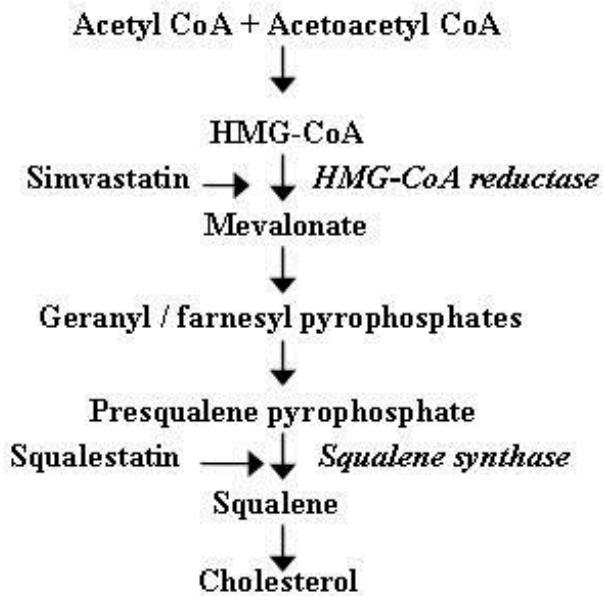
Η χοληστερόλη ($C_{27}H_{46}O$) αποτελεί οργανική μακρομοριακή ένωση που ανήκει στην κατηγορία των στεροειδών¹. Αποτελεί βασικό

συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης όλων των κυττάρων του ανθρώπινου σώματος και διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο στη διαπερατότητά της^{2,3}. Παράλληλα, αποτελεί βασικό ρυθμιστή ορισμένων λειτουργιών των κυτταρικών μεμβρανών, όπως είναι η φαγοκύτωση και η μετάδοση ενδοκυττάρων σημάτων (signaling)^{4,5}. Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για τη βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών των επινεφριδίων (κορτιζόλη, αλδοστερόνη) και των γονάδων (προγεστερόνη, οιστρογόνα και τεστοστερόνη), καθώς και της βιταμίνης D⁶. Ένα ποσοστό της συνολικής χοληστερόλης του ανθρώπινου σώματος προέρχεται από τη δίαιτα, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό της παράγεται από τα ηπατοκύτταρα^{1,7}. Αυτή η διαδικασία υπακούει στο μηχανισμό της αρνητικής ανατροφοδότησης (feedback), με αποτέλεσμα η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη χοληστερόλης να μειώνει τη σύνθεσή της στο ήπαρ και αντίστροφα^{7,8}. Οι κύριες διαιτητικές πηγές της χοληστερόλης είναι τα ζωικά λίπη¹. Τροφές πλούσιες σε χοληστερόλη είναι το κόκκινο κρέας, τα ζωικά παράγωγα (αυγά, γαλακτοκομικά προϊόντα), καθώς και τα οστρακοειδή (π.χ. οι γαρίδες)¹.

Η χοληστερόλη συντίθεται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού, με το μεγαλύτερο ποσοστό της, περίπου 20-25%, να συντίθεται στο ήπαρ από τα ηπατοκύτταρα⁷. Παράλληλα, παραγωγή χοληστερόλης παρατηρείται και σε άλλους ιστούς, όπως είναι το λεπτό έντερο, τα επινεφρίδια και οι γονάδες⁷. Η χοληστερόλη που παράγεται στο ήπαρ απεκκρίνεται στο γαστρεντερικό σωλήνα διαμέσου της χολής, της οποίας αποτελεί κύριο συστατικό⁷. Περίπου το 50% της χοληστερόλης που απεκκρίνεται με τη χολή επαναρροφάται από το λεπτό έντερο και επιστρέφει στην κυκλοφορία⁷.

Το μεταβολικό μονοπάτι βιοσύνθεσης της χοληστερόλης απεικονίζεται στην Εικόνα 1.

Αυτή η διαδικασία αρχίζει με την ένωση ενός μορίου ακετυλ-συνενζύμου Α (CoA) και ενός μορίου ακετυλακετυλ-CoA με αποτέλεσμα το σχηματισμό του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-CoA (HMG-CoA)⁷. Στη συνέχεια αυτό το μόριο ανάγεται από τη δράση του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάση με αποτέλεσμα το σχηματισμό μεβαλονικού οξέος⁷. Το μεβαλονικό οξύ αποτελεί



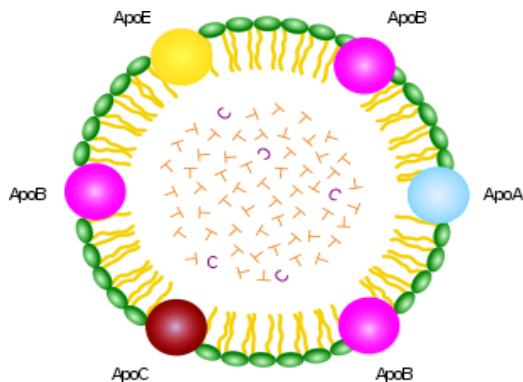
πρόδρομο μόριο όχι μόνο για τη σύνθεση της χοληστερόλης αλλά και των ισοπrenoειδών [γερανυλγερανυλ-πυροφωσφατάση (GGPP) και φαρσενυλ-πυροφωσφατάση (FPP)]^{7,9}. Βασικός ρόλος αυτών των μορίων είναι η ενεργοποίηση ορισμένων τριφωσφατασών της γουανοσίνης (GTPάσες), που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε ποικίλες κυτταρικές λειτουργίες^{9,10}.

Εικόνα 1. Βιοσύνθεση της χοληστερόλης

1.2 Λιποπρωτεΐνες

Η χοληστερόλη είναι ελάχιστα υδατοδιαλυτή, με αποτέλεσμα να κυκλοφορεί στο πλάσμα ως συστατικό σωματιδίων που ονομάζονται λιποπρωτεΐνες¹¹. Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από 2 τμήματα: μία εξωτερική υδρόφιλη στιβάδα, η οποία αποτελείται από φωσφολιπίδια, χοληστερόλη και πρωτεΐνες [απολιποπρωτεΐνες (apo)] και καθιστά τις λιποπρωτεΐνες διαλυτές στο πλάσμα, καθώς και από ένα υδρόφοβο πυρήνα, που αποτελείται από τριγλυκερίδια (TG) και εστέρες χοληστερόλης¹¹. Αυτά τα 2 τμήματα χωρίζονται από ένα στρώμα φωσφολιπιδίων¹¹ (Εικόνα 2).

Οι λιποπρωτεΐνες διαφέρουν όσον αφορά το μέγεθος, την πυκνότητα, τη χημική σύσταση και φυσικοχημικές τους ιδιότητες.



Εικόνα 2. Δομή των λιποπρωτεϊνών

1.2.1 Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL)

Παράγονται στο ήπαρ και μεταφέρουν χοληστερόλη από το ήπαρ στους ιστούς¹². Οι LDL αποτελούν τις κατεξοχήν αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες¹². Αυτό το γεγονός αποδίδεται στην ικανότητα αυτών των λιποπρωτεϊνών να διεισδύουν στο αγγειακό τοίχωμα και να συνδέονται με γλυκοζαμινογλυκάνες, που αποτελούν τμήμα του εξωκυττάριου υλικού του έσω χιτώνα του τοιχώματος των αγγείων¹³. Η καθήλωση των LDL στον υπενδοθηλιακό χώρο γίνεται διαμέσου της apoB-100, της κύριας απολιποπρωτεΐνης αυτών των λιποπρωτεϊνών^{13,14}. Σε αυτό το χώρο, οι LDL υφίστανται οξειδωτική τροποποίηση του μορίου τους από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται τοπικά¹⁵. Οι οξειδωτικά τροποποιημένες LDL επάγουν στη συνέχεια την παραγωγή από παρακείμενα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος χημειοτακτικών [π.χ. του MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)] και αυξητικών παραγόντων [π.χ. των GM-CSF (granulocyte and monocyte colony stimulation factor)]¹⁵. Αυτοί οι παράγοντες προάγουν την είσοδο των κυκλοφορούντων μονοπύρηνων στο αγγειακό τοίχωμα και τη μετατροπή τους σε μακροφάγα¹⁵. Αυτά τα μακροφάγα επάγουν την οξείδωση των LDL με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου της apoB-100¹⁵. Η πλήρως οξειδωμένη LDL αναγνωρίζεται από ειδικούς υποδοχείς εκκαθαριστές (scavenger) των μακροφάγων¹⁴. Με αυτό το μηχανισμό, μεγάλες ποσότητες LDL εισέρχονται στα μακροφάγα, τα οποία μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells), που εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις λίπους στο κυτταρόπλασμά τους. Αυτή η

διαδικασία αποτελεί και το πρώτο βήμα στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης^{14,15}. Η οξειδωμένη LDL έχει άμεση χημειοτακτική δράση και αυξάνει την είσοδο των περιφερικών μονοπύρηνων στο αγγειακό τοίχωμα, ενώ παράλληλα, διεγείρει τη σύνδεσή τους με τα ενδοθηλιακά κύτταρα^{14,15}. Τα μονοκύτταρα που διαπερνούν το ενδοθήλιο παραμένουν στον υπενδοθηλιακό χώρο, αφού η οξειδωμένη LDL εμποδίζει την έξοδό τους από το αγγειακό τοίχωμα^{14,15}. Η οξειδωμένη LDL είναι επίσης κυτταροτοξική για τα κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων και προάγει την απελευθέρωση λιπιδίων και λυσοσωματικών ενζύμων στον εξωκυττάριο χώρο του έσω χιτώνα, με αποτέλεσμα την επιτάχυνση της αθηρωματικής διαδικασίας^{14,15}. Επιπρόσθετα, η συσσώρευση οξειδωμένης LDL στο τοίχωμα των αγγείων διαταράσσει τη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου και τη δράση του οξειδίου του αζώτου (NO)^{14,15}. Οι διαταραχές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, καθώς και αγγειόσπασμο^{14,15}. Αυτά τα φαινόμενα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων^{14,15}. Με βάση την αθηρογόνο ικανότητα των LDL, η χοληστερόλη αυτών των λιποπρωτεϊνών (LDL-C) χαρακτηρίζεται και ως ‘κακή χοληστερόλη’.

Οι LDL αποτελούν έναν ετερογενή πληθυσμό από σωματίδια με διαφορετικό μέγεθος, πυκνότητα και χημική σύσταση (LDL υποκλάσματα)¹⁶. Η σημασία αυτών των σωματιδίων στην παθογένεια της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου συζητείται σε επόμενο Κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

1.2.2 Ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL)

Αποτελούν προϊόντα υδρόλυσης των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL) από την λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) και πρόδρομα σωματίδια για το σχηματισμό των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL)^{11,17}. Εμφανίζουν μικρή διάρκεια ζωής και σε φυσιολογικές συνθήκες δεν ανιχνεύονται στο πλάσμα σε συνθήκες νηστείας¹¹.

1.2.3 Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL)

Παράγονται στο ήπαρ και το λεπτό έντερο¹¹. Ο αριθμός και η σύστασή τους εξαρτάται: 1) από τη σύνθεση μικρών HDL, πλούσιων σε φωσφολιπίδια και απολιποπρωτεΐνες, από το ήπαρ και το

γαστρεντερικό σωλήνα, 2) από τη μεταφορά επιφανειακού υλικού πλούσιου σε φωσφολιπίδια, χοληστερόλη και απολιποπρωτεΐνες από τις πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες κατά τη διάρκεια του καταβολισμού τους, 3) από τη μεταφορά συστατικών των HDL (ιδιαίτερα εστέρων χοληστερόλης) στις πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες, η οποία εξαρτάται από τη συγκέντρωση αυτών των λιποπρωτεϊνών και τη διάρκεια παραμονής τους στο πλάσμα, καθώς και 4) από τη μεταφορά χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς και από άλλες λιποπρωτεΐνες στις HDL^{14,18}.

Οι HDL διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης από τους ιστούς στο ήπαρ^{18,19}, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη δέσμευση της πλεονάζουσας χοληστερόλης των αθηρωματικών πλακών και τη μεταφορά της στο ήπαρ^{19,20}. Επιπρόσθετα, αυτές οι λιποπρωτεΐνες εμφανίζουν ποικίλες αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις^{18,20,21}. Παράλληλα, οι HDL φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα αγγειοπροστατευτικές, καθώς αναστέλλουν την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία αποκατάστασης του ενδοθηλίου που έχει υποστεί βλάβη^{18,22,23}. Αυτές οι λιποπρωτεΐνες αναστέλλουν την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και μειώνουν την έκφραση των προσκολλητικών μορίων και των κυτταροκινών, ενώ παράλληλα βελτιώνουν την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο^{18,21,24}. Επιπρόσθετα, οι HDL φαίνεται ότι εμφανίζουν σημαντική αντιθρομβωτική δράση διαμέσου της αύξησης της ενεργότητας της πρωτεΐνης S, η οποία ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C¹⁸. Αυτή η πρωτεΐνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απενεργοποίηση των παραγόντων πήξης V και VIII^{18,25}. Παράλληλα, οι HDL αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, διαμέσου της αναστολής της σύνδεσης του ινωδογόνου με τα αιμοπετάλια, η οποία εξαρτάται από τη θρομβίνη^{18,26}. Μελέτες έδειξαν ότι η ικανότητα των HDL να μειώνουν τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των κυτταρικών μεμβρανών των αιμοπεταλίων συσχετίζεται με μειωμένη ενεργότητα των αιμοπεταλίων^{18,27}. Με τους παραπάνω μηχανισμούς, οι HDL φαίνεται ότι εμφανίζουν ένα ιδιαίτερα προστατευτικό ρόλο έναντι της αθηροθρόμβωσης¹⁸. Για αυτό το λόγο, η χοληστερόλη των HDL (HDL-C) είναι γνωστή και ως ‘καλή χοληστερόλη’.

Οι HDL, όπως και οι LDL, αποτελούνται από σωματίδια με διαφορετικό μέγεθος, πυκνότητα και χημική σύσταση (HDL υποκλάσματα)²⁸. Η σημασία αυτών των σωματιδίων στην παθογένεια της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου συζητείται σε επόμενο Κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

1.2.4 Πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες [τα χυλομικρά, οι VLDL και τα κατάλοιπά τους]

Τα χυλομικρά παράγονται στο λεπτό έντερο, το ήπαρ, καθώς και στο λιπώδη ιστό⁷. Είναι μεγάλα σωματίδια με μεγάλη περιεκτικότητα σε TG, τα οποία αποτελούν > 85% της συνολικής τους μάζας¹¹. Αυτές οι λιποπρωτεΐνες αποτελούν τον κύριο μεταφορέα των TG στη μεταγευματική φάση^{17,29}. Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα χυλομικρά απομακρύνονται πολύ γρήγορα από την κυκλοφορία²⁹. Η κύρια απολιποπρωτεΐνη των χυλομικρών είναι η apoB-48¹¹. Οι VLDL παράγονται στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό⁷. Είναι μεγάλα σωματίδια, πλούσια σε TG, που περιέχουν έως ένα βαθμό εστέρες χοληστερόλης¹¹. Αποτελούν τον κύριο μεταφορέα των TG στη νηστεία¹⁷. Η κύρια απολιποπρωτεΐνη των VLDL είναι η apoB-100¹¹.

Τα TG τόσο των VLDL όσο και των χυλομικρών υδρολύονται από τη δράση ενζύμων και κυρίως από την LPL¹⁷, με αποτέλεσμα το σχηματισμό των καταλοίπων αυτών των λιποπρωτεϊνών, που είναι οι IDL και τα κατάλοιπα των χυλομικρών¹⁷. Σε αντίθεση με τα μεγαλύτερα VLDL σωματίδια και τα χυλομικρά, τα μικρότερα κατάλοιπά τους έχουν την ικανότητα να διεισδύουν στον υπενδοθηλιακό χώρο του αγγειακού τοιχώματος, όπως οι LDL^{17,30,31}. Αυτά τα σωματίδια φαγοκυτώνονται από τα μακροφάγα του αγγειακού τοιχώματος, με αποτέλεσμα την απόδοση της χοληστερόλης τους στο κυτταρόπλασμα των μακροφάγων³² και το σχηματισμό αφρώδων κυττάρων^{32,33}. Τα αφρώδη κύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία του σχηματισμού των αθηρωματικών πλακών, όπως περιγράφεται παραπάνω³⁴. Επιπρόσθετα, τα κατάλοιπα των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών φαίνεται ότι ευοδώνουν τη ρήξη των αθηρωματικών πλακών, με τελικό αποτέλεσμα την αθηροθρόμβωση^{35,36}. Πράγματι, αυτές οι λιποπρωτεΐνες φαίνεται ότι προάγουν τη θρόμβωση διαμέσου της αύξησης της έκφρασης του ιστικού παράγοντα από το ενδοθήλιο των αγγείων και από τα μονοκύτταρα, ενώ παράλληλα αυξάνουν το σχηματισμό θρομβίνης^{37,38}. Επιπρόσθετα, τα αυξημένα επίπεδα των TG έχουν συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου και των παραγόντων πήξης VII και XII, καθώς και με μειωμένη ενεργότητα του ινωδολυτικού μηχανισμού, διαμέσου της αύξησης της συγκέντρωσης του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1)^{39,40}.

Η ταχεία συσσώρευση των πλούσιων σε TG καταλοίπων των λιποπρωτεϊνών, που παρατηρείται στη μεταγευματική φάση, έχει συσχετισθεί με διαταραχές της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής⁴¹, καθώς και με αυξημένη έκφραση κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή⁴², με αποτέλεσμα την συσσώρευση και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα⁴³.

Με αυτούς τους μηχανισμούς η μεταγευματική λιπαιμία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης⁴⁴.

1.2.5 Λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)]

Αποτελείται από ένα μόριο LDL και μία πρωτεΐνη, την apo(a), η οποία συνδέεται με την apoB με ένα δισουλφιδικό δεσμό^{14,45}. Αυτή η λιποπρωτεΐνη φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης όσο και στη διαδικασία της θρόμβωσης^{14,46}. Συγκεκριμένα, η Lp(a) έχει την ικανότητα να διεισδύει στο αγγειακό τοίχωμα, όπου υφίσταται οξείδωση^{14,46}. Παράλληλα, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της apo(a) συσχετίζονται με μία συναγωνιστική αναστολή της σύνδεσης του πλασμινογόνου με κυτταρικούς υποδοχείς στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μονοκύτταρα, όπου γίνεται η μετατροπή του σε πλασμίνη^{14,46}. Με αυτό το μηχανισμό, η Lp(a) αναστέλλει τον ινωδολυτικό μηχανισμό^{45,46}. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) (> 30 mg/dl) συσχετίζονται με την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα σε άτομα με δυσλιπιδαιμία^{45,47}. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η συγκεκριμένη λιποπρωτεΐνη ενδέχεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη⁴⁶. Εντούτοις, η αυξημένη μεταβλητότητα των μεθόδων προσδιορισμού των επιπέδων της φαίνεται να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα. Τα περισσότερα υπολιπιδαιμικά φάρμακα δεν έχουν σημαντική επίδραση στα επίπεδα της Lp(a). Εξάιρεση αποτελεί το νικοτινικό οξύ, το οποίο έχει αποσυρθεί από την αγορά, όπως περιγράφεται σε επόμενο Κεφάλαιο. Παράλληλα, δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν η μείωση των επιπέδων της Lp(a) συσχετίζεται με μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁴⁶.

1.3 Απολιποπρωτεΐνες (apo)

Οι απολιποπρωτεΐνες είναι συστατικά των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος, που εμφανίζουν ποικίλες δράσεις, είτε ως συνένζυμα ποικίλων ενζύμων είτε διαμέσου της σύνδεσής τους με συγκεκριμένους υποδοχείς.

1.3.1 ApoA1

Η apoA1 αποτελεί βασικό συστατικό των HDL, ενώ ευρίσκεται και στα χυλομικρά για μικρό χρονικό διάστημα αμέσως μετά τη σύνθεσή τους στο εντερικό τοίχωμα^{14,48}. Η apoA1 των χυλομικρών μεταφέρεται στις HDL μετά τη λιπόλυσή τους από την LPL⁴⁸. Αυτή η απολιποπρωτεΐνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ, διαμέσου της συγγένειάς της με υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών και ιδιαίτερα με τον ABCA1 (ATP-binding cassette transporter 1) και τον PLTP (phospholipid transfer protein)^{49,50}. Επιπρόσθετα, η apoA1 λειτουργεί ως συνένζυμο της ακετυλοτρανσφεράσης της χοληστερόλης (LCAT) διευκολύνοντας έτσι το σχηματισμό εστέρων χοληστερόλης^{51,52}. Οι εστέρες χοληστερόλης συνδέονται με τις άωρες, δισκοειδείς, πλούσιες σε πρωτεΐνες και πτωχές σε λιπίδια HDL, που παράγονται στο ήπαρ και το λεπτό έντερο, με αποτέλεσμα το σχηματισμό των ώριμων σφαιρικών σωματιδίων των HDL⁵². Παράλληλα, η apoA1 φαίνεται ότι εμφανίζει αντιθρομβωτικές ιδιότητες, ιδιαίτερα εξαιτίας της ικανότητας της να σταθεροποιεί την προστακυκλίνη (PGI₂)⁵³. Η PGI₂ ανήκει στην οικογένεια των εικοσανοειδών που προκαλεί αγγειοδιαστολή και αναστέλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων⁵³. Από τα παραπάνω συνάγεται το συμπέρασμα ότι η apoA1 συνεισφέρει σημαντικά στην πρόληψη της αθηροθρόμβωσης, ενώ τα μειωμένα επίπεδά της έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου^{54,55}.

1.3.2 ApoB

Αποτελεί το κύριο συστατικό των LDL, καθώς και άλλων αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών, όπως είναι οι VLDL⁴⁸. Η apoB των λιποπρωτεϊνών συνδέεται με ποικίλους υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών αποδίδοντας χοληστερόλη στους ιστούς⁴⁸. Με αυτό το μηχανισμό διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, όπως περιγράφεται παραπάνω⁴⁸.

Οι ισομορφές της apoB που εμφανίζονται στο πλάσμα είναι 2: η apoB-100, η οποία παράγεται στο ήπαρ και η apoB-48, η οποία παράγεται στο λεπτό έντερο^{17,56}. Όλες οι λιποπρωτεΐνες που παράγονται στο ήπαρ (LDL, VLDL, IDL) περιέχουν apoB-100^{17,56}. Τα αυξημένα επίπεδα της apoB-100 συσχετίζονται θετικά με τη συγκέντρωση των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών του πλάσματος και με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου¹⁷. Η apoB-100 εμφανίζει χημική συγγένεια με τους LDL-υποδοχείς των ηπατοκυττάρων, καθώς και με υποδοχείς

των μακροφάγων, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την απομάκρυνση των πλούσιων σε apoB-100 λιποπρωτεϊνών από την κυκλοφορία¹⁷. Ο αυξημένος αριθμός, ταυτόχρονα με τον αυξημένο χρόνο παραμονής των πλούσιων σε apoB-100 σωματιδίων στην κυκλοφορία ευοδώνει την οξειδωτική τροποποίησή τους, με αποτέλεσμα την αύξηση της αθηρογόνου δράσης τους¹⁷.

Η apoB-48 αποτελεί δομικό συστατικό των χυλομικρών, καθώς και των καταλοίπων των χυλομικρών¹⁷. Τα μακροφάγα φαίνεται ότι εκφράζουν υποδοχείς με υψηλή συγγένεια και για την apoB-48, ενώ νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι αυτή η απολιποπρωτεΐνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης¹⁷.

1.3.3 ApoE

Η apoE παράγεται κυρίως στο ήπαρ^{57,58}. Ωστόσο, υπάρχει και σε άλλους ιστούς, όπως είναι ο εγκέφαλος, οι νεφροί και ο σπλήνας. Η apoE αποτελεί βασικό συστατικό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών (χυλομικρά, VLDL, IDL)^{57,58}. Η apoE διευκολύνει την απομάκρυνση των καταλοίπων αυτών των λιποπρωτεϊνών (IDL και κατάλοιπα των χυλομικρών) από την κυκλοφορία, διαμέσου της σύνδεσής της με υποδοχείς των ηπατοκυττάρων [LDL-υποδοχέας, Remnant-like lipoprotein receptor (RLP)]^{57,58}.

1.3.4 ApoC-II

Αναλύεται παρακάτω (βλέπε Κεφάλαιο Ειδικές Παράμετροι που εκτιμήθηκαν στην παρούσα μελέτη).

1.3.5 ApoC-III

Αναλύεται παρακάτω (βλέπε Κεφάλαιο Ειδικές Παράμετροι που εκτιμήθηκαν στην παρούσα μελέτη).

1.4 Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

Το διαιτητικό λίπος, μετά την απορρόφησή του από το γαστρεντερικό σωλήνα, ενσωματώνεται στα πλούσια σε τριγλυκερίδια χυλομικρά⁵⁹, τα οποία στην κυκλοφορία προσλαμβάνουν την apoC-II από τις HDL⁶⁰. Τα χυλομικρά καταβολίζονται με τη βοήθεια της LPL, η οποία εντοπίζεται στα τριχοειδή των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού⁶¹. Αυτό το ένζυμο 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 αναγκών⁶¹. Τα κατάλοιπα (remnant) των χυλομικρών προσλαμβάνονται από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος⁶². Αυτά τα κύτταρα έχουν μία πρωτεΐνη, η οποία συσχετίζεται με τον υποδοχέα των LDL (LRP) και συνδέεται με την apoE⁶³. Το λιπιδικό συστατικό των καταλοίπων των χυλομικρών μετά την είσοδό τους στα ηπατοκύτταρα είτε αποθηκεύεται, είτε καταβολίζεται, είτε επανεκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα ως ουσιαστικό συστατικό των VLDL⁶³.

Η ηπατική παραγωγή λιποπρωτεϊνών εξαρτάται από την παροχή γλυκόζης και λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα και επηρεάζεται σημαντικά από ορμονικούς παράγοντες, κυρίως από την ινσουλίνη⁶³. Όπως και τα χυλομικρά, οι VLDL καταβολίζονται στην κυκλοφορία από την LPL. Αυτό το ένζυμο ενεργοποιείται από την apoC-II, ενώ η apoC-III αναστέλλει τη δραστηριότητά του⁶⁴. Με την επίδραση της LPL, οι VLDL μετατρέπονται στις 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)¹⁷. Οι υπόλοιπες IDL υφίστανται την επίδραση της ηπατικής λιπάσης⁶⁵ και μετατρέπονται σε LDL⁶⁶.

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 LDL⁶⁷. 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 ηπατοκύτταρα⁶⁸. Πράγματι, η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης

χοληστερόλης, που οφείλεται στη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, 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 τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης⁶⁹. 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 ανώριμες HDL γίνεται διαμέσου των ABCA1 μεταφορέων που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων. Η ελεύθερη χοληστερόλη στη συνέχεια εστεροποιείται με την επίδραση του ενζύμου LCAT⁵². Η εστεροποιημένη χοληστερόλη μεταφέρεται διαμέσου της πρωτεΐνης που ευοδώνει τη μεταφορά εστέρων χοληστερόλης (CETP) σε άλλες πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες και διαμέσου αυτών, είτε στα ηπατοκύτταρα είτε στα περιφερικά κύτταρα για τη στεροειδογένεση⁷⁰. Μελέτες έδειξαν ότι οι υποδοχείς SR-B1 διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην άμεση μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τις HDL στα ηπατοκύτταρα⁷¹.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

2.1 Η δυσλιπιδαιμία ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

Οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών (δυσλιπιδαιμία) εκφράζονται ως αυξημένα επίπεδα της LDL-C και της VLDL-C, των TG και της apoB, καθώς και μειωμένα επίπεδα της HDL-C και της apoA1. Είναι γνωστό από μεγάλες μελέτες παρατήρησης στο γενικό πληθυσμό ότι η δυσλιπιδαιμία αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου^{72,73}. Μάλιστα, τόσο η ολική χοληστερόλη (TC) όσο και η HDL-C λαμβάνονται υπόψη στα πιο δημοφιλή score αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ το Framingham Risk Score που εκτιμά τον 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και το Ευρωπαϊκό SCORE που αξιολογεί τον 10ετή κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρας καρδιαγγειακής νόσου)^{72,74}.

Έχει υπολογισθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξάνεται κατά περίπου 1% για κάθε αύξηση των επιπέδων της LDL-C κατά 1 mg/dl. Από την άλλη πλευρά, για κάθε μείωση των επιπέδων αυτής της παραμέτρου κατά 1 mg/dl ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου μειώνεται κατά 1%⁷⁵. Επιπρόσθετα, για κάθε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (TC) κατά 10%, η ολική και η καρδιαγγειακή θνητότητα μειώνεται κατά 1,1% και 1,5% αντίστοιχα⁷⁶. Ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξάνεται κατά 2% στους άνδρες και 3% στις γυναίκες για κάθε μείωση των επιπέδων της HDL-C κάτω από τα 40 ή τα 50 mg/dl, αντίστοιχα^{28,77}. Επιπρόσθετα, μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα των TG, είτε νηστείας είτε μεταγευματικά, συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁷⁸⁻⁸¹.

Μία από τις πιο σημαντικές μελέτες παρατήρησης που εκτίμησαν την προγνωστική αξία των λιπιδαιμικών παραμέτρων για την εμφάνιση εμφραγμάτων του μυοκαρδίου ήταν η μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), στην οποία συμμετείχαν 12.339 άτομα, χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 10 έτη⁷³. Σε αυτή τη μελέτη, τα αυξημένα επίπεδα της LDL-C και της Lp(a), καθώς και τα μειωμένα επίπεδα της HDL-C είχαν ανεξάρτητη προγνωστική αξία για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα αυξημένα επίπεδα των TG ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση αυτών των συμβαμάτων, μόνο στις γυναίκες⁷³.

Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ανισορροπία ανάμεσα στη συγκέντρωση των αθηρογόνων (LDL, VLDL, IDL) και των αντιαθηρογόνων (HDL) λιποπρωτεϊνών ενδέχεται να αποτελεί σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, από τα ίδια τα επίπεδα της χοληστερόλης των διαφόρων λιποπρωτεϊνών. Αυτή η ισορροπία εκφράζεται από τους αθηρωματικούς δείκτες, όπως είναι οι λόγοι TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C και apoB/apoA1^{82,83}. Για παράδειγμα, στη μελέτη INTERHEART, στην οποία συμμετείχαν 15.152 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 14.820 υγιείς μάρτυρες, εκτιμήθηκαν οι πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου⁸². Σε αυτή τη μελέτη, ο αθηρωματικός δείκτης apoB/apoA1 αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου⁸². Παράλληλα, μία ανεξάρτητη συσχέτιση των αθηρωματικών δεικτών apoB/apoA1 και TC/HDL-C με τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) παρατηρήθηκε στη μελέτη AMORIS (Apolipoprotein Mortality Risk Study), στην οποία συμμετείχαν 148.600 άτομα του γενικού πληθυσμού⁸³.

2.2 Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με δυσλιπιδαιμία

Η σωστή και έγκαιρη διάγνωση της δυσλιπιδαιμίας έχει ιδιαίτερη σημασία για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Η διάγνωση της δυσλιπιδαιμίας δεν τίθεται από μία μόνο εργαστηριακή εκτίμηση, διότι υπάρχει η πιθανότητα εργαστηριακού σφάλματος⁸⁴. Απαιτούνται τουλάχιστον 2 εξετάσεις, με απόσταση 2 εβδομάδων μεταξύ τους, για τη διάγνωση της δυσλιπιδαιμίας⁸⁴. Ο προσδιορισμός των λιπιδαιμικών παραμέτρων πρέπει να γίνεται μετά νηστεία τουλάχιστον 12 ωρών⁸⁴.

Ο προσδιορισμός των λιπιδαιμικού προφίλ πρέπει να αναβάλλεται σε καταστάσεις stress, όπως είναι τα οξέα νοσήματα (τραύματα, χειρουργικές επεμβάσεις, λοιμώξεις, εμφράγματα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια). Αυτές οι καταστάσεις συνοδεύονται από αλλαγές στη σύσταση ή στη συγκέντρωση των λιποπρωτεϊνών. Τέτοιες αλλαγές είναι η μείωση της TC, της LDL-C και της HDL-C, καθώς και η αύξηση των TG^{85,86}.

Είναι λάθος να τίθεται η διάγνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας εξαιτίας ανεπαρκούς νηστείας (< 12 ώρες) του ασθενή⁸⁴. Ο προσδιορισμός των επιπέδων των TG πρέπει να γίνεται μετά 12ωρη νηστεία⁸⁴. Σε αντίθεση με τα TG, οι τιμές της χοληστερόλης δεν επηρεάζονται σημαντικά από την πρόσληψη τροφής. Επιπρόσθετα, δεν πρέπει να υπολογίζεται η LDL-C από την εξίσωση του

Friedewald: $LDL-C = TC - [HDL-C + TG / 5]$ σε ασθενείς με επίπεδα $TG > 400 \text{ mg/dl}$ ⁸⁴. Σε αυτά τα άτομα, ο υπολογισμός των επιπέδων της LDL-C πρέπει να γίνεται είτε μετά από μείωση των τριγλυκεριδίων, είτε με άμεση μέτρηση της LDL-C στον ορό⁸⁴.

Για τη διάγνωση της δυσλιπιδαιμίας, απαιτείται ο προσδιορισμός των κλασικών λιπιδαιμικών παραμέτρων, όπως είναι η TC, η LDL-C, η HDL-C και τα TG⁸⁴. Οι απολιποπρωτεΐνες και η Lp(a) δεν πρέπει να προσδιορίζονται στον εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία⁸⁷.

Πριν τη διάγνωση της πρωτοπαθούς δυσλιπιδαιμίας, έχει ιδιαίτερη σημασία η αναγνώριση των δευτεροπαθών αιτιών δυσλιπιδαιμίας⁸⁸. Τέτοια αίτια είναι: α) ενδοκρινολογικά νοσήματα, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Cushing, η ακρομεγαλία και η μεμονωμένη ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης, β) φάρμακα, όπως είναι οι β-αποκλειστές, τα θειαζιδικά διουρητικά, τα κορτικοστεροειδή, τα οιστρογόνα, η ταμοξιφαίνη, τα ρετινοειδή, τα ανδρογόνα, τα προγεστερινοειδή, η ιντερφερόνη, τα άτυπα αντιψυχωσικά, οι αναστολείς της πρωτεάσης, η αμιοδαρόνη, οι επαγωγείς των μικροσωμιακών ενζύμων (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοθειαζίνες και ριφαμπικίνη), γ) νεφρικά νοσήματα, όπως είναι το νεφρωσικό σύνδρομο, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η νεφρική μεταμόσχευση, δ) ηπατικά νοσήματα, όπως είναι η χολόσταση, η ηπατοκυτταρική νόσος και το ηπάτωμα, ε) η παχυσαρκία, στ) η κατάχρηση οινόπνευματος, ζ) η κύηση, η) οι υπεργαμμασφαιριναιμίες και παραπρωτεΐναιμίες (πολλαπλό μυέλωμα, λέμφωμα, μακροσφαιριναιμία), καθώς και θ) διάφορα αίτια, όπως είναι οι νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου, οι λιποδυστροφίες, οι καταστάσεις stress και ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος^{14,56,89}.

Στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με δυσλιπιδαιμία πρέπει να γίνεται σωστή αξιολόγηση όλων των ευρημάτων που προκύπτουν από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση, με στόχο τη διάγνωση συγκεκριμένων νοσολογικών οντοτήτων⁸⁸.

2.3 Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες

Μία παλαιότερη κατάταξη των πρωτοπαθών δυσλιπιδαιμιών (κατά Friederickson) φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Κατάταξη των πρωτοπαθών δυσλιπιδαιμιών κατά Friederickson

Τύπος	Αυξημένες λιποπρωτεΐνες	Αυξημένα λιπίδια
I	Χυλομικρά	TG και χοληστερόλη
IIα	LDL	Χοληστερόλη
IIβ	VLDL και LDL	Χοληστερόλη και TG
III	β-VLDL	TG και χοληστερόλη
IV	VLDL	TG
V	Χυλομικρά και VLDL	TG και χοληστερόλη

Οι πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες που συσχετίζονται με **υψηλά επίπεδα χοληστερόλης** είναι η *οικογενής υπερχοληστερολαιμία*, η *πολυγονική υπερχοληστερολαιμία* και η *πρωτοπαθής μικτή υπερλιπιδαιμία*.

Η *οικογενής υπερχοληστερολαιμία* (υπερλιπιδαιμία τύπου IIα κατά Friederickson) είναι η πιο συχνή γενετική δυσλιπιδαιμία (ετεροζυγώτες 1/500 άτομα)^{90,91}. Χαρακτηρίζεται από μειωμένη δραστηριότητα των LDL-υποδοχέων, από μεγάλη αύξηση των επιπέδων της LDL-C, καθώς και από πρόωμη αθηρωμάτωση⁹⁰. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας και πρόωμης καρδιαγγειακής νόσου βοηθούν στη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας⁹². Ευρήματα από τη φυσική εξέταση που συχνά παρατηρούνται σε άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι τα τενόντια ξανθώματα, τα ξανθελάσματα, το γεροντότοξο, καθώς και ένα συστολικό φύσημα που είναι ενδεικτικό αορτικής στένωσης⁹³. Η παρουσία των τενόντιων ξανθωμάτων αποτελεί και το παθογνωμονικό γνώρισμα της νόσου⁹³. Τα τενόντια ξανθώματα είναι λευκωπές οζώδεις διογκώσεις, που τυπικά αφορούν τον Αχίλλειο τένοντα, καθώς και στους τένοντες της κνήμης, του αγκώνα και της ραχιαίας επιφάνειας των άκρων χειρών⁹³. Τα ξανθελάσματα και το γεροντότοξο αποτελούν εναποθέσεις χοληστερόλης στα βλέφαρα και στον κερατοειδή αντίστοιχα⁹³.

Η *πολυγονική υπερχοληστερολαιμία* αποτελεί την πιο συχνή αιτία αύξησης της TC και LDL-C στο γενικό πληθυσμό, η οποία δεν οφείλεται σε μεταλλάξεις σε ένα συγκεκριμένο γονίδιο, αλλά σε μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση πολλαπλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (π.χ. δίαιτα πλούσια σε λίπος, αύξηση του σωματικού βάρους, υποθυρεοειδισμός)⁹⁴.

Η πρωτοπαθής μικτή υπερλιπιδαιμία (υπερλιπιδαιμία τύπου IIb κατά Friederickson) αποτελεί μία γενετική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πρώιμης αθηρωμάτωσης, καθώς και από αυξημένη ηπατική παραγωγή apoB^{95,96}. Το 1/3 των ατόμων μιας οικογένειας που εμφανίζει αυτή τη διαταραχή εμφανίζει αυξημένα επίπεδα LDL-C, το 1/3 υψηλά τριγλυκερίδια, ενώ το υπόλοιπο 1/3 συνδυασμό αυξημένων επιπέδων LDL-C και TG^{14,97}. Σε ασθενείς που εμφανίζουν αυτό τον τύπο της δυσλιπιδαιμίας, ο φαινότυπος μπορεί να μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου ή μετά την έναρξη διαιτητικής ή φαρμακευτικής θεραπείας.

Οι ασθενείς με **αυξημένα TG νηστείας** διακρίνονται σε 2 κατηγορίες ανάλογα με τα επίπεδα των TG (>1000 ή 200-1000 mg/dl).

Οι ασθενείς με **TG νηστείας > 1000 mg/dl** εμφανίζουν από *οικογενή ή επίκτητη χυλομικροναϊμία*. Αυτές οι δύο νοσολογικές οντότητες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας, ενώ ενδεχόμενα αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου⁹⁸.

Η κλινική εικόνα της *πρωτοπαθούς(οικογενούς) χυλομικροναϊμίας* (υπερλιπιδαιμία τύπου I κατά Friederickson) χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα κοιλιακά άλγη, που αντιστοιχούν σε επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας, από την παιδική ηλικία⁹⁸. Η παρουσία λιπαιμίας στο βυθό του οφθαλμού (lipemia retinalis), εξανθηματικών ξανθωμάτων και λιπαιμικού ορού είναι χαρακτηριστικά αυτής της διαταραχής⁹⁸. Τα εξανθηματικά ξανθώματα είναι μικρές κιτρινωπές κηλίδες που περιβάλλονται από ερυθματώδη άλω και ανευρίσκονται στους γλουτούς, στη ράχη και στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων⁹⁸. Η διάγνωση της χυλομικροναϊμίας τίθεται από την παρουσία λιπαιμικού ορού ή πλάσματος σε αιμοληψία, μετά νηστεία τουλάχιστον 12 ωρών⁹⁸.

Ωστόσο, έχει ιδιαίτερη σημασία να αναγνωρίζονται τα αίτια της επίκτητης χυλομικροναϊμίας⁸⁹. Τέτοια αίτια είναι: ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η κατάχρηση οινόπνευματος, καθώς και η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων⁸⁹. Τα άτομα που κάνουν κατάχρηση οινόπνευματος αναγνωρίζονται από την παρουσία ορισμένων κλινικών χαρακτηριστικών, όπως είναι η ερυθρότητα του θέναρος και του υποθέναρος, οι τηλαγγειεκτασίες, οι παλάμες Dupuytren, το ερύθημα του προσώπου, η γυναικομαστία, καθώς και η διόγκωση των παρωτίδων¹⁴. Εργαστηριακά ευρήματα ενδεικτικά της κατάχρησης οινόπνευματος είναι η αύξηση του μέσου όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV), καθώς και τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος (SUA), της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (γGT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST). Η διπλάσια αύξηση της AST σε σύγκριση με την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αποτελεί ένα χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα σε

άτομα που κάνουν κατάχρηση οινόπνευματος⁹⁹. Πρέπει πάντοτε να αναζητείται η χορήγηση φαρμάκων που ασκούν δυσμενή επίδραση στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών και προκαλούν σημαντική αύξηση των TG. Τέτοια φάρμακα είναι οι β-αποκλειστές, η ιντερφερόνη, τα ρετινοειδή, τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα, τα οιστρογόνα και η ταμοξιφαίνη^{88,89}.

Οι διαταραχές που συσχετίζονται με **μέτρια αύξηση των TG (200-1000 mg/dl)** διακρίνονται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς. Οι πιο συνήθεις πρωτοπαθείς διαταραχές είναι η *οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία* (υπερλιπιδαιμία τύπου IV κατά Friederickson), η οποία χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη αύξηση των τριγλυκεριδίων και θετικό οικογενειακό ιστορικό υπερτριγλυκεριδαιμίας, καθώς και η πρωτοπαθής μικτή υπερλιπιδαιμία, η οποία χαρακτηρίζεται, όπως αναφέρθηκε, από πολλαπλούς λιπιδαιμικούς φαινότυπους.

Η *πρωτοπαθής υπερτριγλυκεριδαιμία* πιθανά δεν συσχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, σε αντίθεση με την υπερτριγλυκεριδαιμία που παρατηρείται στα πλαίσια της πρωτοπαθούς μικτής υπερλιπιδαιμίας ή του μεταβολικού συνδρόμου, η οποία αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο¹⁷. Για αυτό το λόγο, πρέπει σε κάθε περίπτωση να αξιολογείται η υπερτριγλυκεριδαιμία ως δυνητικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου¹⁷. Για τη σωστή αξιολόγηση της υπερτριγλυκεριδαιμίας έχει ιδιαίτερη σημασία το οικογενειακό ιστορικό¹⁷. Επιπρόσθετα, ο προσδιορισμός των επιπέδων της apoB μπορεί να είναι αρκετά χρήσιμος, αφού τα επίπεδα της apoB αποτελούν ένα πολύ καλό δείκτη της παρουσίας των αθηρογόνων μικρών-πυκνών LDL (sdLDL) υποκλασμάτων¹⁶. Σε ασθενείς με οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία τα επίπεδα της apoB είναι αυξημένα¹⁰⁰.

Αυξημένα επίπεδα TG και χοληστερόλης μπορεί να παρατηρηθούν σπάνια στα πλαίσια της *οικογενούς δυσβηταλιποπρωτεϊναιμίας* (υπερλιπιδαιμία τύπου III κατά Friederickson)¹⁰¹. Η δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία είναι μία γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης των καταλοίπων των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα, εξαιτίας της ελαττωματικής κάθαρσής τους από τους λιποπρωτεϊνικούς υποδοχείς των ηπατοκυττάρων, διαμέσου της σύνδεσής τους με την apoE¹⁰¹. Υπάρχουν 3 ισομορφές της apoE: η E2, η E3 και η E4, οι οποίες διαφέρουν όσον αφορά την ικανότητα σύνδεσής τους με αυτούς τους υποδοχείς. Η E2 εμφανίζει μειωμένη ικανότητα σύνδεσής με τους λιποπρωτεϊνικούς υποδοχείς των ηπατοκυττάρων. Σε ομοζυγώτες για την apoE2 (E2E2) η ικανότητα κάθαρσης των καταλοίπων των χυλομικρών και των IDL από το ήπαρ είναι μειωμένη και η συγκέντρωση αυτών των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα

είναι αυξημένη¹⁰¹. Η συχνότητα του γονότυπου E2E2 στο γενικό πληθυσμό είναι 1%, ωστόσο η επίπτωση της *οικογενούς δυσβηταλιποπρωτεϊναιμίας* είναι πολύ μικρότερη (1:10000)¹⁴. Η σπανιότητα της νόσου οφείλεται στο γεγονός ότι απαιτείται η παρουσία μίας επιπρόσθετης διαταραχής που θα αυξήσει την παραγωγή των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων και η οποία σε συνδυασμό με τον μειωμένο καταβολισμό τους θα προκαλέσει τη φαινοτυπική εκδήλωση της νόσου¹⁴. Οι πιο συχνές διαταραχές που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην κλινική εμφάνιση της υπερλιπιδαιμίας τύπου III είναι η παχυσαρκία, η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, η εμμηνόπαυση, ο αλκοολισμός, καθώς και άλλες γενετικές διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων^{14,102}. Κύριο διαγνωστικό εργαστηριακό γνώρισμα αυτού του τύπου υπερλιπιδαιμίας είναι η παρουσία στην ηλεκτροφόρηση λιποπρωτεϊνών σε αγαρόζη μίας ευρείας ζώνης (β -VLDL) που αντιστοιχεί στις πλούσιες σε χοληστερόλη και TG παθολογικές λιποπρωτεΐνες^{14,102}. Η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση αυτής της γενετικής διαταραχής έχει ιδιαίτερη σημασία, αφού η παρουσία της συσχετίζεται με την πρόωμη εμφάνιση αθηρωματικής νόσου^{102,103}.

Τα αυξημένα επίπεδα των TG συσχετίζονται με χαμηλά επίπεδα HDL-C. Επιπρόσθετα, χαμηλά επίπεδα HDL-C συχνά παρατηρούνται στα πλαίσια μίας γενετικής διαταραχής, της υποαλφαλιποπρωτεϊναιμίας, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένο καταβολισμό των HDL σωματιδίων και συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο¹⁰⁴. Σε αντίθεση με την υποαλφαλιποπρωτεϊναιμία, η υπεραλφαλιποπρωτεϊναιμία χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη αύξηση των επιπέδων της HDL-C, χωρίς να επηρεάζονται τα επίπεδα των άλλων λιποπρωτεϊνών¹⁰⁵. Τα άτομα με υπεραλφαλιποπρωτεϊναιμία εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου¹⁰⁶. Ωστόσο, ορισμένα άτομα με υψηλά επίπεδα HDL-C έχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Συμπερασματικά, σε άτομα τόσο με μειωμένα όσο και με αυξημένα επίπεδα HDL-C, έχει ιδιαίτερη σημασία το κληρονομικό ιστορικό πρόωμης καρδιαγγειακής νόσου¹⁴.

2.4 Αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Εθνικής Επιτροπής των Η.Π.Α. για την διάγνωση, εκτίμηση και θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας των ενηλίκων (NCEP ATP-III), η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας έχει ιδιαίτερη σημασία για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου⁸⁸. Για αυτό το λόγο, συνιστάται η εκτίμηση του λιπιδαιμικού προφίλ όλων

των ατόμων ηλικίας > 20 ετών, με τον προσδιορισμό των επιπέδων της TC, της LDL-C, της HDL-C, καθώς και των TG, κάθε 5 έτη⁸⁸. Ιδιαίτερα, ο προσδιορισμός του λιπιδαιμικού προφίλ είναι απαραίτητος σε: 1) άνδρες > 40 ετών και μετα-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, 2) άτομα με αθηροσκληρωτική νόσο ανεξάρτητα από την ηλικία ή με κλινικά ευρήματα ενδεικτικά δυσλιπιδαιμίας, 3) ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από την ηλικία, 4) άτομα με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, 5) ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) [ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) < 60 ml/min/1,73m² ή παρουσία λευκωματουρίας], 6) ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, 7) άτομα με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ψωρίαση ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας), 7) ενήλικα άτομα που καπνίζουν, 8) ενήλικα άτομα με σεξουαλική δυσλειτουργία, 9) υπέρβαρα άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI) > 27 kg/m², 10) συγγενείς ατόμων με κληρονομικές διαταραχές των λιπιδίων, 11) παιδιά με ιστορικό υπερλιπιδαιμίας ή καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες κινδύνου¹⁰⁷. Κατά την αρχική εκτίμηση, έχει ιδιαίτερη σημασία να αποκλεισθούν τα δευτεροπαθή αίτια της δυσλιπιδαιμίας^{75,108}.

Η έναρξη, καθώς και οι στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής εξαρτώνται από την εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου¹⁰⁸. Οι παράγοντες κινδύνου που τροποποιούν τους στόχους της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι: α) το κάπνισμα, β) η υπέρταση (αρτηριακή πίεση \geq 140/90 mmHg ή χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων), γ) τα χαμηλά επίπεδα HDL-C (< 40 mg/dl), δ) το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (παρουσία μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε πρώτου βαθμού συγγενείς ηλικίας < 55 και 65 ετών σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα), και, ε) η ηλικία (> 45 ετών για τους άνδρες και > 55 ετών για τις γυναίκες)¹⁰⁸. Εκτός από την παρουσία αυτών των παραγόντων κινδύνου, οι στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής εξαρτώνται και από τα επίπεδα της LDL-C, καθώς και από την παρουσία στεφανιαίας νόσου ή άλλων καταστάσεων ισοδύναμου κινδύνου^{75,108}. Τέτοιες καταστάσεις είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, το ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής, η νόσος των καρωτίδων (παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΑΕΕ ισχαιμικής αιτιολογίας ή στένωση των καρωτίδων > 50%), η περιφερική αρτηριακή νόσος, η XNN, καθώς και ο 10ετής κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου > 20%⁷⁵. Μία μεταγενέστερη αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών της NCEP ATP-III έλαβε υπόψη τα αποτελέσματα μελετών που έδειξαν ότι σε άτομα υψηλού κινδύνου που επιτυγχάνουν τους στόχους όσον αφορά την LDL-C, η επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή είναι πιο αποτελεσματική, σε σύγκριση με τη συμβατική αγωγή, στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁷⁵. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι στόχοι της υπολιπιδαιμικής

αγωγής, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης¹⁰⁷ και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (EAS)/Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC)¹⁰⁸ φαίνονται στους Πίνακες 2.1 και 2.2 αντίστοιχα.

Πίνακας 2.1. Στόχοι της LDL-C σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών¹⁰⁷

Επίπεδο κινδύνου και έναρξη υπολιπιδαιμικής θεραπείας	Πρωτογενής στόχος της θεραπείας (επίπεδα LDL-C)
<p><i>Υψηλός κίνδυνος</i></p> <p>Έναρξη θεραπείας με στατίνη σε όλους τους ασθενείς με:</p> <p>Στεφανιαία νόσο Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Περιφερική αρτηριακή νόσο Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή τύπου 1 > 40 ετών Χρόνια νεφρική νόσο (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) Framingham score > 20%</p>	< 70 mg/dl ή μείωση των επιπέδων της LDL-C κατά 50%
<p><i>Μέτριος κίνδυνος</i></p> <p>2 τουλάχιστον παράγοντες κινδύνου χωρίς εγκατεστημένη αγγειακή νόσο → έναρξη αγωγής εάν μετά 3 μήνες υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης τα επίπεδα της LDL-C > 130 mg/dl, προαιρετική χορήγηση στατίνης σε άτομα με LDL-C 100-129 mg/dl</p> <p>Framingham score 10 – 20%</p>	< 100 mg/dl
<p><i>Χαμηλός κίνδυνος</i></p> <p>0-1 παράγοντες κινδύνου, χωρίς στεφανιαία νόσο → έναρξη αγωγής εφόσον LDL-C > 190 mg/dl, προαιρετική χορήγηση στατίνης σε άτομα με LDL-C 160-190 mg/dl</p> <p>Framingham score < 10%</p>	< 130 mg/dl < 100 mg/dl σε άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Πίνακας 2.2. Στόχοι της LDL-C με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (EAS)/Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών¹⁰⁸

Επίπεδο κινδύνου	Στόχος της LDL-C
<p>Πολύ υψηλός κίνδυνος</p> <p>Καρδιαγγειακή νόσος</p> <p>Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2</p> <p>Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και προσβολή οργάνου-στόχου</p> <p>Χρόνια νεφρική νόσος (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) ή/και SCORE* ≥ 10%</p>	< 70 mg/dl ή μείωση των επιπέδων LDL-C κατά 50%
<p>Υψηλός κίνδυνος</p> <p>Παρουσία ενός ιδιαίτερα σημαντικού παράγοντα κινδύνου ή/και 10% > SCORE ≥ 5%</p>	< 100 mg/dl
<p>Μέτριος κίνδυνος</p> <p>5% > SCORE > 1%</p>	< 115 mg/dl

*SCORE = 10ετής κίνδυνος θανατηφόρας καρδιαγγειακής νόσου

Έχει ιδιαίτερη σημασία η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της NCEP ATP-III, τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας πρέπει να περιλαμβάνουν την απώλεια σωματικού βάρους και την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, ιδιαίτερα σε παχύσαρκα άτομα^{88,107}. Παράλληλα, συνιστάται ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης ζωικού λίπους (< 7% του συνόλου των θερμίδων) και χοληστερόλης (< 200 mg/ημέρα), ταυτόχρονα με την αύξηση της πρόσληψης διαλυτών ινών (10-25 g/ημέρα) και φυτικών στερολών/στανολών^{88,107}.

Επιπρόσθετα, έχει ιδιαίτερη σημασία η αναγνώριση και αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου. Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μία συνάθροιση πολλών παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, που συσχετίζονται με την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και τη σπλαγχνική παχυσαρκία^{109,110}. Τέτοιοι παράγοντες είναι: α) η σπλαγχνική παχυσαρκία, β) η υπεργλυκαιμία, γ) η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία, όρος που χρησιμοποιείται για την περιγραφή της λιπιδαιμικής ‘τριάδας’, δηλαδή των αυξημένων επιπέδων των TG, ταυτόχρονα με αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των sdLDL και τη μείωση των επιπέδων της HDL-C, καθώς και δ) η υψηλή αρτηριακή πίεση¹¹⁰. Επιπρόσθετα, το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μία κατάσταση που προάγει τη φλεγμονή και τη θρόμβωση¹¹¹. Έχουν διατυπωθεί ποικίλα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Το 2009 διατυπώθηκαν τα οριστικά κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, με κοινή ανακοίνωση του Εθνικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ για την Καρδιά, τον Πνεύμονα και το Αίμα [National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)],

της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA), της Παγκόσμιας Οργάνωσης Καρδιολογίας, της Διεθνούς Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (IAS), καθώς και της Διεθνούς Εταιρείας Μελέτης της Παχυσαρκίας¹¹⁰. Σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια ως μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται η ταυτόχρονη παρουσία 3 τουλάχιστον από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: 1) αυξημένη περιμέτρος μέσης, με όρια που ποικίλουν ανάλογα με τη φυλετική ομάδα και το φύλο (για τον ελληνικό πληθυσμό ≥ 94 cm στους άνδρες και ≥ 80 cm στις γυναίκες), 2) επίπεδα TG ≥ 150 mg/dl, 3) επίπεδα HDL-C < 40 mg/dl στους άνδρες και < 50 mg/dl στις γυναίκες, 4) συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 130 mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 85 mmHg, και, 5) επίπεδα γλυκόζης νηστείας ≥ 100 mg/dl ή χορήγηση θεραπείας για την αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης νηστείας¹¹⁰. Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο έχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα¹¹²⁻¹¹⁶.

2.5 Φάρμακα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας

Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας είναι οι ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων, οι στατίνες, οι φιβράτες, η εξετιμίμπη, και τα ω -3 λιπαρά οξέα. Μία σύνοψη της υπολιπιδαιμικής δράσης αυτών των φαρμάκων φαίνεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας^{17,117,118}

Φάρμακο	LDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)
Στατίνες	↓18-55	↑5-15	↓7-30
Εξετιμίμπη	↓15-20	-	-
Φιβράτες	Ποικίλει	↑10-20	↓20-50
Ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων	↓15-30	↑3-5	↑0-20
Νικοτινικό οξύ	↓5-25	↑15-35	↓20-50
ω -3 λιπαρά οξέα	Ποικίλει	Ποικίλει	↓20-50

2.5.1 Οι ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων

Οι ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων δεσμεύουν τα χολικά οξέα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Με αυτόν τον τρόπο διακόπτεται ο εντεροηπατικός κύκλος των χολικών οξέων και η επανείσοδος τους διαμέσου της πυλαίας κυκλοφορίας στα ηπατοκύτταρα^{119,120}. Έτσι, μειώνεται η συγκέντρωση των χολικών οξέων στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων. Αυτή μείωση έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά οξέα και τη μείωση της ενδοκυττάριας

συγκέντρωσης της χοληστερόλης^{119,120}. Με αυτό το μηχανισμό αυξάνεται ο αριθμός και η ενεργότητα των LDL-υποδοχέων με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του καταβολισμού των LDL σωματιδίων και τη μείωση των επιπέδων της TC και της LDL-C (Πίνακας 3).

Ωστόσο, η χορήγηση αυτών των φαρμάκων περιορίζεται σημαντικά, αφού δεν γίνονται καλά ανεκτά, εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Οι τελευταίες εμφανίζονται συχνά με τις υψηλότερες δόσεις (π.χ. με τη χορήγηση χολεστουραμίνης 32 g/ημέρα¹²¹). Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σωλήνα είναι ο μετεωρισμός, η ναυτία και η δυσκοιλιότητα. Παράλληλα, αυτά τα φάρμακα φαίνεται ότι προκαλούν σημαντική αύξηση των επιπέδων των TG¹²¹. Η απορρόφηση αρκετών φαρμάκων από το γαστρεντερικό σωλήνα ενδέχεται να μειώνεται σε περιπτώσεις τη συγχορήγησής τους με ρητίνες δέσμησης των χολικών οξέων¹²¹. Επιπρόσθετα, η παρατεταμένη χορήγηση αυτών των φαρμάκων μπορεί να μειώσει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E, K) και του φυλλικού οξέος¹²¹. Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σωλήνα είναι λιγότερο συχνά με τη χορήγηση της νεότερης κολεσεβελάμης^{121,122}. Ωστόσο, η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία φαίνεται ότι επηρεάζεται δυσμενώς από το δύσκολο δοσολογικό σχήμα της (απαιτείται η χορήγηση 6 δισκίων ημερησίως, 3,75 g/ημέρα) και το σχετικά υψηλό της κόστος. Εκτός από τη σημαντική μείωση των επιπέδων της TC, της LDL-C και της apoB, η υπολιπιδαιμική δράση της κολεσεβελάμης χαρακτηρίζεται επίσης και από μία μικρή αύξηση των επιπέδων της HDL-C και της apoA1¹²². Η κολεσεβελάμη φαίνεται ότι έχει ευνοϊκή επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων^{122,123}. Για αυτό το λόγο, αποτελεί μία ιδιαίτερα ελκυστική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Παράλληλα, το συγκεκριμένο φάρμακο φαίνεται ότι έχει και αντιφλεγμονώδη δράση, αφού μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CPR)¹²².

2.5.2 Οι φιβράτες

Οι φιβράτες αποτελούν φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας¹⁷. Πράγματι, οι φιβράτες είναι αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων των TG και την αύξηση των επιπέδων της HDL-C¹⁷ (Πίνακας 3). Ωστόσο, η επίδραση αυτών των φαρμάκων στα επίπεδα της LDL-C ποικίλει. Πράγματι, παρατηρείται μία

σημαντική μείωση αυτών των επιπέδων, ιδιαίτερα σε άτομα με υψηλά επίπεδα LDL-C, με τις νεότερες φιβράτες, όπως είναι η φαινοφιμπράτη και η σιπροφιμπράτη και όχι με τη γεμφιμπροζίλη¹²⁴⁻¹²⁶. Αντίθετα, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων της LDL-C σε ασθενείς με μεμονωμένη υπερτριγλυκεριδαιμία που εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα LDL-C πριν την έναρξη της θεραπείας¹²⁶. Παράλληλα, οι φιβράτες μειώνουν τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων και αυξάνουν το μέγεθος των LDL σωματιδίων^{127,128}.

Οι φιβράτες ακούν την υπολιπιδαιμική τους δράση διαμέσου της ενεργοποίησης ειδικών μεταγραφικών παραγόντων, τους PPARα (peroxisome proliferative-activated receptors α)^{128,129}. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί την apoC-III, η οποία είναι αναστολέας της LPL, ενώ παράλληλα αυξάνει την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν την LPL και την apoA1¹³⁰⁻¹³³. Διαμέσου αυτών των μηχανισμών οι φιβράτες μειώνουν τα επίπεδα των TG, ενώ παράλληλα αυξάνουν τα επίπεδα της HDL-C.

Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φιβρατών περιλαμβάνουν τη μυοσίτιδα, η οποία παρατηρείται ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας¹³⁴. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των φιβρατών είναι η μικρή αύξηση των ηπατικών ενζύμων, καθώς και γαστρεντερικές διαταραχές¹³⁵. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτά τα φάρμακα, διαμέσου της αύξησης της χοληστερόλης των ηπατοκυττάρων ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης χολολιθίασης¹³⁵. Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι αντενδείκνυται η συγχορήγηση στατίνης με γεμφιμπροζίλη εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου ραβδομύλυσης¹³⁵.

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση φιβρατών συσχετίζεται με μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς κυρίως με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία^{136,137}.

2.5.3 Εξετιμίμπη

Η εξετιμίμπη αποτελεί το μοναδικό εκλεκτικό αναστολέα απορρόφησης της χοληστερόλης στο γαστρεντερικό σωλήνα¹¹⁸. Συγκεκριμένα, αυτό το φάρμακο αναστέλλει τον υποδοχέα Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ο οποίος εντοπίζεται στην ψυκτροειδή παρυφή του εντερικού βλεννογόνου και είναι υπεύθυνος για την απορρόφηση της χοληστερόλης από το λεπτό έντερο¹¹⁸. Με αυτό το μηχανισμό μειώνεται η προσφορά χοληστερόλης στο ήπαρ και η συγκέντρωση της χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα¹¹⁸. Η μείωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση του

καταβολισμού των LDL διαμέσου των LDL υποδοχέων¹¹⁸. Έτσι, η χορήγηση εξετιμίμπης ως μονοθεραπεία προκαλεί μία σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C κατά 15-20% (Πίνακας 3). Εντούτοις, αυτό το φάρμακο φαίνεται ότι αυξάνει αντιρροπιστικά τη σύνθεση της χοληστερόλης από τα ηπατοκύτταρα¹¹⁸. Έτσι, ο συνδυασμός της εξετιμίμπης με στατίνες (διπλή ανατολή) έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης από το λεπτό έντερο και ταυτόχρονα και της σύνθεσης της χοληστερόλης στο ήπαρ¹¹⁸. Με αυτό το μηχανισμό, ο συνδυασμός στατίνης-εξετιμίμπης είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της LDL-C, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν τους στόχους της LDL-C με τη χορήγηση στατινών ως μονοθεραπεία¹³⁸. Παράλληλα, η εξετιμίμπη μπορεί να χορηγείται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που, είτε δεν ανέχονται τη θεραπεία με στατίνες εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών, είτε έχουν αντένδειξη για τη χορήγησή τους¹³⁹. Η ικανότητα της εξετιμίμπης να μειώνει τα επίπεδα των TG ποικίλει και φαίνεται ότι συσχετίζεται με τα αρχικά τους επίπεδα^{140,141}. Παράλληλα, μελέτες έδειξαν ότι η εξετιμίμπη μειώνει σημαντικά τη χοληστερόλη των sdLDL και αυξάνει το μέγεθος των LDL σωματιδίων, ιδιαίτερα σε άτομα με υψηλά επίπεδα TG πριν την έναρξη της αγωγής¹⁴⁰.

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι ο συνδυασμός σιμβαστατίνης 20 mg/ημέρα και εξετιμίμπης 10 mg/ημέρα μείωσε την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε 9.270 ασθενείς με XNN, μετά από 4,9 χρόνια θεραπείας [μελέτη SHARP ((Study of Heart and Renal Protection)]¹⁴².

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της εξετιμίμπης είναι σπάνιες και σχετικά ήπιες. Οι πιο συχνές είναι η κεφαλαλγία, καθώς και οι γαστρεντερικές διαταραχές. Δεν έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας ή ραβδομυόλυσης με τη χορήγηση εξετιμίμπης, εκτός από ορισμένες σπάνιες αναφορές περιστατικών¹⁴³. Η χορήγηση εξετιμίμπης έχει συσχετισθεί επίσης με μία μικρή αύξηση των τρανσαμινασών σε μικρό ποσοστό ασθενών¹⁴³.

2.5.4 Νικοτινικό οξύ

Το νικοτινικό οξύ είναι το παλαιότερο υπολιπιδαιμικό φάρμακο, που τελευταία κυκλοφόρησε στη χώρα μας για ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα. Όσον αφορά την υπολιπιδαιμική του δράση, το νικοτινικό οξύ μειώνει σημαντικά τα επίπεδα των TG και της LDL-C, ενώ αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα της HDL-C (Πίνακας 3)^{144,145}. Παράλληλα, είναι το μοναδικό υπολιπιδαιμικό φάρμακο που μειώνει σημαντικά (έως και κατά 30%) τα επίπεδα της Lp(a)^{145,146}. Ο βασικός μηχανισμός

δράσης του φαρμάκου είναι η αναστολή της απελευθέρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα τη μείωση της ηπατικής σύνθεσης των VLDL^{147, 148}.

Ωστόσο, αυτό το φάρμακο εμφανίζει συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες που περιορίζουν σημαντικά τη χρήση του¹⁴⁸. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι η έξαψη, η οποία οφείλεται στην απελευθέρωση στο δέρμα της προσταγλανδίνης D2¹⁴⁸. Η έξαψη μπορεί να περιορισθεί σημαντικά από τη χορήγηση ασπιρίνης 325 mg 30-60 min πριν από κάθε δόση του φαρμάκου¹⁴⁸. Παράλληλα, αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίζεται λιγότερο συχνά με τη χρήση του νεότερου σταθερού συνδυασμού του νικοτινικού οξέος παρατεταμένης αποδέσμευσης με λαροπιπράντη, η οποία είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων της προσταγλανδίνης D2¹⁴⁸. Επιπρόσθετα, ασθενείς που παίρνουν νικοτινικό οξύ εμφανίζουν συχνά γαστρεντερικές διαταραχές. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες του νικοτινικού οξέος είναι η αύξηση της γλυκόζης και του ουρικού οξέος του ορού, η αύξηση των τρανσαμινασών, καθώς και η επιπεφυκίτιδα, η μελαγχρωματική ακάνθωση του δέρματος και η ιχθύαση¹⁴⁸.

Το συγκεκριμένο σκεύασμα νικοτινικού οξέος με λαροπιπράντη πρόσφατα αποσύρθηκε από την κυκλοφορία μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που απέτυχαν να δείξουν μία σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Συγκεκριμένα, στη μελέτη AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with Low HDL-C/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes) συμμετείχαν 3.414 ασθενείς με στεφανιαία νόσο που έπαιρναν σιμβαστατίνη (40-80 mg/ημέρα) με ή χωρίς εξετιμίμπη (10 mg/ημέρα) για την επίτευξη επιπέδων LDL-C < 80 mg/dl. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με νικοτινικό οξύ (1500-2000 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των θανάτων από στεφανιαία νόσο, των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των ΑΕΕ, καθώς και των νοσηλειών εξαιτίας οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και των επεμβάσεων επαναγγείωσης των στεφανιαίων ή των εγκεφαλικών αγγείων. Η μελέτη σταμάτησε πρόωρα μετά από 3 έτη αφού δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων. Συγκεκριμένα, παρά τη σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C και των TG, σε συνδυασμό με την αύξηση των επιπέδων της HDL-C, στην ομάδα του νικοτινικού οξέος, η επίπτωση του κύριου καταληκτικού σημείου δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση της επίπτωσης των ΑΕΕ στην ομάδα που πήρε νικοτινικό οξύ¹⁴⁸. Στην πιο πρόσφατη μελέτη HPS2-THRIVE συμμετείχαν 25.673 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, οι οποίοι έπαιρναν σιμβαστατίνη (40 mg/ημέρα) με ή χωρίς εξετιμίμπη (10 mg/ημέρα) για την επίτευξη επιπέδων LDL-C < 100 mg/dl.

Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε σταθερό συνδυασμό νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης (2000/40 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από περίπου 4 έτη παρακολούθησης, η χορήγηση του συνδυασμού δεν συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της επίπτωσης των θανάτων από στεφανιαία νόσο, των μη θανατηφόρων οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των ΑΕΕ ή των επεμβάσεων επαναγγείωσης, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου¹¹⁷.

2.5.5 ω-3 λιπαρά οξέα

Τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που υπάρχουν στα φυτικής προέλευσης λίπη, καθώς και στο λίπος των θαλασσινών τροφών. Η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων φαίνεται ότι έχει ευεργετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ, κυρίως εξαιτίας της μείωσης των επιπέδων των TG κατά 10-15%¹⁷. Η φαρμακευτική βιομηχανία έχει παρασκευάσει έτοιμους συνδυασμούς ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου, όπως είναι το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA). Η χορήγηση 2-4 g/ημέρα αυτών των κεκαθαρωμένων σκευασμάτων ω-3 λιπαρών οξέων βελτιώνει σημαντικά το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με αυξημένα επίπεδα TG (Πίνακας 3)¹⁴⁹. Παράλληλα, αυτά τα φάρμακα φαίνεται ότι εμφανίζουν ποικίλες αντιαθηροθρομβωτικές ιδιότητες, οι οποίες είναι ανεξάρτητες από την υπολιπιδαιμική τους δράση¹⁵⁰. Οι καρδιοπροστατευτικές δράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων περιλαμβάνουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, τη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου, την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, καθώς και τη σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών^{150,151}. Παράλληλα, τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται ότι εμφανίζουν αντιαρρυθμική δράση¹⁵¹. Ωστόσο, παρά τις ευνοϊκές δράσεις τους δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς η επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών οφείλονται στο γεγονός ότι οι μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που εκτίμησαν αυτή την επίδραση εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια τόσο όσον αφορά τον πληθυσμό των ασθενών όσο και το είδος των ω-3 λιπαρών οξέων που χορηγούνται (ως διαιτητικά συμπληρώματα ή ως φάρμακα που περιλαμβάνουν σταθερούς συνδυασμούς). Σε αυτό το πλαίσιο, η ερευνητική μας ομάδα πραγματοποίησε μία μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, στις οποίες συμμετείχαν 68.680 ασθενείς που πήραν ω-3 λιπαρά οξέα ή εναλλακτικές θεραπείες και εκτιμήθηκε η επίδραση αυτών των παρεμβάσεων σε 'σκληρά' καταληκτικά σημεία (ολική θνητότητα, θάνατοι από καρδιακά αίτια, αιφνίδιοι καρδιακοί θάνατοι, εμφράγματα του μυοκαρδίου και ΑΕΕ)¹⁵². Η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων δεν συσχετίστηκε με μία σημαντική

μείωση τόσο του σχετικού όσο και του απόλυτου κινδύνου εμφάνισης αυτών των συμβαμάτων¹⁵². Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μίας άλλης μετα-ανάλυσης 14 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, στις οποίες συμμετείχαν 20.485 ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων δεν συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση της ολικής θνητότητας, καθώς και του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, αιφνίδιων καρδιακών θανάτων ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας¹⁵³.

2.5.6 Οι στατίνες

Αναλύονται στο επόμενο Κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΤΑΤΙΝΕΣ

3.1 Γενικά

Οι στατίνες αναστέλλουν συναγωνιστικά το ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση και με αυτό το μηχανισμό μειώνουν την ενδοκυττάρια σύνθεση χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα¹⁵⁴. Η μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια αυτών των κυττάρων¹⁵⁴. Η αύξηση αυτή οδηγεί σε αύξηση του καταβολισμού των LDL σωματιδίων¹⁵⁴. Έτσι, έως ένα βαθμό η δοσοεξαρτώμενη μείωση της TC και LDL-C αποτελεί την κύρια υπολιπιδαιμική δράση αυτών των φαρμάκων¹⁵⁵. Παράλληλα, οι στατίνες μειώνουν σημαντικά και τα επίπεδα των TG και η μείωση αυτή συσχετίζεται με το φάρμακο, τα αρχικά επίπεδα των TG, καθώς και τη δόση των στατινών, ενώ προκαλούν μικρές έως μέτριες αυξήσεις των επιπέδων της HDL-C (Πίνακας 3)¹⁵⁶. Η μείωση των TG οφείλεται στη μείωση της σύνθεσης των VLDL από τα ηπατοκύτταρα, καθώς και στην αύξηση του καταβολισμού των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών, η οποία πιθανά συσχετίζεται με την αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων¹⁵⁷. Στον Πίνακα 4 φαίνονται οι στατίνες που είναι διαθέσιμες σήμερα, το δοσολογικό τους σχήμα, καθώς και η υπολιπιδαιμική τους δράση όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της LDL-C.

Πίνακας 4. Διαθέσιμες στατίνες και η και η μείωση των επιπέδων της LDL-C που προκαλούν

Φάρμακο	Δοσολογικό σχήμα	Υπολιπιδαιμική δράση (↓ LDL-C)
Λοβαστατίνη	10-80 mg σε 1-2 δόσεις	24-40%
Σιμβαστατίνη	10-40 mg σε 1 δόση	35-46%
Πραβαστατίνη	20-80 mg σε 1 δόση	24-34%
Φλουβαστατίνη	20-80 mg σε 1 δόση	18-31%
Ατορβαστατίνη	10-80 mg σε 1 δόση	37-57%
Ροσουβαστατίνη	5-40 mg σε 1 δόση	36-62%

Οι στατίνες είναι καλά ανεκτά φάρμακα και έχουν πολύ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁵⁸. Συγκεκριμένα, προκαλούν μία μικρή παροδική ασυμπτωματική δοσοεξαρτώμενη αύξηση των τρανσαμινασών σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών (2-5%)¹⁵⁸. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι

τιμές των τρανσαμινασών επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα με τη διακοπή των φαρμάκων ή τη μείωση της δόσης χωρίς να παρατηρηθεί μόνιμη βλάβη του ήπατος¹⁵⁹. Οι μικρές αυξήσεις των τρανσαμινασών φαίνεται ότι οφείλονται σε μεταβολές του ηπατικού μεταβολισμού και όχι σε τοξική επίδραση των φαρμάκων, αφού παρόμοιες μεταβολές των ηπατικών ενζύμων παρατηρούνται μετά τη χορήγηση όλων των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων ακόμα και των ρητινών δέσμευσης των χολικών οξέων, φαρμάκων τα οποία δεν εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία¹²². Εξάλλου, πρέπει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με υπερλιπιδαιμία και ιδιαίτερα εκείνοι με σπλαγγική παχυσαρκία εμφανίζουν πολύ συχνά λιπώδη διήθηση του ήπατος (NAFLD) και απρόβλεπτες διακυμάνσεις των ηπατικών ενζύμων¹⁶⁰. Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση των στατινών, αφού η βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της εναπόθεσης λίπους στα ηπατοκύτταρα και τη μείωση των τρανσαμινασών^{161,162}. Σημαντικές αυξήσεις των τρανσαμινασών μετά τη χορήγηση των στατινών [$> 3 \times$ τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές (ULN)] είναι εξαιρετικά σπάνιες και παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς που πίνουν μεγάλη ποσότητα αλκοολούχων ποτών ή έχουν υποκείμενη ηπατική νόσο¹⁶³. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται η άμεση διακοπή της χορήγησης των στατινών. Πρέπει να αναφερθεί ότι η χορήγηση αυτών των φαρμάκων αντενδείκνυται σε άτομα με οξεία ή χρόνια ηπατική νόσο ή σε αλκοολικούς ασθενείς¹⁶³. Σύμφωνα με τις τελευταίες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και θεραπεία των δυσλιπιδαιμιών απαιτείται μία μέτρηση της ALT πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και μία μέτρηση 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας ή μετά από τροποποίηση της δόσης του φαρμάκου. Στη συνέχεια συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων της ALT μία φορά ανά έτος εφόσον η ALT είναι $< 3 \times$ ULN. Σε περίπτωση αύξησης της ALT $\geq 3 \times$ ULN απαιτείται άμεση διακοπή ή μείωση της δόσης της στατίνης και επανέλεγχος σε 4-6 εβδομάδες¹⁰⁸. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι σύμφωνα με πρόσφατη οδηγία του FDA (Food and Drug Administration) των ΗΠΑ δεν είναι απαραίτητος ο τακτικός έλεγχος των τρανσαμινασών σε ασθενείς που παίρνουν στατίνες. Με βάση την ίδια οδηγία, απαιτείται ο προσδιορισμός των τρανσαμινασών πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια μόνο επί κλινικών ενδείξεων. Αυτή η οδηγία βασίζεται στην παραδοχή ότι οι στατίνες σπάνια προκαλούν σοβαρή βλάβη του ήπατος, η οποία δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί. Ο τακτικός έλεγχος των ηπατικών ενζύμων δεν έχει καμία προγνωστική αξία όσον αφορά την εμφάνιση οξεία ηπατίτιδας που εμφανίζεται σπανιότατα με τη χορήγηση στατινών¹⁶⁴.

Η μυοσίτιδα είναι η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια των στατινών. Πράγματι, οι στατίνες προκαλούν πολύ σπάνια μυοσίτιδα που χαρακτηρίζεται από σημαντική αύξηση των μυικών ενζύμων [κίνηση της κρεατίνης (CK)]ή/και ραβδομύλυση¹⁶⁵. Η μυοσίτιδα φαίνεται ότι συσχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου και πιθανά με το βαθμό μείωσης των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων¹⁶⁶. Επιπρόσθετα, πολλοί ασθενείς που παίρνουν στατίνες αναφέρουν μυϊκά άλγη και αρθραλγίες (5-10%)¹⁶⁵. Συνιστάται η μέτρηση της CK πριν την έναρξη της θεραπείας. Δεν επιτρέπεται η χορήγηση στατίνης όταν τα επίπεδα της CK είναι $> 5 \times \text{ULN}$. Μετά την έναρξη της θεραπείας δεν συνιστάται τακτική παρακολούθηση της CK, εκτός εάν ο ασθενής εμφανίσει μυαλγίες. Εφόσον παρατηρηθεί αύξηση της CK $> 5 \times \text{ULN}$ κατά τη διάρκεια της θεραπείας απαιτείται διακοπή του φαρμάκου, έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και επανέλεγχος της CK κάθε 2 εβδομάδες. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλα αίτια αύξησης της CK, όπως είναι η έντονη σωματική εργασία, ιδιαίτερα όταν η CK παραμένει αυξημένη και μετά τη διακοπή της στατίνης. Αντίθετα, δεν απαιτείται διακοπή της στατίνης όταν η αύξηση της CK είναι $< 5 \times \text{ULN}$ ¹⁰⁸. Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοσίτιδας ή/και ραβδομύλυσης είναι μεγαλύτερος σε ηλικιωμένα άτομα, σε άτομα με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό, σε ασθενείς με ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. υποκαλιαιμία που οφείλεται στη χορήγηση διουρητικών), καθώς και σε άτομα που ταυτόχρονα λαμβάνουν άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το μεταβολισμό των στατινών¹⁶⁶.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών που έχουν αναφερθεί ή έχουν παρατηρηθεί στις τυχαποιημένες κλινικές μελέτες είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, ο πονοκέφαλος, τα εξανθήματα, οι διαταραχές του ύπνου και η περιφερική νευροπάθεια. Οι στατίνες δεν πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά, καθώς και στην κύηση ή τη λοχεία¹⁶⁷. Πρόσφατα, ο FDA προειδοποίησε για την εμφάνιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με τη χορήγηση των στατινών, όπως είναι ορισμένες διαταραχές από το κεντρικό νευρικό σύστημα και ιδιαίτερα διαταραχές της γνωσιακής λειτουργίας (απώλεια μνήμης, σύγχυση). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνά ήπιες και αναστρέψιμες με τη διακοπή της χορήγησης των στατινών, ενώ ο χρόνος εμφάνισής τους ποικίλει (από 1 ημέρα έως και αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας)¹⁶⁴. Επιπρόσθετα, ο FDA προειδοποίησε και για την πιθανή διαβητογόνο δράση των στατινών και τη δυσμενή τους επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συζητείται αναλυτικά σε επόμενο Κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Τα βασικά βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των στατινών φαίνονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των στατινών

Φάρμακο	Διαλυτότητα	Μεταβολισμός διαμέσου του CYP	Χρόνος ημίσειας ζωής (h)	Νεφρική απέκκριση (%)
Λοβαστατίνη	Λιπόφιλη	3A4	2-3	30
Σιμβαστατίνη	Λιπόφιλη	3A4	2-3	13
Πραβαστατίνη	Υδροφιλη	-	1	60
Φλουβαστατίνη	Υδροφιλη	2C9 (75%), 3A4 (20%), 2C8 (5%)	0,5	5
Ατορβαστατίνη	Λιπόφιλη	3A4	13-16	2
Ροσουβαστατίνη	Υδροφιλη	2C9, 2C19 (σε μικρό βαθμό)	19	10

Η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και η ιδιότητα αυτή μπορεί να συσχετίζεται με τη μεγάλη τους αποτελεσματικότητα^{168,169}. Η πραβαστατίνη, η ροσουβαστατίνη και λιγότερο η φλουβαστατίνη είναι υδροφιλα φάρμακα¹⁶⁸. Οι υδροφιλες στατίνες δεν περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι αυτά τα φάρμακα και κυρίως η πραβαστατίνη έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα και κυρίως αϋπνίες¹⁶⁷. Η ατορβαστατίνη και η φλουβαστατίνη έχουν ελάχιστη νεφρική απέκκριση¹⁶⁸. Έτσι, αυτά τα φάρμακα μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας χωρίς τροποποίηση της δόσης τους. Αντίθετα, απαιτείται τροποποίηση της δόσης στατινών που απεκκρίνονται σε μεγαλύτερο βαθμό από τους νεφρούς. Για παράδειγμα, η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg/ημέρα και της ροσουβαστατίνης τα 10 mg/ημέρα σε ασθενείς με eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Ιδιαίτερα πρέπει να αναφερθεί ο διαμέσου του κυτοχρώματος P450(CYP) 3A4 μεταβολισμός ορισμένων στατινών. Εξαιρέση αποτελεί η φλουβαστατίνη, η οποία μεταβολίζεται στο μεγαλύτερο βαθμό διαμέσου του CYP2C8. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη μεταβολίζεται σε μικρό βαθμό από το σύστημα CYP, κυρίως διαμέσου των CYP2C9 και CYP2C19, ενώ η πραβαστατίνη μεταβολίζεται διαμέσου άλλων οδών^{168,170}. Η ταυτόχρονη χορήγηση στατινών και άλλων φαρμάκων που επίσης μεταβολίζονται διαμέσου του CYP3A4 έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του ηπατικού μεταβολισμού των στατινών, την αύξηση των επιπέδων τους στο πλάσμα

και επακόλουθα την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως μυοπάθειας^{168,170}. Φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα των στατινών στο πλάσμα είναι τα μακρολίδια (ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη), οι αντιμυκητιασικές αζόλες (ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη), οι αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (Human Immunodeficiency Virus) (λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, αταζαναβίρη/ ριτοναβίρη), η κολχικίνη, η βεραπαμίλη, η διλτιαζέμη, η αμιοδαρόνη, η δρонеδαρόνη, η γεμφιπροζίλη, η νταναζόλη και η κυκλοσπορίνη^{168,170}.

Πρόσφατα, ο FDA αναθεώρησε τις δόσεις της σιμβαστατίνης που μπορούν να συγχωρηθούν με διάφορα φάρμακα, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης μυοτοξικότητας. Συγκεκριμένα, η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 10 mg/ημέρα σε ασθενείς που παίρνουν βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη, καθώς και τα 20 mg/ημέρα σε ασθενείς που παίρνουν αμιοδαρόνη ή δρонеδαρόνη. Η νεότερη οδηγία περιλαμβάνει και το περιορισμό της δόσης της σιμβαστατίνης σε ≤ 20 mg/ημέρα σε ασθενείς που παίρνουν αμλοδιπίνη ή ρανολαζίνη. Παράλληλα, η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 40 mg/ημέρα σε ασθενείς που παίρνουν τικαγκρελόρη. Στις απόλυτες αντενδείξεις συγχωρήγησης με σιμβαστατίνη έχουν προστεθεί η ποζακοναζόλη και η κυκλοσπορίνη^{171,172}.

3.2 Στατίνες και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι στατίνες θεωρούνται ως τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου^{173,174}. Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες τόσο πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς πρόληψης έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας¹⁷⁵⁻¹⁸⁴. Η ανάλυση του συνόλου αυτών των μελετών δεν είναι εφικτή στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Για αυτό το λόγο αναφέρονται ενδεικτικά ορισμένες μόνο από αυτές τις μελέτες.

3.2.1 Μελέτες πρωτογενούς πρόληψης

Η μελέτη WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) ήταν μία μελέτη πρωτογενούς πρόληψης στην οποία συμμετείχαν 6.595 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε πραβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Μετά από 4,9

έτη παρακολούθησης, η χορήγηση πραβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίων συμβαμάτων κατά 31% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο¹⁷⁸. Επιπρόσθετα, η χορήγηση της πραβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας κατά 32% και 22% αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο¹⁷⁸. Αυτό το καρδιαγγειακό όφελος επιβεβαιώθηκε και από τα ευρήματα και άλλων μελετών πρωτογενούς πρόληψης με τη χορήγηση ποικίλων στατινών^{176,177,184}. Μάλιστα, αυτό το όφελος ήταν σημαντικό σε άτομα υψηλού κινδύνου που δεν εμφάνιζαν ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα TC. Πράγματι, στη μελέτη ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) συμμετείχαν 10.305 ασθενείς υψηλού κινδύνου με υπέρταση και επίπεδα TC \leq 250 mg/dl¹⁷⁶. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα μετά από 3,3 έτη. Η χορήγηση της ατορβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου (συνδυασμός θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου) κατά 36% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο¹⁷⁶. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτό το όφελος είχε αρχίσει να είναι σημαντικό ήδη από τον πρώτο χρόνο θεραπείας. Παράλληλα, η χορήγηση ατορβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ κατά 27% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο¹⁷⁶.

Η μελέτη JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Study Evaluating Rosuvastatin) έδειξε ότι η χορήγηση στατινών μειώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα ακόμα και σε άτομα με επίπεδα LDL-C < 130 mg/dl, αλλά αυξημένη συγκέντρωση hs-CRP¹⁷⁷. Η συγκεκριμένη μελέτη¹⁷⁷ αναλύεται σε επόμενο Κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

3.2.2 Μελέτες δευτερογενούς πρόληψης

Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη, υπάρχουν πολλές μελέτες που έδειξαν μία σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, καθώς και της ολικής θνητότητας σε άτομα με στεφανιαία νόσο ή ΑΕΕ¹⁷⁹. Στη μελέτη 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) συμμετείχαν 4.444 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε σιμβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο¹⁷⁹. Μετά από 5,4 έτη παρακολούθησης, η χορήγηση σιμβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση της ολικής θνητότητας κατά 30% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο¹⁷⁹. Αυτό το όφελος αποδόθηκε σε μία σημαντική

μείωση της θνητότητας από καρδιακά αίτια κατά 42% στην ομάδα της σιμβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου¹⁷⁹. Το καρδιαγγειακό όφελος από τη χορήγηση ποικίλων στατινών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο επιβεβαιώθηκε και από τα αποτελέσματα άλλων τυχαιοποιημένων μελετών^{178,181,183}.

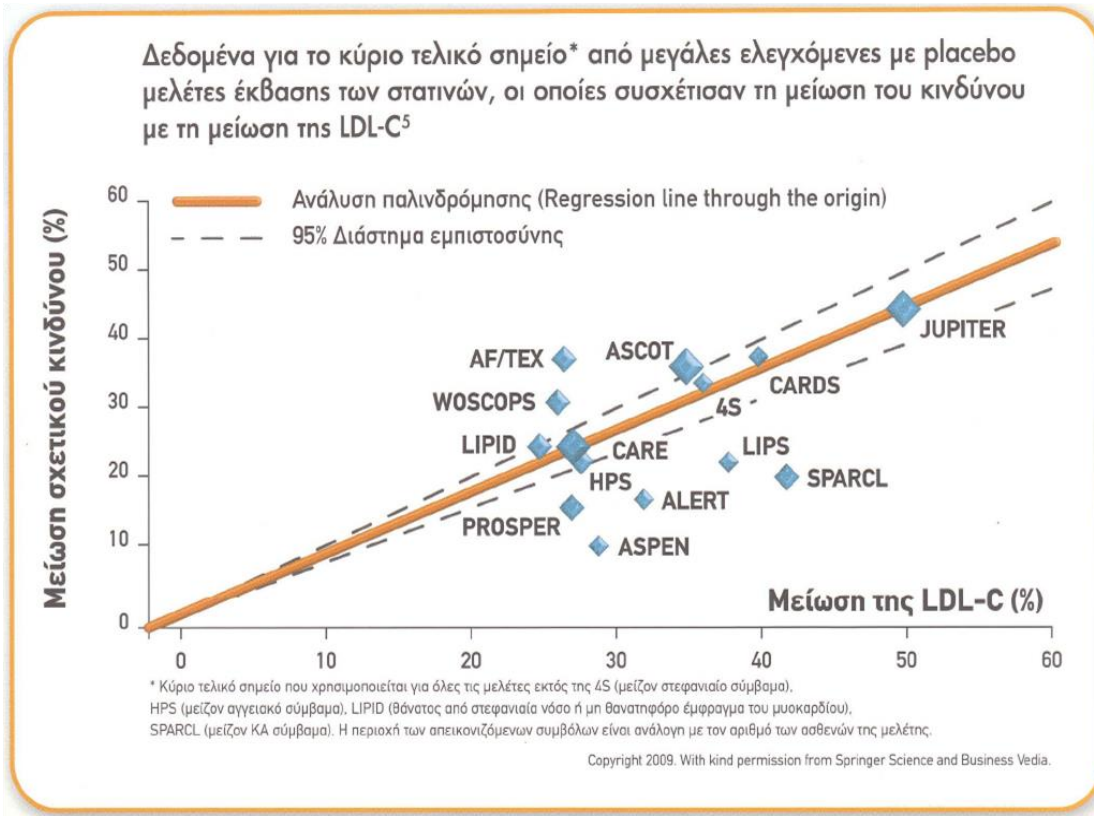
Μία τέτοια μελέτη δευτερογενούς πρόληψης πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα. Πρόκειται για τη μελέτη GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation), στην οποία συμμετείχαν 1.600 ασθενείς με στεφανιαία νόσο¹⁸⁰. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε επιθετική θεραπεία με ατορβαστατίνη ή σε συμβατική θεραπεία (υγιεινοδιαιτητικά μέτρα με ή χωρίς τη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων), με στόχο LDL-C < 100 mg/dl. Στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας μόνο το 14% των ασθενών πήρε υπολιπιδαιμικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της μελέτης¹⁸⁰. Ο συνδυασμός της εμφάνισης θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, επέμβασης επαναγγείωσης ή ΑΕΕ αποτελούσε το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης. Μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης, ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της ατορβαστατίνης πέτυχε το στόχο της LDL-C, σε σύγκριση με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας (95% vs 14%, αντίστοιχα)¹⁸⁰. Παράλληλα, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου ήταν σημαντικά μικρότερος (κατά 51%) στην ομάδα της ατορβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας¹⁸⁰. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, συμπεραίνεται ότι η επιθετική μείωση των επιπέδων της LDL-C έχει ιδιαίτερη σημασία στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Άλλες μελέτες έδειξαν ότι όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα της LDL-C που επιτυγχάνονται τόσο μεγαλύτερο είναι και το κλινικό όφελος. Στη μελέτη TNT (Treating to New Targets) συμμετείχαν 10.001 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και επίπεδα LDL-C πριν την έναρξη της θεραπείας ≤ 130 mg/dl¹⁸¹. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα ή 10 mg/ημέρα. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο συνδυασμός των θανάτων από στεφανιαία νόσο, των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των καρδιακών ανακοπών που αντιμετωπίστηκαν με ανάνηψη, καθώς και των θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων ΑΕΕ¹⁸¹. Μετά από 4,9 έτη παρακολούθησης, τα επίπεδα της LDL-C ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα της υψηλής δόσης σε σύγκριση με την ομάδα της χαμηλής δόσης της ατορβαστατίνης (77 vs 101 mg/dl αντίστοιχα)¹⁸¹. Οι ασθενείς που πήραν την επιθετική θεραπεία με ατορβαστατίνη (80 mg/ημέρα) εμφάνισαν το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης σε μικρότερο ποσοστό σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα (8,7% vs 10,9%, σχετικός

κίνδυνος 0,78, 95% όρια αξιοπιστίας 0,69 – 0,89)¹⁸¹. Πρέπει να επισημανθεί ότι η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χορήγηση επιθετικής θεραπείας με στατίνη σε υψηλές δόσεις φαίνεται ότι παρατηρείται ήδη από τις πρώτες ημέρες μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. Αυτό το εύρημα παρατηρήθηκε και στη μελέτη PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), στην οποία συμμετείχαν 4.162 ασθενείς, που νοσηλεύθηκαν εξαιτίας ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου μέσα στις προηγούμενες 10 ημέρες¹⁸⁵. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε συμβατική αγωγή με πραβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή σε επιθετική θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα¹⁸⁵. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο συνδυασμός των θανάτων από οποιαδήποτε αιτία, καθώς και της εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, επεμβάσεων επαναγγείωσης και ΑΕΕ. Μετά από 2 έτη παρακολούθησης, η επιθετική αγωγή είχε ως αποτέλεσμα την επίτευξη χαμηλότερων επιπέδων LDL-C σε σύγκριση με τη συμβατική αγωγή (62 vs 95 mg/dl αντίστοιχα)¹⁸⁵. Παράλληλα, ο κίνδυνος εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου ήταν κατά 16% μικρότερος στην ομάδα της επιθετικής θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας¹⁸⁵. Πρέπει να αναφερθεί ότι αυτή η διαφορά ήταν σημαντική ήδη από τις πρώτες 30 ημέρες θεραπείας, ένα εύρημα που καταδεικνύει το βραχυπρόθεσμο όφελος από τη χορήγηση στατινών σε υψηλή δόση σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα¹⁸⁵.

Παρόμοιο όφελος από την επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή (χορήγηση ατορβαστατίνης σε υψηλή δόση, 80 mg/ημέρα) παρατηρήθηκε και σε ασθενείς μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ στη μελέτη SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)¹⁸². Σε αυτή τη μελέτη, η χορήγηση ατορβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων ΑΕΕ κατά 16%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε 4.731 ασθενείς που είχαν υποστεί ένα ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ¹⁸².

Όλες οι παραπάνω μελέτες δείχνουν ότι η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας από τη χορήγηση στατινών δεν συσχετίζεται με τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων πριν την έναρξη της θεραπείας. Αντίθετα, αυτό το όφελος φαίνεται ότι συσχετίζεται με τη μείωση των επιπέδων της LDL-C (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου σε αναλογία με τη μείωση των επιπέδων της LDL-C στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

Ωστόσο, η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που συσχετίζεται με τη χορήγηση των στατινών δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως από την επίδραση αυτών των φαρμάκων στα επίπεδα της LDL-C¹⁸⁶.

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι στατίνες μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έως ένα βαθμό και εξαιτίας των αντιαθηροσκληρωτικών τους δράσεων που είναι ανεξάρτητες από την υπολιπιδαιμική τους δράση (πλειοτροπικές δράσεις)^{187,188}. Τέτοιες δράσεις είναι συνοπτικά: 1] η ευνοϊκή τους επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου, 2] η αναστολή της έκφρασης των προσκολλητικών μορίων του ενδοθηλίου, όπως είναι η MCP-1 και το VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), 3] η αντιοξειδωτική τους δράση στο τοίχωμα των αγγείων, 4] οι ποικίλες αντιφλεγμονώδεις και 5] αντιθρομβωτικές τους ιδιότητες, καθώς και 6] η αναστολή της υπερπλασίας των κυττάρων του λείου μυϊκού χιτώνα των αγγείων^{187,188}. Αυτές οι δράσεις που συσχετίζονται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης περιγράφονται αναλυτικά σε επόμενο Κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗ

4.1 Γενικά

Η ροσουβαστατίνη (Crestor[®], AstraZeneca) αποτελεί τη νεότερη στατίνη που κυκλοφορεί στην ελληνική αγορά. Πρόκειται για μία συνθετική στατίνη, της οποίας τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά υπόσχονται μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όσον αφορά τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, καθώς και μεγαλύτερη ασφάλεια, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες στατίνες^{189,190}. Συγκεκριμένα, η ροσουβαστατίνη έχει το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής από όλες τις στατίνες (19 h)^{169,189}. Παράλληλα, αυτή η στατίνη έχει την ικανότητα να συνδέεται με την HMG-CoA αναγωγή σε περισσότερα σημεία, ενώ το μόριό της εμφανίζει μεγαλύτερη χημική συγγένεια με το ενεργό τμήμα του ενζύμου^{169,189,190}. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά εξηγούν έως ένα βαθμό την αυξημένη ικανότητα της ροσουβαστατίνης να αναστέλλει την ενεργότητα της HMG-CoA αναγωγής και επομένως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης, σε μικρότερες δόσεις από τις άλλες στατίνες^{189,190}. Έτσι, απαιτούνται μικρότερες δόσεις ροσουβαστατίνης για την επίτευξη του στόχου όσον αφορά την LDL-C. Με δεδομένο ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών είναι δόσοεξαρτώμενες, αυτά τα χαρακτηριστικά ενδέχεται να καθιστούν τη ροσουβαστατίνη το πιο ασφαλές φάρμακο αυτής της κατηγορίας¹⁸⁹. Στα δυνητικά πλεονεκτήματα της ροσουβαστατίνης συνεισφέρουν επίσης και ορισμένα από τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της. Για παράδειγμα, η ροσουβαστατίνη είναι ιδιαίτερα ηπατοεκλεκτικό φάρμακο, με αποτέλεσμα να έχει ελάχιστη βιοδιαθεσιμότητα σε άλλους ιστούς, όπως είναι οι μυϊκές ίνες¹⁶⁹, ένα εύρημα που ενδέχεται να συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μυοτοξικότητας από τη χορήγησή της. Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη υφίσταται ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό διαμέσου του CYP3A4, του κυτοχρώματος εκείνου που συσχετίζεται με τις περισσότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα¹⁶⁹. Η ροσουβαστατίνη αποβάλλεται αυτούσια από τη χολή (σε ποσοστό περίπου 90%), ενώ υφίσταται ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό διαμέσου των CYP2C9 και CYP2C19¹⁶⁹.

4.2 Η ροσουβαστατίνη στις κλινικές μελέτες

4.2.1 Μελέτες εκτίμησης της υπολιπιδαιμικής δράσης της ροσουβαστατίνης

4.2.1.1 Σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία

Στη μελέτη STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) συμμετείχαν 2.431 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία (LDL-C \geq 160 mg/dl και TG < 400 mg/dl), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα, ατορβαστατίνη 10-80 mg/ημέρα, σιμβαστατίνη 10-80 mg/ημέρα ή πραβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα¹⁹¹. Μετά από 6 εβδομάδες εκτιμήθηκε η υπολιπιδαιμική δράση της ροσουβαστατίνης, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες στατίνες, όσον αφορά τις μεταβολές των επιπέδων της TC, της LDL-C, της HDL-C, καθώς και των TG. Οι μειώσεις των επιπέδων της LDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα της ροσουβαστατίνης, σε σύγκριση με τις ομάδες της ατορβαστατίνης, της πραβαστατίνης και της σιμβαστατίνης¹⁹¹. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της LDL-C μειώθηκαν κατά 45,8-55,0% με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 10-40 mg/ημέρα, κατά 36,8-47,8% με τη χορήγηση ατορβαστατίνης 10-40 mg/ημέρα, κατά 28,3-38,8% με τη χορήγηση σιμβαστατίνης 10-40 mg/ημέρα αντίστοιχα, καθώς και κατά 20,1-29,7% με τη χορήγηση πραβαστατίνης 10-40 mg/ημέρα αντίστοιχα ($p < 0,001$ για τη σύγκριση όλων των στατινών με τις αντίστοιχες δόσεις της ροσουβαστατίνης)¹⁹¹.

Πρέπει να επισημανθεί ότι η ροσουβαστατίνη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της LDL-C ακόμα και από το διπλασιασμό της δόσης των υπολοίπων στατινών¹⁹¹. Επιπρόσθετα, η χορήγηση αυτής της στατίνης είχε ως αποτέλεσμα ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών να πετύχει τους στόχους όσον αφορά την LDL-C, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δόσεις των υπολοίπων στατινών¹⁹¹. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα μείωσε τα επίπεδα των TG κατά 7,5% και 13,0% περισσότερο από τη σιμβαστατίνη 10-80 mg/ημέρα και την πραβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα, αντίστοιχα ($p < 0,001$ για τις συγκρίσεις)¹⁹¹.

Στη μελέτη STELLAR, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10-40 mg/ημέρα συσχετίστηκε με μία μείωση των επιπέδων της non-HDL-C και της apoB κατά 42,0-50,9%, καθώς και 36,7-45,3%, αντίστοιχα¹⁹². Αυτή μείωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση άλλων στατινών, ακόμα και σε υψηλότερη δόση ($p < 0,002$ για όλες τις συγκρίσεις)¹⁹². Η μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της apoA1 (κατά 8,8%) παρατηρήθηκε στους ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα¹⁹².

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη συμμετείχαν 147 ασθενείς με σημαντικό βαθμού υπερχοληστερολαιμία (LDL = 190 - 400 mg/dl), στους οποίους χορηγήθηκε ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα για 6 εβδομάδες (πρώτη φάση)¹⁹³. Στη συνέχεια, αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 80 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ή στο συνδυασμό ροσουβαστατίνης 80 mg/ημέρα και χολεστυραμίνης 16 g/ημέρα για τις επόμενες 6 εβδομάδες (δεύτερη φάση)¹⁹³. Στην πρώτη φάση της μελέτης, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση των επιπέδων της LDL-C κατά 52,2%¹⁹³. Στη δεύτερη φάση, η ροσουβαστατίνη 80 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χολεστυραμίνη 16 g/ημέρα μείωσε τα επίπεδα της LDL-C κατά 56,4% και 60,5% αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μονοθεραπείας και του συνδυασμού όσον αφορά τις μεταβολές των υπολοίπων λιπιδαιμικών παραμέτρων¹⁹³.

Στη μελέτη STARSHIP (Study Assessing Rosuvastatin in Hispanic Population) συμμετείχαν 696 ισπανόφωνοι ασθενείς με δυσλιπιδαιμία (LDL-C \geq 130 mg/dl και \leq 300 mg/dl, καθώς και TG < 400 mg/dl) και μέτριο έως υψηλό 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου¹⁹⁴. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 ή 20 mg/ημέρα ή ατορβαστατίνη 10 ή 20 mg/ημέρα. Μετά από 6 εβδομάδες, η ροσουβαστατίνη μείωσε περισσότερο τα επίπεδα της LDL-C, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δόσεις της ατορβαστατίνης (45% vs 36%, για τη δόση των 10 mg/ημέρα, καθώς και 50% vs 42%, για τη δόση των 20 mg/ημέρα)¹⁹⁴. Αυτό το γεγονός είχε ως αποτέλεσμα ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της ροσουβαστατίνης που πέτυχε τους στόχους όσον αφορά την LDL-C, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης (78% vs 60%, για τη δόση των 10 mg/ημέρα, καθώς και 88% vs 73%, για τη δόση των 20 mg/ημέρα)¹⁹⁴. Στην ομάδα της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της apoB και της non-HDL-C (κατά 36% και 40%, αντίστοιχα, για τη δόση των 10 mg/ημέρα, καθώς και κατά 43% και 47% αντίστοιχα για τη δόση των 20 mg/ημέρα)¹⁹⁴. Αυτές οι μειώσεις ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της ατορβαστατίνης¹⁹⁴. Επιπρόσθετα, στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 10 και 20 mg/ημέρα παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των αθηρωματικών δεικτών apoB/apoA1 (κατά 37% και 41%, αντίστοιχα), LDL-C/HDL-C (κατά 48% και 52%, αντίστοιχα), non-HDL-C/HDL-C (κατά 43% και 47% αντίστοιχα) και TC/HDL-C (κατά 35% και 38%, αντίστοιχα)¹⁹⁴.

Η μελέτη ATOROS (Atorvastatin and Rosuvastatin) ήταν μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 120 ασθενείς με μέτριο 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και δυσλιπιδαιμία (TC > 240 mg/dl και TG < 350 mg/dl)¹⁹⁵. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε

ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή ατορβαστατίνη 20 mg/ημέρα για 6 εβδομάδες. Στη συνέχεια της μελέτης η δόση των στατινών διπλασιάστηκε στους ασθενείς που δεν πέτυχαν το στόχο για την LDL-C (< 130 mg/dl) για τις επόμενες 6 εβδομάδες. Στο τέλος των πρώτων 6 εβδομάδων της μελέτης, το 75% των ασθενών στην ομάδα της ροσουβαστατίνης και το 71,7% των ασθενών στην ομάδα της ατορβαστατίνης πέτυχε το στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής¹⁹⁵. Στο τέλος της μελέτης, τα ποσοστά των ασθενών που δεν πέτυχαν το στόχο όσον αφορά την LDL-C ήταν 6,7% και 8,3% για την ομάδα της ροσουβαστατίνης και της ατορβαστατίνης αντίστοιχα¹⁹⁵. Η συνολική δόση που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν μικρότερη για τη ροσουβαστατίνη, σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη (12,5 mg/ημέρα vs 25,7 mg/ημέρα, αντίστοιχα)¹⁹⁵. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η ροσουβαστατίνη ήταν περισσότερο αποτελεσματική όσον αφορά την αύξηση των επιπέδων της HDL-C σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη¹⁹⁵.

Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον μία αναδρομική ανάλυση 11.814 ασθενών με δυσλιπιδαιμία που πήραν διάφορες στατίνες για 1,5 χρόνο¹⁹⁶. Η λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης (logistic regression analysis) έδειξε ότι σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης, η χορήγηση ατορβαστατίνης ή σιμβαστατίνης συσχετιζόνταν με ένα σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο [σχετικός κίνδυνος (OR) 1,32 και 2,06 αντίστοιχα, $p < 0,05$] αποτυχίας επίτευξης των στόχων όσον αφορά την LDL-C, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της NCEP-ATPIII¹⁹⁶.

4.2.1.2 Σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία

Σε μία μελέτη συμμετείχαν 1.445 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία (LDL-C ≥ 130 mg/dl, TG ≥ 150 mg/dl και HDL-C < 40 mg/dl για τους άνδρες και < 50 mg/dl για τις γυναίκες), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10, 20 ή 40 mg/ημέρα ή φαινοφιμπρικό οξύ (ABT-335) 135 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ή στο συνδυασμό ροσουβαστατίνης 10 ή 20 mg/ημέρα με ABT-335 135 mg/ημέρα¹⁹⁷. Ο συνδυασμός της ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα με ABT-335 135 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C, σε σύγκριση με το ABT-335 ως μονοθεραπεία (20,3% vs 8,5%). Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός προκάλεσε μία μεγαλύτερη μείωση των TG (47,1% vs 24,4%) και της LDL-C (37,2% vs 25,6%) ($p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις)¹⁹⁷. Ο συνδυασμός της ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα με ABT-335 135 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C (19,0% vs 10,3%), καθώς και μία μεγαλύτερη μείωση των TG (42,9% vs 25,6%) και της LDL-C (38,8% vs 6,5%), σε σύγκριση με το ABT-335 135 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ($p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις)¹⁹⁷.

4.2.1.3 Σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία που δεν ανέχονται τη θεραπεία με στατίνη

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με τη χορήγηση στατινών είναι ένα συχνό πρόβλημα στην καθημέρα κλινική πράξη και αποτελεί αιτία διακοπής αυτών των φαρμάκων. Η διακοπή της θεραπείας με στατίνη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου¹⁹⁸. Σε μία μελέτη συμμετείχαν 61 ασθενείς μετρίου έως υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, με αυξημένα επίπεδα LDL-C (μέση τιμή 177 mg/dl), οι οποίοι δεν ανέχονταν τη θεραπεία με άλλες στατίνες, εξαιτίας της εμφάνισης μυαλγιών και δεν πέτυχαν τους στόχους όσον αφορά την LDL-C με τη χορήγηση άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων¹⁹⁹. Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκε ροσουβαστατίνη 5 ή 10 mg/ημέρα, ανάλογα με το εάν εμφάνιζαν μέτριο ή υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, αντίστοιχα. Η ροσουβαστατίνη και στις 2 δόσεις είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C (κατά 42% και για τις 2 δόσεις)¹⁹⁹. Η ροσουβαστατίνη έγινε καλά ανεκτή. Μόνο 1 από τους 61 ασθενείς της μελέτης διέκοψε τη θεραπεία εξαιτίας της εμφάνισης μυαλγιών¹⁹⁹. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις των τρανσαμινασών (AST και/ή ALT > 3 x ULN) ή της CK > 10 x ULN¹⁹⁹. Παράλληλα, μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης κάθε δεύτερη ημέρα ή και λιγότερο συχνά ενδέχεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε άτομα που δεν ανέχονται τη θεραπεία με στατίνες²⁰⁰⁻²⁰². Αυτά τα ευρήματα αποδίδονται έως ένα βαθμό και στο σχετικά αυξημένο χρόνο ημίσειας ζωής της ροσουβαστατίνης (19 h)¹⁶⁹.

4.2.1.4 Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με δυσλιπιδαιμία

Στη μελέτη MERCURY (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy) I συμμετείχαν 3.140 ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (ασθενείς με στεφανιαία ή άλλη καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου > 20%) και δυσλιπιδαιμία (LDL-C \geq 116 mg/dl και TG < 400 mg/dl)²⁰³. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα, ατορβαστατίνη 10-20 mg/ημέρα, σιμβαστατίνη 20 mg/ημέρα ή πραβαστατίνη 40 mg/ημέρα για 8 εβδομάδες (πρώτη φάση). Στη συνέχεια οι ασθενείς που δεν πέτυχαν τους στόχους όσον αφορά την LDL-C πήραν ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα για τις επόμενες 8 εβδομάδες (δεύτερη φάση). Εξαιρέση αποτέλεσαν οι ασθενείς που έπαιρναν ατορβαστατίνη 20 mg/ημέρα στην πρώτη φάση της μελέτης, στους οποίους χορηγήθηκε ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα στη δεύτερη φάση²⁰³. Η

χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με συνολική βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, καθώς και με υψηλότερα ποσοστά ασθενών επίτευξης των στόχων όσον αφορά την LDL-C, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες στατίνες (88% για τη ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα vs 78%, 71% και 58% για την ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα, τη σιμβαστατίνη 20 mg/ημέρα και την πραβαστατίνη 40 mg/ημέρα, αντίστοιχα, $p < 0,0001$)²⁰³. Αντίθετα, η ατορβαστατίνη 20 mg/ημέρα δεν διέφερε σημαντικά από την ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα όσον αφορά το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε τους στόχους για την LDL-C²⁰³. Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο²⁰⁴. Εξάιρεση αποτέλεσαν τα επίπεδα των TG, τα οποία μειώθηκαν περισσότερο στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (23,4% vs 15,5%, αντίστοιχα)²⁰⁴. Αυτό το εύρημα πιθανά αποδίδεται και στα υψηλότερα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

Στη μελέτη DISCOVERY (A Direct Statin Comparison of LDL-C Value: An Evaluation of Rosuvastatin Therapy Compared with Atorvastatin) συμμετείχαν 1.024 ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου με υπερχοληστερολαιμία (LDL-C > 130 mg/dl), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα²⁰⁵. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, παρατηρήθηκε μία σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της TC και της LDL-C στην ομάδα της ροσουβαστατίνης, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης. Αυτό το εύρημα είχε ως αποτέλεσμα ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών που πήρε ροσουβαστατίνη να επιτύχει τους στόχους όσον αφορά την LDL-C, σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν ατορβαστατίνη (83,4% vs 68,3%, αντίστοιχα, $p < 0,001$)²⁰⁵. Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C, σε σύγκριση με τη χορήγηση ατορβαστατίνης²⁰⁵.

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης IRIS (Investigation of Rosuvastatin in South Asians) στην οποία συμμετείχαν 740 ασθενείς (485 υψηλού κινδύνου) με δυσλιπιδαιμία και καταγωγή από την Νοτιοανατολική Ασία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 ή 20 mg/ημέρα ή σε ατορβαστατίνη 10 ή 20 mg/ημέρα για 6 εβδομάδες²⁰⁶. Παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων της LDL-C στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης 10 mg/ημέρα (45% vs 40% αντίστοιχα), καθώς και της non-HDL-C (40% vs 36% αντίστοιχα) και του αθηρωματικού πηλίκου LDL-C/HDL-C (κατά 48% vs 43%)²⁰⁶. Αυτά τα ευρήματα είχαν ως αποτέλεσμα περισσότεροι ασθενείς στην

ομάδα της ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα να πετύχουν τους στόχους όσον αφορά την LDL-C, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης 10 mg/ημέρα (79% vs 76%)²⁰⁶. Αυτή η διαφορά ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (76% vs 70%)²⁰⁶. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των στατινών στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχε τους στόχους για την LDL-C στη δόση των 20 mg/ημέρα²⁰⁶.

Στη μελέτη PULSAR (Prospective Study to Evaluate the Use of Low Doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin) συμμετείχαν 996 ασθενείς υψηλού κινδύνου με υπερχοληστερολαιμία (LDL-C \geq 130 mg/dl και $<$ 220 mg/dl), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή ατορβαστατίνη 20 mg/ημέρα²⁰⁷. Μετά από 6 εβδομάδες, η μείωση των επιπέδων της LDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης 20 mg/ημέρα (44,6% vs 42,7%)²⁰⁷. Παράλληλα, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της ροσουβαστατίνης πέτυχαν τους στόχους για την LDL-C σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης (68,8% vs 62,5%, $p < 0,05$)²⁰⁷. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι σε αυτή τη μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη 20 mg/ημέρα (6,4% vs 3,1%, $p < 0,001$)²⁰⁷.

Στη μελέτη SOLAR (Satisfying Optimal LDL-C ATP-III Goals with Rosuvastatin) συμμετείχαν 1.632 ασθενείς υψηλού κινδύνου με δυσλιπιδαιμία (LDL-C \geq 130 mg/dl και $<$ 250 mg/dl, καθώς και TG νηστείας $<$ 400 mg/dl), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα, ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή σιμβαστατίνη 20 mg/ημέρα, αρχικά για 6 εβδομάδες²⁰⁸. Στη συνέχεια της μελέτης οι ασθενείς που δεν πέτυχαν τον στόχο όσον αφορά την LDL-C ($<$ 100 mg/dl) πήραν τη διπλάσια δόση των στατινών για τις επόμενες 6 εβδομάδες²⁰⁸. Στις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της ροσουβαστατίνης συνέχισε με την αρχική δόση, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης και της σιμβαστατίνης (65% vs 41% και 39% αντίστοιχα)²⁰⁸. Στο τέλος της μελέτης, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της ροσουβαστατίνης πέτυχαν το στόχο όσον αφορά την LDL-C, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης και της σιμβαστατίνης (76% vs 58% και 53% αντίστοιχα, $p < 0,001$)²⁰⁸. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου αυξάνει τις πιθανότητες μακροχρόνιας χορήγησης χαμηλών δόσεων αυτής της στατίνης, χωρίς να απαιτείται αύξηση της δόσης ή αλλαγή της στατίνης. Αυτά τα δεδομένα έχουν ιδιαίτερη σημασία εάν λάβουμε υπόψη ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των

στατινών είναι δοσοεξαρτώμενες και ότι η συμμόρφωση στη θεραπεία καθορίζεται έως ένα βαθμό και από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η μελέτη POLARIS (Prospective Optimisation of Lipids by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in High-Risk Subjects with Hypercholesterolemia) ήταν μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της επιθετικής θεραπείας με υψηλές δόσεις 2 διαφορετικών στατινών (ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα vs atorβαστατίνης 80 mg/ημέρα) όσον αφορά την επίτευξη των στόχων για την LDL-C, σε 871 ασθενείς υψηλού κινδύνου²⁰⁹. Μετά από 26 εβδομάδες, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C σε σύγκριση με την atorβαστατίνη (58,5% vs 52,5%, αντίστοιχα)²⁰⁹. Κατά συνέπεια ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της ροσουβαστατίνης πέτυχε τους στόχους για την LDL-C, σε σύγκριση με την ομάδα της atorβαστατίνης (81,9% vs 75,3%, αντίστοιχα, όσον αφορά το στόχο < 100 mg/dl, και 36,9% vs 22,0%, αντίστοιχα, όσον αφορά το στόχο < 70 mg/dl)²⁰⁹. Πρέπει να αναφερθεί ότι η ροσουβαστατίνη προκάλεσε μία σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C σε σύγκριση με την atorβαστατίνη (κατά 11,0% vs 6,2% αντίστοιχα)²⁰⁹.

Στη μελέτη EXPLORER (Examination of Potential Lipid-Modifying Effects of Rosuvastatin in Combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone) εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εξετιμίμπη 10 mg/ημέρα στη μείωση των επιπέδων της LDL-C και στην επίτευξη των στόχων για την LDL-C (< 100 mg/dl), σε 469 ασθενείς υψηλού κινδύνου (ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμες καταστάσεις) με υπερχοληστερολαιμία (LDL-C \geq 160 και < 250 mg/dl, καθώς και TG < 400 mg/dl)²¹⁰. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας ο συνδυασμός ήταν πιο αποτελεσματικός σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της LDL-C (-69,8% vs -57,1%, αντίστοιχα, $p < 0,001$)²¹⁰. Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που πήρε το συνδυασμό πέτυχε τους στόχους για την LDL-C, σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν μονοθεραπεία (94,0% vs 79,1%, αντίστοιχα, $p < 0,001$)²¹⁰.

4.2.1.5 Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και δυσλιπιδαιμία

Σε μία μελέτη συμμετείχαν 263 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα ή atorβαστατίνη 20-80 mg/ημέρα²¹¹.

Μετά από 6 εβδομάδες, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της LDL-C σε σύγκριση με τις διπλάσιες δόσεις της ατορβαστατίνης (45,9%, 50,6% και 53,6% για τη ροσουβαστατίνη 10, 20 και 40 mg/ημέρα, αντίστοιχα, vs 41,3%, 45,6% και 47,8% για την ατορβαστατίνη 20, 40 και 80 mg/ημέρα, αντίστοιχα)²¹¹. Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών πέτυχε το στόχο όσον αφορά την LDL-C (< 100 mg/dl) στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης²¹¹. Οι 2 στατίνες δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων των TG, η οποία κυμαίνονταν από 16 - 24%²¹¹. Ωστόσο, η ροσουβαστατίνη ήταν περισσότερο αποτελεσματική από την ατορβαστατίνη όσον αφορά τη μείωση του αθηρωματικού δείκτη apoB/apoA1²¹¹.

4.2.1.6 Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο

Στη μελέτη COMETS (Comparative Study with Rosuvastatin in Subjects with Metabolic Syndrome) συμμετείχαν 401 ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, υπερχοληστερολαιμία (LDL-C \geq 130 mg/dl) και 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου > 10%²¹². Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα, ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 6 εβδομάδες. Στη συνέχεια, η δόση και των 2 στατινών αυξήθηκε σε 20 mg/ημέρα για τις επόμενες 6 εβδομάδες, ενώ οι ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο στην πρώτη φάση της μελέτης συνέχισαν με ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα²¹². Μετά τις πρώτες 6 εβδομάδες, η ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων της LDL-C, σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα (41,7% vs 35,7% αντίστοιχα)²¹². Αυτή διαφορά ήταν σημαντική και στο τέλος της δεύτερης φάσης της μελέτης: μείωση κατά 48,9% στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα vs 42,6% στην ομάδα της ατορβαστατίνης 20 mg/ημέρα, $p < 0,001$ ²¹². Αυτά τα ευρήματα είχαν ως αποτέλεσμα ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που πέτυχε τους στόχους για την LDL-C στην ομάδα της ροσουβαστατίνης, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης (79% vs 71%, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, η αύξηση των επιπέδων της HDL-C μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης (10,4% vs 5,8%, αντίστοιχα)²¹². Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση των επιπέδων της apoB κατά 35,1%, της non-HDL-C κατά 40,6%, καθώς και των αθηρωματικών δεικτών TC/HDL-C,

LDL-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C και apoB/apoA1 κατά 37,2%, 47,1%, 45,0% και 38,2%, αντίστοιχα ($p < 0,01$ για τη σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για όλες τις μεταβολές)²¹².

4.2.1.7 Σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία

Η μείωση των επιπέδων των TG από τη χορήγηση στατινών ποικίλει ανάλογα με το φάρμακο της κατηγορίας που χρησιμοποιείται, με τη δόση του φαρμάκου, καθώς και τα αρχικά επίπεδα των TG. Μία μελέτη εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης 5, 10 και 20 mg/ημέρα στη μείωση των επιπέδων των TG, σε σύγκριση με την μεξαφιμπράτη 200 mg 2 φορές την ημέρα και το εικονικό φάρμακο²¹³. Στη μελέτη συμμετείχαν 154 ασθενείς με υψηλά επίπεδα TG (> 200 mg/dl και < 800 mg/dl). Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς είχαν οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία (τύπου IV στην ταξινόμηση του Friederickson). Η ροσουβαστατίνη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων των TG κατά 30,1%, 30,1% και 32,3%, στη δόση των 5, 10 και 20 mg/ημέρα αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο²¹³. Αυτά τα ευρήματα είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης των TG όλων των λιποπρωτεϊνών (HDL, LDL, VLDL) και ιδιαίτερα των πλούσιων σε TG VLDL (22,6%), καθώς και της non-HDL-C (κατά 38,1%) και της χοληστερόλης των καταλοίπων των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών (κατά 48%)²¹³. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις της TC (κατά 28,4%), της LDL-C (κατά 35,5%), ταυτόχρονα με μία σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL-C (κατά 12,7%)²¹³.

4.2.2 Η ροσουβαστατίνη στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου - Η μελέτη JUPITER

Η μελέτη JUPITER¹⁷⁷ αποτελεί την πρώτη μελέτη που εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τα αποτελέσματα των προηγούμενων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών πρωτογενούς πρόληψης σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ήταν τόσο εντυπωσιακά, ώστε να μην επιτρέπεται πλέον η χορήγηση εικονικού φαρμάκου στις σύγχρονες κλινικές μελέτες²¹⁴. Σε αυτό το πλαίσιο σχεδιάστηκε η μελέτη JUPITER, στην οποία συμμετείχαν 17.802 άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C (< 130 mg/dl) και ενδείξεις υποκλινικής φλεγμονής, όπως φαίνονταν από τα αυξημένα επίπεδα της hs-CRP ≥ 2 mg/l¹⁷⁷. Αυτά τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε

ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Μετά από ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 1,9 ετών, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C (κατά 50%) και της hs-CRP (κατά 37%)¹⁷⁷. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο συνδυασμός εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, επεμβάσεων επαναγγείωσης, νοσηλειών στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη ή θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια¹⁷⁷. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση του κύριου καταληκτικού σημείου κατά 44%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο¹⁷⁷. Παράλληλα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση των επιμέρους καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Συγκεκριμένα, στην ομάδα της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκε μία μείωση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου κατά 54%, των ΑΕΕ κατά 48% και των επεμβάσεων επαναγγείωσης εξαιτίας ασταθούς στηθάγχης κατά 47%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο¹⁷⁷. Επιπρόσθετα, η χορήγηση του φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου, που αποτελούνταν από το συνδυασμό των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των ΑΕΕ και των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, κατά 47% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο¹⁷⁷.

Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης JUPITER πραγματοποιήθηκαν πολλές υπο-αναλύσεις της, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά²¹⁴. Επιπρόσθετα, έγινε εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ροσουβαστατίνης όσον αφορά την πρόληψη συμβαμάτων που δεν αξιολογήθηκαν στην πρώτη ανάλυση της μελέτης²¹⁴.

4.2.2.1 Η μελέτη JUPITER σε ποικίλους πληθυσμούς

Ο πληθυσμός της μελέτης JUPITER ήταν διαφορετικός από τον πληθυσμό των άλλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με τη χορήγηση στατινών. Πράγματι, στη μελέτη JUPITER συμμετείχαν άτομα μέσης ηλικίας (άνδρες ≥ 50 ετών και γυναίκες ≥ 60 ετών), με φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ (LDL-C < 130 mg/dl) και ενδείξεις αυξημένης υποκλινικής φλεγμονής (hs-CRP ≥ 2 mg/l)¹⁷⁷. Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη JUPITER δεν είχαν πάρει προηγουμένως θεραπεία με στατίνη. Άτομα με σοβαρές παθήσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη νοσηρότητα και θνητότητα, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρρυθμιστή υπέρταση και οι νεοπλασίες, αποκλείστηκαν από τη μελέτη¹⁷⁷. Τελικά, από ένα πληθυσμό 89.890 ατόμων, μόνο το 19,8% των ατόμων πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη¹⁷⁷. Είναι

αξιοσημείωτο το γεγονός ότι μετά από 12 μήνες θεραπείας, η LDL-C στην ομάδα της ροσουβαστατίνης μειώθηκε στα χαμηλότερα επίπεδα (55 mg/dl) που έχουν ποτέ παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες πρωτογενούς πρόληψης με τη χορήγηση στατινών.

4.2.2.1.1 Η μελέτη JUPITER στις διαφορετικές κατηγορίες κίνδυνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου

Ορισμένες υπο-αναλύσεις της μελέτης JUPITER πραγματοποιήθηκαν σε άτομα με διαφορετικό αρχικό 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, όπως εκτιμήθηκε με βάση τα score κατά Framingham, Reynolds ή SCORE (European Systematic Coronary Risk). Η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο για την εμφάνιση του κύριου καταληκτικού σημείου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μόνο στα άτομα με 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου $\geq 5\%$ και όχι στα άτομα με 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου $< 5\%$ ²¹⁵. Η μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, που παρατηρήθηκε σε κάθε κατηγορία με βάση το Framingham score (5-10%, 11-20% ή $> 20\%$), δεν διέφερε σημαντικά από την αντίστοιχη μείωση που παρατηρήθηκε στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης²¹⁵.

Από το συνολικό πληθυσμό της μελέτης JUPITER (17.802 άτομα), 6.091 και 7.340 άτομα είχαν Framingham score 5-10% και 11-20% αντίστοιχα. Αυτά τα άτομα θεωρούνται ως 'μετρίου' κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου²¹⁵. Στη μελέτη JUPITER, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για την εμφάνιση του κύριου καταληκτικού σημείου σε αυτά τα άτομα²¹⁵. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτή η μείωση συσχετιζόταν θετικά με τον 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Συγκεκριμένα, ο αριθμός ασθενών που έπρεπε να πάρουν ροσουβαστατίνη για μία 5ετία προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση ενός συμβάματος [number needed to treat (NNT)] ήταν 40 [95% όρια αξιοπιστίας (CI), 22 - 206] για τα άτομα με Framingham score 5-10% και 18 (95% CI, 12 - 32) για τα άτομα με Framingham score 11-20%²¹⁵.

Μία άλλη υπο-ανάλυση της μελέτης JUPITER εκτίμησε τα αποτελέσματα της μελέτης στην κατηγορία ατόμων 'υψηλού' κινδύνου με βάση τα score κατά Framingham ($> 20\%$) ή SCORE ($\geq 5\%$)²¹⁶. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση του καταληκτικού σημείου που αποτελούνταν από το συνδυασμό των εμφραγμάτων

του μυοκαρδίου, των ΑΕΕ ή των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: σχετικός κίνδυνος (HR) 0,50, 95% CI, 0,27 - 0,93, για την εκτίμηση του κινδύνου με βάση το Framingham score και HR 0,57, 95% CI, 0,43 - 0,78, για την εκτίμηση του κινδύνου με βάση το SCORE²¹⁶. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά όσον αφορά το ίδιο καταληκτικό σημείο μεταξύ των ατόμων με Framingham score > 20% ή ≤ 20%, καθώς και μεταξύ των ατόμων με SCORE ≥ 5% ή < 5%²¹⁶. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι το κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν ήταν σημαντικό σε παχύσαρκους ασθενείς (BMI ≥ 30 kg/m²) ‘υψηλού’ κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου²¹⁶.

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

Μία υπο-ανάλυση της μελέτης JUPITER εκτίμησε τα αποτελέσματά της σε πληθυσμούς που πέτυχαν ή όχι συγκεκριμένους στόχους όσον τα επίπεδα της LDL-C και της hs-CRP²¹⁷. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά το κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης σε άτομα με αρχικά επίπεδα LDL-C > ή < 100 mg/dl, καθώς και σε άτομα με αρχικά επίπεδα hs-CRP > ή < 5 mg/l²¹⁷. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντικό κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης σε άτομα με επίπεδα LDL-C > 70 mg/dl μετά τη θεραπεία²¹⁷. Αντίθετα, σε άτομα με επίπεδα LDL-C < 70 mg/dl μετά τη θεραπεία, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση του κινδύνου εμφάνισης αγγειακών συμβαμάτων κατά 55% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της hs-CRP μετά τη θεραπεία²¹⁷. Συγκεκριμένα, σε άτομα με επίπεδα hs-CRP < 2 mg/l μετά τη θεραπεία, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση της επίπτωσης αγγειακών συμβαμάτων κατά 62% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτό το κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκε σε μικρότερο βαθμό (μείωση κατά 31%) σε άτομα με επίπεδα hs-CRP > 2 mg/l μετά τη θεραπεία²¹⁷. Όλες οι παραπάνω διαφορές ήταν ανεξάρτητες από τα αρχικά επίπεδα της LDL-C και της hs-CRP. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι το μέγιστο κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκε στους ασθενείς που πέτυχαν τις μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων τόσο της LDL-C (< 70 mg/dl) όσο και της hs-CRP (< 1 mg/l)²¹⁷. Σε αυτούς τους ασθενείς η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης αγγειακών συμβαμάτων κατά 79% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο²¹⁷.

Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν στην ανάλυση αξιολογήθηκαν τα επίπεδα των άλλων λιπιδαιμικών παραμέτρων αντί της LDL-C. Για παράδειγμα, η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χορήγηση της ροσουβαστατίνης ήταν διαφορετική σε άτομα με επίπεδα non-HDL-C $>$ ή $<$ 100 mg/dl, apoB $>$ ή $<$ 80 mg/dl ή του αθηρωματικού δείκτη apoB/apoA1 $>$ ή $<$ 0,5, μετά τη θεραπεία²¹⁷. Σε όλες τις αναλύσεις, η επίτευξη των χαμηλότερων επιπέδων αυτών των λιπιδαιμικών παραμέτρων, καθώς και της hs-CRP, συσχετιζόνταν με το μέγιστο κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης²¹⁷.

Επιπρόσθετα, η μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση του κύριου καταληκτικού σημείου της μελέτης (συνδυασμός εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, επεμβάσεων επαναγγείωσης, νοσηλειών στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη και θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια) αξιολογήθηκε σε τεταρτημόρια με βάση τα αρχικά επίπεδα της HDL-C και της apoA1²¹⁸. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, στην οποία τα επίπεδα της LDL-C μετά τη θεραπεία παρέμειναν υψηλά, παρατηρήθηκε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου και των επιπέδων της HDL-C ή της apoA1²¹⁸. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της HDL-C ή της apoA1 και στον κίνδυνο εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου στην ομάδα της ροσουβαστατίνης, στην οποία τα επίπεδα της LDL-C μετά τη θεραπεία ήταν χαμηλά (55 mg/dl)²¹⁸.

4.2.2.1.3 Η μελέτη JUPITER σε ηλικιωμένα άτομα

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι ασθενέστερη σε ηλικιωμένα άτομα, πιθανά εξαιτίας των ποικίλων νοσολογικών οντοτήτων που συνυπάρχουν σε αυτά τα άτομα²¹⁹. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των στατινών όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ηλικιωμένα άτομα²²⁰. Στη μελέτη JUPITER συμμετείχαν άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (μέση ηλικία 66 έτη) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες μελέτες με στατίνες¹⁷⁷. Μία υπο-ανάλυση της μελέτης JUPITER εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης όσον αφορά την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα ηλικίας \geq 70 ετών²²¹. Μολονότι αυτά τα άτομα ήταν λιγότερα σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα (5.695 άτομα από το συνολικό πληθυσμό των 17.802 ατόμων της μελέτης), τα μισά περίπου συμβάματα παρατηρήθηκαν σε αυτή την ηλικιακή

ομάδα²²¹. Αυτά τα άτομα είχαν διαφορετικό προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα. Συγκεκριμένα, το θήλυ φύλο και η υπέρταση ήταν συχνότερα στα άτομα ηλικίας ≥ 70 ετών σε σύγκριση με τα άτομα ηλικίας < 70 ετών. Αντίθετα, λιγότερα ηλικιωμένα άτομα ήταν παχύσαρκα ή ήταν καπνιστές σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα ηλικιωμένα και στα νεότερα άτομα όσον αφορά την επίδραση της θεραπείας στα επίπεδα της LDL-C και της hs-CRP²²¹. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του απόλυτου κινδύνου για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε άτομα ηλικίας ≥ 70 ετών σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα. Συγκεκριμένα, ο NNT ήταν 24 για τα ηλικιωμένα άτομα έναντι 36 για τα νεότερα άτομα²²¹. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ηλικιωμένων και των νεότερων ατόμων όσον αφορά την ασφάλεια της ροσουβαστατίνης²²¹.

4.2.2.1.4 Η μελέτη JUPITER στις γυναίκες

Σε αντίθεση με τις μελέτες δευτερογενούς πρόληψης, οι μελέτες πρωτογενούς πρόληψης με τη χορήγηση των στατινών δεν έδειξαν σημαντικό όφελος όσον αφορά την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες²²². Στη μελέτη JUPITER συμμετείχαν περισσότεροι άνδρες από γυναίκες (11.001 άνδρες έναντι 6.801 γυναικών)¹⁷⁷. Οι γυναίκες αυτής της μελέτης είχαν μεγαλύτερη ηλικία σε σύγκριση με τους άνδρες. Αυτό το εύρημα πιθανά οφείλονταν στο γεγονός ότι το όριο ηλικίας για την εισαγωγή στη μελέτη ήταν τα ≥ 60 έτη στις γυναίκες και τα ≥ 50 έτη στους άνδρες²²³. Παράλληλα, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας, της υπέρτασης και του μεταβολικού συνδρόμου ήταν μεγαλύτερος στις γυναίκες της μελέτης σε σύγκριση με τους άνδρες. Τα αρχικά επίπεδα της hs-CRP ήταν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (4,6 vs 4,1 mg/l αντίστοιχα), ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα 2 φύλα όσον αφορά τα αρχικά επίπεδα της LDL-C²²³. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ανδρών και των γυναικών όσον αφορά την επίδραση της θεραπείας στα επίπεδα της hs-CRP και των λιπιδαιμικών παραμέτρων²²³. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε σημαντικά, και στον ίδιο βαθμό, το σχετικό κίνδυνο για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, και στα 2 φύλα²²³. Παράλληλα, η μείωση της ολικής θνητότητας ήταν παρόμοια και στα 2 φύλα²²³. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 φύλων όσον αφορά τον κίνδυνο για την εμφάνιση των επιμέρους

καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Για παράδειγμα, οι γυναίκες εμφάνισαν μεγαλύτερη μείωση των επεμβάσεων επαναγγείωσης εξαιτίας ασταθούς στηθάγχης σε σύγκριση με τους άνδρες (HR 0,24, 95% CI, 0,11 - 0,51 για τις γυναίκες και HR 0,63, 95% CI, 0,46 - 0,85, για τους άνδρες, $p = 0,01$ για τη σύγκριση μεταξύ ανδρών και γυναικών)²²³. Ωστόσο, σε αντίθεση με τους άνδρες, η χορήγηση της ροσουβαστατίνης στις γυναίκες δεν μείωσε σημαντικά, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ΑΕΕ ή θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια²²³.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω ευρήματα, η μελέτη JUPITER αποτελεί την πρώτη μελέτη πρωτογενούς πρόληψης που έδειξε ισότιμο καρδιαγγειακό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης σε άνδρες και γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένα επίπεδα hs-CRP.

4.2.2.1.5 Η μελέτη JUPITER σε ασθενείς με ΧΝΝ

Οι ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία²²⁴. Στην πρωτογενή πρόληψη, η μελέτη WOSCOPS έδειξε ότι η χορήγηση πραβαστατίνης δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ΧΝΝ ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)²²⁵.

Στη μελέτη JUPITER συμμετείχαν 3.267 άτομα με $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Η πλειοψηφία αυτών των ατόμων (3.253 άτομα) εμφάνιζε σταδίου 3 ΧΝΝ ($eGFR = 30 - 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ενώ μόλις 14 άτομα εμφάνιζαν σταδίου 4 ΧΝΝ ($eGFR = 15 - 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)²²⁶. Τα άτομα με ΧΝΝ εμφάνιζαν μεγαλύτερη ηλικία, είχαν συχνότερα θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και χειρότερο λιπιδαιμικό προφίλ και υψηλότερα επίπεδα hs-CRP, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία²²⁶. Επιπρόσθετα, περισσότερες γυναίκες, σε σύγκριση με άνδρες, εμφάνιζαν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στη μελέτη JUPITER. Στα άτομα με ΧΝΝ παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερος κίνδυνος για την εμφάνιση του κύριου καταληκτικού σημείου της μελέτης (HR 1,54, 95% CI, 1,23 - 1,92, $p = 0,0002$), επεμβάσεων επαναγγείωσης (HR 1,53, 95% CI, 1,13 - 2,08, $p = 0,008$), καθώς και του καταληκτικού σημείου που αποτελούνταν από το συνδυασμό των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των ΑΕΕ και των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια (HR 1,44, 95% CI, 1,08 - 1,92, $p = 0,02$), σε

σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία²²⁶. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τη συνολική θνητότητα, καθώς και τον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής)²²⁶.

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου της μελέτης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και στα άτομα με μέτριου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (HR 0,55, 95% CI, 0,38 - 0,82, $p = 0,002$)²²⁶. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα άτομα με XNN και στα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία όσον αφορά την επίδραση της ροσουβαστατίνης στον κίνδυνο εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου, καθώς και των επιμέρους καρδιαγγειακών συμβαμάτων²²⁶. Εξάιρεση αποτελούσε η ολική θνητότητα, η οποία μειώθηκε περισσότερο στην ομάδα των ατόμων με XNN σε σύγκριση με την ομάδα των ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (44% vs 12%, $p = 0,048$)²²⁶. Επιπρόσθετα, στα άτομα με XNN παρατηρήθηκε μία σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου της μελέτης σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (NNT 14 και 35, αντίστοιχα)²²⁶.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της LDL-C και της hs-CRP²²⁶. Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης²²⁶.

4.2.2.2 Η μελέτη JUPITER σε ποικίλα συμβάματα

4.2.2.2.1 AEE

Η χορήγηση στατινών δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης AEE σε μελέτες πρωτογενούς πρόληψης²²⁷. Μία υπο-ανάλυση της μελέτης JUPITER εκτίμησε την επίδραση της ροσουβαστατίνης σε αυτό το καταληκτικό σημείο²²⁸. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση των AEE κατά 48% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παράλληλα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση κατά 51% των ισχαιμικών AEE, τα οποία αποτελούσαν και την πλειοψηφία των AEE στη μελέτη²²⁸. Πρέπει

να επισημανθεί ότι δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης παροδικών ισχαιμικών ή αιμορραγικών ΑΕΕ²²⁸.

Η μέγιστη μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ παρατηρήθηκε στα άτομα με επίπεδα LDL-C < 70 mg/dl και hs-CRP < 2 mg/l μετά τη θεραπεία²²⁸.

4.2.2.2 Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

Δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί εάν υπάρχουν κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί ανάμεσα στην φλεβική και την αρτηριακή θρόμβωση²²⁹. Επιπρόσθετα, δεν είναι γνωστό εάν οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για την πρόληψη της θρόμβωσης στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας μπορεί να είναι αποτελεσματικές και στο φλεβικό σκέλος²²⁹. Μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες έχουν ευνοϊκή επίδραση στο μηχανισμό της αιμόστασης και εμφανίζουν αντιθρομβωτική δράση¹⁸⁸. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών όσον αφορά την επίδραση των στατινών στον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου είναι αντικρουόμενα²²⁹. Στη μελέτη JUPITER, η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε σημαντικά (κατά 43%) τα επεισόδια της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή της πνευμονικής εμβολής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο²³⁰. Αυτό το κλινικό όφελος δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στα άτομα που είχαν ή δεν είχαν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (νεοπλασίες, πρόσφατη ακινητοποίηση από τραυματισμό, νοσηλεία ή χειρουργική επέμβαση)²³⁰. Παράλληλα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με παρόμοιο όφελος στα άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ηλικία > 70 ετών, BMI > 30 kg/m², αυξημένη περίμετρος μέσης), καθώς και στα άτομα χαμηλού κινδύνου²³⁰. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και στα αρχικά επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων²³⁰.

4.2.2.3 Νεφρική λειτουργία

Οι στατίνες ενδέχεται να βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία εξαιτίας της ευνοϊκής τους επίδρασης στο λιπιδαιμικό προφίλ, καθώς και των ποικίλων πλειοτροπικών τους δράσεων²²⁴. Στη μελέτη JUPITER, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία οριακά σημαντική βελτίωση του eGFR μετά από 12 μήνες θεραπείας (66,8 vs 66,6 ml/min/1,73 m², πριν και μετά την έναρξη

της θεραπείας αντίστοιχα, $p = 0,02$)²²⁴. Αυτό το όφελος ήταν σημαντικό μόνο στα άτομα με eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² και όχι στα άτομα με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), πριν από την έναρξη της θεραπείας²²⁴.

4.2.2.4 Επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη

Τα τελευταία έτη είναι αυξημένο το ενδιαφέρον όσον αφορά την επίδραση των στατινών στην ομοιοστασία των υδατανθράκων και ιδιαίτερα στον κίνδυνο εμφάνισης νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη²³¹. Στη μελέτη WOSCOPS, η χορήγηση πραβαστατίνης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη κατά 30% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο²³². Αντίθετα, στη μελέτη JUPITER παρατηρήθηκε μία αυξημένη επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (270 άτομα στην ομάδα της ροσουβαστατίνης vs 216 ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, $p = 0,01$)¹⁷⁷. Παράλληλα, στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5,9% vs 5,8% αντίστοιχα, $p < 0,001$)¹⁷⁷. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τις μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας και την επίπτωση της γλυκοζουρίας¹⁷⁷. Με τα αποτελέσματα της μελέτης JUPITER συμφωνούν 2 πρόσφατες μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών συσχετιζόταν με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κατά 9-13% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο^{233,234}.

4.2.2.3 Κλινικά συμπεράσματα από τη μελέτη JUPITER

Πριν τη δημοσίευση της μελέτης JUPITER, οι μελέτες πρωτογενούς πρόληψης έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Αυτοί οι ασθενείς εμφάνιζαν δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, υψηλό 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, καθώς και θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. Η μελέτη JUPITER έδειξε ότι ενδέχεται να υπάρχει κλινικό όφελος από τη χορήγηση στατινών ακόμη και σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης. Πράγματι, ο πληθυσμός της μελέτης JUPITER αποτελούνταν από άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένη υποκλινική φλεγμονή, όπως φαίνονταν από τα υψηλά επίπεδα της hs-CRP. Η αυξημένη

φλεγμονή αποδίδονταν κυρίως στον υψηλό επιπολασμό της παχυσαρκίας, του καπνίσματος και του μεταβολικού συνδρόμου στον πληθυσμό της μελέτης. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, δεν υπάρχει ένδειξη χορήγησης στατινών σε άτομα με αυτά τα χαρακτηριστικά.

Από το συνολικό αριθμό των ατόμων που στρατολογήθηκαν στη μελέτη JUPITER, μόνο το 20% πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής της μελέτης. Σε 2 επιδημιολογικές μελέτες, τη μελέτη REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) και τη μελέτη ARIC, τα ποσοστά των ατόμων που πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης JUPITER στο γενικό πληθυσμό ήταν παρόμοια (21% και 18,2% αντίστοιχα)^{235,236}. Μία επιδημιολογική ανάλυση έδειξε ότι περίπου 6,5 εκατομμύρια άτομων από τον πληθυσμό των ΗΠΑ πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη JUPITER²³⁷. Σύμφωνα με αυτά τα επιδημιολογικά δεδομένα και με βάση τα ευρήματα της μελέτης JUPITER, ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό του γενικού πληθυσμού, που δεν λαμβάνει στατίνες, θα μπορούσε να ωφεληθεί από τη χορήγηση στατινών στην πρωτογενή πρόληψη. Αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν να τροποποιήσει τις μελλοντικές κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, ώστε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης και αυξημένα επίπεδα hs-CRP να θεραπεύονται με στατίνες²³⁸. Εάν αυτή η υπόθεση επαληθευθεί ο αριθμός των ατόμων του γενικού πληθυσμού που θα παίρνουν στατίνες στο μέλλον αναμένεται να αυξηθεί εντυπωσιακά.

Ορισμένες υπο-αναλύσεις της μελέτης JUPITER έδειξαν ότι δεν ωφελούνται όλοι οι πληθυσμοί στον ίδιο βαθμό από τη χορήγηση στατινών όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Για παράδειγμα, το κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν ήταν σημαντικό σε άτομα με 'χαμηλό' 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (Framingham score < 5%). Αντίθετα, άτομα με 'μέτριο' 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (Framingham score 5-20%) ωφελούνται σημαντικά από τη χορήγηση στατινών. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, ορισμένα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C (104 mg/dl), τα οποία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες δεν θα έπρεπε να παίρνουν στατίνη, μπορούν να έχουν σημαντικό όφελος από τη χορήγηση στατινών.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων της hs-CRP μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την αναγνώριση αυτών των ατόμων, σε ένα πληθυσμό 'μετρίου' κινδύνου με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C. Αμέσως μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης JUPITER, η Εταιρεία Πρόληψης της Καρδιαγγειακής Νόσου του Καναδά τροποποίησε τις κατευθυντήριες οδηγίες της,

ώστε να περιλαμβάνουν και τη μέτρηση των επιπέδων της hs-CRP, ταυτόχρονα με τη μέτρηση των επιπέδων της LDL-C και της HDL-C, σε άνδρες και γυναίκες ‘μετρίου’ κινδύνου που δεν εμφανίζουν άλλα προβλήματα υγείας. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η μείωση του απόλυτου κινδύνου για την εμφάνιση του κύριου καταληκτικού σημείου της μελέτης JUPITER συσχετίζονταν θετικά με τον αρχικό 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Κατά συνέπεια, άτομα με ‘υψηλό’ 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (Framingham score > 20% ή SCORE \geq 5%) ωφελήθηκαν περισσότερο από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης στη μελέτη JUPITER. Εξαιρέση αποτελούσαν τα άτομα ‘υψηλού’ κινδύνου που ήταν παχύσαρκα.

Το κλινικό όφελος από τη χορήγηση στατίνης σε άτομα με φυσιολογικά αρχικά επίπεδα LDL-C συσχετίζεται με τη μείωση των επιπέδων της LDL-C και της hs-CRP που επιτυγχάνεται μετά τη θεραπεία. Άτομα που πέτυχαν επίπεδα της LDL-C < 70 mg/dl και της hs-CRP < 1 mg/l, μετά τη θεραπεία, εμφάνισαν το μέγιστο κλινικό όφελος όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Εναλλακτικά επίπεδα λιπιδαιμικών παραμέτρων αντί της LDL-C ήταν τα επίπεδα της non-HDL-C < 100 mg/dl, της apoB < 80 mg/dl και του αθηρωματικού πηλίκου apoB/apoA1 < 0,5. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι τα επίπεδα της HDL-C δεν φαίνεται να έχουν σημαντική προγνωστική αξία όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα που επιτυγχάνουν πολύ χαμηλά επίπεδα LDL-C.

Τα ηλικιωμένα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένη υπο-κλινική φλεγμονή ενδέχεται να έχουν μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη χορήγηση στατινών, σε σύγκριση με τα άτομα μικρότερης ηλικίας, παρά το γεγονός ότι εμφανίζουν παρόμοιες μειώσεις των επιπέδων της LDL-C και της hs-CRP. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 φύλων όσον αφορά το κλινικό όφελος από την χορήγηση στατίνης σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένα επίπεδα hs-CRP. Σύμφωνα με τη μελέτη JUPITER, η χορήγηση στατινών ενδέχεται να είναι αποτελεσματική στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα με μέτριου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και hs-CRP \geq 2 mg/l. Η μείωση της θνητότητας από τη χορήγηση στατινών μπορεί να είναι μεγαλύτερη στα άτομα με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ο κίνδυνος εμφάνισης AEE μειώνεται από τη χορήγηση στατινών σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένα επίπεδα hs-CRP. Αυτό το κλινικό όφελος συσχετίζεται τόσο με την υπολιπιδαιμική δράση των στατινών όσο και με τις πλειοτροπικές τους δράσεις. Επιπρόσθετα, οι

στατίνες ενδέχεται να είναι αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας. Παράλληλα, οι στατίνες φαίνεται ότι βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένη υποκλινική φλεγμονή.

Αυξημένο κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η αύξηση του κίνδυνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα που παίρνουν στατίνες. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια παρατηρείται ιδιαίτερα με τη χορήγηση των πιο αποτελεσματικών στατινών και σε άτομα που εμφανίζουν διαταραχές της ομοιοστασίας των υδατανθράκων, όπως είναι η διαταραχή γλυκόζης νηστείας. Ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται κατάσταση ισοδύναμου κινδύνου με τη στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, οι στατίνες θεωρούνται τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Μέχρι τη δημοσίευση νεότερων δεδομένων από προοπτικές κλινικές μελέτες, δεν θεωρείται σκόπιμη η διακοπή της χορήγησης στατινών, εξαιτίας μίας ενδεχόμενης ανεπιθύμητης επίδρασής τους στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Αντίθετα, συνιστάται η παρακολούθηση των παραμέτρων του μεταβολισμού της γλυκόζης σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν στατίνες.

4.2.3 Σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ - Η μελέτη AURORA (A study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events)

Οι ασθενείς με ΧΝΑ εμφανίζουν έναν ιδιαίτερα αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο^{239,240}. Τα καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελούν τη σημαντικότερη αιτία θανάτων σε αυτούς τους ασθενείς^{239,240}. Οι στατίνες φαίνεται ότι έχουν ευνοϊκή επίδραση στη νεφρική λειτουργία και μειώνουν σημαντικά την πρωτεϊνουρία²²⁴. Αυτό το όφελος πιθανά είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς με κάποιο βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας^{241,242}. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί το όφελος από τη χορήγηση στατινών όσον αφορά την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ. Για παράδειγμα, στη μελέτη 4D (Deutsche Diabetes Dialyse Studie) η χορήγηση ατορβαστατίνης 20 mg/ημέρα δεν μείωσε σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και την ολική θνητότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε 1.255 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τελικού σταδίου ΧΝΝ, που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση²⁴³. Αντίθετα, στη μελέτη SHARP συμμετείχαν 9.270 ασθενείς με ΧΝΝ (3.023 υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση). Αυτοί οι ασθενείς

τυχαιοποιήθηκαν στο συνδυασμό σιμβαστατίνης 20 mg/ημέρα με εξετιμίμπη 10 mg/ημέρα ή σε εικονικό φάρμακο. Μετά από 4,9 έτη παρακολούθησης, η χορήγηση του συνδυασμού σιμβαστατίνης με εξετιμίμπη είχε ως αποτέλεσμα μία κατά 17% μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου εμφάνισης μειζόντων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο¹⁴². Σε αυτά τα πλαίσια σχεδιάστηκε η μελέτη AURORA²⁴⁴. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στον καρδιαγγειακό κίνδυνο ασθενών με τελικού σταδίου XNN που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση²⁴⁴.

Η μελέτη AURORA ήταν μία διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, προοπτική κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 2.776 ασθενείς, ηλικίας 50-80 ετών, οι οποίοι υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση για τουλάχιστον 3 μήνες και δεν είχαν πάρει θεραπεία με οποιαδήποτε στατίνη για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την ένταξή τους στη μελέτη²⁴⁴. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή σε εικονικό φάρμακο. Ο συνδυασμός των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο και της εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ΑΕΕ ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης²⁴⁴. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης αποτελούσαν η ολική και η καρδιαγγειακή θνητότητα, καθώς και η θνητότητα από μη καρδιαγγειακά αίτια και η εμφάνιση των επιμέρους καρδιαγγειακών συμβαμάτων²⁴⁴.

Μετά από 3 μήνες θεραπείας, τα επίπεδα της LDL-C μειώθηκαν κατά 43% στην ομάδα της ροσουβαστατίνης από τα αρχικά επίπεδα που ήταν περίπου 100 mg/dl. Αντίθετα, τα επίπεδα της LDL-C δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα επίπεδα της hs-CRP (που ήταν υψηλά κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη) μειώθηκαν σημαντικά (κατά 11,5%) 3 μήνες μετά τη χορήγηση της ροσουβαστατίνης²⁴⁴. Κατά τη διάρκεια των 3,8 ετών της παρακολούθησης 396 άτομα της ομάδας της ροσουβαστατίνης και 408 άτομα της ομάδας του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν το κύριο καταληκτικό σημείο (9,2 και 9,5 συμβάματα για κάθε 100 ασθενείς-έτη αντίστοιχα, HR 0,96, 95% CI, 0,84 - 1,11, p = 0.59)²⁴⁴. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν είχε καμία επίδραση στην επίπτωση των επιμέρους καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και στην ολική θνησιμότητα σε σύγκριση με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου (13,5 έναντι 14,0 συμβάματα για κάθε 100 ασθενείς-έτη αντίστοιχα, σχετικός κίνδυνος 0,96, 95% CI, 0,86 - 1,07, p = 0.51)²⁴⁴. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν παρόμοια και σε υποπληθυσμούς της μελέτης, όπως σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, καθώς και σε ασθενείς με αυξημένα αρχικά επίπεδα LDL-C ή hs-CRP²⁴⁴.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ροσουβαστατίνης και του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών²⁴⁴. Εξαίρεση αποτελούσε ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγικών ΑΕΕ, ο οποίος ήταν οριακά αυξημένος στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (12 vs 2 περιστατικά αντίστοιχα)²⁴⁴. Ωστόσο, αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Τα αποτελέσματα της μελέτης AURORA δείχνουν ότι η ροσουβαστατίνη είναι ένα ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της LDL-C και της υποκλινικής φλεγμονής σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, η χορήγησή της δεν φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα, καθώς και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα, σε αυτούς τους ασθενείς.

4.2.4 Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν συχνά χαμηλά επίπεδα TC, τα οποία συσχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση των ασθενών²⁴⁵⁻²⁴⁷. Η απομάκρυνση, διαμέσου των λιποπρωτεϊνών, των ενδοτοξινών που απορροφώνται από τον οιδηματώδη εντερικό βλεννογόνο συνηγορεί υπέρ ενός προστατευτικού ρόλου της χοληστερόλης σε αυτούς τους ασθενείς²⁴⁸. Παράλληλα, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η χορήγηση στατινών ενδέχεται να είναι επιβλαβής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στην καρδιακή ανεπάρκεια η παραγωγή του συνενζύμου Q10 είναι ελαττωμένη. Αυτό το συνένζυμο συνεισφέρει σημαντικά στην ομαλή λειτουργία των μιτοχονδρίων και τα χαμηλά επίπεδά του αυξάνουν τον κίνδυνο μία τοξικής δράσης των στατινών στις γραμμωτές μυϊκές ίνες και στο μυοκάρδιο^{245,249,250}. Ωστόσο, η ισχαιμική καρδιοπάθεια αποτελεί τη συχνότερη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας^{247,251}. Με βάση αυτό το δεδομένο η χορήγηση στατινών θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια²⁵². Επιπρόσθετα, οι στατίνες διαμέσου των πλειοτροπικών τους δράσεων (αντιφλεγμονώδεις δράσεις και βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου) φαίνεται ότι έχουν ευνοϊκή επίδραση στο μυοκάρδιο. Μέχρι σήμερα μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών ενδέχεται να μειώνει τα συμβάματα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής ή μη αιτιολογίας²⁵². Παράλληλα, η χορήγηση στατινών συσχετίστηκε με βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών, διαμέσου της ευνοϊκής επίδρασης αυτών των φαρμάκων στη συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου^{245,247}. Εντούτοις, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αποκλείστηκαν στις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με τη χορήγηση στατινών. Έτσι,

δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες όσον αφορά την επίδραση των στατινών στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς.

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο σχεδιάστηκε η μελέτη CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure), μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 5.011 ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II, III ή IV κατά NYHA (New York Heart Association)²⁵³. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Ο συνδυασμός των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, καθώς και των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου ή ΑΕΕ αποτελούσε το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η ολική και η καρδιαγγειακή θνητότητα, η εμφάνιση στεφανιαίων συμβαμάτων, καθώς και ο αριθμός των εισαγωγών στο νοσοκομείο. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 32,8 μήνες. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση των επιπέδων της LDL-C κατά 45,0% και της hs-CRP κατά 37,1% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο²⁵³. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (HR 0,92, 95% CI, 0,83 - 1,02, $p = 0,12$). Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν συσχετίστηκε με μία στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας, ούτε και με μείωση των στεφανιαίων συμβαμάτων²⁵³. Ωστόσο, η ροσουβαστατίνη μείωσε σημαντικά τον αριθμό των εισαγωγών στο νοσοκομείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Αυτό το εύρημα πιθανά συσχετίζεται με μείωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και των οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων, διαμέσου της ευνοϊκής επίδρασης της στατίνης στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων αγγείων και στη μικροκυκλοφορία του μυοκαρδίου. Επιπρόσθετα, όπως ήδη αναφέρθηκε, οι στατίνες ασκούν ευνοϊκές δράσεις στις μυοκαρδιακές μυϊκές ίνες. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών²⁵³.

Στη μελέτη GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca) συμμετείχαν 4.574 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II-IV κατά NYHA, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας και τη συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας²⁵⁴. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης ήταν 3,9 έτη. Τα επίπεδα της LDL-C μειώθηκαν κατά 27% περισσότερο στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,0001$)²⁵⁴. Επιπρόσθετα, η μείωση των επιπέδων της hs-CRP που

παρατηρήθηκε στην ομάδα της ροσουβαστατίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από τη μείωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (κατά 0,45 vs 0,10 mg/l, $p = 0,0195$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων) μετά από 3 μήνες αγωγής²⁵⁴. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά τις μεταβολές των επιπέδων της HDL-C. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά το συνδυασμό της ολικής θνητότητας και του αριθμού των εισαγωγών στο νοσοκομείο (κύριο καταληκτικό σημείο)²⁵⁴. Παράλληλα, οι 2 ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους όσον αφορά την καρδιαγγειακή θνητότητα, καθώς και τον αριθμό των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των ΑΕΕ και των αιφνιδίων καρδιακών θανάτων (δευτερογενή καταληκτικά σημεία)²⁵⁴.

Οι παραπάνω μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να μην είναι ένα αποτελεσματικό φάρμακο όσον αφορά τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η μείωση του αριθμού των εισαγωγών στο νοσοκομείο που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση στατίνης στη μελέτη CORONA οφείλεται έως ένα βαθμό στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αυτής της μελέτης που εμφάνιζαν καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας.

4.2.5 Σε ασθενείς με αορτική στένωση

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι ποικίλοι παθογενετικοί μηχανισμοί που συσχετίζονται με το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών (εναπόθεση λιπιδίων, οξειδωτική τροποποίηση των λιποπρωτεϊνών, φλεγμονή, ίνωση, ασβεστοποίηση) συμμετέχουν έως ένα βαθμό στην παθογένεια της αορτικής στένωσης²⁵⁵. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι αυτοί οι μηχανισμοί ευνοούνται από τη δυσλιπιδαιμία. Αντίθετα, η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας με τη χορήγηση στατινών φαίνεται ότι αναστέλλει αυτούς τους μηχανισμούς²⁵⁵. Επιπρόσθετα, αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών ενδέχεται να καθυστερεί την εξέλιξη της αορτικής στένωσης, χωρίς ωστόσο αυτό το εύρημα να επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες²⁵⁵.

Σε αυτό το πλαίσιο σχεδιάστηκε η μελέτη ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin), η οποία ήταν μία τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου²²⁹. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ροσουβαστατίνης σε υψηλή δόση, σε σύγκριση με το εικονικό

φάρμακο, όσον αφορά την καθυστέρηση της εξέλιξης της αορτικής στένωσης. Στη μελέτη συμμετείχαν 269 ασθενείς με μικρή έως μέτρια αορτική στένωση, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο²²⁹. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3,5 έτη. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C κατά 54,5% και της hs-CRP κατά 0,33 mg/l, καθώς και με μία σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL-C κατά 1,8%²²⁹. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά την εξέλιξη της αορτικής στένωσης και τον αριθμό των επεμβάσεων αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας²²⁹. Μετά τη μελέτη ASTRONOMER, έγινε η μελέτη PROCAS, σκοπός της οποίας ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της ροσουβαστατίνης στην εξέλιξη της αορτικής στένωσης σε ασθενείς με συγγενή νόσο, οι οποίοι εμφανίζουν σε μικρότερο βαθμό ασβεστοποίηση της βαλβίδας²³⁰. Στη μελέτη συμμετείχαν 63 ασθενείς με συγγενή αορτική στένωση, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή σε εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης ήταν 2,4 έτη. Όπως και στη μελέτη ASTRONOMER η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν επιβράδυνε την εξέλιξη της αορτικής στένωσης σε αυτούς τους ασθενείς²³⁰. Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης ανέστειλε την αύξηση των επιπέδων του N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτό το εύρημα συνηγορεί υπέρ μίας ευνοϊκής επίδρασης του φαρμάκου στην καρδιακή λειτουργία των ασθενών με συγγενή στένωση της αορτικής βαλβίδας²³⁰. Μία πολυπαραγοντική ανάλυση σε 260 ασθενείς με αορτική στένωση, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 3,5 έτη, εκτίμησε τη συσχέτιση των επιπέδων της CRP με την εξέλιξη της νόσου²³¹. Η ανάλυση έδειξε ότι ο αρχικός βαθμός της στένωσης και όχι τα αρχικά επίπεδα της CRP ή η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίζονταν ανεξάρτητα με την εξέλιξη της νόσου²³¹. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι οι στατίνες δεν συμβάλλουν στην επιβράδυνση της εξέλιξης της αορτικής στένωσης.

4.2.6 Σε απεικονιστικές μελέτες εκτίμησης της αθηροσκλήρωσης

Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων εκτιμήθηκε με ποικίλες απεικονιστικές μεθόδους σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Στη μελέτη METEOR (Measuring Effects On Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin) συμμετείχαν 984 άτομα με ένα μόνο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου ή Framingham score < 10%, δυσλιπιδαιμία (μέση τιμή LDL-C 154 mg/dl) και μέτρια πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα

των καρωτίδων (cIMT 1,2 - < 3,5 mm)²³². Αυτά τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 2 έτη. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση των επιπέδων της LDL-C κατά 49%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με επίπεδα LDL-C μετά τη θεραπεία 78 mg/dl²³². Αυτό το εύρημα είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της εξέλιξης της αθηρωματικής νόσου των καρωτίδων, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί υποστροφή της νόσου²³². Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην αθηρωματική νόσο των καρωτίδων εκτιμήθηκε και με μαγνητική αγγειογραφία (MRA) σε 33 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (LDL-C \geq 100 και < 250 mg/dl) και στένωση των καρωτίδων 16-79%, όπως εκτιμήθηκε με Doppler²³³. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε χαμηλή (5 mg/ημέρα) ή υψηλή δόση (40/80 mg/ημέρα) ροσουβαστατίνης. Η ροσουβαστατίνη και στις 2 δόσεις είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C (κατά 38,2 και 59,9%, για τις δόσεις των 5 και 40/80 mg/ημέρα αντίστοιχα). Μετά από 24 μήνες θεραπείας δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του μέσου όγκου των αθηρωματικών πλακών στις 2 ομάδες. Ωστόσο, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση (κατά 41,4%) του ποσοστού του αγγειακού τοιχώματος που καταλάμβανε ο νεκρωτικός πυρήνας των λιπιδίων²³³. Αυτό το αποτέλεσμα συνηγορεί υπέρ μίας ευνοϊκής επίδρασης του φαρμάκου στη σύνθεση των αθηρωματικών πλακών των καρωτίδων.

Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών εκτιμήθηκε με ενδοστεφανιαίο υπέρηχο (IVUS) στη μελέτη ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden)²³⁴. Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 349 άτομα που πήραν ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα για 24 μήνες. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε τα επίπεδα της LDL-C κατά 53,2% ($p < 0,001$) και της HDL-C κατά 14,7% ($p < 0,001$). Τα επίπεδα της LDL-C στο τέλος της μελέτης ήταν 60,8 mg/dl (μέση τιμή). Η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση του μέσου όγκου των αθηρωματικών πλακών κατά 0,98%²³⁴. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτή η μείωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (κατά 6,8%) στα σημεία των στεφανιαίων αγγείων που εμφάνιζαν μεγαλύτερη εξέλιξη της νόσου²³⁴. Η μελέτη ASTEROID ήταν η πρώτη μελέτη που έδειξε υποστροφή των στεφανιαίων αθηρωματικών πλακών από την επιθετική μείωση των επιπέδων της LDL-C και την παράλληλη αύξηση της HDL-C, που συσχετίζονταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης. Στη μελέτη SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) συμμετείχαν 1.385 ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, που διαγνώσθηκε με στεφανιογραφία²³⁵. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε

επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή με ροσουβαστατίνη 40 ή ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα. Σκοπός της μελέτης είναι η σύγκριση των 2 στατινών όσον αφορά τις μεταβολές του όγκου των αθηρωματικών πλακών (μέτρηση με IVUS)²³⁵. Μετά από 104 εβδομάδες θεραπείας, τα επίπεδα της LDL-C ήταν χαμηλότερα στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης (63 vs 70 mg/dl, αντίστοιχα, $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων). Στο τέλος της μελέτης η χορήγηση και των 2 στατινών είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση του όγκου των αθηρωματικών πλακών. Παρά τη μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά τη μείωση του όγκου των αθηρωματικών πλακών²⁵⁶.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αγγειογραφικές μελέτες εκτίμησης της επίδρασης της ροσουβαστατίνης στην αθηρωματική νόσο των καρωτίδων ή των στεφανιαίων αρτηριών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ

5.1 Γενικά

Όπως περιγράφεται σε προηγούμενο Κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης εξαιτίας της αναστολής της μετατροπής του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, διαμέσου του ενζύμου HMG-CoA αναγωγή. Το μεβαλονικό οξύ είναι πρόδρομο μόριο στο μεταβολικό μονοπάτι της σύνθεσης της χοληστερόλης. Εκτός από τη χοληστερόλη και άλλες ουσίες είναι προϊόντα του μεβαλονικού οξέος, όπως είναι τα ισοπρενοειδή [GGPP, FPP, ουμπικουϊνόνη]²³⁶. Ρόλος των ισοπρενοειδών είναι η ισοπρενυλίωση, δηλαδή η ενεργοποίηση, ορισμένων GTP, όπως είναι οι πρωτεΐνες των οικογενειών Rho και Ras²³⁶. Αυτές οι πρωτεΐνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση ενδοκυττάρων σημάτων από τους υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών στους πυρήνες των κυττάρων. Με αυτό τον τρόπο, οι πρωτεΐνες αυτές εμπλέκονται σε ποικίλους κυτταρικούς μηχανισμούς που αφορούν την διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των κυττάρων, ενώ παράλληλα παρεμβαίνουν και στη μετάδοση των ενδοκυττάρων σημάτων που συσχετίζονται με αρκετές φλεγμονώδεις, οξειδωτικές και μεταβολικές διεργασίες²³⁶.

Η αναστολή της σύνθεσης του μεβαλονικού οξέος από τη χορήγηση στατινών συνεπάγεται παράλληλα και την αναστολή της σύνθεσης των ισοπρενοειδών (GGPP, FPP) που είναι υπεύθυνα για την ενεργοποίηση των πρωτεϊνών Rho και Ras²³⁶. Με αυτό το μηχανισμό, οι στατίνες παρεμβαίνουν στη μετάδοση αρκετών ενδοκυττάρων σημάτων, με αποτέλεσμα αυτά τα φάρμακα να εμφανίζουν ποικίλες ιδιότητες (αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιθρομβωτικές, αντιαποπρωτικές, αντιϋπερπλαστικές) που είναι ανεξάρτητες από την υπολιπιδαιμική τους δράση (πλειοτροπικές δράσεις)²³⁶.

Το καρδιαγγειακό όφελος που προκύπτει από τη χορήγηση στατινών δεν μπορεί να δικαιολογηθεί μόνο από την υπολιπιδαιμική δράση αυτών των φαρμάκων²³⁷. Επιπρόσθετα, ποικίλες ιδιότητες των στατινών (π.χ. η αντιαρρυθμική τους δράση) δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο στην ευνοϊκή επίδραση αυτών των φαρμάκων στο λιπιδαιμικό προφίλ²³⁸. Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών είναι έως ένα μεγάλο βαθμό υπεύθυνες για τις αντιαθηρογόνες ιδιότητες αυτών των φαρμάκων, ενώ δικαιολογούν και την ευνοϊκή επίδρασή τους σε ποικίλα όργανα του ανθρώπινου σώματος (καρδιά, νεφροί, κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα)¹⁸⁷.

Η ροσουβαστατίνη, εξαιτίας του υδρόφιλου χαρακτήρα της, εμφανίζει ελάχιστη παθητική διάχυση διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Αντίθετα, αυτή η στατίνη εμφανίζει μεγάλη εκλεκτικότητα προς τα ηπατοκύτταρα και προσλαμβάνεται σχεδόν εξολοκλήρου από τα τελευταία, κυρίως διαμέσου της σύνδεσής της με τους μεταφορείς των οργανικών ανιόντων και ιδιαίτερα με τον μεταφορέα OATP1B1¹⁶⁹. Για αυτό το λόγο, η ροσουβαστατίνη, σε αντίθεση με τα λιπόφιλα μόρια της κατηγορίας (λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη), εμφανίζει περιορισμένη πρόσβαση στους ιστούς του ανθρώπινου σώματος (π.χ. μύες, νεφροί), με εξαίρεση το ήπαρ¹⁶⁹. Αυτή η ιδιότητα έκανε αρκετούς ερευνητές αρκετά δύσπιστους σχετικά με το εάν αυτή η στατίνη εμφανίζει πλειοτροπικές δράσεις, όπως τα υπόλοιπα λιπόφιλα φάρμακα της κατηγορίας.

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

5.2 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη λειτουργία του ενδοθηλίου

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου. Συγκεκριμένα, κλινικές μελέτες, καθώς και μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση της αγγειοχάλασης που προκαλείται από διάφορους μεσολαβητές, όπως είναι η ακετυλχολίνη^{239-244,257}.

Αυτό το όφελος φαίνεται ότι αποδίδεται έως ένα βαθμό στην αντιοξειδωτική δράση της ροσουβαστατίνης. Είναι γνωστό ότι η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO, εξαιτίας της συσσώρευσης τοξικών προϊόντων του οξειδωτικού στρες (ROS) στο ενδοθήλιο, συσχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία²⁴⁵. Η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι αυξάνει την έκφραση, καθώς και την ενεργότητα του ενζύμου σύνθεσης του NO του ενδοθηλίου (eNOS), το οποίο επιταχύνει την παραγωγή NO από L-αργινίνη²⁴⁶. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη μειώνει σημαντικά την παραγωγή ROS στο ενδοθήλιο²⁴⁷. Με αυτούς τους μηχανισμούς, η ροσουβαστατίνη αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO στο ενδοθήλιο και βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία^{247,257}. Αυτή η δράση της ροσουβαστατίνης συσχετίζεται με τη μείωση της σύνθεσης ισοπρενοειδών²⁵⁷. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει τα επίπεδα της ασύμμετρης

διμεθυλαργινίνης (ADMA) διαμέσου της μείωσης της παραγωγής άλλων προϊόντων του οξειδωτικού στρες, όπως είναι τα 8-ισοπροστάνια²⁴⁸. Η ADMA αναστέλλει την ενεργότητα του ενζύμου eNOS. Με αυτό το μηχανισμό η ADMA μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO στο ενδοθήλιο²⁴⁸.

Μία πειραματική μελέτη έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη βελτιώνει σημαντικά την αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριών από τη χορήγηση ακετυλχολίνης²⁴². Αυτό το όφελος της ροσουβαστατίνης αποδόθηκε στη βελτίωση της λειτουργίας των διαύλων ασβεστίου των λείων μυϊκών ινών των στεφανιαίων αγγείων²⁴². Η φυσιολογική λειτουργία των διαύλων ασβεστίου είναι πολύ σημαντική για την αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων που εξαρτάται από το ενδοθήλιο.

Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τον ανταγωνιστή των AT1-υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II καντεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα μείωση της έκφρασης του υποδοχέα της οξειδωμένης LDL (oxLDL) LOX-1 (lectin-like oxidized LDL-1) στο ενδοθήλιο αρουραίων υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης²⁴⁹. Ο υποδοχέας LOX-1 εκφράζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και είναι υπεύθυνος για την πρόσληψη της oxLDL από αυτά τα κύτταρα²⁴⁹. Αυτή η ευνοϊκή επίδραση της ροσουβαστατίνης φαίνεται ότι συσχετίζεται με μία μείωση της έκφρασης, καθώς και της φωσφορυλίωσης/ενεργοποίησης της υπομονάδας p38 της MAP (mitogen-activated protein) kinase (MAPK)²⁴⁹. Η p38 υπομονάδα της MAPK ενεργοποιείται με την πρόσληψη της oxLDL από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, διαμέσου του LOX-1 υποδοχέα, και προκαλεί μείωση της ενεργότητας της eNOS²⁴⁹. Ταυτόχρονα, η ενεργοποίηση της MAPK συσχετίζεται με αύξηση της έκφρασης προσκολλητικών μορίων και χημειοτακτικών παραγόντων, όπως είναι η MCP-1, διαμέσου των οποίων διευκολύνεται η προσκόλληση των μονοπύρηνων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η μετανάστευσή τους στον υπενδοθηλιακό χώρο²⁴⁹. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη μείωση της ενεργότητας τόσο του LOX-1 υποδοχέα όσο και της p38 υπομονάδας της MAPK στο ενδοθήλιο από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης, μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική για την πρόληψη της αθηροσκλήρωσης²⁴⁹.

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα τη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας του ενδοθηλίου της αορτής ποντικών με έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης E, καθώς και αναστολή του κυτταρικού θανάτου σε καλλιέργειες ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων²⁵⁰. Αυτό το όφελος αποδίδεται έως ένα βαθμό στην φωσφορυλίωση της Akt, μίας κινάσης της σερίνης/θρεονίνης που

διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, σε συνδυασμό με τη φωσφορυλίωση/ενεργοποίηση του ενζύμου eNOS²⁵⁰. Με αυτό το μηχανισμό η ροσουβαστατίνη μπορεί να είναι αρκετά χρήσιμο φάρμακο όσον αφορά την υποστροφή και σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών ανεξάρτητα από την υπολιπιδαιμική της δράση.

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε την αρτηριακή πίεση και διόρθωσε τη μεταβλητότητά της σε παχύσαρκους ποντικούς με δυσλιπιδαιμία και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (DKO)²⁵¹. Η έως ένα βαθμό ενεργοποίηση των πυρηνικών υποδοχέων PPAR- γ (peroxisome proliferators-activated receptor- γ), καθώς και η αύξηση της έκφρασης του αντιοξειδωτικού ενζύμου SOD-1 (superoxide dismutase-1) στο ενδοθήλιο των ποντικών, συσχετίζονταν με αυτή την ευνοϊκή αιμοδυναμική δράση της ροσουβαστατίνης²⁵¹.

Επιπρόσθετα, μία μελέτη *in vitro* έδειξε ότι η προσθήκη ροσουβαστατίνης σε καλλιέργειες ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων περιόρισε την αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου που οφείλονταν στην προσθήκη υψηλών συγκεντρώσεων δεξτρόζης²⁴⁷. Αυτή η δράση της ροσουβαστατίνης συσχετίζονταν με μία μείωση της παραγωγής ROS και ενδοθηλίνης-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα²⁴⁷. Έτσι, η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να μειώνει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που συσχετίζεται με το σακχαρώδη διαβήτη, εξαιτίας της αύξησης του οξειδωτικού στρες και της παραγωγής αγγειοσυσπαστικών παραγόντων.

5.3 Αντιοξειδωτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης

Σήμερα υπάρχουν αρκετά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η ροσουβαστατίνη έχει σημαντική αντιοξειδωτική δράση. Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση των επιπέδων της oxLDL, των αντισωμάτων κατά της oxLDL, καθώς και των άνοσων συμπλεγμάτων της oxLDL^{252,258}.

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη μειώνει τα επίπεδα ποικίλων δεικτών του αγγειακού οξειδωτικού στρες. Συγκεκριμένα, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη μείωσε την αγγειακή παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (O_2^-)^{254,255,257,259}. Παράλληλα, σε μία *in vitro* μελέτη η προσθήκη ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση της αυξημένης παραγωγής O_2^- από καλλιέργειες ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων, που οφείλονταν στην προσθήκη υψηλών συγκεντρώσεων δεξτρόζης²⁴⁷. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι αυξάνει *in vivo* την παραγωγή του ενζύμου οξυγενάση-1 της αίμης,

καθώς και των προϊόντων αυτού του ενζύμου (μονοξειδίου του άνθρακα και χολερυθρίνη), τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αντιοξειδωτική άμυνα των αγγείων²⁶⁰. Παράλληλα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10-20 mg/ημέρα αύξησε την ενεργότητα της παραοξονάσης-1 (PON-1) σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης, μετά από 18 εβδομάδες θεραπείας. Η PON-1 είναι μία εστεράση του πλάσματος που είναι συνδεδεμένη με τις HDL και ανταγωνίζεται την οξειδωτική τροποποίηση των λιποπρωτεϊνών (LDL και HDL)²⁶¹. Η δράση αυτού του ενζύμου, καθώς και ο ρόλος του στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης συζητούνται πιο εκτεταμένα σε επόμενο Κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη μειώνει το οξειδωτικό στρες που συσχετίζεται με νοσολογικές οντότητες, όπως είναι ο προδιαβήτης, η υπερχοληστερολαιμία και η καρδιακή ανεπάρκεια, διαμέσου της μείωσης της αγγειακής παραγωγής ROS^{239,259,262}. Μία *in vitro* μελέτη έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη μείωσε την παραγωγή ROS σε καλλιέργειες ανθρώπινων προμυελοκυττάρων. Αυτό το εύρημα είχε ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της βλάβης του DNA αυτών των κυττάρων εξαιτίας του οξειδωτικού στρες²⁶³. Η αύξηση της σύνθεσης γλουταθειόνης, η οποία μειώνει την τοξική δράση των ROS, φαίνεται ότι είναι ο μηχανισμός με τον οποίο η ροσουβαστατίνη ασκεί αυτή την κυτταροπροστατευτική της ιδιότητα²⁶³.

Η ροσουβαστατίνη μείωσε τη σύνθεση των ROS, που εξαρτάται από τη δράση του ενζύμου NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) οξειδάση και αύξησε την ενεργότητα του αντιοξειδωτικού ενζύμου οξυγενάση-1 της αίμης σε καλλιέργειες ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων²⁶⁴. Αυτές οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες της ροσουβαστατίνης δεν αναστρέφονταν με τη συγχρήγηση μεβαλονικού οξέος ή του αναστολέα της eNOS L-NAME (N-nitro-L-arginine)²⁶⁴. Κατά συνέπεια αυτές οι αντιοξειδωτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητες από την επίδραση του φαρμάκου στο μεταβολικό μονοπάτι παραγωγής των ισοπρενοειδών ή στη βιοδιαθεσιμότητα του NO στο ενδοθήλιο.

Η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει το οξειδωτικό στρες των αγγείων, που συσχετίζεται με τα νιτρώδη, σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Συγκεκριμένα, η ροσουβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα της 3-νιτροτυροσίνης, η οποία αποτελεί δείκτη του οξειδωτικού στρες που συσχετίζεται με τα νιτρώδη²⁶⁵. Αυτή η δράση συσχετιζόταν σημαντικά με την υπολιπιδαιμική δράση του φαρμάκου, καθώς και με την ευνοϊκή επίδραση της ροσουβαστατίνης στη σκλήρυνση της αορτής, όπως εκτιμήθηκε με βάση την ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity)²⁶⁵. Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίζεται με τη μείωση και άλλων

δεικτών του οξειδωτικού στρες, όπως είναι η ενδογενής παραγωγή υπεροξειδίων, καθώς και η ενεργότητα του ενζύμου υπεροξειδάση²⁵⁸.

Η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει την έκφραση και την ενεργότητα του ενζύμου NADPH οξειδάση. Σε 2 πειραματικές μελέτες, η ροσουβαστατίνη μείωσε την έκφραση της υπομονάδας p22^{phox} της NADPH οξειδάσης από τα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων^{255,259}. Αυτή η υπομονάδα αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα του ενζύμου NADPH οξειδάσης. Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη μείωσε τη διαθεσιμότητα της υπομονάδας p22^{phox} της NADPH οξειδάσης, καθώς και την ενεργότητα της NADPH οξειδάσης στο αγγειακό τοίχωμα της αορτής²⁵⁹.

Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα των πειραματικών και κλινικών μελετών όσον αφορά την επίδραση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα των 8-ισοπροστανίων που αποτελούν ένα σημαντικό δείκτη του οξειδωτικού στρες^{248,259}.

5.4 Αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές δράσεις της ροσουβαστατίνης

Αρκετές κλινικές και πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της hs-CRP, η οποία αποτελεί έναν πιθανό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου^{195,240,243,252,258,259,266-268}. Όπως περιγράφεται σε προηγούμενο Κεφάλαιο, η μείωση των επιπέδων της hs-CRP < 2 mg/l (και ιδανικά < 1 mg/l) συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένη υποκλινική φλεγμονή στη μελέτη JUPITER^{177,217}.

Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει τα επίπεδα και άλλων φλεγμονωδών δεικτών, όπως είναι ο παράγοντας von Willebrand, το ινωδογόνο, καθώς και το αμυλοειδές Α του ορού^{258,269}. Η ροσουβαστατίνη, ανεξάρτητα από την υπολιπιδαιμική της δράση, μειώνει την έκφραση και τα επίπεδα του πλάσματος ποικίλων κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNFα)²⁶⁹⁻²⁷¹, η ιντερλευκίνη (IL)-6^{268,271}, η IL-8^{271,272}, η κυκλοξυγενάση (COX)-2²⁷¹, η ιντερφερόνη (IFN)-γ²⁷⁰, το CD40²⁷³, καθώς και ο διαλυτός υποδοχέας του CD40 (sCD40L)²⁶⁸. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η ροσουβαστατίνη μείωσε σημαντικά την παραγωγή του TNFα και της IFN-γ, ενώ περιόρισε σημαντικά την ανοσολογική απάντηση των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων (Th-1), ενώρις (μέσα σε 72 ώρες) μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο²⁷⁰. Αυτά τα ευρήματα αποτελούν ένδειξη της

ταχείας έναρξης της αντιφλεγμονώδους/ανοσοτροποποιητικής επίδρασης του φαρμάκου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Επιπρόσθετα, μία πειραματική μελέτη έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη αναστέλλει την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν την παραγωγή φλεγμονωδών πρωτεϊνών, όπως είναι το QRM1 (orosomucoid), η IL-18RAP (IL-18 accessory protein) από ανθρώπινα λευκοκύτταρα²⁷⁴.

Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη αναστέλλει την προσκόλληση, τη μετανάστευση, καθώς και την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα. Οι δράσεις αυτές επιτυγχάνονται με τη μείωση της έκφρασης ποικίλων προσκολλητικών μορίων, όπως είναι η χημειοτακτική MCP-1^{259,269,271}, το ICAM (intercellular adhesion molecule)-1^{271,275}, το VCAM-1^{258,259,275} και η P-selectin²⁷⁶. Αυτές οι δράσεις αναστέλλουν τη μετανάστευση των μονοκυττάρων από την κυκλοφορία στον υπενδοθηλιακό χώρο του αρτηριακού τοιχώματος. Πράγματι, η χορήγηση ροσουβαστατίνης προκάλεσε μία μείωση του αριθμού των μονοκυττάρων που προσκολλήθηκαν στο ενδοθήλιο της αορτής ποντικών που αποτελούν πειραματικό μοντέλο οικογενούς δυσβηταλιποπρωτεϊναιμίας (APOE-Leiden transgenic mice)²⁶⁹. Παράλληλα, σε μία άλλη πειραματική μελέτη η ροσουβαστατίνη μείωσε σημαντικά τη συγκέντρωση των μακροφάγων στην αορτική βαλβίδα αυτών των ποντικών²⁷⁵. Σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και πρόωμη αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών, η ροσουβαστατίνη προκάλεσε μία δοσοεξαρτώμενη μείωση της μεταγευματικής μετανάστευσης ουδετερόφιλων, που προκαλείται από ποικίλους χημειοτακτικούς παράγοντες²⁷². Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη αύξησε τη μεταγευματική έκφραση του παράγοντα CD62L από τα μονοκύτταρα, ο οποίος αποτελεί δείκτη μειωμένης ενεργότητας αυτών των κυττάρων²⁷².

Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις της ροσουβαστατίνης αποδίδονται στην ικανότητα του φαρμάκου να αναστέλλει ποικίλες υπομονάδες του μεταγραφικού μονοπατιού της MAPK, όπως είναι η p38, η ERK (extracellular signal-regulated protein kinase) και η JNK (c-Jun N-terminal kinase)²⁷¹. Παράλληλα, η αναστολή της ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα-κ B (NF-κB), ο οποίος αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα ποικίλων φλεγμονωδών αντιδράσεων, φαίνεται ότι εξηγεί έως ένα βαθμό τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της ροσουβαστατίνης²⁷¹. Πρέπει να αναφερθεί ότι η συγχορήγηση μεβαλονικού οξέος με ροσουβαστατίνη αναστέλλει τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις της τελευταίας, ένα εύρημα που υποδηλώνει ότι αυτές οι δράσεις της ροσουβαστατίνης συσχετίζονται με την αναστολή της σύνθεσης του μεβαλονικού οξέος και των προϊόντων του²⁷¹.

5.5 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη σταθερότητα των αθηρωματικών πλακών

Η ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας οδηγεί στην εμφάνιση αθηροθρομβωτικών συμβαμάτων. Κατά συνέπεια, έχει ιδιαίτερη σημασία η διατήρηση της σταθερότητας των αθηροσκληρωτικών πλακών για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Όπως είναι γνωστό διάφοροι παράγοντες προάγουν την αποσταθεροποίηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Ορισμένες μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (MMPs), όπως είναι η MMP-1, η MMP-2 και η MMP-9, είναι υπεύθυνες για την αποσταθεροποίηση της ινώδους κάψας των αθηροσκληρωτικών πλακών, με αποτέλεσμα αυτές οι πλάκες να είναι περισσότερο ευάλωτες σε ρήξη²⁷³. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με καντεσартάνη, συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση της έκφρασης αυτών των MMPs²⁷³. Σε μία *in vitro* μελέτη η ροσουβαστατίνη μείωσε την έκφραση της MMP-7 από τα μακροφάγα. Αυτή δράση συσχετιζόταν με την ανασταλτική επίδραση του φαρμάκου στο ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση²⁷⁷. Σε άλλη μελέτη, η ροσουβαστατίνη τόσο σε χαμηλή όσο και σε υψηλή δόση μείωσε τον όγκο του πλούσιου σε λίπος νεκρωτικού πυρήνα, ενώ αύξησε το πάχος της ινώδους κάψας των αθηρωματικών πλακών των καρωτίδων²³³.

5.6 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ευοδώνει την επανεπιθηλιοποίηση των στεφανιαίων αρτηριών και των καρωτίδων μετά από μηχανικό τραυματισμό ή την επιβλαβή επίδραση φαρμάκων^{278,279}. Αυτή η ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου φαίνεται ότι αποδίδεται στην αύξηση του αριθμού και της λειτουργικότητας των κυκλοφορούντων προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων²⁷⁸. Η λειτουργικότητα αυτών των κυττάρων διαταράσσεται σε περιπτώσεις τραυματισμού του ενδοθηλίου, καθώς και σε διαταραχές της ενδοθηλιακής λειτουργίας που εξαρτάται από το NO^{278,280}.

Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα τραυματισμού του ενδοθηλίου των καρωτίδων και των στεφανιαίων αρτηριών, καθώς και σε μοσχεύματα μετά επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (bypass), στα οποία οι λείες μυϊκές ίνες έχουν υποστεί διέγερση έδειξαν ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης αναστέλλει τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών του αρτηριακού τοιχώματος^{279,281,282}. Αυτή η δράση μπορεί να εξηγηθεί από την

αναστολή του μεταβολικού δρόμου του μεβαλονικού οξέος. Πράγματι, προϊόντα του μεβαλονικού οξέος διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο σε φαινοτυπικές μεταβολές των λειών μυϊκών κυττάρων που συσχετίζονται με την αύξηση και τη διαφοροποίησή τους. Τέτοια προϊόντα του μεβαλονικού οξέος, είναι οι πρωτεΐνες της οικογένειας RhoA, καθώς και ο υποδοχέας της ουροκινάσης (uPAR)^{281,282}.

Μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη μειώνει τη συσσώρευση στο αρτηριακό τοίχωμα συστατικών που ευοδώνουν το σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών, όπως είναι η ινική, τα μακροφάγα και η ox-LDL^{269,275,283,284}. Αυτή η ευνοϊκή δράση της ροσουβαστατίνης ενδέχεται να συσχετίζεται με μία αύξηση της έκφρασης γονιδίων στην αορτή και στα ThP-1 μακροφάγα, που αυξάνουν την απομάκρυνση της ox-LDL από το αρτηριακό τοίχωμα²⁸⁴. Επιπρόσθετα, μία μελέτη έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη βελτίωσε την ελαστικότητα του αρτηριακού τοιχώματος και μείωσε τη σκλήρυνση της αορτής, όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση την αυξημένη ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity). Αυτή η δράση της ροσουβαστατίνης φαίνεται ότι συσχετίζεται τόσο με την ικανότητα του φαρμάκου να μειώνει τα επίπεδα της LDL-C, όσο και με τις αντιοξειδωτικές της ικανότητες²⁶⁵.

5.7 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο μηχανισμό της αιμόστασης

Μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να εμφανίζει μία ήπια αντιαιμοπεταλιακή δράση. Συγκεκριμένα, η ροσουβαστατίνη αναστέλλει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα λευκά αιμοσφαίρια^{239,257,262}. Επιπρόσθετα, μία πειραματική μελέτη σε ποντικούς με μεταλλάξεις και στα 2 γονίδια της APOE (πειραματικό μοντέλο υπερχοληστερολαιμίας και πρόωμης αθηροσκλήρωσης) έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη καθυστερεί την απόφραξη της καρωτίδας μετά από τραυματισμό του ενδοθηλίου²⁸³. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτή η ευνοϊκή επίδραση της ροσουβαστατίνης εξαφανίζεται σχετικά ενωρίς (μέσα σε 4 ημέρες) μετά τη διακοπή του φαρμάκου²⁸³. Σε αυτή τη μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης τόσο σε υψηλή όσο και σε χαμηλή δόση συσχετίστηκε με μείωση της ικανότητας συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, καθώς και με μείωση της εναπόθεσης ινικής στο αρτηριακό τοίχωμα, μόλις 3 εβδομάδες μετά την πρόκληση τραυματισμού του ενδοθηλίου²⁸³. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων (MPV), ο οποίος αποτελεί ένα δείκτη ενεργοποίησης των αυτών των κυττάρων²⁸⁵.

Η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά ορισμένους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που εμφανίζονται αυξημένοι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Τέτοιοι δείκτες είναι το ινωδογόνο που συνδέεται με τις ενεργοποιημένες γλυκοπρωτεΐνες (GP)IIb/IIIa, η έκφραση της P-selectin στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, καθώς και τα κυκλοφορούντα επίπεδα των μικροσωματιδίων που παράγονται από τα αιμοπετάλια²⁵⁷. Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να μειώνει την ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια²³⁹.

Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο η χορήγηση ροσουβαστατίνης για 4 εβδομάδες μείωσε την έκφραση του ενεργοποιημένου επιτόπου του PAR-1 (platelet protease receptor-1) υποδοχέα της θρομβίνης²⁸⁶. Αυτός ο υποδοχέας εκφράζεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και είναι υπεύθυνος για την προσέλκυση της α-θρομβίνης στην επιφάνεια αυτών των κυττάρων²⁸⁶. Με αυτό το μηχανισμό, ο συγκεκριμένος υποδοχέας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη σύνθεση της θρομβίνης, καθώς και στην αποδέσμευση της τελευταίας από την επιφάνεια των αιμοπεταλίων²⁸⁶. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να μειώνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων νηστείας και να περιορίζει τη μεταγευματική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία και πρόωμη αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων²⁷². Μία τέτοια ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου συνηγορεί υπέρ μίας πιθανής προστατευτικής δράσης της ροσουβαστατίνης που επηρεάζει τις μεταγευματικές διαταραχές που προάγουν τη θρόμβωση²⁷².

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε επίσης με μία σημαντική μείωση της έκφρασης του ιστικού παράγοντα, ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη της διαδικασίας της αιμόστασης, καθώς και στην εναπόθεση ινικής στην ανιούσα αορτή ενός πειραματικού μοντέλου δυσλιπιδαιμίας και πρόωμης αθηροσκλήρωσης²⁷⁵. Παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ροσουβαστατίνη αναστέλλει την έκφραση του PAI-1, ένα εύρημα που δείχνει την ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου στο μηχανισμό της ινωδόλυσης^{258,269}. Τέλος, μελέτες έδειξαν μία ευνοϊκή επίδραση της ροσουβαστατίνης όσον αφορά και άλλους μηχανισμούς της αιμόστασης, όπως είναι ο παράγοντας von Willebrand και το ινωδογόνο, τα επίπεδα των οποίων μειώνονται σημαντικά με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης^{258,269}.

5.8 Καρδιοπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης

5.8.1 Προστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης εναντίον της ισχαιμίας του μυοκαρδίου

Σε πειραματικές μοντέλα μυοκαρδιακής βλάβης μετά από πρόκληση ισχαιμίας η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του μεγέθους του εμφράκτου, καθώς και με σημαντική βελτίωση της συστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου²⁸⁷⁻²⁸⁹. Αυτό το όφελος αποδίδεται έως ένα βαθμό στη βελτίωση της αιματικής ροής των στεφανιαίων αρτηριών, διαμέσου μίας αύξησης της έκφρασης του ενζύμου eNOS²⁸⁷. Παράλληλα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης φαίνεται ότι συσχετίζεται με μία σημαντική μείωση της διαπερατότητας των μικρών αγγείων του μυοκαρδίου που έχει υποστεί βλάβη²⁸⁸. Με αυτό τον μηχανισμό, η εξαγγείωση αλβουμίνης, που ακολουθεί την ισχαιμική μυοκαρδιακή βλάβη, περιορίζεται μόνο στον περιαγγειακό χώρο, και όχι στο χώρο πέριξ των μυοκαρδιακών ινών²⁸⁸.

Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να ασκεί και άμεσες προστατευτικές δράσεις στα μυοκαρδιακά, καθώς και στα ενδοθηλιακά κύτταρα σε περιπτώσεις ισχαιμικής κάκωσης^{287,290}. Αυτές οι καρδιοπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης αναστέλλονται από την ταυτόχρονη χορήγηση ενός αναστολέα του ενζύμου eNOS (L-NAME), ένα εύρημα που υποδηλώνει ότι οι δράσεις αυτές συσχετίζονται με την ευνοϊκή επίδραση της ροσουβαστατίνης στη βιοδιαθεσιμότητα του NO στο αγγειακό ενδοθήλιο^{287,290}.

Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει το μέγεθος του εμφράκτου και βελτιώνει τη συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου, διαμέσου μίας μείωσης της διήθησης του μυοκαρδίου από πολυμορφοπύρηνα^{287,290}. Αυτή η ιδιότητα της ροσουβαστατίνης εξαρτάται από την ικανότητά της να αυξάνει την ενεργότητα του ενζύμου eNOS, ενώ είναι ανεξάρτητη από την υπολιπιδαιμική της δράση^{287,290}. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη αυξάνει την κινητοποίηση και τη διαφοροποίηση των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων που προέρχονται από το μυελό των οστών, τα οποία είναι υπεύθυνα για την αναγέννηση του τραυματισμένου ενδοθηλίου των στεφανιαίων αρτηριών²⁸⁰. Με αυτό το μηχανισμό, η ροσουβαστατίνη περιορίζει την εξέλιξη των αθηρωματικών πλακών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο²⁸⁰. Αυτή η δράση εξαρτάται από την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του NO, διαμέσου της αύξησης της ενεργότητας του ενζύμου eNOS²⁸⁰. Η αύξηση αυτή επιτυγχάνεται με τη μείωση των επιπέδων της ADMA του πλάσματος, που είναι είναι γνωστό ότι αναστέλλει τη δραστηριότητα της eNOS²⁸⁰.

5.8.2 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του καρδιακού τοιχώματος

Αρκετές πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη επιδρά ευνοϊκά στην καρδιακή αναδιαμόρφωση (remodeling), κυρίως διαμέσου των αντιοξειδωτικών της δράσεων. Συγκεκριμένα, η ροσουβαστατίνη επιβράδυνε την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας που προκαλείται από την πειραματική σύσφιξη της αορτής σε ποντικούς²⁹¹. Αυτή η δράση συσχετιζόταν με μία ρύθμιση της ενεργότητας 2 ενζύμων, η ενεργότητα των οποίων αυξάνεται μετά από σύσφιξη της αορτής: της πρωτεΐνης Rac1 και της NADPH οξειδάσης²⁹¹. Η πρωτεΐνη Rac1 ανήκει στην ομάδα των μικρών πρωτεϊνών G και συμμετέχει στη μετάδοση ενδοκυττάρων σημάτων για την ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίων και την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας²⁹². Έχει διατυπωθεί ή άποψη ότι η αυξημένη ενεργότητα της πρωτεΐνης Rac1 συσχετίζεται με καρδιακή ανεπάρκεια, κυρίως διαμέσου αυξημένης παραγωγή υπεροξειδίων²⁹³. Επιπρόσθετα, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η αυξημένη ενεργότητα της NADPH οξειδάσης αυξάνει την παραγωγή των ROS, ένα γεγονός που συσχετίζεται με την παθογένεια της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας²⁹⁴. Η ροσουβαστατίνη αναστέλλει τη σύνδεση της πρωτεΐνης Rac1 με την αγγειοτενσίνη II. Αυτή η σύνδεση διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παραγωγή ROS^{291,295}. Σε ένα πειραματικό μοντέλο αυξημένης έκφρασης αγγειοτενσίνης II στο μυοκάρδιο, η ροσουβαστατίνη περιόρισε σημαντικά την υπερτροφία του μυοκαρδίου, βελτίωσε το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας και μείωσε την περιαγγειακή ίνωση του μυοκαρδίου²⁹⁶. Αυτό το όφελος συσχετιζόταν με μία μείωση της ενεργότητας της NADPH οξειδάσης και της έκφρασης της πρωτεΐνης Rac1²⁹⁶.

Σε μία άλλη πειραματική μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης περιόρισε σημαντικά την πνευμονική υπέρταση που προκλήθηκε από τη χορήγηση φαρμάκου (μονοκροταλίνη)²⁹⁷. Αυτό το εύρημα είχε ως αποτέλεσμα μία προστατευτική δράση του φαρμάκου έναντι της υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας, καθώς και της αναδιαμόρφωσης των πνευμονικών αγγείων και του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας²⁹⁷.

Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που απέτυχαν να δείξουν μία σημαντική καρδιοπροστατευτική δράση της ροσουβαστατίνης. Για παράδειγμα, η ροσουβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στην υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας που προκαλείται από σύσφιξη της αορτής σε αρουραίους²⁹⁸. Σε αυτή τη μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν προκάλεσε καμία μεταβολή στην έκφραση του mRNA ορισμένων παραγόντων που συμμετέχουν στην ίνωση του μυοκαρδίου, όπως είναι ο

TGFβ (transforming growth factor-β), το προκολλαγόνο-1 και η φμπρονεκτίνη²⁹⁸. Μία κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 έως 40 mg/ημέρα για 6 μήνες δεν είχε διαφορετική επίδραση στο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας < 40%²⁹⁹. Σε αυτή τη μελέτη, η ροσουβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα νευροορμονικών παραγόντων και φλεγμονωδών μεσολαβητών του πλάσματος, οι οποίοι συσχετίζονται με την αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας. Τέτοιοι παράγοντες είναι η νορεπινεφρίνη, η ενδοθηλίνη-1, το νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου, η hs-CRP, ο TNFα και η IL-6²⁹⁹.

5.8.3 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στον τόνο του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Μία μελέτη που έγινε σε ένα πειραματικό μοντέλο δυσλιπιδαιμίας και πρόωμης αθηροσκλήρωσης εκτίμησε την επίδραση της ροσουβαστατίνης στη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης³⁰⁰. Είναι γνωστό ότι η μειωμένη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, καθώς και η αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης συσχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα³⁰¹. Η ισορροπία μεταξύ του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι ο κύριος ρυθμιστής της μεταβλητότητας τόσο της καρδιακής συχνότητας όσο και της αρτηριακής πίεσης³⁰². Η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι διορθώνει τη μειωμένη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας και την αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης, που συσχετίζεται με τη δυσλιπιδαιμία³⁰⁰. Αυτό το όφελος φαίνεται ότι συσχετίζονταν με μία σημαντική αύξηση της έκφρασης της eNOS στην αορτή και στο μυοκάρδιο των ποντικών, ταυτόχρονα με μία σημαντική μείωση της έκφρασης της καβεολίνης-1, που αποτελεί ένα αναστολέα της eNOS³⁰⁰.

5.8.4 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην λειτουργία της αριστεράς κοιλίας

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης για 6 μήνες βελτίωσε τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία που δεν εμφάνιζαν στεφανιαία νόσο³⁰³. Ωστόσο, όπως ήδη αναφέρθηκε, αυτό το κλινικό όφελος της ροσουβαστατίνης δεν επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα της μελέτης CORONA.

5.9 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο νευρικό σύστημα

5.9.1 Μείωση του μεγέθους του εγκεφαλικού εμφράκτου

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης έχει ως αποτέλεσμα μία μείωση του μεγέθους των εγκεφαλικών εμφράκτων που προκαλούνται από ισχαιμία³⁰⁴⁻³⁰⁷. Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης ενδέχεται προκαλεί μία βελτίωση της λειτουργικότητας του εγκεφάλου, ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ένα ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, την καντεσαρτάνη³⁰⁸. Με την εξαίρεση μίας μόνο μελέτης, οι περισσότερες μελέτες έδειξαν ότι αυτό το όφελος συσχετίζεται με τη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου των εγκεφαλικών αγγείων, εξαιτίας μίας αύξησης της έκφρασης και της ενεργότητας της eNOS, καθώς και μίας μείωσης της έκφρασης της iNOS (inducible nitric oxide synthase), στις περιοχές του εγκεφάλου που ισχαιμούν³⁰⁴⁻³⁰⁷.

Μία μελέτη σε ποντικούς έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης περιόρισε σημαντικά το μέγεθος του εμφράκτου που προκαλείται από ισχαιμία του εγκεφάλου μετά από θρομβόλυση με tPA (tissue plasminogen factor)³⁰⁹. Αυτό το όφελος δεν παρατηρήθηκε σε ποντικούς που είχαν μετάλλαξη στο γονίδιο της eNOS. Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης προκάλεσε μία σημαντική αύξηση της ενεργότητας αυτού του ενζύμου στις ισχαιμικές περιοχές του εγκεφάλου³⁰⁹. Αυτό το εύρημα συνηγορεί υπέρ μίας προστατευτικής δράσης της ροσουβαστατίνης σε περιπτώσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας, η οποία εξαρτάται από το ενδοθήλιο³⁰⁹.

5.9.2 Άμεσες νευροπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης σε περιπτώσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας

Η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι ασκεί και άμεσες νευροπροστατευτικές δράσεις σε περιπτώσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας. Μία *in vitro* μελέτη σε καλλιέργειες νευρώνων εγκεφαλικού φλοιού, έδειξε ότι η προσθήκη ροσουβαστατίνης περιόρισε σημαντικά τον κυτταρικό θάνατο που οφείλεται στη χορήγηση NDMA, μίας τοξικής ουσίας που προκαλεί κυτταρικό θάνατο με μηχανισμό παρόμοιο με τον αντίστοιχο της εγκεφαλικής ισχαιμίας³¹⁰. Στην ίδια μελέτη, η ροσουβαστατίνη αποδείχθηκε περισσότερο αποτελεσματική, σε σύγκριση με άλλες στατίνες, όσον αφορά αυτή τη νευροπροστατευτική δράση³¹⁰. Αυτό το πλεονέκτημα της ροσουβαστατίνης

συσχετίζονταν με τη μεγαλύτερη ικανότητά της να αναστέλλει το ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση³¹⁰. Επιπρόσθετα, η νευροπροστατευτική δράση της ροσουβαστατίνης εξαφανίζονταν με τη συγχορήγηση μεβαλονικού οξέος ή χοληστερόλης. Έτσι, αυτό το όφελος πιθανά αποδίδεται στην αναστολή της ενδοκυττάριας σύνθεσης χοληστερόλης από τους νευρώνες του εγκεφαλικού φλοιού³¹⁰. Τέλος, μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ασκεί ρυθμιστικό ρόλο σε μονοπάτια κυτταρικού θανάτου που συσχετίζονται με το σύστημα της MAPK, τα οποία απορρυθμίζονται σε συνθήκες εγκεφαλικής ισχαιμίας^{308,309}.

5.9.3 Νευροπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης σε περιπτώσεις εκφυλιστικών παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να ασκεί προστατευτική δράση στα εγκεφαλικά κύτταρα σε νευροεκφυλιστικές νοσολογικές οντότητες, όπως είναι η νόσος του Alzheimer και η νόσος του Parkinson.

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης σε καλλιέργειες κυττάρων ανθρώπινου νευροβλαστώματος, που εκτέθηκαν στο β πεπτιδίο του αμυλοειδούς, μείωσε σημαντικά την ενεργότητα της κασπάσης-3^{311,312}. Η ενεργοποίηση της κασπάσης-3 αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την απόπτωση των νευρώνων του εγκεφάλου, που παρατηρείται στον εγκέφαλο ατόμων με νόσο του Alzheimer^{311,312}. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη αυξάνει την ενεργότητα της α-σεκρετάσης σε αυτά τα κύτταρα³¹¹. Αυτό το ένζυμο αναστέλλει τη σύνθεση του β πεπτιδίου του αμυλοειδούς, το οποίο αποτελεί το κύριο συστατικό των γεροντικών εγκεφαλικών πλακών που παρατηρούνται στη νόσο του Alzheimer³¹³.

Παράλληλα, τόσο η ροσουβαστατίνη όσο και άλλες στατίνες φαίνεται ότι αυξάνουν την έκφραση των α7 νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλχολίνης, οι οποίοι συμμετέχουν σε ποικίλες λειτουργίες του εγκεφάλου, όπως είναι οι γνωσιακές λειτουργίες και η μνήμη, ενώ μειώνουν την ενεργότητα των ακετυλχολινεστερασών που αυξάνουν την παραγωγή των πρόδρομων μορίων του αμυλοειδούς³¹⁴. Αυτές οι δράσεις είναι ενδεικτικές του προστατευτικού ρόλου των στατινών, και ιδιαίτερα της ροσουβαστατίνης, για τη νόσο του Alzheimer.

5.9.4 Προστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης σε περιπτώσεις διαβητικής νευροπάθειας

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να διαδραματίζει ένα προστατευτικό ρόλο σε περιπτώσεις διαβητικής νευροπάθειας. Συγκεκριμένα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης για 2 εβδομάδες σε αρουραίους με σακχαρώδη διαβήτη είχε ως αποτέλεσμα τη διόρθωση των ελαττωματικών ταχυτήτων μετάδοσης του σήματος τόσο στην κινητική μοίρα του ισχιακού νεύρου όσο και στην αισθητική μοίρα του σαφηνούς νεύρου (δείκτης δυσλειτουργίας των νευρικών ινών των μεγάλων νεύρων)³¹⁵. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη βελτίωσε τη θερμική υπεραλγησία στους αρουραίους, ένα εύρημα που δείχνει μία ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου στη λειτουργικότητα των νευρικών ινών των μικρών νεύρων³¹⁵. Οι μηχανισμοί που εξηγούν την ευεργετική επίδραση της ροσουβαστατίνης στα περιφερικά νεύρα είναι: α) η βελτίωση της μικροκυκλοφορίας κατά μήκος των μικροσκοπικών αγγείων των νευρώνων (vasa nervorum), διαμέσου της αύξησης της έκφρασης ποικίλων παραγόντων, όπως είναι η eNOS, ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF, vascular endothelial growth factor) και η νευρωνική NOS, σε αυτά τα αγγεία, καθώς και β) οι άμεσες νευροπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης, όπως είναι η μετανάστευση και πολλαπλασιασμός των κυττάρων Schwann, καθώς και η διατήρηση της παραγωγής NOS από αυτά τα κύτταρα³¹⁵. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτές οι δράσεις της ροσουβαστατίνης είναι ανεξάρτητες από την επίδραση του φαρμάκου στο λιπιδαιμικό και γλυκαιμικό προφίλ³¹⁵. Οι αντιοξειδωτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης στα αρτηριόλια του επινευρίου, φαίνεται ότι συσχετίζονται έως ένα βαθμό με τη βελτίωση της λειτουργίας των περιφερικών νεύρων³¹⁶.

Επιπρόσθετα, πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να καθυστερεί τη δυσλειτουργία των περιφερικών νεύρων, που παρατηρείται στο μεταβολικό σύνδρομο³¹⁷.

5.10 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στους νεφρούς

5.10.1 Νεφροπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης. Κλινικά δεδομένα

Αναλύσεις κλινικών μελετών φάσης II/III έδειξαν ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία διατήρηση ή και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως εκτιμήθηκε με βάση τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού (SCr) και τον eGFR³¹⁸⁻³²⁰. Αυτές οι αναλύσεις, αλλά και η

επίδραση της ροσουβαστατίνης στη νεφρική λειτουργία και στην πρωτεϊνουρία αναλύονται σε επόμενο Κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

5.10.2 Πιθανοί νεφροπροστατευτικοί μηχανισμοί της ροσουβαστατίνης

Η ικανότητα της ροσουβαστατίνης να βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στη νεφροπροστατευτική δράση αυτού του φαρμάκου. Είναι γνωστό ότι η δυσλιπιδαιμία προκαλεί νεφρική βλάβη με ένα μηχανισμό που είναι παρόμοιος με τον αντίστοιχο της αθηροσκλήρωσης^{224,321}. Πράγματι, η εναπόθεση λίπους στους νεφρούς, εκτός από την άμεση τοξική επίδραση που έχει στο νεφρικό σπείραμα, έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων του σπειράματος^{224,321}. Τα μεσαγγειακά κύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί παράγουν μία σειρά χημειοτακτικών παραγόντων που προάγουν τη συσσώρευση μονοκυττάρων στο μεσάγγειο και τη μετατροπή των τελευταίων σε μακροφάγα. Στη συνέχεια, τα μακροφάγα προσλαμβάνουν λίπος και μετατρέπονται σε 'αφρώδη κύτταρα'^{224,321}. Αυτά τα κύτταρα στη συνέχεια παράγουν χημειοτακτικούς παράγοντες που προσελκύουν περισσότερα μονοκύτταρα στο μεσάγγειο, καθώς και αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι προάγουν την υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων. Η διάχυτη φλεγμονή, ταυτόχρονα με την αυξημένη παραγωγή από τα μεσαγγειακά κύτταρα που έχουν υποστεί ενεργοποίηση παραγόντων που προάγουν την ίωση έχουν ως αποτέλεσμα την ίωση του νεφρικού παρεγχύματος^{224,321}. Επιπρόσθετα, τα ενεργοποιημένα μεσαγγειακά κύτταρα, τα 'αφρώδη κύτταρα' και τα μακροφάγα παράγουν ROS, που συμβάλλουν στην οξειδωτική τροποποίηση των LDL, με αποτέλεσμα την παραγωγή ox-LDL³²¹. Οι ox-LDL ασκούν ιδιαίτερα βλαπτική επίδραση στο νεφρικό παρέγχυμα, αφού προάγουν την περαιτέρω συσσώρευση μονοκυττάρων, την κυτταροτοξικότητα και την υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων, καθώς και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των νεφρικών αγγείων^{224,321}.

Οι αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και κυτταροπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης, ταυτόχρονα με την ικανότητα του φαρμάκου να ασκεί μία ευνοϊκή επίδραση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους του νεφρού, διαμέσου της βελτίωσης της λειτουργίας του ενδοθηλίου, εξηγούν έως ένα βαθμό τις νεφροπροστατευτικές δράσεις του φαρμάκου²²⁴.

Σε ένα πειραματικό μοντέλο υπέρτασης, νεφρικής βλάβης και πρωτεϊνουρίας, η μακροχρόνια χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση της διήθησης του νεφρικού

παρεγχύματος από φλεγμονώδη κύτταρα³²². Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε σημαντικά την ίνωση του νεφρικού παρεγχύματος, διαμέσου της ρυθμιστικής δράσης του φαρμάκου στα συστατικά του πρωτεολυτικού συστήματος πλασμινογόνου/πλασμίνης³²². Συγκεκριμένα, η ροσουβαστατίνη προκάλεσε μία μείωση των επιπέδων του PAI-1, καθώς και της ενεργότητας της πλασμίνης και του tPA³²². Ταυτόχρονα, η ροσουβαστατίνη συνέβαλε στη διατήρηση της ενεργότητας της MMP-9, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του νεφρικού παρεγχύματος, ενώ μείωσε την ενεργότητα της MMP-2, η οποία ευοδώνει την ίνωση³²².

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ασκεί προστατευτική δράση στις εκφυλιστικές αλλοιώσεις των ποδοκυττάρων, που προκαλούνται είτε από την ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης, είτε από την υπερινσουλιναιμία και την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης³²²⁻³²⁵. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη μείωσε σημαντικά τη μεταγραφή ποικίλων φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως είναι η MCP-1, ο TGFβ1 (tissue growth factor β1), η IL-1β και ο TNFα, στους νεφρούς υπερτασικών αρουραίων με νεφρική βλάβη και πρωτεϊνουρία³²⁶. Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη μείωσε τη διήθηση των νεφρών από μακροφάγα σε ένα πειραματικό μοντέλο μεσαγγειοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας³²⁵.

Η υπερφόρτωση των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων με αλβουμίνη προκαλεί ενεργοποίηση της πρωτεΐνης Rac1, η οποία αυξάνει την παραγωγή ROS σε αυτό το τμήμα του νεφρώνα, διαμέσου της ενεργοποίησης της NADPH οξειδάσης³²⁷. Η ροσουβαστατίνη μείωσε σημαντικά αυτή την αύξηση του οξειδωτικού στρες σε κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων³²⁷. Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση της ενεργοποίησης της NADPH οξειδάσης που συσχετίζεται με την αγγειοτενσίνη II³²⁴.

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα τόσο για 3 ημέρες όσο και για 6 εβδομάδες βελτίωσε σημαντικά την παροχή αίματος στους νεφρούς, διαμέσου της αύξησης της βασικής παραγωγής NO από τα αγγεία του νεφρώνα, σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία³²⁸.

5.10.3 Ροσουβαστατίνη και πρωτεϊνουρία

Η συσχέτιση της ροσουβαστατίνης με την πρωτεϊνουρία αναλύεται σε επόμενο Κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

5.11 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο γαστρεντερικό σύστημα

Σε ένα πειραματικό μοντέλο ισχαιμικής κολίτιδας, η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε σημαντικά τη φλεγμονή του βλεννογόνου, παράλληλα με μία σημαντική μείωση των κλινικών, βιοχημικών και ιστολογικών χαρακτηριστικών της φλεγμονής³²⁹. Αυτό το όφελος συσχετιζόταν με τη διατήρηση της έκφρασης της eNOS, η οποία είναι μειωμένη σε συνθήκες ισχαιμίας του εντέρου³²⁹. Σε μία άλλη μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης περιόρισε σημαντικά τη βλάβη που προκαλείται από την ισχαιμία του εντέρου³³⁰. Αυτή η δράση της ροσουβαστατίνης δεν συσχετιζόταν με την ικανότητα του φαρμάκου να αυξάνει την έκφραση της eNOS³³⁰.

Παράλληλα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης για 8 μήνες, ταυτόχρονα με την εφαρμογή κατάλληλων διαιτητικών μέτρων, είχε ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση σε φυσιολογικά επίπεδα όλων των βιοχημικών διαταραχών της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος [ενεργότητα της ALT, της AST και της γGT]³³¹. Πρέπει να αναφερθεί ότι η εξομάλυνση των διαταραχών της ηπατικής βιολογίας με τη χορήγηση στατινών σε άτομα με λιπώδη διήθηση του ήπατος ενδέχεται να συσχετίζεται με μία περαιτέρω μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹⁶¹.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

6.1 Φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ροσουβαστατίνη είναι μία υδρόφιλη στατίνη, η οποία διαθέτει το μεγαλύτερο αριθμό θέσεων σύνδεσης με το ένζυμο HMG-CoA αναγωγή, σε σύγκριση με τις άλλες στατίνες¹⁶⁹. Με αυτό τον μηχανισμό, η ροσουβαστατίνη αναστέλλει το ένζυμο σε μικρότερες συγκεντρώσεις, αφού εμφανίζει μεγαλύτερη συγγένεια με το ενεργό τμήμα του¹⁶⁹. Επιπρόσθετα, ο υδρόφιλος χαρακτήρας της την καθιστά ιδιαίτερα εκλεκτική στο ήπαρ, ενώ δεν επιτρέπει την απεριόριστη πρόσβασή της, διαμέσου της παθητικής διάχυσης στους υπόλοιπους ιστούς του ανθρώπινου σώματος, όπως είναι οι μύες και οι νεφροί¹⁶⁹. Η σχετικά περιορισμένη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της ροσουβαστατίνης, οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την αποτελεσματική αναστολή του ενζύμου HMG-CoA αναγωγή, καθώς και η ηπατοεκλεκτικότητα του μορίου της, αποτελούν φαρμακολογικά χαρακτηριστικά που πιθανά επηρεάζουν ευνοϊκά το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου¹⁶⁹.

Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη υπόκειται σε ελάχιστο μεταβολισμό διαμέσου του CYP και ιδιαίτερα από το συνένζυμο CYP3A4, το οποίο εμπλέκεται σε ποικίλες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων^{168,169}. Παράλληλα, σε αντίθεση με άλλα φάρμακα της κατηγορίας, (σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και πιταβαστατίνη), η ροσουβαστατίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα της γλυκοπρωτεΐνης P, η οποία ενοχοποιείται για πολλές από τις αλληλεπιδράσεις των στατινών με άλλα φάρμακα¹⁶⁹. Για αυτούς τους λόγους, η ροσουβαστατίνη υπόκειται σε ελάχιστο μεταβολισμό *in vivo*, ο οποίος πραγματοποιείται κυρίως διαμέσου των συνενζύμων CYP2C9 και CYP2C19^{168,169}. Η απέκκριση του φαρμάκου πραγματοποιείται κυρίως από το ήπαρ. Η ροσουβαστατίνη προσλαμβάνεται από τα ηπατοκύτταρα, κυρίως διαμέσου της σύνδεσής της με τον υποδοχέα οργανικών ανιόντων OATP1B1 (organic anion transporter protein) των ηπατοκυττάρων, με τον οποίο εμφανίζει υψηλή συγγένεια¹⁶⁸. Κατά συνέπεια, παρόλο που η ροσουβαστατίνη αναμένεται να εμφανίζει ελάχιστες φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που συσχετίζονται με το κυτόχρωμα P450, είναι πολύ πιθανό να εμφανίζει αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, οι οποίες συσχετίζονται με τον υποδοχέα OATP1B1.

6.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες της ροσουβαστατίνης

6.2.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα

Όπως συμβαίνει και με τις υπόλοιπες στατίνες, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίζεται με την εμφάνιση συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό σύστημα. Τέτοια συμπτώματα είναι οι μυαλγίες και η μυϊκή αδυναμία, που μπορεί να συνοδεύονται και από αύξηση των μυϊκών ενζύμων, καθώς και οι αρθραλγίες, η οσφυαλγία και ο πόνος των άκρων^{332,333}. Αυτά τα συμπτώματα ήταν οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που συμμετείχαν στις μεγάλες κλινικές μελέτες με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης, ενώ αποτελούσαν και τη συχνότερη αιτία διακοπής του φαρμάκου^{177,191,193-195,197,199,203,205-213,232,253,299,334-342}. Το ποσοστό εμφάνισης των μυαλγιών που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 5-80 mg/ημέρα ήταν 2,5-10,0% στις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες^{191,193-195,197,203,205-213,253,299,334-342}. Μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων ασφάλειας από 12.400 ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη 5-40 mg/ημέρα έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης μυαλγιών (ανεξάρτητα από την αιτιολογία τους) ήταν 3,1%³³².

Ωστόσο, κλινικές μελέτες έδειξαν υψηλότερα ποσοστά (> 10%) εμφάνισης μυαλγιών σε άτομα που έπαιρναν ροσουβαστατίνη^{177,199,232,343}. Συγκεκριμένα, οι Glueck και συν. έδειξαν ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης 5 mg/ημέρα συσχετιζόνταν με την εμφάνιση μυαλγιών σε ποσοστό 20% των ασθενών¹⁹⁹. Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς είχαν προηγούμενα διακόψει άλλες στατίνες κυρίων εξαιτίας της εμφάνισης μυαλγιών. Στη μελέτη METEOR, το 12,5% των ασθενών που πήραν ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα εμφάνισαν μυαλγίες μέσα στα 2 έτη παρακολούθησης της μελέτης²³². Παράλληλα, το ποσοστό εμφάνισης συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό σύστημα, όπως ήταν η μυϊκή αδυναμία και οι μυαλγίες, ήταν 16% στους 8.901 ασθενείς της μελέτης JUPITER που πήραν ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα για 1,9 έτη¹⁷⁷. Τέλος, οι Stein και συν. έδειξαν ότι η μακροχρόνια (96 εβδομάδες) χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα συσχετίστηκε με την εμφάνιση μυαλγιών στο 13% των 1.380 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη³⁴³.

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης έχει συσχετισθεί με αυξήσεις των επιπέδων της CK. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η εμφάνιση μυοπάθειας, όπως αυτή ορίζεται από την αύξηση της CK σε επίπεδα > 10 x ULN, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων, παρατηρήθηκε σε < 1,2% των ασθενών που πήραν ροσουβαστατίνη 5-80 mg/ημέρα^{177,191,193-195,197,199,203,205,206,208-213,232,253,299,334-337,339-341}. Συγκεντρωτικές αναλύσεις δεδομένων ασφάλειας από μελέτες φάσης II/III έδειξαν ότι τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν τέτοιες αυξήσεις

των επιπέδων της CK ήταν 0,4%, 0,2%, 0,2% και 0,4%, για τους ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη 5, 10, 20 και 40 mg/ημέρα αντίστοιχα³³². Περαιτέρω αναλύσεις δεδομένων ασφάλειας από μελέτες φάσης II/III/IIIb/IV, που αντιπροσωπεύουν 25.670 ασθενείς-έτη έκθεσης σε ροσουβαστατίνη 5-40 mg/ημέρα, εκτίμησαν ότι αυξήσεις της CK > 10 x ULN εμφανίζονται σε ποσοστό \leq 0,3% των ασθενών³³³. Εξαίρεση αποτελεί μία μικρότερη μελέτη, στην οποία το ποσοστό εμφάνισης αύξησης της CK > 10 x ULN ήταν υψηλότερο (2,4%) σε 255 ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη για 24 εβδομάδες³³⁸. Εντούτοις, σε αυτή τη μελέτη πολλοί ασθενείς πήραν ροσουβαστατίνη 80 mg/ημέρα, μία δόση που δεν έχει έγκριση κυκλοφορίας.

Μέχρι σήμερα, μόνο 2 περιστατικά ραβδομύλωσης που συσχετίζονται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης έχουν αναφερθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Το ένα περιστατικό αφορούσε ένα ασθενή 90 ετών με εμπύρετη λοίμωξη του αναπνευστικού και μυοπάθεια από τραυματισμό, ο οποίος έπαιρνε ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα στα πλαίσια της μελέτης JUPITER¹⁷⁷, ενώ το άλλο περιστατικό αφορούσε μία ασθενή 75 ετών, η οποία έπαιρνε υψηλή δόση ροσουβαστατίνης (80 mg/ημέρα)³³⁸.

Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι τα περισσότερα περιστατικά ραβδομύλωσης που συσχετίζονται με τη χορήγηση στατινών δεν προέρχονται από δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, αλλά από αναφορές περιστατικών σε υπηρεσίες φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως είναι ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) στην Ελλάδα και το FDA στις ΗΠΑ. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, η ροσουβαστατίνη δεν διαφέρει σημαντικά από τις υπόλοιπες στατίνες όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης ραβδομύλωσης.

Σύμφωνα με συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας, δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό ραβδομύλωσης σε 12.400 ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη 5-40 mg/ημέρα³³². Ένα περιστατικό ραβδομύλωσης παρατηρήθηκε μεταξύ των 16.876 ασθενών που συμμετείχαν σε μελέτες φάσης II/III/IIIb/IV, σε ένα ασθενή που έπαιρνε ταυτόχρονα ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα και γεμφιπροζίλη³³³. Άλλο ένα περιστατικό ραβδομύλωσης αφορούσε έναν άνδρα ηλικίας 48 ετών, με ιστορικό μυαλγιών από τη χορήγηση σιμβαστατίνης και ατορβαστατίνης, ο οποίος εμφάνισε ραβδομύλωση μετά την κατανάλωση χυμού φραγκοστάφυλου, ενώ ευρίσκονταν σε θεραπεία με ροσουβαστατίνη 5 mg/ημέρα και εξετιμίμπη 10 mg/ημέρα³⁴⁴.

6.2.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ποσοστό μικρότερου του 5% των ασθενών που πήρε ροσουβαστατίνη 5-80 mg/ημέρα εμφάνισαν ασυμπτωματική αύξηση των ALT/AST. Κλινικά σημαντική αύξηση των ALT/AST, δηλαδή αύξηση αυτών των ενζύμων σε επίπεδα $> 3 \times \text{ULN}$ σε 2 ή περισσότερες διαδοχικές μετρήσεις, παρατηρήθηκε σε ποσοστό $< 0,8\%$ των ασθενών που πήραν ροσουβαστατίνη^{177,191,193-195,197,199,203,205-213,232,299,334-342}. Σε μελέτες φάσης II/III, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με κλινικά σημαντική αύξηση της ALT στο 0,5%, 0,1%, 0,1% και 0,3% των ασθενών που πήραν ροσουβαστατίνη 5, 10, 20 και 40 mg/ημέρα αντίστοιχα³³². Σε μελέτες φάσης II/III/IIIb/IV, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 5-40 mg/ημέρα συσχετιζόταν με κλινικά σημαντική αύξηση της ALT σε ποσοστό $\leq 0,2\%$ ³³³. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι αυξήσεις ήταν παροδικές και υπέστρεφαν ή βελτιώνονταν ακόμη και με τη συνέχιση της θεραπείας, με ή χωρίς τη μείωση της δόσης της ροσουβαστατίνης^{332,333}. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η αύξηση των τρανσαμινασών από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίζεται με μία βλαπτική επίδραση αυτού του φαρμάκου στη δομή ή τη λειτουργία του ήπατος.

Πρέπει να αναφερθεί ότι η αύξηση των τρανσαμινασών από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης είναι συχνότερη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Για παράδειγμα, στη μελέτη GISSI-HF διακόπηκε η ροσουβαστατίνη, εξαιτίας διαταραχών της ηπατικής βιολογίας, σε 26 από τους 2.285 (ποσοστό 1,1%) ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II-IV κατά NYHA (New York Heart Association), που πήραν ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα για 3,9 έτη³³⁶.

Ένα περιστατικό ηπατικής ανεπάρκειας παρατηρήθηκε σε ασθενή της μελέτης CORONA, στην οποία ηλικιωμένοι ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια πήραν ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα για 38,2 μήνες²⁵³. Ωστόσο, στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε ένα παρόμοιο περιστατικό και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου²⁵³. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ίκτερος, ανορεξία, κακουχία και κοιλιακό άλγος, ταυτόχρονα με σημαντική αύξηση των AST/ALT και της ολικής χολερυθρίνης (880 IU/L, 775 IU/L και 2,6 mg/dl, αντίστοιχα), σε ένα άνδρα ηλικίας 64 ετών, 4 μήνες μετά την έναρξη του φαρμάκου. Τα συμπτώματα και οι εργαστηριακές διαταραχές αποκαταστάθηκαν 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή του φαρμάκου³⁴⁵.

6.2.3 *Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς*

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε διπλασιασμός των επιπέδων της SCr σε ποσοστό μικρότερο του 0,2% των ασθενών που πήρε ροσουβαστατίνη 5-80 mg/ημέρα^{177,191,193-195,197,199,203,205-210,212,213,232,299,334-342}. Μικρότερες αυξήσεις της SCr (>30% ή >50% των αρχικών επιπέδων) παρατηρήθηκαν σε ποσοστό μικρότερο του 1,3% αυτών των ασθενών^{177,191,193-195,197,199,203,205-210,212,213,232,299,334-342}. Ωστόσο, σε μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 1.380 ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία που πήραν ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα για 96 εβδομάδες, παρατηρήθηκε ένα υψηλότερο ποσοστό (0,6%) ασθενών που εμφάνισαν διπλασιασμό των επιπέδων της SCr³⁴³. Επιπρόσθετα, στη μελέτη GISSI-HF, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, παρατηρήθηκαν ακόμη υψηλότερα ποσοστά διπλασιασμού της SCr (3%)³³⁶. Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη παρόμοιο ήταν το ποσοστό (2,7%) διπλασιασμού της SCr στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Παρόλες τις αναφορές νεφρικής ανεπάρκειας που πιθανά συσχετίζονταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης, τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα υποστηρίζουν μία ευεργετική επίδραση του φαρμάκου τόσο ενωρίς (μέσα σε 6-8 εβδομάδες) όσο και αργότερα (σε \geq 96 εβδομάδες) κατά τη διάρκεια της θεραπείας^{318,319}. Αυτό το θέμα, καθώς και η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην πρωτεϊνουρία αναλύεται διεξοδικά σε επόμενο κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

6.2.4 *Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα*

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, σε ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη, ήταν η διάρροια, η δυσκοιλιότητα, η ναυτία, το κοιλιακό άλγος, καθώς και τα δυσπεπτικά ενοχλήματα^{205,209,213,232,334,335,341,344}. Ωστόσο, αυτά τα συμπτώματα ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης και σπάνια είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή του φαρμάκου. Επιπρόσθετα, δεν έχει αποσαφηνισθεί η αιτιολογική συσχέτιση της ροσουβαστατίνης με την εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων, αφού παρόμοια ποσοστά ασθενών εμφάνισαν τα ίδια συμπτώματα και στις αντίστοιχες ομάδες του εικονικού φαρμάκου^{213,346}.

Τρεις περιπτώσεις αιμορραγίας του γαστρεντερικού παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη σε κλινικές μελέτες. Σε 2 από αυτές τις περιπτώσεις, η αιμορραγία του γαστρεντερικού δεν συσχετίζονταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης^{335,346}. Αντίθετα, σε ένα

ασθενή της μελέτης DISCOVERY, η αιμορραγία του γαστρεντερικού πιθανά συσχετίζονταν με τη χορήγηση της ροσουβαστατίνης, αφού η έναρξη των συμπτωμάτων συνέπιπτε χρονικά με την έναρξη της θεραπείας²⁰⁵. Η τελική διάγνωση σε αυτό τον ασθενή ήταν έλκος του δωδεκαδακτύλου.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ροσουβαστατίνη συσχετίζεται με την εμφάνιση χολολιθίασης ή χολοστατικού ίκτερου. Σε μία μελέτη, ένας ασθενής που έπαιρνε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα εμφάνισε οξεία χολοκυστίτιδα, η οποία όμως δεν συσχετίζονταν με τη χορήγηση της ροσουβαστατίνης²¹³.

Παρόμοια με τις άλλες στατίνες και η ροσουβαστατίνη έχει συσχετισθεί με περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας. Συγκεκριμένα, μία ασθενής 77 ετών εμφάνισε οξεία παγκρεατίτιδα ενώ έπαιρνε ροσουβαστατίνη³⁴⁷. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι πριν από ένα χρόνο η ίδια ασθενής είχε διακόψει την αγωγή με ατορβαστατίνη εξαιτίας οξείας παγκρεατίτιδας, ενώ αποκλείστηκαν τα άλλα πιθανά αίτια της νόσου³⁴⁷.

6.2.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη ήταν η κεφαλαλγία, η ζάλη και οι παραισθησίες^{191,193,195,205-207,209,212}. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτά τα συμπτώματα είχαν ήπια ένταση και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή χορήγησης του φαρμάκου. Δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί εάν στις κλινικές μελέτες η κεφαλαλγία εμφανίζονταν συχνότερα σε ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη, σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο²¹². Αυτό συμβαίνει διότι η κεφαλαλγία είναι μία μη ειδική ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται συχνά σε ασθενείς που παίρνουν ποικίλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων και των στατινών¹⁶⁷. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν μία αιτιολογική συσχέτιση αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν τη συσχέτιση της ροσουβαστατίνης με την εμφάνιση κεφαλαλγίας τύπου ημικρανίας. Σε μία μελέτη, η υπερτονία ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που έπαιρναν υψηλές δόσεις ροσουβαστατίνης (40 και 80 mg/ημέρα)¹⁹³. Ωστόσο, δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετίζεται με τη χορήγηση του φαρμάκου.

Πρόσφατα, ο FDA ανακοίνωσε ότι η χορήγηση ορισμένων στατινών ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών της γνωσιακής λειτουργίας, με απώλεια της μνήμης, καθώς και με σύγχυση. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά τη μακροχρόνια επίδραση της ροσουβαστατίνης στις γνωσιακές λειτουργίες. Υπάρχει ένα περιστατικό βραχυπρόθεσμης απώλειας μνήμης και έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών σε ένα ασθενή με υπερχοληστερολαιμία που έπαιρνε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα³⁴⁸. Αυτές οι διαταραχές αποκαταστάθηκαν με τη διακοπή του φαρμάκου, ένα εύρημα που υποδηλώνει μία αιτιολογική συσχέτιση με τη χορήγηση του φαρμάκου³⁴⁸. Αντίθετα με αυτό το περιστατικό μία μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης αμνησίας και διαταραχών του προσανατολισμού σε ασθενείς που έχουν υποστεί εγκεφαλικό τραύμα³⁴⁹.

Δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης ροσουβαστατίνης και των διαταραχών του συναισθήματος ή της εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων²⁰⁹. Μία μελέτη έδειξε το 1,7% των ασθενών που πήρε ροσουβαστατίνη εμφάνισε αϋπνία³³⁴. Παρόμοια ήταν τα ποσοστά της αϋπνίας και μεταξύ των ασθενών που έπαιρναν άλλες στατίνες στην ίδια μελέτη³³⁴.

6.2.6 Ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες

6.2.6.1 Περιφερική νευροπάθεια

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

6.2.6.2 Στυτική δυσλειτουργία

Μία ανάλυση φαρμακοεπαγρύπνησης 110.685 ανεπιθύμητων ενεργειών έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης, ατορβαστατίνης και σιμβαστατίνης συσχετίζεται με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας³⁵⁰. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν συσχετιζόταν με τη δόση των στατινών ή τη διάρκεια χορήγησής τους³⁵⁰. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που έπαιρναν πραβαστατίνη ή φλουβαστατίνη³⁵⁰.

6.2.6.3 Γυναικομαστία

Υπάρχει 2 περιστατικά εμφάνισης γυναικομαστίας που συσχετίζονταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης^{351,352}. Σε μία ανάλυση φαρμακοεπαγρύπνησης 90.448 ανεπιθύμητων ενεργειών, παρατηρήθηκε γυναικομαστία σε 8 ασθενείς που έπαιρναν στατίνη: 4 έπαιρναν ατορβαστατίνη και 4 ροσουβαστατίνη³⁵³.

6.2.6.4 Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη

Αυτό το θέμα αναλύεται σε επόμενο Κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

6.2.6.5 Αυτοάνοσες νοσολογικές οντότητες

Μία γυναίκα 46 ετών που έπαιρνε θεραπεία με ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα εμφάνισε ίκτερο, κακουχία, ναυτία και απώλεια της όρεξης. Αυτά τα συμπτώματα συνοδεύονταν από σημαντική αύξηση των AST, ALT και της γ-GT, καθώς και των επιπέδων της ολικής χολερυθρίνης. Τα αποτελέσματα της βιοψίας ήπατος που διενεργήθηκε, σε συνδυασμό με τον υψηλό τίτλο των αυτοαντισωμάτων έναντι των λείων μυϊκών ινών (ASMA) και τα αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης G (IgG) συνηγορούσαν υπέρ αυτοάνοσης ηπατίτιδας³⁵⁴. Η ασθενής ανέρρωσε μετά τη διακοπή της ροσουβαστατίνης και τη χορήγηση πρεδνιζόνης³⁵⁴. Επιπρόσθετα, σε μία κλινική μελέτη παρατηρήθηκε ένα περιστατικό αυτοάνοσης ηπατίτιδας που συσχετίζονταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 5 mg/ημέρα²¹³.

6.2.6.6 Ρευματολογικές διαταραχές

Οι αρθραλγίες είναι μία από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ασθενείς που παίρνουν ροσουβαστατίνη σε κλινικές μελέτες^{177,191,193-195,197,199,203,205-210,212,213,232,299,334-343,346}. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί καμία αιτιολογική συσχέτιση της ροσουβαστατίνης με την εμφάνιση αυτοάνοσων ρευματολογικών νοσημάτων. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αναφορές ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή συστηματικού ερυθρηματώδη λύκου που να συσχετίζονται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης. Αντίθετα, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης ενδέχεται να περιορίζει τον αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με

συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο ή ρευματοειδή αρθρίτιδα, κυρίως διαμέσου της βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ και των αντιφλεγμονωδών της δράσεων^{355,356}.

6.2.6.7 Επίπτωση νεοπλασιών σε ασθενείς που παίρνουν ροσουβαστατίνη

Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ της ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα και του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά την επίπτωση των νεοπλασιών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που συμμετείχαν στη μελέτη CORONA, μετά από 32,8 μήνες παρακολούθησης²⁵³. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης JUPITER, στην οποία δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά ανάμεσα στη ροσουβαστατίνη και το εικονικό φάρμακο όσον αφορά την επίπτωση των νεοπλασιών, μετά από 1,9 έτη παρακολούθησης¹⁷⁷. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός, ότι στην ομάδα της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκαν σημαντικά λιγότεροι θάνατοι από νεοπλασίες σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου [n = 35 (0,4%) έναντι n = 58 (0,7%), αντίστοιχα, p = 0,02 για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων]¹⁷⁷.

6.3 Αλληλεπιδράσεις της ροσουβαστατίνης με άλλα φάρμακα

6.3.1 Ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K εμφανίζουν συχνά αλληλεπιδράσεις με ποικίλα φάρμακα. Μέχρι σήμερα υπάρχουν 3 αναφορές περιστατικών αλληλεπίδρασης της ροσουβαστατίνης με ανταγωνιστές της βιταμίνης K^{177,357,358}. Ένας ασθενής της μελέτης JUPITER, ο οποίος έπαιρνε μακροχρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, εμφάνισε εκχυμώσεις, αιματουρία και σημαντική παράταση του INR (International Normalized Ratio), 4 εβδομάδες μετά την έναρξη χορήγησης ροσουβαστατίνης¹⁷⁷. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ένα περιστατικό εμφάνισης μυαλγιών, αύξησης της CK και υποθεραπευτικού INR σε ασθενή που έπαιρνε ροσουβαστατίνη και βαρφαρίνη³⁵⁷. Αντίθετα, σε ένα άλλο περιστατικό η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης της ασενοκουμαρόλης με αποτέλεσμα μία σημαντική παράταση του INR και την εμφάνιση αιματώματος κάτω άκρου³⁵⁸. Η διακοπή και των δύο φαρμάκων είχε ως συνέπεια μία ταχεία μείωση του INR³⁵⁸.

Δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί από τα δεδομένα των κλινικών μελετών εάν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της βαρφαρίνης. Συγκεκριμένα, σε μία κλινική

μελέτη η χορήγηση ροσουβαστατίνης ενίσχυσε την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης, χωρίς ωστόσο να μεταβάλλει τα επίπεδα των εναντιομερών της στο πλάσμα³⁵⁹. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε παρόμοια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση σε άλλη μία μελέτη³⁶⁰. Μία κλινική μελέτη έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα και όχι η πιταβαστατίνη 4 mg/ημέρα αύξησε σημαντικά το INR ασθενών που έπαιρναν βαρφαρίνη και είχαν σταθερό INR 1,5-2,0 τις τελευταίες ημέρες πριν την έναρξη χορήγησης των φαρμάκων³⁶¹.

Δεν έχει αποσαφηνισθεί ο μηχανισμός που εξηγεί μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της ροσουβαστατίνης και των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ. Έχει αναφερθεί ότι η ροσουβαστατίνη αναστέλλει συναγωνιστικά τη μεταβολική οδό του ισοενζύμου CYP2C9, ενώ παράλληλα συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στη θέση σύνδεσης των αντιπηκτικών φαρμάκων^{358,362}. Αυτές οι δράσεις ενδέχεται να εξηγούν μία αλληλεπίδραση μεταξύ της ροσουβαστατίνης και των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.

6.3.2 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Είναι γνωστό ότι η κυκλοσπορίνη αναστέλλει το μεταβολισμό και τη νεφρική απέκκριση των στατινών³⁶³, με αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση των επιπέδων των στατινών στο πλάσμα και ιδιαίτερα εκείνων που μεταβολίζονται από το ισοένζυμο CYP3A4, καθώς και από άλλα ισοένζυμα του CYP³⁶³. Η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με κυκλοσπορίνη είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της AUC (area under the curve) της ροσουβαστατίνης κατά 1,7 φορές, καθώς και της μέγιστης συγκέντρωσής της στο πλάσμα (C_{max}) κατά 10,6 φορές, σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης ως μονοθεραπεία³⁶⁴.

Σε κυτταρικό επίπεδα η κυκλοσπορίνη φαίνεται ότι αναστέλλει την πρόσληψη της ροσουβαστατίνης από τα ηπατοκύτταρα διαμέσου του υποδοχέα OATP1B1³⁶⁴, με αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση των επιπέδων της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα³⁶⁴. Αντίθετα, η ικανότητα της κυκλοσπορίνης να αναστέλλει το ισοένζυμο CYP3A4 και το ένζυμο P-γλυκοπρωτεΐνη δεν φαίνεται να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης, αφού η τελευταία δεν αποτελεί υπόστρωμα αυτών των ενζύμων¹⁶⁸.

6.3.3 Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Τα τελευταία χρόνια η ροσουβαστατίνη συγχορηγείται ολοένα και περισσότερο με φιμπράτες, κυρίως εξαιτίας της συμπληρωματικής τους δράσης στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με μικτή δυσλιπιδαιμία³⁶⁵. Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, η συγχορήγηση στατινών με φιμπράτες συσχετίζεται με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το μυοσκελετικό σύστημα^{168,366}. Η γεμφιμπροζίλη αναστέλλει ισχυρά τη γλυκουρονιδοποίηση και απέκκριση των στατινών με τη χολή^{168,366}. Για αυτό το λόγο αντενδείκνυται η χορήγηση γεμφιμπροζίλης σε ασθενείς που παίρνουν στατίνες^{168,366}. Αντίθετα, φαίνεται ότι η φαινοφιμπράτη δεν εμφανίζει παρόμοια αλληλεπίδραση με τις στατίνες^{168,366}.

Μέχρι σήμερα υπάρχουν λίγα δεδομένα όσον αφορά μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ ροσουβαστατίνης και φαινοφιμπράτης. Μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς άνδρες έδειξε ότι η συγχορήγηση της ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη συσχετιζόνταν με μία αύξηση τόσο της AUC όσο και της C_{max} της ροσουβαστατίνης κατά 7 και 21% αντίστοιχα³⁶⁷. Παράλληλα, έχουν αναφερθεί 2 περιστατικά μυοτοξικότητας σε ασθενείς που έπαιρναν συνδυασμό ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη^{368,369}. Ωστόσο, μία μελέτη έδειξε ότι η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης 10 ή 20 mg/ημέρα και χολικής φαινοφιμπράτης (choline-fenofibrate) 135 mg/ημέρα (ABT-355) ήταν καλά ανεκτή σε 532 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία¹⁹⁷. Επιπρόσθετα, το προφίλ ασφάλειας αυτού του συνδυασμού ήταν παρόμοιο με το αντίστοιχο της φαινοφιμπράτης ή της ροσουβαστατίνης ως μονοθεραπεία¹⁹⁷. Δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά ραβδομυόλυσης ή ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ, τους νεφρούς ή το μυοσκελετικό σύστημα στους ασθενείς που πήραν αυτό το συνδυασμό¹⁹⁷. Η ABT-335 και η ροσουβαστατίνη δεν εμφανίζουν φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση³⁷⁰. Άλλη μία μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης 5 ή 10 mg/ημέρα και φαινοφιμπράτης 67 mg/ημέρα είχε παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με το αντίστοιχο της φαινοφιμπράτης ή της ροσουβαστατίνης ως μονοθεραπεία³³⁹.

Αντίθετα με τη φαινοφιμπράτη, η γεμφιμπροζίλη διαμέσου της αναστολής της ηπατικής πρόσληψης της ροσουβαστατίνης από τον OATP1B1 υποδοχέα, αύξησε τα επίπεδα της ροσουβαστατίνης του πλάσματος κατά 2 φορές σε ένα πληθυσμό υγιών ατόμων³⁷¹. Παράλληλα, σε κυτταρικό επίπεδα η γεμφιμπροζίλη φαίνεται ότι επηρεάζει αρνητικά το μεταβολισμό της ροσουβαστατίνης διαμέσου της αναστολής της γλυκουρονιδοποίησής της³⁷¹. Συμπερασματικά, όπως συμβαίνει και με τις υπόλοιπες στατίνες, πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης και γεμφιμπροζίλης.

Η συγχορήγηση εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη συσχετίζεται με μία ενίσχυση της υπολιπιδαιμικής δράσης της ροσουβαστατίνης όσον αφορά τα επίπεδα της LDL-C, χωρίς να υπάρχει φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση³⁷². Έχει αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός εξετιμίμπης με ροσουβαστατίνη έχει παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με το αντίστοιχο της ροσουβαστατίνης ως μονοθεραπεία^{210,372}.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη ροσουβαστατίνη και το νικοτινικό οξύ. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης με νικοτινικό οξύ παρατεταμένης αποδέσμευσης είχε ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με μικτή δυσλιπιδαιμία, ενώ το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού δεν διέφερε από το αντίστοιχο του νικοτινικού οξέος ως μονοθεραπεία^{340,341,373}. Τέλος, μία μικρή μελέτη έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη συγχορήγηση της με ω-3 λιπαρά οξέα³⁷⁴.

6.3.4 Αντιμικροβιακά φάρμακα

Οι αντιμυκητιασικές αζόλες εμφανίζουν συχνά αλληλεπιδράσεις με στατίνες, αφού είναι ισχυροί αναστολείς του CYP¹⁶⁸. Διάφορες φαρμακοκινητικές μελέτες εξέτασαν μία πιθανή αλληλεπίδραση της ροσουβαστατίνης με αζόλες σε υγιή άτομα. Η ιτρακοναζόλη, η οποία αποτελεί ισχυρό αναστολέα τόσο του ισοενζύμου CYP3A4 όσο και της P-γλυκοπρωτεΐνης, προκάλεσε μία μικρή και μη κλινικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα³⁷⁵. Επιπρόσθετα, η κετοκοναζόλη, η οποία επίσης αναστέλλει το ισοένζυμο CYP3A4 και την P-γλυκοπρωτεΐνη, δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης³⁷⁶. Αντίθετα, η χορήγηση φλουκοναζόλης, η οποία είναι ισχυρός αναστολέας των ισοενζύμων CYP2C9 και CYP2C19, είχε ως αποτέλεσμα μία μικρή, αλλά σημαντική αύξηση τόσο της AUC όσο και της C_{max} της ροσουβαστατίνης³⁷⁷.

Η ερυθρομυκίνη αποτελεί ένα ισχυρό αναστολέα του ισοενζύμου CYP3A4. Μία μικρή μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ερυθρομυκίνης, σε ασθενείς που έπαιρναν ροσουβαστατίνη, δεν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα (AUC και C_{max})³⁷⁸. Αυτή η μελέτη ενισχύει την άποψη ότι η ροσουβαστατίνη υφίσταται ελάχιστο μεταβολισμό διαμέσου του ισοενζύμου CYP3A4³⁷⁸. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι η ριφαμπικίνη αυξάνει την ενεργότητα του ισοενζύμου CYP2C9, ενώ αποτελεί υπόστρωμα του υποδοχέα OATP1B1, ο οποίος είναι

υπεύθυνος για την πρόσληψη της ροσουβαστατίνης από τα ηπατοκύτταρα³⁷⁹. Μία μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα της ροσουβαστατίνης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά από τη χορήγηση ριφαμπικίνης σε υγιείς κινέζους³⁷⁹.

6.3.4 Αντιϊκά φάρμακα

Οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) και παίρνουν αναστολείς της πρωτεάσης εμφανίζουν ποικίλες διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων. Ωστόσο, είναι εξαιρετικά δύσκολη η χορήγηση στατινών σε αυτούς τους ασθενείς εξαιτίας της αλληλεπίδρασής τους με τους αναστολείς της πρωτεάσης, διαμέσου του CYP¹⁶⁸. Η ροσουβαστατίνη, εξαιτίας του ελάχιστου μεταβολισμού της διαμέσου του CYP, θα μπορούσε να αποτελεί μία ελκυστική επιλογή για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας σε αυτούς τους ασθενείς¹⁶⁸. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με ποικίλα αντιϊκά φάρμακα (ζιδοβουδίνη, σταβουδίνη, αμπακαβίρη, λαμβουδίνη, διδανοσίνη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, νελφναβίρη, σακιναβίρη/ριτοναβίρη και ιντιναβίρη/ριτοναβίρη) είχε ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με HIV^{380,381}. Ο συνδυασμός της ροσουβαστατίνης με αυτά τα φάρμακα ήταν καλά ανεκτός και δεν συνοδεύονταν από σημαντικές κλινικές ή εργαστηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες^{380,381}.

Ωστόσο, σε υγιή άτομα η χορήγηση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης συσχετίστηκε με μία μείωση της ικανότητας της ροσουβαστατίνης να μειώνει τα επίπεδα της LDL-C, παράλληλα με μία αύξηση των επιπέδων της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα³⁸². Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα της ροσουβαστατίνης του πλάσματος είναι κατά 1,6 φορές υψηλότερα σε ασθενείς που παίρνουν λοπιναβίρη/ριτοναβίρη σε σύγκριση με υγιή άτομα³⁸³. Συμπερασματικά, απαιτείται αυξημένη προσοχή κατά τη διάρκεια συγχορήγησης της ροσουβαστατίνης με αναστολείς της πρωτεάσης, αφού δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την ασφάλεια συγχορήγησης αυτών των φαρμάκων.

6.3.5 Αντιαμοπεταλιακά φάρμακα

Η κλοπιδογρέλη είναι προφάρμακο, το οποίο μεταβολίζεται διαμέσου του CYP2C19 στον ενεργό του μεταβολίτη. Οι πολυμορφισμοί του CYP2C19, καθώς και ποικίλα φάρμακα που

μεταβολίζονται διαμέσου αυτού του ενζύμου, φαίνεται ότι επηρεάζουν την αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης^{384,385}. Η αλληλεπίδραση των διαφόρων στατινών με την κλοπιδογρέλη ποικίλει³⁸⁵. Για παράδειγμα, η σιμβαστατίνη και η φλουβαστατίνη και όχι η ροσουβαστατίνη, η πραβαστατίνη ή η ατορβαστατίνη, μείωσαν την αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης, σε υγιή άτομα. Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν είχε σημαντική επίδραση στην αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων και έπαιρναν συνδυασμό ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη³⁸⁵.

6.3.6 Αντιαρρυθμικά φάρμακα

Σε μια μικρή μελέτη δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ της ροσουβαστατίνης και της διγοξίνης³⁸⁶. Αντίθετα, έχει αναφερθεί ένα περιστατικό, στο οποίο η χορήγηση αμιοδαρόνης, σε ασθενή που έπαιρνε ροσουβαστατίνη 5mg/ημέρα, συσχετίστηκε με μία ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών³⁸⁷. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχώρησε μετά τη διακοπή της ροσουβαστατίνης³⁸⁷.

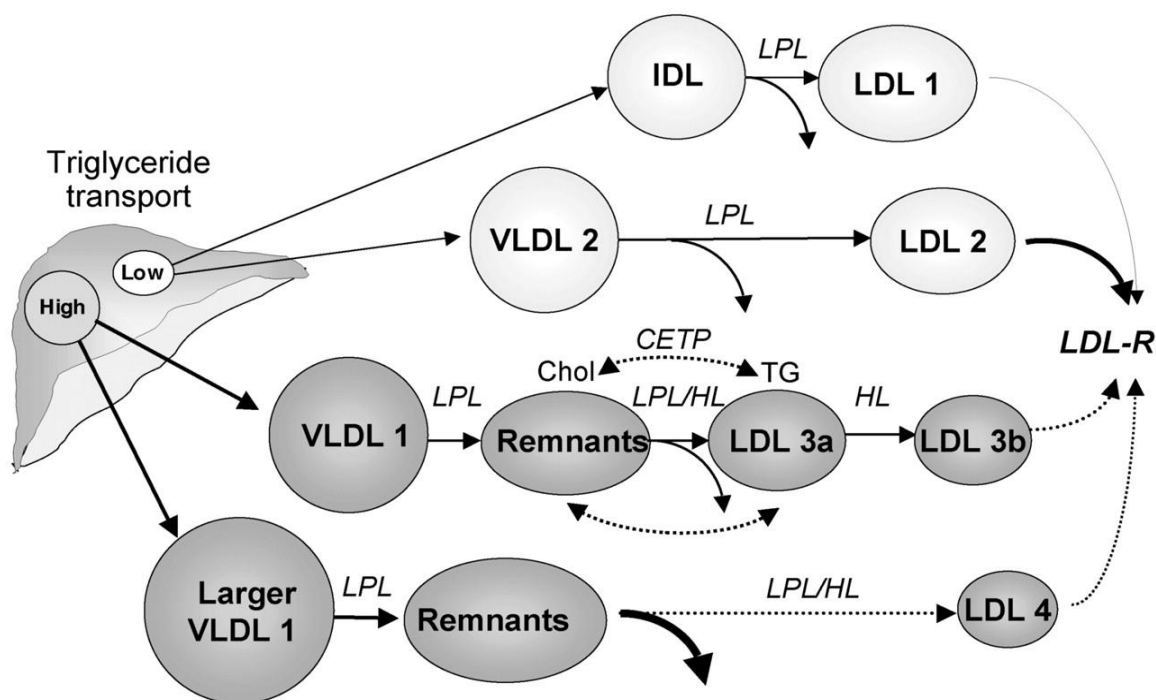
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

7.1 Μικρά πυκνά LDL (sdLDL) σωματίδια

7.1.1 Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων (Εικόνα 4)

Οι LDL είναι ένας ετερογενής πληθυσμός σωματιδίων όσον αφορά το μέγεθος, την πυκνότητα και τη χημική τους σύσταση³⁸⁸. Έχουν αναγνωρισθεί 2 φαινότυποι ανάλογα με το μέγεθος των LDL σωματιδίων: ο φαινότυπος A, ο οποίος χαρακτηρίζεται από επικράτηση των μεγάλων LDL σωματιδίων ($> 255 \text{ \AA}$), και ο φαινότυπος B, ο οποίος χαρακτηρίζεται από επικράτηση των sdLDL σωματιδίων ($< 255 \text{ \AA}$)³⁸⁹.



Εικόνα 4. Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων

Ο φαινότυπος B έχει συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα TG³⁸⁹. Περίπου το 50% της μεταβλητότητας του μεγέθους των LDL σωματιδίων καθορίζεται από τη συγκέντρωση των TG

στον ορό³⁹⁰⁻³⁹². Σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαίμια αυξάνεται η μεταφορά των TG από τις πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες (VLDL και χυλομικρά) στις LDL που είναι πτωχές σε TG, καθώς και η μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τις LDL στις πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες (που είναι πτωχές σε χοληστερόλη)³⁹³. Αυτή η μετακίνηση των λιπιδίων ευοδώνεται από την CETP και οδηγεί στο σχηματισμό πλούσιων σε TG και πτωχών σε χοληστερόλη LDL σωματιδίων³⁹³. Τα TG αυτών των LDL υδρολύονται από την ηπατική λιπάση, με αποτέλεσμα το σχηματισμό των sdLDL σωματιδίων³⁹³⁻³⁹⁵. Η ενεργότητα της ηπατικής λιπάσης επηρεάζεται από τις ορμόνες του φύλου^{388,394}.

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν μία γενετική προδιάθεση όσον αφορά την εμφάνιση των sdLDL σωματιδίων³⁹⁶⁻⁴⁰³. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση των sdLDL υποκλασμάτων είναι το κάπνισμα^{404,405}, οι διαιτητικές συνήθειες⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸, τα επίπεδα της HDL-C⁴⁰⁹, οι πολυμορφισμοί της CETP⁴¹⁰⁻⁴¹³, της ηπατικής λιπάσης^{410,413} και της LPL^{413,414}, καθώς και ο γονότυπος του LDL υποδοχέα σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία⁴¹⁵.

7.1.2 Αθηρογόνος δυνατότητα των sdLDL σωματιδίων

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των sdLDL σωματιδίων τους συσχετίζονται με την αυξημένη αθηρογόνο δυνατότητά αυτών των υποκλασμάτων. Τα sdLDL σωματίδια διεισδύουν εύκολα στον υπενδοθηλιακό χώρο του αρτηριακού τοιχώματος και συνδέονται με τις πρωτεογλυκάνες του έσω χιτώνα^{416,417}. Επιπρόσθετα, αυτά τα σωματίδια υφίστανται εύκολα οξείδωση, με αποτέλεσμα την πρόσληψή τους από τα μακροφάγα και τη διευκόλυνση του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων⁴¹⁸. Παράλληλα, τα οξειδωμένα LDL σωματίδια αναστέλλουν την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο και προάγουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου^{419,420}. Επιπρόσθετα, τα sdLDL σωματίδια εμφανίζουν μικρότερη χημική συγγένεια με τον LDL υποδοχέα, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα το μεγαλύτερο χρόνο παραμονής τους στην κυκλοφορία⁴²¹⁻⁴²⁴.

7.1.3 Συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

Αρκετές μελέτες έδειξαν μία σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στην συγκέντρωση των sdLDL σωματιδίων και στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου^{425,426}. Η αυξημένη συγκέντρωση των sdLDL συσχετίστηκε με ένα κατά 2-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης

στεφανιαίας νόσου (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσος)⁴²⁷⁻⁴³¹. Επιπρόσθετα, αρκετές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι το μικρό μέγεθος των LDL σωματιδίων αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου⁴³²⁻⁴³⁵. Στην Quebec Cardiovascular Study, μία μέγιστη διάμετρος των LDL σωματιδίων < 25,4 nm συσχετιζόνταν με μία κατά 3,6 φορές αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου⁴³³. Αυτή η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από τα επίπεδα των TG, της HDL-C και της LDL-C⁴³³. Μία ανάλυση των αποτελεσμάτων της ίδιας μελέτης έδειξε μία ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL και στη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου⁴³⁶. Εντούτοις, μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της χοληστερόλης των sdLDL και της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου δεν ήταν ανεξάρτητη από τις υπόλοιπες λιπιδαιμικές παραμέτρους⁴³⁷.

Παρόλη την πληθώρα των ενδείξεων όσον αφορά την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της συγκέντρωσης των sdLDL σωματιδίων και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, υπάρχουν δεδομένα που δεν υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας τέτοιας συσχέτισης. Για παράδειγμα, μια μελέτη ασθενών/μαρτύρων έδειξε ότι ασθενείς με στεφανιαία νόσο και φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ εμφάνιζαν αυξημένο μέγεθος LDL σωματιδίων, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές⁴³⁸. Παράλληλα, η συσχέτιση των μεγάλων LDL σωματιδίων με τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, τον BMI, καθώς και από τα επίπεδα της HDL-C και της VLDL-C⁴³⁸. Επιπρόσθετα, το αυξημένο μέγεθος των LDL σωματιδίων ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση νέων οξέων στεφανιαίων επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο⁴³⁹.

Μελέτες έδειξαν μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη συγκέντρωση των sdLDL σωματιδίων και στον κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικής νόσου των καρωτίδων^{425,440,441}.

7.2 Υποκλάσματα των HDL

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν μία αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της HDL-C και στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου^{17,77}. Οι HDL δεν αποτελούνται από ομοιογενή σωματίδια αλλά από διακριτά υποκλάσματα που διαφέρουν ως προς το μέγεθος, την πυκνότητα, τη σύσταση και άλλες φυσικοχημικές παραμέτρους²⁸. Διάφορες μέθοδοι που χρησιμοποιούν ως αρχή τη διαφορετική πυκνότητα, το μέγεθος ή το φορτίο των σωματιδίων

(υπερφυγοκέντρωση, ηλεκτροφόρηση, πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός κ.λπ.) έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των υποκλασμάτων των HDL⁴⁴². Ωστόσο, καμία από τις μεθόδους προσδιορισμού δεν έχει δώσει οριστικά συμπεράσματα όσον αφορά την προγνωστική αξία των διαφόρων υποκλασμάτων. Ορισμένες μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν μικρότερα και πυκνότερα HDL σωματίδια^{28,443}. Με βάση τα ευρήματα αυτών των μελετών, διατυπώθηκε η άποψη ότι τα μεγάλα και αραιά HDL σωματίδια παρέχουν μεγαλύτερη προστασία, σε σύγκριση με τα μικρά-πυκνά HDL σωματίδια^{444,445}. Ωστόσο, τα τελευταία έτη μελέτες έδειξαν ότι οι αντιαθηρογόνες ιδιότητες των HDL αποδίδονται κυρίως στα μικρά-πυκνά HDL σωματίδια, τα οποία αποτελούν αποτελεσματικούς υποδοχείς χοληστερόλης και εμφανίζουν αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα, σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα HDL σωματίδια^{28,446}. Στη μελέτη VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χορήγηση γεμφιμπροζίλης αποδόθηκε κυρίως στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C και ειδικότερα στην αύξηση του αριθμού των μικρών HDL σωματιδίων⁴⁴⁷.

Γενικότερα φαίνεται ότι οι αντιαθηρογόνες δράσεις των HDL σωματιδίων είναι αναποτελεσματικές σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο²¹. Μάλιστα, νοσολογικές οντότητες, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζονται όχι μόνο από χαμηλά επίπεδα HDL-C, αλλά και από δυσλειτουργικά HDL σωματίδια²¹. Αυτά τα δυσλειτουργικά σωματίδια χαρακτηρίζονται από μεταβολές της δομής και του μεταβολισμού τους. Τέτοιες μεταβολές είναι ο εμπλουτισμός του πυρήνα τους με TG, η διαταραχή του σχηματισμού της apoA1, η αντικατάσταση της apoA1 από αμυλοειδές A και η οξειδωτική τροποποίηση αυτών των λιποπρωτεϊνών²¹.

7.3 Pre-beta1-HDL

Η ανάλυση των HDL με ηλεκτροφόρηση σε γέλη αγαρόζης έχει ως αποτέλεσμα το διαχωρισμό αυτών των λιποπρωτεϊνών σε υποκλάσματα διαφορετικού μεγέθους και σύστασης: από τα μεγάλα α-HDL στα μικρά pre-beta-HDL σωματίδια^{448,449}. Οι pre-beta-HDL διακρίνονται στις pre-beta1-, στις pre-beta2- και στις pre-beta3-HDL, με τα pre-beta1-HDL να αποτελούν τα μικρότερα από αυτά τα σωματίδια. Πρόκειται για δισκοειδή σωματίδια, μάζας περίπου 67 kDa, που αποτελούνται από 2 μόρια apoA1, σε συνδυασμό με φωσφολιπίδια και μη εστεροποιημένη χοληστερόλη^{28,448,450,451}. Αυτά τα πτωχά σε λιπίδια σωματίδια α) παράγονται από τα

ηπατοκύτταρα και τον εντερικό βλεννογόνο, β) αποσπώνται από τα χυλομικρά και τις VLDL κατά την διάρκεια της υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων τους από τη LPL ή γ) παράγονται κατά την αλληλομετατροπή των σωματιδίων HDL2 σε HDL3 και ανάστροφα^{451,452}.

Τα pre-beta1-HDL σωματίδια θεωρούνται οι πρώτοι υποδοχείς της κυτταρικής χοληστερόλης διαμέσου του μεταφορέα ABCA1^{448,452}. Για αυτό το λόγο, αυτά τα σωματίδια εμφανίζουν έναν ιδιαίτερο ρόλο στη διαδικασία της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης⁴⁴⁸. Συγκεκριμένα, η ελεύθερη χοληστερόλη των ιστών που προσλαμβάνεται από αυτά τα σωματίδια μετατρέπεται σε εστέρες χοληστερόλης διαμέσου της δράσης του ενζύμου LCAT^{448,452,453}. Στη συνέχεια, οι εστέρες χοληστερόλης μεταφέρονται στον πυρήνα, κατά τη διάρκεια της μετατροπής αυτών των σωματιδίων σε ώριμα α-HDL σωματίδια^{52,452}. Οι εστέρες χοληστερόλης των ώριμων HDL σωματιδίων προσλαμβάνονται από τα ηπατοκύτταρα είτε άμεσα διαμέσου του υποδοχέα SRB-I (scavenger receptor class B-type I), είτε έμμεσα διαμέσου της ενσωμάτωσής τους στις πλούσιες σε apoB λιποπρωτεΐνες^{452,454,455}. Η μεταφορά των εστέρων χοληστερόλης από τα ώριμα HDL σωματίδια στα ηπατοκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την αναγέννηση των pre-beta1-HDL, που θα χρησιμοποιηθούν εκ νέου στη διαδικασία της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης⁴⁵². Έτσι, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η συγκέντρωση των pre-beta1-HDL αντικατοπτρίζει έως ένα βαθμό τη δραστηριότητα του μηχανισμού ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης⁴⁵².

Μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα των pre-beta1-HDL σωματιδίων είναι αυξημένα σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2^{452,456-459}. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι ασθενείς με διαταραχές του μεταβολισμού των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών (π.χ. ασθενείς με δυσλιπιδαιμία τύπου IIb ή IV ή με μεταβολικό σύνδρομο) εμφάνιζαν υψηλότερες συγκεντρώσεις pre-beta1-HDL σωματιδίων, σε σύγκριση με ασθενείς που εμφάνιζαν υπερχοληστερολαιμία⁴⁵². Σε αυτά τα πλαίσια, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι τα επίπεδα των TG, καθώς και ο BMI ενδέχεται να αποτελούν σημαντικούς ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της συγκέντρωσης των pre-beta1-HDL σωματιδίων στο πλάσμα⁴⁵².

Ο ρόλος των pre-beta1-HDL στην αθηροσκλήρωση δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί. Έτσι, παρόλο που αυτά τα σωματίδια φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, μελέτες παρατήρησης έδειξαν αυξημένα επίπεδα των pre-beta1-HDL σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, σε σύγκριση με υγιή άτομα^{460,461}. Για παράδειγμα, τα επίπεδα των pre-beta1-HDL ήταν κατά 2 φορές υψηλότερα σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου, σε σύγκριση με άτομα χωρίς ισχαιμία του μυοκαρδίου, ανεξάρτητα από τα επίπεδα

της HDL-C⁴⁶⁰. Σε μία άλλη μελέτη συμμετείχαν 112 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, 76 με σταθερή νόσο και 36 με ασταθή στηθάγχη, καθώς και 30 άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο (ομάδα ελέγχου)⁴⁶¹. Τα επίπεδα της pre-beta1-HDL ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με τα υγιή άτομα⁴⁶¹. Επίσης, τα επίπεδα της pre-beta1-HDL ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σε σύγκριση με τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο⁴⁶¹. Άλλοι ερευνητές έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της pre-beta1-HDL αποτελούν προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση καρωτιδικής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς⁴⁶².

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι τα αυξημένα επίπεδα της pre-beta1-HDL σε ασθενείς με αγγειακή νόσο ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα της ελλιπούς ωρίμανσης των pre-beta1-HDL σωματιδίων σε ώριμα α-HDL σωματίδια⁴⁵². Παράλληλα, πρέπει να σημειωθεί ότι η συγκέντρωση των pre-beta1-HDL στο πλάσμα ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση αυτών των λιποπρωτεϊνών στο αγγειακό τοίχωμα και επομένως με το όφελος που προκαλείται από τη διαδικασία της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης⁴⁵². Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι pre-beta1-HDL εμφανίζουν τους περισσότερους ενεργούς υποδοχείς κυτταρικής χοληστερόλης. Ωστόσο, η συνεισφορά τους στη διαδικασία της ανάστροφης χοληστερόλης φαίνεται ότι δεν είναι τόσο σημαντική⁴⁶³. Οι ίδιοι ερευνητές θεωρούν ότι οι pre-beta1-HDL αποτελούν ενδιάμεσα προϊόντα κατά τη διαδικασία σχηματισμού των πλούσιων σε χοληστερόλη ώριμων HDL⁴⁶³. Έτσι, οι αυξημένες συγκεντρώσεις των pre-beta1-HDL ενδέχεται να αντικατοπτρίζουν μία ελαττωματική ωρίμανση των HDL, ένα γεγονός που προάγει την αθηροσκλήρωση⁴⁶³.

7.4 Η συνδεδεμένη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂ (Lipoprotein-associated phospholipase A₂, LpPLA₂)

7.4.1 Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)

Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (platelet activating factor, PAF) είναι ένα αιθερικό φωσφολιπίδιο με πολυάριθμες βιολογικές δράσεις. Οφείλει την ονομασία του στην ιδιότητα του να επάγει την έκκριση βιοδραστικών ουσιών από τα αιμοπετάλια, καθώς και τη συσσώρευση αυτών των κυττάρων⁴⁶⁴.

In vitro μελέτες 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 κύτταρα⁴⁶⁵, τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα⁴⁶⁶, τα ηωσινόφιλα, τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα⁴⁶⁶, τα αιμοπετάλια, τα μαστοκύτταρα, καθώς και τα σπερματοζωάρια⁴⁶⁷. Ο PAF δρα ως παρακρινές μόριο ενεργοποιώντας τα γειτονικά κύτταρα (π.χ. τα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα, τα λεία μυϊκά κύτταρα) και επάγει βιολογικά φαινόμενα, όπως είναι η προσκόλληση των αιμοπεταλίων, η βιοσύνθεση εικοσανοειδών και η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου^{468,469}.

7.4.2 Εκκρινόμενη μορφή της LpPLA₂ του πλάσματος

Η LpPLA₂ του πλάσματος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Faru και συν.⁴⁷⁰, 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-PAF⁴⁷¹. Το ένζυμο που καταλύει την αντίδραση αυτή ονομάστηκε ακετυλοϋδρολάση του παράγοντα ενεργοποίησης 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^{472,473}.

Ποικίλα κύτταρα, όπως είναι τα μακροφάγα⁴⁷⁴, τα αιμοπετάλια^{475,476}, τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα⁴⁷⁷ και τα ηπατοκύτταρα⁴⁷⁸ έχουν την ικανότητα να παράγουν και να εκκρίνουν το ένζυμο στο πλάσμα. Επιπρόσθετα, μελέτες έδειξαν ότι η LpPLA₂ του πλάσματος παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα, τα οποία ωστόσο διατηρούν ένα μικρό μέρος από την ενεργότητα του ενζύμου⁴⁷⁹. Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί μία σημαντική έκφραση της LpPLA₂ του πλάσματος στον εγκέφαλο, στο λευκό λιπώδη ιστό, στον πλακούντα⁴⁷⁹ και στην ανθρώπινη αορτή⁴⁸⁰. Τα ηπατοκύτταρα παράγουν σημαντικές ποσότητες LpPLA₂ μετά από κατάλληλο ερεθισμό, αλλά το μεγαλύτερο μέρος αυτής της ενζυμικής ενεργότητας εκκρίνεται στη χολή⁴⁸¹. 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 πλάσμα⁴⁸¹.

Η LpPLA₂ του πλάσματος είναι ένα υδρόφοβο μόριο, το οποίο κυκλοφορεί συνδεδεμένο με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια⁴⁷². Συγκεκριμένα, το 70-80% της ενεργότητας της LpPLA₂ ανιχνεύεται στις LDL και το υπόλοιπο 20-30% στις HDL^{472,482,483}. 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^{484,485}. Πρέπει να τονισθεί ότι δεν περιέχουν όλα τα LDL σωματίδια LpPLA₂. Συγκεκριμένα, 1/10000 μεγάλα και 1/100 sdLDL περιέχει LpPLA₂, δηλαδή τα περισσότερα LDL σωματίδια δεν περιέχουν LpPLA₂⁴⁸⁵. Μια άλλη λιποπρωτεΐνη η οποία περιέχει υψηλά επίπεδα ενεργότητας της LpPLA₂ είναι η λιποπρωτεΐνη Lp(a)^{486,487}.

Παρά το γεγονός ότι μία από τις δράσεις της LpPLA₂ είναι η αδρανοποίηση των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων που παράγονται σε συνθήκες οξειδωτικού stress, το ίδιο το ένζυμο υπόκειται σε οξειδωτική απενεργοποίηση⁴⁸⁵. Τόσο φυσικές (π.χ. ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και βαρέα μέταλλα)^{488,489} όσο και μη φυσικές (π.χ. καπνός τσιγάρων)⁴⁹⁰ οξειδωτικές ουσίες φαίνεται ότι έχουν την ικανότητα να απενεργοποιούν την LpPLA₂.

Η παραγωγή της LpPLA₂ ρυθμίζεται από διάφορους εξωγενείς παράγοντες, όπως είναι μία ποικιλία κυτταροκινών και στεροειδών ορμονών, καθώς και από την κυτταρική διαφοροποίηση^{491,492}. Επιπρόσθετα, ο βαθμός της διαφοροποίησης των κυττάρων φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ικανότητα των φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων να ρυθμίζουν την έκκριση της LpPLA₂^{491,493-495}.

7.4.3 Συσχέτιση της LpPLA₂ με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου

Η LpPLA₂ συνδέεται με την apoB των LDL και αυτό το σύμπλοκο μεταφέρεται σε τμήματα του αγγειακού τοιχώματος με αυξημένη ευαισθησία για τη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας⁴⁹⁶. Η οξείδωση της LDL έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό φωσφολιπιδίων που υδρολύονται από την LpPLA₂, με αποτέλεσμα το σχηματισμό δυο ομάδων βιοενεργών ουσιών, της lysoPC και των οξειδωμένων μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (oxNEFA)⁴⁹⁶. Τα κατεξοχήν αθηρογόνα sdLDL σωματίδια περιέχουν σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις lysoPC σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα και λιγότερο αθηρογόνα υποκλάσματα των LDL⁴⁹⁷. Ο εμπλουτισμός των sdLDL σωματιδίων με LpPLA₂ 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^{497,498}. Τα oxNEFA, το δεύτερο προϊόν της αντίδρασης που καταλύεται από την LpPLA₂ του πλάσματος, με τη σειρά τους δρουν χημειοτακτικά για τα μονοκύτταρα/μακροφάγα⁴⁹⁶. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τόσο η

lysoPC όσο και τα oxNEFA πιθανά εμπλέκονται και στη μετατροπή μιας σταθερής αθηρωματικής πλάκας σε ασταθή^{496,499}.

Σε αντιδιαστολή με την LpPLA₂ του πλάσματος, που αντικατοπτρίζει κυρίως το ποσοστό της ενζυμικής ενεργότητας που βρίσκεται συνδεδεμένο στις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB, η LpPLA₂ των HDL (HDL-LpPLA₂) διαθέτει σημαντικές αντιαθηρογόνες ιδιότητες και προστατεύει από την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Έτσι, αν και ποσοτικά η ενεργότητα των HDL σωματιδίων αποτελεί μικρό μόνο ποσοστό της συνολικής ενζυμικής ενεργότητας του πλάσματος⁵⁰⁰, η ικανότητα της HDL να προστατεύει την LDL από την οξείδωση⁵⁰¹, καθώς και να μειώνει τη βιολογική δραστηριότητα της ήδη οξειδωμένης LDL⁵⁰² οφείλεται σε πολύ μεγάλο βαθμό στην ιδιότητά της να υδρολύει τον PAF και τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια.

Μελέτες σε υγιή άτομα έδειξαν ότι η ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος αυξάνεται προοδευτικά με την πάροδο της ηλικίας. Παράλληλα, οι άνδρες εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερη ενεργότητα του ενζύμου σε σύγκριση με τις γυναίκες της ίδιας ηλικιακής ομάδας⁵⁰³⁻⁵⁰⁵. Αυτές οι διαφορές μεταξύ των 2 φύλων, οι οποίες αποδίδονται στην κατασταλτική επίδραση των οιστρογόνων στην παραγωγή του ενζύμου, τείνουν να εξαλειφθούν μετά την ηλικία των 50 ετών⁵⁰⁶. Στις περισσότερες μελέτες η ενεργότητα του ενζύμου στο πλάσμα εμφάνιζε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της TC και της LDL-C, καθώς και με τις συγκεντρώσεις της apoB^{504,507-509}. Περίπου το 60% της διακύμανσης της ενεργότητας της LpPLA₂ που παρατηρείται σε υγιή άτομα οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες⁵⁰⁷.

Σε μια ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης WOSCOPS συμμετείχαν 508 μέσης ηλικίας άνδρες με υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι εμφάνισαν στεφανιαία νόσο στη διάρκεια παρακολούθησης 4,9 ετών κατά μέσο όρο⁵¹⁰. Αυτοί οι ασθενείς συγκρίθηκαν με 1.160 υγιείς μάρτυρες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η αύξηση της συγκέντρωσης της LpPLA₂ κατά μία σταθερά απόκλιση συσχετιζόταν με έναν κατά 18% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου⁵¹⁰.

Σε μία υποανάλυση της μελέτης ARIC συμμετείχαν 608 άνδρες και γυναίκες που εμφάνιζαν στεφανιαία νόσο και 740 άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς στεφανιαία νόσο. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 6-8 έτη⁵¹¹. Τα άτομα με την υψηλότερη συγκέντρωση της LpPLA₂ είχαν ένα κατά 78% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν συγκέντρωση LpPLA₂ στα χαμηλότερα επίπεδα⁵¹¹. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι σε

άτομα με LDL-C < 130 mg/dl τα επίπεδα της LpPLA₂ συσχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με ένα διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου⁵¹¹.

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 χρόνια⁵¹². Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η αύξηση της συγκέντρωσης της LpPLA₂ κατά μία σταθερά απόκλιση συσχετίζονταν, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, με ένα κατά 28% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου⁵¹².

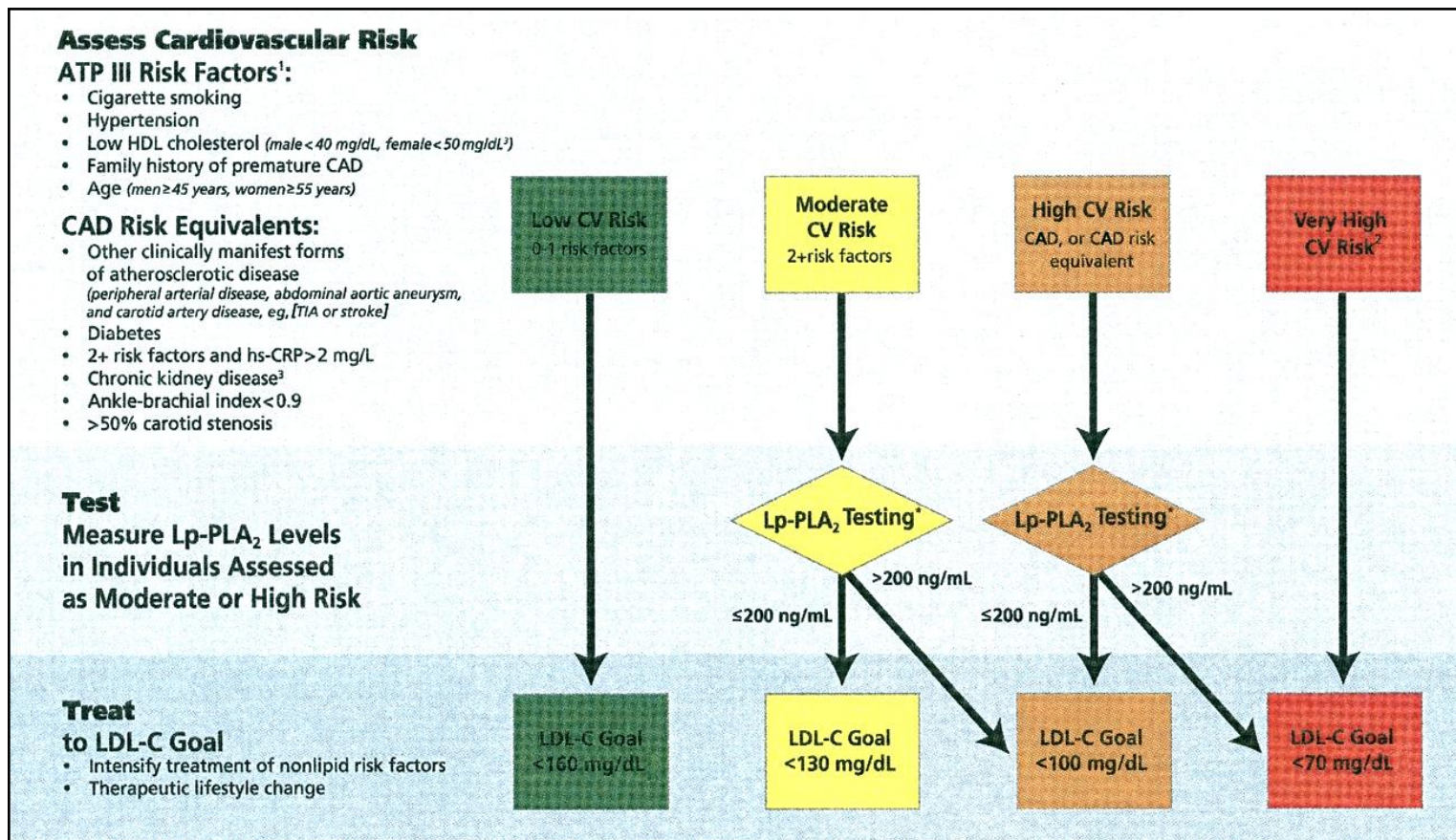
Πιο πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας ή της μάζας του ενζύμου και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου⁵¹³⁻⁵¹⁶. Υπάρχουν επίσης δεδομένα σχετικά με το ρόλο του ενζύμου σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο⁵¹⁷⁻⁵²¹.

Η συσχέτιση της LpPLA₂ με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες. Η μελέτη Rotterdam έδειξε ότι οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα ενεργότητας LpPLA₂ είχαν ένα κατά 97% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα ενεργότητας του ενζύμου⁵¹³. Επιπρόσθετα, η αύξηση αυτής της ενεργότητας κατά μία σταθερά απόκλιση συσχετίζονταν με ένα κατά 27% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ⁵¹³. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης ARIC⁵²².

Μία μετα-ανάλυση 14 μελετών, στις οποίες συμμετείχαν 20.500 ασθενείς, έδειξε μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της LpPLA₂ του πλάσματος και στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου⁵²³. Συγκεκριμένα, η αύξηση των επιπέδων του ενζύμου - ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου- είχε ως αποτέλεσμα ένα κατά 60% αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου⁵²³.

Ένα σημαντικό πρόβλημα είναι ότι δεν υπάρχει μία ενιαία μέθοδος εκτίμησης της LpPLA₂. 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 ($r = 0,36$)⁴⁹⁹. Ωστόσο, σύμφωνα με μία Επιτροπή Εμπειρογνομόνων, η συγκέντρωση της LpPLA₂ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στον καθορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως σε ασθενείς μετρίου ή και υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου⁵²⁴. Αυτή η σύσταση βασίστηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP-ATPIII για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Εικόνα 5). Η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων LpPLA₂ (>200 ng/ml) έχει ως

αποτέλεσμα μία αύξηση του 10ετή κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Συγκεκριμένα, αυτά τα αυξημένα επίπεδα της LpPLA₂ χαρακτηρίζουν τα μετρίου κινδύνου άτομα σε υψηλού κινδύνου και τα υψηλού κινδύνου άτομα σε πολύ υψηλού κινδύνου.



Εικόνα 5. Πρόσφατες οδηγίες για την χρησιμοποίηση των επιπέδων της LpPLA₂ στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου

7.5 Παραοξονάση 1 (PON1)

Η PON1 είναι ένα ένζυμο με μοριακό βάρος 43 kDa, που παράγεται κυρίως στο ήπαρ⁵²⁵. Αυτό ένζυμο συνδέεται σχεδόν αποκλειστικά με τις HDL και έχει ιδιότητες αρυλεστεράσης και παραοξονάσης^{525,526}. Η PON1 υδρολύει πολλές ουσίες, όπως οργανοφωσφορικά και νευροτοξικούς παράγοντες, καθώς και εξωγενείς και ενδογενείς λακτόνες⁵²⁵.

Όσον αφορά τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, η PON1 θεωρείται ως το συστατικό των HDL, στο οποίο οφείλεται κατά κύριο λόγο η αντιοξειδωτική δράση αυτών των λιποπρωτεϊνών⁵²⁷. Η PON1 φαίνεται ότι αναστέλλει την οξειδωτική τροποποίηση των LDL και HDL⁵²⁶. Μάλιστα, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η PON1 ενδέχεται να είναι πιο αποτελεσματική από την LCAT και την apoA1 όσον αφορά την ικανότητα αναστολής της οξείδωσης των LDL⁵²⁶. Σε αυτή την ιδιότητα ενδέχεται να οφείλεται η αντιαθηρογόνος δράση της PON1⁵²⁶.

Η ενεργότητα και η μάζα της PON1 συσχετίζεται έως ένα βαθμό με τη συγκέντρωση της HDL-C και της apoA1⁵²⁸. Εντούτοις, δεν αποτελούν αυτές οι παράμετροι τους μοναδικούς ρυθμιστές της ενεργότητας του ενζύμου⁵²⁶. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργότητα της PON1⁵²⁶. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την έκφραση της PON1 βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7. Η PON1 έχει 2 πολυμορφισμούς αμινοξέων: ένα στην θέση 55 (μεθιονίνη/λευκίνη, M/L) και ένα στην θέση 192 (αργινίνη/γλουταμίνη, R/Q)⁵²⁶. Οι πολυμορφισμοί PON1 55 MM/PON1 192 QQ συσχετίζονται με τη μέγιστη ικανότητα των HDL και της PON1 να προστατεύουν έναντι της οξειδωσης των LDL^{527,529,530}.

Έχει παρατηρηθεί ότι η ενεργότητα της PON1 ποικίλει σε διαφορετικούς πληθυσμούς⁵³¹. Αυτό το γεγονός δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά σε γενετικούς παράγοντες. Φαίνεται ότι εξωγενείς παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν την έκφραση και την ενεργότητα της PON1. Διατροφικοί παράγοντες ενδέχεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι δίαιτα πλούσια σε χοληστερόλη μειώνει την ενεργότητα του ενζύμου^{526,532,533}. Αντίθετα, η κατανάλωση οινοπνεύματος φαίνεται ότι αυξάνει την ενεργότητα της PON1⁵³⁴. Επιπρόσθετα, η ενεργότητα της PON1 έχει συσχετισθεί αρνητικά με τον BMI⁵²⁶. Παράλληλα, πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η φλεγμονή συσχετίζεται με μειωμένη ενεργότητα της PON1^{526,535-537}.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζει η συσχέτιση ανάμεσα στην ενεργότητα του ενζύμου και στην αθηροσκλήρωση. Μπορεί να υποθεθεί ότι η χρόνια μείωση της ενεργότητας του ενζύμου έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση της οξειδωσης των LDL⁵²⁶. Παράλληλα, η οξεία μείωση αυτής της ενεργότητας ενδέχεται να προδιαθέτει σε οξεία αγγειακά συμβάματα, αφού αυξάνει την οξειδωση των LDL, με αποτέλεσμα την γρήγορη αύξηση του αριθμού των αφρωδών κυττάρων στην αθηρωματική πλάκα, η οποία γίνεται πιο ευάλωτη σε ρήξη⁵²⁶. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι ασθενείς με στεφανιαία νόσο εμφάνιζαν μειωμένη ενεργότητα της PON1 σε σύγκριση με υγιή άτομα^{526,538,539}, ένα εύρημα που παρατηρήθηκε ήδη από τις πρώτες ώρες μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο⁵³⁸. Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί μειωμένη ενεργότητα της PON1 σε καταστάσεις που αυξάνουν σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης⁵⁴⁰⁻⁵⁴³, το μεταβολικό σύνδρομο⁵⁴⁴⁻⁵⁴⁶, η υπερχοληστερολαιμία⁵⁴⁰ και η XNN⁵⁴⁷⁻⁵⁵⁰.

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης ή ατορβαστατίνης έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της ενεργότητας της PON1 κατά 5-23%⁵⁵¹⁻⁵⁵⁷. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές δεν παρατήρησαν σημαντική μεταβολή της ενεργότητας της PON1, που συσχετίζονταν με τη

χορήγηση σιμβαστατίνης ή ατορβαστατίνης^{558,559}. Επιπρόσθετα, η επίδραση των φιμπρατών στην ενεργότητα του ενζύμου ποικίλει. Έχει αναφερθεί μία αύξηση της ενεργότητας της PON1 σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή στεφανιαία νόσο που έλαβαν φαινοφιμπράτη ή γεμφιπροζίλη⁵⁶⁰⁻⁵⁶³. Αντίθετα, σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου ΙΙΑ, ΙΙΒ, και ΙV η φαινοφιμπράτη δεν είχε σημαντική επίδραση στην ενεργότητα της PON1⁵⁶⁴. Η εξετιμίμπη έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την ενεργότητα της PON1 σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία. Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη η ενεργότητα της PON1 δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε παχύσαρκους ασθενείς με υπερλιπιδαιμία⁵⁶⁵.

7.6 ApoC-II και apoC-III

Η apoC-II αποτελεί συστατικό των χυλομικρών, των VLDL, των LDL, και των HDL⁵⁶⁶. Αυτή η απολιποπρωτεΐνη παράγεται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στο λεπτό έντερο⁵⁶⁷⁻⁵⁶⁹. Σε νορμολιπιδαιμικά άτομα η συγκέντρωσή της είναι περίπου 4 mg/dl και φυσιολογικά ενεργοποιεί την LPL⁵⁷⁰. Αντίθετα, τόσο τα υψηλά επίπεδά της στο πλάσμα όσο και η ανεπάρκειά της συσχετίζονται με μειωμένη ενεργότητα αυτού του ενζύμου. Αυτό το γεγονός έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση των επιπέδων των TG⁵⁷¹⁻⁵⁷³. Επιπρόσθετα, η αυξημένη συγκέντρωση της apoC-II, εκτός από την αύξηση των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών, συσχετίζεται και με μεταβολές της κατανομής των HDL σωματιδίων⁵⁷⁴. Συγκεκριμένα, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της apoC-II συσχετίζονται με μία αύξηση των επιπέδων της pre-beta1-HDL και των μικρών-πυκνών HDL3b and HDL3a σωματιδίων, ταυτόχρονα με μία μείωση των μεγάλων HDL2a and HDL2b σωματιδίων⁵⁷⁴. Η apoC-II εκφράζεται σε αθηρωματικές πλάκες, όπου εντοπίζεται κοντά σε μακροφάγα και σχηματίζει ινίδια αμυλοειδούς⁵⁷⁵. Αυτά τα ινίδια αμυλοειδούς έχουν φλεγμονώδεις ιδιότητες και πιθανά συμμετέχουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης⁵⁷⁶. Σε μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 353 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και 395 υγιή άτομα, τα επίπεδα της apoC-II ήταν σημαντικά υψηλότερα στους στεφανιαίους ασθενείς⁵⁷⁷.

Η apoC-III είναι μία γλυκοπρωτεΐνη μάζας 8,8 kDa, η οποία εκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό από το λεπτό έντερο⁵⁷⁸. Η apoC-III αποτελεί συστατικό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών και των HDL και ανταλλάσσεται ελεύθερα μεταξύ των λιποπρωτεϊνών⁵⁶⁶. Αυτή η απολιποπρωτεΐνη αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, καθώς αναστέλλει τη λιπόλυση των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών διαμέσου της LPL και μειώνει την πρόσληψη αυτών των σωματιδίων από τους ηπατικούς υποδοχείς^{579,580}.

Τα επίπεδα της apoC-II και της apoC-III αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2⁵⁸¹⁻⁵⁸⁴. Σε μία υπο-ανάλυση της μελέτης CARE (Cholesterol and Recurrent Events) συμμετείχαν 418 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και 370 άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο (ομάδα ελέγχου). Στη μελέτη αυτή τα επίπεδα της apoC-III των VLDL και LDL σωματιδίων ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁵⁸⁵.

7.7 Βισφατίνη

Η βισφατίνη είναι μία πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 52 kDa, που παράγεται κυρίως στο σπλαγγνικό λιπώδη ιστό (αδιποκίνη)⁵⁸⁶. Το γονίδιο της, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7, κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που αποτελείται από 2 μονομερή, καθένα από τα οποία έχει πολλαπλές α-έλικες^{586,587}. Η βισφατίνη είναι γνωστή και ως παράγοντας αύξησης των αποικιών των πρώιμων Β λεμφοκυττάρων⁵⁸⁸. Είναι ακόμη γνωστή ως φωσφοριβοσυλτρανσφεράση του νικοτιναμιδίου, επειδή καταλύει τη βιοσύνθεση του νικοτιναμινοδινουκλεοτιδίου (NAD) από το νικοτιναμίδιο^{586,587}.

Παράλληλα, η βισφατίνη παράγεται από τα λεμφοκύτταρα, από τα μεσαγγειακά κύτταρα, από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και από τα μακροφάγα⁵⁸⁹⁻⁵⁹¹. Δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί ο μηχανισμός δράσης της βισφατίνης. Πρώιμες μελέτες έδειξαν ότι συνδέεται και ενεργοποιεί τον υποδοχέα της ινσουλίνης, όμως σε διαφορετική θέση από την ινσουλίνη. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν επαληθεύθηκαν σε νεότερες μελέτες. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι η βισφατίνη συσχετίζεται με την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης^{592,593}. Η προσθήκη βισφατίνης σε καλλιέργειες λιποκυττάρων είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης από αυτά τα κύτταρα⁵⁹⁴. Παρόμοια ήταν η επίδραση της βισφατίνης και στα μυικά κύτταρα⁵⁹⁴.

Ποικίλες μελέτες έδειξαν ότι η βισφατίνη εμπλέκεται στη φλεγμονή και την απόπτωση⁵⁹⁵. Οι Moschen και συν. έδειξαν ότι η βισφατίνη επάγει την έκκριση της IL-1, της IL-6, της IL-10 και του TNFα. Παράλληλα, αυτή η αδιποκίνη αυξάνει την έκφραση των μεμβρανικών υποδοχέων των μονοκυττάρων και ενεργοποιεί τα T-λεμφοκύτταρα⁵⁹⁶. Η αναστολή της δράσης της μειώνει τα επίπεδα του TNFα στο πλάσμα σε ποντίκια με ενδοτοξιναιμία⁵⁹⁷. Επιπρόσθετα, η βισφατίνη αναστέλλει την απόπτωση των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων^{598,599}. Τέλος, σε ενδοθηλιακά

κύτταρα η βισφατίνη προκαλεί μία αύξηση της έκφρασης των προσκολλητικών μορίων^{600,601}, ενώ ενεργοποιεί τις MMPs, καθώς και αγγειογενετικούς παράγοντες⁶⁰²⁻⁶⁰⁴.

Σε ορισμένες φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως είναι η οξεία πνευμονοπάθεια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η ψωρίαση, η οστεοαρθρίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα βισφατίνης⁶⁰⁵. Μάλιστα, σε μία ομάδα Αμερικάνων Ιαπωνικής καταγωγής πρόσφατα αναφέρθηκε μία συσχέτιση των επιπέδων της βισφατίνης με τα επίπεδα της CRP και της IL-6, αλλά όχι με τους δείκτες της ινσουλινοαντίστασης⁶⁰⁶. Επομένως, η βισφατίνη πιθανά συμμετέχει στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, όχι μόνο διαμέσου της συσχέτισής της με την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, αλλά και διαμέσου της συσχέτισής της με τη φλεγμονή.

Τα επίπεδα της βισφατίνης του πλάσματος είναι αυξημένα σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο σε σύγκριση με άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου^{607,608}. Επιπρόσθετα, η βισφατίνη έχει συσχετισθεί με την παθογένεση της ασταθούς αθηροσκληρωτικής πλάκας. Η έκφραση του γονιδίου της βισφατίνης ήταν σημαντικά αυξημένη στις καρωτιδικές πλάκες ατόμων με συμπτώματα καρωτιδικής στένωσης σε σύγκριση με τις καρωτιδικές πλάκες ατόμων χωρίς συμπτώματα⁶⁰⁹. Παρόμοια συσχέτιση ανάμεσα στην έκφραση της βισφατίνης και στην παρουσία ασταθών αθηρωματικών πλακών παρατηρήθηκε σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, καθώς και σε ασθενείς με συμπτωματολογία ΑΕΕ⁶⁰⁹. Σε 139 ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, η συγκέντρωση της βισφατίνης στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερη σε άτομα με καρωτιδικές πλάκες σε σύγκριση με άτομα που δεν εμφάνιζαν καρωτιδικές πλάκες⁶¹⁰.

Σε μία άλλη μελέτη 253 ασθενείς που έκαναν στεφανιογραφία χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και σε μία ομάδα ελέγχου⁶¹¹. Η συγκέντρωση της βισφατίνης ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου⁶¹¹. Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της βισφατίνης και στη σταθερή ή ασταθή στεφανιαία νόσο ήταν ανεξάρτητη από τους καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου⁶¹¹.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της ροσουβαστατίνης σε δόσεις 10-20 mg/ημέρα στο λιπιδαιμικό προφίλ, σε μεταβολικές παραμέτρους, καθώς και σε νεώτερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

8.1 Υλικά και μέθοδοι

8.1.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας > 18 ετών, με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (LDL-C > 160 mg/dl και TG < 200 mg/dl, υπερλιπιδαιμία τύπου IIa κατά Friederickson) ή μικτή δυσλιπιδαιμία (LDL > 160 mg/dl και TG = 200 - 350 mg/dl, υπερλιπιδαιμία τύπου IIb κατά Friederickson), που προσήλθαν στο Εξωτερικό Ιατρείο Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, από τον Ιανουάριο του 2004 έως και το Δεκέμβριο του 2005. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, αφού ενημερώθηκαν, έδωσαν γραπτή συγκατάθεση, ενώ το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

8.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με: 1) έκπτωση της νεφρικής λειτουργία (SCr > 1.6 mg/dl ή/και eGFR < 60 ml/min/1,73 m², 2) υποθυρεοειδισμό [TSH (thyroid-stimulating hormone) > 5 IU/ml], 3) νοσήματα του ήπατος (τιμές των AST/ALT > 2 x ULN), καθώς και 4) γυναίκες που επιθυμούσαν να κυοφορήσουν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Επιπρόσθετα, αποκλείστηκαν ασθενείς που έπαιρναν φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό ή τους αιμοστατικούς-αιμορρολογικούς παράγοντες, όπως είναι τα διουρητικά, τα αντιισταμινικά, η ασπιρίνη, η τικλοπιδίνη, η κλοπιδογρέλη, οι β-αποκλειστές και τα κορτικοστεροειδή. Παράλληλα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς που έπαιρναν άλλου είδους υπολιπιδαιμική αγωγή (όπως στατίνες, φιμπράτες, εξετιμίμπη, ω-3 λιπαρά οξέα, νικοτινικό οξύ ή ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων). Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν έγιναν αλλαγές των αντιυπερτασικών ή αντιδιαβητικών φαρμάκων που έπαιρνε ο κάθε ασθενής πριν την ένταξη στη μελέτη.

8.1.3 Φαρμακευτική αγωγή

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 (ομάδα RSV10) ή 20 mg/ημέρα (ομάδα RSV20) με αναλογία 2:1.

8.1.4 Διάρκεια της μελέτης

Πριν από την έναρξη της θεραπείας (χρόνος 0), καθώς και μετά από 12 εβδομάδες (χρόνος 1), προσδιορίστηκαν οι κλινικές και μεταβολικές παράμετροι, που περιγράφονται στη συνέχεια.

8.1.5 Συμμόρφωση στη θεραπεία και ανεπιθύμητες ενέργειες

Για τον έλεγχο της συμμόρφωσης στη θεραπεία έγινε καταμέτρηση των δισκίων που έλαβε ο κάθε ασθενής. Λήψη < 80% των δισκίων θεωρήθηκε ως ανεπαρκής συμμόρφωση στη θεραπεία. Τα δεδομένα των ασθενών με ανεπαρκή συμμόρφωση δεν συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση. Επιπρόσθετα, έγινε καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Έγινε διακοπή της θεραπείας σε εκείνες τις περιπτώσεις στις οποίες εμφανίστηκε μία ανεπιθύμητη ενέργεια (π.χ. μυαλγίες, γαστρεντερικές διαταραχές) που επηρέαζε τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία ή παρατηρήθηκε αύξηση των τρανσαμινασών (AST/ALT) > 3 x ULN ή της CK > 5 x ULN. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες γνωστοποιήθηκαν στον ΕΟΦ με τη συμπλήρωση της ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ.

8.1.6 Συλλογή δεδομένων

8.1.6.1 Ιστορικό

Σε κάθε επίσκεψη έγινε καταγραφή των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, όπως είναι η ηλικία, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και το ατομικό αναμνηστικό υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην παρουσία δυσλιπιδαιμίας ή πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού, γεγονός που υποδηλεί την παρουσία πρωτοπαθούς γενετικής διαταραχής του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών [π.χ. οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (FH)]. Επιπρόσθετα,

έγινε καταγραφή των φαρμάκων που έπαιρνε ο κάθε ασθενής πριν από την έναρξη χορήγησης ροσουβαστατίνης.

8.1.6.2 Αντικειμενική εξέταση

Σε κάθε επίσκεψη μετρήθηκε το βάρος και το ύψος, και στη συνέχεια υπολογίστηκε ο BMI [βάρος / (ύψος x ύψος), σε kg/m²] για κάθε ασθενή. Παράλληλα, μετρήθηκε η περιφέρεια της μέσης, καθώς και η αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση (μέσος όρος 2 μετρήσεων με διαφορά 5 λεπτών μεταξύ των μετρήσεων).

8.1.6.3 Εργαστηριακός έλεγχος

Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν μετά από 12ωρη νηστεία (η πρόσληψη νερού επιτρέπονταν).

Πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και μετά από 12 εβδομάδες αγωγής, πραγματοποιήθηκε μία γενική εξέταση αίματος για τον προσδιορισμό του αιματοκρίτη (Hct), της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (Hb), καθώς και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και των αιμοπεταλίων (PLT). Επιπρόσθετα, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα του ινωδογόνου (Fib) του πλάσματος με τη μέθοδο του Clauss.

Ο διαχωρισμός του ορού έγινε μετά από φυγοκέντρηση στις 3000 στροφές για 15 λεπτά και το δείγμα καταψύχθηκε στους -80°C για 6 μήνες.

Για τον προσδιορισμό της ουρίας του ορού χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της γλουταμικής αφυδρογονάσης, ενώ για τον προσδιορισμό των επιπέδων της SCr η τροποποιημένη μέθοδος Jaffe. Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης των ολικών λευκωμάτων (TPR) και της αλβουμίνης (Alb) του ορού έγινε με βάση τη μέθοδο Biuret και bromocresol green αντίστοιχα. Από την αφαίρεση της συγκέντρωσης της αλβουμίνης του ορού από την αντίστοιχη των TPR προέκυψε η συγκέντρωση των σφαιρινών (globulins) του ορού. Η γλοιότητα του ολικού αίματος προσδιορίστηκε με βάση την εξίσωση:

$$\text{Whole blood viscosity (208 seconds}^{-1}\text{)} = (0,12 \times \text{Hct}) + [0,17 \times (\text{TPR} - 2,07)]^{612}.$$

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

Η TC και τα TG του ορού προσδιορίστηκαν με ενζυματικές μεθόδους. Για τον προσδιορισμό της TC αρχικά το ποσοστό της χοληστερόλης που είναι εστεροποιημένο υδρολύεται σε ελεύθερη χοληστερόλη και λιπαρά οξέα και στη συνέχεια η TC μετατρέπεται σε χολεστερόνη και υπεροξείδιο, το οποίο μετράται ποσοτικά με το σχηματισμό χρωμογόνου στα 510nm. Για τη μέτρηση των TG γίνεται καταρχήν υδρόλυση 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 TC), μετά από δέσμευση των LDL, VLDL και των χυλομικρών με αντισώματα κατά των β-λιποπρωτεϊνών.

Η τιμή της LDL-C υπολογίστηκε από την εξίσωση του Friedewald:

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

σε δείγματα τα οποία συλλέχθηκαν μετά από 12ωρη νηστεία και στα οποία η συγκέντρωση των TG ήταν < 400 mg/dl. Αντίθετα, δεν προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις της LDL-C σε ασθενείς με επίπεδα TG > 400 mg/dl (n = 12).

Ο προσδιορισμός των επιπέδων των apoA1, apoB, apoE, καθώς και της Lp(a) στον ορό έγινε με ανοσονεφελομετρία σε νεφελόμετρο PROSPECT (Dade Behring, Liederbach, Germany) χρησιμοποιώντας ειδικά αντισώματα για κάθε apo.

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-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance), ως δείκτης ινσουλινοαντίστασης, υπολογίστηκε με βάση την παρακάτω εξίσωση:

$$\text{HOMA-IR} = \text{ινσουλίνη νηστείας (mU/l)} * \text{Glc νηστείας (mg/dl)} / 405$$

Τα επίπεδα της hs-CRP του ορού προσδιορίσθηκαν με τη μέθοδο N High Sensitivity CRP (Dade Behring Marburg, GmbH, Marburg, Γερμανία), με βάση την ενισχυμένη νεφελομετρία. Οι τιμές αναφοράς της μεθόδου είναι 0,175 – 55 mg/l.

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).

8.1.6.4 Απομόνωση των HDL από πλήρες πλάσμα

8.1.6.4.1 Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος βασίζεται στο γεγονός ότι το αντιδραστήριο καταβύθισης, το οποίο περιέχει θειϊκή δεξτράνη και MgCl₂, σχηματίζει γρηγορότερα σύμπλοκα με τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB σε σύγκριση με τις HDL.

8.1.6.4.2 Υλικά και όργανα

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

8.1.6.4.3 Πειραματική πορεία

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

8.1.6.5 Ανάλυση των υποκλασμάτων των LDL με τη χρήση του Lipoprint LDL system

8.1.6.5.1 Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος βασίζεται στην αρχή ότι τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια εμφανίζουν διαφορετική κινητικότητα κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης με βάση το μέγεθός τους. Συγκεκριμένα, το Lipoprint LDL system περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, σωληνάρια gel 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 μπάνα στο άνω μέρος του φιαλιδίου. Στη συνέχεια, καθώς τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια μεταναστεύουν στο gel διαχωρισμού, διαχωρίζονται σε λιποπρωτεϊνικές μπάνες ανάλογα με το μέγεθός τους, από το μεγαλύτερο στο μικρότερο.

8.1.6.5.2 Υλικά και όργανα

Κάθε kit των 100 δειγμάτων περιλαμβάνει:

- 100 Lipoprint LDL σωληνάρια gel 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

8.1.6.5.3 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 gel πολυακρυλαμιδίου 3%. Στη συνέχεια, τα δείγματα φωτοπολυμερίζονται για 30 min σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας του φωτοπολυμερισμού, τα σωληνάρια τοποθετούνται στο θάλαμο ηλεκτροφόρησης και η ηλεκτροφόρηση πραγματοποιείται για 60 min, με ένταση ρεύματος 3 mA, για κάθε σωληνάριο. Ο θάλαμος ηλεκτροφόρησης περιέχει 12 θέσεις ηλεκτροφόρησης. Κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου τοποθετούνται, εκτός από τα δείγματα για μέτρηση, και 2 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 υπολογιστής iMac (Apple Computer Inc, USA) με το κατάλληλο λογισμικό. Μετά το scanning, η ηλεκτροφορητική κινητικότητα (R_f , rate fractional) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) υπολογίζονται ποιοτικά και ποσοτικά με τη χρήση του Lipoprint LDL system Template και το λογισμικό Lipoware (Quantimetrix Co, Redondo Beach, CA), αντίστοιχα. Σύμφωνα με τη μέθοδο, οι VLDL παραμένουν στην αρχή ($R_f = 0$), ενώ οι HDL μεταναστεύουν μπροστά ($R_f = 1$). Τα υποκλάσματα των LDL υπολογίζονται χρησιμοποιώντας το R_f μεταξύ του κλάσματος των VLDL και του κλάσματος των HDL. Τα διάφορα υποκλάσματα των LDL κατανέμονται σε 7 μπάντες με R_f από 0,32 μέχρι R_f 0,64. Τα R_f των LDL υποκλασμάτων είναι 0,32, 0,38, 0,45, 0,51, 0,56, 0,60 και 0,64 (LDL1 έως LDL7, αντίστοιχα). Τα υποκλάσματα LDL1 και LDL2 ορίζονται ως μεγάλα, χαμηλής πυκνότητας LDL σωματίδια (IbLDL), ενώ 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 TC του δείγματος (η μέτρηση της συγκέντρωσης της TC του δείγματος γίνεται ανεξάρτητα). Το ποσοστό της χοληστερόλης των sdLDL (sdLDL-C %) ορίζεται ως το ποσοστό της TC που βρίσκεται στα sdLDL σωματίδια (δηλαδή στις μπάντες 3 ως 7). Επιπρόσθετα, το Lipoprint LDL System παρέχει τη μέση διάμετρο των LDL σωματιδίων κάθε δείγματος σε Å και χρησιμοποιεί το όριο των 268 Å

για το διαχωρισμό των ασθενών σε δύο φαινότυπους: φαινότυπος A (απουσία sdLDL σωματιδίων) και non-A (παρουσία sdLDL σωματιδίων).

8.1.6.5.4 Σημειώσεις

Τα σωληνάρια gel πολυακρυλαμιδίου, τα loading gel και τα ρυθμιστικά διαλύματα αλάτων αποθηκεύονται στους 2 – 8 °C και δεν καταψύχονται.

8.1.6.6 Ανάλυση των υποκλασμάτων των HDL με τη χρήση του Lipoprint HDL system

8.1.6.6.1 Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος βασίζεται στην αρχή ότι τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια εμφανίζουν διαφορετική κινητικότητα κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης με βάση το μέγεθός τους. Συγκεκριμένα, το Lipoprint HDL system περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, σωληνάρια gel 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 μπάνα στο άνω μέρος του φιαλιδίου. Στη συνέχεια, καθώς τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια μεταναστεύουν στη γέλη διαχωρισμού, διαχωρίζονται σε λιποπρωτεϊνικές μπάνες ανάλογα με το μέγεθος τους, από το μεγαλύτερο στο μικρότερο.

8.1.6.6.2 Υλικά και όργανα

Κάθε kit των 100 δειγμάτων περιλαμβάνει:

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

- Απιονισμένο νερό

Το 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

8.1.6.6.3 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 min σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας του φωτοπολυμερισμού, τα σωληνάκια τοποθετούνται στο θάλαμο ηλεκτροφόρησης και η ηλεκτροφόρηση πραγματοποιείται για 50 min με ένταση ρεύματος 3 mA για κάθε σωληνάριο. 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 R_f μεταξύ του κλάσματος των VLDL και LDL και του κλάσματος της αλβουμίνης. Τα διάφορα υποκλάσματα των HDL κατανέμονται σε 9 μπάντες με R_f από 0,05 μέχρι R_f 0,53. Τα R_f 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).

8.1.6.6.4 Σημειώσεις

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

8.1.6.7 Προσδιορισμός της ενζυμικής ενεργότητας της *LpPLA₂*

8.1.6.7.1 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 διασπάσθηκε. Η β ακτινοβολία που εκπέμπουν μετράται σε ειδικό μετρητή σπινθηρισμού. Τέλος, με τη βοήθεια ειδικών μαθηματικών τύπων οι μετρούμενες κρούσεις μετατρέπονται σε ενζυμική ενεργότητα, η οποία εκφράζεται ως ο αριθμός των nmol του ραδιενεργού PAF που διασπάσθηκαν από το ένζυμο, στη μονάδα του χρόνου, από μία συγκεκριμένη ποσότητα δείγματος.

8.1.6.7.2 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

8.1.6.7.3 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 min. Το διάλυμα φυλάσσεται στους -20°C.
- TCA 20%: 20 g TCA διαλύονται σε 100 ml αποσταγμένου νερού. Το διάλυμα διατηρείται στους 4°C.

8.1.6.7.4 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 κάθε υποκλάσματος. Σε κάθε περίπτωση τα δείγματα τοποθετούνται σε πλαστικό σωληνάκι erpendorf 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 αναδευθούν ήπια, τοποθετούνται σε υδατόλουτρο, όπου επωάζονται για 10 min, 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 τον lyso-PAF) και την τοποθέτηση των δειγμάτων, αφού αναδευθούν ισχυρά με Vortex, σε πάγο για 15 min. Τέλος, αφού προστεθούν 80 μl TCA 20% τα δείγματα αναδύονται και πάλι με Vortex και τοποθετούνται σε πάγο για άλλα 30 min. Στη συνέχεια τα σωληνάκια φυγοκεντρώνονται σε μικροφυγόκεντρο για erpendorfs (5 min 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. Στη συνέχεια, αφού αναδευθούν 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 Hepes. Ο μέσος όρος των κρούσεων που αποδίδουν αυτά τα σωληνάκια αντιστοιχεί στο 'τυφλό' (δείγμα ελέγχου) της μέτρησης και χρησιμοποιείται κατά τη μετατροπή των κρούσεων των δειγμάτων σε ενζυμική ενεργότητα. Επιπρόσθετα, μαζί με τα δείγματα τοποθετούνται στο μετρητή σπινθηρισμού και 2 σωληνάκια, τα οποία περιέχουν υγρό σπινθηρισμού, καθώς και 10 μl (³H-PAF) 100 μM. Το πηλίκο του μέσου όρου των κρούσεων που προέρχονται από αυτά τα σωληνάκια (standard) / nmol (³H-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 (³H-PAF) 100 μM, στις συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες. Η ενεργότητα της LpPLA₂ εκφράζεται ως nmol του ραδιενεργού PAF που διασπάται στη μονάδα του χρόνου (min) από μία δεδομένη ποσότητα δείγματος και υπολογίζεται από τον παρακάτω γενικό τύπο:

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

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 (³H-PAF) 100 μM (standard/10)

α είναι ο χρόνος επώασης του δείγματος σε min

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

8.1.6.8 Προσδιορισμός των ενεργοτήτων του ενζύμου PON1 έναντι της παραοξόνωσης και της αρυλεστεράσης

8.1.6.8.1 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 παραοξόνωσης) είτε το φαινυλοξικό (ενεργότητα αρυλεστεράσης).

8.1.6.8.2 Αντιδραστήρια - Όργανα

- Μετρητής microELISA (SpectraMax 190, Molecular Devices)
- Παραοξόν (Διαιθυλ - π-νιτροφαινυλοφωσφορικό οξύ, Sigma)
- Φαινυλοξικό οξύ (Aldrich)
- Χλωριούχο ασβέστιο (CaCl_2 , Sigma)
- Tris-HCl (Τρις - υδροξυμεθυλαμινομεθάνιο, Sigma)
- Πλακίδιο ELISA 96 θέσεων (Sarstedt)
- Πλακίδιο ELISA UV 96 θέσεων (Costar)
- Οκτακάναλη πολυπιπέτα μεταβαλλόμενου όγκου 20 - 200μl (Costar)

8.1.6.8.3 Διαλύματα εργασίας

- Ρυθμιστικό διάλυμα μέτρησης ενεργότητας PON1 έναντι παραοξόν (ενεργότητα παραοξόνωσης): Περιέχει 100 mM Tris-HCl και 2 mM (2 mmol/l) CaCl_2 . Το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στο 8,0. Το διάλυμα διατηρείται στους 4°C.
- Ρυθμιστικό διάλυμα εργασίας παραοξόνωσης: 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.

- 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.
- Ρυθμιστικό διάλυμα εργασίας αρυλεστεράσης: Το διάλυμα αυτό προκύπτει από την προσθήκη 1,6 ml φαινυλοξικού οξέος σε 10 ml ρυθμιστικού διαλύματος μέτρησης ενεργότητας PON1 έναντι φαινυλοξικού.

8.1.6.8.4 Πειραματική διαδικασία

Η ενεργότητα της PON1 προσδιορίζεται έχοντας ως υπόστρωμα είτε το παραοξόν (ενεργότητα παραοξονάσης) 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 ml τα οποία περιέχουν 25 ml δείγματος και 225 ml 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 ml. 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 (mol/l)⁻¹ 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 min.

Η μέτρηση της ενεργότητας της αρυλεστεράσης γίνεται επίσης σε τελικό όγκο 250 ml, ο οποίος περιέχει 50 ml αραιωμένου δείγματος (1/100 v/v σε ρυθμιστικό διάλυμα αρυλεστεράσης) και 200 ml 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 (mol/l)⁻¹ cm⁻¹ και εκφράζεται σε U/ml, όπου 1U ορίζεται το 1 μmol του φαινυλοξικού που υδρολύεται ανά min.

8.1.6.9 Προσδιορισμός της συγκέντρωσης της βισφατίνης στο πλάσμα

8.1.6.9.1 Αρχή της μεθόδου

Ο προσδιορισμός της βισφατίνης έγινε με εμπορικό κιτ [Visfatin C-terminal (Human) - EIA Kit, Phoenix Pharmaceuticals, catalogue number EK-003-80]. Το πλάσμα και τα πρότυπα διαλύματα επωάζονται σε πλακίδια ELISA που περιέχουν ακινητοποιημένο ανθρώπινο πολυκλωνικό αντίσωμα ειδικό έναντι της βισφατίνης. Η βισφατίνη δεσμεύεται στο αντίσωμα και ακολουθεί επώαση με πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι της βισφατίνης συζευγμένο με υπεροξειδάση του χρένου (horseradish peroxidase). Στη συνέχεια προστίθεται κατάλληλο υπόστρωμα για την ανάπτυξη χρώματος. Η αντίδραση διακόπτεται με την προσθήκη οξέος και μετράται η απορρόφηση στα 450 nm. Η ένταση του χρώματος που παρατηρείται είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της βισφατίνης.

8.1.6.9.2 Υλικά [Visfatin C-terminal (Human) - EIA Kit, Phoenix Pharmaceuticals, catalogue number EK-003-80]

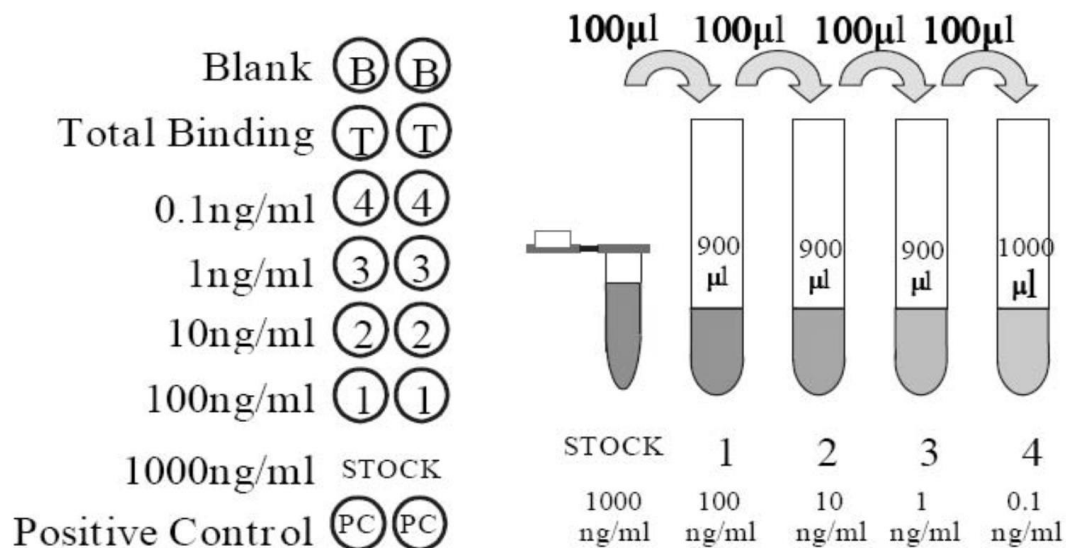
- Πλακίδιο 96 θέσεων
- Συμπυκνωμένο buffer 20χ
- Μembrάνη επικάλυψης του πλακιδίου
- Συμπυκνωμένο κύριο αντίσωμα
- Πρότυπο πεπτίδιο
- Θετικό διάλυμα ελέγχου
- Συμπυκνωμένο διάλυμα πεπτιδίου
- Υπεροξειδάση του χρένου
- Διάλυμα υποστρώματος
- 2N HCl (15 ml)

8.1.6.9.3 Πειραματική διαδικασία

- Πριν από την έναρξη προσδιορισμού της βισφατίνης, όλα τα αντιδραστήρια και τα δείγματα που χρησιμοποιούνται πρέπει να βρίσκονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

- Αραιώνουμε το συμπυκνωμένο buffer 20x (β) με 950 ml απιονισμένου νερού (τελική συγκέντρωση 1x). Το τελικό Buffer 1x θα χρησιμοποιηθεί στη συνέχεια για την αραιώση όλων των άλλων διαλυμάτων.
- Αραιώνουμε το πρότυπο πεπτίδιο με 1 ml Buffer 1x (Vortex). Η τελική συγκέντρωση είναι 1000 ng/ml. Το διάλυμα πρέπει να αφεθεί σε θερμοκρασία δωματίου τουλάχιστον για 10 min. Στη συνέχεια γίνεται φυγοκέντρηση (Vortex) αμέσως πριν τη χρήση.
- Προετοιμάζουμε τα διαλύματα του πρότυπου πεπτιδίου για την πρότυπη καμπύλη:

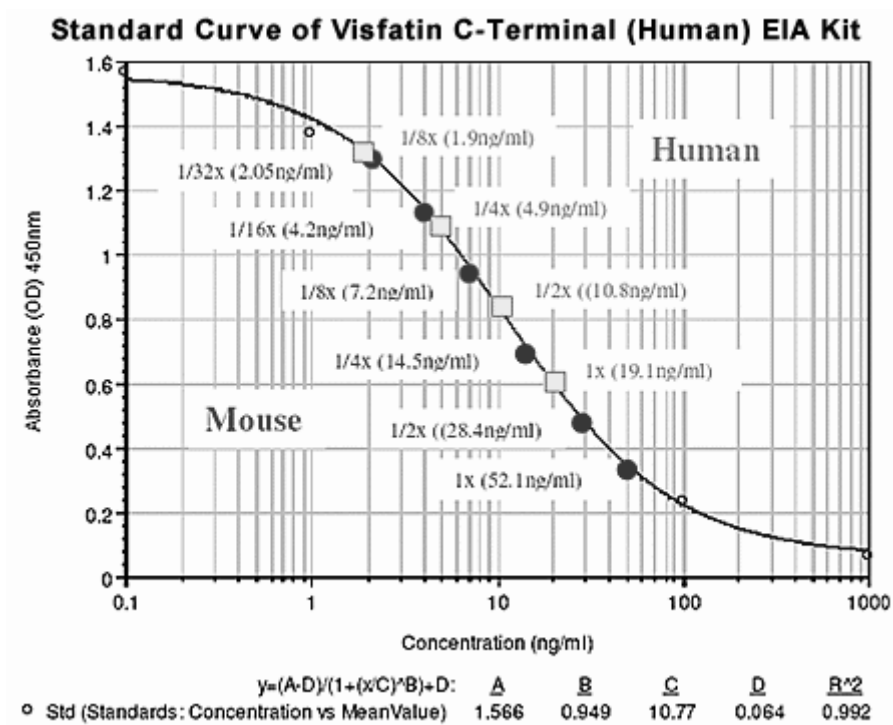
Standard No.	Std. Volume 1x Assay	Buffer Concentrations
Stock	1000μl	1,000ng/ml
#1	100μl of Stock	100ng/ml
#2	100μl of #1	10ng/ml
#3	100μl of #2	1ng/ml
#4	100μl of #3	0.1ng/ml



Εικόνα 6. Σχηματική απεικόνιση της παρασκευής των πρότυπων διαλυμάτων και της διάταξης στα κελιά (wells) του πλακιδίου

- Πλένουμε το πλακίδιο με 300 μl/well Buffer 1χ. Αφήνουμε το Buffer τουλάχιστον για 5 min και έπειτα το αφαιρούμε χτυπώντας το πλακίδιο σε στεγνή επιφάνεια. Προχωράμε στο επόμενο βήμα πριν στεγνώσει το πλακίδιο.
- Αφού φυγοκεντρήσουμε, κάνουμε ανασύσταση του θετικού διαλύματος ελέγχου με 200 μl Buffer 1χ. Αφήνουμε το διάλυμα για 5 min και το ανακινούμε έντονα πριν τη χρήση.
- Αφήνουμε 2 wells άδεια (blank).
- Προσθέτουμε 50 μl Buffer 1χ στα wells B1-B2 (total binding).
- Προσθέτουμε 50 μl των πρότυπων διαλυμάτων σε αντίστροφη σειρά (από το #4 στο stock, Εικόνα 6).
- Προσθέτουμε 50 μl από το ανασυσταμένο θετικό διάλυμα ελέγχου στα wells H1 και H2.
- Προσθέτουμε 50 μl ορού στα προκαθορισμένα wells.
- Προχωρούμε σε ανασύσταση του συμπυκνωμένου κυρίου αντισώματος με 100 μl Buffer 1χ. Στη συνέχεια φτιάχνουμε το διάλυμα εργασίας του κυρίου αντισώματος, δηλαδή προσθέτουμε 100 μl του ανασυσταμένου κυρίου αντισώματος σε 2,5 ml Buffer 1χ (αραίωση 1/25). Προσθέτουμε 25 μl από αυτό το διάλυμα εργασίας σε όλα τα wells εκτός από το Blank.
- Προχωρούμε σε ανασύσταση του συμπυκνωμένου διαλύματος πεπτιδίου με 100 μl Buffer 1χ. Στη συνέχεια φτιάχνουμε το διάλυμα εργασίας του διαλύματος πεπτιδίου, δηλαδή προσθέτουμε 100 μl του ανασυσταμένου κυρίου αντισώματος σε 2,5 ml Buffer 1χ (αραίωση 1/25). Προσθέτουμε 25 μl από αυτό το διάλυμα εργασίας σε όλα τα wells εκτός από το Blank.
- Καλύπτουμε το πλακίδιο με τη μεμβράνη επικάλυψης και το επωάζουμε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Συνιστάται συνεχής ανακίνηση του πλακιδίου σε ρυθμό 300-400 rpm.
- Φυγοκεντρούμε την υπεροξειδάση του χρένου (3000-5000 rpm, 5 sec). Προσθέτουμε με πιπέτα 12 μl σε 12 ml Buffer 1χ, με αποτέλεσμα τη δημιουργία του διαλύματος υπεροξειδάσης του χρένου. Ανακινούμε έντονα με το Vortex.
- Αφαιρούμε την προστατευτική μεμβράνη και το περιεχόμενο των wells.
- Πλένουμε κάθε well με 350 μl Buffer 1χ και το αφαιρούμε χτυπώντας το πλακίδιο σε στεγνή επιφάνεια. Επαναλαμβάνουμε 4 φορές.

- Προσθέτουμε 100 μl διαλύματος υπεροξειδάσης του χρένου σε κάθε well.
- Καλύπτουμε το πλακίδιο με τη μεμβράνη επικάλυψης και το επωάζουμε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Συνιστάται συνεχής ανακίνηση του πλακιδίου σε ρυθμό 300-400 rpm.
- Πλένουμε κάθε well με 350 μl Buffer 1x και το αφαιρούμε χτυπώντας το πλακίδιο σε στεγνή επιφάνεια. Επαναλαμβάνουμε 4 φορές.
- Προσθέτουμε 100 μl διαλύματος υποστρώματος σε κάθε well.
- Καλύπτουμε αμέσως το πλακίδιο με τη μεμβράνη επικάλυψης και το επωάζουμε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Συνιστάται συνεχής ανακίνηση του πλακιδίου σε ρυθμό 300-400 rpm.
- Προσθέτουμε 100 μl 2N HCl σε κάθε well για να διακόψουμε την αντίδραση. Το χρώμα πρέπει να αλλάξει από μπλε σε κίτρινο. Προχωράμε στο επόμενο βήμα μέσα σε 20 min.
- Προσδιορίζουμε την απορρόφηση σε 450 nm. Χρησιμοποιούμε την εξίσωση log-logit για την ανάλυση των αποτελεσμάτων.



Εικόνα 7. Η πρότυπη καμπύλη για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης της βισφατίνης

8.1.6.10 Προσδιορισμός της *pre-beta1-HDL*

8.1.6.10.1 Αρχή της μεθόδου

Ο προσδιορισμός της *pre-beta1-HDL* έγινε με εμπορικό κιτ (*pre-β1-HDL ELISA DAIICHI*, Daiichi Pure Chemicals, Τόκιο, Ιαπωνία)^{613,614}. Για τον προσδιορισμό της *pre-beta1-HDL*, το πλάσμα και τα πρότυπα διαλύματα επωάζονται σε πλακίδια ELISA που περιέχουν ακινητοποιημένο πολυκλωνικό αντίσωμα εξειδικευμένο για την *pre-beta1-HDL*. Μετά από διαδοχικές εκπλύσεις ακολουθεί η προσθήκη κατάλληλου υποστρώματος για την ανάπτυξη χρώματος. Η αντίδραση διακόπτεται με την προσθήκη οξέος και μετράται η απορρόφηση στα 450nm. Η ένταση του χρώματος που παρατηρείται είναι ανάλογη της ποσότητας της *pre-beta1-HDL*^{613,614}.

Τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου συσχετίζονται σημαντικά με εκείνα που παρέχονται από την ηλεκτροφόρηση 2 διαστάσεων σε gel, η οποία αποτελεί τη γενικά αποδεκτή μέθοδο προσδιορισμού της *pre-beta1-HDL*. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι Miida και συν. έδειξαν ότι η συγκέντρωση της *pre-beta1-HDL* στο πλάσμα που προσδιορίζεται με την ELISA είναι μειωμένη κατά περίπου 66% σε σύγκριση με τη συγκέντρωση που προσδιορίζεται με την ηλεκτροφόρηση⁶¹⁴.

8.1.6.10.2 Υλικά

- Πλακίδιο 96 θέσεων επωασμένο με αντίσωμα κατά της *pre-beta1-HDL*
- Διάλυμα σταθεροποίησης (διάλυμα σουκρόζης 50%)
- Διάλυμα αραίωσης (δ)
- Συμπυκνωμένο διάλυμα έκπλυσης (1)
- Διάλυμα ενζυμικά σεσημασμένου αντισώματος
- Συμπυκνωμένο διάλυμα έκπλυσης (2)
- Διάλυμα λυοφιλοποιημένου υποστρώματος (α)
- Διάλυμα υποστρώματος (β)

- Διάλυμα διακοπής αντίδρασης
- Calibrator (λυοφιλιωποιημένο) (γ)

8.1.6.10.3 Προετοιμασία των διαλυμάτων

- Όλα τα υλικά πρέπει να έχουν θερμοκρασία δωματίου (20-25 °C) πριν τη χρησιμοποίησή τους.
- Διάλυμα έκπλυσης (1): Αραιώνουμε το συμπυκνωμένο διάλυμα έκπλυσης (1) με 450 ml αποσταγμένου νερού. Το αραιωμένο διάλυμα διατηρείται για 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία 2-10 °C.
- Διάλυμα έκπλυσης (2): Αραιώνουμε το συμπυκνωμένο διάλυμα έκπλυσης (2) με 450 ml αποσταγμένου νερού. Το αραιωμένο διάλυμα διατηρείται για 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία 2-10 °C.
- Διάλυμα υποστρώματος: Αμέσως πριν τη χρήση, γίνεται ανασύσταση του διαλύματος λυοφιλιωποιημένου υποστρώματος (α) με την προσθήκη 6 ml διαλύματος υποστρώματος (β) στο φιαλίδιο. Το φιαλίδιο πρέπει να προστατεύεται από το φως, αφού το υπόστρωμα είναι φωτοευαίσθητο. Το διάλυμα υποστρώματος πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 1 ώρας από την ανασύσταση.
- Calibrator: Αμέσως πριν τη χρήση, γίνεται ανασύσταση του λυοφιλιωποιημένου calibrator (γ) με την προσθήκη κατάλληλης ποσότητας διαλύματος αραιώσεως (δ) στο φιαλίδιο του calibrator προκειμένου να επιτευχθεί συγκέντρωση 100 ng/ml. Η συγκέντρωση της pre-beta1-HDL επισημαίνεται στην επιγραφή του φιαλιδίου. Η ακόλουθη σειρά πρότυπων διαλυμάτων (C0 – C7) πρέπει να προετοιμασθεί για τη δημιουργία της πρότυπης καμπύλης.

	C7	C6	C5	C4	C3	C2	C1	C0
Συγκέντρωση (ng/ml)	100	50	25	12,5	6,25	3,13	1,56	0
Calibrator 100 ng/ml (μl)	150	150	150	150	150	150	150	0
Διάλυμα αραιώσεως (μl)	0	150	150	150	150	150	150	150

Εικόνα 8. Παρασκευή των πρότυπων διαλυμάτων για την πρότυπη καμπύλη της pre-beta1-HDL

8.1.6.10.4 Προετοιμασία των δειγμάτων

- Αραιώνουμε το πλάσμα με το διάλυμα σουκρόζης κατά 21 φορές (π.χ. προσθέτουμε 25 μl πλάσματος σε 500 μl διαλύματος σουκρόζης).
- Αμέσως πριν τη χρήση, το αραιωμένο κατά 21 φορές πλάσμα πρέπει να αραιωθεί επιπρόσθετα κατά 101 φορές με το διάλυμα αραιώσης (δ).

Το πλάσμα αραιώνεται τελικά κατά 2121 φορές.

8.1.6.10.5 Διαδικασία μεθόδου

- Προσθέτουμε 50 μl πλάσματος ή Calibrator στο πλακίδιο. Όλοι οι calibrators πρέπει να μετρηθούν εις διπλούν. Καλύπτουμε το πλακάκι για να αποφύγουμε προσμίξεις και το επωάζουμε για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.
- Απομακρύνουμε όλο το υγρό από το πλακάκι. Ξεπλένουμε 3 φορές με 100 μl διαλύματος έκπλυσης (1).
- Προσθέτουμε 50 μl διαλύματος ενζυμικά σεσημασμένου αντισώματος στο πλακάκι. Καλύπτουμε το πλακάκι για να αποφύγουμε προσμίξεις και το επωάζουμε για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.
- Απομακρύνουμε όλο το υγρό από το πλακάκι. Ξεπλένουμε 4 φορές με 100 μl διαλύματος έκπλυσης (2).
- Προσθέτουμε 50 μl διαλύματος υποστρώματος στο πλακάκι και το επωάζουμε σε θερμοκρασία δωματίου για 10 min.
- Προσθέτουμε 50 μl διαλύματος διακοπής αντίδρασης στο πλακάκι.
- Μετράμε την απορρόφηση στα 492 nm.

8.1.6.11 Προσδιορισμός της apoC-II

Για τον προσδιορισμό της apoC-II χρησιμοποιήθηκε εμπορικό κιτ της εταιρείας Kamiya (Cat. No. KAI-005), το οποίο προσδιορίζει τη συγκέντρωση της apoC-II στον ορό με ανοσοφθορισμό.

8.1.6.11.1 Αρχή της μεθόδου

Όταν ο ορός του ασθενούς αναμιγνύεται με ορό που περιέχει αντίσωμα για την apoC-II προκαλείται συγκόλληση εξαιτίας της αλληλεπίδρασης αντιγόνου-αντισώματος. Η απορρόφηση προσδιορίζεται στα 450 nm και στη συνέχεια υπολογίζεται ποσοτικά η συγκέντρωση της apoC-II στον ορό.

8.1.6.11.2 Περιεχόμενα του κιτ

- Αντιδραστήρια (Liquid Stable)
- R1: Buffer Reagent 3 x 20 ml
- Tris(hydroxymethyl)aminomethane
- R2: Antiserum Reagent 1 x 20 ml
- Anti-human apolipoprotein CII αντιορός αίγας

Υλικά που δεν παρέχονται με το κιτ:

- Calibrators: K-ASSAY
- ApoA2/C-II/C-III Calibrator, Cat. No. KAI-041C
- απεσταγμένο νερό
- αυτόματος αναλυτής διπλού αντιδραστηρίου (two-reagent automated chemistry analyser), ικανός για την ακριβή μέτρηση της απορρόφησης στα 450 nm σε σταθερή θερμοκρασία 37°C.

8.1.6.11.3 Περιγραφή της διαδικασίας

Το κιτ είναι κατάλληλο για χρήση σε αυτόματους αναλυτές διπλού αντιδραστηρίου (two-reagent automated chemistry analysers).

Ένα παράδειγμα της αυτοματοποιημένης διαδικασίας (αναλυτής Hitachi 717):

ορός 4 μ l

↓

R1 (Buffer Reagent) 300 μ l

Αναμονή για 5 min στους 37°C.

↓

R2 (Antiserum Reagent) 100 μ l

Αναμονή για 5 min στους 37°C.

↓

μέτρηση στα 450 nm

Σε περίπτωση που η συγκέντρωση της apoC-II είναι υψηλότερη από την τιμή του μεγαλύτερου σε συγκέντρωση calibrator, αραιώνουμε 1 μέρος του ορού με 4 μέρη ισότονου ορού και επαναλαμβάνουμε τη μέτρηση, πολλαπλασιάζοντας x 5 την τελική τιμή.

8.1.6.11.4 Εναισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου

Όταν χρησιμοποιείται φυσιολογικός ορός ως δείγμα η απορρόφηση είναι $< 0,200$ nm. Όταν χρησιμοποιείται calibrator με συγκέντρωση apoC-II περίπου 4 mg/dl η απορρόφηση είναι 0,010-0,100 nm. Όταν χρησιμοποιείται δείγμα ελέγχου το αποτέλεσμα είναι μεταξύ $\pm 10\%$ από την αναμενόμενη τιμή. Όταν ένα δείγμα με συγκέντρωση apoC-II περίπου 4 mg/dl προσδιορίζεται 20 φορές η απορρόφηση έχει συντελεστή μεταβλητότητας $< 5\%$. Το εύρος τιμών της μεθόδου είναι 1-15 mg/dl.

8.1.6.12 Προσδιορισμός της apoC-III

Για τον προσδιορισμό της apoC-III χρησιμοποιήθηκε εμπορικό κιτ της εταιρείας Kamiya (Cat. No. KAI-006), το οποίο προσδιορίζει ποσοτικά τη συγκέντρωση της apoC-III στον ορό με ανοσοφθορισμό.

8.1.6.12.1 Αρχή της μεθόδου

Όταν ο ορός του ασθενούς αναμιγνύεται με ορό που περιέχει αντίσωμα για την apoC-III προκαλείται συγκόλληση εξαιτίας της αλληλεπίδρασης αντιγόνου-αντισώματος. Η απορρόφηση προσδιορίζεται στα 600 nm και στη συνέχεια υπολογίζεται η συγκέντρωση της apoC-III στον ορό.

8.1.6.12.2 Περιεχόμενα του κιτ

- Αντιδραστήρια (Liquid Stable)
- R1: Buffer Reagent 3 x 20 ml
- Tris(hydroxymethyl)aminomethane
- R2: Antiserum Reagent 1 x 20 ml
- Anti-human Apolipoprotein CIII αντιορός αίγας

Υλικά που δεν παρέχονται με το κιτ

- Calibrators: K-ASSAY
- ApoA2/C-II/C-III Calibrator, Cat. No. KAI-041C
- απεσταγμένο νερό
- αυτόματος αναλυτής διπλού αντιδραστηρίου (two-reagent automated chemistry analyser), ικανός για την ακριβή μέτρηση της απορρόφησης στα 450 nm σε σταθερή θερμοκρασία 37°C.

8.1.6.12.3 Περιγραφή της διαδικασίας

Το κιτ είναι κατάλληλο για χρήση σε αυτόματους αναλυτές διπλού αντιδραστηρίου (two-reagent automated chemistry analysers).

Ένα παράδειγμα της αυτοματοποιημένης διαδικασίας (αναλυτής Hitachi 717):

ορός 4 μ l

↓

R1 (Buffer Reagent) 300 μ l

Αναμονή για 5 min στους 37°C.

↓

R2 (Antiserum Reagent) 100 μ l

Αναμονή για 5 min στους 37°C.

↓

μέτρηση στα 600 nm

Σε περίπτωση που η συγκέντρωση της apoC-III είναι υψηλότερη από την τιμή του μεγαλύτερου σε συγκέντρωση calibrator, αραιώνουμε 1 μέρος του ορού με 4 μέρη ισότονου ορού και επαναλαμβάνουμε τη μέτρηση, πολλαπλασιάζοντας x 5 την τελική τιμή.

8.1.6.12.4 Εναισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου

Όταν χρησιμοποιείται φυσιολογικός ορός ως δείγμα η απορρόφησης είναι < 0,200 nm. Όταν χρησιμοποιείται calibrator με συγκέντρωση apoC-III περίπου 4 mg/dl η απορρόφηση είναι 0,020-0,200. Όταν χρησιμοποιείται δείγμα ελέγχου το αποτέλεσμα είναι μεταξύ \pm 10% από την αναμενόμενη τιμή. Όταν ένα δείγμα με συγκέντρωση apoC-III περίπου 4 mg/dl προσδιορίζεται 20 φορές η απορρόφηση έχει σταθερά μεταβλητότητας < 5%. Το εύρος τιμών της μεθόδου είναι 3 - 30 mg/dl.

8.1.6.13 Εργαστηριακή εκτίμηση της πρωτεϊνουρίας και της κλασματική απέκκρισης διαλυτών ουσιών στα ούρα

Ελήφθησαν δείγματα πρωινών ούρων, τα οποία αφού φυγοκεντρήθηκαν στις 3000 στροφές/min, αποθηκεύθηκαν στους -80°C μέχρι την ανάλυσή τους (η οποία έγινε μέσα σε 1 μήνα από τη συλλογή του τελευταίου δείγματος). Στο δείγμα των πρωινών ούρων έγινε προσδιορισμός των επιπέδων της κρεατινίνης (UCr), των ολικών λευκωμάτων (UTpr), του ουρικού οξέος (UUA), καθώς και των ηλεκτρολυτών που προσδιορίστηκαν και στον ορό, με τη χρήση του αναλυτή κλινικής χημείας Olympus AU 600 (Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany). Επιπρόσθετα, υπολογίσθηκαν οι κλασματικές απεκκρίσεις όλων των ηλεκτρολυτών, καθώς και του ουρικού οξέος με τη χρήση της εξίσωσης: $FEA (\%) = (UA/SA)/(UCr/SCr) \times 100$, όπου A ο ηλεκτρολύτης ή το ουρικό οξύ, UA τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών ή του ουρικού οξέος στο δείγμα ούρων και SA τα επίπεδα αυτών των παραμέτρων στον ορό. Επιπλέον, σε δείγμα των πρωινών ούρων προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της αλβουμίνης (UAlb), της α-1 μικροσφαιρίνης (Ua1m), καθώς και της ανοσοσφαιρίνης G (UIgG) με τη χρήση του νεφελόμετρου Behring Nephelometer BN ProSpec και αντιδραστηρίων και βαθμονομητών της Dade Behring Holding GmbH (Liederbach, Germany). Η νεφρική απέκκριση τόσο των ολικών λευκωμάτων όσο και των επιμέρους χαμηλού και υψηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών προσδιορίστηκε με βάση το πηλίκο της συγκέντρωσης της κάθε πρωτεΐνης στο πρωινό δείγμα ούρων προς τη συγκέντρωση της UCr του ίδιου δείγματος ούρων, δηλαδή με βάση τους λόγους: UTpr/UCr, UAlb/UCr, Ua1m/UCr και UIgG/UCr.

8.2 Στατιστική ανάλυση

Το στατιστικό πρόγραμμα G*Power 3.0.10 χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό του μεγέθους του δείγματος που απαιτούνταν, ώστε να αναδειχθούν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στις ειδικές παραμέτρους που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη. Οι παράμετροι που μελετήθηκαν εκφράζονται ως μέση τιμή \pm σταθερά απόκλιση (SD), εφόσον ακολουθούσαν κανονική κατανομή (Gaussian distribution), καθώς και ως διάμεση τιμή (εύρος), εφόσον δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή (non-Gaussian distribution). Το test Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών. Οι μεταβολές των επιπέδων των διαφόρων παραμέτρων μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας εκτιμήθηκαν με τη χρήση του paired-samples t-test, για παραμέτρους που ακολουθούσαν κανονική κατανομή, καθώς και με τη χρήση του Wilcoxon's rank test για μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Η σύγκριση μεταξύ των μεταβολών των διαφόρων παραμέτρων (dependent variable) ανάμεσα στα 2 δοσολογικά σχήματα της ροσουβαστατίνης έγινε μετά από διόρθωση για τα αρχικά επίπεδα της κάθε παραμέτρου (covariate), με τη χρήση της ANCOVA (analysis of covariance).

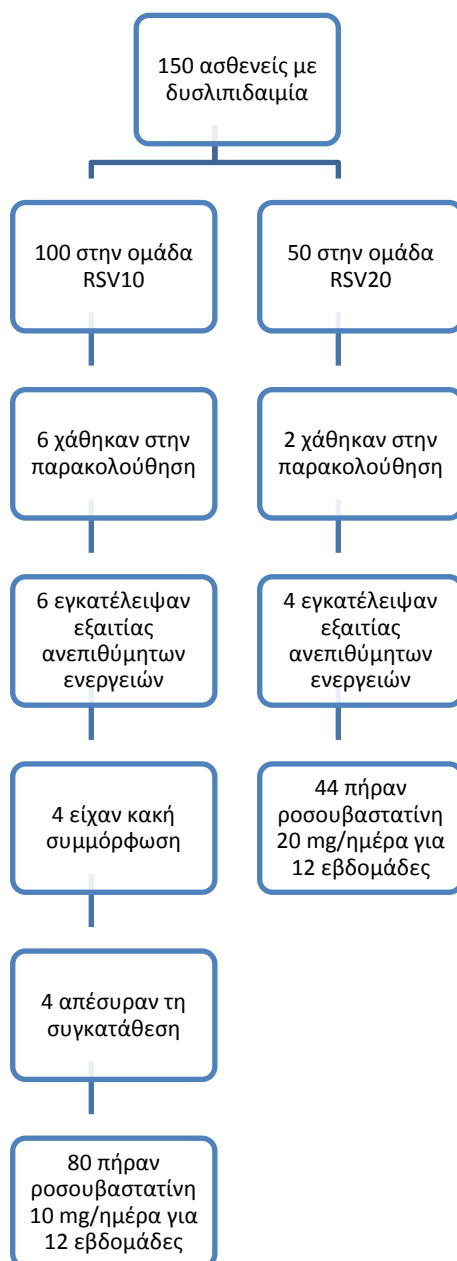
Για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ μίας εξαρτημένης μεταβλητής και μίας ομάδας ανεξάρτητων παραμέτρων (ή προγνωστικών δεικτών, predictors) χρησιμοποιήθηκε η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (multivariate regression analysis). Η δοκιμασία χ^2 χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των ποσοστών. Οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών της μελέτης εκτιμήθηκαν με τη χρησιμοποίηση του Pearson product-moment correlation coefficient (r) ή του Spearman's rank order correlation (rho) για τις κανονικές και μη-κανονικές μεταβλητές, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν χωρίς να συμπεριληφθούν οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το $p < 0,05$. Το στατιστικό πρόγραμμα Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 (SPSS Inc.) χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν 150 ασθενείς (70 άνδρες, 80 γυναίκες) με μέση ηλικία 52 ± 13 έτη. Από αυτούς τους ασθενείς, 20 αποχώρησαν από τη μελέτη. Από τους υπόλοιπους 124 ασθενείς, 80 συμμετείχαν στην ομάδα RSV10 και 44 στην ομάδα RSV20.



Εικόνα 9. Σχηματική περιγραφή του πληθυσμού της μελέτης

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

Παράμετρος	Ομάδα RSV 10 (n = 80)	Ομάδα RSV 20 (n = 44)
Φύλο		
<i>Ανδρες, n (%)</i>	38 (48)	22 (50)
<i>Γυναίκες, n (%)</i>	42 (53)	22 (50)
Ηλικία, έτη	52 ± 15	52 ± 11
Σωματικό βάρος, kg	70 ± 11	74 ± 10
BMI, kg/m ²	26,9 ± 4,9	25,9 ± 3,0
Περίμετρος μέσης, cm	94 ± 13	93 ± 11
Καπνιστές, n (%)	17 (22)	9 (20)
Ηx πρώιμης ΚΑΝ, n (%)	12 (15)	7 (16)
ΚΑΝ, n (%)	7 (9)	4 (9)
Παράγοντες κινδύνου, n	1 (0-4)	1 (0-3)
FH, n (%)	17 (21)	8 (18)
Υπέρταση, n (%)	10 (13)	7 (16)
Αρτηριακή πίεση, mmHg		
<i>Συστολική</i>	121,2 ± 7,1	123,4 ± 5,2
<i>Διαστολική</i>	80,9 ± 3,7	81,2 ± 4,0
Αντιυπερτασική αγωγή		
<i>α ΜΕΑ, n (%)</i>	2 (2,5)	2 (4,5)
<i>ΑΤΙ αποκλειστές, n (%)</i>	4 (5,0)	2 (4,5)
<i>Ανταγωνιστές Ca²⁺, n (%)</i>	4 (5,0)	3 (6,8)
Σακχαρώδης διαβήτης, n (%)	16 (20)	12 (27)
Αντιδιαβητική αγωγή		
<i>Ινσουλίνη, n (%)</i>	2 (2,5)	1 (2,2)
<i>Μετφορμίνη, n (%)</i>	12 (18,8)	9 (20,4)

Σουλφονουλορίες, n (%)	3 (3,8)	2 (4,4)
Γλιταζόνες, n (%)	3 (3,8)	4 (8,8)

RSV: ροσουβαστατίνη, BMI: Δείκτης μάζας σώματος, αΜΕΑ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II, ΑΤΙ αποκλειστές: αποκλειστές των ΑΤΙ υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος, Ηx: οικογενειακό ιστορικό, FH: οικογενής υπερχοληστερολαιμία

*Η χορήγηση β-αποκλειστών, διουρητικών, ασπιρίνης, κλοπιδογρέλης ή τικλοπιδίνης ήταν κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη. Επομένως στη μελέτη δεν συμμετείχαν ασθενείς που έπαιρναν αυτά τα φάρμακα.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά την ηλικία, το φύλο και τα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως είναι η αρτηριακή πίεση, το σωματικό βάρος, ο BMI και η περίμετρος της μέσης. Επιπρόσθετα, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά το ποσοστό των ατόμων που ήταν καπνιστές ή είχαν γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, FH ή οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. Παράλληλα, το ποσοστό των ατόμων που εμφάνιζαν αρτηριακή υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη ήταν παρόμοιο στις 2 ομάδες θεραπείας. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά τη χορήγηση αντιυπερτασικών ή αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές των κλινικών χαρακτηριστικών σε καμία από τις 2 ομάδες. Συγκεκριμένα, οι σωματομετρικές παράμετροι (σωματικό βάρος, BMI, περίμετρος της μέσης) δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία από τις 2 ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική μεταβολή της συστολικής ή διαστολικής ΑΠ σε καμία από τις 2 ομάδες.

9.2 Συμμόρφωση στη θεραπεία – Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συνολικά 26 ασθενείς (20 της ομάδας RSV10 και 6 της ομάδας RSV20) αποχώρησαν από τη μελέτη. Από τους ασθενείς της ομάδας RSV10, 6 χάθηκαν στη διάρκεια της παρακολούθησης, 4 απέσυραν τη συγκατάθεσή τους, ενώ 4 δεν είχαν επαρκή συμμόρφωση στη θεραπεία. Έξι από τους ασθενείς της ομάδας RSV10 διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών (Εικόνα 9). Τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η εμφάνιση κεφαλαλγίας σε 2 ασθενείς, μυαλγιών χωρίς σημαντική αύξηση της CK ($> 5 \times \text{ULN}$) σε 2 ασθενείς και κακουχίας σε 1 ασθενή. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της ALT ($> 3 \times \text{ULN}$) σε 1 ασθενή. Η ενεργότητα της ALT επέστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στην ομάδα RSV20, 2 ασθενείς χάθηκαν στη διάρκεια της παρακολούθησης, ενώ 4

διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών (Εικόνα 9). Τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η εμφάνιση μυαλγιών σε 2 ασθενείς, κεφαλαλγίας σε 1 ασθενή και παροδικής αύξησης της ALT > 3 x ULN σε 1 ασθενή.

Μικρές αυξήσεις των AST/ALT (< 3 x ULN) παρατηρήθηκαν σε 4 ασθενείς της ομάδας RSV10 και σε 2 ασθενείς της ομάδας RSV20. Επιπρόσθετα, μικρές αυξήσεις της CK (< 5 x ULN), παρατηρήθηκαν σε 5 ασθενείς της ομάδας RSV10 και σε 4 της ομάδας RSV20. Καμία από τις παραπάνω αυξήσεις των τιμών των μυϊκών και ηπατικών ενζύμων δεν είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (αύξηση της κρεατινίνης του ορού > 30% της αρχικής τιμής). Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην πρωτεϊνουρία και τη νεφρική λειτουργία συζητείται αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

9.3 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στις μη λιπιδαιμικές μεταβολικές παραμέτρους

Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα των μεταβολικών παραμέτρων του ορού φαίνεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στις μεταβολικές παραμέτρους του ορού.

Παράμετρος	RSV 10 (n = 80)		% μεταβολή	RSV 20 (n = 44)		% μεταβολή
	Χρόνος 0	Χρόνος 1		Χρόνος 0	Χρόνος 1	
Glc, mg/dl	99±21	99±22	+0,4	98±25	96±18	+2,0
SCr, mg/dl	0,9±0,2	0,9±0,2	+0,2	0,9±0,2	0,9±0,2	-0,1
Ure, mg/dl	33±8	34±10	+3,0	33±8	31±8	-6,0
eGFR, ml/min/1,73m ²	82,8±19,6	83,5±20,2	+0,8	82,4±14,0	84,8±14,7	+2,8
K ⁺ , mEq/l	4,4±0,4	4,4±0,3	+0,1	4,5±0,4	4,4±0,2	-2,1
Na ⁺ , mEq/l	141±3	142±4	+0,7	141±2	141±2	+0,1
Ca ²⁺ , mg/dl	9,7±0,5	9,6±0,4	-1,0	9,7±0,4	9,6±0,4	-1,0
Mg ²⁺ , mEq/l	1,7±0,1	1,7±0,1	-0,1	1,7±0,1	1,7±0,2	-0,2
PO ₄ ³⁻ , mEq/l	3,3±0,5	3,4±0,5	+2,8	3,3±0,5	3,4±0,6	+3,0
SUA, mg/dl	5,2±1,4	4,9±1,3*	-5,8	5,4±1,8	5,0±1,7*	-7,4
Ινσουλίνη, µU/ml	8,3 (2,0-14,5)	8,7 (4,0-29,0)	+2,3	7,8 (2,0-14,6)	8,2 (2,0-24,0)	+5,1
HOMA-IR	1,9 (0,5-4,3)	2,0 (0,9-7,3)	+5,2	1,8 (0,4-3,9)	2,0 (0,4-8,2)	+9,4

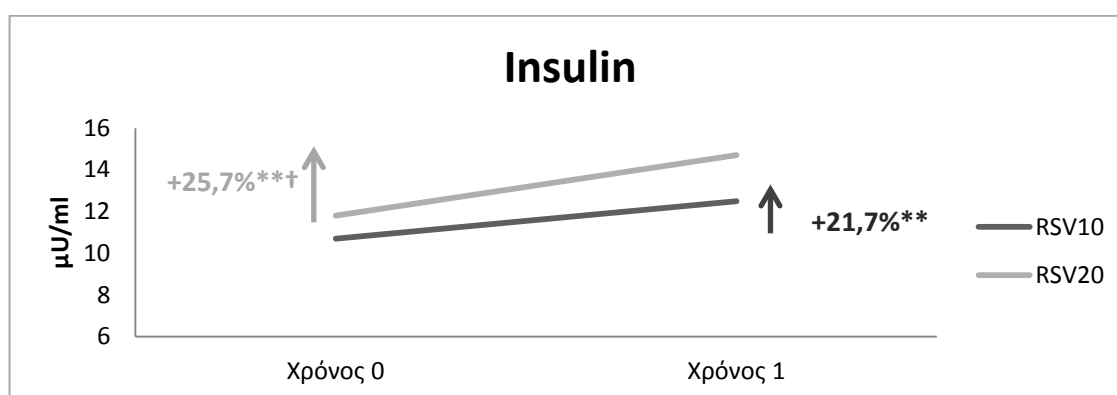
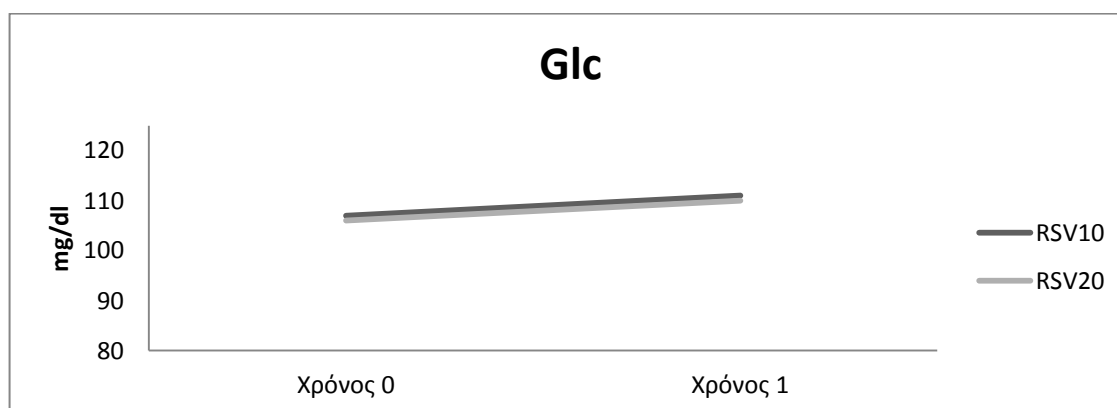
Glc: γλυκόζη νηστείας, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance

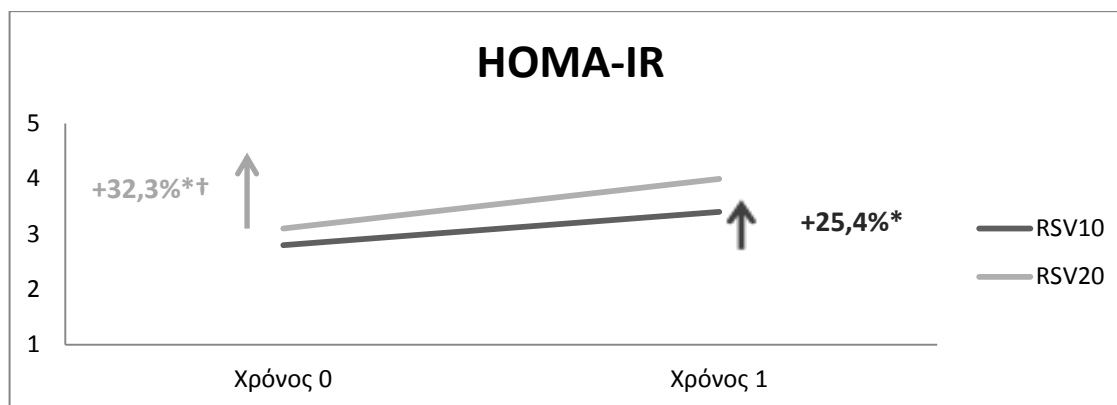
9.3.1 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά τα επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης νηστείας, καθώς και του δείκτη HOMA-IR πριν από την έναρξη της θεραπείας. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή των επιπέδων της γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και του δείκτη HOMA-IR σε καμία από τις 2 ομάδες θεραπείας (Πίνακας 6).

Η επίδραση του φαρμάκου στην ομοιοστασία των υδατανθράκων εκτιμήθηκε στη συνέχεια στην υποομάδα που εμφάνιζε διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG), δηλαδή επίπεδα γλυκόζης νηστείας μεταξύ 100 και 125 mg/dl. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν προδιαβήτη στα πλαίσια του συνδρόμου αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Πριν την έναρξη της θεραπείας, 24 (30%) ασθενείς της ομάδας RSV10 και 15 ασθενείς (34%) της ομάδας RSV20 εμφάνιζαν IFG (υπο-ομάδες RSV10-IFG και RSV20-IFG, αντίστοιχα). Όπως αναμένονταν, τα επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης νηστείας, καθώς και του δείκτη HOMA-IR, πριν την έναρξη της θεραπείας, ήταν σημαντικά υψηλότερα στις υπο-ομάδες RSV10-IFG και RSV20-IFG, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα τους υπόλοιπους ασθενείς των ομάδων RSV10 και RSV20. Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ, παρατηρήθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα TG στις υπο-ομάδες των ασθενών με IFG, σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς και των 2 ομάδων (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται).

Οι μεταβολές των παραμέτρων του μεταβολισμού των υδατανθράκων στις 2 υποομάδες ασθενών με IFG φαίνεται στην Εικόνα 10.





Συντομογραφίες: Glc = γλυκόζη νηστείας, Insulin = ινσουλίνη νηστείας, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment, * $p < 0,01$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, ** $p < 0,001$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, † $p < 0,05$ για τη σύγκριση των μεταβολών ανάμεσα στις 2 υποομάδες

Εικόνα 10. Μεταβολές των παραμέτρων της ομοιοστασίας της γλυκόζης στις υποομάδες RSV10-IFG και RSV20-IFG

Συνοπτικά, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας σε καμία από τις 2 υποομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μία αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης νηστείας κατά 21,7% και 25,7% στις υποομάδες RSV10-IFG και RSV20-IFG αντίστοιχα ($p < 0,001$ και για τις 2 μεταβολές). Αυτή η αύξηση ήταν σημαντικά υψηλότερη στην υποομάδα RSV20-IFG σε σύγκριση με την υποομάδα RSV10-IFG ($p < 0,05$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 υποομάδων). Παράλληλα, ο δείκτης HOMA-IR αυξήθηκε σημαντικά στις υποομάδες RSV10-IFG και RSV20-IFG κατά 25,4% και 32,3%, αντίστοιχα ($p < 0,01$ και για τις 2 μεταβολές). Αυτή η αύξηση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην υποομάδα RSV20-IFG ($p < 0,05$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 υποομάδων). Η αύξηση του δείκτη HOMA-IR συσχετιζόταν (Pearson's correlations coefficients) με τον BMI ($r = 0,56$, $p < 0,01$), την περίμετρο της μέσης ($r = 0,48$, $p = 0,01$), τα αρχικά επίπεδα αυτού του δείκτη ($r = 0,61$, $p < 0,001$), καθώς και με τη δόση της ροσουβαστατίνης ($r = 0,54$, $p < 0,01$). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση (stepwise multivariate regression analysis), τα αρχικά επίπεδα του δείκτη HOMA-IR ($R^2 = 68,1\%$, $p < 0,001$), καθώς και η δόση της ροσουβαστατίνης ($R^2 = 23,7\%$, $p < 0,01$) ήταν οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες της αύξησης των επιπέδων του δείκτη HOMA-IR, σε ένα μοντέλο που εξηγούσε το 91,8% της μεταβλητότητας αυτής της παραμέτρου.

9.3.2 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη νεφρική λειτουργία και στην πρωτεϊνουρία

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά την πρωτεϊνουρία και τη νεφρική λειτουργία πριν την έναρξη της θεραπείας. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν είχε σημαντική επίδραση στη νεφρική λειτουργία των ασθενών, όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση τα επίπεδα της SCr και του eGFR, στις 2 ομάδες (Πίνακας 6).

Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην πρωτεϊνουρία και στις κλασματικές απεκκρίσεις των ηλεκτρολυτών και του ουρικού οξέος στις 2 ομάδες ασθενών φαίνεται στον Πίνακα 7.

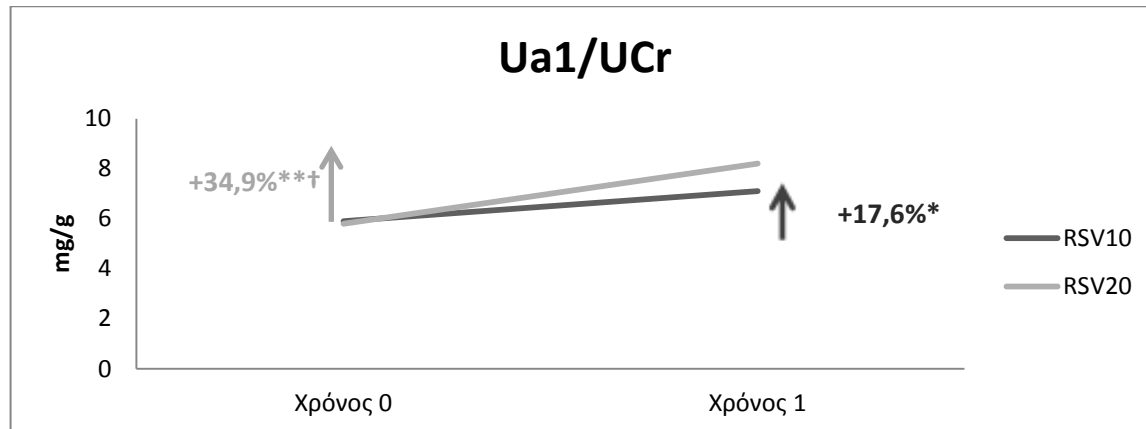
Πίνακας 7. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην πρωτεϊνουρία και στις κλασματικές απεκκρίσεις ηλεκτρολυτών και του ουρικού οξέος

Παράμετρος	Ομάδα RSV 10 (n = 80)		Ομάδα RSV 20 (n = 44)	
	Χρόνος 0	Χρόνος 1	Χρόνος 0	Χρόνος 1
UTpr/UCr, mg/g	61 (32-300)	57 (34-280)	59 (26-290)	57 (31-298)
UAlb/UCr, mg/g	6.4 (1.9-149.0)	6.7 (3.3-73.1)	6.2 (2.9-105.0)	6.4 (3.3-76.3)
Ua1m/UCr, mg/g	5.9 (2.2-40.0)	7.1 (3.0-68.0)*	5.8 (3.1-13.1)	8.2 (2.9-23.0)** †
UIgG/UCr, mg/g	3.6 (1.2-23.0)	3.7 (1.5-35.0)	3.6 (1.6-26.1)	3.9 (1.3-39.3)
FENa ⁺ , %	0.6 (0.1-3.4)	0.6 (0.1-5.3)	0.5 (0.1-1.1)	0.5 (0.1-2.9)
FEK ⁺ , %	6.0 (4.3-35.0)	6.8 (3.5-33.5)	6.5 (1.4-22.0)	6.6 (1.9-33.5)
FEMg ²⁺ , %	2.5 (0.4-16.4)	2.7 (0.8-9.6)	2.6 (1.7-33.6)	2.8 (1.4-18.7)
FECa ²⁺ , %	0.7 (0.1-4.7)	0.7 (0.1-3.8)	0.6 (0.2-1.9)	0.7 (0.2-2.3)
FEPO ₄ ³⁻ , %	16.5±7.9	17.8±6.1	17.0±9.7	16.9±8.1
FEUA, %	7.1±3.4	7.3±4.1	6.9±3.2	7.1±3.2

Συντομογραφίες: UTpr = ολικές πρωτεΐνες ούρων, UAlb = αλβουμίνη ούρων, UCr = κρεατινίνη ούρων, Ua1m = α-1 μικροσφαιρίνη ούρων, UIgG = ανοσοσφαιρίνη G ούρων, FENa⁺ = κλασματική απέκκριση του νατρίου, FEK⁺ = κλασματική απέκκριση του καλίου, FEMg²⁺ = κλασματική απέκκριση του μαγνησίου, FECa²⁺ = κλασματική απέκκριση του ασβεστίου, FEPO₄³⁻ = κλασματική απέκκριση των φωσφορικών, FEUA = κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος

*p < 0,05 για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, **p < 0,01 για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, †p < 0,05 για τη σύγκριση των μεταβολών ανάμεσα στις 2 ομάδες

Συνοπτικά, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 και 20 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α-1 μικροσφαιρίνης κατά 17.6% και 34.9%, αντίστοιχα (Εικόνα 11). Η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α-1 μικροσφαιρίνης, που παρατηρήθηκε στην ομάδα RSV 20, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της ομάδας RSV 10 (p = 0,03 για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων). Η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή της νεφρικής απέκκρισης των ολικών λευκωμάτων, της αλβουμίνης και της ανοσοσφαιρίνης G σε καμία από τις 2 ομάδες ασθενών (Πίνακας 7). Τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό (Πίνακας 6), καθώς και η κλασματική τους απέκκριση (Πίνακας 7) δεν μεταβλήθηκε σε καμία από τις 2 ομάδες των ασθενών.



Συντομογραφίες: Ua1 = α-1 μικροσφαιρίνη ούρων, UCr = κρεατινίνη ούρων, *p < 0,05 για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, **p < 0,01 για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, †p < 0,05 για τη σύγκριση της μεταβολής ανάμεσα στις 2 ομάδες

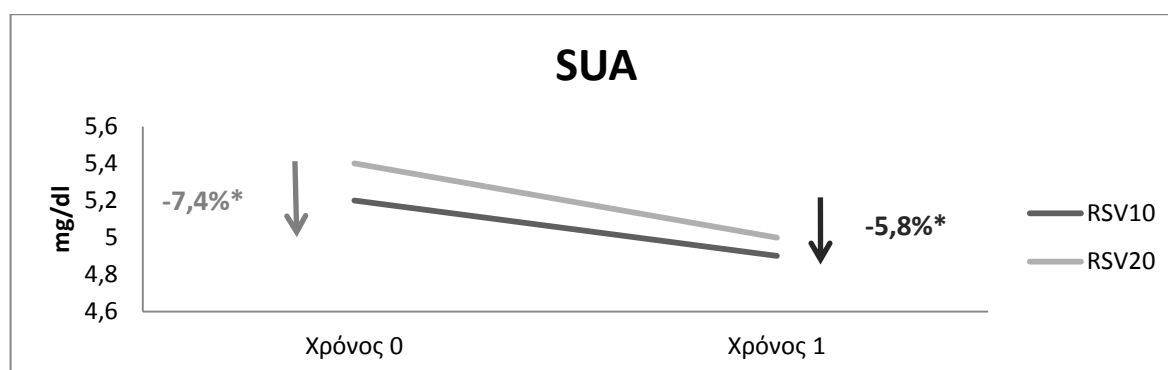
Εικόνα 11. Μεταβολές της νεφρικής απέκκρισης της α-1 μικροσφαιρίνης

Σε μία πολυπαραγοντική ανάλυση (multivariate logistic regression analysis), εξετάστηκαν οι παράγοντες που συσχετίζονται με μία αύξηση των νεφρικής απέκκρισης α-1 μικροσφαιρίνης \geq

10%. Σε αυτή την ανάλυση συμπεριλήφθηκαν παράμετροι, όπως η δόση της ροσουβαστατίνης, ο BMI, τα αρχικά επίπεδα των λιπιδίων και των απολιποπρωτεϊνών του ορού, οι παράμετροι εκτίμησης του μεταβολισμού των υδατανθράκων, καθώς και οι μεταβολές του λιπιδαιμικού προφίλ μετά τη χορήγηση ροσουβαστατίνης. Η δόση της ροσουβαστατίνης ήταν η μοναδική παράμετρος που συσχετιζόταν ανεξάρτητα με την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α -1 μικροσφαιρίνης $\geq 10\%$ (OR, 2,51, 95% CI, 1,10 - 6,53, $p = 0,03$).

9.3.3 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ομοιοστασία του ουρικού οξέος

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά τα επίπεδα του SUA πριν από την έναρξη της θεραπείας (Πίνακας 6). Η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων του SUA και στις 2 ομάδες θεραπείας (Εικόνα 12). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά αυτή τη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος. Η μείωση των επιπέδων του SUA δεν συσχετιζόταν με τις μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή εκτιμήθηκε από τα επίπεδα της SCr και του eGFR. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση των επιπέδων του SUA και των αρχικών επιπέδων αυτής της παραμέτρου ($r = 0,36$, $p = 0,001$). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση της FEUA και στις 2 ομάδες, η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση (stepwise multivariate regression analysis), η μείωση των επιπέδων του SUA συσχετιζόταν σημαντικά μόνο με τα αρχικά επίπεδα του SUA ($\beta = 0,29$, $p = 0,03$).



Συντομογραφίες: SUA = ουρικό οξύ ορού, * $p < 0,05$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας

Εικόνα 12. Μεταβολές των επιπέδων του SUA και της FEUA στις 2 ομάδες ασθενών

9.4 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ

9.4.1 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών και απολιποπρωτεϊνών του ορού

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά τα επίπεδα των λιπιδίων και των απολιποπρωτεϊνών του ορού πριν την έναρξη της θεραπείας (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ

Παράμετρος	RSV 10 (n = 80)		%	RSV 20 (n = 44)		%
	Χρόνος 0	Χρόνος 1		Χρόνος 0	Χρόνος 1	
TC, mg/dl	302±51	199±39**	-34,1	307±72	190±42**†	-38,1
TG, mg/dl	140 (56-354)	116 (44-239)*	-17,1	134 (70-824)	106 (46-611)**†	-20,8
HDL-C, mg/dl	62±12	64±12*	+3,2	60±16	64±14*†	+6,7
LDL-C, mg/dl	210±47	125±38**	-40,4	217±25	113±17**†	-47,9
Non-HDL-C, mg/dl	241±52	139±32**	-42,3	245±48	125±25**†	-46,3
ApoA1, mg/dl	138±30	144±31	+4,3	139±18	147±17*†	+5,8
ApoB, mg/dl	130±40	86±23**	-33,8	137±40	82±20***	-40,1
ApoB/apoA1	0,94±0,22	0,60±0,12**	-36,1	0,99±0,25	0,56±0,17***†	-43,4
LDL-C/HDL-C	3,4±1,2	2,0±0,9**	-41,2	3,6±1,3	1,8±1,0***†	-50,0
TC/HDL-C	4,9±2,1	3,1±1,5**	-36,7	5,1±2,0	2,9±1,3***†	-43,1
ApoE, mg/dl	45±20	36±15*	-20,0	48±13	35±9*	-24,1
ApoC-II, mg/dl	4,9±1,4	3,8±0,9*	-22,4	5,0±1,2	3,8±0,9*	-24,0
ApoC-III, mg/dl	11,7±3,4	10,0±2,9*	-14,5	11,5±1,8	10,2±2,6*	-11,3
ApoC-III/apoC-II	2,4±0,8	2,5±1,0	+4,2	2,3±0,9	2,4±1,2	+4,3

Συντομογραφίες: TC = ολική χοληστερόλη, TG = τριγλυκερίδια, HDL-C = χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, LDL-C = χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, apo = απολιποπρωτεΐνη

* $p < 0,01$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, ** $p < 0,001$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, † $p < 0,05$ για τη σύγκριση των μεταβολών ανάμεσα στις 2 ομάδες

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 8, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της TC, της LDL-C και της apoB και στις 2 ομάδες. Οι μειώσεις και των 3 παραμέτρων ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα RSV20 σε σύγκριση με την ομάδα RSV10. Έτσι, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα RSV20 πέτυχε το στόχο όσον αφορά την LDL-C σε σύγκριση με την ομάδα RSV10 (72,4% vs 67,2%, αντίστοιχα, $p < 0,05$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων των TG και στις 2 ομάδες θεραπείας. Αυτή η μείωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα RSV20 σε σύγκριση με την ομάδα RSV10. Τα επίπεδα της apoE μειώθηκαν σημαντικά και στον ίδιο βαθμό και στις 2 ομάδες θεραπείας (Πίνακας 8). Τα επίπεδα της HDL-C αυξήθηκαν σημαντικά και στις 2 ομάδες θεραπείας. Αυτή η αύξηση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα RSV20 σε σύγκριση με την ομάδα RSV10 (Πίνακας 8). Παράλληλα, παρατηρήθηκαν μικρές αλλά όχι στατιστικά σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της apoA1 και στις 2 ομάδες θεραπείας.

Τα επίπεδα της non-HDL-C μειώθηκαν σημαντικά και στις 2 ομάδες ασθενών. Αυτή η μείωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα RSV20 σε σύγκριση με την ομάδα RSV10 (Πίνακας 8). Αυτό το γεγονός είχε ως αποτέλεσμα ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ατόμων με επίπεδα TG ≥ 200 mg/dl της ομάδας RSV20 να πετύχει το στόχο όσον αφορά τη non-HDL-C σε σύγκριση με την ομάδα RSV10 (67,4% vs 61,5%, αντίστοιχα, $p < 0,05$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων).

Η σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της apoB στην ομάδα RSV20 είχε ως αποτέλεσμα μία μεγαλύτερη μείωση του αθηρωματικού δείκτη apoB/apoA1 σε σύγκριση με την ομάδα RSV10 (Πίνακας 8). Επιπρόσθετα, η μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της TC και της LDL-C, ταυτόχρονα με τη μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C στην ομάδα RSV20 είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των αθηρωματικών δεικτών TC/HDL-C και LDL-C/HDL-C σε αυτή την ομάδα σε σύγκριση με την ομάδα RSV10 (Πίνακας 8).

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III και στις 2 ομάδες θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά αυτές τις μειώσεις ανάμεσα στις 2 ομάδες (Πίνακας 8). Παράλληλα, το πηλίκο apoC-III/apoC-II, το οποίο αποτελεί δείκτη της ισορροπίας αδρανοποίησης/ενεργοποίησης της LPL αυξήθηκε στον ίδιο βαθμό και στις 2 ομάδες. Ωστόσο, αυτή η αύξηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε καμία από τις 2 ομάδες.

9.4.2 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα υποκλάσματα των LDL

Εκτιμήθηκε ότι ένα δείγμα 35 ασθενών είχε στατιστική δύναμη (power calculation analysis) > 85% να ανιχνεύσει μία μεταβολή της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των sdLDL υποκλασμάτων κατά 10% με alpha < 0,05. Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των LDL υποκλασμάτων, καθώς και στο μέγεθος των LDL σωματιδίων φαίνεται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα υποκλάσματα των LDL

Παράμετρος	RSV 10 (n = 75)		% μεταβολή	RSV 20 (n = 41)		% μεταβολή
	Χρόνος 0	Χρόνος 1		Χρόνος 0	Χρόνος 1	
lbLDL-C, mg/dl	100±37	61±15**	-39,0	104±41	59±17***†	-43,6
IDL-C, mg/dl	73±25	43±20**	-41,0	78±28	39±17***†	-50,0
sdLDL-C, mg/dl	33 (4-74)	20 (2-48)*	-39,3	34 (5-89)	12 (2-45)***†	-64,7
LDL size, mg/dl	262±3	262±3	+0,2	261±3	264±2***†	+1,2
VLDL-C, mg/dl	42±9	30±8**	-28,0	46±11	31±7**	-32,6
lbLDL-C, %	48±12	49±11	+2,1	48±10	54±8***†	+12,5
IDL-C, %	35±7	35±8	+0,2	36±8	35±5	-2,7
sdLDL-C, %	16 (2-35)	16 (2-38)	-0,4	16 (2-41)	11 (2-40)***†	-31,2

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

* $p < 0,01$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, ** $p < 0,001$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, † $p < 0,05$ για τη σύγκριση των μεταβολών ανάμεσα στις 2 ομάδες

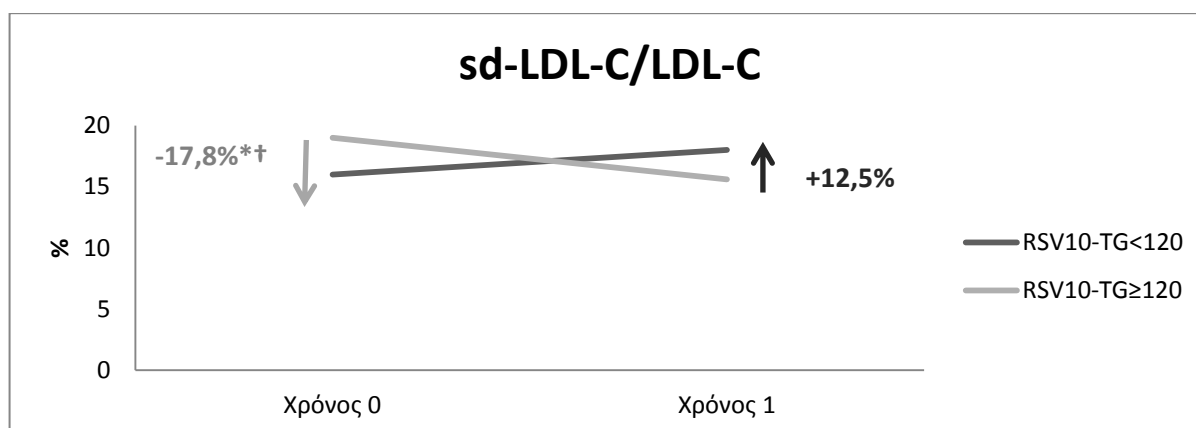
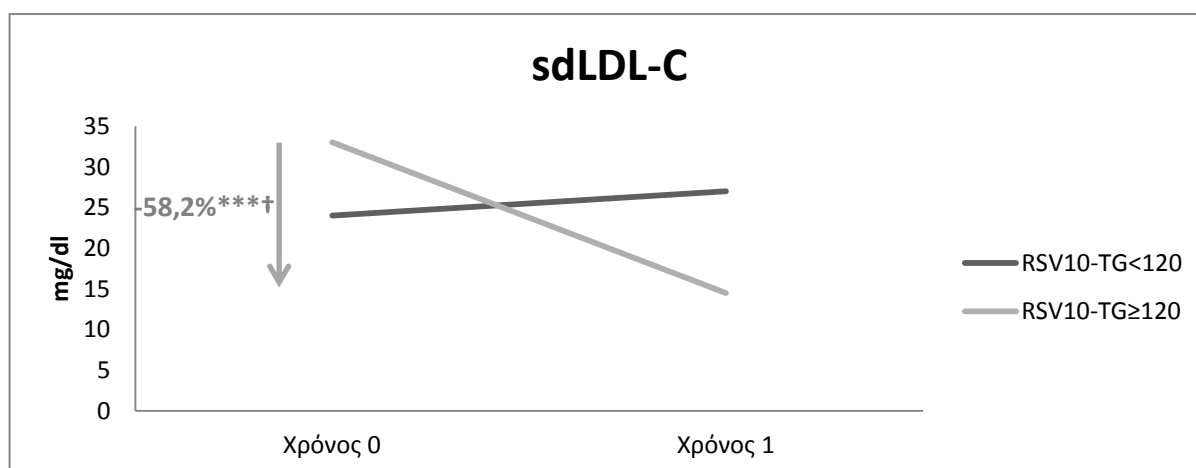
Η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία στατιστικά σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης όλων των LDL υποκλασμάτων και στις 2 ομάδες θεραπείας. Αυτή η μείωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα RSV20 σε σύγκριση με την ομάδα RSV10. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του ποσοστού της LDL-C που περιέχεται στα διάφορα LDL υποκλάσματα στην ομάδα RSV10. Αντίθετα, στην ομάδα RSV20 παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση του ποσοστού της χοληστερόλης που περιέχεται στα sdLDL υποκλάσματα, ταυτόχρονα με μία σημαντική αύξηση του ποσοστού της χοληστερόλης που περιέχεται στα lbLDL υποκλάσματα. Αυτά τα ευρήματα είχαν ως αποτέλεσμα μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων σε αυτή την ομάδα ασθενών, σε αντίθεση με την ομάδα RSV10, στην οποία δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή (Πίνακας 9).

Η αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων στην ομάδα RSV20 συσχετιζόταν με τα επίπεδα των TG ($r = 0,50$, $p < 0,01$) και του δείκτη HOMA-IR ($r = 0,48$, $p = 0,01$) πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και με το λογάριθμο της μείωσης των επιπέδων των TG που παρατηρήθηκε σε αυτή την ομάδα ασθενών ($r = 0,49$, $p < 0,01$). Αντίθετα, παρατηρήθηκε μία αρνητική συσχέτιση της αύξησης του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων με το αρχικό μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων ($r = -0,79$, $p < 0,001$), καθώς και με το ποσοστό της χοληστερόλης που περιέχονταν στα sdLDL υποκλάσματα ($r = -0,71$, $p < 0,001$) πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση (stepwise multivariate regression analysis), ο λογάριθμος των επιπέδων των TG ($R^2 = 0,29$, $p = 0,001$) και τα επίπεδα του δείκτη HOMA-IR ($R^2 = 0,25$, $p < 0,01$) αποτελούσαν τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες της αύξησης του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων που συσχετιζόταν με τη χορήγηση της ροσουβαστατίνης, σε ένα μοντέλο που εξηγούσε το 54% της μεταβλητότητας αυτού του μεγέθους.

9.4.2.1 Ανάλυση της επίδρασης της ροσουβαστατίνης στα υποκλάσματα των LDL σε ασθενείς με επίπεδα TG < 120 ή ≥ 120 mg/dl πριν την έναρξη της αγωγής με ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL υποκλασμάτων είναι σημαντικά υψηλότερη στον ορό των ατόμων που εμφανίζουν επίπεδα TG ≥ 120 mg/dl σε σύγκριση με τους ασθενείς που εμφανίζουν επίπεδα TG < 120 mg/dl³⁹⁰. Για αυτό το λόγο, εκτιμήθηκε η επίδραση της ροσουβαστατίνης σε αυτή την παράμετρο σε ασθενείς και των 2 ομάδων με διαφορετικά επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας.

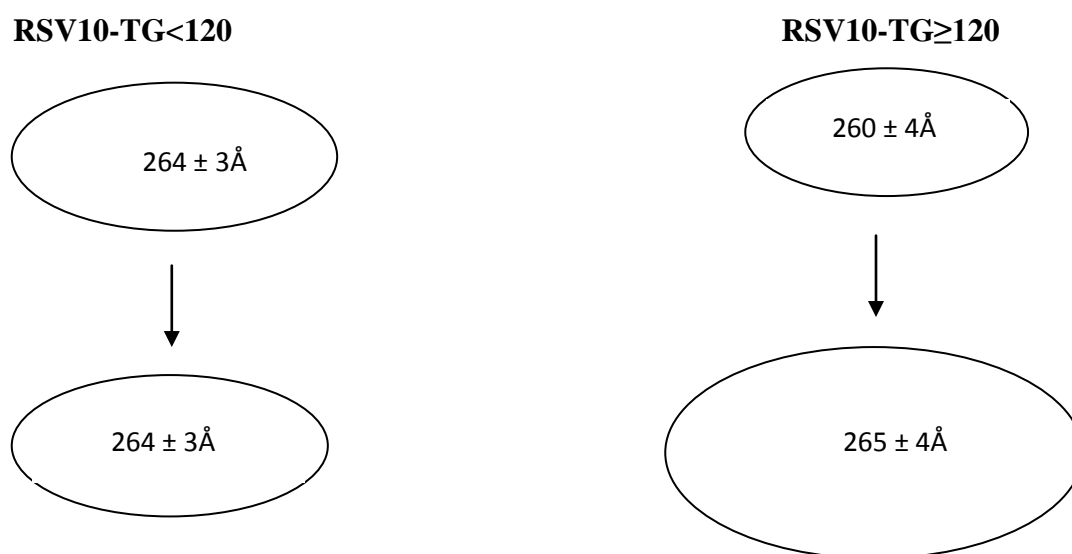
Στην ομάδα RSV10, 37 ασθενείς εμφάνιζαν TG < 120 mg/dl (υποομάδα RSV10-TG<120) και 38 επίπεδα TG ≥ 120 mg/dl (υποομάδα RSV10-TG≥120). Η επίδραση της ροσουβαστατίνης τόσο στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL υποκλασμάτων όσο και στο ποσοστό της χοληστερόλης που περιέχεται σε αυτά τα σωματίδια ήταν διαφορετική ανάμεσα σε αυτές τις 2 υποομάδες (Εικόνα 13).



Συντομογραφίες: sdLDL-C = χοληστερόλη των μικρών-πυκνών LDL υποκλασμάτων, LDL-C = χοληστερόλη των LDL, * $p < 0,05$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, *** $p < 0,001$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, † $p < 0,05$ για τη σύγκριση των μεταβολών ανάμεσα στις 2 υποομάδες

Εικόνα 13. Διαφορετική επίδραση της ροσουβαστατίνης (10 mg/ημέρα) στα υποκλάσματα των LDL σε ασθενείς με επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας $< \text{ή} \geq 120$ mg/dl

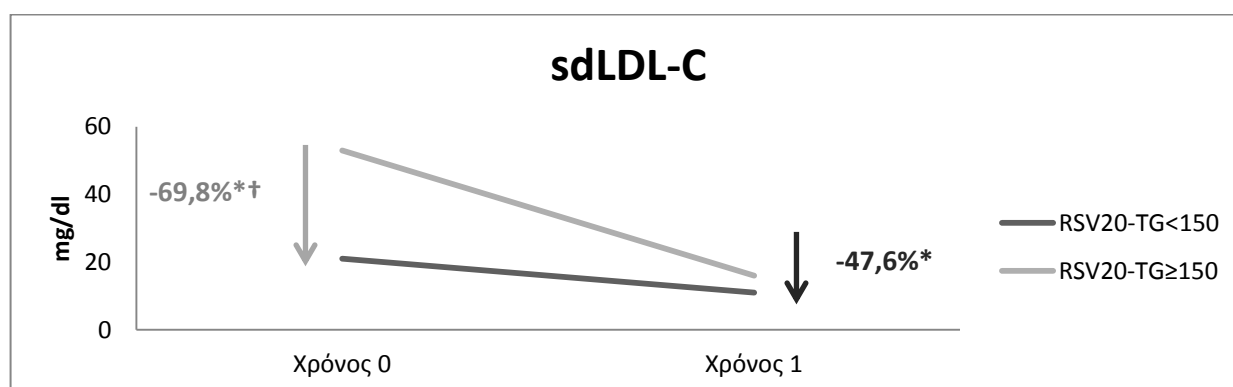
Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL υποκλασμάτων μειώθηκε σημαντικά (κατά 58,2%, $p < 0,001$) στην υποομάδα RSV10-TG ≥ 120 , σε αντίθεση με την υποομάδα RSV10-TG < 120 , στην οποία αυτή η παράμετρος δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Επιπρόσθετα, το ποσοστό της χοληστερόλης που περιέχεται στα sdLDL υποκλάσματα μειώθηκε σημαντικά (κατά 17,8%, $p < 0,05$) στην υποομάδα RSV10-TG ≥ 120 , σε αντίθεση με την υποομάδα RSV10-TG < 120 , στην οποία παρατηρήθηκε μία μικρή (κατά 12,5%) αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση αυτού του ποσοστού (Εικόνα 13). Αυτές οι διαφορές είχαν ως αποτέλεσμα μία διαφορετική επίδραση της ροσουβαστατίνης στο μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων στις 2 υποομάδες. Συγκεκριμένα, στην υποομάδα RSV10-TG ≥ 120 παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων (από 260 ± 4 σε 265 ± 4 Å, $p < 0,05$), ενώ στην υποομάδα RSV10-TG < 120 δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή του μεγέθους των LDL σωματιδίων (Εικόνα 14).



Εικόνα 14. Μεταβολή του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων στις υποομάδες RSV10-TG < 120 και RSV10-TG ≥ 120

9.4.2.2 Ανάλυση της επίδρασης της ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα στα υποκλάσματα των LDL σε ασθενείς με επίπεδα TG < 150 ή ≥ 150 mg/dl πριν την έναρξη της αγωγής

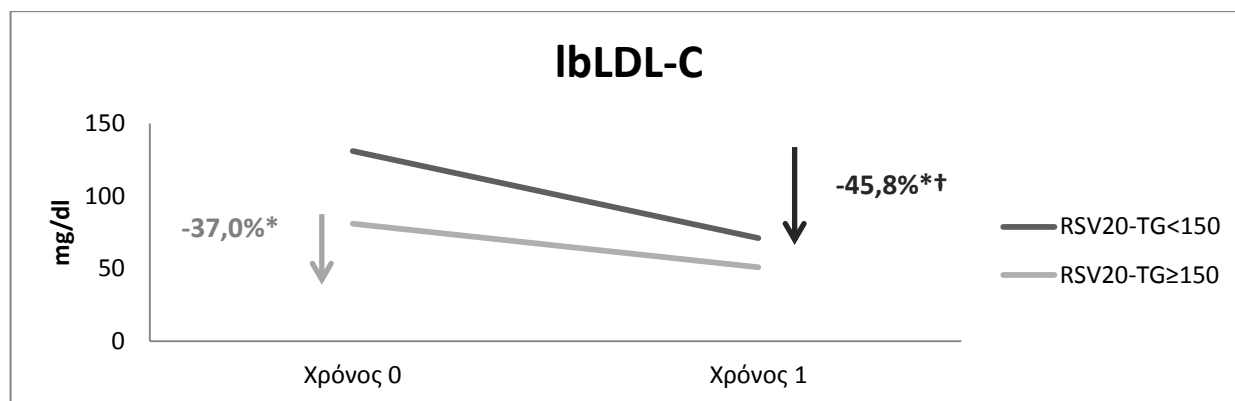
Μία παρόμοια ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε 41 ασθενείς της ομάδας RSV20, οι οποίοι ταξινομήθηκαν ανάλογα με τα επίπεδα των TG < ή ≥150 mg/dl πριν την έναρξη της θεραπείας στις υποομάδες RSV20-TG<150 (n = 21) και RSV20-TG≥150 (n = 20) αντίστοιχα. Η συγκέντρωση της χοληστερόλης όλων των LDL υποκλασμάτων μειώθηκε σημαντικά και στις 2 υποομάδες. Ωστόσο, η συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL υποκλασμάτων μειώθηκε περισσότερο στην υποομάδα RSV20-TG≥150 σε σύγκριση με την υποομάδα RSV20-TG<150 (κατά 69,8% vs 47,6%, αντίστοιχα, p < 0,001 για τη σύγκριση μεταξύ των υπο-ομάδων) (Εικόνα 15).



Συνομογραφίες: sdLDL-C = χοληστερόλη των μικρών-πυκνών LDL υποκλασμάτων, *p < 0,001 για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, †p < 0,05 για τη σύγκριση της μεταβολής ανάμεσα στις 2 υποομάδες

Εικόνα 15. Διαφορετική επίδραση της ροσουβαστατίνης (20 mg/ημέρα) στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL υποκλασμάτων σε ασθενείς με επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας < ή ≥ 150 mg/dl

Αντίθετα, η μείωση της χοληστερόλης των lβLDL υποκλασμάτων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην υπο-ομάδα RSV20-TG<150, σε σύγκριση με την υπο-ομάδα RSV20-TG≥150 (κατά 45,8% και 37,0%, αντίστοιχα, p < 0,05 για τη σύγκριση μεταξύ των 2 υποομάδων) (Εικόνα 16).



Συντομογραφίες: IbLDL-C = χοληστερόλη των μεγάλων LDL υποκλασμάτων, * $p < 0,001$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, † $p < 0,05$ για τη σύγκριση της μεταβολής ανάμεσα στις 2 υποομάδες

Εικόνα 16. Διαφορετική επίδραση της ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των IbLDL υποκλασμάτων σε ασθενείς με επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας $< ή \geq 150$ mg/dl

Τα επίπεδα της IDL-C δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία από τις 2 υποομάδες.

Στην υποομάδα RSV20-TG ≥ 150 παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση του ποσοστού της χοληστερόλης που περιέχεται στα sdLDL υποκλάσματα κατά 38,4% ($p < 0,001$), παράλληλα με μία αύξηση του ποσοστού της χοληστερόλης που περιέχεται στα IbLDL υποκλάσματα κατά 20% ($p < 0,05$). Το ποσοστό της χοληστερόλης που περιέχεται στις IDL δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε αυτή την υποομάδα. Αποτέλεσμα αυτής της αναδιανομής της χοληστερόλης από τα sdLDL στα IbLDL υποκλάσματα ήταν η αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων (από 255 ± 7 σε 260 ± 5 Å, $p < 0,01$) σε αυτή την υποομάδα. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή του ποσοστού της χοληστερόλης που περιέχεται στα διαφορετικού μεγέθους και πυκνότητας LDL υποκλάσματα στην υποομάδα RSV20-TG<150. Αυτό το γεγονός είχε ως αποτέλεσμα να μην μεταβληθεί σημαντικά το μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων σε αυτή την υπο-ομάδα (από 265 ± 4 σε 265 ± 3 Å) (Εικόνα 17).

RSV20-TG<150

265 ± 4Å



265 ± 3Å

RSV20-TG≥150

255 ± 7Å



260 ± 5Å

Εικόνα 17. Μεταβολή του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων στις υποομάδες RSV20-TG<150 και RSV20-TG≥150

9.4.3 Μελέτη επίδρασης της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα των TG

Πρέπει να επισημανθεί ότι η μείωση των επιπέδων των TG ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην υπο-ομάδα RSV20-TG≥150 σε σύγκριση με την υπο-ομάδα RSV20-TG<150 (30,3% vs 21,1%, $p < 0,05$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 υποομάδων). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων των TG μόνο στην υποομάδα RSV10-TG≥120 (κατά 19,6%, $p < 0,001$), ενώ τα επίπεδα των TG δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά στην υποομάδα RSV10-TG<120. Παράλληλα, παρατηρήθηκε μία διαφορετική επίδραση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα της VLDL-C, σε άτομα με διαφορετικά επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας. Όσον αφορά την ομάδα RSV20, αυτή η μείωση ήταν κατά 36,5% στην υποομάδα RSV20-TG≥150 vs κατά 22,1% στην υποομάδα RSV20-TG<150 ($p = 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 υποομάδων). Μία ανάλογη διαφορά παρατηρήθηκε και ανάμεσα στις υποομάδες RSV10-TG≥120 και RSV10-TG<120: μείωση κατά 32,2% vs 24,7% αντίστοιχα, $p < 0,05$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 υποομάδων.

Με βάση αυτή την παρατήρηση, εκτιμήθηκαν οι πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες της μείωσης των επιπέδων των TG που συσχετίζεται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης σε 75 ασθενείς της

ομάδας RSV10. Τα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας συσχετίζονταν σημαντικά με την ηλικία ($r = 0,51$, $p < 0,001$), την περίμετρο της μέσης ($r = 0,43$, $p = 0,02$), καθώς και με τα αρχικά επίπεδα της apoC-II ($r = 0,68$, $p < 0,001$), της apoC-III ($r = 0,48$, $p = 0,001$), της γλυκόζης ($r = 0,51$, $p < 0,001$) και της ινσουλίνης νηστείας ($r = 0,39$, $p < 0,01$). Αντίθετα, παρατηρήθηκε μία αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα αρχικά επίπεδα των TG και στο μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων ($r = -0,39$, $p < 0,01$). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση (stepwise multivariate regression analysis) τα αρχικά επίπεδα των TG συσχετίζονταν σημαντικά με τα αντίστοιχα επίπεδα της apoC-II ($R^2 = 0,46$, $p < 0,001$) και το μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων ($R^2 = 0,14$, $p < 0,01$), σε ένα μοντέλο που εξηγούσε το 59,8% της μεταβλητότητας αυτής της παραμέτρου (Πίνακας 10).

Πίνακας10 . Συσχετίσεις (stepwise multivariate regression analysis) των επιπέδων των TG πριν την έναρξη της θεραπείας (dependent variable), καθώς και της επίδρασης της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα των TG (dependent variable) με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους

Παράμετρος	Αρχικά επίπεδα TG		↓TG κατά τη διάρκεια της αγωγής	
Independent variables	beta	R ² (%)	beta	R ² (%)
Ηλικία	0,22	NS	0,09	NS
Περίμετρος μέσης	0,17	NS	-	-
ApoC-II	0,67*	46,0	0,20	NS
ApoC-III	0,10	NS	0,21	NS
TG	-	-	0,57**	42,0
ApoE	-	-	0,04	NS
Γλυκόζη	0,23	NS	-	-
Ινσουλίνη	0,16	NS	-	-
↓ της apoC-II	-	-	0,08	NS
↓ της apoC-III	-	-	0,34*	13,6
↓ των TG	-	-	0,16	NS

Μέσο μέγεθος των LDL	-0,37**	14,0	-0,08	NS
↑ μέσου μεγέθους των LDL	-	-	0,01	NS
R² για το μοντέλο (%)		59,8	55,6	

Συντομογραφίες: apo = απολιποπρωτεΐνη, TG = τριγλυκερίδια, LDL = χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

Beta = standardized regression coefficient; *R*² το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από κάθε παράμετρο (independent variable)

p*<0,01, *p*<0,001

Η μείωση των επιπέδων των TG συσχετιζόνταν με την ηλικία ($r = 0,31$, $p < 0,05$), τα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας ($r = 0,66$, $p < 0,001$), καθώς και τα αρχικά επίπεδα της apoC-II ($r = 0,34$, $p < 0,05$), της apoC-III ($r = 0,39$, $p = 0,01$) και της apoE ($r = 0,46$, $p < 0,01$). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση των TG και στη μείωση των επιπέδων της apoC-II ($r = 0,52$, $p < 0,001$), της apoC-III ($r = 0,44$, $p < 0,01$) και της TC ($r = 0,51$, $p < 0,001$). Παράλληλα, η μείωση των επιπέδων των TG συσχετιζόνταν θετικά με την αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων που ($r = 0,63$, $p < 0,001$), ενώ αρνητικά με το μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων ($r = -0,46$, $p < 0,01$) πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση (stepwise multivariate regression analysis), τα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας ($R^2 = 0,42$, $p < 0,001$), καθώς και η μείωση των επιπέδων της apoC-III ($R^2 = 0,14$, $p < 0,01$) αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της μείωσης των επιπέδων των TG, που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση της ροσουβαστατίνης, σε ένα μοντέλο που εξηγούσε το 55,6% της μεταβλητότητας αυτής της παραμέτρου (Πίνακας 11).

Σε μία λογιστική πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης (logistic regression analysis) εκτιμήθηκαν οι προγνωστικοί παράγοντες της μείωσης των TG $\geq 15\%$ που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης (dependent variable). Αυτό το πολυπαραγοντικό μοντέλο συμπεριέλαβε παραμέτρους (independent variables), όπως είναι η ηλικία, το φύλο, ο BMI, η περίμετρος της μέσης, τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών και απολιποπρωτεϊνών του ορού πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και τις μεταβολές αυτών των παραμέτρων που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση της ροσουβαστατίνης. Τα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας αποτελούσαν το μοναδικό ανεξάρτητο

προγνωστικό παράγοντα της μείωσης των επιπέδων των TG $\geq 15\%$ που οφείλονταν στη χορήγηση της ροσουβαστατίνης (OR 1,20, 95% CI, 1,10 – 1,48, $p < 0,05$ για κάθε κατά 10 mg/dl μείωση των επιπέδων των TG).

9.4.4 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα υποκλάσματα των HDL

Εκτιμήθηκε ότι ένα δείγμα 30 ατόμων είχε στατιστική δύναμη (power calculation analysis) $> 85\%$ να ανιχνεύσει μία μεταβολή της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγάλου μεγέθους HDL υποκλασμάτων κατά 10% με $\alpha < 0,05$. Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στα υποκλάσματα των HDL στις 2 ομάδες θεραπείας φαίνεται στον Πίνακα 11. Όσον αφορά τα επίπεδα της HDL-C, παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξησή τους κατά 3,2 και 5,0% στις ομάδες RSV10 και RSV20 αντίστοιχα ($p < 0,01$ και για τις 2 μεταβολές). Αυτή η αύξηση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα RSV20 σε σύγκριση με την ομάδα RSV10 ($p < 0,05$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων). Παράλληλα, τα επίπεδα της apoA1 αυξήθηκαν σημαντικά μόνο στην ομάδα RSV20 (κατά 7,7%, $p < 0,05$) και όχι στην ομάδα RSV10 (Πίνακας 11).

Πίνακας 11. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των υποκλασμάτων των HDL

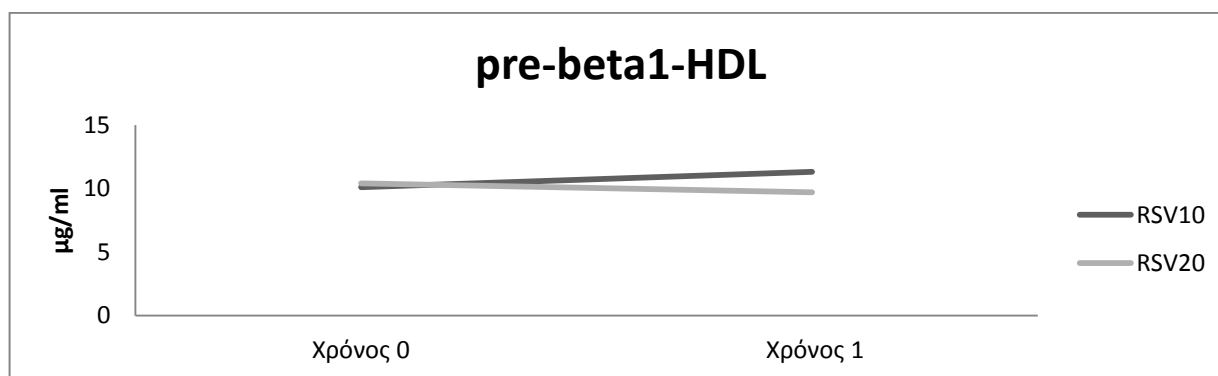
Παράμετρος	RSV10 (n = 70)		RSV20 (n = 35)	
	Χρόνος 0	Χρόνος 1	Χρόνος 0	Χρόνος 1
TC, mg/dl	304±57	203±42 [†]	307±48	183±51 [†]
TG, mg/dl	150±69	119±42 ^{**}	154±71	112±51 [†]
HDL-C, mg/dl	63±11	65±11 [†]	60±15	63±15 [†]
Χοληστερόλη των μεγάλων HDL, mg/dl	17,5±5,6	19,3±6,4 ^{**}	15,8±7,8	19,2±8,8 [†]
Χοληστερόλη των ενδιάμεσων HDL, mg/dl	31,5±5,3	33,3±5,9 ^{**}	31,3±8,6	31,7±8,7 [†]
Χοληστερόλη των μικρών-πυκνών HDL, mg/dl	13,6±3,9	12,9±4,5	12,9±5,5	12,3±4,3
LDL-C, mg/dl	211±51	114±39 [†]	216±55	104±35 [†]
ApoA1, mg/dl	131±31	138±34	130±35	140±32 [*]
ApoB, mg/dl	127±42	86±25 [†]	130±34	71±22 [†]
ApoE, mg/dl	45±23	36±17 [*]	48±21	36±19 ^{**}

Συντομογραφίες: TC = ολική χοληστερόλη, TG = τριγλυκερίδια, HDL-C = χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, LDL-C = χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, apo = απολιποπρωτεΐνη

* $p < 0,05$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, ** $p < 0,01$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, † $p < 0,05$ για τη σύγκριση των μεταβολών ανάμεσα στις 2 ομάδες

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 11, παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων και στις 2 ομάδες θεραπείας: κατά 10,2% στην ομάδα RSV10 ($p < 0,05$) και κατά 21,5% ($p < 0,01$) στην ομάδα RSV20. Αυτή η αύξηση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα RSV20 σε σύγκριση με την ομάδα RSV10 ($p < 0,05$). Αντίθετα, η συγκέντρωση της χοληστερόλης των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε καμία από τις 2 ομάδες. Η συγκέντρωση της χοληστερόλης των ενδιάμεσου μεγέθους HDL υποκλασμάτων αυξήθηκε σημαντικά μόνο στην ομάδα RSV10 (κατά 5,7%, $p < 0,05$) και όχι στην ομάδα RSV20.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά τη συγκέντρωση της pre-beta1-HDL πριν την έναρξη της θεραπείας. Επιπρόσθετα, η χορήγηση της ροσουβαστατίνης δεν συσχετίστηκε με σημαντική μεταβολή της συγκέντρωσης αυτής της παραμέτρου σε καμία από τις 2 ομάδες θεραπείας (Εικόνα 18).



Εικόνα 18. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη συγκέντρωση της pre-beta1-HDL

9.5 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της PON1

Στους 70 ασθενείς της ομάδας RSV10 και στους 35 ασθενείς της ομάδας RSV20, στους οποίους προσδιορίστηκε και η συγκέντρωση της χοληστερόλης των HDL υποκλασμάτων, προσδιορίστηκε η ενεργότητα της PON1 τόσο έναντι του paraoxon όσο και έναντι του phenylacetate. Στον Πίνακα 12 φαίνεται αυτή η ενεργότητα πριν και μετά τη θεραπεία και στις 2 ομάδες.

Πίνακας 12. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της PON1

Παράμετρος	RSV10 (n = 70)		RSV20 (n = 35)	
	Χρόνος 0	Χρόνος 1	Χρόνος 0	Χρόνος 1
PON1 (paraoxon), U/L	80.4±54.8	77.3±48.9	84.2±61.9	81.3±51.7
PON1 (paraoxon)/LDL-C, U/mg	0.04±0.02	0.07±0.04*	0.04±0.02	0.08±0.04*
PON1 (phenylacetate), U/mL	37.3±6.7	35.9±7.2	38.5±7.2	39.2±7.5
PON1 (phenylacetate)/LDL-C, U/mg	18.1±4.7	34.9±13.1*	17.8±5.1	37.6±14.2*

Συντομογραφίες: PON1= ενεργότητα της παραοξονάσης-1, LDL-C = χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, *p < 0,01 για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά τη θεραπεία

Η ενεργότητα της PON1 πριν την έναρξη της θεραπείας συσχετίζονταν σημαντικά με τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων ($r = 0,37$ και $r = 0,34$, για την ενεργότητα της PON1 έναντι του paraoxon και του phenylacetate αντίστοιχα, $p < 0,05$ και για τις 2 συσχετίσεις). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της ενεργότητας της PON1 έναντι και των 2 υποστρωμάτων της, μετά τη χορήγηση ροσουβαστατίνης, σε καμία από τις 2 ομάδες. Ωστόσο, εξαιτίας της σημαντικής μείωσης των επιπέδων της LDL-C, παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση του λόγου της ενεργότητας της PON1 έναντι τόσο του paraoxon όσο και έναντι του phenylacetate / LDL-C (σε units ανά mg LDL-C) στις ομάδες RSV10 και RSV20 (Πίνακας 12). Δεν παρατηρήθηκε ωστόσο σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά αυτές τις αυξήσεις.

9.6 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος, καθώς και στην ενεργότητα της LpPLA₂ που είναι συνδεδεμένη με τις HDL

Υπολογίσθηκε ότι ένα δείγμα 35 ασθενών είχε στατιστική δύναμη (power calculation analysis) > 85% να ανιχνεύσει μία μεταβολή της ενεργότητας της Lp-PLA₂ του πλάσματος κατά 20% με $\alpha < 0,05$. Η ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος, καθώς και της LpPLA₂ που ήταν ή δεν ήταν συνδεδεμένη με τις HDL (HDL-LpPLA₂ και non-HDL-LpPLA₂ αντίστοιχα) προσδιορίστηκε σε 50 άτομα της ομάδας RSV10 και σε 30 άτομα της ομάδας RSV20. Η ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος συσχετίζονταν σημαντικά με τα επίπεδα της TC ($r = 0,62$, $p < 0,001$), της LDL-C ($r = 0,60$, $p < 0,001$) και της apoB ($r = 0,58$, $p < 0,001$) πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση (stepwise regression analysis) μόνο τα επίπεδα της TC συσχετίζονταν

σημαντικά με την ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος πριν την έναρξη της θεραπείας ($\beta = 0,59$, $p < 0,01$). Παράλληλα, η ενεργότητα της HDL-LpPLA₂ πριν την έναρξη της θεραπείας συσχετίζονταν σημαντικά (Pearson's correlations coefficients) με τα αντίστοιχα επίπεδα της HDL-C ($r = 0,60$, $p < 0,001$), καθώς και με το μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων ($r = 0,55$, $p < 0,01$). Πρέπει να επισημανθεί ότι παρατηρήθηκε μία αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην ενεργότητα της HDL-LpPLA₂ και στα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας ($r = -0,64$, $p < 0,001$). Επιπρόσθετα, στην πολυπαραγοντική ανάλυση (stepwise multivariate regression analysis) μόνο τα επίπεδα των TG είχαν μία σημαντική αρνητική συσχέτιση με την ενεργότητα της HDL-LpPLA₂.

Οι μεταβολές του λιπιδαιμικού προφίλ, καθώς και της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος, της HDL-LpPLA₂ και της non-HDL-LpPLA₂, σε αυτό το δείγμα ασθενών φαίνεται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος, στην ενεργότητα του ενζύμου που ήταν συνδεδεμένη με τις HDL (HDL- Lp-PLA₂), καθώς και στην ενεργότητα του ενζύμου που δεν ήταν συνδεδεμένη με τις HDL (non-HDL- Lp-PLA₂)

Παράμετρος	RSV10 (n = 50)		RSV20 (n = 35)	
	Χρόνος 0	Χρόνος 1	Χρόνος 0	Χρόνος 1
TC, mg/dl	302±51	201±52 ^{**}	307±48	183±51 ^{**†}
TG, mg/dl	144±58	116±39 [*]	154±71	112±51 ^{**}
HDL-C, mg/dl	63±11	65±11 ^{**}	60±15	63±15 ^{**†}
LDL-C, mg/dl	210±47	113±43 ^{**}	216±55	104±35 ^{**†}
ApoA1, mg/dl	131±31	138±34	130±35	140±32 ^{*†}
ApoB, mg/dl	128±44	86±25 ^{**}	130±34	71±22 ^{**†}
Ενεργότητα της LpPLA ₂ , nmol/ml/min	66,0±15,4	44,6±11,5 ^{**}	69,1±16,8	43,2±12,2 ^{**†}
Ενεργότητα της non-HDL-LpPLA ₂ , nmol/ml/min	63,5±21,4	42,2±16,7 [*]	66,5±18,8	41,0±11,9 ^{*†}
Ενεργότητα της HDL-LpPLA ₂ , nmol/ml/min	2,41±0,72	2,40±0,61	2,42±0,72	2,41±0,68

Συντομογραφίες: TC = ολική χοληστερόλη, TG = τριγλυκερίδια, HDL-C = χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, LDL-C = χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, apo = απολιποπρωτεΐνη, LpPLA₂ = συνδεδεμένη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂, non-HDL-LpPLA₂ = φωσφολιπάση A₂ που δεν ήταν συνδεδεμένη

με τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, HDL-LpPLA₂ = φωσφολιπάση A₂ που ήταν συνδεδεμένη με τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

* $p < 0,01$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά τη θεραπεία, ** $p < 0,001$ για τη σύγκριση των τιμών πριν και μετά τη θεραπεία, † $p < 0,05$ για τη σύγκριση των μεταβολών ανάμεσα στις 2 ομάδες

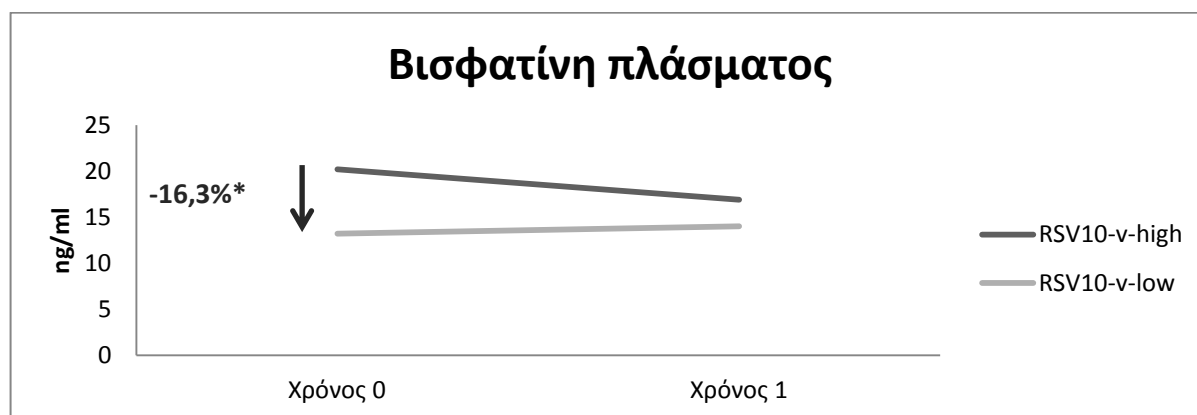
Συνοπτικά, παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος κατά 32,4% και 37,5% στις ομάδες RSV10 και RSV20 αντίστοιχα ($p < 0,001$ και για τις 2 μεταβολές). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτή η μείωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα RSV20 σε σύγκριση με την ομάδα RSV10 ($p < 0,05$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων). Παράλληλα, σημαντικές μειώσεις της ενεργότητας της non-HDL-LpPLA₂ παρατηρήθηκαν και στις 2 ομάδες θεραπείας: κατά 33,5% και 38,3% για τις ομάδες RSV10 και RSV10 αντίστοιχα ($p < 0,01$ και για τις 2 μεταβολές, $p < 0,05$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές της ενεργότητας της HDL-LpPLA₂ σε καμία από τις 2 ομάδες θεραπείας.

Η μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος συσχετίζονταν (Pearson's correlations coefficients) με την αρχική ενεργότητα του ενζύμου ($r = 0,80$, $p < 0,001$), καθώς και με τα επίπεδα της TC ($r = 0,51$, $p < 0,01$) και της LDL-C ($r = 0,44$, $p < 0,001$) πριν την έναρξη της θεραπείας. Επιπρόσθετα, αυτή η μείωση συσχετίζονταν με την αντίστοιχη μείωση των επιπέδων της TC ($r = 0,45$, $p < 0,01$), της LDL-C ($r = 0,48$, $p < 0,01$) και της apoB ($r = 0,50$, $p < 0,01$), καθώς και με την αύξηση των επιπέδων της HDL-C ($r = 0,51$, $p < 0,01$). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση (stepwise multivariate regression analysis) μόνο η ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος πριν την έναρξη της θεραπείας συσχετίζονταν σημαντικά ($\beta = 0,81$, $p < 0,001$) με τη μείωση της ενεργότητας αυτού του ενζύμου σε ένα μοντέλο που εξηγούσε το 62,8% αυτής της μεταβολής.

9.7 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα της βισφατίνης του πλάσματος

Υπολογίσθηκε ότι ένα δείγμα 35 ασθενών είχε στατιστική δύναμη (power calculation analysis) > 85% να ανιχνεύσει μία μεταβολή των επιπέδων της βισφατίνης του πλάσματος κατά 10% με $\alpha < 0,05$. Αυτά τα επίπεδα προσδιορίστηκαν σε 40 άτομα της ομάδας RSV10. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά τις μεταβολές του λιπιδαιμικού προφίλ σε αυτά τα άτομα σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μεταβολές του συνόλου των ασθενών της ομάδας RSV10. Τα επίπεδα της

βισφατίνης του πλάσματος πριν την έναρξη της θεραπείας συσχετίζονταν μόνο με τον BMI ($r = 0,47$, $p < 0,05$). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα σε αυτά τα επίπεδα και στις λιπιδαιμικές ή σε άλλες μεταβολικές παραμέτρους. Η χορήγηση της ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της βισφατίνης του πλάσματος κατά 11,1% (από $17,1 \pm 2,1$ σε $15,2 \pm 2,0$ ng/ml, $p < 0,05$). Αυτή η μεταβολή δεν συσχετίζονταν με καμία μεταβολή των μεταβολικών παραμέτρων, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του BMI κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ωστόσο, η μείωση των επιπέδων της βισφατίνης του πλάσματος συσχετίζονταν με τα επίπεδα αυτής της παραμέτρου πριν την έναρξη της θεραπείας ($r = 0,51$, $p < 0,01$). Για αυτό το λόγο, παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση αυτών των επιπέδων (κατά 16,3%, $p < 0,001$) μόνο στην υποομάδα των ασθενών με επίπεδα βισφατίνης του πλάσματος > 17 ng/ml (RSV10-v-high), σε σύγκριση με την υποομάδα των ασθενών με επίπεδα βισφατίνης πλάσματος ≤ 17 ng/ml (RSV10-v-low), στην οποία τα επίπεδά της δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά (Εικόνα 19).



* $p < 0,001$

Εικόνα 19. Διαφορετική επίδραση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα της βισφατίνης του πλάσματος σε ασθενείς με υψηλά (> 17 ng/ml) ή χαμηλά (≤ 17 ng/ml) επίπεδα αυτής της παραμέτρου πριν την έναρξη της θεραπείας

9.8 Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε παραμέτρους που συσχετίζονται με τη φλεγμονή

Η επίδραση της ροσουβαστατίνης σε παραμέτρους που συσχετίζονται με τη φλεγμονή [WBC και επίπεδα hs-CRP του ορού] φαίνεται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14. Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε παραμέτρους που συσχετίζονται με τη φλεγμονή

Παράμετρος	RSV10 (n = 80)		RSV20 (n = 44)	
	Χρόνος 0	Χρόνος 1	Χρόνος 0	Χρόνος 1
WBC x 10 ³ /mm ³	6,8±1,5	6,5±2,0	6,2±1,8	5,9±2,2
hs-CRP, mg/l	1,7 (0,2-35,8)	1,0 (0,2-14,3)	1,4 (0,3-3,8)	0,8 (0,2-3,0)

Συντομογραφίες: WBC = αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, hs-CRP = C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά τα επίπεδα αυτών των παραμέτρων πριν την έναρξη της θεραπείας. Τα επίπεδα της hs-CRP του ορού συσχετίζονταν σημαντικά με τα επίπεδα γλυκόζης του ορού ($r = 0,41$, $p < 0,01$), τον αριθμό των WBC ($r = 0,52$, $p < 0,001$), τα επίπεδα του Fib του πλάσματος ($r = 0,42$, $p < 0,01$), καθώς και με τα επίπεδα της ινσουλίνης του ορού ($r = 0,56$, $p < 0,001$) πριν την έναρξη της θεραπείας. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της hs-CRP του ορού και στα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων πριν την έναρξη της θεραπείας, ούτε και με την παρουσία των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, χαμηλά επίπεδα HDL-C, ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, αυξημένη ηλικία).

Η χορήγηση της ροσουβαστατίνης δεν είχε σημαντική επίδραση στον αριθμό των WBC. Αντίθετα, παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της hs-CRP του ορού και στις 2 ομάδες θεραπείας: κατά 41,1% και 42,8% στις ομάδες RSV10 και RSV20 αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά αυτή τη μείωση. Η μείωση των επιπέδων της hs-CRP του ορού συσχετίζονταν σημαντικά μόνο με τα επίπεδα αυτής της παραμέτρου πριν την έναρξη της θεραπείας ($r = 0,93$, $p < 0,001$), ενώ δεν συσχετίζονταν με οποιαδήποτε μεταβολή των μεταβολικών παραμέτρων.

9.9 Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε αιμορρολογικούς παράγοντες που συσχετίζονται με το μηχανισμό της αιμόστασης

Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στους αιμορρολογικούς παράγοντες που συσχετίζονται με το μηχανισμό της αιμόστασης [αριθμός PLT, Fib πλάσματος, συγκέντρωση σφαιρινών, Hct,

γλοιότητα ολικού αίματος] φαίνεται στον Πίνακα 15. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή αυτών των παραμέτρων σε καμία από τις 2 ομάδες.

Πίνακας 15. Επίδραση της ροσουβαστατίνης σε αιμορρολογικές παραμέτρους που συσχετίζονται με την αιμόσταση

Παράμετρος	<i>RSV10 (n = 80)</i>		<i>RSV20 (n = 44)</i>	
	Χρόνος 0	Χρόνος 1	Χρόνος 0	Χρόνος 1
PLT x 10 ³ /mm ³	264±53	252±51	246±59	238±57
Hct, %	42,4±3,3	42,4±3,4	45,1±2,9	45,3±3,0
Ινωδογόνο, mg/dl	366±99	370±84	372±86	374±88
Σφαιρίνες, g/dl	3,0±0,4	3,0±0,4	3,1±0,4	3,0±0,4
Γλοιότητα ολικού αίματος, cP	6,0±0,4	6,0±0,4	6,3±0,2	6,3±0,2

Συντομογραφίες: PLT = αριθμός αιμοπεταλίων, Hct = αιματοκρίτης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

10.1 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα της γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και στην αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μίας άλλης κλινικής μελέτης, στην οποία η χορήγηση ροσουβαστατίνης (40 mg/ημέρα) δεν μετέβαλε σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) σε 18 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία²⁵².

Μέχρι σήμερα δεν έχει αποσαφηνισθεί ο ρόλος των στατινών στον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη. Υπο-αναλύσεις μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών έδειξαν άλλοτε μία ευνοϊκή και άλλοτε μία ουδέτερη ή και αρνητική επίδραση των στατινών σε καταληκτικά σημεία που συσχετίζονται με το μεταβολισμό των υδατανθράκων^{176,177,615,616}. Για παράδειγμα, μία υπο-ανάλυση της μελέτης WOSCOPS έδειξε ότι η πραβαστατίνη (40 mg/ημέρα) ενδέχεται να μειώνει την επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά 30%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε 5.974 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη⁶¹⁵. Άλλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες [η μελέτη HPS (Heart Protection Study) και η μελέτη ASCOT-LLA] έδειξαν ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης 40 mg/ημέρα και ατορβαστατίνης 10 mg/ημέρα ενδέχεται να μην έχουν σημαντική επίδραση στην ομοιοστασία της γλυκόζης και στον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη^{176,616}. Εντούτοις, σε μία υπο-ανάλυση της μελέτης PROVE-IT η ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης HbA_{1c} > 6% σε σύγκριση με την πραβαστατίνη 40 mg/ημέρα, σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου που εμφάνιζαν HbA_{1c} < 6% πριν την έναρξη της θεραπείας⁶¹⁷. Παράλληλα, όπως ήδη αναφέρθηκε η χορήγηση της ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη μελέτη JUPITER¹⁷⁷. Αυτά τα δεδομένα δημιουργήσαν ανησυχίες αναφορικά με μία πιθανή διαβητογόνο δράση των στατινών. Αυτές οι ανησυχίες ενισχύθηκαν περισσότερο από μία μετα-ανάλυση 6 τυχαιοποιημένων μελετών, στην οποία συμμετείχαν 57.593 ασθενείς που έπαιρναν στατίνες ή εικονικό φάρμακο. Μετά από 3,5 έτη παρακολούθησης, η χορήγηση στατινών συσχετίστηκε με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κατά 13%⁶¹⁸. Επιπρόσθετα, σε με μία άλλη μετα-ανάλυση αναλύθηκαν τα αποτελέσματα 13 μελετών στις οποίες συμμετείχαν 91.140

άτομα. Η χορήγηση στατινών συσχετίστηκε με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κατά 9%⁶¹⁹. Ωστόσο, σύμφωνα με αυτή τη μετα-ανάλυση ο κίνδυνος νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη είναι σχετικά μικρός σε σύγκριση με το όφελος που προκύπτει από τη μείωση των στεφανιαίων συμβαμάτων σε ασθενείς που παίρνουν στατίνες⁶¹⁹. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, ο FDA συνιστά την παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης του ορού σε ασθενείς που παίρνουν στατίνες, εξαιτίας της πιθανής διαβητογόνου δράσης αυτών των φαρμάκων.

Πρέπει να αναφερθεί ότι η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη είναι μεγαλύτερη με τη χορήγηση των πιο νέων και ισχυρών φαρμάκων της κατηγορίας. Επιπρόσθετα, αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενη. Σε μία μελέτη αναλύθηκαν τα αποτελέσματα 2 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών στις οποίες συμμετείχαν 15.056 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αλλά όχι σακχαρώδη διαβήτη. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε επιθετική χορήγηση ατορβαστατίνης (80 mg/ημέρα) ή σε συμβατική θεραπεία με ατορβαστατίνη (10 mg/ημέρα) ή σιμβαστατίνη (20 mg/ημέρα). Σε άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη (παρουσία τουλάχιστον 2 παραγόντων από : BMI > 30 kg/m², γλυκόζη νηστείας > 100 mg/dl, TG νηστείας > 150 mg/dl και ιστορικό υπέρτασης), η χορήγηση υψηλής δόσης στατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση κατά 24% του κινδύνου νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη, σε σύγκριση με τη χορήγηση χαμηλών δόσεων⁶²⁰. Αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη.

Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι ποικίλει η επίδραση των διαφόρων στατινών στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Πράγματι, σε μία μετα-ανάλυση συμμετείχαν 1.146 ασθενείς χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, οι οποίοι έπαιρναν διάφορες στατίνες (πραβαστατίνη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ροσουβαστατίνη)⁶²¹. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης στο σύνολο των ασθενών. Ωστόσο, όταν οι διάφορες στατίνες μελετήθηκαν ξεχωριστά, παρατηρήθηκε μία διαφορετική επίδρασή τους στην ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης⁶²¹. Συγκεκριμένα, η πραβαστατίνη φαίνεται ότι βελτιώνει αυτή την ευαισθησία, ενώ η ατορβαστατίνη, η ροσουβαστατίνη και η σιμβαστατίνη αυξάνουν την ινσουλινοαντίσταση⁶²¹.

Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες που επιχειρούν να εξηγήσουν αυτή τη διαφορετική επίδραση των στατινών στην ομοιοστασία της γλυκόζης⁶²². Μία θεωρία υποστηρίζει ότι είναι διαφορετική η

επίδραση των υδρόφιλων (πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη) σε σύγκριση με την αντίστοιχη των λιπόφιλων στατινών (σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη) στο μεταβολισμό της γλυκόζης⁶²². Οι Yada και συν έδειξαν ότι η λιπόφιλη σιμβαστατίνη ενδέχεται να μειώνει την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος, διαμέσου του αποκλεισμού της μετάδοσης του ενδοκυττάρου σήματος (signaling) που συσχετίζεται με το Ca^{2+} του κυτταροπλάσματος⁶²³. Το λιγότερο λιπόφιλο οξύ της σιμβαστατίνης (simvastatin-acid) εμφάνιζε αυτή τη δράση σε μικρότερο βαθμό, σε αντίθεση με την υδρόφιλη πραβαστατίνη, η οποία δεν μετέβαλλε την έκκριση της ινσουλίνης από τα β παγκρεατικά κύτταρα⁶²³. Σύμφωνα με μία δεύτερη θεωρία, οι στατίνες φαίνεται ότι επηρεάζουν την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης⁶²². Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι οι μικρές GTPάσες των οικογενειών Rho και Ras, που είναι παράγωγα του μεβalonικού οξέος, συμμετέχουν στη μεταφορά του μεταφορέα της γλυκόζης GLUT4 από το κυτταρόπλασμα στην κυτταρική μεμβράνη των λιποκυττάρων⁶²⁴. Αυτός ο μεταφορέας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξαρτώμενη από την ινσουλίνη μεταφορά της γλυκόζης στα λιποκύτταρα⁶²⁴. Επιπρόσθετα, αυτές οι GTPάσες καταλύουν την φωσφορυλίωση/ενεργοποίηση του IRS-1 (insulin receptor substrate-1) και του IRβ (insulin receptor β subunit), που ευοδώνουν την είσοδο της γλυκόζης στα λιποκύτταρα⁶²⁵. Οι στατίνες διαμέσου της αναστολής του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάση, αναστέλλουν και τη σύνθεση αυτών των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα την αύξηση της αντίστασης των λιποκυττάρων στη δράση της ινσουλίνης⁶²⁵. Από τα παραπάνω δεδομένα συνάγεται το συμπέρασμα ότι στατίνες που εμφανίζουν ισχυρή ανασταλτική δράση του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάση (π.χ. ατορβαστατίνη, ροσουβαστατίνη), όπως και οι υψηλότερες δόσεις αυτών των φαρμάκων, ενδέχεται να αυξάνουν περισσότερο την αντίσταση του λιπώδους ιστού στη δράση της ινσουλίνης⁶²².

Η ροσουβαστατίνη εξαιτίας του υδρόφιλου χαρακτήρα της και της μεγάλης ηπατοεκλεκτικότητας της φαίνεται ότι εμφανίζει μικρή ικανότητα παθητικής διάχυσης σε άλλους ιστούς, όπως είναι τα παγκρεατικά κύτταρα⁶²⁴. Έτσι, πιθανά αυτή η στατίνη δεν επηρεάζει την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος^{622,624}. Αντίθετα, εξαιτίας της ισχυρής της ανασταλτικής δράσης στο ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση ενδέχεται να εμφανίζει μία δόσοεξαρτώμενη αρνητική επίδραση στην ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης⁶²².

Στη συγκεκριμένη μελέτη, η δυσμενής επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων παρατηρήθηκε στις υποομάδες των ασθενών με IFG, στους οποίους η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία δόσοεξαρτώμενη αύξηση της ινσουλinoαντίστασης, όπως αυτή εκφράστηκε από την αύξηση του δείκτη HOMA-IR. Εντούτοις, αυτή η δράση δεν είχε ως

αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας. Η αντιροποιστική δοσοεξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης νηστείας, που παρατηρήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς, πιθανά διατήρησε τη νορμογλυκαιμία τις πρώτες 12 εβδομάδες της παρακολούθησης. Ωστόσο, πιθανά σε περίπτωση μακροπρόθεσμης χορήγησης η ροσουβαστατίνη μπορεί να διευκολύνει τη μετάβαση από τον προδιαβήτη (IFG) στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αυτή η υπόθεση πρέπει να εκτιμηθεί σε μελλοντικές μελέτες.

Μέχρι σήμερα, δεν έχει αποσαφηνισθεί η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ομοιοστασία της γλυκόζης σε άτομα με προδιαβήτη. Σε μία κλινική μελέτη συμμετείχαν 39 ασθενείς με αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, που δεν εμφάνιζαν σακχαρώδη διαβήτη. Η χορήγηση υψηλής δόσης ροσουβαστατίνης (40 mg/ημέρα) για 3 μήνες δεν είχε καμία επίδραση στην ινσουλινοαντίσταση, όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση τη συγκέντρωση γλυκόζης μετά από 180 λεπτά έγχυσης οκτρεοτίδης, καθώς και με βάση τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης⁶²⁶. Αντίθετα, μελέτες που έγιναν σε πειραματικά μοντέλα ινσουλινοαντίστασης έδειξαν ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία βελτίωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης^{284,627}.

Στην παρούσα μελέτη, ο αυξημένος δείκτης HOMA-IR πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και η δόση της ροσουβαστατίνης αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες αύξησης της ινσουλινοαντίστασης που οφείλεται στη χορήγηση της ροσουβαστατίνης. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι άτομα με ινσουλινοαντίσταση, όπως άτομα με IFG ή διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, καθώς και ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, ενδέχεται να επηρεάζονται περισσότερο από αυτή τη δοσοεξαρτώμενη διαβητογόνο δράση της ροσουβαστατίνης. Για αυτό το λόγο απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη συγχορήγηση της ροσουβαστατίνης με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν δυσμενώς το μεταβολισμό των υδατανθράκων, όπως για παράδειγμα με κορτικοστεροειδή, θειαζιδικά διουρητικά και β-αποκλειστές. Αυτό το συμπέρασμα υποστηρίζεται και από τα αποτελέσματα μία πρόσφατης υπο-ανάλυσης της μελέτης JUPITER⁶²⁸. Σε αυτή την υπο-ανάλυση τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη διακρίθηκαν σε άτομα υψηλού (n = 11.508) ή χαμηλού (n = 6.095) κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη με βάση την παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου. Τέτοιοι παράγοντες κινδύνου ήταν η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου ή IFG, καθώς και μία τιμή BMI ≥ 30 kg/m² και HbA_{1c} > 6%⁶²⁸. Παρατηρήθηκε μία αύξηση της επίπτωσης του σακχαρώδη διαβήτη κατά 28% μόνο σε άτομα με ≥ 1 από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση αυτής

της επίπτωσης σε άτομα που δεν εμφάνιζαν κανένα από τους παραπάνω προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου⁶²⁸.

Η αύξηση της αντίστασης των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης πιθανά εξηγεί την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη στη μελέτη JUPITER. Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι το κλινικό όφελος από τη χορήγηση της ροσουβαστατίνης όσον αφορά τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας στη μελέτη JUPITER φαίνεται να ξεπερνά την ανεπιθύμητη αύξηση της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη. Αυτή η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων συμβαίνει ακόμα και σε άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη. Για παράδειγμα, στη μελέτη JUPITER η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση του κινδύνου εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου και της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου κατά 39% και 36% αντίστοιχα, ενώ η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη ήταν 28%⁶²⁸. Η μείωση των αγγειακών συμβαμάτων ήταν ακόμα μεγαλύτερη σε άτομα που δεν εμφάνιζαν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη⁶²⁸.

10.2 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στη νεφρική λειτουργία και στην πρωτεϊνουρία

Η δυσλιπιδαιμία, εκτός από παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, αποτελεί και παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ. Σήμερα είναι γνωστό ότι η δυσλιπιδαιμία προκαλεί βλάβη στο νεφρό με μηχανισμούς που είναι παρόμοιοι με αυτούς της αθηροσκλήρωσης (βλέπε Εισαγωγή).

Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Έτσι, η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θνητότητας σε άτομα με ΧΝΝ^{629,630}. Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος σε αυτά τα άτομα οφείλεται στη συχνή παρουσία διαταραχών που προάγουν την αθηροσκλήρωση. Τέτοιες διαταραχές είναι η φλεγμονή, το αυξημένο οξειδωτικό stress, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αναιμία, καθώς και η εναπόθεση ασβεστίου στο τοίχωμα των αγγείων²²⁴. Παράλληλα, η παρουσία των κλασσικών παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη) είναι συχνότερη σε άτομα με ΧΝΝ²²⁴. Πράγματι σήμερα, η ΧΝΝ (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) θεωρείται ως κατάσταση ισοδύναμου κινδύνου με τη στεφανιαία νόσο¹⁰⁸.

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της EAS/ESC για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών, ο στόχος όσον αφορά την LDL-C σε άτομα με XNN είναι $< 70 \text{ mg/dl}^{108}$.

Η μικτή δυσλιπιδαιμία αποτελεί τη συχνότερη μορφή δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με XNN⁶²⁹. Η χορήγηση στατινών είναι απαραίτητη σε άτομα με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας για την επίτευξη του στόχου της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες είναι μειώνουν την πρωτεϊνουρία και πιθανά επιβραδύνουν την προϊούσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας^{224,321,631,632}. Για παράδειγμα, μία μετα-ανάλυση 27 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, στην οποία συμμετείχαν 39.704 ασθενείς, έδειξε ότι η χορήγηση στατινών συσχετίστηκε με μία μικρότερη ετήσια μείωση του eGFR (κατά $1,22 \text{ ml/min}$), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁶³². Επιπρόσθετα, η χορήγηση στατινών συσχετίστηκε και με σημαντική μείωση της αλβουμινουρίας⁶³². Αυτό το όφελος ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο με την επιθετική μείωση της LDL-C, διαμέσου της χορήγησης ισχυρών στατινών σε υψηλές δόσεις, καθώς και σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Στη μελέτη GREACE, η επιθετική μείωση της LDL-C είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση της κάθαρσης της κρεατινίνης κατά 12%, ενώ η αντίστοιχη παράμετρος μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα της συμβατικής αγωγής (κατά 4,9%)⁶³³. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η αύξηση της κάθαρσης της κρεατινίνης στην ομάδα της επιθετικής αγωγής ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα 2 τελευταία τεταρτημόρια αυτής της παραμέτρου⁶³³. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι τα άτομα με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ενδέχεται να ωφελούνται περισσότερο από τη νεφροπροστατευτική δράση των στατινών σε σύγκριση με τα άτομα που εμφανίζουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία⁶³³. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης TNT, στην οποία η χορήγηση υψηλής δόσης ατορβαστατίνης (80 mg/ημέρα) συσχετίστηκε με μία σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση του eGFR, σε σύγκριση με τη χαμηλή δόση του φαρμάκου (10 mg/ημέρα) (κατά $5,2 \text{ vs } 3,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, αντίστοιχα, $p < 0,00001$ για τη σύγκριση των ομάδων)⁶³⁴. Η νεφροπροστατευτική δράση των στατινών φαίνεται ότι οφείλεται όχι μόνο στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, αλλά και στις ποικίλες πλειοτροπικές δράσεις των φαρμάκων (βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου, αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντιμιτωτικές δράσεις αυτών των φαρμάκων)^{224,321,631}. Παράλληλα, η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων που συσχετίζεται με τη χορήγηση των στατινών⁶³⁵.

Ωστόσο, δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν αυτό το κλινικό όφελος είναι σημαντικό και σε ασθενείς με τελικού σταδίου XNN. Η μελέτη AURORA (βλέπε Εισαγωγή) έδειξε ότι η χορήγηση

ροσουβαστατίνης δεν μείωσε σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση⁶³⁶. Αντίθετα, στη μελέτη SHARP, η μείωση των επιπέδων της LDL-C με τη χορήγηση συνδυασμού σιμβαστατίνης 20 mg/ημέρα με εξετιμίμπη 10 mg/ημέρα συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης αθηροσκληρωτικών συμβαμάτων, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε 9.270 ασθενείς με διάφορα στάδια XNN (3.023 ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση)¹⁴².

Στην παρούσα μελέτη, η χορήγηση και των 2 δόσεων της ροσουβαστατίνης για 12 εβδομάδες δεν επηρέασε τη νεφρική λειτουργία. Αυτό το εύρημα συμφωνεί και με άλλες μελέτες που έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη φαίνεται να έχει ουδέτερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, 2 αναλύσεις μελετών φάσης II/III εκτίμησαν τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη επίδραση της ροσουβαστατίνης στη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις αναλύσεις συμμετείχαν 3.956 και 10.000 ασθενείς αντίστοιχα, που πήραν ροσουβαστατίνη 5-40 mg/ημέρα. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση των επιπέδων της SCr, ταυτόχρονα με μία αύξηση του eGFR, τόσο τις πρώτες 6-8 εβδομάδες της αγωγής όσο και μετά από 3,9 χρόνια^{318,319}. Τόσο το βραχυπρόθεσμο όσο και το μακροπρόθεσμο όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης ήταν ανεξάρτητο από την ηλικία, το φύλο, το μειωμένο eGFR (< 60 ml/min/1,73m²) ή την πρωτεϊνουρία πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και από την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη^{318,319}. Μία εκ των υστέρων (post hoc) ανάλυση της μελέτης JUPITER έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης 20 mg/μέρα συσχετιζόταν με μία επιβράδυνση του ρυθμού μείωσης του eGFR κατά τη διάρκεια μίας παρακολούθησης 1,9 ετών⁶³⁷. Ο σχετικά μικρός πληθυσμός της παρούσας μελέτης ενδέχεται να μην είχε τη στατιστική δύναμη να ανιχνεύσει μικρές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα, ο σχετικά σύντομος χρόνος παρακολούθησης (3 μήνες) δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων όσον αφορά την μακροπρόθεσμη επίδραση της ροσουβαστατίνης στη νεφρική λειτουργία.

Η πρωτεϊνουρία, και ιδιαίτερα η μικροαλβουμινουρία όπως ορίζεται η νεφρική απέκκριση αλβουμίνης 30-300 mg/24ωρο, φαίνεται ότι αυξάνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, ακόμα και σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία^{638,639}. Παρόλες τις ενδείξεις όσον αφορά μία πιθανή ευνοϊκή επίδραση της ροσουβαστατίνης στη νεφρική λειτουργία, διατυπώθηκαν έντονες ανησυχίες από κλινικές παρατηρήσεις ότι οι υψηλές δόσεις (40 και 80 mg/ημέρα) του φαρμάκου συσχετίζονται με την εμφάνιση σημαντικής πρωτεϊνουρίας, όπως θεωρήθηκε η απέκκριση ολικών λευκωμάτων $\geq 2+$ στο stick των ούρων^{640,641}. Μία ανάλυση της

πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς που έπαιρναν αυτές τις δόσεις του φαρμάκου έδειξε ότι οι πρωτεΐνες των οποίων αυξάνεται η νεφρική απέκκριση έχουν μοριακό βάρος μικρότερο από το αντίστοιχο της αλβουμίνης³¹⁹. Αυτό το γεγονός συνηγορεί υπέρ της σωληναριακής παρά της σπειραματικής προέλευσης αυτής της πρωτεϊνουρίας³¹⁹.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης η χορήγηση ροσουβαστατίνης, στις 2 δόσεις που χρησιμοποιούνται συχνότερα στην κλινική πράξη (10 και 20 mg/ημέρα), φαίνεται ότι προκαλεί μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α-1 μικροσφαιρίνης, χωρίς να επηρεάζεται η νεφρική απέκκριση των ολικών λευκωμάτων, της αλβουμίνης και της ανοσοσφαιρίνης G, σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν ΧΝΝ.

Η α-1 μικροσφαιρίνη είναι μία χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη, η οποία φυσιολογικά διηθείται στο νεφρικό σπείραμα και επαναροφάται από τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμμένων σωληναρίων του νεφρού^{642,643}. Στην κλινική πράξη, η νεφρική απέκκριση της α-1 μικροσφαιρίνης αποτελεί δείκτη της εγγύς σωληναριακής λειτουργίας και αυξάνεται σε καταστάσεις που προκαλούν δομική βλάβη ή δυσλειτουργία των εγγύς εσπειραμμένων σωληναρίων του νεφρού^{644,645}. Κατά συνέπεια, η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α-1 μικροσφαιρίνης που συσχετίζεται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης υποστηρίζει την υπόθεση ότι η ροσουβαστατίνη ενδεχόμενα προκαλεί πρωτεϊνουρία σωληναριακής φύσης. Αντίθετα, το γεγονός ότι η ροσουβαστατίνη δεν αυξάνει τη νεφρική απέκκριση των υπολοίπων πρωτεϊνών που αποτελούν δείκτες της σπειραματικής λειτουργίας (αλβουμίνη, ανοσοσφαιρίνη G) δείχνει ότι το φάρμακο ενδέχεται να μην εμφανίζει τοξική επίδραση στα νεφρικά σπειράματα.

Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο εάν η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α-1 μικροσφαιρίνης, που συσχετίζεται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης, είναι αποτέλεσμα δομικής βλάβης ή λειτουργικής διαταραχής των επιθηλιακών κυττάρων των εγγύς εσπειραμμένων σωληναρίων του νεφρού. Μία ενδεχόμενη δομική βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων των εγγύς εσπειραμμένων σωληναρίων θα αναμένονταν να προκαλέσει αύξηση της κλασματικής απέκκρισης των ηλεκτρολυτών (καλίου, νατρίου, φωσφορικών), που φυσιολογικά επαναροφώνται σε αυτό το τμήμα του νεφρώνα. Κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη. Έτσι, η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α-1 μικροσφαιρίνης που συσχετίζεται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης φαίνεται ότι οφείλεται σε λειτουργική διαταραχή του επιθηλίου των εγγύς εσπειραμμένων σωληναρίων. Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι σε αυτή τη μελέτη δεν προσδιορίστηκαν παράμετροι που είναι περισσότερο ευαίσθητοι δείκτες της εγγύς σωληναριακής βλάβης, όπως είναι η νεφρική απέκκριση των KIM-1

(Kidney Injury Molecule-1) και NAG (N-acetyl-glucosaminidase)^{646,647}. Κατά συνέπεια, δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο μίας δομικής βλάβης του επιθηλίου των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων που συσχετίζεται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης.

Σύμφωνα με 2 *in vitro* μελέτες οι στατίνες ενδέχεται να αναστέλλουν την ενδοκύτωση των χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών, που φυσιολογικά διηθούνται στο σπείραμα, από τα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων^{648,649}. Αυτός ο μηχανισμός θα μπορούσε να εξηγήσει την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας που συσχετίζεται με τη χορήγηση στατινών. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι η προσθήκη ποικίλων στατινών σε καλλιέργειες νεφρικών κυττάρων, είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση της ενδοκύτωσης της σεσημασμένης αλβουμίνης, καθώς και μίας άλλης σεσημασμένης χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνης (της β2-μικροσφαιρίνης) από αυτά τα κύτταρα^{648,649}. Μάλιστα, αυτή η δράση των στατινών ήταν δοσοεξαρτώμενη, ένα εύρημα που επιβεβαιώθηκε και από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Επιπρόσθετα, αυτή η δράση δεν συσχετιζόταν με δομική βλάβη των κυττάρων (όπως διαπιστώθηκε μετά από μικροσκοπική εξέταση) και ήταν αναστρέψιμη με τη συγχορήγηση μεβαλονικού οξέος ή GGPP^{648,649}. Με βάση αυτά τα δεδομένα διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η αναστολή της επαναρρόφησης των χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών και της αλβουμίνης που συσχετίζεται με τη χορήγηση στατινών ενδεχόμενα οφείλεται στην αναστολή της σύνθεσης του μεβαλονικού οξέος και ορισμένων προϊόντων του^{648,649}. Το μεβαλονικό οξύ αποτελεί ένα ενδιάμεσο προϊόν στη σύνθεση πρωτεϊνών, όπως η GGPP, οι οποίες συμβάλλουν στην ισοπρενυλίωση των πρωτεϊνών που συνδέονται με το GTP (GTP-binding proteins), η οποία είναι απαραίτητη για την επαναρρόφηση των χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών από τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων^{648,649}. Η μεγαλύτερη ικανότητα της ροσουβαστατίνης να αναστέλλει τη σύνθεση του μεβαλονικού οξέος, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες στατίνες, πιθανά εξηγεί το γεγονός ότι μόνο η χορήγηση της συγκεκριμένης στατίνης, σε υψηλές δόσεις, συσχετίζεται με την εμφάνιση κλινικά σημαντικής πρωτεϊνουρίας.

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η αναστολή της επαναρρόφησης πρωτεϊνών από τα κύτταρα του ενδοθηλίου των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων μπορεί καθαυτή να αποτελεί ένα πιθανό επιπρόσθετο νεφροπροστατευτικό μηχανισμό του φαρμάκου⁶⁵⁰. Είναι γνωστό ότι η υπερφόρτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων με πρωτεΐνες συσχετίζεται με φλεγμονή και αυξημένο οξειδωτικό stress του σωληναριοδιάμεσου ιστού, καθώς και με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στα νεφρικά σπειράματα. Αυτές οι μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα του τελευταίου από διάφορες πρωτεΐνες⁶⁵⁰. Με βάση αυτή τη

θεωρία μπορεί να διατυπωθεί η υπόθεση ότι η μείωση της νεφρικής απέκκρισης της α1 μικροσφαιρίνης ενδέχεται να αποτελεί ένα επιπρόσθετο νεφροπροστατευτικό μηχανισμό της ροσουβαστατίνης.

10.3 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ομοιοστασία του ουρικού οξέος

Τα αυξημένα επίπεδα του SUA φαίνεται ότι συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τόσο καρδιαγγειακής νόσου όσο και ΧΝΝ⁶⁵¹. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση των επιπέδων του SUA. Ταυτόχρονα, η υπερουριχαιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ⁶⁵¹. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα του SUA ενδέχεται να συσχετίζονται με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων^{652,653}. Για αυτό το λόγο, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι αυτή η μεταβολική διαταραχή συνεισφέρει έως ένα βαθμό στον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο των ατόμων που έχουν πετύχει το στόχο όσον αφορά την LDL-C¹⁸⁶. Η αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων του SUA πιθανά έχει ιδιαίτερη σημασία στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου¹⁸⁶.

Πολλά φάρμακα, που είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. η λοσαρτάνη και η φαινοφιμπράτη), φαίνεται ότι μειώνουν σημαντικά και τα επίπεδα του SUA^{654,655}. Μάλιστα, αυτή η δράση ενδέχεται να συνεισφέρει έως ένα βαθμό και στο καρδιαγγειακό όφελος που συσχετίζεται με τη χορήγησή τους⁶⁵⁵. Μελέτες έδειξαν ότι η ατορβαστατίνη εμφανίζει μία ήπια αλλά σημαντική υποουριχαιμική δράση⁶⁵⁶⁻⁶⁵⁹. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η μείωση των επιπέδων του SUA θα μπορούσε να εξηγήσει έως ένα βαθμό το καρδιαγγειακό όφελος που συσχετίζονταν με τη χορήγηση της ατορβαστατίνης στη μελέτη GREACE^{635,657}. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ατορβαστατίνη αυξάνει τη νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος⁶⁵⁶.

Στην παρούσα μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε επίσης με μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων του SUA. Αυτή η δράση δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη, ούτε συσχετίζονταν με μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας ή των επιπέδων των λιπιδαιμικών ή άλλων μεταβολικών παραμέτρων. Με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν τα ευρήματα μεταγενέστερων κλινικών μελετών που επίσης έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη προκαλεί παρόμοιες μειώσεις των επιπέδων του SUA^{660,661}.

Τα επίπεδα του SUA πριν από την έναρξη της θεραπείας φαίνεται ότι αποτελούν το μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της μείωσης των επιπέδων του κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Έτσι, άτομα με υπερουριχαιμία ενδέχεται να ωφελούνται περισσότερο από αυτή την ευνοϊκή δράση της ροσουβαστατίνης. Η FEUA δεν μεταβλήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επομένως, η υποουριχαιμική δράση της ροσουβαστατίνης δεν φαίνεται να συσχετίζεται με μία αύξηση της νεφρικής απέκκρισης του ουρικού οξέος. Σε μία μελέτη, η χορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg/ημέρα μείωσε σημαντικά τα επίπεδα του SUA και αύξησε την FEUA σε 180 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία⁶⁵⁶. Ωστόσο, η πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι αυτή η μείωση συσχετιζόταν μόνο με τα αρχικά επίπεδα του SUA πριν την έναρξη της θεραπείας και όχι με τη μεταβολή της FEUA⁶⁵⁶.

10.4 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών και στα επίπεδα των apoC-II και apoC-III

Η μείωση των επιπέδων της LDL-C αποτελεί την κύρια υπολιπιδαιμική δράση των στατινών. Εντούτοις, αυτά τα φάρμακα φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά και όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων των TG¹⁷. Αυτές οι μειώσεις είναι της τάξης του 10-20% στους περισσότερους ασθενείς¹⁹¹. Η ικανότητα των στατινών να μειώνουν τα επίπεδα των TG φαίνεται ότι ποικίλει, με τις ισχυρότερες στατίνες (ατορβαστατίνη, ροσουβαστατίνη) να μειώνουν αυτά τα επίπεδα έως και 30% σε συγκεκριμένους πληθυσμούς^{191,195,662}. Στην παρούσα μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική δόσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων των TG. Αυτή η μείωση ήταν παρόμοια με την αντίστοιχη μείωση των TG που προκάλεσε η ροσουβαστατίνη σε μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες^{191,212,662}.

Δεν έχει αποσαφηνισθεί ακόμα ο ακριβής ρόλος των στατινών στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών. Ορισμένες πειραματικές μελέτες με τη χρήση σεσημασμένης apoB με ραδιενεργό ιώδιο ή ισότοπα έδειξαν ότι οι στατίνες ενδέχεται να μειώνουν τα επίπεδα των TG διαμέσου της αύξησης του καταβολισμού των πλούσιων σε TG VLDL, η οποία συσχετίζεται με την ενεργοποίηση των LDL-υποδοχέων⁶⁶³⁻⁶⁶⁵. Επιπρόσθετα, αυτά τα φάρμακα φαίνεται ότι μειώνουν και το ρυθμό σύνθεσης αυτών των λιποπρωτεϊνών στο ήπαρ^{663,665}. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα δεδομένα από κλινικές μελέτες που να συσχετίζουν την ικανότητα των στατινών να μειώνουν τα επίπεδα των TG με τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και η μείωση των επιπέδων της apoC-III αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της μείωσης των επιπέδων των TG που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι μόνο τα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας μπορούσαν να προβλέψουν μία σημαντική ($\geq 15\%$) μείωση των επιπέδων των TG ανεξάρτητα από τα υπόλοιπα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης. Αυτό το εύρημα είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των TG και της VLDL-C σε ασθενείς με επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας ≥ 120 mg/dl.

Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με τα αποτελέσματα μελετών που έδειξαν μία μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των TG που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση στατινών σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας^{662,666}. Αντίθετα, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι οι στατίνες ενδέχεται να μην έχουν σημαντική επίδραση στη συγκέντρωση των TG και της VLDL-C σε άτομα με χαμηλά επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας^{662,666}. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας, οι μειώσεις των επιπέδων των TG που συσχετίζονται με τη χορήγηση των στατινών είναι συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες μειώσεις των επιπέδων της LDL-C^{662,666}. Για παράδειγμα, μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 2.689 ασθενείς που έπαιρναν διάφορες στατίνες, έδειξε ότι η μείωση των επιπέδων των TG που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση στατινών ήταν 22-45% ασθενείς με επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας > 250 mg/dl⁶⁶². Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων των TG σε ασθενείς με επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας < 150 mg/dl⁶⁶².

Η ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση των επιπέδων των TG και στην αντίστοιχη μείωση της apoC-III είναι ένα άλλο σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης. Η apoC-III διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον καταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών, καθώς αποτελεί ένα ισχυρό αναστολέα της LPL, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη λιπόλυση των τριγλυκεριδίων των VLDL και των χυλομικρών^{570,667}. Πράγματι, τα αυξημένα επίπεδα της apoC-III έχουν συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα TG^{570,668}. Μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη, καθώς και οι υπόλοιπες στατίνες, ενδέχεται να είναι αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της apoC-III σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαίμια, καθώς και σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2^{626,669-673}. Η συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση των επιπέδων της apoC-III και στη μείωση των επιπέδων των TG που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση στατίνης (σιμβαστατίνης) είχε παρατηρηθεί σε μία πειραματική μελέτη σε αρουραίους⁶⁷⁴. Στην

παρούσα μελέτη αυτή η συσχέτιση επιβεβαιώνεται και σε κλινικό επίπεδο. Με βάση αυτή την παρατήρηση μπορεί να διατυπωθεί η υπόθεση ότι η αύξηση της ενεργότητας της LPL ενδέχεται να εξηγεί τη μείωση των TG που συσχετίζεται με τη χορήγηση στατινών.

Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε επίσης και με μία σημαντική μείωση των επιπέδων της apoC-II. Αυτή η μείωση μπορεί να αποδοθεί στη σημαντική μείωση της συγκέντρωσης των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών, καθώς η apoC-II αποτελεί συστατικό αυτών των λιποπρωτεϊνών⁵⁷⁰. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνεται και από τη σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της apoC-II και στα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας, που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη. Θα μπορούσε να υποθεθεί ότι η μείωση των επιπέδων της apoC-II, η οποία ενεργοποιεί την LPL, αντισταθμίζει έως ένα βαθμό το όφελος που προκύπτει από τη μείωση των επιπέδων της apoC-III. Το πηλίκο apoC-III/apoC-II, που αποτελεί δείκτη της ενεργότητας της LPL δεν μεταβλήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της αγωγής στην παρούσα μελέτη. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η apoC-II σε υψηλές συγκεντρώσεις > 4 mg/dl, όπως οι συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη (\approx 5 mg/dl), όχι μόνο δεν ενεργοποιεί την LPL, αλλά περιορίζει την ενεργότητά της^{570,675}. Με βάση το παραπάνω δεδομένο, η μείωση των επιπέδων της apoC-II, κατά τη διάρκεια της αγωγής, θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μία ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών. Ωστόσο, αυτή η παρατήρηση πρέπει να εκτιμηθεί και από άλλες μελέτες.

10.5 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα υποκλάσματα των LDL

Οι LDL αποτελούνται από σωματίδια με διαφορετικό μέγεθος, πυκνότητα και χημική σύσταση¹⁶. Μελέτες έδειξαν ότι η αυξημένη συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL, καθώς και το μικρό μέγεθος των LDL σωματιδίων αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹⁶. Αυτό το γεγονός αποδίδεται στην ικανότητα των sdLDL σωματιδίων να διεισδύουν στον υπενδοθηλιακό χώρο των αγγείων, πυροδοτώντας την υποκλινική φλεγμονή, η οποία αποτελεί τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό εξέλιξης της αθηρωματικής βλάβης (βλέπε Εισαγωγή)¹⁶. Παθολογικές οντότητες, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο και άλλες καταστάσεις προδιαβήτη (IFG ή παθολογική ανοχή γλυκόζης), χαρακτηρίζονται από αυξημένη συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL, καθώς και από μικρότερο μέγεθος των LDL σωματιδίων^{127,676-679}.

Ανάμεσα στις διάφορες κατηγορίες υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, οι φιβράτες είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά τη μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των sdLDL και την αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων^{124,127,680,681}. Αντίθετα, οι στατίνες φαίνεται ότι μειώνουν τη συγκέντρωση της χοληστερόλης όλων των LDL υποκλασμάτων, χωρίς να επηρεάζουν σημαντικά τη σχετική κατανομή της χοληστερόλης στα υποκλάσματα των LDL, καθώς και το μέγεθος των LDL σωματιδίων⁶⁸¹⁻⁶⁸⁵. Αυτό το εύρημα αποδίδεται στην αύξηση του καταβολισμού όλων των LDL υποκλασμάτων, διαμέσου της ενεργοποίησης των LDL-υποδοχέων. Εντούτοις, έχει παρατηρηθεί μία σημαντική αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων, που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση στατινών, σε ορισμένους πληθυσμούς με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (π.χ. σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία)^{666,683,684,686,687}. Αυτή η αύξηση φαίνεται ότι επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ορισμένων στατινών (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη) σε συγκεκριμένες δόσεις^{684,685}.

Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών που εκτίμησαν την επίδραση των διαφορετικών φαρμάκων αυτής της κατηγορίας στο μέγεθος των LDL σωματιδίων και στο φαινότυπο των LDL υποκλασμάτων είναι αντικρουόμενα^{666,682,683,685-687}. Η ένταξη ατόμων με διαφορετικά χαρακτηριστικά στη μελέτη, καθώς και η χορήγηση διαφορετικών δόσεων της κάθε στατίνης εξηγεί έως ένα βαθμό αυτές τις διαφορές^{683,685,686}. Επιπρόσθετα, η χρήση διαφορετικών μεθόδων για τον προσδιορισμό του φαινοτύπου των LDL υποκλασμάτων ενδέχεται να συσχετίζεται με αυτή την ετερογένεια των αποτελεσμάτων^{685,688}. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει μέθοδος αναφοράς για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των LDL υποκλασμάτων ή του μεγέθους των LDL σωματιδίων^{685,688}.

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η δόσοεξαρτώμενη επίδραση της ροσουβαστατίνης στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των διαφορετικού μεγέθους και πυκνότητας LDL υποκλασμάτων, καθώς και στο μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων. Παράλληλα, εκτιμήθηκαν κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες αυτής της επίδρασης. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του φαινοτύπου των LDL υποκλασμάτων ήταν το Lipoprint LDL System. Αυτή η μέθοδος δίνει τη δυνατότητα ενός σχετικά γρήγορου διαχωρισμού των LDL υποκλασμάτων, διαμέσου της ηλεκτροφόρησης σε σωληνάρια που περιέχουν 3% gel πολυακρυλαμιδίου^{689,690}. Με αυτή τη μέθοδο, προσδιορίζεται η συγκέντρωση της χοληστερόλης που περιέχεται στα υποκλάσματα των LDL. Πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι η υψηλή της ακρίβεια, το χαμηλό της κόστος και η ευκολία στη χρήση^{689,690}. Το Lipoprint LDL System είναι η μοναδική

μέθοδος μέτρησης της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των LDL υποκλασμάτων που έχει την έγκριση του FDA.

Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε μία δοσοεξαρτώμενη επίδραση της ροσουβαστατίνης στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των LDL υποκλασμάτων και στο μέγεθος των LDL σωματιδίων. Συγκεκριμένα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης όλων των LDL υποκλασμάτων. Ωστόσο, αυτή η δόση της ροσουβαστατίνης δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή της σχετικής κατανομής της χοληστερόλης στα διάφορα υποκλάσματα. Αυτό το γεγονός είχε ως αποτέλεσμα να μην μεταβληθεί σημαντικά το μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων στην ομάδα RSV10. Αντίθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα όχι μόνο προκάλεσε μία μεγαλύτερη μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης όλων των LDL υποκλασμάτων, αλλά συσχετίστηκε και με μία μεταβολή της σχετικής κατανομής της χοληστερόλης από τα sdLDL στα lbLDL υποκλάσματα. Αυτό το εύρημα είχε ως αποτέλεσμα, μία σημαντική αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων.

Η επίδραση μίας στατίνης στο φαινότυπο των LDL υποκλασμάτων είναι δοσοεξαρτώμενη και συσχετίζεται με την επίδρασή της σε λιπιδαιμικές παραμέτρους του ορού. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα μίας μελέτης στην οποία συμμετείχαν 271 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στις μέγιστες δόσεις ροσουβαστατίνης (40 mg/ημέρα) ή ατορβαστατίνης (80 mg/ημέρα)⁶⁹¹. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, η ροσουβαστατίνη ήταν πιο αποτελεσματική όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της LDL-C, της non-HDL-C, καθώς και του αθηρωματικού δείκτη TC/HDL-C⁶⁹¹. Παρόμοιες σημαντικές μειώσεις των επιπέδων των TG παρατηρήθηκαν και στις 2 ομάδες θεραπείας. Η ροσουβαστατίνη ήταν πιο αποτελεσματική όσον αφορά τη μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των sdLDL υποκλασμάτων σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη (κατά 53% vs 46% αντίστοιχα, $p < 0,01$)⁶⁹¹.

Άλλο ένα σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν η διαφορετική επίδραση των 2 δόσεων της ροσουβαστατίνης στο φαινότυπο των LDL υποκλασμάτων σε ασθενείς με διαφορετικά επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μία ευνοϊκή επίδραση της ροσουβαστατίνης στη σχετική κατανομή της χοληστερόλης των LDL υποκλασμάτων και στο μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων μόνο στους ασθενείς που εμφάνιζαν σχετικά αυξημένα επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας (≥ 120 mg/dl στην ομάδα RSV10 και ≥ 150 mg/dl στην ομάδα RSV20).

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μία παλαιότερης μελέτης στην οποία συμμετείχαν 29 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία που πήραν ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα⁶⁶⁶. Μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας, παρατηρήθηκε μία μεταβολή της σχετικής κατανομής της χοληστερόλης από τα sdLDL προς τα μεγαλύτερα IDL υποκλάσματα μόνο σε εκείνους τους ασθενείς που εμφάνιζαν επίπεδα TG πριν τη θεραπεία > 175 mg/dl⁶⁶⁶. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση των μεγάλων, πλούσιων σε TG VLDL₁ υποκλασμάτων μειώθηκε σημαντικά περισσότερο σε αυτούς τους ασθενείς, σε σύγκριση με τους ασθενείς που εμφάνιζαν επίπεδα TG πριν την έναρξη της αγωγής < 175 mg/dl⁶⁶⁶.

Αυτά τα ευρήματα, καθώς και τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας ενδέχεται να αποτελούν τον ισχυρότερο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της αύξησης του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων που συσχετίζεται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης. Έτσι, πιθανά υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην επίδραση της ροσουβαστατίνης στο μέγεθος των LDL σωματιδίων και στην επίδρασή της στον καταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών. Πράγματι, οι πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες, ιδιαίτερα οι μεγάλες VLDL₁ και τα κατάλοιπά τους, αποτελούν το υπόστρωμα για την σύνθεση των sdLDL¹⁶. Σε αυτή τη διαδικασία καθοριστικός είναι ο ρόλος του ενζύμου CETP, το οποίο μεταφέρει TG από τις πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες προς τις LDL με ταυτόχρονη ανταλλαγή με εστέρες χοληστερόλης¹⁶. Οι πλούσιες σε TG LDL αποτελούν υπόστρωμα της ηπατικής λιπάσης, η οποία υδρολύει τα TG αυτών των λιποπρωτεϊνών με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό των sdLDL¹⁶. Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση τόσο των επιπέδων των TG όσο και της VLDL-C σε άτομα με σχετικά αυξημένα επίπεδα TG πριν την έναρξη της αγωγής. Με βάση αυτό το γεγονός αναμένεται μία μείωση της σύνθεσης των sdLDL και επομένως μία αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων, σε άτομα με αυξημένα επίπεδα TG. Αντίθετα, η μικρότερη μείωση των επιπέδων των TG και της VLDL-C σε άτομα με χαμηλότερα επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας δικαιολογεί έως ένα βαθμό την έλλειψη σημαντικής μεταβολής του μέσου μεγέθους των LDL υποκλασμάτων. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες έχουν μία ευνοϊκή επίδραση στο φαινότυπο των LDL υποκλασμάτων σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία ή μεμονωμένη υπερτριγλυκεριδαιμία^{673,692-695}.

Στην παρούσα μελέτη, ο δείκτης HOMA-IR αποτελούσε σημαντικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της αύξησης του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό το εύρημα επισημαίνει ότι τα άτομα που εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση ενδέχεται να ωφελούνται περισσότερο από αυτή την ευνοϊκή δράση της ροσουβαστατίνης. Είναι γνωστό ότι η ινσουλινοαντίσταση συσχετίζεται με διαταραχές του μεταβολισμού των πλούσιων

σε TG λιποπρωτεϊνών διαμέσου της αύξησης της παραγωγής των VLDL πιθανά εξαιτίας αυξημένης διαθεσιμότητας ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ^{677,696}. Παράλληλα, ο καταβολισμός αυτών των λιποπρωτεϊνών μειώνεται με αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου παραμονής των VLDL στην κυκλοφορία⁶⁹⁶. Η περίσσεια πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών συσχετίζεται με την παρουσία sdLDL σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης^{676,677}.

10.6 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα υποκλάσματα των HDL

Οι HDL επίσης αποτελούνται από υποκλάσματα με διαφορετικό μέγεθος, πυκνότητα και χημική σύσταση^{19,28}. Μέχρι σήμερα δεν έχει αποσαφηνισθεί ο ρόλος των που διαδραματίζουν αυτά τα υποκλάσματα στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο η συγκέντρωση των μεγάλων, πλούσιων σε apoA1 HDL υποκλασμάτων ήταν μειωμένη, ενώ η συγκέντρωση των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων ήταν αυξημένη, σε σύγκριση με υγιή άτομα^{444,445,697}. Παράλληλα, μόνο οι αυξήσεις της συγκέντρωσης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων, που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση σιμβαστατίνης/νικοτινικού οξέος, μπορούσαν να μεταβάλλουν το βαθμό στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο⁶⁹⁸. Αυτή η παρατήρηση υποστηρίζει μία αντιαθηρογόνο δράση των μεγάλων έναντι των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων⁶⁹⁸. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι τα μικρά-πυκνά HDL υποκλάσματα ενδέχεται να είναι πιο αποτελεσματικά όσον αφορά τη διαδικασία της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης^{28,446}. Επιπρόσθετα, αυτά τα υποκλάσματα φαίνεται ότι εκφράζουν σε μεγαλύτερο βαθμό τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση των HDL, όπως είναι η LpPLA₂ που συνδέεται με τις HDL και η PON1^{699,700}. Πράγματι και στην παρούσα μελέτη υπήρχε μία συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας της PON1 και της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων.

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι σε ορισμένες μελέτες η σχετική κατανομή της χοληστερόλης στα διάφορα HDL υποκλάσματα είχε μεγαλύτερη προγνωστική αξία από τα επίπεδα της HDL-C όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων συμβαμάτων^{19,445,701}.

Στην παρούσα μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL-C, η οποία ήταν δοσοεξαρτώμενη. Η χορήγηση στατινών έχει συσχετισθεί με μικρές έως μέτριες δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των

επιπέδων της HDL-C^{19,191}. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να είναι αποτελεσματικότερη από τις αντίστοιχες δόσεις άλλων στατινών όσον αφορά την αύξηση των επιπέδων της HDL-C^{191,203}. Η μικρότερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C στην παρούσα μελέτη (έως 6,7% στη δόση των 20 mg/ημέρα), σε σύγκριση με την αντίστοιχη αύξηση στις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες θα μπορούσε να αποδοθεί στα σχετικά υψηλά επίπεδα της HDL-C πριν την έναρξη της θεραπείας στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αύξηση των επιπέδων της HDL-C που συσχετίζεται με τη χορήγηση στατινών είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα αυτής της παραμέτρου πριν την έναρξη της θεραπείας^{19,702}.

Στην παρούσα μελέτη η αύξηση των επιπέδων της HDL-C φαίνεται ότι αποδίδεται σε μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των ενδιάμεσου μεγέθους HDL υποκλασμάτων μόνο στην ομάδα RSV10. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της ροσουβαστατίνης στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων. Αυτό το εύρημα συμφωνεί με τα ευρήματα άλλων μελετών που έδειξαν ότι οι στατίνες ενδέχεται να αυξάνουν τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των μεγάλων HDL και όχι των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων⁷⁰³⁻⁷⁰⁶. Μάλιστα, η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι προκαλεί μεγαλύτερες αυξήσεις της συγκέντρωσης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων σε σύγκριση με άλλες στατίνες⁷⁰⁵. Οι Οοί και συν έδειξαν μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση του μεγέθους των HDL σωματιδίων που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης⁷⁰⁷.

Η δοσοεξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της apoA1 φαίνεται να εξηγεί έως ένα βαθμό την αύξηση της συγκέντρωσης των μεγάλων, πλούσιων σε apoA1, υποκλασμάτων των HDL, που συσχετίζεται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης¹⁹. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από μία *in vitro* μελέτη, η οποία έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη προκαλεί μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση της έκφρασης του mRNA της apoA1, καθώς και της *de novo* σύνθεσης αυτής της apo, από τα ηπατοκύτταρα⁷⁰⁸. Αντίθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν επηρέασε σημαντικά τη σύνθεση της apoA2⁷⁰⁸. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι αυξάνει τη σύνθεση μόνο των υποκλασμάτων των HDL που περιέχουν apoA1 και όχι εκείνων των υποκλασμάτων που περιέχουν apoA1 και apoA2⁷⁰⁸. Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να προκαλεί μία δοσοεξαρτώμενη μείωση του ρυθμού καταβολισμού της apoA1 σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο^{707,709}. Αυτές οι μελέτες προσφέρουν ένα μηχανισμό που εξηγεί έως ένα βαθμό τη

δοσοεξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της apoA1 που συσχετίζεται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι προκαλεί μία δοσοεξαρτώμενη μείωση τόσο της ενεργότητας όσο και της μάζας της CETP^{707,709}. Αυτό το ένζυμο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο φαινότυπο των HDL, αφού ευοδώνει τη μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τα μεγάλα HDL υποκλάσματα στις πλούσιες σε TG VLDL, με ανταλλαγή με TG. Αυτή η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία πλούσιων σε TG HDL, τα οποία TG υδρολύονται με τη δράση της ηπατικής λιπάσης, με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό μικρών-πυκνών HDL σωματιδίων. Η μείωση της ενεργότητας και της μάζας της CETP, που συσχετίζεται με τη δράση των στατινών, αναστέλλει αυτή τη διαδικασία, με αποτέλεσμα μία αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων¹⁹. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η χορήγηση ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση (κατά 23%) των TG των HDL, ταυτόχρονα με μία σημαντική αύξηση του χρόνου παραμονής στην κυκλοφορία των πλούσιων σε apoA1 HDL υποκλασμάτων⁷⁰⁹.

Εφόσον δεν έχει αποσαφηνισθεί ο ακριβής ρόλος των HDL υποκλασμάτων στην αθηροσκλήρωση, η ικανότητα της ροσουβαστατίνης να αυξάνει τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των μεγάλων έναντι των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως θετική ή αρνητική. Εάν δεχθούμε την υπόθεση ότι τα μεγάλα HDL υποκλάσματα είναι αντιαθηρογόνα, τότε η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι έχει μία θετική επίδραση στο φαινότυπο των HDL. Σε αντίθετη περίπτωση, η επίδραση της ροσουβαστατίνης φαίνεται να είναι τουλάχιστον ουδέτερη, αφού το φάρμακο δεν μεταβάλλει σημαντικά τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων.

Επιπρόσθετα, στην παρούσα μελέτη η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα των pre-beta1-HDL. Μέχρι σήμερα υπάρχουν λίγα δεδομένα όσον αφορά την επίδραση των στατινών σε αυτή την παράμετρο. Σε 306 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία η χορήγηση ατορβαστατίνης ή ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης των μεγάλων α-HDL. Παράλληλα, αντίθετα με την παρούσα μελέτη, η χορήγηση και των 2 στατινών προκάλεσε μία μείωση της συγκέντρωσης των μικρών pre-beta1-HDL⁷⁰⁵. Η αύξηση της συγκέντρωσης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων συσχετιζόταν με την αύξηση των επιπέδων της HDL-C, ενώ η μείωση της συγκέντρωσης των pre-beta1-HDL με τη μείωση των επιπέδων των TG⁷⁰⁵. Παράλληλα, η πιταβαστατίνη αύξησε σημαντικά τη συγκέντρωση των μεγάλων HDL-2 υποκλασμάτων, ενώ δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή της συγκέντρωσης των μικρών HDL-3 υποκλασμάτων σε 29 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία⁷⁰⁶. Επιπρόσθετα, αυτό το

φάρμακο προκάλεσε μία μικρή (κατά 6,9%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της συγκέντρωσης των pre-beta1-HDL⁷⁰⁶.

Μέχρι σήμερα, δεν έχει αποσαφηνισθεί ο ρόλος των στατινών στη δημιουργία ή αναγέννηση αυτών των σωματιδίων. Ωστόσο, αυτά τα φάρμακα φαίνεται ότι επηρεάζουν την ενεργότητα των ενζύμων που συσχετίζονται με τη συγκέντρωση των pre-beta1-HDL υποκλασμάτων: της PLTP και της LCAT. Η PLTP, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη βιοσύνθεση των pre-beta1-HDL σωματιδίων διαμέσου της μεταφοράς φωσφολιπιδίων από τους περιφερικούς ιστούς σε αυτά τα σωματίδια⁷¹⁰. Οι στατίνες φαίνεται ότι μειώνουν την ενεργότητα αυτού του ενζύμου. Αυτό το γεγονός συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση της συγκέντρωσης των pre-beta1-HDL σωματιδίων^{711,712}. Ωστόσο, η LCAT διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εστεροποίηση της ελεύθερης χοληστερόλης των pre-beta1-HDL κατά τη διαδικασία ωρίμανσης αυτών των υποκλασμάτων και στη μετατροπή τους στα μεγάλα ώριμα HDL υποκλάσματα. Έτσι, η αυξημένη ενεργότητα αυτού του ενζύμου έχει συσχετισθεί με μειωμένη συγκέντρωση των pre-beta1-HDL^{713,714}. Ωστόσο, η χορήγηση στατινών φαίνεται ότι συνοδεύεται από μία σημαντική μείωση της ενεργότητας αυτού του ενζύμου⁷⁰⁶, με αποτέλεσμα αύξηση της συγκέντρωσης των pre-beta1-HDL στο πλάσμα, διαμέσου της αναστολής της ωρίμανσής τους και της μετατροπής τους σε μεγαλύτερα υποκλάσματα. Συμπερασματικά, οι στατίνες φαίνεται ότι αυξάνουν την ενεργότητα του ενζύμου που ευοδώνει τον σχηματισμό των pre-beta1-HDL, ενώ ταυτόχρονα μειώνουν την ενεργότητα του ενζύμου που συνεισφέρει στη μετατροπή αυτών των σωματιδίων σε μεγαλύτερα HDL σωματίδια. Με βάση τα παραπάνω θα μπορούσε να εξηγηθεί η ουδέτερη επίδραση της ροσουβαστατίνης στη συγκέντρωση των pre-beta1-HDL, που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη. Το γεγονός ότι δεν προσδιορίστηκε η ενεργότητα των PLTP και LCAT αποτελεί βέβαια ένα μειονέκτημα της παρούσας μελέτης.

Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα όσον αφορά το ρόλο των pre-beta1-HDL σωματιδίων στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, καθώς και όσον αφορά την επίδραση των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στη συγκέντρωσή τους.

10.7 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της LpPLA₂

Η αυξημένη ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης, ενώ ενδέχεται να συσχετίζεται με μία αύξηση του

κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου⁷¹⁵⁻⁷¹⁷. Όπως έχει περιγραφεί στην Εισαγωγή, η LpPLA₂ του πλάσματος συνδέεται κατά κύριο λόγο με τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB, ιδιαίτερα με τις LDL, ενώ συνδέεται σε μικρότερο βαθμό με τις HDL^{472,482,483,500}. Στην παρούσα μελέτη, αυτό το εύρημα επιβεβαιώνεται από την ισχυρή συσχέτιση που παρατηρήθηκε ανάμεσα στην ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος και στα επίπεδα της TC, της LDL-C και της apoB πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε αντίθεση με την LpPLA₂ του πλάσματος, υπάρχουν ενδείξεις ότι η HDL-LpPLA₂ ενδέχεται να εμφανίζει αντιαθηρογόνες ιδιότητες⁵⁰⁰. Στην παρούσα μελέτη, η ενεργότητα της HDL-LpPLA₂ συσχετιζόταν σημαντικά με τα επίπεδα της HDL-C πριν την έναρξη της θεραπείας. Παράλληλα, τα επίπεδα των TG, ως ο βασικός ρυθμιστής των επιπέδων της HDL-C, εμφάνιζαν μία ανεξάρτητη αρνητική συσχέτιση με την ενεργότητα της HDL-LpPLA₂.

Στην παρούσα μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική και δοσοεξαρτώμενη μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος, καθώς και του ενζύμου που συνδέεται με τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB (non-HDL-LpPLA₂). Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών με τη χορήγηση άλλων στατινών^{482,718-723}. Για παράδειγμα, στη μελέτη PRINCE (Pravastatin Inflammation/CRP Study) συμμετείχαν 481 ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε πραβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο⁷¹⁸. Η χορήγηση πραβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση (κατά 22,1%) της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁷¹⁸. Σε άλλη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 55 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία τύπου IIa και 21 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία IIb, η χορήγηση ατορβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση της ενζυμικής ενεργότητας του πλάσματος⁴⁸². Μία ανάλυση της μελέτης JUPITER έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση τόσο της μάζας όσο και της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος κατά 33,8% και 33,2% αντίστοιχα⁷²⁴. Αυτές οι μειώσεις ήταν παρόμοιες με τις αντίστοιχες της παρούσας μελέτης. Παράλληλα, στη μελέτη JUPITER, όπως και στην παρούσα μελέτη, η μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ εμφάνιζε μία ισχυρή συσχέτιση με την αντίστοιχη μείωση των επιπέδων της LDL-C. Πρέπει να αναφερθεί ότι μόνο η ενεργότητα και όχι η μάζα του ενζύμου συσχετιζόταν με τον κίνδυνο εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου ανεξάρτητα από τη μείωση των επιπέδων της LDL-C στους ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο στη μελέτη JUPITER. Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έπαιρναν ροσουβαστατίνη και τα επίπεδα της LDL-C ήταν ιδιαίτερα χαμηλά (\approx 50 mg/dl). Αυτό το εύρημα πιθανά εξηγείται από την ισχυρή

συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβολές των επιπέδων της LDL-C και της ενεργότητας της LpPLA₂ στην ομάδα ασθενών που πήραν ροσουβαστατίνη⁷²⁴.

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ικανότητα των στατινών να μειώνουν την ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος, καθώς και του ενζύμου που είναι συνδεδεμένο με τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB, συσχετίζεται με την ικανότητα των στατινών να μειώνουν τη συγκέντρωση αυτών των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα⁴⁸². Αυτή η θεωρία επιβεβαιώνεται και από τα δεδομένα της παρούσας μελέτης, στην οποία παρατηρήθηκε μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος και στη μείωση των επιπέδων της TC, της LDL-C και της apoB. Η ενεργότητα του ενζύμου πριν την έναρξη της θεραπείας αποτελούσε το μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της μείωσης της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι στη μελέτη PRINCE η μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος, που συσχετιζόταν με τη χορήγηση πραβαστατίνης, έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική μετά από διόρθωση για τη μείωση των επιπέδων της LDL-C⁷¹⁸. Με βάση αυτά τα δεδομένα φαίνεται ότι η μείωση της LDL-C αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της μείωσης της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος⁷¹⁸. Ωστόσο, οι στατίνες δεν φαίνεται να επηρεάζουν την έκκριση του ενζύμου από τα μακροφάγα^{482,722}. Έτσι, η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι προκαλεί μεγαλύτερες μειώσεις αυτής της ενεργότητας σε σύγκριση με άλλες στατίνες εξαιτίας της ισχυρότερης υπολιπιδαιμικής της δράσης^{482,712,718-723}. Σε μία μελέτη συμμετείχαν 80 ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 20 mg/ημέρα ή ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα, με διπλασιασμό της δόσης και των 2 στατινών μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας⁷¹². Σε αναλογία με τις μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων της TC και της non-HDL-C που επιτεύχθηκαν στην ομάδα της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκε μία σημαντικά μεγαλύτερη μείωση τόσο της ενεργότητας όσο και της μάζας της LpPLA₂ του πλάσματος στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης⁷¹².

Ωστόσο, τα ευρήματα μία άλλης μελέτης υποστηρίζουν ότι η μείωση της LDL-C ενδέχεται να μην είναι ο μοναδικός καθοριστικός προγνωστικός παράγοντας που συσχετίζεται με τη μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος⁷²⁵. Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 82 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 20 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό ατορβαστατίνης 5 mg/ημέρα + εζετιμίμη 10 mg/ημέρα. Παρότι η μείωση των επιπέδων της LDL-C ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες, η μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της μονοθεραπείας με ατορβαστατίνη⁷²⁵.

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των στατινών, ανεξάρτητα από την υπολιπιδαιμική τους δράση, μπορούν να εξηγήσουν έως ένα βαθμό τη μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος που συσχετίζεται με τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων. Πράγματι στη μελέτη PRINCE, στην οποία χρησιμοποιήθηκε πραβαστατίνη, παρατηρήθηκε μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος και στη μείωση των επιπέδων της CRP του ορού⁷¹⁸. Ωστόσο, μία τέτοια συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Μελέτες στις οποίες μετρήθηκε η ενεργότητα του ενζύμου στα διάφορα υποκλάσματα των LDL έδειξαν ότι οι στατίνες μειώνουν κατά κύριο λόγο την ενεργότητα του ενζύμου που είναι συνδεδεμένο με τα αθηρογόνα sdLDL σωματίδια^{482,681}. Αυτό το εύρημα έχει ιδιαίτερη σημασία δεδομένου ότι η LpPLA₂ του πλάσματος εκφράζεται έως ένα μεγάλο βαθμό από αυτά τα σωματίδια⁶⁹⁰. Μάλιστα, η ερευνητική μας ομάδα έδειξε ότι αυτή η ενεργότητα ενδέχεται να αποτελεί και δείκτη της παρουσίας των sdLDL σωματιδίων στο πλάσμα⁶⁹⁰.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος συσχετίζεται με τη μείωση του όγκου της αθηρωματικής βλάβης, που οφείλεται στη χορήγηση στατινών, τόσο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ασταθείς αθηρωματικές πλάκες, όσο και σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο^{726,727}. Επιπρόσθετα, μία υπο-ανάλυση της μελέτης PROVE-IT έδειξε ότι μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, που συσχετίζεται με τη χορήγηση στατινών, μέσα στις πρώτες 30 ημέρες θεραπείας μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, μπορεί να εξηγηθεί έως ένα βαθμό από τη μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος⁷²⁸.

Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση της ροσουβαστατίνης δεν είχε σημαντική επίδραση στην ενεργότητα της HDL-LpPLA₂, παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL-C. Αυτό το εύρημα συμφωνεί με τα αποτελέσματα άλλων μελετών, στις οποίες χορηγήθηκε ροσουβαστατίνη ή άλλες στατίνες^{482,681,719}. Η έλλειψη σημαντικής επίδρασης της ροσουβαστατίνης στα μικρά-πυκνά υποκλάσματα των HDL, τα οποία περιέχουν αυτό το ένζυμο σε μεγάλο βαθμό⁶⁹⁹, μπορεί να δικαιολογεί έως ένα βαθμό αυτό το εύρημα. Σε μία μελέτη έγινε διαχωρισμός των HDL υποκλασμάτων με υπερφυγοκέντρωση⁶⁸¹. Σε αυτή τη μελέτη, παρατηρήθηκε μία εκλεκτική παρουσία της HDL-LpPLA₂ από τις HDL-3c (μικρές HDL). Η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν είχε σημαντική επίδραση στην ενεργότητα του ενζύμου αυτών των λιποπρωτεϊνών⁶⁸¹.

10.8 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της PON1

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της παραοξονάσης και αρυλεστεράσης της PON1 έναντι των υποστρωμάτων paraoxon και phenylacetate, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της PON1 έναντι και των 2 υποστρωμάτων. Η έλλειψη σημαντικής επίδρασης του φαρμάκου στη συγκέντρωση των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων φαίνεται ότι εξηγεί έως ένα μεγάλο βαθμό αυτό το εύρημα. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η PON1 υπάρχει κατά κύριο λόγο σε αυτά τα υποκλάσματα⁷⁰⁰. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνεται από τη σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ενεργότητα της PON1 και στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων, που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Δεν έχει αποσαφηνισθεί η επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες στην ενεργότητα του ενζύμου, καθώς οι μέχρι σήμερα μελέτες εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα^{261,729}. Τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα και όσον αφορά την επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της PON1. Για παράδειγμα, όπως παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα δεν μετέβαλε σημαντικά την ενεργότητα της PON1 σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία⁷³⁰. Αντίθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 20-40 mg/ημέρα συσχέτισθηκε με μία σημαντική αύξηση της ενεργότητας της PON1 σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο και χαμηλά επίπεδα HDL-C πριν την έναρξη της θεραπείας²⁶¹. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι στην ίδια μελέτη η χορήγηση ατορβαστατίνης δεν είχε σημαντική επίδραση στην ενεργότητα του ενζύμου²⁶¹.

Παρά την απουσία σημαντικής επίδρασης της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της PON1 στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση του πηλίκου της ενεργότητας του ενζύμου ανά mg LDL-C. Αυτό το εύρημα αποδίδεται στη σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της αγωγής. Αυτά τα αποτελέσματα ενδέχεται να αντικατοπτρίζουν μία αυξημένη προστατευτική δράση των HDL έναντι της οξείδωσης των LDL.

10.9 Επίδραση της ροσουβαστατίνης στα επίπεδα της βισφατίνης του πλάσματος

Όπως περιγράφεται στην Εισαγωγή, η βισφατίνη είναι μία πρωτεΐνη, η οποία παράγεται από διάφορους ιστούς και ιδιαίτερα από το λιπώδη ιστό⁷³¹. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η βισφατίνη ενδέχεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης. Συγκεκριμένα, η βισφατίνη φαίνεται ότι ευοδώνει τη φλεγμονή διαμέσου της αύξησης της έκφρασης φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, όπως είναι η IL-6, *in vitro* και *in vivo*⁵⁹⁶. Παράλληλα, αυτή η πρωτεΐνη φαίνεται ότι συσχετίζεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2⁷³². Η έκφραση της βισφατίνης ήταν αυξημένη στις αθηρωματικές πλάκες ασθενών με συμπτωματική στεφανιαία νόσο, σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν ασυμπτωματική νόσο⁶⁰⁹. Παράλληλα, η βισφατίνη ανιχνεύθηκε στα αφρώδη κύτταρα των αθηρωματικών πλακών ασθενών που είχαν υποστεί ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ ενδέχεται να συσχετίζεται με αποσταθεροποίηση αυτών των πλακών διαμέσου της αυξημένης έκφρασης της MMP-9⁶⁰⁹.

Στην παρούσα μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της βισφατίνης του πλάσματος. Μάλιστα, αυτή η δράση συσχετιζόταν σημαντικά με τα επίπεδα αυτής της παραμέτρου πριν την έναρξη της θεραπείας. Αυτό το εύρημα είχε ως αποτέλεσμα να παρατηρηθούν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της βισφατίνης του πλάσματος μόνο σε εκείνους τους ασθενείς στους οποίους αυτά τα επίπεδα ήταν αυξημένα. Με βάση την παραπάνω παρατήρηση φαίνεται ότι τα άτομα εκείνα που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από αυτή τη δράση της ροσουβαστατίνης είναι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μεταβολικό σύνδρομο και σπλαχνική παχυσαρκία^{607,608,731,733}. Ωστόσο, η μείωση της βισφατίνης δεν συσχετιζόταν με την ευνοϊκή επίδραση της ροσουβαστατίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ.

Μέχρι την διενέργεια της παρούσας μελέτης δεν υπήρχαν κλινικά δεδομένα όσον αφορά την επίδραση των στατινών στα επίπεδα της βισφατίνης του πλάσματος. Μία *in vitro* μελέτη είχε δείξει ότι η ατορβαστατίνη ενδέχεται να μειώνει την έκφραση του γονιδίου της βισφατίνης σε διαφοροποιημένα λιποκύτταρα⁷³⁴. Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη κλινική μελέτη που έδειξε μία μείωση των επιπέδων της βισφατίνης του πλάσματος, η οποία συσχετιζόταν με τη χορήγηση στατινών σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μίας μελέτης που δημοσιεύθηκε αργότερα, η οποία έδειξε ότι η χορήγηση ατορβαστατίνης (10-80 mg/ημέρα) συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση των επιπέδων της βισφατίνης του πλάσματος σε ασθενείς

με σακχαρώδη διαβήτη⁷³⁵. Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι η χορήγηση στατινών ενδέχεται να μειώνει τα επίπεδα της βισφατίνης σε άτομα με αυξημένα επίπεδα πριν την έναρξη της θεραπείας, όπως είναι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (μέση τιμή 21,5 ng/ml σε αυτή τη μελέτη vs 17,1 ng/ml στην παρούσα μελέτη)⁷³⁵. Στην παρούσα μελέτη, η μείωση των επιπέδων της βισφατίνης του πλάσματος ήταν σημαντική μόνο στην υποομάδα των ασθενών που εμφάνιζαν επίπεδα αυτής της παραμέτρου πριν την έναρξη της θεραπείας > 17 ng/ml. Η μείωση των επιπέδων της βισφατίνης του πλάσματος που συσχετίστηκε με τη χορήγηση ατορβαστατίνης ήταν ανεξάρτητη από τις μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων του ορού⁷³⁵. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μία ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα σε αυτή τη μείωση και στη μείωση των επιπέδων της hs-CRP του ορού⁷³⁵. Μία παρόμοια συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Πρέπει να αναφερθεί ότι μία άλλη κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση συμβαστατίνης δεν μετέβαλε σημαντικά τα επίπεδα της βισφατίνης του πλάσματος σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο⁷³⁶. Με βάση τα παραπάνω, είναι πιθανό να μην έχουν όλες οι στατίνες την ίδια επίδραση σε αυτή την παράμετρο.

Συμπεράσματα

Η ροσουβαστατίνη είναι ένα ιδιαίτερα αποτελεσματικό φάρμακο όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της LDL-C και την επίτευξη των στόχων της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη ενδέχεται να αποτελεί μία χρήσιμη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας, καθώς η χορήγησή της έχει ως αποτέλεσμα μικρές αλλά στατιστικά σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της HDL-C. Αυτές οι αυξήσεις αποδίδονται κυρίως σε μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγαλύτερων και όχι των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων. Πρέπει να αναφερθεί ότι η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη που εκτίμησε την επίδραση της ροσουβαστατίνης στο φαινότυπο των HDL υποκλασμάτων. Η κλινική της σημασία πρέπει να αποσαφηνισθεί σε μελλοντικές μελέτες.

Ταυτόχρονα, η χορήγηση της ροσουβαστατίνης έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις των επιπέδων των TG και της VLDL-C. Άτομα με αυξημένα επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας φαίνεται ότι ωφελούνται περισσότερο από αυτή την υπολιπιδαιμική δράση του φαρμάκου. Η μείωση των επιπέδων της apoC-III, που αποτελεί αναστολέα της LPL, φαίνεται ότι εξηγεί έως ένα βαθμό την υποτριγλυκεριδαιμική δράση της ροσουβαστατίνης.

Η παρούσα μελέτη ήταν η πρώτη που έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη μεταβάλλει τη σχετική κατανομή της χοληστερόλης από τις αθηρογόνες sdLDL στις λιγότερο αθηρογόνες lbLDL, με αποτέλεσμα μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων. Μάλιστα, αυτή η δράση παρατηρείται κυρίως με τη μεγαλύτερη δόση της ροσουβαστατίνης (20 mg/ημέρα) και σε ασθενείς με σχετικά αυξημένα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας. Στην παρούσα μελέτη, για πρώτη φορά προτείνεται ένα τόσο χαμηλό όριο των επιπέδων των TG (120 mg/dl) πάνω από το οποίο αυτό το όφελος είναι σημαντικό.

Πριν την παρούσα μελέτη δεν υπήρχαν δεδομένα όσον αφορά την επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος, η οποία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η χορήγηση της ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία δοσοεξαρτώμενη μείωση της ενεργότητας αυτού του ενζύμου. Η δράση αυτή συσχετίζεται σημαντικά με την ικανότητα του φαρμάκου να μειώνει τη συγκέντρωση των πλούσιων σε apoB λιποπρωτεϊνών, οι οποίες αποτελούν τον κύριο μεταφορέα του ενζύμου στο πλάσμα. Αντίθετα, παρά τη σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL-C, η ροσουβαστατίνη δεν μετέβαλε σημαντικά την ενεργότητα των αντιαθηροσκληρωτικών ενζύμων των HDL, όπως είναι η HDL-LpPLA₂ και η PON1. Αυτό το γεγονός αποδίδεται έως ένα βαθμό στην έλλειψη

σημαντικής επίδρασης του φαρμάκου στη συγκέντρωση των μικρών-πυκνών HDL υποκλασμάτων, όπου υπάρχει το μεγαλύτερο μέρος αυτών των ενζύμων.

Παράλληλα, η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί την πρώτη κλινική μελέτη που έδειξε ότι μία στατίνη ενδέχεται να μειώνει τα επίπεδα της βισφατίνης του πλάσματος, μίας αδιποκίνης που προάγει την αθηροσκλήρωση, καθώς ευοδώνει τη φλεγμονή και την αστάθεια των αθηρωματικών πλακών. Αυτό το όφελος ενδέχεται να είναι σημαντικό σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και συγκεκριμένα σε παχύσαρκα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο ή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα αυτής της πρωτεΐνης στο πλάσμα.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση του φαρμάκου στη νεφρική λειτουργία και στην απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα, ένα γεγονός το οποίο πιθανά οφείλεται στη σχετικά μικρή διάρκεια της μελέτης. Ωστόσο, η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι εμφανίζει μία ήπια υποουριχαιμική δράση που συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα του ουρικού οξέος πριν την έναρξη της θεραπείας.

Γενικά, η ροσουβαστατίνη είναι ένα καλά ανεκτό και ασφαλές φάρμακο. Όπως και συμβαίνει και με τις υπόλοιπες στατίνες οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ροσουβαστατίνης αφορούν το μυοσκελετικό σύστημα (μυαλγίες με ή χωρίς αύξηση της CK, μυοσίτιδα, ραβδομύωση) και την αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου.

Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης JUPITER, εκφράσθηκε έντονη ανησυχία σχετικά με μία πιθανή διαβητογόνο δράση των στατινών και ιδιαίτερα της ροσουβαστατίνης. Πράγματι, αυτή η μελέτη έδειξε μία αύξηση της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη που συσχετιζόνταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης. Μετά τη δημοσίευση αυτών των αποτελεσμάτων η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί την πρώτη κλινική μελέτη που έδειξε μία δόσοεξαρτώμενη αύξηση της ινσουλिनoαντίστασης σε ασθενείς με IFG που παίρνουν στατίνη, προσφέροντας ένα μηχανισμό που εξηγεί έως ένα βαθμό την διαβητογόνο δράση αυτών των φαρμάκων.

Παράλληλα, από τα πρώτα χρόνια κυκλοφορίας του φαρμάκου είχαν εκφρασθεί ανησυχίες σχετικά με μία πιθανή πρωτεϊνουρική δράση του. Η παρούσα μελέτη ήταν η πρώτη μελέτη που επιβεβαίωσε σε κλινικό επίπεδο ότι η πρωτεϊνουρία που συσχετίζεται με τη χορήγηση των

στατινών είναι λειτουργική και αποτελείται από πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους που φυσιολογικά επαναροφώνται στο επίπεδο των εγγύς νεφρικών σωληναρίων (π.χ. την α1 μικροσαφίρινη). Η αναστολή σύνθεσης των προϊόντων του μεβαλονικού οξέος είναι ο πιθανός υποκείμενος μηχανισμός που μπορεί να εξηγήσει αυτή τη δράση της ροσουβαστατίνης, ενώ η χορήγηση στατινών δεν φαίνεται να έχει ως αποτέλεσμα μία δομική βλάβη των νεφρικών σωληναρίων.

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι στατίνες είναι αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) και την επίτευξη των στόχων της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Επιπρόσθετα, η χορήγηση αυτών των φαρμάκων μείωσε σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Αυτό το όφελος δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από τη μείωση των επιπέδων της LDL-C. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι ποικίλες μεταβολικές και πλειοτροπικές δράσεις του φαρμάκου συνεισφέρουν σημαντικά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η ροσουβαστατίνη είναι η νεότερη στατίνη που κυκλοφόρησε στην ελληνική αγορά. Μέχρι σήμερα, δεν έχει διερευνηθεί πλήρως η επίδραση αυτής της στατίνης στις μεταβολικές παραμέτρους και σε νεώτερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σκοπός της μελέτης: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της ροσουβαστατίνης σε δόσεις 10-20 mg/ημέρα στο λιπιδαιμικό προφίλ, σε μεταβολικές παραμέτρους, καθώς και σε νεώτερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία.

Υλικό και μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 150 ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα (ομάδα RSV10, n = 100) ή 20 mg/ημέρα (ομάδα RSV20, n = 50). Πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και μετά από 12 εβδομάδες αγωγής προσδιορίστηκαν: 1] το λιπιδαιμικό προφίλ, 2] οι μη λιπιδαιμικές μεταβολικές παράμετροι [επίπεδα κρεατινίνης ορού (SCr), ουρικού οξέος (SUA), γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας και ο δείκτης HOMA (Homeostasis Model Assessment)], 3] η νεφρική λειτουργία [ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR)] και η απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα, 4] η συγκέντρωση της χοληστερόλης των υποκλασμάτων των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) και των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL), 5] το μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων, 6] η ενεργότητα της συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάσης A₂ (LpPLA₂), 7] η ενεργότητα της παραοξονάσης-1 (PON1), καθώς και 8] τα επίπεδα της βισφατίνης του πλάσματος.

Αποτελέσματα: Συνολικά 124 ασθενείς (80 στην ομάδα RSV10 και 44 στην ομάδα RSV20) ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (TC), των τριγλυκεριδίων (TG), της LDL-C και της απολιποπρωτεΐνης (apo) B, ταυτόχρονα με σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της

χοληστερόλης των HDL (HDL-C) και της apoA1. Οι παραπάνω μεταβολές ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα RSV20 σε σύγκριση με την ομάδα RSV10. Τα επίπεδα των TG πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και η μείωση των επιπέδων της apoC-III αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της μείωσης των επιπέδων των TG. Παράλληλα, παρατηρήθηκε μία δοσοεξαρτώμενη επίδραση της ροσουβαστατίνης στο φαινότυπο των LDL. Συγκεκριμένα, η ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα μείωσε τη χοληστερόλη όλων των LDL υποκλασμάτων. Έτσι, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων. Αντίθετα, η ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία μεταβολή της σχετικής κατανομής της χοληστερόλης από τα sdLDL στα lbLDL υποκλάσματα, ένα εύρημα που είχε ως αποτέλεσμα μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων. Μία παρόμοια ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου στο μέγεθος των LDL σωματιδίων παρατηρήθηκε σε ασθενείς και των 2 ομάδων με σχετικά αυξημένα επίπεδα TG πριν την έναρξη της θεραπείας (≥ 120 mg/dl και ≥ 150 mg/dl στις ομάδες RSV10 και RSV20, αντίστοιχα). Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στο φαινότυπο των HDL υποκλασμάτων ήταν δοσοεξαρτώμενη. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγάλων και ενδιάμεσου μεγέθους HDL υποκλασμάτων στην ομάδα RSV10, ενώ στην ομάδα RSV20 παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση της χοληστερόλης των μεγάλων HDL. Η χοληστερόλη των μικρών-πυκνών HDL δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε καμία από τις 2 ομάδες.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας στη διάρκεια των 12 εβδομάδων παρακολούθησης. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της νεφρικής απέκκρισης των ολικών λευκωμάτων. Ωστόσο, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της $\alpha 1$ -μικροσφαιρίνης, η οποία αποτελεί ένα δείκτη σωληναριακής προέλευσης πρωτεϊνουρίας. Αντίθετα, η ροσουβαστατίνη δεν είχε σημαντική επίδραση στη νεφρική απέκκριση της αλβουμίνης, που αποτελεί δείκτη πρωτεϊνουρίας σπειραματικής προέλευσης. Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη εμφάνισε μία ήπια υποουριχαιμική δράση, η οποία συσχετιζόταν θετικά μόνο με τα επίπεδα του SUA πριν την έναρξη της θεραπείας.

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία δοσοεξαρτώμενη μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ του πλάσματος, καθώς και του ενζύμου που είναι συνδεδεμένο με τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB (non-HDL-LpPLA₂). Αντίθετα, η ροσουβαστατίνη δεν είχε σημαντική επίδραση στην ενεργότητα της LpPLA₂ που είναι συνδεδεμένη με τις HDL (HDL-LpPLA₂), ούτε και στην ενεργότητα παραοξονάσης ή αρυλεστεράσης της PON1. Τέλος, η χορήγηση

ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση των επιπέδων της βισφατίνης του πλάσματος, η οποία ήταν ανεξάρτητη από την ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου στο λιπιδαιμικό προφίλ. Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα βισφατίνης του πλάσματος πριν την έναρξη της θεραπείας (π.χ. ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο ή σακχαρώδη διαβήτη) αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο από αυτή την πλειοτροπική δράση της ροσουβαστατίνης.

Συμπέρασμα: Σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία, η χορήγηση ροσουβαστατίνης φαίνεται ότι εμφανίζει μία ευνοϊκή επίδραση σε ποικίλες μεταβολικές παραμέτρους, που αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Effect of rosuvastatin on metabolic parameters in patients with primary dyslipidemia

Michalis Kostapanos

Abstract

Background: Statins are the most widely used evidence-based drugs for the management of dyslipidemia and to reduce the risk of cardiovascular (CV) events. Their main lipid “target” is low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels but they also exert variable effects on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG) levels. It was suggested that CV benefits of statins cannot be entirely explained by lipid modulating effects. In this context, it was suggested that statins exert various actions (the so-called ‘pleiotropic’) that may at least in part explain their anti-atherosclerotic capacity. Also, statins may correct non-lipid metabolic abnormalities considered as risk predictors of vascular events.

Currently, rosuvastatin is the newest statin marketed in Greece. To the date of this study, data were limited regarding the effect of rosuvastatin on novel lipid and non-lipid metabolic variables as well as on markers of inflammation and oxidative stress or adipokines predicting CV risk.

Objective: In this study we assessed the effect of rosuvastatin 10-20 mg/day on the serum lipid profile, other metabolic variables and novel markers considered as vascular risk predictors in patients with dyslipidemia.

Material and methods: A hundred and fifty patients with dyslipidemia were randomized by 2:1 to rosuvastatin 10 (RSV10 group) or 20 mg/day (RSV20 group). At baseline as well as 12 weeks post-treatment the following parameters were determined: 1] the serum lipid profile, 2] non-lipid metabolic variables [serum uric acid (SUA), fasting glucose and insulin as well as HOMA-IR (Homeostasis Modes Assessment; as a surrogate of insulin resistance) levels, 3] renal function [assessed by serum creatinine (SCr) levels, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and proteinuria], 4] the cholesterol concentration of different size and density lipoprotein [low density lipoproteins (LDL) and high density lipoproteins (HDL)] particles, 5] the mean LDL size, 6] the total plasma enzyme activity of lipoprotein-associated phospholipase A₂ (LpPLA₂) or that associated with lipoprotein particles, 7] the enzyme activity of paraoxonase-1 (PON1), and, 8] the plasma visfatin levels.

Results: One hundred and twenty four patients (80 in the RSV10 and 44 in the RSV20 group) completed the study protocol. Rosuvastatin effectively reduced total cholesterol (TC), TG, LDL-C and apolipoprotein (apo)B, while raised HDL-C and apoA1 levels. These changes were dose-dependent. Baseline TG levels as well as the post-treatment reduction in apoC-III levels independently predicted its TG-lowering effect. Also, rosuvastatin was associated with a dose-dependent effect on the cholesterol concentration of lipoprotein particles with different size and density. Namely, rosuvastatin 10 mg/day significantly reduced the cholesterol of all LDL particles in concert, thus, not affecting the mean LDL size. In contrast, rosuvastatin 20 mg/day predominantly decreased the cholesterol mass of the atherogenic small-dense LDL (sdLDL), compared with the large and buoyant LDL (lbLDL). In this context, a small though significant increase in the mean LDL size was noted in the RSV20 group. The same was relevant among patients with sub-optimal baseline TG levels in both treatment groups (≥ 120 and ≥ 150 mg/dl, in the RSV10 and RSV20 group respectively). Furthermore, a dose-dependent effect of rosuvastatin on the cholesterol mass of HDL subfractions was noted. Namely, rosuvastatin 10 mg/day significantly increased the cholesterol concentration of the large and intermediate HDL, while 20 mg/day of only the large HDL. The cholesterol mass of small HDL remained unchanged.

No significant alterations in the renal function or total proteinuria were noted. Also, renal excretions of both albumin and immunoglobulin G, as surrogates of glomerular proteinuria, were unchanged. However, rosuvastatin was associated with a small though significant increase in the $\alpha 1$ -microglobulin renal excretion. Interestingly, this effect was dose-dependent. Rosuvastatin was associated with mild reductions in SUA levels, which were particularly relevant among patients with high baseline levels.

Plasma LpPLA₂ as well as the enzyme activity associated with apoB-rich lipoproteins was significantly reduced in a dose-dependent manner. In contrast, no significant effect of rosuvastatin on LpPLA₂ activity associated with HDL was noted. Likewise, rosuvastatin induced no relevant change in PON1 activity towards paraoxon and phenylacetate.

Rosuvastatin 10 mg/day significantly reduced plasma visfatin levels independently of its lipid modifying effects. This benefit may be particularly relevant among patients with increased levels of this parameter at baseline (e.g. those with metabolic syndrome and type 2 diabetes).

Conclusion: Rosuvastatin not only beneficially changes the serum lipid profile, but also exerts various actions that could contribute to a better vascular risk profile of patients with dyslipidemia.

Δημοσιεύσεις που προέκυψαν από την παρούσα διδακτορική διατριβή

1] **Kostapanos MS**, Milionis HJ, Gazi I, Kostara C, Bairaktari ET, Elisaf M. Rosuvastatin increases alpha-1 microglobulin urinary excretion in patients with primary dyslipidemia. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:1337-43. PMID:17050799.

2] **Kostapanos MS**, Milionis HJ, Filippatos TD, Nakou ES, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS. 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. PMID: 17825691.

3] Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M, **Kostapanos M**, Gazi IF, Wolfert RL, Elisaf M, Tselepis AD. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2236-43. PMID: 17656665.

4] **Kostapanos MS**, Derdemezis CS, Filippatos TD, Milionis HJ, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. Effect of rosuvastatin treatment on plasma visfatin levels in patients with primary hyperlipidemia. *Eur J Pharmacol*. 2008;578:249-52. PMID: 17931620.

5] **Kostapanos MS**, Milionis HJ, Saougos VG, Lagos KG, Kostara C, Bairaktari ET, Elisaf MS. Dose-dependent effect of rosuvastatin treatment on urinary protein excretion. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2007;12:292-7. PMID: 18172223.

6] **Kostapanos MS**, Milionis HJ, Elisaf MS. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008;13:157-74. PMID: 18460672.

- 7] **Kostapanos MS**, Milionis HJ, Lagos KG, Rizos CB, Tselepis AD, Elisaf MS. Baseline triglyceride levels and insulin sensitivity are major determinants of the increase of LDL particle size and buoyancy induced by rosuvastatin treatment in patients with primary hyperlipidemia. *Eur J Pharmacol.* 2008;590:327-32. PMID: 18585701.
- 8] **Kostapanos MS**, Milionis HJ, Filippatos TD, Christogiannis LG, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS. Dose-dependent effect of rosuvastatin treatment on HDL-subfraction phenotype in patients with primary hyperlipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2009;14:5-13. PMID: 19246334.
- 9] **Kostapanos MS**, Milionis HJ, Agouridis AD, Rizos CV, Elisaf MS. Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. *Int J Clin Pract.* 2009;63:1308-13. PMID: 19691613.
- 10] **Kostapanos MS**, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10:11-28. PMID: 20104931.
- 11] **Kostapanos MS**, Liamis GL, Milionis HJ, Elisaf MS. Do statins beneficially or adversely affect glucose homeostasis. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:612-31. PMID: 20507274.
- 12] **Kostapanos MS**, Elisaf MS. JUPITER and satellites: Clinical implications of the JUPITER study and its secondary analyses. *World J Cardiol.* 2011;3:207-14. PMCID: PMC3158868.

Βιβλιογραφία

1. Lecerf JM, de Lorgeril M. Dietary cholesterol: from physiology to cardiovascular risk. *Br J Nutr* 2011;106:6-14.
2. Quinn PJ, Chapman D. The dynamics of membrane structure. *CRC Crit Rev Biochem* 1980;8:1-117.
3. Papahadjopoulos D. Cholesterol and cell membrane function: a hypothesis concerning etiology of atherosclerosis. *J Theor Biol* 1974;43:329-37.
4. Edwards PA, Ericsson J. Signaling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway: mechanisms of action and possible roles in human disease. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:433-40.
5. Spector AA, Yorek MA. Membrane lipid composition and cellular function. *J Lipid Res* 1985;26:1015-35.
6. Hanukoglu I. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43:779-804.
7. Russell DW. Cholesterol biosynthesis and metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6:103-10.
8. Mancini M, Postiglione A, di Marino L. Feedback regulation of metabolism by dietary constituents: lipids. *Nutr Metab* 1977;21:13-25.
9. Brown MS, Goldstein JL. Multivalent feedback regulation of HMG CoA reductase, a control mechanism coordinating isoprenoid synthesis and cell growth. *J Lipid Res* 1980;21:505-17.
10. Thurnher M, Nussbaumer O, Gruenbacher G. Novel aspects of mevalonate pathway inhibitors as antitumor agents. *Clin Cancer Res* 2012;18:3524-31.
11. Scanu AM Landsberger FR. Lipoprotein structure. *Ann N Y Acad Sci* 1980;348:1-436.
12. Gotto AM PH, Havel RJ. Introduction to the plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1986;128:3-41.
13. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:551-61.
14. Ελισάφ Μ. Δυσλιπιδαιμία. 2003.
15. Grundy SM. Cholesterol and Atherosclerosis. 1990.
16. Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, et al. "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:533-71.
17. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-61.
18. Florentin M, Liberopoulos EN, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Multiple actions of high-density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:370-8.
19. Link JJ, Rohatgi A, de Lemos JA. HDL cholesterol: physiology, pathophysiology, and management. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:268-314.
20. Rye KA, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S195-200.
21. 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.
22. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006;98:1352-64.
23. Tso C, Martinic G, Fan WH, Rogers C, Rye KA, Barter PJ. High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1144-9.
24. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:2071-7.

25. Griffin JH, Kojima K, Banka CL, Curtiss LK, Fernandez JA. High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *J Clin Invest* 1999;103:219-27.
26. Nofer JR, Walter M, Kehrel B, et al. HDL3-mediated inhibition of thrombin-induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased production of phosphoinositide-derived second messengers 1,2-diacylglycerol and inositol 1,4,5-tris-phosphate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:861-9.
27. Calkin AC, Drew BG, Ono A, et al. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates platelet function in individuals with type 2 diabetes mellitus by promoting cholesterol efflux. *Circulation* 2009;120:2095-104.
28. Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL--guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:144-53.
29. Mansbach CM, 2nd, Gorelick F. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293:G645-50.
30. Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits. Giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis* 1988;8:421-8.
31. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1767-74.
32. Goldstein JL, Ho YK, Brown MS, Innerarity TL, Mahley RW. Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor-mediated uptake and degradation of hypercholesterolemic canine beta-very low density lipoproteins. *J Biol Chem* 1980;255:1839-48.
33. Pitas RE, Innerarity TL, Mahley RW. Foam cells in explants of atherosclerotic rabbit aortas have receptors for beta-very low density lipoproteins and modified low density lipoproteins. *Arteriosclerosis* 1983;3:2-12.
34. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 2002;106:2137-42.
35. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996;94:2013-20.
36. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
37. Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003;107:973-7.
38. Moyer MP, Tracy RP, Tracy PB, van't Veer C, Sparks CE, Mann KG. Plasma lipoproteins support prothrombinase and other procoagulant enzymatic complexes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:458-65.
39. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1792-801.
40. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007;262:157-72.
41. Zheng XY, Liu L. Remnant-like lipoprotein particles impair endothelial function: direct and indirect effects on nitric oxide synthase. *J Lipid Res* 2007;48:1673-80.
42. 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.
43. Alipour A, van Oostrom AJ, Izraeljan A, et al. Leukocyte activation by triglyceride-rich lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:792-7.
44. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:258-70.
45. Scanu AM. Lp(a) as a marker for coronary heart disease risk. *Clin Cardiol* 1991;14:I35-9.
46. Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Lipoprotein a: where are we now? *Curr Opin Cardiol* 2009;24:351-7.
47. Genest J, Jr., Jenner JL, McNamara JR, et al. Prevalence of lipoprotein (a) [Lp(a)] excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1039-145.

48. Sniderman AD, Marcovina SM. Apolipoprotein A1 and B. *Clin Lab Med* 2006;26:733-50.
49. Tregouet DA, Ricard S, Nicaud V, et al. In-depth haplotype analysis of ABCA1 gene polymorphisms in relation to plasma ApoA1 levels and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:775-81.
50. Ohashi R, Mu H, Wang X, Yao Q, Chen C. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. *QJM* 2005;98:845-56.
51. Frank PG, Marcel YL. Apolipoprotein A-I: structure-function relationships. *J Lipid Res* 2000;41:853-72.
52. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995;36:211-28.
53. Pirich C, Banyai M, Efthimiou Y, Sinzinger H. Lipoproteins and prostacyclin stability. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:138-43.
54. Ashton WD, Nanchahal K, Wood DA. Body mass index and metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Eur Heart J* 2001;22:46-55.
55. Kostapanos MS, Christogiannis LG, Bika E, et al. Apolipoprotein B-to-A1 ratio as a predictor of acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:497-502.
56. PN. D. Hyperlipidaemia. Oxford: Health Press 2000.
57. Havel RJ, Yamada N, Shames DM. Role of apolipoprotein E in lipoprotein metabolism. *Am Heart J* 1987;113:470-4.
58. Gregg RE, Brewer HB, Jr. The role of apolipoprotein E in modulating the metabolism of apolipoprotein B-48 and apolipoprotein B-100 containing lipoproteins in humans. *Adv Exp Med Biol* 1986;201:289-98.
59. Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis* 2000;148:1-15.
60. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl A:A20-3.
61. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989;320:1060-8.
62. Cooper AD. Hepatic clearance of plasma chylomicron remnants. *Semin Liver Dis* 1992;12:386-96.
63. 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.
64. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996;37:693-707.
65. Connelly PW. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta* 1999;286:243-55.
66. Eisenberg S, Sehayek E. Remnant particles and their metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9:739-53.
67. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
68. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. *J Clin Invest* 1983;72:743-7.
69. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984;25:1017-58.
70. Tall A. Plasma lipid transfer proteins. *Annu Rev Biochem* 1995;64:235-57.
71. Scanu AM, Edelstein C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEB J* 2008;22:4044-54.
72. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992;2:23-8.
73. 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.

74. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
75. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
76. Gould AL, Rossouw JE, Santanillo NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995;91:2274-82.
77. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. 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.
78. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:2-14.
79. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
80. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299-308.
81. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300:2142-52.
82. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
83. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in the Apolipoprotein MORTality RISK study (AMORIS). *J Intern Med* 2009;265:275-87.
84. Jialal I. A practical approach to the laboratory diagnosis of dyslipidemia. *Am J Clin Pathol* 1996;106:128-38.
85. Apostolou F, Gazi IF, Kostoula A, et al. Persistence of an atherogenic lipid profile after treatment of acute infection with *Brucella*. *J Lipid Res* 2009;50:2532-9.
86. Apostolou F, Gazi IF, Lagos K, et al. Acute infection with Epstein-Barr virus is associated with atherogenic lipid changes. *Atherosclerosis* 2010;212:607-13.
87. Jialal I. Evolving lipoprotein risk factors: lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein. *Clin Chem* 1998;44:1827-32.
88. 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.
89. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994;78:117-41.
90. Jackson RL, Smith LC, Taunton OD, Gotto AM, Jr. Familial hypercholesterolemia: diagnosis, metabolic defect and management. *Life Sci* 1977;21:1395-402.
91. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407-20.
92. Haase A, Goldberg AC. Identification of people with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:282-9.
93. van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, de Jongh S, de Sauvage Nolting PR, Kastelein JJ. Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of familial hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4:31-41.
94. Evans D, Beil FU. The E670G SNP in the PCSK9 gene is associated with polygenic hypercholesterolemia in men but not in women. *BMC Med Genet* 2006;7:66.
95. Orso E, Ahrens N, Kilalic D, Schmitz G. Familial hypercholesterolemia and lipoprotein(a) hyperlipidemia as independent and combined cardiovascular risk factors. *Atheroscler Suppl* 2009;10:74-8.

96. Aguilar Salinas CA, Zamora M, Gomez-Diaz RA, Mehta R, Gomez Perez FJ, Rull JA. Familial combined hyperlipidemia: controversial aspects of its diagnosis and pathogenesis. *Semin Vasc Med* 2004;4:203-9.
97. Gaddi A, Cicero AF, Odoio FO, Poli AA, Paoletti R. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:877-86.
98. Leaf DA. Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. *Am J Med* 2008;121:10-2.
99. Hannuksela ML, Liisanantti MK, Nissinen AE, Savolainen MJ. Biochemical markers of alcoholism. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:953-61.
100. Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1110-8.
101. Mahley RW, Huang Y, Rall SC, Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res* 1999;40:1933-49.
102. Smelt AH, de Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects. *Semin Vasc Med* 2004;4:249-57.
103. Dobmeyer J, Lohrmann J, Feussner G. Prevalence and association of atherosclerosis at three different arterial sites in patients with type III hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1996;119:89-98.
104. Vega GL, Grundy SM. Hypoalphalipoproteinemia (low high density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:209-16.
105. Patsch W, Kuisk I, Glueck C, Schonfeld G. Lipoproteins in familial hyperalphalipoproteinemia. *Arteriosclerosis* 1981;1:156-61.
106. Santiago FD, Nakamura RT, Kaplan D, de Faria EC. Protective modulation of carotid atherosclerosis in hyperalphalipoproteinemic individuals. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:27-34.
107. Ελισάφ Μ ΠΧ, Λυμπερόπουλος Ε, Άθυρος Β. Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών. *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης* 2011;2:163-8.
108. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. 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). *Atherosclerosis* 2011;217:3-46.
109. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
110. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
111. Hauner H. Insulin resistance and the metabolic syndrome-a challenge of the new millennium. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 1:S25-9.
112. Malik S, Budoff MJ, Katz R, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 2011;34:2285-90.
113. 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.
114. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812-9.
115. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, McNeill AM, et al. Metabolic syndrome risk for cardiovascular disease and diabetes in the ARIC study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32 Suppl 2:S21-4.

116. 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.
117. Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:779-90.
118. Suchy D, Labuzek K, Stadnicki A, Okopien B. Ezetimibe--a new approach in hypercholesterolemia management. *Pharmacol Rep* 2011;63:1335-48.
119. Out C, Groen AK, Brufau G. Bile acid sequestrants: more than simple resins. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:43-55.
120. Shepherd J. Mechanism of action of bile acid sequestrants and other lipid-lowering drugs. *Cardiology* 1989;76 Suppl 1:65-71; discussion -4.
121. Hou R, Goldberg AC. Lowering low-density lipoprotein cholesterol: statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and combinations: comparative efficacy and safety. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:79-97.
122. Florentin M, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Colesevelam hydrochloride in clinical practice: a new approach in the treatment of hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin* 2008;24:995-1009.
123. Ganda OP. The role of bile acid sequestrants in the management of type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8 Suppl 1:S15-21.
124. Filippatos TD. A review of time courses and predictors of lipid changes with fenofibric acid-statin combination. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:245-55.
125. Turpin G, Bruckert E. Efficacy and safety of ciprofibrate in hyperlipoproteinaemias. *Atherosclerosis* 1996;124 Suppl:S83-7.
126. Zimetbaum P, Frishman WH, Kahn S. Effects of gemfibrozil and other fibric acid derivatives on blood lipids and lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1991;31:25-37.
127. 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.
128. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G, Banach M, Mikhailidis DP, Rizzo M. The Role of Fibrate Treatment in Dyslipidemia: An Overview. *Curr Pharm Des* 2013.
129. Willson TM, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Curr Opin Chem Biol* 1997;1:235-41.
130. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Kostapanos M, et al. Analysis of 6-month effect of orlistat administration, alone or in combination with fenofibrate, on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in overweight and obese patients with metabolic syndrome. *J Clin Lipidol* 2008;2:279-84.
131. Chan DC, Watts GF, Ooi EM, Ji J, Johnson AG, Barrett PH. Atorvastatin and fenofibrate have comparable effects on VLDL-apolipoprotein C-III kinetics in men with the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1831-7.
132. Staels B, Auwerx J. Perturbation of developmental gene expression in rat liver by fibric acid derivatives: lipoprotein lipase and alpha-fetoprotein as models. *Development* 1992;115:1035-43.
133. Staels B, van Tol A, Andreu T, Auwerx J. Fibrates influence the expression of genes involved in lipoprotein metabolism in a tissue-selective manner in the rat. *Arterioscler Thromb* 1992;12:286-94.
134. Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:67-73.
135. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C-18C.
136. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.

137. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
138. Kostapanos MS, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Adding ezetimibe to statin treatment: is LDL-C lowering the only benefit? *Future Cardiol* 2012;8:813-7.
139. Kostapanos MS, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Therapeutic options for statin-intolerant patients. *Curr Med Res Opin* 2012;28:345-9.
140. 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.
141. Gazi IF, Daskalopoulou SS, Nair DR, Mikhailidis DP. 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.
142. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. 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.
143. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know. *Int J Clin Pract* 2008;62:88-96.
144. Kei A, Elisaf MS. Nicotinic acid: clinical considerations. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:551-64.
145. Yadav R, France M, Younis N, et al. Extended-release niacin with laropirant : a review on efficacy, clinical effectiveness and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1345-62.
146. Morgan JM, Carey CM, Lincoff A, Capuzzi DM. The effects of niacin on lipoprotein subclass distribution. *Prev Cardiol* 2004;7:182-7; quiz 8.
147. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin on lipoprotein metabolism. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:36-46.
148. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: baseline characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH) trial. *Am Heart J* 2011;161:538-43.
149. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:391-409.
150. Robinson JG, Stone NJ. Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98:39i-49i.
151. Papazafiropoulou AK, Kardara MS, Pappas SI. Pleiotropic effects of omega-3 fatty acids. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2012;6:40-6.
152. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.
153. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:686-94.
154. Moghadasian MH, Mancini GB, Frohlich JJ. Pharmacotherapy of hypercholesterolaemia: statins in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:683-95.
155. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008226.
156. Gaw A. HDL-C and triglyceride levels: relationship to coronary heart disease and treatment with statins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:53-62.
157. Ginsberg HN. Effects of statins on triglyceride metabolism. *Am J Cardiol* 1998;81:32B-5B.

158. Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf* 2000;23:197-213.
159. Onusko E. Statins and elevated liver tests: what's the fuss? *J Fam Pract* 2008;57:449-52.
160. Wierzbicki AS, Oben J. Nonalcoholic fatty liver disease and lipids. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:345-52.
161. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-22.
162. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:713-8.
163. Tandra S, Vuppalanchi R. Use of statins in patients with liver disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;11:272-8.
164. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs.
165. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:373-87.
166. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
167. Kiortsis DN, Filippatos TD, Mikhailidis DP, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Statin-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity. *Atherosclerosis* 2007;195:7-16.
168. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 2006;112:71-105.
169. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl* 2003;4:9-14.
170. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:11-28.
171. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm256581.htm>. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury.
172. Florentin M, Elisaf MS. Simvastatin interactions with other drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:439-44.
173. 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.
174. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
175. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5.
176. 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.
177. 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.
178. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.

179. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
180. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-8.
181. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
182. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
183. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
184. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
185. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
186. Kostapanos MS, Katsiki N, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Editorial: reducing cardiovascular risk: is low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) lowering enough? *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:173-7.
187. Liberopoulos EN, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Wierzbicki AS, Elisaf MS. A review of the lipid-related effects of fluvastatin. *Curr Med Res Opin* 2005;21:231-44.
188. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13:157-74.
189. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002;20:303-28.
190. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:495-505.
191. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
192. Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC, et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther* 2004;26:1388-99.
193. Ballantyne CM, Miller E, Chitra R. Efficacy and safety of rosuvastatin alone and in combination with cholestyramine in patients with severe hypercholesterolemia: a randomized, open-label, multicenter trial. *Clin Ther* 2004;26:1855-64.
194. Lloret R, Ycas J, Stein M, Haffner S. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in Hispanic-Americans with hypercholesterolemia (from the STARSHIP trial). *Am J Cardiol* 2006;98:768-73.
195. Milionis HJ, Rizos E, Kostapanos M, et al. Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: comparison of the effects of ATOrvastatin and ROSuvastatin (the ATOROS study). *Curr Med Res Opin* 2006;22:1123-31.
196. Harley CR, Gandhi S, Heien H, Nelson SP. The comparative effectiveness of rosuvastatin vs. other statins in patients with an increased risk of failure to reach NCEP ATP III goal. *Int J Clin Pract* 2008;62:889-95.
197. Jones PH, Davidson MH, Kashyap ML, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with rosuvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3 study. *Atherosclerosis* 2009;204:208-15.
198. Liberopoulos EN, Florentin M, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Compliance with lipid-lowering therapy and its impact on cardiovascular morbidity and mortality. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:717-25.

199. Glueck CJ, Aregawi D, Agloria M, et al. Rosuvastatin 5 and 10 mg/d: a pilot study of the effects in hypercholesterolemic adults unable to tolerate other statins and reach LDL cholesterol goals with nonstatin lipid-lowering therapies. *Clin Ther* 2006;28:933-42.
200. Mackie BD, Satija S, Nell C, Miller J, 3rd, Sperling LS. Monday, Wednesday, and Friday dosing of rosuvastatin in patients previously intolerant to statin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:291.
201. Dulay D, LaHaye SA, Lahey KA, Day AG. Efficacy of alternate day versus daily dosing of rosuvastatin. *Can J Cardiol* 2009;25:e28-31.
202. Li JJ, Yang P, Liu J, et al. Impact of 10 mg rosuvastatin daily or alternate-day on lipid profile and inflammatory markers. *Clin Chim Acta* 2012;413:139-42.
203. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004;147:705-13.
204. Stender S, Schuster H, Barter P, Watkins C, Kallend D. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:430-8.
205. Strandberg TE, Feely J, Sigurdsson EL. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison of the effects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: a DISCOVERY study. *Clin Ther* 2004;26:1821-33.
206. Deedwania PC, Gupta M, Stein M, Ycas J, Gold A. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in South-Asian patients at risk of coronary heart disease (from the IRIS Trial). *Am J Cardiol* 2007;99:1538-43.
207. Clearfield MB, Amerena J, Bassand JP, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia--Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). *Trials* 2006;7:35.
208. Insull W, Jr., Ghali JK, Hassman DR, JW YA, Gandhi SK, Miller E. Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc* 2007;82:543-50.
209. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atherosclerosis* 2007;194:e154-64.
210. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007;99:673-80.
211. Wolffenbuttel BH, Franken AA, Vincent HH. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes -- CORALL study. *J Intern Med* 2005;257:531-9.
212. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005;26:2664-72.
213. Saito Y, Yamada N, Shirai K, et al. Effect of rosuvastatin 5-20mg on triglycerides and other lipid parameters in Japanese patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2007;194:505-11.
214. Kostapanos MS, Elisaf MS. JUPITER and satellites: Clinical implications of the JUPITER study and its secondary analyses. *World J Cardiol* 2011;3:207-14.
215. Ridker PM, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity c-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for "intermediate risk". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:447-52.
216. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk $\geq 5\%$ or Framingham risk $>20\%$: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J* 2011;32:75-83.

217. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
218. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2010;376:333-9.
219. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
220. Abramson J, Wright JM. Are lipid-lowering guidelines evidence-based? *Lancet* 2007;369:168-9.
221. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488-96, W174.
222. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243-52.
223. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121:1069-77.
224. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Statin pleiotropy against renal injury. *J Cardiometab Syndr* 2009;4:E4-9.
225. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557-63.
226. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1266-73.
227. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
228. Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010;121:143-50.
229. Jassal DS, Tam JW, Bhagirath KM, et al. Association of mitral annular calcification and aortic valve morphology: a substudy of the aortic stenosis progression observation measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) study. *Eur Heart J* 2008;29:1542-7.
230. van der Linde D, Yap SC, van Dijk AP, et al. Effects of rosuvastatin on progression of stenosis in adult patients with congenital aortic stenosis (PROCAS Trial). *Am J Cardiol* 2011;108:265-71.
231. Chan KL, Dumesnil JG, Tam J, Ni A, Teo K. Effect of rosuvastatin on C-reactive protein and progression of aortic stenosis. *Am Heart J* 2011;161:1133-9.
232. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007;297:1344-53.
233. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J* 2008;155:584 e1-8.
234. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.

235. Nicholls SJ, Borgman M, Nissen SE, et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus AtorvastatiN). *Curr Med Res Opin* 2011;27:1119-29.
236. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2005;96:24F-33F.
237. Ray KK, Cannon CP, Ganz P. Beyond lipid lowering: What have we learned about the benefits of statins from the acute coronary syndromes trials? *Am J Cardiol* 2006;98:18P-25P.
238. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Goudevenos JA, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Do statins have an antiarrhythmic activity? *Cardiovasc Res* 2007;75:10-20.
239. Schafer A, Fraccarollo D, Eigenthaler M, et al. Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure: role of NO bioavailability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1071-7.
240. ter Avest E, Abbink EJ, Holewijn S, de Graaf J, Tack CJ, Stalenhoef AF. Effects of rosuvastatin on endothelial function in patients with familial combined hyperlipidaemia (FCH). *Curr Med Res Opin* 2005;21:1469-76.
241. Nangle MR, Cotter MA, Cameron NE. Effects of rosuvastatin on nitric oxide-dependent function in aorta and corpus cavernosum of diabetic mice: relationship to cholesterol biosynthesis pathway inhibition and lipid lowering. *Diabetes* 2003;52:2396-402.
242. Miller AW, Tulbert CD, Busija DW. Rosuvastatin treatment reverses impaired coronary artery vasodilation in fructose-fed, insulin-resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R157-60.
243. Sergienko IV, Samoilenko E, Masenko VP, et al. [Effect of therapy with rosuvastatin on lipid spectrum, factors of inflammation and endothelial function in patients with ischemic heart disease]. *Kardiologija* 2006;46:4-8.
244. van der Harst P, Groenewegen HC, Roks AJ, et al. Rosuvastatin attenuates angiotensin II-induced neointimal formation after stent implantation in the rat. *Coron Artery Dis* 2008;19:47-53.
245. Landmesser U, Harrison DG. Oxidant stress as a marker for cardiovascular events: Ox marks the spot. *Circulation* 2001;104:2638-40.
246. Jantzen F, Konemann S, Wolff B, et al. Isoprenoid depletion by statins antagonizes cytokine-induced down-regulation of endothelial nitric oxide expression and increases NO synthase activity in human umbilical vein endothelial cells. *J Physiol Pharmacol* 2007;58:503-14.
247. Haas MJ, Horani MH, Parseghian SA, Mooradian AD. Statins prevent dextrose-induced endothelial barrier dysfunction, possibly through inhibition of superoxide formation. *Diabetes* 2006;55:474-9.
248. Lu TM, Ding YA, Leu HB, Yin WH, Sheu WH, Chu KM. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;94:157-61.
249. Chen J, Li D, Schaefer R, Mehta JL. Cross-talk between dyslipidemia and renin-angiotensin system and the role of LOX-1 and MAPK in atherogenesis studies with the combined use of rosuvastatin and candesartan. *Atherosclerosis* 2006;184:295-301.
250. Enomoto S, Sata M, Fukuda D, Nakamura K, Nagai R. Rosuvastatin prevents endothelial cell death and reduces atherosclerotic lesion formation in ApoE-deficient mice. *Biomed Pharmacother* 2009;63:19-26.
251. Desjardins F, Sekkali B, Verreth W, et al. Rosuvastatin increases vascular endothelial PPARgamma expression and corrects blood pressure variability in obese dyslipidaemic mice. *Eur Heart J* 2008;29:128-37.
252. ter Avest E, Abbink EJ, de Graaf J, Tack CJ, Stalenhoef AF. Effect of rosuvastatin on insulin sensitivity in patients with familial combined hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 2005;35:558-64.
253. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
254. Otto A, Fontaine J, Tschirhart E, Fontaine D, Berkenboom G. Rosuvastatin treatment protects against nitrate-induced oxidative stress in eNOS knockout mice: implication of the NAD(P)H oxidase pathway. *Br J Pharmacol* 2006;148:544-52.

255. Otto A, Fontaine D, Fontaine J, Berkenboom G. Rosuvastatin treatment protects against nitrate-induced oxidative stress. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:177-84.
256. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-87.
257. Schafer A, Fraccarollo D, Vogt C, et al. Improved endothelial function and reduced platelet activation by chronic HMG-CoA-reductase inhibition with rosuvastatin in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1367-75.
258. Resch U, Tatzber F, Budinsky A, Sinzinger H. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:262-74.
259. Li W, Asagami T, Matsushita H, Lee KH, Tsao PS. Rosuvastatin attenuates monocyte-endothelial cell interactions and vascular free radical production in hypercholesterolemic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:557-62.
260. Muchova L, Wong RJ, Hsu M, et al. Statin treatment increases formation of carbon monoxide and bilirubin in mice: a novel mechanism of in vivo antioxidant protection. *Can J Physiol Pharmacol* 2007;85:800-10.
261. Bergheanu SC, Van Tol A, Dallinga-Thie GM, 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.
262. Miersch S, Sliskovic I, Raturi A, Mutus B. Antioxidant and antiplatelet effects of rosuvastatin in a hamster model of prediabetes. *Free Radic Biol Med* 2007;42:270-9.
263. Schupp N, Schmid U, Heidland A, Stopper H. Rosuvastatin protects against oxidative stress and DNA damage in vitro via upregulation of glutathione synthesis. *Atherosclerosis* 2008;199:278-87.
264. Grosser N, Erdmann K, Hemmerle A, et al. Rosuvastatin upregulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;325:871-6.
265. Pirro M, Schillaci G, Mannarino MR, et al. Effects of rosuvastatin on 3-nitrotyrosine and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:436-41.
266. Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2041-53.
267. Milionis HJ, Gazi IF, Filippatos TD, et al. Starting with rosuvastatin in primary hyperlipidemia--Is there more than lipid lowering? *Angiology* 2005;56:585-92.
268. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:554-61.
269. Kleemann R, Princen HM, Emeis JJ, et al. Rosuvastatin reduces atherosclerosis development beyond and independent of its plasma cholesterol-lowering effect in APOE*3-Leiden transgenic mice: evidence for antiinflammatory effects of rosuvastatin. *Circulation* 2003;108:1368-74.
270. Link A, Ayadhi T, Bohm M, Nickenig G. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006;27:2945-55.
271. Kim YS, Ahn Y, Hong MH, et al. Rosuvastatin suppresses the inflammatory responses through inhibition of c-Jun N-terminal kinase and Nuclear Factor-kappaB in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:376-83.
272. van Oostrom AJ, Plokker HW, van Asbeck BS, et al. Effects of rosuvastatin on postprandial leukocytes in mildly hyperlipidemic patients with premature coronary sclerosis. *Atherosclerosis* 2006;185:331-9.
273. Chen J, Li D, Schaefer RF, Mehta JL. Inhibitory effect of candesartan and rosuvastatin on CD40 and MMPs expression in apo-E knockout mice: novel insights into the role of RAS and dyslipidemia in atherogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:446-52.
274. Schmidt WM, Spiel AO, Jilma B, Wolzt M, Muller M. In-vivo effects of simvastatin and rosuvastatin on global gene expression in peripheral blood leucocytes in a human inflammation model. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:109-20.

275. Monetti M, Canavesi M, Camera M, et al. Rosuvastatin displays anti-atherothrombotic and anti-inflammatory properties in apoE-deficient mice. *Pharmacol Res* 2007;55:441-9.
276. Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol* 2001;133:406-12.
277. Furman C, Copin C, Kandoussi M, et al. Rosuvastatin reduces MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages: potential relevance to atherosclerotic plaque stability. *Atherosclerosis* 2004;174:93-8.
278. Werner N, Priller J, Laufs U, et al. Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular reendothelialization and neointimal formation: effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1567-72.
279. Kappert K, Leppanen O, Paulsson J, et al. Highly active antiretroviral therapy attenuates re-endothelialization and alters neointima formation in the rat carotid artery after balloon injury. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:383-92.
280. Thum T, Tsikas D, Stein S, et al. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1693-701.
281. Kiyani J, Kusch A, Tkachuk S, et al. Rosuvastatin regulates vascular smooth muscle cell phenotypic modulation in vascular remodeling: role for the urokinase receptor. *Atherosclerosis* 2007;195:254-61.
282. Weiss S, Frischknecht K, Greutert H, et al. Different migration of vascular smooth muscle cells from human coronary artery bypass vessels. Role of Rho/ROCK pathway. *J Vasc Res* 2007;44:149-56.
283. Schafer K, Kaiser K, Konstantinides S. Rosuvastatin exerts favourable effects on thrombosis and neointimal growth in a mouse model of endothelial injury. *Thromb Haemost* 2005;93:145-52.
284. Verreth W, De Keyzer D, Davey PC, et al. Rosuvastatin restores superoxide dismutase expression and inhibits accumulation of oxidized LDL in the aortic arch of obese dyslipidemic mice. *Br J Pharmacol* 2007;151:347-55.
285. Coban E, Afacan B. The effect of rosuvastatin treatment on the mean platelet volume in patients with uncontrolled primary dyslipidemia with hypolipidemic diet treatment. *Platelets* 2008;19:111-4.
286. Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, et al. Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome (from the PAR-1 inhibition by statins [PARIS] study). *Am J Cardiol* 2006;97:1332-6.
287. Bulhak AA, Gourine AV, Gonon AT, Sjoquist PO, Valen G, Pernow J. Oral pre-treatment with rosuvastatin protects porcine myocardium from ischaemia/reperfusion injury via a mechanism related to nitric oxide but not to serum cholesterol level. *Acta Physiol Scand* 2005;183:151-9.
288. Di Napoli P, Taccardi AA, Grilli A, et al. Chronic treatment with rosuvastatin modulates nitric oxide synthase expression and reduces ischemia-reperfusion injury in rat hearts. *Cardiovasc Res* 2005;66:462-71.
289. Jones SP, Gibson MF, Rimmer DM, 3rd, Gibson TM, Sharp BR, Lefer DJ. Direct vascular and cardioprotective effects of rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1172-8.
290. Ikeda Y, Young LH, Lefer AM. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, protects ischemic reperfused myocardium in normocholesterolemic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:649-56.
291. Custodis F, Eberl M, Kilter H, Bohm M, Laufs U. Association of RhoGDIalpha with Rac1 GTPase mediates free radical production during myocardial hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2006;71:342-51.
292. Takemoto M, Node K, Nakagami H, et al. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2001;108:1429-37.

293. Maack C, Kartes T, Kilter H, et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* 2003;108:1567-74.
294. Li JM, Gall NP, Grieve DJ, Chen M, Shah AM. Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure. *Hypertension* 2002;40:477-84.
295. Adra CN, Manor D, Ko JL, et al. RhoGDIgamma: a GDP-dissociation inhibitor for Rho proteins with preferential expression in brain and pancreas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:4279-84.
296. Habibi J, Whaley-Connell A, Qazi MA, et al. Rosuvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, decreases cardiac oxidative stress and remodeling in Ren2 transgenic rats. *Endocrinology* 2007;148:2181-8.
297. Sun X, Ku DD. Rosuvastatin provides pleiotropic protection against pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, and coronary endothelial dysfunction in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H801-9.
298. Cirrincione GM, Boluyt MO, Hwang HS, Bleske BE. 3-HMG-Coenzyme A reductase inhibition and extracellular matrix gene expression in the pressure-overloaded rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:521-30.
299. Krum H, Ashton E, Reid C, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2007;13:1-7.
300. Pelat M, Dessy C, Massion P, Desager JP, Feron O, Balligand JL. Rosuvastatin decreases caveolin-1 and improves nitric oxide-dependent heart rate and blood pressure variability in apolipoprotein E^{-/-} mice in vivo. *Circulation* 2003;107:2480-6.
301. Segà R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension* 2002;39:710-4.
302. Stauss HM, Persson PB. Role of Nitric Oxide in Buffering Short-Term Blood Pressure Fluctuations. *News Physiol Sci* 2000;15:229-33.
303. Talini E, Di Bello V, Bianchi C, et al. Early impairment of left ventricular function in hypercholesterolemia and its reversibility after short term treatment with rosuvastatin A preliminary echocardiographic study. *Atherosclerosis* 2008;197:346-54.
304. Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, Bohm M, Nickenig G, Endres M. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. *Brain Res* 2002;942:23-30.
305. Xing H, Sun S, Mei Y, Herman D. The protective effect of rosuvastatin on ischemic brain injury and its mechanism. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006;26:667-9.
306. Engelhorn T, Doerfler A, Heusch G, Schulz R. Reduction of cerebral infarct size by the AT1-receptor blocker candesartan, the HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin and their combination. An experimental study in rats. *Neurosci Lett* 2006;406:92-6.
307. Prinz V, Laufs U, Gertz K, et al. Intravenous rosuvastatin for acute stroke treatment: an animal study. *Stroke* 2008;39:433-8.
308. Kilic U, Bassetti CL, Kilic E, Xing H, Wang Z, Hermann DM. Post-ischemic delivery of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor rosuvastatin protects against focal cerebral ischemia in mice via inhibition of extracellular-regulated kinase-1/-2. *Neuroscience* 2005;134:901-6.
309. Kilic E, Kilic U, Matter CM, Luscher TF, Bassetti CL, Hermann DM. Aggravation of focal cerebral ischemia by tissue plasminogen activator is reversed by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor but does not depend on endothelial NO synthase. *Stroke* 2005;36:332-6.
310. Zacco A, Togo J, Spence K, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect cortical neurons from excitotoxicity. *J Neurosci* 2003;23:11104-11.

311. Famer D, Crisby M. Rosuvastatin reduces caspase-3 activity and up-regulates alpha-secretase in human neuroblastoma SH-SY5Y cells exposed to A beta. *Neurosci Lett* 2004;371:209-14.
312. Gastard MC, Troncoso JC, Koliatsos VE. Caspase activation in the limbic cortex of subjects with early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2003;54:393-8.
313. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001;81:741-66.
314. Roensch J, Crisby M, Nordberg A, Xiao Y, Zhang LJ, Guan ZZ. Effects of statins on alpha7 nicotinic receptor, cholinesterase and alpha-form of secreted amyloid precursor peptide in SH-SY5Y cells. *Neurochem Int* 2007;50:800-6.
315. Li M, Nishimura H, Kusano KF, et al. Neuronal nitric oxide synthase mediates statin-induced restoration of vasa nervorum and reversal of diabetic neuropathy. *Circulation* 2005;112:93-102.
316. Oltman CL, Davidson EP, Coppey LJ, et al. Vascular and neural dysfunction in Zucker diabetic fatty rats: a difficult condition to reverse. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:64-74.
317. Oltman CL, Davidson EP, Coppey LJ, Kleinschmidt TL, Lund DD, Yorek MA. Attenuation of vascular/neural dysfunction in Zucker rats treated with enalapril or rosuvastatin. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:82-9.
318. Vidt DG, Harris S, McTaggart F, Ditmarsch M, Sager PT, Sorof JM. Effect of short-term rosuvastatin treatment on estimated glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2006;97:1602-6.
319. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS, Hutchinson HG. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004;102:52-60.
320. Verma A, Ranganna KM, Reddy RS, Verma M, Gordon NF. Effect of rosuvastatin on C-reactive protein and renal function in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1290-2.
321. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1381-90.
322. Gianella A, Nobili E, Abbate M, et al. Rosuvastatin treatment prevents progressive kidney inflammation and fibrosis in stroke-prone rats. *Am J Pathol* 2007;170:1165-77.
323. Whaley-Connell A, DeMarco VG, Lastra G, et al. Insulin resistance, oxidative stress, and podocyte injury: role of rosuvastatin modulation of filtration barrier injury. *Am J Nephrol* 2008;28:67-75.
324. Whaley-Connell A, Habibi J, Nistala R, et al. Attenuation of NADPH oxidase activation and glomerular filtration barrier remodeling with statin treatment. *Hypertension* 2008;51:474-80.
325. Kramer S, Kron S, Wang-Rosenke Y, et al. Rosuvastatin is additive to high-dose candesartan in slowing progression of experimental mesangioproliferative glomerulosclerosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F801-11.
326. Sironi L, Gianazza E, Gelosa P, et al. Rosuvastatin, but not simvastatin, provides end-organ protection in stroke-prone rats by antiinflammatory effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:598-603.
327. Whaley-Connell AT, Morris EM, Rehmer N, et al. Albumin activation of NAD(P)H oxidase activity is mediated via Rac1 in proximal tubule cells. *Am J Nephrol* 2007;27:15-23.
328. Ott C, Schlaich MP, Schmidt BM, Titze SI, Schaufele T, Schmieder RE. Rosuvastatin improves basal nitric oxide activity of the renal vasculature in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2008;196:704-11.
329. Naito Y, Katada K, Takagi T, et al. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, reduces the colonic inflammatory response in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Int J Mol Med* 2006;17:997-1004.
330. Naito Y, Katada K, Takagi T, et al. Rosuvastatin reduces rat intestinal ischemia-reperfusion injury associated with the preservation of endothelial nitric oxide synthase protein. *World J Gastroenterol* 2006;12:2024-30.
331. Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M, Kokkoris S, Giannoulis G. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2006;184:233-4.

332. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol* 2004;94:882-8.
333. Shepherd J, Vidt DG, Miller E, Harris S, Blasetto J. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology* 2007;107:433-43.
334. Brown WV, Bays HE, Hassman DR, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, 52-week trial. *Am Heart J* 2002;144:1036-43.
335. Ferdinand KC, Clark LT, Watson KE, et al. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in African-American patients in a six-week trial. *Am J Cardiol* 2006;97:229-35.
336. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.
337. Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY) II. *Am Heart J* 2006;151:975 e1-9.
338. Schwartz GG, Bolognese MA, Tremblay BP, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: a randomized, controlled trial. *Am Heart J* 2004;148:e4.
339. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, Kallend D, Smith K. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:137-51.
340. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007;192:432-7.
341. Capuzzi DM, Morgan JM, Weiss RJ, Chitra RR, Hutchinson HG, Cressman MD. Beneficial effects of rosuvastatin alone and in combination with extended-release niacin in patients with a combined hyperlipidemia and low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2003;91:1304-10.
342. Kurabayashi M, Yamazaki T. Superior benefit of aggressive lipid-lowering therapy for high-risk patients using statins: the SUBARU study--more hypercholesterolemic patients achieve Japan Atherosclerosis Society LDL-C goals with rosuvastatin therapy than with atorvastatin therapy. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:314-23.
343. Stein EA, Amerena J, Ballantyne CM, et al. Long-term efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg in patients with severe hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2007;100:1387-96.
344. Sorokin AV, Duncan B, Panetta R, Thompson PD. Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. *Am J Cardiol* 2006;98:705-6.
345. Famularo G, Miele L, Minisola G, Grieco A. Liver toxicity of rosuvastatin therapy. *World J Gastroenterol* 2007;13:1286-8.
346. Saito Y, Goto Y, Dane A, Strutt K, Raza A. Randomized dose-response study of rosuvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:329-36.
347. Singh S, Nautiyal A, Dolan JG. Recurrent acute pancreatitis possibly induced by atorvastatin and rosuvastatin. Is statin induced pancreatitis a class effect? *JOP* 2004;5:502-4.
348. Galatti L, Polimeni G, Salvo F, Romani M, Sessa A, Spina E. Short-term memory loss associated with rosuvastatin. *Pharmacotherapy* 2006;26:1190-2.
349. Tapia-Perez J, Sanchez-Aguilar M, Torres-Corzo JG, et al. Effect of rosuvastatin on amnesia and disorientation after traumatic brain injury (NCT003229758). *J Neurotrauma* 2008;25:1011-7.
350. Do C, Huyghe E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Bagheri H. Statins and erectile dysfunction: results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. *Drug Saf* 2009;32:591-7.

351. Oteri A, Catania MA, Travaglini R, et al. Gynecomastia possibly induced by rosuvastatin. *Pharmacotherapy* 2008;28:549-51.
352. Picolos MK, Zeniou V, Michalis A. Rosuvastatin-induced gynaecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:421-2.
353. Roberto G, Biagi C, Montanaro N, Koci A, Moretti U, Motola D. Statin-associated gynecomastia: evidence coming from the Italian spontaneous ADR reporting database and literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1007-11.
354. Wolters LM, Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:589-90.
355. Tam LS, Li EK, Shang Q, et al. Effects of rosuvastatin on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a randomized controlled pilot trial. *Scand J Rheumatol* 2011;40:411-21.
356. Mok CC, Wong CK, To CH, Lai JP, Lam CS. Effects of rosuvastatin on vascular biomarkers and carotid atherosclerosis in lupus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:875-83.
357. Finsterer J, Stollberger C. Myalgia, hyper-CK-aemia, and hypocoagulability in a patient under rosuvastatin and warfarin. *Eur J Neurol* 2005;12:660.
358. Mondillo S, Ballo P, Galderisi M. Rosuvastatin-acenocoumarol interaction. *Clin Ther* 2005;27:782-4.
359. Simonson SG, Martin PD, Mitchell PD, Lasseter K, Gibson G, Schneck DW. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2005;45:927-34.
360. Jindal D, Tandon M, Sharma S, Pillai KK. Pharmacodynamic evaluation of warfarin and rosuvastatin co-administration in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:621-5.
361. Yu CY, Campbell SE, Zhu B, et al. Effect of pitavastatin vs. rosuvastatin on international normalized ratio in healthy volunteers on steady-state warfarin. *Curr Med Res Opin* 2012;28:187-94.
362. Zacharova A, Siller M, Spicakova A, et al. Rosuvastatin suppresses the liver microsomal CYP2C11 and CYP2C6 expression in male Wistar rats. *Xenobiotica* 2012;42:731-6.
363. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients. *Int J Cardiol* 2005;101:9-17.
364. Simonson SG, Raza A, Martin PD, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:167-77.
365. Brinton EA. Does the addition of fibrates to statin therapy have a favorable risk to benefit ratio? *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:25-32.
366. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1280-7.
367. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2003;25:459-71.
368. Ireland JH, Eggert CH, Arendt CJ, Williams AW. Rhabdomyolysis with cardiac involvement and acute renal failure in a patient taking rosuvastatin and fenofibrate. *Ann Intern Med* 2005;142:949-50.
369. Dedhia V, Munsu SC. Myopathy caused by a combination rosuvastatin and fenofibrate. *J Assoc Physicians India* 2007;55:152-3.
370. Zhu T, Awani WM, Hosmane B, et al. ABT-335, the choline salt of fenofibric acid, does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with rosuvastatin in humans. *J Clin Pharmacol* 2009;49:63-71.
371. Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, et al. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:455-63.
372. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1185-95.

373. Capuzzi DM, Morgan JM, Carey CM, et al. Rosuvastatin alone or with extended-release niacin: a new therapeutic option for patients with combined hyperlipidemia. *Prev Cardiol* 2004;7:176-81.
374. Gosai P, Liu J, Doyle RT, et al. Effect of omega-3-acid ethyl esters on the steady-state plasma pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adults. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2947-53.
375. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:322-9.
376. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Raza A, Schneck DW. Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:94-9.
377. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:527-31.
378. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Raza A, Schneck DW. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:51-6.
379. Zhang W, Deng S, Chen XP, et al. Pharmacokinetics of rosuvastatin when coadministered with rifampicin in healthy males: a randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Ther* 2008;30:1283-9.
380. Calza L, Colangeli V, Manfredi R, et al. Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. *AIDS* 2005;19:1103-5.
381. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, Pocaterra D, Pavoni M, Chiodo F. Rosuvastatin, pravastatin, and atorvastatin for the treatment of hypercholesterolaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Curr HIV Res* 2008;6:572-8.
382. Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, Wolfe P, Flynn DM, Hoody DW. Drug/Drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:570-8.
383. van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007;12:1127-32.
384. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
385. Fontana P, Senouf D, Mach F. Biological effect of increased maintenance dose of clopidogrel in cardiovascular outpatients and influence of the cytochrome P450 2C19*2 allele on clopidogrel responsiveness. *Thromb Res* 2008;121:463-8.
386. Martin PD, Kemp J, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW. No effect of rosuvastatin on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1352-7.
387. Merz T, Fuller SH. Elevated serum transaminase levels resulting from concomitant use of rosuvastatin and amiodarone. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1818-21.
388. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3542-56.
389. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917-21.
390. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2003;31:1066-9.
391. Benton JL, Blumenthal RS, Becker DM, Yanek LR, Moy TF, Post W. Predictors of low-density lipoprotein particle size in a high-risk African-American population. *Am J Cardiol* 2005;95:1320-3.
392. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363-79.
393. 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.
394. Packard C, Caslake M, Shepherd J. The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look. *Int J Cardiol* 2000;74 Suppl 1:S17-22.

395. Slyper AH. Low-density lipoprotein density and atherosclerosis. Unraveling the connection. *JAMA* 1994;272:305-8.
396. Austin MA, Krauss RM. Genetic control of low-density-lipoprotein subclasses. *Lancet* 1986;2:592-5.
397. 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.
398. Austin MA. Genetic epidemiology of low-density lipoprotein subclass phenotypes. *Ann Med* 1992;24:477-81.
399. Austin MA. Genetic and environmental influences on LDL subclass phenotypes. *Clin Genet* 1994;46:64-70.
400. Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, Krauss RM. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990;10:520-30.
401. Austin MA, Krauss RM. LDL density and atherosclerosis. *JAMA* 1995;273:115.
402. Friedlander Y, Kark JD, Sinnreich R, Edwards KL, Austin MA. Inheritance of LDL peak particle diameter: results from a segregation analysis in Israeli families. *Genet Epidemiol* 1999;16:382-96.
403. 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.
404. 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.
405. Shearman AM, Demissie S, Cupples LA, et al. Tobacco smoking, estrogen receptor alpha gene variation and small low density lipoprotein level. *Hum Mol Genet* 2005;14:2405-13.
406. Siri PW, Krauss RM. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:455-9.
407. Dreon DM, Krauss RM. Diet-gene interactions in human lipoprotein metabolism. *J Am Coll Nutr* 1997;16:313-24.
408. Krauss RM. Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity. *Annu Rev Nutr* 2001;21:283-95.
409. 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.
410. Carr MC, Ayyobi AF, Murdoch SJ, Deeb SS, Brunzell JD. 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.
411. Wang J, Qiang H, Chen D, Zhang C, Zhuang Y. CETP gene mutation (D442G) increases low-density lipoprotein particle size in patients with coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 2002;322:85-90.
412. 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.
413. Skoglund-Andersson C, Ehrenborg E, Fisher RM, Olivecrona G, Hamsten A, Karpe F. 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.
414. 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.
415. Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D, et al. Genotype of the mutant LDL receptor allele is associated with LDL particle size heterogeneity in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;184:163-70.
416. Nielsen LB. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996;123:1-15.

417. Anber V, Millar JS, McConnell M, Shepherd J, Packard CJ. Interaction of very-low-density, intermediate-density, and low-density lipoproteins with human arterial wall proteoglycans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2507-14.
418. Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype and diet-gene interactions. *J Nutr* 2001;131:340S-3S.
419. Sattar N, Petrie JR, Jaap AJ. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 1998;138:229-35.
420. Woodman RJ, Watts GF, Playford DA, Best JD, Chan DC. Oxidized LDL and small LDL particle size are independently predictive of a selective defect in microcirculatory endothelial function in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:612-7.
421. Nigon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman MJ. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res* 1991;32:1741-53.
422. Galeano NF, Milne R, Marcel YL, et al. Apoprotein B structure and receptor recognition of triglyceride-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.
423. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsey SC, Deckelbaum RJ. 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.
424. Toyota Y, Yamamura T, Miyake Y, Yamamoto A. Low density lipoprotein (LDL) binding affinity for the LDL receptor in hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1999;147:77-86.
425. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM* 2006;99:1-14.
426. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III2-7.
427. Campos H, Genest JJ, Jr., Blijlevens E, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992;12:187-95.
428. Coresh J, Kwiterovich PO, Jr., Smith HH, Bachorik PS. Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. *J Lipid Res* 1993;34:1687-97.
429. Tornvall P, Karpe F, Carlson LA, Hamsten A. Relationships of low density lipoprotein subfractions to angiographically defined coronary artery disease in young survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1991;90:67-80.
430. 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.
431. Yoon Y, Song J, Park HD, Park KU, Kim JQ. 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.
432. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-81.
433. 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. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69-75.
434. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996;276:882-8.
435. Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, et al. Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol* 2000;86:412-6.
436. 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.

437. 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.
438. Campos H, Roederer GO, Lussier-Cacan S, Davignon J, Krauss RM. Predominance of large LDL and reduced HDL2 cholesterol in normolipidemic men with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1043-8.
439. Campos H, Moye LA, Glasser SP, Stampfer MJ, Sacks FM. Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events. *JAMA* 2001;286:1468-74.
440. Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond MG, de Faire U, Hamsten A, Karpe F. 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.
441. Hallman DM, Brown SA, Ballantyne CM, Sharrett AR, Boerwinkle E. Relationship between low-density lipoprotein subclasses and asymptomatic atherosclerosis in subjects from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Biomarkers* 2004;9:190-202.
442. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem* 2008;54:788-800.
443. 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.
444. Asztalos BF, Roheim PS, Milani RL, et al. Distribution of ApoA-I-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2670-6.
445. 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.
446. Asztalos BF, de la Llera-Moya M, Dallal GE, Horvath KV, Schaefer EJ, Rothblat GH. Differential effects of HDL subpopulations on cellular ABCA1- and SR-BI-mediated cholesterol efflux. *J Lipid Res* 2005;46:2246-53.
447. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006;113:1556-63.
448. Castro GR, Fielding CJ. Early incorporation of cell-derived cholesterol into pre-beta-migrating high-density lipoprotein. *Biochemistry* 1988;27:25-9.
449. Francone OL, Gurakar A, Fielding C. Distribution and functions of lecithin:cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein in plasma lipoproteins. Evidence for a functional unit containing these activities together with apolipoproteins A-I and D that catalyzes the esterification and transfer of cell-derived cholesterol. *J Biol Chem* 1989;264:7066-72.
450. Barrans A, Jaspard B, Barbaras R, Chap H, Perret B, Collet X. Pre-beta HDL: structure and metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1996;1300:73-85.
451. 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.
452. Tsimihodimos V, Gazi I, Filippatos T, et al. Plasma triglyceride levels and body mass index values are the most important determinants of prebeta-1 HDL concentrations in patients with various types of primary dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2010;208:506-11.
453. Miida T, Kawano M, Fielding CJ, Fielding PE. Regulation of the concentration of pre beta high-density lipoprotein in normal plasma by cell membranes and lecithin-cholesterol acyltransferase activity. *Biochemistry* 1992;31:11112-7.
454. Connelly MA, Williams DL. Scavenger receptor BI: a scavenger receptor with a mission to transport high density lipoprotein lipids. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:287-95.
455. Hesler CB, Swenson TL, Tall AR. Purification and characterization of a human plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Biol Chem* 1987;262:2275-82.

456. Gou L, Fu M, Xu Y, Tian Y, Yan B, Yang L. Alterations of high-density lipoprotein subclasses in endogenous hypertriglyceridemia. *Am Heart J* 2005;150:1039-45.
457. Miida T, Inano K, Yamaguchi T, Tsuda T, Okada M. LpA-I levels do not reflect pre beta1-HDL levels in human plasma. *Atherosclerosis* 1997;133:221-6.
458. Miida T, Yamaguchi T, Tsuda T, Okada M. High prebeta1-HDL levels in hypercholesterolemia are maintained by probucol but reduced by a low-cholesterol diet. *Atherosclerosis* 1998;138:129-34.
459. Miida T, Sakai K, Ozaki K, et al. Bezafibrate increases prebeta 1-HDL at the expense of HDL2b in hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2428-33.
460. Sethi AA, Sampson M, Warnick R, et al. High pre-beta1 HDL concentrations and low lecithin: cholesterol acyltransferase activities are strong positive risk markers for ischemic heart disease and independent of HDL-cholesterol. *Clin Chem* 2010;56:1128-37.
461. Tashiro J, Miyazaki O, Nakamura Y, et al. Plasma pre beta1-HDL level is elevated in unstable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2009;204:595-600.
462. Hirayama S, Miida T, Miyazaki O, Aizawa Y. Pre beta1-HDL concentration is a predictor of carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1289-91.
463. Sviridov D, Miyazaki O, Theodore K, Hoang A, Fukamachi I, Nestel P. Delineation of the role of pre-beta 1-HDL in cholesterol efflux using isolated pre-beta 1-HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1482-8.
464. Benveniste J. Release of platelet-activating factor by peritoneal and alveolar macrophages. *Monogr Allergy* 1979;14:138-41.
465. 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.
466. Camussi G, Bussolino F, Aglietta M, Piacibello W, Tetta C, Segoloni G. The release of platelet-activating factor during phagocytosis by polymorphonuclear neutrophils and monocytes. *Adv Exp Med Biol* 1982;141:259-68.
467. McManus LM. Pathobiology of platelet-activating factors. *Pathol Immunopathol Res* 1986;5:104-17.
468. Shaw JO, Pinckard RN, Ferrigni KS, McManus LM, Hanahan DJ. Activation of human neutrophils with 1-O-hexadecyl/octadecyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine (platelet activating factor). *J Immunol* 1981;127:1250-5.
469. Hanahan DJ. Platelet activating factor: a biologically active phosphoglyceride. *Annu Rev Biochem* 1986;55:483-509.
470. Farr RS, Cox CP, Wardlow ML, Jorgensen R. Preliminary studies of an acid-labile factor (ALF) in human sera that inactivates platelet-activating factor (PAF). *Clin Immunol Immunopathol* 1980;15:318-30.
471. Blank ML, Lee T, Fitzgerald V, Snyder F. 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.
472. Stafforini DM, Prescott SM, McIntyre TM. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Purification and properties. *J Biol Chem* 1987;262:4223-30.
473. 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.
474. Stafforini DM, Elstad MR, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1990;265:9682-7.
475. Suzuki Y, Miwa M, Harada M, Matsumoto M. Release of acetylhydrolase from platelets on aggregation with platelet-activating factor. *Eur J Biochem* 1988;172:117-20.
476. Korth R, Bidault J, Palmantier R, Benveniste J, Ninio E. Human platelets release a paf-acether: acetylhydrolase similar to that in plasma. *Lipids* 1993;28:193-9.
477. 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.

478. Tarbet EB, Stafforini DM, Elstad MR, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Liver cells secrete the plasma form of platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1991;266:16667-73.
479. McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S255-9.
480. 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.
481. Svetlov SI, Sturm E, Olson MS, Crawford JM. 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.
482. 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.
483. Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:73-83.
484. Tselepis AD, Dentan C, Karabina SA, Chapman MJ, Ninio E. 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.
485. Gaubatz JW, Gillard BK, Massey JB, et al. Dynamics of dense electronegative low density lipoproteins and their preferential association with lipoprotein phospholipase A(2). *J Lipid Res* 2007;48:348-57.
486. Blencowe C, Hermetter A, Kostner GM, Deigner HP. Enhanced association of platelet-activating factor acetylhydrolase with lipoprotein (a) in comparison with low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1995;270:31151-7.
487. Tsimikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2094-9.
488. 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.
489. Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM. Platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma. *Methods Enzymol* 1990;187:344-57.
490. Bielicki JK, Knoff LJ, Tribble DL, Forte TM. 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.
491. Cao Y, Stafforini DM, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Expression of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is transcriptionally regulated by mediators of inflammation. *J Biol Chem* 1998;273:4012-20.
492. Narahara H, Frenkel RA, Johnston JM. Secretion of platelet-activating factor acetylhydrolase following phorbol ester-stimulated differentiation of HL-60 cells. *Arch Biochem Biophys* 1993;301:275-81.
493. Wu X, Zimmerman GA, Prescott SM, Stafforini DM. The p38 MAPK pathway mediates transcriptional activation of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 2004;279:36158-65.
494. Shi Y, Zhang P, Zhang L, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in leukocyte activation and inflammatory responses. *Atherosclerosis* 2007;191:54-62.
495. Elstad MR, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Platelet-activating factor acetylhydrolase increases during macrophage differentiation. A novel mechanism that regulates accumulation of platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1989;264:8467-70.
496. 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.

497. Karabina SA, Elisaf M, Bairaktari E, Tzallas C, Siamopoulos KC, Tselepis AD. 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.
498. Karabina SA, Liapikos TA, Grekas G, Goudevenos J, Tselepis AD. Distribution of PAF-acetylhydrolase activity in human plasma low-density lipoprotein subfractions. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213:34-8.
499. Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, Macphee C. Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem* 2006;52:1645-50.
500. Tselepis AD, John Chapman M. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atheroscler Suppl* 2002;3:57-68.
501. Stafforini DM, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. The platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma prevents oxidative modification of low-density lipoprotein. *Trans Assoc Am Physicians* 1992;105:44-63.
502. Navab M, Hama SY, Hough GP, et al. High density associated enzymes: their role in vascular biology. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:449-56.
503. Satoh K, Imaizumi T, Yoshida H, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase in plasma lipoproteins of healthy men and women. *Clin Chim Acta* 1991;202:95-103.
504. Kosaka T, Yamaguchi M, Miyanaga K, Mizuno K. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity in more than 3000 healthy Japanese. *Clin Chim Acta* 2001;312:179-83.
505. Brilakis ES, Khera A, McGuire DK, et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis* 2008;199:110-5.
506. Yasuda K, Johnston JM. The hormonal regulation of platelet-activating factor-acetylhydrolase in the rat. *Endocrinology* 1992;130:708-16.
507. Guerra R, Zhao B, Mooser V, Stafforini D, Johnston JM, Cohen JC. Determinants of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase: heritability and relationship to plasma lipoproteins. *J Lipid Res* 1997;38:2281-8.
508. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;150:413-9.
509. Kujiraoka T, Iwasaki T, Ishihara M, et al. Altered distribution of plasma PAF-AH between HDLs and other lipoproteins in hyperlipidemia and diabetes mellitus. *J Lipid Res* 2003;44:2006-14.
510. 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.
511. 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.
512. Koenig W, Khuseynova N, Lowel H, Trischler G, Meisinger C. 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.
513. 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.
514. 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.

515. Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, Bettencourt R, Wolfert RL, Barrett-Connor E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:913-9.
516. Koenig W, Khuseyinova N. Lipoprotein-associated and secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease: the epidemiological evidence. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:85-92.
517. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, Elesber AA, Meyer JG, Berger PB. 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.
518. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. 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.
519. Corsetti JP, Rainwater DL, Moss AJ, Zareba W, Sparks CE. High lipoprotein-associated phospholipase A2 is a risk factor for recurrent coronary events in postinfarction patients. *Clin Chem* 2006;52:1331-8.
520. 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.
521. 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.
522. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005;165:2479-84.
523. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82:159-65.
524. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008;101:51F-7F.
525. Gupta N, Gill K, Singh S. Paraoxonases: structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2009;130:361-8.
526. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:473-80.
527. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, et al. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1617-24.
528. MacKness B, Mackness MI, Durrington PN, et al. Paraoxonase activity in two healthy populations with differing rates of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 2000;30:4-10.
529. Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Durrington PN. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high-density lipoproteins in protecting low-density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet* 1997;349:851-2.
530. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Lett* 1998;423:57-60.
531. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:69-76.
532. Mackness M, Boullier A, Hennuyer N, et al. Paraoxonase activity is reduced by a pro-atherosclerotic diet in rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;269:232-6.

533. Sutherland WH, Walker RJ, de Jong SA, van Rij AM, Phillips V, Walker HL. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1340-7.
534. van der Gaag MS, van Tol A, Scheek LM, et al. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis* 1999;147:405-10.
535. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995;96:2758-67.
536. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998;139:307-15.
537. Hedrick CC, Hassan K, Hough GP, et al. Short-term feeding of atherogenic diet to mice results in reduction of HDL and paraoxonase that may be mediated by an immune mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1946-52.
538. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem* 1986;32:671-3.
539. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:330-5.
540. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991;86:193-9.
541. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. 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.
542. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, et al. Serum paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1998;139:341-9.
543. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, et al. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998;47:598-602.
544. Rizos E, Tambaki AP, Gazi I, Tselepis AD, Elisaf M. Lipoprotein-associated PAF-acetylhydrolase activity in subjects with the metabolic syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:203-9.
545. Garin MC, Kalix B, Morabia A, James RW. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2264-9.
546. Senti M, Tomas M, Fito M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5422-6.
547. Hasselwander O, McMaster D, Fogarty DG, Maxwell AP, Nicholls DP, Young IS. Serum paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase in chronic renal failure. *Clin Chem* 1998;44:179-81.
548. Paragh G, Seres I, Balogh Z, et al. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron* 1998;80:166-70.
549. Dantoine TF, Debord J, Charmes JP, et al. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2082-8.
550. Liberopoulos EN, Papavasiliou E, Miltiados GA, et al. Alterations of paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase activities in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004;24:580-9.
551. Abdin AA, Hassanien MA, Ibrahim EA, El-Noeman Sel D. Modulating effect of atorvastatin on paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic Egyptian patients with or without nephropathy. *J Diabetes Complications* 2010;24:325-33.
552. 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.

553. 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.
554. 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.
555. Muacevic-Katanec D, Bradamante V, Poljicanin T, et al. Clinical study on the effect of simvastatin on paraoxonase activity. *Arzneimittelforschung* 2007;57:647-53.
556. Deakin S, Leviev I, Guernier S, James RW. 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.
557. 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.
558. Dullaart RP, de Vries R, Voorbij HA, Sluiter WJ, van Tol A. 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.
559. 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.
560. 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.
561. 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.
562. Balogh Z, Seres I, Harangi M, Kovacs P, Kakuk G, Paragh G. Gemfibrozil increases paraoxonase activity in type 2 diabetic patients. A new hypothesis of the beneficial action of fibrates? *Diabetes Metab* 2001;27:604-10.
563. Phuntuwate W, Suthisisang C, Koanantakul B, Chaloeiphap P, Mackness B, Mackness M. Effect of fenofibrate therapy on paraoxonase1 status in patients with low HDL-C levels. *Atherosclerosis* 2008;196:122-8.
564. 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.
565. 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.
566. Jong MC, Havekes LM. Insights into apolipoprotein C metabolism from transgenic and gene-targeted mice. *Int J Tissue React* 2000;22:59-66.
567. Lenich C, Brecher P, Makrides S, Chobanian A, Zannis VI. Apolipoprotein gene expression in the rabbit: abundance, size, and distribution of apolipoprotein mRNA species in different tissues. *J Lipid Res* 1988;29:755-64.
568. Wu AL, Windmueller HG. Relative contributions by liver and intestine to individual plasma apolipoproteins in the rat. *J Biol Chem* 1979;254:7316-22.
569. Zannis VI, Cole FS, Jackson CL, Kurnit DM, Karathanasis SK. 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.
570. 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.
571. 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.

572. Havel RJ, Fielding CJ, Olivecrona T, Shore VG, Fielding PE, 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.
573. Shachter NS, Hayek T, Leff T, et al. Overexpression of apolipoprotein CII causes hypertriglyceridemia in transgenic mice. *J Clin Invest* 1994;93:1683-90.
574. Tian L, Xu Y, Fu M, Jia L, Yang Y. Influence of apolipoproteinCII concentrations on HDL subclass distribution. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:611-20.
575. 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.
576. Howlett GJ, Moore KJ. Untangling the role of amyloid in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:541-7.
577. Gerber Y, Goldbourt U, Cohen H, Harats D. Association between serum apolipoprotein C(II) concentration and coronary heart disease. *Prev Med* 2002;35:42-7.
578. Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL. Human apolipoprotein A-I--C-III gene complex is located on chromosome 11. *Arteriosclerosis* 1984;4:97-102.
579. 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.
580. 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.
581. Gervaise N, Garrigue MA, Lasfargues G, Lecomte P. Triglycerides, apo C3 and Lp B:C3 and cardiovascular risk in type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:703-8.
582. Lee SJ, Campos H, Moye LA, Sacks FM. LDL containing apolipoprotein CIII is an independent risk factor for coronary events in diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:853-8.
583. Gerber Y, Goldbourt U, Segev S, Harats D. Indices related to apo CII and CIII serum concentrations and coronary heart disease: a case-control study. *Prev Med* 2003;37:18-22.
584. 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.
585. 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.
586. Kim MK, Lee JH, Kim H, et al. Crystal structure of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor 1/nicotinamide phosphoribosyltransferase, free and in complex with the anti-cancer agent FK-866. *J Mol Biol* 2006;362:66-77.
587. Wang T, Zhang X, Bheda P, Revollo JR, Imai S, Wolberger C. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD⁺ biosynthetic enzyme. *Nat Struct Mol Biol* 2006;13:661-2.
588. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994;14:1431-7.
589. Song HK, Lee MH, Kim BK, et al. Visfatin: a new player in mesangial cell physiology and diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F1485-94.
590. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006;49:744-7.
591. Lovren F, Pan Y, Shukla PC, et al. Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications for atherosclerosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E1440-9.
592. Brown JE, Onyango DJ, Ramanjaneya M, et al. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic beta-cells. *J Mol Endocrinol* 2010;44:171-8.

593. Garten A, Petzold S, Schuster S, Korner A, Kratzsch J, Kiess W. Nampt and its potential role in inflammation and type 2 diabetes. *Handb Exp Pharmacol* 2011;147-64.
594. Moschen AR, Gerner RR, Tilg H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin in inflammation and obesity-related disorders. *Curr Pharm Des* 2010;16:1913-20.
595. Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:275-88.
596. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178:1748-58.
597. Busso N, Karababa M, Nobile M, et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD. *PLoS One* 2008;3:e2267.
598. Jia SH, Li Y, Parodo J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004;113:1318-27.
599. Li Y, Zhang Y, Dorweiler B, et al. Extracellular Nampt promotes macrophage survival via a nonenzymatic interleukin-6/STAT3 signaling mechanism. *J Biol Chem* 2008;283:34833-43.
600. Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2008;1783:886-95.
601. Lee WJ, Wu CS, Lin H, et al. Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF-kappaB pathway. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:465-72.
602. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis. *Atherosclerosis* 2009;205:113-9.
603. Adya R, Tan BK, Punn A, Chen J, Randeve HS. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2008;78:356-65.
604. Bae YH, Bae MK, Kim SR, Lee JH, Wee HJ, Bae SK. Upregulation of fibroblast growth factor-2 by visfatin that promotes endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;379:206-11.
605. Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2008;83:804-16.
606. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:796-800.
607. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2008;38:71-2.
608. Filippatos TD, Derdemezis CS, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2007;30:323-6.
609. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007;115:972-80.
610. Zhong M, Tan HW, Gong HP, Wang SF, Zhang Y, Zhang W. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:878-84.
611. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:202-7.
612. de Simone G, Devereux RB, Chien S, Alderman MH, Atlas SA, Laragh JH. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 1990;81:107-17.
613. Miyazaki O, Kobayashi J, Fukamachi I, Miida T, Bujo H, Saito Y. A new sandwich enzyme immunoassay for measurement of plasma pre-beta1-HDL levels. *J Lipid Res* 2000;41:2083-8.

614. Miida T, Miyazaki O, Nakamura Y, et al. Analytical performance of a sandwich enzyme immunoassay for pre beta 1-HDL in stabilized plasma. *J Lipid Res* 2003;44:645-50.
615. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62.
616. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
617. Sabatine MS, Morrow DA, McCabe CH, Cannon CP. High dose atorvastatin associated with worse glycemic control: a PROVE-IT TIMI 22 substudy. *Circulation* 2004;110 (Suppl):S834.
618. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:1924-9.
619. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
620. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:148-52.
621. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:98-107.
622. Kostapanos MS, Liamis GL, Milionis HJ, Elisaf MS. Do statins beneficially or adversely affect glucose homeostasis? *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:612-31.
623. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999;126:1205-13.
624. Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;507:357-61.
625. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia* 2006;49:1881-92.
626. Lamendola C, Abbasi F, Chu JW, et al. Comparative effects of rosuvastatin and gemfibrozil on glucose, insulin, and lipid metabolism in insulin-resistant, nondiabetic patients with combined dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2005;95:189-93.
627. Naples M, Federico LM, Xu E, Nelken J, Adeli K. Effect of rosuvastatin on insulin sensitivity in an animal model of insulin resistance: evidence for statin-induced hepatic insulin sensitization. *Atherosclerosis* 2008;198:94-103.
628. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565-71.
629. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:41-8.
630. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
631. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2006;97:748-55.
632. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006-16.
633. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004;57:728-34.

634. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1131-9.
635. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:118-27.
636. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
637. Vidt DG, Ridker PM, Monyak JT, Schreiber MJ, Cressman MD. Longitudinal assessment of estimated glomerular filtration rate in apparently healthy adults: a post hoc analysis from the JUPITER study (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). *Clin Ther* 2011;33:717-25.
638. Klausen KP, Scharling H, Jensen JS. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. *J Intern Med* 2006;260:231-7.
639. Lioudaki E, Florentin M, Ganotakis ES, Mikhailidis DP. Microalbuminuria: a neglected cardiovascular risk factor in non-diabetic individuals? *Curr Pharm Des* 2012.
640. Tiwari A. An overview of statin-associated proteinuria. *Drug Discov Today* 2006;11:458-64.
641. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:351-7.
642. Yu H, Yanagisawa Y, Forbes MA, Cooper EH, Crockson RA, MacLennan IC. Alpha-1-microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. *J Clin Pathol* 1983;36:253-9.
643. Weber MH, Verwiebe R. Alpha 1-microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:683-91.
644. Nogawa K, Kido T, Yamada Y, et al. Alpha 1-microglobulin in urine as an indicator of renal tubular damage caused by environmental cadmium exposure. *Toxicol Lett* 1984;22:63-8.
645. Itoh Y, Enomoto H, Takagi K, Obayashi T, Kawai T. Human alpha 1-microglobulin levels in neurological disorders. *Eur Neurol* 1983;22:1-6.
646. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007;212:209-17.
647. Scherberich JE. Urinary proteins of tubular origin: basic immunochemical and clinical aspects. *Am J Nephrol* 1990;10 Suppl 1:43-51.
648. Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2249-57.
649. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, et al. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2258-65.
650. Agarwal R. Statin induced proteinuria: renal injury or renoprotection? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2502-3.
651. Athyros VG, Karagiannis A, Ganotakis ES, et al. Association between the changes in renal function and serum uric acid levels during multifactorial intervention and clinical outcome in patients with metabolic syndrome. A post hoc analysis of the ATTEMPT study. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1659-68.
652. Katsiki N, Karagiannis A, Athyros VG, Mikhailidis DP. Hyperuricaemia: more than just a cause of gout? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2012.
653. Daskalopoulou SS, Athyros VG, Elisaf M, Mikhailidis DP. Uric acid levels and vascular disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:951-4.
654. Isobe K, Kusaka T, Nagano K, et al. Functional imaging of the brain in sedated newborn infants using near infrared topography during passive knee movement. *Neurosci Lett* 2001;299:221-4.

655. Hoiegggen 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.
656. Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, et al. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. *Am Heart J* 2004;148:635-40.
657. 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.
658. Youssef F, Gupta P, Seifalian AM, Myint F, Mikhailidis DP, Hamilton G. The effect of short-term treatment with simvastatin on renal function in patients with peripheral arterial disease. *Angiology* 2004;55:53-62.
659. Takagi H, Umemoto T. Atorvastatin therapy reduces serum uric acid levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2012;157:255-7.
660. Saku K, Zhang B, Noda K. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J* 2011;75:1493-505.
661. Ogata N, Fujimori S, Oka Y, Kaneko K. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2010;29:321-4.
662. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;81:66B-9B.
663. Aguilar-Salinas CA, Barrett H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of the statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1998;141:203-7.
664. Burnett JR, Wilcox LJ, Telford DE, et al. The magnitude of decrease in hepatic very low density lipoprotein apolipoprotein B secretion is determined by the extent of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition in miniature pigs. *Endocrinology* 1999;140:5293-302.
665. Watts GF, Cummings MH, Umpleby M, et al. Simvastatin decreases the hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in heterozygous familial hypercholesterolaemia: pathophysiological and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest* 1995;25:559-67.
666. Caslake MJ, Packard CJ. Phenotypes, genotypes and response to statin therapy. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:387-92.
667. Dergunov AD, Novoselov AV, Visvikis S, Siest G, Yakushkin VV, Tsibulsky V. The composition, structural properties and binding of very-low-density and low-density lipoproteins to the LDL receptor in normo- and hypertriglyceridemia: relation to the apolipoprotein E phenotype. *Biol Chem* 2005;386:441-52.
668. Schaap FG, Nierman MC, Berbee JF, et al. Evidence for a complex relationship between apoA-V and apoC-III in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 2006;47:2333-9.
669. Dallinga-Thie GM, Berk P, II, Bootsma AH, Jansen H. Atorvastatin decreases apolipoprotein C-III in apolipoprotein B-containing lipoprotein and HDL in type 2 diabetes: a potential mechanism to lower plasma triglycerides. *Diabetes Care* 2004;27:1358-64.
670. Maki KC, Bays HE, Dicklin MR, Johnson SL, Shabbout M. Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters, coadministered with atorvastatin, on circulating levels of lipoprotein particles, apolipoprotein CIII, and lipoprotein-associated phospholipase A2 mass in men and women with mixed dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:483-92.
671. Ooi EM, Watts GF, Chan DC, et al. Dose-dependent effect of rosuvastatin on VLDL-apolipoprotein C-III kinetics in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2008;31:1656-61.
672. Hunninghake DB, Stein EA, Bays HE, et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia. *Coron Artery Dis* 2004;15:115-23.
673. Le NA, Innis-Whitehouse W, Li X, Bakker-Arkema R, Black D, Brown WV. Lipid and apolipoprotein levels and distribution in patients with hypertriglyceridemia: effect of triglyceride reductions with atorvastatin. *Metabolism* 2000;49:167-77.

674. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Fruchart JC, Tailleux A, Fievet C, Auwerx J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors reduce serum triglyceride levels through modulation of apolipoprotein C-III and lipoprotein lipase. *FEBS Lett* 1999;452:160-4.
675. Das HK, Jackson CL, Miller DA, Leff T, Breslow JL. The human apolipoprotein C-II gene sequence contains a novel chromosome 19-specific minisatellite in its third intron. *J Biol Chem* 1987;262:4787-93.
676. Gazi IF, Filippatos TD, Tsimihodimos V, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype is a predictor of elevated levels of small, dense LDL cholesterol. *Lipids* 2006;41:647-54.
677. Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos T, Bairaktari E, Tselepis AD, Elisaf M. Concentration and relative distribution of low-density lipoprotein subfractions in patients with metabolic syndrome defined according to the National Cholesterol Education Program criteria. *Metabolism* 2006;55:885-91.
678. Chegade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs* 2013;73:327-39.
679. Haffner SM, Mykkanen L, Robbins D, et al. A preponderance of small dense LDL is associated with specific insulin, proinsulin and the components of the insulin resistance syndrome in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1995;38:1328-36.
680. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, et al. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or omega-3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 2012;66:843-53.
681. 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.
682. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Mayroudi MC, Boudoulas H. Effects of simvastatin and ciprofibrate alone and in combination on lipid profile, plasma fibrinogen and low density lipoprotein particle structure and distribution in patients with familial combined hyperlipidaemia and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996;7:843-50.
683. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N. Effects of combination therapy with estrogen plus simvastatin on lipoprotein metabolism in postmenopausal women with type IIa hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;150:103-11.
684. Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki A, et al. Effect of atorvastatin on the concentration, relative distribution, and chemical composition of lipoprotein subfractions in patients with dyslipidemias of type IIA and IIB. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:304-10.
685. Rizzo M, Berneis K. The clinical relevance of low-density-lipoproteins size modulation by statins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006;20:205-17.
686. Bays HE, McGovern ME. Once-daily niacin extended release/lovastatin combination tablet has more favorable effects on lipoprotein particle size and subclass distribution than atorvastatin and simvastatin. *Prev Cardiol* 2003;6:179-88.
687. O'Keefe JH, Jr., Captain BK, Jones PG, Harris WS. Atorvastatin reduces remnant lipoproteins and small, dense low-density lipoproteins regardless of the baseline lipid pattern. *Prev Cardiol* 2004;7:154-60.
688. Ensign W, Hill N, Heward CB. Disparate LDL phenotypic classification among 4 different methods assessing LDL particle characteristics. *Clin Chem* 2006;52:1722-7.
689. 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.
690. Gazi I, Lourida ES, Filippatos T, Tsimihodimos V, Elisaf M, Tselepis AD. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of small, dense LDL particles in human plasma. *Clin Chem* 2005;51:2264-73.
691. Ai M, Otokoza S, Asztalos BF, et al. Effects of maximal doses of atorvastatin versus rosuvastatin on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2008;101:315-8.

692. Rizzo M, Berneis K. Small, dense low-density-lipoproteins and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:14-20.
693. Sasaki S, Kuwahara N, Kunitomo K, et al. Effects of atorvastatin on oxidized low-density lipoprotein, low-density lipoprotein subfraction distribution, and remnant lipoprotein in patients with mixed hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol* 2002;89:386-9.
694. Sirtori CR, Calabresi L, Pisciotto L, et al. Effect of statins on LDL particle size in patients with familial combined hyperlipidemia: a comparison between atorvastatin and pravastatin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:47-55.
695. Empen K, Geiss HC, Lehrke M, Otto C, Schwandt P, Parhofer KG. Effect of atorvastatin on lipid parameters, LDL subtype distribution, hemorrheological parameters and adhesion molecule concentrations in patients with hypertriglyceridemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003;13:87-92.
696. Griffin BA. Lipoprotein atherogenicity: an overview of current mechanisms. *Proc Nutr Soc* 1999;58:163-9.
697. Asztalos BF, Lefevre M, Foster TA, et al. Normolipidemic subjects with low HDL cholesterol levels have altered HDL subpopulations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1885-93.
698. 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.
699. Eisaf M, Tselepis AD. Effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated platelet activating factor acetylhydrolase. Implication for atherosclerosis. *Biochem Pharmacol* 2003;66:2069-73.
700. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl* 2002;3:49-55.
701. Salonen JT, Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, Tuomilehto J. 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.
702. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
703. Asztalos BF, Horvath KV, McNamara JR, Roheim PS, Rubinstein JJ, Schaefer EJ. Comparing the effects of five different statins on the HDL subpopulation profiles of coronary heart disease patients. *Atherosclerosis* 2002;164:361-9.
704. Asztalos BF, Horvath KV, McNamara JR, Roheim PS, Rubinstein JJ, Schaefer EJ. Effects of atorvastatin on the HDL subpopulation profile of coronary heart disease patients. *J Lipid Res* 2002;43:1701-7.
705. Asztalos BF, Le Maulf F, Dallal GE, et al. Comparison of the effects of high doses of rosuvastatin versus atorvastatin on the subpopulations of high-density lipoproteins. *Am J Cardiol* 2007;99:681-5.
706. Kawano M, Nagasaka S, Yagyu H, Ishibashi S. Pitavastatin decreases plasma prebeta1-HDL concentration and might promote its disappearance rate in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:41-6.
707. Ooi EM, Watts GF, Nestel PJ, Sviridov D, Hoang A, Barrett PH. Dose-dependent regulation of high-density lipoprotein metabolism with rosuvastatin in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:430-7.
708. Qin S, Koga T, Ganji SH, Kamanna VS, Kashyap ML. Rosuvastatin selectively stimulates apolipoprotein A-I but not apolipoprotein A-II synthesis in Hep G2 cells. *Metabolism* 2008;57:973-9.
709. Verges B, Florentin E, Baillot-Rudoni S, et al. Rosuvastatin 20 mg restores normal HDL-apoA-I kinetics in type 2 diabetes. *J Lipid Res* 2009;50:1209-15.
710. Lie J, de Crom R, Jauhiainen M, et al. Evaluation of phospholipid transfer protein and cholesteryl ester transfer protein as contributors to the generation of pre beta-high-density lipoproteins. *Biochem J* 2001;360:379-85.

711. Dallinga-Thie GM, van Tol A, Dullaart RP. Plasma pre beta-HDL formation is decreased by atorvastatin treatment in type 2 diabetes mellitus: Role of phospholipid transfer protein. *Biochim Biophys Acta* 2009;1791:714-8.
712. Karalis IK, Bergheanu SC, Wolterbeek R, et al. Effect of increasing doses of Rosuvastatin and Atorvastatin on apolipoproteins, enzymes and lipid transfer proteins involved in lipoprotein metabolism and inflammatory parameters. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2301-13.
713. Miida T, Obayashi K, Seino U, et al. LCAT-dependent conversion rate is a determinant of plasma prebeta1-HDL concentration in healthy Japanese. *Clin Chim Acta* 2004;350:107-14.
714. Nakamura Y, Kotite L, Gan Y, Spencer TA, Fielding CJ, Fielding PE. Molecular mechanism of reverse cholesterol transport: reaction of pre-beta-migrating high-density lipoprotein with plasma lecithin/cholesterol acyltransferase. *Biochemistry* 2004;43:14811-20.
715. Hakkinen T, Luoma JS, Hiltunen MO, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2909-17.
716. Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C, et al. Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 1995;374:549-53.
717. 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.
718. Albert MA, Glynn RJ, Wolfert RL, Ridker PM. The effect of statin therapy on lipoprotein associated phospholipase A2 levels. *Atherosclerosis* 2005;182:193-8.
719. Tambaki AP, Rizos E, Tsimihodimos V, Tselepis AD, Elisaf M. Effects of antihypertensive and hypolipidemic drugs on plasma and high-density lipoprotein-associated platelet activating factor-acetylhydrolase activity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:91-5.
720. Schaefer EJ, McNamara JR, Asztalos BF, et al. Effects of atorvastatin versus other statins on fasting and postprandial C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with coronary heart disease versus control subjects. *Am J Cardiol* 2005;95:1025-32.
721. Kudolo GB, Bressler P, DeFronzo RA. Plasma PAF acetylhydrolase in non-insulin dependent diabetes mellitus and obesity: effect of hyperinsulinemia and lovastatin treatment. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1997;17:97-113.
722. Zhang B, Fan P, Shimoji E, et al. Modulating effects of cholesterol feeding and simvastatin treatment on platelet-activating factor acetylhydrolase activity and lysophosphatidylcholine concentration. *Atherosclerosis* 2006;186:291-301.
723. Winkler K, Abletshauer C, Friedrich I, Hoffmann MM, Wieland H, Marz W. Fluvastatin slow-release lowers platelet-activating factor acetyl hydrolase activity: a placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1153-9.
724. Ridker PM, MacFadyen JG, Wolfert RL, Koenig W. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A(2) mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Clin Chem* 2012;58:877-86.
725. Lee SH, Kang SM, Park S, Jang Y, Chung N, Choi D. The effects of statin monotherapy and low-dose statin/ezetimibe on lipoprotein-associated phospholipase A(2). *Clin Cardiol* 2011;34:108-12.
726. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Comparison of Change in Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Versus Unstable Angina Pectoris Receiving Statin Therapy (from the Treatment With Statin on Atheroma Regression Evaluated by Intravascular Ultrasound With Virtual Histology [TRUTH] Study). *Am J Cardiol* 2013;111:923-9.
727. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2011;219:907-12.
728. 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.

729. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol* 2005;69:541-50.
730. Agouridis AP, Tsimihodimos V, Filippatos TD, et al. The effects of rosuvastatin alone or in combination with fenofibrate or omega 3 fatty acids on inflammation and oxidative stress in patients with mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2605-11.
731. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-30.
732. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007;56:451-8.
733. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:295-9.
734. Mauser W, Perwitz N, Meier B, Fasshauer M, Klein J. Direct adipotropic actions of atorvastatin: differentiation state-dependent induction of apoptosis, modulation of endocrine function, and inhibition of glucose uptake. *Eur J Pharmacol* 2007;564:37-46.
735. Kadoglou NP, Sailer N, Kapelouzou A, et al. Effects of atorvastatin on apelin, visfatin (nampt), ghrelin and early carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2012;49:269-76.
736. Pfutzner A, Hanefeld M, Lubben G, et al. Visfatin: a putative biomarker for metabolic syndrome is not influenced by pioglitazone or simvastatin treatment in nondiabetic patients at cardiovascular risk -- results from the PIOSTAT study. *Horm Metab Res* 2007;39:764-8.