



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
Β΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΣΤΑΤΙΝΗΣ  
ΜΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΤΑΣΗ, ΜΙΚΤΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ**

**ΡΙΖΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΣΤΑΤΙΝΗΣ  
ΜΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΤΑΣΗ, ΜΙΚΤΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ  
ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ**

**ΡΙΖΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017**



«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. Ρίζου Χρήστου :** 20-10-2006

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** 601<sup>α</sup>/27-3-2007

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Ελισάφ Μωϋσής Καθηγητής Παθολογίας

Μέλη

Γουδέβενος Ιωάννης Καθηγητής Παθολογίας- Καρδιολογίας

Τσιάρα Σταυρούλα Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας

**Ανασύσταση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** Αριθμ Συνεδρ. 607<sup>α</sup>/29-5-2007

Επιβλέπων

Ελισάφ Μωϋσής Καθηγητής Παθολογίας

Μέλη

Γουδέβενος Ιωάννης Καθηγητής Παθολογίας- Καρδιολογίας

Τσελέπης Αλέξανδρος Καθηγητής Βιοχημείας Τμήματος Χημείας του Παν/μίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 5-6-2007

*«Επίδραση του συνδυασμού στατίνης με ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ II) σε ασθενείς με υπέρταση, μικτή δυσλιπιδαιμία και διαταραχή γλυκόζης νηστείας»*

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ :** 796<sup>α</sup>/29-3-2017

1. Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Ελισάφ Μωϋσής, Καθηγητής Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Τσελέπης Αλέξανδρος Καθηγητής Βιοχημείας Τμήματος Χημείας του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Λιάμης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Μπαϊρακτάρη Ελένη Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Τσιμιχόδημος Βασίλειος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων



Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 2-5-2017

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Πασχόπουλος Μηνάς**

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας





**Στη μνήμη του πατέρα μου**

**Στη μητέρα και στον αδερφό 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.

Ο κύριος εμπνευστής και καθοδηγητής μου κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν ο δάσκαλός μου στην Ιατρική και επιβλέπων κ. Μωυσής Ελισάφ, καθηγητής Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Η πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης δεν θα ήταν δυνατή χωρίς τη διαρκή καθοδήγησή του. Η συνεργασία μας ήταν εξαιρετική τιμή για μένα και τον ευχαριστώ θερμά.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αλέξανδρο Τσελέπη, καθηγητή Βιοχημείας του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ο οποίος αποτέλεσε το δάσκαλό μου στη βασική έρευνα. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω θερμά για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου καθώς και για την υπομονή και το χρόνο που αφιέρωσε στην καθοδήγησή μου στα πρώτα μου βήματα στο εργαστήριο. Επίσης, ευχαριστώ θερμά το μέλος της τριμελούς επιτροπής κ. Ιωάννη Γουδέβενο, καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για το ενδιαφέρον και τη βοήθειά του.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Λυμπερόπουλο Ευάγγελο, Επίκουρο Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων 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.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον κ. Μηλιώνη Χαράλαμπο, Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την πολύ σημαντική συμβολή του στη δημιουργία του πρωτοκόλλου της παρούσας διδακτορικής διατριβής, τη στρατολόγηση ασθενών καθώς και την κριτική ανάλυση και συγγραφή των αποτελεσμάτων της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τους κ. Γεώργιο Λιάμη, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Ελένη Μπαϊρακτάρη,

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και κ. Βασίλειο Τσιμιχόδημο, Επίκουρο Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τη συμβολή τους στη επιτυχή υλοποίηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Μιχάλη Κωσταπάνο, Παθολόγο για τις πολύτιμες γνώσεις του που μοιράστηκε μαζί μου και την καθοριστική βοήθειά του στη στατιστική επεξεργασία και συγγραφή των αποτελεσμάτων της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Παράλληλα, ευχαριστώ τους φίλους και συνεργάτες μου κα. Ειρήνη Γαζή, Παθολόγο, κ. Κωνσταντίνο Λαγό, Αιματολόγο, κα. Ματίλντα Φλωρεντίν, Παθολόγο, κ. Άρη Αγγουρίδη, Παθολόγο και κα. Αναστάζια Κεή, Ειδικευόμενη Παθολογίας για τη συμβολή τους στη συλλογή και αποθήκευση των βιολογικών δειγμάτων καθώς και για τη συμμετοχή τους στα εργαστηριακά πειράματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Ευχαριστώ επίσης την κ. Ντόντη Ρέα, νοσηλεύτρια του Ιατρείου Μελέτης των Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την πολύτιμη 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. Κωνσταντίνο Τέλλη για τη σημαντική βοήθεια και καθοδήγησή του.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη μητέρα μου Λαμπρινή και τον αδερφό μου Γεώργιο για την υποστήριξη και συμπαράστασή τους. Χωρίς αυτούς θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής. Το λιγότερο που μπορώ να κάνω είναι να αφιερώσω την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής στη μητέρα και στον αδερφό μου καθώς και στη μνήμη του πατέρα μου.

Ιωάννινα, Μάϊος 2017

Χρήστος Ρίζος



## Πίνακας περιεχομένων

<b>1</b>	<b>ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1</b>	<b>Δυσλιπιδαιμία και εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2</b>	<b>Διάγνωση ασθενών με δυσλιπιδαιμία.....</b>	<b>9</b>
<b>1.3</b>	<b>Κατηγορίες κινδύνου δυσλιπιδαιμικών ασθενών .....</b>	<b>12</b>
<b>1.4</b>	<b>Μικτή δυσλιπιδαιμία .....</b>	<b>16</b>
1.4.1	Γενικά .....	16
1.4.2	Μηχανισμός .....	17
1.4.3	Συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου .....	18
1.4.4	Μεταβολικό σύνδρομο .....	18
1.4.5	Θεραπεία.....	19
<b>1.5</b>	<b>Αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας.....</b>	<b>20</b>
1.5.1	Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου .....	20
1.5.2	Φαρμακευτική αντιμετώπιση .....	20
<b>1.6</b>	<b>Στατίνες .....</b>	<b>22</b>
1.6.1	Μηχανισμός δράσης .....	22
1.6.2	Μεταβολισμός των στατινών.....	25
1.6.3	Επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.....	26
1.6.4	Πλειοτροπικές δράσεις .....	30
<b>1.7</b>	<b>Ροσουβαστατίνη .....</b>	<b>31</b>
1.7.1	Γενικά .....	31
1.7.2	Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στα λιπίδια και η κλινική της σημασία.....	32
1.7.3	Πλειοτροπικές δράσεις .....	38
1.7.4	Ανεπιθύμητες ενέργειες της ροσουβαστατίνης .....	44
<b>2</b>	<b>ΥΠΕΡΤΑΣΗ .....</b>	<b>51</b>
<b>2.1</b>	<b>Αίτια υπέρτασης .....</b>	<b>51</b>
<b>2.2</b>	<b>Διαγνωστική αξιολόγηση .....</b>	<b>51</b>
<b>2.3</b>	<b>Μέτρηση της ΑΠ.....</b>	<b>53</b>
<b>2.4</b>	<b>Ορισμός και ταξινόμηση της υπέρτασης.....</b>	<b>54</b>
<b>2.5</b>	<b>Υπέρταση και καρδιαγγειακός κίνδυνος.....</b>	<b>55</b>

<b>2.6 Αντιμετώπιση υπέρτασης .....</b>	<b>56</b>
2.6.1 Κατευθυντήριες οδηγίες .....	56
2.6.2 Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα.....	58
2.6.3 Αντιυπερτασικά φάρμακα.....	60
<b>2.7 Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II .....</b>	<b>61</b>
<b>2.8 Τελμισαρτάνη.....</b>	<b>62</b>
2.8.1 Αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της υπέρτασης.....	62
2.8.2 Δράση στους PPARγ υποδοχείς.....	64
2.8.3 Πλειοτροπικές δράσεις.....	66
2.8.4 Δεδομένα από μεγάλες κλινικές μελέτες.....	79
<b>2.9 Συγχορήγηση στατίνης και σαρτάνης.....</b>	<b>96</b>
2.9.1 Μελέτες συνδυασμού στατίνης με σαρτάνες.....	98
<b>3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ.....</b>	<b>101</b>
<b>3.1 Η ομοιοστασία της γλυκόζης.....</b>	<b>101</b>
<b>3.2 Ο ρόλος της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης.....</b>	<b>101</b>
<b>3.3 Ο ρόλος των ινκρετινών.....</b>	<b>102</b>
<b>3.4 Μεταφορά γλυκόζης στα κύτταρα .....</b>	<b>102</b>
<b>3.5 Χρήση, αποθήκευση και απέκκριση γλυκόζης.....</b>	<b>104</b>
<b>3.6 Διαταραχές της ομοιοστασίας της γλυκόζης.....</b>	<b>106</b>
3.6.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη.....	106
3.6.2 Ανεπάρκεια ινσουλίνης .....	107
3.6.3 Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης .....	108
3.6.4 Δυσλειτουργία των λιποκυττάρων.....	109
<b>3.7 Ορισμός και φυσική ιστορία διαταραχής γλυκόζης νηστείας (IFG) και διαταραχής     ανοχής στη γλυκόζη (IGT) .....</b>	<b>110</b>
<b>3.8 Παθογένεση IFG/IGT.....</b>	<b>112</b>
<b>4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ     ΜΕΛΕΤΗ .....</b>	<b>115</b>
<b>4.1 Μικρά πυκνά LDL (sdLDL) σωματίδια .....</b>	<b>115</b>
4.1.1 Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων .....	115
4.1.2 Αθηρογόνος δυνατότητα των sdLDL σωματιδίων .....	116

4.1.3	Συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου .....	116
<b>4.2</b>	<b>Υποκλάσματα των HDL.....</b>	<b>117</b>
<b>4.3</b>	<b>Η συνδεδεμένη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A<sub>2</sub> (Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>, LpPLA<sub>2</sub>).....</b>	<b>118</b>
4.3.1	Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) .....	118
4.3.2	Εκκρινόμενη μορφή της LpPLA <sub>2</sub> του πλάσματος .....	119
4.3.3	Συσχέτιση της LpPLA <sub>2</sub> με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου .....	120
<b>4.4</b>	<b>Παραοξονάση 1 (PON1).....</b>	<b>125</b>
<b>4.5</b>	<b>Δείκτες οξειδωτικού στρες και φλεγμονής.....</b>	<b>125</b>
4.5.1	Ισοπροστάνια στο πλάσμα.....	125
<b>4.6</b>	<b>Απολιποπρωτεΐνη C-II και C-III .....</b>	<b>126</b>
<b>5</b>	<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....</b>	<b>129</b>
<b>6</b>	<b>ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....</b>	<b>131</b>
<b>6.1</b>	<b>Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη .....</b>	<b>131</b>
<b>6.2</b>	<b>Κριτήρια αποκλεισμού .....</b>	<b>131</b>
<b>6.3</b>	<b>Διαιτητική αγωγή.....</b>	<b>131</b>
<b>6.4</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή.....</b>	<b>132</b>
<b>6.5</b>	<b>Διάρκεια της μελέτης .....</b>	<b>132</b>
<b>6.6</b>	<b>Προσδιορισμός των βασικών βιοχημικών παραμέτρων .....</b>	<b>132</b>
<b>6.7</b>	<b>Απομόνωση των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) από πλήρες πλάσμα .....</b>	<b>134</b>
6.7.1	Αρχή της μεθόδου .....	134
6.7.2	Υλικά και όργανα.....	134
6.7.3	Πειραματική πορεία.....	134
<b>6.8</b>	<b>Ανάλυση των υποκλασμάτων των LDL με τη χρησιμοποίηση του Lipoprint LDL system .....</b>	<b>135</b>
6.8.1	Αρχή της μεθόδου .....	135
6.8.2	Υλικά και όργανα.....	135
6.8.3	Πειραματική πορεία.....	136
6.8.4	Σημειώσεις .....	137

<b>6.9 Ανάλυση των υποκλασμάτων των HDL με τη χρησιμοποίηση του Liporprint HDL system.....</b>	<b>137</b>
6.9.1 Αρχή της μεθόδου .....	137
6.9.2 Υλικά και όργανα .....	138
6.9.3 Πειραματική πορεία .....	138
6.9.4 Σημειώσεις.....	139
<b>6.10 Προσδιορισμός της ενζυμικής ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> .....</b>	<b>139</b>
6.10.1 Αρχή της μεθόδου .....	139
6.10.2 Υλικά και όργανα .....	140
6.10.3 Διαλύματα εργασίας .....	140
6.10.4 Πειραματική πορεία .....	140
<b>6.11 Προσδιορισμός των ενεργοτήτων της παραοξονάσης και αρυλεστεράσης του ενζύμου παραοξονάση 1 (PON1) .....</b>	<b>142</b>
6.11.1 Αρχή της μεθόδου .....	142
6.11.2 Αντιδραστήρια - Όργανα .....	142
6.11.3 Διαλύματα εργασίας .....	142
6.11.4 Πειραματική διαδικασία .....	143
<b>6.12 Προσδιορισμός των επιπέδων του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> στον ορό με ELISA .....</b>	<b>144</b>
6.12.1 Αρχή της μεθόδου .....	144
6.12.2 Υλικά και όργανα .....	145
6.12.3 Πειραματική πορεία .....	145
6.12.4 Υπολογισμός αποτελεσμάτων .....	147
<b>6.13 Προσδιορισμός της apoC-II .....</b>	<b>148</b>
6.13.1 Αρχή της μεθόδου .....	148
6.13.2 Περιεχόμενα του kit .....	149
6.13.3 Περιγραφή της διαδικασίας .....	149
6.13.4 Ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου .....	150
<b>6.14 Προσδιορισμός της apoC-III .....</b>	<b>150</b>
6.14.1 Αρχή της μεθόδου .....	150
6.14.2 Περιεχόμενα του kit .....	150
6.14.3 Περιγραφή της διαδικασίας .....	151
6.14.4 Ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου .....	151
<b>6.15 Στατιστική ανάλυση .....</b>	<b>152</b>
<b>7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>153</b>
<b>7.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ....</b>	<b>153</b>

7.2	Ασφάλεια .....	154
7.3	Μεταβολές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων .....	154
7.4	Μεταβολές της αρτηριακής πίεσης.....	155
7.5	Μεταβολές των παραμέτρων της ομοιοστασίας των υδατανθράκων .....	156
7.6	Μεταβολές των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων .....	158
7.7	Μεταβολές των τιμών των δεικτών φλεγμονής .....	161
7.8	Μεταβολές των τιμών των υποκλασμάτων των LDL σωματιδίων.....	162
7.9	Μεταβολές των επιπέδων της Lp-PLA <sub>2</sub> πλάσματος .....	162
7.10	Μεταβολές των υποκλασμάτων της HDL .....	166
7.11	Μεταβολές της ενεργότητας της HDL-Lp-PLA <sub>2</sub> και της PON1 .....	167
7.12	Μεταβολές των επιπέδων του 8-iso-PGF <sub>2a</sub> .....	169
7.13	Μεταβολές των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας.....	169
7.14	Μεταβολές των παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας.....	172
8	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	175
8.1	Επίδραση στην ομοιοστασία της γλυκόζης .....	175
8.1.1	Στατίνες και μεταβολισμός των υδατανθράκων .....	176
8.1.2	Μηχανισμοί διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων εξαιτίας της θεραπείας με στατίνες. ....	177
8.1.3	Σαρτάνες και μεταβολισμός των υδατανθράκων.....	177
8.2	Επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ .....	179
8.2.1	Επίδραση στη χοληστερόλη των υποκλασμάτων της LDL.....	179
8.2.2	Επίδραση στη χοληστερόλη των υποκλασμάτων της HDL.....	181
8.3	Επίδραση στη μάζα και ενεργότητα της Lp-PLA <sub>2</sub> πλάσματος.....	183
8.4	Επίδραση στη μάζα και ενεργότητα της HDL-Lp-PLA <sub>2</sub> .....	184
8.5	Επίδραση στα επίπεδα της hsCRP, τα επίπεδα του ουρικού οξέος και τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του ορού.....	185
8.6	Επίδραση στο οξειδωτικό στρες .....	185

8.7 Επίδραση στη νεφρική λειτουργία.....	186
8.8 Επίδραση στις παραμέτρους της ηπατική βιολογίας .....	189
9 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	193
10 ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	195
11 SUMMARY.....	197
12 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	199

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1 ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

### *1.1 Δυσλιπιδαιμία και εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου*

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 [1, 2]. Ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξάνεται κατά περίπου 1% για κάθε αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) κατά 1 mg/dL. Επιπρόσθετα, για κάθε μείωση των επιπέδων αυτής της παραμέτρου κατά 1 mg/dL ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου μειώνεται κατά 1% [3]. Επιπλέον, για κάθε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (TC) κατά 10%, η ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα μειώνεται κατά 1.1% και 1.5% αντίστοιχα [4]. Ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξάνεται κατά 2% στους άνδρες και 3% στις γυναίκες για κάθε μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C) κατά 1 mg/dL κάτω από τα 40 ή τα 50 mg/dL, αντίστοιχα [5, 6]. Επιπρόσθετα, μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TG), είτε στη νηστεία είτε μεταγευματικά, συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων [7-10].

Μία από τις πιο σημαντικές μελέτες παρατήρησης που εκτίμησε την προγνωστική αξία των λιπιδαιμικών παραμέτρων για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν η μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) στην οποία συμμετείχαν 12339 άτομα χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου, με διάρκεια παρακολούθησης 10 έτη [2]. Σε αυτή τη μελέτη, τα αυξημένα επίπεδα της LDL-C και της λιποπρωτεΐνης (α) [Lp(a)], καθώς και τα μειωμένα επίπεδα της HDL-C είχαν ανεξάρτητη προγνωστική αξία για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου [2].

### *1.2 Διάγνωση ασθενών με δυσλιπιδαιμία*

Η σωστή και έγκαιρη διάγνωση της δυσλιπιδαιμίας έχει ιδιαίτερη σημασία για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Η διάγνωσή της δεν τίθεται από μία μόνο εργαστηριακή εκτίμηση, διότι υπάρχει η πιθανότητα εργαστηριακού σφάλματος [11]. Απαιτούνται

τουλάχιστον 2 εξετάσεις με απόσταση 2 εβδομάδων μεταξύ τους για τη διάγνωση της δυσλιπιδαιμίας [11]. Ο προσδιορισμός των λιπιδαιμικών παραμέτρων πρέπει να γίνεται μετά από νηστεία τουλάχιστον 12 ωρών [11]. Οι ομάδες που πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο του λιπιδαιμικού προφίλ νηστείας (TC, HDL-C και TG φαίνονται στον πίνακα 1.

Ο προσδιορισμός των λιπιδαιμικού προφίλ πρέπει να αναβάλλεται σε καταστάσεις στρες, 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 [12, 13].

Επιπλέον, είναι λάθος να τίθεται η διάγνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας εξαιτίας ανεπαρκούς νηστείας (< 12 ώρες) του ασθενή [11]. Ο προσδιορισμός των επιπέδων των TG πρέπει να γίνεται μετά από νηστεία 12 ωρών [11]. Σε αντίθεση με τα TG, οι τιμές της χοληστερόλης δεν επηρεάζονται σημαντικά από την πρόσληψη τροφής. Πράγματι, πρόσφατα η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης συνέστησε τον λιπιδαιμικό έλεγχο ακόμη και σε μη κατάσταση νηστείας (non fasting) προκειμένου να βελτιωθεί η συμμόρφωση των ασθενών στον έλεγχο των λιπιδίων [14]. Όταν η τιμή των TG είναι >440 mg/dL τότε πρέπει να επαναληφθεί η μέτρηση μετά από νηστεία 12 ωρών [14]. 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 mg/dL [11]. Σε αυτά τα άτομα, ο υπολογισμός των επιπέδων της LDL-C πρέπει να γίνεται είτε μετά από μείωση των TG, είτε με άμεση μέτρηση της LDL-C στον ορό [11]. Επιπρόσθετα, σε αυτά τα άτομα μπορεί να υπολογιστεί η non-HDL-C ( $non-HDL-C = TC - HDL-C$ ) για την εκτίμηση της δυσλιπιδαιμίας και την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της υπολιπιδαιμικής θεραπείας.

Για τη διάγνωση της δυσλιπιδαιμίας, απαιτείται ο προσδιορισμός των κλασικών λιπιδαιμικών παραμέτρων, όπως είναι η TC, η LDL-C, η HDL-C και τα TG [11]. Οι απολιποπρωτεΐνες και η Lp(a) δεν πρέπει να προσδιορίζονται στον εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία [15]. Ο προσδιορισμός των επιπέδων της Lp(a) πρέπει να γίνεται σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με αγγειακή νόσο που δεν έχουν άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και σε άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή νεφρωσικό σύνδρομο [11, 15].



- Άνδρες άνω των 40 ετών και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Άτομα με αθηροσκληρωτική νόσο ανεξάρτητα από την ηλικία ή με κλινικά ευρήματα ενδεικτικά δυσλιπιδαιμίας
- Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από την ηλικία
- Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο [υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ή παρουσία αλβουμινουρίας]
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου
- Άτομα με αρτηριακή υπέρταση
- Άτομα με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας)
- Ενήλικα άτομα που καπνίζουν
- Ενήλικα άτομα με σεξουαλική δυσλειτουργία
- Υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI) >27 kg/m<sup>2</sup>
- Συγγενείς ατόμων με κληρονομικές διαταραχές των λιπιδίων
- Παιδιά με κληρονομικό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας ή καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες κινδύνου

**Πίνακας 1.** Ομάδες πληθυσμού στις οποίες πρέπει να εκτιμηθεί το λιπιδαιμικό προφίλ.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με δυσλιπιδαιμίες εμφανίζει πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες. Κύριο ρόλο στην εμφάνισή τους διαδραματίζει η αλληλεπίδραση του γενετικού υπόβαθρου με μια σειρά περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες ταξινομούνται σε 5 κατηγορίες κατά Fredrickson (Πίνακας 2).

Ωστόσο, έχει ιδιαίτερη σημασία σε όλους τους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία η διερεύνηση ενδεχόμενα δευτεροπαθών αιτίων δυσλιπιδαιμίας [3, 16, 17]. 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 προγεστεροειδή, 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 παραπρωτεϊναιμίες (πολλαπλό μυέλωμα, λέμφωμα, μακροσφαιριναιμία), καθώς και θ) διάφορα άλλα αίτια, όπως είναι οι νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου, οι λιποδυστροφίες, οι καταστάσεις στρες και ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος [18-20].

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

**Πίνακας 2.** Κατάταξη των πρωτοπαθών δυσλιπιδαιμιών κατά Fredrickson

Στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με δυσλιπιδαιμία πρέπει να γίνεται σωστή αξιολόγηση όλων των ευρημάτων που προκύπτουν από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο με στόχο τη διάγνωση συγκεκριμένων νοσολογικών οντοτήτων [17]. Έτσι σημαντικές μεταβολές του λιπιδαιμικού προφίλ χωρίς την επίδραση κάποιου εξωγενούς παράγοντα, όπως η αλλαγή της υπολιπιδαιμικής αγωγής ή η αλλαγή του τρόπου ζωής, πρέπει να θέτει την υποψία για την παρουσία δευτεροπαθών αιτιών δυσλιπιδαιμίας.

### **1.3 Κατηγορίες κινδύνου δυσλιπιδαιμικών ασθενών**

Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας έχει ιδιαίτερη σημασία για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου [17]. Στην πρωτογενή πρόληψη σε άτομα ηλικίας 40–

65 ετών χωρίς γνωστή κλινική αθηρωματική νόσο και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) ή χρόνια νεφρική νόσο πρέπει να υπολογίζεται η πιθανότητα ενός θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος τα επόμενα 10 έτη (SCORE). Σε ασθενείς με γνωστή κλινική αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο ή ΣΔΤ2 ή χρόνια νεφρική νόσο δεν πρέπει να υπολογίζεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με το παραπάνω SCORE γιατί είναι εξ ορισμού πολύ υψηλός. Για αυτό το σκοπό συνιστάται η χρήση της Ελληνικής έκδοσης του SCORE της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (Hellenic Heart SCORE) [21]. Ο υπολογισμός του Hellenic Heart SCORE γίνεται με τη χρήση ειδικών πινάκων (Σχήμα 1.1). Σε περίπτωση θετικού οικογενειακού ιστορικού πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (πρώτου βαθμού συγγενής με μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα σε ηλικία <65 ετών για άνδρες και <55 ετών για γυναίκες), ο κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος που δίνει το Hellenic Heart SCORE πρέπει να πολλαπλασιάζεται επί 2 στους άνδρες και 1.7 στις γυναίκες. Επιπλέον η παρουσία επιπρόσθετων διαταραχών των λιπιδίων [αυξημένα TG, χαμηλή HDL-C, υψηλή Lp(a)] ή άλλων παραγόντων κινδύνου (π.χ. παχυσαρκία) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ενός θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος περισσότερο από αυτόν που υπολογίζει το Hellenic Heart SCORE. Επιπλέον, σε νέα άτομα (<40 ετών) και σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία το Hellenic Heart SCORE υποεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Με βάση το ατομικό ιστορικό και τον κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος που δίνει το Hellenic Heart SCORE οι ασθενείς ταξινομούνται σε 3 ομάδες καρδιαγγειακού κινδύνου με διαφορετικούς στόχους υπολιπιδαιμικής αγωγής (Πίνακας 3).

Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου και σε αυτήν την ομάδα κατατάσσονται: α. οι ασθενείς με τεκμηριωμένη αθηροσκληρωτική νόσο [στεφανιαία νόσος, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σημαντικού βαθμού (>50%) στένωση των καρωτίδων, περιφερική αρτηριακή νόσος, διαλείπουσα χωλότητα, ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής]. β. οι διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 άνω των 40 ετών. γ. οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (eGFR<60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή/και παρουσία αλβουμινουρίας για τουλάχιστον 3 μήνες) και δ. Άτομα με Hellenic Heart SCORE >10%. Σε αυτά τα άτομα απαιτείται εντατική τροποποίηση του τρόπου ζωής και άμεση χορήγηση φαρμακευτικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με στόχο τη μείωση της LDL

χοληστερόλης >50% από τα αρχικά επίπεδα και την επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης <70 mg/dL. Συνιστάται η χορήγηση υψηλής δόσης των πιο αποτελεσματικών στατινών.

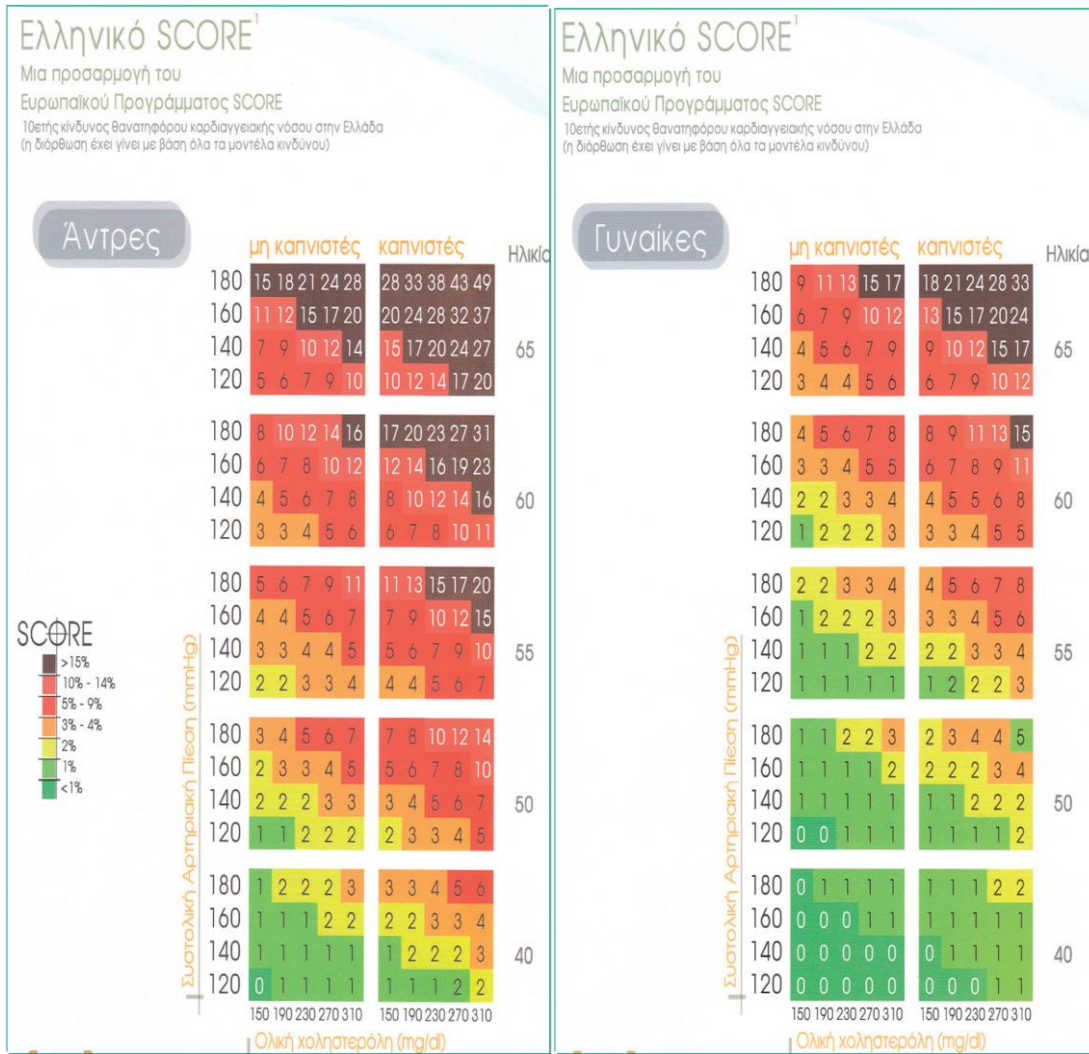
Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει άτομα υψηλού κινδύνου και σε αυτήν την ομάδα κατατάσσονται: α. τα άτομα με Hellenic Heart SCORE 5–10%. β. τα άτομα με έστω έναν αλλά ιδιαίτερα επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου (π.χ. σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα) ανεξάρτητα από την τιμή του Hellenic Heart SCORE. γ. τα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. δ. Άτομα με αυτοάνοσο νόσημα (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σκληρόδερμα, οροαρνητικές αρθρίτιδες). Σε αυτά τα άτομα ο στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι η επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης <100 mg/dL. Αν μετά από 3 μήνες εφαρμογής των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος της αγωγής, τότε απαιτείται η χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας.

Επίπεδο κινδύνου και έναρξη υπολιπιδαιμικής αγωγής	Πρωτογενής στόχος της αγωγής: Η μείωση της LDL χοληστερόλης
<p><b>Πολύ υψηλός</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Στεφανιαία νόσος</li> <li>- Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο</li> <li>- Περιφερική αρτηριακή νόσος [σημαντικού βαθμού (&gt;50%) στένωση των καρωτίδων, διαλείπουσα χλωτότητα, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής]</li> <li>- Τύπου 2 σακχαρώδης διαβήτης ή τύπου 1 &gt;40 ετών</li> <li>- Χρόνια νεφρική νόσος (eGFR &lt;60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή αλβουμινουρία για ≥3 μήνες)</li> <li>- Hellenic Heart SCORE &gt;10%</li> </ul>	<p>Άμεση έναρξη υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και αγωγής με στατίνη με στόχο μείωση της LDL χοληστερόλης κατά &gt;50% και επίτευξη στόχου &lt;70 mg/dL. Συνιστάται η χορήγηση υψηλής δόσης των πιο αποτελεσματικών στατινών.</p>
<p><b>Υψηλός</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hellenic Heart SCORE 5–10%</li> <li>- Παρουσία έστω ενός αλλά ιδιαίτερα επιβαρυντικού παράγοντα κινδύνου (π.χ. σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα) ανεξάρτητα από την τιμή του Hellenic Heart SCORE</li> <li>- Οικογενής υπερχοληστερολαιμία</li> <li>- Αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα</li> </ul>	<p>Έναρξη αγωγής με στατίνη αν δεν επιτευχθεί ο στόχος LDL χοληστερόλη &lt;100 mg/dL μετά από 3 μήνες εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων</p>
<p><b>Μέτριος-Χαμηλός</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hellenic Heart SCORE &lt;5% χωρίς κανένα ιδιαίτερα επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου (π.χ. σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα)</li> </ul>	<p>Έναρξη αγωγής με στατίνη αν δεν επιτευχθεί ο στόχος LDL χοληστερόλη &lt;115 mg/dL μετά από 3-6 μήνες εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων</p>

### Πίνακας 3. Θεραπευτικοί στόχοι της υπολιπιδαιμικής θεραπείας.

Η τρίτη ομάδα περιλαμβάνει άτομα μετρίου-χαμηλού κινδύνου και σε αυτήν την ομάδα κατατάσσονται άτομα με Hellenic Heart SCORE <5% χωρίς κανένα ιδιαίτερα επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου (π.χ. σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα). Σε αυτά τα άτομα ο

στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι η επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης <115 mg/dL. Αν μετά από 3–6 μήνες εφαρμογής των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος της αγωγής, τότε απαιτείται η χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας.



**Σχήμα 1.1.** Ελληνικό SCORE για τον υπολογισμό του κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος τα επόμενα 10 έτη

## **1.4 Μικτή δυσλιπιδαιμία**

### **1.4.1 Γενικά**

Η πρωτοπαθής μικτή υπερλιπιδαιμία (υπερλιπιδαιμία τύπου IIb κατά Fredrickson) αποτελεί μία γενετική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πρώιμης αθηρωμάτωσης καθώς και από αυξημένη ηπατική παραγωγή απολιποπρωτεΐνης B (apoB) [22, 23]. Το 1/3 των ατόμων μιας οικογένειας που εμφανίζει αυτή τη διαταραχή εμφανίζει αυξημένα επίπεδα LDL-C, το 1/3 υψηλά TG, ενώ το υπόλοιπο 1/3 συνδυασμό αυξημένων επιπέδων LDL-C και TG [18, 24]. Σε ασθενείς που εμφανίζουν αυτό τον τύπο της δυσλιπιδαιμίας, ο φαινότυπος μπορεί να μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου ή μετά την έναρξη της διαιτητικής ή της φαρμακευτικής θεραπείας.

Η μικτή δυσλιπιδαιμία περιλαμβάνει τη συνδυασμένη αύξηση της LDL-C και των TG. Το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών αυτών συχνά περιλαμβάνει επίσης μειωμένα επίπεδα HDL-C, αυξημένα επίπεδα της χοληστερόλης των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL) και ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (IDL), καθώς και των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων. Ακόμη, συχνά η μικτή δυσλιπιδαιμία συνυπάρχει με νοσήματα, όπως ο διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο, η αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, η παχυσαρκία με σπλαχνική κατανομή του λίπους, η υπέρταση και η υπερουριχαιμία.

Η non-HDL χοληστερόλη αποτελεί ένα χρήσιμο δείκτη για την εκτίμηση του αριθμού των αθηρογόνων σωματιδίων. Αντικατοπτρίζει τη χοληστερόλη που περιέχεται στις αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB [VLDL, IDL, LDL και Lp(a)]. Επιπρόσθετα, ο προσδιορισμός των επιπέδων της apoB μπορεί να είναι αρκετά χρήσιμος, αφού τα επίπεδα της apoB αποτελούν ένα πολύ καλό δείκτη του αριθμού των αθηρογόνων σωματιδίων αλλά και της παρουσίας των αθηρογόνων μικρών-πυκνών LDL (sdLDL) υποκλασμάτων [25]. Σε ασθενείς με οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία τα επίπεδα της apoB είναι αυξημένα [26].

Αυξημένα επίπεδα TG και TC μπορεί να παρατηρηθούν και στα πλαίσια της οικογενούς δυσβηταλιποπρωτεϊναιμίας (υπερλιπιδαιμία τύπου III κατά Frederickson) [27]. Αποτελεί μια 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

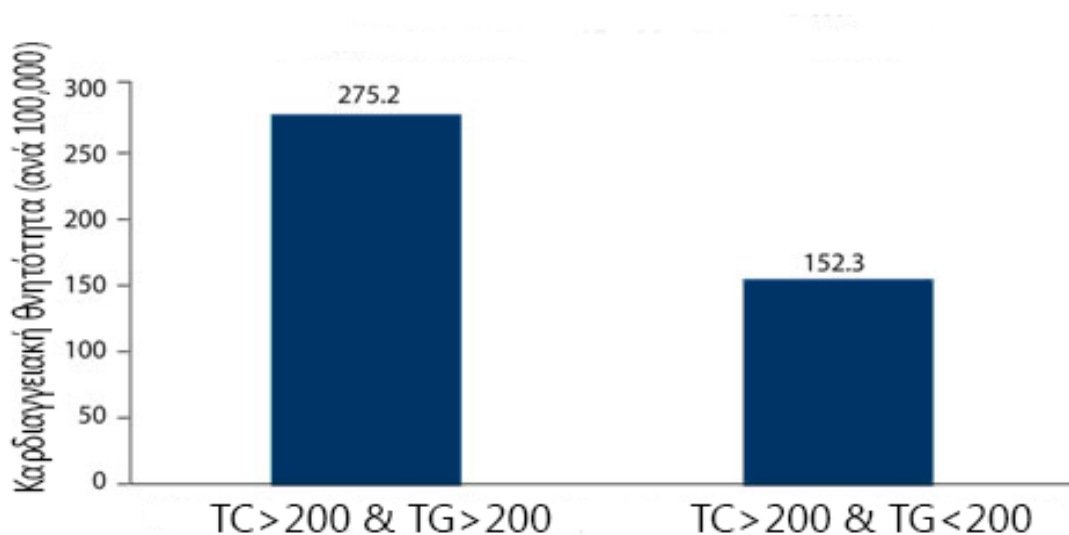
την apoE [27]. Υπάρχουν 3 ισομορφές της apoE: η E2, η E3 και η E4, οι οποίες διαφέρουν όσον αφορά την ικανότητα σύνδεσής τους με αυτούς τους υποδοχείς. Η E2 εμφανίζει μειωμένη ικανότητα σύνδεσης με τους λιποπρωτεϊνικούς υποδοχείς των ηπατοκυττάρων. Σε ομοζυγώτες για την apoE2 (E2E2) η ικανότητα κάθαρσης των καταλοίπων των χυλομικρών και των IDL από το ήπαρ είναι μειωμένη και η συγκέντρωση αυτών των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα είναι αυξημένη [27]. Η συχνότητα του γονότυπου E2E2 στο γενικό πληθυσμό είναι 1%, ωστόσο η επίπτωση της οικογενούς δυσβηταλιποπρωτεϊναιμίας είναι πολύ μικρότερη (1:10000) [18]. Κάτι τέτοιο συμβαίνει διότι απαιτείται η παρουσία μίας επιπρόσθετης διαταραχής που θα αυξήσει την παραγωγή των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων και η οποία σε συνδυασμό με το μειωμένο καταβολισμό τους θα προκαλέσει τη φαινοτυπική εκδήλωση της νόσου [18]. Οι πιο συχνές διαταραχές που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην κλινική εμφάνιση της υπερλιπιδαιμίας τύπου III είναι η παχυσαρκία, η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, ο ΣΔΤ2, ο υποθυρεοειδισμός, η εμμηνόπαυση, ο αλκοολισμός, καθώς και άλλες γενετικές διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων [18, 28]. Κύριο διαγνωστικό εργαστηριακό γνώρισμα αυτού του τύπου υπερλιπιδαιμίας είναι η παρουσία στην ηλεκτροφόρηση των λιποπρωτεϊνών σε αгарόζη μίας ευρείας ζώνης ( $\beta$ -VLDL) που αντιστοιχεί στις πλούσιες σε χοληστερόλη και TG παθολογικές λιποπρωτεΐνες [18, 28]. Η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση αυτής της γενετικής διαταραχής έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς η παρουσία της συσχετίζεται με την πρόμη εμφάνιση αθηρωματικής νόσου [28, 29].

#### ***1.4.2 Μηχανισμός***

Ο κύριος μηχανισμός της μικτής δυσλιπιδαιμίας είναι η ηπατική υπερπαραγωγή των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL), η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση τόσο των TG όσο και της LDL-C [30]. Επιπρόσθετα, σε πολλές περιπτώσεις συνυπάρχει μειωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, που είναι το ένζυμο που υδρολύει τα TG των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών (VLDL και τα χυλομικρών) [31].

### 1.4.3 Συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

Η μικτή δυσλιπιδαιμία συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μια μελέτη ερεύνησε τη συσχέτιση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε άτομα από 13 χώρες που είχαν αυξημένα επίπεδα TC (>200 mg/dL) με φυσιολογικά επίπεδα TG (<150 mg/dL) σε σύγκριση με άτομα που είχαν μικτή δυσλιπιδαιμία (επίπεδα TC >200 και TG >150 mg/dL) [32]. Στο παρακάτω σχήμα απεικονίζεται η σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία σε σύγκριση με άτομα με αύξηση μόνο της ολικής χοληστερόλης (Σχήμα 1.2).



**Σχήμα 1.2.** Συσχέτιση καρδιαγγειακής θνητότητα με τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης (TC) και των τριγλυκεριδίων (TGs)

### 1.4.4 Μεταβολικό σύνδρομο

Ιδιαίτερη σημασία έχει η αναγνώριση και αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου που συχνά συνυπάρχει σε άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία. Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μία συνάθροιση πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου που συσχετίζονται με την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και τη σπλαγχνική παχυσαρκία [33, 34]. Τέτοιοι παράγοντες είναι: α) η σπλαγχνική παχυσαρκία, β) η υπεργλυκαιμία, γ) η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία, ένας όρος που χρησιμοποιείται για την



περιγραφή της λιπιδαιμικής ‘τριάδας’ δηλαδή των αυξημένων επιπέδων των TG, ταυτόχρονα με την αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων και την παρουσία χαμηλών επιπέδων της HDL-C, καθώς και δ) η υψηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) [34]. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (Πίνακας 4). Η ταυτόχρονη παρουσία 3 από τα κριτήρια αυτά θέτει τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μία κατάσταση που προάγει τη φλεγμονή και τη θρόμβωση [35]. Επιπλέον, τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα [36-40].

<b>Κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου</b>	
Περίμετρος μέσης	Άνδρες > 102 cm Γυναίκες > 88 cm
Τριγλυκερίδια	> 150 mg/dL
HDL-C	Άνδρες < 40 mg/dL Γυναίκες < 50 mg/dL
Αρτηριακή πίεση	> 130/85 mm/Hg
Γλυκόζη ορού	> 110 mg/dL

**Πίνακας 4.** Κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου

### **1.4.5 Θεραπεία**

Σημαντικό ρόλο για την αντιμετώπιση της μικτής δυσλιπιδαιμίας διαδραματίζει η αναγνώριση συννοσηρών καταστάσεων που επιδεινώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ, όπως ο ΣΔΤ2, ο υποθυρεοειδισμός, η παχυσαρκία, καθώς και η λήψη φαρμάκων. Η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, όπως η αλλαγή του τρόπου ζωής, που συμπεριλαμβάνει τη δίαιτα, τη μείωση του σωματικού βάρους και την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Οι στατίνες μειώνουν την LDL-C, την non-HDL-C, τα TG και τον αριθμό των σωματιδίων που περιέχουν apoB. Επιπλέον προκαλούν μια ήπια αύξηση της HDL-C. Άλλα φάρμακα που βοηθούν στην επίτευξη των θεραπευτικών στόχων είναι η εζετιμίμπη, η νιασίνη, οι φιβράτες και τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα. Φάρμακα που μειώνουν

τα TG είναι η νιασίνη, οι φιβράτες και τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, ενώ η νιασίνη αυξάνει επιπρόσθετα σημαντικά την HDL-C και μειώνει την Lp(a). Οι ρητίνες δέσμησης χολικών οξέων πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα TG διότι μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα των TG.

## **1.5 Αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας**

### **1.5.1 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου**

Μια σειρά από τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου που αφορούν τον τρόπο ζωής σχετίζονται σημαντικά με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στους παράγοντες αυτούς ανήκουν η αυξημένη χοληστερόλη, η πλούσια σε κεκορεσμένα λίπη και με αυξημένες θερμίδες διαίτα, το κάπνισμα, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση πρέπει να αποτελεί τη βάση της αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας. Τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας περιλαμβάνουν την απώλεια σωματικού βάρους και την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, ιδιαίτερα σε παχύσαρκα άτομα [17, 41]. 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 [17, 41]. Επιπλέον σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η αποφυγή κατάχρησης αλκοόλ και η διακοπή του καπνίσματος. Επιπρόσθετα, έχει ιδιαίτερη σημασία η αναγνώριση και αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

### **1.5.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση**

Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας είναι οι στατίνες, οι φιβράτες, η εξετιμίμπη, οι ρητίνες δέσμησης των χολικών οξέων, το νικοτινικό οξύ και τα ω-3 λιπαρά οξέα. Επιπλέον, μια σειρά νέων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων χρησιμοποιούνται κυρίως σε άτομα με οικογενή υπερλιπιδαιμία για τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, όπως οι αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς των εστέρων της χοληστερόλης (CETP), οι αναστολείς του PCSK9 και η λομιταπίδη. Μία σύνοψη των

συχνότερα χρησιμοποιημένων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, καθώς και των σημαντικότερων ανεπιθύμητων ενεργειών τους φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Φάρμακο	LDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Στατίνες	↓20-60	↑5-15	↓10-20	Μυοπάθεια (σπάνια ραβδομύλυση), αύξηση των ηπατικών ενζύμων
Εξετιμίμη	↓15-20	-	-	Κεφαλαλγία, γαστρεντερικές διαταραχές, μυοπάθεια (εξαιρετικά σπάνια)
Φιμπράτες	↓10-15	↑10-15	↓20-50	Δυσπεψία, χολολιθίαση, μυοπάθεια, αύξηση κρεατινίνης
Ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων	15-30	↑3-5	↑0-20	Γαστρεντερικές διαταραχές: δυσκοιλιότητα, μειωμένη απορρόφηση φαρμάκων και λιποδιαλυτών βιταμινών
Νικοτινικό οξύ	↓10-25	↑15-35	↓20-50	Έξαψη, υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατοτοξικότητα
ω-3 λιπαρά οξέα	-	-	↓20-50	Γαστρεντερικές διαταραχές, αιμορραγική διάθεση

**Πίνακας 5.** Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας

## 1.6 Στατίνες

### 1.6.1 Μηχανισμός δράσης

Οι στατίνες αναστέλλουν συναγωνιστικά το ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση μειώνοντας την ενδοκυττάρια σύνθεση της χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα [42]. Η μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια αυτών των κυττάρων [42]. Αυτό το γεγονός οδηγεί σε μία αύξηση του καταβολισμού των LDL σωματιδίων [42]. Έτσι, η δόσοεξαρτώμενη μείωση της TC και της LDL-C αποτελεί την κύρια υπολιπιδαιμική δράση αυτών των φαρμάκων [43]. Παράλληλα, οι στατίνες μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα των TG ανάλογα με τα αρχικά επίπεδα των TG και τη δόση των στατινών, ενώ προκαλούν μικρές έως μέτριες αυξήσεις των επιπέδων της HDL-C [44]. Η μείωση των TG οφείλεται σε μείωση της σύνθεσης των VLDL από τα ηπατοκύτταρα, καθώς και στην αύξηση του καταβολισμού των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών εξαιτίας της αύξησης του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων [45]. Οι στατίνες που είναι διαθέσιμες σήμερα έχουν διαφορετικό δοσολογικό σχήμα, καθώς και διαφορετική εκτιμώμενη υπολιπιδαιμική δράση (Πίνακας 6).

Φάρμακο	Δοσολογικό σχήμα	Υπολιπιδαιμική δράση (↓ LDL-C)
Λοβαστατίνη	10-80 mg σε 1-2 δόσεις	10-40%
Σιμβαστατίνη	10-40 mg σε 1 δόση	20-45%
Πραβαστατίνη	20-80 mg σε 1 δόση	10-45%
Φλουβαστατίνη	20-80 mg σε 1 δόση	10-40%
Ατορβαστατίνη	10-80 mg σε 1 δόση	30-55%
Ροσουβαστατίνη	5-40 mg σε 1 δόση	30-60%
Πιταβαστατίνη	1-4 mg σε 1 δόση	30-45%

**Πίνακας 6.** Διαθέσιμες στατίνες και η εκτιμώμενη υπολιπιδαιμική τους δράση

Οι στατίνες είναι καλά ανεκτά φάρμακα και έχουν λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες [46]. Συγκεκριμένα, προκαλούν μία μικρή παροδική ασυμπτωματική δοσοεξαρτώμενη αύξηση των τρανσαμινασών σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών (2-5%) [46]. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ενεργότητα των τρανσαμινασών επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα με τη διακοπή των φαρμάκων ή τη μείωση της δόσης χωρίς να παρατηρηθεί μόνιμη βλάβη του ήπατος [47]. Οι μικρές αυξήσεις των τρανσαμινασών φαίνεται ότι οφείλονται σε μεταβολές του ηπατικού μεταβολισμού και όχι στην 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 κυκλοφορία [48]. Εξάλλου, πρέπει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με υπερλιπιδαιμία και ιδιαίτερα εκείνοι με αυξημένο σωματικό βάρος εμφανίζουν πολύ συχνά λιπώδη διήθηση του ήπατος και απρόβλεπτες διακυμάνσεις των ηπατικών ενζύμων [49].

Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα 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 [50, 51]. Σημαντικές αυξήσεις των τρανσαμινασών μετά τη χορήγηση των στατινών [ $>3$  φορές τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές] είναι εξαιρετικά σπάνιες και παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς που πίνουν μεγάλη ποσότητα αλκοολούχων ποτών ή έχουν υποκείμενη ηπατική νόσο [52]. 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 ασθενείς [52]. Σε ασθενείς που παίρνουν στατίνες συνιστάται τακτικός έλεγχος των ηπατικών ενζύμων (π.χ. κάθε 6 εβδομάδες για 3 μήνες, κάθε 8 εβδομάδες για 1 χρόνο και στη συνέχεια 2 φορές το χρόνο) [52]. Σημαντικές αυξήσεις των τρανσαμινασών ( $>3$  φορές τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές) απαιτούν άμεση διακοπή της θεραπείας [53]. Μετά την αποκατάσταση στα φυσιολογικά επίπεδα των παραμέτρων της ηπατικής βιολογίας είναι δυνατόν να χορηγηθεί προσεκτικά ένα άλλο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας σε μικρές δόσεις [53].

Η μυοσίτιδα είναι η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια των στατινών. Πράγματι, οι στατίνες προκαλούν πολύ σπάνια μυοσίτιδα που χαρακτηρίζεται από σημαντική αύξηση των μυϊκών ενζύμων [κινάση της κρεατίνης (CK)] ή/και ραβδομύωση [54, 55]. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς αναφέρουν μυϊκά άλγη και αρθραλγίες που δεν μπορούν να αποδοθούν στη

χορήγηση των στατινών, καθώς δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων και της αύξησης των μυϊκών ενζύμων [54]. Η αναφερόμενη επίπτωση μυοπάθειας που οφείλεται στη χορήγηση στατινών ποικίλλει στις κλινικές μελέτες. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δείχνουν μια χαμηλή επίπτωση της μυοπάθειας από στατίνες που είναι παρόμοια μεταξύ των ατόμων που λαμβάνουν στατίνες και αυτών που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Πράγματι, στη μελέτη HPS (Heart Protection Study) ( $n = 20536$ ) μυϊκά συμπτώματα παρατηρήθηκαν μόνο στο 0.5% τόσο στα άτομα που πήραν εικονικό φάρμακο όσο στα άτομα που πήραν σιμβαστατίνη [56].

Πρόσφατα, η μελέτη HOPE 3 έδειξε μια μικρή διαφορά στην επίπτωση των μυϊκών συμπτωμάτων μεταξύ ροσουβαστατίνης και εικονικού φαρμάκου (5.8% σε σύγκριση με 4.7% αντίστοιχα,  $p = 0.005$ ) [57]. Ωστόσο, δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών που διέκοψε μόνιμα τη θεραπεία λόγω αυτών των συμπτωμάτων (1.3% σε σύγκριση με 1.2% αντίστοιχα). Πρέπει να αναφερθεί ότι, μελέτες παρατήρησης έδειξαν ένα υψηλότερο ποσοστό μυοπάθειας από στατίνη (από 10% έως 29%) σε σύγκριση με τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές [58, 59]. Η διαφορά αυτή μπορεί να αποδοθεί στον προσεκτικά επιλεγμένο πληθυσμό των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, αφού οι μελέτες αυτές συχνά αποκλείουν ηλικιωμένα άτομα, ασθενείς με ιστορικό μυϊκών συμπτωμάτων ή διάφορα άλλα συνοδά νοσήματα και ταυτόχρονη λήψη διαφόρων φαρμάκων. Πρέπει να σημειωθεί ότι η σοβαρή τοξικότητα από στατίνη, δηλαδή η ραβδομυόλυση, είναι εξαιρετικά σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες. Πράγματι, η μέση συχνότητα εμφάνισης ραβδομυόλυσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη ή σιμβαστατίνη υπολογίζεται ότι είναι 0.44 ανά 10.000 ασθενείς-έτη [60]. Ομοίως, η βάση δεδομένων καταγραφής ανεπιθύμητων συμβάντων του αμερικανικού οργανισμού τροφίμων και φαρμάκων (FDA) αναφέρει ποσοστά ραβδομυόλυσης που οφείλονται σε στατίνες σε 0.3 – 13.5 περιπτώσεις ανά 1.000.000 συνταγές με αυτά τα φάρμακα [61].

Η μυοσίτιδα φαίνεται ότι συσχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου και πιθανά και με το βαθμό μείωσης των επιπέδων των λιπιδαιμικών παραμέτρων [53]. Οι ασθενείς πρέπει να διακόπτουν το φάρμακο και να επανελέγχονται σε περιπτώσεις εμφάνισης άλγους, αδυναμίας και ευαισθησίας στους μύες. Η θεραπεία με στατίνες πρέπει επίσης να διακόπτεται σε περιπτώσεις σημαντικής αύξησης των μυϊκών ενζύμων (>5-10 φορές τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές) ή εμφάνισης συμπτωμάτων που συσχετίζονται με βλάβη των

μυών (ευαισθησία, αδυναμία ή πόνος στους μυς) [53]. Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοσίτιδας ή/και ραβδομυόλυσης 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 αλληλεπιδρούν με τις στατίνες και συγκεκριμένα κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, μακρολίδια, κουμαρινικά αντιπηκτικά, νικοτινικό οξύ και φιμπράτες [53]. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών είναι γαστρεντερικές διαταραχές, πονοκέφαλος, εξανθήματα και διαταραχές του ύπνου. Επίσης, οι στατίνες δεν πρέπει να χορηγούνται σε έγκυες γυναίκες ή γυναίκες που θηλάζουν [62].

### ***1.6.2 Μεταβολισμός των στατινών***

Τα βασικά βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των στατινών διαφοροποιούν τα διάφορα μέλη αυτής της ομάδας φαρμάκων (Πίνακας 7). Η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και η ιδιότητα αυτή μπορεί να συσχετίζεται με τη μεγάλη τους αποτελεσματικότητα [63, 64]. Η πραβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη είναι υδρόφιλα φάρμακα [63]. Οι υδρόφιλες 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, κυρίως αϋπνίες [62]. Η ατορβαστατίνη και η φλουβαστατίνη έχουν ελάχιστη νεφρική απέκκριση [63]. Έτσι, αυτά τα φάρμακα μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στο μεταβολισμό διαμέσου του κυτοχρώματος P450(CYP) 3A4 ορισμένων φαρμάκων αυτής της κατηγορίας (εκτός της φλουβαστατίνης που μεταβολίζεται διαμέσου του CYP2C8, της ροσουβαστατίνης που μεταβολίζεται διαμέσου των CYP2C9 και CYP2C19 και της πραβαστατίνης που μεταβολίζεται διαμέσου του CYP2C9) [63, 65]. 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 [63, 65]. Φάρμακα που επίσης μεταβολίζονται διαμέσου αυτής της οδού και προκαλούν αύξηση των επιπέδων των στατινών στο πλάσμα είναι η ερυθρομυκίνη και τα υπόλοιπα μακρολίδια,

η σιμετιδίνη, η μεθοτρεξάτη, ορισμένα αντιμυκητιασικά φάρμακα της κατηγορίας των αζολών (π.χ. ιτρακοναζόλη) και η κυκλοσπορίνη [63, 65].

### 1.6.3 Επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Οι στατίνες είναι τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά την πρόληψη εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων [66, 67], σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς πρόληψης [68-77]. 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 τις μελέτες.

Φάρμακο	Διαλυτότητα	Μεταβολισμός διαμέσου του CYP	Χρόνος ημίσειας ζωής (h)	Νεφρική απέκκριση (%)
Λοβαστατίνη	Λιπόφιλη	3A4	2-5	30
Σιμβαστατίνη	Λιπόφιλη	3A4	2	13
Πραβαστατίνη	Υδρόφιλη	-	1-3	60
Φλουβαστατίνη	Λιπόφιλη	2C9 (75%), 3A4 (20%)	1-3	5
Ατορβαστατίνη	Λιπόφιλη	3A4	14	2
Ροσουβαστατίνη	Υδρόφιλη	2C9, 2C19	19	10
Πιταβαστατίνη	Λιπόφιλη	2C9	11	2

Πίνακας 7. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των στατινών

Η μελέτη WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) ήταν μία μελέτη πρωτογενούς πρόληψης στην οποία συμμετείχαν 6.595 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία



[71]. 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 φάρμακο [71]. Επιπρόσθετα, η χορήγηση πραβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας κατά 32% και 22% αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [71]. Αυτό το καρδιαγγειακό όφελος επιβεβαιώθηκε και από ευρήματα επιπρόσθετων μελετών πρωτογενούς πρόληψης με τη χορήγηση ποικίλων στατινών [69, 70, 77]. Μάλιστα, αυτό το όφελος ήταν σημαντικό ακόμα και σε πληθυσμούς που εμφάνιζαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και όχι ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα TC. Πράγματι στη μελέτη ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm), συμμετείχαν 10305 ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου με υπέρταση και επίπεδα TC  $\leq$  250 mg/dL [69]. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Η χορήγηση ατορβαστατίνης, μετά από μια μέση διάρκεια θεραπείας 3.3 ετών συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου (θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου) κατά 36% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [69]. 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 αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (AEE) κατά 27% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [69]. Το καρδιαγγειακό όφελος που συσχετίζεται με τη χορήγηση των στατινών φαίνεται ότι είναι σημαντικό ακόμα και σε άτομα με φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ, αλλά αυξημένη υποκλινική φλεγμονή [70], σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Study Evaluating Rosuvastatin) [70], τα οποία αναλύονται σε επόμενο κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Υπάρχουν πολλές μελέτες που έδειξαν μία σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, καθώς και της ολικής θνητότητας σε άτομα με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο ή AEE [72]. Στη μελέτη 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) συμμετείχαν 4444 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε σιμβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο [72]. Μετά από μια μέση διάρκεια παρακολούθησης 5.4 ετών, η χορήγηση σιμβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική

μείωση της ολικής θνητότητας κατά 30% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [72]. 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 φαρμάκου [72]. Το καρδιαγγειακό όφελος από τη χορήγηση ποικίλων στατινών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο επιβεβαιώθηκε και από τα αποτελέσματα άλλων τυχαιοποιημένων μελετών [71, 74, 76]. Μάλιστα, μία μελέτη δευτερογενούς πρόληψης πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα. Πρόκειται για τη μελέτη GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation), στην οποία συμμετείχαν 1600 ασθενείς με στεφανιαία νόσο [73]. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε επιθετική θεραπεία με ατορβαστατίνη ή σε συμβατική θεραπεία για την επίτευξη επιπέδων LDL-C < 100 mg/dL. Στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας μόνο το 14% των ασθενών πήρε υπολιπιδαιμικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της μελέτης [73]. 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 μια μέση διάρκεια παρακολούθησης 3 ετών, η επιθετική μείωση της LDL-C με τη χορήγηση ατορβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα την επίτευξη των στόχων της υπολιπιδαιμικής αγωγής σε ένα εντυπωσιακά υψηλό ποσοστό (95%) των ασθενών [73]. Αντίθετα, μόνο το 14% των ασθενών που πήρε συμβατική θεραπεία πέτυχε αυτό το στόχο [73]. Αυτό το εύρημα είχε ως αποτέλεσμα, ένα σημαντικά μικρότερο κίνδυνο (κατά 51%) εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου στην ομάδα της ατορβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας [73]. Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει ότι η επιθετική μείωση των επιπέδων της LDL-C έχει ιδιαίτερη σημασία στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με στεφανιαία νόσο.

Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από τη μελέτη TNT (Treating to New Targets) στην οποία συμμετείχαν 10001 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και επίπεδα LDL-C πριν την έναρξη της θεραπείας  $\leq 130$  mg/dL [74]. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα ή 10 mg/ημέρα για την επίτευξη του στόχου της LDL-C. Ο συνδυασμός των θανάτων από στεφανιαία νόσο, των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των καρδιακών ανακοπών, καθώς και των θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων ΑΕΕ αποτελούσε το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης [74]. Μετά από μια μέση διάρκεια παρακολούθησης 4.9 ετών, τα επίπεδα της LDL-C ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα που πήρε υψηλή δόση σε σύγκριση με την ομάδα που πήρε χαμηλή δόση

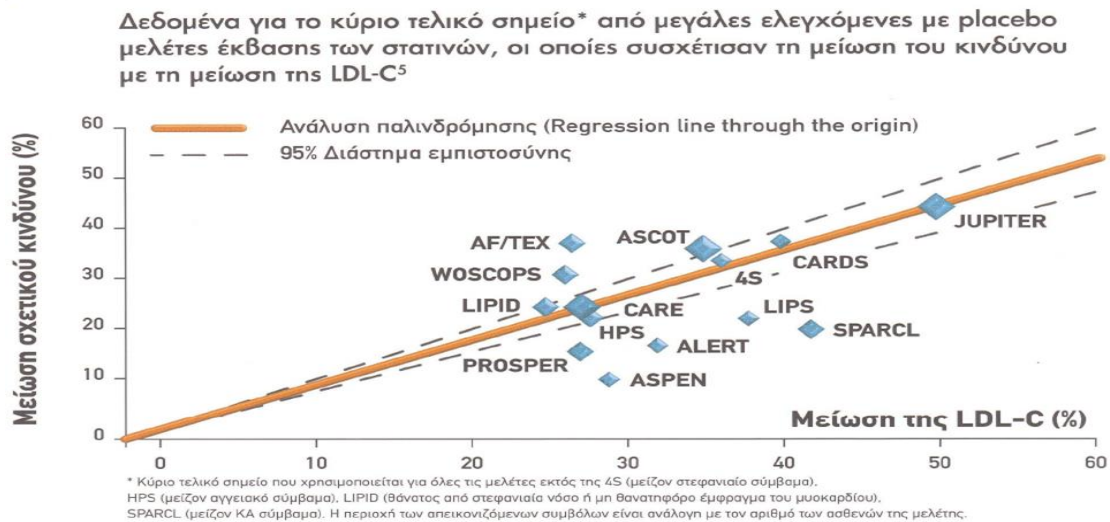
ατορβαστατίνης (77 σε σύγκριση με 101 mg/dL αντίστοιχα) [74]. Η μελέτη έδειξε ότι ένα σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ασθενών που πήρε ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα εμφάνισε το κύριο καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα [8.7% σε σύγκριση με 10.9%, σχετικός κίνδυνος 0.78, 95% όρια αξιοπιστίας (CI) 0,69 – 0,89;  $p < 0.001$ ] [74]. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι το μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη χορήγηση επιθετικής θεραπείας με στατίνη σε υψηλή δόση φαίνεται ότι γίνεται σημαντικό ήδη από τις πρώτες ημέρες αγωγής μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύμβαμα.

Αυτό το εύρημα παρατηρήθηκε στη μελέτη PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) [78]. Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 4162 ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύθηκαν εξαιτίας ενός οξέος στεφανιαίου συμβάματος στις προηγούμενες 10 ημέρες [78]. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε συμβατική αγωγή με πραβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή σε επιθετική θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα [78]. 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 μια μέση διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών, η επιθετική αγωγή είχε ως αποτέλεσμα την επίτευξη χαμηλότερων επιπέδων LDL-C σε σύγκριση με τη συμβατική αγωγή (62 σε σύγκριση με 95 mg/dL αντίστοιχα) [78]. Παράλληλα, ο κίνδυνος εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου ήταν κατά 16% μικρότερος στην ομάδα της επιθετικής θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας [78]. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτή η διαφορά ήταν σημαντική ήδη από τις πρώτες 30 ημέρες θεραπείας, ένα εύρημα που δείχνει το βραχυπρόθεσμο όφελος από την επιθετική χορήγηση στατινών σε υψηλή δόση σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα [78].

Παρόμοιο όφελος από την επιθετική χορήγηση ατορβαστατίνης σε υψηλή δόση (80 mg/ημέρα) μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ παρατηρήθηκε στη μελέτη SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [75]. Σε αυτή τη μελέτη, η χορήγηση ατορβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (κατά 20%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε 4731 ασθενείς που είχαν υποστεί ένα ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ [75].

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 1.1).



**Εικόνα 1.1.** Μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου σε σχέση με τη μείωση των επιπέδων της LDL-C στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

#### 1.6.4 Πλειοτροπικές δράσεις

Ωστόσο, η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που συσχετίζεται με τη χορήγηση στατινών δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως από την επίδραση αυτών των φαρμάκων στα επίπεδα της LDL-C [79]. Για παράδειγμα, στη μελέτη WOSCOPS δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίων συμβαμάτων και στη μείωση των επιπέδων της LDL-C από τη χορήγηση πραβαστατίνης 40 mg/ημέρα [68]. Παράλληλα, στην ίδια μελέτη η μέγιστη μείωση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίων συμβαμάτων παρατηρήθηκε στο μεσαίο πεμπτημόριο μείωσης των επιπέδων της LDL-C [68].

Με βάση τα παραπάνω, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι στατίνες μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έως ένα βαθμό εξαιτίας ορισμένων αντιαθηρογόνων δράσεων που είναι ανεξάρτητες από την υπολιπιδαιμική τους δράση (πλειοτροπικές δράσεις) [80, 81]. Τέτοιες δράσεις είναι συνοπτικά: 1) η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας διαμέσου αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας του NO, 2) η μείωση της έκφρασης των προσκολλητικών μορίων του ενδοθηλίου, όπως είναι η MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) και το

VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), 3) η μείωση της οξειδωσης των LDL σωματιδίων, με αποτέλεσμα τη μείωση του οξειδωτικού στρες 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 [80, 81].

## ***1.7 Ροσουβαστατίνη***

### ***1.7.1 Γενικά***

Η ροσουβαστατίνη είναι 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 [82, 83]. Συγκεκριμένα, η ροσουβαστατίνη έχει το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (19 ώρες) από όλες τις στατίνες [64, 82]. 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 [64, 82, 83]. 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 [82, 83]. Έτσι, απαιτούνται μικρότερες δόσεις ροσουβαστατίνης για την επίτευξη του στόχου της LDL-C. Με δεδομένο ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών είναι δοσοεξαρτώμενες, αυτές οι ιδιότητες ενδέχεται να καθιστούν τη ροσουβαστατίνη πιο ασφαλές φάρμακο στην κατηγορία των στατινών [82]. Σε αυτό το πλεονέκτημα της ροσουβαστατίνης πιθανά συνεισφέρουν και ορισμένα από τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της. Για παράδειγμα, η ροσουβαστατίνη είναι ιδιαίτερα ηπατοεκλεκτικό φάρμακο, με αποτέλεσμα να έχει ελάχιστη βιοδιαθεσιμότητα σε άλλους ιστούς, όπως είναι οι μυϊκές ίνες [64]. Αυτό το γεγονός ενδέχεται να συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μυοτοξικότητας από τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου. Παράλληλα, η ροσουβαστατίνη υφίσταται ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό διαμέσου του CYP3A4, του κυτοχρώματος που συσχετίζεται με τις περισσότερες αλληλεπιδράσεις των στατινών με άλλα φάρμακα [64]. Η ροσουβαστατίνη αποβάλλεται στο μεγαλύτερο βαθμό, χωρίς να μεταβολισθεί, από τη χολή (σε ποσοστό περίπου 90%), ενώ υφίσταται ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό διαμέσου των CYP2C9 και CYP2C19 [64].

### ***1.7.2 Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στα λιπίδια και η κλινική της σημασία***

Στη μελέτη STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) συμμετείχαν 2431 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ( $LDL-C \geq 160$  mg/dL και  $TG < 400$  mg/dL), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα, ατορβαστατίνη 10-80 mg/ημέρα, σιμβαστατίνη 10-80 mg/ημέρα ή πραβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα [84]. Μετά από 6 εβδομάδες εκτιμήθηκε η υπολιπιδαιμική δράση της ροσουβαστατίνης, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες στατίνες, όσον αφορά τις μεταβολές των επιπέδων της TC, της LDL-C, της HDL-C, καθώς και των TG. Οι μειώσεις των επιπέδων της LDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με τις ομάδες της ατορβαστατίνης, της πραβαστατίνης και της σιμβαστατίνης [84]. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της LDL-C μειώθηκαν κατά 45.8% και 55.0% με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 και 40 mg/ημέρα αντίστοιχα, κατά 36.8% και 47.8% με τη χορήγηση ατορβαστατίνης 10 και 40 mg/ημέρα αντίστοιχα, κατά 28.3% και 38.8% με τη χορήγηση σιμβαστατίνης 10 και 40 mg/ημέρα αντίστοιχα, καθώς και κατά 20.1% και 29.7% με τη χορήγηση πραβαστατίνης 10 και 40 mg/ημέρα αντίστοιχα ( $p < 0.001$  για τη σύγκριση όλων των στατινών με τις αντίστοιχες δόσεις της ροσουβαστατίνης) [84]. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η ροσουβαστατίνη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της LDL-C ακόμα και από τις διπλάσιες δόσεις των υπολοίπων στατινών [84]. Επιπρόσθετα, η χορήγηση αυτής της στατίνης είχε ως αποτέλεσμα ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών να πετύχει τους στόχους όσον αφορά την LDL-C, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δόσεις των υπολοίπων στατινών [84]. 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) [84].

Σε μία μελέτη συμμετείχαν 1445 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία ( $LDL-C \geq 130$  mg/dL,  $TG \geq 150$  mg/dL και  $HDL-C < 40$  mg/dL για τους άνδρες και  $< 50$  mg/dL για τις γυναίκες), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10, 20 ή 40 mg/ημέρα ή φαινοφιμπρικό οξύ (ABT-335) 135 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ή στο συνδυασμό ροσουβαστατίνης 10 ή 20 mg/ημέρα με ABT-335 135 mg/ημέρα [85]. 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% σε σύγκριση με 8.5%). Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός προκάλεσε μία μεγαλύτερη μείωση των TG (47.1%

σε σύγκριση με 24.4%) και της LDL-C (37.2% σε σύγκριση με 25.6%) ( $p < 0.001$  για όλες τις συγκρίσεις) [85]. 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% σε σύγκριση με 10.3%), καθώς και μία μεγαλύτερη μείωση των TG (42.9% σε σύγκριση με 25.6%) και της LDL-C (38.8% σε σύγκριση με 6.5%), σε σύγκριση με το ABT-335 135 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ( $p < 0.001$  για όλες τις συγκρίσεις) [85].

Η μείωση των επιπέδων των TG από τη χορήγηση στατινών ποικίλει ανάλογα με το φάρμακο της κατηγορίας που χρησιμοποιείται, τη δόση, καθώς και τα αρχικά επίπεδα των TG. Μία μελέτη εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης 5, 10 και 20 mg/ημέρα όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων των TG, σε σύγκριση με την μπεζαφιμπράτη 200 mg 2 φορές την ημέρα και το εικονικό φάρμακο [86]. Στη μελέτη συμμετείχαν 154 ασθενείς με υψηλά επίπεδα TG ( $> 200$  mg/dL και  $< 800$  mg/dL). Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς εμφάνιζαν οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία (τύπου IV στην ταξινόμηση του Frederickson). Η ροσουβαστατίνη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων των TG κατά 30.1%, 30.1% και 32.3%, στη δόση των 5, 10 και 20 mg/ημέρα αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [86]. Αυτό το γεγονός είχε 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 (38.1%) και της χοληστερόλης των καταλοίπων των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών (48.0%) [86]. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις της TC (28.4%), της LDL-C (35.5%), ταυτόχρονα με μία σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL-C (12.7%) [86].

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) [87]. 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 της 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 πέτυχαν το στόχο της LDL-C [87]. Στο τέλος της μελέτης, τα ποσοστά των ασθενών που δεν πέτυχαν το στόχο της LDL-C ήταν 6.7% και 8.3% για την ομάδα της ροσουβαστατίνης και της

ατορβαστατίνης αντίστοιχα [87]. Η συνολική δόση που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν μικρότερη για τη ροσουβαστατίνη, σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη (12.5 mg/ημέρα σε σύγκριση με 25.7 mg/ημέρα αντίστοιχα) [87]. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η ροσουβαστατίνη ήταν περισσότερο αποτελεσματική όσον αφορά την αύξηση των επιπέδων της HDL-C, σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη [87].

Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον μία αναδρομική ανάλυση 11814 ασθενών με δυσλιπιδαιμία που χρησιμοποίησε διάφορες στατίνες για 1.5 χρόνο [88]. Η λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης (logistic regression analysis) έδειξε ότι η χορήγηση ατορβαστατίνης ή σιμβαστατίνης συσχετιζόνταν με ένα σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο [σχετικός κίνδυνος (OR) 1.32 και 2.06 αντίστοιχα,  $p < 0.05$ ] για την αποτυχία επίτευξης των στόχων όσον αφορά την LDL-C, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της NCEP-ATPIII, σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης [88].

Η μελέτη JUPITER [70] αποτελεί την πρώτη μελέτη που εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Συμμετείχαν 17802 άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C ( $<130$  mg/dL) και ενδείξεις υποκλινικής φλεγμονής, όπως φαίνονταν από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hsCRP)  $\geq 2$  mg/L [70]. 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 (50%) και της hsCRP (37%) [70]. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης αποτελούνταν από το συνδυασμό των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των ΑΕΕ, των επεμβάσεων επαναγγείωσης, των νοσηλείων για ασταθή στηθάγχη ή των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια [70]. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση του κύριου καταληκτικού σημείου κατά 44% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [70]. 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 του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 54%, ΑΕΕ κατά 48% και επεμβάσεων επαναγγείωσης εξαιτίας ασταθούς στηθάγχης κατά 47%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [70]. Επιπρόσθετα, ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου, που αποτελούνταν από το συνδυασμό των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των ΑΕΕ ή των θανάτων από



καρδιαγγειακά αίτια, ήταν κατά 47% μικρότερος στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου [70].

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/ημέρα [89]. 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% σε σύγκριση με 42.7%) [89]. Παράλληλα, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της ροσουβαστατίνης πέτυχαν τους στόχους της LDL-C σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης (68.8% σε σύγκριση με 62.5%,  $p < 0.05$ ) [89]. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι σε αυτή τη μελέτη η ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα αύξησε τα επίπεδα της HDL-C περισσότερο σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη 20 mg/ημέρα (6.4% σε σύγκριση με 3.1%,  $p < 0.001$ ) [89].

Στη μελέτη SOLAR (Satisfying Optimal LDL-C ATP-III Goals with Rosuvastatin) συμμετείχαν 1632 ασθενείς υψηλού κινδύνου με δυσλιπιδαιμία ( $LDL-C \geq 30$  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 εβδομάδες [90]. Στη συνέχεια της μελέτης οι ασθενείς που δεν πέτυχαν τον στόχο της LDL-C ( $< 100$  mg/dL) πήραν τη διπλάσια δόση των στατινών για τις επόμενες 6 εβδομάδες [90]. Στις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας, ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της ροσουβαστατίνης συνέχισαν με την αρχική δόση, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης και της σιμβαστατίνης (65% σε σύγκριση με 41% και 39% αντίστοιχα) [90]. Στο τέλος της μελέτης, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της ροσουβαστατίνης πέτυχαν το στόχο της LDL-C, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης και της σιμβαστατίνης (76% σε σύγκριση με 58% και 53% αντίστοιχα,  $p < 0.001$ ) [90]. 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. Αυτό το γεγονός έχει ιδιαίτερη σημασία εάν λάβουμε υπόψη ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών είναι δόσοεξαρτώμενες 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 σύγκριση της αποτελεσματικότητας της επιθετικής θεραπείας με υψηλές δόσεις 2 διαφορετικών στατινών (ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα σε σύγκριση με ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα) όσον αφορά την επίτευξη των στόχων της LDL-C, σε 871 ασθενείς υψηλού κινδύνου [91]. Μετά από 26 εβδομάδες, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C, σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη (58.5% σε σύγκριση με 52.5% αντίστοιχα) [91]. Κατά συνέπεια ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της ροσουβαστατίνης πέτυχε τους στόχους της LDL-C, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης (81.9% σε σύγκριση με 75.3%, αντίστοιχα, για το στόχο < 100 mg/dL, και 36.9% σε σύγκριση με 22.0%, αντίστοιχα, για το στόχο < 70 mg/dL).[91] Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η ροσουβαστατίνη προκάλεσε μία σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη (κατά 11.0% σε σύγκριση με 6.2% αντίστοιχα) [91].

Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών εκτιμήθηκε με ενδοστεφανιαίο υπέρηχο στη μελέτη ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) [92]. 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% [92]. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτή η μείωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (κατά 6.8%) στα σημεία των στεφανιαίων αγγείων στα οποία η αθηρωματική πλάκα ήταν μεγαλύτερη [92]. Η μελέτη ASTEROID ήταν η πρώτη μελέτη που έδειξε υποστροφή των αθηρωματικών βλαβών από την επιθετική μείωση των επιπέδων της LDL-C και αύξηση των επιπέδων της HDL-C με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης.

Στη μελέτη SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) συμμετείχαν 1385 ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, όπως τεκμηριώθηκε από στεφανιογραφία [93]. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή με ροσουβαστατίνη 40 ή ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα. Σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση των 2 στατινών όσον αφορά τις μεταβολές του όγκου

των αθηρωματικών πλακών (μέτρηση με ενδοστεφανιαίο υπέρηχο) [93]. Μετά από 104 εβδομάδες θεραπείας τα επίπεδα της LDL-C ήταν χαμηλότερα στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης (62.6 σε σύγκριση με 70.2 mg/dL;  $p < 0.001$ ). 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 πλακών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν μελέτες που εκτίμησαν την επίδραση της ροσουβαστατίνης σε άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία. Σε μία μελέτη συμμετείχαν 1.445 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία (LDL-C  $\geq 130$  mg/dL, TG  $\geq 150$  mg/dL και HDL-C  $< 40$  mg/dL για τους άνδρες και  $< 50$  mg/dL για τις γυναίκες), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10, 20 ή 40 mg/ημέρα ή φαινοφιμπρικό οξύ 135 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ή στο συνδυασμό ροσουβαστατίνης 10 ή 20 mg/ημέρα με φαινοφιμπρικό οξύ 135 mg/ημέρα [85]. Ο συνδυασμός της ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα με φαινοφιμπρικό οξύ 135 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C, σε σύγκριση με το φαινοφιμπρικό οξύ ως μονοθεραπεία (20.3% σε σύγκριση με 8.5%). Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός προκάλεσε μία μεγαλύτερη μείωση των TG (47.1% σε σύγκριση με 24.4%) και της LDL-C (37.2% σε σύγκριση με 25.6%) ( $p < 0.001$  για όλες τις συγκρίσεις) [85]. Ο συνδυασμός της ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα με φαινοφιμπρικό οξύ 135 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C (19.0% σε σύγκριση με 10.3%), καθώς και μία μεγαλύτερη μείωση των TG (42.9% σε σύγκριση με 25.6%) και της LDL-C (38.8% σε σύγκριση με 6.5%), σε σύγκριση με το φαινοφιμπρικό οξύ 135 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ( $p < 0.001$  για όλες τις συγκρίσεις) [85].

Επιπλέον η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση δυσλιπιδαιμικών ασθενών 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  $> 10\%$  [94]. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα, ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 6 εβδομάδες. Στη συνέχεια, η δόση και των 2 στατινών αυξήθηκε σε 20 mg/ημέρα για τις επόμενες 6 εβδομάδες, ενώ οι ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο στην πρώτη φάση της

μελέτης συνέχισαν με ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων της LDL-C, σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα (41.7% σε σύγκριση με 35.7%, αντίστοιχα). Αυτή η διαφορά ήταν σημαντική και στο τέλος της δεύτερης φάσης της μελέτης: μείωση κατά 48.9% στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 20 mg/ημέρα σε σύγκριση με 42.6% στην ομάδα της ατορβαστατίνης 20 mg/ημέρα,  $p < 0.001$ . Αυτά τα ευρήματα είχαν ως αποτέλεσμα ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών να πετύχει τους στόχους όσον αφορά την LDL-C στην ομάδα της ροσουβαστατίνης, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης (79% σε σύγκριση με 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% σε σύγκριση με 5.8%, αντίστοιχα). 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) [94].

### ***1.7.3 Πλειοτροπικές δράσεις***

Όπως έχει ήδη περιγραφεί, οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης εξαιτίας της αναστολής της μετατροπής του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, διαμέσου του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάση. 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] [95]. Ρόλος των ισοπρενοειδών είναι η ισοπρενυλίωση, δηλαδή η ενεργοποίηση ορισμένων GTP, όπως είναι οι πρωτεΐνες των οικογενειών Rho και Ras [95]. Αυτές οι πρωτεΐνες διαδραματίζουν αποφασιστικό ρόλο στη μετάδοση ενδοκυττάρων σημάτων από τους υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών στους πυρήνες των κυττάρων. Με αυτό τον τρόπο, οι συγκεκριμένες πρωτεΐνες εμπλέκονται σε ποικίλους κυτταρικούς μηχανισμούς που αφορούν τη 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 διεργασίες [95].

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 Ras [95]. Με αυτό το μηχανισμό, οι στατίνες παρεμβαίνουν στη μετάδοση αρκετών ενδοκυττάρων σημάτων, με αποτέλεσμα αυτά τα φάρμακα να εμφανίζουν ποικίλες ιδιότητες (αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιαιμοστατικές, αποπτωτικές, αντιυπερπλαστικές) που είναι ανεξάρτητες από την υπολιπιδαιμική τους δράση (πλειοτροπικές δράσεις) [95].

Το καρδιαγγειακό όφελος που προκύπτει από τη χορήγηση στατινών δεν μπορεί να δικαιολογηθεί εξ ολοκλήρου από την υπολιπιδαιμική δράση αυτών των φαρμάκων [96]. Επιπρόσθετα, ποικίλες ιδιότητες των στατινών (π.χ. η αντιαρρυθμική τους δράση) δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο στην ευνοϊκή επίδραση αυτών των φαρμάκων στο λιπιδαιμικό προφίλ [97]. 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 ποικίλους ιστούς του ανθρώπινου σώματος (καρδιά, νεφροί, κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα) [80].

Η ροσουβαστατίνη, εξαιτίας του υδρόφιλου χαρακτήρα της, εμφανίζει ελάχιστη παθητική διάχυση διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Αντίθετα, αυτή η στατίνη εμφανίζει μεγάλη εκλεκτικότητα για τα ηπατοκύτταρα και προσλαμβάνεται σχεδόν εξ ολοκλήρου από τα τελευταία, κυρίως διαμέσου της σύνδεσής της με τους μεταφορείς των οργανικών ανιόντων και ιδιαίτερα με τον μεταφορέα OATP1B1 [64]. Για αυτό το λόγο, η ροσουβαστατίνη, σε αντίθεση με τα λιπόφιλα μόρια της κατηγορίας (λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη), εμφανίζει περιορισμένη πρόσβαση στους ιστούς του ανθρώπινου σώματος (π.χ. μύες, νεφροί), με εξαίρεση το ήπαρ [64]. Αυτό το γεγονός έκανε αρκετούς ερευνητές αρκετά δύσπιστους σχετικά με το εάν αυτή η στατίνη εμφανίζει πλειοτροπικές δράσεις, όπως και 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 (Πίνακας 8).

<b>A. Αντιαθηροθρομβωτικές ιδιότητες της ροσουβαστατίνης</b>
<b>1. Βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας</b>
α. Μείωση της σύνθεσης τοξικών προϊόντων του οξειδωτικού στρες (ROS) στο ενδοθήλιο
β. Μείωση των επιπέδων της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA) στο πλάσμα διαμέσου της μείωσης της παραγωγής άλλων προϊόντων του οξειδωτικού στρες, όπως είναι τα 8-ισοπροστάνια
γ. Βελτίωση της λειτουργίας των διαύλων ασβεστίου καλίου (KCa) των λείων μυϊκών ινών των στεφανιαίων αγγείων
δ. Μείωση της έκφρασης του υποδοχέα της oxLDL LOX-1 (lectin-like oxidized LDL-1) στο ενδοθήλιο
ε. Αναστολή της φωσφορυλίωσης και ενεργοποίησης της MAP (mitogen-activated protein) κινάσης (MAPK)
στ. Παρεμπόδιση του κυτταρικού θανάτου των ενδοθηλιακών κυττάρων
ζ. Μείωση της διαπερατότητας του ενδοθηλιακού φραγμού
η. Αύξηση της έκφρασης των πυρηνικών υποδοχέων PPAR-γ (peroxisome proliferators-activated receptor-γ) και του αντιοξειδωτικού ενζύμου SOD-1 (superoxide dismutase-1) στο ενδοθήλιο
θ. Αύξηση της έκφρασης και της ενεργότητας του ενζύμου συνθετάση του NO του ενδοθηλίου (eNOS)
<b>2. Αντιοξειδωτικές ιδιότητες της ροσουβαστατίνης</b>
α. Μείωση των επιπέδων των ox-LDL στο πλάσμα
β. Μείωση της σύνθεσης του ανιόντος του υπεροξειδίου στα αγγεία
γ. Μείωση της σύνθεσης ROS στα αγγεία
δ. Αύξηση της έκφρασης του αντιοξειδωτικού ενζύμου οξυγενάση-1 της αίμης
ε. Αύξηση της ενεργότητας της παραοξονάσης-1
στ. Μείωση του οξειδωτικού στρες των αγγείων που οφείλεται στα νιτρικά
ζ. Αύξηση της σύνθεσης γλουταθειόνης
η. Μείωση της ενεργότητας της NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) οξειδάσης
<b>3. Αντιφλεγμονώδεις και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες της ροσουβαστατίνης</b>
α. Μείωση των επιπέδων της hsCRP στο πλάσμα

β. Μείωση των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand, του ινωδογόνου, του αμυλοειδούς A, καθώς και της συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάσης A <sub>2</sub> (Lp-PLA <sub>2</sub> ) και της βισφατίνης στον ορό
γ. Μείωση των επιπέδων των κυτοκινών που ευοδώνουν την φλεγμονή: παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNFα), ιντερλευκίνη (IL)-6, IL-8, κυκλοοξυγενάση (COX)-2, ιντερφερόνη-γ, CD40, καθώς και του διαλυτού υποδοχέα του CD40 (sCD40L)
δ. Μείωση της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν την παραγωγή φλεγμονωδών πρωτεϊνών όπως το QRM1 (orosomucoid) και η IL-18RAP (IL-18 accessory protein)
ε. Μείωση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης: MCP-1, ICAM (intercellular adhesion molecule)-1, VCAM-1, P-σελεκτίνη
στ. Αναστολή της προσκόλλησης, μετανάστευσης και ενεργοποίησης των μονοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα
<b>4. Σταθεροποίηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας</b>
α. Μείωση της έκφρασης μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας (MMPs), όπως είναι η MMP-1, η MMP-2 και η MMP-9 που είναι υπεύθυνες για την αποσταθεροποίηση της ινώδους κάψας των αθηροσκληρωτικών πλακών
β. Μείωση των επιπέδων της βισφατίνης
γ. Μείωση του πλούσιου σε λιπίδια νεκρωτικού πυρήνα και πάχυνση της ινώδους κάψας στις αθηροσκληρωτικές πλάκες των καρωτίδων
<b>5. Επιδράσεις της ροσουβαστατίνης στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του αρτηριακού τοιχώματος</b>
α. Αύξηση της κινητοποίησης και της διαφοροποίησης των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων που προέρχονται από το μυελό των οστών, τα οποία είναι υπεύθυνα για την αναγέννηση του τραυματισμένου ενδοθηλίου των στεφανιαίων αρτηριών
β. Αναστολή της μετανάστευσης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών στα αγγεία
γ. Μείωση της εναπόθεσης μακροφάγων, ox-LDL και ινικής στις αθηροσκληρωτικές βλάβες

δ. Αύξηση της έκφρασης γονιδίων που συσχετίζονται με αύξηση της απομάκρυνσης των ox-LDL από το αρτηριακό τοίχωμα
ε. Ενίσχυση της αγγειακής ελαστικότητας και μείωση της αορτικής σκλήρυνσης
στ. Αποτροπή απόφραξης των στεφανιαίων προθέσεων
<b>6. Επιδράσεις της ροσουβαστατίνης την αιμόσταση</b>
α. Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων καθώς και της συγκόλλησης και της ενεργότητάς τους.
β. Μείωση του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων (MPV)
γ. Αναστολή της πρόσδεσης του ινωδογόνου στον υποδοχέα GP IIb/IIIa
δ. Μείωση της έκφρασης του platelet protease-1 (PAR-1) υποδοχέα της θρομβίνης
ε. Μείωση της έκφρασης του ιστικού παράγοντα
στ. Μείωση των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand factor και του ινωδογόνου στο πλάσμα
<b>B. Επιδράσεις της ροσουβαστατίνης στις μη λιπιδαιμικές μεταβολικές παραμέτρους</b>
<b>1. Μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης (δεν επιβεβαιώνεται από το σύνολο των μελετών)</b>
<b>2. Αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (δεν επιβεβαιώνεται από το σύνολο των μελετών)</b>
<b>Γ. Καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες της ροσουβαστατίνης</b>
<b>1. Προστασία από την καρδιακή ισχαιμία</b>
α. Βελτίωση της αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία και μείωση των αντιστάσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες διαμέσου αύξησης της έκφρασης της eNOS
β. Μείωση της διαπερατότητας των μικρών αγγείων στο ισχαιμικό μυοκάρδιο
γ. Βελτίωση της συστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου σε περίπτωση ισχαιμίας
δ. Μείωση του μεγέθους του εμφράκτου και βελτίωση της συστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου, διαμέσου μείωσης της διήθησης του μυοκαρδίου από πολυμορφοπύρηνα
ε. Αύξηση της κινητοποίησης και της διαφοροποίησης των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων που προέρχονται από το μυελό των οστών, τα οποία είναι υπεύθυνα για την αναγέννηση του τραυματισμένου ενδοθηλίου των στεφανιαίων αρτηριών



<b>2. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του καρδιακού τοιχώματος</b>
α. Επιβράδυνση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, η οποία οφείλεται στη δράση της NADPH οξειδάσης και της πρωτεΐνης Rac1.
<b>3. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στον τόνο του αυτόνομου νευρικού συστήματος</b>
α. Αύξηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας
β. Μείωση της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης
<b>4. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην λειτουργία της αριστεράς κοιλίας</b>
α. Βελτίωση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας
β. Αύξηση της ενδογενούς συσταλτικότητας του μυοκαρδίου
<b>Δ. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στο νευρικό σύστημα</b>
<b>1. Μείωση του μεγέθους των εγκεφαλικών εμφράκτων που προκαλούνται από ισχαιμία</b>
α. Αύξηση της έκφρασης και της ενεργότητας της eNOS στις περιοχές του εγκεφάλου που ισχαιμούν
β. Μείωση της έκφρασης της iNOS (inducible nitric oxide synthase) στις περιοχές του εγκεφάλου που ισχαιμούν
γ. Αναστολή της ενεργοποίησης των MAPKs που οφείλεται στην ισχαιμία
<b>2. Άμεσες νευροπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης κατά της εγκεφαλικής ισχαιμίας</b>
α. Αντιοξειδωτικές δράσεις
β. Αντιφλεγμονώδεις δράσεις
γ. Κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες
<b>3. Νευροπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης κατά των εκφυλιστικών παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος ( νόσος του Alzheimer και του Parkinson)</b>
<b>4. Προστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης κατά της διαβητικής νευροπάθειας</b>
<b>E. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στους νεφρούς</b>
<b>1. Νεφροπροστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης</b>
α. Μείωση της διήθησης του νεφρικού παρεγχύματος από φλεγμονώδη κύτταρα
β. Διατήρηση της ενεργότητας της MMP-9, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του νεφρικού

παρεγχύματος, και μείωση της ενεργότητας της MMP-2, η οποία ευοδώνει την ίνωση
γ. Προστατευτική δράση έναντι των εκφυλιστικών αλλοιώσεων των ποδοκυττάρων, που προκαλούνται είτε από την ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης, είτε από την υπερινσουλιναμία και την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης
δ. Προστατευτική δράση έναντι της ίνωσης των νεφρών
ε. Μείωση της έκφρασης διαμεσολαβητών που ευοδώνουν τη φλεγμονή στους νεφρούς: hsCRP, MCP-1, TGF (Tissue Growing Factor) α1, IL-1β και TNFα
στ. Αύξηση ή διατήρηση των επιπέδων του eGFR
<b>2. Επίδραση της ροσουβαστατίνης στην πρωτεϊνουρία</b>
α. Δοσοεξαρτώμενη αναστολή της επαναρρόφησης των χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών στα εγγύς αθροιστικά σωληνάρια
<b>ΣΤ. Άλλες πλειοτροπικές δράσεις της ροσουβαστατίνης</b>
<b>1. Μείωση της εντερικής φλεγμονής</b>
<b>2. Προστασία ενάντια στην εντερική ισχαιμία</b>
<b>3. Υποχώρηση της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος</b>

**Πίνακας 8.** Πλειοτροπικές δράσεις της ροσουβαστατίνης

#### **1.7.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες της ροσουβαστατίνης**

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

Όπως συμβαίνει και με τις υπόλοιπες στατίνες, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίζεται με την εμφάνιση συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό σύστημα. Τέτοια συμπτώματα είναι οι μυαλγίες και η μυϊκή αδυναμία, που μπορεί να συνοδεύονται και από αύξηση των μυϊκών ενζύμων, καθώς και οι αρθραλγίες, η οσφυαλγία και ο πόνος των άκρων [98, 99]. 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 [70, 84-87, 89-91, 100-120]. Το ποσοστό εμφάνισης των μυαλγιών που συσχετίζονταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 5-80 mg/ημέρα ήταν 2.5-10% στις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες [84-87, 89-91, 100-

111, 113, 115-120]. Το ποσοστό εμφάνισης συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό σύστημα, όπως ήταν η μυϊκή αδυναμία και οι μυαλγίες, ήταν 16% στους 8901 ασθενείς της μελέτης JUPITER που πήραν ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα για 1.9 έτη [70]. Τέλος, οι Stein και συν. έδειξαν ότι η μακροχρόνια (96 εβδομάδες) χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα συσχετίστηκε με την εμφάνιση μυαλγιών στο 13% από τους 1.380 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη [121]. Ωστόσο, μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων ασφάλειας από 12400 ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη 5-40 mg/ημέρα έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης μυαλγιών (ανεξάρτητα από την αιτιολογία τους) ήταν μόνο 3.1% [98].

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 φορές τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων, παρατηρήθηκε σε <1.2% των ασθενών που πήραν ροσουβαστατίνη 5-80 mg/ημέρα [70, 84-87, 90, 91, 100-115, 117-119]. 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 αντίστοιχα [98]. Περαιτέρω αναλύσεις δεδομένων ασφάλειας από μελέτες φάσης II/III/IIIb/IV, που αντιπροσωπεύουν 25670 ασθενείς-έτη έκθεσης σε ροσουβαστατίνη 5-40 mg/ημέρα, εκτίμησαν ότι αυξήσεις της CK > 10 φορές τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές εμφανίζονται σε ≤ 0.3% των ασθενών [99].

#### **1.7.4.2      Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ**

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες < 5% των ασθενών που πήραν 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 φορές τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές σε 2 ή περισσότερες διαφορετικές μετρήσεις, παρατηρήθηκε σε ποσοστό < 0.8% των ασθενών που πήραν ροσουβαστατίνη [70, 84-87, 89-91, 100-109, 111-120]. Σε μελέτες φάσης II/III, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετιζόταν 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 αντίστοιχα [98]. Σε μελέτες φάσης II/III/IIIb/IV, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 5-40 mg/ημέρα συσχετιζόταν με κλινικά σημαντική αύξηση της ALT σε

ποσοστό  $\leq 0.2\%$  των ασθενών [99]. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι αυξήσεις ήταν παροδικές και υπέστρεφαν ή μειώνονταν ακόμη και με τη συνέχιση της θεραπείας, με ή χωρίς τη μείωση της δόσης της ροσουβαστατίνης [98, 99]. 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.

### 1.7.4.3 Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη

Υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον όσον αφορά την επίδραση των στατινών στην ομοιοστασία των υδατανθράκων και ιδιαίτερα στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 [122]. Στη μελέτη WOSCOPS, η χορήγηση πραβαστατίνης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 κατά 30% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [112]. Αντίθετα, στη μελέτη JUPITER παρατηρήθηκε μία αυξημένη επίπτωση νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (270 άτομα στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με 216 άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου,  $p=0.01$ ) [70]. Παράλληλα, στο τέλος της μελέτης, παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5.9% σε σύγκριση με 5.8% αντίστοιχα,  $p < 0.001$ ) [70]. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τις μεταβολές των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και την επίπτωση της γλυκοζουρίας [70].

Με τα αποτελέσματα της μελέτης JUPITER συμφωνούν 2 μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών συσχετιζόταν με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 κατά 9-13% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [92, 123]. Σε μια μετα-ανάλυση 13 μελετών συμμετείχαν 91140 ασθενείς χωρίς ΣΔΤ2 [124]. Στην μετα-ανάλυση αυτή, η θεραπεία με στατίνη (ατορβαστατίνη 10 mg, πραβαστατίνη 40 mg, σιμβαστατίνη 40 mg ή ροσουβαστατίνη 20 mg) για 4 έτη συσχετίστηκε με μια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 κατά 9% [σχετικός κίνδυνος (RR) = 1.09; 95% CI 1.02 με 1.17]. Μια άλλη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η διαβητογόνος επίδραση των στατινών είναι δόσοεξαρτώμενη [125]. Πράγματι, σε σύγκριση με μέτριας έντασης θεραπεία με στατίνη, η επιθετική θεραπεία με στατίνες (σιμβαστατίνη 80 mg ή ατορβαστατίνη 80 mg)

συσχετίστηκε με μια μεγαλύτερη επίπτωση νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2. Αν και αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν μια σαφή συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με στατίνες και την εμφάνιση ΣΔΤ2, πρέπει να υπογραμμισθεί ότι καμία από αυτές τις μελέτες με στατίνη δεν σχεδιάστηκε συγκεκριμένα για να εκτιμήσει τη διαβητογόνο δράση των στατινών.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων μιας μετα-ανάλυσης έδειξε ότι η θεραπεία 255 ασθενών με στατίνες για 4 χρόνια μπορεί να προλάβει την εμφάνιση 9 αγγειακών συμβάντων, ενώ έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 σε 1 ασθενή (9:1 όφελος σε σύγκριση με κίνδυνο) [124]. Ομοίως, οι Preiss και συνεργάτες έδειξαν ότι σε σύγκριση με την μέτριας έντασης υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνες ο αριθμός των ασθενών που απαιτείται για να εμφανισθεί ένα περιστατικό διαβήτη (number needed to harm) ανά έτος ήταν 498, ενώ ο αριθμός ασθενών που απαιτείται για την πρόληψη ενός καρδιαγγειακού συμβάματος (number needed to treat) ήταν 155 με την επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή [125]. Σε απόλυτους όρους, η επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή οδήγησε σε 3 επιπρόσθετες περιπτώσεις νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 και 6.5 λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα ανά 1000 ασθενή-έτη. Επομένως, αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι τα τεράστια οφέλη της επιθετικής θεραπείας με στατίνες στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αντισταθμίζουν κατά πολύ το μικρό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ότι σε όλους τους ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με στατίνη πρέπει να υπολογιστεί και ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 (π.χ. με το score FINDRISK) [126]. Αν ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 είναι χαμηλός ή μέτριος δεν είναι απαραίτητο να αξιολογηθούν η HbA1c ή/και η γλυκόζη νηστείας του πλάσματος. Αντίθετα, σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 η HbA1c ή/και η γλυκόζη πλάσματος νηστείας πρέπει να εκτιμηθούν πριν από τη χορήγηση στατίνης και να επανεκτιμηθούν 3 μήνες μετά την έναρξη της υπολιπιδαιμικής αγωγής [126]. Επιπλέον, σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔΤ2, συνιστάται επιθετική υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση (δίαιτα, απώλεια βάρους, σωματική δραστηριότητα) [126].

#### **1.7.4.4      Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς**

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε διπλασιασμός των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό (Cre) σε < 0.2% των ασθενών που πήραν ροσουβαστατίνη 5-80

mg/ημέρα [70, 84-87, 89-91, 100-106, 108, 109, 111-120]. Μικρότερες αυξήσεις της Cre ( $> 30\%$  ή  $> 50\%$  των αρχικών επιπέδων) παρατηρήθηκαν σε  $< 1.3\%$  αυτών των ασθενών [70, 84-87, 89-91, 100-106, 108, 109, 111-120].

Πρέπει να τονισθεί ότι παρά τις αναφορές νεφρικής ανεπάρκειας που πιθανά συσχετίζονταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης, τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα υποστηρίζουν μία ευεργετική επίδραση του φαρμάκου τόσο πρώιμα (μέσα σε 6-8 εβδομάδες) όσο και αργότερα (σε  $\geq 96$  εβδομάδες) κατά τη διάρκεια της θεραπείας [127, 128].

#### **1.7.4.5 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 [86, 91, 101, 102, 106, 112, 119, 129]. Ωστόσο, αυτά τα συμπτώματα ήταν ήπιας έως 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, καθώς παρόμοια ποσοστά ασθενών εμφάνισαν τα ίδια συμπτώματα και στις αντίστοιχες ομάδες του εικονικού φαρμάκου [86, 130].

Παρατηρήθηκαν, 3 περιπτώσεις αιμορραγίας του γαστρεντερικού σε ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη σε κλινικές μελέτες. Σε 2 από αυτές τις περιπτώσεις, η αιμορραγία του γαστρεντερικού δεν συσχετίζονταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης [102, 130]. Τέλος, παρόμοια με τις άλλες στατίνες και η ροσουβαστατίνη έχει συσχετισθεί με περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας [131].

#### **1.7.4.6 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 [84, 87, 89, 91, 105, 106, 111, 113]. 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 φάρμακο [105]. Κάτι τέτοιο συμβαίνει διότι η κεφαλαλγία είναι μία μη ειδική ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται συχνά από ασθενείς που παίρνουν ποικίλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των στατινών [62]. Μέχρι σήμερα πάντως, 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 υπέρταση ήταν η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που έπαιρναν υψηλές δόσεις ροσουβαστατίνης (40 και 80 mg/ημέρα) [113]. Ωστόσο, δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετίζεται με τη χορήγηση του φαρμάκου. Τέλος, μία μελέτη έδειξε το 1.7% των ασθενών που πήρε ροσουβαστατίνη εμφάνισε αϋπνία [101]. Παρόμοια ήταν τα ποσοστά της αϋπνίας και μεταξύ των ασθενών που έπαιρναν άλλες στατίνες στην ίδια μελέτη [101].

#### **1.7.4.7 Ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### **1.7.4.7.1 Στυτική δυσλειτουργία**

Μία ανάλυση φαρμακοεπαγρύπνησης 110685 ανεπιθύμητων ενεργειών έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης, ατορβαστατίνης και σιμβαστατίνης συσχετίζεται με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας [132]. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν συσχετιζονταν με τη δόση των στατινών ή τη διάρκεια χορήγησής τους [132].

##### **1.7.4.7.2 Γυναικομαστία**

Μελέτες έχουν περιγράψει 2 περιστατικά εμφάνισης γυναικομαστίας που συσχετιζονταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης [133, 134]. Σε μία ανάλυση φαρμακοεπαγρύπνησης 90448 ανεπιθύμητων ενεργειών, παρατηρήθηκε γυναικομαστία σε 8 ασθενείς που έπαιρναν στατίνη: 4 έπαιρναν ατορβαστατίνη και 4 ροσουβαστατίνη [135].





## **2 Υπέρταση**

Αυξημένα επίπεδα ΑΠ παρατηρούνται σε σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού και η επίπτωσή της συνεχώς αυξάνεται [136]. Η υπέρταση αφορά περίπου το 24% των ενηλίκων ατόμων, ενώ το ποσοστό αυτό φτάνει στο 66% σε άτομα άνω των 60 ετών [137]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η υπέρταση είναι ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Επιπρόσθετα, τα άτομα με υπέρταση συχνά έχουν επιπρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως υπερλιπιδαιμία, διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, καθώς και νεφρική νόσο, με αποτέλεσμα αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα [2]. Πράγματι, η υπέρταση συσχετίζεται με την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και το ΣΔΤ2 [138, 139]. Οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν 2.5 φορές υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔΤ2 σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα [140]. Όλα τα δεδομένα υποστηρίζουν την ανάγκη για μια ολοκληρωμένη διαχείριση της αυξημένης ΑΠ.

### **2.1 Αίτια υπέρτασης**

Το μεγαλύτερο ποσοστό (90-95%) υπερτασικών ασθενών έχουν πρωτοπαθή, δηλαδή ιδιοπαθή υπέρταση. Ωστόσο είναι πολύ σημαντικό σε επιλεγμένους πληθυσμούς με υποψία δευτεροπαθούς υπέρτασης να γίνει η κατάλληλη διερεύνηση. Οι περιπτώσεις που απαιτούν διερεύνηση για την ύπαρξη δευτεροπαθών αιτίων υπέρτασης περιλαμβάνουν ασθενείς με: 1) νέα ή αιφνίδια εμφάνιση υπέρτασης πριν την ηλικία των 20 ή μετά την ηλικία των 50 ετών, 2) σημαντικά αυξημένη ΑΠ με σοβαρές βλάβες οργάνων-στόχων, 3) ανθεκτική υπέρταση, 4) αιφνίδια επιδείνωση μιας καλά ρυθμισμένης ΑΠ, 5) επεισόδια υπερτασικών κρίσεων και 6) διάφορες βιοχημικές διαταραχές ή κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν την ύπαρξη δευτεροπαθούς υπέρτασης. Η εμφάνιση δευτεροπαθούς υπέρτασης σχετίζεται με διάφορα αίτια, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

### **2.2 Διαγνωστική αξιολόγηση**

Η αρχική αξιολόγηση του ασθενή με υπέρταση πρέπει: 1) να επιβεβαιώνει τη διάγνωση της υπέρτασης, 2) να ανιχνεύει τις ενδεχόμενες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης και 3) να

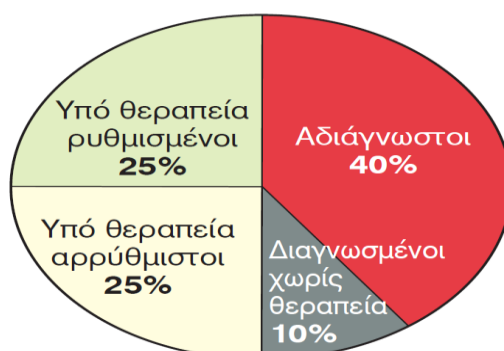
αξιολογεί τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, καθώς και την ύπαρξη συνυπαρχουσών νοσημάτων και καταστάσεων.

<b>Νεφρικά αίτια</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Νεφρική παρεγχυματική νόσος</li> <li>• Οξεία σπειραματονεφρίτιδα</li> <li>• Χρόνια νεφρίτιδα</li> <li>• Αγγειακή νόσος του κολλαγόνου</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υδρονέφρωση</li> <li>• Πολυκυστική νόσος</li> <li>• Νεφρική αγγειακή νόσος</li> <li>• Μεταμόσχευση νεφρού</li> <li>• Όγκοι που εκκρίνουν ρενίνη</li> <li>• Διαβητική νεφροπάθεια</li> </ul>
<b>Νευρολογικές διαταραχές</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος</li> <li>• Ενδοκράνια υπέρταση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σύνδρομο Guillain–Barré</li> <li>• Μετεγχειρητική υπέρταση</li> <li>• Δηλητηρίαση με αρσενικό</li> <li>• Τετραπληγία</li> </ul>
<b>Ενδοκρινικές διαταραχές</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός</li> <li>• Υπερπαραγωγή 11-δεοξυκορτικοστερόνης, 18-υδροξυδεοξυκορτικοστερόνης, και άλλων αλατοκορτικοειδών</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φαιοχρωμοκύττωμα</li> <li>• Υπερπαραθυρεοειδισμός</li> <li>• Υπερ- Υποθυρεοειδισμός</li> <li>• Ακρομεγαλία</li> <li>• Σύνδρομο Cushing</li> <li>• Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων</li> </ul>
<b>Φάρμακα/Ουσίες</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αμφεταμίνες</li> <li>• Αντικαταθλιπτικά</li> <li>• Ανορεξιογόνα</li> <li>• Κοκαΐνη</li> <li>• Κυκλοσπορίνη</li> <li>• Ερυθροποιητίνη</li> <li>• Αιθανόλη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Γλυκίριζα</li> <li>• Καρβενοξολόνη</li> <li>• Αναστολείς MAO</li> <li>• Ρινικά αποσυμφορητικά</li> <li>• Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη</li> <li>• Αντισυλληπτικά</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Γλυκοκορτικοειδή</li> <li>• Αλατοκορτικοειδή</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φαινοθειαζίνες</li> <li>• Τυραμίνη</li> </ul>
<b>Λοιπά</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπέρταση σε κύηση</li> <li>• Άπνοια στον ύπνο</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ισθμική στένωση αορτής</li> </ul>

**Πίνακας 9.** Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης.

Εκτός από τη μέτρηση της ΑΠ, απαιτείται ενδελεχές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, προσεκτική φυσική εξέταση, καθώς και διενέργεια του απαραίτητου εργαστηριακού και παρακλινικού ελέγχου. Η έγκαιρη διάγνωση της υπέρτασης συμβάλει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της καθώς και στην ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Δυστυχώς ένα σημαντικό ποσοστό των υπέρτασικών ατόμων παραμένει αδιάγνωστο. Επιπλέον, ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων με διαγνωσμένη υπέρταση δεν λαμβάνουν καθόλου θεραπεία ή δεν είναι καλά ρυθμισμένοι (Σχήμα 2.1).



**Σχήμα 2.1.** Ποσοστά διάγνωσης, θεραπείας και ρύθμισης της υπέρτασης σε μελέτες στην Ελλάδα.

### 2.3 Μέτρηση της ΑΠ

Έχει μεγάλη σημασία η σωστή μέτρηση της ΑΠ για την εκτίμηση του ασθενή. Η μέτρηση της ΑΠ πραγματοποιείται με την περιχειρίδα τοποθετημένη στο βραχίονα (στο ύψος της καρδιάς) και οι διαστάσεις της πρέπει να προσαρμόζονται με την περιφέρεια του βραχίονα. Για την αξιολόγηση της ΑΠ πρέπει να επιτραπεί στον ασθενή να καθίσει για 3-5 λεπτά πριν από την έναρξη των μετρήσεων της ΑΠ. Ο εξεταζόμενος κάθεται ήρεμος με το βραχίονα υποστηριζόμενο και την περιχειρίδα τοποθετημένη στο ύψος της καρδιάς και στη συνέχεια

γίνονται 2-3 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 λεπτού, ενώ χρειάζονται επιπρόσθετες μετρήσεις εάν η διαφορά της ΑΠ στις 2 πρώτες είναι μεγάλη. Επιπρόσθετα, δεν πρέπει να έχει προηγηθεί τα προηγούμενα 30 λεπτά κατανάλωση καφεΐνης, καπνού ή σωματική άσκηση. Σε περιπτώσεις αυξημένης ΑΠ στην πρώτη επίσκεψη, η επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτεί μετρήσεις σε 1-2 ακόμα επισκέψεις με μεσοδιαστήματα τουλάχιστον μίας εβδομάδας. Κατά κανόνα, η διάγνωση της υπέρτασης και η απόφαση για την έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας δεν πρέπει να βασίζονται σε μετρήσεις που γίνονται σε μία μοναδική επίσκεψη. Στην αρχική εκτίμηση συνιστάται η μέτρηση να γίνεται ταυτόχρονα στους δύο βραχίονες για τον αποκλεισμό μεγάλης και σταθερής διαφοράς στα επίπεδα της ΑΠ (συστολική >20 mmHg και/ή διαστολική >10 mmHg), η οποία χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Σε περίπτωση μικρής διαφοράς της ΑΠ στα δύο άνω άκρα (< 10 mmHg), πρέπει να χρησιμοποιείται το άκρο με την υψηλότερη τιμή [141].

Σε ασθενείς με ορθοστατική υπόταση ή υποψία ορθοστατικής υπότασης (ηλικιωμένοι ασθενείς, ασθενείς με ΣΔΤ2 και άλλες καταστάσεις στις οποίες η ορθοστατική υπόταση μπορεί να είναι συχνή) συνιστάται η μέτρηση της ΑΠ 1 και 3 λεπτά μετά την ανέγερση σε όρθια θέση. Ως ορθοστατική υπόταση ορίζεται η πτώση της ΣΑΠ > 20 mmHg ή ΔΑΠ > 10 mmHg εντός 3 λεπτών ανέγερσης σε όρθια θέση και σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα [142, 143].

## 2.4 Ορισμός και ταξινόμηση της υπέρτασης

Υπερτασικοί ορίζονται οι ασθενείς με τιμές συστολικής ΑΠ >140 mmHg ή/και διαστολικής >90 mmHg. Ανάλογα με τις τιμές της ΑΠ τα άτομα με βάση τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESH/ESC 2007) ταξινομούνται σε διάφορες κατηγορίες (Πίνακας 10).

Κατηγορία ΑΠ	Συστολική ΑΠ		Διαστολική ΑΠ
Ιδανική	<120	και	<80
Φυσιολογική	120-129	ή/και	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	ή/και	85-89
Υπέρταση σταδίου 1	140-159	ή/και	90-99

Υπέρταση σταδίου 2	160-179	ή/και	100-109
Υπέρταση σταδίου 3	≥ 180	ή/και	≥110
Μεμονωμένη συστολική	≥ 140	και	<90

**Πίνακας 10.** Ταξινόμηση ΑΠ (mmHg).

## 2.5 Υπέρταση και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν εξαρτάται μόνο από τα επίπεδα της ΑΠ, αλλά και από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και βλάβης στα όργανα-στόχους ή εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου. Ανάλογα με το στάδιο της υπέρτασης και τη συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου (Πίνακας 11) τα υπερτασικά άτομα ταξινομούνται σε άτομα μικρού, μέσου ή μεγάλου καρδιαγγειακού κινδύνου (Πίνακας 12). Άτομα με το ίδιο στάδιο υπέρτασης μπορεί να διατρέχουν πολύ διαφορετικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ο προσδιορισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι απαραίτητος σε κάθε άτομο, τόσο για την απόφαση έναρξης θεραπείας όσο και για τον καθορισμό των στόχων της αντιυπερτασικής αγωγής.

* ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	# ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΟΡΓΑΝΩΝ-ΣΤΟΧΩΝ	+ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ Ή ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (Α &lt; 55 έτη, Γ &lt; 65)</li> <li>• Ηλικία (Α &gt; 55 έτη, Γ &gt; 65)</li> <li>• Μεγάλη διαφορική πίεση (σε ηλικιωμένα άτομα)</li> <li>• Κάπνισμα</li> <li>• LDL-χοληστερόλη (&gt; 130 mg/dl)</li> <li>• HDL-χοληστερόλη (Α &lt; 40 mg/dl, Γ &lt; 45 mg/dl)</li> <li>• Τριγλυκερίδια (&gt; 150 mg/dl)</li> <li>• Σάκχαρο νηστείας (&gt; 100 mg/dl)</li> <li>• Παθολογική ανοχή στη γλυκόζη</li> <li>• Περίμετρος μέσης Α &gt; 102, Γ &gt; 88 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας (σε ΗΚΓ ή υπερηχογράφημα)</li> <li>• Πάχυνση του τοιχώματος της καρωτίδας ή αθηρωματική πλάκα</li> <li>• Αύξηση του κνημοβραχιόνιου δείκτη</li> <li>• Μικρή αύξηση της κρεατινίνης ή μείωση της σπειραματικής διήθησης</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό, αιμορραγικό, ή παροδικό)</li> <li>• Καρδιακή νόσος (έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, επαναγγείωση των στεφανιαίων αγγείων, καρδιακή ανεπάρκεια)</li> <li>• Χρόνια νεφρική νόσος</li> <li>• Περιφερική αρτηριοπάθεια</li> <li>• Αμφιβληστροειδοπάθεια σταδίου III (αιμορραγίες και εξιδρώματα) ή IV (οίδημα οπτικής θηλής)</li> </ul>

**Πίνακας 11.** Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση των ατόμων με υπέρταση.

ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΟΡΙΑΚΗ ΑΡΤ. ΠΙΕΣΗ	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ 1	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ 2	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ 3
	ΣΑΠ 130-139 ή ΔΑΠ 85-89	ΣΑΠ 140-159 ή ΔΑΠ 90-99	ΣΑΠ 160-179 ή ΔΑΠ 100-109	ΣΑΠ $\geq$ 180 ή ΔΑΠ $\geq$ 110
Χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου*	<b>ΜΙΚΡΟΣ</b>	<b>ΜΙΚΡΟΣ</b>	<b>ΜΕΣΟΣ</b>	<b>ΜΕΓΑΛΟΣ</b>
1-2 παράγοντες κινδύνου*	<b>ΜΙΚΡΟΣ</b>	<b>ΜΕΣΟΣ</b>	<b>ΜΕΣΟΣ</b>	<b>ΜΕΓΑΛΟΣ</b>
Τουλάχιστον 3 παράγοντες κινδύνου*, ΒΟΣ*, σακχ. διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, νεφρική βλάβη <sup>+</sup> , καρδιαγγειακή νόσος <sup>+</sup>	<b>ΜΕΓΑΛΟΣ</b>	<b>ΜΕΓΑΛΟΣ</b>	<b>ΜΕΓΑΛΟΣ</b>	<b>ΜΕΓΑΛΟΣ</b>

ΣΑΠ: συστολική πίεση, ΔΑΠ: διαστολική πίεση, ΒΟΣ: βλάβη οργάνων-στόχων

**Πίνακας 12.** Προσδιορισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με το στάδιο της υπέρτασης και την παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και βλαβών οργάνων-στόχων.

## 2.6 Αντιμετώπιση υπέρτασης

### 2.6.1 Κατευθυντήριες οδηγίες

Η Ελληνική Εταιρεία Μελέτης της Υπέρτασης εξέδωσε το 2008 πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση. Σύμφωνα με αυτές της οδηγίες η απόφαση για την έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας λαμβάνεται σε συνάρτηση με το επίπεδο του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχει ο κάθε ασθενής (Σχήμα 2.2). Συνεπώς, για κάθε στάδιο υπέρτασης η απόφαση για παρέμβαση καθορίζεται από το αν ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι μικρός, μέτριος ή μεγάλος, όπως περιγράφηκε παραπάνω (Πίνακας 12). Σε υπερτασικά άτομα με μικρό ή μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για 3-12 μήνες με παράλληλη προσπάθεια τροποποίησης του τρόπου ζωής (ανάλογα με το επίπεδο του κινδύνου) πριν από την έναρξη φαρμακοθεραπείας. Όσο μικρότερος είναι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος και χαμηλότερη η ΑΠ τόσο μεγαλύτερο πρέπει να είναι και το διάστημα παρακολούθησης πριν από την έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας. Γενικά, σε όλα τα υπερτασικά άτομα ο στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής είναι η μείωση της ΑΠ σε επίπεδα  $<140/90$  mmHg.



**Σχήμα 2.2.** Απόφαση για έναρξη θεραπείας με βάση τα επίπεδα της ΑΠ και το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Οι τελευταίες αναθεωρημένες αμερικανικές οδηγίες της Joint National Committee (JNC8) για την αρτηριακή υπέρταση δημοσιεύτηκαν το 2013 (Σχήμα 2.3) [144]. Με βάση τις οδηγίες αυτές στο γενικό πληθυσμό σε ηλικίες μεγαλύτερες των 60 ετών η αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή πρέπει να ξεκινά όταν η συστολική ΑΠ είναι  $\geq 150$  mmHg ή όταν η διαστολική ΑΠ είναι  $\geq 90$  mmHg με στόχο τη μείωση της συστολικής ΑΠ  $< 150$  mmHg και της διαστολικής ΑΠ  $< 90$  mmHg. Αν η θεραπεία οδηγήσει σε χαμηλότερες τιμές ΑΠ και δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν χρειάζεται τροποποίηση της αγωγής. Στο γενικό πληθυσμό σε ηλικίες  $< 60$  ετών, συνιστάται φαρμακευτική αγωγή όταν η συστολική ΑΠ είναι  $\geq 140$  mmHg ή η διαστολική ΑΠ  $\geq 90$  mmHg με στόχο τη μείωση της ΑΠ  $\leq 140/90$  mmHg. Σε άτομα  $> 18$  ετών με ΣΔΤ2 ή χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) συνιστάται φαρμακευτική αγωγή όταν η ΑΠ είναι  $\geq 140/90$  mmHg, με στόχο τη μείωση της ΑΠ κάτω από αυτά τα όρια. Στο γενικό πληθυσμό, με την εξαίρεση των ατόμων της μαύρης φυλής, η αρχική αγωγή πρέπει να περιλαμβάνει ένα θειαζιδικό διουρητικό ή ένα ανταγωνιστή των διαύλων του ασβεστίου ή ένα αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ), ή ένα αποκλειστή των ΑΤ1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ (ΑΡΒ). Σε άτομα της μαύρης φυλής η αρχική αγωγή πρέπει να περιλαμβάνει ένα θειαζιδικό διουρητικό ή ένα

ανταγωνιστή των διαύλων του ασβεστίου. Σε άτομα με ΧΝΝ και υπέρταση συνιστάται η χορήγηση AMEA ή ARB, εξαιτίας της νεφροπροστατευτικής δράσης αυτών των φαρμάκων. Κύριος στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής είναι η επίτευξη και διατήρηση χαμηλών επιπέδων της ΑΠ. Αν η ΑΠ στόχος δεν επιτευχθεί μέσα σε ένα μήνα από την έναρξη της αγωγής συνιστάται η αύξηση της δόσης του αρχικού φαρμάκου ή η προσθήκη ενός δευτέρου φαρμάκου από τις παραπάνω κατηγορίες.

### **2.6.2 Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα**

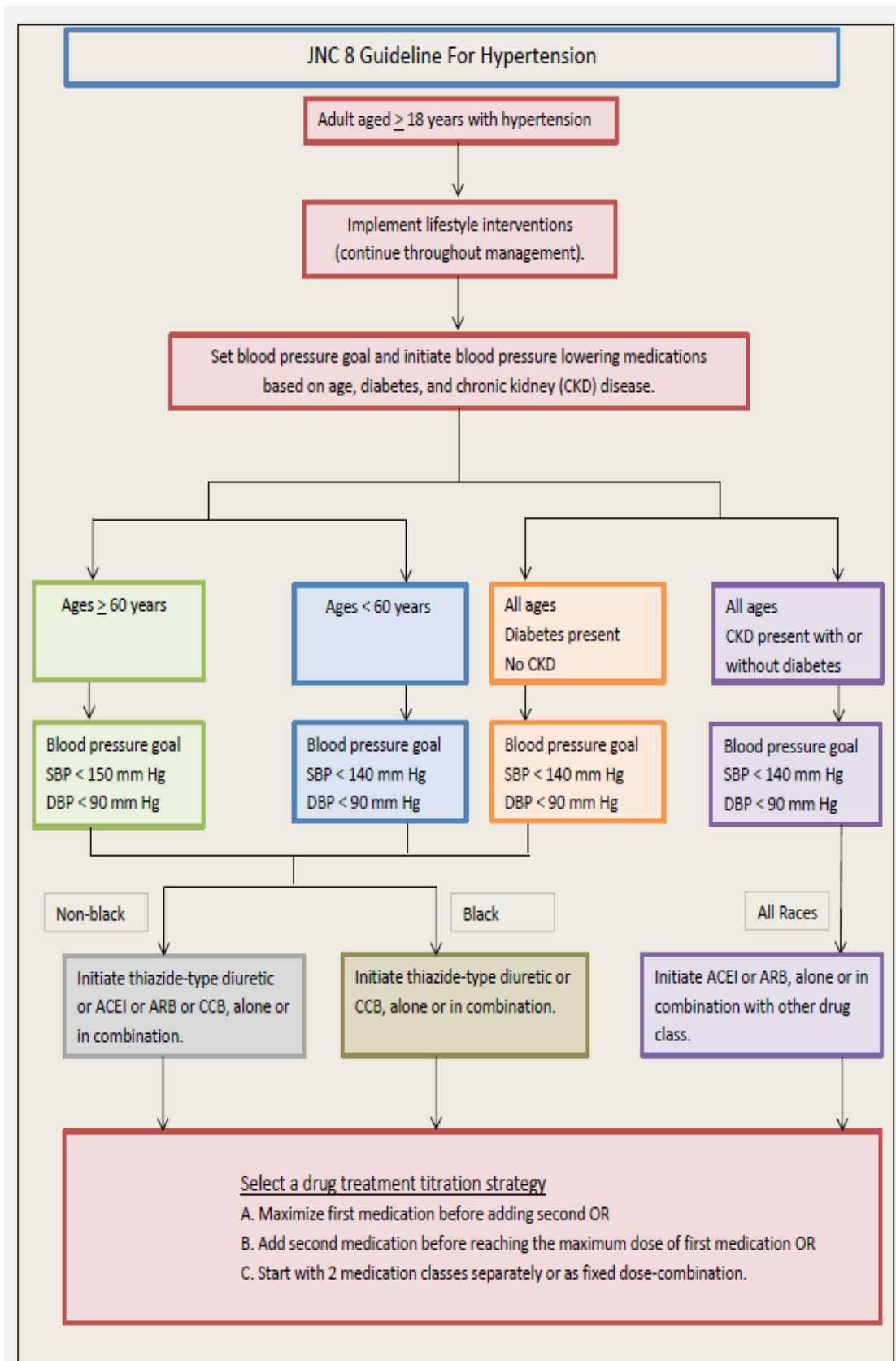
Η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο για την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Η παρέμβαση αυτή έχει ευεργετική επίδραση όχι μόνο στη μείωση της ΑΠ, αλλά και στην αντιμετώπιση των άλλων συνυπαρχόντων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο ΣΔΤ2, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία. Επιπρόσθετα, με την αποτελεσματική αλλαγή του τρόπου ζωής μπορεί να μειωθούν οι δόσεις των φαρμάκων ή και σε πολλές περιπτώσεις να καθυστερήσει ή και να αποφευχθεί η φαρμακευτική θεραπεία.

Παρ' ότι το κάπνισμα δεν επηρεάζει σημαντικά την ΑΠ, η διακοπή του επιβάλλεται στους υπερτασικούς ασθενείς, αφού το κάπνισμα αποτελεί εξίσου σημαντικό και σε μερικές περιπτώσεις σημαντικότερο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου με την υπέρταση. Επιπλέον η ελάττωση του σωματικού βάρους στους υπέρβαρους ή παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς συμβάλει σε μεγάλο βαθμό στη μείωση της ΑΠ. Ακόμα και μικρή μείωση του σωματικού βάρους μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της ΑΠ και τη βελτίωση των συνυπαρχόντων επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Άλλα αποτελεσματικά μέσα για τη μείωση της ΑΠ είναι η κατάλληλη διαίτα, όπως η μεσογειακή διατροφή που περιλαμβάνει φρούτα, λαχανικά, άπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα, τρόφιμα με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, δραστική μείωση της πρόσληψης αλατιού, περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ και σωματική άσκηση.

Πρέπει να αναφερθεί ότι η διαίτα DASH έχει συσχετισθεί με μείωση της ΑΠ και περιλαμβάνει μια διατροφή πλούσια σε ξηρούς καρπούς, δημητριακά ολικής άλεσης, ψάρια, πουλερικά, φρούτα και λαχανικά [145]. Ένα από τα κυριότερα χαρακτηριστικά αυτής της διαίτας είναι ο σημαντικός περιορισμός της πρόσληψης νατρίου, και η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης καλίου, μαγνησίου, ασβεστίου και πρωτεϊνών.

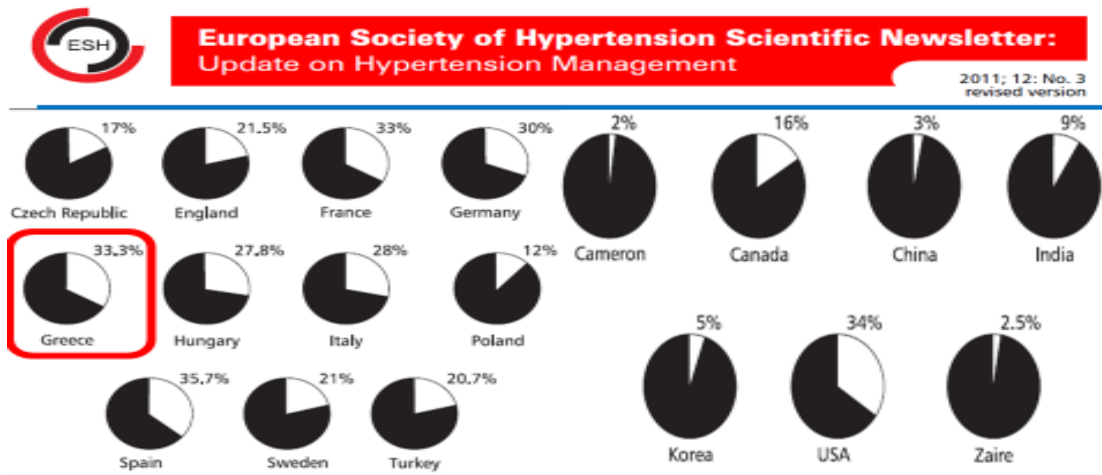




**Σχήμα 2.3.** Αλγόριθμος για τη ρύθμιση της ΑΠ με βάση τις οδηγίες του JNC8, 2014.

### 2.6.3 Αντιυπερτασικά φάρμακα

Διάφορες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι διαθέσιμα για την αντιμετώπιση της ΑΠ. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα διαφέρουν τόσο στον τρόπο δράσης τους όσο και στην αποτελεσματικότητά τους. Επίσης διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έχουν διαφορετικές ενδείξεις ανάλογα με το ιστορικό του κάθε ασθενή. Παρά την πληθώρα των αντιυπερτασικών φαρμάκων, η ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ είναι μερικές φορές δύσκολο να επιτευχθεί. Πράγματι στην Ελλάδα μόλις το 33.3% των ασθενών με υπέρταση επιτυγχάνει το στόχο της αγωγής (ΑΠ < 140/90 mmHg) (Εικόνα 2).

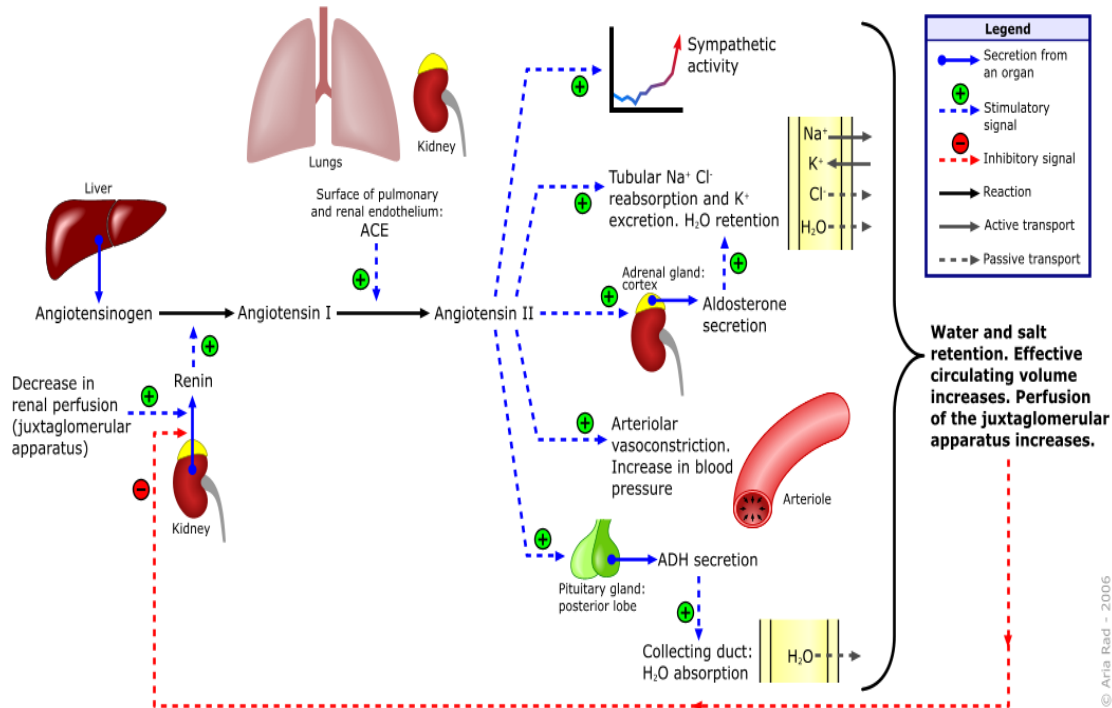


**Εικόνα 2.** Ποσοστό % των ασθενών σε αντιυπερτασική θεραπεία που επιτυγχάνει επίπεδα ΑΠ<140/90 mmHg.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ΑΠ καθώς και στην παθογένεια της βλάβης των οργάνων-στόχων. Τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής του νεφρού υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων εκκρίνουν ρενίνη, η οποία δρα στο αγγειοτενσινογόνο μετατρέποντάς το σε αγγειοτενσίνη I. Η αγγειοτενσίνη I με τη δράση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II. Η μετατροπή αυτή πραγματοποιείται κυρίως από το ΜΕΑ των ενδοθηλιακών κυττάρων των πνευμονικών τριχοειδών. Οι ποικίλες δράσεις της αγγειοτενσίνης II πραγματοποιούνται διαμέσου της σύνδεσής της κυρίως με τους AT1 και AT2 υποδοχείς της (Σχήμα 2.4). Για αυτό το λόγο το

RAAS αποτελεί το στόχο διαφόρων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως οι ARBs, οι AMEA και οι αναστολείς της ρενίνης. Οι ARBs έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα που συνδυάζεται με άριστο προφίλ ασφάλειας καθιστώντας αυτά τα φάρμακα μια πολύ ελκυστική επιλογή για την αντιμετώπιση της υπέρτασης.

## Renin-angiotensin-aldosterone system



Σχήμα 2.4. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

### 2.7 Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II

Οι ARBs είναι μια κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων που δρουν αναστέλλοντας τη σύνδεση της αγγειοτενσίνης II με τους AT1 υποδοχείς. Η κατηγορία των ARBs περιλαμβάνει διάφορες δραστικές ουσίες (σαρτάνες) με παρόμοια αποτελεσματικότητα και προφίλ ασφάλειας. Ωστόσο, πέρα από τα κοινά εγγενή χαρακτηριστικά των ARBs, οι σαρτάνες διαφοροποιούνται μεταξύ τους εξαιτίας της διαφορετικής χημικής δομής, διαφορετικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών και πλειοτροπικών δράσεων [146]. Πράγματι ορισμένες σαρτάνες (κυρίως η τελμισαρτάνη) έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν έως ένα βαθμό τους πυρηνικούς υποδοχείς peroxisome proliferator-activated

receptor gamma (PPAR $\gamma$ ), οι οποίοι συμμετέχουν σε διάφορα μεταβολικά βιοχημικά μονοπάτια [146].

## **2.8 Τελμισαρτάνη**

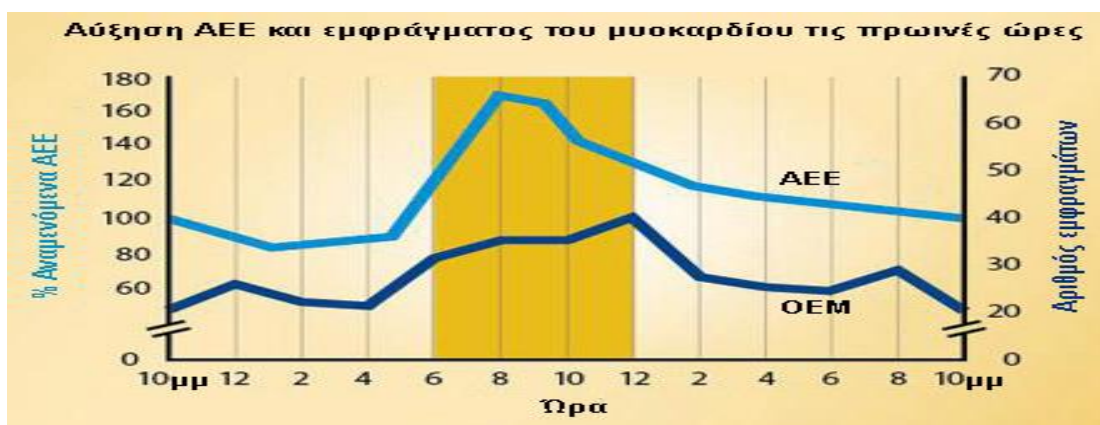
### **2.8.1 Αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της υπέρτασης**

Πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης στη μείωση της ΑΠ. Μία μελέτη συνέκρινε την αντιυπερτασική δράση της τελμισαρτάνης με την αντίστοιχη της λοσαρτάνης [147]. Ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση ( $n = 223$ ) τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (40 ή 80 mg / ημέρα), λοσαρτάνη (50 mg / ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας εκτιμήθηκαν οι μεταβολές της ΑΠ με τη χρήση 24ωρης καταγραφής. Όλες οι δραστικές θεραπείες μείωσαν σημαντικά την ΑΠ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0.01$ ). Ωστόσο, και οι δύο δοσολογίες της τελμισαρτάνης οδήγησαν σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της μέσης 24ωρης συστολικής και διαστολικής ΑΠ σε σύγκριση με τη λοσαρτάνη ( $p < 0.05$ ).

Η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη με τη χρησιμοποίηση 24ωρης καταγραφής της ΑΠ (PRISMA I) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης με τη ραμιπρίλη [148]. Ασθενείς ( $n = 801$ ) με ήπια έως μέτρια υπέρταση (που ορίστηκε ως διαστολική ΑΠ 95-109 mmHg) τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα κάθε πρωί) για 14 εβδομάδες, ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε ραμιπρίλη (5 mg/ημέρα κάθε πρωί) για 8 εβδομάδες, η οποία τιτλοποιήθηκε σε 10 mg/ημέρα για άλλες 6 εβδομάδες. Πραγματοποιήθηκε 24ώρη καταγραφή της ΑΠ στην αρχική επίσκεψη, καθώς και στις 8 και στις 14 εβδομάδες αγωγής. Στις 8 εβδομάδες θεραπείας η τελμισαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της μέσης συστολικής (κατά 13.8 mmHg) και διαστολικής (κατά 9.5 mmHg) ΑΠ σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη 5 mg/ημέρα (-9.7 και -6.2 mmHg, αντίστοιχα,  $p < 0.0001$ ). Παρόμοια, στις 12 εβδομάδες η τελμισαρτάνη προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση της μέσης συστολικής (κατά 14.5 mmHg) και διαστολικής (κατά 9,8 mmHg) ΑΠ σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη 10 mg/ημέρα (-11.6 και -7.7 mmHg, αντίστοιχα,  $p < 0.0001$ ).

Μια μετα-ανάλυση συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης με την αντίστοιχη διαφόρων ΑΜΕΑ (ραμιπρίλη, εναλαπρίλη, περινδοπρίλη και λισινοπρίλη) [149]. Η τελμισαρτάνη ήταν πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη, εναλαπρίλη και περινδοπρίλη όσον αφορά τη μείωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής ΑΠ. Η λισινοπρίλη ήταν εξίσου αποτελεσματική στη μείωση της διαστολικής ΑΠ αλλά περισσότερο αποτελεσματική στη μείωση της συστολικής ΑΠ σε σύγκριση με την τελμισαρτάνη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της τελμισαρτάνης ήταν σημαντικά λιγότερες σε σύγκριση με όλα τα υπόλοιπα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν.

Όπως είναι γνωστό, τα καρδιαγγειακά συμβάντα καθώς και τα ΑΕΕ παρατηρούνται συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων πρωινών ωρών όταν η ΑΠ είναι υψηλότερη (Εικόνα 3) [150-153]. Ως εκ τούτου, η μεγαλύτερη διάρκεια δράσης αποτελεί ένα πολύ επιθυμητό χαρακτηριστικό για κάθε αντιυπερτασικό φάρμακο. Η τελμισαρτάνη έχει το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα σε σύγκριση με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο της κατηγορίας που αγγίζει τις 24 ώρες [154]. Η μελέτη PRISMA συνέκρινε τις τιμές της ΑΠ κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 ωρών από την 1<sup>η</sup> χορήγηση μιας δόσης του φαρμάκου [148]. Η τελμισαρτάνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση της μέσης 24ώρης ΑΠ (κατά 12.1 mmHg) σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη 5 mg/ημέρα (κατά 5.6 mmHg,  $p < 0.0001$ ) και 10 mg/ημέρα (κατά 8,4 mmHg,  $p < 0.0001$ ) κατά τη διάρκεια των επικίνδυνων πρώτων πρωινών ωρών. Επιπλέον, τα επίπεδα της τελμισαρτάνης είχαν μικρή διακύμανση κατά τη διάρκεια της ημέρας [155]. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η τελμισαρτάνη εξασφαλίζει αποτελεσματική αντιυπερτασική δράση σε όλη τη διάρκεια της ημέρας.



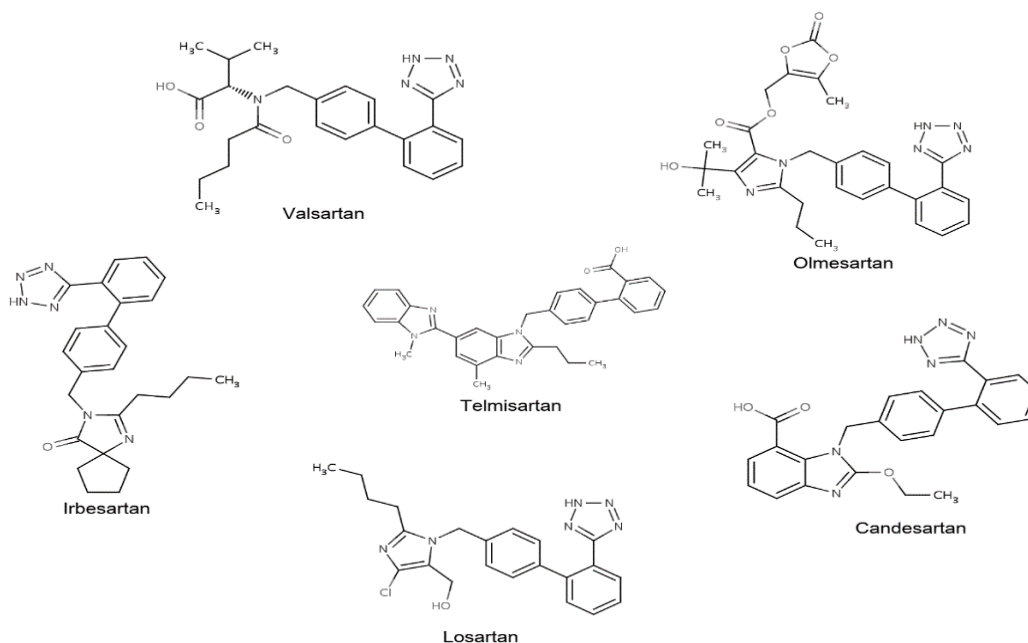
**Εικόνα 3.** Επίπτωση ΑΕΕ και εμφραγμάτων του μυοκαρδίου στη διάρκεια 24 ωρών.

### 2.8.2 Δράση στους PPAR $\gamma$ υποδοχείς

Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό της τελμισαρτάνης είναι η ικανότητά της να ενεργοποιεί σε μικρό βαθμό τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς. Οι PPAR είναι πυρηνικοί υποδοχείς που τροποποιούν την έκφραση διαφόρων γονιδίων [156]. Οι PPAR υποδοχείς αποτελούνται από 3 ισομορφές: τους PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  και PPAR $\gamma$ . Οι PPAR $\gamma$  υποδοχείς διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση διαφόρων μεταβολικών οδών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και κυρίως των υδατανθράκων. Οι PPAR $\gamma$  υποδοχείς μπορούν να κατηγοριοποιηθούν περαιτέρω σε: i) PPAR $\gamma$ 1, οι οποία εκφράζονται κυρίως στο λιπώδη ιστό, τους σκελετικούς μυς, το ήπαρ και τον καρδιακό ιστό, ii) PPAR $\gamma$ 2, οι οποία εκφράζονται κυρίως στο λιπώδη ιστό [157], και iii) PPAR $\gamma$ 3, που εκφράζονται κυρίως στα μακροφάγα [158]. Οι πυρηνικοί αυτοί μεταγραφικοί παράγοντες ενεργοποιούνται από συγκεκριμένους ενεργοποιητές, όπως είναι τα λιπαρά οξέα και οι θειαζολιδινεδιόνες [156, 159]. Οι PPAR $\gamma$  σχηματίζουν ένα σύμπλοκο με τον ενεργοποιητή τους, το οποίο δημιουργεί ένα ετεροδιμερές με τον υποδοχέα ρετινοειδούς X. Με τη σειρά του, αυτό το ετεροδιμερές επηρεάζει την μεταγραφή διαφόρων γονιδίων-στόχων.

Ορισμένα μέλη της οικογένειας των ARB έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς. Πράγματι, όταν διάφορες σαρτάνες αξιολογήθηκαν όσον αφορά την ικανότητά τους να ενεργοποιούν τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς, η τελμισαρτάνη φάνηκε ότι έχει την ικανότητα να ενεργοποιεί αυτούς τους υποδοχείς [160, 161]. Η ιρμπεσαρτάνη επίσης συσχετίστηκε με μια πιο ήπια ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων. Ωστόσο, μόνο η τελμισαρτάνη διατήρησε την ικανότητά της να ενεργοποιεί τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις που συνήθως επιτυγχάνονται κατά τη διάρκεια της από του στόματος θεραπείας [160]. Αυτή η μοναδική ικανότητα της τελμισαρτάνης οφείλεται εν μέρει στις δομικές διαφορές της από τις άλλες σαρτάνες (Σχήμα 2.5), καθώς και στη δομική ομοιότητά της με την πιογλιταζόνη, η οποία είναι ένας πλήρης αγωνιστής των PPAR $\gamma$  υποδοχέων [160]. Η τελμισαρτάνη σε αντίθεση με τις θειαζολιδινεδιόνες είναι ένας ήπιος αγωνιστής των PPAR $\gamma$  υποδοχέων. Η ήπια αυτή ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  υποδοχέων οδηγεί σε διαφορετική τρισδιάστατη διαμόρφωση του συμπλόκου συνδέτη-υποδοχέα σε σύγκριση με την πλήρη ενεργοποίηση του [162]. Επιπλέον, ένας ήπιος αγωνιστής μεταβάλλει την αλληλεπίδραση του συμπλόκου συνδέτη-υποδοχέα με άλλους συν-ενεργοποιητές και παράγοντες μεταγραφής με διαφορετικό τρόπο σε σύγκριση με τους πλήρεις αγωνιστές [162]. Αυτή η δυνατότητα οδηγεί σε επικαλυπτόμενες αλλά ταυτόχρονα

διαφορετικές εκφράσεις γονιδίων σε σύγκριση με την πλήρη ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  υποδοχέων.



**Σχήμα 2.5** Χημική δομή διαφόρων σαρτανών.

Ένα άλλο ενδιαφέρον χαρακτηριστικό της τελμισαρτάνης είναι η ικανότητά της να ενεργοποιεί έως ένα βαθμό και τους PPAR $\alpha$  υποδοχείς. Πράγματι, μελέτες σε ποντίκια έδειξαν την ικανότητα της τελμισαρτάνης να ενεργοποιεί τους PPAR $\alpha$  υποδοχείς, μια δράση που φαίνεται να περιορίζεται στο ήπαρ [163]. Όπως είναι γνωστό, οι φιμπράτες είναι πλήρεις αγωνιστές των PPAR $\alpha$  υποδοχέων και έχουν ευεργετικές επιδράσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ [28]. Άλλα πρόσθετα χαρακτηριστικά της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με τις άλλες σαρτάνες είναι ο μεγάλος όγκος κατανομής της (περίπου 500 λίτρα) και η υψηλή λιποφιλικότητά της. Και τα 2 αυτά χαρακτηριστικά εξασφαλίζουν υψηλή κατανομή στους ιστούς.

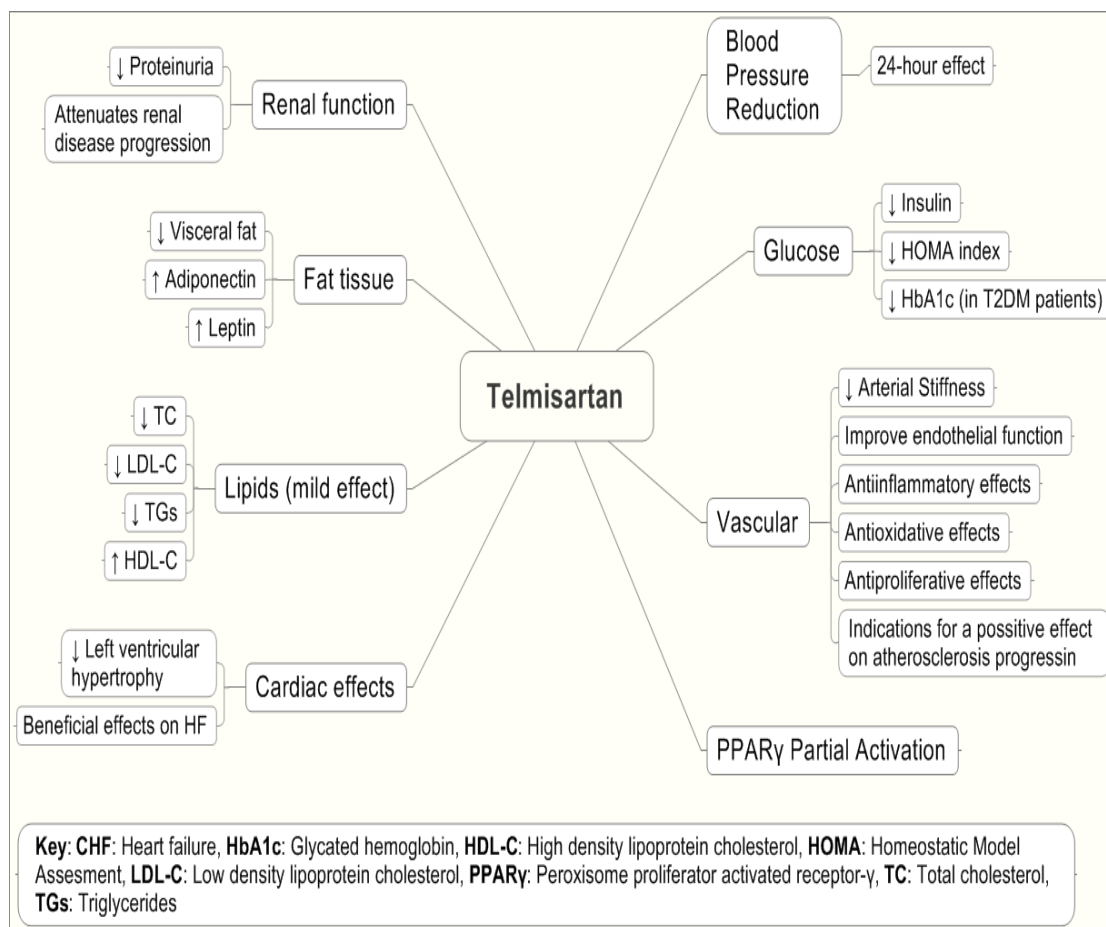
### **2.8.3 Πλειοτροπικές δράσεις**

Η χαρακτηριστική ικανότητα της τελμισαρτάνης να ενεργοποιεί έως ένα βαθμό τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ερμηνεία των διαφόρων ευεργετικών δράσεων της τελμισαρτάνης πέρα από τη μείωση της ΑΠ, δηλαδή τις πλειοτροπικές της δράσεις (Σχήμα 2.6). Η πρώτη αναφορά στις πλειοτροπικές δράσεις της τελμισαρτάνης αφορούσε ασθενή με υπέρταση, σπλαχνική παχυσαρκία και διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη [164]. Μετά από 10 εβδομάδες θεραπείας με τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) παρατηρήθηκε μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG), της ινσουλίνης νηστείας του πλάσματος, του δείκτη HOMA (που αποτελεί δείκτη αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης) και των TG. Στη συνέχεια διακόπηκε η χορήγηση τελμισαρτάνης και χορηγήθηκε βαλσαρτάνη (160 mg/ημέρα), μια σαρτάνη χωρίς ικανότητα ενεργοποίησης των PPAR $\gamma$  υποδοχέων. Μετά από 5 εβδομάδες θεραπείας με βαλσαρτάνη παρατηρήθηκε αύξηση των παραπάνω παραμέτρων σε σύγκριση με τις τιμές μετά την αγωγή με τελμισαρτάνη. Στη συνέχεια έγινε διακοπή της βαλσαρτάνης και επαναχορηγήθηκε τελμισαρτάνη. Μετά από 4 εβδομάδες αγωγής η τελμισαρτάνη μείωσε την FPG, την ινσουλίνη πλάσματος νηστείας, το δείκτη HOMA και τα TGs σε σύγκριση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση της βαλσαρτάνης.

#### **2.8.3.1 Μεταβολισμός γλυκόζης**

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση έχουν αυξημένο επιπολασμό αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης [138, 139]. Επιπλέον, οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν 2.5 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 σε σύγκριση με τα νορμοτασικά άτομα [140]. Επιπλέον, το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνει κατά 5 φορές τον κίνδυνο της εμφάνισης του ΣΔΤ2 [165]. Έχουν περιγραφεί διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις για την πρόληψη της εμφάνισης ΣΔΤ2 [166]. Μεταξύ αυτών των προσεγγίσεων οι AMEA και οι ARBs φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο.





**Σχήμα 2.6.** Πλειοτροπικές δράσεις της τελμισαρτάνης.

Η θεραπεία με τελμισαρτάνη έχει συσχετισθεί με βελτίωση της αντίστασης των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Μια μελέτη σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη ( $n = 20$ ) αξιολόγησε τη θεραπεία με τελμισαρτάνη (40 mg/ημέρα για 12 εβδομάδες) στο μεταβολισμό της γλυκόζης [167]. Τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος κατά τη διάρκεια ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκόζης ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν τελμισαρτάνη σε σύγκριση με ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο (κατά 11%;  $p = 0.04$ ). Επιπλέον, η λειτουργικότητα των  $\beta$ -κυττάρων αυξήθηκε με τη χορήγηση τελμισαρτάνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (κατά 32%,  $p = 0.05$ ), ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε μείωση του δείκτη HOMA (κατά 11%,  $p = 0.06$ ) η οποία ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική [167]. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή των επιπέδων της FPG και της HbA1c. Η σύγκριση της τελμισαρτάνης με ένα αναστολέα διαύλων ασβεστίου έδειξε επίσης ότι η τελμισαρτάνη βελτιώνει την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης [168]. Ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση ( $n = 37$ ) τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (έως 80

mg/ημέρα) ή νισολδιπίνη (μέχρι 20 mg/ημέρα) ή συνδυασμό των δύο φαρμάκων (έως 80 και 20 mg/ημέρα, αντίστοιχα) για 6 εβδομάδες. Η ινσουλίνη νηστείας πλάσματος, καθώς και ο δείκτης HOMA μειώθηκαν σημαντικά μόνο στους ασθενείς που πήραν τελμισαρτάνη ( $p < 0.05$ ).

Οι Cheung και συνεργάτες έδειξαν σε μια μετα-ανάλυση μελετών με ARBs ότι οι σαρτάνες μειώνουν την επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 [169]. Ως εκ τούτου, τίθεται το ερώτημα του κατά πόσον αυτή η θετική επίδραση της τελμισαρτάνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων οφείλεται σε μια εγγενή δράση των σαρτανών. Στο πλαίσιο αυτό τα αποτελέσματα μελετών με απευθείας σύγκριση της τελμισαρτάνης με άλλες σαρτάνες όσον αφορά την επίδρασή τους στην ομοιοστασία των υδατανθράκων έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Μια μελέτη σε ασθενείς με υπέρταση και μεταβολικό σύνδρομο ( $n = 53$ ) αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας με τελμισαρτάνη (20 mg/ημέρα) σε σύγκριση με βαλσαρτάνη (40 mg/ημέρα) στην ομοιοστασία των υδατανθράκων [170]. Μετά από 4 εβδομάδες αγωγής δεν υπήρχαν διαφορές στα επίπεδα της FPG καθώς και της HbA1c μεταξύ των 2 ομάδων. Ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ινσουλίνης νηστείας πλάσματος (κατά 19%,  $p < 0.01$ ) και του δείκτη HOMA (κατά 16%,  $p < 0.05$ ) στους ασθενείς που πήραν τελμισαρτάνη. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης που συνέκρινε τη θεραπεία με τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) με τη θεραπεία με λοσαρτάνη (50 mg/ημέρα) σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο ( $n = 40$ ) [171]. Μετά από 3 μήνες θεραπείας σημαντική βελτίωση των παραμέτρων της ομοιοστασίας των υδατανθράκων παρατηρήθηκε σε ασθενείς που πήραν αγωγή με τελμισαρτάνη. Πράγματι, η τελμισαρτάνη μείωσε την FPG (κατά 8%,  $p < 0.05$ ), την ινσουλίνη νηστείας (κατά 10%,  $p < 0.06$ ), το δείκτη HOMA (κατά 26%,  $p < 0.05$ ) και τη HbA1c (κατά 0.6%,  $p < 0.05$ ). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η τελμισαρτάνη μειώνει την αντίσταση των περιφερικών ιστών στην δράση της ινσουλίνης σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με τις άλλες σαρτάνες.

Έχουν επίσης μελετηθεί τα ευεργετικά αποτελέσματα της τελμισαρτάνης όσον αφορά την επίδρασή της στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε άτομα με ΣΔΤ2. Ασθενείς με ΣΔΤ2 και υπέρταση ( $n = 36$ ) έλαβαν τελμισαρτάνη (μέχρι 40 mg/ημέρα) για 6 μήνες [172]. Τα αποτελέσματα της θεραπείας με τελμισαρτάνη στην ινσουλίνη νηστείας και στο δείκτη HOMA αξιολογήθηκαν σε διαβητικούς ασθενείς που δεν ελάμβαναν θεραπεία με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως σουλφονυλουρίες ή νατεγλινίδη (φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν άμεσα τα επίπεδα της ινσουλίνης). Σε αυτούς τους ασθενείς η τελμισαρτάνη

μείωσε σημαντικά την ινσουλίνη νηστείας καθώς και το δείκτη HOMA μετά από 3 ( $p < 0.01$ ) και 6 ( $p < 0.01$ ) μήνες αγωγής σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Σε μια άλλη μελέτη η τελμισαρτάνη συγκρίθηκε με την αμλοδιπίνη σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση και ΣΔΤ2 ( $n = 40$ ) που βρισκόταν ήδη σε αγωγή με μετφορμίνη αλλά χωρίς ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο [173]. Οι ασθενείς αυτοί ξεκίνησαν θεραπεία με ροσιγλιταζόνη (4 mg/ημέρα) και επίσης τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) ή αμλοδιπίνη (10 mg/ημέρα). Μετά από 4 μήνες αγωγής οι ασθενείς που πήραν τελμισαρτάνη είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα FPG ( $p < 0.01$ ), HbA1c ( $p < 0.01$ ) και του δείκτη HOMA ( $p < 0.05$ ) σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν αμλοδιπίνη. Επίσης και άλλες μελέτες έχουν δείξει βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου με το συνδυασμό γλιταζόνης με τελμισαρτάνη σε σύγκριση με άλλες σαρτάνες [174, 175]. Έτσι, η προσθήκη ενός ήπιου ενεργοποιητή των PPAR $\gamma$  υποδοχέων σε ένα πλήρη ενεργοποιητή αυτών των υποδοχέων μπορεί να οδηγήσει σε επιπρόσθετα ευεργετικά αποτελέσματα στην ομοιοστασία των υδατανθράκων [176]. Επιπλέον, μια μελέτη σε ποντίκια έδειξε ότι η τελμισαρτάνη περιόρισε την αύξηση του σωματικού βάρους που προκαλείται από τις γλιταζόνες χωρίς να επιδεινώσει το γλυκαιμικό έλεγχο [177].

Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η σύγκριση της τελμισαρτάνης με τα άλλα μέλη της οικογένειας των ARBs σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Μια μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις της τελμισαρτάνης (40 mg/ημέρα) σε ασθενείς με ΣΔΤ2 ( $n=27$ ) που έπαιρναν προηγούμενα θεραπεία με μια άλλη σαρτάνη για περισσότερο από 1 έτος [178]. Η μέχρι τότε χρησιμοποιούμενη σαρτάνη αντικαταστάθηκε με τελμισαρτάνη για 5 μήνες. Η χορήγηση τελμισαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση της HbA1c ( $p = 0.007$ ) στην υποομάδα των ασθενών με κακό γλυκαιμικό έλεγχο (αρχική τιμή HbA1c  $\geq 8\%$ ). Αυτό το εύρημα καταδεικνύει την ικανότητα της τελμισαρτάνης να μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΔΤ2 που έχουν κακό γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με τις άλλες σαρτάνες.

#### 2.8.3.1.1 Μηχανισμοί

Πληθώρα μηχανισμών έχουν προταθεί για τις ευεργετικές επιδράσεις της τελμισαρτάνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Η δυνατότητα της τελμισαρτάνης να ανταγωνίζεται τους AT1 υποδοχείς διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Πράγματι, η τελμισαρτάνη προκαλεί αγγειοδιαστολή, η οποία αυξάνει τη ροή

αίματος στους σκελετικούς μύες, αυξάνοντας έτσι την επιφάνεια για την είσοδο γλυκόζης στα κύτταρα σε ένα από τα κύρια σημεία δράσης της ινσουλίνης. Επιπλέον, μπλοκάροντας τον υποδοχέα AT1, οι ARBs μειώνουν το οξειδωτικό στρες που συσχετίζεται με την αγγειοτενσίνη II, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης [179]. Πράγματι η τελμισαρτάνη απέτρεψε την εμφάνιση ΣΔΤ2 σε αρσενικούς αρουραίους που εμφανίζουν αυτόματα ΣΔΤ2, ένα εύρημα που συσχετιζόταν με τη μείωση του οξειδωτικού στρες [180]. Επιπρόσθετα, οι σαρτάνες προκαλούν αύξηση των επιπέδων του καλίου του ορού, μια αύξηση που πιθανά διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης [181].

Η τελμισαρτάνη, διαμέσου της ικανότητάς της να ενεργοποιεί ατελώς τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς, μπορεί να μειώνει περισσότερο την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης σε σύγκριση με τις άλλες σαρτάνες. Πράγματι, η ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  υποδοχέων είναι ο μηχανισμός διαμέσου του οποίου οι γλιταζόνες μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  υποδοχέων οδηγεί σε διαφοροποίηση των λιποκυττάρων [182]. Ως εκ τούτου, παρατηρείται μια στροφή προς τη δημιουργία μικρότερων, πιο ευαίσθητων στην ινσουλίνη λιποκυττάρων. Επιπρόσθετα, λόγω της λιπογένεσης τα TG προσλαμβάνονται από τα νέα λιποκύτταρα με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των TG στην κυκλοφορία και τη μείωση της έκθεσης των μυϊκών κυττάρων σε αυξημένες-τοξικές συγκεντρώσεις TG. Τέλος, η ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  υποδοχέων προάγει την παραγωγή του μεταφορέα της γλυκόζης GLUT4 στα λιποκύτταρα, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη [183]. Δεδομένου ότι η τελμισαρτάνη είναι ένας ήπιος ενεργοποιητής των PPAR $\gamma$  υποδοχέων μπορεί να εμφανίζει κάποιες από τις ευεργετικές επιδράσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης (αν και σε μικρότερο βαθμό) των γλιταζονών χωρίς ωστόσο να παρατηρούνται οι δυσμενείς επιπτώσεις τους [184].

### **2.8.3.2 Αγγειακές επιδράσεις**

Η αρτηριακή δυσκαμψία έχει συσχετισθεί με αθηροσκλήρυνση [185] και είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας [186]. Μια τυχαίοποιημένη, προοπτική, διπλή-τυφλή crossover μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της τελμισαρτάνης στην αρτηριακή δυσκαμψία, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος [187]. Σε ασθενείς με ΣΔΤ2 (n = 28)

χορηγήθηκε τελμισαρτάνη (40 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για 3 εβδομάδες. Η καρωτιδική/μηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος μειώθηκε σημαντικά με την τελμισαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (κατά 0.95 m/s,  $p = 0.013$ ). Ένας άλλος δείκτης ενδοθηλιακής λειτουργίας και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου είναι η διάταση που σχετίζεται με την παροχή [flow-mediated dilation (FMD)][188]. Υπερτασικοί ασθενείς ( $n = 37$ ) τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (40 mg/ημέρα), νισολδιπίνη (10 mg/ημέρα) ή στο συνδυασμό τους (40/10 mg/ημέρα) [189]. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, μόνο η μονοθεραπεία με τελμισαρτάνη και ο συνδυασμός των 2 φαρμάκων είχαν ως αποτέλεσμα αύξηση της FMD ( $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή). Μια άλλη μελέτη συνέκρινε τα αποτελέσματα της τελμισαρτάνης και της λοσαρτάνης στην αγγειακή λειτουργία [190]. Υπερτασικοί ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) ή λοσαρτάνη (50 mg/ημέρα) για 12 εβδομάδες. Η αγγειακή λειτουργία αξιολογήθηκε με βάση την FMD που εξαρτάται από το ενδοθήλιο και την ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή [nitroglycerine-mediated vasodilation (NMD)]. Η FMD βελτιώθηκε μόνο στην ομάδα της τελμισαρτάνης τόσο σε σύγκριση με την αρχική τιμή ( $p < 0.01$ ) όσο και σε σύγκριση με την λοσαρτάνη ( $p < 0.001$ ). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στην NDM σε καμιά ομάδα. Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα της τελμισαρτάνης στην αγγειακή λειτουργία θα μπορούσαν να αποδοθούν στην ικανότητά της να ενεργοποιεί τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς, αφού ανάλογες ευεργετικές επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και με τη χορήγηση γλιταζονών [159].

Το RAAS διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης [191]. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς του RAAS, όπως οι AMEA και οι ARBs, μοιράζονται παρόμοιες αντιαθηρογόνες ιδιότητες [192, 193]. Μια ενδιαφέρουσα μελέτη αξιολόγησε κατά πόσο οι επιδράσεις της τελμισαρτάνης είναι ευνοϊκότερες σε σύγκριση με τη δράση άλλων φαρμάκων που αναστέλλουν το σύστημα RAAS [194]. Η μελέτη συνέκρινε την τελμισαρτάνη (40 mg/kg/ημέρα), τη ραμιπρίλη (5 mg/kg/ημέρα) και το εικονικό φάρμακο όσον αφορά την υποστροφή της αθηροσκλήρωσης σε ποντίκια που δεν εκφράζουν την apoE. Η τελμισαρτάνη και η ραμιπρίλη μείωσαν το μέγεθος της αθηροσκληρωτικής βλάβης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου κατά 38% ( $p < 0.01$  σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου) και 28% ( $p < 0.05$  σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου), αντίστοιχα. Ωστόσο, η μείωση που προκάλεσε η τελμισαρτάνη στο μέγεθος της αθηροσκληρωτικής βλάβης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη ( $p < 0.05$ ). Επιπλέον, τα ποντίκια που

έλαβαν τελμισαρτάνη εμφάνισαν επιπρόσθετη βελτίωση σε ιστολογικές παραμέτρους της αθηροσκληρωτικής βλάβης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ένα εύρημα που δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα της ραμιπρίλης. Σε μια άλλη μελέτη, ποντίκια που δεν εκφράζουν την apoE (apoE<sup>-/-</sup>) τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, ατορβαστατίνη, τελμισαρτάνη, ραμιπρίλη, συνδυασμό τελμισαρτάνης/ατορβαστατίνης ή συνδυασμό ραμιπρίλης/ατορβαστατίνης [195]. Παρά το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων ή τα υποκλάσματα των λιποπρωτεϊνών σε οποιαδήποτε ομάδα, ο όγκος των αθηρωματικών βλαβών της αορτής μειώθηκε σημαντικά με τη χορήγηση τελμισαρτάνης, ραμιπρίλης και του συνδυασμού των δύο φαρμάκων ( $p < 0.01$  σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου). Ως εκ τούτου, η τελμισαρτάνη φαίνεται ότι έχει επιπρόσθετες ευεργετικές επιπτώσεις όσον αφορά την υποστροφή της αθηροσκλήρωσης όταν συνδυάζεται με μια στατίνη. Στο πλαίσιο αυτό μελέτες έχουν δείξει ότι η τελμισαρτάνη έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες [196, 197] οι οποίες πιθανά συμβάλουν στις αντιαθηρογόνες δράσεις της [198]. Επίσης, η τελμισαρτάνη εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες οι οποίες συμβάλουν στην επιβράδυνση της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης [199-201]. Τέλος, οι ARBs εμφανίζουν αντιθρομβωτικές ιδιότητες μέσω της ρύθμισης της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων [202].

### 2.8.3.3 Καρδιακές επιδράσεις

Οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν συχνά αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας (LVH), η οποία σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα [203]. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια LVH χορηγήθηκε τελμισαρτάνη (έως 80 mg/ημέρα) για 1 έτος [204]. Ο δείκτης μάζας της αριστεράς κοιλίας μειώθηκε σημαντικά μετά από 6 μήνες θεραπείας (κατά 3.4%,  $p < 0.001$ ) και παρουσίασε περαιτέρω μείωση στο 1 έτος (κατά 8.4%,  $p < 0.001$ ). Ωστόσο, αυτή η μείωση του LVH θα μπορούσε να αποδοθεί αποκλειστικά στη μείωση της ΑΠ. Μια μελέτη ερευνήσε αυτό το ερώτημα, συγκρίνοντας την επίδραση στην LVH της τελμισαρτάνης και της καρβεδιλόλης [205]. Ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση ( $n = 82$ ) τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) ή καρβεδιλόλη (25 mg/ημέρα). Μετά από 44 εβδομάδες θεραπείας στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση της ΑΠ. Τόσο η τελμισαρτάνη όσο και καρβεδιλόλη είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση του δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας κατά 22% και 12% σε

σύγκριση με την αρχική τιμή, αντίστοιχα ( $p < 0.001$  για τις δύο ομάδες σε σύγκριση με την αρχική τιμή). Ωστόσο, η τελμισαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση του δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας σε σύγκριση με την καρβεδιλόλη ( $p \leq 0.001$  σε σύγκριση με την καρβεδιλόλη). Αυτό το εύρημα δείχνει ότι η τελμισαρτάνη ενδεχόμενα μειώνει την LVH και με μηχανισμούς ανεξάρτητους από τη μείωση της ΑΠ.

Μελέτες έδειξαν ότι οι AMEA και οι ARBs μειώνουν τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [206]. Πράγματι, μελέτες όπως η VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) [207], η Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [208] και η CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) [209] έχουν με σαφήνεια αποσαφηνίσει τον ευνοϊκό ρόλο των σαρτανών σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF). Η μελέτη REPLACE (Replacement of angiotensin converting enzyme inhibition) συνέκρινε τα αποτελέσματα της αντικατάστασης ενός AMEA με τελμισαρτάνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [210]. Ασθενείς ( $n = 378$ ) με ήπια έως μέτρια CHF ήδη σε αγωγή με εναλαπρίλη (10 mg/δύο φορές την ημέρα) τυχαιοποιήθηκαν σε 5 ομάδες: τελμισαρτάνη 10/20/40/80 mg/ημέρα ή συνέχιση της αγωγής με εναλαπρίλη (10 mg/δύο φορές την ημέρα). Μετά από 12 εβδομάδες αγωγής η διάρκεια άσκησης με ποδήλατο (που χρησιμοποιήθηκε ως ένας κλινικός δείκτης εξέλιξης της CHF) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Επιπλέον, το κλάσμα εξώθησης και το στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας σύμφωνα με την ταξινόμηση New York Heart Association (NYHA) παρέμειναν αμετάβλητα σε όλες τις ομάδες. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η τελμισαρτάνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με την εναλαπρίλη όσον αφορά τη θεραπεία ασθενών με ήπια έως μέτρια CHF.

Ο πολλαπλασιασμός των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και των καρδιακών ινοβλαστών συμβάλλει στην εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου [211, 212]. Η αγγειοτενσίνη II διαμέσου της ενεργοποίησης των AT1 υποδοχέων ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό των ινιδίων του μυοκαρδιακού κολλαγόνου [213]. Επομένως, η εγγενής ικανότητα της τελμισαρτάνης να αποκλείει τους AT1 υποδοχείς διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Επιπλέον, η ικανότητα της τελμισαρτάνης να μειώνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων θα μπορούσε να συσχετίζεται και με την ικανότητά της να ενεργοποιεί τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς πέρα από τον αποκλεισμό του άξονα RAAS. Πράγματι, η ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού [214]. Η ικανότητα διαφόρων ARBs να επηρεάζουν τον

πολλαπλασιασμό των κυττάρων έχει αξιολογηθεί σε κυτταροκαλλιέργειες [215]. Μετά από 7 ημέρες θεραπείας με καντεσαρτάνη, επροσαρτάνη και ιρμπεσαρτάνη δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και των καρδιακών ινοβλαστών. Αντίθετα, η τελμισαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα μια αξιοσημείωτη σημαντική μείωση του πολλαπλασιασμού των καρδιακών ινοβλαστών και των αγγειακών λείων μυϊκών κύτταρων ( $p < 0.01$  σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου) [215].

#### **2.8.3.4 Λιπιδαιμικό προφίλ**

Η δυσλιπιδαιμία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [216]. Συχνά η δυσλιπιδαιμία συνοδεύεται από υπέρταση στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου και του ΣΔΤ2. Το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας έως και 3 φορές [217]. Ως εκ τούτου, η επιλογή μιας αντιυπερτασικής αγωγής που μπορεί επίσης να επηρεάσει θετικά το λιπιδαιμικό προφίλ είναι μια ελκυστική επιλογή. Όπως ήδη αναφέρθηκε η τελμισαρτάνη μπορεί να βελτιώσει έως ένα βαθμό το λιπιδαιμικό προφίλ.

Η μελέτη STAR (Saga Telmisartan Aggressive Research) εκτίμησε τα αποτελέσματα της τελμισαρτάνης (έως 80 mg/ημέρα) στο λιπιδαιμικό προφίλ υπερτασικών ασθενών ( $n=197$ ) [218]. Μετά από 6 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκε μείωση της TC ( $p < 0.05$ ), ιδιαίτερα σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα  $\geq 220$  mg/dL ( $p < 0.0001$ ). Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της LDL-C (κατά 9%,  $p < 0,01$ ). Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή των επιπέδων της FPG, των TGs και της HDL-C. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια μείωση των TGs σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα  $\geq 150$  mg/dL (κατά 35%,  $p < 0.005$ ). Επίσης, σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα FPG  $\geq 110$  mg/dL παρατηρήθηκε μείωση της FPG (κατά 13%,  $p < 0.05$ ). Οι Derosa et al. συνέκριναν τη θεραπεία με τελμισαρτάνη (40 mg/ημέρα) με την αγωγή με νιφεδιπίνη (20 mg/ημέρα) σε ασθενείς με ΣΔΤ2 ( $n = 116$ ) [219]. Μετά από 12 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκε μείωση της TC (κατά 9%,  $p < 0.01$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή) και της LDL-C (κατά 11.5%,  $p < 0.01$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή) μόνο στην ομάδα της τελμισαρτάνης. Αυτή η μείωση της TC και της LDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της νιφεδιπίνης ( $p < 0.05$  για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων).



Μια άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη συνέκρινε τα αποτελέσματα στο λιπιδαιμικό προφίλ της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με μια άλλη σαρτάνη, την επροσαρτάνη [220]. Ασθενείς με ΣΔΤ2 και ήπια υπέρταση ( $n = 119$ ) τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (40 mg/ημέρα), επροσαρτάνη (600 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για 1 έτος. Στο τέλος της μελέτης η τελμισαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της TC (κατά 8%,  $p < 0.01$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή), της LDL-C (κατά 8%,  $p < 0.01$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή) και των TGs (κατά 25%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή), ενώ παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της HDL-C (κατά 3%,  $p < 0.01$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή). Αντίθετα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές του λιπιδαιμικού προφίλ με τη χορήγηση επροσαρτάνης. Οι μεταβολές που προκλήθηκαν από την τελμισαρτάνη στο λιπιδαιμικό προφίλ διέφεραν σημαντικά σε σύγκριση τόσο με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0.05$  για όλες τις συγκρίσεις) όσο και με την επροσαρτάνη ( $p < 0.05$  για όλες τις συγκρίσεις). Η ικανότητα της τελμισαρτάνης να βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να εξηγεί έως ένα βαθμό και τις ευεργετικές επιδράσεις της στο λιπιδαιμικό προφίλ [221]. Επιπρόσθετα, η τελμισαρτάνη μπορεί έως ένα βαθμό να ενεργοποιεί τους PPAR $\alpha$  υποδοχείς, μια επίδραση που, όπως αναφέρθηκε, περιορίζεται στο ήπαρ [163]. Αυτή η επίδραση μπορεί να συμβάλει στην περαιτέρω βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, δεδομένου ότι οι PPAR $\alpha$  υποδοχείς είναι ο κύριος στόχος των φιμπρατών, οι οποίες αποδεδειγμένα μειώνουν τα TG και αυξάνουν την HDL-C [222].

### **2.8.3.5 Αναδιανομή του λίπους**

Η σπλαχνική παχυσαρκία, που αντικατοπτρίζει την αύξηση του σπλαχνικού λίπους, είναι από τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Η τελμισαρτάνη μπορεί να διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ανακατανομή του λίπους δεδομένου ότι ενεργοποιεί έως ένα βαθμό τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς, οι οποίοι ελέγχουν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Σε μια μελέτη συγκρίθηκε η επίδραση της τελμισαρτάνης με την αντίστοιχη της αμλοδιπίνης στην κατανομή του λίπους σε 53 ασθενείς [223]. Έγινε εκτίμηση του σπλαχνικού και του υποδόριου λίπος με αξονική τομογραφία. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας η τελμισαρτάνη μείωσε το σπλαχνικό λίπος ( $p = 0.008$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή) σε αντίθεση με την αμλοδιπίνη, η οποία είχε ως αποτέλεσμα μια ήπια αύξηση του ( $p = 0.046$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή). Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές

του υποδορίου λίπους σε καμία από τις δύο ομάδες. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτη με τελμισαρτάνη (έως 80 mg/ημέρα) σε υπερτασικούς ασθενείς (n = 28) για 24 εβδομάδες [224]. Πράγματι, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση του σπλαχνικού λίπους ( $p < 0.01$ ) με τη χορήγηση του φαρμάκου, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης (η οποία επηρεάζει ευνοϊκά τις παραμέτρους της ομοιοστασίας των υδατανθράκων [225]) κατά 10.4% ( $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή).

Πρέπει να σημειωθεί ότι έχει παρατηρηθεί μια αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και με άλλα μέλη της οικογένειας των ARB, όπως η βαλσαρτάνη [226] και η καντεσαρτάνη [227]. Ως εκ τούτου, το ερώτημα που προκύπτει είναι εάν η επίδραση της τελμισαρτάνης στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης διαφέρει από την εγγενή δράση των ARBs. Μια μελέτη των Yamada et al. συνέκρινε απευθείας την τελμισαρτάνη με την καντεσαρτάνη όσον αφορά τις μεταβολές των επιπέδων της αδιπονεκτίνης [228]. Ασθενείς (n = 56) με ΣΔΤ2 και υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (40 mg ημερησίως) ή καντεσαρτάνη (8 mg/ημέρα) για 3 μήνες. Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και με τα 2 φάρμακα. Ωστόσο, η χορήγηση της τελμισαρτάνης συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της αδιπονεκτίνης σε σύγκριση με την καντεσαρτάνη ( $p < 0.05$ ). Αυτό το εύρημα μπορεί να υποδηλώνει ότι η τελμισαρτάνη αυξάνει περαιτέρω τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης πέρα από την αύξηση που προκαλεί ο αποκλεισμός του άξονα RAAS. Όπως είναι γνωστό οι ενεργοποιητές των PPAR $\gamma$  υποδοχέων έχουν την ικανότητα να αυξάνουν τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης [159, 229], ένα εύρημα που μπορεί να εξηγεί την επιπρόσθετη ικανότητα της τελμισαρτάνης να αυξάνει τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης περισσότερο από τα άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας.

### 2.8.3.6 Νεφρική λειτουργία

Η υπέρταση συσχετίζεται με την εμφάνιση και με την εξέλιξη της ΧΝΝ, [230] η οποία αυξάνει σε σημαντικό βαθμό την καρδιακή νοσηρότητα και θνητότητα [231]. Η μείωση της ΑΠ επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης [232]. Αρκετές μελέτες έχουν εκτιμήσει την επίδραση της τελμισαρτάνης στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Ασθενείς (n = 92) με υπέρταση, ΧΝΝ και πρωτεϊνουρία ( $> 1$  g/24h) έλαβαν τελμισαρτάνη (έως 80 mg/ημέρα) για 6 μήνες [233]. Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε μείωση της

πρωτεϊνουρίας κατά 22% ( $p = 0.01$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή). Περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων της μελέτης έδειξε την ύπαρξη μιας θετικής συσχέτισης μεταξύ της μείωσης της συστολικής ΑΠ και της μείωσης της πρωτεϊνουρίας ( $p = 0.044$ ). Η μελέτη ARAMIS (Angiotensin II Receptor Antagonist Micardis in Isolated Systolic hypertension) έδειξε ότι η επίδραση της τελμισαρτάνης στη μείωση της αλβουμινουρίας μπορεί να οφείλεται σε επιπρόσθετους παράγοντες πέρα από τη μείωση της ΑΠ [234]. Ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση ( $n = 614$ ) τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (έως 80 mg/ημέρα), υδροχλωροθειαζίδη (12.5 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από 6 εβδομάδες, η υδροχλωροθειαζίδη και η τελμισαρτάνη προκάλεσαν παρόμοια μείωση της ΑΠ. Η τελμισαρτάνη μείωσε την απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα κατά 14.1% (95% CI 7.3-21.8), η υδροχλωροθειαζίδη κατά 1.1% (95% CI 13.5-16.0) και το εικονικό φαρμάκου κατά 2.7% (95% CI 0.9 – 19.9). Παρά την παρόμοια μείωση της ΑΠ, η τελμισαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της αλβουμινουρίας σε σύγκριση με την υδροχλωροθειαζίδη ( $p = 0.017$ ). Σε συμφωνία με τα ευρήματα αυτά ήταν και τα αποτελέσματα άλλων 2 μελετών που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με την αμλοδιπίνη σε ασθενείς με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο [235, 236]. Στις δύο μελέτες τόσο η τελμισαρτάνη όσο και η αμλοδιπίνη προκάλεσαν παρόμοια μείωση της ΑΠ. Ωστόσο, η τελμισαρτάνη συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αλβουμινουρίας σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη.

Τα οφέλη της τελμισαρτάνης στην αντιμετώπιση της νεφρικής νόσου έχουν επίσης μελετηθεί σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Η μελέτη INNOVATION (Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy) αξιολόγησε τα αποτελέσματα της χορήγησης τελμισαρτάνης (έως 80 mg/ημέρα) σε ασθενείς με ΣΔΤ2 ( $n=527$ ) και αρχόμενη νεφροπάθεια (λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων 100-300 mg/g και κρεατινίνη ορού  $<1.5$  mg/dL για άνδρες ή  $<1.3$  mg/dL για γυναίκες) [237]. Μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 1.3 ετών τα ποσοστά εξέλιξης σε σοβαρή νεφροπάθεια ήταν 16.7%, 22.6% και 49.9% για την τελμισαρτάνη 80 mg/ημέρα, την τελμισαρτάνη 40 mg/ημέρα και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα ( $p < 0.0001$  για τη σύγκριση της κάθε δόσης τελμισαρτάνης με το εικονικό φάρμακο). Επιπλέον, υποστροφή της μικρολευκωματινουρίας σημειώθηκε στο 21.2%, 12.8% και 1.2% για την τελμισαρτάνη 80 mg/ημέρα, την τελμισαρτάνη 40 mg/ημέρα και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα ( $p < 0.001$  για τη σύγκριση της κάθε δόσης της τελμισαρτάνης με το εικονικό φάρμακο). Μια

post-hoc ανάλυση αυτής της μελέτης έδειξε ότι τα οφέλη της τελμισαρτάνης όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία δεν περιορίζονται σε υπερτασικούς ασθενείς [238]. Πράγματι, νορμοτασικοί ασθενείς με ΣΔΤ2 και μικρολευκωματινουρία εμφάνισαν επίσης μείωση του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων, καθώς και υποστροφή της μικρολευκωματινουρίας.

Οι ΑΜΕΑ έχουν τεκμηριωμένα ευεργετική επίδραση στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου [239, 240]. Η μελέτη DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril) συνέκρινε ένα ΑΜΕΑ με την τελμισαρτάνη σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και νεφροπάθεια (n=250) [241]. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) ή εναλαπρίλη (20 mg/ημέρα). Μετά από 5 έτη θεραπείας δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στη μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ των 2 ομάδων. Επιπλέον, και τα δύο σχήματα πέτυχαν παρόμοια μείωση της ΑΠ, ενώ δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της κρεατινίνης ορού ή της λευκωματουρίας σε καμία από τις 2 ομάδες. Αυτά τα στοιχεία αποδεικνύουν τη μη-κατωτερότητα της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με τους ΑΜΕΑ όσον αφορά τη νεφροπροστατευτική δράση αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και νεφροπάθεια.

Άλλοι ARBs έχουν επίσης δείξει ευνοϊκή επίδραση στη νεφρική λειτουργία. Πράγματι, η μελέτη RENAAL (Reduction of Endpoints in non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) έδειξε τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με λοσαρτάνη σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και νεφροπάθεια [242]. Ως εκ τούτου θα ήταν ενδιαφέρουσα η σύγκριση της τελμισαρτάνης με άλλα μέλη της οικογένειας των ARBs ώστε να εκτιμηθεί αν τα αποτελέσματα της τελμισαρτάνης είναι ανώτερα από εκείνα των άλλων ARBs. Η μελέτη AMADEO (A trial to compare telMisartan 40 mg titrated to 80 mg versus losArtan 100 mg in hypertensive Type 2 Diabetic patients with Overt nephropathy) συνέκρινε την τελμισαρτάνη με τη λοσαρτάνη όσον αφορά τις νεφροπροστατευτικές δράσεις τους [243]. Ασθενείς (n = 860) με ΣΔΤ2 και πρωινό λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων  $\geq 700$  mg/g τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (80 mg/day) ή λοσαρτάνη (100 mg/day) για 1 χρόνο. Στο τέλος της μελέτης και οι δυο ομάδες είχαν παρόμοια μείωση της ΑΠ (p = 0.61). Αμφότερα τα θεραπευτικά σχήματα μείωσαν τον λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων κατά 29.8% και 21.4% για την τελμισαρτάνη και τη λοσαρτάνη, αντίστοιχα (p < 0.0001 και για τις δυο ομάδες σε σύγκριση με την αρχική τιμή). Ωστόσο, η μείωση της αλβουμινουρίας που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση τελμισαρτάνης ήταν

σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη χορήγηση λοσαρτάνης ( $p = 0.03$  για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων). Ωστόσο, η μελέτη VIVALDI δεν έδειξε παρόμοια αποτελέσματα [244]. Υπερτασικοί ασθενείς με ΣΔΤ2 ( $n = 885$ ), πρωτεϊνουρία ( $\geq 900$  mg/24 ώρες) και κρεατινίνη πλάσματος  $\leq 3.0$  mg/dL τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) ή βαλσαρτάνη (160 mg/ημέρα) επιπλέον της υπάρχουσας θεραπείας τους. Μετά από 12 μήνες η λευκωματουρία μειώθηκε στον ίδιο βαθμό και στις δύο ομάδες (κατά 33%). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις μεταβολές του eGFR ή της hsCRP μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο η τελμισαρτάνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση (κατά 14%) του ισοπροστανίου 8-iso-PGF<sub>2a</sub> των ούρων, ενός δείκτη οξειδωτικού στρες, σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη (7%,  $p = 0.04$  μεταξύ των 2 ομάδων). Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη χρειάστηκαν περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα για την επίτευξη παρόμοιου ελέγχου της ΑΠ σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν αγωγή με τελμισαρτάνη.

Οι ευεργετικές επιδράσεις της τελμισαρτάνης στη νεφρική λειτουργία μπορεί να αποδοθούν σε διάφορους μηχανισμούς. Η μείωση της ΑΠ διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη της νεφρικής βλάβης. Επιπλέον, η τελμισαρτάνη όπως όλοι οι ARBs παρεμποδίζουν τις δυσμενείς επιπτώσεις της αγγειοτενσίνης II στους νεφρούς, όπως την ευόδωση της φλεγμονής, την προαγωγή του οξειδωτικού στρες, την αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού καθώς και την ίνωση [245]. Η τελμισαρτάνη βελτιώνοντας περισσότερο την αντίσταση στην ινσουλίνη και το λιπιδαιμικό προφίλ [218-220] (μεταβολικές διαταραχές που συσχετίζονται έως ένα βαθμό με την εξέλιξη της ΧΝΝ [246]) μπορεί να έχει και επιπρόσθετες ευεργετικές επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία.

#### **2.8.4 Δεδομένα από μεγάλες κλινικές μελέτες**

Μια σειρά μεγάλων κλινικών μελετών έχουν τεκμηριώσει τα ευεργετικά καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα των AMEA [247]. Η μελέτη HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) έδειξε τη θετική επίδραση της ραμιπρίλης στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου [248]. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν ηλικία  $\geq 55$  έτη, ιστορικό στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αγγειακής νόσου, ή ΣΔΤ2 συν τουλάχιστον άλλο ένα καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου (υπέρταση, αυξημένα επίπεδα TC, χαμηλά επίπεδα HDL-C, κάπνισμα ή

τεκμηριωμένη μικρολευκωματινουρία). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ραμιπρίλη (10 mg/ημέρα, n = 9279) ή εικονικό φάρμακο για 5 έτη. Η μελέτη έδειξε ότι η ραμιπρίλη μείωσε το κύριο καταληκτικό σημείο (εμφράγματα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικά επεισόδια ή καρδιαγγειακούς θανάτους) κατά 22% ( $p < 0.001$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μείωση αυτή έγινε στατιστικά σημαντική στα 2 έτη από την έναρξη της μελέτης και ήταν εμφανής τόσο σε υπερτασικούς όσο και σε μη υπερτασικούς ασθενείς.

Επιπρόσθετα, η μελέτη EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease) εκτίμησε την ενδεχόμενη καρδιαγγειακή προστασία της περινδοπρίλης [249]. Ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου (n=13655) τυχαιοποιήθηκαν σε περινδοπρίλη (8 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 4.2 ετών παρατηρήθηκε μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων, των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου ή των επεισοδίων καρδιακής ανακοπής κατά 20% ( $p=0.0003$ ) με την περινδοπρίλη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Ωστόσο, λιγότερο εντυπωσιακά ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition) [250]. Ασθενείς με στεφανιαία νόσο (n = 8290) και με φυσιολογική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας τυχαιοποιήθηκαν σε τραντολαπρίλη (4 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο επιπλέον της τρέχουσας θεραπείας τους. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα μεταξύ των 2 ομάδων ( $p = 0.43$ ) κατά τη διάρκεια της μελέτης (4.8 χρόνια). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης QUIET (QUinapril Ischemic Event Trial) [251]. Ασθενείς με στεφανιαία νόσο (n = 1750) τυχαιοποιήθηκαν σε κιναπρίλη (20 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Μετά μια μέση περίοδο παρακολούθησης 27 μηνών, η αγγειογραφική εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου δεν διέφερε μεταξύ των 2 ομάδων. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση των αναγκών για νέα αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων στην ομάδα της κιναπρίλης ( $p = 0.018$ ). Μια μετα-ανάλυση μελετών με AMEA σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και φυσιολογική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας, έδειξε ότι τα φάρμακα αυτά μειώνουν την καρδιαγγειακή θνησιμότητα (κατά 17%,  $p = 0.01$ ), τα μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου (κατά 16%,  $p = 0.003$ ), την ολική θνητότητα (κατά 13%,  $p = 0.0003$ ) και τις επεμβάσεις επαναγγείωσης (κατά 7%;  $p = 0.04$ ) [247].

Οι ARBs έχουν επίσης καρδιοπροστατευτική επίδραση. Σε ένα πληθυσμό με υπέρταση και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις (Jikei Heart Study) αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα της

βαλσαρτάνης στην εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου [252]. Ασθενείς (n = 3081) με υπέρταση, στεφανιαία νόσο, CHF ή ένα συνδυασμό των παραπάνω τυχαιοποιήθηκαν σε βαλσαρτάνη (μέχρι 160 mg/ημέρα) ή σε άλλα φάρμακα εκτός από ARBs. Μετά από μια διάρκεια παρακολούθησης 3.1 ετών η χορήγηση της βαλσαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα μια κατά 39% μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με τα άτομα που πήραν άλλη θεραπεία (p = 0.0002) [252].

#### **2.8.4.1 Η μελέτη ONTARGET**

Η μελέτη ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) είναι η μεγαλύτερη μελέτη που εκτίμησε τις επιδράσεις της τελμισαρτάνης στην εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων [253]. Ασθενείς υψηλού κινδύνου (n = 25620) με αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στεφανιαία νόσο, περιφερική αγγειοπάθεια ή ΣΔΤ2 με βλάβες οργάνων στόχων τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα), η δεύτερη ομάδα ραμιπρίλη (10 mg/ημέρα) και η τρίτη ομάδα τελμισαρτάνη σε συνδυασμό με ραμιπρίλη (80/10 mg/ημέρα). Μετά από μια μέση διάρκεια παρακολούθησης 56 μηνών, η χορήγηση της τελμισαρτάνης και ο συνδυασμός της με ραμιπρίλη είχαν ως αποτέλεσμα ελαφρώς χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ κατά 0.9/0.6 και 2.4/1.4 mm Hg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν ραμιπρίλη. Το πρωτεύον τελικό καταληκτικό σημείο περιλάμβανε θανάτους από καρδιαγγειακή νόσο, εμφράγματα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια ή νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια. Η επίπτωση του κύριου καταληκτικού σημείου ήταν 16.7% στην ομάδα της τελμισαρτάνης, 16.5% στην ομάδα της ραμιπρίλης και 16.3% στην ομάδα της ομάδα του συνδυασμού. Οι διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων όσον αφορά το κύριο καταληκτικό σημείο δεν ήταν σημαντικές.

Το δευτερεύον τελικό καταληκτικό σημείο περιλάμβανε θανάτους από καρδιαγγειακή νόσο, εμφράγματα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια (δηλαδή το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης HOPE). Η επίπτωση του δευτερεύοντος τελικού καταληκτικού σημείου ήταν 13.9% στην ομάδα της τελμισαρτάνης, 14.1% στην ομάδα της ραμιπρίλης και 14.1% στην ομάδα της ομάδα του συνδυασμού. Καμία σημαντική διαφορά δεν προέκυψε μεταξύ των ομάδων. Επίσης, όταν τα τελικά καταληκτικά σημεία (το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και η

θνησιμότητα από κάθε αιτία) αξιολογήθηκαν ξεχωριστά, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα οφέλη της τελμισαρτάνης ήταν παρόμοια με τα αντίστοιχα της ραμιπρίλης τόσο σε υπερτασικούς όσο και σε μη υπερτασικούς ασθενείς.

#### 2.8.4.1.1 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Ορισμένες μελέτες έδειξαν μια ανωτερότητα των AMEA σε σύγκριση με τους ARBs όσον αφορά τα εμφράγματα του μυοκαρδίου ή την επιβίωση των ασθενών [254, 255], ενώ φαίνεται ότι οι ARBs τείνουν να αυξάνουν τα εμφράγματα του μυοκαρδίου σε σύγκριση με τους AMEA [256, 257]. Ωστόσο, ο ισχυρισμός αυτός έχει αμφισβητηθεί από διάφορες μετα-αναλύσεις [258-261]. Η μελέτη ONTARGET έδειξε την μη-κατωτερότητα τουλάχιστον μιας σαρτάνης, της τελμισαρτάνης, σε σύγκριση με έναν AMEA, τη ραμιπρίλη, η οποία έχει ήδη αποδείξει την ευεργετική επίδρασή της στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης HOPE [248]. Οι πληθυσμοί των μελετών HOPE και ONTARGET ήταν παρόμοιοι, αφού και στις 2 συμμετείχαν ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Δεδομένου ότι η τελμισαρτάνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη ραμιπρίλη στην μελέτη ONTARGET, αναμένονται ανάλογα ευεργετικά αποτελέσματα (όπως αυτά που παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση της ραμιπρίλης στη μελέτη HOPE) με τη θεραπεία με τελμισαρτάνη. Πράγματι, οι συγγραφείς της μελέτης ONTARGET υπολόγισαν ότι με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης HOPE η τελμισαρτάνη θα μπορούσε να μειώσει το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης κατά 21% (95% CI 0.70 - 0.89) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοια ήταν και τα συμπεράσματα της μελέτης AMADEO [243]. Η χορήγηση της τελμισαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα (κατά 5%,  $p = 0.037$  σε σύγκριση με τη λοσαρτάνη) καθώς και μικρότερη ολική θνησιμότητα (κατά 0.5%,  $p = 0.007$  σε σύγκριση με τη λοσαρτάνη) [243].

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο πληθυσμός της μελέτης ONTARGET είχε μια πολύ καλύτερη αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σε σύγκριση με τον πληθυσμό της μελέτης HOPE. Πράγματι, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ONTARGET έπαιρναν στατίνες (62%) σε σύγκριση με τη μελέτη HOPE (28.5%). Επιπλέον η χρήση β-αναστολέων ήταν πιο συχνή στη μελέτη ONTARGET σε σύγκριση με



τη μελέτη HOPE (56.5% σε σύγκριση με 39%), ενώ και η χρήση διουρητικών ήταν πιο συχνή στη μελέτη ONTARGET (28%) σε σύγκριση με τη μελέτη HOPE (15%). Αυτές οι διαφορές μπορούν να αποδοθούν στο διαφορετικό χρονικό πλαίσιο διεξαγωγής των 2 μελετών. Η μελέτη ONTARGET πραγματοποιήθηκε μεταγενέστερα (τέλος στρατολόγησης το 2003) [262] σε σύγκριση με τη μελέτη HOPE (τέλος στρατολόγησης το 1995) [248], επομένως, οι ασθενείς της μελέτης ONTARGET έπαιρναν μια πιο επιθετική θεραπεία πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Συνεπώς, η όποια ευεργετική επίδραση της τελμισαρτάνης θα μπορούσε να έχει μετριαστεί από την καλύτερη αντιμετώπιση των διαφόρων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου που ήδη ελάμβαναν οι ασθενείς της ONTARGET.

Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό τόσο της μελέτης HOPE και της μελέτης ONTARGET ήταν η σχετικά χαμηλή αρχική ΑΠ (139/79 και 141.8/82.1 mm Hg, αντίστοιχα) των ατόμων που συμμετείχαν στις μελέτες. Μια χαμηλότερη τιμή ΑΠ στην έναρξη της μελέτης πιθανά σχετίζεται με λιγότερα οφέλη από τη χορήγηση ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου σε σύγκριση με τα αντίστοιχα οφέλη που θα παρατηρούνταν εάν τα επίπεδα της ΑΠ ήταν υψηλότερα.

Ένας σημαντικός παράγοντας που είναι υπεύθυνος για την ανεπαρκή ρύθμιση της ΑΠ είναι η διακοπή της αντιυπερτασικής θεραπείας (η μειωμένη δηλαδή συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία). Η τελμισαρτάνη ήταν πολύ καλύτερα ανεκτή σε σύγκριση με την ραμιπρίλη στη μελέτη ONTARGET. Πράγματι, λιγότεροι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με τελμισαρτάνη (23%) σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη (24.5%,  $p = 0.02$  σε σύγκριση με την τελμισαρτάνη). Η ομάδα που έλαβε ραμιπρίλη, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε τελμισαρτάνη, είχε υψηλότερη επίπτωση βήχα (1.1% σε σύγκριση με 4.2%,  $p < 0.001$ ), αγγειοοιδήματος (0.1% σε σύγκριση με 0.3%,  $p = 0.01$ ) και υπότασης (2.6% σε σύγκριση με 1.7%,  $p < 0.001$ ). Ως εκ τούτου, ο συνολικός λόγος αποτελεσματικότητας προς ανεκτικότητα της θεραπείας ήταν καλύτερος με την τελμισαρτάνη σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη. Επιπλέον, ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/ραμιπρίλης δεν έδειξε επιπρόσθετο όφελος σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία παρά τη μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ που παρατηρήθηκε.

### 2.8.4.2 Η μελέτη TRANSCEND

Η μελέτη TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) ήταν μια συμπληρωματική μελέτη της ONTARGET [263]. Ασθενείς υψηλού κινδύνου (n=5926) που δεν μπορούσαν να πάρουν AMEA με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, περιφερικής αγγειοπάθειας ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ΣΔ με βλάβη οργάνου-στόχου, τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο πέραν της οποιας θεραπείας ήδη λάμβαναν. Η μελέτη TRANSCEND είχε το ίδιο καταληκτικό σημείο με τη μελέτη ONTARGET. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης του κύριου καταληκτικού σημείου με τη χορήγηση της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (15.7% σε σύγκριση με 17%, αντίστοιχα,  $p = 0.216$ ). Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο περιλάμβανε θανάτους από καρδιαγγειακή νόσο, εμφράγματα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της επίπτωσής του με τη χορήγηση της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου (13% σε σύγκριση με 14.8%, αντίστοιχα,  $p = 0.048$ ). Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική μετά την προσαρμογή για την πολλαπλότητα των συγκρίσεων ( $p = 0.069$ ). Όταν τα διάφορα τελικά καταληκτικά σημεία, όπως ο καρδιαγγειακός θάνατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας αξιολογήθηκαν ξεχωριστά, πάλι δεν ήταν εμφανής καμία σημαντική διαφορά μεταξύ της τελμισαρτάνης και του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, η εμφάνιση LVH και η επίπτωση της νοσηλείας στο νοσοκομείο εξαιτίας οποιουδήποτε καρδιαγγειακού συμβάντος ήταν σημαντικά χαμηλότερη με τη χορήγηση τελμισαρτάνης σε σύγκριση με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου (κατά 38%,  $p < 0.001$  και κατά 8%,  $p = 0.025$ , αντίστοιχα).

#### 2.8.4.2.1 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Η μελέτη HOPE έδειξε ότι η ραμιπρίλη ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων σε άτομα υψηλού κινδύνου. Η μελέτη ONTARGET έδειξε ότι η τελμισαρτάνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη ραμιπρίλη στον αντίστοιχο πληθυσμό. Με βάση αυτές τις 2 μελέτες, θα ήταν αναμενόμενο ένα σαφές πλεονέκτημα της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη μελέτη TRANSCEND. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν επιβεβαίωσαν αυτές τις

προσδοκίες. Τα αρχικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης μπορεί να έπαιξαν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των αποτελεσμάτων της μελέτης TRANSCEND. Ο πληθυσμός της μελέτης είχε χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς της μελέτης HOPE [263]. Πράγματι, στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου της μελέτης TRANSCEND παρατηρήθηκε χαμηλή επίπτωση εμφραγμάτων του μυοκαρδίου ανά έτος σε σύγκριση με τη μελέτη HOPE (1.09% σε σύγκριση με 3.06%, αντίστοιχα) [263]. Επιπλέον, ο πληθυσμός της μελέτης TRANSCEND που έλαβε εικονικό φάρμακο είχε επίσης μικρότερη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας (1.49%/έτος) σε σύγκριση με τη μελέτη HOPE (2.4%/έτος) [263]. Επίσης, στη μελέτη TRANSCEND συμμετείχαν περισσότερες γυναίκες (43%) σε σύγκριση με τη μελέτη HOPE (27%) και όπως είναι γνωστό η επίπτωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας είναι χαμηλότερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες [264]. Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι η μελέτη TRANSCEND περιλάμβανε πληθυσμό χαμηλού κινδύνου με αποτέλεσμα να είναι πιο δύσκολο να γίνουν εμφανή τα οφέλη της δραστικής αγωγής. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια οριακά σημαντική μείωση των κύριων καταληκτικών σημείων της μελέτης HOPE στα άτομα της μελέτης TRANSCEND που πήραν αγωγή με τελμισαρτάνη.

Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στη μελέτη DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) [265]. Η μελέτη DREAM στρατολόγησε άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο αλλά με διαταραχή γλυκόζης νηστείας ή διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ραμιπρίλη (έως 15 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο (διάρκεια παρακολούθησης 3 έτη). Δεν παρατηρήθηκε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χορήγηση της ραμιπρίλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Πρέπει να σημειωθεί ότι η μελέτη DREAM σχεδιάστηκε για να δείξει τη δυνατότητα της ραμιπρίλης να μειώσει την επίπτωση του ΣΔΤ2 και όχι να διερευνήσει τα οποιαδήποτε καρδιαγγειακά οφέλη της. Η μελέτη PEACE είχε παρόμοια αποτελέσματα: η τραντολαπρίλη δεν εμφάνισε επιπρόσθετο καρδιαγγειακό όφελος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ένα πληθυσμό χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου [250]. Ωστόσο, στη μελέτη EUROPA η περινδοπρίλη μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (κατά 20%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ένα πληθυσμό χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου [249].

Ένα άλλο κρίσιμο χαρακτηριστικό του πληθυσμού της μελέτης TRANSCEND ήταν ότι υψηλό ποσοστό ασθενών έπαιρνε άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την καρδιαγγειακή

νοσηρότητα και θνητότητα. Πράγματι, υψηλότερο ποσοστό ασθενών έπαιρνε θεραπεία με στατίνη καθώς και αντιυπερτασικά φάρμακα σε σύγκριση με τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη HOPE. Αυτή η διαφορά οφείλεται στο διαφορετικό χρονικό πλαίσιο της στρατολόγησης των ασθενών κατά τη διάρκεια της TRANSCEND (2001-2003) και της μελέτης HOPE (1993-1995). Επιπλέον, στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου της μελέτης TRANSCEND παρατηρήθηκε μια αύξηση στη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της μελέτης σε σύγκριση με την ομάδα της τελμισαρτάνης. Αυτά τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών της μελέτης μπορεί να συνέβαλαν στην εξάλειψη της δυνατότητας της τελμισαρτάνης να εμφανίσει καρδιαγγειακή προστασία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη TRANSCEND, η τελμισαρτάνη μείωσε την ΑΠ κατά 3.2/1.3 mm Hg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μια μείωση που ήταν παρόμοια με την αντίστοιχη που παρατηρήθηκε με τη ραμιπρίλη στη μελέτη HOPE (κατά 3.0/2.0 mm Hg). Ωστόσο, επειδή η ραμιπρίλη στη μελέτη HOPE δόθηκε κατά την κατάκλιση είναι πιθανόν να υπήρξε μια υποτίμηση του βαθμού μείωσης της ΑΠ σε σύγκριση με τις μετρήσεις στο ιατρείο. Μια υπομελέτη με 24ώρη καταγραφή της ΑΠ πραγματοποιήθηκε σε 38 ασθενείς του πληθυσμού της μελέτης HOPE [266]. Πράγματι, η 24ώρη καταγραφή ΑΠ έδειξε μια μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ με τη ραμιπρίλη (10/4 mm Hg;  $p=0.03$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή) σε σύγκριση με τη μείωση της ΑΠ που καταγράφηκε στο ιατρείο. Κατά συνέπεια το περιορισμένο όφελος της τελμισαρτάνης στη μελέτη TRANSCEND θα μπορούσε να αποδοθεί στη μικρή μείωση της ΑΠ που επιτεύχθηκε όταν το φάρμακο προστέθηκε στην ήδη υπάρχουσα αντιυπερτασική αγωγή, σε αντίθεση με την μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ που παρατηρήθηκε στη μελέτη HOPE.

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης PROGRESS (Perindopril protection against recurrent stroke study) [267]. Ασθενείς ( $n = 6105$ ) με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου τυχαιοποιήθηκαν σε περindoπρίλη και επιπλέον σε ινδαπαμίδη κατά την κρίση του ιατρού ή σε εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση της ΑΠ με την ενεργό θεραπευτική αγωγή (κατά 9/4 mm Hg) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτή η διαφορά ήταν ακόμη μεγαλύτερη (κατά 12/5 mm Hg) στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό περindoπρίλης/ινδαπαμίδης (το 58% του πληθυσμού της μελέτης). Μετά από 4 χρόνια παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων (κατά 28%, 95% CI 17-

38%) και των σημαντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (κατά 26%, 95% CI 16-34%) στους ασθενείς που πήραν το συνδυασμό περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης. Ωστόσο, η επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και των μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων μειώθηκε μόνο στην υποομάδα των ασθενών που έλαβε το συνδυασμό περινδοπρίλης με ινδαπαμίδα, που εμφάνισαν και τη μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ.

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) [268]. Ασθενείς (n=11140) με ΣΔΤ2, τυχαιοποιήθηκαν σε συνδυασμό περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο επιπλέον της τρέχουσα θεραπείας τους. Μετά από μια μέση περίοδο 4.3 ετών η δραστική θεραπεία συσχετίστηκε με μείωση της BP κατά 5.6/2.2 mm Hg. Τα μακροαγγειακά ή μικροαγγειακά συμβάματα μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα της δραστικής αγωγής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (κατά 9%,  $p = 0.04$ ). Τα παραπάνω στοιχεία υποστηρίζουν ότι το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης δεν μειώθηκε σημαντικά στη μελέτη TRANSCEND τουλάχιστον εν μέρει εξαιτίας της μικρής μείωσης της ΑΠ που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση της δραστικής θεραπευτικής αγωγής.

Μια άλλη παράμετρος που μπορεί επίσης να βοηθήσει στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης TRANSCEND είναι η προηγούμενη θεραπεία των ασθενών με AMEA ή ARBs. Πράγματι, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών είχε λάβει θεραπεία με AMEA (58.1%) ή ARBs (29.9%) πριν την έναρξη της μελέτης [262]. Τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτής της θεραπείας που προηγήθηκε μπορεί να συνεχίζουν να παρατηρούνται και κατά τη διάρκεια της μελέτης TRANSCEND. Πράγματι, ένα παρατεταμένο όφελος του ιστορικού θεραπείας με ραμιπρίλη για 2.6 έτη έχει ήδη περιγραφεί μετά το τέλος της μελέτης HOPE στη μελέτη HOPE-TOO (HOPE-The Ongoing Outcomes) [269].

### **2.8.4.3 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο**

Οι νευροπροστατευτικές δράσεις της τελμισαρτάνης αξιολογήθηκαν με τη μελέτη PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) [270]. Ασθενείς (n=20332) με ιστορικό ενός πρόσφατου ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου τυχαιοποιήθηκαν (2 x 2) να λάβουν ασπιρίνη (25 mg/δύο φορές την ημέρα) μαζί με διπυριδαμόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης (200 mg/δύο φορές την ημέρα) ή κλοπιδογρέλη (75 mg/ημέρα), καθώς και τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο.

Μετά μια μέση περίοδο 30 μηνών η τελμισαρτάνη εμφάνισε μια μείωση της επίπτωσης ενός νέου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (κατά 8.7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (κατά 9.2%,  $p = 0.23$ ). Επίσης η επίπτωση των καρδιαγγειακών θανάτων, των υποτροπών εγκεφαλικών επεισοδίων, των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου ή της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν μικρότερη σε ασθενείς που πήραν τελμισαρτάνη (13.5%) σε σύγκριση με ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο (14.4%), χωρίς ωστόσο αυτή η διαφορά να ήταν στατιστικά σημαντική [αναλογία κινδύνου (HR) 0.94, 95% CI 0.87 - 1.01]. Επίσης δεν υπήρχε διαφορά στην ολική θνητότητα μεταξύ των ομάδων ( $p = 0.55$ ). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης TRANSCEND στην οποία η χορήγηση τελμισαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της επίπτωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων (κατά 3.8%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (κατά 4.6%), χωρίς ωστόσο αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ( $p = 0.136$ )[263]. Στη μελέτη ONTARGET, η επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν μικρότερη με τη χορήγηση τελμισαρτάνης (4.3%) σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη (4.7%), αν και αυτή η διαφορά επίσης δεν ήταν στατιστικά σημαντική (HR 0.91; 95% CI 0.79 – 1.05) [253].

Μια post-hoc ανάλυση της μελέτης PRoFESS έδειξε ότι κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών το ποσοστό των ασθενών με υποτροπή ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν παρόμοιο μεταξύ ασθενών που πήραν τελμισαρτάνη (3.4%) και ασθενών που πήραν εικονικό φάρμακο (3.2%, HR 1.07, 95% CI 0.92 - 1.25) [270]. Ωστόσο, μετά από τους πρώτους 6 μήνες, οι ασθενείς που πήραν τελμισαρτάνη είχαν μικρότερη επίπτωση υποτροπής των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (5.3%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (6%, HR 0.88, 95% CI 0.78 - 0.99,  $p = 0.04$ ). Η επίπτωση ενός μείζονος καρδιαγγειακού επεισοδίου στους 6 μήνες ήταν 4.7% και 4.3% στους ασθενείς που πήραν τελμισαρτάνη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (HR 1.1, 95% CI 0.97 - 1.26). Ωστόσο, μετά από 6 μήνες αγωγής η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου με την τελμισαρτάνη (8.8%) ήταν πολύ μικρότερη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (10.1%, HR 0.87,  $p = 0.004$ ). Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε μια προ-καθορισμένη μετα-ανάλυση των δεδομένων των μελετών PRoFESS και TRANSCEND [263]. Η ανάλυση αυτών των δεδομένων έδειξε ότι η χορήγηση τελμισαρτάνης συσχετίστηκε με σημαντική μείωση (κατά 7%,  $p = 0.026$ ) των καρδιαγγειακών θανάτων, των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ή των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα της τελμισαρτάνης,

που προκύπτουν από την ανάλυση των δεδομένων των 2 κλινικών μελετών, ήταν σημαντικά μόνο μετά από τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας. Ως εκ τούτου, τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης τελμισαρτάνης όσον αφορά την εμφάνιση αγγειακών συμβαμάτων παρατηρούνται σε περιπτώσεις μακροχρόνιας αγωγής.

#### 2.8.4.3.1 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Η μελέτη HOPE έδειξε ότι η ραμιπρίλη μειώνει την εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε άτομα υψηλού κινδύνου (κατά 32%,  $p < 0.001$ ) [248]. Επιπλέον, η μελέτη PROGRESS επίσης έδειξε με σαφήνεια τις ευεργετικές επιδράσεις του συνδυασμού περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη μείωση της εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [267]. Η μελέτη ONTARGET έδειξε ότι η τελμισαρτάνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη ραμιπρίλη όσον αφορά την πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ως εκ τούτου, η τελμισαρτάνη αναμένεται να έχει επίσης μια ευεργετική επίδραση στη μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ωστόσο, η μελέτη PROGRESS απέτυχε να αποδείξει σημαντικό όφελος της τελμισαρτάνης όσον αφορά την υποτροπή των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Μια σημαντική διαφορά της μελέτης PROGRESS σε σύγκριση με τις μελέτες HOPE και PROGRESS ήταν η σχετικά σύντομη διάρκεια παρακολούθησης. Πράγματι, η μελέτη PROGRESS είχε μια μέση διάρκεια παρακολούθησης μόνο 2.5 έτη, η οποία μπορεί να μην ήταν αρκετή ώστε να γίνει εμφανής η ωφέλεια της θεραπείας. Αντίθετα οι μελέτες HOPE (5 έτη) και η μελέτη PROGRESS (4 έτη) είχαν μεγαλύτερη διάρκεια παρατήρησης των ασθενών. Επιπλέον, αν και η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χορήγηση ραμιπρίλης κατά τη διάρκεια της μελέτης HOPE έγινε εμφανής μέσα σε 1 έτος θεραπείας (κατά 15%, 95% CI -30 – +5), η μείωση αυτή έγινε στατιστικά σημαντική 2 έτη μετά την τυχαιοποίηση των ασθενών (-18%, 95% CI -30 – -6). Επίσης, η συχνότητα εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στη μελέτη PROGRESS ήταν παρόμοια μεταξύ της δραστικής θεραπείας και του εικονικού φαρμάκου κατά τους πρώτους 6 μήνες αγωγής. Ωστόσο, δεδομένα από την μελέτη VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) έδειξαν την ταχεία εμφάνιση ευεργετικών αποτελεσμάτων μετά την αποτελεσματική ρύθμιση της ΑΠ [257]. Στη μελέτη αυτή ασθενείς με υπέρταση και υψηλό

καρδιαγγειακό κίνδυνο τυχαιοποιήθηκαν σε βαλσαρτάνη ή αμλοδιπίνη. Στο τέλος της μελέτης δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα μεταξύ των 2 ομάδων ( $p = 0.49$ ). Ωστόσο, κατά τους πρώτους 3 μήνες της αγωγής η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη. Αυτήν η υπεροχή της αμλοδιπίνης στην πιο γρήγορη επίτευξη καλύτερου ελέγχου της αρτηριακής υπέρτασης μεταφράστηκε σε σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμλοδιπίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη σε μια περίοδο μόνο 3 μηνών.

Μια σύγκριση των μελετών PRoFESS και PROGRESS έδειξε διαφορές στον πληθυσμό τους. Πράγματι, η αρχική τιμή της ΑΠ στη μελέτη PROGRESS ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη στη μελέτη PRoFESS (147/86 mmHg σε σύγκριση με 144/84 mmHg, αντίστοιχα). Επιπλέον, στη μελέτη PROGRESS δόθηκε ινδαπαμίδα στην πλειοψηφία των ασθενών με αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ (κατά 12.3/5 mmHg) σε σύγκριση με τη μείωση που παρατηρήθηκε στη μελέτη PRoFESS (κατά 3.8/2.0 mmHg). Πράγματι, στη μελέτη PROGRESS η επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και των μειζόνων αγγειακών επεισοδίων μειώθηκε μόνο στην υποομάδα των ασθενών που έλαβε το συνδυασμό περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης και όχι στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με περινδοπρίλη.

#### **2.8.4.4 Νεφρική επίδραση**

Οι AMEA έχουν καλά τεκμηριωμένη ευνοϊκή επίδραση στη νεφρική λειτουργία και την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Επιπρόσθετα, η ραμιπρίλη έχει συσχετισθεί με ευεργετικά αποτελέσματα στη νεφρική λειτουργία [239, 240]. Η μελέτη MICRO-HOPE (microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes) (μια υπομελέτη της μελέτης HOPE) εκτίμησε την επίδραση της ραμιπρίλης (10 mg/ημέρα) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε μια υποομάδα του πληθυσμού της μελέτης HOPE που δεν εμφάνιζε λευκωματουρία [271]. Στο τέλος της μελέτης η χορήγηση ραμιπρίλης είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της επίπτωσης της εμφάνισης κλινικής νεφροπάθειας κατά 24% ( $p = 0.027$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, στη μελέτη ONTARGET παρατηρήθηκε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς που πήραν συνδυασμό των 2



φαρμάκων σε σύγκριση με τις άλλες 2 ομάδες. Συγκεκριμένα, η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας ήταν 10.6% με την τελμισαρτάνη, 10.2% με την ραμιπρίλη και 13.5% με το συνδυασμό τους (RR 1.33, 95% CI 1.44 – 1.22 για τη σύγκριση του συνδυασμού σε σύγκριση με την ομάδα της ραμιπρίλης) [253]. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επίπτωση του κύριου καταληκτικού σημείου της μελέτης (έναρξη αιμοκάθαρσης, διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού και θάνατος) μεταξύ των ασθενών που πήραν αγωγή με τελμισαρτάνη (13.4%) και των ασθενών που πήραν αγωγή με ραμιπρίλη (13.5%,  $p = 0.968$  σε σύγκριση με την τελμισαρτάνη) [272]. Επίσης, η επίπτωση του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου (έναρξη αιμοκάθαρσης ή διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού) στους ασθενείς που πήραν τελμισαρτάνη ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που πήραν ραμιπρίλη (2.21% και 2.03%, αντίστοιχα,  $p = 0.42$  σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη). Αντιθέτως, η χορήγηση του συνδυασμού οδήγησε σε μια μεγαλύτερη επίπτωση του πρωτεύοντος αλλά και του δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη (κατά 14.5%,  $p = 0.037$ ).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν τα αποτελέσματα της μελέτης ONTARGET όσον αφορά τη μεταβολή του eGFR και της πρωτεϊνουρίας. Η χορήγηση ραμιπρίλης είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη μείωση του eGFR (κατά 1.17 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) σε σύγκριση τόσο με τη χορήγηση τελμισαρτάνης (κατά 2.06 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;  $p = 0.0032$  σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη) όσο και με τη χορήγηση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/ραμιπρίλης (κατά 2.49 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;  $p < 0.0001$  σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη). Αντίθετα παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση της αλβουμινουρίας με την ραμιπρίλη (κατά 31%), σε σύγκριση με τη χορήγηση τελμισαρτάνης (κατά 24%,  $p = 0.027$  σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη) και σε σύγκριση με τη χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας (κατά 21%,  $p = 0.0009$  σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη). Επιπρόσθετα, η ομάδα ασθενών που πήρε το συνδυασμό ραμιπρίλης/τελμισαρτάνης είχε μικρότερη επίπτωση μικροαλβουμινουρίας ή και μακροαλβουμινουρίας (10.4%) σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη (11.7%,  $p = 0.003$ ). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην επίπτωση της μικροαλβουμινουρίας ή και της μακροαλβουμινουρίας μεταξύ των ασθενών που πήραν ραμιπρίλη και των ασθενών που πήραν τελμισαρτάνη (11.1%,  $p = 0.119$  σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη).

#### 2.8.4.4.1 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών HOPE και ONTARGET, η τελμισαρτάνη αναμένεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο συνδυασμός ενός AMEA με έναν ARB μπορεί να συσχετίζεται με μεγαλύτερες νεφροπροστατευτικές επιδράσεις [273]. Πράγματι, ο συνδυασμός αυτός στη μελέτη ONTARGET μείωσε σε μεγαλύτερο βαθμό την αλβουμινουρία σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν και με τα αποτελέσματα της μελέτης CALM (candesartan and lisinopril microalbuminuria study) [274]. Πράγματι, η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο συνδυασμός ενός ARB με ένα AMEA μειώνει την αλβουμινουρία σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Πρέπει να αναφερθεί ότι ο συνδυασμός τελμισαρτάνης/ραμιπρίλης στη μελέτη ONTARGET είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση του eGFR σε σύγκριση με τις άλλες 2 ομάδες ασθενών που πήραν μονοθεραπεία.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ONTARGET θα μπορούσαν να οφείλονται στη μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ που παρατηρήθηκε στην ομάδα που πήρε το συνδυασμό των 2 φαρμάκων. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι πιθανά υπάρχει ένα όριο όσον αφορά τη μείωση της ΑΠ κάτω από το οποίο είναι δυνατόν να παρατηρηθεί υποαιμάτωση των νεφρών που επισκιάζει τα οποιαδήποτε οφέλη του αποκλεισμού του RAAS. Ωστόσο, δεδομένα από τη μικρή μελέτη REIN-2 (Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease), δεν επιβεβαίωσαν αυτήν την υπόθεση [275]. Σε αυτή τη μελέτη υπερτασικοί ασθενείς με μη διαβητική νεφροπάθεια και λευκωματουρία (n = 335) ήδη υπό αγωγή με AMEA, τυχαιοποιήθηκαν σε συμβατική αγωγή (με στόχο διαστολική ΑΠ < 90 mm Hg) ή εντατικοποιημένη αγωγή (με στόχο συστολική/διαστολική ΑΠ < 130/80 mm Hg). Μετά από 19 μήνες αγωγής υπήρχε διαφορά στα επίπεδα της ΑΠ μεταξύ των 2 ομάδων [275]. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων στην επίπτωση τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου. Αν και η εντατική αγωγή στη μελέτη REIN-2 οδήγησε σε επίπεδα ΑΠ παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στην ομάδα που πήρε το συνδυασμό των 2 φαρμάκων στη μελέτη ONTARGET (132/76 mm Hg) δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος νεφρικής νόσου σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία [275].

### 2.8.4.5 Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Στην μελέτη HOPE η ραμιπρίλη μείωσε την επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 κατά 34% ( $p < 0.001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) [248]. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί στην αξιολόγηση αυτών των αποτελεσμάτων. Πράγματι, η εμφάνιση ΣΔΤ2 στη μελέτη HOPE δεν ήταν ένα προκαθορισμένο καταληκτικό σημείο της μελέτης. Επιπλέον, η διάγνωση του διαβήτη αναφέρονταν από τους ασθενείς και δεν ήταν επιβεβαιωμένη από τον εργαστηριακό έλεγχο. Η μελέτη ONTARGET δεν έδειξε καμία διαφορά μεταξύ της ραμιπρίλης (6.7%) και της τελμισαρτάνης (7.5%, HR 1.12, 95% CI 0.97 – 1.29) όσον αφορά την επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 [253]. Αντίθετα, μια σαφής τάση μείωσης της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 με τη χορήγηση τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε στη μελέτη TRANSCEND (11.0% σε σύγκριση με 12.8% στην ομάδα ελέγχου,  $p=0.081$ ). Επίσης, στη μελέτη PRoFESS παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 με την τελμισαρτάνη (κατά 1.2%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (κατά 1.5%,  $p = 0.1$ ).

#### 2.8.4.5.1 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών HOPE και ONTARGET, η τελμισαρτάνη πιθανά συσχετίζεται με μείωση της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2. Έτσι, αναμένονταν μια μεγαλύτερη μείωση της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 στη μελέτη ONTARGET με βάση την ικανότητα της τελμισαρτάνης να ενεργοποιεί τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς.

Πρέπει βέβαια να αναφερθεί ότι τόσο η μελέτη TRANSCEND όσο και η μελέτη PRoFESS έδειξαν μια τάση μείωσης της εμφάνισης ΣΔΤ2 μετά τη χορήγηση της τελμισαρτάνης κατά 15% και 18% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Παρόλο που καμία από τις 2 μελέτες δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 και οι δύο μελέτες είχαν κάποιους περιορισμούς όσον αφορά τη δυνατότητά τους να δείξουν τις ευεργετικές επιδράσεις της τελμισαρτάνης στην εμφάνιση ΣΔΤ2. Πράγματι, περισσότερο από το ένα τρίτο του πληθυσμού της μελέτης TRANSCEND είχε ήδη ιστορικό ΣΔΤ2. Ως εκ τούτου, ο πληθυσμός της μελέτης μπορεί να μην ήταν επαρκής για να αναδείξει τις πιθανές ευεργετικές επιδράσεις της τελμισαρτάνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Επίσης, ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού της PRoFESS (37%) ήδη

ελάμβανε AMEA. Οι AMEA έχουν αποδεδειγμένα συνολικά θετική επίδραση στην ομοιοστασία της γλυκόζης [276]. Για αυτό το λόγο τα οποιαδήποτε επιπρόσθετα οφέλη της τελμισαρτάνης δεν αναμένεται να είναι εντυπωσιακά. Επιπλέον, σε αντίθεση με μελέτες που έδειξαν οφέλη όσον αφορά την εμφάνιση ΣΔΤ2 μετά από θεραπεία με ARBs, όπως η μελέτη LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) [277] και η μελέτη VALUE [257], η μελέτη PRoFESS είχε μια πολύ μικρότερη περίοδο παρακολούθησης. Πράγματι, η διάρκεια της παρακολούθησης του πληθυσμού στη μελέτη PRoFESS ήταν 2.5 έτη σε σύγκριση με 4.8 και 4.2 έτη στις μελέτες LIFE και της VALUE. Η διαφορά στο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί η τελμισαρτάνη έδειξε μόνο μια τάση μείωσης της εμφάνισης ΣΔΤ2.

#### **2.8.4.6 Καρδιακή ανεπάρκεια**

Πολλές άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι AMEA μειώνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [278]. Πράγματι, η χορήγηση ραμιπρίλης στη μελέτη HOPE είχε ως αποτέλεσμα μείωση της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (κατά 23%,  $p < 0,001$ ) αν και η νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων [248]. Η επίδραση της τελμισαρτάνης στη μελέτη ONTARGET όσον αφορά την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας και την επίπτωση των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της ραμιπρίλης. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν μια συνολικά θετική επίδραση της τελμισαρτάνης στην επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας στο πλαίσιο των αποτελεσμάτων της μελέτης HOPE. Επιπρόσθετα δεν υπήρχαν διαφορές στην επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που πήραν το συνδυασμό τελμισαρτάνης/ραμιπρίλης σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της μελέτης CHARM-added [279]. Στη μελέτη CHARM-added συμμετείχαν ασθενείς ( $n=2548$ ) με στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας II-IV κατά NYHA και κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας  $\leq 40\%$ , που ήδη ελάμβαναν θεραπεία με AMEA. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε καντεσαρτάνη (32 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο, με μέση διάρκεια παρακολούθησης 41 μηνών. Η χορήγηση καντεσαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα λιγότερες νοσηλείες στο νοσοκομείο εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας (κατά 17%,  $p = 0.018$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, η μελέτη CHARM-added διαφοροποιείται σαφώς από τη μελέτη ONTARGET

αφού στην πρώτη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια σε αντίθεση με τη δεύτερη μελέτη στην οποία η καρδιακή ανεπάρκεια ήταν κριτήριο αποκλεισμού. Επιπλέον, στη μελέτη CHARM-added ο πληθυσμός έλαβε τη μέγιστη δοσολογία ενός AMEA σε αντίθεση με τη μελέτη ONTARGET.

Στη μελέτη TRANSCEND δεν παρατηρήθηκε κανένα όφελος στην επίπτωση νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας με την τελμισαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [263]. Ομοίως, στη μελέτη PRoFESS δεν προέκυψαν αντίστοιχα οφέλη της θεραπείας με τελμισαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα της TRANSCEND και PRoFESS φαίνεται ότι η τελμισαρτάνη και ενδεχόμενα οι ARB μειονεκτούν σε σύγκριση με τους AMEA κυρίως όσον αφορά τις επιδράσεις τους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [263]. Πρέπει εδώ να επισημανθεί ότι ορισμένες μελέτες έδειξαν μια μείωση της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας με τη χορήγηση των ARBs. Η μελέτη RENAAL συνέκρινε τη λοσαρτάνη (μέχρι 100 mg/ημέρα) με εικονικό φάρμακο επιπλέον της συμβατικής αντιυπερτασικής θεραπείας [242]. Συμμετείχαν ασθενείς (n = 1513) με ΣΔΤ2 και νεφροπάθεια αλλά χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια (διάρκεια παρακολούθησης 3.4 έτη). Η χορήγηση λοσαρτάνης συσχετίστηκε με μείωση της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (κατά 32%,  $p = 0.005$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο). Στη μελέτη VALUE συμμετείχαν ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια που έλαβαν θεραπεία με AMEA. Στο τέλος της μελέτης η θεραπεία με βαλσαρτάνη συσχετίστηκε με μια τάση μείωσης της επίπτωσης θανατηφόρας και μη καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με τη χορήγηση αμλοδιπίνης (κατά 11%,  $p = 0.12$ ). Οι νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκαν σημαντικά με τη χορήγηση βαλσαρτάνης κατά τα τελευταία 4 χρόνια της μελέτης (κατά 31%, 95% CI 0,51-0,94). Η μελέτη IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) συνέκρινε τη χορήγηση ιρμπεσαρτάνης (300 mg/day) με τη χορήγηση αμλοδιπίνης (10 mg/day) ή εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με νεφροπάθεια λόγω ΣΔΤ2 και υπέρτασης (διάρκεια παρακολούθησης 2.6 έτη) [280]. Και σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μια μείωση των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά 23% στους ασθενείς που πήραν ιρμπεσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

Τα παραπάνω στοιχεία θα μπορούσαν να υποδηλώνουν ότι η τελμισαρτάνη δεν είναι εξίσου αποτελεσματική στην πρόληψη και εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με τις άλλες σαρτάνες. Μία πιθανή εξήγηση για αυτό το εύρημα θα μπορούσε να είναι η ήπια

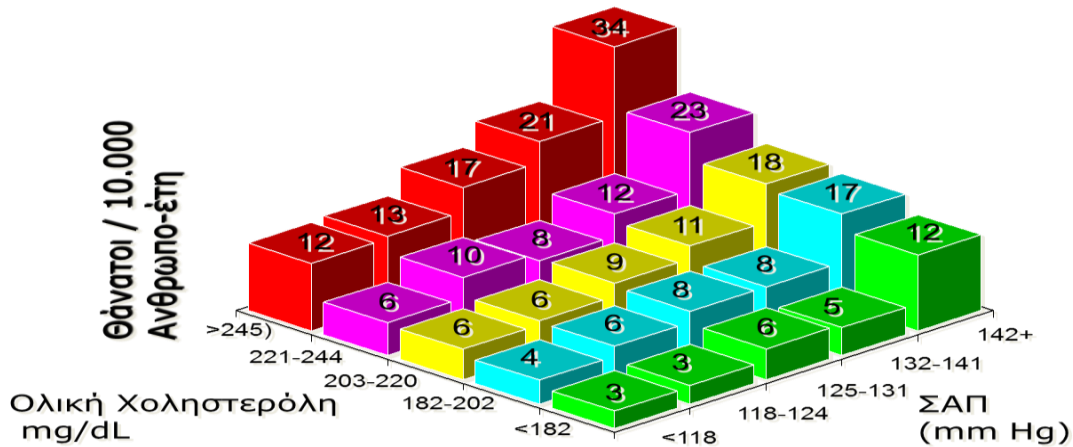
ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  υποδοχέων που προκαλεί η τελμισαρτάνη. Πράγματι, οι θειαζολιδινεδιόνες, που ενεργοποιούν πλήρως τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς, έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας [159]. Ως εκ τούτου, η τελμισαρτάνη, ως ένας ήπιος ενεργοποιητής των PPAR $\gamma$  υποδοχέων, μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό φάρμακο σε σύγκριση με τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας των ARBs όσον αφορά την εμφάνιση και εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη η ετερογένεια του πληθυσμού των μελετών TRANSCEND και HOPE. Πράγματι, η ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη TRANSCEND είχε ένα σημαντικά χαμηλότερο ανά έτος (1.49%) κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου της μελέτης HOPE (2.4%). Αν και η διαφορά αυτή δεν αντικατοπτρίζεται στις ανά έτος νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (0.96% σε σύγκριση με 0.84%, αντίστοιχα), αποτελεί μια ένδειξη ένταξης ασθενών χαμηλότερου κινδύνου στη μελέτη TRANSCEND σε σύγκριση με τη μελέτη HOPE. Επιπλέον, σε ένα πληθυσμό χαμηλού κινδύνου, όπως αυτόν που συμμετείχε στις μελέτες DREAM [265] και ADVANCE [268], οι AMEA δεν συσχετίζονταν με οφέλη όσον αφορά την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Ως εκ τούτου, στους χαμηλού κινδύνου πληθυσμούς ούτε οι AMEA ούτε οι ARBs μπορεί να είναι σε θέση να εμφανίζουν σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις όσον αφορά την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπλέον, στους ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο στη μελέτη TRANSCEND χορηγήθηκαν διουρητικά σε μεγαλύτερο ποσοστό (40%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν τελμισαρτάνη (33.7%,  $p < 0,0001$ ). Όπως είναι γνωστό, τα διουρητικά μειώνουν την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας [281] και αυτή η διαφορά μπορεί να συνέβαλε στην μικρότερη επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας στη μελέτη TRANSCEND σε ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο.

## **2.9 Συγχορήγηση στατίνης και σαρτάνης**

Περίπου το 40% των ασθενών με υπέρταση εμφανίζει παράλληλα και υπερχοληστερολαιμία, η οποία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης και της καρδιαγγειακής νόσου [282]. Πρέπει να αναφερθεί ότι η υπέρταση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης [283]. Πράγματι, η συνύπαρξη υπέρτασης με υπερχοληστερολαιμία αυξάνει

σημαντικά την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [283]. Όπως είναι γνωστό, τόσο η υπέρταση όσο και η υπερχοληστερολαιμία έχουν ως αποτέλεσμα την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που πυροδοτεί την εμφάνιση και εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου. Επιπλέον μελέτες έχουν έδειξαν ότι η συνύπαρξη πολλαπλών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Εικόνα 4) [284].



**Εικόνα 4.** Συνδυασμένη επίδραση της αύξησης της συστολικής ΑΠ και των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Η ενεργοποίηση του συστήματος RAAS φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επιτάχυνση της αθηρωματικής νόσου και την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και είναι ο στόχος δράσης των AMEA και ARBs. Οι ARBs αποτελούν φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση υπερτασικών ασθενών, λόγω της αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητάς τους τόσο όσον αφορά τη μείωση της ΑΠ όσο και τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και των πλειοτροπικών δράσεων τους αλλά και του καλύτερου προφίλ ασφάλειας σε σύγκριση με τους AMEA που συχνά προκαλούν βήχα.

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες μειώνουν σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα κυρίως σε ασθενείς υψηλού ή μέτριου κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [285, 286]. Ο κύριος μηχανισμός δράσης τους είναι η μείωση των επιπέδων της LDL-C. Ωστόσο τα φάρμακα αυτά έχουν επιπρόσθετες πλειοτροπικές δράσεις [286]. Επομένως, οι στατίνες αποτελούν φάρμακα πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και ο συνδυασμός τους με αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως οι ARBs,

είναι συχνά επιβεβλημένος στα πλαίσια της ολιστικής αντιμετώπισης των ασθενών με υπέρταση και δυσλιπιδαιμία.

### **2.9.1 Μελέτες συνδυασμού στατίνης με σαρτάνες**

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τα οφέλη του συνδυασμού ενός ARB με μια στατίνη, ειδικά αφού έχει παρατηρηθεί αύξηση της έκφρασης των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία [287]. Πράγματι σε άνδρες με υπερχοληστερολαιμία (n = 20) η έγχυση αγγειοτενσίνης II προκάλεσε μια διπλάσια αύξηση της ΑΠ και ταυτόχρονη αύξηση της έκφρασης των AT1 υποδοχέων σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα (n = 19) [288]. Μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες μειώνουν την έκφραση των AT1 υποδοχέων σε απομονωμένα κύτταρα αγγειακών λείων μυϊκών ινών σε ζωικά μοντέλα [289, 290]. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει ορισμένα από τα ευεργετικά αποτελέσματα των στατινών που είναι ανεξάρτητα από την υποχοληστερολαιμική τους δράση αλλά και να απαντήσει στο ερώτημα της σκοπιμότητας της χορήγησης συνδυασμού μιας στατίνης με έναν ARB όσον αφορά την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Διάφορες προκλινικές μελέτες έχουν δείξει τα οφέλη του συνδυασμού μιας στατίνης με μια σαρτάνη. Ένας από τους παράγοντες που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια και εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας είναι ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων και η πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα των αρτηριών με αποτέλεσμα τη μείωση του αυλού τους. Σε πειραματικό μοντέλο ο συνδυασμός φλουβαστατίνης με βαλσαρτάνη μείωσε τη σύνθεση του DNA στον έσω και μέσω χιτώνα των αρτηριών μετά από τραυματισμό τους με αποτέλεσμα να περιορίζεται η πάχυνση του τοιχώματος των αγγείων [291]. Η δράση των δυο αυτών φαρμάκων δεν σχετίζεται με την ελάττωση των επιπέδων της TC ούτε με την ελάττωση της ΑΠ αφού τα αποτελέσματα αυτά παρατηρούνται ακόμη σε περιπτώσεις χορήγησης πολύ χαμηλών δόσεων των φαρμάκων που δεν επηρεάζουν την ΑΠ ή το λιπιδαιμικό προφίλ. Επιπρόσθετα, η μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη ή φλουβαστατίνη δεν έχει τα ίδια ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά την διαδικασία αναδιαμόρφωσης του αυλού των αγγείων [291].

Μια πλήρης απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας παρατηρείται σε ένα ποσοστό περίπου 10-15% ατόμων με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε μια πειραματική μελέτη σε ποντίκια χορηγήθηκε πριν και μετά την τεχνητή απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας



για 1 ώρα καντεσαρτάνη, ροσουβαστατίνη ή ο συνδυασμός τους [292]. Βρέθηκε ότι το μέγεθος της νεκρωμένης περιοχής ήταν μικρότερο στην ομάδα των πειραματόζωων που πήρε καντεσαρτάνη ή ροσουβαστατίνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [292]. Μειωμένο επίσης μέγεθος της νεκρωμένης περιοχής σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε και στα πειραματόζωα που πήραν το συνδυασμό των 2 φαρμάκων, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τις άλλες δυο ομάδες. Πάντως τα πειραματόζωα που πήραν καντεσαρτάνη ή το συνδυασμό καντεσαρτάνης με ροσουβαστατίνη είχαν καλύτερο νευρολογικό σκορ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [292].

Τα μικροσωματίδια που προέρχονται από μονοκύτταρα (Monocyte-derived microparticles) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της διαβητικής αγγειοπάθειας και την αθηροσκλήρωση. Σε μια έρευνα μελετήθηκαν τα αποτελέσματα της χορήγησής της λοσαρτάνης με ή χωρίς σιμβαστατίνη στα επίπεδα αυτών των μικροσωματιδίων. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν η χορήγηση λοσαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα μείωση αυτών των σωματιδίων καθώς και άλλων παραγόντων, όπως οι χυμοκίνες (MCP-1 and RANTES) και οι διαλυτοί παράγοντες προσκόλλησης (sP-selectin και sVCAM-1)[293]. Η χορήγηση του συνδυασμού λοσαρτάνης με σιμβαστατίνη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση αυτών των μικροσωματιδίων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Επιπρόσθετα, κλινικές μελέτες έχουν επίσης δείξει τα οφέλη του συνδυασμού μιας στατίνης με μια σαρτάνη. Μια μελέτη έδειξε ότι υπάρχει ένα συνεργικό αντιοξειδωτικό αποτέλεσμα του συνδυασμού βαλσαρτάνης με φλουβαστατίνη αφού παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης της οξείδωσης της LDL σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και υπέρταση (n=21) [294]. Επίσης, η post hoc ανάλυση της μελέτης OPTIMAAL, στην οποία σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου χορηγήθηκε καπτοπρίλη ή λοσαρτάνη, έδειξε ότι η χορήγηση στατίνης οδήγησε σε σημαντική μείωση των θανάτων και της εμφάνισης νέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου [295]. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα μιας μελέτης με 210 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων και οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες: η πρώτη ομάδα δεν έλαβε στατίνη, η δεύτερη ομάδα έλαβε στατίνη και η τρίτη ομάδα έλαβε συνδυασμό στατίνης με ARB [296]. Τα άτομα της τελευταίας ομάδας είχαν μικρότερου βαθμού επαναστένωση των στεφανιαίων αγγείων σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν μόνο στατίνη. Επιπρόσθετα, είχαν μικρότερου βαθμού επαναστένωση των στεφανιαίων αγγείων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [296]. Σε μια

post-hoc ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης VALIANT βρέθηκε ότι ο συνδυασμός στατίνης με AMEA ή με ARB είχε καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με AMEA ή ARB [297]. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των καρδιαγγειακών θανάτων κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 3 ετών. Επιπρόσθετα, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που πήραν AMEA ή σαρτάνη [297].

## **3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

### ***3.1 Η ομοιοστασία της γλυκόζης***

Η γλυκόζη είναι μια σημαντική πηγή ενέργειας για πολλά κύτταρα και ιστούς. Επειδή η γλυκόζη είναι μια ζωτικής σημασίας πηγή ενέργειας, τα επίπεδά της στο αίμα ελέγχονται από πολλά όργανα: έντερο, ήπαρ, πάγκρεας, σκελετικοί μύες, λιπώδης ιστός και νεφροί. Τα επίπεδα της γλυκόζης ρυθμίζονται αυστηρά ώστε υπό φυσιολογικές συνθήκες να κυμαίνονται μεταξύ 70 και 99 mg/dL. Σε αυτή τη ρύθμιση διάφορες ορμόνες (όπως η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη και οι ινκρετίνες) καθώς και το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα αλλά και οι μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο.

### ***3.2 Ο ρόλος της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης***

Τα νησίδια του Langerhans στο πάγκρεας, παράγουν ορμόνες που ρυθμίζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης (Εικόνα 5). Τα κύτταρα που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης και οι ορμόνες που παράγουν περιλαμβάνουν: 1) τα βήτα-κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης. Η ινσουλίνη επιταχύνει τη μεταφορά της γλυκόζης στα κύτταρα, μειώνοντας τα επίπεδά της στο αίμα. Η ινσουλίνη μειώνει επίσης την υπεργλυκαιμία και διαμέσου άλλων μηχανισμών που περιλαμβάνουν την αυξημένη μετατροπή της γλυκόζης σε γλυκογόνο καθώς επίσης και την επιτάχυνση της λιπογένεσης, 2) τα άλφα-κύτταρα που παράγουν γλυκαγόνη όταν υπάρχουν χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η γλυκαγόνη στη συνέχεια επιταχύνει την ηπατική μετατροπή του γλυκογόνου σε γλυκόζη διαμέσου της γλυκογονόλυσης. Η γλυκαγόνη προάγει επίσης το σχηματισμό γλυκόζης από γαλακτικό οξύ και ορισμένα αμινοξέα διαμέσου της γλυκονεογένεσης. Πράγματι, το ήπαρ απελευθερώνει γλυκόζη στο αίμα με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της.

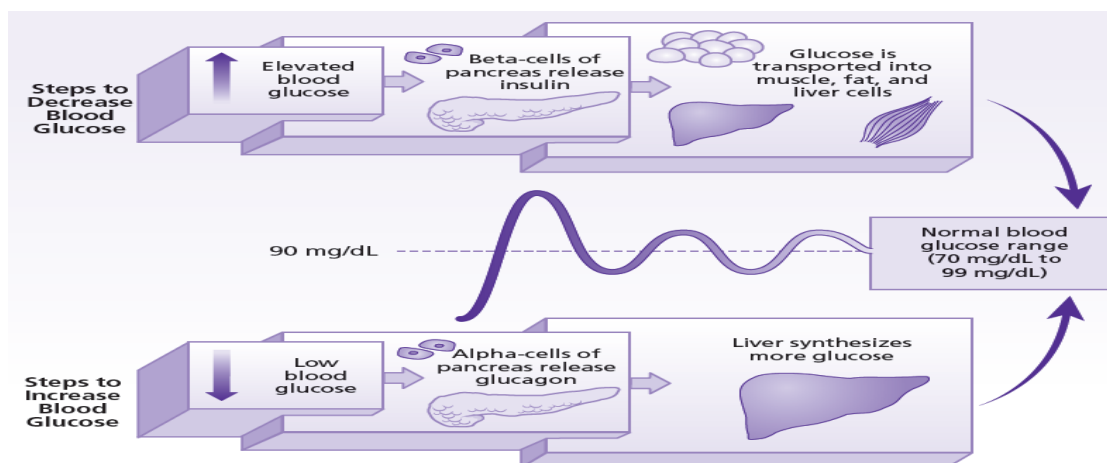
### **3.3 Ο ρόλος των ινκρετινών**

Η απελευθέρωση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης εν μέρει ρυθμίζεται από τη δράση 2 ορμονών που ονομάζονται ινκρετίνες [298], οι οποίες περιλαμβάνουν: α) το παρόμοιο με το γλυκογόνο πεπτίδιο-1 (GLP-1) και β) το γλυκοζο-εξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πολυπεπτίδιο (GIP). Μετά την κατανάλωση ενός γεύματος, οι 2 αυτές ορμόνες παράγονται από κύτταρα στο έντερο και ενεργοποιούν διάφορους μηχανισμούς που βοηθούν στη χρησιμοποίηση της γλυκόζης. Τα 2 αυτά πεπτίδια διεγείρουν με γλυκοζο-εξαρτώμενο μηχανισμό την έκκριση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά βήτα-κύτταρα. Επιπλέον το GLP-1 μειώνει την έκκριση γλυκαγόνης από τα παγκρεατικά άλφα-κύτταρα.

Τα 2 αυτά πεπτίδια είναι ορμόνες που εκκρίνονται μόνο όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα αυξηθούν. Οι ινκρετίνες αυτές χαρακτηρίζονται από 2 κύριες ιδιότητες: 1) απελευθερώνονται στην κυκλοφορία μετά την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, κυρίως υδατανθράκων, και 2) η έκκρισή τους μετά τα γεύματα διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά, τα επίπεδά των ινκρετινών είναι επίσης χαμηλά και η δράση τους όσον αφορά την παραγωγή ινσουλίνης εξαφανίζεται.

### **3.4 Μεταφορά γλυκόζης στα κύτταρα**

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί εισόδου γλυκόζης στα κύτταρα. Καθώς η γλυκόζη δεν μπορεί εύκολα να εισχωρήσει μέσω των κυτταρικών μεμβρανών, με εξαίρεση τον γαστρεντερικό αυλό και το επιθήλιο των νεφρικών σωληναρίων, η μεταφορά της γίνεται με τη βοήθεια του μεταφορέα γλυκόζης (GLUT) [299]. Πολλά κύτταρα του σώματος, μεταξύ άλλων τα μυϊκά κύτταρα και τα λιποκύτταρα, βασίζονται σε 12 μεταφορείς γλυκόζης (GLUT 1-12) για τη μεταφορά της γλυκόζης [300].



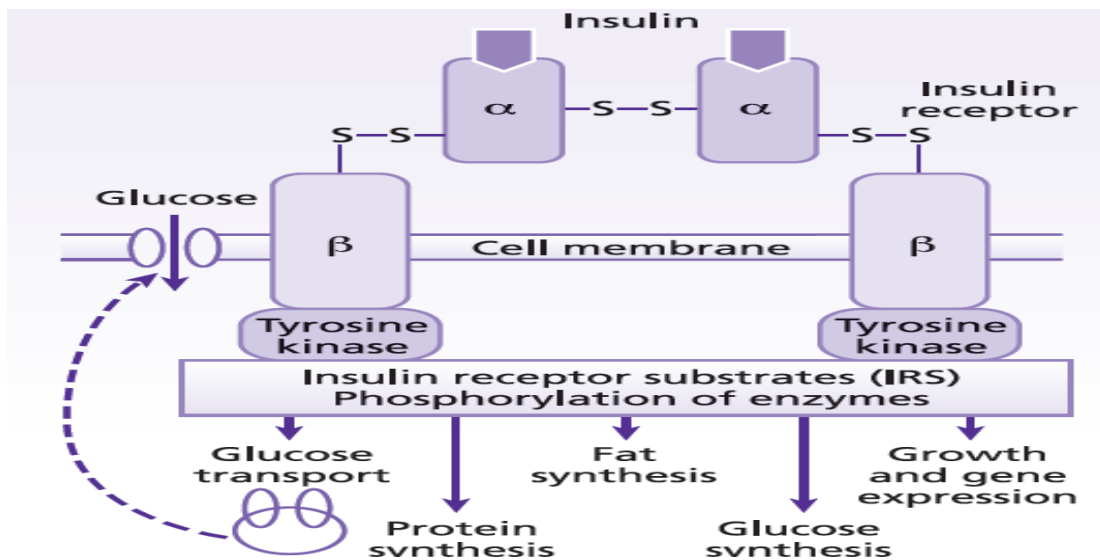
**Εικόνα 5.** Ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος.

Ένας από τους μεταφορείς, ο GLUT4, είναι ο σημαντικότερος μεταφορέας για το λιπώδη, το μυϊκό και τον καρδιακό ιστό [300]. Η ινσουλίνη συνδέεται με κατάλληλους υποδοχείς στην επιφάνεια του κυττάρου οδηγώντας στην ενεργοποίηση των GLUT4 στα μυϊκά και λιπώδη κύτταρα. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης αποτελείται από 4 υποομάδες: 2 άλφα υποομάδες έξω από το κύτταρο και 2 βήτα υποομάδες εντός του κυττάρου. Η διαδικασία ενεργοποίησής τους περιλαμβάνει: α) τη σύνδεση της ινσουλίνης με τις α-υποομάδες, β) την αυτοφωσφορυλίωση των β-υποομάδων, γ) την ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης που οδηγεί σε φωσφορυλίωση του υποστρώματος του ινσουλινικού υποδοχέα (IRS), ο οποίος με τη σειρά του συνδέεται με την φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη 3-κινάση (PI 3-kinase) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της PI 3-kinase, ε) η ενεργοποιημένη PI 3-kinase ενεργοποιεί το μεταφορέα GLUT4, στ) ο οποίος στη συνέχεια μεταφέρεται στην επιφάνεια του κυττάρου και διευκολύνει την πρόσληψη γλυκόζης (Εικόνα 6).

Αντίθετα, τα κύτταρα στον εγκέφαλο και το ήπαρ χρησιμοποιούν διαφορετικούς μεταφορείς γλυκόζης (GLUT 1, 2, 3, 8), που υπάρχουν στις κυτταρικές μεμβράνες. Έτσι, μπορεί να παρατηρηθεί μεταφορά γλυκόζης και χωρίς την παρουσία ινσουλίνης [300].

Μόλις η γλυκόζη εισέρθει σε ένα κύτταρο, φωσφορυλιώνεται από τη γλυκοκινάση στο ήπαρ και από την εξοκινάση στα περισσότερα άλλα κύτταρα. Αυτή η φωσφορυλίωση αποτρέπει τη διάχυση της γλυκόζης έξω από τα κύτταρα εκτός αν, όπως στην περίπτωση των ηπατικών κυττάρων, είναι διαθέσιμα ένζυμα φωσφατάσης που αποτρέπουν τη φωσφορυλίωση. Μετά

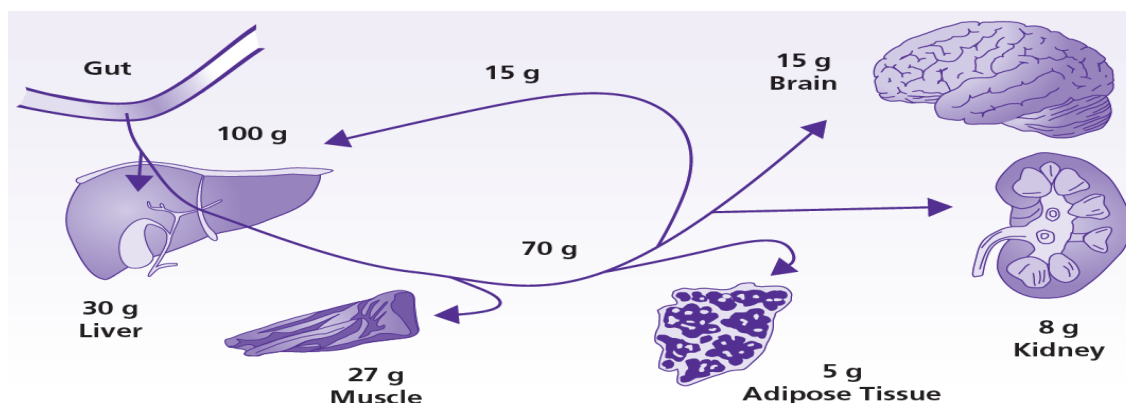
από τη φωσφορυλίωση, η γλυκόζη μπορεί είτε να χρησιμοποιηθεί στη γλυκολυτική οδό για την παραγωγή ενέργειας ή να αποθηκευτεί ως γλυκογόνο ή ως λίπος [301].



**Εικόνα 6.** Εξαρτώμενη από την ινσουλίνη μεταφορά γλυκόζης στα κύτταρα.

### 3.5 Χρήση, αποθήκευση και απέκκριση γλυκόζης

Από τους περιφερικούς ιστούς, τα μυϊκά κύτταρα είναι κυρίως υπεύθυνα για την πρόσληψη γλυκόζης (~ 75% έως 80%) (Εικόνα 7) [302]. Μόλις η γλυκόζη εισέρθει στα μυϊκά κύτταρα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως ως ενέργεια ή να αποθηκευτεί ως γλυκογόνο. Στους σκελετικούς μυς, το κύριο ένζυμο που ρυθμίζει την παραγωγή του γλυκογόνου είναι η συνθετάση του γλυκογόνου. Η ινσουλίνη ενεργοποιεί τη συνθετάση του γλυκογόνου χρησιμοποιώντας 2 μονοπάτια που οδηγούν σε αποφωσφορυλίωση. Το πρώτο είναι η ενεργοποίηση των φωσφατασών που αποφωσφορυλιώνουν το ένζυμο και το δεύτερο είναι η αναστολή των κινασών που επάγουν τη φωσφορυλίωση. Επιπλέον, το μονοπάτι της PI 3-κινάσης, το οποίο όπως αναφέρθηκε προηγουμένως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του μεταφορέα GLUT4, διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της συνθετάσης του γλυκογόνου από την ινσουλίνη.



**Εικόνα 7.** Κατανομή γλυκόζης στους διάφορους ιστούς μετά από ένα υποθετικό γεύμα που περιέχει 100 gr γλυκόζης.

Το ήπαρ δεν χρησιμοποιεί ινσουλίνη για την πρόσληψη γλυκόζης [301]. Ωστόσο, η ινσουλίνη διαδραματίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση της απελευθέρωσης γλυκόζης από το ήπαρ. Πράγματι, όταν τα επίπεδα της ινσουλίνης είναι χαμηλά, αυξάνεται η παραγωγή και απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ. Μια άλλη σημαντική δράση της ινσουλίνης είναι ότι ευοδώνει την αποθήκευση στο ήπαρ με τη μορφή γλυκογόνου του μεγαλύτερου ποσοστού της γλυκόζης που απορροφάται μετά από ένα γεύμα.

Ο λιπώδης ιστός είναι υπεύθυνος για την πρόσληψη περίπου μόνο του 5% της γλυκόζης ενός γεύματος [301]. Ωστόσο, αποτελεί την κύρια δεξαμενή αποθήκευσης του πλεονάσματος γλυκόζης υπό τη μορφή TG. Η ινσουλίνη προάγει τη σύνθεση και αποθήκευση TG με διάφορους μηχανισμούς: α) την ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στο τοίχωμα των τριχοειδών του λιπώδους ιστού, η οποία μετατρέπει τα TG σε λιπαρά οξέα και επιτρέπει την απορρόφησή τους από τα λιποκύτταρα όπου μετατρέπονται πάλι σε TG και αποθηκεύονται, β) την αναστολή της ορμονο-ευαίσθητης λιπάσης εντός των λιποκυττάρων, εμποδίζοντας με αυτό το μηχανισμό την υδρόλυση των αποθηκευμένων TG σε λιπαρά οξέα και την έξοδό τους στην κυκλοφορία, και γ) την ενεργοποίηση της μεταφοράς γλυκόζης στα λιποκύτταρα, η οποία χρησιμοποιείται για τη σύνθεση γλυκερόλης, η οποία αποτελεί πρόδρομο μόριο για τη σύνθεση των TG.

Οι νεφροί εμπλέκονται στην ομοιοστασία της γλυκόζης μέσω 3 κύριων μηχανισμών: 1) απελευθέρωση γλυκόζης στην κυκλοφορία μέσω γλυκονεογένεσης, 2) πρόσληψη γλυκόζης από την κυκλοφορία για την ικανοποίηση των ενεργειακών αναγκών των νεφρώνων, και 3)

επαναρρόφηση της γλυκόζης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης το αίμα αυξηθούν ( $\geq 180$  mg/dL), παρατηρείται απέκκριση γλυκόζης στα ούρα. Η επαναρρόφηση της γλυκόζης πραγματοποιείται μέσω των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (SGLTs) [303]. Περίπου το 90% της γλυκόζης απορροφάται στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου όπου βρίσκονται οι SGLT2 μεταφορείς και οι GLUT2 μεταφορείς, ενώ περίπου το 10% απορροφάται στο τμήμα S3 όπου βρίσκονται οι SGLT1 μεταφορείς και οι GLUT1 μεταφορείς [302, 304].

### **3.6 Διαταραχές της ομοιοστασίας της γλυκόζης**

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση του ΣΔΤ2, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η ανεπάρκεια έκκρισής της, η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και η δυσλειτουργία των λιποκυττάρων.

#### **3.6.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη**

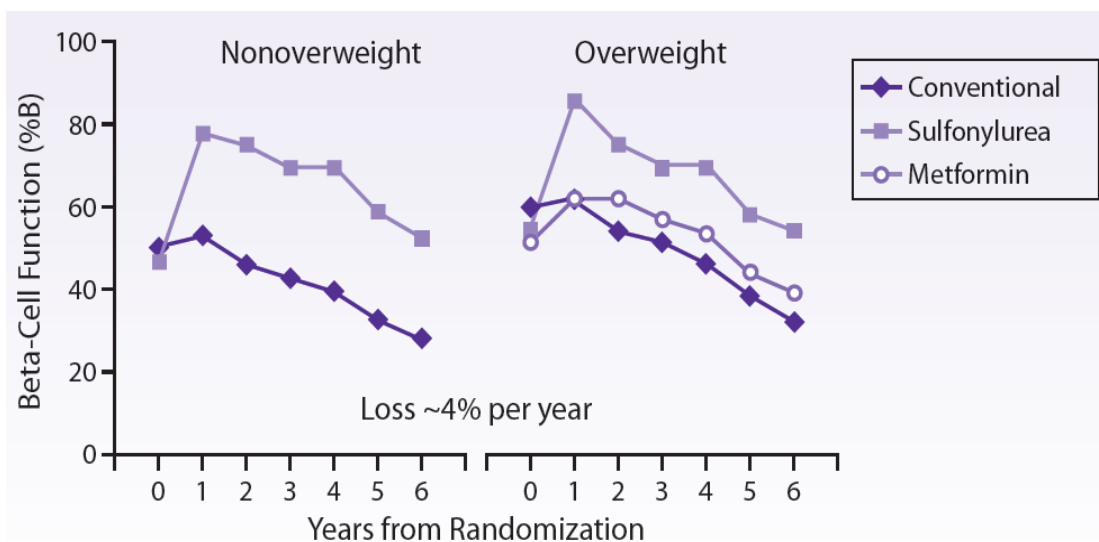
Η αντίσταση στην ινσουλίνη χαρακτηρίζεται από μειωμένη ευαισθησία των ιστών-στόχων στις μεταβολικές επιδράσεις της ινσουλίνης με αποτέλεσμα τη μικρότερη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τα περισσότερα κύτταρα του σώματος, εκτός από τον εγκέφαλο. Η μειωμένη αυτή χρησιμοποίηση οδηγεί σε υπεργλυκαιμία αλλά και σε αυξημένο καταβολισμό του λίπους και των πρωτεϊνών.

Η ακριβής αιτία της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι ασαφής, αλλά μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές των κυτταρικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται μετά την σύνδεση της ινσουλίνης με τους κυτταρικούς υποδοχείς. Άλλες θεωρίες αναφέρουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται στο ΣΔΤ2 οφείλεται στη μειωμένη σύνθεση γλυκογόνου [305], ή ακόμη και σε μειωμένους υποδοχείς ινσουλίνης, ειδικά στους σκελετικούς μυς, το ήπαρ και το λιπώδη ιστό σε παχύσαρκα άτομα. Επιπρόσθετα, μελέτες δείχνουν επίσης ότι η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και η εναπόθεση λιπιδίων στα κύτταρα μπορεί να αυξήσει την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη αναστέλλοντας την ινσουλινοεξαρτώμενη μεταφορά γλυκόζης στους ιστούς [301, 305-307].



### 3.6.2 Ανεπάρκεια ινσουλίνης

Η ανεπάρκεια ινσουλίνης, η οποία μπορεί να οφείλεται τόσο σε γενετικούς όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, μπορεί να αποδοθεί σε 2 αιτίες: α) στη μειωμένη μάζα των β-κυττάρων β) στη μειωμένη εκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων [301, 308]. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο αριθμός των β-κυττάρων στο πάγκρεας είναι ένας καθοριστικός παράγοντας της εκκριτικής τους ικανότητας [301]. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει μια μείωση (κατά 20-40%) της μάζας των β-κυττάρων σε ασθενείς με ΣΔΤ2 [301]. Αυτή η μείωση της μάζας των β-κυττάρων μπορεί να οφείλεται σε μειωμένο πολλαπλασιασμό των νέων β-κυττάρων ή σε αυξημένη απόπτωση των β-κυττάρων, χωρίς να είναι σαφές ποιος από αυτούς τους δύο παράγοντες είναι πιο σημαντικός [308]. Πολλαπλοί παράγοντες διαταράσσουν την ισορροπία μεταξύ της σύνθεσης και της απόπτωσης των νησιδίων του παγκρέατος [301]. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι κατά τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔΤ2, περίπου το 50% της λειτουργίας των β-κυττάρων έχει χαθεί ενώ η λειτουργία τους συνεχίζει να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου [308]. Επιπλέον, η μελέτη UKPDS έδειξε ότι η προοδευτική απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων συσχετίζεται με την επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Πράγματι, σε μια περίοδο 6 ετών από τη διάγνωση του ΣΔΤ2 υπήρχε μια σταθερή κατά 4% ανά έτος μείωση της λειτουργίας των β-κυττάρων, η οποία αντικατοπτρίζεται από την αύξηση των επιπέδων της HbA1c (Εικόνα 8).

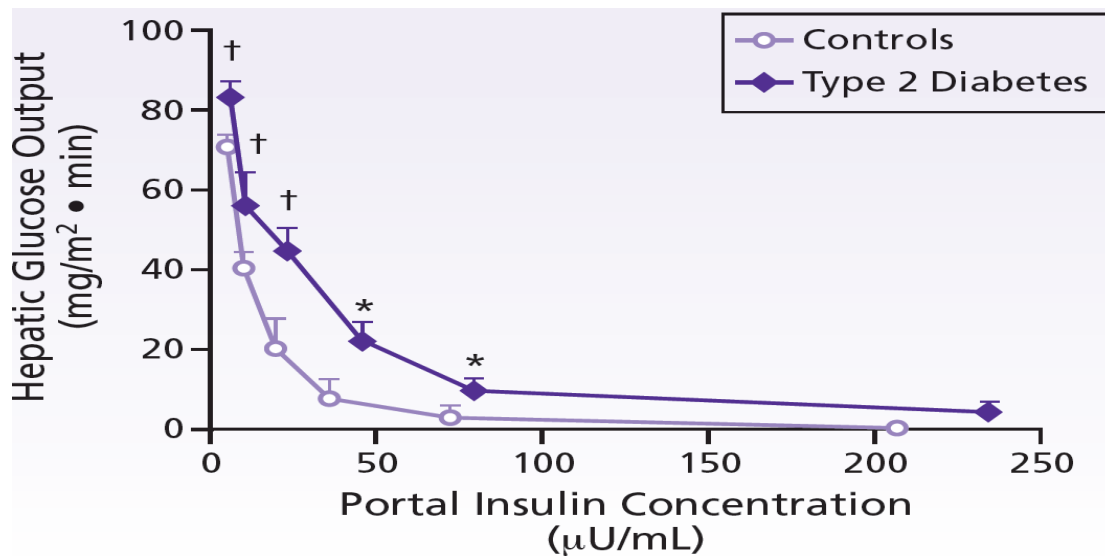


**Εικόνα 8.** Εκτίμηση της λειτουργίας των β-κυττάρων διαμέσου του δείκτη HOMA-B (%) κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ετών από τη διάγνωση του ΣΔΤ2 σε ασθενείς με

φυσιολογικό σωματικό βάρος καθώς και σε υπέρβαρους ασθενείς που έλαβαν συμβατική θεραπεία (δίαιτα μόνο) ή εντατική θεραπεία [σουλφονουρία ή μετφορμίνη (μόνο σε υπέρβαρα άτομα)].

### 3.6.3 Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης

Ένας τρίτος παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση του ΣΔΤ2 είναι η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, η οποία θεωρείται ότι συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπεργλυκαιμία νηστείας και τη δυσλειτουργία των  $\alpha$ -κυττάρων [301, 309]. Σε ασθενείς με ΣΔΤ2 τα επίπεδα της ινσουλίνης του πλάσματος σε κατάσταση νηστείας είναι 2 έως 4 φορές υψηλότερα από τις φυσιολογικές τιμές, ένα εύρημα που υποδηλώνει αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ. Η υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης [301, 310] (Σχήμα 3.1).



**Σχήμα 3.1.** Μέσος ρυθμός ηπατικής παραγωγής γλυκόζης στην βασική κατάσταση και κατά τη διάρκεια υπερινσουλιναιμίας σε μη παχύσαρκα άτομα με ΣΔΤ2 και υγιείς μάρτυρες. \* $p < 0.05$  σε σύγκριση με την ομάδα υγιών μαρτύρων; † $p < 0.01$  σε σύγκριση με την ομάδα υγιών μαρτύρων.

Όπως φαίνεται στο παραπάνω σχήμα, η αύξηση της ινσουλίνης σε υψηλότερα επίπεδα του φυσιολογικού (~ 100  $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) υπερνικά την αντίσταση στην ινσουλίνη στα άτομα που είχαν μέτρια υπεργλυκαιμία νηστείας. Σε πιο σοβαρή υπεργλυκαιμία νηστείας, η ικανότητα της ίδιας συγκέντρωσης ινσουλίνης πλάσματος στην καταστολή της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ είναι μειωμένη, ένα εύρημα που δείχνει ότι η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης εξελίσσεται με το χρόνο και ότι το ήπαρ χρειάζεται υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης για να κατασταλεί η απελευθέρωση γλυκόζης.

Περίπου το 90% της αύξησης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης οφείλεται σε αυξημένη γλυκονεογένεση. Εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη, άλλοι παράγοντες, όπως η υπεργλυκαγοναιμία, η αυξημένη ευαισθησία στη γλυκαγόνη, τα αυξημένα επίπεδα γλυκονεογενετικών πρόδρομων μορίων και η αυξημένη οξείδωση των FFA συμβάλλουν στην αυξημένη γλυκονεογένεση.

Συγκεκριμένα, ο ΣΔΤ2 χαρακτηρίζεται από απρόσφορα επίπεδα γλυκαγόνης παρουσία υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιναιμίας, οι οποίες φυσιολογικά καταστέλλουν την έκκριση της γλυκαγόνης [311, 312]. Υπό κανονικές συνθήκες, ο οργανισμός αναστέλλει την απελευθέρωση της γλυκαγόνης όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι υψηλά. Σε ασθενείς με ΣΔΤ2 υπάρχει ανεπαρκής καταστολή της γλυκαγόνης παρά τα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης. Στον ΣΔΤ2, η υποκείμενη αιτία της υπεργλυκαγοναιμίας είναι ασαφής, αλλά έχει αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες, όπως είναι η μειωμένη έκκριση GLP-1, η μείωση της μάζας και της λειτουργικότητας των  $\beta$ -κυττάρων και η αντίσταση στην ινσουλίνη των  $\alpha$ -κυττάρων.

### **3.6.4 Δυσλειτουργία των λιποκυττάρων**

Η δυσλειτουργία του μεταβολισμού των λιποκυττάρων και η υπέρμετρη εναπόθεση σπλαχνικού λιπώδη ιστού διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του ΣΔΤ2. Η αυξημένη λιπόλυση που οδηγεί σε απελευθέρωση FFA, διαδραματίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ΣΔΤ2 με τις άλλες διαταραχές που επίσης επηρεάζουν την ομοιοστασία των υδατανθράκων [301, 313]. Οι ασθενείς με ΣΔΤ2 είναι συνήθως παχύσαρκοι και η επίπτωση του διαβήτη αυξάνεται με την αύξηση του σωματικού βάρους [314]. Εκτός από το συνολικό λίπος, η κατανομή της εναπόθεσης του λίπους στους περισσότερους ασθενείς με διαβήτη είναι παθολογική, με υπερβολική εναπόθεση λίπους στα μυϊκά κύτταρα, στα

ηπατικά κύτταρα, καθώς και στα σπλαχνικά λιποκύτταρα [313]. Η αυξημένη εναπόθεση σπλαχνικού λίπους συσχετίζεται με την ύπαρξη αντίστασης των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη. Πράγματι, μελέτες έδειξαν ότι σε περιπτώσεις σπλαχνικής παχυσαρκίας παρατηρείται αυξημένη λιπόλυση και απελευθέρωση λιπαρών οξέων, ενώ τα σπλαχνικά κύτταρα εμφανίζουν αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Η απελευθέρωση FFAs στην κυκλοφορία έχει ως αποτέλεσμα την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ η απελευθέρωση τους στη συστηματική κυκλοφορία οδηγεί σε αντίσταση των μυϊκών κυττάρων στην ινσουλίνη. Εκτός από την παραγωγή FFAs, ο λιπώδης ιστός αποτελεί επίσης ένα ενδοκρινές όργανο που παράγει μια σειρά ουσιών που ονομάζονται αδιποκίνες και επηρεάζουν διάφορες μεταβολικές παραμέτρους, όπως και την ομοιοστασία των υδατανθράκων [315].

### **3.7 Ορισμός και φυσική ιστορία διαταραχής γλυκόζης νηστείας (IFG) και διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη (IGT)**

Οι IFG και IGT αντιπροσωπεύουν τις ενδιάμεσες καταστάσεις διαταραχής της ομοιοστασίας των υδατανθράκων που υπάρχουν μεταξύ της φυσιολογικής ομοιοστασίας της γλυκόζης και του ΣΔΤ2 (Πίνακας 13). Η IFG χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση FPG (μεταξύ 100 και 125 mg/dL) [316]. Η IGT χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση (μεταξύ 140 και 199 mg/dL) 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 75 gr γλυκόζης [316].

	<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>Γλυκόζη πλάσματος (mg/dL) 2 ώρες μετά από OGTT 75 gr</b>
<b>IFG</b>	100-125	<200
<b>Μεμονωμένη IFG</b>	100-125	<140
<b>IGT</b>	<126	140-199
<b>Μεμονωμένη IGT</b>	<100	140-199
<b>Συνδυασμός IFG/IGT</b>	100-125	140-199
<b>Νορμογλυκαιμία</b>	<100	<140

**Πίνακας 13.** Διαταραχές της ομοιοστασίας της γλυκόζης.

Ο επιπολασμός της IFG και IGT διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών εθνοτικών ομάδων [317-326] (Πίνακας 14). Και οι δύο διαταραχές της ομοιοστασίας των υδατανθράκων αναμένεται να αυξηθούν στο προσεχές μέλλον. Επιπλέον η IFG και IGT διαφέρουν σημαντικά όσον αφορά την κατανομή τους ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Πράγματι, ο επιπολασμός των δύο αυτών διαταραχών της ομοιοστασίας των υδατανθράκων αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας. Επιπλέον η IGT είναι πιο συχνή στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες [321, 327, 328]. Η φυσική ιστορία αυτών των προδιαβητικών καταστάσεων ποικίλει: σε διάστημα παρατήρησης 3-5 ετών το 25% των ατόμων εμφανίζει διαβήτη, το 50%, συνεχίζει να εμφανίζει διαταραχή γλυκόζης και το 25% εμφανίζει νορμογλυκαιμία [322, 329, 330]. Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, υπέρβαρα, ή με άλλους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔΤ2 είναι πιθανότερο να αναπτύξουν ΣΔΤ2. Επιπλέον, τα άτομα που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔΤ2 χαρακτηρίζονται από χαμηλή έκκριση ινσουλίνης καθώς και από σοβαρή ινσουλινοαντίσταση [331]. Σε μακροχρόνια παρακολούθηση η πλειοψηφία των ατόμων με IFG ή IGT αναπτύσσουν διαβήτη. Επιπλέον, τα άτομα που έχουν ταυτόχρονα IFG και IGT έχουν περίπου διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν μόνο μια από τις διαταραχές αυτές της ομοιοστασίας των υδατανθράκων.

	Age (size of study population)	Total IGT	Total IFG	*I-IGT	*I-IFG	IGT/IFG
Mauritius	25-74 (3713)	17.2	7.5	13.9	4.2	3.3
Pima	≥ 15 (5023)	13.2	4.4	10.7	1.9	2.5
Sweden	55-57 (1843)	27.9	17.3	20.3	9.7	7.6
NHANES III	40-74 (2844)	14.9	8.3	11.0	4.4	3.9
Australia	≥ 25 (11 247)	10.6	8.3	8.0	5.7	2.6
Hong Kong	18-66 (1486)	7.2	2.0	6.1	0.9	1.1
DECODE	≥ 30 (25 364)	11.9	10.0	8.8	6.9	3.1

\*Isolated IGT and IFG, respectively.

**Πίνακας 14.** Ο επιπολασμός (ποσοστό) της IGT και της IFG σε διάφορες κατηγορίες ηλικιών.

Πολυάριθμες μελέτες έδειξαν ότι τόσο η IFG όσο και η IGT συσχετίζονται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου (1.1-1.4) εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, με την IGT να είναι ελαφρά ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου [323, 332-342]. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος φαίνεται ότι οφείλεται στην εξέλιξη των διαταραχών αυτών σε ΣΔΤ2, ο οποίος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 2-4 φορές. Ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς συνυπάρχουν πολλοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως τα χαμηλά επίπεδα της HDL-C, η υπέρταση και τα αυξημένα επίπεδα των TGs) [343-348]. Ωστόσο, μετά από προσαρμογή για γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, τόσο η IFG όσο και η IGT παραμένουν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε ορισμένες μελέτες [323, 332-342]. Έτσι, δεν είναι σαφές εάν ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων που σχετίζεται με την παρουσία IFG ή IGT μπορεί να αποδοθεί στην εμφάνιση του ΣΔΤ2 με την πάροδο του χρόνου ή εάν οι εν λόγω διαταραχές της ομοιοστασίας των υδατανθράκων αυξάνουν εγγενώς αυτόν τον κίνδυνο [329, 349, 350].

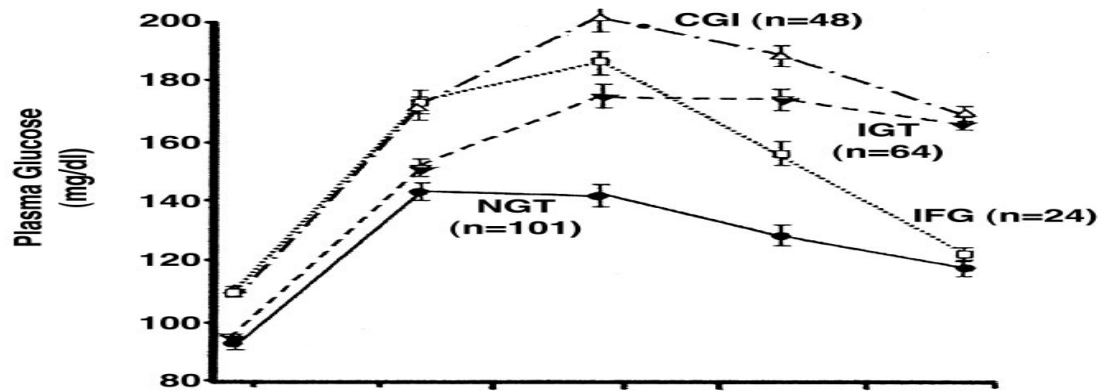
### **3.8 Παθογένεση IFG/IGT**

Οι επιδημιολογικές διαφορές μεταξύ IFG και IGT υποδηλώνουν ότι διαφορετικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών των διαταραχών της ομοιοστασίας της γλυκόζης [351-354]. Κατά τη διάρκεια μιας τυπικής από του στόματος διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) με τη χορήγηση 75 gr γλυκόζης, άτομα με μεμονωμένη IGT έχουν, εξ ορισμού, επίπεδα FPG που είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα νορμογλυκαιμικών ατόμων. Ωστόσο, μετά τη χορήγηση γλυκόζης η συγκέντρωσή της στο πλάσμα αυξάνεται σε όλα τα χρονικά σημεία και παραμένει αυξημένη (εξ ορισμού μεταξύ 140 και 199 mg/dL) μετά από 120 λεπτά (Σχήμα). Αντίθετα σε περιπτώσεις μεμονωμένης IFG, η FPG είναι υψηλότερη (εξ ορισμού μεταξύ 100 και 125 mg/dL) σε σύγκριση με άτομα νορμογλυκαιμικά ή με μεμονωμένη IGT. Στη συνέχεια, η συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος σε IFG υποχωρεί σε τιμές παρόμοιες των αρχικών στα 120 λεπτά. Αυτές οι δύο διαφορετικές καμπύλες ανοχής στη γλυκόζη από το στόμα αντανακλούν διαφορετικές παθοφυσιολογικές διαταραχές στην ομοιοστασία της γλυκόζης ανάμεσα σε άτομα με IFG και άτομα με IGT. Οι καμπύλες της γλυκόζης πλάσματος σε άτομα που έχουν τόσο IFG όσο και IGT αντικατοπτρίζει τα χαρακτηριστικά και των δύο οντοτήτων.

Αν και τόσο η μεμονωμένη IFG όσο και η μεμονωμένη IGT είναι καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, διαφέρουν στα κύτταρα στα οποία ανιχνεύεται η αντίσταση στην ινσουλίνη [350, 353]. Άτομα με μεμονωμένη IFG έχουν κυρίως ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη και φυσιολογική ευαισθησία των μυών στη δράση της ινσουλίνης, ενώ άτομα με μεμονωμένη IGT έχουν φυσιολογική ή ήπια μειωμένη ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη και μέτρια έως σοβαρή αντίσταση των μυών στη δράση της ινσουλίνης. Όπως είναι αναμενόμενο, τα άτομα που εμφανίζουν ταυτόχρονα IFG και IGT έχουν τόσο μυϊκή όσο και ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη.

Το μοτίβο έκκρισης της ινσουλίνης διαφέρει επίσης ανάμεσα σε ασθενείς με IFG και IGT (Σχήμα 3.2). Άτομα με μεμονωμένη IFG εμφανίζουν μειωμένη την πρώτη φάση (0-10 min) έκκρισης της ινσουλίνης σε περίπτωση ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκόζης και μειωμένη πρώιμη φάση (πρώτα 30 λεπτά) έκκρισης της ινσουλίνης σε από του στόματος χορήγηση γλυκόζης. Ωστόσο, η καθυστερημένη φάση (60 – 120 min) έκκρισης της ινσουλίνης πλάσματος κατά τη διάρκεια OGTT είναι φυσιολογική σε ασθενείς με μεμονωμένη IFG. Η μεμονωμένη IGT χαρακτηρίζεται επίσης από διαταραχή της πρώιμης φάσης έκκρισης ινσουλίνης μετά την από του στόματος φόρτιση με γλυκόζη και επιπλέον υπάρχει σοβαρή ανεπάρκεια στην καθυστερημένη έκκριση ινσουλίνης.

Ο συνδυασμός της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη και η ελλιπής έκκριση ινσουλίνης σε μεμονωμένη IFG οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία νηστείας. Η διαταραχή στην πρώιμη έκκριση της ινσουλίνης σε συνδυασμό με την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε υπέρμετρη αύξηση της γλυκόζης πλάσματος την 1<sup>η</sup> ώρα μετά την από του στόματος φόρτιση με γλυκόζη. Ωστόσο, η διατήρηση της καθυστερημένης έκκρισης ινσουλίνης σε συνδυασμό με τη φυσιολογική μυϊκή ευαισθησία στην ινσουλίνη επιτρέπει στα επίπεδα της γλυκόζης να επανέλθουν στις αρχικές τιμές τους σε ασθενείς με μεμονωμένη IFG. Αντίθετα, σε περιπτώσεις μεμονωμένης IGT η ανεπαρκής καθυστερημένη φάση έκκρισης της ινσουλίνης σε συνδυασμό με την παρουσία μυϊκής και ηπατικής αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη υπεργλυκαιμία μετά την από του στόματος φόρτιση με γλυκόζη.



**Σχήμα 3.2.** Συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια OGTT σε άτομα με IFG, IGT, νορμογλυκαμία (NGT), ή με συνδυασμό IFG/IGT (CGI).



## 4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

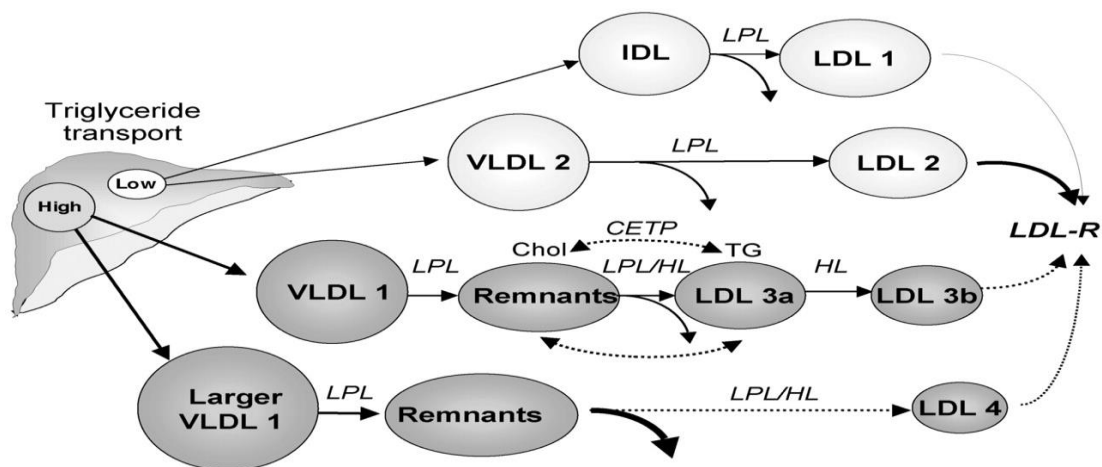
### 4.1 Μικρά πυκνά LDL (*sdLDL*) σωματίδια

#### 4.1.1 Σχηματισμός των *sdLDL* σωματιδίων

Οι LDL είναι ένας ετερογενής πληθυσμός σωματιδίων όσον αφορά το μέγεθος, την πυκνότητα και τη χημική τους σύσταση [355] (Εικόνα 9). 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 ( $< 255 \text{ \AA}$ ) [356].

Ο φαινότυπος B έχει συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα TG [356]. Περίπου το 50% της μεταβλητότητας του μεγέθους των LDL σωματιδίων καθορίζεται από τη συγκέντρωση των TG στον ορό [357-359]. 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) [360].

Αυτή η μετακίνηση των λιπιδίων διευκολύνεται από την CETP και οδηγεί στο σχηματισμό πλούσιων σε TG και πτωχών σε χοληστερόλη LDL σωματιδίων [360]. Τα TG αυτών των LDL υδρολύονται από την ηπατική λιπάση, με αποτέλεσμα το σχηματισμό των *sdLDL* σωματιδίων [360-362]. Η ενεργότητα της ηπατικής λιπάσης επηρεάζεται από τις ορμόνες του φύλου [355, 361].



Εικόνα 9. Σχηματισμός των *sdLDL* σωματιδίων.

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν μία γενετική προδιάθεση όσον αφορά την εμφάνιση των sdLDL σωματιδίων [206, 363-369]. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση των sdLDL υποκλασμάτων είναι το κάπνισμα [370, 371], οι διαιτητικές συνήθειες [372-374], τα επίπεδα της HDL-C [375], οι πολυμορφισμοί της CETP [376-379], της ηπατικής λιπάσης [376, 379], της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης [379, 380], καθώς και ο γονότυπος του LDL υποδοχέα σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία [381].

#### **4.1.2 Αθηρογόνος δυνατότητα των sdLDL σωματιδίων**

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των sdLDL σωματιδίων συσχετίζονται με την αυξημένη αθηρογόνο δυνατότητά τους. Τα sdLDL σωματίδια διεισδύουν εύκολα στον υπενδοθηλιακό χώρο του αρτηριακού τοιχώματος και συνδέονται με τις πρωτεογλυκάνες του έσω χιτώνα [382, 383]. Επιπρόσθετα, αυτά τα σωματίδια υφίστανται εύκολα οξειδωση, με αποτέλεσμα την πρόσληψή τους από τα μακροφάγα και τη διευκόλυνση του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων [374]. Παράλληλα, τα οξειδωμένα LDL σωματίδια αναστέλλουν την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο και προάγουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [384, 385]. Επιπρόσθετα, τα sdLDL σωματίδια εμφανίζουν μικρότερη χημική συγγένεια με τον LDL υποδοχέα, ένα εύρημα που έχει ως αποτέλεσμα το μεγαλύτερο χρόνο παραμονής τους στην κυκλοφορία [386-389].

#### **4.1.3 Συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου**

Αρκετές μελέτες έδειξαν μία σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στην συγκέντρωση των sdLDL σωματιδίων και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [390, 391]. 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) [392-396]. Επιπρόσθετα, αρκετές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι το μικρό μέγεθος των LDL σωματιδίων αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου [397-400]. Στην μελέτη Quebec Cardiovascular Study, μία μέγιστη διάμετρος των LDL σωματιδίων < 25.4 nm συσχετίζονταν με μία κατά 3.6 φορές αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου [398]. Αυτή η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από τα επίπεδα των TG, της HDL-C και της LDL-C [398]. Μία ανάλυση των

αποτελεσμάτων της ίδιας μελέτης έδειξε την ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων και στη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου [401]. Επίσης, μελέτες έδειξαν μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη συγκέντρωση των sdLDL σωματιδίων και στον κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικής νόσου των καρωτίδων [390, 402, 403].

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. Πράγματι, μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων και της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου δεν ήταν ανεξάρτητη από τις υπόλοιπες λιπιδαιμικές παραμέτρους [404]. Επιπλέον, μια μελέτη ασθενών/μαρτύρων έδειξε ότι ασθενείς με στεφανιαία νόσο και φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ εμφάνιζαν αυξημένο μέγεθος LDL σωματιδίων σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές [405]. Παράλληλα, η συσχέτιση των μεγάλων LDL σωματιδίων με τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), καθώς και από τα επίπεδα της HDL-C και της VLDL-C [405]. Επιπρόσθετα, το αυξημένο μέγεθος των LDL σωματιδίων ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση νέων οξέων στεφανιαίων επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο [406].

## **4.2 Υποκλάσματα των HDL**

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει μία αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της HDL-C και στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [5, 407]. Οι HDL δεν αποτελούνται από ομοιογενή σωματίδια αλλά από διακριτά υποκλάσματα που διαφέρουν ως προς το μέγεθος, την πυκνότητα, τη σύσταση και άλλες φυσικοχημικές παραμέτρους [6]. 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 HDL [408]. 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 μεγαλύτερης πυκνότητας HDL σωματίδια [6, 409]. Με βάση τα

ευρήματα αυτών των μελετών, διατυπώθηκε η άποψη ότι τα μεγαλύτερα HDL σωματίδια παρέχουν μεγαλύτερη προστασία, σε σύγκριση με τα μικρά-πυκνά HDL σωματίδια [410, 411]. Εντούτοις, τα τελευταία έτη μελέτες έδειξαν ότι οι αντιαθηρογόνες ιδιότητες των HDL σωματιδίων κυρίως αποδίδονται στα μικρά-πυκνά HDL σωματίδια, τα οποία αποτελούν αποτελεσματικούς υποδοχείς χοληστερόλης και χαρακτηρίζονται από αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα, σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα HDL σωματίδια [6, 412]. Στη μελέτη VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη γεμφιβροζύλη αποδόθηκε κυρίως στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C και ειδικότερα στην αύξηση του αριθμού των μικρών HDL σωματιδίων [413].

Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι οι αντιαθηρογόνες δράσεις των HDL σωματιδίων είναι αναποτελεσματικές σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο [6]. Μάλιστα, νοσολογικές οντότητες, όπως είναι ο ΣΔΤ2 και το μεταβολικό σύνδρομο, χαρακτηρίζονται όχι μόνο από χαμηλά επίπεδα HDL-C, αλλά και από δυσλειτουργικά HDL σωματίδια [6]. 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 λιποπρωτεϊνών [6].

### ***4.3 Η συνδεδεμένη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A<sub>2</sub> (Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>, LpPLA<sub>2</sub>)***

#### ***4.3.1 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 ιδιότητά του να επάγει την έκκριση βιοδραστικών ουσιών από τα αιμοπετάλια, καθώς και τη συσσώρευση αυτών των κυττάρων [414].

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 κύτταρα [415], τα πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα [416], τα ηωσινόφιλα, τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα [416], τα αιμοπετάλια, τα μαστοκύτταρα,

καθώς και τα σπερματοζώαρια [417]. 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 [418, 419].

#### **4.3.2 Εκκρινόμενη μορφή της LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος**

Η LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Farr και συνεργάτες. [420], οι οποίοι παρατήρησαν ότι ο PAF χάνει τη βιολογική του δραστηριότητα όταν επωασθεί παρουσία ορού κουνελιού. Η απενεργοποίηση του PAF οφείλεται στην υδρόλυση του εστερικού δεσμού στη θέση 2 του σκελετού της γλυκερόλης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του βιολογικά αδρανούς lyso-PAF [421]. Το ένζυμο που καταλύει την αντίδραση αυτή ονομάστηκε ακετυλοϋδρολάση του παράγοντα των αιμοπεταλίων (PAF-AH ή LpPLA<sub>2</sub>). Το cDNA της LpPLA<sub>2</sub> κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη μεγέθους 441 αμινοξέων. Το υπολογιζόμενο με βάση την αλληλουχία των αμινοξέων μοριακό βάρος είναι 45.4 kDa [422, 423].

Ποικίλα κύτταρα, όπως είναι τα μακροφάγα [424], τα αιμοπετάλια [425, 426], τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα [427] και τα ηπατοκύτταρα [428] έχουν την ικανότητα να παράγουν και να εκκρίνουν το ένζυμο στο πλάσμα. Επιπρόσθετα, μελέτες έδειξαν ότι η LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα, τα οποία ωστόσο διατηρούν ένα μικρό μέρος από την ενεργότητα του ενζύμου [429]. Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί μία σημαντική έκφραση της LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος στον εγκέφαλο, στο λευκό λιπώδη ιστό, στον πλακούντα [429] και στην ανθρώπινη αορτή [430]. Τα ηπατοκύτταρα παράγουν σημαντικές ποσότητες LpPLA<sub>2</sub> μετά από κατάλληλο ερεθισμό, αλλά το μεγαλύτερο μέρος αυτής της ενζυμικής ενεργότητας εκκρίνεται στη χολή [431]. Αντίθετα, τα κύτταρα Kupffer του ήπατος (τα οποία ανήκουν στο σύστημα μονοκυττάρων-μακροφάγων) μετά από ερεθισμό με ενδοτοξίνη εκκρίνουν το μεγαλύτερο ποσοστό του παραγόμενου ενζύμου στο πλάσμα [431].

Η LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος είναι ένα υδρόφοβο μόριο, το οποίο κυκλοφορεί συνδεδεμένο με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια [422]. Συγκεκριμένα, το 70-80% της ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> ανιχνεύεται στις LDL και το υπόλοιπο 20-30% στις HDL [422, 429, 432]. 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 [433, 434]. Πρέπει να τονισθεί ότι δεν περιέχουν όλα τα LDL σωματίδια LpPLA<sub>2</sub>. Συγκεκριμένα, 1/10000 μεγάλα και 1/100 sdLDL περιέχει LpPLA<sub>2</sub>, δηλαδή τα περισσότερα LDL σωματίδια δεν περιέχουν LpPLA<sub>2</sub> [434]. Μια άλλη λιποπρωτεΐνη η οποία περιέχει υψηλά επίπεδα ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> είναι η λιποπρωτεΐνη Lp(a) [435, 436].

Παρά το γεγονός ότι μία από τις δράσεις της LpPLA<sub>2</sub> είναι η αδρανοποίηση των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων που παράγονται σε συνθήκες οξειδωτικού στρες, το ένζυμο υπόκειται και το ίδιο σε οξειδωτική απενεργοποίηση [434]. Τόσο φυσικές (π.χ. ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και βαρέα μέταλλα) [424, 437] όσο και μη φυσικές (π.χ. καπνός τσιγάρων) [438] οξειδωτικές ουσίες φαίνεται ότι έχουν την ικανότητα να απενεργοποιούν την LpPLA<sub>2</sub>.

Η παραγωγή της LpPLA<sub>2</sub> ρυθμίζεται από διάφορους εξωγενείς παράγοντες, όπως είναι τα υποστρώματα και μία ποικιλία κυτταροκινών και στεροειδών ορμονών, καθώς και από την κυτταρική διαφοροποίηση [439, 440]. Επιπρόσθετα, ο βαθμός της διαφοροποίησης των κυττάρων φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ικανότητα των φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων να ρυθμίζουν την έκκριση της LpPLA<sub>2</sub> [439, 441-443].

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

Η LpPLA<sub>2</sub> συνδέεται με την apoB των LDL και αυτό το σύμπλοκο μεταφέρεται σε τμήματα του αγγειακού τοιχώματος με αυξημένη ευαισθησία για τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας [444]. Η οξείδωση της LDL έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό φωσφολιπιδίων που υδρολύονται από την LpPLA<sub>2</sub>, με αποτέλεσμα το σχηματισμό δυο ομάδων βιοενεργών ουσιών, της lysoPC και των οξειδωμένων μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (oxNEFA) [444]. Τα κατεξοχήν αθηρογόνα sdLDL σωματίδια περιέχουν σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις lysoPC σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα και λιγότερο αθηρογόνα υποκλάσματα των LDL [445]. Ο εμπλουτισμός των sdLDL σωματιδίων με LpPLA<sub>2</sub> έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή lysoPC κατά τη διάρκεια της οξείδωσης αυτών των σωματιδίων σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα LDL σωματίδια, τόσο σε νορμολιπιδαιμικά άτομα όσο και σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς [445, 446]. Τα oxNEFA, το δεύτερο προϊόν της αντίδρασης που καταλύεται από την LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος, με τη σειρά τους δρουν χημειοτακτικά για τα μονοκύτταρα/μακροφάγα [444] Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τόσο

η lysoPC όσο και τα oxNEFA πιθανά εμπλέκονται και στη μετατροπή μιας σταθερής αθηρωματικής πλάκας σε ασταθή [444, 447].

Σε αντιδιαστολή με την LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος, που αντικατοπτρίζει κυρίως το ποσοστό της ενζυμικής ενεργότητας που βρίσκεται συνδεδεμένο στις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB, η LpPLA<sub>2</sub> των HDL (HDL-LpPLA<sub>2</sub>) διαθέτει σημαντικές αντιαθηρογόνες ιδιότητες και προστατεύει από την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Έτσι, αν και ποσοτικά η ενεργότητα των HDL σωματιδίων αποτελεί μικρό μόνο ποσοστό της συνολικής ενζυμικής ενεργότητας του πλάσματος [448], η ικανότητα της HDL να προστατεύει την LDL από την οξείδωση [449], καθώς και να μειώνει τη βιολογική δραστηριότητα της ήδη οξειδωμένης LDL [450] 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 LpPLA<sub>2</sub> 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 ομάδας [451-453]. 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 ετών [454]. 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 [452, 455-457]. Περίπου το 60% της διακύμανσης της ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> που παρατηρείται σε υγιή άτομα οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες [455].

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 όρο [458]. Αυτοί οι ασθενείς συγκρίθηκαν με 1160 υγιείς μάρτυρες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η αύξηση της συγκέντρωσης της LpPLA<sub>2</sub> κατά μία σταθερά απόκλιση συσχετιζόταν με έναν κατά 18% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου [458]. 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 έτη [459]. Τα άτομα με την υψηλότερη συγκέντρωση της LpPLA<sub>2</sub> είχαν ένα κατά 78% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν

συγκέντρωση LpPLA<sub>2</sub> στα χαμηλότερα επίπεδα [459]. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι σε άτομα με LDL-C < 130 mg/dL τα επίπεδα της LpPLA<sub>2</sub> συσχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου [459].

Στη μελέτη MONICA (Monitoring of Trends and Determinants In Cardiovascular Disease) συμμετείχαν 934 υγιείς άνδρες μέσης ηλικίας με μέτρια υπερχοληστερολαιμία. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 14 χρόνια [460]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η αύξηση της συγκέντρωσης της LpPLA<sub>2</sub> κατά μία σταθερά απόκλιση συσχετίζονταν, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, με ένα κατά 28% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου [460]. Επιπρόσθετες μελέτες επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας ή της μάζας του ενζύμου και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [461-469]. Μία μετα-ανάλυση 14 μελετών, στις οποίες συμμετείχαν 20500 ασθενείς, έδειξε μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της LpPLA<sub>2</sub> του πλάσματος και στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [470]. 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 νόσου [470]. Η συσχέτιση της LpPLA<sub>2</sub> με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες. Η μελέτη Rotterdam έδειξε ότι οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα ενεργότητας LpPLA<sub>2</sub> είχαν ένα κατά 97% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα ενεργότητας του ενζύμου [461]. Επιπρόσθετα, η αύξηση αυτής της ενεργότητας κατά μία σταθερή απόκλιση συσχετίζονταν με ένα κατά 27% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ [461]. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης ARIC [471].

Ένα σημαντικό πρόβλημα είναι ότι δεν υπάρχει μία ενιαία μέθοδος εκτίμησης της LpPLA<sub>2</sub>. Έτσι, υπάρχουν μελέτες που χρησιμοποιούν την ενεργότητα και μελέτες που χρησιμοποιούν τη μάζα του ενζύμου, ενώ η συσχέτιση μεταξύ αυτών των δύο παραμέτρων είναι σχετικά χαμηλή ( $r = 0.36$ ) [447]. Ωστόσο, σύμφωνα με μία επιτροπή εμπειρογνομόνων, η συγκέντρωση της LpPLA<sub>2</sub> πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στον καθορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως σε ασθενείς μετρίου ή και υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [472]. Η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων LpPLA<sub>2</sub> (>200 ng/ml) έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση του 10ετή κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Συγκεκριμένα, αυτά τα αυξημένα επίπεδα της LpPLA<sub>2</sub> μετατοπίζουν



τα μετρίου κινδύνου άτομα σε άτομα υψηλού κινδύνου και τα άτομα υψηλού κινδύνου σε άτομα πολύ υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Λαμβάνοντας υπόψη τη θετική συσχέτιση της ενεργότητας της Lp-PLA<sub>2</sub> με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, η φαρμακοβιομηχανία προχώρησε στην έρευνα της αποτελεσματικότητας όσον αφορά τη μείωση της καρδιαγγειακής νόσου με τη χορήγηση αναστολέων της Lp-PLA<sub>2</sub>, όπως το darapladib. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών όσον αφορά τα καταληκτικά κλινικά σημεία δεν ήταν εξίσου ενθαρρυντικά.

Μία μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διερεύνησε την επίδραση του darapladib στη σταθερότητα του στεφανιαίου αθηρώματος και στα επίπεδα της hsCRP σε 330 ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο. Μεταξύ των δευτερογενών καταληκτικών σημείων της μελέτης ήταν η μεταβολή του μεγέθους του νεκρωτικού πυρήνα των αθηρωματικών πλακών και η μεταβολή του μεγέθους της αθηρωματικής βλάβης [473]. Η ενεργότητα της Lp-PLA<sub>2</sub> ελαττώθηκε κατά 59% με το darapladib ( $p < 0.001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές μεταξύ των δύο ομάδων στη μορφολογία των στεφανιαίων αθηρωματικών βλαβών και στα επίπεδα της hsCRP. Αξίζει να σημειωθεί ότι το μέγεθος του νεκρωτικού πυρήνα των αθηρωματικών πλακών αυξήθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ το darapladib ανέστειλε αυτή την αύξηση, με αποτέλεσμα την εμφάνιση σημαντικής διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων στη συγκεκριμένη παράμετρο (κατά  $5.2 \text{ mm}^2$ ;  $p = 0.012$ ). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη μεταβολή του μεγέθους των αθηρωματικών βλαβών μεταξύ των δύο ομάδων [473]. Η μελέτη αυτή ήταν η πρώτη που έδειξε ότι το darapladib μπορεί να προλάβει την αύξηση του μεγέθους του νεκρωτικού πυρήνα των αθηρωματικών πλακών.

Σε μια άλλη μελέτη σε ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε ενδαρτηρεκτομή των καρωτίδων χορηγήθηκε darapladib 40 mg ( $n = 34$ ) ή 80 mg ( $n = 34$ ) ή εικονικό φάρμακο ( $n = 34$ ) για 14 ημέρες. Η ενδαρτηρεκτομή διενεργήθηκε 24 ώρες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή της ενεργότητας της Lp-PLA<sub>2</sub> στο πλάσμα και στις αθηρωματικές πλάκες [474]. Στις ομάδες που έλαβαν darapladib παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις της ενεργότητας της Lp-PLA<sub>2</sub> τόσο στο πλάσμα (κατά 52% με τα 40 mg και κατά 81% με τα 80 mg;  $p < 0.001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο), όσο και στις αθηρωματικές πλάκες (κατά 52% με τα 40 mg και κατά 80% με τα 80 mg;  $p < 0.0001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο). Τα ενθαρρυντικά

αποτελέσματα αυτής της μελέτης οδήγησαν σε μεταγενέστερες μελέτες με κλινικά καταληκτικά σημεία.

Η μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες ήταν η STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) στην οποία 15828 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με darapladib (160 mg) ή εικονικό φάρμακο [475]. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο συνδυασμός καρδιαγγειακών θανάτων, εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και ΑΕΕ. Μετά από μια μέση διάρκεια παρακολούθησης 3.7 ετών δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο ή τις επιμέρους παραμέτρους του. Επιπλέον, η ολική θνητότητα (από κάθε αίτιο) ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες [475]. Ωστόσο, στην ομάδα του darapladib παρατηρήθηκε ελάττωση των μειζόνων και των συνολικών στεφανιαίων επεισοδίων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (HR = 0.90;  $p = 0.045$  και HR = 0.91;  $p = 0.02$ , αντίστοιχα) [475].

Μια άλλη μεγάλη μελέτη που δημοσιεύθηκε την ίδια περίοδο με τη μελέτη STABILITY ήταν η SOLID-TIMI 52 [476]. Στη μελέτη αυτή 13026 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εντός 30 ημερών από ένα οξύ στεφανιαίο σύμβαμα (ST ή non-ST οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) σε darapladib (160 mg) ή εικονικό φάρμακο [476]. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 2.5 έτη και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός στεφανιαίου θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επείγουσας στεφανιαίας επαναγγείωσης για ισχαιμία του μυοκαρδίου. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο ή τις επιμέρους παραμέτρους του, ενώ η ολική θνητότητα ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως διάρροια και δυσσομία του δέρματος, των ούρων και των κοπράνων) στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου [476]. Μετά την ανακοίνωση των αρνητικών αποτελεσμάτων των δύο αυτών μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, ατόνησε η ερευνητική δραστηριότητα στο συγκεκριμένο τομέα. Η αποτυχία των αναστολέων της Lp-PLA<sub>2</sub> όπως το darapladib να μειώσουν τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων υποδηλώνει ότι το ένζυμο αυτό μπορεί να είναι ένας βιοδείκτης της αγγειακής φλεγμονής και να μη συμμετέχει άμεσα στην παθογένεια των καρδιαγγειακών παθήσεων.

#### **4.4 Παραοξονάση 1 (PON1)**

Η PON1 είναι ένα ένζυμο που παράγεται κυρίως στο ήπαρ, σχετίζεται με τα HDL σωματίδια και έχει ιδιότητες αρυλεστεράσης και παραοξονάσης [477]. Η PON1 υδρολύει πολλές ουσίες, όπως οργανοφωσφορικά και νευροτοξικούς παράγοντες, εξωγενείς και ενδογενείς λακτόνες και μεταβολίζει οξειδωμένα λιπίδια της LDL και της HDL. Επομένως, η PON1 πιθανά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.

Η ενεργότητα της PON1 μπορεί να διαφέρει έως και 40 φορές ανάλογα με τον πληθυσμό. Αυτές οι διαφορές οφείλονται τουλάχιστον εν μέρει σε γενετικούς πολυμορφισμούς, όπως οι Q192R, L55M και T-108C [477]. Ωστόσο, εξωγενείς παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν την έκφραση και την ενεργότητα της PON1. Η ενεργότητα της PON1 βρέθηκε χαμηλή σε παχύσαρκους ασθενείς και μάλιστα συσχετιζόνταν αρνητικά με το BMI και θετικά με τα επίπεδα της HDL-C [478]. Επιπρόσθετα, ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο φαίνεται ότι έχουν μειωμένη ενεργότητα PON1 σε σύγκριση με άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου [479-481]. Πρέπει, όμως, να αναφερθεί ότι άλλες μελέτες δεν έδειξαν σημαντική επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στην ενεργότητα της PON1 σε παχύσαρκους μη διαβητικούς ασθενείς [482].

Στον άνθρωπο μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης ή ατορβαστατίνης έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της ενεργότητας της PON1 κατά 5-23% [483-489]. Αντίθετα άλλοι ερευνητές δεν ανίχνευσαν σημαντική μεταβολή της PON1 κατά τη διάρκεια χορήγησης σιμβαστατίνης ή ατορβαστατίνης [490, 491]. Επιπροσθέτως, μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο πολυμορφισμός PON1 rs662 συσχετίζεται με μία μικρή αύξηση του κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ [492].

#### **4.5 Δείκτες οξειδωτικού στρες και φλεγμονής**

##### **4.5.1 Ισοπροστάνια στο πλάσμα**

Τα ισοπροστάνια είναι μία οικογένεια εικοσανοειδών, μη-ενζυμικής προέλευσης, που προέρχονται από τυχαία οξείδωση των ιστικών φωσφολιπιδίων από ελεύθερες ρίζες. Επίσης, ισοπροστάνια μπορεί να εμφανισθούν σε δείγματα πλάσματος λόγω παρατεταμένης ή ακατάλληλης φύλαξης. Τέλος, τα ισοπροστάνια ανευρίσκονται στο πλάσμα και στα ούρα υπό φυσιολογικές συνθήκες, ενώ τα επίπεδα τους αυξάνονται σε περιπτώσεις οξειδωτικού στρες. Συγκεκριμένα, το ισοπροστάνιο 8-epi PGF<sub>2α</sub> φαίνεται ότι έχει σημαντικές βιολογικές

δράσεις, αφού αποτελεί ισχυρό παράγοντα πρόκλησης πνευμονικής και νεφρικής αγγειοσύσπασης, ενώ έχει συσχετισθεί θετικά με το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο και την τοξική βλάβη των πνευμόνων από οξυγόνο [493, 494]. Τα επίπεδα του 8-epi PGF<sub>2α</sub> έχουν προταθεί ως δείκτης ελλειμματικής αντιοξειδωτικής δραστηριότητας και οξειδωτικού στρες, ενώ αυξημένα επίπεδα 8-epi PGF<sub>2α</sub> παρατηρούνται σε βαρείς καπνιστές [495]. Το πλάσμα υγιών εθελοντών έχει μικρή συγκέντρωση 8-epi PGF<sub>2α</sub> (40-100 pg/ml), η οποία αυξάνεται με την ηλικία των ατόμων. Αντίστοιχα, τα φυσιολογικά επίπεδα 8-epi PGF<sub>2α</sub> στα ούρα είναι περίπου 10-50 ng/mmol κρεατινίνης [496].

Τα επίπεδα των ισοπροστανίων θεωρούνται η πλέον αξιόπιστη μέτρηση για την αξιολόγηση του οξειδωτικού στρες [497-500]. Ωστόσο, η επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής σε αυτή την παράμετρο παραμένει ασαφής. Σε μία μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν συσχετίστηκε με μεταβολή των επιπέδων των ισοπροστανίων σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, ενώ σε μία προγενέστερη μελέτη η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μη σημαντική μείωση των επιπέδων του 8-epi PGF<sub>2α</sub> [501, 502]. Η επίδραση της φαινοφιμπράτης στα επίπεδα των ισοπροστανίων στο πλάσμα σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία φαίνεται ότι σχετίζεται με την αρχική τιμή των ισοπροστανίων [503]. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα των ισοπροστανίων αυξήθηκαν σε ασθενείς με χαμηλά αρχικά επίπεδα ισοπροστανίων μετά τη χορήγηση φαινοφιμπράτης, ενώ το αντίθετο παρατηρήθηκε σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ισοπροστανίων πριν την έναρξη της φαινοφιμπράτης [503].

#### **4.6 Απολιποπρωτεΐνη C-II και C-III**

Η απολιποπρωτεΐνη C-II (apoC-II) αποτελεί συστατικό των χυλομικρών, των VLDL, των LDL, και των HDL σωματιδίων [504]. Η apoC-II παράγεται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στο λεπτό έντερο [505-507]. Η apoC-II σε νορμολιπιδαιμικά άτομα και σε συγκέντρωση περίπου 4 mg/dL ενεργοποιεί τη λιποπρωτεϊνική λιπάση [508, 509]. Αντίθετα, τόσο τα υψηλά επίπεδα στο πλάσμα όσο και η ανεπάρκεια της apoC-II συσχετίζονται με μειωμένη ενεργότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των TG [510-512]. Επιπρόσθετα, η αυξημένη συγκέντρωση της apoC-II, εκτός από την αύξηση των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών, συσχετίζεται και με μεταβολές της κατανομής των HDL σωματιδίων. Συγκεκριμένα, οι υψηλές συγκεντρώσεις της συσχετίζονται με αύξηση των επιπέδων της pre-beta1-HDL και των HDL3b and HDL3a

σωματιδίων, ενώ αντίθετα παρατηρείται μείωση των μεγάλων HDL2a and HDL2b σωματιδίων [513].

Διάφορες φαρμακευτικές θεραπείες, όπως οι στατίνες, η εξετιμίμπη και το νικοτινικό οξύ μειώνουν τη συγκέντρωση της apoC-II σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία [514-519]. Σε ποντίκια η χορήγηση φαινοφιμπράτης αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου της apoC-II στο ήπαρ με δόσοεξαρτώμενο τρόπο [520]. Η αναστολή της έκφρασης της apoC-II αποτελεί πιθανά αποτέλεσμα της άμεσης επίδρασης της φαινοφιμπράτης στα ηπατοκύτταρα και όχι αποτέλεσμα των μεταβολών των επιπέδων των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών, αφού η φαινοφιμπράτη επίσης μειώνει την έκφραση της apoC-II σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων ανθρώπου ή ποντικού. Πρέπει να σημειωθεί ότι η προσθήκη φαινοφιμπράτης σε μεμονωμένα κύτταρα λεπτού εντέρου ανθρώπου ή ποντικού δεν οδηγεί σε μείωση της έκφρασης της apoC-II [520]. Η χορήγηση της φαινοφιμπράτης σε ανθρώπους έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων της apoC-II [521-524]. Αντίθετα, σε μία μελέτη η προσθήκη της φαινοφιμπράτης στη θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της apoC-II, παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων των TG [525].

Η apoC-II εκφράζεται σε αθηροσκληρωτικές πλάκες, όπου εντοπίζεται κοντά σε μακροφάγα και σχηματίζει ινίδια αμυλοειδούς [526]. Αυτά τα ινίδια αμυλοειδούς έχουν φλεγμονώδεις ιδιότητες και πιθανά συμμετέχουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης [527]. Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, στην οποία συμμετείχαν 353 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και 395 άτομα ως ομάδα ελέγχου, τα επίπεδα της apoC-II ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο ( $p < 0.001$ ) [528].

Η απολιποπρωτεΐνη C-III (apoC-III) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη μάζας 8,8 kDa, η οποία εκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό από το λεπτό έντερο [529]. Η apoC-III αποτελεί συστατικό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών και των HDL και ανταλλάσσεται ελεύθερα μεταξύ των λιποπρωτεϊνών [504]. Η apoC-III αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών. Συγκεκριμένα, η apoC-III επηρεάζει τη λιπόλυση των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών διαμέσου της αναστολής της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και της μείωσης της πρόσληψης των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων από τους ηπατικούς υποδοχείς [530, 531].

Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της apoC-III, η οποία οφείλεται σε αύξηση της παραγωγής της apoC-III από το ήπαρ [532]. Αυτή η αύξηση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του καταβολισμού των πλούσιων σε TG σωματιδίων. Μελέτες έδειξαν ότι οι PPAR αγωνιστές και οι στατίνες μεταβάλλουν τη συγκέντρωση της apoC-III και την ανταλλαγή της μεταξύ των λιποπρωτεϊνών σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο [532]. Σε μία μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη (n = 64) ή ατορβαστατίνη (n = 72) [533]. Τόσο η φαινοφιμπράτη όσο και η ατορβαστατίνη είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της apoC-III στο πλάσμα. Η μείωση της apoC-III ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ατορβαστατίνη ( $p < 0.0001$ ). Επίσης, παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση της apoC-III και στη μείωση της συγκέντρωσης των TG και στις δύο ομάδες της μελέτης. Μάλιστα, σε αυτή τη μελέτη η μεγαλύτερη μείωση της apoC-III συσχετιζόταν με τη μεγαλύτερη αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση της φαινοφιμπράτης σε σύγκριση με τη χορήγηση της ατορβαστατίνης [533].

Τα επίπεδα της apoC-II και της apoC-III αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή ΣΔΤ2 [534-537]. Οι Sacks και συνεργάτες, σε μία ανάλυση [στην οποία συμμετείχαν 418 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασθενείς που πέθαναν από στεφανιαία νόσο από τη μελέτη CARE (Cholesterol and Recurrent Events) και 370 άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο ως ομάδα ελέγχου] έδειξαν ότι τα επίπεδα της apoC-III στα VLDL και LDL σωματίδια ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [538].

## **5 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης του συνδυασμού μιας στατίνης (ροσουβαστατίνη) με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (τελμισαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, ολμεσαρτάνη) που έχουν διαφορετική δυνατότητα ενεργοποίησης των PPAR $\gamma$  υποδοχέων στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων σε ασθενείς με υπέρταση, μικτή δυσλιπιδαιμία και διαταραχή γλυκόζης νηστείας.





# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 6 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 6.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν ασθενείς >18 ετών με υπέρταση σταδίου 1, μικτή δυσλιπιδαιμία (LDL-C > 160 mg/dL και TG μεταξύ 150 και 500 mg/dL) και επίπεδα γλυκόζης ορού 100-124 mg/dL που παρακολουθούνταν στο Εξωτερικό Ιατρείο Μελέτης των Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από τον Ιούνιο του 2007 έως και τον Μάιο του 2010. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έδωσαν γραπτή συγκατάθεση, ενώ το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

### 6.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη δεν είχαν ΣΔΤ2 ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης, κανείς από τους ασθενείς δεν έπαιρνε υπολιπιδαιμική ή αντιυπερτασική θεραπεία για τουλάχιστον 3 μήνες πριν από την έναρξη στη μελέτη. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με: α) έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού > 1.5 mg/dL), β) διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας (TSH > 5 IU/mL), γ) νοσήματα του ήπατος (τρανσαμινάσες > 3 φορές από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές) και δ) γυναίκες που δεν έπαιρναν επαρκή αντισυλληπτικά μέτρα ή εγκυμονούσες.

### 6.3 Διαιτητική αγωγή

Σε όλους τους ασθενείς (n = 159) δόθηκαν σαφείς διαιτητικές οδηγίες για 12 εβδομάδες σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της NCEP ATP III και τη δίαιτα DASH [15-17]. Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη συμπλήρωσαν ημερολόγιο διαίτας 4 ημερών κατά την έναρξη της μελέτης και στο τέλος της θεραπείας. Ένας διαιτολόγος, με βάση τις ενεργειακές αναγκών του κάθε ασθενή και το επίπεδο της σωματικής του δραστηριότητας, χορήγησε μια εξατομικευμένη δίαιτα χαμηλή σε λίπος και νάτριο. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την υγεινοδιαιτητική παρέμβαση μεταξύ των ομάδων της μελέτης. Οι ασθενείς που συνέχιζαν να πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη μετά την

υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση (n = 151) τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης.

#### **6.4 Φαρμακευτική αγωγή**

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα μαζί με α) τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα; n=52; ομάδα PT) ή β) ιρμπεσαρτάνη (150 mg/ημέρα; n=48; ομάδα PI) ή γ) ολμεσαρτάνη (20 mg/ημέρα; n=51; ομάδα PO). Η συμμόρφωση των ασθενών στη λήψη της φαρμακευτικής θεραπείας ελέγχονταν με την καταμέτρηση των δισκίων κατά τη διάρκεια της κάθε επίσκεψης. Οι ασθενείς είχαν καλή συμμόρφωση στην αγωγή εάν ελάμβαναν 80% - 100% των δισκίων που έπρεπε να πάρουν. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες να ακολουθήσουν την εξατομικευμένη διατροφή τους κατά τη διάρκεια της μελέτης.

#### **6.5 Διάρκεια της μελέτης**

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

#### **6.6 Προσδιορισμός των βασικών βιοχημικών παραμέτρων**

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

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

Η TC και τα TG στο πλάσμα 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 ολική χοληστερόλη μετατρέπεται σε χολεστερόνη και υπεροξειδίο, το οποίο μετράται ποσοτικά με το σχηματισμό χρωμογόνου στα 510nm. Για τη μέτρηση των τριγλυκεριδίων γίνεται καταρχήν υδρόλυση τους σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα και στη συνέχεια ποσοτικός προσδιορισμός της γλυκερόλης σε τρία στάδια.

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

Τα επίπεδα της LDL-C υπολογίστηκαν από τον τύπο του Friedewald σε δείγματα τα οποία συλλέχθηκαν μετά από 12 ώρες νηστείας και η τιμή των τριγλυκεριδίων ήταν <400 mg/dL. Οι συγκεντρώσεις της LDL-C ατόμων με τριγλυκερίδια >400 mg/dL δεν προσδιορίστηκαν.

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

Η ινσουλίνη προσδιορίστηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο με φθορίζον προϊόν, η οποία χρησιμοποιεί την τεχνική των μικροσωματιδίων (Microparticle Enzyme Immunoassay, ABBOTT GmbH Diagnostica, Wiesbaden-Delkenheim, Germany). Ο δείκτης HOMA υπολογίστηκε από την εξίσωση:  $HOMA = \text{ινσουλίνη νηστείας (mU/L)} \times \text{γλυκόζη νηστείας (mg/dL)} / 405$ . Επιπλέον, η λειτουργία των β-κυττάρων αξιολογήθηκε με το δείκτη HOMA-B (ενός δείκτη που εκτιμά τη βασική έκκριση ινσουλίνης των β-παγκρεατικών κυττάρων), ο οποίος υπολογίστηκε από την εξίσωση:  $HOMA-B = [20 \times \text{ινσουλίνης νηστείας (mU/L)}] / [\text{γλυκόζης πλάσματος νηστείας (mmol/dL)} - 3.5]$  [539].

Ο προσδιορισμός της HbA1c βασίστηκε σε μια δοκιμασία αναστολής της συγκόλλησης με latex (Randox Laboratories Ltd., Antrim, UK). Οι τιμές της HbA1c εκφράζονται ως ποσοστό της συνολικής συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 0,25 g/dL της HbA1c.

Τα επίπεδα της hsCRP του ορού προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο N High Sensitivity CRP (Dade Behring Marburg, GmbH, Marburg, Γερμανία), με βάση την ανοσονεφελομετρία με σωματιδιακή ενίσχυση (particle enhanced immunonephelometry). Οι τιμές αναφοράς της μεθόδου είναι 0,175 – 55 mg/l.

Για τον έλεγχο της αξιοπιστίας των μεθόδων προσδιορισμού της TC, των TG και της HDL-C χρησιμοποιήθηκαν οι οροί εσωτερικού ποιοτικού ελέγχου Decision® (Levels 1,2,3) Beckman (Fullerton, CA), καθώς και το πρόγραμμα εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου (Murex Clinical Chemistry Quality Assessment Programme) του βιοχημικού εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

## ***6.7 Απομόνωση των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) από πλήρες πλάσμα***

### ***6.7.1 Αρχή της μεθόδου***

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

### ***6.7.2 Υλικά και όργανα***

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

### ***6.7.3 Πειραματική πορεία***

500 μL πλάσματος αναμιγνύονται με 50 μL αντιδραστηρίου καταβύθισης. Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται ισχυρά με vortex και αφού παραμένει για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου φυγοκεντρείται σε φυγόκεντρο πάγκου για 5 λεπτά 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.

## **6.8 Ανάλυση των υποκλασμάτων των LDL με τη χρησιμοποίηση του Lipoprint LDL system**

### **6.8.1 Αρχή της μεθόδου**

Η μέθοδος βασίζεται στην αρχή ότι τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια εμφανίζουν διαφορετική κινητικότητα κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης με βάση το μέγεθος τους. Συγκεκριμένα, το Lipoprint LDL system περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, σωληνάρια γέλης πολυακρυλαμιδίου υψηλής ανάλυσης και loading gel σε υγρή μορφή που περιέχει λιπόφιλη χρωστική ουσία. Η χρωστική ουσία συνδέεται με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια ανάλογα με τη συγκέντρωση της χοληστερόλης κάθε σωματιδίου. Τα λιποπρωτεϊνικά αυτά σωματίδια στη συνέχεια υποβάλλονται σε ηλεκτροφόρηση. Κατά την 1<sup>η</sup> φάση της ηλεκτροφόρησης, τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια συγκεντρώνονται σε μία λεπτή μπάντα στο άνω μέρος του φιαλιδίου. Στη συνέχεια, καθώς τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια μεταναστεύουν στη γέλη διαχωρισμού, διαχωρίζονται σε λιποπρωτεϊνικές μπάντες ανάλογα με το μέγεθος τους από το μεγαλύτερο στο μικρότερο.

### **6.8.2 Υλικά και όργανα**

Κάθε kit των 100 δειγμάτων περιλαμβάνει:

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

Το Lipoprint System (Quantimetrix Catalog No. 48-9150) περιλαμβάνει:

- Υπολογιστή (περιλαμβάνει το λογισμικό Lipoware Analysis Program)

- Έγχρωμο εκτυπωτή
- Ψηφιακό σαρωτή
- Θάλαμο ηλεκτροφόρησης
- Τροφοδοτικό (120V/220V)
- Υποδοχή προετοιμασίας 12 θέσεων
- Πηγή φωτός

### **6.8.3 Πειραματική πορεία**

25  $\mu$ L δείγματος (ορός ή πλάσμα) αναμειγνύεται με 200  $\mu$ L loading gel και τοποθετείται προσεκτικά με αυτόματη πιπέτα στο άνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει γέλη πολυακρυλαμιδίου 3%. Στη συνέχεια, τα δείγματα φωτοπολυμερίζονται για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας του φωτοπολυμερισμού, τα σωληνάκια τοποθετούνται στο θάλαμο ηλεκτροφόρησης και η ηλεκτροφόρηση πραγματοποιείται για 60 λεπτά με ένταση ρεύματος 3 mA για κάθε σωληνάκι. Ο θάλαμος ηλεκτροφόρησης περιέχει 12 θέσεις ηλεκτροφόρησης. Κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου τοποθετούνται -εκτός από τα δείγματα για μέτρηση- και δύο σωληνάκια με δείγμα που παρέχεται από τον κατασκευαστή για τον έλεγχο της ποιότητας. Για την ποσοτικοποίηση, χρησιμοποιείται ψηφιακός σαρωτής (ScanMaker 8700, Mikrotek Co, USA) και προσωπικός υπολογιστής iMac (Apple Computer Inc, USA) με το κατάλληλο λογισμικό. Μετά τη σάρωση, η ηλεκτροφορητική κινητικότητα (Rf, 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 (Rf=0), ενώ οι HDL μεταναστεύουν μπροστά (Rf=1). Τα υποκλάσματα των LDL υπολογίζονται χρησιμοποιώντας το Rf μεταξύ του κλάσματος των VLDL και του κλάσματος των HDL. Τα διάφορα υποκλάσματα των LDL κατανέμονται σε 7 μπάντες με Rf από 0.32 μέχρι Rf 0.64. Τα Rf 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 (lbLDL) και τα υποκλάσματα LDL3 ως LDL7 ορίζονται ως sdLDL. Το περιεχόμενο σε χοληστερόλη κάθε LDL υποκλάσματος υπολογίζεται με

πολλαπλασιασμό της AUC κάθε υποκλάσματος με τη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης του δείγματος (η μέτρηση της συγκέντρωσης της ολικής χοληστερόλης του δείγματος γίνεται ανεξάρτητα). Το ποσοστό της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων (sdLDL-C %) ορίζεται ως το ποσοστό της LDL-C που βρίσκεται στα sdLDL σωματίδια (δηλαδή στις μπάντες 3 ως 7). Επιπρόσθετα, το Lipoprint LDL System παρέχει τη μέση διάμετρο των LDL σωματιδίων κάθε δείγματος σε nm και χρησιμοποιεί το όριο των 26.8 nm για το διαχωρισμό των ασθενών σε δύο φαινότυπους: φαινότυπος A (απουσία sdLDL σωματιδίων) και non-A (παρουσία sdLDL σωματιδίων).

#### **6.8.4 Σημειώσεις**

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

### **6.9 Ανάλυση των υποκλασμάτων των HDL με τη χρησιμοποίηση του Lipoprint HDL system**

#### **6.9.1 Αρχή της μεθόδου**

Η μέθοδος βασίζεται στην αρχή ότι τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια εμφανίζουν διαφορετική κινητικότητα κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης με βάση το μέγεθός τους. Συγκεκριμένα, το Lipoprint HDL system περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, σωληνάρια γέλης πολυακρυλαμιδίου υψηλής ανάλυσης και loading gel σε υγρή μορφή που περιέχει λιπόφιλη χρωστική ουσία. Η χρωστική ουσία συνδέεται με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια ανάλογα με τη συγκέντρωση της χοληστερόλης κάθε σωματιδίου. Τα λιποπρωτεϊνικά αυτά σωματίδια στη συνέχεια υποβάλλονται σε ηλεκτροφόρηση. Στην 1<sup>η</sup> φάση της ηλεκτροφόρησης, τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια συγκεντρώνονται σε μία λεπτή μπάντα στο άνω μέρος του φιαλιδίου. Στη συνέχεια, καθώς τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια μεταναστεύουν στη γέλη διαχωρισμού, διαχωρίζονται σε λιποπρωτεϊνικές μπάντες ανάλογα με το μέγεθος τους από το μεγαλύτερο στο μικρότερο.

### **6.9.2 Υλικά και όργανα**

Κάθε kit των 100 δειγμάτων περιλαμβάνει:

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

Το Liporprint System περιλαμβάνει:

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

### **6.9.3 Πειραματική πορεία**

25  $\mu$ L δείγματος (ορός ή πλάσμα) αναμειγνύεται με 300  $\mu$ L loading gel και τοποθετείται προσεκτικά με αυτόματη πιπέτα στο άνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει γέλη πολυακρυλαμιδίου 3%. Στη συνέχεια, τα δείγματα φωτοπολυμερίζονται για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας του φωτοπολυμερισμού, τα σωληνάρια τοποθετούνται στο θάλαμο ηλεκτροφόρησης και η ηλεκτροφόρηση πραγματοποιείται για 50 λεπτά με ένταση ρεύματος 3 mA για κάθε σωληνάκι. Ο θάλαμος ηλεκτροφόρησης περιέχει 12 θέσεις ηλεκτροφόρησης. Για την ποσοτικοποίηση, χρησιμοποιείται ψηφιακός σαρωτής (ScanMaker 8700, Mikrotek Co, USA) και προσωπικός υπολογιστής iMac (Apple Computer Inc, USA) με το κατάλληλο λογισμικό. Μετά τη σάρωση, η Rf και η 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).

#### **6.9.4 Σημειώσεις**

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

### **6.10 Προσδιορισμός της ενζυμικής ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub>**

#### **6.10.1 Αρχή της μεθόδου**

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

### **6.10.2 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.

### **6.10.3 Διαλύματα εργασίας**

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

### **6.10.4 Πειραματική πορεία**

Για τη μέτρηση της ενεργότητας της LpPLA<sub>2</sub> χρησιμοποιούνται συνήθως 50 μL πλάσματος ή απομονωμένης HDL (αραιωμένα 1/50 v/v και 1/3 v/v, αντίστοιχα με Hepes pH 7.4). Για τη μέτρηση της ενζυμικής ενεργότητας των λιποπρωτεϊνικών υποκλασμάτων χρησιμοποιείται συνήθως τέτοιος όγκος δείγματος ώστε να περιέχει 4 μg πρωτεΐνης του

υποκλάσματος. Σε κάθε περίπτωση τα δείγματα τοποθετούνται σε πλαστικό σωληνάκι erpendorf και ο όγκος συμπληρώνεται με Herpes pH 7.4 μέχρι τα 90  $\mu\text{L}$ . Στη συνέχεια προστίθενται 10  $\mu\text{L}$  ( $^3\text{H-PAF}$ ) 100  $\mu\text{M}$  και τα δείγματα, αφού αναδευθούν ήπια, τοποθετούνται σε υδατόλουτρο όπου επωάζονται για 10 λεπτά στους  $37^\circ\text{C}$ . Στο τέλος αυτού του χρονικού διαστήματος η αντίδραση της LpPLA<sub>2</sub> με το υπόστρωμα τερματίζεται με την προσθήκη 20  $\mu\text{L}$  BSA 100  $\text{mg/mL}$  (η οποία δεσμεύει την περίσσεια του PAF που δεν αντέδρασε, καθώς και το lyso- PAF) και την τοποθέτηση των δειγμάτων, αφού αναδευθούν ισχυρά με vortex, σε πάγο για 15 λεπτά. Τέλος, αφού προστεθούν 80  $\mu\text{L}$  TCA 20% τα δείγματα αναδευούνται και πάλι με vortex και τοποθετούνται σε πάγο για άλλα 30 λεπτά.

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

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

όπου:

- $\text{cpm}\delta$  είναι οι κρούσεις που αποδίδουν τα 100  $\mu\text{L}$  κάθε δείγματος
- $\text{cpm}\tau$  είναι οι κρούσεις που αποδίδουν τα 100  $\mu\text{L}$  τυφλού
- E.E είναι η ειδική ενεργότητα του διαλύματος του ( $^3\text{H-PAF}$ ) 100  $\mu\text{M}$  (standard/10)

- α είναι ο χρόνος επώασης του δείγματος σε λεπτά
- β είναι τα  $\mu\text{L}$  του πλάσματος και της HDL ή τα  $\mu\text{g}$  πρωτεΐνης των λιποπρωτεϊνικών υποκλασμάτων

## **6.11 Προσδιορισμός των ενεργοτήτων της παραοξονάσης και αρυλεστεράσης του ενζύμου παραοξονάση 1 (PON1)**

### **6.11.1 Αρχή της μεθόδου**

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

### **6.11.2 Αντιδραστήρια - Όργανα**

- Μετρητής microELISA (SpectraMax 190, Molecular Devices)
- Παραοξόν (Διαθυλ-π-νιτροφαινυλοφωσφορικό οξύ, Sigma)
- Φαινυλοξικό οξύ (Aldrich)
- Χλωριούχο ασβέστιο ( $\text{CaCl}_2$ , Sigma)
- Tris-HCl (Τρίς-υδροξυμεθυλαμινομεθάνιο, Sigma)
- Πλακίδιο ELISA 96 θέσεων (Sarstedt)
- Πλακίδιο ELISA UV 96 θέσεων (Costar)
- Οκτακάναλη πολυπιπέτα μεταβαλλόμενου όγκου 20 - 200 $\mu\text{l}$  (Costar)

### **6.11.3 Διαλύματα εργασίας**

- Ρυθμιστικό διάλυμα μέτρησης ενεργότητας PON1 έναντι παραοξόν (ενεργότητα παραοξονάσης): Περιέχει 100 mM Tris-HCl και 2 mM (2 mmol/l)  $\text{CaCl}_2$ . Το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στο 8.0. Το διάλυμα διατηρείται στους 4°C.
- Ρυθμιστικό διάλυμα εργασίας παραοξονάσης: Το διάλυμα αυτό προκύπτει με την ανάμιξη κατάλληλου όγκου ρυθμιστικού διαλύματος μέτρησης ενεργότητας PON1 έναντι παραοξόν με αντίστοιχο όγκο παραοξόν ώστε η συγκέντρωσή του να είναι 6.11 mM.

- Ρυθμιστικό διάλυμα μέτρησης ενεργότητας PON1 έναντι φαινυλοξικού (ενεργότητα αρυλεστεράσης): Περιέχει 20 mM Tris-HCl και 2 mM (2 mmol/l) CaCl<sub>2</sub>. 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 μl φαινυλοξικού οξέος σε 10 ml ρυθμιστικού διαλύματος μέτρησης ενεργότητας PON1 έναντι φαινυλοξικού.

#### **6.11.4 Πειραματική διαδικασία**

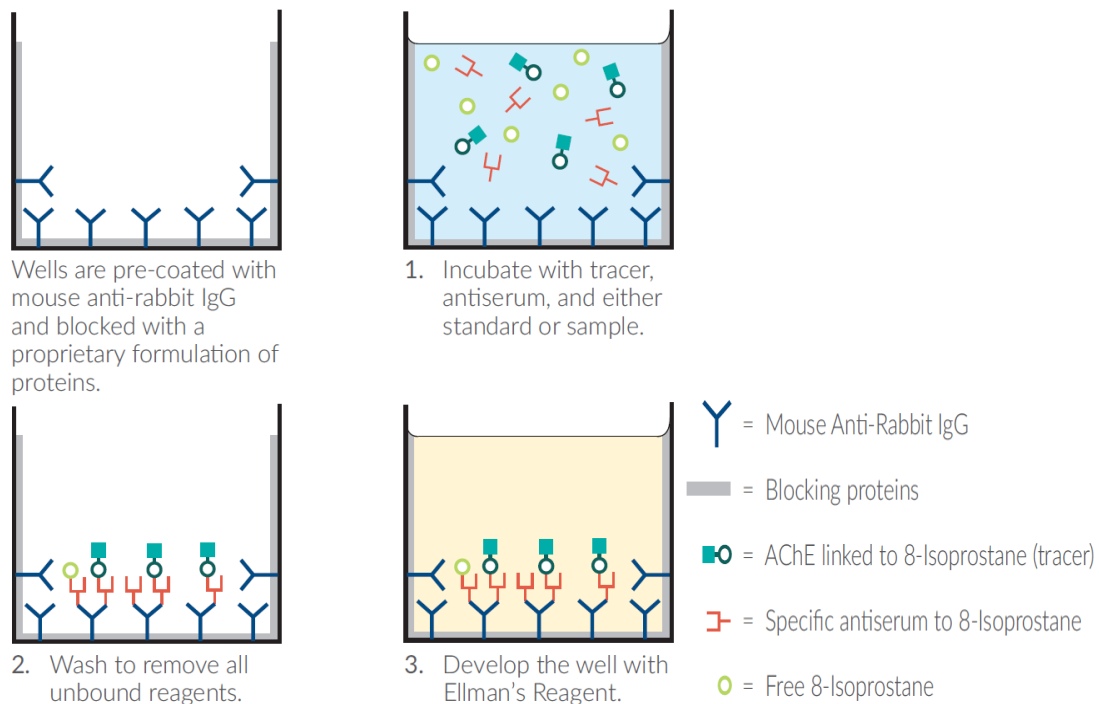
Η ενεργότητα της PON1 προσδιορίζεται έχοντας ως υπόστρωμα είτε το παραοξόν (ενεργότητα παραοξονάσης) είτε το φαινυλοξικό οξύ (ενεργότητα αρυλεστεράσης). Ο ρυθμός υδρόλυσης του παραοξόν προκύπτει από την καταγραφή της αύξησης της απορρόφησης στα 412 nm, στους 25°C για 1.5 λεπτό στο φασματοφωτόμετρο. Ο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

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

## 6.12 Προσδιορισμός των επιπέδων του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> στον ορό με ELISA

### 6.12.1 Αρχή της μεθόδου

Αυτή η ανάλυση βασίζεται στον ανταγωνισμό μεταξύ του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> (8-isoprostane) και του συζευγμένου 8-isoprostane-ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) (8-Isoprostane tracer) για ένα περιορισμένο αριθμό θέσεων σύζευξης με αντιγόνο κουνελιού έναντι 8-isoprostane (Εικόνα 10). Επειδή η συγκέντρωση του 8-isoprostane tracer παραμένει σταθερή, ενώ η συγκέντρωση του 8-isoprostane ποικίλει, η ποσότητα του 8-isoprostane tracer που μπορεί να συνδεθεί με αντίσωμα κουνελιού θα είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη συγκέντρωση του 8-isoprostane. Το σύμπλοκο του αντιγόνου με το 8-isoprostane (είτε ελεύθερο είτε tracer) συνδέεται με μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού έναντι IgG κουνελιού που έχουν προηγουμένως συνδεθεί στο τοίχωμα του κάθε κελιού του ELISA kit. Το kit πλένεται για να απομακρυνθούν οι ασύζευκτοι παράγοντες και στη συνέχεια το αντιδραστήριο Ellman (που περιέχει το υπόστρωμα για το AChE) προστίθεται στα κελιά. Το προϊόν αυτής της ενζυματικής αντίδρασης είναι ένα χαρακτηριστικό κίτρινο χρώμα που απορροφά εντόνως στα 412 nm. Η ένταση αυτού του χρώματος, που μετράται με σπεκτροφωτόμετρο είναι ανάλογη του 8-Isoprostane tracer που βρίσκεται συνδεδεμένο στο κελί. Αυτό με τη σειρά του είναι αντιστρόφως ανάλογο με την ποσότητα του ελεύθερου 8-isoprostane στο κελί.



**Εικόνα 10.** Μεθοδολογία προσδιορισμού των επιπέδων του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> στον ορό.

### 6.12.2 Υλικά και όργανα

Το Elisa kit που χρησιμοποιήθηκε είναι το 8-Isoprostane ELISA Kit Item No. 516351 (Cayman, Ann Arbor, USA) που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον ποσοτικό προσδιορισμό του 8-isoprostane στο πλάσμα, στα ούρα και σε άλλα βιολογικά δείγματα. Το kit έχει εύρος μέτρησης 0.8-500 pg/mL και ευαισθησία (80% B/B0) περίπου 3 pg/mL. Τα περιεχόμενα του kit φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Item	96 wells Quantity/Size
8-Isoprostane ELISA Antiserum	1 vial/100 dtn
8-Isoprostane AChE Tracer	1 vial/100 dtn
8-Isoprostane ELISA Standard	1 vial
ELISA Buffer Concentrate (10X)	2 vials/10 ml
Wash Buffer Concentrate (400X)	1 vial/5 ml
Polysorbate 20	1 vial/3 ml
Mouse Anti-Rabbit IgG Coated Plate	1 plate
96-Well Cover Sheet	1 cover
Ellman's Reagent	3 vials/100 dtn
ELISA Tracer Dye	1 vial
ELISA Antiserum Dye	1 vial

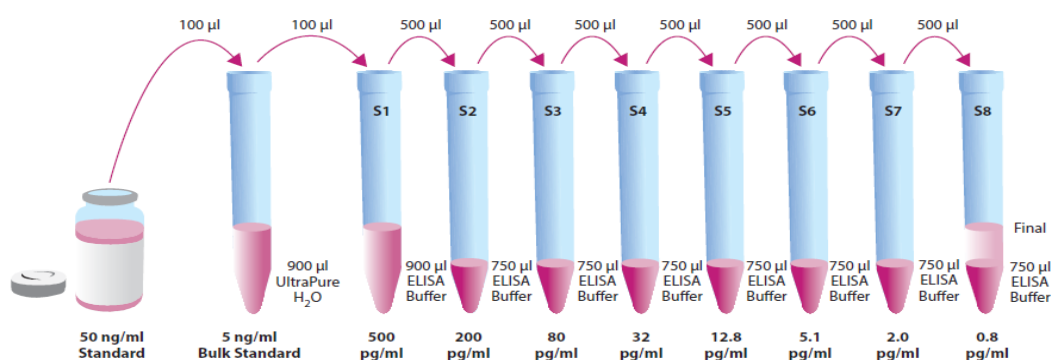
**Πίνακας 15.** Περιεχόμενα του kit για τον προσδιορισμού των επιπέδων του 8-isoprostane στον ορό.

### 6.12.3 Πειραματική πορεία

- Προετοιμασία ELISA Buffer: Ανασύσταση 1 φιαλιδίου ELISA Buffer Concentrate σε 9 mL ddH<sub>2</sub>O και μεταφέρουμε το περιεχόμενο σε corning των 50 mL σταδιακά χωρίς ανάδευση για 5 min. Ακολουθεί ήπια ανάδευση. Είναι σταθερό στους 4°C για 4 ημέρες.
- Προετοιμασία Wash Buffer: 1,25ml του συμπυκνωμένου wash buffer διαλύεται σε 500 mL απεσταγμένου νερού. Προστίθεται 250 μL tween-20 και αναδεύεται. Σταθερό στους 4°C για 1 εβδομάδα.
- Προετοιμασία 8-Isoprostane ELISA Standard: Αραίωση του 50 ng/ml 8-isoprostane ELISA Standard σε 5 ng/ml με μεταφορά 100 μl από το 50 ng/ml 8-isoprostane ELISA

Standard σε ένα erpendorf που περιέχει 900  $\mu\text{L}$  ddH<sub>2</sub>O. Ακολουθεί ανάδευση. Σταθερό στους 4 $^{\circ}\text{C}$  για 6 εβδομάδες.

- Προετοιμασία προτύπων (Εικόνα 11): Σε 8 erpendorfs προσθέτουμε στο 1ο 900  $\mu\text{L}$  ELISA Buffer και στα υπόλοιπα από 750  $\mu\text{L}$ . Προσθέτουμε 100  $\mu\text{L}$  από το 5 ng/mL 8-isoprostane EIA Standard στο 1ο erpendorf και αναδεύουμε. Η συγκέντρωση του προτύπου αυτού, το πρώτο σημείο στην καμπύλη, θα είναι 500 pg/mL. Σταδιακά αραιώνουμε το πρότυπο αφαιρώντας 500  $\mu\text{L}$  από 1ο erpendorf και μεταφέροντάς τα στο 2ο erpendorf και ανακατεύουμε καλά. Στη συνέχεια, αφαιρούμε 500  $\mu\text{L}$  από το 2ο erpendorf, τα μεταφέρουμε στο 3ο erpendorf και ανακατεύουμε καλά. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται για τα υπόλοιπα erpendorf. Τα αραιωμένα αυτά πρότυπα δεν πρέπει να αποθηκεύονται για περισσότερο από 24 ώρες.



**Εικόνα 11.** Προετοιμασία προτύπων για τον προσδιορισμό του 8-iso-PGF<sub>2a</sub>.

- Προετοιμασία 8- Isoprostane tracer: Ανασύσταση με 6 mL ELISA Buffer. Αφήνεται σε ηρεμία για 5 min ακολουθεί ήπια ανάδευση. Σταθερό στους 4 $^{\circ}\text{C}$  για 1 μήνα
- Προετοιμασία 8- Isoprostane antiserum: Ανασύσταση με 6 mL ELISA Buffer. Αφήνεται σε ηρεμία για 5 min ακολουθεί ήπια ανάδευση. Είναι σταθερό στους 4 $^{\circ}\text{C}$  για 1 μήνα.
- Προετοιμασία Ellman's reagent: Παρασκευάζεται αμέσως πριν τη χρήση. Η ανασύσταση γίνεται με 20 mL ddH<sub>2</sub>O. Είναι σταθερό στο σκοτάδι, για 1 ημέρα.



Όλα τα αντιδραστήρια αφήνονται να αποκτήσουν θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση τους. Η πλάκα ετοιμάζεται και οι θέσεις της καταγράφονται σε χαρτί όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Blk	S1	S1	1	1	1	9	9	9	17	17	17
B	Blk	S2	S2	2	2	2	10	10	10	18	18	18
C	NSB	S3	S3	3	3	3	11	11	11	19	19	19
D	NSB	S4	S4	4	4	4	12	12	12	20	20	20
E	B <sub>0</sub>	S5	S5	5	5	5	13	13	13	21	21	21
F	B <sub>0</sub>	S6	S6	6	6	6	14	14	14	22	22	22
G	B <sub>0</sub>	S7	S7	7	7	7	15	15	15	23	23	23
H	TA	S8	S8	8	8	8	16	16	16	24	24	24

Blk - Blank  
TA - Total Activity  
NSB - Non-Specific Binding  
B<sub>0</sub> - Maximum Binding  
S1-S8 - Standards 1-8  
1-24 - Samples

**Σχήμα 6.1.** Διάταξη πλάκας για τον προσδιορισμό του 8-iso-PGF<sub>2a</sub>.

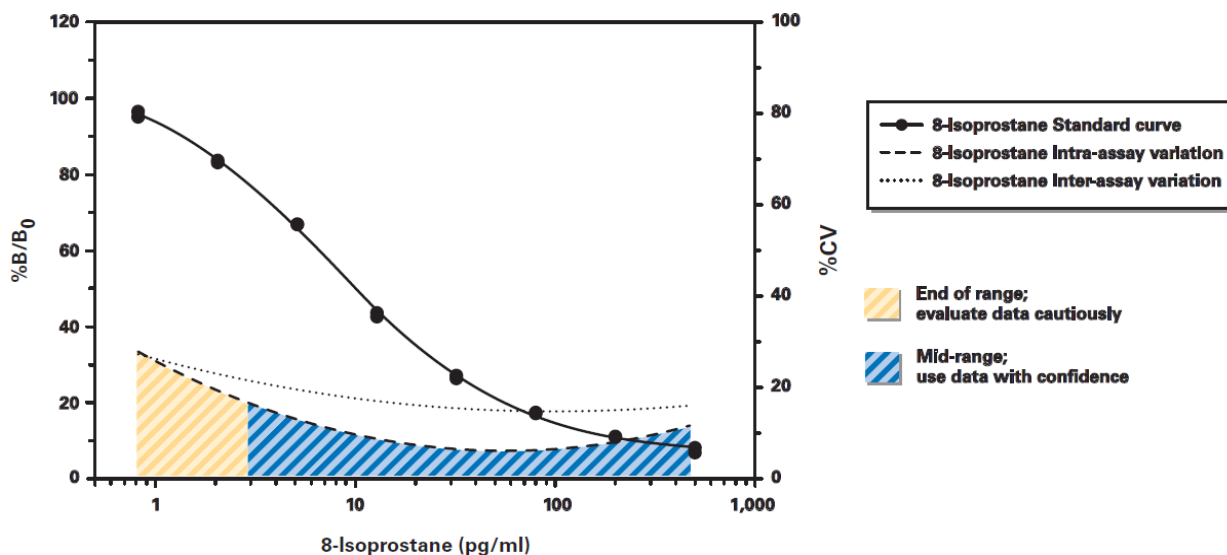
Τοποθετούμε στα κελιά τα αντιδραστήρια με την ακόλουθη σειρά:

- ELISA Buffer: Προσθέτουμε 100  $\mu$ L στη θέση NSB και 50  $\mu$ L στη θέση B<sub>0</sub>.
- 8-Isoprostane ELISA Standard: Προσθέτουμε 50  $\mu$ L στα κελιά S8 έως S1 από τα αντίστοιχα standards με το ίδιο tip της πιπέτας.
- Δείγματα: Προσθέτουμε 50  $\mu$ L από τα δείγματα στα κελιά όπως φαίνονται στο χαρτί θέσεων.
- 8-Isoprostane AChE Tracer: 50  $\mu$ L σε κάθε κελί εκτός από το TA και Blk.
- 8-Isoprostane ELISA Antiserum: 50  $\mu$ L σε κάθε κελί εκτός από το TA, Blk και NSB.
- Καλύπτουμε την πλάκα με πλαστική μεμβράνη και επωάζουμε για 18 ώρες στους 40C.
- Ξεπλένουμε 5 φορές με Wash Buffer το περιεχόμενο της πλάκας.
- Προσθέτουμε 200  $\mu$ L αντιδραστηρίου Ellman's σε κάθε κελί.
- Προσθέτουμε 5  $\mu$ L 8-Isoprostane AChE Tracer στα κελιά TA.
- Καλύπτουμε την πλάκα με πλαστική μεμβράνη για 90-120 λεπτά.
- Μέτρηση της απορρόφησης στα 405-420 nm στη συσκευή ELISA reader.

#### 6.12.4 Υπολογισμός αποτελεσμάτων

Η πρότυπη καμπύλη (Σχήμα 6.2Σχήμα ) είναι λογαριθμική και η συγκέντρωση είναι αντιστρόφως ανάλογη της απορρόφησης. Στον άξονα των y παρίσταται ο % λόγος των

απορροφήσεων B προς B<sub>0</sub> (%B/B<sub>0</sub>), ενώ στον άξονα των x οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις. Για τους υπολογισμούς των δειγμάτων λαμβάνεται υπόψη το ευθύγραμμο τμήμα. Τιμές μεγαλύτερες από 500 pg/mL χρειάζονται ξανά μέτρηση μετά από αραίωση σε ELISA Buffer. Κατά τη διάρκεια της εμφάνισης του χρώματος λαμβάνουμε υπόψη τις τιμές απορρόφησης όταν το B<sub>0</sub> βρίσκεται μεταξύ των ορίων 0.2 – 0.8.



**Σχήμα 6.2.** Πρότυπη καμπύλη για τον προσδιορισμό των επιπέδων του 8-iso-PGF<sub>2a</sub>.

### 6.13 Προσδιορισμός της apoC-II

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

#### 6.13.1 Αρχή της μεθόδου

Όταν ο ορός του ασθενή αναμιγνύεται με αντιδραστήριο που περιέχει αντίσωμα για την apoC-II δημιουργείται σύμπλοκο από την αλληλεπίδραση αντιγόνου-αντισώματος, το οποίο είναι αδιάλυτο και προκαλεί θολερότητα. Η θολερότητα προσδιορίζεται στα 450 nm και στη συνέχεια υπολογίζεται ποσοτικά η συγκέντρωση της apoC-II στον ορό.

### 6.13.2 Περιεχόμενα του kit

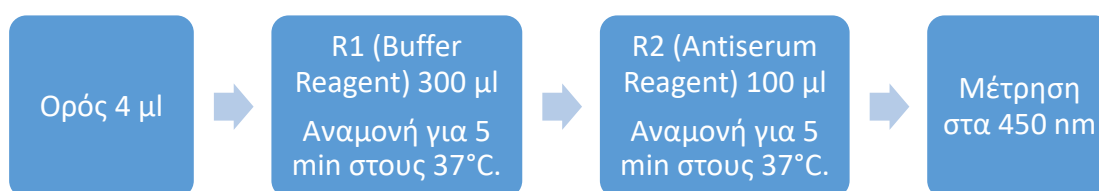
- Αντιδραστήρια (Liquid Stable)
- R1: Buffer Reagent 3 x 20 ml
- Tris(hydroxymethyl)aminomethane
- R2: Antiserum Reagent 1 x 20 ml
- Anti-human apolipoprotein CII αντιορός αίγας

Υλικά που δεν παρέχονται με το kit:

- 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.

### 6.13.3 Περιγραφή της διαδικασίας

Το kit είναι κατάλληλο για χρήση σε αυτόματους αναλυτές διπλού αντιδραστηρίου (two-reagent automated chemistry analysers). Ένα παράδειγμα της αυτοματοποιημένης διαδικασίας (αναλυτής Hitachi 717) φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



**Σχήμα 6.3.** Διαδικασία μέτρησης της ApoCII.

Στην περίπτωση που η συγκέντρωση της apoC-II είναι μεγαλύτερη από το εύρος της καμπύλης βαθμονόμησης αραιώνουμε 1 μέρος του ορού με 4 μέρη ισότονου ορού και επαναλαμβάνουμε τη μέτρηση, πολλαπλασιάζοντας επί 5 την τελική τιμή.

#### **6.13.4 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. Ο συντελεστή μεταβλητότητας της μέτρησης ενός δείγματος με συγκέντρωση apoC-II 4 mg/dL είναι  $< 5\%$ . Το εύρος τιμών της μεθόδου είναι 1-15 mg/dL.

#### **6.14 Προσδιορισμός της apoC-III**

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

##### **6.14.1 Αρχή της μεθόδου**

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

##### **6.14.2 Περιεχόμενα του kit**

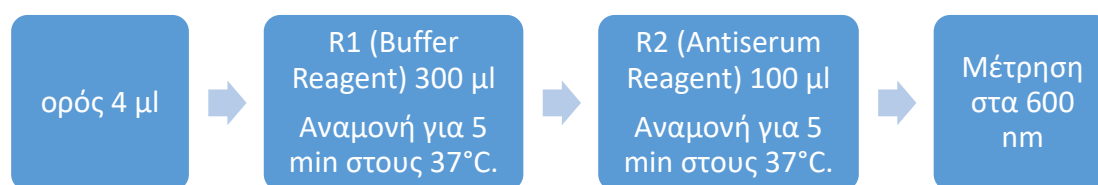
- Αντιδραστήρια (Liquid Stable)
- R1: Buffer Reagent 3 x 20 ml
- Tris(hydroxymethyl)aminomethane
- R2: Antiserum Reagent 1 x 20 ml
- Anti-human apolipoprotein CIII αντιορός αίγας

Υλικά που δεν παρέχονται με το kit:

- 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.

### 6.14.3 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) φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



**Σχήμα 6.4.** Διαδικασία μέτρηση της ApoCIII.

Στην περίπτωση που η συγκέντρωση της apoC-II είναι μεγαλύτερη από το εύρος της καμπύλης βαθμονόμησης αραιώνουμε 1 μέρος του ορού με 4 μέρη ισότονου ορού και επαναλαμβάνουμε τη μέτρηση, πολλαπλασιάζοντας επί 5 την τελική τιμή.

### 6.14.4 Ευσensθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου

Όταν χρησιμοποιείται φυσιολογικός ορός ως δείγμα η απορρόφηση είναι < 0.200 nm. Όταν χρησιμοποιείται calibrator με συγκέντρωση apoC-III περίπου 4 mg/dL η απορρόφηση είναι 0.020-0.200 nm. Όταν χρησιμοποιείται δείγμα ελέγχου το αποτέλεσμα είναι μεταξύ ± 10% από την αναμενόμενη τιμή. Ο συντελεστής μεταβλητότητας της μέτρησης ενός δείγματος

με συγκέντρωση apoC-III περίπου 4 mg/dL είναι < 5%. Το εύρος τιμών της μεθόδου είναι 3-30 mg/dL.

### **6.15 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 [540]. 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 τεστ Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών. Η σύγκριση μεταξύ των τριών θεραπευτικών σχημάτων διενεργήθηκε με τη χρησιμοποίηση της ανάλυσης της μεταβλητότητας σε μία διεύθυνση (one-way analysis of variance, ANOVA), η οποία συνοδεύονταν από τη δοκιμασία των ελαχίστων διαφορών (LSD test, least significance differences test) ή με τη δοκιμασία Kruskal-Wallis για τις κανονικές και μη- κανονικές μεταβλητές, αντίστοιχα. Η σύγκριση μεταξύ των μεταβολών των διαφόρων παραμέτρων (dependent variable) ανάμεσα στις ομάδες έγινε μετά από διόρθωση για τα αρχικά επίπεδα της κάθε παραμέτρου (covariate), με τη χρήση της ANCOVA (analysis of covariance).

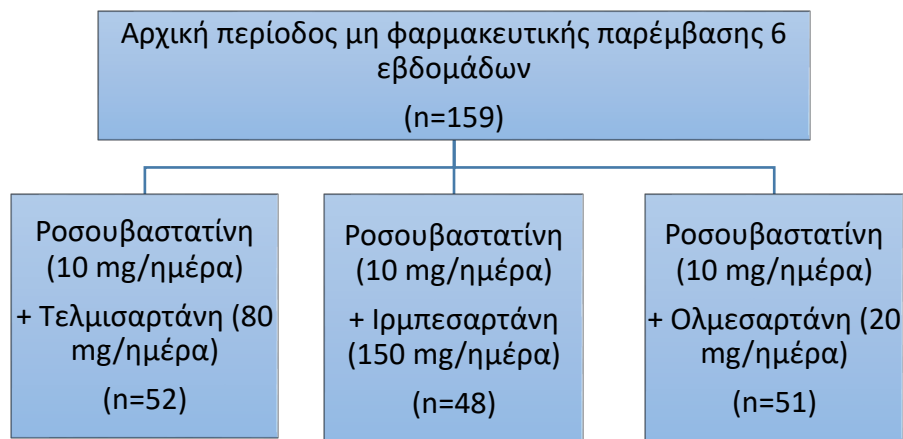
Για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ μίας εξαρτημένης μεταβλητής και μίας ομάδας ανεξάρτητων παραμέτρων (ή προγνωστικών δεικτών, predictors) χρησιμοποιήθηκε η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (multivariate regression analysis). Η δοκιμασία  $\chi^2$  χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των ποσοστών. Οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών της μελέτης εκτιμήθηκαν με τη χρησιμοποίηση του Pearson product-moment correlation coefficient ( $r$ ) ή του Spearman's rank order correlation ( $\rho$ ) για τις κανονικές και μη-κανονικές μεταβλητές, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν χωρίς να συμπεριληφθούν οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το  $p < 0.05$ . Το στατιστικό πρόγραμμα Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 (SPSS Inc.) χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων.

## 7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 7.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν 159 ασθενείς (Σχήμα 7.1). Από αυτούς τους ασθενείς μετά την υγεινοδιαιτητική παρέμβαση 8 δεν πληρούσαν πλέον τα κριτήρια ένταξης και δεν συμμετείχαν στην τυχαιοποίηση των ασθενών. Τελικά 151 ασθενείς (73 άνδρες,  $60 \pm 10$  ετών) ολοκλήρωσαν τη μελέτη ( $n=52$  στην ομάδα PT,  $n=48$  στην ομάδα PI, και  $n=51$  στην ομάδα PO) και αυτοί οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη στατιστική ανάλυση. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη μελέτη και η συμμόρφωση όλων των ασθενών στη θεραπεία που τους χορηγήθηκε ήταν  $>80\%$ . Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών φαίνονται παρακάτω (Πίνακας 16).

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες όσον αφορά την ηλικία, το φύλο και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Επιπρόσθετα, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά το ποσοστό των ατόμων που ήταν καπνιστές.



Σχήμα 7.1. Οργανόγραμμα της μελέτης.

	<b>Ομάδα ΡΤ</b>	<b>Ομάδα ΡΙ</b>	<b>Ομάδα ΡΟ</b>	<b>p</b>
<b>Άνδρες/Γυναίκες</b>	27/25	22/26	24/27	NS
<b>Ηλικία (έτη)</b>	60 ± 10	60 ± 10	58 ± 12	NS
<b>Καπνιστές (%)</b>	22	27	23	NS
<b>Σωματικό βάρος (kg)</b>	79 ± 11	81 ± 12	78 ± 11	NS
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29 ± 4	29 ± 5	28 ± 4	NS
<b>Περίμετρος μέσης (cm)</b>	101 ± 9	101 ± 11	100 ± 8	NS
<b>ΣΑΠ (mmHg)</b>	153 ± 14	152 ± 11	151 ± 11	NS
<b>ΔΑΠ (mmHg)</b>	91 ± 10	90 ± 9	93 ± 8	NS

**Πίνακας 16.** Αρχικές τιμές των δημογραφικών και ανθρωπομετρικών παραμέτρων των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη.

ΡΤ: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, ΡΙ: ροσουβαστατίνη+ ιρμπεσαρτάνη, ΡΟ: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη, BMI: Δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση, NS: μη σημαντική.

\*Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση).

## 7.2 Ασφάλεια

Από τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη κανένας δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όλοι ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Και τα 3 θεραπευτικά σχήματα ήταν εξίσου καλά ανεκτά

## 7.3 Μεταβολές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων (σωματικό βάρος, BMI, περίμετρος της μέσης) σε καμία από τις 3 ομάδες ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης (Πίνακας 17).



	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*	Ποσοστιαία μεταβολή
<b>Σωματικό Βάρος (kg)</b>			
Ομάδα PT	79 ± 11	78 ± 12	-0.7%
Ομάδα PI	81 ± 12	81 ± 12	+0.2%
Ομάδα PO	78 ± 11	78 ± 10	+0.4%
<b>Περίμετρος μέσης (cm)</b>			
Ομάδα PT	101 ± 9	100 ± 10	-1%
Ομάδα PI	101 ± 11	101 ± 14	0%
Ομάδα PO	100 ± 8	101 ± 9	+1%
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Ομάδα PT	29 ± 4	29 ± 4	-0.1%
Ομάδα PI	29 ± 5	29 ± 5	+0.3%
Ομάδα PO	28 ± 4	28 ± 4	+0.3%

**Πίνακας 17.** Ανθρωπομετρικοί παράμετροι πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.

PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη BMI: Δείκτης μάζας σώματος, NS: μη σημαντική.

\*Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση).

#### **7.4 Μεταβολές της αρτηριακής πίεσης**

Παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης σε όλες τις ομάδες (Πίνακας 18) [541].

	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*	Ποσοστιαία μεταβολή
<b>Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)</b>			
Ομάδα PT	153 ± 14	136 ± 19	-11% <sup>†</sup>
Ομάδα PI	152 ± 11	135 ± 15	-11% <sup>†</sup>
Ομάδα PO	151 ± 11	134 ± 14	-11% <sup>†</sup>
<b>Διαστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)</b>			
Ομάδα PT	91 ± 10	81 ± 13	-11% <sup>†</sup>
Ομάδα PI	90 ± 9	82 ± 9	-9% <sup>†</sup>
Ομάδα PO	93 ± 8	83 ± 7	-13% <sup>†</sup>
<b>Πίνακας 18.</b> Αρτηριακή πίεση πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας. PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη. *Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση). <sup>†</sup> p<0.001 σε σύγκριση με την αρχική τιμή.			

### 7.5 Μεταβολές των παραμέτρων της ομοιοστασίας των υδατανθράκων

Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR κατά 29% στην ομάδα PT ( $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή,  $p < 0.01$  σε σύγκριση με την ομάδα PI και  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την ομάδα PO) (Πίνακας 19) [541]. Αντίθετα, παρατηρήθηκε μια αύξηση του δείκτη HOMA-IR στις ομάδες PI (+16%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή) και PO (+14%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή). Ο δείκτης λειτουργίας των β-παγκρεατικών κυττάρων HOMA-B μειώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με την αρχική τιμή στην ομάδα PT (-28%,  $p < 0.01$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή,  $p < 0.001$  σε σύγκριση με την ομάδα PI και  $p < 0.005$  σε σύγκριση με την ομάδα PO), ενώ αντίθετα ο δείκτης αυτός αυξήθηκε στις ομάδες PI (+ 9%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή) και PO (+ 8%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή) (Σχήμα 7.1 Σχήμα 7.1).

	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*	Ποσοστιαία μεταβολή
<b>Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)</b>			
Ομάδα PT	112 ± 10	113 ± 9	+1.1%
Ομάδα PI	110 ± 10	112 ± 7	+1.8%
Ομάδα PO	114 ± 11	114 ± 8	0%
<b>Ινσουλίνη ορού νηστείας (μU/mL)</b>			
Ομάδα PT	10.4 (2.4-28.1)	8.2 (2.4-18.8)	-21% <sup>†,¶,§</sup>
Ομάδα PI	9.1 (2-26.5)	10.2 (2-25.2)	+12% <sup>†</sup>
Ομάδα PO	10.1 (2-29.6)	10.9 (2-19.1)	+8% <sup>†</sup>
<b>HOMA-IR</b>			
Ομάδα PT	2.6 (0.6-6.6)	1.82 (0.5-5.1)	-29% <sup>†,¶,§</sup>
Ομάδα PI	2.5 (0.5-6.2)	2.89 (0.5-8.1)	+16% <sup>†</sup>
Ομάδα PO	2.4 (0.5-7.9)	2.74 (0.5-5.2)	+14% <sup>†</sup>
<b>HOMA-B</b>			
Ομάδα PT	105 (20-300)	75 (32-147)	-28% <sup>‡,¶,§,§§</sup>
Ομάδα PI	95 (20-304)	104 (12-302)	+9% <sup>†</sup>
Ομάδα PO	92 (28-268)	91 (33-158)	+8% <sup>†</sup>
<b>Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (%)</b>			
Ομάδα PT	6.0 ± 0.8	6.1 ± 0.6	+1.8%
Ομάδα PI	5.9 ± 0.5	6.0 ± 0.5	+1.9%
Ομάδα PO	5.9 ± 0.7	6.0 ± 0.5	+2.3%

**Πίνακας 19.** Παράμετροι της ομοιοστασίας των υδατανθράκων πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.

PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιρμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη, HOMA-IR: Δείκτης αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, HOMA-B: Δείκτης λειτουργίας των β-παγκρεατικών κυττάρων.

\*Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) με εξαίρεση τη γλυκόζη νηστείας, το δείκτη HOMA-IR και το δείκτη HOMA-B που εκφράζονται ως διάμεση τιμή (εύρος).

<sup>†</sup>p<0.05 σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

<sup>¶¶</sup>p<0.001 σε σύγκριση με την ομάδα PI.

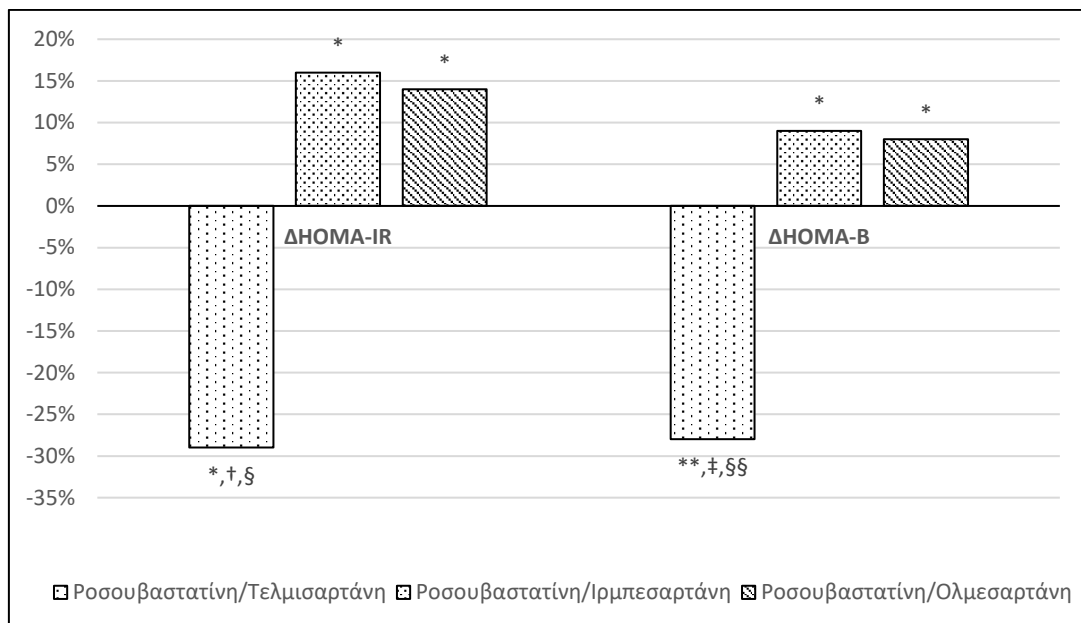
<sup>‡</sup>p<0.01 σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

<sup>§</sup>p<0.05 σε σύγκριση με την ομάδα PO.

<sup>¶¶</sup>p<0.01 σε σύγκριση με την ομάδα PI.

<sup>§§</sup>p<0.005 σε σύγκριση με την ομάδα PO.

Τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας μειώθηκαν μόνο στην ομάδα PT (-21%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή), ενώ αυξήθηκαν στις ομάδες PI (+ 12%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή,  $p < 0.01$  σε σύγκριση με την ομάδα PT) και PO (+ 8%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με την ομάδα PT). Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης και της HbA1c και στις 3 ομάδες της μελέτης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.



**Σχήμα 7.1.** Ποσοστιαία μεταβολή (Δ) του δείκτη HOMA- IR και του δείκτη HOMA-B μετά από 6 μήνες θεραπείας.

\* $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή. † $p < 0.01$  ομάδα PT σε σύγκριση με την ομάδα PI. § $p < 0.05$  ομάδα PT σε σύγκριση με την ομάδα PO.

\*\* $p < 0.01$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή. ‡ $p < 0.001$  ομάδα PT σε σύγκριση με την ομάδα PI. §§ $p < 0.005$  ομάδα PT σε σύγκριση με την ομάδα PO.

## 7.6 Μεταβολές των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων

Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της TC, των TGs και της LDL-C σε όλες τις ομάδες, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή των επιπέδων της HDL-C (Πίνακας 20) [541]. Ωστόσο, δεν υπήρχαν διαφορές στις μεταβολές των τιμών των

λιπιδαιμικών παραμέτρων μεταξύ των 3 ομάδων. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της apoB, της apoE, της apoCII και της apoCIII σε όλες τις ομάδες, ενώ δεν σημειώθηκαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της apoAI και της Lp(a) (Πίνακας 20). Δεν υπήρχαν διαφορές στις μεταβολές των τιμών των απολιποπρωτεϊνών μεταξύ των 3 ομάδων της μελέτης.

	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*	Ποσοστιαία μεταβολή
<b>Ολική χοληστερόλη (mg/dL)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	271 ± 29	177 ± 28	-35% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	269 ± 23	170 ± 30	-37% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	274 ± 27	175 ± 32	-36% <sup>‡</sup>
<b>Τριγλυκερίδια (mg/dL)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	180 (152-290)	135 (81-270)	-25% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	173 (151-276)	125 (77-252)	-28% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	187 (153-289)	147 (76-210)	-23% <sup>‡</sup>
<b>HDL-C (mg/dL)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	55 ± 7	56 ± 7	+1%
<b>Ομάδα PI</b>	58 ± 11	59 ± 15	+1%
<b>Ομάδα PO</b>	53 ± 9	54 ± 10	+2%
<b>LDL-C (mg/dL)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	182 ± 23	105 ± 28	-42% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	176 ± 23	99 ± 22	-44% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	183 ± 22	99 ± 31	-46% <sup>‡</sup>
<b>ApoAI (mg/dL)</b>			

<b>Ομάδα PT</b>	156 ± 19	156 ± 16	+1%
<b>Ομάδα PI</b>	159 ± 34	161 ± 33	+1%
<b>Ομάδα PO</b>	152 ± 18	155 ± 26	+2%
<b>ΑpoB (mg/dL)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	129 ± 25	84 ± 17	-35% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	115 ± 32	75 ± 20	-35% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	119 ± 22	74 ± 19	-37% <sup>‡</sup>
<b>ΑpoE (mg/dL)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	47 (21-63)	36 (22-71)	-24% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	47 (20-69)	34 (26-50)	-27% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	43 (19-63)	34 (23-49)	-22% <sup>‡</sup>
<b>Λιποπρωτεΐνη (a) (mg/L)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	7.4 (2.4-37.8)	7.6 (2.4-44.8)	+3%
<b>Ομάδα PI</b>	7.9 (2.5-40)	8.5 (2.4-44.2)	+8%
<b>Ομάδα PO</b>	5.5 (2.4-35)	6.0 (2.4-33)	+10%
<b>ΑpoCII (mg/dL)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	5.2 ± 0.5	4.3 ± 0.9	-17% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	6.2 ± 1.3	5.0 ± 0.9	-20% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	6.0 ± 2.1	4.9 ± 1.1	-18% <sup>‡</sup>
<b>ΑpoCIII (mg/dL)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	10.6 (9-19)	9.5 (6.5-12.6)	-10% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	11.7 (8.7-18.4)	10.0 (7.3-19.8)	-15% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	10.3 (6.9-23.6)	9.0 (5.9-12.8)	-13% <sup>‡</sup>

**Πίνακας 20.** Λιπιδαιμικές παράμετροι πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.

PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιρμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη, HDL-C: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη, LDL-C: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη, Apo: απολιποπρωτεΐνη.

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) με εξαίρεση τα τριγλυκερίδια, την ApoE, την Lp(a) και την ApoCIII που εκφράζονται ως διάμεση τιμή (εύρος).

†p<0.05 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, ‡p<0.001 σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

### 7.7 Μεταβολές των τιμών των δεικτών φλεγμονής

Τα επίπεδα της hsCRP μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα PT (-44%, p < 0.05 σε σύγκριση με την αρχική τιμή και με τις ομάδες PI και PO), ενώ παρατηρήθηκε επίσης μικρή και όχι στατιστικά σημαντική μείωση στην ομάδα PI (-12%) και PO (-22%) () [541].

	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*	Ποσοστιαία μεταβολή
<b>Υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)</b>			
Ομάδα PT	2.2 (0.3-7.9)	1.2 (0.4-7.0)	-44%†,¶
Ομάδα PI	2.2 (0.3-12.3)	1.9 (0.2-11.4)	-12%
Ομάδα PO	2.1 (0.7-4.0)	1.7 (0.7-6.2)	-22%

**Πίνακας 21.** Επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.

PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιρμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη.

\*Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεση τιμή (εύρος).

†p<0.05 σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

¶p<0.05 σε σύγκριση με τις ομάδες PI και PO.

### **7.8 Μεταβολές των τιμών των υποκλασμάτων των LDL σωματιδίων**

Παρατηρήθηκε μια παρόμοια μείωση της χοληστερόλης όλων των υποκλασμάτων της LDL σε όλες τις ομάδες ασθενών (Πίνακας 22) ( $p = \text{NS}$  για όλες τις συγκρίσεις των μεταβολών μεταξύ των ομάδων) [542]. Πρέπει να αναφερθεί ότι η μείωση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη στην ομάδα PT (κατά 67%,  $p < 0.001$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή) σε σύγκριση με τις ομάδες PI (κατά 58%,  $p = 0.003$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή) και PO (κατά 61%,  $p < 0.001$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή), χωρίς όμως να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση της χοληστερόλης των μεγάλων LDL υποκλασμάτων και στις 3 ομάδες (PT κατά 36%,  $p < 0.001$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή; PI κατά 39%,  $p < 0.001$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή; και PO κατά 40%,  $p < 0.001$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή). Επίσης, παρατηρήθηκε μια παρόμοια αύξηση του μέγεθος των LDL σωματιδίων και στις 3 ομάδες (PT κατά 1.4%,  $p = 0.002$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή; PI κατά 1.0%,  $p = 0.04$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή; και PO κατά 1.4%,  $p = 0.001$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή,  $p = \text{NS}$  για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων). Στην ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης μόνο τα αρχικά επίπεδα της sdLDL χοληστερόλης και η μείωση των TG συσχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τις μειώσεις της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων σε όλες τις ομάδες ασθενών (Πίνακας 23).

### **7.9 Μεταβολές των επιπέδων της Lp-PLA<sub>2</sub> πλάσματος**

Η μάζα της Lp-PLA<sub>2</sub> του πλάσματος μειώθηκε εξίσου στις ομάδες PT (-28%,  $p = 0.001$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή), PI (-32%,  $p = 0.01$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή) και PO (-28%,  $p = 0.001$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή,  $p = \text{NS}$  για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων) (Πίνακας 22). Επίσης, η ενεργότητα της Lp-PLA<sub>2</sub> πλάσματος μειώθηκε εξίσου σε όλες τις ομάδες σε σύγκριση με την αρχική τιμή (PT κατά 36%,  $p < 0.001$ ; PI κατά 38%,  $p < 0.001$ ; και PO κατά 42%,  $p < 0.001$ ;  $p = \text{NS}$  για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων). Σε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης μόνο η μείωση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων και η αρχική ενεργότητα της Lp-PLA<sub>2</sub> συσχετίστηκαν σημαντικά και ανεξάρτητα με τη μείωση της ενεργότητας της Lp-PLA<sub>2</sub> σε όλες τις ομάδες ασθενών (Πίνακας 24).



	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*	Ποσοστιαία μεταβολή
<b>Χοληστερόλη των μεγάλων υποκλασμάτων της LDL (mg/dL)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	75 ± 20	48 ± 13	-36% <sup>†</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	81 ± 16	49 ± 12	-39% <sup>†</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	78 ± 16	46 ± 13	-41% <sup>‡</sup>
<b>Χοληστερόλη των μικρών πυκνών υποκλασμάτων της LDL (mg/dL)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	17 (2-69)	5.5 (0-31)	-67% <sup>†</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	15 (7-44)	6.4 (1-18)	-58% <sup>†</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	17 (2-78)	6.7 (1-27)	-61% <sup>†</sup>
<b>Μέγεθος LDL σωματιδίων (Å)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	261 ± 7	265 ± 6	+1.4% <sup>¶</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	262 ± 4	265 ± 5	+1.0% <sup>§</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	262 ± 6	266 ± 4	+1.4% <sup>§§</sup>
<b>Ενεργότητα της Lp-PLA<sub>2</sub> πλάσματος (nmol/mL/min)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	57 ± 17	35 ± 12	-38% <sup>†</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	53 ± 11	33 ± 9	-38% <sup>†</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	58 ± 14	33 ± 10	-43% <sup>†</sup>
<b>Μάζα της Lp-PLA<sub>2</sub> πλάσματος [ng/mL]</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	277 ± 40	200 ± 30	-28% <sup>††</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	301 ± 20	203 ± 30	-32% <sup>¶¶</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	304 ± 34	220 ± 46	-27% <sup>††</sup>

**Πίνακας 22.** Συγκέντρωση της χοληστερόλης των LDL υποκλασμάτων, μέγεθος των LDL υποκλασμάτων, καθώς και ενεργότητα και μάζα της Lp-PLA<sub>2</sub> του πλάσματος πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.

PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιρμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη, LDL: Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, Lp-PLA<sub>2</sub>: Φωσφολιπάση A<sub>2</sub> που σχετίζεται με λιποπρωτεΐνες.

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) με εξαίρεση τη χοληστερόλη των μικρών πυκνών υποκλασμάτων της LDL που εκφράζεται ως διάμεση τιμή (εύρος).

†:p<0.001 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, ‡:p=0.003 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, ¶:p=0.002 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, §:p=0.04 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, §§:p=0.001 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, ††:p=0.001 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, ¶¶:p=0.010 σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

	Ομάδα PT		Ομάδα PI		Ομάδα PO	
	beta	p	beta	p	beta	p
<b>Αρχική τιμή της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων</b>	0.604	0.001	0.625	0.001	0.617	0.003
<b>Μείωση των τριγλυκεριδίων</b>	0.384	0.005	0.205	0.03	0.320	0.035

**Πίνακας 23.** Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για τον καθορισμό των παραμέτρων που καθορίζουν τη μεταβολή της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων ( $R^2 = 0.852$ )\*.

sdLDL: μικρά πυκνά LDL σωματίδια, ΔTG: μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιρμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη

\*Σε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης εκτιμήθηκαν οι παρακάτω μεταβλητές: ηλικία, φύλο, κάπνισμα, περιφέρεια μέσης, δείκτης μάζας σώματος, αρχική τιμή της χοληστερόλης

των sdLDL σωματιδίων, μέγεθος των LDL σωματιδίων, ενεργότητα και μάζα της Lp-PLA2, καθώς και τα αρχικά επίπεδα και οι μεταβολές των TG, της LDL-C και του δείκτη HOMA-IR. Οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο ήταν εκείνες που στην μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετιζόνταν με τις μεταβολές των επιπέδων της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων.

	Ομάδα PT		Ομάδα PI		Ομάδα PO	
	beta	p	beta	p	beta	p
<b>Αρχική τιμή της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων</b>	0.489	0.002	0.486	0.008	0.581	<0.001
<b>Μείωση των τριγλυκεριδίων</b>	0.215	0.036	0.224	0.029	0.432	0.003

**Πίνακας 24.** Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για την ανίχνευση των παραμέτρων που καθορίζουν τις μεταβολές της ενεργότητας της Lp-PLA2 ( $R^2 = 0.435$ )\*.

sdLDL: μικρά πυκνά LDL σωματίδια, ΔTG: μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιρμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη.

\*Σε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης εκτιμήθηκαν οι παρακάτω μεταβλητές: ηλικία, φύλο, κάπνισμα, περιφέρεια μέσης, δείκτης μάζας σώματος, αρχική συγκέντρωση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων, μέγεθος των LDL σωματιδίων, ενεργότητα και μάζα της Lp-PLA2, καθώς και τα αρχικά επίπεδα και οι μεταβολές των TG, της LDL-C και του δείκτη HOMA-IR. Οι συγκεκριμένες μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο ήταν εκείνες που στη μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετιζόταν με τη μείωση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων.

### 7.10 Μεταβολές των υποκλασμάτων της HDL

Μετά από 6 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκε παρόμοια μεταβολή της ολικής HDL-C και της χοληστερόλης των HDL υποκλασμάτων σε όλες τις ομάδες της μελέτης (Πίνακας 25,  $p = NS$  για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων) [543]. Πράγματι, σε όλες οι ομάδες παρατηρήθηκαν παρόμοιες σημαντικές αυξήσεις της χοληστερόλης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων (PT κατά 11%, PI κατά 7%, PO κατά 15%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές για όλες τις ομάδες), ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της χοληστερόλης των ενδιάμεσων HDL υποκλασμάτων σε καμία ομάδα. Αντίθετα, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση της χοληστερόλης των μικρών HDL υποκλασμάτων (PT κατά 22%, PI κατά 13% και PO κατά 15%,  $p < 0.05$  σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές για όλες τις ομάδες) χωρίς να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων.

	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*	Ποσοστιαία μεταβολή
<b>HDL-C (mg/dL)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	55 ± 7	56 ± 7	+1%
<b>Ομάδα PI</b>	58 ± 11	59 ± 15	+1%
<b>Ομάδα PO</b>	53 ± 9	54 ± 10	+2%
<b>Χοληστερόλη των μεγάλων υποκλασμάτων της HDL [mg/dL (mmol/L)]</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	15.8 ± 6.5	17.5 ± 5.4	+11.1% <sup>†</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	17.1 ± 9.3	18.3 ± 7.7	+7.0% <sup>†</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	14.5 ± 6.2	16.8 ± 6.3	+15.6% <sup>†</sup>
<b>Χοληστερόλη των ενδιάμεσων υποκλασμάτων της HDL [mg/dL (mmol/L)]</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	28.3 ± 5.0	27.7 ± 5.3	-2.2%
<b>Ομάδα PI</b>	28.3 ± 6.9	27.0 ± 6.8	-4.8%
<b>Ομάδα PO</b>	27.1 ± 5.6	27.2 ± 5.7	+0.3%

<b>Χοληστερόλη των μικρών υποκλασμάτων της HDL [mg/dL (mmol/L)]</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	12.5 ± 3.2	9.7 ± 3.2	-22.7% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	11.1 ± 2.6	9.7 ± 2.3	-13.1% <sup>‡</sup>
<b>Ομάδα PO</b>	12.0 ± 2.2	10.2 ± 2.9	-15.3% <sup>‡</sup>

**Πίνακας 25.** Μεταβολή της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των HDL υποκλασμάτων πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.

HDL-C: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη, PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιρμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη.

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση).

<sup>†</sup>p<0.05 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, <sup>‡</sup>p<0.005 σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

### **7.11 Μεταβολές της ενεργότητας της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> και της PON1**

Παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση της ενεργότητας της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> στην ομάδα PT (κατά 21%, p = 0.008 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές) (Πίνακας 26) [543]. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στην ομάδα PI (-4%, p = 0.31) και PO (+ 3%, p = 0.66) με αποτέλεσμα να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων (PT σε σύγκριση με PI: p = 0.005 και PT σε σύγκριση με PO: p = 0.01). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στη μάζα της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> σε καμία ομάδα (Πίνακας 26). Επιπρόσθετα, δεν ανιχνεύθηκαν μεταβολές των ενεργοτήτων της PON1 σε παραοξον και phenylacetate στις ομάδες της μελέτης (Πίνακας 26).

	<b>Αρχική τιμή*</b>	<b>Μετά από 6 μήνες*</b>	<b>Ποσοστιαία μεταβολή</b>
<b>Ενεργότητα HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> (nmol/mL/min)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	2.2 ± 0.8	2.7 ± 1.3	+21.4% <sup>§,¶</sup>
<b>Ομάδα PI</b>	2.3 ± 0.8	2.2 ± 0.9	-4.3%

<b>Ομάδα PO</b>	2.2 ± 0.8	2.3 ± 1.2	+3.2%
<b>Μάζα HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> (nmol/ng/min)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	54.1 ± 14.4	56.5 ± 17.6	+4.4%
<b>Ομάδα PI</b>	53.8 ± 15.1	51.7 ± 15.1	-3.9%
<b>Ομάδα PO</b>	52.8 ± 13.2	53.4 ± 13.6	+1.1%
<b>PON1 (paraoxon) (U/L)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	85.1 (41.4-289.1)	79.2 (35.0-251.9)	-6.9%
<b>Ομάδα PI</b>	86.1 (37.4-221.6)	81.2 (33.3-197.4)	-5.7%
<b>Ομάδα PO</b>	87.2 (42.1-280.4)	85.2 (36.2-184.9)	-2.3%
<b>PON1 (phenylacetate) (U/mL)</b>			
<b>Ομάδα PT</b>	55.3 ± 8.6	53.2 ± 8.0	-3.7%
<b>Ομάδα PI</b>	53.5 ± 11.6	52.2 ± 11.2	-2.4%
<b>Ομάδα PO</b>	56.5 ± 13.0	51.4 ± 13.2	-9.1%
<p><b>Πίνακας 26.</b> Μεταβολές της ενεργότητας και της μάζας της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> και της ενεργότητας της PON1 σε paraoxon και phenylacetate πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.</p> <p>PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιρμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη, HDL-C: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη.</p> <p>Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) με εξαίρεση της PON1 (paraoxon) που εκφράζεται ως διάμεση τιμή (εύρος).</p> <p><sup>§</sup>p&lt;0.01 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, <sup>¶</sup>p&lt;0.01 για τη σύγκριση της ομάδας PT με τις ομάδες PI and PO.</p>			

### 7.12 Μεταβολές των επιπέδων του 8-iso-PGF<sub>2a</sub>

Τα επίπεδα του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> του πλάσματος μειώθηκαν σημαντικά μόνο στην ομάδα ΡΤ (κατά 8.6%,  $p = 0.02$  σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές,  $p = 0.70$  σε σύγκριση με τις άλλες 2 ομάδες) (Πίνακας 27) [544]. Αντίθετα, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στις υπόλοιπες ομάδες που δεν ήταν στατιστικά σημαντικές σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές (ΡΙ κατά 5.7%,  $p = 0.40$ , και ΡΟ κατά 3.7%,  $p = 0.60$ ) (Πίνακας 27).

	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*	Ποσοστιαία μεταβολή
<b>8-iso-PGF<sub>2a</sub> (pg/mL)</b>			
<b>Ομάδα ΡΤ</b>	57.6 (26.0-91.0)	52.7 (25.1-88.6)	-8.6% <sup>†</sup>
<b>Ομάδα ΡΙ</b>	51.8 (25.3-88.2)	48.9 (26.0-87.8)	-5.7%
<b>Ομάδα ΡΟ</b>	54.3 (21.7-96.6)	52.3 (21.9-102.5)	-3.7%

**Πίνακας 27.** Μεταβολές του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> πλάσματος πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.

ΡΤ: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, ΡΙ: ροσουβαστατίνη + ιρμπεσαρτάνη, ΡΟ: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη, HDL-C: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη.

Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεση τιμή (εύρος).

<sup>†</sup> $p < 0.05$  σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

### 7.13 Μεταβολές των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας

Οι μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή εκτιμήθηκε από την Cre, την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (eCl<sub>Cr</sub>) και το eGFR φαίνονται στον πίνακα 28 [545]. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας σε καμία ομάδα.

Ο αρχικός λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων ήταν παρόμοιος μεταξύ των τριών ομάδων, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική μεταβολή της αλβουμινουρίας στις 3 ομάδες θεραπείας (Πίνακας 28). Όπως φαίνεται στον πίνακα 28 δεν ανιχνεύθηκε σημαντική μεταβολή των επιπέδων των ηλεκτρολυτών και του ουρικού οξέος στον ορό, καθώς και των κλασματικών απεκκρίσεων του ουρικού οξέος και των ηλεκτρολυτών (Πίνακας 29).

	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*	Ποσοστιαία μεταβολή
<b>Κρεατινίνη ορού [mg/dL (μmol/L)]</b>			
Ομάδα PT	0.9 ± 0.2 (82 ± 13)	1.0 ± 0.2 (87 ± 16)	+5%
Ομάδα PI	1.0 ± 0.1 (87 ± 10)	0.9 ± 0.2 (81 ± 14)	-7%
Ομάδα PO	1.0 ± 0.2 (88 ± 19)	1.0 ± 0.2 (87 ± 19)	-1%
<b>eCl<sub>Cr</sub> (mL/min)</b>			
Ομάδα PT	86.3 ± 17.5	83.3 ± 17.6	-3%
Ομάδα PI	82.7 ± 27.8	84.9 ± 33.0	+3%
Ομάδα PO	77.9 ± 17.7	75.0 ± 18.7	-4%
<b>eGFR-MDRD (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>			
Ομάδα PT	76.8 ± 11.7	73.2 ± 12.6	-5%
Ομάδα PI	71.6 ± 11.7	73.3 ± 20.3	+2%
Ομάδα PO	71.2 ± 9.3	67.3 ± 9.7	-5%
<b>Λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (mg/g)</b>			
Ομάδα PT	4.8 (2.0-14.5)	4.4 (2.3-14.1)	-8%
Ομάδα PI	7.3 (2.5-34.4)	8.3 (2.0-80.3)	+2%
Ομάδα PO	5.6 (2.3-56.0)	4.9 (2.1-21.1)	-12%



**Πίνακας 28.** Μεταβολές των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.

PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιρμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη.

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) με εξαίρεση το λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη που εκφράζεται ως διάμεση τιμή (εύρος).

p = NS για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων.

	Ομάδα PT		Ομάδα PI		Ομάδα PO	
	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*
<b>Na<sup>+</sup></b> <b>(mEq/L)</b>	140 ± 2	140 ± 2	140 ± 2	140 ± 2	140 ± 2	140 ± 2
<b>K<sup>+</sup></b> <b>(mEq/L)</b>	4.4 ± 0.3	4.5 ± 0.2	4.5 ± 0.1	4.6 ± 0.1	4.3 ± 0.3	4.4 ± 0.3
<b>Mg<sup>2+</sup></b> <b>(mg/dL)</b>	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.2
<b>Ca<sup>2+</sup></b> <b>(mg/dL)</b>	10.0 ± 0.3	10.0 ± 0.4	9.8 ± 0.3	10.1 ± 0.4	9.9 ± 0.4	9.9 ± 0.4
<b>Cl<sup>-</sup></b> <b>(mEq/L)</b>	104 ± 3	104 ± 3	104 ± 3	104 ± 3	103 ± 3	105 ± 2
<b>PO<sub>4</sub><sup>3-</sup></b> <b>(mg/dL)</b>	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.4	3.3 ± 0.3	3.6 ± 0.4	3.2 ± 0.5	3.4 ± 0.4
<b>UA</b> <b>(mg/dL)</b>	5.3 ± 1.7	5.1 ± 1.3	5.8 ± 1.4	5.3 ± 1.3	5.8 ± 1.9	5.6 ± 1.9

<b>FENa<sup>+</sup></b> (%)	0.7 (0.2- 1.4)	0.7 (0.2- 1.7)	0.5 (0.1- 1.3)	0.5 (0.2- 1.8)	0.7 (0.1- 1.3)	0.7 (0.2- 1.7)
<b>FEK<sup>+</sup></b> (%)	13.2 ± 5.7	13.0 ± 4.2	12.0 ± 3.5	12.1 ± 5.1	13.3 ± 7.6	13.1 ± 6.7
<b>FEMg<sup>2+</sup></b> (%)	2.3 ± 0.8	2.5 ± 0.9	2.3 ± 0.8	2.5 ± 0.8	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1.2
<b>FECa<sup>2+</sup></b> (%)	0.6 (0.4- 1.8)	0.6 (0.3- 1.9)	0.5 (0.1- 1.3)	0.5 (0.1- 1.7)	0.7 (0.1- 1.5)	0.7 (0.2- 1.8)
<b>FECl<sup>-</sup></b> (%)	1.1±0.6	1.3 ± 0.6	1.0 ± 0.5	1.2 ± 0.6	1.0 ± 0.5	1.2 ± 0.7
<b>FEPO<sub>4</sub><sup>3-</sup></b> (%)	12.0 ± 4.5	13.2 ± 4.3	12.9 ± 5.2	14.0 ± 5.1	11.6 ± 6.2	11.8 ± 6.3
<b>FEUA</b> (%)	7.3 ± 3.5	8.9 ± 4.5	6.5 ± 2.8	7.2 ± 3.2	6.7 ± 4.3	8.3 ± 4.5

**Πίνακας 29.** Μεταβολές των επιπέδων των ηλεκτρολυτών και του ουρικού οξέος του ορού καθώς και των κλασματικών απεκκρίσεων των ηλεκτρολυτών και του ουρικού οξέος πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.

PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη, FE: Κλασματική απέκκριση.

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση), με εξαίρεση τις FENa<sup>+</sup> and FECa<sup>2+</sup> που εκφράζεται ως διάμεση τιμή (εύρος).

p = NS για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων.

#### 7.14 Μεταβολές των παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας

Οι επιδράσεις των διαφορετικών θεραπευτικών σχημάτων στις παραμέτρους της ηπατικής βιολογίας εμφανίζονται στον πίνακα 30 [546]. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές αυτών των παραμέτρων σε καμία ομάδα.

	Αρχική τιμή*	Μετά από 6 μήνες*
<b>AST (IU/L)</b>		
Ομάδα PT	23 ± 5	24 ± 5
Ομάδα PI	22 ± 7	24 ± 8
Ομάδα PO	24 ± 9	22 ± 4
<b>ALT (IU/L)</b>		
Ομάδα PT	26 ± 7	28 ± 6
Ομάδα PI	26 ± 6	27 ± 5
Ομάδα PO	27 ± 8	26 ± 8
<b>γGT (IU/L)</b>		
Ομάδα PT	21 (9-60)	21 (11-62)
Ομάδα PI	26 (12-58)	26 (10-63)
Ομάδα PO	20 (9-60)	22 (13-55)
<b>ALP (IU/L)</b>		
Ομάδα PT	58 ± 9	60 ± 8
Ομάδα PI	63 ± 7	61 ± 6
Ομάδα PO	59 ± 8	57 ± 7
<p><b>Πίνακας 30.</b> Μεταβολές των παραμέτρων της ηπατικής βιολογίας πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.</p> <p>ALT: τρανσαμινάση της αλανίνης, AST: ασπαρτική τρανσαμινάση, γGT: γ-Γλουταμυλτρανσφεράση, ALP: αλκαλική τρανσφεράση PT: ροσουβαστατίνη + τελμισαρτάνη, PI: ροσουβαστατίνη + ιρμπεσαρτάνη, PO: ροσουβαστατίνη + ολμεσαρτάνη.</p> <p>*Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (σταθερή απόκλιση), με εξαίρεση την γGT που εκφράζεται ως διάμεση τιμή (εύρος).</p>		



## 8 Συζήτηση

### 8.1 Επίδραση στην ομοιοστασία της γλυκόζης

Η δυσλιπιδαιμία συνοδεύεται συχνά από υπέρταση και αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και η συνύπαρξη αυτών των διαταραχών αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 [547]. Οι στατίνες είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της υπολιπιδαιμικής θεραπείας. Η ροσουβαστατίνη έχει τη μεγαλύτερη ικανότητα μείωσης της χοληστερόλης σε σύγκριση με τις υπόλοιπες στατίνες ενώ παράλληλα προκαλεί και σημαντική μείωση των TG [517, 548]. Επίσης, η ροσουβαστατίνη έχει ευεργετικές επιδράσεις πέραν της βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ, δηλαδή εμφανίζει πλειοτροπικές δράσεις [81]. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες συσχετίζουν τη θεραπεία με στατίνη με επιδείνωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων [549-552]. Στην μελέτη JUPITER, η θεραπεία με ροσουβαστατίνη οδήγησε σε αύξηση της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 ( $p = 0.01$ ) και της HbA1c σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p = 0.001$ ) [70].

Στην κλινική πράξη συνδυάζουμε συχνά στατίνες με αντιυπερτασικά φάρμακα στο πλαίσιο μιας πολύπλευρης προσέγγισης για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι ARBs είναι αποτελεσματικά αντιυπερτασικά φάρμακα. Επιπλέον, έχουν ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης [169, 276]. Μεταξύ των ARBs, η τελμισαρτάνη ξεχωρίζει αφού έχει την ικανότητα μερικής ενεργοποίησης των PPAR $\gamma$  υποδοχέων [160]. Η ιρμπεσαρτάνη έχει επίσης μια παρόμοια ικανότητα αλλά σε αρκετά μικρότερο βαθμό, ενώ οι υπόλοιπες σαρτάνες δεν έχουν τέτοια δράση [160]. Οι PPAR $\gamma$  υποδοχείς τροποποιούν την έκφραση διαφόρων γονιδίων που συσχετίζονται με το μεταβολισμό και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία των υδατανθράκων [553]. Πράγματι, η τελμισαρτάνη έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερη μείωση της αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης σε σύγκριση με τις υπόλοιπες σαρτάνες [146].

Η παρούσα διατριβή είναι η πρώτη μελέτη της θεραπείας με συνδυασμό ροσουβαστατίνης με σαρτάνες διαφορετικής ικανότητας ενεργοποίησης των PPAR $\gamma$  υποδοχέων σε δείκτες του μεταβολισμού των υδατανθράκων σε ασθενείς με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και διαταραχή γλυκόζης νηστείας. Σε όλες τις ομάδες παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση της ΑΠ. Επιπρόσθετα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τις βασικές μεταβολές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων, όπως το σωματικό βάρος, ο BMI και η περίμετρος μέσης. Μόνο ο συνδυασμός της ροσουβαστατίνης με τελμισαρτάνη

συσχετίστηκε με βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης, όπως εκτιμήθηκε με τις μεταβολές του δείκτη HOMA-IR. Αντίθετα, παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση αυτού του δείκτη στις άλλες 2 ομάδες. Ο δείκτης λειτουργίας των β-κυττάρων HOMA-B μειώθηκε μόνο στην ομάδα της τελμισαρτάνης. Αυτή η μείωση αντικατοπτρίζει μια βελτίωση της λειτουργίας των παγκρεατικών β-κυττάρων.

### **8.1.1 Στατίνες και μεταβολισμός των υδατανθράκων**

Σε προηγούμενες μελέτες η χορήγηση της ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση της αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης σε άτομα με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης και υπερλιπιδαιμία [554]. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε μια σημαντική επιδείνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη στις ομάδες που δεν έλαβαν τελμισαρτάνη. Αυτή η αύξηση του δείκτη HOMA-IR πρέπει να αποδοθεί στη ροσουβαστατίνη, αφού όπως αναφέρθηκε οι σαρτάνες βελτιώνουν έως ένα βαθμό την ομοιοστασία των υδατανθράκων, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές του BMI και της περιμέτρου μέσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εκτός από τη μελέτη JUPITER, άλλες μελέτες έχουν επίσης δείξει μια αύξηση της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 σε άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με στατίνη. Πράγματι, η μελέτη PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) [551], η μελέτη HPS [550] και η μελέτη ASCOT-LLA [552] έδειξαν επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που πήραν θεραπεία με στατίνη. Ωστόσο, μια ανάλυση της μελέτης WOSCOPS έδειξε ότι η πραβαστατίνη 40 mg/ημέρα μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 κατά 30% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε 5974 μη διαβητικούς άνδρες με υπερλιπιδαιμία [555]. Όμως, όταν οι τιμές των TG χρησιμοποιήθηκαν σε ένα σταδιακό πολυμεταβλητό μοντέλο ανάλυσης (stepwise multivariate model), η θεραπεία με πραβαστατίνη δεν αποτελούσε πλέον ένα ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση ΣΔΤ2.

### **8.1.2 Μηχανισμοί διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων εξαιτίας της θεραπείας με στατίνες.**

Οι μηχανισμοί διαμέσου των οποίων οι στατίνες μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων δεν είναι γνωστοί. Ένας πιθανός μηχανισμός θα μπορούσε να είναι η μείωση διαφόρων μεταβολικών προϊόντων της οδού του μεβαλονικού οξέος, όπως τα ισοπρενοειδή, το πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο, το γερανυλγερανυλ πυροφωσφορικό και η ουβικινόνη. Αυτές οι ουσίες μπορούν να βελτιώσουν το μεταβολισμό της γλυκόζης διαμέσου της αύξηση των μεταφορέων γλυκόζης GLUT4, οι οποίοι ρυθμίζουν την πρόσληψη γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς [556]. Επιπλέον, η λιποφιλικότητα μιας στατίνης μπορεί να διαφοροποιήσει τις επιπτώσεις της στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Πράγματι, οι Yada και συνεργάτες έδειξαν ότι οι λιπόφιλες στατίνες μπορούν να αναστείλουν την επαγόμενη από τη γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης αποκλείοντας τους L τύπου διαύλους  $Ca^{+2}$  στα β-κύτταρα του παγκρέατος [557]. Πράγματι, το λιπόφιλο μόριο της σιμβαστατίνης μείωσε την έκκριση ινσουλίνης περισσότερο σε σύγκριση με το λιγότερο λιπόφιλο όξινο μόριο της σιμβαστατίνης, ενώ δεν παρατηρήθηκε παρόμοιο φαινόμενο με την υδρόφιλη πραβαστατίνη [557].

Ένα σημαντικό ερώτημα που προκύπτει είναι εάν τα οφέλη των στατινών όσον αφορά τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου περιορίζονται εξαιτίας των αρνητικών επιπτώσεών τους στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Το ερώτημα αυτό γίνεται ακόμη πιο σημαντικό σε ασθενείς με εγκατεστημένη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, δεδομένου ότι τα άτομα αυτά έχουν ήδη υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔΤ2. Ωστόσο, όπως γνωρίζουμε, η θεραπεία με στατίνη μειώνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυτή η μείωση είναι πιο σημαντική από την πιθανή επιδείνωση της ομοιοστασίας των υδατανθράκων. Πράγματι, μια ανάλυση της μελέτης JUPITER έδειξε ότι τα οφέλη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο υπερβαίνουν κατά πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 [558].

### **8.1.3 Σαρτάνες και μεταβολισμός των υδατανθράκων**

Όπως αναφέρθηκε, οι ARBs έχουν μια θετική επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Οι σαρτάνες, προκαλούν αγγειοδιαστολή, η οποία αυξάνει τη ροή του αίματος στους

σκελετικούς μυς με αποτέλεσμα αύξηση της επιφάνειας μεταβολισμού της γλυκόζης [559]. Η αγγειοτενσίνη II διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη διαμέσου διαφόρων μηχανισμών, όπως η αγγειοσύσπαση και η επιδείνωση του οξειδωτικού στρες [179]. Οι ARBs με τον αποκλεισμό των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (AT1) έχουν ως αποτέλεσμα μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπλέον, οι σαρτάνες αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης [181].

Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε μια επιδείνωση των δεικτών της ομοιοστασίας της γλυκόζης με την ιρμπεσαρτάνη και την ολμεσαρτάνη, όταν αυτά τα φάρμακα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ροσουβαστατίνη. Επομένως, η ευεργετική επίδραση των σαρτανών στο μεταβολισμό της γλυκόζης δεν είναι αρκετή για να εξουδετερώσει την αρνητική επίδραση της ροσουβαστατίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο. Η ιρμπεσαρτάνη προκαλεί, όπως αναφέρθηκε, ήπια αύξηση της δραστηριότητας των PPAR $\gamma$  υποδοχέων [160]. Ωστόσο, αυτή η ικανότητα ήπιας ενεργοποίησης των PPAR $\gamma$  υποδοχέων δεν είναι αρκετή για να εξουδετερώσει τη δυσμενή επίδραση της ροσουβαστατίνης στην αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.

Η τελμισαρτάνη, όπως έχει ήδη επισημανθεί, χαρακτηρίζεται από ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης [170, 171]. Πράγματι, στη μελέτη μας μόνο οι ασθενείς που πήραν τελμισαρτάνη εμφάνισαν βελτίωση των δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπρόσθετα, η θεραπεία με τελμισαρτάνη συσχετίστηκε με βελτίωση της λειτουργίας των  $\beta$ -κυττάρων, όπως φαίνεται από τη μείωση του δείκτη HOMA-B. Πράγματι, η μείωση αυτή μπορεί να μεταφραστεί σε μεγαλύτερη διατήρηση της λειτουργικής εφεδρείας των  $\beta$ -κυττάρων, που ενδεχόμενα καθυστερεί την εξάντλησή τους και την εμφάνιση ΣΔΤ2. Πρέπει επίσης να επισημανθεί η μείωση των επιπέδων της βασικής ινσουλίνης στα άτομα που έλαβαν τελμισαρτάνη, αφού η υπερινσουλιναιμία έχει αναγνωριστεί ως ένας προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση ΣΔΤ2 [560]. Μελέτες έδειξαν ότι ο δείκτης HOMA-B αυξάνεται σε διαβητικούς ασθενείς 3-4 έτη πριν από τη διάγνωση του ΣΔΤ2, ενώ στη συνέχεια μειώνεται απότομα [561]. Η μείωση αυτού του δείκτη από την τελμισαρτάνη (ο οποίος σε άτομα με IFG/IGF είναι ένας δείκτης της βασικής έκκρισης ινσουλίνης, η οποία είναι απαραίτητη για τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης) μπορεί να αναστείλει τη φυσική εξέλιξη της δυσλειτουργίας των  $\beta$ -κυττάρων που έχει ως αποτέλεσμα της εμφάνιση ΣΔΤ2.



Συνεπώς, η τελμισαρτάνη σε συνδυασμό με ροσουβαστατίνη διατήρησε τις ευεργετικές επιδράσεις της στο μεταβολισμό της γλυκόζης και ουσιαστικά εξουδετέρωσε την αρνητική επίδραση της στατίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Πρέπει ωστόσο να αναφερθεί ότι σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου στη μελέτη ONTARGET δεν παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 σε ασθενείς που πήραν τελμισαρτάνη [253]. Επίσης οι μελέτες TRANSCEND [263] και PRoFESS [270] έδειξαν μια μικρή μόνο τάση μείωσης της επίπτωσης του ΣΔΤ2 με την τελμισαρτάνη. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι στις μελέτες αυτές δεν συμμετείχαν μόνο προδιαβητικοί ασθενείς. Απαιτούνται μεγαλύτερες μακροπρόθεσμες μελέτες για να εκτιμηθεί η ακριβής επίδραση της θεραπείας με τελμισαρτάνη σε ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης.

## **8.2 Επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ**

Η τελμισαρτάνη, λόγω της ιδιότητάς της να ενεργοποιεί τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς, αναμένεται να εμφανίζει ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ, κυρίως όσον αφορά τη μείωση των TG [218, 220]. Ωστόσο, και οι 3 ομάδες εμφάνισαν παρόμοιες μεταβολές του λιπιδαιμικού προφίλ. Η παρόμοια μεταβολή των επιπέδων των λιπιδίων και απολιποπρωτεϊνών θα μπορούσε να αποδοθεί στην υψηλή αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης που επισκιάζει τις πιθανές επιδράσεις της τελμισαρτάνης στο μεταβολισμό των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών.

### **8.2.1 Επίδραση στη χοληστερόλη των υποκλασμάτων της LDL**

Η παρούσα μελέτη ήταν η πρώτη που εκτίμησε την επίδραση του συνδυασμού ροσουβαστατίνης/τελμισαρτάνης στη χοληστερόλη των υποκλασμάτων της LDL. Μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων συσχετίζονται άμεσα με την αντίσταση στην ινσουλίνη [562, 563]. Επιπρόσθετα, οι PPAR $\gamma$  υποδοχείς, όπως ήδη περιγράφηκε, επηρεάζουν ένα ευρύ φάσμα γονιδίων που ελέγχουν διάφορες μεταβολικές οδούς, που επηρεάζουν την ομοιοστασία των υδατανθράκων και των λιπιδίων. Η πιο γλιταζόνη, ένας ισχυρός PPAR $\gamma$  αγωνιστής, μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων και αυξάνει το μέγεθος των LDL σωματιδίων ανεξάρτητα από τα επίπεδα των TG νηστείας και της HDL-C [159, 564]. Επομένως, η συγχορήγηση της

τελμισαρτάνης με ροσουβαστατίνη αναμένεται να οδηγήσει σε μεγαλύτερη μείωση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων σε σύγκριση με τις άλλες 2 ομάδες. Στη μελέτη μας ωστόσο όλες οι ομάδες παρουσίασαν μια παρόμοια σημαντική μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Στην ομάδα PT παρατηρήθηκε μια αριθμητικά μεγαλύτερη μείωση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων, η οποία ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με τις μειώσεις που παρατηρήθηκαν στις υπόλοιπες ομάδες.

Τα αίτια της αδυναμίας του συνδυασμού ροσουβαστατίνης/τελμισαρτάνης να προκαλέσει την αναμενόμενη μεγαλύτερη μείωση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων σε σύγκριση με τις άλλες 2 ομάδες δεν είναι επαρκώς γνωστά. Η τελμισαρτάνη βελτίωσε το δείκτη HOMA-IR, ωστόσο, η μονοπαραγοντική ανάλυση δεν ανέδειξε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη αυτού (λαμβάνοντας υπόψη τόσο την αρχική τιμή του όσο και τις μεταβολές του) και της μείωσης της sdLDL χοληστερόλης. Επιπλέον, η αδυναμία της τελμισαρτάνης να μειώσει σημαντικά τη χοληστερόλη των sdLDL υποκλασμάτων μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι το φάρμακο δεν ενεργοποιεί πλήρως τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς. Η ήπια ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  υποδοχέων προκαλεί διαφορετικές, αλλά έως ένα βαθμό αλληλεπικαλυπτόμενες δράσεις όσον αφορά την ενεργοποίηση διαφόρων γονιδίων σε σύγκριση με τους πλήρεις ενεργοποιητές [146]. Επιπρόσθετα, όλοι οι ενεργοποιητές των PPAR $\gamma$  υποδοχέων δεν οδηγούν σε μείωση της χοληστερόλης των sdLDL. Πράγματι, η ροσιγλιταζόνη, ένα φάρμακο που ενεργοποιεί τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς, δεν μειώνει τη χοληστερόλη των sdLDL υποκλασμάτων [565]. Επομένως, η διαφορετική ικανότητα ενεργοποίησης των PPAR $\gamma$  υποδοχέων και οι ιδιαίτερες φαρμακολογικές ιδιότητες κάθε μορίου μπορεί να οδηγούν σε διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά τις μεταβολές της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων.

Επίσης, μια άλλη πιθανή εξήγηση για την έλλειψη επιπρόσθετου οφέλους με την τελμισαρτάνη, μπορεί να είναι η μεγάλη ικανότητα της ροσουβαστατίνης να μειώνει τη χοληστερόλη όλων των υποκλασμάτων της LDL. Αυτή η επίδραση πιθανά επισκιάζει την πιθανή επιπρόσθετη επίδραση της τελμισαρτάνης στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Αξίζει να αναφερθεί ότι παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση των επιπέδων των TG σε όλες τις ομάδες. Είναι γνωστό ότι υπάρχει ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των TG και των επιπέδων της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων, καθώς και των αντίστοιχων μεταβολών τους [566]. Πράγματι, στην ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης η μείωση των

TG συσχετίστηκε σημαντικά και ανεξάρτητα με τη μείωση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων. Η παρόμοια μεταβολή των επιπέδων των TG που παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες μπορεί να δικαιολογήσει την απουσία διαφοροποίησης όσον αφορά τις μεταβολές των επιπέδων της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων.

### ***8.2.2 Επίδραση στη χοληστερόλη των υποκλασμάτων της HDL***

Δεν είναι γνωστό εάν τα μικρά ή τα μεγάλα υποκλάσματα της HDL είναι περισσότερο καρδιοπροστατευτικά. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι οι αντιαθηρογόνες ιδιότητες της HDL οφείλονται κυρίως στα μικρά HDL υποκλάσματα. Πράγματι, τα μικρά HDL σωματίδια έχουν μεγαλύτερη ικανότητα πρόσληψης χοληστερόλης και έχουν αυξημένη αντιοξειδωτική δραστηριότητα σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα HDL σωματίδια [6]. Αυτή η διαφοροποίηση μεταξύ των διαφόρων HDL σωματιδίων μπορεί να αποδοθεί στον εμπλουτισμό των μικρών υποκλασμάτων τους με αντιαθηρογόνα ένζυμα, όπως η HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> και η PON1 [448]. Επιπλέον, η ανάλυση των δεδομένων της μελέτης TRIUMPH (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status, στην οποία συμμετείχαν 2465 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) και της μελέτης IHCS (Intermountain Heart Collaborative Study, στην οποία 2414 άτομα υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία), έδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα των μικρών HDL υποκλασμάτων συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων [567]. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε παρόμοια συσχέτιση με τα χαμηλά επίπεδα των μεγάλων HDL σωματιδίων ή την ολική HDL-C [567].

Επιπρόσθετα, στη μελέτη BECAIT (Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial), μια αγγειογραφική μελέτη στην οποία συμμετείχαν άνδρες με στεφανιαία νόσο και χαμηλά επίπεδα HDL-C, η αύξηση της συγκέντρωσης των μικρών HDL υποκλασμάτων που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση μεξαφιμπράτης εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με την εξέλιξη των αγγειογραφικών βλαβών [568]. Τέλος, στη μελέτη VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial), η θεραπεία με γεμφιβροζίλη οδήγησε σε ελάττωση των αγγειακών επεισοδίων, ένα γεγονός που συσχετίστηκε με την αύξηση των επιπέδων της HDL-C και ιδιαίτερα με την αύξηση του αριθμού των μικρών HDL σωματιδίων [413].

Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης των μικρών και μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης των μεγάλων HDL σωματιδίων [569]. Επίσης, σε μία μελέτη (n=1799) τα επίπεδα της HDL-C και τα επίπεδα των μεγάλων HDL υποκλασμάτων εμφάνισαν αρνητική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ η αντίστοιχη συσχέτιση με τα επίπεδα των μικρών HDL σωματιδίων δεν ήταν σημαντική [570]. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές χρησιμοποίησαν διαφορετικές μεθόδους για την αξιολόγηση των υποκλασμάτων της HDL όπως gradient gel electrophoresis, υπερφυγοκέντρηση, density gradient ultracentrifugation, πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό ή το σύστημα Lipoprint, το οποίο χρησιμοποιήθηκε και στη μελέτη μας.

Όπως είναι γνωστό η θεραπεία με ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα δεν συσχετίζεται με σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της HDL-C σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία [571]. Επιπλέον, η ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα συσχετίζεται με αύξηση της χοληστερόλης των μεγαλύτερων HDL υποκλασμάτων, ενώ δεν παρατηρείται καμία μεταβολή της χοληστερόλης των μικρών HDL σωματιδίων [572].

Οι επιδράσεις των ARBs στα επίπεδα της HDL-C κυμαίνονται από ουδέτερες έως ήπια ευνοϊκές [146, 573]. Η ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  υποδοχέων πιθανά επηρεάζει το μεταβολισμό των HDL σωματιδίων. Πράγματι, οι PPAR $\gamma$  υποδοχείς συσχετίζονται με τη ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων που ελέγχουν τον μεταβολισμό των HDL σωματιδίων, όπως οι μεταφορείς ABC-A1 (ATP binding cassette subfamily A member 1) και ABC-G1 (ATP binding cassette subfamily G member 1), η apoE, καθώς και οι υποδοχείς SR-BI [574, 575]. Μελέτες έδειξαν ότι οι θειαζολιδινεδιόνες αυξάνουν τα επίπεδα της HDL-C [159]. Πράγματι, η θεραπεία με πιογλιταζόνη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της HDL-C και ειδικά των μεγάλων HDL σωματιδίων σε υπέρβαρους ασθενείς με ΣΔΤ2 [576]. Στην παρούσα μελέτη, η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με ARBs που εμφανίζουν διαφορετική ικανότητα ενεργοποίησης των PPAR $\gamma$  υποδοχέων δεν προκάλεσε μεταβολή των επιπέδων της HDL-C. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η τελμισαρτάνη ενεργοποιεί έως ένα βαθμό τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς και επομένως μπορεί να μην έχει την ίδια επίδραση στα επίπεδα της HDL-C με τις γλιταζόνες. Αν και τα επίπεδα της HDL-C δεν μεταβλήθηκαν, παρατηρήθηκε μια σημαντική μεταβολή στο φαινότυπο των HDL σωματιδίων σε όλες τις ομάδες. Πράγματι, η χοληστερόλη των μεγάλων HDL υποκλασμάτων αυξήθηκε, ενώ αντίθετα μειώθηκε η χοληστερόλη των μικρών HDL υποκλασμάτων. Αυτές οι μεταβολές ήταν παρόμοιες σε όλες

τις ομάδες. Οι κλινικές επιπτώσεις αυτής της μεταβολής του φαινοτύπου των HDL σωματιδίων δεν είναι γνωστές.

### ***8.3 Επίδραση στη μάζα και ενεργότητα της Lp-PLA<sub>2</sub> πλάσματος***

Η μάζα και ενεργότητα της Lp-PLA<sub>2</sub> πλάσματος μειώθηκαν στον ίδιο βαθμό σε όλες τις ομάδες. Η ροσουβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει τόσο τη μάζα όσο και την ενεργότητα της Lp-PLA<sub>2</sub> πλάσματος [571]. Επομένως, η μείωση της Lp-PLA<sub>2</sub> που οφείλεται στη χορήγηση της ροσουβαστατίνης μπορεί να επισκίασε την όποια ενδεχόμενη επιπρόσθετη μείωση που οφείλεται στη θεραπεία με σαρτάνες.

Μελέτες της επίδρασης της πιογλιταζόνης στα επίπεδα της Lp-PLA<sub>2</sub> έδειξαν από ουδέτερη δράση έως και αύξηση των επιπέδων της [577, 578]. Ως εκ τούτου είναι πιθανό ότι είτε η μερική ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  υποδοχέων δεν είναι αρκετή για να προκαλέσει αύξηση της Lp-PLA<sub>2</sub> είτε η ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  υποδοχέων δεν συσχετίζεται με σημαντικές μεταβολές της Lp-PLA<sub>2</sub>. Επιπλέον, ο μικρός αριθμός μελετών που έχουν αξιολογήσει τις επιδράσεις των σαρτανών στη μάζα και ενεργότητα της Lp-PLA<sub>2</sub> δεν έχουν δείξει κάποια σημαντική μεταβολή των επιπέδων τους [573, 579]. Έτσι, οι παρόμοιες μεταβολές της μάζας και της ενεργότητας της Lp-PLA<sub>2</sub> θα μπορούσαν να αποδοθούν αποκλειστικά στη δράση της ροσουβαστατίνης.

Η ενεργότητα της Lp-PLA<sub>2</sub> σχετίζεται με τα επίπεδα της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων [580]. Πράγματι, η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι η μείωση της χοληστερόλης των sdLDL σωματιδίων καθώς και τα αρχικά επίπεδα της ενεργότητας της Lp-PLA<sub>2</sub> αποτελούσαν τους προγνωστικούς παράγοντες που καθορίζουν τη μείωση της ενεργότητας της Lp-PLA<sub>2</sub>. Επομένως δεν αναμένεται καμία διαφοροποίηση όσον αφορά τις μεταβολές της Lp-PLA<sub>2</sub> δεδομένου ότι τα επίπεδα της sdLDL χοληστερόλης μειώθηκαν στον ίδιο βαθμό σε όλες τις ομάδες ασθενών, ενώ επίσης όλες οι ομάδες ασθενών είχαν παρόμοια αρχικά επίπεδα Lp-PLA<sub>2</sub>,

#### **8.4 Επίδραση στη μάζα και ενεργότητα της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub>**

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στις αντιαθηρογόνες ιδιότητες της HDL [581]. Η συσχέτιση μεταξύ της μάζας και της ενεργότητας της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα μελετήθηκε σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο [582]. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς (n = 477) για μια χρονική περίοδο 34 μηνών και αξιολογήθηκε η μάζα και η ενεργότητα της Lp-PLA<sub>2</sub> πλάσματος και της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub>. Η μελέτη αυτή έδειξε για πρώτη φορά ότι η HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> (μάζα και ενεργότητα) συσχετίζονταν αντίστροφα με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου [582].

Μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες δεν επηρεάζουν την ενεργότητα της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub>, καθώς και τις ενεργότητες της PON1 σε paraoxon και phenylacetate [579]. Επίσης, οι διάφοροι ARBs φαίνεται ότι δεν επηρεάζουν σημαντικά την ενεργότητα της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> [579]. Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση της ενεργότητας της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> μόνο στην ομάδα της τελμισαρτάνης. Αυτό το εύρημα μπορεί να αποδοθεί στην ιδιότητα της τελμισαρτάνης να ενεργοποιεί έως ένα βαθμό τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς. Πρέπει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο καθώς και οι ασθενείς με IFG έχουν μειωμένη ενεργότητα της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου σύμφωνα με τα αποτελέσματα παλαιότερης μελέτης μας [583]. Επιπλέον, η ενεργότητα της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> συσχετίζεται αντίστροφα με την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης [479]. Όπως αναφέρθηκε, η συγχορήγηση τελμισαρτάνης με ροσουβαστατίνη βελτίωσε την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης [541], ένα εύρημα που μπορεί να ερμηνεύει την αύξηση της ενεργότητας της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> που παρατηρήθηκε στην ομάδα PT. Επιπλέον, η ικανότητα της τελμισαρτάνης να ενεργοποιεί και τους PPAR $\alpha$  υποδοχείς, έστω και σε πολύ μικρό βαθμό, ενδέχεται να συνέβαλε στην αύξηση της ενεργότητας της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub>. Πράγματι, οι φιμπράτες, που είναι αγωνιστές των PPAR $\alpha$  υποδοχέων, αυξάνουν σημαντικά την ενεργότητα της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> [579].

### **8.5 Επίδραση στα επίπεδα της hsCRP, τα επίπεδα του ουρικού οξέος και τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του ορού**

Η μελέτη JUPITER έδειξε ότι η μείωση της hsCRP είναι εξίσου σημαντική με τη μείωση της LDL-C όσον αφορά τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στην πρωτογενή πρόληψη [584]. Επιπρόσθετα, οι στατίνες μειώνουν τα επίπεδα της hsCRP [81]. Μελέτες επίσης έδειξαν ότι η τελμισαρτάνη έχει επίσης συσχετισθεί με μείωση της hsCRP [585]. Στην παρούσα μελέτη, σε συμφωνία με τα παραπάνω, η χορήγηση της τελμισαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της hsCRP σε σύγκριση με τις άλλες 2 ομάδες. Αυτό το εύρημα δείχνει ότι υπάρχει αθροιστική επίδραση της τελμισαρτάνης με τη ροσουβαστατίνη στα επίπεδα της hsCRP.

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που επισημαίνουν ότι τα υψηλά επίπεδα του ουρικού οξέος συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [586, 587]. Είναι γνωστό ότι η ροσουβαστατίνη δεν μεταβάλλει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό σε άτομα με δυσλιπιδαιμία [588]. Επίσης, οι σαρτάνες έχουν συσχετιστεί με αύξηση του καλίου του ορού ενώ δεν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές των τιμών των υπολοίπων ηλεκτρολυτών ή των επιπέδων του ουρικού οξέος του ορού. Εξαιρέση αποτελεί η λοσαρτάνη που έχει την ικανότητα μείωσης των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό [589]. Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές των ηλεκτρολυτών του ορού ή του ουρικού οξέος σε καμία από τις ομάδες. Πρέπει βέβαια να αναφερθεί ότι παρατηρήθηκε μια μικρή όχι όμως στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων του καλίου σε όλες τις ομάδες. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της κλασματικής απέκκρισης των ηλεκτρολυτών ή του ουρικού οξέος σε καμία ομάδα.

### **8.6 Επίδραση στο οξειδωτικό στρες**

Η επίδραση των στατινών στους δείκτες του οξειδωτικού στρες κυμαίνεται από ουδέτερη έως ευεργετική. Πράγματι, η φλουβαστατίνη φαίνεται ότι έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες [590], η ροσουβαστατίνη έχει συσχετισθεί με μείωση του οξειδωτικού στρες [501], ενώ η ατορβαστατίνη έδειξε μια ουδέτερη επίδραση [591]. Η ενεργοποίηση του συστήματος RAAS συμβάλει στην επιδείνωση του οξειδωτικού στρες [592, 593]. Έτσι, οι ARBs μπορεί να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στο οξειδωτικό στρες διαμέσου της αναστολής του άξονα

RAAS. Πράγματι, η ιρμπεσαρτάνη και η ολμεσαρτάνη έχουν συσχετιστεί με μείωση των δεικτών του οξειδωτικού στρες [594, 595]. Σε άλλες μελέτες, η τελμισαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα μείωση των δεικτών του οξειδωτικού στρες σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια [244]. Αντίθετα, η επροσαρτάνη δεν συσχετίστηκε με μεταβολή των επιπέδων του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> πλάσματος [573].

Οι θειαζολιδινεδιόνες έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες [596, 597]. Επομένως, παρόλο που όλοι οι ARBs μπορεί να έχουν σε κάποιο βαθμό αντιοξειδωτική επίδραση, η τελμισαρτάνη είναι δυνατόν να διαθέτει αυξημένη αποτελεσματικότητα αφού ενεργοποιεί τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς. Η μελέτη SIROCO (Effects of Simvastatin and Rosiglitazone Combination in patients with the metabolic syndrome) έδειξε ότι ο συνδυασμός μίας στατίνης (σιμβαστατίνη) μαζί με ένα αγωνιστή των PPAR $\gamma$  υποδοχέων (ροσιγλιταζόνη) μείωσε περισσότερο τα επίπεδα της hsCRP σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη ενώ επίσης παρατηρήθηκε μια σαφής τάση μείωσης των επιπέδων των ισοπροστανίων στα ούρα [598]. Συνεπώς, ο συνδυασμός της ροσουβαστατίνης με την τελμισαρτάνη αναμένεται να προκαλέσει σημαντική μείωση των δεικτών του οξειδωτικού στρες.

Πράγματι, στην παρούσα μελέτη η ομάδα PT εμφάνισε σημαντική μείωση των επιπέδων του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> του πλάσματος. Ωστόσο, η μείωση που παρατηρήθηκε δεν ήταν σημαντικά διαφορετική σε σύγκριση με τις μεταβολές των επιπέδων του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> στις άλλες 2 ομάδες. Το εύρημα αυτό θέτει υπό αμφισβήτηση την άποψη ότι η τελμισαρτάνη έχει περισσότερες αντιοξειδωτικές ιδιότητες σε σύγκριση με τις άλλες 2 σαρτάνες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι οι αρχικές τιμές του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> στους ασθενείς της μελέτης δεν ήταν ιδιαίτερα αυξημένες. Πράγματι, τα αρχικά επίπεδα του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> ήταν πολύ κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα [599]. Για αυτό το λόγο η όποια δυνατότητα μιας φαρμακευτικής παρέμβασης να μειώσει περαιτέρω τα επίπεδα του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> αναμένεται ότι είναι μειωμένη.

### **8.7 Επίδραση στη νεφρική λειτουργία**

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι στατίνες μπορεί να έχουν μια ευεργετική επίδραση στη νεφρική λειτουργία [600-602]. Η ιδιότητα αυτή οφείλεται τόσο στη βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας η οποία επηρεάζει δυσμενώς τη νεφρική λειτουργία όσο και στις πλειοτροπικές δράσεις των στατινών [81, 600]. Ωστόσο, δεν έχουν όλες οι στατίνες παρόμοιες ευεργετικές επιδράσεις



στη νεφρική λειτουργία. Πρέπει να αναφερθεί ότι οι νεφρικές επιδράσεις της ροσουβαστατίνης ποικίλουν [70, 127, 128, 603]. Πράγματι, υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν τη χορήγηση ροσουβαστατίνης με δυσμενείς επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία [604]. Επίσης η ροσουβαστατίνη σχετίζεται με αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α1 μικροσφαιρίνης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο χωρίς ωστόσο να παρατηρείται μεταβολή των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού, λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων) [588, 605].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζουν οι μελέτες PLANET I (The Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients With Progressive Renal Disease) και PLANET II (The Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Non-diabetic Patients With Progressive Renal Disease) που συνέκριναν τις νεφρικές επιδράσεις της ροσουβαστατίνης με τις αντίστοιχες της ατορβαστατίνης [606]. Στις 2 μελέτες συμμετείχαν ασθενείς με λόγο πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων 500-5000 mg/g, LDL-C νηστείας  $\geq 90$  mg/dL και προηγούμενη θεραπεία με ACE-I ή ARBs για τουλάχιστον 3 μήνες πριν την ένταξη στις μελέτες. Στη μελέτη PLANET I συμμετείχαν ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή 2 (n = 325), ενώ στη μελέτη PLANET II ασθενείς χωρίς διαβήτη (n = 220). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 ή 40 mg/ημέρα ή ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα για 52 εβδομάδες. Στη μελέτη PLANET I η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά την πρωτεϊνουρία (κατά 15%), ενώ η ροσουβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στην απέκκριση λευκώματος στα ούρα. Ωστόσο, ο eGFR μειώθηκε περισσότερο με τη ροσουβαστατίνη σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη. Στη μελέτη PLANET II, η ατορβαστατίνη μείωσε την πρωτεϊνουρία (πάνω από 20%), ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση με τη ροσουβαστατίνη. Ωστόσο, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του eGFR.

Στην παρούσα μελέτη όλοι οι συνδυασμοί φαρμάκων είχαν παρόμοια επίδραση στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό το εύρημα μπορεί να σχετίζεται με τη δόση της ροσουβαστατίνης που χρησιμοποιήθηκε (10 mg/ημέρα). Πράγματι, στις μελέτες PLANET I και PLANET II η χορήγηση υψηλής δόσης ροσουβαστατίνης (40 mg/ημέρα) συσχετίστηκε με αριθμητικά μεγαλύτερη μείωση του eGFR σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα. Επιπλέον, παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι η μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνη 10 ή 20 mg/ημέρα δεν επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία [588, 605].

Συνεπώς, οι δυσμενείς επιδράσεις της ροσουβαστατίνης στη νεφρική λειτουργία φαίνεται ότι περιορίζονται στη δόση των 40 mg/ημέρα.

Οι ARBs έχουν ευεργετικά μακροχρόνια αποτελέσματα στη νεφρική λειτουργία εξαιτίας της επίδρασής τους στο σύστημα RAAS [607]. Πρέπει να σημειωθεί ότι η θεραπεία με ARB μπορεί να οδηγήσει σε μια αρχική μείωση του eGFR εξαιτίας νεφρικών αιμοδυναμικών μεταβολών (αγγειοδιαστολή στο απαγωγό αρτηριόλιο). Στη μελέτη ONTARGET, παρόλο που ο eGFR μειώθηκε περισσότερο με τη χορήγηση της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με τη χορήγηση της ραμιπρίλης ( $p < 0.0001$ ), ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων αυξήθηκε σε μικρότερο βαθμό με την τελμισαρτάνη ( $p = 0.0009$  σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη) [272]. Επιπλέον, στη μελέτη TRANSCEND η τελμισαρτάνη είχε παρόμοιες επιδράσεις με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά το κύριο καταληκτικό σημείο (νεφρική αιμοκάθαρση ή διπλασιασμός της κρεατινίνης του ορού) [608]. Ωστόσο, ο διπλασιασμός της κρεατινίνης του ορού, όπως και η μείωση του eGFR παρατηρήθηκαν πιο συχνά με τη χορήγηση τελμισαρτάνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p=0.031$  και  $p<0.001$ , αντίστοιχα). Αντίθετα, η τελμισαρτάνη μείωσε το λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων ( $p<0.001$ ), καθώς και την εμφάνιση μικρο- και μακρο-λευκωματινουρίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p=0.001$ ) [608].

Πρέπει να αναφερθεί ότι η τελμισαρτάνη μπορεί να μοιράζεται κάποιες από τις νεφροπροστατευτικές δράσεις που εμφανίζουν οι θειαζολιδινεδιόνες. Πράγματι, οι θειαζολιδινεδιόνες έχουν ευεργετικές νεφρικές επιδράσεις σε διαβητικούς ασθενείς, αφού μειώνουν το λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων [159]. Επιπρόσθετα, η αντίσταση στην ινσουλίνη επίσης συσχετίζεται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου [246]. Η τελμισαρτάνη, βελτιώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, μπορεί να έχει επιπρόσθετες νεφροπροστατευτικές δράσεις [146, 541]. Πράγματι, σε μια μελέτη η χορήγηση τελμισαρτάνης είχε ευνοϊκότερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με τη λοσαρτάνη [243] αν και μια άλλη μελέτη έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με τη χορήγηση τελμισαρτάνης σε σύγκριση με τη χορήγηση βαλσαρτάνης [244].

Οι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν συχνά νεφρική νόσο, η οποία εκδηλώνεται με αύξηση των επίπεδων της κρεατινίνης του ορού και μείωση της  $eCl_c$  ή του eGFR. Επιπρόσθετα, συχνά οι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν μικρολευκωματινουρία που εξελίσσεται σε πρωτεϊνουρία [609, 610]. Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας και η μικρολευκωματινουρία

συσχετίζονται σε υπερτασικούς ασθενείς με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [231, 611]. Επιπλέον, ορισμένα δεδομένα έδειξαν ότι η παρουσία της IFG έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου [323, 612] αν και αυτή η συσχέτιση δεν έχει επιβεβαιωθεί σε άλλη μελέτη [613].

Όπως αναφέρθηκε δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των 3 θεραπευτικών σχημάτων στις μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας. Μια πιθανή εξήγηση για αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να είναι η ικανότητα της τελμισαρτάνης να ενεργοποιεί σε μικρό βαθμό τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς σε αντίθεση με τις θειαζολιδινεδιόνες. Επιπλέον, η όποια ευεργετική επίδραση της τελμισαρτάνης στη νεφρική λειτουργία μπορεί να απαιτεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα προκειμένου να γίνει εμφανής. Επιπρόσθετα, τόσο η χορήγηση ολμεσαρτάνης [614] όσο και η χορήγηση ιρμπεσαρτάνης [280] έχουν συσχετισθεί με ευεργετική επίδραση στη νεφρική λειτουργία και έτσι αμβλύνεται η όποια διαφορά μπορεί να έχουν με την τελμισαρτάνη όσον αφορά στην επίδρασή τους στη νεφρική λειτουργία. Μια επιπλέον ιδιαιτερότητα της παρούσας μελέτης είναι τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν σε αυτή. Πράγματι, τα άτομα της μελέτης μας δεν είχαν μειωμένη νεφρική λειτουργία κατά την έναρξή τους. Επιπλέον, ο πληθυσμός της μελέτης είχε πολύ χαμηλή αρχική τιμή λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε δείγμα ούρων. Έτσι δεν είναι εύκολη η διαπίστωση μιας ευνοϊκής επίδρασης ενός θεραπευτικού σχήματος στη νεφρική λειτουργία. Πράγματι, σε άτομα με μειωμένη απέκκριση αλβουμίνης η λοσαρτάνη δεν έδειξε καμία μεταβολή της αλβουμινουρίας [615].

### **8.8 Επίδραση στις παραμέτρους της ηπατική βιολογίας**

Η μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) μπορεί να κυμαίνεται από στεάτωση, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) έως και κίρρωση. Το κύριο χαρακτηριστικό της NAFLD είναι η συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα, ενώ στην περιπτώσεις της NASH παρατηρείται φλεγμονή και ίνωση. Η NAFLD συσχετίζεται με αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν συχνά αυξημένα ηπατικά ένζυμα εξαιτίας NAFLD/NASH. Ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς η αύξηση των ηπατικών ενζύμων δεν συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της NAFLD [616]. Πράγματι, είναι δυνατόν να παρατηρείται NAFLD και σε άτομα με φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα. Μελέτες έδειξαν ότι ένα αξιοσημείωτο ποσοστό ασθενών με

φυσιολογικές τρανσαμινάσες έχει NAFLD ή ακόμη και NASH [617]. Έτσι για τη διάγνωση της NAFLD είναι απαραίτητη η βιοψία ήπατος [618].

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων που παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με στατίνες δεν συνοδεύονται από ιστολογικές αλλοιώσεις στο ηπατικό παρέγχυμα [619]. Πρόκειται δηλαδή για μια μεταβολή των ηπατικών ενζύμων που οφείλεται σε μείωση της χοληστερόλης χωρίς να υπάρχει ηπατική βλάβη. Πράγματι και άλλες κατηγορίες υπολιπιδαιμικών φαρμάκων έχουν επίσης συσχετισθεί με ήπια αύξηση των ηπατικών ενζύμων [620]. Έχει ωστόσο διατυπωθεί η άποψη ότι η αύξηση των ηπατικών ενζύμων λόγω θεραπείας με στατίνες αποτελεί στην πραγματικότητα τη φυσική εξέλιξη της ήδη εγκατεστημένης NAFLD [619].

Επιπρόσθετα, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με στατίνες μειώνει τα ηπατικά ένζυμα. Στη μελέτη GREACE, 437 ασθενείς είχαν αυξημένα ηπατικά ένζυμα στην έναρξη της μελέτης, που πιθανά οφείλονταν σε NAFLD [50]. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι μόνο άτομα που έλαβαν θεραπεία με στατίνη ( $n = 227$ ) εμφάνισαν σημαντική βελτίωση των ηπατικών ενζύμων, ενώ τα άτομα που δεν πήραν στατίνη εμφάνισαν περαιτέρω αύξησή τους.

Οι θειαζολιδινεδιόνες, που ενεργοποιούν τους PPAR $\gamma$  υποδοχείς, έχουν ευεργετική επίδραση στην εξέλιξη της λιπώδους διήθησης του ήπατος (μείωση των ηπατικών ενζύμων και βελτίωση της ιστολογικής εικόνας) [621, 622]. Πράγματι, οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συμπεριλαμβάνουν τη θεραπεία με πιογλιταζόνη στην αντιμετώπιση της NASH [623]. Η τελμισαρτάνη, εκτός από τη μερική ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  υποδοχέων, επιπρόσθετα ενεργοποιεί και τους PPAR $\alpha$  υποδοχείς, μια ιδιότητά της που περιορίζεται στο ήπαρ [146, 163]. Οι φιμπράτες, οι οποίες ενεργοποιούν τους PPAR $\alpha$  υποδοχείς, ενδεχόμενα μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης της NASH σε ζωικά μοντέλα [624]. Επομένως η τελμισαρτάνη μπορεί να έχει ευνοϊκή επίδραση στις παραμέτρους της ηπατικής βιολογίας σε ασθενείς με NAFLD. Πράγματι, υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν τη θεραπεία με τελμισαρτάνη με ευνοϊκές επιδράσεις στην ηπατική βιολογία [625].

Στη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των ηπατικών ενζύμων σε καμία ομάδα ασθενών και επομένως δεν παρατηρήθηκε κανένα επιπρόσθετο όφελος από τη χορήγηση της τελμισαρτάνης στις παραμέτρους της ηπατικής βιολογίας σε άτομα με φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα στην έναρξη της μελέτης. Η απουσία μείωσης των

τρανσαμινασών πιθανά οφείλεται στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης. Πράγματι, από την παρούσα μελέτη εξαιρέθηκαν άτομα με σοβαρές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ALT ή AST >3 φορές τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές). Όπως περιγράφηκε οι ασθενείς είχαν φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα στην έναρξη της μελέτης. Καθώς αυτοί οι ασθενείς είχαν μεταβολικό σύνδρομο πιθανά εμφάνιζαν ένα πρώιμο στάδιο NAFLD χωρίς σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Επιπλέον, όπως ήδη αναφέρθηκε, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων δεν αποτελούν αξιόπιστο δείκτη της ύπαρξης και της βαρύτητας της NAFLD. Όμως, στους ασθενείς της μελέτης μας δεν έγινε υπερηχογράφημα ή βιοψία ήπατος για την επιβεβαίωση της παρουσίας λιπώδους διήθησης πριν ή στο τέλος της μελέτης. Ωστόσο, η μελέτη μας έδειξε ότι ο συνδυασμός στατίνης με διαφορετικούς ARBs είναι ασφαλής όσον αφορά τις παραμέτρους της ηπατικής βιολογίας σε άτομα με υπέρταση, IFG και μεικτή υπερλιπιδαιμία.



## 9 Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη μόνο ο συνδυασμός της τελμισαρτάνης με τη ροσουβαστατίνη βελτίωσε την ομοιοστασία των υδατανθράκων και μείωσε την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν την ιδιότητα της τελμισαρτάνης να αναστρέφει τη δυσμενή επίδραση των στατινών στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Επομένως, αναδεικνύεται η χρησιμότητα της τελμισαρτάνης στη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και IFG.

Ο συνδυασμός της ροσουβαστατίνης με ARBs διαφορετικής ικανότητας ενεργοποίησης των PPAR $\gamma$  υποδοχέων δεν συσχετίστηκε με διαφορετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ. Επιπλέον όλα τα θεραπευτικά σχήματα είχαν παρόμοιες επιδράσεις στη χοληστερόλη όλων των LDL υποκλασμάτων, καθώς και στην ενεργότητα και μάζα της Lp-PLA<sub>2</sub> πλάσματος. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε μια παρόμοια αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγάλων και μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μικρών υποκλασμάτων της HDL σε όλες τις ομάδες. Ωστόσο, μόνο η θεραπεία με τελμισαρτάνη συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση της ενεργότητας της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub>.

Επίσης η τελμισαρτάνη μείωσε σημαντικά το οξειδωτικό στρες, όπως αυτό εκτιμήθηκε από τα επίπεδα του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> του πλάσματος. Επίσης, ο συνδυασμός της τελμισαρτάνης με ροσουβαστατίνη ήταν το μοναδικό θεραπευτικό σχήμα που μείωσε τα επίπεδα της hsCRP. Τέλος, ο συνδυασμός της ροσουβαστατίνης με ARBs διαφορετικής ικανότητας ενεργοποίησης των PPAR $\gamma$  υποδοχέων για 6 μήνες δεν συσχετίστηκε με μεταβολές των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας ή των ηπατικών ενζύμων σε υπερτασικούς ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία και IFG. Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση παρενεργειών σε καμία από τις ομάδες.

Ωστόσο, απαιτούνται διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, με μεγαλύτερη διάρκεια και μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών, ώστε να εκτιμηθεί με ακρίβεια η επίδραση του συνδυασμού της ροσουβαστατίνης με ARBs διαφορετικής ικανότητας ενεργοποίησης των PPAR $\gamma$  υποδοχέων στην εμφάνιση ΣΔΤ2 και στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νήσου.





## 10 Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα στην κλινική πράξη, αφού πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Η ορθή κλινική πρακτική επιβάλλει τη συνολική και επιθετική αντιμετώπιση των ασθενών με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Στην προσπάθεια αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη η ταυτοποίηση των πιο δόκιμων και αποτελεσματικών συνδυασμών φαρμάκων. Οι στατίνες αποτελούν την βάση της υπολιπιδαιμικής θεραπείας, αφού πολλές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II είναι αντιυπερτασικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη, τα οποία συνδυάζουν την αποτελεσματικότητα με την ασφάλεια. Τα ευεργετικά τους αποτελέσματα έχουν συσχετισθεί με τον αποκλεισμό των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, καθώς και με άλλες ευνοϊκές δράσεις, όπως η βελτίωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Η τελμισαρτάνη και σε μικρότερο βαθμό η ιρμπεσαρτάνη ενεργοποιούν τους PPAR $\gamma$  πυρηνικούς υποδοχείς και προκαλούν μεταβολές στην έκφραση γονιδίων που επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων. Δεν έχει αποσαφηνισθεί κατά πόσον η συγχορήγηση των φαρμάκων αυτών με στατίνες μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων πέραν της αναμενόμενης αντιυπερτασικής τους δράσης.

**Σκοπός:** Η διερεύνηση της επίδρασης του συνδυασμού μιας στατίνης με ανταγωνιστές των υποδοχέων της AII που έχουν διαφορετική δυνατότητα ενεργοποίησης των PPAR $\gamma$  υποδοχέων στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και λιπιδίων σε ασθενείς με υπέρταση, μικτή δυσλιπιδαιμία και διαταραχή γλυκόζης νηστείας

**Υλικό-Μέθοδοι:** Στη μελέτη συμμετείχαν 151 ασθενείς με υπέρταση, μικτή δυσλιπιδαιμία και διαταραχή γλυκόζης νηστείας οι οποίοι έλαβαν υγεινοδιαιτητικές οδηγίες και τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα μαζί με: α) τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα; n=52; ομάδα PT) ή β) ιρμπεσαρτάνη (150 mg/ημέρα; n=48; ομάδα PI) ή γ) ολμεσαρτάνη (20 mg/ημέρα; n=51; ομάδα PO). Οι ανθρωπομετρικές και μεταβολικές παράμετροι εκτιμήθηκαν πριν την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας.

**Αποτελέσματα:** Μετά το τέλος της μελέτης, οι σωματομετρικές παράμετροι (σωματικό βάρος, BMI, περίμετρος της μέσης) δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία από τις 3

ομάδες. Επιπλέον, η μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR) στην ομάδα της τελμισαρτάνης [(κατά 29%,  $p < 0.05$ ) σε σύγκριση με την αρχική τιμή και με τις υπόλοιπες ομάδες]. Η μεταβολή του λιπιδαιμικού προφίλ ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες. Η χοληστερόλη των υποκλασμάτων της LDL καθώς και η ενεργότητα και μάζα της Lp-PLA<sub>2</sub> πλάσματος μειώθηκαν σε παρόμοιο βαθμό σε όλα τα άτομα της μελέτης. Η χοληστερόλη των μεγάλων υποκλασμάτων της HDL αυξήθηκε σημαντικά σε αντίθεση με τη χοληστερόλη των μικρών HDL υποκλασμάτων, η οποία μειώθηκε σε όλες τις ομάδες ασθενών. Η ενεργότητα της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> αυξήθηκε σημαντικά μόνο στην ομάδα της τελμισαρτάνης (κατά 21%,  $p < 0.01$ ) σε αντίθεση με τις υπόλοιπες ομάδες, στις οποίες όπου παρέμεινε αμετάβλητη ( $p < 0.01$  για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων). Η μάζα της HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> καθώς και οι ενεργότητες της PON1 σε paraoxon και phenylacetate παρέμειναν αμετάβλητες σε όλες τις ομάδες. Τόσο τα επίπεδα του 8-iso-PGF<sub>2a</sub> (-8.6%,  $p = 0.02$ ) όσο και τα επίπεδα της hsCRP (-44%,  $p < 0.05$ ) μειώθηκαν σημαντικά μόνο στην ομάδα της τελμισαρτάνης. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας καθώς και σε παραμέτρους της ηπατικής βιολογίας σε καμία ομάδα ασθενών.

**Συμπεράσματα:** Σε υπερτασικούς ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία και διαταραχή γλυκόζης νηστείας, η συγχορήγηση ροσουβαστατίνης με τελμισαρτάνη εμφανίζει μία ευνοϊκή επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων, καθώς και σε ποικίλες μεταβολικές παραμέτρους που αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

## 11 Summary

**Introduction:** The presence of multiple risk factors is one of the major problems in everyday clinical practice multiplying the risk of cardiovascular disease. Good clinical practice requires a comprehensive and aggressive treatment of patients with multiple risk factors. In this effort, it is of great importance to identify effective drug combinations. Statins are the basis of lipid lowering therapy as they have demonstrated their effectiveness and safety. Angiotensin II receptor blockers, are commonly used antihypertensive drugs which are effective and well tolerated. Their beneficial effects have been associated with the blockade of AT1 receptors of angiotensin II as well as other favorable effects such as the improvement of insulin sensitivity. Telmisartan, and to a lesser extent irbesartan, activate the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) altering the expression of genes that affect the metabolism of lipids and carbohydrates. It is not clear whether the co-administration of these drugs with statins can lead to significant improvement of metabolic parameters beyond their expected antihypertensive effect.

**Objective:** To evaluate the effects of combining rosuvastatin with ARBs of varying PPAR $\gamma$  activating potency in patients with hypertension, mixed dyslipidemia, and impaired fasting glucose on various metabolic parameters.

**Methods:** The study enrolled 151 patients with hypertension, mixed dyslipidemia, and impaired fasting glucose who received dietary advice and were randomized to receive rosuvastatin 10 mg/day together with: a) telmisartan (80 mg/day; n=52) or b) irbesartan (150 mg/day; n=48) or c), olmesartan (20 mg/day; n=51). The anthropometric and metabolic parameters were assessed at baseline and after 6 months of treatment.

**Results:** After study end, anthropometric parameters (body weight, BMI, waist circumference) were not significantly altered in any of the 3 groups. Moreover, the reduction of systolic and diastolic blood pressure was similar in all groups. In the telmisartan group, a significant decrease was observed of insulin resistance index (HOMA-IR) (-29%) compared with baseline and other groups ( $p < 0.05$ ). Lipid profile was similarly altered in all groups. Cholesterol of LDL subfractions as well as the activity and mass of plasma Lp-PLA<sub>2</sub> were reduced similarly in all study subjects. Cholesterol of large HDL subfractions increased significantly in contrast to small HDL subfractions which were significantly decreased. The activity of HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> increased significantly only in the telmisartan group (+ 21%,  $p$

<0.01) in contrast to the other two groups in which it remained unchanged ( $p < 0.01$  for the comparison between groups). The mass of HDL-Lp-PLA<sub>2</sub> and the activities of PON1 to paraoxon and phenylacetate were unchanged in all groups. Both levels of 8-iso-PGF<sub>2a</sub> (-8.6%,  $p=0.02$ ) and hsCRP (-44%,  $p<0.05$ ) significantly decreased only in the telmisartan group. Renal function parameters and levels of liver function tests were not significantly altered in any group.

**Conclusions:** In hypertensive patients with mixed dyslipidemia and impaired fasting glucose, concomitant use of rosuvastatin with telmisartan is associated with a beneficial effect on glycemic profile and various metabolic parameters, which are predictors of cardiovascular disease occurrence.

## 12 Βιβλιογραφία

1. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992, 2:23-8.
2. 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.
3. 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.
4. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995, 91:2274-82.
5. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC et al. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid--a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004, 20:1253-68.
6. Kontush A and Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL--guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006, 3:144-53.
7. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991, 11:2-14.
8. Hokanson JE and 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.
9. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007, 298:299-308.
10. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS et al. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008, 300:2142-52.
11. Jialal I. A practical approach to the laboratory diagnosis of dyslipidemia. *Am J Clin Pathol* 1996, 106:128-38.
12. 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.

13. 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.
14. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016.
15. Jialal I. Evolving lipoprotein risk factors: lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein. *Clin Chem* 1998, 44:1827-32.
16. 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.
17. 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.
18. Ελισάφ Μ, *Οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων. Διάγνωση και αντιμετώπιση*. 2015: Ιατρικές εκδόσεις Γιάννης Β. Παρισιάνος.
19. Durrington P, *Hyperlipidaemia*. Oxford: Health Press 2000.
20. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994, 78:117-41.
21. M. Elisaf CP, Ev. Liberopoulos, K. Tziomalos, V. Athyros. Updated guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia-2014. *Hellenic Journal of Atherosclerosis* 2014, 5:151-163.
22. Orso E, Ahrens N, Kilalic D et al. Familial hypercholesterolemia and lipoprotein(a) hyperlipidemia as independent and combined cardiovascular risk factors. *Atheroscler Suppl* 2009, 10:74-8.
23. Aguilar Salinas CA, Zamora M, Gomez-Diaz RA et al. Familial combined hyperlipidemia: controversial aspects of its diagnosis and pathogenesis. *Semin Vasc Med* 2004, 4:203-9.
24. Gaddi A, Cicero AF, Odoo FO et al. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag* 2007, 3:877-86.

25. 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.
26. Venkatesan S, Cullen P, Pacy P et al. 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.
27. Mahley RW, Huang Y, Rall SC, Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res* 1999, 40:1933-49.
28. Smelt AH and de Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects. *Semin Vasc Med* 2004, 4:249-57.
29. 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.
30. Chait A, Albers JJ, Brunzell JD. Very low density lipoprotein overproduction in genetic forms of hypertriglyceridaemia. *Eur J Clin Invest* 1980, 10:17-22.
31. Taskinen MR, Nikkilä EA, Kuusi T. Lipoprotein lipase activity of adipose tissue, skeletal muscle and post-heparin plasma in primary endogenous hypertriglyceridaemia: relation to lipoprotein pattern and to obesity. *Eur J Clin Invest* 1982, 12:433-8.
32. Ahmad I and Miller M. Triglycerides and coronary heart disease: a global perspective. *J Cardiovasc Risk* 2000, 7:303-7.
33. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37:1595-607.
34. 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.
35. Hauner H. Insulin resistance and the metabolic syndrome-a challenge of the new millennium. *Eur J Clin Nutr* 2002, 56 Suppl 1:S25-9.

36. 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.
37. 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.
38. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006, 119:812-9.
39. 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.
40. Millionis 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.
41. Ελισάφ Μ ΠΧ, Λυμπερόπουλος Ε, Άθυρος Β. Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών. *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης* 2011, 2:163-168.
42. Moghadasian MH, Mancini GB, Frohlich JJ. Pharmacotherapy of hypercholesterolaemia: statins in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2000, 1:683-95.
43. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 12:CD008226.
44. Gaw A. HDL-C and triglyceride levels: relationship to coronary heart disease and treatment with statins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003, 17:53-62.
45. Ginsberg HN. Effects of statins on triglyceride metabolism. *Am J Cardiol* 1998, 81:32B-35B.
46. Farmer JA and Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf* 2000, 23:197-213.
47. Onusko E. Statins and elevated liver tests: what's the fuss? *J Fam Pract* 2008, 57:449-52.
48. Florentin M, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP et al. Colesevelam hydrochloride in clinical practice: a new approach in the treatment of hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin* 2008, 24:995-1009.



49. Wierzbicki AS and Oben J. Nonalcoholic fatty liver disease and lipids. *Curr Opin Lipidol* 2012, 23:345-52.
50. 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.
51. 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.
52. Tandra S and Vuppalanchi R. Use of statins in patients with liver disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009, 11:272-8.
53. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002, 106:1024-8.
54. Abd TT and Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf* 2011, 10:373-87.
55. Rizos CV and Elisaf MS. Statin myopathy: navigating the maze. *Curr Med Res Opin* 2016:1-3.
56. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 360:7-22.
57. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016, 374:2021-31.
58. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005, 19:403-14.
59. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012, 6:208-15.
60. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004, 292:2585-90.
61. Davidson MH, Clark JA, Glass LM et al. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006, 97:32C-43C.
62. Kiortsis DN, Filippatos TD, Mikhailidis DP et al. Statin-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity. *Atherosclerosis* 2007, 195:7-16.

63. Shitara Y and Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 2006, 112:71-105.
64. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl* 2003, 4:9-14.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998, 97:1440-5.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344:1383-9.

73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Kostapanos MS, Katsiki N, Elisaf MS et al. Editorial: reducing cardiovascular risk: is low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) lowering enough? *Curr Vasc Pharmacol* 2012, 10:173-7.
80. Liberopoulos EN, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP et al. A review of the lipid-related effects of fluvastatin. *Curr Med Res Opin* 2005, 21:231-44.
81. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008, 13:157-74.
82. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002, 20:303-28.
83. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003, 1:495-505.
84. 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.

85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Harley CR, Gandhi S, Heien H et al. 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.
89. 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.
90. Insull W, Jr., Ghali JK, Hassman DR et al. Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc* 2007, 82:543-50.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Stalenhoef AFH, 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.

95. 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.
96. 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.
97. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Goudevenos JA et al. Do statins have an antiarrhythmic activity? *Cardiovasc Res* 2007, 75:10-20.
98. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol* 2004, 94:882-8.
99. Shepherd J, Vidt DG, Miller E et al. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology* 2007, 107:433-43.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.

106. 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.
107. 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.
108. Lloret R, Ycas J, Stein M et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in Hispanic-Americans with hypercholesterolemia (from the STARSHIP trial). *Am J Cardiol* 2006, 98:768-73.
109. 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.
110. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007, 357:2248-61.
111. Deedwania PC, Gupta M, Stein M et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in South-Asian patients at risk of coronary heart disease (from the IRIS Trial). *Am J Cardiol* 2007, 99:1538-43.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.

116. 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.
117. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A et al. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004, 64:137-51.
118. 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.
119. Capuzzi DM, Morgan JM, Weiss RJ et al. Beneficial effects of rosuvastatin alone and in combination with extended-release niacin in patients with a combined hyperlipidemia and low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2003, 91:1304-10.
120. Kurabayashi M and 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.
121. 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.
122. Chan KL, Dumesnil JG, Tam J et al. Effect of rosuvastatin on C-reactive protein and progression of aortic stenosis. *Am Heart J* 2011, 161:1133-9.
123. 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.
124. 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.
125. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011, 305:2556-64.

126. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl* 2014, 15:1-15.
127. Vidt DG, Cressman MD, Harris S et al. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004, 102:52-60.
128. Vidt DG, Harris S, McTaggart F et al. Effect of short-term rosuvastatin treatment on estimated glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2006, 97:1602-6.
129. Sorokin AV, Duncan B, Panetta R et al. Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. *Am J Cardiol* 2006, 98:705-6.
130. Saito Y, Goto Y, Dane A et al. Randomized dose-response study of rosuvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2003, 10:329-36.
131. 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.
132. Do C, Huyghe E, Lapeyre-Mestre M et al. Statins and erectile dysfunction: results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. *Drug Saf* 2009, 32:591-7.
133. Oteri A, Catania MA, Travaglini R et al. Gynecomastia possibly induced by rosuvastatin. *Pharmacotherapy* 2008, 28:549-51.
134. Picolos MK, Zeniou V, Michalis A. Rosuvastatin-induced gynaecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010, 73:421-2.
135. Roberto G, Biagi C, Montanaro N et al. Statin-associated gynecomastia: evidence coming from the Italian spontaneous ADR reporting database and literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2012, 68:1007-11.
136. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005, 365:217-23.
137. Ong KL, Cheung BM, Man YB et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007, 49:69-75.
138. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 1995, 13:1457-62.



139. Lender D, Arauz-Pacheco C, Adams-Huet B et al. Essential hypertension is associated with decreased insulin clearance and insulin resistance. *Hypertension* 1997, 29:111-4.
140. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med* 2000, 342:905-12.
141. Clark CE, Taylor RS, Shore AC et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012, 379:905-14.
142. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 2010, 31:85-91.
143. Fagard RH and De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010, 56:56-61.
144. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014, 311:507-20.
145. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med* 2001, 344:3-10.
146. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Are the pleiotropic effects of telmisartan clinically relevant? *Curr Pharm Des* 2009, 15:2815-32.
147. Mallion J, Siche J, Lacourciere Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1999, 13:657-64.
148. Williams B, Gosse P, Lowe L et al. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens* 2006, 24:193-200.
149. Zou Z, Xi GL, Yuan HB et al. Telmisartan versus angiotension-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2009, 23:339-49.

150. Willich SN, Levy D, Rocco MB et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol* 1987, 60:801-6.
151. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003, 107:1401-6.
152. Marler JR, Price TR, Clark GL et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989, 20:473-6.
153. Elliot WJ. Cyclic and circadian variations in cardiovascular events. *Am J Hypertens* 2001, 14:291S-295S.
154. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation* 2001, 103:904-12.
155. Neutel JM. Ambulatory blood pressure monitoring to assess the comparative efficacy and duration of action of a novel new angiotensin II receptor blocker--telmisartan. *Blood Press Suppl* 2001, 1:27-32.
156. Forman BM, Chen J, Evans RM. The peroxisome proliferator-activated receptors: ligands and activators. *Ann N Y Acad Sci* 1996, 804:266-75.
157. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Linan M et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997, 99:2416-22.
158. Ricote M, Huang J, Fajas L et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, 95:7614-9.
159. Rizos CV, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP et al. Pleiotropic effects of thiazolidinediones. *Expert Opin Pharmacother* 2008, 9:1087-108.
160. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004, 43:993-1002.
161. Schupp M, Janke J, Clasen R et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004, 109:2054-7.

162. Pershadsingh HA. Treating the metabolic syndrome using angiotensin receptor antagonists that selectively modulate peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Int J Biochem Cell Biol* 2006, 38:766-81.
163. Clemenz M, Frost N, Schupp M et al. Liver-specific peroxisome proliferator-activated receptor alpha target gene regulation by the angiotensin type 1 receptor blocker telmisartan. *Diabetes* 2008, 57:1405-13.
164. Pershadsingh HA and Kurtz TW. Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004, 27:1015.
165. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002, 156:1070-7.
166. Liberopoulos EN, Tsouli S, Mikhailidis DP et al. Preventing type 2 diabetes in high risk patients: an overview of lifestyle and pharmacological measures. *Curr Drug Targets* 2006, 7:211-28.
167. Nagel JM, Tietz AB, Goke B et al. The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects. *Metabolism* 2006, 55:1149-54.
168. Benndorf RA, Rudolph T, Appel D et al. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. *Metabolism* 2006, 55:1159-64.
169. Cheung BM, Cheung GT, Lauder IJ et al. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006, 20:37-43.
170. Ichikawa Y. Comparative effects of telmisartan and valsartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Intern Med* 2007, 46:1331-6.
171. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005, 4:6.
172. Usui I, Fujisaka S, Yamazaki K et al. Telmisartan reduced blood pressure and HOMA-IR with increasing plasma leptin level in hypertensive and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007, 77:210-4.
173. Negro R and Hassan H. The effects of telmisartan and amlodipine on metabolic parameters and blood pressure in type 2 diabetic, hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006, 7:243-6.

174. Derosa G, Fogari E, D'Angelo A et al. Metabolic effects of telmisartan and irbesartan in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome treated with rosiglitazone. *J Clin Pharm Ther* 2007, 32:261-8.
175. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha. *Hypertens Res* 2006, 29:849-56.
176. Dorota Zozulinska BW-W. Hyperglycaemia and Inflammation are culprits of late diabetic complications. *Arch Intern Med* 2005, 1:115-8.
177. Zanchi A, Dulloo AG, Perregaux C et al. Telmisartan prevents the glitazone-induced weight gain without interfering with its insulin-sensitizing properties. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 293:E91-5.
178. Yamana A, Arita M, Furuta M et al. The angiotensin II receptor blocker telmisartan improves insulin resistance and has beneficial effects in hypertensive patients with type 2 diabetes and poor glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2008, 82:127-31.
179. Ceriello A and Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:816-23.
180. Hasegawa G, Fukui M, Hosoda H et al. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, prevents the development of diabetes in male Spontaneously Diabetic Torii rats. *Eur J Pharmacol* 2009, 605:164-9.
181. Adroque HJ and Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007, 356:1966-78.
182. Adams M, Montague CT, Prins JB et al. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest* 1997, 100:3149-53.
183. Fujimoto M, Masuzaki H, Tanaka T et al. An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2004, 576:492-7.
184. Sharpe M, Jarvis B, Goa KL. Telmisartan: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2001, 61:1501-29.
185. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001, 32:454-60.

186. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001, 37:1236-41.
187. Asmar R, Gosse P, Topouchian J et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002, 3:176-80.
188. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003, 108:2093-8.
189. Benndorf RA, Appel D, Maas R et al. Telmisartan improves endothelial function in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007, 50:367-71.
190. Perl S, Schmolzer I, Sourij H et al. Telmisartan improves vascular function independently of metabolic and antihypertensive effects in hypertensive subjects with impaired glucose tolerance. *Int J Cardiol* 2010, 139:289-96.
191. Brasier AR, Recinos A, 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22:1257-66.
192. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH et al. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000, 101:1586-93.
193. Hayek T, Attias J, Coleman R et al. The angiotensin-converting enzyme inhibitor, fosinopril, and the angiotensin II receptor antagonist, losartan, inhibit LDL oxidation and attenuate atherosclerosis independent of lowering blood pressure in apolipoprotein E deficient mice. *Cardiovasc Res* 1999, 44:579-87.
194. Blessing E, Preusch M, Kranzhofer R et al. Anti-atherosclerotic properties of telmisartan in advanced atherosclerotic lesions in apolipoprotein E deficient mice. *Atherosclerosis* 2008, 199:295-303.
195. Grothusen C, Bley S, Selle T et al. Combined effects of HMG-CoA-reductase inhibition and renin-angiotensin system blockade on experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005, 182:57-69.
196. Cianchetti S, Del Fiorentino A, Colognato R et al. Anti-inflammatory and anti-oxidant properties of telmisartan in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis* 2008, 198:22-8.

197. Takaya T, Kawashima S, Shinohara M et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker telmisartan suppresses superoxide production and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2006, 186:402-10.
198. Sorescu D, Weiss D, Lassegue B et al. Superoxide production and expression of nox family proteins in human atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105:1429-35.
199. Link A, Lenz M, Legner D et al. Telmisartan inhibits beta2-integrin MAC-1 expression in human T-lymphocytes. *J Hypertens* 2006, 24:1891-8.
200. Syrbe U, Moebes A, Scholze J et al. Effects of the angiotensin II type 1 receptor antagonist telmisartan on monocyte adhesion and activation in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2007, 30:521-8.
201. Walcher D, Hess K, Heinz P et al. Telmisartan inhibits CD4-positive lymphocyte migration independent of the angiotensin type 1 receptor via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Hypertension* 2008, 51:259-66.
202. Serebruany VL, Pokov AN, Malinin AI et al. Valsartan inhibits platelet activity at different doses in mild to moderate hypertensives: Valsartan Inhibits Platelets (VIP) trial. *Am Heart J* 2006, 151:92-9.
203. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991, 114:345-52.
204. Mattioli AV, Zennaro M, Bonatti S et al. Regression of left ventricular hypertrophy and improvement of diastolic function in hypertensive patients treated with telmisartan. *Int J Cardiol* 2004, 97:383-8.
205. Galzerano D, Tammaro P, del Visco L et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005, 18:1563-9.
206. 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.
207. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003, 349:1893-906.
208. Cohn JN and Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001, 345:1667-75.

209. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003, 362:759-66.
210. Dunselman PH. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. *Int J Cardiol* 2001, 77:131-8; discussion 139-40.
211. Brown RD, Ambler SK, Mitchell MD et al. The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005, 45:657-87.
212. Cai X. Regulation of smooth muscle cells in development and vascular disease: current therapeutic strategies. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006, 4:789-800.
213. Gonzalez A, Lopez B, Querejeta R et al. Regulation of myocardial fibrillar collagen by angiotensin II. A role in hypertensive heart disease? *J Mol Cell Cardiol* 2002, 34:1585-93.
214. Hsueh WA, Jackson S, Law RE. Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR-gamma: a new approach to the macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2001, 24:392-7.
215. Benson SC, Iguchi R, Ho CI et al. Inhibition of cardiovascular cell proliferation by angiotensin receptor blockers: are all molecules the same? *J Hypertens* 2008, 26:973-80.
216. Bloomgarden ZT. Insulin resistance, dyslipidemia, and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2007, 30:2164-70.
217. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002, 288:2709-16.
218. Inoue T, Morooka T, Moroe K et al. Effect of telmisartan on cholesterol levels in patients with hypertension - Saga Telmisartan Aggressive Research (STAR). *Horm Metab Res* 2007, 39:372-6.
219. Derosa G, Cicero AF, Bertone G et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild

- hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2004, 26:1228-36.
220. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004, 27:457-64.
  221. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000, 106:453-8.
  222. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002, 18:269-76.
  223. Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T. Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007, 25:841-8.
  224. Chujo D, Yagi K, Asano A et al. Telmisartan treatment decreases visceral fat accumulation and improves serum levels of adiponectin and vascular inflammation markers in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2007, 30:1205-10.
  225. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006, 116:1784-92.
  226. Nomura S, Shouzu A, Omoto S et al. Effect of valsartan on monocyte/endothelial cell activation markers and adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res* 2006, 117:385-92.
  227. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003, 42:76-81.
  228. Yamada S, Ano N, Toda K et al. Telmisartan but not candesartan affects adiponectin expression in vivo and in vitro. *Hypertens Res* 2008, 31:601-6.
  229. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001, 50:2094-9.
  230. Bidani AK and Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension* 2004, 44:595-601.
  231. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R et al. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective



- Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int J Epidemiol* 2004, 33:189-98.
232. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995, 123:754-62.
233. Rysava R, Tesar V, Merta M. Effect of telmisartan on blood pressure control and kidney function in hypertensive, proteinuric patients with chronic kidney disease. *Blood Press Monit* 2005, 10:207-13.
234. Vogt L, Navis G, Koster J et al. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005, 23:2055-61.
235. Morimoto S, Yano Y, Maki K et al. Renal and vascular protective effects of telmisartan in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2006, 29:567-72.
236. Nakamura T, Inoue T, Suzuki T et al. Comparison of renal and vascular protective effects between telmisartan and amlodipine in hypertensive patients with chronic kidney disease with mild renal insufficiency. *Hypertens Res* 2008, 31:841-50.
237. Makino H, Haneda M, Babazono T et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30:1577-8.
238. Makino H, Haneda M, Babazono T et al. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res* 2008, 31:657-64.
239. Jafar TH, Schmid CH, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on progression of nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med* 2002, 137:298-9.
240. Hamilton RA, Kane MP, Demers J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and type 2 diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2003, 23:909-15.
241. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004, 351:1952-61.

242. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001, 345:861-9.
243. Bakris G, Burgess E, Weir M et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008, 74:364-9.
244. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S et al. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23:3174-83.
245. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Ruperez M et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006, 15:159-66.
246. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:469-77.
247. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47:1576-83.
248. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000, 342:145-53.
249. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003, 362:782-8.
250. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004, 351:2058-68.
251. Pitt B, O'Neill B, Feldman R et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001, 87:1058-63.
252. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007, 369:1431-9.

253. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008, 358:1547-59.
254. Strauss MH and Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006, 114:838-54.
255. Epstein BJ and Gums JG. Angiotensin receptor blockers versus ACE inhibitors: prevention of death and myocardial infarction in high-risk populations. *Ann Pharmacother* 2005, 39:470-80.
256. Verma S and Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004, 329:1248-9.
257. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004, 363:2022-31.
258. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R et al. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005, 26:2381-6.
259. McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ* 2005, 331:873.
260. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008, 26:1282-9.
261. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens* 2005, 23:2113-8.
262. Teo K, Yusuf S, Sleight P et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004, 148:52-61.
263. Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 372:1174-83.

264. Pilote L, Dasgupta K, Guru V et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ* 2007, 176:S1-44.
265. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006, 355:1551-62.
266. Svensson P, de Faire U, Sleight P et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension* 2001, 38:E28-32.
267. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001, 358:1033-41.
268. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 370:829-40.
269. Bosch J, Lonn E, Pogue J et al. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005, 112:1339-46.
270. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008, 359:1225-37.
271. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000, 355:253-9.
272. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008, 372:547-53.
273. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Kiortsis DN et al. Combined treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers: a review of the current evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006, 11:1-15.
274. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000, 321:1440-4.

275. Ruggenti P, Perna A, Loriga G et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 365:939-46.
276. Elliott WJ and Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007, 369:201-7.
277. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002, 359:995-1003.
278. Garg R and Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995, 273:1450-6.
279. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003, 362:767-71.
280. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345:851-60.
281. Faris R, Flather MD, Purcell H et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003838.
282. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000, 13:3S-10S.
283. Sander GE and Giles TD. Hypertension and lipids: lipid factors in the hypertension syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2002, 4:458-63.
284. Neaton JD and Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992, 152:56-64.
285. Sowers JR. Effects of statins on the vasculature: Implications for aggressive lipid management in the cardiovascular metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003, 91:14B-22B.
286. Werner N, Nickenig G, Laufs U. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Basic Res Cardiol* 2002, 97:105-16.

287. Nickenig G, Jung O, Strehlow K et al. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. *Am J Physiol* 1997, 272:H2701-7.
288. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999, 100:2131-4.
289. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol* 2001, 59:646-54.
290. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001, 37:1450-7.
291. Horiuchi M, Cui TX, Li Z et al. Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, on vascular neointimal formation. *Circulation* 2003, 107:106-12.
292. Engelhorn T, Doerfler A, Heusch G et al. 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.
293. Nomura S, Shouzu A, Omoto S et al. Effects of losartan and simvastatin on monocyte-derived microparticles in hypertensive patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004, 10:133-41.
294. Hussein O, Shneider J, Rosenblat M et al. Valsartan therapy has additive anti-oxidative effect to that of fluvastatin therapy against low-density lipoprotein oxidation: studies in hypercholesterolemic and hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002, 40:28-34.
295. Dickstein K, Kjeksus J, Group OSCotOS. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet* 2002, 360:752-60.
296. Nishikawa HM, S.Shimomura, H.Tsujita, K.Okamura, K.Zhang, B.Iwata, A. Shirai, K. Matsuo, K. Arai, H. Saku, K. Combined treatment with statin and angiotensin-receptor blocker after stenting as a useful strategy for prevention of coronary restenosis. *J Cardiol* 2005, 45:107-13.

297. McMurray JJ PK, White H, et al. Possible beneficial interaction between statins and combination angiotensin receptor blocker (ARB) and ACE inhibitor treatment in patients with myocardial infarction: a post hoc analysis of the VALsartan in Acute Myocardial iNfarcTion Trial (VALIANT). *Circulation* 2005, 112(Suppl II):II-485. Abstract 2330.
298. Drucker DJ and Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006, 368:1696-705.
299. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007, 261:32-43.
300. Uldry M and Thorens B. The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. *Pflugers Arch* 2004, 447:480-9.
301. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004, 88:787-835, ix.
302. Gerich JE. Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab* 2000, 2:345-50.
303. Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y et al. Sertgliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. *J Pharmacol Exp Ther* 2007, 320:323-30.
304. Abdul-Ghani MA and DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008, 14:782-90.
305. Petersen KF and Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 2006, 119:S10-6.
306. Dresner A, Laurent D, Marcucci M et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 1999, 103:253-9.
307. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes* 1999, 48:1270-4.
308. Wajchenberg BL. beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007, 28:187-218.

309. Dunning BE and Gerich JE. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2007, 28:253-83.
310. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989, 84:205-13.
311. Aronoff SL, Bennett PH, Unger RH. Immunoreactive glucagon (IRG) responses to intravenous glucose in prediabetes and diabetes among Pima Indians and normal Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 44:968-72.
312. Ohneda A, Watanabe K, Horigome K et al. Abnormal response of pancreatic glucagon to glycemic changes in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1978, 46:504-10.
313. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:463-78.
314. Prevention NTFot and Obesity To. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000, 160:898-904.
315. Lau DC, Dhillon B, Yan H et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, 288:H2031-41.
316. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014, 37 Suppl 1:S81-90.
317. Diagnosis ECot and Mellitus CoD. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003, 26 Suppl 1:S5-20.
318. de Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD et al. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care* 1998, 21:1686-90.
319. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002, 25:829-34.



320. Ko GT, Chan JC, Woo J et al. Use of the 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria for diabetes in a Hong Kong Chinese population. *Diabetes Care* 1998, 21:2094-7.
321. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006, 29:1263-8.
322. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999, 22:399-402.
323. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000, 23:1113-8.
324. Choi KM, Lee J, Kim DR et al. Comparison of ADA and WHO criteria for the diagnosis of diabetes in elderly Koreans. *Diabet Med* 2002, 19:853-7.
325. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC et al. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997, 20:1859-62.
326. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999, 354:617-21.
327. Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J et al. Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia* 2000, 43:1470-5.
328. Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J et al. The fasting plasma glucose cut-point predicting a diabetic 2-h OGTT glucose level depends on the phenotype. *Diabetes Res Clin Pract* 2002, 55:35-43.
329. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000, 23:1108-12.

330. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 2002, 136:575-81.
331. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003, 46:3-19.
332. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999, 22:233-40.
333. Levitan EB, Song Y, Ford ES et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004, 164:2147-55.
334. DECODE Study Group tEDEG. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001, 161:397-405.
335. DECODE Study Group EDEG. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003, 26:688-96.
336. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999, 354:622-5.
337. Saydah SH, Miret M, Sung J et al. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care* 2001, 24:1397-402.
338. Balkau B, Hu G, Qiao Q et al. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia* 2004, 47:2118-28.
339. Balkau B, Forhan A, Eschwège E. Two hour plasma glucose is not unequivocally predictive for early death in men with impaired fasting glucose: more results from the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 2002, 45:1224-30.
340. Stern MP, Fatehi P, Williams K et al. Predicting future cardiovascular disease: do we need the oral glucose tolerance test? *Diabetes Care* 2002, 25:1851-6.

341. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB et al. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002, 25:1845-50.
342. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999, 22:920-4.
343. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999, 48:2197-203.
344. Davies MJ, Raymond NT, Day JL et al. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med* 2000, 17:433-40.
345. Heldgaard PE, Olivarius NdF, Hindsberger C et al. Impaired fasting glycaemia resembles impaired glucose tolerance with regard to cardiovascular risk factors: population-based, cross-sectional study of risk factors for cardiovascular disease. *Diabet Med* 2004, 21:363-70.
346. Blake DR, Meigs JB, Muller DC et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004, 53:2095-100.
347. Lim SC, Tai ES, Tan BY et al. Cardiovascular risk profile in individuals with borderline glycemia: the effect of the 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria and the 1998 World Health Organization Provisional Report. *Diabetes Care* 2000, 23:278-82.
348. Nóvoa FJ, Boronat M, Saavedra P et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation: the Telde Study. *Diabetes Care* 2005, 28:2388-93.
349. Rijkkelijkhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ et al. High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2007, 30:332-6.
350. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J et al. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003, 26:2910-4.

351. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK et al. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes* 2006, 55:1430-5.
352. Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care* 2003, 26:868-74.
353. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006, 29:1130-9.
354. Festa A, D'Agostino R, Hanley AJG et al. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes* 2004, 53:1549-55.
355. Packard CJ and Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:3542-56.
356. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988, 260:1917-21.
357. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2003, 31:1066-9.
358. Benton JL, Blumenthal RS, Becker DM et al. Predictors of low-density lipoprotein particle size in a high-risk African-American population. *Am J Cardiol* 2005, 95:1320-3.
359. Berneis KK and Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002, 43:1363-79.
360. 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.
361. 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.
362. Slyper AH. Low-density lipoprotein density and atherosclerosis. Unraveling the connection. *JAMA* 1994, 272:305-8.

363. Austin MA and Krauss RM. Genetic control of low-density-lipoprotein subclasses. *Lancet* 1986, 2:592-5.
364. 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.
365. Austin MA. Genetic epidemiology of low-density lipoprotein subclass phenotypes. *Ann Med* 1992, 24:477-81.
366. Austin MA. Genetic and environmental influences on LDL subclass phenotypes. *Clin Genet* 1994, 46:64-70.
367. Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL et al. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990, 10:520-30.
368. Austin MA and Krauss RM. LDL density and atherosclerosis. *JAMA* 1995, 273:115.
369. Friedlander Y, Kark JD, Sinnreich R et al. Inheritance of LDL peak particle diameter: results from a segregation analysis in Israeli families. *Genet Epidemiol* 1999, 16:382-96.
370. 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.
371. 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.
372. Siri PW and Krauss RM. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. *Curr Atheroscler Rep* 2005, 7:455-9.
373. Dreon DM and Krauss RM. Diet-gene interactions in human lipoprotein metabolism. *J Am Coll Nutr* 1997, 16:313-24.
374. Krauss RM. Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity. *Annu Rev Nutr* 2001, 21:283-95.
375. 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.

376. Carr MC, Ayyobi AF, Murdoch SJ et al. Contribution of hepatic lipase, lipoprotein lipase, and cholesteryl ester transfer protein to LDL and HDL heterogeneity in healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22:667-73.
377. Wang J, Qiang H, Chen D et al. CETP gene mutation (D442G) increases low-density lipoprotein particle size in patients with coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 2002, 322:85-90.
378. 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.
379. Skoglund-Andersson C, Ehrenborg E, Fisher RM et al. Influence of common variants in the CETP, LPL, HL and APO E genes on LDL heterogeneity in healthy, middle-aged men. *Atherosclerosis* 2003, 167:311-7.
380. 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.
381. 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.
382. Nielsen LB. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996, 123:1-15.
383. Anber V, Millar JS, McConnell M et al. Interaction of very-low-density, intermediate-density, and low-density lipoproteins with human arterial wall proteoglycans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:2507-14.
384. Sattar N, Petrie JR, Jaap AJ. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 1998, 138:229-35.
385. Woodman RJ, Watts GF, Playford DA et al. Oxidized LDL and small LDL particle size are independently predictive of a selective defect in microcirculatory endothelial function in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005, 7:612-7.
386. Nigon F, Lesnik P, Rouis M et al. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res* 1991, 32:1741-53.

387. 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.
388. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F et al. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res* 1998, 39:1263-73.
389. Toyota Y, Yamamura T, Miyake Y et al. Low density lipoprotein (LDL) binding affinity for the LDL receptor in hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1999, 147:77-86.
390. Rizzo M and Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM* 2006, 99:1-14.
391. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004, 109:III2-7.
392. Campos H, Genest JJ, Jr., Blijlevens E et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992, 12:187-95.
393. Coresh J, Kwiterovich PO, Jr., Smith HH et al. 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.
394. Tornvall P, Karpe F, Carlson LA et al. Relationships of low density lipoprotein subfractions to angiographically defined coronary artery disease in young survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1991, 90:67-80.
395. 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.
396. Yoon Y, Song J, Park HD et al. Significance of small dense low-density lipoproteins as coronary risk factor in diabetic and non-diabetic Korean populations. *Clin Chem Lab Med* 2005, 43:431-7.
397. 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.

398. 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.
399. 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.
400. 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.
401. 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.
402. Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond MG et al. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19:2422-30.
403. Hallman DM, Brown SA, Ballantyne CM et al. Relationship between low-density lipoprotein subclasses and asymptomatic atherosclerosis in subjects from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Biomarkers* 2004, 9:190-202.
404. 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.
405. Campos H, Roederer GO, Lussier-Cacan S et al. Predominance of large LDL and reduced HDL2 cholesterol in normolipidemic men with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15:1043-8.
406. Campos H, Moye LA, Glasser SP et al. Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events. *JAMA* 2001, 286:1468-74.
407. 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.
408. Movva R and Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem* 2008, 54:788-800.



409. 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.
410. 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.
411. 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.
412. Asztalos BF, de la Llera-Moya M, Dallal GE et al. Differential effects of HDL subpopulations on cellular ABCA1- and SR-BI-mediated cholesterol efflux. *J Lipid Res* 2005, 46:2246-53.
413. 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.
414. Benveniste J. Release of platelet-activating factor by peritoneal and alveolar macrophages. *Monogr Allergy* 1979, 14:138-41.
415. 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.
416. Camussi G, Bussolino F, Aglietta M et al. The release of platelet-activating factor during phagocytosis by polymorphonuclear neutrophils and monocytes. *Adv Exp Med Biol* 1982, 141:259-68.
417. McManus LM. Pathobiology of platelet-activating factors. *Pathol Immunopathol Res* 1986, 5:104-17.
418. Shaw JO, Pinckard RN, Ferrigni KS et al. Activation of human neutrophils with 1-O-hexadecyl/octadecyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine (platelet activating factor). *J Immunol* 1981, 127:1250-5.
419. Hanahan DJ. Platelet activating factor: a biologically active phosphoglyceride. *Annu Rev Biochem* 1986, 55:483-509.
420. Farr RS, Cox CP, Wardlow ML et al. Preliminary studies of an acid-labile factor (ALF) in human sera that inactivates platelet-activating factor (PAF). *Clin Immunol Immunopathol* 1980, 15:318-330.

421. Blank ML, Lee T, Fitzgerald V et al. A specific acetylhydrolase for 1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine (a hypotensive and platelet-activating lipid). *J Biol Chem* 1981, 256:175-8.
422. Stafforini DM, Prescott SM, McIntyre TM. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Purification and properties. *J Biol Chem* 1987, 262:4223-30.
423. 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.
424. Stafforini DM, Elstad MR, McIntyre TM et al. Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1990, 265:9682-7.
425. Suzuki Y, Miwa M, Harada M et al. Release of acetylhydrolase from platelets on aggregation with platelet-activating factor. *Eur J Biochem* 1988, 172:117-20.
426. Korth R, Bidault J, Palmantier R et al. Human platelets release a paf-acether: acetylhydrolase similar to that in plasma. *Lipids* 1993, 28:193-9.
427. 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.
428. Tarbet EB, Stafforini DM, Elstad MR et al. Liver cells secrete the plasma form of platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1991, 266:16667-73.
429. McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *J Lipid Res* 2009, 50 Suppl:S255-9.
430. 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.
431. Svetlov SI, Sturm E, Olson MS et al. Hepatic regulation of platelet-activating factor acetylhydrolase and lecithin:cholesterol acyltransferase biliary and plasma output in rats exposed to bacterial lipopolysaccharide. *Hepatology* 1999, 30:128-36.
432. 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.
433. Tselepis AD, Dentan C, Karabina SA et al. PAF-degrading acetylhydrolase is preferentially associated with dense LDL and VHDL-1 in human plasma. *Catalytic*

- characteristics and relation to the monocyte-derived enzyme. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15:1764-73.
434. 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.
435. Blencowe C, Hermetter A, Kostner GM et al. Enhanced association of platelet-activating factor acetylhydrolase with lipoprotein (a) in comparison with low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1995, 270:31151-7.
436. 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.
437. 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.
438. Bielicki JK, Knoff LJ, Tribble DL et al. Relative sensitivities of plasma lecithin:cholesterol acyltransferase, platelet-activating factor acetylhydrolase, and paraoxonase to in vitro gas-phase cigarette smoke exposure. *Atherosclerosis* 2001, 155:71-8.
439. Cao Y, Stafforini DM, Zimmerman GA et al. Expression of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is transcriptionally regulated by mediators of inflammation. *J Biol Chem* 1998, 273:4012-20.
440. 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.
441. Wu X, Zimmerman GA, Prescott SM et al. The p38 MAPK pathway mediates transcriptional activation of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 2004, 279:36158-65.
442. 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.
443. Elstad MR, Stafforini DM, McIntyre TM et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase increases during macrophage differentiation. A novel mechanism

- that regulates accumulation of platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1989, 264:8467-70.
444. Zalewski A and Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:923-31.
445. Karabina SA, Elisaf M, Bairaktari E et al. Increased activity of platelet-activating factor acetylhydrolase in low-density lipoprotein subfractions induces enhanced lysophosphatidylcholine production during oxidation in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1997, 27:595-602.
446. Karabina SA, Liapikos TA, Grekas G et al. Distribution of PAF-acetylhydrolase activity in human plasma low-density lipoprotein subfractions. *Biochim Biophys Acta* 1994, 1213:34-8.
447. Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L et al. Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem* 2006, 52:1645-50.
448. Tselepis AD and John Chapman M. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atheroscler Suppl* 2002, 3:57-68.
449. Stafforini DM, Zimmerman GA, McIntyre TM et al. The platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma prevents oxidative modification of low-density lipoprotein. *Trans Assoc Am Physicians* 1992, 105:44-63.
450. Navab M, Hama SY, Hough GP et al. High density associated enzymes: their role in vascular biology. *Curr Opin Lipidol* 1998, 9:449-56.
451. 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.
452. Kosaka T, Yamaguchi M, Miyanaga K et al. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity in more than 3000 healthy Japanese. *Clin Chim Acta* 2001, 312:179-83.
453. 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.
454. Yasuda K and Johnston JM. The hormonal regulation of platelet-activating factor-acetylhydrolase in the rat. *Endocrinology* 1992, 130:708-16.

455. Guerra R, Zhao B, Mooser V et al. Determinants of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase: heritability and relationship to plasma lipoproteins. *J Lipid Res* 1997, 38:2281-8.
456. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000, 150:413-9.
457. 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.
458. 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.
459. 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.
460. Koenig W, Khuseyinova N, Lowel H et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation* 2004, 110:1903-8.
461. 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.
462. 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.
463. Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51:913-9.

464. Koenig W and Khuseyinova N. Lipoprotein-associated and secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease: the epidemiological evidence. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009, 23:85-92.
465. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up. *Eur Heart J* 2005, 26:137-44.
466. Koenig W, Twardella D, Brenner H et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26:1586-93.
467. Corsetti JP, Rainwater DL, Moss AJ et al. High lipoprotein-associated phospholipase A2 is a risk factor for recurrent coronary events in postinfarction patients. *Clin Chem* 2006, 52:1331-8.
468. 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.
469. 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.
470. Garza CA, Montori VM, McConnell JP et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007, 82:159-65.
471. 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.
472. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008, 101:51F-57F.

473. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008, 118:1172-82.
474. Johnson JL, Shi Y, Snipes R et al. Effect of darapladib treatment on endarterectomy carotid plaque lipoprotein-associated phospholipase A2 activity: a randomized, controlled trial. *PLoS One* 2014, 9:e89034.
475. White HD, Held C, Stewart R et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014, 370:1702-11.
476. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA* 2014, 312:1006-15.
477. Gupta N, Gill K, Singh S. Paraoxonases: structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2009, 130:361-8.
478. Aslan M, Horoz M, Sabuncu T et al. Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects. *Pol Arch Med Wewn* 2011, 121:181-6.
479. Rizos E, Tambaki AP, Gazi I et al. Lipoprotein-associated PAF-acetylhydrolase activity in subjects with the metabolic syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005, 72:203-9.
480. Garin MC, Kalix B, Morabia A et al. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:2264-9.
481. Senti M, Tomas M, Fito M et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5422-6.
482. Tabur S, Torun AN, Sabuncu T et al. Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation. *Eur J Endocrinol* 2010, 162:535-41.
483. Abdin AA, Hassanien MA, Ibrahim EA et al. Modulating effect of atorvastatin on paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic Egyptian patients with or without nephropathy. *J Diabetes Complications* 2010, 24:325-33.
484. 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.

485. 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.
486. 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.
487. Muacevic-Katanec D, Bradamante V, Poljicanin T et al. Clinical study on the effect of simvastatin on paraoxonase activity. *Arzneimittelforschung* 2007, 57:647-53.
488. Deakin S, Leviev I, Guernier S et al. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase: a role for sterol regulatory element-binding protein-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:2083-9.
489. 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.
490. Dullaart RPF, de Vries R, Voorbij HAM et al. Serum paraoxonase-I activity is unaffected by short-term administration of simvastatin, bezafibrate, and their combination in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2009, 39:200-3.
491. Paragh G, Törocsik 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.
492. Dahabreh IJ, Kitsios GD, Kent DM et al. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2010, 12:606-15.
493. Banerjee M, Kang KH, Morrow JD et al. Effects of a novel prostaglandin, 8-epi-PGF2 alpha, in rabbit lung in situ. *Am J Physiol* 1992, 263:H660-3.
494. Vacchiano CA and Tempel GE. Role of nonenzymatically generated prostanoid, 8-iso-PGF2 alpha, in pulmonary oxygen toxicity. *J Appl Physiol* 1994, 77:2912-7.
495. Morrow JD, Frei B, Longmire AW et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* 1995, 332:1198-203.
496. Wang Z, Ciabattini G, Creminon C et al. Immunological characterization of urinary 8-epi-prostaglandin F2 alpha excretion in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, 275:94-100.



497. Roberts LJ and Morrow JD. Measurement of F(2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic Biol Med* 2000, 28:505-13.
498. Griffiths HR, Moller L, Bartosz G et al. Biomarkers. *Mol Aspects Med* 2002, 23:101-208.
499. Morrow JD, Hill KE, Burk RF et al. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990, 87:9383-7.
500. Morrow JD. Quantification of isoprostanes as indices of oxidant stress and the risk of atherosclerosis in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:279-86.
501. 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.
502. Lu TM, Ding YA, Leu HB et al. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004, 94:157-61.
503. Dong Y, Steffen BT, Cao J et al. Effects of fenofibrate on plasma oxidized LDL and 8-isoprostane in a sub-cohort of GOLDN participants. *Atherosclerosis* 2011, 214:422-5.
504. Jong MC and Havekes LM. Insights into apolipoprotein C metabolism from transgenic and gene-targeted mice. *Int J Tissue React* 2000, 22:59-66.
505. Lenich C, Brecher P, Makrides S et al. Apolipoprotein gene expression in the rabbit: abundance, size, and distribution of apolipoprotein mRNA species in different tissues. *J Lipid Res* 1988, 29:755-64.
506. Wu AL and Windmueller HG. Relative contributions by liver and intestine to individual plasma apolipoproteins in the rat. *J Biol Chem* 1979, 254:7316-22.
507. Zannis VI, Cole FS, Jackson CL et al. Distribution of apolipoprotein A-I, C-II, C-III, and E mRNA in fetal human tissues. Time-dependent induction of apolipoprotein E mRNA by cultures of human monocyte-macrophages. *Biochemistry* 1985, 24:4450-5.
508. 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.

509. Curry MD, McConathy WJ, Fesmire JD et al. Quantitative determination of apolipoproteins C-I and C-II in human plasma by separate electroimmunoassays. *Clin Chem* 1981, 27:543-8.
510. 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.
511. Havel RJ, Fielding CJ, Olivecrona T et al. Cofactor activity of protein components of human very low density lipoproteins in the hydrolysis of triglycerides by lipoproteins lipase from different sources. *Biochemistry* 1973, 12:1828-33.
512. Shachter NS, Hayek T, Leff T et al. Overexpression of apolipoprotein CII causes hypertriglyceridemia in transgenic mice. *J Clin Invest* 1994, 93:1683-90.
513. Tian L, Xu Y, Fu M et al. Influence of apolipoproteinCII concentrations on HDL subclass distribution. *J Atheroscler Thromb* 2009, 16:611-20.
514. Nakou ES, Filippatos TD, Agouridis AP et al. The effects of ezetimibe and/or orlistat on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in obese hypercholesterolemic patients. *Lipids* 2010, 45:445-50.
515. Mabuchi H, Kamon N, Fujita H et al. Effects of CS-514 on serum lipoprotein lipid and apolipoprotein levels in patients with familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1987, 36:475-9.
516. Le NA, Innis-Whitehouse W, Li X et al. Lipid and apolipoprotein levels and distribution in patients with hypertriglyceridemia: effect of triglyceride reductions with atorvastatin. *Metabolism* 2000, 49:167-77.
517. Kostapanos MS, Milionis HJ, Filippatos TD et al. A 12-week, prospective, open-label analysis of the effect of rosuvastatin on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in patients with primary dyslipidemia. *Clin Ther* 2007, 29:1403-14.
518. Masuda D, Nakagawa-Toyama Y, Nakatani K et al. Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 2009, 39:689-98.
519. Wahlberg G, Holmquist L, Walldius G et al. Effects of nicotinic acid on concentrations of serum apolipoproteins B, C-I, C-II, C-III and E in hyperlipidemic patients. *Acta Med Scand* 1988, 224:319-27.

520. Andersson Y, Majd Z, Lefebvre AM et al. Developmental and pharmacological regulation of apolipoprotein C-II gene expression. Comparison with apo C-I and apo C-III gene regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19:115-21.
521. Fruchart JC, Davignon J, Bard JM et al. Effect of fenofibrate treatment on type III hyperlipoproteinemia. *Am J Med* 1987, 83:71-4.
522. Malmendier CL, Lontie JF, Delcroix C et al. Apolipoproteins C-II and C-III metabolism in hypertriglyceridemic patients. Effect of a drastic triglyceride reduction by combined diet restriction and fenofibrate administration. *Atherosclerosis* 1989, 77:139-49.
523. Belfort R, Berria R, Cornell J et al. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:829-36.
524. 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.
525. Vega GL, Ma PT, Cater NB et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003, 91:956-60.
526. 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.
527. Howlett GJ and Moore KJ. Untangling the role of amyloid in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2006, 17:541-7.
528. Gerber Y, Goldbourt U, Cohen H et al. Association between serum apolipoprotein C(II) concentration and coronary heart disease. *Prev Med* 2002, 35:42-7.
529. Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL. Human apolipoprotein A-I--C-III gene complex is located on chromosome 11. *Arteriosclerosis* 1984, 4:97-102.
530. Chan DC, Chen MM, Ooi EM et al. An ABC of apolipoprotein C-III: a clinically useful new cardiovascular risk factor? *Int J Clin Pract* 2008, 62:799-809.
531. Jong MC, Rensen PC, Dahlmans VE et al. Apolipoprotein C-III deficiency accelerates triglyceride hydrolysis by lipoprotein lipase in wild-type and apoE knockout mice. *J Lipid Res* 2001, 42:1578-85.

532. Ooi EM, Barrett PH, Chan DC et al. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)* 2008, 114:611-24.
533. Lemieux I, Salomon H, Després J-P. Contribution of apo CIII reduction to the greater effect of 12-week micronized fenofibrate than atorvastatin therapy on triglyceride levels and LDL size in dyslipidemic patients. *Ann Med* 2003, 35:442-8.
534. Gervaise N, Garrigue MA, Lasfargues G et al. Triglycerides, apo C3 and Lp B:C3 and cardiovascular risk in type II diabetes. *Diabetologia* 2000, 43:703-8.
535. Lee S-J, Campos H, Moye LA et al. LDL containing apolipoprotein CIII is an independent risk factor for coronary events in diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:853-8.
536. Gerber Y, Goldbourt U, Segev S et al. Indices related to apo CII and CIII serum concentrations and coronary heart disease: a case-control study. *Prev Med* 2003, 37:18-22.
537. 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 Témoins sur 'Infarctus du Myocarde. J Lipid Res* 1996, 37:508-17.
538. 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.
539. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004, 27:1487-95.
540. Faul F, Erdfelder E, Lang AG et al. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007, 39:175-91.
541. Rizos CV, Millionis HJ, Kostapanos MS et al. Effects of rosuvastatin combined with olmesartan, irbesartan, or telmisartan on indices of glucose metabolism in Greek adults with impaired fasting glucose, hypertension, and mixed hyperlipidemia: a 24-week, randomized, open-label, prospective study. *Clin Ther* 2010, 32:492-505.
542. Rizos CV, Liberopoulos EN, Tellis CC et al. Combining rosuvastatin with sartans of different peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activating capacity is not associated with different changes in low-density lipoprotein subfractions and

- plasma lipoprotein-associated phospholipase A(2). *Metab Syndr Relat Disord* 2011, 9:217-23.
543. Rizos CV, Liberopoulos EN, Tellis K et al. Combining rosuvastatin with angiotensin-receptor blockers of different PPAR $\gamma$ -activating capacity: effects on high-density lipoprotein subfractions and associated enzymes. *Angiology* 2015, 66:36-42.
544. Rizos CV, Liberopoulos EN, Tellis CC et al. The effect of combining rosuvastatin with sartans of different peroxisome proliferator receptor- $\gamma$  activating capacity on plasma 8-isoprostane prostaglandin F<sub>2a</sub> levels. *Arch Med Sci* 2013, 9:172-6.
545. Rizos CV, Liberopoulos EN, Elisaf M. The renal effects of combining rosuvastatin with sartans of different PPAR $\gamma$  activating capacity. . *Hellenic Journal of Atherosclerosis* 2011, 2:215-222.
546. Rizos C, Elisaf M, Kei A et al. The effects of combining rosuvastatin with sartans of different PPAR $\gamma$  activating capacity on liver function tests in overweight/obese subjects with hypertension, mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose. . *Cardiovasc Continuum* 2011, 2:24-29.
547. Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Diagnosis and management of the metabolic syndrome in obesity. *Obes Rev* 2005, 6:283-96.
548. 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.
549. Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb* 2006, 13:123-9.
550. Collins R, Armitage J, Parish S et al. 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.
551. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA et al. High dose atorvastatin associated with worse glycemic control: a PROVE-IT TIMI 22 substudy [Abstract]. *Circulation* 2004, 110 (suppl 3):S834.
552. 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.
553. Semple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest* 2006, 116:581-9.
554. Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD et al. Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. *Int J Clin Pract* 2009, 63:1308-13.
555. 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.
556. Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001, 507:357-61.
557. Yada T, Nakata M, Shiraishi T et al. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999, 126:1205-13.
558. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012, 380:565-71.
559. Landmesser U and Drexler H. Effect of angiotensin II type 1 receptor antagonism on endothelial function: role of bradykinin and nitric oxide. *J Hypertens Suppl* 2006, 24 (suppl 1):S39-43.
560. Dankner R, Chetrit A, Shanik MH et al. Basal-state hyperinsulinemia in healthy normoglycemic adults is predictive of type 2 diabetes over a 24-year follow-up: a preliminary report. *Diabetes Care* 2009, 32:1464-6.
561. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009, 373:2215-21.
562. Garvey WT, Kwon S, Zheng D et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 2003, 52:453-62.
563. Festa A, D'Agostino R, Jr., Mykkanen L et al. LDL particle size in relation to insulin, proinsulin, and insulin sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999, 22:1688-93.

564. Winkler K, Konrad T, Fullert S et al. Pioglitazone reduces atherogenic dense LDL particles in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2003, 26:2588-94.
565. Lautamaki R, Nuutila P, Airaksinen KE et al. The effect of PPARgamma-agonism on LDL subclass profile in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Rev Diabet Stud* 2006, 3:31-8.
566. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994, 106:241-53.
567. Martin SS, Khokhar AA, May HT et al. HDL cholesterol subclasses, myocardial infarction, and mortality in secondary prevention: the Lipoprotein Investigators Collaborative. *Eur Heart J* 2015, 36:22-30.
568. Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol* 1998, 32:1648-56.
569. Asztalos BF, Collins D, Cupples LA et al. Value of high-density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:2185-91.
570. Salonen JT, Salonen R, Seppanen K et al. HDL, HDL2, and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction. A prospective population study in eastern Finnish men. *Circulation* 1991, 84:129-39.
571. 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.
572. Kostapanos MS, Milionis HJ, Filippatos TD et al. Dose-dependent effect of rosuvastatin treatment on HDL-subfraction phenotype in patients with primary hyperlipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009, 14:5-13.
573. Rizos EC, Spyrou A, Liberopoulos EN et al. Effects of eprosartan on serum metabolic parameters in patients with essential hypertension. *Open Cardiovasc Med J* 2007, 1:22-6.

574. Akiyama TE, Sakai S, Lambert G et al. Conditional disruption of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in mice results in lowered expression of ABCA1, ABCG1, and apoE in macrophages and reduced cholesterol efflux. *Mol Cell Biol* 2002, 22:2607-19.
575. Malerod L, Sporstol M, Juvet LK et al. Hepatic scavenger receptor class B, type I is stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma and hepatocyte nuclear factor 4alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 305:557-65.
576. Lawrence JM, Reid J, Taylor GJ et al. Favorable effects of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipoprotein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27:41-6.
577. Basu A, Jensen MD, McCann F et al. Lack of an effect of pioglitazone or glipizide on lipoprotein-associated phospholipase A2 in type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2007, 13:147-52.
578. Sumita C, Maeda M, Fujio Y et al. Pioglitazone induces plasma platelet activating factor-acetylhydrolase and inhibits platelet activating factor-mediated cytoskeletal reorganization in macrophage. *Biochim Biophys Acta* 2004, 1673:115-21.
579. Tambaki AP, Rizos E, Tsimihodimos V et al. 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.
580. Gazi I, Lourida ES, Filippatos T et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of small, dense LDL particles in human plasma. *Clin Chem* 2005, 51:2264-73.
581. Tellis CC and Tselepis AD. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma. *Biochim Biophys Acta* 2009, 1791:327-38.
582. Rallidis LS, Tellis CC, Lekakis J et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) bound on high-density lipoprotein is associated with lower risk for cardiac death in stable coronary artery disease patients: a 3-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2012, 60:2053-60.
583. Filippatos TD, Rizos EC, Tsimihodimos V et al. Small high-density lipoprotein (HDL) subclasses are increased with decreased activity of HDL-associated phospholipase A(2) in subjects with prediabetes. *Lipids* 2013, 48:547-55.



584. 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.
585. Porto I, Di Vito L, De Maria GL et al. Comparison of the effects of ramipril versus telmisartan on high-sensitivity C-reactive protein and endothelial progenitor cells after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009, 103:1500-5.
586. 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.
587. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP et al. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006, 55:1293-301.
588. Kostapanos MS, Milionis HJ, Saougos VG et al. Dose-dependent effect of rosuvastatin treatment on urinary protein excretion. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007, 12:292-7.
589. Daskalopoulou SS, Tzovaras V, Mikhailidis DP et al. Effect on serum uric acid levels of drugs prescribed for indications other than treating hyperuricaemia. *Curr Pharm Des* 2005, 11:4161-75.
590. Yilmaz MI, Baykal Y, Kilic M et al. Effects of statins on oxidative stress. *Biol Trace Elem Res* 2004, 98:119-27.
591. Tycinska AM, Janica J, Mroczko B et al. Hypotensive effect of atorvastatin in hypertensive patients: the association among flow-mediated dilation, oxidative stress and endothelial dysfunction. *Arch Med Sci* 2011, 7:955-62.
592. Rueckschloss U, Quinn MT, Holtz J et al. Dose-dependent regulation of NAD(P)H oxidase expression by angiotensin II in human endothelial cells: protective effect of angiotensin II type 1 receptor blockade in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22:1845-51.
593. Landmesser U, Cai H, Dikalov S et al. Role of p47(phox) in vascular oxidative stress and hypertension caused by angiotensin II. *Hypertension* 2002, 40:511-5.
594. Sola S, Mir MQ, Cheema FA et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of

- the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 2005, 111:343-8.
595. Fliser D, Wagner KK, Loos A et al. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16:1135-40.
596. Hwang J, Kleinhenz DJ, Rupnow HL et al. The PPARgamma ligand, rosiglitazone, reduces vascular oxidative stress and NADPH oxidase expression in diabetic mice. *Vascul Pharmacol* 2007, 46:456-62.
597. Da Ros R, Assaloni R, Ceriello A. The preventive anti-oxidant action of thiazolidinediones: a new therapeutic prospect in diabetes and insulin resistance. *Diabet Med* 2004, 21:1249-52.
598. Lazich I, Sarafidis P, de Guzman E et al. Effects of combining simvastatin with rosiglitazone on inflammation, oxidant stress and ambulatory blood pressure in patients with the metabolic syndrome: the SIROCO study. *Diabetes Obes Metab* 2012, 14:181-6.
599. Kostapanos MS, Spyrou AT, Tellis CC et al. Ezetimibe treatment lowers indicators of oxidative stress in hypercholesterolemic subjects with high oxidative stress. *Lipids* 2011, 46:341-8.
600. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Statin pleiotropy against renal injury. *J Cardiometab Syndr* 2009, 4:E4-9.
601. 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.
602. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51:1448-54.
603. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M et al. 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.

604. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT et al. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation* 2005, 111:3051-7.
605. Kostapanos MS, Milionis HJ, Gazi I et al. Rosuvastatin increases alpha-1 microglobulin urinary excretion in patients with primary dyslipidemia. *J Clin Pharmacol* 2006, 46:1337-43.
606. Jiang Y, Wang J, Li H et al. Determination of clarithromycin in human plasma by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2006.
607. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008, 148:30-48.
608. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009, 151:1-10, W1-2.
609. Rodicio JL, Campo C, Ruilope LM. Microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1998, 68:S51-4.
610. Rosa TT and Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000, 18:645-54.
611. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N et al. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010, 341:c4986.
612. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 2004, 44:792-8.
613. Muntner P, He J, Chen J et al. Prevalence of non-traditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Ann Epidemiol* 2004, 14:686-95.
614. Sharma AM. The obese patient with diabetes mellitus: from research targets to treatment options. *Am J Med* 2006, 119:S17-23.

615. Karakoc A, Arinsoy T, Gencosmanoglu O et al. Effects of an angiotensin II receptor antagonist on urinary albumin excretion, left ventricular mass, and systolic and diastolic blood pressures in essential hypertension. *Curr Ther Res* 1999, 60:295–303.
616. Mofrad P, Contos MJ, Haque M et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003, 37:1286-92.
617. Calvaruso V and Craxi A. Implication of normal liver enzymes in liver disease. *Journal of Viral Hepatitis* 2009, 16:529-36.
618. Wieckowska A and Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis* 2008, 28:386-95.
619. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB et al. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010, 85:349-56.
620. Tolman KG. Defining patient risks from expanded preventive therapies. *Am J Cardiol* 2000, 85:15E-9E.
621. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003, 38:1008-17.
622. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004, 39:188-96.
623. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012, 55:2005-23.
624. Shiri-Sverdlov R, Wouters K, van Gorp PJ et al. Early diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in APOE2 knock-in mice and its prevention by fibrates. *J Hepatol* 2006, 44:732-41.
625. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M et al. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009, 15:942-54.

