



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΙΚΤΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ**

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΕΗ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΙΚΤΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ**

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΕΗ
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 της κ. Κεή Αναστάζιας: 1-6-2009

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 664^α/23-6-2009

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα

Τσιάρα Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λυμπερόπουλος Ευάγγελος, Λέκτορας Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 14-7-2009

«Σύγκριση συνδυασμών υπολιπιδαιμικών φαρμάκων σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία»

Ημερομηνία ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 737^α/12-6-2012

Επιβλέπων

Λυμπερόπουλος Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Τσιάρα Σταυρούλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 798^α/6-6-2017

Γουδέβενος Ιωάννης	Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Ελισάφ Μωυσής	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Μηλιώνης Χαράλαμπος	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Χρήστου Λεωνίδας	Καθηγητή Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Λιάμης Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Τσιάρα Σταυρούλα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Λυμπερόπουλος Ευάγγελος	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 26-6-2017

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στους γονείς μου Πότα και Ανδρέα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

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

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

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

Θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ τον κ. Αλέξανδρο Τσελέπη, Καθηγητή Βιοχημείας του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την ευκαιρία που μου έδωσε να δουλέψω στο Εργαστήριό του.

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

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

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους φίλους και συνεργάτες μου κ. Θεοδόσιο Φιλιππάτο, Παθολόγο, κ. Ματίλντα Φλωρεντίν, Παθολόγο, κ. Άρη-Δημήτριο Αγγουρίδη, Παθολόγο και Χρήστο Ρίζο, Παθολόγο, για τις πολύτιμες γνώσεις τους που μοιράστηκαν μαζί μου,

την πολύτιμη βοήθειά τους στη συλλογή και αποθήκευση των βιολογικών δειγμάτων, καθώς και στην καθοριστική συμβολή τους στη συγγραφή των επιστημονικών εργασιών.

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

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα το συζυγό μου Βασίλη Μελαδίνη για την πολύτιμη υποστήριξη του και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου Πότα και Ανδρέα για τη συνεχή και αδιάκοπη υποστήριξη, ηθική και οικονομική, και τη συμπαράστασή τους.

Ιωάννινα, Ιούνιος 2017

Αναστάζια Κεή

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΚΑΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

1.1 Χοληστερόλη

1.2 Λιποπρωτεΐνες

1.2.1 Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL)

1.2.2 Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL)

1.2.3 Πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες [χυλομικρά, IDL, VLDL και τα κατάλοιπά τους]

1.2.4 Λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)]

1.3 Απολιποπρωτεΐνες (apo)

1.3.1 ApoA1

1.3.2 ApoB

1.3.3 ApoE

1.3.4 ApoC-II και ApoC-III

1.4 Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

2.1 Η δυσλιπιδαιμία ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

2.2 Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με δυσλιπιδαιμίες

2.3 Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες

2.4 Αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών

2.5 Φάρμακα για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών

2.6 Υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος και μικτή δυσλιπιδαιμία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΦΑΡΜΑΚΑ

3.1 Στατίνες

3.1.1 Γενικά

3.1.2 Στατίνες και καρδιαγγειακός κίνδυνος

3.2 Ροσουβαστατίνη

3.2.1 Γενικά

3.2.2 Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στα λιπίδια και η κλινική της σημασία

3.2.3 Πλειοτροπικές δράσεις της ροσουβαστατίνης

3.2.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες της ροσουβαστατίνης

3.2.4.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα

3.2.4.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ

3.2.4.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς

3.2.4.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα

3.2.4.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα

3.2.4.6 Ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες

3.2.4.6.1 Περιφερική νευροπάθεια

3.2.4.6.2 Στυτική δυσλειτουργία

3.2.4.6.3 Γυναικομαστία

3.2.4.6.4 Δυσμενή επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

3.3 Νικοτινικό οξύ/λαροπιπράνη

3.3.1 Γενικά

3.3.2 Φαρμακολογία-Μηχανισμός δράσης

3.3.2.1 Μείωση των επιπέδων των TGs και της LDL-C

3.3.2.1α Η δράση του NA στο λιπώδη ιστό

3.3.2.1β Η δράση του NA στο ήπαρ

3.3.2.2 Αύξηση των επιπέδων της HDL-C

3.3.2.2α Η δράση του NA στην CETP

3.3.2.2β Η δράση του NA στην ηπατική πρόσληψη των HDL σωματιδίων

3.3.2.2γ Η δράση του NA στο μεταβολισμό της apoA1

3.3.2.2δ Η δράση του NA στη μεμβρανική πρωτεΐνη ABCA1

3.3.2.2ε Η δράση του NA στην ηπατική λιπάση

3.3.2.3 Μείωση των επιπέδων της Lp(a)

3.3.3 Η επίδραση του NA στα λιπίδια και η κλινική της σημασία

3.3.4 Πλειοτροπικές δράσεις του NA

3.3.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες του NA

3.3.5.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα

3.3.5.2 Υπερουριχαιμία

3.3.5.3 Διαταραχές της ομοιοστασίας των υδατανθράκων

3.3.5.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα

3.3.5.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα

3.3.5.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ

3.3.5.7 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους οφθαλμούς

3.3.5.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα

3.4 Φαινοφιμπράτη

3.4.1 Γενικά

3.4.2 Φαρμακολογία

3.4.3 Μηχανισμός δράσης

3.4.4 Η επίδραση της φαινοφιμπράτης στα λιπίδια και η κλινική της σημασία

3.4.5 Πλειοτροπικές δράσεις της φαινοφιμπράτης

3.4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες

3.4.6.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα

3.4.6.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ

3.4.6.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα

3.4.6.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα

3.4.6.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς

3.4.6.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το αιμοποιητικό σύστημα

3.4.6.7 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα

3.4.6.8 Θρομβοεμβολική νόσος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

4.1 Μικρά πυκνά LDL (sd-LDL) σωματίδια

4.1.1 Σχηματισμός των sd-LDL σωματιδίων

4.1.2 Αθηρογόνος δυνατότητα των sd-LDL σωματιδίων

4.1.3 Συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

4.2 Υποκλάσματα των HDL

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

4.3.1 Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)

4.3.2 Εκκρινόμενη μορφή της LpPLA₂ του πλάσματος

4.3.3 Συσχέτιση της LpPLA₂ με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου

4.3.3.1 Παλαιότερα δεδομένα

4.3.3.2 Εκλεκτικοί αναστολείς της Lp-PLA₂

4.3.3.3 Darapladib και κλινικές μελέτες

4.3.3.4 Νεότερα δεδομένα

4.4 Δείκτες οξειδωτικού στρες

4.4.1 Ισοπροστάνια στο αίμα και στα ούρα

4.4.2 Ox-LDL

4.4.3 Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (Mean Platelet Volume, MPV)

4.4.3.1 Γενικά

4.4.3.2 Συσχέτιση του MPV με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου

4.4.3.3 Επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής στον MPV

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

5.1 Υλικό και μέθοδοι

5.1.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

5.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

5.1.3 Φαρμακευτική αγωγή

5.1.4 Διάρκεια της μελέτης

5.1.5 Συμμόρφωση στην θεραπεία και ανεπιθύμητες ενέργειες

5.1.6 Συλλογή δεδομένων

5.1.6.1 Ιστορικό

5.1.6.2 Αντικειμενική εξέταση

5.1.6.3 Εργαστηριακός έλεγχος

5.1.6.4 Απομόνωση των HDL από πλήρες πλάσμα

5.1.6.4.1 Αρχή της μεθόδου

5.1.6.4.2 Υλικά και όργανα

5.1.6.4.3 Πειραματική πορεία

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

5.1.6.5.1 Αρχή της μεθόδου

5.1.6.5.2 Υλικά και όργανα

5.1.6.5.3 Πειραματική πορεία

5.1.6.5.4 Σημειώσεις

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

5.1.6.6.1 Αρχή της μεθόδου

5.1.6.6.2 Υλικά και όργανα

5.1.6.6.3 Πειραματική πορεία

5.1.6.6.4 Σημειώσεις

5.1.6.7 Προσδιορισμός της ενζυμικής ενεργότητας της LpPLA2

5.1.6.7.1 Αρχή της μεθόδου

5.1.6.7.2 Υλικά και όργανα

5.1.6.7.3 Διαλύματα εργασίας

5.1.6.7.4 Πειραματική πορεία

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

5.1.6.9 Προσδιορισμός των επιπέδων των 8-ISOPROSTANE στον ορό με τη χρήση ELISA

5.1.6.9.1 Αντιδραστήρια

5.1.6.9.2 Πειραματική πορεία

5.1.6.9.3 Υπολογισμός αποτελεσμάτων

5.1.6.10 Προσδιορισμός των επιπέδων της ox-LDL στον ορό με τη χρήση ELISA

5.1.6.10.1 Αρχή μεθόδου

5.1.6.10.2 Αντιδραστήρια όργανα

5.1.6.10.3 Αραίωση των δειγμάτων

5.1.6.10.4 Πειραματική πορεία

5.1.6.10.5 Υπολογισμός αποτελεσμάτων

5.2 Στατιστική ανάλυση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

6.2 Συμμόρφωση στη θεραπεία-Ανεπιθύμητες ενέργειες

6.3 Επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ

6.3.1 Επίδραση στα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων

6.3.2 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα υποκλάσματα των LDL

6.3.3 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα υποκλάσματα των HDL

6.4 Επίτευξη των θεραπευτικών στόχων

6.5 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στην ενεργότητα της LpPLA2 του πλάσματος και στην ενεργότητα της LpPLA2 που είναι συνδεδεμένη με τις HDL

6.6 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις μη λιπιδαιμικές μεταβολικές παραμέτρους

6.6.1 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του ορού

6.6.2 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της ομοιοστασίας των υδατανθράκων

6.6.3 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας

6.6.4 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της ομοιοστασίας του ουρικού οξέος

6.6.5 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης

6.7 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των δεικτών του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής

6.7.1 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της hsCRP

6.7.2 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των 8-epi PGF2α στο πλάσμα και στα ούρα

6.7.3 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της ox-LDL στο πλάσμα

6.7.4 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στον MPV

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

7.1 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στο λιπιδαιμικό προφίλ

7.2 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της Lp(a)

7.3 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της apoB

7.4 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα υποκλάσματα των LDL

7.5 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα υποκλάσματα των HDL

7.6 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στην ενεργότητα της LpPLA2

7.7 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα ενεργότητας της HDL-Lp-PLA2

7.8 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του ορού

7.9 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας

7.10 Επίδραση στις παραμέτρους της ομοιοστασίας του ουρικού οξέος

7.11 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της ομοιοστασίας των υδατανθράκων

7.12 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης

7.13 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στους δείκτες του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής

7.13.1 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της hsCRP

7.13.2 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των 8-ισοπροστανίων και της ox-LDL-C

7.13.3 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα του MPV

7.14 Ασφάλεια

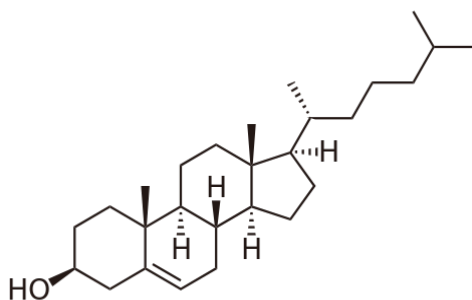
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

SUMMARY

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

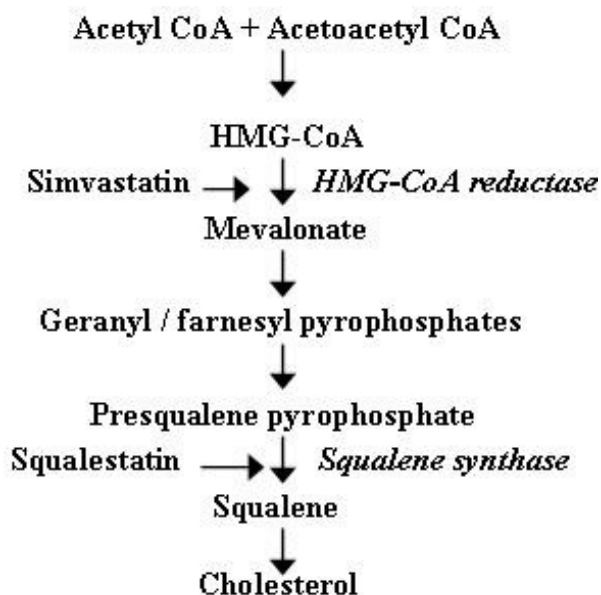
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΚΑΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

1.1 Χοληστερόλη

Η χοληστερόλη ($C_{27}H_{46}O$) αποτελεί οργανική μακρομοριακή ένωση που ανήκει στην κατηγορία των στεροειδών.(1) Αποτελεί βασικό συστατικό

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

Η χοληστερόλη συντίθεται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού, με το μεγαλύτερο ποσοστό της, περίπου το 20-25%, να συντίθεται στο ήπαρ από τα ηπατοκύτταρα. Παράλληλα, παραγωγή χοληστερόλης παρατηρείται και σε άλλους ιστούς, όπως είναι το



λεπτό έντερο, τα επινεφρίδια και οι γονάδες. Η χοληστερόλη απεκκρίνεται στο γαστρεντερικό σωλήνα διαμέσου της χολής, της οποίας αποτελεί κύριο συστατικό. Περίπου το 50% της χοληστερόλης που απεκκρίνεται με τη χολή επαναρροφάται από το λεπτό έντερο και επιστρέφει στην κυκλοφορία.(4)

Το μεταβολικό μονοπάτι βιοσύνθεσης της χοληστερόλης απεικονίζεται στην Εικόνα 1.

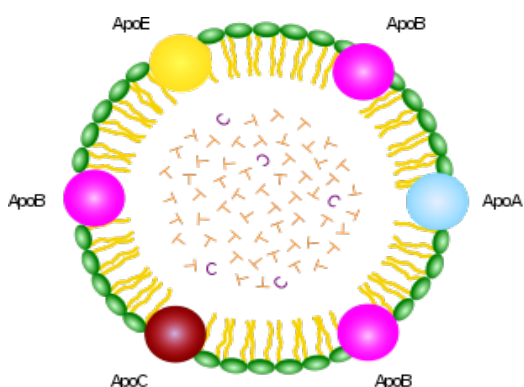
Εικόνα 1. Βιοσύνθεση της χοληστερόλης.

Αυτή η διαδικασία αρχίζει με την ένωση ενός μορίου ακετυλ-συνενζύμου Α (CoA) και ενός μορίου ακετυλακετυλ-CoA με αποτέλεσμα το σχηματισμό του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-CoA (HMG-CoA).(4) Στη συνέχεια αυτό το μόριο ανάγεται από τη δράση του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάση με αποτέλεσμα το σχηματισμό μεβαλονικού οξέος. Το μεβαλονικό οξύ αποτελεί πρόδρομο μόριο όχι μόνο για τη σύνθεση της χοληστερόλης αλλά και των ισοπρενοειδών [γερανυλγερανυλ-πυροφωσφατάση (GGPP) και φαρσενυλ-πυροφωσφατάση (FPP)]. Βασικός ρόλος αυτών των μορίων είναι η ενεργοποίηση, ορισμένων τριφωσφατασών της γουανωσίνης (GTPάσες), που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε ποικίλες κυτταρικές λειτουργίες.(4)

1.2 Λιποπρωτεΐνες

Η χοληστερόλη είναι ελάχιστα υδατοδιαλυτή, με αποτέλεσμα να κυκλοφορεί στο πλάσμα ως συστατικό σωματιδίων που ονομάζονται λιποπρωτεΐνες. Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από 2 τμήματα: μία εξωτερική υδρόφιλη στιβάδα, η οποία αποτελείται από φωσφολιπίδια, μη εστεροποιημένη χοληστερόλη και πρωτεΐνες [απολιποπρωτεΐνες (apo)] και καθιστά τις λιποπρωτεΐνες διαλυτές στο πλάσμα, καθώς και από ένα υδρόφοβο πυρήνα ο οποίος αποτελείται από τριγλυκερίδια (TGs) και εστέρες χοληστερόλης. Αυτά τα 2 τμήματα χωρίζονται από ένα στρώμα φωσφολιπιδίων (Εικόνα 2). Οι λιποπρωτεΐνες διαφέρουν όσον αφορά το μέγεθος, την πυκνότητα, τη χημική σύσταση και τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες.(2)

Εικόνα 2. Δομή των λιποπρωτεϊνών.



1.2.1 Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL)

Τα LDL σωματίδια παράγονται στη συστηματική κυκλοφορία από το μεταβολισμό των πολύ χαμηλής (VLDL) και ενδιάμεσης (IDL) πυκνότητας λιποπρωτεϊνών και μεταφέρουν χοληστερόλη στους ιστούς. Οι LDL αποτελούν τις κατεξοχήν αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες.

Αυτό το γεγονός αποδίδεται στην ικανότητα των LDL να διεισδύουν στο αγγειακό τοίχωμα και να συνδέονται με γλυκοζαμινογλυκάνες οι οποίες αποτελούν τμήμα του εξωκυττάρου υλικού του έσω χιτώνα του τοιχώματος των αγγείων. Η καθήλωση των LDL στον υπενδοθηλιακό χώρο γίνεται διαμέσου της apoB-100, της κύριας αποπρωτεΐνης αυτών των λιποπρωτεϊνών.(2) Σε αυτό το χώρο, οι LDL υφίστανται οξειδωτική τροποποίηση του μορίου τους από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται τοπικά. Οι οξειδωτικά τροποποιημένες LDL επάγουν στη συνέχεια την παραγωγή από παρακείμενα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος χημειοτακτικών [π.χ. του MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)] και αυξητικών παραγόντων [π.χ. των GM-CSF (granulocyte and monocyte colony stimulation factor)]. Αυτοί οι παράγοντες προάγουν την είσοδο των κυκλοφορούντων μονοπύρηνων στο αγγειακό τοίχωμα και τη μετατροπή τους σε μακροφάγα.(5) Αυτά τα μακροφάγα επάγουν την περαιτέρω οξείδωση των LDL με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου της apoB-100. Η πλήρως οξειδωμένη LDL (ox-LDL) αναγνωρίζεται από ειδικούς υποδοχείς εκκαθαριστές (scavenger) των μακροφάγων. Με αυτό το μηχανισμό, μεγάλες ποσότητες LDL εισέρχονται στα μακροφάγα, τα οποία μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells), με αυξημένες συγκεντρώσεις λίπους στο κυτταρόπλασμά τους. Αυτή η διαδικασία αποτελεί και το πρώτο βήμα στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης.(5) Η ox-LDL έχει άμεση χημειοτακτική δράση και αυξάνει την είσοδο των περιφερικών μονοπύρηνων στο αγγειακό τοίχωμα, ενώ παράλληλα, διεγείρει τη σύνδεσή τους με τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η ox-LDL είναι επίσης κυτταροτοξική για τα κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων και προάγει την απελευθέρωση λιπιδίων και λυσοσωματικών ενζύμων στον εξωκυττάρου χώρο του έσω χιτώνα, με αποτέλεσμα την επιτάχυνση της αθηρωματικής διαδικασίας. Επιπρόσθετα, η συσσώρευση ox-LDL στο τοίχωμα των αγγείων διαταράσσει τη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου και τη δράση του οξειδίου του αζώτου (NO). Αυτό το γεγονός έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, καθώς και αγγειόσπασμο. Αυτά τα φαινόμενα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.(5) Με βάση την αθηρογόνο ικανότητα των LDL, η χοληστερόλη αυτών των λιποπρωτεϊνών (LDL-C) χαρακτηρίζεται και ως «κακή» χοληστερόλη.

Οι LDL αποτελούν έναν ετερογενή πληθυσμό από σωματίδια με διαφορετικό μέγεθος, πυκνότητα και χημική σύσταση (LDL υποκλάσματα).(6) Η σημασία αυτών των

σωματιδίων στην παθογένεια της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου συζητείται σε επόμενο Κεφάλαιο.

1.2.2 Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL)

Παράγονται στο ήπαρ και το λεπτό έντερο. Ο αριθμός και η σύστασή τους εξαρτάται: 1) από τη σύνθεση μικρών και πλούσιων σε φωσφολιπίδια και από HDL από το ήπαρ και το γαστρεντερικό σωλήνα, 2) από τη μεταφορά επιφανειακού υλικού πλούσιου σε φωσφολιπίδια, χοληστερόλη και από τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια (TGs) λιποπρωτεΐνες κατά τη διάρκεια του καταβολισμού τους, 3) από τη μεταφορά συστατικών των HDL (ιδιαίτερα εστέρων χοληστερόλης) στις πλούσιες σε TGs λιποπρωτεΐνες, η οποία εξαρτάται από τη συγκέντρωση αυτών των λιποπρωτεϊνών και τη διάρκεια παραμονής τους στο πλάσμα, καθώς και 4) από τη μεταφορά χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς και από άλλες λιποπρωτεΐνες στις HDL.(7, 8)

Οι HDL διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης από τους ιστούς στο ήπαρ.(7, 9) Αυτό το γεγονός έχει ως αποτέλεσμα την δέσμευση της πλεονάζουσας χοληστερόλης των αθηρωματικών πλακών και τη μεταφορά της στο ήπαρ.(9, 10) Επιπρόσθετα, αυτές οι λιποπρωτεΐνες εμφανίζουν ποικίλες αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις.(7, 10, 11) Παράλληλα, οι HDL φαίνεται ότι είναι αγγειοπροστατευτικές, καθώς αναστέλλουν την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην διαδικασία αποκατάστασης του ενδοθηλίου που έχει υποστεί βλάβη.(7, 12, 13) Οι HDL αναστέλλουν την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και μειώνουν την έκφραση προσκολλητικών μορίων και κυτταροκινών, ενώ βελτιώνουν την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο.(7, 11, 14) Επιπρόσθετα, οι HDL φαίνεται ότι εμφανίζουν σημαντική αντιθρομβωτική δράση διαμέσου της αύξησης της ενεργότητας της πρωτεΐνης S, η οποία ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C.(7) Αυτή η πρωτεΐνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απενεργοποίηση των παραγόντων πήξης V και VIII. Παράλληλα, οι HDL αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, διαμέσου της αναστολής της σύνδεσης του ινωδογόνου με τα αιμοπετάλια, η οποία εξαρτάται από τη θρομβίνη. Μελέτες έδειξαν ότι η ικανότητα των HDL να μειώνουν τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των κυτταρικών μεμβρανών των αιμοπεταλίων συσχετίζεται με μειωμένη ενεργότητα των αιμοπεταλίων.(7, 15) Με τους παραπάνω μηχανισμούς, οι HDL φαίνεται ότι εμφανίζουν ένα προστατευτικό ρόλο έναντι

της αθηροθρόμβωσης.(7) Για αυτό το λόγο, η χοληστερόλη των HDL (HDL-C) είναι γνωστή και ως «καλή» χοληστερόλη.

Οι HDL, όπως και οι LDL, αποτελούνται από σωματίδια με διαφορετικό μέγεθος, πυκνότητα και χημική σύσταση (HDL υποκλάσματα).(16) Η σημασία αυτών των σωματιδίων στην παθογένεια της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου συζητείται σε επόμενο Κεφάλαιο.

1.2.3 Πλούσιες σε TGs λιποπρωτεΐνες [χυλομικρά, IDL, VLDL και τα κατάλοιπά τους]

Τα χυλομικρά παράγονται κυρίως στο λεπτό έντερο.(4) Είναι μεγάλα σωματίδια με υψηλή περιεκτικότητα σε TGs, τα οποία αποτελούν >85% της συνολικής τους μάζας. Αυτές οι λιποπρωτεΐνες αποτελούν τον κύριο μεταφορέα των TGs στη μεταγευματική φάση.(17, 18) Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα χυλομικρά απομακρύνονται πολύ γρήγορα από την κυκλοφορία (χρόνος ημίσειας ζωής < 5 λεπτά).(17) Η κύρια αφο των χυλομικρών είναι η αφοB-48. Οι VLDL παράγονται στο ήπαρ.(4) Είναι επίσης μεγάλες λιποπρωτεΐνες, πλούσιες σε TG, ενώ περιέχουν και έως ένα βαθμό εστέρες χοληστερόλης. Αποτελούν τον κύριο μεταφορέα των TGs στη νηστεία. Τα VLDL φέρουν αφοB-100, αφοC-II, αφοC-III και αφοE.(18)

Τα TGs τόσο των VLDL, όσο και των χυλομικρών υδρολύονται από τη δράση ενζύμων και ιδιαίτερα από την λιποπρωτεϊνική λιπάση LPL.(18) Αυτό το γεγονός έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό των καταλοίπων αυτών των λιποπρωτεϊνών που είναι οι ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL) και τα κατάλοιπα των χυλομικρών.(18) Οι IDL αποτελούν πρόδρομα σωματίδια για το σχηματισμό των LDL, εμφανίζουν μικρή διάρκεια ζωής και σε φυσιολογικές συνθήκες δεν ανιχνεύονται στο πλάσμα σε νηστεία.(8)

Μελέτες έδειξαν ότι, σε αντίθεση με τις μεγαλύτερες VLDL και τα χυλομικρά, τα μικρότερα κατάλοιπά τους έχουν την ικανότητα να διεισδύουν στον υπενδοθηλιακό χώρο του αγγειακού τοιχώματος, όπως τα LDL σωματίδια. Αυτά τα λιποπρωτεϊνικά κατάλοιπα φαγοκυτώνονται από τα μακροφάγα του αγγειακού τοιχώματος με αποτέλεσμα τη συσσώρευση χοληστερόλης στο κυτταρόπλασμα τους. Αυτό το γεγονός έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων με μία αλληλουχία γεγονότων παρόμοια με αυτή που περιγράφεται παραπάνω, η οποία καταλήγει στο σχηματισμό των αθηρωματικών πλακών.(19) Επιπρόσθετα, τα κατάλοιπα των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών φαίνεται ότι διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη ρήξη των

αθηρωματικών πλακών, με τελικό αποτέλεσμα την αθηροθρόμβωση. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι προάγουν τη θρόμβωση διαμέσου της αύξησης της έκφρασης του ιστικού παράγοντα από το ενδοθήλιο των αγγείων και τα μονοκύτταρα, καθώς και το σχηματισμό θρομβίνης.(20, 21) Παράλληλα, τα αυξημένα επίπεδα των TGs έχουν συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και των παραγόντων πήξης VII και XII, καθώς και με μειωμένη ενεργότητα του ινωδολυτικού μηχανισμού διαμέσου της αύξησης της συγκέντρωσης του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1).(22, 23) Γενετικές μελέτες μενδέλιας (γενετικής) τυχαιοποίησης έδειξαν ότι πληθώρα μεταλλάξεων που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των πλούσιων σε TGs καταλοίπων των λιποπρωτεϊνών συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από τα επίπεδα της TC και της LDL-C.(24)

Η ταχεία συσσώρευση των καταλοίπων των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών, όπως συμβαίνει στη μεταγευματική φάση, έχει συσχετισθεί με μείωση της αγγειοδιαστολής που εξαρτάται από το ενδοθήλιο(25), καθώς και με αυξημένη έκφραση κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή(26), με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα και την ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων.(27) Αυτό το γεγονός καταδεικνύει το ρόλο της μεταγευματικής λιπαιμίας στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.(28)

1.2.4 Λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)]

Αποτελείται από ένα σωματίδιο LDL και μία αποπρωτεΐνη, την apo(a), η οποία συνδέεται με την apoB-100 με ένα μονήρη δισουλφιδικό δεσμό. Η apo(a) συντίθεται στα ηπατοκύτταρα. Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι η Lp(a) δεν συνδέεται σε σημαντικό βαθμό με τους LDL υποδοχείς. Οι δυσμενείς της δράσεις συσχετίζονται τόσο με την ικανότητά της ως LDL σωματίδιο να προάγει την εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας στο αγγειακό τοίχωμα, όσο και στην εκλεκτική αναστολή της ινωδόλυσης.(29) Πράγματι, η Lp(a) διεισδύει στο αγγειακό τοίχωμα όπου υφίσταται οξείδωση και μάλιστα κατακρατάται σε μεγαλύτερο βαθμό στο τοίχωμα των αγγείων σε σύγκριση με τα LDL σωματίδια, ιδιαίτερα σε περιοχές αγγειακής βλάβης. Η αναστολή της ινωδόλυσης οφείλεται στη δομική ομοιότητα της apo(a) με το πλασμινογόνο και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία ρήξης των αθηρωματικών βλαβών, οδηγώντας σε θρόμβωση και απόφραξη του αυλού των αγγείων. Συγκεκριμένα, η apo(a) αναστέλλει τη σύνδεση του πλασμινογόνου με κυτταρικούς υποδοχείς στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μονοκύτταρα, όπου γίνεται η μετατροπή του σε πλασμίνη. Τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a)

(>50 mg/dL) έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα σε άτομα με δυσλιπιδαιμία, καθώς και με ασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων και της αορτικής βαλβίδας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανεύρεση επιπέδων Lp(a) >50 mg/dL σε άτομα ενδιάμεσου κινδύνου τα κατατάσσει σε άτομα υψηλού κινδύνου.(29)

1.3 Απολιποπρωτεΐνες (apo)

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

1.3.1 ApoA1

Η apoA1 αποτελεί βασικό συστατικό των HDL, ενώ ευρίσκεται και στα χυλομικρά για μικρό χρονικό διάστημα αμέσως μετά τη σύνθεσή τους στο εντερικό τοίχωμα. Η apoA1 των χυλομικρών μεταφέρεται στις HDL μετά από τη λιπόλυση τους από την LPL.(8) Η apoA1 διαδραματίζει αποφασιστικό ρόλο στη διαδικασία της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ, διαμέσου της συγγενείας της με υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών, ιδιαίτερα με το μεταφορέα ABCA1 (ATP-binding cassette transporter 1) και τον PLTP (phospholipid transfer protein). Επιπρόσθετα, η apoA1 λειτουργεί ως συνένζυμο της ακετυλοτρανσφεράσης της χοληστερόλης (LCAT) διευκολύνοντας έτσι το σχηματισμό εστέρων χοληστερόλης. Οι εστέρες χοληστερόλης συνδέονται με τις άωρες, δισκοειδείς, πλούσιες σε πρωτεΐνες και πτωχές σε λιπίδια HDL, που παράγονται στο ήπαρ και το λεπτό έντερο, με αποτέλεσμα το σχηματισμό των μεγάλων σφαιρικών HDL σωματιδίων.(8) Παράλληλα, η apoA1 φαίνεται ότι εμφανίζει αντιθρομβωτικές ιδιότητες, ενώ τα μειωμένα επίπεδά της έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.(30, 31)

1.3.2 ApoB

Αποτελεί το κύριο συστατικό των LDL, καθώς και άλλων αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών, όπως είναι οι VLDL. Η apoB των λιποπρωτεϊνών συνδέεται με ποικίλους υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών αποδίδοντας χοληστερόλη στους ιστούς. Με αυτό το μηχανισμό διαδραματίζει αποφασιστικό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, όπως περιγράφεται παραπάνω.(32)

Οι ισομορφές της apoB που εμφανίζονται στο πλάσμα είναι 2: η apoB-100, η οποία παράγεται στο ήπαρ και η apoB-48, η οποία παράγεται στο λεπτό έντερο. Τα LDL, VLDL και IDL σωματίδια περιέχουν apoB-100. Τα αυξημένα επίπεδα της apoB-100 συσχετίζονται θετικά με τη συγκέντρωση των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών του πλάσματος και την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.(18) Η apoB-100 εμφανίζει χημική συγγένεια με τους LDL-υποδοχείς (LDL-R) των ηπατοκυττάρων, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την απομάκρυνση των πλούσιων σε apoB-100 λιποπρωτεϊνών από την κυκλοφορία.(18) Όταν υπάρχει αυξημένος αριθμός τέτοιων σωματιδίων οι LDL-R δεν επαρκούν για την απομάκρυνσή τους από το πλάσμα.(18) Αυτό το γεγονός έχει ως αποτέλεσμα μία παράταση του χρόνου παραμονής των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών στην κυκλοφορία.(18) Κάτω από αυτές τις συνθήκες ευνοείται η οξειδωσή τους, η οποία αυξάνει την αθηρογόνο δράση τους. Επιπρόσθετα, η καθυστέρηση της απομάκρυνσης αυτών των λιποπρωτεϊνών εκθέτει τους ιστούς στην βλαπτική τους επίδραση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.(18) Πρέπει να αναφερθεί ότι υποδοχείς με υψηλή συγγένεια για την apoB-100 εκφράζονται και σε άλλα κύτταρα, όπως είναι τα μακροφάγα.(18)

1.3.3 ApoE

Η apoE παράγεται κυρίως στο ήπαρ. Ωστόσο, ευρίσκεται και σε άλλους ιστούς, όπως είναι ο εγκέφαλος, οι νεφροί και ο σπλήνας. Η apoE αποτελεί βασικό συστατικό των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών (χυλομικρά, VLDL, IDL). Διαδραματίζει αποφασιστικό ρόλο στην απομάκρυνση των καταλοίπων αυτών των λιποπρωτεϊνών (IDL και κατάλοιπα των χυλομικρών) από την κυκλοφορία, διαμέσου της σύνδεσής της με υποδοχείς των ηπατοκυττάρων.(8)

1.3.4 ApoC-II και ApoC-III

Η apoC-II αποτελεί συστατικό των χυλομικρών, των VLDL, των LDL και των HDL σωματιδίων. Η apoC-II παράγεται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στο λεπτό έντερο. Σε νορμολιπιδαιμικά άτομα η συγκέντρωσή της είναι περίπου 4 mg/dL και φυσιολογικά ενεργοποιεί την LPL. Αντίθετα, τόσο τα υψηλά επίπεδά της στο πλάσμα όσο και η ανεπάρκειά της συσχετίζονται με μειωμένη ενεργότητα αυτού του ενζύμου. Αυτό το γεγονός έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση των επιπέδων των TGs. Επιπρόσθετα, η αυξημένη συγκέντρωση της apoC-II, εκτός από την αύξηση των πλούσιων σε TGs

λιποπρωτεϊνών, συσχετίζεται και με μεταβολές της κατανομής των HDL σωματιδίων.(33) Συγκεκριμένα, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της apoC-II συσχετίζονται με μία αύξηση των επιπέδων της pre-beta1-HDL και των μικρών-πυκνών HDL3b and HDL3a σωματιδίων, ταυτόχρονα με μία μείωση των μεγάλων HDL2a and HDL2b σωματιδίων.(33, 34) Η apoC-II εκφράζεται σε αθηρωματικές πλάκες, όπου εντοπίζεται κοντά σε μακροφάγα και σχηματίζει ινίδια αμυλοειδούς,(35) τα οποία φαίνεται ότι έχουν φλεγμονώδεις ιδιότητες και πιθανά συμμετέχουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.(36) Σε μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 353 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και 395 υγιή άτομα, τα επίπεδα της apoC-II ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς.(37)

Η apoC-III είναι μία γλυκοπρωτεΐνη μάζας 8,8 kDa, η οποία εκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό από το λεπτό έντερο. Η apoC-III αποτελεί συστατικό των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών και των HDL και ανταλλάσσεται ελεύθερα μεταξύ των λιποπρωτεϊνών. Η apoC-III αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, αφού αναστέλλει τη λιπόλυση των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών διαμέσου της LPL και μειώνει την πρόσληψη αυτών των σωματιδίων από τους ηπατικούς υποδοχείς.(38, 39)

Τα επίπεδα της apoC-II και της apoC-III αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.(40-43) Δύο μεγάλες μελέτες μενδελιανής (γενετικής) τυχαιοποίησης έδειξαν ότι μεταλλάξεις που οδηγούν σε μη λειτουργική APOC-III συσχετίζονται με βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και μικρότερη επίπτωση στεφανιαίας νόσου.(44) Σε μία υπο-ανάλυση της μελέτης Cholesterol and Recurrent Events (CARE) φάνηκε ότι η apoC-III των VLDL και LDL σωματιδίων ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.(45) Επιπρόσθετα, τα υψηλά επίπεδα της apoC-III ($\geq 10,5$ mg/dL) αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα σε ασθενείς με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο.(46) Μελέτης φάσης I και II με anti-sense (αντι-νοηματικά) ολιγονουκλεοτίδια (volanesorsen) που στοχεύουν το m-RNA της apoC-III έχουν δείξει σημαντική και δόσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων των TGs (31-58%) και αύξηση των επιπέδων της HDL-C (37-46%) χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Υπο εξέλιξη βρίσκονται μελέτες φάσης-3 (APPROACH, COMPASS, BROADEN) που θα αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του volanesorsen σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαμία.(46)

1.4 Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

Το διαιτητικό λίπος, μετά την απορρόφησή του από το γαστρεντερικό σωλήνα, ενσωματώνεται στα πλούσια σε τριγλυκερίδια χυλομικρά, τα οποία στην κυκλοφορία προσλαμβάνουν την apoC-II από τις HDL. Τα χυλομικρά καταβολίζονται με τη βοήθεια της LPL, η οποία εντοπίζεται στα τριχοειδή των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού. Αυτό το ένζυμο υδρολύει τα TGs των χυλομικρών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση λιπαρών οξέων, τα οποία είτε αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό είτε χρησιμοποιούνται για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών. Τα κατάλοιπα (remnant) των χυλομικρών προσλαμβάνονται από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος. Αυτά τα κύτταρα έχουν μία πρωτεΐνη, η οποία συσχετίζεται με τον LRP και συνδέεται με την apoE. Το λιπιδικό συστατικό των καταλοίπων των χυλομικρών μετά την είσοδό τους στα ηπατοκύτταρα είτε αποθηκεύεται, είτε καταβολίζεται, είτε επανεκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα ως ουσιαστικό συστατικό των VLDL.(8)

Η ηπατική παραγωγή λιποπρωτεϊνών εξαρτάται από την παροχή γλυκόζης και λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα και επηρεάζεται σημαντικά από ορμονικούς παράγοντες, κυρίως από την ινσουλίνη. Όπως και τα χυλομικρά, οι VLDL καταβολίζονται στην κυκλοφορία από την LPL. Αυτό το ένζυμο ενεργοποιείται από την apoC-II, ενώ η apoC-III αναστέλλει τη δραστηριότητά του. Με την επίδραση της LPL, οι VLDL μετατρέπονται στις IDL, οι οποίες αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως κατάλοιπα των VLDL. Οι IDL είναι σχετικά πλούσιες σε χοληστερόλη και ένα μέρος τους προσλαμβάνεται άμεσα από τα ηπατοκύτταρα διαμέσου υποδοχέων που συνδέονται με την apoE. Οι υπόλοιπες IDL υφίστανται την επίδραση της ηπατικής λιπάσης και μετατρέπονται σε LDL.(18)

Οι LDL μεταβολίζονται διαμέσου των LDL υποδοχέων, οι οποίοι υπάρχουν κυρίως στα ηπατοκύτταρα και αναγνωρίζουν την apoB-100, δηλαδή την πρωτεΐνη που υπάρχει στην επιφάνεια των LDL. Ο αριθμός και η δραστηριότητα των LDL υποδοχέων είναι καθοριστικής σημασίας για τη ρύθμιση της συγκέντρωσης των LDL στο πλάσμα. Έτσι, η μείωση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα όχι μόνο τη μείωση του καταβολισμού των LDL, αλλά και την αύξηση της σύνθεσής τους από τα κατάλοιπα των VLDL (IDL), αφού μικρότερο κλάσμα αυτών των σωματιδίων καταβολίζεται διαμέσου των LDL υποδοχέων. Ο αριθμός και η δραστηριότητα των LDL υποδοχέων εξαρτώνται από τα επίπεδα της ελεύθερης χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα. Πράγματι, η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης χοληστερόλης, που οφείλεται στη χορήγηση

υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων και του καταβολισμού των LDL και των καταλοίπων των VLDL.(8)

Οι HDL παράγονται στο ήπαρ και το έντερο ή προέρχονται από τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης. Σύμφωνα με αυτή τη θεώρηση, οι HDL δεσμεύουν την πλεονάζουσα χοληστερόλη των κυττάρων ή και των αθηρωματικών πλακών. Η μετακίνηση της χοληστερόλης από τα κύτταρα στις ανώριμες HDL γίνεται διαμέσου των ABCA1 μεταφορέων που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων. Η ελεύθερη χοληστερόλη στη συνέχεια εστεροποιείται με την επίδραση του ενζύμου LCAT. Η εστεροποιημένη χοληστερόλη μεταφέρεται διαμέσου της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP) σε άλλες πλούσιες σε TGs λιποπρωτεΐνες και διαμέσου αυτών, στα ηπατοκύτταρα ή στα περιφερικά κύτταρα για τη στεροειδογένεση. Μελέτες έδειξαν ότι οι υποδοχείς scavenger receptor class B-type I (SR-B1) διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην άμεση μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τις HDL στα ηπατοκύτταρα.(8)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

2.1 Η δυσλιπιδαιμία ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

Οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών (δυσλιπιδαιμία) εκφράζονται με αυξημένα επίπεδα της LDL-C και της VLDL-C, των TG και της apoB, καθώς και με μειωμένα επίπεδα της HDL-C και της apoA1. Είναι γνωστό από μεγάλες μελέτες παρατήρησης στο γενικό πληθυσμό ότι η δυσλιπιδαιμία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.(47, 48)

Έχει υπολογισθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξάνεται κατά περίπου 1% για κάθε αύξηση των επιπέδων της LDL-C κατά 1 mg/dL. Από την άλλη πλευρά, για κάθε μείωση των επιπέδων αυτής της παραμέτρου κατά 1 mg/dL ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου μειώνεται κατά 1%.(49) Η μετα-ανάλυση CCT (Cholesterol Treatment Trialists) έδειξε ότι για κάθε μείωση της LDL-C με στατίνες κατά 38,6 mg/dL ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου μειώνεται κατά 22%.(50) Ακόμη, για κάθε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (Total Cholesterol, TC) κατά 10%, η ολική και η καρδιαγγειακή θνητότητα μειώνεται κατά 1,1% και 1,5% αντίστοιχα.(51) Ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξάνεται κατά 2% στους άνδρες και 3% στις γυναίκες για κάθε μείωση των επιπέδων της HDL-C κάτω από τα 40 ή τα 50 mg/dL αντίστοιχα(16, 52). Επιπρόσθετα, μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα των TGs, είτε στη νηστεία είτε μεταγευματικά, συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.(53-56)

Μία από τις πιο σημαντικές μελέτες παρατήρησης που εκτίμησαν την προγνωστική αξία των λιπιδαιμικών παραμέτρων για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM) ήταν η μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), στην οποία συμμετείχαν 12.339 άτομα χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου με διάρκεια παρακολούθησης 10 ετών.(48). Σε αυτή τη μελέτη τα αυξημένα επίπεδα της LDL-C και της Lp(a), καθώς και τα μειωμένα επίπεδα της HDL-C είχαν ανεξάρτητη προγνωστική αξία για την εμφάνιση EM. Τα αυξημένα επίπεδα των TGs ήταν επίσης ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου μόνο στις γυναίκες.(48)

Η μελέτη INTERHEART, στην οποία συμμετείχαν 15.152 ασθενείς με EM και 14.820 υγιείς μάρτυρες εκτίμησε πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση EM.(57)

Σε αυτή τη μελέτη το αθηρωματικό πηλίκο apoB/apoA1 αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ΕΜ.(57) Παράλληλα, μία ανεξάρτητη συσχέτιση των αθηρωματικών πηλίκων apoB/apoA1 και TC/HDL-C με τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) παρατηρήθηκε στη μελέτη AMORIS (Apolipoprotein Mortality Risk Study), στην οποία συμμετείχαν 148.600 άτομα του γενικού πληθυσμού.(58)

2.2 Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με δυσλιπιδαιμίες

Η σωστή και έγκαιρη διάγνωσή των δυσλιπιδαιμιών έχει ιδιαίτερη σημασία για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Η διάγνωση των δυσλιπιδαιμιών δεν τίθεται από μία μόνο εργαστηριακή εκτίμηση, διότι πάντα υπάρχει η πιθανότητα εργαστηριακού σφάλματος.(59) Έτσι, απαιτούνται τουλάχιστον 2 εξετάσεις, με απόσταση 2 εβδομάδων μεταξύ τους.(59) Ο προσδιορισμός των TC, HDL-C και LDL-C δεν επηρεάζεται από τη νηστεία, ωστόσο τα επίπεδα των TGs είναι περίπου 27 mg/dL υψηλότερα σε περίπτωση μη νηστείας και η απόκλιση αυτή εξαρτάται από το πότε καταναλώθηκε το τελευταίο γεύμα, καθώς και από τη σύνθεση του γεύματος. Έτσι, στις περιπτώσεις ασθενών με υπερτριγλυκεριδαιμία συνιστάται μέτρηση των επιπέδων των TGs μετά από νηστεία τουλάχιστον 12 ωρών.(60)

Ο προσδιορισμός των λιπιδαιμικού προφίλ πρέπει να αναβάλλεται σε καταστάσεις stress, όπως είναι τα οξέα νοσήματα (τραύματα, χειρουργικές επεμβάσεις, λοιμώξεις, εμφράγματα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια). Αυτές οι καταστάσεις συνοδεύονται από αλλαγές στη σύσταση και στη συγκέντρωση των λιποπρωτεϊνών. Τέτοιες αλλαγές είναι η μείωση της TC, της LDL-C και της HDL-C, καθώς και η αύξηση των TGs.(61-63) Η LDL-C υπολογίζεται από την εξίσωση του Friedewald: $LDL-C = TC - [HDL-C + TG / 5]$ εκτός από ασθενείς με επίπεδα TGs > 400 mg/dL.(59) Σε αυτά τα άτομα, ο υπολογισμός των επιπέδων της LDL-C πρέπει να γίνεται είτε μετά από μείωση των TGs, είτε με άμεση μέτρηση της LDL-C στον ορό.(59)

Για τη διάγνωση των δυσλιπιδαιμιών απαιτείται ο προσδιορισμός των κλασικών λιπιδαιμικών παραμέτρων, όπως είναι η TC, η LDL-C, η HDL-C και τα TGs.(59) Οι apos και η Lp(a) δεν πρέπει να προσδιορίζονται σε εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία.(64) Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης ο προσδιορισμός των επιπέδων της Lp(a) πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με $\geq 5\%$ 10ετή

κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (SCORE), σε άτομα με ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου ή αυξημένων επιπέδων Lp(a), σε άτομα με οικογενή δυσλιπιδαιμία και σε άτομα με υποτροπή καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρά τη δόκιμη υπολιπιδαιμική θεραπεία.(60)

Στην κλινική πράξη έχει ιδιαίτερη σημασία η αναγνώριση *δευτεροπαθών αιτίων δυσλιπιδαιμίας*.(8) Τα πιο συχνά είναι: α) ενδοκρινολογικά νοσήματα, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Cushing, η ακρομεγαλία και η μεμονωμένη ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης, β) φάρμακα, όπως είναι οι β-αποκλειστές, τα θειαζιδικά διουρητικά, τα κορτικοστεροειδή, τα οιστρογόνα, η ταμοξιφαίνη, τα ρετινοειδή, τα ανδρογόνα, τα προγεστερινοειδή, η ιντερφερόνη, τα άτυπα αντιψυχωσικά, οι αναστολείς της πρωτεάσης, η αμιωδαρόνη, οι επαγωγείς των μικροσωματικών ενζύμων [π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοθειαζίνες, ριφαμπικίνη και οι αναστολείς των mechanistic target of rapamycin (mTOR)] γ) νεφρικά νοσήματα, όπως είναι το νεφρωσικό σύνδρομο, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και μετά από νεφρική μεταμόσχευση, δ) ηπατικά νοσήματα, όπως είναι η χολόσταση, η ηπατοκυτταρική νόσος και το ηπάτωμα, ε) η παχυσαρκία, στ) η κατάχρηση οινόπνευματος, ζ) η κύηση, η) οι υπεργαμμασφαιριναιμίες και παραπρωτεΐναιμίες (πολλαπλό μυέλωμα, λέμφωμα, μακροσφαιριναιμία), καθώς και θ) διάφορα αίτια, όπως οι νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου, οι λιποδυστροφίες, οι καταστάσεις στρες και ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος.(8)

Στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με δυσλιπιδαιμία πρέπει να γίνεται σωστή αξιολόγηση όλων των ευρημάτων που προκύπτουν από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση, με στόχο τη διάγνωση συγκεκριμένων νοσολογικών οντοτήτων.(8)

2.3 Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες

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

Πίνακας 1. Κατάταξη των πρωτοπαθών δυσλιπιδαιμιών κατά Friederickson

Τύπος	Αυξημένες λιποπρωτεΐνες	Αυξημένα λιπίδια
I	Χυλομικρά	TGs και χοληστερόλη
IIa	LDL	Χοληστερόλη
IIβ	VLDL και LDL	Χοληστερόλη και TGs

III	β-VLDL	TGs και χοληστερόλη
IV	VLDL	TGs
V	Χυλομικρά και VLDL	TGs και χοληστερόλη

Οι πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες που συσχετίζονται με **υψηλά επίπεδα χοληστερόλης** είναι η *οικογενής υπερχοληστερολαιμία*, η *πολυγονική υπερχοληστερολαιμία* και η *οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία*.(8)

Η *οικογενής υπερχοληστερολαιμία* (υπερλιπιδαιμία τύπου IIa κατά Friederickson) είναι η πιο συχνή γενετική δυσλιπιδαιμία (ετεροζυγώτες 1/250 άτομα). Χαρακτηρίζεται από μειωμένη δραστηριότητα των LDL-R, από μεγάλη αύξηση των επιπέδων της LDL-C, καθώς και από πρόωμη αθηρωμάτωση. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας και πρόωμης καρδιαγγειακής νόσου βοηθούν στη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.(8, 65) Ευρήματα από τη φυσική εξέταση που συχνά παρατηρούνται σε άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι τα τενόντια ξανθώματα, τα ξανθελάσματα, το γεροντότοξο, καθώς και ένα συστολικό φύσημα που είναι ενδεικτικό αορτικής στένωσης. Η παρουσία των τενόντιων ξανθωμάτων αποτελεί και το παθογνωμονικό γνώρισμα της νόσου. Τα τενόντια ξανθώματα είναι λευκωπές οζώδεις διογκώσεις, που τυπικά αφορούν τον Αχίλλειο τένοντα, καθώς και στους τένοντες της κνήμης, του αγκώνα και της ραχιαίας επιφάνειας των άκρων χειρών. Τα ξανθελάσματα και το γεροντότοξο αποτελούν εναποθέσεις χοληστερόλης στα βλέφαρα και στον κερατοειδή αντίστοιχα.(8)

Η *πολυγονική υπερχοληστερολαιμία* αποτελεί την πιο συχνή αιτία αύξησης της TC και LDL-C στο γενικό πληθυσμό, η οποία δεν οφείλεται σε μεταλλάξεις σε ένα συγκεκριμένο γονίδιο, αλλά σε μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση πολλαπλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (π.χ. διαίτα, αύξηση του σωματικού βάρους).(8)

Η *οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία* (υπερλιπιδαιμία τύπου IIb κατά Friederickson) αποτελεί μία γενετική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πρόωμης αθηρωμάτωσης, καθώς και από αυξημένη ηπατική παραγωγή apoB. Το 1/3 των ατόμων μιας οικογένειας με αυτή τη διαταραχή εμφανίζει αυξημένα επίπεδα LDL-C, το 1/3 υψηλά TGs, ενώ το υπόλοιπο 1/3 συνδυασμό αυξημένων επιπέδων LDL-C και TGs.(8) 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.(8)

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

Οι ασθενείς με **TGs νηστείας >1.000 mg/dL** μπορεί να πάσχουν από *οικογενή ή επίκτητη χυλομικροναϊμία*. Αυτές οι δύο νοσολογικές οντότητες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας, ενώ ενδεχόμενα αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.(66) Η πρωτοπαθής χυλομικροναϊμία είναι σπάνια γενετική διαταραχή που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η κύρια υποκείμενη γενετική διαταραχή αφορά την ανεπάρκεια ή την πλήρη απουσία είτε της LPL, η οποία είναι απαραίτητη για τον καταβολισμό των TGs των χυλομικρών και των VLDL, είτε σπανιότερα της apoC-II, η οποία αποτελεί απαραίτητο συνένζυμο για την ενεργοποίηση της LPL. Πιο σπάνια η χυλομικροναϊμία οφείλεται στην παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά της LPL στα πλαίσια αυτοάνοσων νοσημάτων ή στην παρουσία αναστολέων της LPL.(8)

Η κλινική εικόνα της *πρωτοπαθούς χυλομικροναϊμίας* (υπερλιπιδαιμία τύπου I κατά Friederickson) χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα κοιλιακά άλγη, που αντιστοιχούν σε επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας, από την παιδική ηλικία.(66) Η παρουσία λιπαιμίας στο βυθό του οφθαλμού (lipemia retinalis), εξανθηματικών ξανθωμάτων και λιπαιμικού ορού είναι χαρακτηριστικά αυτής της διαταραχής.(66) Τα εξανθηματικά ξανθώματα είναι μικρές κιτρινωπές κηλίδες που περιβάλλονται από ερυθρηματώδη άλω και ανευρίσκονται στους γλουτούς, στη ράχη και στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων.(66) Η διάγνωση της χυλομικροναϊμίας τίθεται από την παρουσία λιπαιμικού ορού ή πλάσματος σε αιμοληψία μετά νηστεία τουλάχιστον 12 ωρών.(66)

Ωστόσο, έχει ιδιαίτερη σημασία να αναγνωρίζονται τα αίτια της επίκτητης χυλομικροναϊμίας. Τέτοια αίτια είναι: ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η κατάχρηση οινόπνεύματος, καθώς και η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων. Τα άτομα που κάνουν κατάχρηση οινόπνεύματος αναγνωρίζονται από την παρουσία ορισμένων κλινικών χαρακτηριστικών, όπως είναι η ερυθρότητα του θέναρος και του υποθέναρος, οι τηλαγγειεκτασίες, οι παλάμες Dupuytren, το ερύθημα του προσώπου, η γυναικομαστία, καθώς και η διόγκωση των παρωτίδων.(8) Εργαστηριακά ευρήματα που είναι ενδεικτικά της κατάχρησης οινόπνεύματος είναι η αύξηση του μέσου όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV), καθώς και τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος, της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (γGT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST). Η διπλάσια αύξηση της AST σε σύγκριση με την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης

(ALT) αποτελεί χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα σε άτομα που κάνουν κατάχρηση οινοπνεύματος.(67) Πρέπει πάντοτε να αναζητείται η χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν δυσμενώς το μεταβολισμό των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών και προκαλούν σημαντική αύξηση των TGs. Τέτοια φάρμακα είναι οι β-αποκλειστές, η ιντερφερόνη, τα ρετινοειδή, τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα, τα οιστρογόνα και η ταμοξιφαίνη.(8)

Οι διαταραχές που συσχετίζονται με **μέτρια αύξηση των TGs (200-1.000 mg/dL)** διακρίνονται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς. Οι πιο συνήθεις πρωτοπαθείς διαταραχές είναι η *οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία* (υπερλιπιδαιμία τύπου IV κατά Friederickson), η οποία χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη αύξηση των τριγλυκεριδίων και θετικό οικογενειακό ιστορικό υπερτριγλυκεριδαιμίας, καθώς και η *οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία*, η οποία χαρακτηρίζεται, όπως αναφέρθηκε, από πολλαπλούς λιπιδαιμικούς φαινότυπους.(8)

Η *πρωτοπαθής υπερτριγλυκεριδαιμία* δεν συσχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, σε αντίθεση με την υπερτριγλυκεριδαιμία που παρατηρείται στα πλαίσια της οικογενούς συνδυασμένης υπερλιπιδαιμίας ή του μεταβολικού συνδρόμου, η οποία αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.(8, 18) Για αυτό το λόγο, πρέπει σε κάθε περίπτωση να αξιολογείται η υπερτριγλυκεριδαιμία ως δυνητικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.(18) Για τη σωστή αξιολόγηση της υπερτριγλυκεριδαιμίας έχει ιδιαίτερη σημασία το οικογενειακό ιστορικό.(18) Επιπρόσθετα, ο προσδιορισμός των επιπέδων της apoB μπορεί να είναι αρκετά χρήσιμος, αφού τα επίπεδα της apoB αποτελούν ένα πολύ καλό δείκτη της παρουσίας των αθηρογόνων μικρών-πυκνών LDL (sd-LDL) υποκλασμάτων.(6) Σε ασθενείς με οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία τα επίπεδα της apoB είναι αυξημένα.(8)

Αυξημένα επίπεδα TGs και χοληστερόλης μπορεί επίσης να παρατηρηθούν στα πλαίσια της *δυσβηταλιποπρωτεϊναιμίας* (υπερλιπιδαιμία τύπου III κατά Friederickson).(68) Η *δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία* αποτελεί γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης των καταλοίπων των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα, εξαιτίας της μειωμένης κάθαρσής τους από τους λιποπρωτεϊνικούς υποδοχείς των ηπατοκυττάρων, διαμέσου της σύνδεσής τους με την apoE. Υπάρχουν 3 ισομορφές της apoE: η E2, η E3 και η E4, οι οποίες διαφέρουν όσον αφορά την ικανότητα σύνδεσής τους με αυτούς τους υποδοχείς. Η E2 εμφανίζει μειωμένη ικανότητα σύνδεσής με τους λιποπρωτεϊνικούς υποδοχείς των ηπατοκυττάρων. Σε ομοζυγώτες για την apoE2 (E2E2) η ικανότητα

κάθαρσης των καταλοίπων των χυλομικρών και των IDL από το ήπαρ είναι μειωμένη και η συγκέντρωση αυτών των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα είναι αυξημένη. Η συχνότητα του γονότυπου E2E2 στο γενικό πληθυσμό είναι 1%, ωστόσο η επίπτωση της *δυσβηταλιποπρωτεϊναιμίας* είναι πολύ μικρότερη (1:10.000). Αυτό 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 οδηγήσει στη φαινοτυπική εκδήλωση της νόσου.(68) Οι πιο συχνές διαταραχές που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην κλινική εμφάνιση της υπερλιπιδαιμίας τύπου III είναι η παχυσαρκία, η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, η εμμηνόπαυση, ο αλκοολισμός, καθώς και άλλες γενετικές διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων. Κύριο διαγνωστικό εργαστηριακό γνώρισμα αυτού του τύπου υπερλιπιδαιμίας είναι η παρουσία στην ηλεκτροφόρηση λιποπρωτεϊνών σε αγαρόζη μίας ευρείας ζώνης (β-VLDL) που αντιστοιχεί στις πλούσιες σε χοληστερόλη και TGs παθολογικές λιποπρωτεΐνες. Η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση αυτής της γενετικής διαταραχής έχει ιδιαίτερη σημασία, αφού η παρουσία της συσχετίζεται με την πρόωμη εμφάνιση αθηρωματικής νόσου.(68)

Τα αυξημένα επίπεδα των TGs συσχετίζονται με χαμηλά επίπεδα HDL-C αφού σε περιπτώσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας αυξάνεται η μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τις HDL στις πλούσιες σε TGs λιποπρωτεΐνες και έτσι μειώνονται τα επίπεδα της HDL-C.(8) Επιπρόσθετα, χαμηλά επίπεδα HDL-C συχνά παρατηρούνται στα πλαίσια μίας γενετικής διαταραχής, της υποαλφαλιποπρωτεϊναιμίας, η οποία χαρακτηρίζεται από έλλειψη apoA-I/apoC-III ή apo A-I/apoC-III/apoA-IV με αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα HDL και συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε αντίθεση με την υποαλφαλιποπρωτεϊναιμία, η υπεραλφαλιποπρωτεϊναιμία χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη αύξηση των επιπέδων της HDL-C, χωρίς να επηρεάζονται τα επίπεδα των άλλων λιποπρωτεϊνών.(8) Τα άτομα με υπεραλφαλιποπρωτεϊναιμία εμφανίζουν χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.(69) Ωστόσο, ορισμένα άτομα με υψηλά επίπεδα HDL-C έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Συμπερασματικά, σε άτομα τόσο με μειωμένα όσο και με αυξημένα επίπεδα HDL-C, έχει ιδιαίτερη σημασία το κληρονομικό ιστορικό πρόωμης καρδιαγγειακής νόσου.(8)

2.4 Αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για την διάγνωση, εκτίμηση και θεραπεία των δυσλιπιδαιμιών ο προσδιορισμός του λιπιδαιμικού προφίλ (TC, LDL-C, HDL-C, καθώς και TGs) είναι απαραίτητος σε: 1) άνδρες >40 ετών και γυναίκες >50 ετών, 2) άτομα με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή κλινικά ευρήματα δυσλιπιδαιμίας (ξανθελάσματα, γεροντότοξο), 3) ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από την ηλικία, 4) άτομα με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου ή άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, 5) ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) [ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) <60 mL/min/1,73 m² ή παρουσία λευκωματουρίας], 6) ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, 7) άτομα με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ψωρίαση ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας) ή άτομα που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, 7) ενήλικα άτομα που καπνίζουν, 8) ενήλικα άτομα με σεξουαλική δυσλειτουργία, 9) υπέρβαρα άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI) >30 kg/m² ή άνδρες με περίμετρο μέσης >94 cm και γυναίκες με περίμετρο μέσης >80 cm και 10) συγγενείς ατόμων με κληρονομικές διαταραχές των λιπιδίων.(60) Κατά την αρχική εκτίμηση, έχει ιδιαίτερη σημασία να αποκλεισθούν τα δευτεροπαθή αίτια της δυσλιπιδαιμίας.(60)

Η έναρξη, καθώς και οι στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής εξαρτώνται από την εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Στην πρωτογενή πρόληψη σε άτομα ηλικίας 40-65 ετών χωρίς γνωστή κλινική αθηρωματική νόσο και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο πρέπει να υπολογίζεται η πιθανότητα ενός θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος τα επόμενα 10 έτη. Για αυτό το σκοπό συνιστάται η χρήση της Ελληνικής έκδοσης του SCORE της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (Hellenic Heart SCORE). Για τον υπολογισμό του Hellenic Heart SCORE συνιστάται η χρήση του διαδικτύου (<http://www.atherosclerosis.gr/> ή <http://www.hellenicscore.gr/>) ή ειδικών πινάκων (**Εικόνα 3**).(70) Σημειώνεται ότι σε ασθενείς με γνωστή κλινική αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο δεν πρέπει να υπολογίζεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με το παραπάνω SCORE γιατί είναι εξ'ορισμού πολύ υψηλός, ενώ 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 Heart SCORE πρέπει να πολλαπλασιάζεται επί 2 στους άνδρες και 1,7 στις γυναίκες. Επιπρόσθετα, όταν υπάρχουν επιπρόσθετες διαταραχές των λιπιδίων [αυξημένα TGs, χαμηλή HDL-C, υψηλή Lp(a)] ή άλλοι παράγοντες κινδύνου (π.χ. παχυσαρκία) ο κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος είναι μεγαλύτερος από αυτόν που υπολογίζει το Hellenic Heart SCORE. Τέλος, πρέπει να τονισθεί ότι σε νέα άτομα (<40 ετών) και σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία το Hellenic Heart SCORE υποεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.(70)

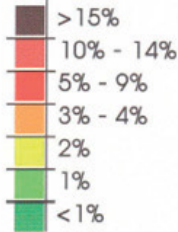
Ελληνικό SCORE¹

Μια προσαρμογή του
Ευρωπαϊκού Προγράμματος SCORE

10ετής κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα
(η διόρθωση έχει γίνει με βάση όλα τα μοντέλα κινδύνου)

Άντρες

SCORE



Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)

Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	μη καπνιστές					καπνιστές					Ηλικία
	150	190	230	270	310	150	190	230	270	310	
180	15	18	21	24	28	28	33	38	43	49	65
160	11	12	15	17	20	20	24	28	32	37	
140	7	9	10	12	14	15	17	20	24	27	
120	5	6	7	9	10	10	12	14	17	20	
180	8	10	12	14	16	17	20	23	27	31	60
160	6	7	8	10	12	12	14	16	19	23	
140	4	5	6	7	8	8	10	12	14	16	
120	3	3	4	5	6	6	7	8	10	11	
180	5	6	7	9	11	11	13	15	17	20	55
160	4	4	5	6	7	7	9	10	12	15	
140	3	3	4	4	5	5	6	7	9	10	
120	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7	
180	3	4	5	6	7	7	8	10	12	14	50
160	2	3	3	4	5	5	6	7	8	10	
140	2	2	2	3	3	3	4	5	6	7	
120	1	1	2	2	2	2	3	3	4	5	
180	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	40
160	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	
140	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	
120	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	

Ολική χοληστερόλη (mg/dl)

Ελληνικό SCORE¹

Μια προσαρμογή του

Ευρωπαϊκού Προγράμματος SCORE

10ετής κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα
(η διόρθωση έχει γίνει με βάση όλα τα μοντέλα κινδύνου)

Γυναίκες

Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	μη καπνιστές					καπνιστές					Ηλικία
	150	190	230	270	310	150	190	230	270	310	
180	9	11	13	15	17	18	21	24	28	33	65
160	6	7	9	10	12	13	15	17	20	24	
140	4	5	6	7	9	9	10	12	15	17	
120	3	4	4	5	6	6	7	9	10	12	
180	4	5	6	7	8	8	9	11	13	15	60
160	3	3	4	5	5	6	7	8	9	11	
140	2	2	3	3	4	4	5	5	6	8	
120	1	2	2	2	3	3	3	4	5	5	
180	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	55
160	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	
140	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	
120	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	
180	1	1	2	2	3	2	3	4	4	5	50
160	1	1	1	1	2	2	2	2	3	4	
140	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	
120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	
180	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	40
160	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	
140	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	
120	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	

Οι στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής, καθώς και τα επίπεδα της LDL-C πάνω από τα οποία συνιστάται η έναρξη υπολιπιδαιμικής αγωγής, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες

Οι στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής, καθώς και τα επίπεδα της LDL-C πάνω από τα οποία συνιστάται η έναρξη υπολιπιδαιμικής αγωγής, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης φαίνονται στον Πίνακα 2.(60)

Πίνακας 2. Στόχοι της LDL-C και επίπεδά της πάνω από τα οποία συνιστάται έναρξη υγεινοδιαιτητικών μέτρων ή υπολιπιδαιμικής αγωγής

Κατηγορία κινδύνου SCORE	Στόχος της LDL-C (mg/dL)	Έναρξη υγεινοδιαιτητικών μέτρων και επανεκτίμηση, LDL-C (mg/dL)	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής, LDL-C (mg/dL)
<p>Πολύ υψηλού κινδύνου: τεκμηριωμένη αθηροσκληρωτική νόσος [στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριοπάθεια, σημαντική αθηρωματική νόσος που τεκμηριώνεται με στεφανιογραφία ή υπερηχογράφημα των καρωτίδων, σακχαρώδης διαβήτης με βλάβη οργάνου- στόχου π.χ. με πρωτεϊνουρία ή με ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου π.χ. κάπνισμα, σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία, σοβαρή χρόνια νεφρική νόσος (eGFR <30 mL/min/1.73 m²)]</p> <p>ή Hellenic Heart Score ≥ 10%)</p>	<p><70 και μείωση των επιπέδων της LDL-C κατά 50% σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα LDL- C = 70-135 mg/dL</p>	<p>≥70</p>	<p>≥70</p>

Υψηλού κινδύνου: Hellenic Heart Score >5% και <10% ή ένας παράγοντας κινδύνου ιδιαίτερα αυξημένος π.χ. οικογενής υπερχοληστερολαιμία, αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση, βαρείς καπνιστές	<100 και μείωση των επιπέδων της LDL-C κατά 50% σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα LDL- C = 100-200 mg/dL	70-100	≥100
Μετρίου κινδύνου: Hellenic Heart Score ≥1% και <5%	<115	>100	
Χαμηλού κινδύνου: Hellenic Heart Score <1%	<115	>190	

Έχει ιδιαίτερη σημασία η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας πρέπει να περιλαμβάνουν την απώλεια σωματικού βάρους σε παχύσαρκα άτομα και την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. 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.(60)

Επιπρόσθετα, έχει ιδιαίτερη σημασία η αναγνώριση και αντιμετώπιση του *μεταβολικού συνδρόμου*. Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μία συνάθροιση πολλών παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου που συσχετίζονται με την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και τη σπλαγχνική παχυσαρκία.(71, 72) Τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου είναι: α) η κεντρική (σπλαγχνική) παχυσαρκία (περίμετρος μέσης >102 cm για τους άνδρες και >88 cm για τις γυναίκες), β) TGs ≥150 mg/dL, γ) HDL-C <40 mg/dL για τους άνδρες και <50 mg/dL για τις γυναίκες, δ) υψηλή αρτηριακή πίεση: ΣΑΠ ≥130 ή ΔΑΠ ≥85 mmHg, καθώς και ε) αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (γλυκόζη νηστείας ≥100 mg/dL).(72) Η διάγνωση του μεταβολικού

σύνδρομο τίθεται σε άτομα που έχουν 3 τουλάχιστον κριτήρια από τα παραπάνω. Το λιπιδαιμικό προφίλ αυτών των ασθενών είναι αθηρογόνο και περιλαμβάνει αύξηση των επιπέδων της Apo B και των TGs, αύξηση της χοληστερόλης των VLDL, των IDL και των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων, μείωση της HDL-C και επικράτηση των αθηρογόνων sd-LDL σωματιδίων(73) Επιπρόσθετα, το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μία κατάσταση που προάγει τη φλεγμονή και τη θρόμβωση.(74) Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα.(75-79)

2.5 Φάρμακα για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών

Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας είναι οι ρητίνες δέσμησης των χολικών οξέων, οι στατίνες, οι φιβράτες, η εξετιμίμπη, το νικοτινικό οξύ, ω-3 λιπαρά οξέα και οι αναστολείς της proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9).(80-82) Μία σύνοψη της υπολιπιδαιμικής δράσης αυτών των φαρμάκων, καθώς και των σημαντικότερων ανεπιθύμητων ενεργειών τους φαίνεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας(80-82)

Φάρμακο	LDL-C (%)	HDL-C (%)	TGs (%)	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Στατίνες	↓20-60	↑5-15	↓10-20	Μυοπάθεια (σπάνια ραβδομύολυση), αύξηση των τρανσαμινασών
Εξετιμίμπη	↓15-20	-	↓5-10	Κεφαλαλγία, γαστρεντερικές διαταραχές, μυοπάθεια
Φιβράτες	↓10-15	↑10-15	↓20-50	Δυσπεψία, χολολιθίαση, μυοπάθεια
Ρητίνες δέσμησης 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, αύξηση των επιπέδων της LDL-C
Αναστολείς της PCSK-9	↓50-60	↑9	↓9	Υποδόρια χορήγηση, υψηλό κόστος

2.6 Υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος και μικτή δυσλιπιδαιμία

Καθώς η μικτή δυσλιπιδαιμία αποτελεί αντικείμενο της παρούσας διατριβής πρέπει να επισημανθεί η σχέση της με τον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ως υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος ορίζεται ο κίνδυνος να παρατηρηθεί ένα αγγειακό σύμβαμα ή να επιδεινωθεί μια προϋπάρχουσα αγγειακή βλάβη σε ασθενείς που παίρνουν δόκιμη θεραπεία όσον αφορά τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία).(83) Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η μικτή δυσλιπιδαιμία εκτός από τα αυξημένα επίπεδα TC και LDL-C, χαρακτηρίζεται και από αυξημένα επίπεδα TGs και χαμηλά επίπεδα HDL-C. Επιπρόσθετα, συνυπάρχει και ένας σημαντικός αριθμός άλλων διαταραχών του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, όπως ποιοτικές διαταραχές των LDL και HDL σωματιδίων (αύξηση του αριθμού των sd-LDL και των μικρών HDL σωματιδίων) και αύξηση των επιπέδων των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων.(83) Συνολικά, αυτές οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών στη μικτή δυσλιπιδαιμία συνθέτουν ένα ιδιαίτερα αθηρογόνο προφίλ γνωστό και ως αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία, το οποίο φαίνεται ότι συμβάλει στην αύξηση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου και έτσι αποτελεί μία σύγχρονη θεραπευτική πρόκληση.(83, 84) Επιπρόσθετα, γενετικές μελέτες μενδέλιας τυχαιοποίησης έδειξαν ότι μία πληθώρα μεταλλάξεων που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από τα επίπεδα της TC και της LDL-C.(24) Αξίζει να αναφερθεί ότι συχνά ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία δεν ρυθμίζονται επαρκώς με τη χορήγηση μίας δόκιμης δόσης μιας αποτελεσματικής στατίνης. Στη μελέτη DYSIS-GREECE παρατηρήθηκε ότι το ένα τρίτο των ασθενών που έπαιρνε εξακολουθούσε να έχει υψηλά

επίπεδα TGs και χαμηλά επίπεδα HDL-C (αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία).(85) Αξίζει να σημειωθεί ότι στις μελέτες ACCORD και FIELD η χορήγηση φαινοφιμπράτης, η οποία μείωσε τα επίπεδα των TGs και αύξησε τα επίπεδα της HDL-C, συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 31% και 27%, αντίστοιχα, αποκλειστικά σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία.(86, 87)

Αναμφισβήτητα και στη μικτή δυσλιπιδαιμία ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας είναι η μείωση των επιπέδων της LDL-C. Ωστόσο, σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες η non-HDL-C [non-HDL-C =TC-(HDL-C)] αποτελεί δευτερογενή στόχο της θεραπείας σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία.(88) Η non-HDL-C εκτιμά τη συγκέντρωση της χοληστερόλης όλων των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών που περιέχουν ApoB [συμπεριλαμβανομένης και της Lp(a)] και φαίνεται ότι αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με τα επίπεδα της LDL-C. Τα επίπεδα της non-HDL-C είναι δυνατό να προσδιορισθούν ανεξάρτητα από τα γεύματα και ο στόχος της αγωγής όσον αφορά τη non-HDL-C είναι επίπεδα κατά 30 mg/dL υψηλότερα από τα αντίστοιχα επίπεδα στόχο όσον αφορά την LDL-C.(8)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΦΑΡΜΑΚΑ

3.1 ΣΤΑΤΙΝΕΣ

3.1.1 Γενικά

Οι στατίνες αναστέλλουν συναγωνιστικά το ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση και με αυτό το μηχανισμό μειώνουν την ενδοκυττάρια σύνθεση χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα.(89) Η μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL-R στην επιφάνεια αυτών των κυττάρων.(89) Αυτό το γεγονός οδηγεί σε μία αύξηση του καταβολισμού των LDL.(89) Έτσι, η δοσοεξαρτώμενη μείωση της TC και της LDL-C αποτελεί την κύρια υπολιπιδαιμική δράση αυτών των φαρμάκων.(90) Παράλληλα, οι στατίνες μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα των TGs ανάλογα με τα αρχικά επίπεδα TGs και την δόση των στατινών, ενώ προκαλούν μικρές έως μέτριες αυξήσεις των επιπέδων της HDL-C (Πίνακας 3).(91) Η μείωση των TGs οφείλεται στη μείωση της σύνθεσης των VLDL από τα ηπατοκύτταρα, καθώς και στην αύξηση του καταβολισμού των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών εξαιτίας της αύξησης του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL-R. (92) Στον Πίνακα 4 φαίνονται οι στατίνες που είναι διαθέσιμες σήμερα, το δοσολογικό τους σχήμα, καθώς και η εκτιμώμενη υπολιπιδαιμική τους δράση.

Πίνακας 4. Διαθέσιμες στατίνες και η εκτιμώμενη υπολιπιδαιμική τους δράση(80)

Φάρμακο	Δοσολογικό σχήμα	↓ LDL-C
Λοβαστατίνη	10-80 mg σε 1-2 δόσεις	10-40%
Σιμβαστατίνη	10-40 mg σε 1 δόση	20-45%
Πραβαστατίνη	20-40 mg σε 1 δόση	10-38%
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	30-50%

Οι στατίνες είναι καλά ανεκτά φάρμακα και έχουν πολύ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες.(80) Συγκεκριμένα, προκαλούν μία μικρή παροδική ασυμπτωματική δοσοεξαρτώμενη αύξηση

των τρανσαμινασών σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών (2-5%).(80) Στις περισσότερες περιπτώσεις η ενεργότητα των τρανσαμινασών επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα με την διακοπή των φαρμάκων ή τη μείωση της δόσης χωρίς να παρατηρηθεί μόνιμη βλάβη του ήπατος.(93) 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.(94) Εξάλλου, πρέπει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και ιδιαίτερα εκείνοι με αυξημένο σωματικό βάρος εμφανίζουν πολύ συχνά λιπώδη διήθηση του ήπατος (NAFLD) και απρόβλεπτες διακυμάνσεις των ηπατικών ενζύμων.(95) Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) 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.(96, 97) Σημαντικές αυξήσεις των τρανσαμινασών μετά τη χορήγηση των στατινών [>3 X τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές (ULN)] είναι εξαιρετικά σπάνιες και παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς που καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα αλκοολούχων ποτών ή έχουν υποκείμενη ηπατική νόσο.(98) Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται η άμεση προσωρινή 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.(98) Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης δεν συνιστάται τακτικός έλεγχος των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη.(60) Συγκεκριμένα, συνιστάται μέτρηση των επιπέδων της ALT πριν την έναρξη της αγωγής με στατίνη και εφάπαξ επανάληψη της μέτρησης 8-12 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής ή μετά από κάθε αύξηση της δόσης της στατίνης. Ωστόσο, εάν παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων της ALT <3 X ULN συνιστάται επανάληψη της μέτρησης σε 4-6 εβδομάδες, ενώ σε αύξηση των επιπέδων της ALT ≥ 3 X ULN συνιστάται άμεση διακοπή ή μείωση της δόσης της στατίνης και επανέλεγχος της ηπατικής βιολογίας σε 4-6 εβδομάδες. Μετά την αποκατάσταση των παραμέτρων της ηπατικής βιολογίας είναι δυνατόν να γίνει επανέναρξη της αγωγής με στατίνη, ενώ αν τα επίπεδα της ALT παραμένουν αυξημένα πρέπει να αναζητηθούν άλλα αίτια διαταραχής της ηπατικής βιολογίας.(60)

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 ραβδομύλυση.(99) Ωστόσο, πολλοί ασθενείς αναφέρουν μυϊκά άλγη και αρθραλγίες που δεν μπορούν πάντοτε να αποδοθούν στη χορήγηση των στατινών, αφού δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων και της αύξησης των μυϊκών ενζύμων.(99) Η μυοσίτιδα φαίνεται ότι συσχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου και πιθανά με το βαθμό μείωσης των επιπέδων των λιπιδαιμικών παραμέτρων.(100) Οι ασθενείς πρέπει να διακόπτουν το φάρμακο και να επανελέγχονται σε περιπτώσεις εμφάνισης άλγους, αδυναμίας και ευαισθησίας στους μύες. Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθληροσκλήρωσης δεν συνιστάται τακτικός έλεγχος των μυϊκών ενζύμων σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη, εκτός εάν ο ασθενής αναφέρει μυαλγίες.(60) Συγκεκριμένα, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων της CK πριν την έναρξη της αγωγής με στατίνη. Εάν τα επίπεδα της CK είναι $>4 \times \text{ULN}$ αντενδείκνυται η έναρξη θεραπείας με στατίνη. Σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν στατίνη εάν τα επίπεδα της CK αυξηθούν $<4 \times \text{ULN}$ και δεν υπάρχουν μυαλγίες δεν χρειάζεται τροποποίηση της αγωγής, εάν όμως οι ασθενείς αναφέρουν μυαλγίες τότε χρειάζεται παρακολούθηση των τιμών της CK και σε περίπτωση επιμονής της συμπτωματολογίας συνιστάται η διακοπή της στατίνης για 6 εβδομάδες και κλινικοεργαστηριακή επανεκτίμηση, ενώ μπορεί να δοκιμασθεί και αλλαγή της στατίνης, παρήμερο σχήμα χορήγησης ή και μείωση της δόσης της χορηγούμενης στατίνης. Εάν τα επίπεδα της CK σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη αυξηθούν $\geq 4 \times \text{ULN}$ <10 χωρίς να υπάρχουν μυαλγίες απαιτείται παρακολούθηση των τιμών της CK χωρίς τροποποίηση της αγωγής. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν μυαλγίες απαιτείται διακοπή της στατίνης, παρακολούθηση των τιμών της CK και πιθανά επανέναρξη της αγωγής με στατίνη σε χαμηλότερη δόση μετά την ομαλοποίηση των τιμών της CK. Η θεραπεία με στατίνες πρέπει να διακόπτεται άμεσα σε περιπτώσεις σημαντικής αύξησης της CK $>10 \times \text{ULN}$.(60) Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοσίτιδας ή/και ραβδομύλυσης είναι μεγαλύτερος σε ηλικιωμένα άτομα, σε άτομα με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό, σε ασθενείς με ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. υποκαλιαιμία που οφείλεται στη χορήγηση διουρητικών), καθώς και σε άτομα που ταυτόχρονα λαμβάνουν άλλα φάρμακα και συγκεκριμένα κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, μακρολίδια, κουμαρινικά αντιπηκτικά, νικοτινικό οξύ (NA) και φιμπράτες.(101)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών είναι γαστρεντερικές διαταραχές, πονοκέφαλος, εξανθήματα και διαταραχές του ύπνου. Οι στατίνες δεν πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά (<6 ετών), καθώς και σε έγκυες γυναίκες ή γυναίκες που θηλάζουν.(102)

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

Πίνακας 5. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των στατινών (80)

Φάρμακο	Διαλυτότητα	Μεταβολισμός διαμέσου του CYP	Χρόνος ημίσειας ζωής (h)	Νεφρική απέκκριση (%)
Λοβαστατίνη	Λιπόφιλη	3A4	2-3	30
Σιμβαστατίνη	Λιπόφιλη	3A4	2-3	13
Πραβαστατίνη	Υδρόφιλη	-	1	60
Φλουβαστατίνη	Υδρόφιλη	2C9 (75%), 3A4 (20%)	0,5	5
Ατορβαστατίνη	Λιπόφιλη	3A4	13-16	2
Ροσουβαστατίνη	Υδρόφιλη	2C9, 2C19	19	10
Πιταβαστατίνη	Λιπόφιλη	2C9, 2C8 (ελάχιστα)	9-12	<2

Η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και η ιδιότητα αυτή μπορεί να συσχετίζεται με τη μεγάλη τους αποτελεσματικότητα.(103, 104) Η πραβαστατίνη, η ροσουβαστατίνη και λιγότερο η φλουβαστατίνη είναι υδρόφιλα φάρμακα.(103) 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.(102) Η ατορβαστατίνη και η φλουβαστατίνη έχουν ελάχιστη νεφρική απέκκριση.(103) Έτσι, αυτά τα φάρμακα μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στον διαμέσου του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4

μεταβολισμό ορισμένων φαρμάκων αυτής της κατηγορίας (εκτός της φλουβαστατίνης που μεταβολίζεται διαμέσου του CYP2C8, της ροσουβαστατίνης διαμέσου των CYP2C9 και CYP2C19, της πιταβαστατίνης διαμέσου CYP2C9 και CYP2C8 και της πραβαστατίνης που μεταβολίζεται διαμέσου άλλων οδών).(103, 105) 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.(103, 105) 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.(103, 105)

3.1.2 Στατίνες και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι στατίνες εμφανίζουν τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα όσον αφορά την πρόληψη εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.(106, 107) Αυτό το γεγονός έχει αποδειχθεί από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη.(108-117) 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.

Η μελέτη WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) ήταν μία μελέτη πρωτογενούς πρόληψης στην οποία συμμετείχαν 6.595 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε πραβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Μετά από 4,9 έτη παρακολούθησης, η χορήγηση πραβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίων συμβαμάτων κατά 31% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.(111) 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.(111) Αυτό το καρδιαγγειακό όφελος επιβεβαιώθηκε και από τα ευρήματα και άλλων μελετών πρωτογενούς πρόληψης με τη χορήγηση ποικίλων στατινών.(109, 110, 117) Μάλιστα, αυτό το όφελος ήταν σημαντικό ακόμα και σε πληθυσμούς που εμφάνιζαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και όχι ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα TC. Αυτό το γεγονός υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα της μελέτης ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian

Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm), στην οποία συμμετείχαν 10.305 ασθενείς υψηλού κινδύνου με υπέρταση και επίπεδα TC ≤ 250 mg/dL.(109) Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 3,3 έτη. Η χορήγηση ατορβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου, που αποτελούνταν από το συνδυασμό των θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων ΕΜ, κατά 36% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.(109) Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι 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 ΑΕΕ κατά 27% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.(109) Το καρδιαγγειακό όφελος που συσχετίζεται με τη χορήγηση στατινών αποδείχθηκε ότι είναι σημαντικό ακόμα και σε άτομα με φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ, αλλά με παρουσία υποκλινικής φλεγμονής.(110) Αυτό το γεγονός υποστηρίχθηκε από τα αποτελέσματα της μελέτης JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Study Evaluating Rosuvastatin)(110), τα οποία αναλύονται παρακάτω.

Στη δευτερογενή πρόληψη ήταν πολυάριθμες οι μελέτες που έδειξαν μία σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, καθώς και της ολικής θνητότητας σε άτομα με στεφανιαία νόσο ή ΑΕΕ.(112) Στη μελέτη 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) συμμετείχαν 4.444 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε σιμβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο.(112) Μετά από 5,4 έτη παρακολούθησης, η χορήγηση σιμβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση της ολικής θνητότητας κατά 30% και σημαντική μείωση της θνητότητας από καρδιακά αίτια κατά 42% στην ομάδα της σιμβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.(112) Το καρδιαγγειακό όφελος από τη χορήγηση ποικίλων στατινών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο επιβεβαιώθηκε και από τα αποτελέσματα άλλων τυχαιοποιημένων μελετών.(111, 114, 116) Μάλιστα, μία μελέτη δευτερογενούς πρόληψης πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα. Πρόκειται για τη μελέτη GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation), στην οποία συμμετείχαν 1.600 ασθενείς με στεφανιαία νόσο.(113) Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με ατορβαστατίνη για την επίτευξη επιπέδων της LDL-C < 100 mg/dL ή σε συνήθη φροντίδα. Στην ομάδα της συνήθους φροντίδας μόνο το 14% των ασθενών πήρε υπολιπιδαιμικά φάρμακα.(113) Ο συνδυασμός της εμφάνισης θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρου ΕΜ, ασταθούς στηθάγχης, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας,

επέμβασης επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων ή ΑΕΕ αποτελούσε το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης. Μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης, η ομάδα της δομημένης φροντίδας με τη χορήγηση ατορβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα ένα εντυπωσιακά υψηλό ποσοστό (95%) των ασθενών να πετύχει το στόχο όσον αφορά την LDL-C.(113) Αντίθετα, μόνο το 14% των ασθενών συνήθους φροντίδας πέτυχε το στόχο.(113) Η μελέτη έδειξε ένα σημαντικά μικρότερο κίνδυνο (κατά 51%) εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου στην ομάδα της ατορβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα της συνήθους φροντίδας.(113)

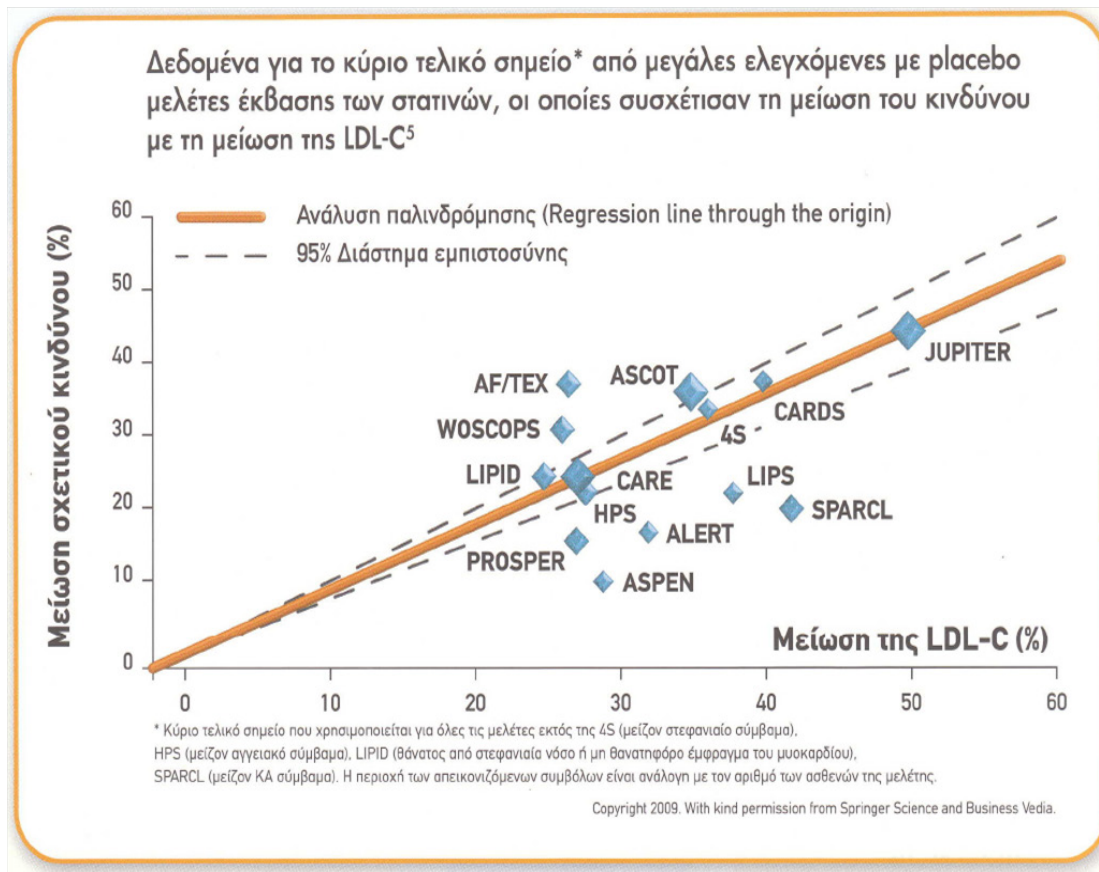
Η επίτευξη ακόμα χαμηλότερων επιπέδων LDL-C συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο στη μελέτη TNT (Treating to New Targets) στην οποία συμμετείχαν 10.001 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και επίπεδα LDL-C πριν την έναρξη της θεραπείας ≤ 130 mg/dL.(114) Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 10 ή 80 mg/ημέρα. Ο συνδυασμός των θανάτων από στεφανιαία νόσο, των μη θανατηφόρων ΕΜ, των καρδιακών ανακοπών που κατέληξαν σε ανάνηψη, καθώς και των θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων ΑΕΕ αποτελούσε το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης.(114) Μετά από 4,9 έτη παρακολούθησης, τα επίπεδα της LDL-C ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα της υψηλής δόσης σε σύγκριση με την ομάδα της χαμηλής δόσης ατορβαστατίνης (77 έναντι 101 mg/dL αντίστοιχα).(114) Το κύριο καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε σε ένα σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της ατορβαστατίνης 80 mg/ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης 10 mg/ημέρα (8,7% έναντι 10,9%, σχετικός κίνδυνος 0,78, 95% ΔΕ 0,69-0,89, $p < 0,001$).(114) 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 εβδομάδες μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. Αυτό το γεγονός παρατηρήθηκε στη μελέτη PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy). Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 4.162 ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύθηκαν εξαιτίας ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου μέσα στις προηγούμενες 10 ημέρες.(118) Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε συμβατική αγωγή με πραβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή σε επιθετική θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα.(118) Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο συνδυασμός των θανάτων από οποιαδήποτε αιτία, καθώς και της εμφάνισης ΕΜ, ασταθούς στηθάγχης, επεμβάσεων επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων και ΑΕΕ. Μετά από 2 έτη παρακολούθησης, η επιθετική αγωγή είχε ως αποτέλεσμα την επίτευξη

χαμηλότερων επιπέδων LDL-C σε σύγκριση με τη συμβατική αγωγή (62 έναντι 95 mg/dL αντίστοιχα).(118) 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.(118) Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτή η διαφορά ήταν σημαντική ήδη από τις πρώτες 30 ημέρες θεραπείας, ένα εύρημα που καταδεικνύει το βραχυπρόθεσμο όφελος από την επιθετική χορήγηση στατινών σε υψηλή δόση σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα.(118)

Παρόμοιο όφελος από την επιθετική χορήγηση ατορβαστατίνης σε υψηλή δόση (80 mg/ημέρα) παρατηρήθηκε σε ασθενείς μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ στη μελέτη SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels).(115) 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 4.731 ασθενείς που είχαν υποστεί ένα ισχαιμικό ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ.(115)

Όλες οι παραπάνω μελέτες συνηγορούν στο γεγονός ότι η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας με τη χορήγηση στατινών δεν συσχετίζεται με τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων πριν την έναρξη της θεραπείας. Αντίθετα, αυτό το όφελος φαίνεται ότι είναι ανάλογο της ποσοστιαίας μείωσης των επιπέδων της LDL-C, ακόμα και όταν έχει επιτευχθεί ο στόχος της τελευταίας (Εικόνα 3).

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



Οι στατίνες μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έως ένα βαθμό και εξαιτίας των αντιαθηροσκληρωτικών τους δράσεων που είναι παράλληλες με την υπολιπιδαιμική τους δράση (πλειοτροπικές δράσεις).(119, 120). Τέτοιες δράσεις είναι συνοπτικά: 1] η βελτίωση της αγγειοδιαστολής που εξαρτάται από το ενδοθηλίο διαμέσου της αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας του NO, 2] η αναστολή της έκφρασης των προσκολλητικών μορίων του ενδοθηλίου, όπως είναι η MCP-1 και το VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), 3] η αναστολή οξειδωσης των LDL, με αποτέλεσμα τη μείωση του οξειδωτικού stress στα αγγεία, 4] οι ποικίλες αντιφλεγμονώδεις και 5] αντιθρομβωτικές τους ιδιότητες, καθώς και 6] η αναστολή της υπερπλασίας των κυττάρων του λείου μυϊκού χιτώνα του τοιχώματος των αγγείων. (119, 120)

3.2 ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗ

3.2.1 Γενικά

Η ροσουβαστατίνη είναι μία συνθετική στατίνη, της οποίας τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά υπόσχονται μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όσον αφορά τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες στατίνες.(121, 122) Συγκεκριμένα, η ροσουβαστατίνη έχει το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής από όλες τις στατίνες (19 h).(104, 121) Παράλληλα, έχει την ικανότητα να συνδέεται με την HMG-CoA αναγωγάση σε περισσότερα σημεία, ενώ το μόριό της εμφανίζει μεγαλύτερη χημική συγγένεια με το ενεργό τμήμα του ενζύμου.(104, 121, 122) Τα παραπάνω χαρακτηριστικά εξηγούν έως ένα βαθμό την αυξημένη ικανότητα της ροσουβαστατίνης να αναστέλλει την ενεργότητα της HMG-CoA αναγωγάσης και επομένως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης, σε μικρότερες δόσεις από τις άλλες στατίνες.(121, 122) Έτσι, απαιτούνται μικρότερες δόσεις ροσουβαστατίνης για την επίτευξη του στόχου της αγωγής. Επιπρόσθετα, πλεονέκτημα της ροσουβαστατίνης αποτελούν 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.(104) Αυτό 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 με άλλα φάρμακα.(104) Η ροσουβαστατίνη αποβάλλεται στο μεγαλύτερο βαθμό από τη χολή χωρίς να μεταβολίζεται (σε ποσοστό περίπου 90%), ενώ υφίσταται ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό διαμέσου των CYP2C9 και CYP2C19.(104)

3.2.2 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 2.431 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία (LDL-C \geq 160 mg/dL και TGs <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.(123) 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 TGs. 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.(123)

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).(123) Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η ροσουβαστατίνη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της LDL-C ακόμα και από τις διπλάσιες δόσεις των υπολοίπων στατινών.(123) Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 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(123). Επίσης, η ροσουβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα μείωσε τα επίπεδα των TG κατά 7,5% και 13,0% περισσότερο σε σύγκριση με την σιμβαστατίνη 10-80 mg/ημέρα και την πραβαστατίνη 10-40 mg/ημέρα αντίστοιχα ($p < 0,001$ για τις συγκρίσεις).(123)

Σε μία μελέτη συμμετείχαν 1.445 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία (LDL-C \geq 130 mg/dL, TG \geq 150 mg/dL και HDL-C $<$ 40 mg/dL για τους άνδρες και $<$ 50 mg/dL για τις γυναίκες), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10, 20 ή 40 mg/ημέρα ή φαινοφιμπρικό οξύ (ABT-335) 135 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ή στο συνδυασμό ροσουβαστατίνης 10 ή 20 mg/ημέρα με ABT-335 135 mg/ημέρα.(124) 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% έναντι 8,5%). Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός προκάλεσε μία μεγαλύτερη μείωση των TG (47,1% έναντι 24,4%) και της LDL-C (37,2% έναντι 25,6%) ($p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις).(124) 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% έναντι 10,3%), καθώς και μία μεγαλύτερη μείωση των TGs (42,9% έναντι 25,6%) και της LDL-C (38,8% έναντι 6,5%), σε σύγκριση με το ABT-335 135 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία ($p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις).(124)

Η μείωση των επιπέδων των TGs από τη χορήγηση στατινών ποικίλει ανάλογα με το φάρμακο της κατηγορίας που χρησιμοποιείται, τη δόση, καθώς και τα αρχικά επίπεδα των TGs. Μία μελέτη εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης 5, 10 και 20 mg/ημέρα όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων των TGs, σε σύγκριση με την μπεζαφιμπράτη 200 mg 2 φορές την ημέρα και το εικονικό φάρμακο.(125) Στη μελέτη

συμμετείχαν 154 ασθενείς με υψηλά επίπεδα TGs (>200 mg/dL και <800 mg/dL). Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς εμφάνιζαν οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία (τύπου IV στην ταξινόμηση του Friederickson). Η ροσουβαστατίνη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων των TGs κατά 30,1%, 30,1% και 32,3%, στη δόση των 5, 10 και 20 mg/ημέρα αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.(125) Παρατηρήθηκε μείωση της συγκέντρωσης των TGs όλων των λιποπρωτεϊνών (HDL, LDL, VLDL) και ιδιαίτερα των πλούσιων σε TGs VLDL (22,6%), καθώς και της non-HDL-C (38,1%) και της χοληστερόλης των καταλοίπων των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών (48%).(125) 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%).(125) 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 TGs <350 mg/dL).(126) 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 όσον αφορά τα επίπεδα 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.(126) 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.(126) Η συνολική δόση που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν μικρότερη για τη ροσουβαστατίνη, σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη (12,5 mg/ημέρα έναντι 25,7 mg/ημέρα αντίστοιχα).(126) Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η ροσουβαστατίνη ήταν περισσότερο αποτελεσματική όσον αφορά την αύξηση των επιπέδων της HDL-C, σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη.(126)

Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον μία αναδρομική ανάλυση 11.814 ασθενών με δυσλιπιδαιμία υπο αγωγή με στατίνη για 1,5 χρόνο.(127) Η λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης (logistic regression analysis) έδειξε ότι η χορήγηση ατορβαστατίνης ή σιμβαστατίνης συσχετιζόνταν με ένα σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο (σχετικός κίνδυνος 1,32 και 2,06, αντίστοιχα, $p < 0,05$) για την αποτυχία επίτευξης των στόχων της υπολιπιδαιμικής αγωγής, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της NCEP-ATPIII, σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης.(127)

Η μελέτη JUPITER(110) αποτελεί την πρώτη μελέτη που εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Συμμετείχαν 17.802 άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C (<130 mg/dL) και ενδείξεις υποκλινικής φλεγμονής, όπως τεκμαίρονταν από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hsCRP) ≥ 2 mg/L.(110) Οι συμμετέχοντες στη μελέτη 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%).(110) Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης αποτελούνταν από το συνδυασμό EM, AEE, επεμβάσεων επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων, νοσηλειών για ασταθή στηθάγχη ή θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια.(110) 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.(110) 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 EM κατά 54%, των AEE κατά 48% και των επεμβάσεων επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων εξαιτίας ασταθούς στηθάγχης κατά 47% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.(110) Επιπρόσθετα, ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου, που αποτελούνταν από το συνδυασμό EM, AEE ή θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, ήταν κατά 47% μικρότερος στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.(110)

Σε μία πρόσφατη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 12.705 ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο και με μέτριο 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 5,6 έτη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελούνταν από το συνδυασμό θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, EM ή AEE και το δευτερογενές καταληκτικό σημείο αποτελούνταν από το συνδυασμό επεμβάσεων επαναγγείωσης, επεισοδίων καρδιακής ανεπαρκείας ή αναταχθείσας καρδιογενούς ανακοπής. Παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης τόσο του πρωτογενούς (3,7% έναντι 4,8%, αντίστοιχα, $p = 0,002$), όσο και του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου (4,4% έναντι 5,7%, αντίστοιχα, $p < 0,001$) στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.(128)

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.(129) 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% έναντι 42,7%).(129) Παράλληλα, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της ροσουβαστατίνης πέτυχαν τους στόχους της υπολιπιδαιμικής αγωγής σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης (68,8% έναντι 62,5%, $p < 0,05$). (129) 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% έναντι 3,1%, $p < 0,001$). (129)

Στη μελέτη SOLAR (Satisfying Optimal LDL-C ATP-III Goals with Rosuvastatin) συμμετείχαν 1.632 ασθενείς υψηλού κινδύνου με δυσλιπιδαιμία ($LDL-C \geq 130$ mg/dL και < 250 mg/dL, καθώς και TGs 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.(130) Στη συνέχεια της μελέτης οι ασθενείς που δεν πέτυχαν τον στόχο όσον αφορά την LDL-C (< 100 mg/dL) πήραν τη διπλάσια δόση των στατινών για τις επόμενες 6 εβδομάδες.(130) Στις πρώτες 6 εβδομάδες των ασθενών, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της ροσουβαστατίνης συνέχισε με την αρχική δόση, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης και της σιμβαστατίνης (65% έναντι 41% και 39%, αντίστοιχα).(130) Στο τέλος της μελέτης, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της ροσουβαστατίνης πέτυχαν το στόχο για την LDL-C, σε σύγκριση με την ομάδα της ατορβαστατίνης και της σιμβαστατίνης (76% έναντι 58% και 53%, αντίστοιχα, $p < 0,001$). (130) 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 εύρημα 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 σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της επιθετικής θεραπείας με υψηλές

δόσεις 2 διαφορετικών στατινών (ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα έναντι ατορβαστατίνης 80 mg/ημέρα) όσον αφορά την επίτευξη των στόχων για την LDL-C, σε 871 ασθενείς υψηλού κινδύνου.(131) 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% έναντι 52,5% αντίστοιχα).(131) 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% έναντι 75,3%, αντίστοιχα, για το στόχο <100 mg/dL, και 36,9% έναντι 22,0%, αντίστοιχα, για το στόχο <70 mg/dL).(131) 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% έναντι 6,2%, αντίστοιχα).(131)

Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών εκτιμήθηκε με ενδοστεφανιαίο υπέρηχο (IVUS) στη μελέτη ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden).(132) 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%.(132) Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτή η μείωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (κατά 6,8%) στα σημεία των στεφανιαίων αγγείων που εμφάνιζαν μεγαλύτερη εξέλιξη της νόσου.(132) Η μελέτη ASTEROID ήταν η πρώτη μελέτη που έδειξε υποστρόφη της στεφανιαίας νόσου από την επιθετική μείωση των επιπέδων της LDL-C και αύξηση της HDL-C. Στη μελέτη SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) στην οποία 1.039 ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα ή ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα.(133) Μετά από 24 μήνες θεραπείας φάνηκε ότι η μείωση του όγκου των αθηρωματικών πλακών (μέτρηση με IVUS) ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες (μείωση του μέσου όγκου των αθηρωματικών πλακών κατά 0,99% στην ομάδα της ατορβαστατίνης και κατά 1,22% στην ομάδα της ροσουβαστατίνης, $p = 0,17$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων, $p < 0,5$ για τη σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα).(133)

3.2.3 Πλειοτροπικές δράσεις της ροσουβαστατίνης

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, ουμπικουϊνίνη].(134) Ο ρόλος των ισοπρενοειδών είναι η ισοπρενυλίωση, δηλαδή η ενεργοποίηση, ορισμένων GTP, όπως είναι οι πρωτεΐνες των οικογενειών Rho και Ras.(134) 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 πρωτεΐνες αυτές εμπλέκονται σε ποικίλους κυτταρικούς μηχανισμούς που αφορούν την διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των κυττάρων, ενώ παράλληλα παρεμβαίνουν και στη μετάδοση των ενδοκυττάρων σημάτων που συσχετίζονται με αρκετές φλεγμονώδεις, οξειδωτικές και μεταβολικές διεργασίες.(134)

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.(134) Με αυτόν τον μηχανισμό, οι στατίνες παρεμβαίνουν στη μετάδοση αρκετών ενδοκυττάρων σημάτων. Αυτό το γεγονός έχει ως αποτέλεσμα οι στατίνες να εμφανίζουν ποικίλες ιδιότητες (αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιαιμοστατικές, αποπτωτικές, αντιυπερπλαστικές) παράλληλες με την υπολιπιδαιμική τους δράση (πλειοτροπικές δράσεις).(134)

Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών είναι έως ένα βαθμό υπεύθυνες για την αντιαθηρογόνες ιδιότητες τους, ενώ δικαιολογούν και την ευνοϊκή επίδρασή τους σε ποικίλους ιστούς του ανθρώπινου σώματος (καρδιά, νεφροί, κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα).(119)

Η ροσουβαστατίνη, εξαιτίας του υδρόφιλου χαρακτήρα της, εμφανίζει ελάχιστη παθητική διάχυση διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Αντίθετα, εμφανίζει μεγάλη εκλεκτικότητα για τα ηπατοκύτταρα και προσλαμβάνεται σχεδόν εξολοκλήρου από τα τελευταία, κυρίως διαμέσου της σύνδεσής της με τους μεταφορείς των οργανικών ανιόντων και ιδιαίτερα με τον μεταφορέα OATP1B1(104). 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.(104) Αυτό το εύρημα 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 6).(120)

Πίνακας 6. Πλειοτροπικές δράσεις της ροσουβαστατίνης (120)

A. Αντιαθηροθρομβωτικές ιδιότητες

1. Βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας

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 Κ των λείων μυϊκών ινών των στεφανιαίων αγγείων

δ. Μείωση της έκφρασης του υποδοχέα της oxLDL (oxidized low density lipoprotein) 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 μονοξειδίου του αζώτου (NO) του ενδοθηλίου (eNOS)

2. Αντιοξειδωτικές ιδιότητες

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

3. Αντιφλεγμονώδεις και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες

α. Μείωση των επιπέδων της hsCRP (high sensitivity C reactive protein) στο πλάσμα

β. Μείωση των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand, του ινωδογόνου, του αμυλοειδούς A στον ορό, της συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂ (Lp-PLA₂) και της βισφατίνης

γ. Μείωση των επιπέδων των κυτοκινών που ευοδώνουν τη φλεγμονή: παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNFα), ιντερλευκίνη (IL)-6, IL-8, κυκλοοξυγενάση (COX)-2, ιντερφερόνη (IFN)-γ, CD40, καθώς και ο διαλυτός υποδοχέας του CD40 (sCD40L)

δ. Μείωση της έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν την παραγωγή φλεγμονωδών πρωτεϊνών, όπως το QRM1 (orosomuroid) και η IL-18RAP (IL-18 accessory protein)

ε. Μείωση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης: ICAM (intercellular adhesion molecule)-1 και P-σελεκτίνη

στ. Αναστολή της προσκόλλησης, μετανάστευσης και ενεργοποίησης των μονοκυττάρων μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα

4. Σταθεροποίηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας

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

5. Επιδράσεις στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του αρτηριακού τοιχώματος

α. Αύξηση της κινητοποίησης και 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 stent

6. Επιδράσεις στην αιμόσταση

α. Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, της συγκόλλησης και της ενεργότητας τους.

β. Μείωση του μέσου όγκου των αιμοπεταλίων (MPV)

γ. Αναστολής 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. Καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες

1. Προστασία από την καρδιακή ισχαιμία

α. Βελτίωση της αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία και μείωση των αντιστάσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες μέσω αύξησης της έκφρασης της eNOS

β. Μείωση της διαπερατότητας των μικρών αγγείων στο ισχαιμικό μυοκάρδιο

γ. Βελτίωση της συστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου στην ισχαιμία

δ. Μείωση του μεγέθους του εμφράκτου και βελτίωση της συστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου, διαμέσου μείωσης της διήθησης του μυοκαρδίου από πολυμορφοπύρρηνα

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

2. Επίδραση στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του καρδιακού τοιχώματος

α. Επιβράδυνση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας που οφείλεται στη δράση της NADPH οξειδάσης και της πρωτεΐνης Rac1.

1. Επίδραση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα

α. Αύξηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας

β. Μείωση της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης

4. Επίδραση στη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας

α. Βελτίωση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας

β. Αύξηση της ενδογενούς συσταλτικότητας του μυοκαρδίου

Δ. Επίδραση στο νευρικό σύστημα

1. Μείωση του μεγέθους των εγκεφαλικών εμφράκτων που προκαλούνται από ισχαιμία

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

2. Άμεσες νευροπροστατευτικές δράσεις έναντι της εγκεφαλικής ισχαιμίας

α. Αντιοξειδωτικές δράσεις

β. Αντιφλεγμονώδεις δράσεις

γ. Κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες

3. Νευροπροστατευτικές δράσεις έναντι των εκφυλιστικών παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος (νόσος του Alzheimer και του Parkinson)

4. Προστατευτικές δράσεις της ροσουβαστατίνης έναντι της διαβητικής νευροπάθειας

Ε. Επίδραση στους νεφρούς

1. Νεφροπροστατευτικές δράσεις

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 υπερινσουλιναίμια και την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης

δ. Προστατευτική δράση έναντι της ίνωσης των νεφρών

ε. Μείωση της έκφρασης φλεγμονωδών διαμεσολαβητών στους νεφρούς: hsCRP, TGF (Tissue Growing Factor) α1, IL-1β και TNFα

στ. Αύξηση ή διατήρηση των επιπέδων του eGFR

2. Επίδραση στην πρωτεϊνουρία

α. Παρατηρήθηκε πρωτεϊνουρία σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλών δόσεων ροσουβαστατίνης

β. Δοσοεξαρτώμενη αναστολή της επαναρρόφησης των χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών στα εγγύς αθροιστικά σωληνάρια

γ. Καμία επίδραση στην νεφρική απέκκριση πρωτεϊνών που συσχετίζονται με τη σπειραματική λειτουργία (π.χ. αλβουμίνη, ανοσοσφαιρίνη G)

ΣΤ. Άλλες πλειοτροπικές δράσεις

1. Μείωση της εντερικής φλεγμονής

2. Προστασία από την εντερική ισχαιμία

3. Υποχώρηση της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος

ROS: reactive oxygen species, ADMA: ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη, oxLDL: oxidized low density lipoprotein LOX-1: lectin-like oxidized LDL-1, MAP: mitogen-activated protein, PPAR-γ: peroxisome proliferators-activated receptor-γ, SOD-1: superoxide dismutase-1, eNOS: συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) του ενδοθηλίου, NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, hsCRP: high sensitivity C reactive protein, Lp-PLA2: συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A2, TNFα: παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α, IL: ιντερλευκίνη, COX: κυκλοοξυγενάση, IFN: ιντερφερόνη (IFN)-γ, CD: cluster of differentiation (cell surface receptor), QRM1: orosomucoid, ICAM: intercellular adhesion molecule, MMPs: μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας, MPV: μέσος όγκος αιμοπεταλίων, GP: γλυκοπρωτεΐνη, PAR-1: platelet protease-1, iNOS: inducible nitric oxide synthase, MAPKS: mitogen-activated protein kinase, TGF: Tissue Growing Factor

3.2.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες της ροσουβαστατίνης

3.2.4.1 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.(135, 136) 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.(110, 123-126, 129-131, 137-157) Το ποσοστό εμφάνισης των μυαλγιών που συσχετίζονταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 5-80 mg/ημέρα ήταν 2,5-10,0% στις μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες.(123-126, 129-131, 137-148, 150, 152-157) Ωστόσο, κλινικές μελέτες έδειξαν υψηλότερα ποσοστά (>10%) εμφάνισης μυαλγιών σε άτομα που έπαιρναν

ροσουβαστατίνη.(110, 149, 151, 158) Το ποσοστό εμφάνισης συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό σύστημα, όπως μυϊκή αδυναμία και μυαλγίες, ήταν 16% στους 8.901 ασθενείς της μελέτης JUPITER που πήραν ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα για 1,9 έτη.(110) Σε μία μελέτη παρατηρήθηκε ότι η μακροχρόνια (96 εβδομάδες) χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα συσχετίστηκε με την εμφάνιση μυαλγιών στο 13% των 1.380 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.(158)

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης έχει συσχετισθεί επίσης και με αυξήσεις των επιπέδων της CK. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η εμφάνιση μυοπάθειας, όπως αυτή ορίζεται από την αύξηση της CK σε επίπεδα $>10 \times \text{ULN}$, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων, παρατηρήθηκε σε $<1,2\%$ των ασθενών που πήραν ροσουβαστατίνη 5-80 mg/ημέρα.(110, 123-126, 130, 131, 137-152, 154-156) Περαιτέρω αναλύσεις δεδομένων ασφάλειας από μελέτες φάσης II/III/IIIb/IV, που αντιπροσωπεύουν 25.670 ασθενείς-έτη έκθεσης σε ροσουβαστατίνη 5-40 mg/ημέρα, εκτίμησαν ότι αυξήσεις της CK $> 10 \times \text{ULN}$ εμφανίζονται σε ποσοστό $\leq 0,3\%$ των ασθενών.(136) Περιστατικά ραβδομύλωσης που συσχετίζονται με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Σύμφωνα με συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό ραβδομύλωσης σε 12.400 ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη 5-40 mg/ημέρα.(135)

3.2.4.2 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 $>3 \times \text{ULN}$ σε 2 ή περισσότερες διαφορετικές μετρήσεις, παρατηρήθηκε σε ποσοστό $<0,8\%$ των ασθενών που πήραν ροσουβαστατίνη.(110, 123-126, 129-131, 137-146, 148-157) 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.(135) Σε μελέτες φάσης II/III/IIIb/IV, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 5-40 mg/ημέρα συσχετιζόταν με κλινικά σημαντική αύξηση της ALT σε ποσοστό $\leq 0,2\%$.(136) Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι αυξήσεις ήταν παροδικές και βελτιώνονταν ακόμη και με τη συνέχιση της θεραπείας, με ή χωρίς τη μείωση της δόσης της ροσουβαστατίνης.(135, 136) Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η αύξηση των τρανσαμινασών από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης

συσχετίζεται με μία βλαπτική επίδραση αυτού του φαρμάκου στη δομή ή τη λειτουργία του ήπατος.

Πρέπει να αναφερθεί ότι η αύξηση των τρανσαμινασών από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης είναι συχνότερη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Για παράδειγμα, στη μελέτη GISSI-HF διακόπηκε η ροσουβαστατίνη, εξαιτίας διαταραχών της ηπατικής βιολογίας, σε 26 από τους 2.285 (ποσοστό 1,1%) ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II-IV κατά NYHA (New York Heart Association), που πήραν ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα για 3,9 έτη. (140)

3.2.4.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς

Σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε διπλασιασμός των επιπέδων της SCr σε ποσοστό μικρότερο του 0,2% των ασθενών που πήρε ροσουβαστατίνη 5-80 mg/ημέρα.(110, 123-126, 129-131, 137-143, 145, 146, 148-157) Μικρότερες αυξήσεις της SCr (>30% ή >50% των αρχικών επιπέδων) παρατηρήθηκαν σε ποσοστό μικρότερο του 1,3% αυτών των ασθενών.(110, 123-126, 129-131, 137-143, 145, 146, 148-157)

Ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη βοηθά στην πρόληψη της οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να λάβουν σκιαγραφικό κατά τη διάρκεια στεφανιογραφίας.(159, 160)

Σε μία πρόσφατη μελέτη (PLANET I) (161), παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση της πρωτεϊνουρίας με τη χορήγηση ατορβαστατίνης 80 mg/ημέρα ($p = 0,033$, έναντι των αρχικών επιπέδων) σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα ($p = 0,53$, έναντι των αρχικών επιπέδων), σε 325 διαβητικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρία. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης και σε μία post-hoc ανάλυση της παραπάνω μελέτης στην οποία συμμετείχαν 237 ασθενείς με πρωτεϊνουρία χωρίς σακαρώδη διαβήτη.(161) Συγκεκριμένα, η χορήγηση ατορβαστατίνης 80 mg/ημέρα οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της πρωτεϊνουρίας σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα ($p = 0,043$) και σε σύγκριση με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα ($p = 0,013$).

Μία μελέτη της ομάδας μας έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 και 20 mg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α-1 μικροσφαιρίνης κατά 17,6% και 34,9%, αντίστοιχα.(162) Η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της α-1 μικροσφαιρίνης, που παρατηρήθηκε στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 20 mg, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή που παρατηρήθηκε με τη

χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg ($p = 0,03$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων).(162) Αντίθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή της νεφρικής απέκκρισης των ολικών λευκωμάτων, της αλβουμίνης και της ανοσοσφαιρίνης G σε καμία από τις 2 ομάδες ασθενών.(162)

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 57 μελετών, στην οποία συμμετείχαν 143.888 άτομα, η χορήγηση στατινών δεν μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας σε ενήλικα μη αιμοκαθαιρόμενα άτομα (σχετικός κίνδυνος 0,98, 95% ΔΕ 0,87-1,10, $p = NS$). Ωστόσο, παρατηρήθηκε ευνοϊκή επίδραση των φαρμάκων όσον αφορά τη μείωση της πρωτεϊνουρίας, καθώς και την επιβράδυνση του ρυθμού μείωσης της σπειραματικής διήθησης.(163)

3.2.4.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, σε ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη, ήταν διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, κοιλιακό άλγος και δυσπεπτικά ενοχλήματα(125, 131, 138, 139, 143, 149, 156, 164). Ωστόσο, αυτά τα συμπτώματα ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης και σπάνια είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή του φαρμάκου. Επιπρόσθετα, δεν έχει αποσαφηνισθεί η αιτιολογική συσχέτιση της ροσουβαστατίνης με την εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων, αφού παρόμοια ποσοστά ασθενών εμφάνισαν τα ίδια συμπτώματα και στις αντίστοιχες ομάδες του εικονικού φαρμάκου.(125, 165)

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ροσουβαστατίνη συσχετίζεται με την εμφάνιση χολολιθίασης ή χολοστατικού ίκτερου. Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό οξείας παγκρεατίτιδας σε ασθενή που ελάμβανε ροσουβαστατίνη.(166)

3.2.4.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα, σε ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη, ήταν κεφαλαλγία, ζάλη και παραισθησίες.(123, 126, 129, 131, 142, 143, 148, 150) 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 εμφανιζόταν συχνότερα σε ασθενείς που πήραν ροσουβαστατίνη, σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο.(142) Κάτι τέτοιο συμβαίνει διότι η κεφαλαλγία είναι μία μη ειδική ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται συχνά από

ασθενείς που παίρνουν ποικίλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των στατινών.(102) Μέχρι σήμερα ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα που να στηρίζουν 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).(150) Ωστόσο, δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετίζεται αιτιολογικά με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης. Επίσης, μία μελέτη έδειξε ότι το 1,7% των ασθενών που πήρε ροσουβαστατίνη εμφάνισε αϋπνία.(138) Παρόμοια ήταν τα ποσοστά της αϋπνίας και μεταξύ των ασθενών που έπαιρναν άλλες στατίνες στην ίδια μελέτη.(138)

3.2.4.6 Ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες

3.2.4.6.1 Περιφερική νευροπάθεια

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

3.2.4.6.2 Στυτική δυσλειτουργία

Μία ανάλυση φαρμακοεπαγρύπνησης 110.685 ανεπιθύμητων ενεργειών έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης, ατορβαστατίνης και σιμβαστατίνης συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας.(167) Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που έπαιρναν πραβαστατίνη ή φλουβαστατίνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν συσχετιζόταν με τη δόση των στατινών ή τη διάρκεια χορήγησής τους.(167)

3.2.4.6.3 Γυναικομαστία

Υπάρχει 2 περιστατικά εμφάνισης γυναικομαστίας που συσχετιζόταν με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης.(168, 169) Σε μία ανάλυση φαρμακοεπαγρύπνησης 90.448 ανεπιθύμητων ενεργειών, παρατηρήθηκε γυναικομαστία σε 8 ασθενείς που έπαιρναν στατίνη: 4 έπαιρναν ατορβαστατίνη και 4 ροσουβαστατίνη.(170)

3.2.4.6.4 Δυσμενής επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

Είναι αυξημένο το ενδιαφέρον όσον αφορά την επίδραση των στατινών στην ομοιοστασία των υδατανθράκων και ιδιαίτερα στον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη.(171) Στη μελέτη WOSCOPS, η χορήγηση πραβαστατίνης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κατά 30% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.(149) Αντίθετα, στη μελέτη JUPITER παρατηρήθηκε μία αυξημένη επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (270 άτομα στην ομάδα της ροσουβαστατίνης έναντι 216 άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, $p = 0,01$).(110) 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% έναντι 5,8% αντίστοιχα, $p < 0,001$).(110) Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τις μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας και την επίπτωση της γλυκοζουρίας.(110) Τα αποτελέσματα της μελέτης JUPITER επιβεβαίωσαν 2 μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών συσχετίζονταν με μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κατά 9-13% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.(132, 172) Φαίνεται ότι ιδιαίτερα σε άτομα με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (προδιαβήτης) ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη με την έναρξη της θεραπείας με στατίνη είναι ακόμη μεγαλύτερος, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι η διαβητογόνος δράση των στατινών είναι δόσοεξαρτώμενη.(171)

Συνιστάται η παρακολούθηση των παραμέτρων του μεταβολισμού των υδατανθράκων στους ασθενείς που παίρνουν στατίνες, ιδίως σε όσους έχουν προδιαβήτη.

3.3 Νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη

3.3.1 Γενικά

Το νικοτινικό οξύ (nicotinic acid, NA) (νιασίνη/βιταμίνη B3) είναι το πρώτο υπολιπιδαιμικό φάρμακο που αναπτύχθηκε και χρησιμοποιείται από το 1955.(173) Το NA αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα της HDL-C και παράλληλα μειώνει τα επίπεδα της Lp(a). Επιπρόσθετα, το NA μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της LDL-C και των TGs.(174) Παρά τη σημαντική υπολιπιδαιμική δράση του NA, η χρήση του είναι πολύ περιορισμένη εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών του. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδηγεί σε διακοπή της αγωγής με NA είναι η έξαψη που οφείλεται στην αυξημένη απελευθέρωση προσταγλανδίνης D2 (PGD2) στο δέρμα.(175)

3.3.2 Φαρμακολογία-Μηχανισμός δράσης

Παρά το γεγονός ότι, όπως αναφέρθηκε, το NA αποτελεί το παλαιότερο υπολιπιδαιμικό φάρμακο, ακόμα δεν έχουν διασαφηνισθεί οι μηχανισμοί με τους οποίους επιτελεί τις επιδράσεις του στα λιπίδια του πλάσματος.

3.3.2.1 Μείωση των επιπέδων των TGs και της LDL-C

3.3.2.1a Η δράση του NA στο λιπώδη ιστό

Το NA επηρεάζει το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών διαμέσου της αναστολής της σύνθεσης των TGs. Συγκεκριμένα, το NA προσδένεται στον υποδοχέα G Protein Receptor 109A (GPR109A), ο οποίος εκφράζεται στα κύτταρα τόσο του λιπώδους ιστού, όσο και της επιδερμίδας.(176) Η πρόσδεση του στον υποδοχέα GPR109A αναστέλλει τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, αφού προκαλεί μία Gi-εξαρτώμενη αναστολή της δράσης της αδενυλικής κυκλάσης με αποτέλεσμα τη μείωση των ενδοκυττάρων επιπέδων της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cyclic adenosine monophosphate, cAMP).(177) Δεδομένου ότι η cAMP αποτελεί το σημαντικότερο ενδοκυττάριο ερέθισμα για τη λιπόλυση η μείωση των επιπέδων της οδηγεί σε μειωμένη λιπόλυση. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η cAMP ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A (protein kinase A, PKA) ώστε να φωσφορυλιώσει έναν αριθμό πρωτεϊνών, μεταξύ των οποίων την περιλιπίνη και την ορμονοευαίσθητη λιπάση (hormone-sensitive lipase, HSL), προάγοντας έτσι τη λιπόλυση και επομένως την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα.(177) Η δόσοεξαρτώμενη μείωση που προκαλεί το NA στα επίπεδα των ελευθέρων λιπαρών οξέων στο πλάσμα οδηγεί σε έλλειψη υποστρώματος για την ηπατική σύνθεση των VLDL σωματιδίων και επομένως και σε μείωση των επιπέδων της LDL-C και των TGs.(178, 179) Ωστόσο, έχει περιγραφεί ένα φαινόμενο rebound όσον αφορά τα αρχικά μειωμένα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων τα οποία αυξάνονται και πάλι κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής με NA, παρά το γεγονός ότι οι ευεργετικές δράσεις του NA στα λιπίδια του πλάσματος διατηρούνται σε όλη τη διάρκεια της αγωγής.(180, 181) Επιπρόσθετα, το NA συσχετίστηκε με μειωμένη έκφραση της φωσφο-ενολο-πυρουβικής καρβοξυκινάσης (phosphoenolopyruvate carboxykinase, PEPCK1) στο λιπώδη ιστό. Η PEPCK1 είναι ρυθμιστικό ένζυμο κλειδί για τη γλυκονογέννεση στο λιπώδη ιστό και η έλλειψη της οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση λιπαρών οξέων στο πλάσμα, ένα εύρημα που μπορεί να εξηγήσει έως ένα βαθμό το φαινόμενο του rebound.(182) Ένας ακόμα μηχανισμός που ενδεχόμενα συμβάλλει στο rebound των ελεύθερων λιπαρών οξέων είναι η προκαλούμενη από το NA υπερέκφραση του

TNF- α και η επακόλουθη αύξηση των επιπέδων της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), καθώς και οι δύο κυτοκίνες εμφανίζουν λιπολυτικές ιδιότητες.(182) Συνοψίζοντας, ο ρόλος της ενεργοποίησης του υποδοχέα GPR109A στις μακροχρόνιες υπολιπιδαιμικές δράσεις του NA παραμένει αδιευκρίνιστος, αφού εκτός από το φαινόμενο rebound, ο MK-0354, ένας μερικός αγωνιστής του υποδοχέα GPR109A, ενώ έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων, απέτυχε να επηρεάσει τα επίπεδα της LDL-C και των TGs.(183)

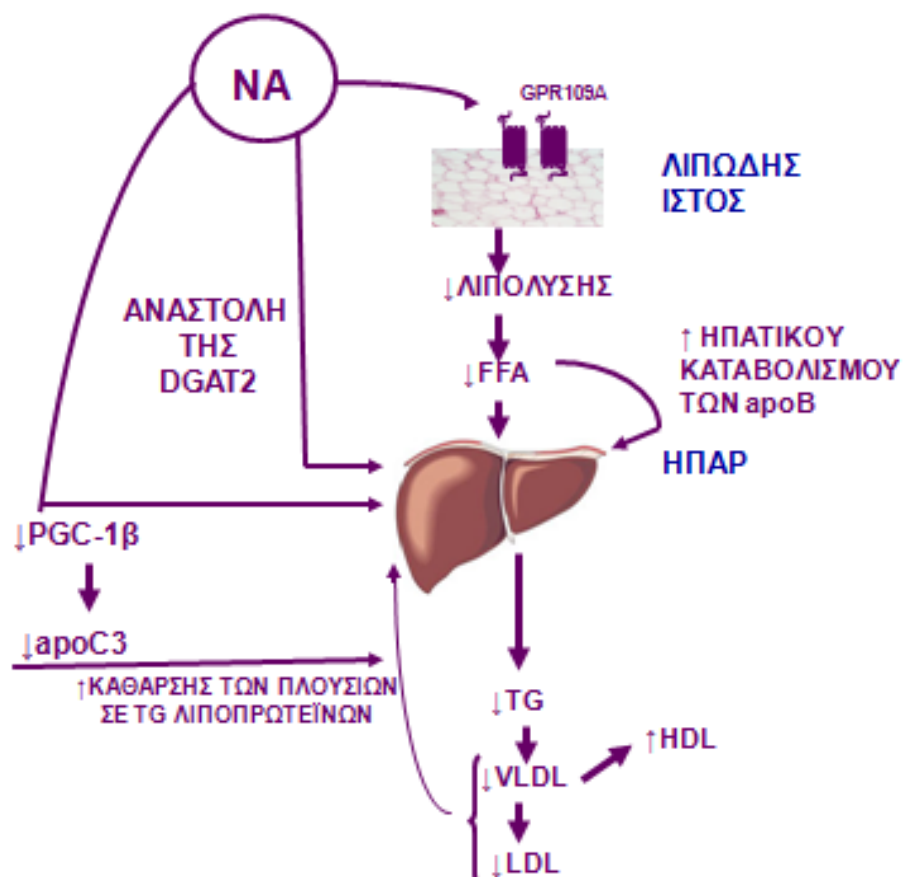
3.3.2.1β Η δράση του NA στο ήπαρ

Το NA αναστέλλει το ένζυμο ακυλοτρανσφεράση της διακυλογλυκερόλης 2 (DGAT2), που είναι ρυθμιστικό ένζυμο κλειδί για τη σύνθεση των TGs στο ήπαρ.(184) Τα ηπατικά TGs αποτελούν υπόστρωμα για τη σύνθεση των VLDL σωματιδίων και έτσι σε περίπτωση μείωσής τους μειώνεται και η ηπατική παραγωγή των VLDL σωματιδίων. Η μείωση των επιπέδων των VLDL σωματιδίων συνεπάγεται και τη μείωση των επιπέδων των LDL σωματιδίων, αφού τα τελευταία αποτελούν προϊόν μεταβολισμού των VLDL.(185) Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η αναστολή της DGAT2 έχει παρατηρηθεί *in vitro* με συγκεντρώσεις NA 100-φορές υψηλότερες σε σύγκριση με τη μέγιστη θεραπευτική δόση του φαρμάκου.(186)

Δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ενδοκυττάριες διεργασίες που παρατηρούνται μετά τη μετάφραση της apoB επηρεάζουν την ηπατική σύνθεση και έκκριση των VLDL σωματιδίων και επομένως και τη δημιουργία των LDL σωματιδίων. Η ενδοκυττάρια διαθεσιμότητα TGs για συναρμολόγηση με την apoB διαδραματίζει κεντρικό ρόλο όσον αφορά τη σήμανση της apoB είτε για ενδοκυττάριο καταβολισμό είτε για συναρμολόγηση και έκκριση της με τη μορφή VLDL σωματιδίων. Η προκαλούμενη από το NA μείωση των ενδοκυττάριων TGs προάγει τον καταβολισμό της apoB στα ηπατοκύτταρα, οδηγώντας έτσι σε μειωμένη σύνθεση των VLDL και επομένως και των LDL σωματιδίων, για τα οποία η apoB αποτελεί απαραίτητο δομικό συστατικό.(187, 188) Επιπρόσθετα, σε μία μελέτη με τη χρήση σταθερών ισοτόπων φάνηκε ότι το NA αυξάνει την κάθαρση των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB100 ή apoB48 από το πλάσμα ασθενών με δυσλιπιδαιμία, θέτοντας την υποψία ότι το NA μπορεί να επηρεάζει το μεταβολισμό των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών που παράγονται στο ήπαρ και στο έντερο.(188) Αντίθετα, πρέπει να τονισθεί ότι το NA δεν φαίνεται να αλληλεπιδρά με τους ηπατικούς LDL-R.(189) Το NA έχει ακόμη συσχετισθεί με αναστολή του συν-ενεργοποιητή 1 β (coactivator-1 β , PGC-1 β) των PPAR γ . Ο PGC-1 β είναι ένας συν-ενεργοποιητής μεταγραφής που

ρυθμίζεται από τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Συγκεκριμένα, ο PGC-1 β προκαλεί υπερτριγλυκεριδαιμία παρουσία διατροφικού λίπους μέσω της ενεργοποίησης της ηπατικής λιπογένεσης και της έκκρισης λιποπρωτεϊνών. Επιπλέον, ο PGC-1 β ρυθμίζει τα επίπεδα των TGs στο πλάσμα διαμέσου της διέγερσης της apoCIII που προκαλεί αναστολή της μεσολαβούμενης από την apoE κάθαρσης των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών.(190) Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο η οξεία όσο και η χρόνια χορήγηση NA συσχετίζονται με μείωση της ηπατικής έκφρασης του PGC-1 β και της apoCIII, ενώ σε ποντίκια με αδρανοποιημένο το γονίδιο του PGC-1 β ή της APOCIII παρατηρήθηκαν παρόμοιες μειώσεις των επιπέδων των TGs σε σύγκριση με μη γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που λάμβαναν NA.(190)

Εικόνα 4. Προτεινόμενοι μηχανισμοί μέσω των οποίων το NA μειώνει τα επίπεδα της LDL-C και των TGs



NA: νικοτινικό οξύ, PGC-1 β : συν-ενεργοποιητής 1 β (coactivator-1beta, TG: τριγλυκερίδια, apo: απολιποπρωτεΐνη, DGAT2: ακυλοτρανσφεράση της διακυλογλυκερόλης 2, GPR109A: υποδοχέας G Protein Receptor 109A, HDL: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, VLDL: πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

3.3.2.2 Αύξηση των επιπέδων της HDL-C

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το νικοτινικό οξύ αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C δεν είναι γνωστός.

3.3.2.2α Η δράση του NA στην CETP

Η προκαλούμενη από το NA μείωση των επιπέδων των TGs των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB (LDL και VLDL) περιορίζει την ανταλλαγή των TGs με εστέρες χοληστερόλης των HDL σωματιδίων μέσω της CETP, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της HDL-C.(11, 191) Πράγματι, σε ποντίκια παρατηρήθηκε ότι η προκαλούμενη από το NA αύξηση των επιπέδων της HDL-C εξαρτάται από την παρουσία CETP.(192) Ωστόσο, ο MK-0354 που είναι μερικός αγωνιστής του υποδοχέα GPR109A δεν συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων της HDL-C, παρά το γεγονός ότι το φάρμακο μείωσε τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα.(183) Το NA έχει επίσης συσχετισθεί με μειωμένη έκφραση του γονιδίου της CETP στο ήπαρ και μειωμένη έκκριση της στο πλάσμα.(193) Αξίζει να σημειωθεί ότι η μείωση της ενεργότητας της CETP μπορεί επίσης να εξηγήσει το γεγονός ότι το NA προάγει την αύξηση του μεγέθους των HDL σωματιδίων.(188)

3.3.2.2β Η δράση του NA στην ηπατική πρόσληψη των HDL σωματιδίων

Το NA έχει συσχετισθεί με μειωμένο ηπατικό καταβολισμό των HDL σωματιδίων. Πράγματι, το NA φαίνεται ότι αναστέλλει την αλυσίδα β της ATP-συνθάσης που βρίσκεται στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου και δρα ως υποδοχέας πρόσληψης των HDL σωματιδίων οδηγώντας έτσι σε μείωση του καταβολισμού των HDL σωματιδίων.(194)

3.3.2.2γ Η δράση του NA στο μεταβολισμό της apoA1

Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του NA στο μεταβολισμό της apoA1 είναι αντιφατικά. Το NA έχει συσχετισθεί με αύξηση του ρυθμού παραγωγής της apoA1 τόσο στο ήπαρ, όσο και στο έντερο.(188, 195) Συγκεκριμένα, το NA ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από μιτογόνα (mitogen activated protein, MAP), καθώς και PPAR μεταγραφικούς παράγοντες, επηρεάζοντας έτσι την ηπατική παραγωγή της apoA1.(196-198) Αντίθετα, σε άλλες in vitro μελέτες το NA δεν συσχετίστηκε με καμία μεταβολή στο ρυθμό παραγωγής της apoA1, ενώ αντίθετα παρατηρήθηκε μείωση της απομάκρυνσης της apoA1 από το ήπαρ.(193, 199)

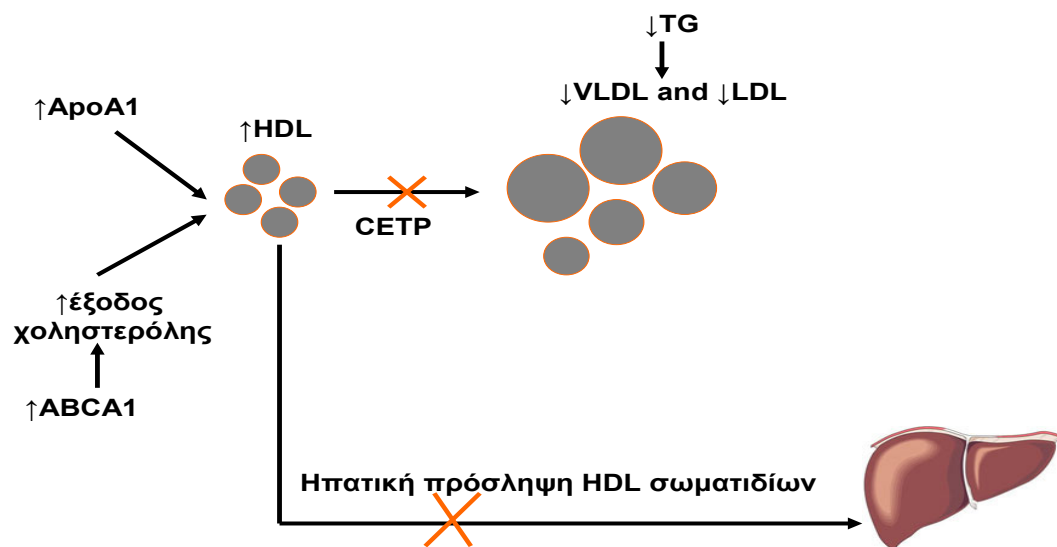
3.3.2.2δ Η δράση του NA στη μεμβρανική πρωτεΐνη μεταφορέα ABCA1

Το NA, πιθανά μέσω ενεργοποίησης του GPR109A, προάγει τη μεταγραφή των μεμβρανικών πρωτεϊνών ATP-binding cassette protein A1 and G1 (ABCA1 και ABCG1, αντίστοιχα) που δρουν ως πρωτεΐνες μεταφοράς χοληστερόλης από τα κύτταρα. Έτσι, η επαγόμενη από το NA έξοδος της χοληστερόλης από τα μακροφάγα μπορεί να συμβάλει στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C στο πλάσμα.(189, 200) Επιπρόσθετα, το NA διεγείρει κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο την έκφραση των υποδοχέων PPAR γ και του μεταφορέα ABCA1 και προάγει την διαμεσολαβούμενη από την apoA1 έξοδο χοληστερόλης από τα λιπώδη κύτταρα. Πράγματι, η χορήγηση του PPAR γ -εκλεκτικού ανταγωνιστή GW9662 μείωσε σημαντικά την επαγόμενη από το NA αύξηση του ABCA1 mRNA και την προσφορά χοληστερόλης στην apoA1.(201) Αξίζει να σημειωθεί ότι το NA δεν επηρεάζει τα επίπεδα της HDL-C σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που δεν έχουν το γονίδιο του GPR109A.(201) Αντίθετα, η υπερέκφραση του GPR109A σε ποντίκια μειώνει την ηπατική έκφραση και ενεργότητα του μεταφορέα ABCA1, μειώνοντας έτσι την προσφορά χοληστερόλης στην apoA1 και επομένως και τα επίπεδα της HDL-C.(202)

3.3.2.2ε Η δράση του NA στην ηπατική λιπάση

Σε ποντίκια η χορήγηση NA έχει συσχετισθεί με αναστολή της δράσης της ηπατικής λιπάσης, εύρημα που εξηγεί τη μειωμένη ανασύσταση (remodeling) των HDL σωματιδίων και επομένως και τη μείωση της κάθαρση τους.(193)

Εικόνα 5. Προτεινόμενοι μηχανισμοί μέσω των οποίων το NA αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C



NA: νικοτινικό οξύ, HDL: high density lipoprotein, VLDL: very low density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, CETP: cholesterol ester transfer protein, ApoA1: apolipoprotein A1, ABCA1: ATP-binding cassette protein A1, TG: τριγλυκερίδια

3.3.2.3 Μείωση των επιπέδων της Lp(a)

Ο μηχανισμός με τον οποίο το NA μειώνει τα επίπεδα της Lp(a) παραμένει άγνωστος.

3.3.3 Η επίδραση του NA στα λιπίδια και η κλινική της σημασία.

Η επίδραση του NA στα λιπίδια του πλάσματος εξαρτάται από τη δόση του φαρμάκου, καθώς και από την υποκείμενη δυσλιπιδαιμία. Κλινικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων παρατηρούνται με τη χορήγηση ενός δισκίου του 1 g/ ημέρα, ενώ για την επίτευξη της μέγιστης επίδρασης του NA στο λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς είναι απαραίτητη η χορήγηση τουλάχιστον δύο δισκίων του 1 g/ ημέρα.

Το NA έχει πολλαπλές δράσεις στα λιπίδια του πλάσματος. Συγκεκριμένα, το NA μειώνει τα επίπεδα της LDL-C κατά 5-25%, των TGs κατά 20-50% και της Lp(a) κατά 28-40%, ενώ αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C κατά 15-35%. (174, 175) Η δράση του NA στα λιπίδια του πλάσματος είναι επιπρόσθετη εκείνης των στατινών (Πίνακας 7).(155, 203-205)

Πίνακας 7. Αποτελεσματικότητα του συνδυασμού νικοτινικού οξέος με στατίνες

Μελέτη		LDL-C	HDL-C	TGs	Lp(a)
Hunninghake et al.(203)	νικοτινικό οξύ (1 g) + λοβαστατίνη (40 mg)	-42%	30%	-43%	
	νικοτινικό οξύ (2 g) + λοβαστατίνη (20 mg)	-28%	21%	-26%	
COMPELL (155)	νικοτινικό οξύ (2 g) + ατορβαστατίνη (40 mg)	-56%	22%	-47%	
	νικοτινικό οξύ (1 g) + ροσουβαστατίνη (20 mg)	-51%	24%	-40%	
	σιμβαστατίνη (40 mg) + εζετιμίμη	-57%	10%	-33%	
	ροσουβαστατίνη (40 mg)	-53%	7%	-25%	
OCEANS (205)	νικοτινικό οξύ (2 g) + σιμβαστατίνη (40 mg)	-56%	25%	-50%	
SEACOAST II (204)	σιμβαστατίνη (80 mg)	-10,7%	-1%	0,3%	0%
	νικοτινικό οξύ (2 g) + σιμβαστατίνη (40 mg)	-11,6%	21,9%	-31,8%	-21%
	νικοτινικό οξύ (1g) + σιμβαστατίνη (40 mg)	-8,6%	14,8%	-22,8%	- 16,7%

Στη μελέτη HATS (206) (HDL-Atherosclerosis Treatment Study) 160 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, χαμηλά επίπεδα HDL-C (≤ 35 mg/dL για τους άνδρες και ≤ 40 mg/dL για τις γυναίκες) και επίπεδα LDL-C ≤ 145 mg/dL τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με α) συνδυασμό σιμβαστατίνης (10-20 mg/ημέρα) με NA (2-4 g/ημέρα), β) αντιοξειδωτικές βιταμίνες, γ) συνδυασμό σιμβαστατίνης με NA και αντιοξειδωτικές βιταμίνες ή δ) εικονικό φάρμακο, για 3 χρόνια. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της στένωσης των στεφανιαίων αγγείων, όπως εκτιμήθηκε με αρτηριογραφία και η εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος, EM, AEE ή επεμβάσεις επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων). Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου η στένωση του αυλού των στεφανιαίων αγγείων επιδεινώθηκε κατά 3,9%, στους ασθενείς που έλαβαν μόνο αντιοξειδωτικές βιταμίνες επιδεινώθηκε κατά 1,8% ($p = \text{NS}$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο), στους ασθενείς που έπαιρναν τον τριπλό συνδυασμό σιμβαστατίνης, NA και αντιοξειδωτικών βιταμινών επιδεινώθηκε κατά 0,7% ($p = 0,004$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο), ενώ αντίθετα στους ασθενείς που έπαιρναν το συνδυασμό NA-σιμβαστατίνης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της στένωσης του αυλού των στεφανιαίων αγγείων κατά 0,4% ($p=0,004$). Καρδιαγγειακά συμβάματα παρατηρήθηκαν στο 24% των ασθενών που έπαιρναν εικονικό φάρμακο, στο 3% των ασθενών που έπαιρναν το συνδυασμό σιμβαστατίνης-NA, στο 21% των ασθενών που έπαιρναν αντιοξειδωτικές βιταμίνες και στο 14% των ασθενών που έπαιρναν τον τριπλό συνδυασμό σιμβαστατίνης, NA και αντιοξειδωτικών βιταμινών ($p=0,04$ για όλες τις ομάδες των ασθενών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο). Επομένως, παρατηρήθηκε μείωση κατά 90% του σχετικού κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς που έπαιρναν το συνδυασμό σιμβαστατίνης-NA σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p=0,03$). Συμπερασματικά, η μελέτη HATS έδειξε ότι ο συνδυασμός σιμβαστατίνης-NA μειώνει σημαντικά τόσο την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων, όσο και τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και χαμηλά επίπεδα HDL-C, ενώ η προσθήκη αντιοξειδωτικών βιταμινών φαίνεται ότι μειώνει τις ευεργετικές επιδράσεις του NA.

Στη μελέτη ARBITER 2 (207) (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 2) 167 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και χαμηλά επίπεδα HDL-C (≤ 45 mg/dL) που βρίσκονταν σε αγωγή με στατίνη τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με NA (1 g/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για 1 χρόνο. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής

καρωτίδας 1 χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας. Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο κατά $0,044 \pm 0,100$ mm ($p < 0,01$), ενώ παρέμεινε σταθερό στους ασθενείς που έπαιρναν NA (αύξηση κατά $0,014 \pm 0,104$ mm, $p = 0,23$). Στην μελέτη Oxford Niaspan (208) 71 ασθενείς υπό αγωγή με στατίνη που είχαν επίπεδα HDL-C < 40 mg/dL και α) αθηροσκληρωτική νόσο των καρωτίδων ή β) αθηροσκληρωτική νόσο των περιφερικών αγγείων ή γ) σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαία νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε NA (2 g/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας διαπιστώθηκε μεγαλύτερη υποστροφή των αθηρωματικών βλαβών του τοιχώματος των καρωτίδων στην ομάδα των ασθενών που έπαιρναν NA σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($-1,64$ mm² [95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ): $-3,12$ έως $-0,16$, $p = 0,03$]). Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων κατά $1,1 \pm 2,6$ mm² στους ασθενείς που έλαβαν NA, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε αύξηση του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων κατά $1,2 \pm 3,0$ mm². Επιπλέον, στην ομάδα του NA παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της HDL-C κατά 23% και μείωση των επιπέδων της LDL-C κατά 19%. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της CRP μετά από 6 μήνες θεραπείας με το NA, καθώς και αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης ($p = 0,03$ και $p < 0,01$, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο). Αξίζει να σημειωθεί ότι μελέτες έδειξαν ότι τόσο η μείωση των επιπέδων της CRP, όσο και η αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου.(209, 210)

Στη μελέτη ARBITER 6-HALTS (211) (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis) 315 ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου που έπαιρναν στατίνη και είχαν επίπεδα LDL-C < 100 mg/dL και HDL-C < 50 mg/dL για τους άνδρες ή < 55 mg/dL για τις γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν σε εξετιμίμπη (10 mg/ημέρα) ή σε NA (2.000 mg/ημέρα) για 14 μήνες. Το NA συσχετίστηκε με μείωση τόσο της μέσης τιμής του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων ($-0,0102 \pm 0,0026$ mm, $p < 0,001$), όσο και του μέγιστου πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων ($-0,0124 \pm 0,0036$ mm, $p = 0,001$). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή του πάχους του τοιχώματος της καρωτίδας στους ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη.(211)

Αντίθετα, στη μελέτη AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with Low HDL-C/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes) 3.414 ασθενείς με στεφανιαία νόσο που λάμβαναν σιμβαστατίνη (40-80 mg/ημέρα) με ή χωρίς εξετιμίμπη (10 mg/ημέρα) για την επίτευξη επιπέδων LDL-C <80 mg/dL τυχαιοποιήθηκαν σε NA (1.500-2.000 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος από στεφανιαία νόσο, μη θανατηφόρο EM, ΑΕΕ, νοσηλεία λόγω οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή επεμβάσεις επαναγγείωσης των στεφανιαίων ή των εγκεφαλικών αγγείων. Η μελέτη σταμάτησε πρόωρα 3 έτη μετά την έναρξη της λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, ενώ παρατηρήθηκε και μία μικρή ανεξήγητη αύξηση της επίπτωσης των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα του NA, η οποία αποδόθηκε στο μικρό μέγεθος του πληθυσμού της μελέτης.(212) Παρά τη σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C (από 74 σε 62 mg/dL) και των TGs (από 164 σε 122 mg/dL) και την αύξηση των επιπέδων της HDL-C (από 35 σε 42 mg/dL), που παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση NA, η επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου της μελέτης δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες (16.4% και 16.2% στις ομάδες NA και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, $p=0.79$). (213) Ωστόσο πρέπει να τονισθεί ότι σε μία προκαθορισμένη ανάλυση της μελέτης AIM-HIGH φάνηκε ότι η χορήγηση NA συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην υπο-ομάδα των ασθενών με TGs > 200 mg/dL και HDL-C < 32 mg/dL (HR = 0.64, $p = 0.032$). (214) Στη μελέτη HPS2-THRIVE 25.673 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, οι οποίοι λάμβαναν σιμβαστατίνη (40 mg) με ή χωρίς εξετιμίμπη (10 mg) για την επίτευξη επιπέδων LDL-C <100 mg/dL τυχαιοποιήθηκαν σε παρατεταμένης αποδέσμευσης (extended release, ER) NA/ λαροπιπράντη (ΛΡΙΠΤ) (2.000/40 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από περίπου 4 έτη παρακολούθησης η χορήγηση ER-NA/ΛΡΙΠΤ δεν συσχετίστηκε με μείωση των θανάτων από στεφανιαία νόσο, των μη θανατηφόρων EM, των ΑΕΕ ή των επεμβάσεων επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.(215) Επιπρόσθετα, η χορήγηση ER-NA/ΛΡΙΠΤ συσχετίστηκε με μία πληθώρα σοβαρών μη θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν στην απόσυρση του σκευάσματος ER-NA/ΛΡΙΠΤ από την κυκλοφορία.(215)

3.3.4 Πλειοτροπικές δράσεις του NA

Το NA πέρα από τις υπολιπιδαιμικές του ιδιότητες διαθέτει και ένα σημαντικό αριθμό πλειοτροπικών δράσεων.(216) Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται συνοπτικά οι πλειοτροπικές δράσεις του NA

Πίνακας 8. Πλειοτροπικές δράσεις του NA(216)

A. Αντιαθηροθρομβωτικές ιδιότητες του NA

1. Βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας διαμέσου μείωσης των επιπέδων της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA), η οποία ανταγωνίζεται τη δράση της συνθάσης του NO

2. Ενίσχυση της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης διαμέσου της αύξησης της έκφρασης των PPAR γ υποδοχέων (peroxisome proliferator-activated receptor γ), του CD36 και του μεταφορέα ABCA1 (ATP-binding cassette transporter 1)

3. Αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις

α. αύξηση της έκφρασης της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής-γλυκόζης (G6PD) και αύξηση των επιπέδων του αντιοξειδωτικού NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)

β. Μείωση της σύνθεσης τοξικών προϊόντων του οξειδωτικού στρες (ROS)

γ. Μείωση των επιπέδων της γλουταθειόνης

δ. Αναστολή της οξείδωσης των LDL

ε. Αναστολή της ενεργοποίησης του NF- κ B (nuclear factor κ B) από τον TNF- α (tumor necrosis factor- α)

στ. Αναστολή της έκφρασης φλεγμονωδών παραγόντων (VCAM-1, MCP-1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα

ζ. Μείωση της προσκόλλησης των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα που οφείλεται στον TNF- α

η. Μείωση της έκφρασης και της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) στα ηπατικά κύτταρα

θ. Αναστολή μετανάστευσης των πολυμορφοπυρήνων και μείωση των επιπέδων της μυελοϋπεροξειδάσης στον έσω-μέσο χιτώνα των καρωτίδων

ι. Μείωση των επιπέδων της hsCRP και της συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάσης A₂ (Lp-PLA₂) στο πλάσμα

4. Μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης

5. Αύξηση της ινωδόλυσης

- α. Μείωση της σύνθεσης και της ενεργότητας του αναστολέα-1 του αγωνιστή του πλασμινογόνου (PAI-1)
- β. Μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου και της ενεργότητας της α2-αντιπλασμίνης
- γ. Αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων
- δ. Μείωση των επιπέδων του 1.2 τμήματος (F1.2) της προθρομβίνης
- ε. Μείωση των επιπέδων των οξειδωμένων LDL

B. Βελτίωση της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος

Γ. Επίδραση στους νεφρούς

- α. Μείωση της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN)
- β. Μείωση της εξέλιξης της XNN
- γ. Μείωση των επιπέδων των φωσφορικών σε ασθενείς με XNN

Δ. Επίδραση στο λιπώδη ιστό

- α. Μείωση των επιπέδων της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης, πιθανά διαμέσου ενεργοποίησης των PPARγ υποδοχέων
- β. Μείωση του μέσου μεγέθους των λιποκυττάρων

E. Μείωση της βλάβης κατά την επαναιμάτωση μετά από ισχαιμία του μυοκαρδίου, διαμέσου της μείωσης του λόγου NADH/NAD^+ και της μείωσης της γλυκόλυσης

ROS: reactive oxygen species, ADMA: ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη, ABCA1: ATP-binding cassette transporter 1, G6PD: 6-φωσφορική-γλυκόζη, NF-κB: nuclear factor κB, LDL: low density lipoprotein, PAI-1: αναστολέας-1 του αγωνιστή του πλασμινογόνου, PPAR-γ: peroxisome proliferators-activated receptor-γ, NO: μονοξείδιο του αζώτου, NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, hsCRP: high sensitivity C reactive protein, Lp-PLA2: συνδεδεμένη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A2, TNFα: παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α, CD: cluster of differentiation (cell surface receptor), VCAM: vascular cell adhesion molecule, NADH/NAD: hydrogen-peroxide oxidoreductase/ peroxidase, MCP-1: monocyte chemoattractant protein 1, XNN: χρόνια νεφρική νόσος

3.3.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες του NA

3.3.5.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια του NA είναι η έξαψη. Η έξαψη ξεκινά από το πρόσωπο, συνοδεύεται από έντονη ερυθρότητα, αίσθημα κνησμού και θερμότητας και

μπορεί να επεκταθεί στα χέρια, στο στήθος ή ακόμα και στα κάτω άκρα. Διαρκεί περίπου 1 ώρα και πολύ σπάνια μπορεί να συνοδεύεται από μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης.(217)

Η έξαψη οφείλεται στην αγγειοδιαστολή του δέρματος, η οποία προκαλείται από την απελευθέρωση της PGD2.(218) Όπως στο λιπώδη ιστό, έτσι και στο δέρμα το NA προσδένεται στον υποδοχέα GPR109A. Ωστόσο, ενώ στο λιπώδη ιστό η ενεργοποίηση του GPR109A υποδοχέα προκαλεί αναστολή της λιπόλυσης, στα κύτταρα του Langerhans στην επιδερμίδα επάγει τη σύνθεση PGD2. Η PGD2 στη συνέχεια προσδένεται στον PGD2-υποδοχέα-1 που βρίσκεται στα αγγεία του δέρματος, του λεπτού εντέρου, του εγκεφάλου και του πνεύμονα. Η ενεργοποίηση του PGD2-υποδοχέα-1 προκαλεί αγγειοδιαστολή του δέρματος και έξαψη.(219) (Εικόνα 6) Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι ο ίδιος υποδοχέας (GPR109A) που είναι υπεύθυνος για την ευεργετική επίδραση του NA στο λιπιδαιμικό προφίλ είναι επίσης υπεύθυνος και για την εμφάνιση των εξάψεων. Πρέπει να αναφερθεί ότι τόσο η συχνότητα, όσο και η ένταση των εξάψεων μειώνονται με την πάροδο του χρόνου με την ανάπτυξη ανοχής αφού η έκκριση της PGD2 μειώνεται με τις συνεχείς και επαναλαμβανόμενες δόσεις NA εξαιτίας του φαινομένου της ταχυφυλαξίας.(217) Έτσι, η μεγαλύτερη ένταση των εξάψεων παρατηρείται κατά τη διάρκεια της 1^{ης} εβδομάδας χορήγησης NA, ενώ η ένταση τους αρχίζει να μειώνεται από τη 2^η εβδομάδα και μετά.(220) Ωστόσο, εάν η θεραπεία με NA διακοπεί για περισσότερο από 2 ημέρες ο ασθενής είναι πιθανό να εμφανίσει έξαψη και πάλι στην επανέναρξη της αγωγής με NA εξαιτίας της επαναευαισθητοποίησης των υποδοχέων της PGD2.(185)

Η συχνότητα και η ένταση των εξάψεων διαφέρει ανάλογα με τη μορφή του NA και τη δόση του φαρμάκου. Μελέτες έχουν δείξει ότι η έξαψη παρατηρείται κατά τη διάρκεια της ανόδου των επιπέδων του NA στο πλάσμα, ενώ η έξαψη υποχωρεί όταν επιτυγχάνονται σταθερά επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα.(186) Έτσι, η ταχύτερη απορρόφηση του NA οδηγεί σε υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης έξαψης.(221, 222) Το NA άμεσης αποδέσμευσης (IR) απορροφάται γρήγορα και επιτυγχάνει τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 30-60 min μετά τη χορήγησή του.(223) Για αυτό το λόγο το IR-NA προκαλεί εξάψεις σε περισσότερο από το 90% των ασθενών που το λαμβάνουν.(224) Αντίθετα, το βραδείας αποδέσμευσης (SR) NA, το οποίο απορροφάται σε περισσότερο από 12 h, συσχετίστηκε με λιγότερες και ηπιότερες εξάψεις αλλά με μεγάλη ηπατοτοξικότητα.(225-227) Το πιο συχνά συνταγογραφούμενο NA παρατεταμένης αποδέσμευσης (ER) με χρόνο απορρόφησης 8-12 h (ενδιάμεσα των IR-NA και SR-NA) σχετίζεται με μικρότερο

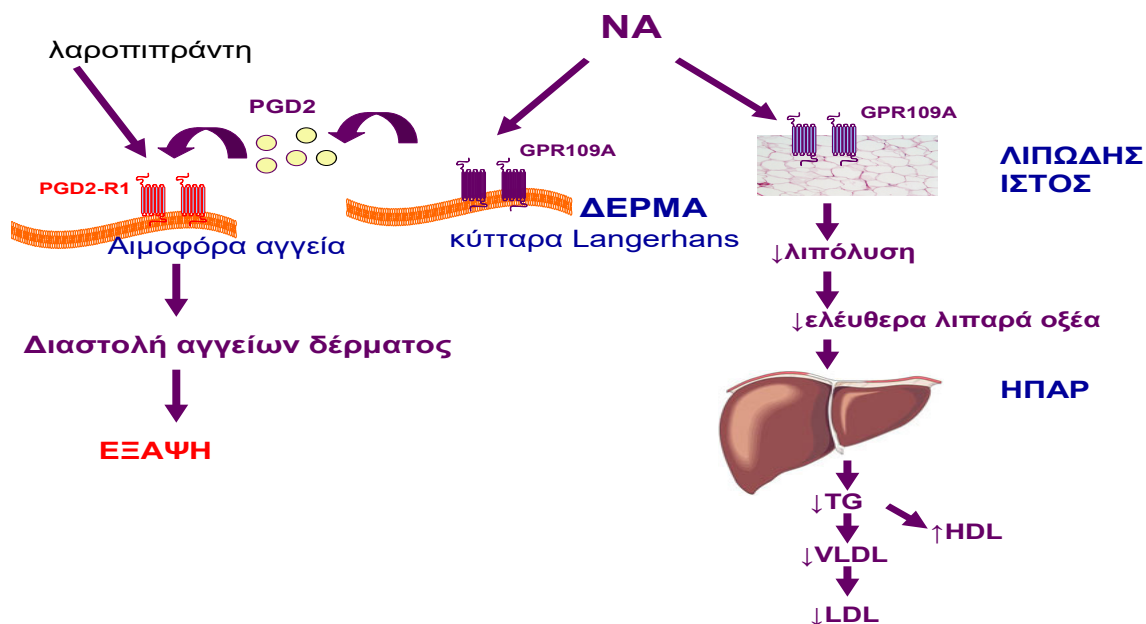
ποσοστό εξάψεων σε σύγκριση με το IR-NA, χωρίς την ηπατοτοξικότητα που παρατηρήθηκε με το SR-NA.(228) Το ER-NA προκαλεί έξαψη στο 40% των ασθενών, ενώ το 10% των ασθενών διακόπτει την αγωγή εξαιτίας της έξαψης.(175) Οι ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να διακόψουν την αγωγή όταν λαμβάνουν μεγάλες δόσεις NA (2.000 mg/ημέρα) και κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας χορήγησης του NA.(204, 220)

Έχουν αναπτυχθεί αρκετές στρατηγικές περιορισμού των εξάψεων. Λόγω της ταχυφυλαξίας, η σταδιακή αύξηση της δόσης μειώνει σημαντικά τις εξάψεις. Το ER-NA μπορεί αρχικά να χορηγηθεί σε δόση 500 mg/ημέρα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια να γίνεται αύξηση της δόσης κατά 500 mg κάθε 4 εβδομάδες μέχρι τη μέγιστη δόση (2.000 mg/ημέρα).(229) Στη μελέτη OCEANS (Open-label evaluation of the safety and efficacy of a Combination of niacin ER and simvastatin in patients with dyslipidemia) 520 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία οι οποίοι έπαιρναν αγωγή με σιμβαστατίνη (40 mg/ημέρα) τυχαιοποιήθηκαν σε σταδιακή αύξηση της δόσης του ER-NA είτε ανά 8 είτε ανά 12 εβδομάδες μέχρι τη μέγιστη δόση ER-NA/σιμβαστατίνης 2.000/40 mg/ημέρα για 52 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και συμμόρφωση ανάμεσα στις 2 ομάδες. Συνολικά το 71% των ασθενών και στις 2 ομάδες ανέφερε επεισόδια εξάψεων, αλλά μόνο το 8% από αυτά τα επεισόδια χαρακτηρίστηκαν σοβαρά. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ποσοστό (>60%) των ασθενών που εμφάνισε έξαψη κατά τη διάρκεια της αύξησης της δόσης του ER-NA δεν είχε εξάψεις μετά τη σταθεροποίηση της δόσης.(205) Καθώς τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών μειώνοντας τα επίπεδα της PGD₂, η χορήγηση ασπιρίνης (325 mg) 30 min πριν τη χορήγηση NA μειώνει τη συχνότητα, την ένταση και τη διάρκεια των εξάψεων.(230) Πρέπει να τονισθεί ότι μεγαλύτερες δόσεις ασπιρίνης (650 mg) δεν έχουν κανένα επιπρόσθετο όφελος, ενώ μικρότερες δόσεις (80 ή 60 mg) δεν είναι τόσο αποτελεσματικές όσο τα 325 mg.(231-233) Στη μελέτη ASA EFFECTS (Study to Evaluate the EFFECTS of Acetylsalicylic Acid (ASA) on Niaspan®-Induced Flushing in Subjects With Dyslipidemia) 277 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε 325 mg/ημέρα ασπιρίνη ή εικονικό φάρμακο για 1 εβδομάδα και στη συνέχεια σε 325 mg/ημέρα ασπιρίνη ή εικονικό φάρμακο 30 min πριν τη χορήγηση ER-NA για 4 εβδομάδες. Σε όλους τους ασθενείς έγινε σταδιακή αύξηση της δόσης του ER-NA από 500-1.000 mg/ημέρα στα 2.000 mg/ημέρα την 3^η εβδομάδα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η μέγιστη ένταση των εξάψεων κατά την 1^η εβδομάδα αγωγής. Συνολικά, ο συνδυασμός χορήγησης

ασπιρίνης (1 εβδομάδα πριν την έναρξη της αγωγής με NA και στη συνέχεια 30 min πριν τη χορήγηση κάθε δόσης NA) και χαμηλής αρχικής δόσης NA (500 mg/ημέρα) μείωσε την ένταση των εξάψεων. Συγκεκριμένα, 48% λιγότεροι ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη ανέφεραν έξαψη μέτριας ή μεγάλης έντασης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (15% έναντι 29%, αντίστοιχα, $p = 0,01$). Η ασπιρίνη μείωσε τον αριθμό εξάψεων/ασθενή/εβδομάδα κατά 42% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1,8% έναντι 9,4%, αντίστοιχα, $p = 0,007$).⁽²³⁴⁾ Εκτός από την ασπιρίνη, η χορήγηση ινδομεθακίνης, ιβουπροφένης και ναπροξένης έχουν επίσης συσχετισθεί με μείωση των εξάψεων που προκαλούνται από το NA, διαμέσου της αναστολής της σύνθεσης προσταγλανδινών (235-237)

Η ΛΡΠΤ είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του PGD₂-υποδοχέα-1 που βοηθά στην πρόληψη των εξάψεων. Η αναστολή του PGD₂-υποδοχέα-1 παρεμποδίζει την αγγειοδιαστολή του δέρματος, χωρίς να παρεμβαίνει στη σύνθεση των προσταγλανδινών ή στην αναστολή της λιπόλυσης.⁽²³⁸⁾

Εικόνα 6. Μηχανισμός των εξάψεων που σχετίζονται με το NA και τρόπος δράσης της λαροπιπράντης



NA: νικοτινικό οξύ, PGD₂-R1: υποδοχέας 1 της προσταγλανδίνης D₂, TG: τριγλυκερίδια, HDL: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, VLDL: πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

Παρά το γεγονός ότι η ΛΡΠΤ είναι ένας ισχυρός αναστολέας του PGD2-υποδοχέα-1 δεν αποτρέπει τις εξάψεις σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν ΝΑ. Μελέτες έδειξαν ότι η επίπτωση μετρίων/έντονων εξάψεων μπορεί να μειωθεί από 50% σε 24% με την προσθήκη ΛΡΠΤ στο ΝΑ. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι εκτός από τη συχνότητα, η ΛΡΠΤ μειώνει και τη σοβαρότητα των εξάψεων.(239) Σε μία μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που έπαιρναν ΛΡΠΤ μαζί με ΝΑ για διάστημα 3 μηνών είχαν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης εξάψεων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο, ενώ οι εξάψεις συνεχίζονταν στους ασθενείς που λάμβαναν μόνο ΝΑ.(240)

Η ΛΡΠΤ δεν επηρεάζει την επίδραση του ΝΑ στα λιπίδια. Σε μία μελέτη με 1.300 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία, το ΝΑ με ή χωρίς ΛΡΠΤ συσχετίστηκε με μείωση της LDL-C κατά 18,4%, μείωση των TGs κατά 25,8% και αύξηση της HDL-C κατά 20%. Για καμία από τις παραπάνω παραμέτρους δεν παρατηρήθηκε μεταβολή με την προσθήκη της ΛΡΠΤ.(240) Παρα την έλλειψη πληθώρας δεδομένων, η ΛΡΠΤ δεν φαίνεται να έχει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε μία μετα-ανάλυση 3 μελετών φάσης III και 3 μελετών φάσης II, σε 1.268 ασθενείς που λάμβαναν ER-NA και 2.548 ασθενείς που λάμβαναν ER-NA/ΛΡΠΤ δεν φάνηκε να υπάρχουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ασφάλεια της αγωγής ανάμεσα στις 2 ομάδες.(228) Η επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων ≥ 3 X ULN ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες, χωρίς να παρατηρηθεί ηπατοτοξικότητα, ενώ η προσθήκη ΛΡΠΤ δεν συσχετίστηκε με αύξηση της CK ή μυαλγίες. Καταγράφηκε 1 περίπτωση μυοπάθειας και στις 2 ομάδες των ασθενών και οι 2 περιπτώσεις συσχετίστηκαν με εκσεσημασμένη αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Και στις 2 ομάδες παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας κατά 4 mg/dL.(228) Συνολικά, ο συνδυασμός ER-NA/ΛΡΠΤ φαίνεται να είναι το ίδιο ασφαλής με τη μονοθεραπεία με ER-NA, αν και τα καταληκτικά σημεία των παραπάνω μελετών αφορούσαν την αποτελεσματικότητα της προσθήκης ΛΡΠΤ όσον αφορά τις εξάψεις που προκαλούνται από το ΝΑ.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η αύξηση της δόσης της ΛΡΠΤ ή η σύγχρονη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ή ασπιρίνης με τη ΛΡΠΤ δεν συσχετίζεται με περαιτέρω μείωση των εξάψεων.(241, 242) Πιθανά, για τις εξάψεις να ευθύνονται και άλλες ουσίες, όπως η σεροτονίνη και η προσταγλανδίνη E2.(176, 243)

Άλλες στρατηγικές περιορισμού των εξάψεων είναι η αδιάλειπτη λήψη του ΝΑ, η αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ, πικάντικων τροφών και μπάνιου με ζεστό νερό κοντά στη λήψη του φαρμάκου.(225) Η χορήγηση του ΝΑ λίγο πριν τον ύπνο μπορεί να είναι

ωφέλιμη, αφού η έξαψη θα παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια του ύπνου και θα περάσει απαρατήρητη από τον ασθενή.(229, 244) Επιπλέον, λόγω της ταχύτερης απορρόφησης του NA, είναι πιθανότερο να παρατηρηθεί έξαψη όταν το NA λαμβάνεται με άδειο στομάχι. Έτσι, η χορήγηση NA μαζί με γεύμα χαμηλών λιπαρών μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης έξαψης.(229, 245)

Εκτός από τις εξάψεις, το NA έχει συσχετισθεί με έναν αριθμό δερματοπαθειών, όπως η μελανίζουσα ακάνθωση, η μελάγχρωση της επιδερμίδας, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και ο κνησμός.(229) Αξίζει να σημειωθεί ότι η μελανίζουσα ακάνθωση συσχετίζεται με την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης που προκαλεί η χορήγηση NA, ενώ η ξηρότητα που προκαλεί το NA στο δέρμα ενδέχεται να επιδεινώσει προϋπάρχουσες δερματοπάθειες, όπως το έκζεμα. (246, 247)

3.3.5.2 Υπερουριχαιμία

Το NA αυξάνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό και αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κρίσης ουρικής αρθρίτιδας.(229) Ο μηχανισμός με τον οποίο το NA αυξάνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος παραμένει ασαφής, ωστόσο φαίνεται να οφείλεται σε διαταραχή της νεφρικής απέκκρισης του ουρικού οξέος (η χορήγηση 4.500 mg/ημέρα NA συσχετίζονται με μείωση της νεφρικής κάθαρσης του ουρικού οξέος κατά 75%), δεδομένου ότι το NA ανταγωνίζεται την σωληναριακή έκκριση του ουρικού οξέος.(248, 249) Ο μεταφορέας hOAT10 (human renal organic anion transporter) είναι η πρώτη νεφρική αντλία οργανικών ανιόντων που φαίνεται ότι έχει υψηλή συγγένεια σύνδεσης τόσο με το ουρικό οξύ όσο και με το NA. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι το NA ενισχύει τη νεφρική επαναρρόφηση του ουρικού οξέος διαμέσου του hOAT10.(250) Η αύξηση του ουρικού οξέος στον ορό αποκτά κλινική σημασία σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και για αυτό το λόγο η χορήγηση του NA πρέπει να αποφεύγεται σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ελέγχονται τακτικά τα επίπεδα του ουρικού οξέος. Η υπερουριχαιμία αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με τη χορήγηση αλλοπουρινόλης (100-300 mg/ημέρα).(185)

Στη μελέτη Arterial Disease Multiple Intervention Trial (ADMIT) τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό αυξήθηκαν κατά 14% σε όλους τους ασθενείς (διαβητικούς ή μη) που έλαβαν 3.000 mg/ημέρα IR-NA σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα ($p < 0,001$), ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η δόση του NA χρειάστηκε να μειωθεί σε 4 ασθενείς και να διακοπεί σε 2 ασθενείς εξαιτίας κρίσης

ουρικής αρθρίτιδας.(251) Σε μία μελέτη φάσης III 1.613 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε ER-NA (1.000 mg για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 2.000 mg/ημέρα για 20 εβδομάδες) ή σε ER-NA/ΛΡΙΠΤ (1.000/20 mg για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 2.000/40 mg/ημέρα για 20 εβδομάδες) ή σε εικονικό φάρμακο. Ουρική αρθρίτιδα παρατηρήθηκε σε 3 (0,4%) ασθενείς στην ομάδα του ER-NA/ΛΡΙΠΤ και σε 3 (0,6%) στην ομάδα του ER-NA, ένα εύρημα που δείχνει ότι η ΛΡΙΠΤ δεν μεταβάλλει την επίδραση του NA στο μεταβολισμό του ουρικού οξέος.(240)

3.3.5.3. Διαταραχές της ομοιοστασίας των υδατανθράκων

Μία σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια του NA είναι η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του πλάσματος. Ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός. Η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης αποκτά κλινική σημασία σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, με επίπεδα γλυκόζης νηστείας 100-125 mg/dL ή με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη σε μη διαβητικούς ασθενείς που παίρνουν NA έχει συσχετισθεί με την παρουσία αυξημένου δείκτη μάζας σώματος.(252) Μελέτες που έγιναν σε διαβητικούς ασθενείς έδειξαν ότι η χορήγηση NA προκαλεί μία μικρή αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας κατά 4-5% και της HbA1c ($\leq 0,3\%$), αν και απαιτήθηκε αναπροσαρμογή της δόσης των αντιδιαβητικών φαρμάκων ή της ινσουλίνης.(208, 253, 254) Στην πρόσφατη μελέτη HPS2-THRIVE οι ασθενείς που έλαβαν ER-NA/ΛΡΙΠΤ είχαν σχεδόν δυο φορές περισσότερες πιθανότητες να διακόψουν τη συμμετοχή τους στη μελέτη λόγω διαταραχών της ομοιοστασίας των υδατανθράκων (κυρίως υπεργλυκαιμίας) σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.(215) Ωστόσο, στη μελέτη Coronary Drug Project (CDP) (255) το NA αύξησε τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας αλλά παράλληλα μείωσε τόσο τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνητότητα κατά τη διάρκεια της αγωγής όσο και τη συνολική θνητότητα για τα επόμενα 9 χρόνια παρακολούθησης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Έτσι, φάνηκε ότι το NA προσέφερε κλινικό όφελος παρά τη δυσμενή επίδραση του στο μεταβολισμό των υδατανθράκων.(256) Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μία μελέτη η χορήγηση NA σε ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνει το μέγεθος των λιποκυττάρων και αυξάνει τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης, ενώ παράλληλα βελτιώνει το συνολικό λιπιδαιμικό προφίλ αυτών των ασθενών.(257) Συνολικά, το NA συσχετίζεται με μία μικρή αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης και της HbA1c που υποχωρεί με την αύξηση της δόσης των αντιδιαβητικών φαρμάκων.

3.3.5.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα

Το NA εμφανίζει συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό, όπως ναυτία, εμέτους, κοιλιακά άλγη, εμφάνιση ή υποτροπή πεπτικού έλκους, οισοφαγίτιδα και χολολιθίαση.(229, 258) Το NA αντενδείκνυται σε ασθενείς με πεπτικό έλκος αφού αυξάνει την έκκριση του γαστρικού οξέος.(229, 259) Σε μία μελέτη 269 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία έλαβαν ER-NA (1.000-2.000 mg, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μία στατίνη) ή μία ρητίνη δέσμευσης χολικών οξέων ή και τα 2 μαζί για 96 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν: έξαψη (4,8%), ναυτία (3,3%) που κάποιες φορές συνοδεύονταν από εμέτους, κνησμός (2,6%) και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό (1,5%) Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα ήταν το πεπτικό έλκος (n = 1), σοβαρή ναυτία και έμετοι (n = 1), οισοφαγίτιδα (n = 2) και συμπτωματική χολολιθίαση (n = 2).(258) Συνολικά, φαίνεται ότι το 10-20% των ασθενών που λαμβάνει NA μπορεί να εμφανίσει συμπτώματα γαστρίτιδας, (259) ενώ σπάνια υψηλές δόσεις NA μπορεί να προκαλέσουν ναυτία ή εμέτους.(225) Στη μελέτη HPS2-THRIVE οι ασθενείς που έπαιρναν ER-NA/ΛΠΠΤ είχαν διπλάσιες σχεδόν πιθανότητες να διακόψουν την αγωγή τους λόγω γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως δυσπεψία και διάρροια) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.(215)

3.3.5.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα

Σε αντίθεση με τις στατίνες και τις φιμπράτες, η θεραπεία με NA δεν συσχετίζεται με την εμφάνιση μυοπάθειας, ραβδομυόλυσης ή αύξησης των επιπέδων της CK. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης δεν απαιτείται παρακολούθηση της CK σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με NA.(60) Ωστόσο, όταν το NA συγχρηγείται με στατίνες μπορεί να επηρεάσει τις παραμέτρους της ηπατικής βιολογίας και κατά συνέπεια το μεταβολισμό των στατινών, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των στατινών στο πλάσμα και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας.(225) Μάλιστα το NA δεν πρέπει να συγχρηγείται με δόση λοβαστατίνης ή σιμβαστατίνης >40 mg.(260) Στην μελέτη HPS2-THRIVE ο συνδυασμός ER-NA/ΛΠΠΤ με σιμβαστατίνη (40 mg) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη [75 (0,16%/έτος) έναντι 17 (0,04%/έτος): σχετικός κίνδυνος 4,4, 95% ΔΕ 2,6-7,5, p < 0,0001], ενώ παρατηρήθηκαν και 7 περιπτώσεις ραβδομυόλυσης στην ομάδα του ER-NA/ΛΠΠΤ σε σύγκριση με 5 περιστατικά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Πρέπει να σημειωθεί ότι

η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με καταγωγή από την Κίνα σε σύγκριση με ασθενείς Ευρωπαϊκής καταγωγής.(215) Παλαιότερα είχαν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών που ενώ λάμβαναν συνδυασμό NA με λοβαστατίνη ή πραβαστατίνη ή σιμβαστατίνη αλλά όχι με φλουβαστατίνη εμφάνισαν ραβδομύλυση (μυαλγία σε συνδυασμό με αύξηση των επιπέδων της CK >10 X ULN) (261, 262) Επίσης, με εξαίρεση την πρόσφατη μελέτη HPS2-THRIVE στην οποία οι ασθενείς έπαιρναν το συνδυασμό ER-NA/ΛΡΙΠΤ, η χορήγηση NA είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με στατίνη δεν έχει συσχετισθεί με κλινικά σημαντική μυοπάθεια σε καμία κλινική μελέτη.(261-267) Στη μελέτη ADVOCATE (ADvicor versus other Cholesterol-Modulating agents trial evaluation) 315 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη (10 mg) ή σιμβαστατίνη (20 mg) ή ER-NA/λοβαστατίνη (1000/40 mg) για 16 εβδομάδες.(266) Δεν παρατηρήθηκε μυοπάθεια που να σχετίζεται με φάρμακα.(266) Στην μελέτη IMPACT (Impact of Medical Subspecialty on Patient Compliance to Treatment) 4.499 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία έπαιρναν 500 mg ER-NA/20 mg λοβαστατίνης για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 1.000 mg ER-NA/40 mg λοβαστατίνης για τις επόμενες 8 εβδομάδες.(267) Δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό μυοπάθειας. Έντεκα ασθενείς (0,24%) εμφάνισαν αύξηση των επιπέδων της CK >5 X ULN, εκ των οποίων οι 6 (0,13%) είχαν επίπεδα CK >10 X ULN, αλλά δεν πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση μυοπάθειας. Από τους 6 ασθενείς με CK >10 X ULN, οι 3 ανέφεραν πρόσφατο τραύμα, μεταφορά αντικειμένων με μεγάλο βάρος ή ενδομυϊκή ένεση. Συνολικά, η αύξηση των επιπέδων της CK ήταν παροδική και ευθύνονταν για τη διακοπή της αγωγής σε 13 ασθενείς (0,28%).(267)

Συνοψίζοντας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία ή συμπτώματα μυϊκού άλγους, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας και στις περιόδους στις οποίες γίνεται αύξηση της δόσης του NA ή της συγχωρηγούμενης στατίνης, ειδικά σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας, με υποκείμενη νεφρική νόσο ή υποθυρεοειδισμό που λαμβάνουν συνδυασμό ER-NA/ΛΡΙΠΤ με μία στατίνη. Εάν παρατηρηθούν μυϊκός πόνος, κράμπες ή μυϊκή αδυναμία και τα επίπεδα της CK ανέλθουν >5 X ULN, ενώ παράλληλα δεν έχει προηγηθεί σημαντική σωματική άσκηση ή ενδομυϊκή ένεση, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται.(260)

3.3.5.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ

Η εμφάνιση ηπατοτοξικότητας συσχετίζεται κυρίως με τη φαρμακολογική μορφή με την οποία χορηγείται το NA, αφού το ER-NA μεταβολίζεται μέσω της σύζευξης του με νικοτινουργικό οξύ, ενώ το SR-NA οξειδώνεται με αποτέλεσμα το σχηματισμό νικοτιναμίδης και ηπατοτοξικών μεταβολιτών.(247) Αξιοσημείωτες αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών παρατηρούνται κυρίως με το SR-NA, ιδίως όταν χορηγούνται >1.500 mg/ημέρα σε σύγκριση με το ER- και IR-NA.(226, 268) Αντίθετα, το πλέον συχνά συνταγογραφούμενο ER-NA σπάνια σχετίζεται με ηπατοτοξικότητα. Σε μία μελέτη 517 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία έπαιρναν έως 3.000 mg/ημέρα ER-NA για 96 εβδομάδες. Μόνο σε 2 ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της AST >3 X ULN, ενώ δεν παρατηρήθηκε παρόμοια αύξηση των επιπέδων της ALT.(174) Το ER-NA δεν έχει συσχετισθεί με επιπρόσθετη αύξηση της ηπατοτοξικότητας όταν συγχρηγείται με στατίνη. Στη μελέτη ADVOCATE ο συνδυασμός ER-NA/λοβαστατίνης συσχετίσθηκε με παρόμοια ηπατοτοξικότητα σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες με σιμβαστατίνη και ατορβαστατίνη, αφού οι ηπατικές αμινοτρανσφεράσες δεν αυξήθηκαν >3 X ULN σε καμία από τις 3 ομάδες των ασθενών.(266) Στη μελέτη IMPACT μόνο το 0,24% (n=11) των ατόμων που συμμετείχε εμφάνισε αύξηση των επιπέδων AST ή και ALT >3 X ULN. Σε όλους τους ασθενείς τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την ολοκλήρωση της μελέτης ή τη διακοπή της αγωγής. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε 3 από αυτούς τους ασθενείς διαγνώσθηκε ιογενής ηπατίτιδα, ενώ ένας ακόμη ασθενής έπαιρνε μεγάλες δόσεις παρακεταμόλης.(267) Στη μελέτη HPS2-THRIVE η χορήγηση ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίσθηκε με διπλάσια επίπτωση αύξησης της ALT >3 X ULN σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.(215) Συγκεκριμένα, επίμονη αύξηση των επιπέδων της ALT >3 X ULN παρατηρήθηκε με συχνότητα 0,19%/έτος στην ομάδα του ER-NA/ΛΠΠΤ, σε σύγκριση με 0,07%/έτος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, οι περισσότερες περιπτώσεις τρανσαμινασαιμίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς από την Κίνα (για παράδειγμα επίμονη αύξηση των επιπέδων της ALT >3 X ULN παρατηρήθηκε με συχνότητα 0,24%/έτος στην Κίνα σε σύγκριση με 0,02%/έτος στην Ευρώπη). Αξίζει να σημειωθεί ότι όταν αποκλείστηκαν από την ανάλυση τα άτομα με τεκμηριωμένη μυϊκή βλάβη, η οποία ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της ALT, η επίπτωση της επίμονης αύξησης των επιπέδων της ALT >3 X ULN παρατηρήθηκε μόνο στο 0,07%/έτος στην Κίνα σε σύγκριση με 0,02%/έτος στην Ευρώπη. Πρέπει να τονισθεί ότι δεν υπήρξε

διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που αποχώρησαν από τη μελέτη εξαιτίας της διαταραχής της ηπατικής βιολογίας μεταξύ των 2 ομάδων.(215)

Το NA μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της χολερυθρίνης, ειδικά σε ασθενείς με σύνδρομο Gilbert, αυτή ωστόσο η αύξηση δεν συσχετίζεται με τοξική δράση του NA στα ηπατοκύτταρα.(269) Μελέτες έδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση NA σε ασθενείς με σύνδρομο Gilbert καθιστά έναν αριθμό ερυθροκυττάρων οσμωτικά ευπαθή με αποτέλεσμα την καταστροφή τους στο σπλήνα και επομένως την αύξηση των επιπέδων της έμμεσης χολερυθρίνης στο αίμα.(270) Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το NA αυξάνει τα επίπεδα της χολερυθρίνης παραμένει άγνωστος.

3.3.5.7 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους οφθαλμούς

Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια του NA από τους οφθαλμούς είναι το κυστικό οίδημα της ωχράς κηλίδας που παρατηρείται στο 0.67% των ασθενών που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις (3.000-4.500 mg/ημέρα) NA.(271) Η σχετιζόμενη με το NA ωχροπάθεια είναι πιο συχνή στους άνδρες 30-50 ετών, μπορεί να εμφανισθεί αμφοτερόπλευρα και υποχωρεί με τη διακοπή του φαρμάκου.(272-274) Οι ασθενείς που αναφέρουν συμπτώματα από τους οφθαλμούς ενώ λαμβάνουν NA πρέπει να εξετάζονται από οφθαλμίατρο.(271) Σε μία μελέτη παρατήρησης στάλθηκαν ερωτηματολόγια σε 116 ασθενείς που έπαιρναν υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που έπαιρναν 3.000-8.000 mg/ημέρα IR-NA ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν θολή όραση, ξηροφθαλμία, οίδημα των βλεφάρων με ή χωρίς γκρι αποχρωματισμό, πρόπτωση, απώλεια φρυδιών ή βλεφαρίδων και επιπολής κερατίτιδα σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έπαιρναν NA ($p < 0,05$).(275) Επιπρόσθετα, 2 από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη διέκοψαν την αγωγή με NA λόγω κυστικής ωχροπάθειας. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τους οφθαλμούς, συμπεριλαμβανομένης και της ωχροπάθειας, ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή ή τη μείωση της δόσης του NA.(275) Ο μηχανισμός της ωχροπάθειας από NA είναι άγνωστος. Μία πιθανή ερμηνεία είναι η τοξική δράση των προσταγλανδινών ή η εμφάνιση ενδοκυτταρίου οιδήματος στα κύτταρα Müller στα πλαίσια κάποιας άγνωστης διαταραχής του ενδοκυτταρίου μεταβολισμού.(276)

3.3.5.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα

Η χορήγηση NA έχει συσχετισθεί με συγκοπτικό επεισόδιο, υπόταση και ορθοστατική υπόταση.(229) Ο μηχανισμός με τον οποίο το NA μειώνει τα επίπεδα της ΑΠ παραμένει

άγνωστος. Σε μία μελέτη έγινε ενδοφλέβια χορήγηση NA σε 11 νορμοτασικά και 10 υπερτασικά άτομα.(277) Στους νορμοτασικά άτομα η διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ), η μέση ΑΠ και η πίεση σφυγμού δεν μεταβλήθηκαν με τη χορήγηση NA. Αντίθετα, στους υπερτασικούς ασθενείς η χορήγηση NA συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων της μέσης ΑΠ από 105 ± 2 mm Hg σε 100 ± 3 mm Hg ($p < 0,01$) ενώ επίσης παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ, της ΔΑΠ και της πίεσης σφυγμού. Η αύξηση του καρδιακού ρυθμού και η μείωση των επιπέδων των ολικών περιφερικών αντιστάσεων ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες.(277) Μία ακόμα μελέτη κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα, υποσημαίνοντας ότι η χορήγηση NA δεν έχει άμεση επίδραση στα επίπεδα της ΑΠ νορμοτασικών ατόμων.(278) Μία post-hoc ανάλυση της μελέτης CDP έδειξε ότι θεραπεία με NA για 1 χρόνο σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο συσχετίστηκε με μία κατά 2,2 mmHg μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ σε σύγκριση με μια κατά 0,8 mmHg αύξηση των επιπέδων της ΣΑΠ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,0001$). Επιπρόσθετα, η ΔΑΠ μειώθηκε κατά 2,9 mmHg στην ομάδα των ασθενών που έπαιρναν NA, ενώ αυξήθηκε κατά 0,9 mmHg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,0001$). (279) Σε μία ακόμα post-hoc ανάλυση μίας μελέτης φάσης III, διάρκειας 24 εβδομάδων στην οποία 1.613 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε ER-NA ή συνδυασμό ER-NA/ΛΡΠΤ ή εικονικό φάρμακο, η ΑΠ μειώθηκε με τη χορήγηση ER-NA, ενώ η προσθήκη ΛΡΠΤ δεν επηρέασε αυτή τη μείωση. Συγκεκριμένα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η ΣΑΠ μειώθηκε κατά 2,2 και 3,1 mmHg στην ομάδα του ER-NA και ER-NA/ΛΡΠΤ, αντίστοιχα ($p < 0,05$ και $p < 0,001$, αντίστοιχα), ενώ παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν και για τα επίπεδα της ΔΑΠ (-2,7 και -2,5 mmHg στην ομάδα του ER-NA και ER-NA/ΛΡΠΤ, αντίστοιχα, $p < 0,001$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και για τις 2 ομάδες).(280) Αξιζεί να σημειωθεί ότι η μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ στις ομάδες του ER-NA και ER-NA/ΛΡΠΤ ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που δεν έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή. Αντίθετα, στους ασθενείς που έπαιρναν ER-NA ή ER-ER-NA/ΛΡΠΤ η ΔΑΠ παρουσίασε παρόμοια μείωση, ανεξάρτητα από το εάν οι ασθενείς έπαιρναν ή όχι αντιυπερτασική αγωγή. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκαν κάποια επεισόδια υπότασης (στο 0,3%, 0,0% και 0,7% των ασθενών που έπαιρναν ER-NA, ER-NA/ΛΡΠΤ και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και ορθοστατικής υπότασης (στο 0,1%, 0,2% και 0,0% των ασθενών που έπαιρναν ER-NA, ER-NA/ΛΡΠΤ και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα).(280)

Η έγχυση NA μπορεί να προκαλέσει απότομη μείωση της ΑΠ. Αυτά τα υποτασικά επεισόδια σχετίζονται ορισμένες φορές με έξαψη. Κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου

έξαψης, η αγγειοδιαστολή προκαλεί έως και κατά 100% αύξηση της αιμάτωσης του δέρματος και έως και κατά 200% αύξηση της αιμάτωσης των σκελετικών μυών.(186) Έτσι, ένα μεγάλο ποσό αίματος μεταφέρεται από τα μεγάλα αγγεία στα αγγεία της δέρματος και των σκελετικών μυών συμβάλλοντας στην εμφάνιση υπότασης. Εκτός ωστόσο από την αγγειοδιαστολή και άλλοι μηχανισμοί μπορεί να συμβάλουν στη μείωση των επιπέδων της ΑΠ. Όπως έχει ήδη διατυπωθεί, το NA ενεργοποιεί τον GPR109A στο λιπώδη ιστό και στα κύτταρα Langerhans οδηγώντας σε αναστολή της λιπόλυσης και σε έξαψη. Ωστόσο, η ενεργοποίηση του υποδοχέα GPR109A στα κύτταρα Langerhans ενδέχεται να επάγει τη σύνθεση της προσταγλανδίνης E2 και πιθανά και άλλων ουσιών που μειώνουν τις αγγειακές αντιστάσεις και επομένως και τα επίπεδα της ΑΠ. Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση του GPR109A από το NA σε ορισμένα κύτταρα του καρδιαγγειακού συστήματος πιθανά συσχετίζεται με έκλυση ουσιών που μπορεί να οδηγούν σε αιμοδυναμικές μεταβολές.(176, 281) Αντίθετα, η μακροχρόνια μείωση των επιπέδων της ΑΠ από το NA δεν φαίνεται να σχετίζεται με την αγγειοδιαστολή του δέρματος, αφού η προσθήκη ΛΡΙΠΤ παρά το γεγονός ότι οδήγησε σε μείωση των εξάψεων, δεν μετέβαλε την επίδραση του NA στα επίπεδα της ΑΠ.(280) Αξίζει να σημειωθεί ότι τα HDL σωματίδια προάγουν την ενδοθηλιακή σύνθεση NO.(7, 12) Έτσι, η προκαλούμενη από το NA αύξηση των επιπέδων της HDL-C μπορεί να οδηγεί σε μία εξαρτώμενη από το NO μείωση της ΑΠ.(281) Επιπρόσθετα, η μείωση του λόγου apo B/A-1 που παρατηρείται με τη χορήγηση NA, συσχετίζεται αρνητικά με την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο και μπορεί με τη σειρά της να συμβάλει στη μείωση των επιπέδων της ΑΠ.(281, 282)

Στη μελέτη CDP παρατηρήθηκε ότι η επίπτωση των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του IR-NA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (4,7% έναντι 2,9%, $p < 0,01$). (264) Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτήν την παρατήρηση.(277, 278)

3.4 ΦΑΙΝΟΦΙΜΠΡΑΤΗ

3.4.1 Γενικά

Η φαινοφιμπράτη είναι μία φιμπράτη 3ης γενιάς. Αποτελεί μία από τις περισσότερο συνταγογραφούμενες φιμπράτες σε παγκόσμια κλίμακα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μικτής δυσλιπιδαιμίας και της αμιγούς υπερτριγλυκεριδαιμίας.(283, 284)

3.4.2 Φαρμακολογία

Η φαινοφιμπράτη αποτελεί ένα μερικώς διαλυτό εστέρα του φαινοφιμπρικού οξέος, το οποίο αποτελεί τον ενεργό μεταβολίτη της. Μετά από την πρόσληψη από το στόμα, η φαινοφιμπράτη υδρολύεται από τις εστεράσες του εντερικού τοιχώματος στον ενεργό μεταβολίτη της, το φαινοφιμπρικό οξύ, έτσι ώστε το φάρμακο δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα στην αρχική του μορφή.(285) Σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν φαινοφιμπράτη ανιχνεύθηκαν σταθερά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα 5 ημέρες μετά την έναρξη της ημερήσιας χορήγησης, ενώ δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συγκέντρωση του φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση.(286) Το φαινοφιμπρικό οξύ βρίσκεται στο πλάσμα συνδεδεμένο κατά 99% με πρωτεΐνες. Το φαινοφιμπρικό οξύ συνδέεται με το γλυκουρονικό οξύ και απεκκρίνεται στα ούρα. Ο μέσος χρόνος βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου είναι <16 ώρες, ένα χαρακτηριστικό που επιτρέπει τη χορήγηση του μία φορά την ημέρα.(287)

3.4.3 Μηχανισμός δράσης

Η φαινοφιμπράτη δρα διαμέσου των ειδικών πυρηνικών υποδοχέων PPARα. Αυτοί οι υποδοχείς κυρίως εκφράζονται σε ιστούς στους οποίους μεταβολίζονται τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ήπαρ, σκελετικοί μύες, καρδιά, νεφροί), καθώς και στις λείες μυϊκές ίνες του αγγειακού τοιχώματος.(288) Οι υποδοχείς PPARα μετά την ενεργοποίηση τους από το φαινοφιμπρικό οξύ στο κυτταρόπλασμα μεταναστεύουν στον πυρήνα, όπου σχηματίζουν ετεροδιμερή με τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος-X. Αυτά τα διμερή συνδέονται με συγκεκριμένες ακολουθίες DNA, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ή την αναστολή της μεταγραφής γονιδίων υπεύθυνων για το μεταβολισμό των λιπιδίων.(289)

3.4.4 Η επίδραση της φαινοφιμπράτης στα λιπίδια και η κλινική της σημασία

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη έχει ως αποτέλεσμα μία σημαντική κατά 20-50% μείωση των επιπέδων των TGs του πλάσματος.(283, 290) Οι φιβράτες μειώνουν τα επίπεδα των TGs διαμέσου της αύξησης του ηπατικού καταβολισμού των ελεύθερων λιπαρών οξέων, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής των πλούσιων σε TGs VLDL σωματιδίων, καθώς και διαμέσου της αύξησης της έκφρασης της LPL. Η υποτριγλυκεριδαιμική δράση των φιβρατών ενισχύεται περαιτέρω από τη μείωση της έκφρασης της apoC-III, που αποδίδεται επίσης στην ενεργοποίηση των PPARα υποδοχέων. Η apoC-III μειώνει τον καταβολισμό των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών

διαμέσου της ελάττωσης τόσο της πρόσδεσής τους με το ενδοθήλιο, όσο και της διάσπασής τους από την LPL.(291, 292) Η φαινοφιμπράτη επίσης αυξάνει την έκφραση της apoA-V, μία δράση που πιθανά συμβάλλει στη σημαντική μείωση των επιπέδων των TGs στον ορό.(293)

Η φαινοφιμπράτη αυξάνει τη συγκέντρωση της HDL-C κατά 10-15%, ανάλογα με το λιπιδαιμικό προφίλ και τα αρχικά επίπεδα της HDL-C (οι μεγαλύτερες αυξήσεις παρατηρούνται όταν τα αρχικά επίπεδα HDL-C είναι <40 mg/dL).(283) Η αύξηση της HDL-C αποδίδεται κυρίως στη μείωση των επιπέδων των VLDL, με αποτέλεσμα τη μείωση των TGs που αποτελούν υπόστρωμα για τη δράση της CETP και επομένως τη μείωση της μεταφοράς χοληστερόλης από τα HDL στα VLDL σωματίδια.(294, 295) Επιπρόσθετα, οι φιβράτες ευοδώνουν τη σύνθεση της apoA-I και της apoA-II, δηλαδή των κύριων απολιποπρωτεϊνών των HDL σωματιδίων.

Η φαινοφιμπράτη επίσης μειώνει τα επίπεδα της LDL-C κατά 5-20%.(283, 296) Ωστόσο, μια μικρή αύξηση των επιπέδων της LDL-C μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία, πιθανά ως αποτέλεσμα της αύξησης του καταβολισμού των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών και της επακόλουθης αύξησης της LDL-C.(297) Ανεξάρτητα από τις μεταβολές της συγκέντρωσης της LDL-C, η φαινοφιμπράτη αυξάνει το μέγεθος των LDL σωματιδίων και μεταβάλλει την κατανομή των LDL υποκλασμάτων από sd-LDL σε μεγάλα και μικρότερης πυκνότητας σωματίδια.(298)

Η φαινοφιμπράτη επίσης μειώνει τις VLDL, τα κατάλοιπα των VLDL, καθώς και τις ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες τόσο σε περίοδο νηστείας, όσο και μεταγευματικά.(283, 299) Η φαινοφιμπράτη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση των αθηρογόνων καταλοίπων των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών. Έτσι, η φαινοφιμπράτη είναι το φάρμακο εκλογής σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου III. (300-302)

Η φαινοφιμπράτη μειώνει επίσης τα επίπεδα της apoB, της κύριας απολιποπρωτεΐνης τόσο των LDL σωματιδίων, όσο και των πλούσιων σε TGs λιποπρωτεϊνών.(290)

Οι φιβράτες είναι χρήσιμα φάρμακα σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία. Η φαινοφιμπράτη βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή μεταβολικό σύνδρομο, οι οποίοι συχνά έχουν ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών.(286, 303, 304) Πάντως, η δράση των φιβρατών φαίνεται ότι εξαρτάται από το λιπιδαιμικό φαινότυπο, αφού διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η μείωση των TGs με τη χορήγηση της φαινοφιμπράτης είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με

υπερτριγλυκεριδαιμία (σε ορισμένες περιπτώσεις >50%), αλλά μικρότερη σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (συνήθως <30%).(305, 306) Παρόμοια, όπως αναφέρθηκε, η δυνατότητα της φαινοφιμπράτης να μειώνει τα επίπεδα της LDL-C εξαρτάται από την αρχική συγκέντρωση της LDL-C.(306-308)

Στην μελέτη DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) 418 διαβητικοί ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ή εικονικό φάρμακο για 3 έτη.(309) Η χορήγηση φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων της LDL-C κατά 6% και των TGs κατά 28%, ενώ αύξησε τα επίπεδα της HDL-C κατά 7%. Η φαινοφιμπράτη μείωσε την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων, όπως αυτή εκτιμήθηκε με αγγειογραφικό έλεγχο. Συγκεκριμένα, το φάρμακο μείωσε κατά 40% την εξέλιξη των αθηρωματικών βλαβών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ δεν συσχετίστηκε με μεταβολή των διάχυτων αθηρωματικών βλαβών. Αξίζει να σημειωθεί ότι αν και η μελέτη DAIS δεν σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, παρατηρήθηκε μία κατά 23% μείωσή τους στην ομάδα της φαινοφιμπράτης. Αυτό το καρδιαγγειακό όφελος αποδόθηκε αφενός στη δράση της φαινοφιμπράτης στα επίπεδα των LDL-C, HDL-C και TGs και αφετέρου στην αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων.(299) Επιπρόσθετα, η φαινοφιμπράτη μείωσε την επίπτωση της μικροαλβουμινουρίας κατά 54%.(310) Στη μελέτη DAIS η αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης που παρατηρήθηκε δεν φάνηκε να επηρεάζει τα οφέλη από τη χορήγηση της φαινοφιμπράτης.(311)

Πρέπει να τονισθεί ότι ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι ή συγχορήγηση φαινοφιμπράτης με στατίνη είναι ασφαλής και ιδιαίτερα αποτελεσματική σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση στην οποία συμμετείχαν 1.628 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία φάνηκε ότι η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό φαινοφιμπράτης-στατίνης και σε εκείνους που λάμβαναν μονοθεραπεία με στατίνη αν και οι ασθενείς που λάμβαναν το συνδυασμό είχαν τριπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν επίπεδα AST και ALT >3 X ULN (3,1% έναντι 0,2%, p<0,01). Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό ραβδομυόλυσης ή μυοπάθειας.(312)

Στη μελέτη FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) συμμετείχαν 9.795 διαβητικοί ασθενείς ηλικίας 50-75 ετών, από τους οποίους 2.131 είχαν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.(87) Στους ασθενείς χορηγήθηκε φαινοφιμπράτη (200 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για 5 χρόνια. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο [EM ή

θάνατος από καρδιαγγειακή νόσο] παρατηρήθηκε σε 288 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και σε 259 ασθενείς στην ομάδα της φαινοφιμπράτης (σχετική μείωση 11%, $p = 0,16$). Αυτό το εύρημα αντιστοιχεί σε σημαντική μείωση κατά 24% των μη θανατηφόρων ΕΜ ($p = 0,01$) και σε μη σημαντική αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Επιπρόσθετα, τα συνολικά καρδιαγγειακά επεισόδια (καρδιαγγειακός θάνατος, ΕΜ, ΑΕΕ και επέμβασεις επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων ή καρωτίδων) μειώθηκαν κατά 11% ($p = 0,04$). Η θνησιμότητα ήταν 6,6% στην ομάδα ελέγχου και 7,3% στην ομάδα της φαινοφιμπράτης ($p = 0,18$). Ωστόσο, το γεγονός ότι περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (17%) ελάμβαναν ταυτόχρονα επιπρόσθετη υπολιπιδαιμική θεραπεία, κυρίως στατίνες, σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φαινοφιμπράτη (8%, $p < 0,001$) πιθανά απέκρυψε μία μεγαλύτερη κλινική ωφέλεια της φαινοφιμπράτης στη μελέτη FIELD. Μια δεύτερη πιθανή εξήγηση για τη μικρή επίδραση της φαινοφιμπράτης στα καρδιαγγειακά συμβάματα μπορεί να είναι η μικρή διαφορά στην τελική συγκέντρωση της HDL-C ανάμεσα στις δυο ομάδες. Περαιτέρω αναλύσεις έδειξαν ότι η θεραπεία με φαινοφιμπράτη έχει θετική επίδραση στην εμφάνιση και εξέλιξη της μικροαγγειακής νόσου, δηλαδή μείωσε σημαντικά την ανάγκη θεραπείας για διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (-30%, $p = 0,0003$), ενώ μείωσε τον αριθμό των μη τραυματικών ακρωτηριασμών των κάτω άκρων (-38%, $p = 0,011$). (313, 314)

Στην μελέτη ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 5.518 διαβητικοί ασθενείς υπό θεραπεία με σιμβαστατίνη τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ή εικονικό φάρμακο για 4,7 χρόνια.(86) Η ετήσια εμφάνιση του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου (πρώτο μη θανατηφόρο ΕΜ, μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια) ήταν 2,2% στην ομάδα της φαινοφιμπράτης και 2,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος στην ομάδα της φαινοφιμπράτης 0,92, 95% ΔΕ 0,79-1,08, $p = NS$). Η ετήσια θνησιμότητα ήταν 1,5% στην ομάδα της φαινοφιμπράτης και 1,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,91, 95% ΔΕ 0,75-1,10, $p = NS$). Πρέπει να σημειωθεί ότι αντίστοιχα με το NA στη μελέτη AIM-HIGH, μία προσχεδιασμένη υπο-ανάλυση των δεδομένων της ACCORD έδειξε ότι η προσθήκη φαινοφιμπράτης μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα στην υπο-ομάδα των ασθενών με υψηλά αρχικά επίπεδα TGs και χαμηλά αρχικά επίπεδα HDL-C.(86) Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε και η επέκταση της μελέτης ACCORD, η οποία έδειξε ότι 5 έτη μετά τη λήξη της μελέτης ($N = 4644$ ασθενείς, 4,3% των ασθενών συνέχιζε να λαμβάνει φαινοφιμπράτη) το πρωτογενές καταληκτικό

σημείο δεν διέφερε ανάμεσα στις 2 ομάδες θεραπείας (παρόμοια ευρήματα με τη μελέτη ACCORD). Ωστόσο και πάλι φάνηκε ότι στην υποομάδα των ασθενών με υψηλά επίπεδα TGs (>204 mg/dL) και χαμηλές συγκεντρώσεις HDL-C (<34 mg/dL) η φαινοφιμπράτη συσχετίστηκε με λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα.(315)

3.4.5 Πλειοτροπικές δράσεις της φαινοφιμπράτης

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη βελτιώνει το μεταβολισμό των υδατανθράκων σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία η/και μεταβολικό σύνδρομο.(316, 317) Πιθανά η υπερτριγλυκεριδαιμία συμβάλει στην αύξηση της αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και, επομένως, η φαινοφιμπράτη διαμέσου της μείωσης των TGs του πλάσματος συμβάλλει στη βελτίωση της δράσης της ινσουλίνης.

Η φαινοφιμπράτη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του ουρικού οξέος του πλάσματος.(318, 319) Η μείωση του ουρικού οξέος οφείλεται στην αύξηση της νεφρικής του απέκκρισης, όπως φαίνεται από τη σημαντική αύξηση της κλασματικής απέκκρισης του ουρικού οξέος. Η μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος του πλάσματος που προκαλείται από τη φαινοφιμπράτη είναι ανεξάρτητη από τις μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων.(300, 320) Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με λοσαρτάνη (ένα αντιυπερτασικό φάρμακο με ουρικοζουρική δράση) συνοδεύεται από μια αθροιστική μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος του πλάσματος.(321, 322) Η υποουριχαιμική αυτή δράση της φαινοφιμπράτης μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία.(323)

Η φαινοφιμπράτη μειώνει τα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα.(324) Η ενεργοποίηση των PPRa από την φαινοφιμπράτη μεταβάλλει την έκφραση γονιδίων που συμμετέχουν σε όλα τα στάδια της αθηρογένεσης, όπως η φλεγμονή, η αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας και η θρόμβωση.(324) Η φαινοφιμπράτη έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αφού αναστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών, όπως η IL-6 και ο TNFα, διαμέσου της μείωσης της ενεργότητας του NF-κB.(300, 325)

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της CRP.(326, 327) Επίσης, έχουν αναφερθεί και άλλες αντιφλεγμονώδεις δράσεις του φαρμάκου, όπως η μείωση των επιπέδων της LpPLA2 και η αύξηση της HDL-LpPLA2 και της παραοξονάσης-1 (PON1).(306, 328-332) Η φαινοφιμπράτη επίσης εμφανίζει αντιοξειδωτική δράση, ενώ μειώνει τα επίπεδα του αμυλοειδούς A, την παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου και τη συγκέντρωση προϊόντων της οξείδωσης των λιπιδίων.(300, 333) Επιπρόσθετα, η χορήγηση

φαινοφιμπράτης φαίνεται ότι μειώνει τα επίπεδα της IL-12, η αύξηση της οποίας συσχετίζεται με εμφάνιση κρίσεων σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.(334)

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η φαινοφιμπράτη ασκεί καρδιοπροστατευτικές δράσεις, όπως προφύλαξη από την καρδιακή υπερτροφία μέσω της μείωσης της έκφρασης των γονιδίων του αγγειοσπαστικού πεπτιδίου ET-1, του νατριουρητικού πεπτιδίου του εγκεφάλου και της βαριάς mRNA αλύσου της β-μυοσίνης. Επίσης, η φαινοφιμπράτη φαίνεται ότι εμποδίζει την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας διαμέσου της αναστολής της διήθησης της αριστεράς κοιλίας από μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα, της μείωσης των επιπέδων της CRP και της μείωσης της φλεγμονώδους αντίδρασης του μυοκαρδίου. Επιπρόσθετα, η φαινοφιμπράτη συσχετίζεται με παρεμπόδιση της εξέλιξης της μυοκαρδίτιδας διαμέσου της αυξημένης έκφρασης της αντιφλεγμονώδους IL-10.(335)

3.4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες της φαινοφιμπράτης

3.4.6.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα

Η χορήγηση φαινοφιμπράτης είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με στατίνη έχει συσχετισθεί με μυοπάθεια.(336) Σπάνια, εάν δεν γίνει διακοπή της αγωγής με φαινοφιμπράτη, μπορεί να παρατηρηθεί ραβδομύλωση, ιδιαίτερα όταν το φάρμακο συγχωρηγείται με στατίνες. Συνήθως η έναρξη των συμπτωμάτων είναι αιφνίδια και παρατηρείται στην έναρξη της θεραπείας. Σε μία μελέτη παρατήρησης στην οποία 584.784 ασθενείς έπαιρναν στατίνη ή/και φαινοφιμπράτη, ο ρυθμός επίπτωσης της ραβδομύλωσης που χρειάστηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο από τη μονοθεραπεία με στατίνη ήταν 3,30 ανά 100.000 ασθενείς-έτη, παρόμοιος με το ρυθμό επίπτωσης από τη μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη (2,78 ανά 100.000 ασθενείς-έτη), ενώ για το συνδυασμό στατίνης-φιμπράτης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος (15,00 ανά 100.000 ασθενείς-έτη, 95% CI 1,23 έως 11,40).(337) Επιπρόσθετα, στη μελέτη FIELD αναφέρθηκαν 3 περιστατικά ραβδομύλωσης σε σύγκριση με 1 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.(87) Ο κίνδυνος για την εμφάνιση ραβδομύλωσης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική ανεπάρκεια, υποθυρεοειδισμό και σε ηλικιωμένα άτομα.(338) Ο μηχανισμός της μυοτοξικότητας που σχετίζεται με τη φαινοφιμπράτη δεν είναι γνωστός, αλλά φαίνεται ότι η γενετική προδιάθεση, η δόση του φαρμάκου, οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (κυρίως στατίνες) και η φαρμακοκινητική διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Εικάζεται ότι οι φιμπράτες επιδεινώνουν υποκείμενες μιτοχονδριακές μυοπάθειες ή επιταχύνουν τις φυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στους σκελετικούς μύες με τη πάροδο της

ηλικίας. Τέλος, οι φιμπράτες μπορεί να έχουν άμεση τοξική δράση στα μυϊκά κύτταρα ασθενών με μη διαγνωσμένη προδιάθεση για εμφάνιση μυοπάθειας.(339)

3.4.6.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ

Συχνά η χορήγηση των φιμπρατών συνοδεύεται από αύξηση των τρανσαμινασών. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπάρχει υποκείμενη ηπατική βλάβη. Έχουν αναφερθεί ορισμένα μεμονωμένα περιστατικά ηπατοπάθειας, όπως κίρρωση, ηπατίτιδα, καθώς και ηπατικό αδένωμα μετά τη χορήγηση φιμπρατών. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιέλαβε 1.628 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία φάνηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό φαινοφιμπράτης-στατίνης είχαν τριπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν επίπεδα AST/ALT >3 X ULN σε σύγκριση με εκείνους που έπαιρναν μονοθεραπεία με στατίνη (3,1% έναντι 0,2%, $p < 0,01$). Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν συσχετίστηκε με ηπατική βλάβη.(312) Επιπρόσθετα, σε μία μελέτη παρατήρησης με 584.784 ασθενείς που έπαιρναν στατίνη ή/και φαινοφιμπράτη, η χορήγηση φαινοφιμπράτης, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με στατίνη, δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης ηπατικής βλάβης.(337)

3.4.6.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φιμπρατών προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα και περιλαμβάνουν δυσπεπτικά ενοχλήματα, διάρροια ή δυσκοιλιότητα και κοιλιακό άλγος.(339, 340)

Υπάρχει μεγάλη συζήτηση στη βιβλιογραφία για το ενδεχόμενο αυξημένης επίπτωσης χολολιθίασης σε ασθενείς υπο αγωγή με φιμπράτες.(341) Ο πιθανότερος υποκείμενος μηχανισμός για αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ο αυξημένος κορεσμός της χολής με χοληστερόλη. Σε μία μελέτη 9 ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία έπαιρναν φαινοφιμπράτη για 4 εβδομάδες. Ο ρυθμός ηπατικής έκκρισης χοληστερόλης στη χολή αυξήθηκε από 62 σε 71 mg/ώρα, οδηγώντας σε αύξηση του κορεσμού της χολής με χοληστερόλη από 152% σε 173%.(342) Σε μία άλλη μελέτη 16 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία που έπαιρναν φαινοφιμπράτη είχαν αυξημένο δείκτη κορεσμού χοληστερόλης της χολής (από 1,25 σε 1,80, $p < 0,01$) λόγω της αύξησης της περιεκτικότητας σε χοληστερόλη και μείωσης της περιεκτικότητας σε χολικά άλατα.(343). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση φαινοφιμπράτης μειώνει την έκφραση της CYP7A1 (cholesterol 7alpha-hydroxylase), ενός ενζύμου που διαδραματίζει σημαντικό

ρόλο στη σύνθεση των χολικών αλάτων.(344) Ωστόσο, στις μελέτες FIELD και DAIS η χορήγηση φαινοφιμπράτης δεν συσχετίστηκε με αύξηση των επεμβάσεων χολοκυστεκτομής.(87, 309)

Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας μετά τη χορήγηση φιβρατών. Η παγκρεατίτιδα σε αυτές τις περιπτώσεις πιθανά συσχετίζεται με την υποκείμενη χολολιθίαση ή με την υπερτριγλυκεριδαμία των ασθενών που παίρνουν φιβράτες. Στη μελέτη FIELD η χορήγηση φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,8 έναντι 0,5, $p < 0,05$). (87) Σε μία μελέτη παρατήρησης με 584.784 ασθενείς που λάμβαναν στατίνη ή/και φαινοφιμπράτη, η χορήγηση φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με την εμφάνιση παγκρεατίτιδας (ρυθμός επίπτωσης: 145,2 ανά 100.000 ασθενείς/έτη), ανεξάρτητα από την συγχορήγηση στατίνης.(337)

3.4.6.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα

Έχουν περιγραφεί διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα και τον υποδόριο ιστό, όπως π.χ. φωτοευαισθησία, εξανθήματα, πολύμορφο ερύθημα, αλωπεκία και κνησμός.(345) Η συχνότητά τους διαφέρει από μελέτη σε μελέτη (από 2% μέχρι 22,8%). Πιθανά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα να αποτελούν αλλεργικές ή ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις.(340)

3.4.6.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της SCr.(346, 347) Παρά το γεγονός ότι η νεφρική λειτουργία συνήθως επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σπάνια μόνιμες αυξήσεις στα επίπεδα της SCr.(300) Επομένως, η φαινοφιμπράτη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ιδιαίτερα σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Στις μελέτες FIELD και ACCORD η φαινοφιμπράτη προκάλεσε αύξηση της SCr.(86, 87) Σε μία πρόσφατη ανάλυση της μελέτης FIELD, στην οποία 9.795 διαβητικοί ασθενείς (50 - 75 ετών) έπειτα από μία περίοδο 6 εβδομάδων στην οποία έπαιρναν φαινοφιμπράτη τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ή εικονικό φάρμακο για 5 έτη, η SCr αυξήθηκε ($p < 0,001$), αλλά γρήγορα επανήλθε στα αρχικά επίπεδα μετά την έναρξη χορήγησης του εικονικού φαρμάκου.(348) Στην ομάδα της φαινοφιμπράτης η SCr παρέμεινε αυξημένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αλλά η ετήσια αύξηση ήταν μικρότερη (0,0183

έναντι 0,0214 mg/dL ετησίως, $p = 0,01$), με αποτέλεσμα μικρότερη ετήσια μείωση του εκτιμώμενου GFR (1,19 έναντι 2,03 mL/min/1.73 m² ετησίως, $p < 0,001$). Στο τέλος της μελέτης ο eGFR μειώθηκε λιγότερο σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα στην ομάδα της φαινοφιμπράτης (1,9 mL/min/1.73 m²), $p = 0,065$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (6,9 mL/min/1.73 m², $p < 0,001$). Επιπρόσθετα, η φαινοφιμπράτη μείωσε το λόγο αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων κατά 24% σε σύγκριση με μία κατά 11% μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$). Πρέπει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων.(348) Φαίνεται, λοιπόν, ότι η φαινοφιμπράτη, παρά την αρχική αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης, μπορεί να μειώσει την αλβουμινουρία και να επιβραδύνει τη μείωση του eGFR σε διαβητικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι και οι διαβητικοί ασθενείς με μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (GFR = 30-59 mL/min/1.73 m²) ωφελούνται από τη χορήγηση φαινοφιμπράτης όσον αφορά τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, χωρίς να επιβαρύνεται σημαντικά η νεφρική λειτουργία.(349) Η αύξηση της SCr μετά τη χορήγηση φαινοφιμπράτης πιθανά δεν αντιπροσωπεύει νεφρική βλάβη. Αυτή η αύξηση πιθανά οφείλεται στη μείωση της σύνθεσης των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών στο νεφρό που αποδίδεται στη μείωση της έκφρασης της COX-2.(350) Με αυτό τον τρόπο μειώνεται η αιματική ροή στους νεφρούς εξαιτίας της αγγειοσύσπασης στα νεφρικά αγγεία.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μια πολύ σπάνια, αλλά και η πιο σημαντική παρενέργεια των φιμπρατών είναι η ραβδομυόλυση, η οποία μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη. Παρατηρείται κυρίως όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου για μυοπάθεια ή ραβδομυόλυση (π.χ. μεγάλη ηλικία, υποκείμενη νεφροπάθεια, υποθυρεοειδισμός) ή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα φάρμακα που μεταβολίζονται με τον ίδιο μηχανισμό με τις φιμπράτες, όπως οι στατίνες.(338)

3.4.6.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το αιμοποιητικό σύστημα

Η φαινοφιμπράτη έχει αντιαιμοπεταλιακές δράσεις και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.(351) Επιπρόσθετα, η δόση της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα (περίπου 20-30% μείωση) όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κουμαρινικά αντιπηκτικά με φαινοφιμπράτη και να προσδιορίζεται συχνά ο χρόνος προθρομβίνης, καθώς η φαινοφιμπράτη ανταγωνίζεται την βαρφαρίνη όσον αφορά την πρόσδεσή της στις πρωτεΐνες του πλάσματος.(352)

3.4.6.7 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η κεφαλαλγία, η οποία ωστόσο σπάνια οδηγεί σε διακοπή της θεραπείας, ενώ δεν είναι σαφές εάν η συχνότητά της είναι μεγαλύτερη με τις φιμπράτες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Άλλες παρενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η κόπωση, η ζάλη, η αδυναμία, ο ίλιγγος, η μειωμένη libido, η στυτική δυσλειτουργία και οι διαταραχές του ύπνου.(340)

3.4.6.8 Θρομβοεμβολική νόσος

Στη μελέτη FIELD η φαινοφιμπράτη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για πνευμονική εμβολή (0,7% έναντι 1,1%, $p = 0,0003$) και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (67 έναντι 48 περιστατικών, $p = 0,074$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν ο υποκείμενος μηχανισμός της υπερπηκτικότητας είναι η αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης που παρατηρείται μετά τη χορήγηση των φιμπρατών.(283) Εικάζεται ότι η φαινοφιμπράτη διαμέσου της ενεργοποίησης των PPAR α μειώνει την ενεργοποίηση της COX-2 στο νεφρό, με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών και τη μείωση του eGFR και επομένως και τη μείωση της νεφρικής απέκκρισης της ομοκυστεΐνης.(353, 354) Επειδή η ομοκυστεΐνη θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, η αύξηση των επιπέδων της έχει προταθεί ως πιθανός μηχανισμός που μπορεί να περιορίσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με φαινοφιμπράτη στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Η προσθήκη βιταμινών (φυλλικό οξύ και B6, B12) προλαμβάνει την αύξηση της ομοκυστεΐνης που προκαλείται από τη φαινοφιμπράτη.(355) Ωστόσο, η μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση βιταμινών του συμπλέγματος B και φυλλικού οξέος δεν οδήγησε σε ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε δυο μεγάλες μελέτες.(356) Επομένως, δεν υπάρχει σαφής αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης που παρατηρούνται μετά τη χορήγηση φιμπρατών και του αυξημένου κινδύνου για πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

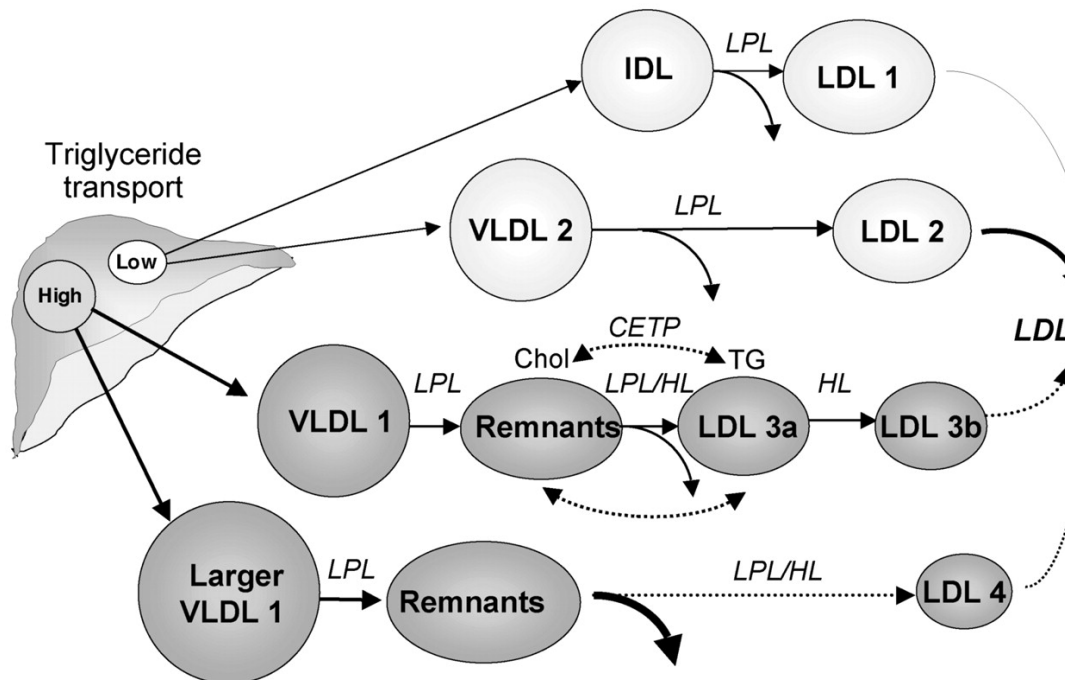
ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

4.1 Μικρά πυκνά LDL (sd-LDL) σωματίδια

4.1.1 Σχηματισμός των sd-LDL σωματιδίων

Οι LDL είναι ένας ετερογενής πληθυσμός σωματιδίων όσον αφορά το μέγεθος, την πυκνότητα και τη χημική τους σύσταση.(357) Έχουν αναγνωρισθεί 2 φαινότυποι ανάλογα με το μέγεθος των LDL σωματιδίων: ο φαινότυπος A, ο οποίος χαρακτηρίζεται από επικράτηση των μεγάλων LDL σωματιδίων (>255 Å) και ο φαινότυπος B, ο οποίος χαρακτηρίζεται από επικράτηση των sd-LDL σωματιδίων (<255 Å).(358)

Εικόνα 7. Σχηματισμός των sd-LDL σωματιδίων



VLDL: πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, IDL: ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LDL χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LDL-R: υποδοχείς των LDL, CETP: πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης, LPL: λιποπρωτεϊνική λιπάση, HL: ηπατική λιπάση

Ο φαινότυπος B έχει συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα TGs.(358) Περίπου το 50% της μεταβλητότητας του μεγέθους των LDL σωματιδίων καθορίζεται από τη συγκέντρωση των TGs στον ορό.(359-361) Σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξάνεται η μεταφορά των TGs από τις πλούσιες σε TGs λιποπρωτεΐνες (VLDL και χυλομικρά) στις LDL που είναι

πτωχές σε TGs, καθώς και η μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τις LDL στις πλούσιες σε TGs λιποπρωτεΐνες (που είναι πτωχές σε χοληστερόλη).(362) Αυτή η μετακίνηση των λιπιδίων ευοδώνεται από την CETP και οδηγεί στο σχηματισμό πλούσιων σε TGs και πτωχών σε χοληστερόλη LDL σωματιδίων.(362) Τα TGs αυτών των LDL υδρολύονται από την ηπατική λιπάση, με αποτέλεσμα το σχηματισμό των sd-LDL σωματιδίων.(362-364) Η ενεργότητα της ηπατικής λιπάσης επηρεάζεται από τις ορμόνες του φύλου, με τα οιστρογόνα να ασκούν ανασταλτική δράση στη μεταγραφή της ηπατικής λιπάσης.(365) Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν μία γενετική προδιάθεση όσον αφορά την εμφάνιση των sd-LDL σωματιδίων.(366-373) Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση των sd-LDL υποκλασμάτων είναι το κάπνισμα,(374, 375) οι διαιτητικές συνήθειες, (376-378) τα επίπεδα της HDL-C,(379) οι πολυμορφισμοί της CETP, (380-383) της ηπατικής λιπάσης,(380, 383) της LPL,(383, 384) καθώς και ο γονότυπος του LDL υποδοχέα σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.(385)

4.1.2 Αθηρογόνος δυνατότητα των sd-LDL σωματιδίων

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των sd-LDL σωματιδίων τους συσχετίζονται με την αυξημένη αθηρογόνο δυνατότητά αυτών των υποκλασμάτων. Τα sd-LDL σωματίδια διεισδύουν εύκολα στον υπενδοθηλιακό χώρο του αρτηριακού τοιχώματος και συνδέονται με τις πρωτεογλυκάνες του έσω χιτώνα.(386, 387) Επιπρόσθετα, υφίστανται εύκολα οξείδωση, με αποτέλεσμα την πρόσληψή τους από τα μακροφάγα και τη διευκόλυνση του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων.(388) Παράλληλα, τα οξειδωμένα LDL σωματίδια αναστέλλουν την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο και προάγουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.(389, 390) Επιπρόσθετα, τα sd-LDL σωματίδια εμφανίζουν μικρότερη χημική συγγένεια με τον LDL υποδοχέα, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα το μεγαλύτερο χρόνο παραμονής τους στην κυκλοφορία.(391-394)

4.1.3 Συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου

Αρκετές μελέτες έδειξαν μία σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στην συγκέντρωση των sd-LDL σωματιδίων και στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.(395, 396) Η αυξημένη συγκέντρωση των sd-LDL συσχετίστηκε με έναν κατά 2-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (EM ή αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσος).(397-401) Επιπρόσθετα, αρκετές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι το μικρό μέγεθος των LDL σωματιδίων αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση

στεφανιαίας νόσου.(402-405) Στην 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.(403) Αυτή η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από τα επίπεδα των TGs, της HDL-C και της LDL-C.(403) Μία ανάλυση των αποτελεσμάτων της ίδιας μελέτης έδειξε μία ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των sd-LDL και στη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου.(406) Ωστόσο μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της χοληστερόλης των sd-LDL και της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου δεν ήταν ανεξάρτητη από τις υπόλοιπες λιπιδαιμικές παραμέτρους.(407)

Παρά την πληθώρα των ενδείξεων όσον αφορά την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της συγκέντρωσης των sd-LDL σωματιδίων και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν το αντίθετο. Για παράδειγμα, μια μελέτη ασθενών/μαρτύρων έδειξε ότι ασθενείς με στεφανιαία νόσο χωρίς δυσλιπιδαιμία εμφάνιζαν αυξημένο μέγεθος LDL σωματιδίων, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Συγκεκριμένα η μέση διάμετρος των LDL σωματιδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ήταν $26,8 \pm 0,08$ nm σε σύγκριση με $26,4 \pm 0,08$ nm στους υγιείς εθελοντές, $p < 0,001$) και η διαφορά αυτή ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, τον BMI, καθώς και από τα επίπεδα της HDL-C και της VLDL-C.(408) Επιπρόσθετα, το αυξημένο μέγεθος των LDL σωματιδίων ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση νέων οξέων στεφανιαίων επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.(409)

Μελέτες έδειξαν μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη συγκέντρωση των sd-LDL σωματιδίων και στον κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικής νόσου των καρωτίδων.(395, 410, 411)

4.2 Υποκλάσματα των HDL

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν μία αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της HDL-C και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.(18, 52) 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.(16) 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.(412) 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.(16, 413) Με βάση τα ευρήματα αυτών των μελετών, διατυπώθηκε η άποψη ότι τα μεγάλα και αραιά HDL σωματίδια παρέχουν μεγαλύτερη προστασία, σε σύγκριση με τα μικρά-πυκνά HDL σωματίδια.(414, 415) Ωστόσο, τα τελευταία έτη μελέτες έδειξαν ότι οι αντιαθηρογόνες ιδιότητες της HDL κυρίως αποδίδονται στα μικρά-πυκνά HDL σωματίδια, τα οποία αποτελούν αποτελεσματικούς υποδοχείς χοληστερόλης και χαρακτηρίζονται από αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα, σε σύγκριση με τα μεγάλα HDL σωματίδια.(16, 416) Στη μελέτη VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη γεμφιμπροζίλη αποδόθηκε κυρίως στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C και ειδικότερα στην αύξηση του αριθμού των μικρών HDL σωματιδίων.(417)

Γενικότερα φαίνεται ότι οι αντιαθηρογόνες δράσεις των HDL σωματιδίων μειώνονται σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο.(11) Μάλιστα, ορισμένες νοσολογικές οντότητες, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζονται όχι μόνο από χαμηλά επίπεδα HDL-C, αλλά και από δυσλειτουργικά HDL σωματίδια.(11) Αυτά τα δυσλειτουργικά σωματίδια χαρακτηρίζονται από μεταβολές της δομής και του μεταβολισμού τους. Τέτοιες μεταβολές είναι ο εμπλουτισμός του πυρήνα τους με TGs, η διαταραχή του σχηματισμού της apoA1, η αντικατάσταση της apoA1 από αμυλοειδές A και η οξειδωτική τροποποίηση αυτών των λιποπρωτεϊνών.(11)

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

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 ιδιότητα του να επάγει την έκκριση βιοδραστικών ουσιών από τα αιμοπετάλια, καθώς και τη συσσώρευση αυτών των κυττάρων.(418)

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,(419) τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα,(420) τα ηωσινόφιλα, τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα,(420) τα αιμοπετάλια,

τα μαστοκύτταρα, καθώς και τα σπερματοζωάρια.(421) 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.(422, 423)

4.3.2 Εκκρινόμενη μορφή της LpPLA₂ του πλάσματος

Η LpPLA₂ του πλάσματος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Farg και συν.(424), 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.(425) Το ένζυμο που καταλύει την αντίδραση αυτή ονομάστηκε ακετυλοϋδρολάση του παράγοντα των αιμοπεταλίων (PAF-AH ή LpPLA₂). Το cDNA της LpPLA₂ κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη μεγέθους 441 αμινοξέων. Το υπολογιζόμενο με βάση την αλληλουχία των αμινοξέων μοριακό βάρος είναι 45,4 kDa.(426, 427)

Ποικίλα κύτταρα, όπως είναι τα μακροφάγα,(428) τα αιμοπετάλια,(429, 430) τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα(431) και τα ηπατοκύτταρα(432) έχουν την ικανότητα να παράγουν και να εκκρίνουν το ένζυμο στο πλάσμα. Επιπρόσθετα, μελέτες έδειξαν ότι η LpPLA₂ του πλάσματος παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα, τα οποία ωστόσο διατηρούν ένα μικρό μέρος από την ενεργότητα του ενζύμου.(433) Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί μία σημαντική έκφραση της LpPLA₂ του πλάσματος στον εγκέφαλο, στο λευκό λιπώδη ιστό, στον πλακούντα(433) και στην ανθρώπινη αορτή(434). Τα ηπατοκύτταρα παράγουν σημαντικές ποσότητες LpPLA₂ μετά από κατάλληλο ερεθισμό, αλλά το μεγαλύτερο μέρος αυτής της ενζυμικής ενεργότητας εκκρίνεται στη χολή.(435) 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.(435)

Η LpPLA₂ του πλάσματος είναι ένα υδρόφοβο μόριο, το οποίο κυκλοφορεί συνδεδεμένο με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια.(426) Συγκεκριμένα, το 70-80% της ενεργότητας της LpPLA₂ ανιχνεύεται στις LDL και το υπόλοιπο 20-30% στις HDL.(426, 436, 437) 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.(438, 439) Πρέπει να τονισθεί ότι

δεν περιέχουν όλα τα LDL σωματίδια LpPLA₂. Συγκεκριμένα, 1/10000 μεγάλα και 1/100 sd-LDL περιέχει LpPLA₂, δηλαδή τα περισσότερα LDL σωματίδια δεν περιέχουν LpPLA₂.(439) Μια άλλη λιποπρωτεΐνη η οποία περιέχει υψηλά επίπεδα ενεργότητας της LpPLA₂ είναι η λιποπρωτεΐνη Lp(a).(440, 441)

Παρά το γεγονός ότι μία από τις δράσεις της LpPLA₂ είναι η αδρανοποίηση των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων που παράγονται σε συνθήκες οξειδωτικού stress, το ένζυμο υπόκειται και το ίδιο σε οξειδωτική απενεργοποίηση.(439) Τόσο φυσικές (π.χ. ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και βαρέα μέταλλα)(442, 443) όσο και μη φυσικές (π.χ. καπνός τσιγάρων)(444) οξειδωτικές ουσίες φαίνεται ότι έχουν την ικανότητα να απενεργοποιούν την LpPLA₂.

Η παραγωγή της LpPLA₂ ρυθμίζεται από διάφορους εξωγενείς παράγοντες, όπως είναι τα υποστρώματα και μία ποικιλία κυτταροκινών και στεροειδών ορμονών, καθώς και από την κυτταρική διαφοροποίηση.(445, 446) Επιπρόσθετα, ο βαθμός της διαφοροποίησης των κυττάρων φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ικανότητα των φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων να ρυθμίζουν την έκκριση της LpPLA₂.(445, 447-449)

4.3.3 Συσχέτιση της LpPLA₂ με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου

4.3.3.1 Παλαιότερα δεδομένα

Η LpPLA₂ συνδέεται με την apoB των LDL και αυτό το σύμπλοκο μεταφέρεται σε τμήματα του αγγειακού τοιχώματος με αυξημένη ευαισθησία για τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας.(450) Η οξείδωση της LDL έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό φωσφολιπιδίων που υδρολύονται από την LpPLA₂ με αποτέλεσμα το σχηματισμό δυο ομάδων βιοενεργών ουσιών, της lysoPC και των oxNEFA.(450) Τα κατεξοχήν αθηρογόνα sdLDL σωματίδια περιέχουν σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις lysoPC σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα και λιγότερο αθηρογόνα υποκλάσματα της LDL.(451) Ο εμπλουτισμός των sdLDL σωματιδίων με LpPLA₂ έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή lysoPC κατά τη διάρκεια της οξείδωσης αυτών των σωματιδίων σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα LDL σωματίδια τόσο σε νορμολιπιδαιμικά άτομα, όσο και σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς.(451, 452) Τα oxNEFA, το δεύτερο προϊόν της αντίδρασης που καταλύεται από την LpPLA₂ του πλάσματος, με τη σειρά τους δρουν χημειοτακτικά για τα μονοκύτταρα/μακροφάγα.(450) Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τόσο η lysoPC όσο και τα oxNEFA πιθανά εμπλέκονται στη μετατροπή μιας σταθερής αθηρωματικής πλάκας σε ασταθή.(450, 453)

Σε αντιδιαστολή με την LpPLA₂ του πλάσματος, η οποία αντικατοπτρίζει κυρίως το ποσοστό της ενζυμικής ενεργότητας που βρίσκεται συνδεδεμένο στις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB, η LpPLA₂ των HDL (HDL-LpPLA₂) διαθέτει σημαντικές αντιαθηρογόνες ιδιότητες και προστατεύει από την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Έτσι, αν και ποσοτικά η ενζυμική ενεργότητα των HDL σωματιδίων αποτελεί μικρό μόνο ποσοστό της συνολικής ενζυμικής ενεργότητας του πλάσματος(454), μελέτες έδειξαν ότι η ικανότητα των HDL σωματιδίων να προστατεύουν τα LDL σωματίδια από την οξειδωση(455), καθώς και να μειώσουν τη βιολογική δραστηριότητα των ήδη οξειδωμένων LDL σωματιδίων(456) οφείλεται σε πολύ μεγάλο βαθμό στην ιδιότητα των HDL σωματιδίων να υδρολύουν τον PAF και τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια.

Μελέτες σε υγιή άτομα έδειξαν ότι η ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος αυξάνεται προοδευτικά με την πάροδο της ηλικίας και οι άνδρες εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερη ενεργότητα του ενζύμου σε σύγκριση με τις γυναίκες της ίδιας ηλικιακής ομάδας.(457-459) Αυτές οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, οι οποίες αποδίδονται στην κατασταλτική επίδραση των οιστρογόνων στην παραγωγή του ενζύμου(460), τείνουν να εξαλειφθούν μετά την ηλικία των 50 ετών. Στις περισσότερες μελέτες η ενεργότητα του ενζύμου στο πλάσμα εμφάνιζε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της ολικής και LDL-C, καθώς και με τις συγκεντρώσεις της apoB(458, 461-463). Περίπου το 60% της διακύμανσης της ενεργότητας της Lp-PLA₂ που παρατηρείται σε υγιή άτομα οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες.(461)

Σε μια ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)(464) περιελήφθησαν 508 μέσης ηλικίας άνδρες με υπερχοληστερολαιμία οι οποίοι εμφάνισαν στεφανιαία νόσο σε μια περίοδο παρακολούθησης 4.9 ετών και οι οποίοι συγκρίθηκαν με 1160 υγιείς μάρτυρες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης, η κατά μία σταθερή απόκλιση αύξηση της συγκέντρωσης της LpPLA₂ συσχετιζόνταν με έναν κατά 18% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

Τα αποτελέσματα μιας υποανάλυσης της μελέτης ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)(465) με 608 άνδρες και γυναίκες που εμφάνισαν στεφανιαία νόσο και 740 άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς στεφανιαία νόσο, με διάρκεια παρακολούθησης 6-8 έτη, έδειξαν ότι τα άτομα με την υψηλότερη συγκέντρωση της Lp-PLA₂ είχαν ένα κατά 78% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν συγκέντρωση Lp-PLA₂ στα χαμηλότερα επίπεδα. Πρέπει να επισημανθεί ότι σε

άτομα με LDL-C <130 mg/dL τα επίπεδα της LpPLA₂ συσχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με διπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.(465)

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.(466) Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η κατά μία σταθερή απόκλιση αύξηση της συγκέντρωσης της LpPLA₂ συσχετίζονταν, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, με ένα κατά 28% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

Επιπρόσθετες ενδείξεις για τη συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας ή της μάζας του ενζύμου και της καρδιαγγειακής νόσου παρέχονται και από πιο πρόσφατες μελέτες.(467-470) Υπάρχουν επίσης δεδομένα σχετικά με το ρόλο του ενζύμου σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο.(471-475)

Η συσχέτιση της Lp-PLA₂ με την εμφάνιση αγγειακής εγκεφαλικής νόσου έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες. Η μελέτη Rotterdam(467) έδειξε ότι οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα ενεργότητας Lp-PLA₂ είχαν ένα κατά 97% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα ενεργότητας του ενζύμου. Μάλιστα η αύξηση της ενεργότητας κατά μία σταθερή απόκλιση συσχετίζονταν με ένα κατά 27% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΑΕΕ. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης ARIC.(476)

Μια μετα-ανάλυση στην οποία περιελήφθησαν 14 μελέτες (περίπου 20.500 ασθενείς) έδειξε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της LpPLA₂ και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.(477) Συγκεκριμένα, η αύξηση των επιπέδων του συσχετίζεται με έναν κατά 60% αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου.

Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ενεργότητας της LpPLA₂ σε σύγκριση με άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση αυτού του συνδρόμου.(478) Δυο πρόσφατες μελέτες(479, 480) έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα (μάζας και ενεργότητας) του ενζύμου αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου πέρα από τον κίνδυνο που οφείλεται στο μεταβολικό σύνδρομο.

Ένα πρόβλημα είναι ότι δεν υπάρχει μία ενιαία μέθοδος εκτίμησης της LpPLA₂. Έτσι, υπάρχουν μελέτες που χρησιμοποιούν την ενεργότητα και μελέτες που χρησιμοποιούν τη μάζα του ενζύμου, ενώ η συσχέτιση μεταξύ αυτών των δύο παραμέτρων είναι σχετικά χαμηλή ($r=0.36$). (453) Το 2008 η συγκέντρωση της LpPLA₂ προτάθηκε για τον καθορισμό

του καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως σε ασθενείς μέτριου ή και υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.(481) Η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων LpPLA₂ (>200 ng/mL) έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του εκτιμώμενου 10ετή κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, δηλαδή τη μετατόπιση από μέτριου κινδύνου σε υψηλού κινδύνου και από υψηλού κινδύνου σε πολύ υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα. Ωστόσο σε μία μελέτη μενδελιανής (γενετικής) τυχαιοποίησης μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη συγκέντρωση της LpPLA₂ δεν συσχετίστηκαν με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.(482)

4.3.3.2 Εκλεκτικοί αναστολείς της Lp-PLA₂

Παρά τη συνεχή βελτίωση των κλασικών θεραπευτικών σχημάτων για την πρόληψη και αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου, η επίπτωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας παραμένει αυξημένη και αυτό το εύρημα έχει οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στη μείωση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου. Με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που ανέδειξαν την LpPLA₂ ως έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου καθώς και τα δεδομένα ιστολογικών μελετών ανθρώπινου αθηρώματος στεφανιαίων αρτηριών που έδειξαν αυξημένη παρουσία του ενζύμου σε πλάκες που είναι επιρρεπείς σε ρήξη, η LpPLA₂ είχε αναδειχθεί ως ένας υποσχόμενος θεραπευτικός στόχος για τη μείωση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι πρώτες προσπάθειες ανεύρεσης εκλεκτικών αναστολέων της LpPLA₂ οδήγησαν σε μια οικογένεια ισχυρών αναστολέων της LpPLA₂, τις αζετιδινόνες (azetidionones).(483, 484) Αυτή η τάξη των εκλεκτικών αναστολέων της LpPLA₂ είχε ως στόχο το κατάλοιπο της σερίνης του καταλυτικού κέντρου της LpPLA₂.(483) Σε πειράματα *in vitro* η εκλεκτική αναστολή της LpPLA₂, με τους πιο ισχυρούς αναστολείς αυτής της οικογένειας, όπως το SB-222657, μείωσε την παραγωγή των lysoPC και των oxNEFA κατά τη διάρκεια της οξειδωσης της LDL. Τα βιοδραστικά προϊόντα της ενζυμικής ενεργότητας της LpPLA₂ ευθύνονται σημαντικά για τις αθηρογόνες δράσεις αυτού του ενζύμου.(484, 485) Επιπλέον, η αναστολή της LpPLA₂ με το SB-222657 είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή του χημειοτακτισμού των μονοκυττάρων(484), ενώ απέτρεψε τον κυτταρικό θάνατο των μονοκυττάρων/μακροφάγων που προκαλείται από την οξειδωμένη LDL.(485) Επόμενες ερευνητικές προσπάθειες ανέδειξαν μια σειρά πυριμιδονικών αναλόγων που έχουν πολύ ισχυρότερη ανασταλτική δράση από τις αζετιδινόνες. Τα ανάλογα αυτά αναστέλλουν

εκλεκτικά την LpPLA2 *in vitro*, σε συγκεντρώσεις nM.(486-488) Μεταξύ αυτών, το SB-480848 έδειξε ότι πλεονεκτεί ως προς το ανασταλτικό του προφίλ τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* σε σύγκριση με όλες τις άλλες υποκατεστημένες πυριμιδόνες.(488) Μελέτες ενζυμικής κινητικής απέδειξαν ότι το SB-480848 είναι ένας αντιστρεπτός αναστολέας της ανασυνδυασμένης LpPLA2 με $K_i=110$ pM. Το SB-480848 αναστέλλει ισχυρά την LpPLA2 στο ανθρώπινο πλάσμα με $IC_{50}=5\pm 2$ nM. Επιπλέον, το SB-480848 αναστέλλει την παραγωγή της Lyso-PC κατά τη διάρκεια της οξείδωσης της LDL ($IC_{50}=4\pm 3$ nM) καθώς και το χημειοτακτισμό των μονοκυττάρων ($IC_{50}=4\pm 1$ nM). Η χορήγηση 10 mg/kg SB-480848 από το στόμα σε υπερλιπιδαιμικά κουνέλια μείωσε την ενεργότητα της LpPLA2 του πλάσματος > 60%, η οποία διατηρήθηκε μειωμένη για περισσότερο από 24h. Δύο ώρες μετά τη χορήγηση 30 mg/kg SB-480848 από το στόμα, σε αυτά τα πειραματόζωα η ενεργότητα της Lp-PLA2 στις αθηρωματικές πλάκες μειώθηκε κατά 95%.(488) Άλλα σημαντικά χαρακτηριστικά του SB-480848 που το διακρίνει από τα άλλα ανάλογα της οικογένειας των υποκατεστημένων πυριμιδονών, είναι η σχετικά απλή χημική του σύνθεση και η μικρή αλληλεπίδρασή του με τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 του ήπατος.(488) Επιπρόσθετα, το SB-480848 σε συγκέντρωση 1μM ελάχιστα αναστέλλει τις εκκρινόμενες (s) PLA2s, οι οποίες εμπλέκονται στην αθηρογένεση (0% αναστολή για τις sPLA2-IIa και sPLA2-V και 8% αναστολή για την sPLA2-X).(489) Αυτή η μικρή ανασταλτική δράση του SB-480848 έναντι των sPLA2s είναι αναμενόμενη, δεδομένου ότι έχουν πολύ διαφορετικό καταλυτικό μοτίβο σε σύγκριση με το αντίστοιχο της LpPLA2.(490) Εξαιτίας των παραπάνω σημαντικών χαρακτηριστικών του, το SB-480848, με την επιστημονική ονομασία Darapladib (GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA) επιλέχθηκε για περαιτέρω μελέτες στον άνθρωπο.

4.3.3.3 Darapladib και κλινικές μελέτες

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

στο πλάσμα κατά 57% ή 82%, αντίστοιχα, και της ενεργότητας της LpPLA2 στην πλάκα κατά 55% ή 81%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.(491) Η επίδραση του darapladib στην ενεργότητα της LpPLA2 του πλάσματος καθώς και στα επίπεδα άλλων δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου διερευνήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, παράλληλων ομάδων, μελέτη φάσης-2 στην οποία συμμετείχαν 959 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμου κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.(492) Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 20 ή 80 mg ημερησίως. Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της LDL-C στο πλάσμα και οι ασθενείς με επίπεδα μικρότερα από 115 mg/dL τυχαιοποιήθηκαν σε 40, 80 ή 160 mg darapladib ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Η ενεργότητα της LpPLA2 μειώθηκε κατά 43%, 55% και 66% στα άτομα που έλαβαν 40, 80 και 160 mg darapladib, αντίστοιχα. Η μάζα της LpPLA2 που μετρήθηκε σε μία υποομάδα 228 ατόμων μειώθηκε κατά 9,6%, 12,9%, και 9,3% με τη χορήγηση 40, 80, ή 160 mg, με darapladib, αντίστοιχα. Η θεραπεία με darapladib δεν μετέβαλε τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, της HDL-C ή των TGs του πλάσματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σημειώθηκε μια σημαντική μείωση των επιπέδων της ιντερλευκίνης-6, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή των επιπέδων της hsCRP σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση σε βιοδείκτες που χαρακτηρίζουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (P-σελεκτίνη, πρόσδεμα CD40, 11-δεϋδροθρομβοξάνη B2), γεγονός που υποδηλώνει ότι η αναστολή της LpPLA2 από το darapladib δεν επηρεάζει τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Δεν υπήρξαν σημαντικά προβλήματα όσον αφορά την ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.(492) Η επίδραση του darapladib στη σύσταση και τον όγκο της στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας καθώς και στα επίπεδα στο πλάσμα διαφόρων βιοδεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου διερευνήθηκαν στην κλινική μελέτη IBIS-2 (International Biomarkers and Imaging Study), μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης-2(493). Στη μελέτη συμμετείχαν 330 ασθενείς με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο, οι οποίοι έλαβαν 160 mg darapladib ημερησίως (n=175) ή εικονικό φάρμακο (n=155) για 12 μήνες. Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η μορφολογία της στεφανιαίας πλάκας, η οποία προσδιορίστηκε με ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS) και τα επίπεδα της hsCRP στο πλάσμα, ενώ στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλήφθηκαν αρκετοί βιοδείκτες του πλάσματος (LDL-C, ενεργότητα LpPLA2, δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων), το μέγεθος του νεκρωτικού πυρήνα

(με IVUS-radiofrequency), το μέγεθος του αθηρώματος (με IVUS-greyscale), καθώς και κλινικές παράμετροι ασφαλείας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, το darapladib δεν επηρεάζει τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων, της hsCRP και των βιοδεικτών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων στο πλάσμα, ενώ μειώνει σημαντικά (59%) την ενεργότητα της Lp-PLA2 στο πλάσμα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0.001$).⁽⁴⁹³⁾ Θα πρέπει να επισημανθεί ότι ένα σημαντικό υψηλό ποσοστό ασθενών που έλαβε τη θεραπεία με darapladib (62%) εμφάνισε πολύ χαμηλά επίπεδα hsCRP (<1 mg/l) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (45%, $p < 0,008$). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά το πρωτεΐν καταληκτικό σημείο στη μορφολογία της στεφανιαίας πλάκας μεταξύ των δύο ομάδων, παρατηρήθηκε ωστόσο σημαντική αναστολή της επέκτασης του όγκου του νεκρωτικού πυρήνα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με darapladib (διαφορά $-5,2$ mm³, $p = 0,012$) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο στην οποία υπήρξε σημαντική αύξηση του νεκρωτικού πυρήνα. Το φάρμακο παρουσίασε καλό προφίλ ασφαλείας. Δεδομένου ότι το μέγεθος του νεκρωτικού πυρήνα είναι βασικό χαρακτηριστικό των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ρήξης της πλάκας και θρόμβωση, τα αποτελέσματα της μελέτης IBIS-2 έδειξαν ότι το darapladib μπορεί να είναι ένας χρήσιμος θεραπευτικός παράγοντας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

4.3.3.4 Νεότερα δεδομένα

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

Η STABILITY ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική κλινική μελέτη. Στη μελέτη συμμετείχαν 14.500 ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο που έλαβαν ημερησίως 160 mg darapladib σε δισκία εντερικής απορρόφησης ή εικονικό φάρμακο.⁽⁴⁹⁴⁾ Η STABILITY αξιολόγησε κατά πόσο η εκλεκτική αναστολή της LpPLA2 με το darapladib σε συνδυασμό με την κλασική

θεραπευτική αγωγή που ακολουθείται στους ασθενείς αυτούς παρέχει επιπρόσθετο κλινικό όφελος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης οι ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα με τα υψηλότερα επίπεδα LpPLA2 είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE), όπως ο καρδιαγγειακός θάνατος, το θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, και το μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο (HR 1,50, 95% CI 1,23–1,82, $p < 0,0001$) σε σύγκριση με τους ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα με τα χαμηλότερα επίπεδα LpPLA2.(494) Παρά το γεγονός ότι τα υψηλά επίπεδα της LpPLA2 συσχετίστηκαν με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η κατά 65% μείωση της ενεργότητας της LpPLA2 μετά τη χορήγηση του darapladip δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.(494)

Η μελέτη SOLID-TIMI 52 περιελάμβανε 13.026 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η μελέτη εξέτασε εάν η ημερήσια χορήγηση 160 mg darapladib μπορεί να μειώσει με ασφάλεια τις πιθανότητες για MACE (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο), όταν η αγωγή με darapladib αρχίσει 30 ημέρες μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η χορήγηση του darapladib δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για την εμφάνιση των MACE σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [903 ασθενείς (16,3%) έναντι 910 ασθενείς (15,6%) έπειτα από 3 χρόνια θεραπείας με darapladib ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα; HR 1,00, 95% CI, 0,91-1,09, $p = 0,93$].(495)

Συνοψίζοντας, παρά τον αδιαμφισβήτητο παθοφυσιολογικό ρόλο της LpPLA2 στην αθηροσκλήρωση και αντίθετα από τα δεδομένα των μελετών παρατήρησης, οι μελέτες φάσης III έδειξαν ότι οι αναστολείς του ενζύμου δεν μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και από μία μελέτη μενδελιανής (γενετικής) τυχαιοποίησης.(496)

4.4 Δείκτες οξειδωτικού στρες

4.4.1 Ισοπροστάνια στο πλάσμα και στα ούρα

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. Τα ισοπροστάνια ανευρίσκονται στο πλάσμα και στα ούρα υπο φυσιολογικές συνθήκες, ενώ τα επίπεδα τους αυξάνονται σε περιπτώσεις οξειδωτικού στρες. Συγκεκριμένα, τα 8-ισοπροστάνια (8-epi PGF_{2α}) φαίνεται ότι έχουν

σημαντικές βιολογικές δράσεις αφού αποτελούν ισχυρούς παράγοντες πρόκλησης πνευμονικής και νεφρικής αγγειοσύσπασης, ενώ έχουν συσχετισθεί με το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο και την τοξική βλάβη των πνευμόνων από οξυγόνο.(497, 498) Τα 8-epi PGF_{2α} έχουν προταθεί ως δείκτες ελλειμματικής αντιοξειδωτικής δραστηριότητας και οξειδωτικού στρες, ενώ αυξημένα επίπεδα 8-epi PGF_{2α} παρατηρούνται σε βαρείς καπνιστές.(499) Στο πλάσμα υγιών εθελοντών ανευρίσκονται μικρές συγκεντρώσεις 8-epi PGF_{2α} (40-100 pg/mL) η οποίες αυξάνονται με την ηλικία των ατόμων. Αντίστοιχα, τα φυσιολογικά επίπεδα 8-epi PGF_{2α} στα ούρα είναι περίπου 10-50 ng/mmol κρεατινίνης.(500)

Τα επίπεδα των ισοπροστανίων θεωρούνται η πλέον αξιόπιστη μέτρηση για την αξιολόγηση του οξειδωτικού στρες.(501-504) 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 των 8-epi PGF_{2α}.(505, 506) Η επίδραση της φαινοφιμπράτης στα επίπεδα των ισοπροστανίων στο πλάσμα σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία φαίνεται ότι συσχετίζεται με την αρχική τιμή των ισοπροστανίων.(507) 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.(507)

4.4.2 ox-LDL

Τα ox-LDL, προϊόντα οξείδωσης των LDL σωματιδίων, όταν εισέρχονται στο αρτηριακό τοίχωμα προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και προάγουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων καθώς και διάφορες φλεγμονώδεις διεργασίες με αποτέλεσμα την προαγωγή της δημιουργίας της αθηροσκληρωτικής πλάκας.(508) Τα υψηλά επίπεδα της ox-LDL έχουν αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.(509, 510) Συγκεκριμένα, ο τίτλος αυτό-αντισωμάτων έναντι των ox-LDL αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων σε Φιλανδούς άνδρες.(511)

4.4.3 Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (mean platelet volume, MPV)

4.4.3.1 Γενικά

Το μέγεθος των αιμοπεταλίων, όπως αυτό εκτιμάται από τον μέσο όγκο αιμοπεταλίων (MPV), υποδηλώνει την ενεργότητα των αιμοπεταλίων αφού τα μεγαλύτερα σε μέγεθος αιμοπετάλια αντιπροσωπεύουν ανώριμα, υπερδραστήρια αιμοπετάλια που εκκρίνουν παράγοντες που ευοδώνουν τη θρόμβωση, συμβάλλοντας στη δημιουργία αθηροθρόμβωσης. (512, 513)

4.4.3.2 Συσχέτιση του MPV με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου

Το MPV είναι ένας νέος παράγοντας κινδύνου όσον αφορά την ολική αγγειακή θνητότητα και την καρδιαγγειακή νόσο, ενώ άτομα με τιμές MPV >11 fL έχουν παρόμοιο σχετικό κίνδυνο με άτομα με παχυσαρκία ή καπνιστές που έχουν χαμηλές τιμές MPV. (514) Επιπρόσθετα, αυξημένες τιμές MPV έχουν συσχετισθεί με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα.(515, 516) Σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ οι υψηλότερες τιμές του MPV συσχετίστηκαν με μεγαλύτερα έμφρακτα στην απεικόνιση με αξονική τομογραφία εγκεφάλου και με χειρότερη κλινική έκβαση σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλότερες τιμές MPV.(517) Επιπλέον, σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή τιμές MPV ≥ 8.9 fL συσχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερη επίπτωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν MPV <8 fL.(518) Σε πληθυσμό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι τιμές του MPV είναι υψηλότερες σε άτομα που έχουν καρδιαγγειακή νόσο.(519) Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές του MPV σε διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.(520) Πρέπει να επισημανθεί ότι υψηλές τιμές MPV σε υπερτασικούς ασθενείς έχουν συσχετισθεί με πρωτεϊνουρία, υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, αυξημένες τιμές hsCRP και πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων.(521) Υψηλές τιμές MPV έχουν συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση ΣΝ σε διαβητικούς ασθενείς, αποτυχία της θρομβόλυσης σε ασθενείς με οξύ ΕΜ με ανάρπωση του διαστήματος ST, καθώς και με απορρυθμισμένη και θάνατο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.(518, 522, 523)

4.4.3.3 Επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής στον MPV

Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής στα επίπεδα του MPV είναι ελλιπή. Η χορήγηση ατορβαστατίνης (10-80 mg/ημέρα) έχει συσχετισθεί με μία μη δοσοεξαρτώμενη μείωση του MPV σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία.(524) Επιπρόσθετα, η

χορήγηση ροσουβαστατίνης (10 mg/ημέρα για 12 εβδομάδες) έχει συσχετισθεί με μείωση του MPV (από $8,4 \pm 1,2$ σε $8,1 \pm 1,3$ fL, $p < 0,001$) σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία.(525, 526) Η μείωση του MPV μετά τη χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν συσχετίσθηκε με τις μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος.(526) Η χορήγηση φαινοφιμπράτης σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία δεν έχει συσχετισθεί με μεταβολές του MPV.(527)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η σύγκριση του συνδυασμού συμβατικής δόσης στατίνης με ER-NA/ΛΡΙΠΤ έναντι του συνδυασμού συμβατικής δόσης στατίνης με φαινοφιμπράτη έναντι της μονοθεραπείας με μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης όσον αφορά την επίδραση τους στο λιπιδαιμικό προφίλ, σε μεταβολικές παραμέτρους, καθώς και σε νεώτερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία δεν ρυθμίζονται επαρκώς με μία συμβατική δόση στατίνης.

Το **πρωτογενές καταληκτικό σημείο** ήταν οι μεταβολές των επιπέδων της **LDL-C** και της **non-HDL-C** 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Τα **δευτερογενή καταληκτικά σημεία** συμπεριλάμβαναν μεταβολές:

- Στα επίπεδα των TGs, της HDL-C και της LDL-C
- Στα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών του ορού A1, B, E, του λόγου Apo A1/B και της Lp(a)
- Στα υποκλάσματα της LDL-C (μέσο μέγεθος σωματιδίων LDL, επίπεδα sd-LDL-C)
- Στα υποκλάσματα της HDL-C (επίπεδα της χοληστερόλης των μικρών και μεγάλων σωματιδίων HDL)
- Στην ολική ενεργότητα της Lp-PLA2 του πλάσματος, καθώς και της Lp-PLA2 που είναι συνδεδεμένη με τις HDL
- Στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του ορού
- Στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας
- Στην ομοιοστασία του ουρικού οξέος
- Στις παραμέτρους της ομοιοστασίας των υδατανθράκων
- Στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και τις σωματομετρικές παραμέτρους
- Στις παραμέτρους του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής, όπως στα επίπεδα του 8-ισοπροστανίου στο αίμα και στα ούρα, της οξειδωμένης LDL (oxLDL), της hs-CRP και του MPV

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

5.1.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν ασθενείς >18 ετών με μικτή δυσλιπιδαιμία (LDL-C >160 mg/dL και TGs \geq 150 και <500 mg/dL) που παρακολουθούνταν στο Εξωτερικό Ιατρείο Μελέτης των Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από το Δεκέμβριο του 2009 έως και τον Ιανουάριο του 2011. Όλοι οι ασθενείς δεν είχαν επιτύχει τους στόχους τους όσον αφορά τα επίπεδα της LDL-C ή της non-HDL-C, όπως αυτά καθορίζονται σύμφωνα με τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο για τον κάθε ασθενή, ενώ λάμβαναν μονοθεραπεία με συμβατική δόση στατίνης (10-40 mg σιμβαστατίνης, 10-20 mg ατορβαστατίνης ή 5-10 mg ροσουβαστατίνης) για τουλάχιστον 6 μήνες.(88) Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, αφού ενημερώθηκαν, έδωσαν γραπτή συγκατάθεση και το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

5.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με 1) επίπεδα TGs > 500 mg/dL, 2) έκπτωση της νεφρικής λειτουργία SCr >1.6 mg/dL ή/και eGFR <60 mL/min/1,73 m², 3) υποθυρεοειδισμό [TSH (thyroid-stimulating hormone) >5 IU/mL] 4) νοσήματα του ήπατος (τιμές των AST/ALT >2 X ULN), 4) γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν έπαιρναν αντισυλληπτικά μέτρα ή που επιθυμούσαν να κυοφορήσουν κατά τη διάρκεια της μελέτης, 5) κατανάλωση αλκοόλ >3 ποτά την ημέρα για τους άνδρες και >2 ποτά την ημέρα για τις γυναίκες, 6) ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας και 7) λήψη άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (εκτός από τη στατίνη σε συμβατική δόση) ή διακοπή για λιγότερο από 4 εβδομάδες. Ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση συμμετείχαν στη μελέτη εφόσον είχαν ΑΠ <140/90 mmHg και η αντιυπερτασική τους αγωγή παρέμενε σταθερή τους τελευταίους 3 μήνες, ενώ διαβητικοί ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη εφόσον ρυθμίζονταν επαρκώς (HbA1c <7%) με τη χορήγηση ενός ή δύο αντιδιαβητικών φαρμάκων (δεν επιτρεπόταν αλλαγή της αντιυπερτασικής ή αντιδιαβητικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης).

5.1.3 Φαρμακευτική αγωγή

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις ακόλουθες 3 ομάδες των ασθενών:

α) αλλαγή της συμβατικής δόσης στατίνης σε μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης (40 mg/ημέρα)

ή

β) προσθήκη φαινοφιμπράτης (200 mg/ημέρα) στη συμβατική δόση στατίνης

ή

γ) προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ (1.000/20 mg/ημέρα τον πρώτο μήνα και στη συνέχεια διπλασιασμός της δόσης στα 2.000/40 mg/ημέρα για τους επόμενους 2 μήνες) στη συμβατική δόση στατίνης.

5.1.4 Διάρκεια της μελέτης

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

5.1.5 Συμμόρφωση στην θεραπεία και ανεπιθύμητες ενέργειες

Για τον έλεγχο της συμμόρφωσης στη θεραπεία έγινε καταμέτρηση των δισκίων που έλαβε ο κάθε ασθενής. Λήψη <80% των δισκίων θεωρήθηκε ως ανεπαρκής συμμόρφωση στη θεραπεία. Τα δεδομένα ασθενών με ανεπαρκή συμμόρφωση δεν συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση. Επιπρόσθετα, έγινε καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η θεραπεία διακόπηκε όταν παρατηρήθηκε μία ανεπιθύμητη ενέργεια (π.χ. εξάψεις, γαστρεντερικές διαταραχές) που επηρέαζε τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία καθώς και σε εκείνες τις περιπτώσεις στις οποίες παρατηρήθηκε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών (AST/ALT) >3 X ULN ή της SCr >20% της αρχικής τιμής ή σε κλινικά σημαντική υπεργλυκαιμία. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες γνωστοποιήθηκαν στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) με τη συμπλήρωση της ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ.

5.1.6 Συλλογή δεδομένων

5.1.6.1 Ιστορικό

Σε κάθε επίσκεψη έγινε καταγραφή των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, όπως είναι η ηλικία, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και το ατομικό αναμνηστικό υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην παρουσία δυσλιπιδαιμίας ή πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού, ένα γεγονός που υποδηλώνει την

παρουσία πρωτοπαθούς γενετικής διαταραχής του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών [π.χ. οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (familial hypercholesterolemia, FH)]. Επιπρόσθετα, έγινε καταγραφή των φαρμάκων που έπαιρνε ο κάθε ασθενής πριν από την τροποποίηση της αγωγής.

5.1.6.2 Αντικειμενική εξέταση

Σε κάθε επίσκεψη μετρήθηκε το βάρος και το ύψος και υπολογίστηκε ο BMI (βάρος / ύψος²) σε kg/m² για κάθε ασθενή. Παράλληλα, μετρήθηκε η περιφέρεια της μέσης (με μη διατάσιμη μετροταινία σε οριζόντιο επίπεδο στην μικρότερη περίμετρο μεταξύ λαγονίου ακρολοφίας και κατώτερου ορίου του πλευρικού τόξου), καθώς και η ΑΠ σε καθιστή θέση. Αναλυτικά για την ΑΠ χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος 3 μετρήσεων στο δεξί άνω άκρο με διαφορά 1 min μεταξύ των μετρήσεων, εφόσον οι ασθενείς είχαν παραμείνει για τουλάχιστον 5 min σε καθιστή θέση. Οι μετρήσεις έγιναν από εκπαιδευμένους κλινικούς ιατρούς με τη χρήση ηλεκτρονικού σφυγμομανόμετρου (WatchBP Office, Microlife WatchBP AG, Widnau, Switzerland).

5.1.6.3 Εργαστηριακός έλεγχος

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

Πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και μετά από 12 εβδομάδες, πραγματοποιήθηκε μία γενική εξέταση αίματος για τον προσδιορισμό του αιματοκρίτη (Hct), της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (Hb), καθώς και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και των αιμοπεταλίων (PLT).

Ο διαχωρισμός του ορού έγινε μετά από φυγοκέντρηση στις 3.000 στροφές για 15 λεπτά και τα δείγματα καταψύχθηκαν στους -80°C.

Για τον προσδιορισμό της ουρίας του ορού χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της γλουταμικής αφυδρογονάσης, ενώ για τον προσδιορισμό των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού (SCr) η τροποποιημένη μέθοδος Jaffe.

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

και NADP^+ σε 6-P-γλυκονικό. Μετρήθηκε η αύξηση της απορρόφησης στα 340nm (NADH).

Η TC και τα TGs του ορού προσδιορίστηκαν με ενζυματικές μεθόδους. Για τον προσδιορισμό της TC αρχικά το ποσοστό της χοληστερόλης που είναι εστεροποιημένο υδρολύεται σε ελεύθερη χοληστερόλη και λιπαρά οξέα και στη συνέχεια η TC μετατρέπεται σε χολεστερόνη και υπεροξείδιο, το οποίο μετράται ποσοτικά με το σχηματισμό χρωμογόνου στα 510 nm. Για την μέτρηση των TGs γίνεται καταρχήν υδρόλυση τους σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα και στη συνέχεια ποσοτικός προσδιορισμός της γλυκερόλης σε τρία στάδια.

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

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

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

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

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

Η ινσουλίνη προσδιορίστηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο με φθορίζον προϊόν, η οποία χρησιμοποιεί την τεχνική των μικροσωματιδίων (Microparticle Enzyme Immunoassay, ABBOTT GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Germany). Ο δείκτης HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance), ως δείκτης ινσουλινοαντίστασης, υπολογίστηκε με βάση την παρακάτω εξίσωση:

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

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

Για τον έλεγχο της ακρίβειας και της αξιοπιστίας των μεθόδων προσδιορισμού (εσωτερικός ποιοτικός έλεγχος) χρησιμοποιήθηκαν οι οροί ελέγχου Decision[®] (Levels 1,2,3) της Beckman (Fullerton, CA).

5.1.6.4 Απομόνωση των HDL από πλήρες πλάσμα

5.1.6.4.1 Αρχή της μεθόδου

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

5.1.6.4.2 Υλικά και όργανα

- Φυγόκεντρος πάγκου (1.500 rpm)
- Αντιδραστήριο καταβύθισης (Sigma Diagnostics)

5.1.6.4.3 Πειραματική πορεία

500 μ L πλάσματος αναμιγνύονται με 50 μ L αντιδραστηρίου καταβύθισης. Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται ισχυρά με Vortex και αφού παραμείνει για 5 min σε θερμοκρασία δωματίου φυγοκεντρείται σε φυγόκεντρο πάγκου για 5 min στις 1.500 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.

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

5.1.6.5.1 Αρχή της μεθόδου

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

5.1.6.5.2 Υλικά και όργανα

Κάθε kit των 100 δειγμάτων περιλαμβάνει:

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

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

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

5.1.6.5.3 Πειραματική πορεία

25 μ L δείγματος (ορός ή πλάσμα) αναμειγνύεται με 200 μ L loading gel και τοποθετείται προσεκτικά με αυτόματη πιπέτα στο άνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει gel πολυακρυλαμιδίου 3%. Στη συνέχεια, τα δείγματα φωτοπολυμερίζονται για 30 min σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας του φωτοπολυμερισμού, τα σωληνάρια τοποθετούνται στο θάλαμο ηλεκτροφόρησης και η ηλεκτροφόρηση πραγματοποιείται για 60 min, με ένταση ρεύματος 3 mA, για κάθε σωληνάριο. Ο θάλαμος ηλεκτροφόρησης περιέχει 12 θέσεις ηλεκτροφόρησης. Κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου τοποθετούνται, εκτός από τα δείγματα για μέτρηση 2 σωληνάρια με δείγμα που παρέχεται από τον κατασκευαστή για τον έλεγχο της ποιότητας. Για την ποσοτικοποίηση, χρησιμοποιείται ψηφιακό scanner (ScanMaker 8700, Mikrotek Co, USA) και υπολογιστής iMac (Apple Computer Inc, USA) με το κατάλληλο λογισμικό. Μετά το scanning, η ηλεκτροφορητική κινητικότητα (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 ($R_f = 1$). Τα υποκλάσματα των LDL υπολογίζονται χρησιμοποιώντας το R_f μεταξύ του κλάσματος των VLDL και του κλάσματος των HDL. Τα διάφορα υποκλάσματα των LDL κατανέμονται σε 7 μπάντες με R_f από 0,32 μέχρι R_f 0,64. Τα R_f των LDL υποκλασμάτων είναι 0,32, 0,38, 0,45, 0,51, 0,56, 0,60 και 0,64 (LDL1 έως LDL7, αντίστοιχα). Τα υποκλάσματα LDL1 και LDL2 ορίζονται ως μεγάλα, χαμηλής πυκνότητας LDL σωματίδια (IbLDL), ενώ τα υποκλάσματα LDL3 ως LDL7 ορίζονται ως sd-LDL. Το περιεχόμενο σε χοληστερόλη κάθε LDL υποκλάσματος υπολογίζεται με πολλαπλασιασμό της AUC κάθε υποκλάσματος με τη συγκέντρωση της TC του δείγματος (η μέτρηση της συγκέντρωσης της TC του δείγματος γίνεται ανεξάρτητα). Το ποσοστό της χοληστερόλης των sd-LDL (sd-LDL-C %) ορίζεται ως το ποσοστό της LDL-C που βρίσκεται στα sd-LDL σωματίδια (δηλαδή στις μπάντες 3 ως 7). Επιπρόσθετα, το Liporprint LDL System παρέχει τη μέση διάμετρο των LDL σωματιδίων κάθε δείγματος σε nm και χρησιμοποιεί το όριο των 268 Å για το διαχωρισμό των ασθενών σε δύο φαινότυπους: φαινότυπος A (απουσία sd-LDL σωματιδίων) και non-A (παρουσία sd-LDL σωματιδίων).

5.1.6.5.4 Σημειώσεις

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

5.1.6.6 Ανάλυση των υποκλασμάτων των HDL με τη χρήση του Liporprint HDL system

5.1.6.6.1 Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος βασίζεται στην αρχή ότι τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια εμφανίζουν διαφορετική κινητικότητα κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης με βάση το μέγεθός τους. Συγκεκριμένα, το Liporprint HDL system περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, σωληνάρια gel πολυακρυλαμιδίου υψηλής ανάλυσης και loading gel σε υγρή μορφή που περιέχει λιπόφιλη χρωστική ουσία. Η χρωστική ουσία συνδέεται με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια ανάλογα με τη συγκέντρωση της χοληστερόλης κάθε σωματιδίου. Τα λιποπρωτεϊνικά αυτά σωματίδια στη συνέχεια υποβάλλονται σε ηλεκτροφόρηση. Κατά την πρώτη φάση της ηλεκτροφόρησης, τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια συγκεντρώνονται σε μία λεπτή 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.

5.1.6.6.2 Υλικά και όργανα

Κάθε kit των 100 δειγμάτων περιλαμβάνει:

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

Το Lipoprint System περιλαμβάνει:

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

5.1.6.6.3 Πειραματική πορεία

25 μ L δείγματος (ορός ή πλάσμα) αναμειγνύεται με 300 μ 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 min σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας του φωτοπολυμερισμού, τα σωληνάρια τοποθετούνται στο θάλαμο ηλεκτροφόρησης και η ηλεκτροφόρηση πραγματοποιείται για 50 min με ένταση ρεύματος 3 mA για κάθε σωληνάριο. Ο θάλαμος ηλεκτροφόρησης περιέχει 12 θέσεις ηλεκτροφόρησης. Για την ποσοτικοποίηση, χρησιμοποιείται ψηφιακό scanner (ScanMaker 8700, Mikrotek Co, USA) και προσωπικός υπολογιστής iMac (Apple Computer Inc, USA) με το κατάλληλο λογισμικό. Μετά το scanning, η ηλεκτροφορητική κινητικότητα (R_f , rate fractional) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) υπολογίζονται ποιοτικά και ποσοτικά με τη χρήση του Lipoprint HDL system Template και το λογισμικό Lipoware (Quantimetrix Co, Redondo Beach, CA), αντίστοιχα. Σύμφωνα με τη μέθοδο, οι VLDL και οι LDL παραμένουν στην αρχή ($R_f = 0$), ενώ η

αλβουμίνη μεταναστεύει μπροστά ($R_f = 1$). Τα υποκλάσματα των HDL υπολογίζονται χρησιμοποιώντας το R_f μεταξύ του κλάσματος των VLDL και LDL και του κλάσματος της αλβουμίνης. Τα διάφορα υποκλάσματα των HDL κατανέμονται σε 9 μπάντες με 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).

5.1.6.6.4 Σημειώσεις

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

5.1.6.7 Προσδιορισμός της ενζυμικής ενεργότητας της LpPLA₂

5.1.6.7.1 Αρχή της μεθόδου

Ο υπολογισμός της ενζυμικής ενεργότητας της LpPLA₂ βασίζεται στη μέτρηση των ραδιοσημασμένων οξικών ομάδων που απελευθερώνονται κατά την επίδραση του ενζύμου σε PAF, ο οποίος έχει προηγουμένως σημανθεί με ραδιενεργό τρίτιο στη θέση 2 του σκελετού της γλυκερόλης (³H-PAF). Οι οξικές ομάδες παραμένουν στο υπερκείμενο, μετά την καταβύθιση με TCA (trichloroacetic acid, τριχλωροξικό οξύ) του παραγόμενου lyso-PAF, καθώς και του (³H-PAF) που δεν διασπάστηκε. 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 μία συγκεκριμένη ποσότητα δείγματος.

5.1.6.7.2 Υλικά και όργανα

- PAF [(1-O-εξαδεκύλο-2-ακέτυλο-sn-γλύκερο-3-φωσφοχολίνη, MB: 523,7 g/mol), Sigma]. Τα 25 mg σκόνης διαλύονται σε 2,387 mL αιθανόλης 80% δίνοντας διάλυμα 20 mM το οποίο διατηρείται στους -20°C.

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

5.1.6.7.3 Διαλύματα εργασίας

- Ρυθμιστικό διάλυμα Hepes, pH 7,4: παρασκευάζεται με την ανάμιξη 4,2 mM (1,0009 g/L) Hepes, 137 mM (8,0063 g/L) NaCl, 2,6 mM (0,1939 g/L) KCl και 2 mM (0,7445 g/L) EDTA. Το pH ρυθμίζεται με τη βοήθεια pHμέτρου στο 7,4 και το διάλυμα φυλάσσεται στους 4°C
- BSA 2.5 mg/mL: 25 mg BSA διαλύονται σε 10 mL αποσταγμένου νερού. Το διάλυμα φυλάσσεται στους -20°C.
- BSA 100 mg/mL: 1 g BSA διαλύεται σε 10 mL αποσταγμένου νερού. Το διάλυμα φυλάσσεται στους -20°C.
- (^3H -PAF) 100 μM. Σε πλαστικό σωληνάκι πολυπροπυλενίου αναμιγνύονται 100 μL PAF 20 μM και 30 μL (^3H -PAF). Τα φωσφολιπίδια εξατμίζονται μέχρι ξηρού σε ρεύμα αζώτου και το διάλυμα αναδιασπείρεται σε 1 mL BSA 2,5 mg/mL. Το μίγμα αναδεύεται σε Vortex και στη συνέχεια επωάζεται στους 37°C για 30 min. Το διάλυμα φυλάσσεται στους -20°C.
- TCA 20%: 20 g TCA διαλύονται σε 100 mL αποσταγμένου νερού. Το διάλυμα διατηρείται στους 4°C.

5.1.6.7.4 Πειραματική πορεία

Για τη μέτρηση της ενεργότητας της LpPLA₂ χρησιμοποιούνται συνήθως 50 μL πλάσματος ή απομονωμένης HDL (αραιωμένα 1/50 v/v και 1/3 v/v, αντίστοιχα με Hepes pH 7,4). Για τη μέτρηση της ενζυμικής ενεργότητας των λιποπρωτεϊνικών υποκλασμάτων χρησιμοποιείται συνήθως τέτοιος όγκος δείγματος ώστε να περιέχει 4 μg πρωτεΐνης του υποκλάσματος. Σε κάθε περίπτωση τα δείγματα τοποθετούνται σε πλαστικό σωληνάκι erpendorf και ο όγκος συμπληρώνεται με Hepes pH 7,4 μέχρι τα 90 μL. Στη συνέχεια προστίθενται 10 μL (^3H -PAF) 100 μM και τα δείγματα, αφού αναδεθούν ήπια, τοποθετούνται σε υδατόλουτρο, όπου επωάζονται για 10 min, στους 37°C. Στο τέλος αυτού του χρονικού διαστήματος, η αντίδραση της LpPLA₂ με το υπόστρωμα τερματίζεται με την προσθήκη 20 μL BSA 100 mg/mL (η οποία δεσμεύει την περίσσεια του PAF που

δεν αντέδρασε, καθώς και το lyso-PAF) και την τοποθέτηση των δειγμάτων, αφού αναδευθούν ισχυρά με Vortex, σε πάγο για 15 min. Αφού προστεθούν 80 μL TCA 20% τα δείγματα αναδευούνται και πάλι με Vortex και τοποθετούνται σε πάγο για άλλα 30 min. Στη συνέχεια τα σωληνάκια φυγοκεντρώνονται σε μικροφυγόκεντρο για eppendorfs (5 min στις 10.000 rpm) προκειμένου να καταβυθιστούν οι πρωτεΐνες. 100 μL από το υπερκείμενο που προκύπτει μετά την καταβύθιση τοποθετούνται σε ειδικό σωληνάκι, μαζί με 2 mL υγρού σπινθηρισμού. Στη συνέχεια, αφού αναδευθούν ισχυρά μεταφέρονται στο μετρητή σπινθηρισμού για μέτρηση της β ακτινοβολίας που εκπέμπουν. Ίδια πειραματική διαδικασία με αυτή που ακολουθείται στα προς μέτρηση δείγματα εφαρμόζεται και για δύο σωληνάκια τα οποία περιέχουν 90 μL Hepes. Ο μέσος όρος των κρούσεων που αποδίδουν αυτά τα σωληνάκια αντιστοιχεί στο 'τυφλό' (δείγμα ελέγχου) της μέτρησης και χρησιμοποιείται κατά τη μετατροπή των κρούσεων των δειγμάτων σε ενζυμική ενεργότητα. Επιπρόσθετα, μαζί με τα δείγματα τοποθετούνται στο μετρητή σπινθηρισμού και 2 σωληνάκια, τα οποία περιέχουν υγρό σπινθηρισμού, καθώς και 10 μL (^3H -PAF) 100 μM . Το πηλίκο του μέσου όρου των κρούσεων που προέρχονται από αυτά τα σωληνάκια (standard) / nmol (^3H -PAF) 100 μM που περιέχονται στο καθένα αποτελούν την ειδική ενεργότητα (E.E) του διαλύματος του PAF, δηλαδή των αριθμό των κρούσεων που αποδίδει κάθε nmol (^3H -PAF) 100 μM , στις συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες. Η ενεργότητα της LpPLA₂ εκφράζεται ως nmol του ραδιενεργού PAF που διασπάται στη μονάδα του χρόνου (min) από μία δεδομένη ποσότητα δείγματος και υπολογίζεται από τον παρακάτω γενικό τύπο: **Ενεργότητα LpPLA₂** = $2 * (\text{cpm}_\delta - \text{cpm}_\tau) * 1000 / \text{E.E} * \alpha * \beta$
όπου: cpm_δ είναι οι κρούσεις που αποδίδουν τα 100 μL κάθε δείγματος
 cpm_τ είναι οι κρούσεις που αποδίδουν τα 100 μL τυφλού
E.E είναι η ειδική ενεργότητα του διαλύματος του (^3H -PAF) 100 μM (standard/10)
 α είναι ο χρόνος επώασης του δείγματος σε min
 β είναι τα μL του πλάσματος και της HDL ή τα μg πρωτεΐνης των λιποπρωτεϊνικών υποκλασμάτων

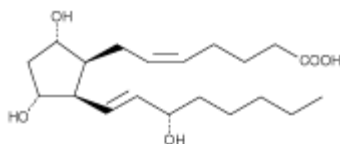
5.1.6.8 Εργαστηριακή εκτίμηση της πρωτεϊνουρίας και της κλασματική απέκκρισης διαλυτών ουσιών στα ούρα

Ελήφθησαν δείγματα πρωινών ούρων, τα οποία αφού φυγοκεντρήθηκαν στις 3000 στροφές/min, αποθηκεύθηκαν στους -80°C μέχρι την ανάλυσή τους (η οποία έγινε μέσα σε 1 μήνα από τη συλλογή του τελευταίου δείγματος). Στο δείγμα των πρωινών ούρων έγινε

προσδιορισμός των επιπέδων της κρεατινίνης (UCr), των ολικών λευκωμάτων (UTpr), του ουρικού οξέος (UUA), καθώς και των ηλεκτρολυτών που προσδιορίστηκαν και στον ορό, με τη χρήση του αναλυτή κλινικής χημείας Olympus AU 600 (Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany). Επιπρόσθετα, έγινε υπολογισμός της κλασματικής απέκκρισης όλων των ηλεκτρολυτών, καθώς και του ουρικού οξέος με τη χρήση της εξίσωσης: $FEA (\%) = (UA/SA)/(UCr/SCr) \times 100$, όπου A ο ηλεκτρολύτης ή το ουρικό οξύ, UA τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών ή του ουρικού οξέος στο δείγμα ούρων και SA τα επίπεδα αυτών των παραμέτρων στον ορό. Επιπλέον, σε δείγμα των πρωινών ούρων προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της αλβουμίνης (UAlb), της α -1 μικροσφαιρίνης (Ua1m), καθώς και της ανοσοσφαιρίνης G (UIgG) με τη χρήση του νεφελόμετρου Behring Nephelometer BN ProSpec και αντιδραστηρίων και βαθμονομητών της Dade Behring Holding GmbH (Liederbach, Germany). Η νεφρική απέκκριση τόσο των ολικών λευκωμάτων, όσο και των επιμέρους χαμηλού και υψηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών προσδιορίστηκε με βάση το πηλίκο της συγκέντρωσης της κάθε πρωτεΐνης στο πρωινό δείγμα ούρων προς τη συγκέντρωση της UCr του ίδιου δείγματος ούρων, δηλαδή με βάση τους λόγους: UTpr/UCr, UAlb/UCr, Ua1m/UCr και UIgG/UCr.

5.1.6.9 Προσδιορισμός των επιπέδων των 8-ISOPROSTANE στον ορό με τη χρήση ELISA

(Cayman chemical 8-Isoprostane EIA Kit 516351)



5.1.6.9.1 Αντιδραστήρια

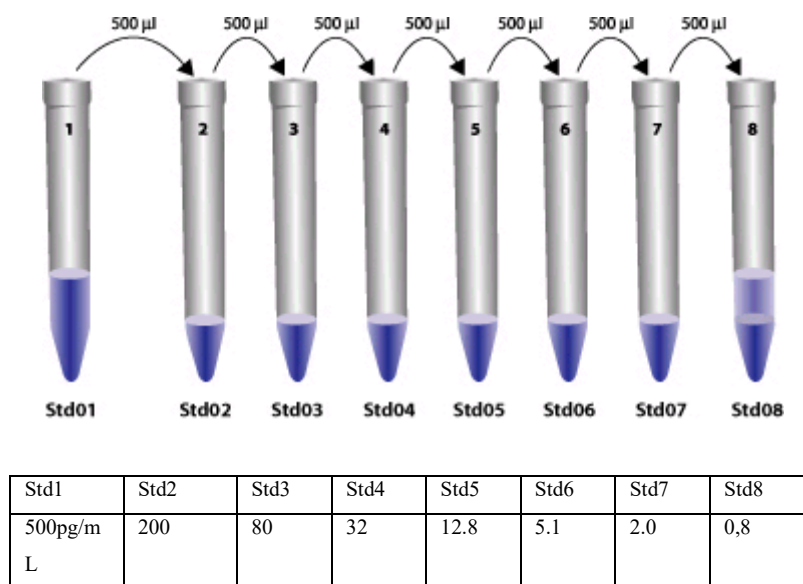
- Πλακίδιο ELISA καλυμμένο με mouse μονοκλωνικό 8-Isoprostane αντίσωμα. Το πλακίδιο είναι σταθερό για 12 μήνες στους -20°C .
- EIA Buffer: Ανασύσταση 1 vial σε **90 mL ddH₂O**. Προσθέτουμε στο vial περίπου 9 mL νερού και μεταφέρουμε το περιεχόμενο σε corning των 50 mL σταδιακά χωρίς ανάδευση για 5 min. Ακολουθεί ήπια ανάδευση. Είναι σταθερό στους 4°C για 4 ημέρες.

□ Wash buffer: 1,25 mL του συμπυκνωμένου wash buffer διαλύεται σε 500 mL αποσταγμένου νερού. Προστίθεται 250μL tween 20 Ανάδευση με μαγνητάκι. Σταθερό στους 4 °C για 1 εβδομάδα.

□ Πρότυπα: Αραίωση του 50 ng/mL 8-isoprostane EIA Standard σε 5 ng/mL. Μεταφέρουμε 100 μL από το 50 ng/mL 8-isoprostane EIA Standard σε ένα eppendorf που περιέχει 900 μL ddH₂O. Ακολουθεί ανάδευση.

Ετοιμασία προτύπων: Σε 8 eppendorfs. προσθέτουμε στο 1^ο 900 μL EIA Buffer και στα υπόλοιπα από 750 μL. Προσθέτουμε 100 μL από το 50 ng/mL 8-isoprostane EIA Standard στο 1^ο eppendorf και στη συνέχεια μεταφέρουμε, πάντα μετά από ανάδευση, 500μL από τον έναν σωλήνα στον άλλον όπως φαίνεται στην Εικόνα 8. Τα πρότυπα μπορούν να φυλαχτούν για περισσότερο από 24 h στους 4 °C

Εικόνα 8. Διαδοχική αραίωση των 8-ισοπροστανίων



□ 8- Isoprostane tracer: Ανασύσταση με 6 mL EIA Buffer. Αφήνεται σε ηρεμία για 5 min ακολουθεί ήπια ανάδευση. Σταθερό στους 4 °C για 1 μήνα

□ Δευτερογενές αντίσωμα (8- Isoprostane antiserum): Ανασύσταση με 6 mL EIA Buffer. Αφήνεται σε ηρεμία για 5 min ακολουθεί ήπια ανάδευση. Είναι σταθερό στους 4 °C για 1 μήνα.

□ Ellman's reagent: Παρασκευάζεται 5 min πριν τη χρήση. Η ανασύσταση γίνεται με 20 mL ddH₂O. Είναι σταθερό στο σκοτάδι, στους 4 °C, για 4 ημέρες.

5.1.6.9.2 Πειραματική πορεία

Όλα τα αντιδραστήρια αφήνονται να αποκτήσουν θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση τους.

□ Ετοιμασία πλάκας και καταγραφή των θέσεων σε χαρτί.

A S1	A2 BL	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12
B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10	B11	B12
S2	NSB										
C1	C2 Bo	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
S3											
D1S4	D2 TA	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12
E1 S5	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12
	Δείγμα										
F1S6	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
	Δείγμα										
G1S7	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10	G11	G12
H1S8	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12

Τοποθετούμε στα wells τα αντιδραστήρια με την ακόλουθη σειρά:

- EIA Buffer: Προσθέτουμε 100 μL στη θέση NSB και 50 μL στη θέση Bo
- Standard: Προσθέτουμε 50 μL στα wells S₈ έως S₁ από τα αντίστοιχα standards με το ίδιο tip
- Δείγματα: Προσθέτουμε 50 μL από τα δείγματα στα wells όπως φαίνονται στο χαρτί θέσεων
- Tracer: 50 μL σε κάθε well εκτός από το TA κ B1 (blank)
- Antiserum: 50 μL σε κάθε well εκτός από το TA , B1 (blank) και NSB
- Καλύπτουμε την πλάκα με μεμβράνη και επωάζουμε για 18 h σε 40C
- Ξεπλένουμε 5 φορές με Wash Buffer το περιεχόμενο της πλάκας.
- Προσθέτουμε 200 μL αντιδραστηρίου Ellman's.

□ Μέτρηση της απορρόφησης στα 405 nm στη συσκευή ELISA reader. Χρησιμοποιείται το αρχείο «**Serum 8-isoprostane levels**» το οποίο υπάρχει αποθηκευμένο στο λογισμικό λειτουργίας του μετρητή microELISA.

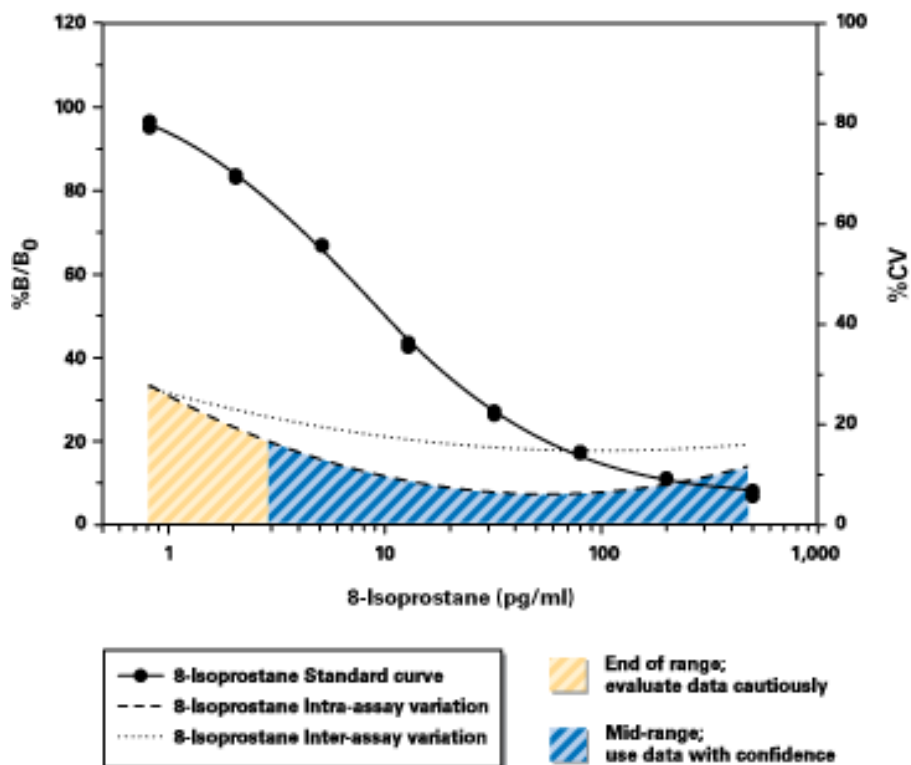
Συνοπτικά τα ανωτέρω βήματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 9

Πίνακας 9. Πειραματική πορεία του προσδιορισμού των επιπέδων των 8-ISOPROSTANE στον ορό με τη χρήση ELISA						
Αντιδραστήρια	B1	TA	NSB	Bo	Stand.	samples
EIA Buffer			100	50		
Standard					50 (s8/s1)	
Δείγματα						50
Tracer			50	50	50	50
Antiserum(+10 mL EIA 30 day 4 °C)				50	50	50
Καλύπτουμε το πλακίδιο και επωάζουμε για 18h σε 4οC.						
Ξεπλένουμε 5 φορές με Wash Buffer						
Ellman's	200	200	200	200	200	200
405 και 414nm	Στο σκοτάδι σε θερμοκρασία δωματίου					

5.1.6.9.3 Υπολογισμός αποτελεσμάτων

Η πρότυπη καμπύλη όπως φαίνεται και στην Εικόνα 9 είναι λογαριθμική και η συγκέντρωση είναι αντιστρόφως ανάλογη της απορρόφησης. Στον άξονα των y, παρίσταται ο επί τοις εκατό λόγος των απορροφήσεων B προς Bo (%B/Bo), ενώ στον άξονα των x οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις. Για τους υπολογισμούς των δειγμάτων λαμβάνεται υπόψη το ευθύγραμμο τμήμα. Τιμές μεγαλύτερες του 500 pg/mL χρειάζεται ξανά μέτρηση μετά από αραιώση σε EIA Buffer. Κατά την διάρκεια της ανάπτυξης του χρώματος λαμβάνουμε υπόψη οι τιμές απορρόφησης όταν το Bo βρίσκεται μεταξύ των ορίων 0,2 - 0,8.

Εικόνα 9. Χαρακτηριστική πρότυπη καμπύλη



5.1.6.10 Προσδιορισμός των επιπέδων της ox-LDL στον ορό με τη χρήση ELISA (Mercodia Oxidized LDL ELISA Kit,)

5.1.6.10.1 Αρχή μεθόδου

Ο προσδιορισμός των επιπέδων της oxLDL με ELISA στηρίζεται στην άμεση τεχνική τύπου σάντουιτς στην οποία δύο μονοκλωνικά αντισώματα κατευθύνονται έναντι διαφορετικών αντιγονικών επιτόπων της οξειδωμένης apoB 100. Κατά τη διάρκεια της επώασης η oxLDL που υπάρχει στο δείγμα αντιδρά με anti-oxLDL αντίσωμα το οποίο είναι ακινητοποιημένο στον πυθμένα κάθε θέσης του πλακιδίου. Μετά την έκπλυση, η οποία απομακρύνει τα μη αντιδρώντα συστατικά του πλάσματος ή ορού, ένα επισημασμένο με υπεροξειδάση anti-human αντίσωμα έναντι της apoB-100 αναγνωρίζει την oxLDL που είναι ακινητοποιημένη στη στερεή επιφάνεια. Μετά από δεύτερη επώαση και έκπλυση, η οποία απομακρύνει το επισημασμένο αντίσωμα που δεν έχει αντιδράσει, γίνεται η ανίχνευση του προσδεμένου επισημασμένου αντισώματος με την προσθήκη της 3,3',5, 5'-τετραμεθυλ-βενζιδίνης (TMB). Η αντίδραση διακόπτεται με την προσθήκη οξέος δίνοντας ένα έγχρωμο προϊόν το οποίο απορροφά στα 450 nm

5.1.6.10.2 Αντιδραστήρια όργανα

- Εμπορική συσκευασία kit που περιέχει:
- Πλακίδιο ELISA καλυμμένο με mouse μονοκλωνικό anti-oxLDL αντίσωμα. Το πλακίδιο είναι σταθερό για 2 μήνες μετά το άνοιγμά του.
- Πρότυπα διαλύματα (human oxLDL). Η ανασύσταση των προτύπων διαλυμάτων γίνεται σε 1 mL ddH₂O. Τα διαλύματα αυτά μετά την παρασκευή τους είναι σταθερά για μία εβδομάδα στους 2-8 °C ή για 4 εβδομάδες στους -20 °C.
- Πρότυπο διάλυμα 0U/L. Έτοιμο προς χρήση. Έχει χρώμα κίτρινο. Το διάλυμα αυτό είναι σταθερό για μία εβδομάδα στους 2-8 °C ή για 4 εβδομάδες στους -20 °C.
- Controls (L, H). Η ανασύσταση των control δειγμάτων γίνεται σε 1 mL ddH₂O. Τα διαλύματα αυτά μετά την παρασκευή τους είναι σταθερά για μία εβδομάδα στους 2-8 °C.
- Δευτερογενές αντίσωμα (Enzyme conjugate 11X) (μονοκλωνικό mouse anti-αροB αντίσωμα επισημασμένο με υπεροξειδάση αγριοραπινιού). ΠΡΟΣΟΧΗ, το αντιδραστήριο αυτό είναι φωτοευαίσθητο. Το διάλυμα αυτό μετά την παρασκευή του είναι σταθερό για ένα μήνα στους 2-8 °C.
- Διάλυμα δευτερογενούς αντισώματος (Enzyme conjugate buffer). Το διάλυμα αυτό έχει χρώμα μπλε.
- Διάλυμα προσδιορισμού. Έτοιμο προς χρήση. Έχει χρώμα κόκκινο.
- Ρυθμιστικό διάλυμα (Sample buffer) 4X. 50 mL αυτού του διαλύματος αναμιγνύονται με 150 mL ddH₂O. Το διάλυμα αυτό έχει κίτρινο χρώμα. Το διάλυμα αυτό μετά την παρασκευή του είναι σταθερό για ένα μήνα στους 2-8 °C.
- Διάλυμα έκλυσης 21X. 40 mL αυτού αναμιγνύονται με 800 mL ddH₂O. Το διάλυμα αυτό μετά την παρασκευή του είναι σταθερό για ένα μήνα στους 2-8 °C.
- Υπόστρωμα TMB. Το διάλυμα αυτό είναι άχρωμο. ΠΡΟΣΟΧΗ είναι φωτοευαίσθητο.
- Διάλυμα διακοπής της αντίδρασης (0.5 M H₂SO₄). Έτοιμο προς χρήση.
- Διάλυμα εργασίας δευτερογενούς αντισώματος. Ανάλογα με τον αριθμό των λωρίδων που χρησιμοποιούνται το διάλυμα αυτό παρασκευάζεται ως εξής:

Αριθμός λωρίδων	Δευτερογενές αντίσωμα, μL	Διάλυμα δευτερογενούς αντισώματος, mL
4	350	3.5
6	500	5.0
8	700	7.0
10	900	9.0
12	1200	12

- Πολυπιπέτα μεταβαλλόμενου όγκου 20-200 μL Costar.
- Μετρητής microELISA (SpectraMAX 190, Molecular Devices).

5.1.6.10.3 Αραίωση των δειγμάτων

Χρησιμοποιείται πλάσμα. Τα δείγματα αραιώνονται την ίδια μέρα που πραγματοποιείται ο προσδιορισμός. Κάθε δείγμα αραιώνεται σε δύο βήματα. Χρησιμοποιούνται σωληνάκια πολυστυρενίου χωρητικότητας 5 mL για την αρραίωση των δειγμάτων. Ο ορός αραιώνεται αρχικά 1/81 (5 μL ορός + 400 μL ρυθμιστικό διάλυμα (sample buffer)). Ακολουθεί δεύτερη αρραίωση 1/6561 (5 μL του 1/81 αραιωμένου δείγματος + 400 μL ρυθμιστικό διάλυμα (sample buffer)). Το 1/81 αραιωμένο δείγμα είναι σταθερό για 4 ημέρες στους 2-8 °C ενώ το 1/6561 αραιωμένο δείγμα είναι σταθερό για 1 ημέρα.

5.16.10.4 Πειραματική πορεία

Όλα τα αντιδραστήρια αφήνονται να αποκτήσουν θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση τους.

1. Προσθέτουμε 25 μL από το κάθε standard, control και αραιωμένο δείγμα σε κάθε θέση του πλακιδίου.
2. 100 μL από το διάλυμα προσδιορισμού προστίθενται σε κάθε θέση του πλακιδίου.
3. Επωάζουμε σε αναδευτήρα για 2h σε θερμοκρασία δωματίου.
4. Ακολουθεί έκπλυση 6 φορές με το διάλυμα έκπλυσης, με τη βοήθεια χειροκίνητου πλυστικού μηχανήματος και το υγρό έκπλυσης αποχύνεται με αναστροφή του πλακιδίου. Η έκπλυση γίνεται ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια της oxLDL που δεν έχει δεσμευτεί σε κάθε θέση του πλακιδίου ELISA.
5. Ακολουθεί προσθήκη 100 μL του διαλύματος εργασίας δευτερογενούς αντισώματος.

6. Επώαση σε αναδευτήρα για 1h σε θερμοκρασία δωματίου.
7. Ακολουθεί έκπλυση 6 φορές με το διάλυμα έκπλυσης με τη βοήθεια χειροκίνητου πλυστικού μηχανήματος και το υγρό έκπλυσης αποχύνεται με αναστροφή του πλακιδίου. Η έκπλυση γίνεται ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια του δευτερογενούς αντισώματος που δεν έχει δεσμευτεί σε κάθε θέση του πλακιδίου ELISA.
8. Ακολουθεί η προσθήκη 200 μL του υποστρώματος TMB.
9. Επιάζουμε για 15 min σε θερμοκρασία δωματίου χωρίς ανάδευση.
10. Προσθέτουμε 50 μL από το διάλυμα διακοπής της αντίδρασης (0.5 M H_2SO_4).
11. Μέτρηση της απορρόφησης στα 450 nm. Χρησιμοποιείται το αρχείο «**Serum oxLDL levels-Mercodia**» το οποίο υπάρχει αποθηκευμένο στο λογισμικό λειτουργίας του μετρητή microELISA.

Η μέτρηση γίνεται μέσα σε 30 min από την προσθήκη του διαλύματος διακοπής της αντίδρασης.

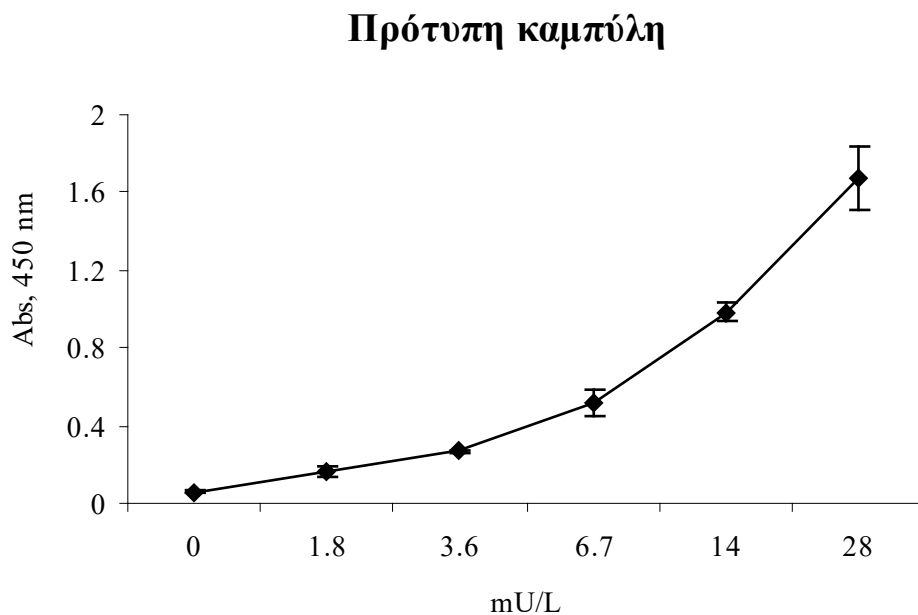
5.1.6.10.5 Υπολογισμός αποτελεσμάτων

Σε ημιλογαριθμικό χαρτί (linear-log) η πρότυπη καμπύλη είναι υπερβολή και όχι ευθεία. Η πρότυπη καμπύλη με τη βοήθεια του λειτουργικού προγράμματος του microELISA μετρητή αποδίδεται καλύτερα σε μορφή log-logit ή 4-parameter από τις επιλογές χάραξης της πρότυπης καμπύλης. Στη συγκεκριμένη περίπτωση σωστότερη απεικόνιση της πρότυπης καμπύλης αποδίδεται με τη μορφή : **4-parameter**. Με βάση αυτή την καμπύλη και τις απορροφήσεις των δειγμάτων λαμβάνοντας υπόψη τις αραιώσεις των δειγμάτων υπολογίζονται κάθε φορά οι συγκεντρώσεις των επιπέδων της oxLDL στον ορό. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε U/L.

Οι τιμές απορρόφησης που λαμβάνονται για κάθε πρότυπο δείγμα φαίνονται στον 10.

Πίνακας 10. Τιμές απορρόφησης για κάθε πρότυπο δείγμα

oxLDL, mU/L	Απορρόφηση, 450 nm
0	0.059±0.004
1.8	0.161±0.029
3.6	0.266±0.008
6.7	0.515±0.064
14	0.983±0.047
28	1.672±0.160

Εικόνα 10. Χαρακτηριστική πρότυπη καμπύλη

5.2 Στατιστική ανάλυση

Το στατιστικό πρόγραμμα G*Power 3.0.10 χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό του μεγέθους του δείγματος που απαιτούνταν, ώστε να αναδειχθούν σημαντικές μεταβολές στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της παρουσιασ μελέτης. Εκτιμήθηκε ότι ένα δείγμα 90 ασθενών θα δώσει 80% ισχύ ώστε να ανιχνευθεί μία κατά 6% διαφορά στη μείωση της συγκέντρωσης της non-HDL-C ανάμεσα στις 3 ομάδες με $p < 0,05$. Συμπεριλάβαμε 100 ασθενείς ώστε να συνυπολογιστεί ένα ποσοστό ~10% διακοπής ασθενών από τη μελέτη. Το test Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών των διαφόρων παραμέτρων. Οι παράμετροι που μελετήθηκαν εκφράζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (SD), εφόσον ακολουθούσαν κανονική κατανομή (Gaussian distribution), ή ως διάμεση τιμή (εύρος), εφόσον δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή (non-Gaussian distribution). Οι μεταβολές των επιπέδων των διαφόρων παραμέτρων μετά από 3 μήνες θεραπείας εκτιμήθηκαν με τη χρήση του paired-samples t-test, για παραμέτρους που ακολουθούσαν κανονική κατανομή, καθώς και με τη χρήση του Wilcoxon's rank test για μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Η σύγκριση μεταξύ των μεταβολών των διαφόρων παραμέτρων (dependent variable) ανάμεσα στις 3 θεραπευτικές 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 X^2 χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των ποσοστών. Οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών της μελέτης εκτιμήθηκαν με τη χρησιμοποίηση του Pearson product-moment correlation coefficient (r) ή του Spearman's rank order correlation (rho) για τις κανονικές και μη-κανονικές μεταβλητές, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν χωρίς να συμπεριληφθούν οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το $p < 0,05$. Το στατιστικό πρόγραμμα Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 (SPSS Inc.) χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων.

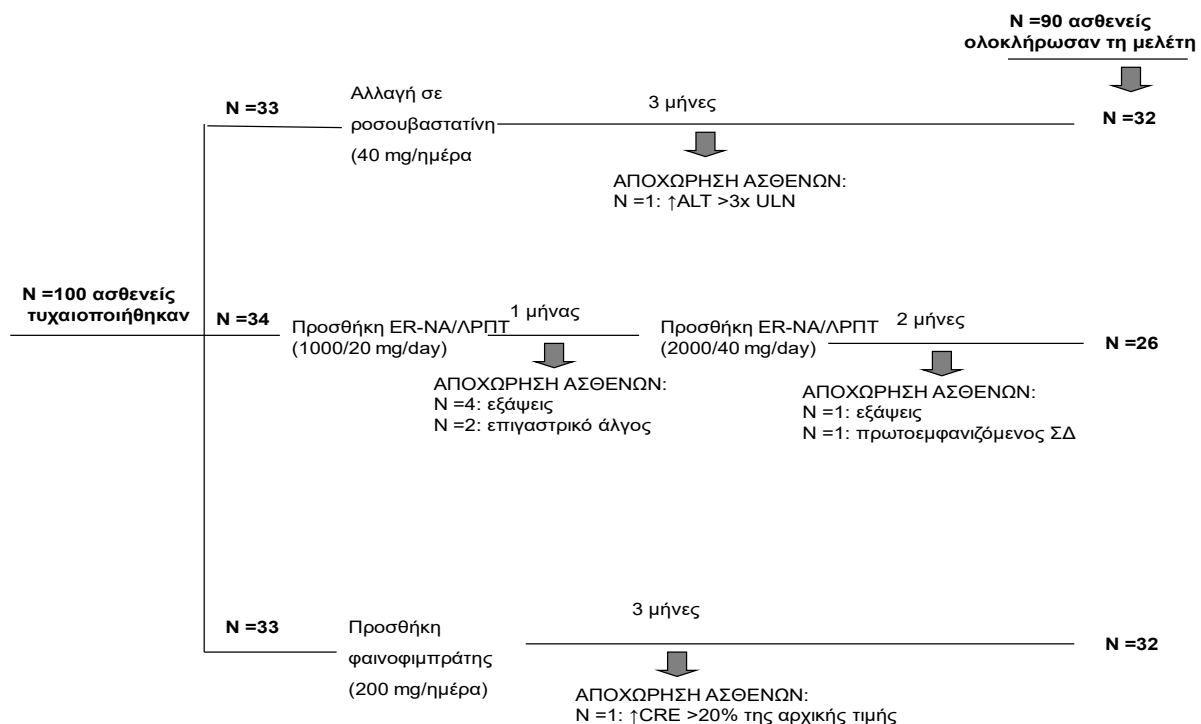
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν 100 ασθενείς (N=33 στην ομάδα ροσουβαστατίνης 40 mg, N=34 στην ομάδα στατίνης + ER-NA/ΛΡΠΤ και N=33 στην ομάδα στατίνης + φαινοφιμπράτης). Δέκα ασθενείς αποχώρησαν από τη μελέτη εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών. Τελικά 90 ασθενείς (47 άνδρες, 59±11 ετών) ολοκλήρωσαν τη μελέτη (N=32 στην ομάδα ροσουβαστατίνης 40 mg, N=26 στην ομάδα στατίνης + ER-NA/ΛΡΠΤ και N=32 στην ομάδα στατίνης + φαινοφιμπράτης) και αυτοί συμπεριλήφθηκαν στη στατιστική ανάλυση (per protocol).

Εικόνα 11. Διάγραμμα ροής της μελέτης



ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ER-NA/ΛΡΠΤ: παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράνη, CRE: κρεατινίνη ορού, ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ULN: ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα δημογραφικά χαρακτηριστικά ή και στις μεταβολικές παραμέτρους μεταξύ των 3 ομάδων των ασθενών πριν την τροποποίηση της αγωγής.

Πίνακας 11. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	Αλλαγή στη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης (40 mg)	Προσθήκη ER- NA/ΛΠΠΤ	Προσθήκη φαινοφιμπράτης	p
N (άνδρες/γυναίκες)	32 (17/15)	26 (14/12)	32 (16/16)	NS
Ηλικία, έτη	62±10	58±14	59±12	NS
Αρτηριακή υπέρταση (%)	17 (53)	14 (54)	16 (50)	NS
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	6 (19)	6 (23)	6 (19)	NS
Μεταβολικό σύνδρομο (%)	17 (53)	15 (58)	18 (56)	NS
Κάπνισμα (%)	10 (31)	9 (35)	9 (28)	NS
BMI, kg/m ²	29,1±2,5	29,1±3,1	28,8±3,2	NS
TC, mg/dL	205±40	200±42	200±37	NS
TGs, mg/dL	190 (173-210)	213 (190-254)	218 (189-260)	NS
HDL-C, mg/dL	50±10	47±11	45±9	NS
LDL-C, mg/dL	116±40	109±35	112±32	NS
Non-HDL-C, mg/dL	155±40	153±37	155±34	NS
Γλυκόζη νηστείας πλάσματος, mg/dL	95±23	105±20	100±11	NS
Ουρικό οξύ, mg/dL	5,8±1,5	6,1±1,5	6,3±1,3	NS
SCr, mg/dL	0,9±0,2	1,0±0,2	1,0±0,1	NS
MDRD eGFR, mL/min/1.73 m ²	74±22	75±23	73±23	NS
Χορηγούμενα φάρμακα				
Ασπιρίνη (%)	9 (28)	8 (31)	7 (22)	NS
Κλοπιδογρέλη (%)	4 (13)	3 (12)	3 (9)	NS
β αποκλειστές (%)	9 (28)	8 (31)	9 (28)	NS
Διουρητικά (%)	11 (34)	10 (38)	10 (31)	NS
αΜΕΑ/ΑΤ1 αποκλειστές (%)	13 (41)	11 (42)	12 (38)	NS

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (%)	8 (24)	8 (31)	10 (31)	NS
Μετοφορμίνη (%)	6 (19)	6 (23)	5 (16)	NS
Πιογλιταζόνη (%)	2 (7)	1 (4)	3 (9)	NS
Σουλφονυλουρίες (%)	4 (13)	3 (12)	2 (6)	NS
Ατορβαστατίνη 5-20 mg/ ημέρα (%)	11 (34)	9 (35)	12 (38)	NS
Σιμβαστατίνη 10-40 mg/ ημέρα (%)	11 (34)	9 (35)	9 (28)	NS
Ροσουβαστατίνη 5-10 mg/ημέρα (%)	10 (31)	8 (31)	11 (34)	NS

ER-NA/ΛΡΙΠΤ: παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη, BMI: δείκτης μάζας σώματος, SCr: κρεατινίνη ορού, MDRD eGFR: modification of diet in renal disease estimated glomerular filtration rate, TC: ολική χοληστερόλη, TGs: τριγλυκερίδια, HDL-C: χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, Non-HDL-C: χοληστερόλη των μη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, LDL-C: χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, αΜΕΑ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II, AT1 αποκλειστές: αποκλειστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, NS: μη σημαντικό

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες όσον αφορά την ηλικία, το φύλο και τα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως είναι η ΑΠ, το σωματικό βάρος, ο BMI και η περίμετρος της μέσης. Επιπρόσθετα, οι 3 ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους όσον αφορά το ποσοστό των ατόμων που ήταν καπνιστές ή είχαν αρτηριακή υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες όσον αφορά τη χορήγηση αντιυπερτασικών ή αντιδιαβητικών φαρμάκων.

6.2 Συμμόρφωση στη θεραπεία-Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συνολικά 10 ασθενείς (8 από την ομάδα στατίνης + ER-NA/ΛΡΙΠΤ, 1 από την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg και 1 από την ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης) αποχώρησαν από τη μελέτη. Από τους 34 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στη ομάδα στατίνης + ER-NA/ΛΡΙΠΤ οι 8 (24%) αποχώρησαν πριν την ολοκλήρωση της μελέτης λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών [εξάψεις (N = 5), επιγαστρικό άλγος (N = 2) και νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης (N = 1)].

Επίσης, 1 (3%) από τους 33 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg αποσύρθηκε από τη μελέτη λόγω ασυμπτωματικής αύξησης των επιπέδων της ALT >3 X ULN, η οποία δεν συνοδεύθηκε από ηπατική δυσλειτουργία. Τα

επίπεδα της ALT επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ένας (3%) από τους 33 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης αποσύρθηκε λόγω παροδικής, ασυμπτωματικής αύξησης των επιπέδων της SCr (>20% σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα).

Μικρότερες ασυμπτωματικές αυξήσεις των AST/ALT (<3 X ULN) παρατηρήθηκαν σε 4 ασθενείς της ομάδας της ροσουβαστατίνης 40 mg και μικρότερες αυξήσεις της SCr <20% σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα παρατηρήθηκαν σε 20 ασθενείς της ομάδας της στατίνης + φαινοφιμπράτης. Επιπρόσθετα, μικρότερες ασυμπτωματικές αυξήσεις της CK (<5 x ULN), παρατηρήθηκαν σε 5 ασθενείς της ομάδας της ροσουβαστατίνης 40 mg, σε 3 ασθενείς της ομάδας της στατίνης + φαινοφιμπράτης και σε 2 ασθενείς της ομάδας της στατίνης + ER-NA/ΛΡΠΠ. Καμία από τις παραπάνω αυξήσεις των ενζύμων δεν είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (αύξηση της κρεατινίνης του ορού >30% της αρχικής τιμής). Στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΡΠΠ παρατηρήθηκαν συνολικά 2 περιστατικά νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη, εξάψεις παρατηρήθηκαν σε 8 συνολικά ασθενείς, επιγαστρικό άλγος παρατηρήθηκε σε 4 ασθενείς και 1 ασθενής εμφάνισε κρίση ουρικής αρθρίτιδας. Η επίδραση της τροποποίησης της αγωγής στην ομοιοστασία των υδατανθράκων συζητείται αναλυτικότερα παρακάτω.

6.3 Επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ

6.3.1 Επίδραση στα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων ανάμεσα στις 3 ομάδες ασθενών πριν την τροποποίηση της αγωγής. Οι μεταβολές των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων φαίνονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων

	Αρχικά επίπεδα	Μετά από 3 μήνες	Μεταβολή %
TC, mg/dL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	205±40	171±27	-17 ^{††,#}
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ	200±42	170±37	-15 ^{††,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	200±37	192±36	-4 [†]
TGs, mg/dL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	190 (173-210)	152 (140-184)	-20 ^{††}
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ	213 (190-254)	132 (119-178)	-38 ^{††,\$}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	218 (189-260)	142 (118-170)	-35 ^{††,\$}
HDL-C, mg/dL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	50±10	51±9	+2 [†]
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ	47±11	53±16	+13 ^{†,\$,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	45±9	48±7	+7 ^{††,\$}
LDL-C, mg/dL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	116±40	89±24	-23 ^{††,#}
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ	109±35	88±34	-19 ^{††,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	112±32	114±33	+1
Non-HDL-C, mg/dL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	155±40	120±23	-23 ^{††,#}
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ	153±37	117±34	-24 ^{††,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	155±34	144±36	-7 [†]

TC/HDL-C			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση	4,1±0,8	3,4±0,9	-17 ^{††, #}
ροσουβαστατίνης	4,3±1,1	3,3±0,7	-23 ^{††, #}
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	4,4±0,9	4,1±0,8	-7 [†]
Προσθήκη φαινοφιμπράτης			
LDL-C/HDL-C			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση	2,3±0,7	1,7±0,6	-26 ^{††, #}
ροσουβαστατίνης	2,3±0,8	1,7±0,9	-26 ^{††, #}
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	2,5±0,7	2,4±0,8	-4 ^{††, #}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης			
Lp(a), mg/dL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση	28 (2,4-61,4)	28 (4,8-105,0)	0
ροσουβαστατίνης	27 (2,4-138,0)	20 (2,2-83,7)	-26 ^{†, §, #}
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	25 (2,3-80,4)	26 (2,3-56,9)	+4
Προσθήκη φαινοφιμπράτης			
ApoA1, mg/dL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση	144±19	148±18	+3 [†]
ροσουβαστατίνης	137±20	151±28	+10 ^{††, #}
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	140±16	153±31	+9 ^{††, #}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης			
ApoB, mg/dL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση	94±13	80±11	-15 ^{†, ‡, #}
ροσουβαστατίνης	95±12	88±13	-7 [†]
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	91±15	87±15	-4 [†]
Προσθήκη φαινοφιμπράτης			
ApoA1/ApoB			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση	1,6±0,4	2,0±0,9	+25 ^{†, ‡, #}
ροσουβαστατίνης	1,6±0,6	1,9±0,6	+19 [†]
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	1,5±0,5	1,7±0,8	+13 [†]
Προσθήκη φαινοφιμπράτης			

ApoE, mg/L			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	45±10	43±10	-4 [†]
Προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ	47±15	41±10	-13 ^{†,§}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	46±12	39±4	-15 ^{†,§}

TC: ολική χοληστερόλη, TGs: τριγλυκερίδια, HDL-C: χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, LDL-C: χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, non-HDL-C: χοληστερόλη των μη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, ER-NA/ΛΠΠΤ: παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη, Lp(a): αποπρωτεΐνη (α), ApoA1: αποπρωτεΐνη A1, ApoB: αποπρωτεΐνη B, ApoE: αποπρωτεΐνη E

[†]p < 0,01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, [§]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα ροσουβαστατίνης 40 mg, [‡]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ, [#]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης

Τα επίπεδα της non-HDL-C μειώθηκαν σε όλες τις ομάδες των ασθενών κατά 23%, 24% και 7% στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg, της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ και της στατίνης + φαινοφιμπράτης, αντίστοιχα (p < 0,01 σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν την τροποποίηση της αγωγής, p = NS για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων της ροσουβαστατίνης 40 mg και της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ και p < 0,01 για όλες τις συγκρίσεις με την ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης). Τα επίπεδα της LDL-C μειώθηκαν κατά 23% και 19% στις ομάδες της ροσουβαστατίνης 40 mg και της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ, αντίστοιχα (p < 0,01 σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν την τροποποίηση της αγωγής, p = NS για τη σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες), ενώ η προσθήκη φαινοφιμπράτης δεν συσχετίστηκε με σημαντική μεταβολή των επιπέδων της LDL-C.

Τα επίπεδα των TGs μειώθηκαν κατά 38% και 35% στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ και της στατίνης + φαινοφιμπράτης, αντίστοιχα (p < 0,01 σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν την τροποποίηση της αγωγής, p = NS για τη σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες), ενώ η αλλαγή σε ροσουβαστατίνη 40 mg συσχετίστηκε με μία κατά 20% μείωση των επιπέδων των TGs (p < 0,01 σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν την τροποποίηση της αγωγής, p < 0,01 για τις συγκρίσεις ανάμεσα στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg και στις άλλες 2 ομάδες).

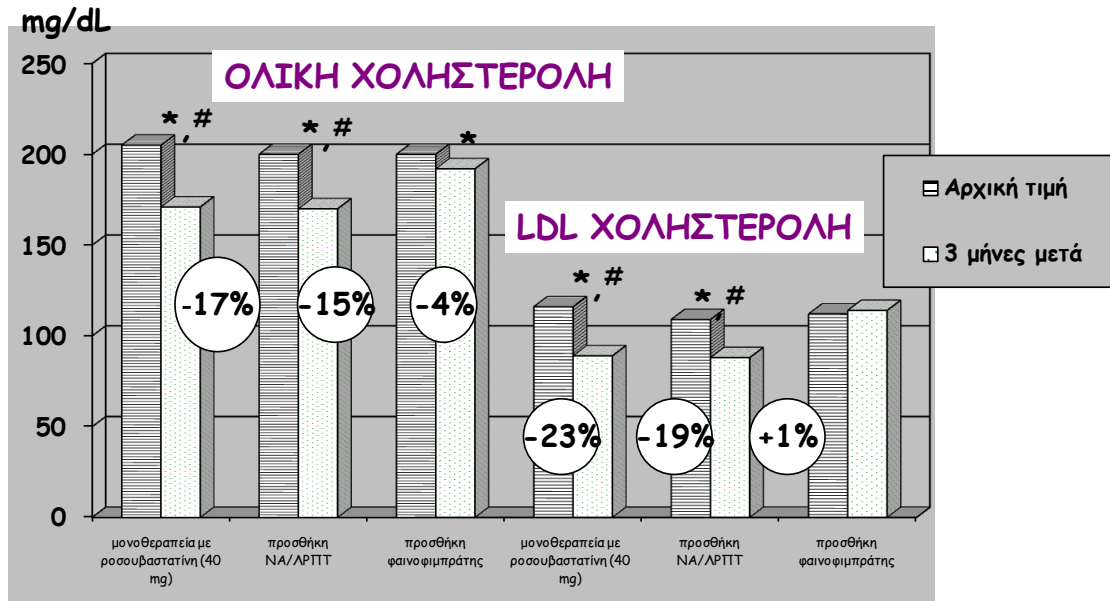
Η ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με τη μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C, ενώ μικρότερες αυξήσεις παρατηρήθηκαν στις ομάδες της στατίνης

+ φαινοφιμπράτης και της ροσουβαστατίνης 40 mg (+13, +7 και +2%, αντίστοιχα, $p < 0,01$ σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν την τροποποίηση της αγωγής και για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων).

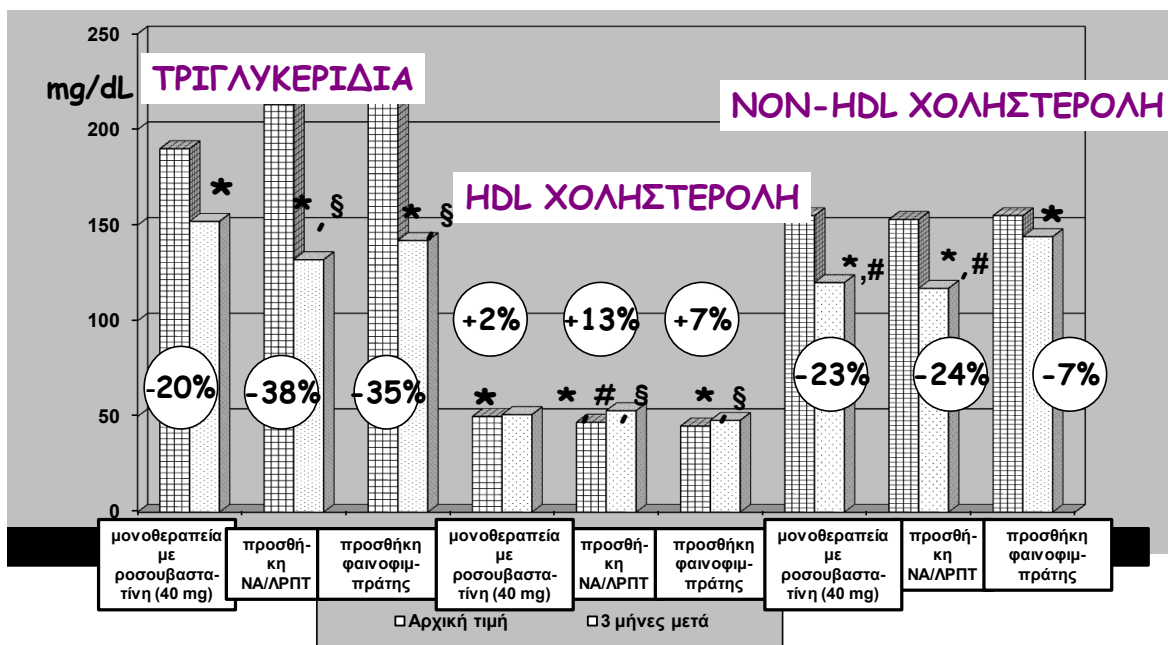
Η σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της TC στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες και η σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες είχαν ως αποτέλεσμα παρόμοια μείωση του αθηρωματικού πηλίκου TC/HDL-C σε αυτές τις 2 ομάδες, η οποία ήταν συγκριτικά μεγαλύτερη από τη μείωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης. Παρόμοια, η μεγαλύτερη μείωση της LDL-C στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες και η μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες είχαν ως αποτέλεσμα παρόμοια μείωση του αθηρωματικού πηλίκου LDL-C/HDL-C στις 2 ομάδες, η οποία ήταν συγκριτικά μεγαλύτερη από τη μείωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης.

Μόνο η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των επιπέδων της Lp(a) (-26%, $p < 0,01$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και για τις συγκρίσεις με τις άλλες 2 ομάδες των ασθενών), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή των επιπέδων της Lp(a) στις ομάδες της ροσουβαστατίνης 40 mg και της στατίνης + φαινοφιμπράτης.

Εικόνα 12. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις λιπιδαιμικές παραμέτρους



#p<0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της φαινοφιμπράτης
*p< 0,01 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές



§p<0,01 σε σύγκριση με τη ομάδα της ροσουβαστατίνης
#p<0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της φαινοφιμπράτης
*p< 0,01 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

Τα επίπεδα της ApoB μειώθηκαν κατά 15%, 7% και 4% στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg, της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ και της στατίνης + φαινοφιμπράτης, αντίστοιχα ($p < 0,01$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, $p < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων).

Τα επίπεδα της apoE μειώθηκαν σημαντικά και στις 3 ομάδες των ασθενών. Ωστόσο, η μείωση αυτή ήταν σχεδόν τριπλάσια στις ομάδες της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ και της στατίνης + φαινοφιμπράτης σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg. Επιπρόσθετα, οι μειώσεις των επιπέδων της apoE συσχετίζονταν θετικά με τις μειώσεις των επιπέδων των TGs σε κάθε ομάδα ($r = 0,6$, $p = 0,02$).

6.3.2 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα υποκλάσματα των LDL

Στον Πίνακα 13 φαίνονται οι ποιοτικές μεταβολές των LDL σωματιδίων.

Πίνακας 13. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα υποκλάσματα των LDL

	Αρχικά επίπεδα	Μετά από 3 μήνες
sd-LDL-C, mg/dL		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	9 (2,0-62,0)	6 (1,8-24,0) †
Προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ	11 (2,2-64,3)	7 (1,9-23,1) †
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	9 (3,1-65,1)	6 (2,9-22,4) †
Μέγεθος LDL σωματιδίου, Å		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	266,8±4,9	268,9±5,2†
Προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ	268,7±5,1	270,8±4,1†
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	265,3±4,3	268,1±3,8†

sd-LDL-C: χοληστερόλη των μικρών πυκνών χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, ER-NA/ΛΠΠΤ: νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη

† $p < 0,05$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα

Το μέγεθος των LDL σωματιδίων αυξήθηκε παρόμοια σε όλες τις ομάδες των ασθενών (κατά 0,8% στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg και της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ και κατά 1,1% στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης, $p < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις με τις αρχικές τιμές, $p = NS$ για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση των επιπέδων της sd-LDL-C σε όλες τις

ομάδες των ασθενών (-36% στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΡΙΠΤ και -33% στις ομάδες της ροσουβαστατίνης 40 mg και της στατίνης + φαινοφιμπράτης, $p < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις με τις αρχικές τιμές, $p = NS$ για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων) (Εικόνα 12).

6.3.3 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα υποκλάσματα των HDL

Στον Πίνακα 14 φαίνεται η επίδραση των 3 θεραπευτικών παρεμβάσεων στη συγκέντρωση της χοληστερόλης των HDL υποκλασμάτων.

Πίνακας 14. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα υποκλάσματα των HDL

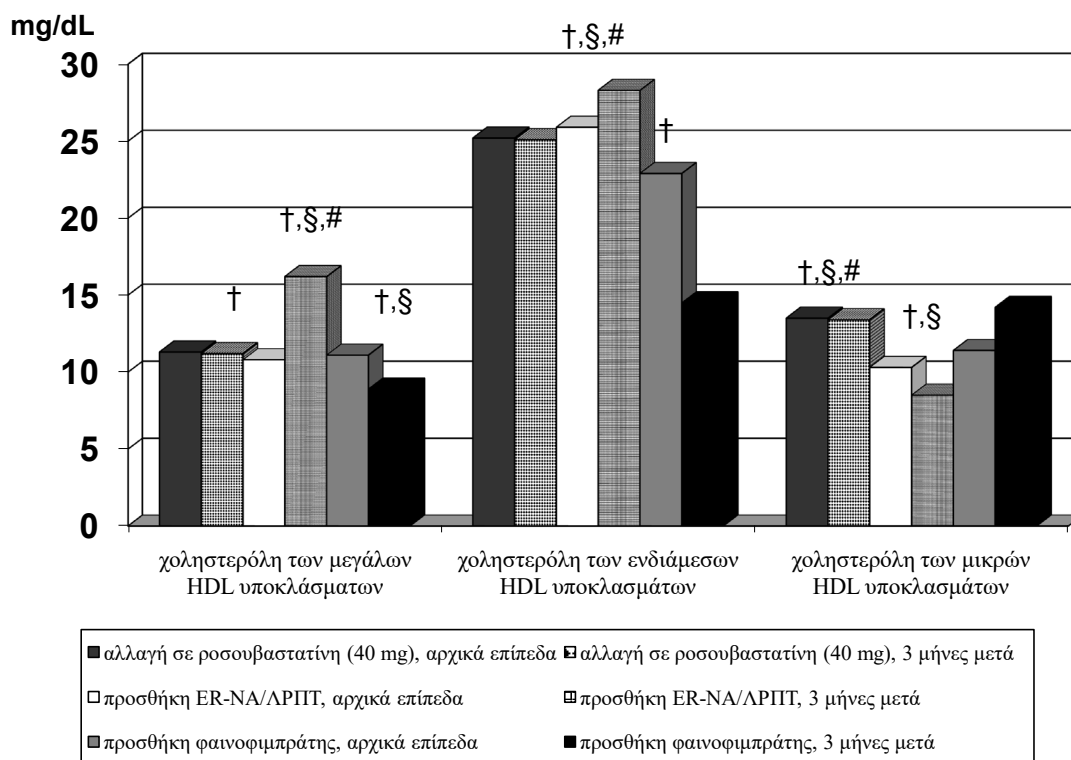
	Αρχικά επίπεδα	Μετά από 3 μήνες	Μεταβολή %
Χοληστερόλη των μεγάλων HDL υποκλασμάτων, mg/dL Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	11,3±5,3	12,0±4,4	+6 [†]
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	10,8±4,3	16,2±7,3	+50 ^{†,§,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	11,1±6,2	8,9±4,3	-20 ^{†,§}
Χοληστερόλη των ενδιάμεσων HDL υποκλασμάτων, mg/dL Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	25,2±7,3	25,1±7,4	0
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	25,9±7,2	28,3±9,3	+9 ^{†,§,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	22,9±5,2	24,5±4,4	+7 [†]
Χοληστερόλη των μικρών HDL υποκλασμάτων, mg/dL Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	13,5±5,1	13,4±6,2	-1
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	10,3±3,3	8,5±3,4	-17 ^{†,§,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	11,4±3,4	14,2±3,3	+25 ^{†,§}

HDL: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, ER-NA/ΛΡΙΠΤ: παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη

[†] $p < 0,01$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, [§] $p < 0,01$ σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg, [#] $p < 0,01$ σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης

Η χοληστερόλη των μεγάλων HDL υποκλασμάτων αυξήθηκε κατά 50% και 6% στις ομάδες της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ και της ροσουβαστατίνης 40 mg, αντίστοιχα, ενώ μειώθηκε κατά 20% στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης (p <0,01 για όλες τις συγκρίσεις με τα αρχικά επίπεδα και για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων). Αντίθετα, η χοληστερόλη των μικρών HDL υποκλασμάτων μειώθηκε κατά 17% στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ (p <0,01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα), ενώ αυξήθηκε κατά 25% στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης (p <0,01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα) και δεν μεταβλήθηκε σημαντικά στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg (p <0,01 για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων). Η χοληστερόλη των ενδιάμεσων HDL υποκλασμάτων αυξήθηκε κατά 9% και 7% στις ομάδες της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ και της στατίνης + φαινοφιμπράτης, αντίστοιχα (p <0,01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ), ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg (Εικόνα 13).

Εικόνα 13. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στη χοληστερόλη των HDL υποκλασμάτων



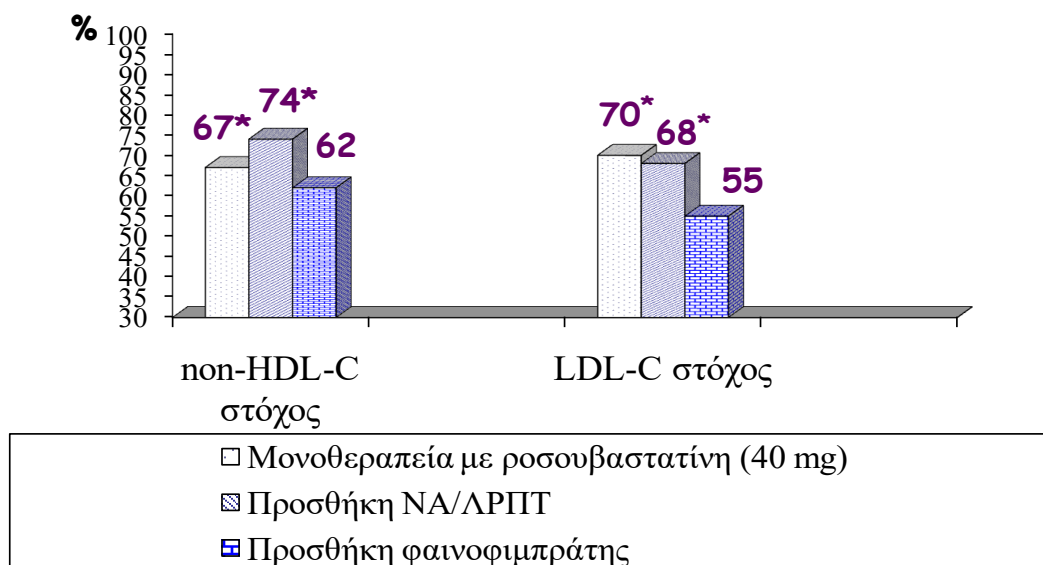
HDL: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, ER-NA/ΛΠΠΤ: παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη

†p < 0,01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, §p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg, #p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης

6.4 Επίτευξη των θεραπευτικών στόχων

Συνολικά, με βάση τον καρδιαγγειακό κίνδυνο του κάθε ασθενή, τα επιθυμητά επίπεδα της non-HDL-C επιτεύχθηκαν στο 67% των ασθενών που έλαβε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης, στο 74% των ασθενών στους οποίους προστέθηκε ER-NA/ΛΠΠΤ στη συμβατική δόση στατίνης και στο 62% των ασθενών που έλαβε συνδυασμό φαινοφιμπράτης με συμβατική δόση στατίνης ($p = NS$ για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων ροσουβαστατίνης 40 mg και στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ και $p < 0,05$ για τις συγκρίσεις ανάμεσα στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης με τις άλλες δύο ομάδες των ασθενών). Παρόμοια, ο στόχος για τα επίπεδα της LDL-C επιτεύχθηκε στο 70% και 68% των ασθενών των ομάδων της ροσουβαστατίνης 40 mg και της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ, αντίστοιχα ($p = NS$ για τη σύγκριση ανάμεσα στις δύο ομάδες), ενώ στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης το ποσοστό ήταν σημαντικά μικρότερο (55%, $p = 0,01$ σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg και $p = 0,03$ σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ) (Εικόνα 14)

Εικόνα 14. Ποσοστό ασθενών που πέτυχε τους στόχους της υπολιπιδαιμικής αγωγής σε κάθε ομάδα ασθενών



* $p < 0,05$ σε σύγκριση με την ομάδα της φαινοφιμπράτης

6.5 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στην ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος και στην ενεργότητα της LpPLA₂ που είναι συνδεδεμένη με τις HDL

Στον Πίνακα 15 φαίνονται οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν σε όλες τις ομάδες των ασθενών στην ενεργότητα της LpPLA₂ και της HDL-LpPLA₂.

Πίνακας 15. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στην ενεργότητα της LpPLA₂ και της HDL-LpPLA₂

	Αρχικά επίπεδα	Μετά από 3 μήνες
Ενεργότητα LpPLA₂, nmol/mL/min		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	57±10	51±11 [†]
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	54±11	45±9 ^{†,§,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	51±13	45±12 [†]
Ενεργότητα HDL-Lp-PLA₂, nmol/mL/min		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	2,2±0,4	2,6±0,7 [†]
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	2,0±0,8	3,1±0,9 ^{†,§,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	1,8±0,8	2,4±1,1 ^{†,§}

ER-NA/ΛΡΙΠΤ: νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη, Lp-PLA₂: φωσφολιπάση A2 που συνδέεται με λιποπρωτεΐνες, HDL-Lp-PLA₂: φωσφολιπάση A2 που συνδέεται με υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

[†]p < 0,05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, [§]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg, [#]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης

Η ενεργότητα της LpPLA₂ μειώθηκε στον ίδιο βαθμό στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg και της στατίνης + φαινοφιμπράτης (κατά -11% και -12%, αντίστοιχα, p < 0,01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και p=NS για τη σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες). Ωστόσο, στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΡΙΠΤ παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση (-17%, p < 0,01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και p < 0,01 σε

σύγκριση με τις υπόλοιπες δύο ομάδες των ασθενών). Η ενεργότητα της HDL-Lp-PLA₂ αυξήθηκε κατά 55%, 33% και 18% στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ, της στατίνης + φαινοφιμπράτης και της ροσουβαστατίνης 40 mg, αντίστοιχα ($p < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις με τα αρχικά επίπεδα και για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων)

6.6 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις μη λιπιδαιμικές μεταβολικές παραμέτρους

6.6.1 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του ορού

Η επίδραση της τροποποίησης της αγωγής στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του ορού φαίνεται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του ορού

	Αρχικά επίπεδα	Μετά από 3 μήνες	Μεταβολή, %
Na⁺, mEq/L			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	141±2	140±2	-0,7
Προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ	141±2	142±2	0,7
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	142±3	142±2	0
K⁺, mEq/L			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	4,3±0,3	4,4±0,4	2
Προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ	4,4±0,1	4,5±0,4	2
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	4,3±0,2	4,4±0,6	2
Ca²⁺, mg/dL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	10,0±0,3	10,1±0,2	1
Προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ	10,3±0,4	10,0±0,4	-3
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	10,0±0,4	9,9±0,4	-1
Mg²⁺, mEq/L			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη	1,7±0,1	1,8±0,1	6

μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης			
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	1,7±0,1	1,7±0,2	0
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	1,7±0,2	1,7±0,1	0
PO₄³⁻, mg/dL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	3,9±0,7	4,0±0,5	3
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	3,6±0,5	2,9±0,4	-19 ^{†,§,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	3,6±0,6	3,3±0,5	8
Cl, mEq/L			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	105±2	105±1	0
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	103±2	104±2	1
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	104±2	106±2	2

ER-NA/ΛΡΙΠΤ: παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη

[†]p < 0,01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, [§]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg, [#]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης

Με εξαίρεση τη μείωση των επιπέδων των PO₄³⁻ στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΡΙΠΤ (κατά 19%, p < 0,01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και p < 0,01 για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων), καμία θεραπευτική παρέμβαση δεν συσχετίστηκε με σημαντικές μεταβολές των επιπέδων των ηλεκτρολυτών του ορού.

6.6.2 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της ομοιοστασίας των υδατανθράκων

Στον Πίνακα 17 φαίνονται οι μεταβολές στις παραμέτρους της ομοιοστασίας των υδατανθράκων των ασθενών.

Πίνακας 17. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της ομοιοστασίας των υδατανθράκων

	Αρχικά επίπεδα	3 μήνες μετά	Μεταβολή, %
Γλυκόζη νηστείας, mg/dL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	91±26	95±19 [†]	4 [†]
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	93±17	102±27 [†]	10 ^{†,§,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	94±10	94±11	0
HbA1c, %			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	6,1±0,5	6,3±0,5	0,2 [†]
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	6,3±1,1	6,6±1,2	0,3 ^{†,§,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	6,1±0,8	6,2±1,0	0,1
HOMA-IR			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	1,4 (1,2-2,1)	1,6 (1,5-2,6)	14 ^{†,#}
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	1,5 (1,4-2,1)	2,5 (1,5-2,8)	65 ^{†,§,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	1,7(1,5-2,3)	1,6 (1,4-2,2)	-6 [†]

ER-NA/ΛΡΙΠΤ: παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη, HOMA-IR index: homeostasis model assessment of insulin resistance index, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

[†]p < 0,01 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, [§]p < 0,01 σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης 40 mg, [‡]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΡΙΠΤ, [#]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης

Η γλυκόζη νηστείας του πλάσματος αυξήθηκε στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΡΙΠΤ, καθώς και στην ομάδα των ασθενών που έλαβε τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης 40 mg κατά 9,7% (από 93±17 σε 102±29 mg/dL) και 4,4% (από 91±26 σε 95±12 mg/dL), αντίστοιχα (p < 0,01 για όλες τις συγκρίσεις με τα αρχικά επίπεδα και για τις συγκρίσεις ανάμεσα στις 2 ομάδες των ασθενών), ενώ παρατηρήθηκε μη σημαντική μεταβολή στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης (από 98±11 σε 98±12 mg/dL, p=NS σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα). Παρόμοια η HbA1c αυξήθηκε κατά 0,3% (από 6,3±0,7 σε

6,6±0,9%) στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ και κατά 0,2% (από 6,1±0,5 to 6,3±0,5%) στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg ($p < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις με τα αρχικά επίπεδα και για τις συγκρίσεις ανάμεσα στις 2 ομάδες ασθενών), ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή των επιπέδων της HbA1c στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης (+0,1%, από 6,3±0,8 σε 6,4±1,0%, $p = \text{NS}$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα). Ο δείκτης HOMA-IR αυξήθηκε κατά 65% [από 1,5 (1,4-2,1) σε 2,5 (1,5-2,8)] στη ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ και κατά 14% [από 1,4 (1,2-2,1) σε 1,6 (1,5-2,6)] στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg ($p < 0,01$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα), ενώ τα επίπεδα του HOMA-IR μειώθηκαν στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης [-6%, από 1,7(1,5-2,3) σε 1,6 (1,4-2,2), $p < 0,01$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και για τις συγκρίσεις ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών].

6.6.3 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας

Στον Πίνακα 18 φαίνεται η επίδραση της κάθε θεραπευτικής παρέμβασης στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας.

Πίνακας 18. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας

	Αρχικά επίπεδα	3 μήνες μετά
SCr, mg/dL		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	0,9±0,2	0,9±0,2
Προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ	1,0±0,2	1,0±0,2
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	1,0±0,1	1,1±0,4 ^{†,§,‡}
MDRD eGFR, mL/min/1.73 m²		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	74±22	74±22
Προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ	75±23	75±24
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	73±23	65±22 ^{†,§,‡}

UTpr/UCr, mg/g		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	59 (27-138)	71 (5-127)
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	69 (20-137)	64 (35-193)
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	49 (19-105)	48 (5-123)
UMA/UCr, mg/g		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	7,9 (1,9-41,3)	6,5 (1,2-17,8)
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	9,2 (1,9-23,1)	10,5 (1,7-37,1)
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	8,8 (2,4-28,9)	10,2 (0,2-49,1)
FENa⁺, %		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	0,6 (0,4-1,2)	0,6 (0,4-1,1)
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	0,6 (0,2-1,0)	0,5 (0,2-1,1)
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	0,5 (0,1-0,9)	0,7 (0,3-1,0)
FEK⁺, %		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	12,4 (6,8-20,1)	11,0 (6,8-15)
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	14,9 (8,5-30,2)	13,7 (4,2-27,2)
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	12,4 (7,8-15,7)	20,6 (10,4-26,0)
FEMg²⁺, %		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	2,5 (1,6-3,2)	2,6 (0,9-3,0)
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	2,1 (1,1-3,0)	2,3 (0,5-4,0)
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	1,9 (1,2-2,8)	2,1 (1,5-3,1)
FECa²⁺, %		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	0,6 (0,1-1,2)	0,7 (0,2-2,0)
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	0,7 (0,2-1,3)	0,7 (0,4-1,1)
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	0,5 (0,2-0,9)	0,6 (0,2-1,3)

FEPO₄³⁻, %		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	9,8±2,7	9,8±3,1
Προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ	10,1±4,5	11,3±4,7 ^{†,§,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	10,8±3,7	10,5±3,9
FECI, %		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	1,1 (0,4-1,8)	1,1 (0,4-1,9)
Προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ	1,1 (0,9-1,9)	1,0 (0,6-1,8)
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	0,9 (0,2-1,5)	1,2 (0,6-2,2)

ER-NA/ΛΠΠΤ: παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη, SCr: κρεατινίνη ορού, MDRD eGFR: modification of diet in renal disease estimated glomerular filtration rate, UTr: ολικές πρωτεΐνες ούρων, UAlb = αλβουμίνη ούρων, UCr: κρεατινίνη ούρων, FENa⁺: κλασματική απέκκριση νατρίου, FEK⁺: κλασματική απέκκριση καλίου, FEMg²⁺: κλασματική απέκκριση μαγνησίου, FECa²⁺ = κλασματική απέκκριση ασβεστίου, FEPO₄³⁻ = κλασματική απέκκριση φωσφόρου, FECI: κλασματική απέκκριση χλωρίου

[†]p < 0,01 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, [§]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg, [‡]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ, [#]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης

Η ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με μία κατά 10% αύξηση των επιπέδων της SCr και με μία κατά 11% μείωση του eGFR, ενώ η νεφρική λειτουργία δεν μεταβλήθηκε σημαντικά στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg καθώς και στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ (p < 0,01 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, p < 0,01 σε σύγκριση με τις άλλες 2 ομάδες των ασθενών). Οι νεφρικές απεκκρίσεις πρωτεΐνης και αλβουμίνης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία ομάδα ασθενών. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική μεταβολή στις κλασματικές απεκκρίσεις των ηλεκτρολυτών σε καμία ομάδα ασθενών, με εξαίρεση την κλασματική απέκκριση του φωσφόρου, η οποία αυξήθηκε σημαντικά κατά 12% στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ (p < 0,01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και p < 0,01 για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων).

6.6.4 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της ομοιοστασίας του ουρικού οξέος

Στον Πίνακα 19 φαίνονται οι μεταβολές των παραμέτρων της ομοιοστασίας του ουρικού οξέος.

Πίνακας 19. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της ομοιοστασίας του ουρικού οξέος

	Αρχικά επίπεδα	Μετά από 3 μήνες	Μεταβολή %
UA, mg/dL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	5,8±1,5	5,9±1,6	+2
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	6,1±1,5	6,5±1,5	+7 ^{†,§}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	6,3±1,3	4,9±1,1	-22 ^{†,§,‡}
FEUA, %			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	5,7±3,5	5,6±3,2	-2
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	6,7±2,2	5,6±3,2	-7 ^{†,§}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	4,7±3,2	6,2±3,7	+32 ^{†,§,‡}

ER-NA/ΛΡΙΠΤ: παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη, UA: ουρικό οξύ ορού, FEUA: κλασματική απέκκριση ουρικού οξέος

[†]p <0,01 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, [§]p <0,01 σε σύγκριση με την ομάδα ροσουβαστατίνης 40 mg, [‡]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΡΙΠΤ, [#]p <0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων όσον αφορά τα επίπεδα του ουρικού οξέος πριν την έναρξη της θεραπείας. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό αυξήθηκαν στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΡΙΠΤ (+7%, p <0,01 σε σύγκριση με την αρχική τιμή), ενώ μειώθηκαν στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης (-22%, p <0,01 σε σύγκριση με την αρχική τιμή) και δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg (p <0,01 για όλες τις συγκρίσεις ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών). Αντίστοιχα, η κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος μειώθηκε σημαντικά κατά 7% στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΡΙΠΤ, ενώ αυξήθηκε κατά 32% στην ομάδα

της στατίνης + φαινοφιμπράτης ($p < 0,01$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και $p < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων). Η κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος δεν μεταβλήθηκε σημαντικά στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg.

6.6.5 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης

Στον Πίνακα 20 φαίνονται οι μεταβολές των επιπέδων της ΑΠ.

Πίνακας 20. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης

	Αρχικά επίπεδα	Μετά από 3 μήνες
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	127±14	127±12
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ	134±12	125±10 ^{†, §, #}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	122±14	125±13
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg		
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	80±7	79±6
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ	81±9	77±6 ^{†, §, #}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	82±7	80±8

ER-NA/ΛΡΠΤ: παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη

[†] $p < 0,01$ σε σύγκριση με την αρχική τιμή, [§] $p < 0,01$ σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg, [#] $p < 0,01$ σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης

Τόσο στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg, όσο και στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της ΑΠ. Αντίθετα, η προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ συσχετίστηκε με μία σημαντική κατά 7% μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ ($p < 0,001$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και $p = 0,01$ για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων) και μία σημαντική κατά 5% μείωση της ΔΑΠ ($p = 0,009$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και $p = 0,01$ για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων).

Στην υπο-ομάδα των υπερτασικών ασθενών ($n=14$) η προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ συσχετίστηκε με μία κατά 7% και 6% μείωση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα (ΣΑΠ από 133±6 σε 124±11 mmHg, $p = 0,009$ και ΔΑΠ από 80±9 σε 75±6 mmHg, $p = 0,03$). Στους νορμοτασικούς ασθενείς ($n=12$) η προσθήκη

ER-NA/ΛΡΠΠT συσχετίσθηκε με μία παρόμοια αλλά όχι σημαντική μεταβολή της ΑΠ [-6% (από 131±5 σε 125±6 mmHg) και -5% (από 83±5 σε 79±6 mmHg), αντίστοιχα, p = NS σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και p = NS σε σύγκριση με την υπο-ομάδα των υπερτασικών ατόμων]. Στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg και της στατίνης + φαινοφιμπράτης, τόσο οι υπερτασικοί όσο και οι νορμοτασικοί ασθενείς δεν εμφάνισαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της ΑΠ.

Στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΡΠΠT οι μεταβολές των επιπέδων της ΑΠ δεν συσχετίσθηκαν με τις αντίστοιχες μεταβολές των επιπέδων της HDL-C ή των άλλων λιπιδαιμικών παραμέτρων.

Επιπλέον, οι σωματομετρικές παράμετροι (σωματικό βάρος, BMI, περίμετρος της μέσης) δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία από τις 3 ομάδες της παρούσας μελέτης.

6.7 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των δεικτών του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής

Στον Πίνακα 21 φαίνονται οι μεταβολές των επιπέδων της hsCRP, των 8-epi PGF_{2α}, της ox-LDL-C και του MPV.

Πίνακας 21. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των δεικτών του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής

	Αρχικά επίπεδα	Μετά από 3 μήνες	Μεταβολή (%)
hsCRP, mg/L			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	3,4 (0,5-13,2)	1,5 (0,4-10,1)	-56 ^{†,‡,#}
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΠT	3,8 (0,4-15,3)	2,9 (0,4-11,5)	-24 ^{†,#}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	3,0 (0,5-14,1)	3,2 (0,4-13,3)	+7
8-epi PGF_{2α} πλάσματος, pg/mL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	72 (68-99)	60 (59-89)	-16,7 [†]
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΠT	92 (73-127)	78 (66-109)	-15,2 [†]
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	81 (61-189)	69 (64-83)	-14,5 [†]

8-epi PGF_{2α} ούρων, ng/mmol UCr			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	94 (68-10)	68 (47-89)	-27,6 ^{†, #}
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	84 (58-110)	66 (52-80)	-21,4 ^{†, #}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	82 (53-88)	71 (23-87)	-13,4 [†]
Ox-LDL-C, U/L			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	69±11	52±11	-24,6 ^{†, #}
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	57±15	45±15	-21,0 ^{†, #}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	56±13	49±12	-12,5 [†]
MPV, fL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	10,9 (9,1-13,2)	10,7 (8,9-13,1)	-1,8 [†]
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	11,4 (9,2-13,6)	11,8 (9,5-14,1)	+3,5 [†]
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	11,2 (9,2-13,4)	11,1 (9,3-13,2)	-0,9
Αιμοπετάλια, /μL			
Αλλαγή σε μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης	285.160 (168.000-325.400)	286.260 (167.000-324.500)	+0,4
Προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ	277.150 (163.000-323.400)	220.480 (141.000-319.000)	-20 ^{†, #, §}
Προσθήκη φαινοφιμπράτης	280.200 (164.000-323.500)	278.800 (167.000-320.500)	-0,5

hsCRP: υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη, 8-epi PGF_{2α}: 8-ισοπροστάνια, ER-NA/ΛΡΙΠΤ: παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη, UCr: κρεατινίνη ούρων, ox-LDL-C: χοληστερόλη που σχετίζεται με οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, MPV: μέσος όγκος αιμοπεταλίων

[†]p < 0,05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, [§]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg, [‡]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΡΙΠΤ, [#]p < 0,01 σε σύγκριση με την ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης

6.7.1 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της hsCRP

Η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης 40 mg και η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ σε ασθενείς που λάμβαναν μία συμβατική δόση στατίνης είχαν ως αποτέλεσμα μία κατά 56% και 24% μείωση των επιπέδων της hsCRP, αντίστοιχα ($p < 0,01$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και $p < 0,01$ για τη σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες), ενώ η προσθήκη φαινοφιμπράτης δεν συσχετίστηκε με σημαντική μεταβολή των επιπέδων της hsCRP (+7%, $p = \text{NS}$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα)

6.7.2 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των 8-epi PGF_{2α} στο πλάσμα και στα ούρα

Τα επίπεδα των 8-epi PGF_{2α} στο πλάσμα μειώθηκαν παρόμοια και στις 3 ομάδες των ασθενών (κατά 16,7%, 15,2% και 14,8% στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg, της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ και της στατίνης + φαινοφιμπράτης, αντίστοιχα, $p < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις με τα αρχικά επίπεδα, $p = \text{NS}$ για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων). Τα επίπεδα των 8-epi PGF_{2α} στα ούρα μειώθηκαν στον ίδιο βαθμό στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg και της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ (κατά 21,4% και 27,6%, $p = \text{NS}$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων), ενώ παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερη μείωση των επιπέδων των 8-epi PGF_{2α} των ούρων στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης (κατά 13,4%, $p < 0,01$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, $p < 0,01$ σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg και της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ)

6.7.3 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της ox-LDL στο πλάσμα

Τα επίπεδα της ox-LDL μειώθηκαν στον ίδιο βαθμό στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg και στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ (κατά 24,6% και 21,0%, αντίστοιχα, $p = \text{NS}$ για τη σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων), ενώ παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερη μείωση των επιπέδων της ox-LDL στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης (κατά 12,5%, $p < 0,01$ σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg και της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ) ($p < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις με τα αρχικά επίπεδα).

6.7.4 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στον MPV

Η ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με αύξηση του MPV κατά 3,5% [από 11,4 (9,2-13,6) σε 11,8 (9,5-14,1) fL, $p = 0,01$]. Αντίθετα, η αλλαγή σε ροσουβαστατίνη 40 mg συσχετίστηκε με μία κατά 1,8% μείωση των επιπέδων του MPV

[από 10,9 (9,1-13,2) σε 10,7 (8,9-13,1) fL, $p = 0,03$], ενώ η προσθήκη φαινοφιμπράτης δεν συσχετίστηκε με σημαντική μεταβολή των επιπέδων του MPV [από 11,2 (9,2-13,4) σε 11,1 (9,3-13,2) fL, $p = \text{NS}$], $p < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων]. Οι μεταβολές του MPV δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τις αντίστοιχες μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας και του HOMA-IR σε καμμία ομάδα θεραπείας.

Η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με μία κατά 20% μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων [από 277.150/ μL (163.000-223.400) σε 220.480/ μL (141.000-319.000), $p < 0,001$], ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές αυτής της παραμέτρου στις υπόλοιπες ομάδες ασθενών.

Η αύξηση του MPV δεν συσχετίστηκε με αντίστοιχες μεταβολές των επιπέδων των λιπιδίων του πλάσματος, της hsCRP, της ΑΠ, του αριθμού των αιμοπεταλίων, της γλυκόζης νηστείας και του HOMA-IR στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ. Στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ η αύξηση του MPV ήταν ανεξάρτητα από τη λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg η μείωση του MPV συσχετίστηκε με τη μείωση της hsCRP αλλά όχι με τις μεταβολές των επιπέδων των λιπιδίων του πλάσματος, του αριθμού των αιμοπεταλίων, της γλυκόζης νηστείας και του HOMA-IR.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

7.1 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στο λιπιδαιμικό προφίλ

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή συγκρίναμε για πρώτη φορά την αλλαγή θεραπείας στη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης (40 mg) με την προσθήκη στην υπάρχουσα θεραπεία ER-NA/ΛΠΠΤ ή φαινοφιμπράτης σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που δεν ρυθμιζόνταν επαρκώς με μια συμβατική δόση στατίνης. Τόσο η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης, όσο και η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκαν με παρόμοιες μειώσεις των επιπέδων της non-HDL-C και της LDL-C. Αντίθετα, η προσθήκη φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με μικρότερη μείωση των επιπέδων της non-HDL-C σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες των ασθενών, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική επιπρόσθετη μείωση των επιπέδων της LDL-C σε αυτή την ομάδα. Ωστόσο, η προσθήκη φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των TGs και αύξηση της HDL-C σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg. Τέλος, η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με τη μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C, ενώ η προσθήκη τόσο του ER-NA/ΛΠΠΤ, όσο και της φαινοφιμπράτης συσχετίστηκαν με τις μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων των TGs.

Το σημαντικότερο ερώτημα είναι εάν αυτές οι μεταβολές συσχετίζονται με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η ροσουβαστατίνη έχει συσχετισθεί με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην πρωτογενή πρόληψη καθώς και με υποχώρηση των αθηροσκληρωτικών βλαβών στη δευτερογενή πρόληψη.(110, 132) Συγκεκριμένα, η μελέτη JUPITER έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης (20 mg/ημέρα) για 2 χρόνια μείωσε τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε άτομα χωρίς εγκατεστημένη αγγειακή νόσο με σχετικά χαμηλά επίπεδα LDL-C (<130 mg/dL) αλλά με αυξημένα επίπεδα hsCRP (≥ 2 mg/L).(110) Σε μία πρόσφατη μελέτη (HOPE-3) στην οποία συμμετείχαν 12.705 ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο και με μέτριο 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 5,6 έτη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελούνταν από το συνδυασμό θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, ΕΜ ή ΑΕΕ και το δευτερογενές καταληκτικό σημείο αποτελούνταν από το συνδυασμό επεμβάσεων επαναγγείωσης, επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας ή αναταχθείσας καρδιογενούς ανακοπής. Παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης τόσο του πρωτογενούς (3,7% έναντι 4,8%, αντίστοιχα, $p = 0,002$), όσο και του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου (4,4% έναντι 5,7%, αντίστοιχα, $p < 0,001$) στην ομάδα της

ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.(128) Επιπρόσθετα, στη μελέτη SATURN η μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης (40 mg/ημέρα) και ατορβαστατίνης (80 mg/ημέρα) για 24 μήνες οδήγησαν σε σημαντική υποστροφή των αθηρωματικών βλαβών στα στεφανιαία αγγεία, όπως αυτή αξιολογήθηκε με τη χρήση ενδοαγγειακού υπερήχου σε ασθενείς με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο.(133)

Όσον αφορά τα κλινικά οφέλη από τη χορήγηση του NA στη μελέτη CDP η χορήγηση του NA συσχετίστηκε με μειωμένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ενώ στη μελέτη HATS η συγχορήγηση συμβαστατίνης και NA συσχετίστηκε με σημαντικά κλινικά οφέλη και αγγειογραφικές μεταβολές σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και χαμηλά επίπεδα HDL-C.(206, 256) Μια συστηματική ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η χορήγηση NA σε 9.959 ασθενείς συσχετίστηκε με μία σημαντικά μικρότερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος από στεφανιαία νόσο, μη θανατηφόρο ΕΜ, νοσηλεία για οξύ στεφανιαίο σύμβαμα, ΑΕΕ ή επεμβάσεις επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο $p = 0,007$.(528). Πρέπει να αναφερθεί ότι οι διαφορές των επιπέδων της HDL-C δεν συσχετίζονταν με τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ένα εύρημα που καταδεικνύει ότι το κλινικό όφελος συσχετίστηκε με τη χορήγηση του NA per se και όχι με την επίδραση του NA στα επίπεδα της HDL-C.(528, 529) Επιπρόσθετα, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το NA μπορεί να μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο διαμέσω της μείωσης των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών του ορού, συμπεριλαμβανομένων και των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων, της Lp(a), καθώς και μέσω της μείωσης του αριθμού των LDL σωματιδίων Αντίθετα, στην προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη AIM-HIGH η προσθήκη ER-NA (1500-2000 mg/ημέρα) δεν είχε επιπρόσθετο κλινικό όφελος σε 3.414 ασθενείς με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο που ήδη έπαιρναν αγωγή με συμβαστατίνη (40-80 mg/ημέρα) ± εξετιμίμπη (10 mg/ημέρα) και είχαν χαμηλά επίπεδα LDL-C (40-80 mg/dL), υψηλά επίπεδα TGs και χαμηλά επίπεδα HDL-C.(213) Η μελέτη διακόπηκε μετά από περίπου 3 έτη παρακολούθησης αφού δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες ασθενών.(213) Ωστόσο, φάνηκε ότι η χορήγηση ER-NA συσχετίστηκε με μία κατά 36% μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στον υποπληθυσμό των ασθενών της μελέτης με υψηλά αρχικά επίπεδα TGs ≥ 198 mg/dL και χαμηλή συγκέντρωση HDL-C < 33 mg/dL ($p = 0,032$). (214) Επιπρόσθετα, αυτή η μελέτη είχε κάποιους σημαντικούς περιορισμούς. Συγκεκριμένα, κάθε δισκίο

εικονικού φαρμάκου περιείχε 50 mg NA, μία δόση που δεν αναμένονταν να επηρεάσει το λιπιδαιμικό προφίλ, άλλα είναι ικανή να επιφέρει ήπιες εξάψεις προκειμένου να διασφαλιστεί ο σχεδιασμός της διπλά-τυφλής μελέτης. Παραδόξως τα επίπεδα της HDL-C αυξήθηκαν σημαντικά και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά 10%, έτσι ώστε η διαφορά των επιπέδων της HDL-C ανάμεσα στις 2 ομάδες των ασθενών να είναι μόλις 4 mg/dL. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη μέγιστη δόση έπαιρναν στην ουσία 200 mg NA, ένα εύρημα που μπορεί να αμφισβητήσει ακόμα και την ορθότητα του σχεδιασμού της μελέτης εφόσον πρακτικά δεν υπήρχε σύγκριση με εικονικό φάρμακο αφού και οι δύο θεραπευτικές ομάδες έπαιρναν NA σε διαφορετικές δόσεις. Επιπρόσθετα, στη μελέτη AIM-HIGH οι ασθενείς ήταν ήδη πολύ καλά ρυθμισμένοι κατά την ένταξη τους στη μελέτη και είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις LDL-C (71 mg/dL), non-HDL-C (107 mg/dL) και apoB (80 mg/dL). Επομένως, είναι πιθανό σε τόσο καλά ρυθμισμένους ασθενείς να είναι ιδιαίτερα δύσκολο να αποδειχθεί το επιπρόσθετο όφελος από την αύξηση των επιπέδων της HDL-C. Όλοι οι ασθενείς στη μελέτη AIM-HIGH έπαιρναν εκτός από την υπολιπιδαιμική αγωγή και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, β αποκλειστές και ανταγωνιστές του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, φάρμακα δηλαδή που μειώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Επομένως η επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στον πληθυσμό των ασθενών της μελέτης αναμένονταν χαμηλή, ένα γεγονός που δυσχεραίνει την ανίχνευση σημαντικής διαφοράς στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανάμεσα στις 2 ομάδες ασθενών. Στην πιο πρόσφατη μελέτη HPS2-THRIVE 25.673 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο οι οποίοι έπαιρναν σιμβαστατίνη (40 mg) με ή χωρίς εξετιμίμπη (10 mg) για την επίτευξη επιπέδων LDL-C <100 mg/dL τυχαιοποιήθηκαν σε ER-NA/ΛΠΠΤ (2.000/40 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από περίπου 4 έτη παρακολούθησης η χορήγηση ER-NA/ΛΠΠΤ δεν συσχετίστηκε με μείωση των θανάτων από στεφανιαία νόσο, των μη θανατηφόρων ΕΜ, των ΑΕΕ ή των επεμβάσεων επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.(215) Αντίθετα, η χορήγηση του φαρμάκου συσχετίστηκε με ένα σημαντικό αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών όπως αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης, γαστρεντερικές διαταραχές, μυοπάθεια και τρανσαμινασαιμία. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι 2 τελευταίες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με καταγωγή από την Κίνα, σε σύγκριση με ασθενείς Ευρωπαϊκής καταγωγής.(215) Με τα αποτελέσματα της HPS2-THRIVE, το σκεύασμα ER-NA/ΛΠΠΤ αποσύρθηκε από την κυκλοφορία, με απόφαση της παραγωγού φαρμακευτικής

εταιρείας.(215) Αξίζει να σημειωθεί ότι επειδή δεν υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ένας αναστολέας των προσταγλανδινών, όπως η ΛΡΠΤ, να ευοδώνει την θρομβωτική διαδικασία και επομένως να ασκεί δυσμενή επίδραση στην παθοφυσιολογία της αθηροθρόμβωσης.(530)

Συνοψίζοντας, σε αντίθεση με το αδιαμφισβήτητο κλινικό όφελος της ροσουβαστατίνης, η χορήγηση του ΝΑ φαίνεται ότι πιθανά ωφελεί ορισμένους ασθενείς που δεν έχουν επιτύχει το στόχο όσον αφορά τα επίπεδα της LDL-C και επιπρόσθετα έχουν αυξημένα επίπεδα TGs και χαμηλά επίπεδα HDL-C.(214) Αξίζει να σημειωθεί ότι όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενο κεφάλαιο της, παρόμοια δεδομένα έχουν προκύψει και για τη φαινοφιμπράτη. Αναλυτικότερα, σε μία προκαθορισμένη ανάλυση της μελέτης ACCORD η προσθήκη φαινοφιμπράτης σε διαβητικούς ασθενείς με αυξημένα επίπεδα TGs (>204 mg/dL; 2.3 mmol/L) και χαμηλά επίπεδα HDL-C (\leq 34 mg/dL; 0.88 mmol/L) συσχετίστηκε με μία επιπρόσθετη κατά 31% μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη.(86) Με βάση τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστάται η χορήγηση ΝΑ για την αύξηση των επιπέδων της HDL-C και η ένδειξη χορήγησής του περιορίζεται σε περιπτώσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας, όπως και η φαινοφιμπράτη.(60)

7.2 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της Lp(a)

Μόνο η προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων της Lp(a), ενώ στις 2 άλλες ομάδες των ασθενών δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές. Η αθηρογόνος λιποπρωτεΐνη Lp(a) αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.(531) Ωστόσο, ακόμα δεν έχει διευκρινισθεί εάν η φαρμακευτική μείωση των επιπέδων της Lp(a) συμβάλλει στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.(532) Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι το ΝΑ είναι το μόνο από του στόματος χορηγούμενο υπολιπιδαιμικό φάρμακο που μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της Lp(a), ένα εύρημα που επαληθεύθηκε και από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Από τα νεότερα διαθέσιμα φάρμακα για την δυσλιπιδαιμία, τόσο η μιπομερσένη, όσο και οι αναστολείς της PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) μειώνουν τα επίπεδα της Lp(a) όσο περίπου και το ΝΑ, κατά περίπου 20-30%, αλλά τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) δεν αποτελούν ένδειξη για τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων.(533, 534) Παρόμοιες μειώσεις στα επίπεδα της Lp(a) έχουν παρατηρηθεί και με τον αναστολέα της CETP, anacetrapib, ενώ μελέτες φάσης II εκτιμούν την επίδραση

των anti-sense (αντινοσηματικών) ολιγονουκλεοτιδίων κατά της απολιποπρωτεΐνης (a) που φαίνεται ότι μειώνουν τα επίπεδα της Lp(a) με δοσοεξαρτώμενο τρόπο έως και κατά 90%.(535, 536)

7.3 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της apoB

Τα επίπεδα της apoB έχουν προταθεί ως ένας ιδιαίτερα αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με τα επίπεδα της LDL-C και της non-HDL-C.(537, 538) Ωστόσο, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση ο προσδιορισμός των επιπέδων της apoB δεν φαίνεται ότι βελτιώνει την πρόγνωση όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με τον προσδιορισμό των επιπέδων της LDL-C και της non-HDL-C.(539) Στην παρούσα μελέτη όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις συσχετίστηκαν με μείωση των επιπέδων της apoB, αλλά η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης και σε μικρότερο βαθμό η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκαν με τη μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων αυτής της παραμέτρου. Η μείωση των επιπέδων της apoB μετά τη χορήγηση ροσουβαστατίνης ή ER-NA/ΛΠΠΤ έχει επανειλημμένα αναφερθεί στη βιβλιογραφία και επιβεβαιώνεται και από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.(540, 541) Επιπρόσθετα, η χορήγηση φαινοφιμπράτης, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ροσουβαστατίνη, έχει συσχετισθεί με μείωση των επιπέδων της apoB σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία, ένα εύρημα που επιβεβαιώνεται και από την παρούσα μελέτη.(541, 542)

7.4 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα υποκλάσματα των LDL

Όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις συσχετίστηκαν με παρόμοια μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των sd-LDL υποκλασμάτων και παρόμοια αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων.

Τα δεδομένα σχετικά με την προγνωστική αξία των επιπέδων της χοληστερόλης των sd-LDL υποκλασμάτων και του μεγέθους των LDL σωματιδίων όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα είναι αντιφατικά. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα χοληστερόλης των sd-LDL υποκλασμάτων και το μικρό μέγεθος των LDL σωματιδίων συσχετίζονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.(399, 402, 404) Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση έπαυε να είναι σημαντική ή εξασθενούσε όταν στην ανάλυση συμπεριλαμβάνονταν και άλλοι παράγοντες, όπως τα επίπεδα της HDL-C και των TGs.(543, 544) Στην παρούσα μελέτη οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στο φαινότυπο

της LDL είναι σύμφωνες με προγενέστερες παρατηρήσεις. Συγκεκριμένα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης έχει συσχετισθεί με αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων σε ασθενείς με αυξημένα αρχικά επίπεδα TGs (>150 mg/dL, αλλά δεν φαίνεται να μεταβάλλει το μέγεθος τους σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα TGs.(540) Στην παρούσα μελέτη όλοι οι ασθενείς είχαν αρχικά επίπεδα TGs > 150 mg/dL. Σε παλαιότερες μελέτες η χορήγηση ER-NA συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των sd-LDL υποκλασμάτων και με αύξηση του μέσου μεγέθους των LDL σωματιδίων.(545, 546) Επιπρόσθετα, η χορήγηση φαινοφιμπράτης αύξησε το μέγεθος των LDL σωματιδίων σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία, καθώς και σε διαβητικούς ασθενείς.(299, 547) Ωστόσο, ακόμα δεν έχει διευκρινισθεί αν η φαρμακευτική τροποποίηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Απαιτούνται ειδικά σχεδιασμένες, προοπτικές μελέτες για να διερευνηθεί ο ρόλος της φαρμακευτικής τροποποίησης του μεγέθους των LDL σωματιδίων όσον αφορά την μεταβολή του καρδιαγγειακού κινδύνου.(6)

7.5 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα υποκλάσματα των HDL

Στην παρούσα μελέτη η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL-C που οφείλεται σε αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων, ενώ παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL υποκλασμάτων. Αντίθετα, η αύξηση των επιπέδων της HDL-C στην ομάδα της φαινοφιμπράτης αποδίδεται κυρίως στην αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL υποκλασμάτων, ενώ παρατηρήθηκε μείωση της χοληστερόλης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων. Η χορήγηση της μέγιστης δόσης ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μικρή αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι είναι διαθέσιμες πολλές μέθοδοι ανάλυσης των HDL υποκλασμάτων οι οποίες εκτιμούν είτε τον αριθμό των σωματιδίων είτε τη συγκέντρωση χοληστερόλης των υποκλασμάτων. Η χορήγηση NA (1.000 ή 2.000 mg) σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση των καρωτίδων για 12 μήνες και σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία για 12 εβδομάδες αύξησε τον αριθμό των μεγάλων HDL σωματιδίων αλλά δεν επηρέασε σημαντικά τον αριθμό των μικρών HDL σωματιδίων, όπως εκτιμήθηκε με την χρήση NMR (nuclear magnetic resonance) φασματογραφίας.(545, 548) Σε μία άλλη μελέτη με τη χρήση της NMR φασματογραφίας φάνηκε ότι η χορήγηση φαινοφιμπράτης (200 mg) για 8 εβδομάδες σε άνδρες με υπερτριγλυκεριδαιμία

συσχετίστηκε με μείωση του αριθμού των μεγάλων HDL υποκλασμάτων και με αύξηση του αριθμού των μικρών και των ενδιάμεσων HDL υποκλασμάτων.(549) Σε μία μελέτη με τη χρήση της μεθόδου VAP (vertical auto profile) II, η χορήγηση ER-NA/ΛΠΠΤ (1.000/20 mg/ημέρα) σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία για 12 εβδομάδες συσχετίστηκε με αύξηση της χοληστερόλης τόσο των μεγάλων, όσο και των μικρών HDL σωματιδίων αλλά αυτή η αύξηση ήταν μεγαλύτερη στα επίπεδα της χοληστερόλης των μεγάλων HDL σωματιδίων.(546) Σε μία άλλη μελέτη με τη χρήση της μεθόδου VAP II η χορήγηση φαινοφιμπράτης (160 mg) σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία για 12 εβδομάδες συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης τόσο των μικρών, όσο και των μεγάλων HDL σωματιδίων, αλλά αυτή η αύξηση ήταν μεγαλύτερη στα επίπεδα της χοληστερόλης των μικρών HDL σωματιδίων.(550) Αξίζει να σημειωθεί ότι η μέθοδος VAP II, όπως και το Lipoprint HDL system, διαχωρίζει τα κλάσματα των λιποπρωτεϊνών με βάση τις ιδιότητες κάθε μορίου (π.χ. πυκνότητα και μέγεθος) και επιτρέπει την άμεση μέτρηση της χοληστερόλης στα απομονωμένα υποκλάσματα των λιποπρωτεϊνών. Ωστόσο, σε αντίθεση με το Lipoprint HDL system που χρησιμοποιήθηκε εδώ, η μέθοδος VAP II αναγνωρίζει μόνο 2 υποκλάσματα HDL (μεγάλα και μικρά), επομένως η επίδραση της χορήγησης ER-NA/ΛΠΠΤ στη χοληστερόλη των ενδιάμεσων HDL σωματιδίων δεν μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέθοδο VAP II.(546, 550) Σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας διατριβής, μία μελέτη με τη χρήση της μεθόδου LipoSEARCH, η οποία ταυτοποιεί 5 υποκλάσματα HDL (πολύ μεγάλα, μεγάλα, ενδιάμεσα, μικρά και πολύ μικρά), έδειξε ότι η χορήγηση φαινοφιμπράτης (300 mg) σε στεφανιαίους ασθενείς για 25 εβδομάδες αύξησε τα επίπεδα της χοληστερόλης των ενδιάμεσων, μικρών και πολύ μικρών HDL υποκλασμάτων.(551) Επιπρόσθετα, με τη χρήση του Lipoprint HDL system, η χορήγηση ροσουβαστατίνης έχει συσχετισθεί με δοσοεξαρτώμενη αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των μεγάλων HDL σωματιδίων. (552, 553)

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί μέσω των οποίων η χορήγηση ER-NA/ΛΠΠΤ και φαινοφιμπράτης οδηγούν σε διαφορετικά αποτελέσματα στα επίπεδα της χοληστερόλης των HDL υποκλασμάτων, παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Όπως έχει αναφερθεί, η CETP διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, αφού μεταφέρει εστέρες χοληστερόλης και TGs μεταξύ των HDL και των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB.(554) Το NA έχει συσχετισθεί με μείωση της ενεργότητας της CETP στο πλάσμα.(193) Αυτή η μείωση δυσχεραίνει τη μεταφορά TGs από τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB στα HDL σωματίδια με αποτέλεσμα τη δημιουργία μεγάλων, πτωχών σε

TGs HDL σωματιδίων τα οποία έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα, σε σύγκριση με τα μικρά και πλούσια σε TGs HDL σωματίδια.(554) Επομένως, το NA ενδέχεται να δυσχεραίνει την απομάκρυνση των μεγάλων HDL σωματιδίων από τη κυκλοφορία μέσω της μείωσης της ενεργότητας της CETP. Εκτός από τη CETP, είναι γνωστό ότι η ηπατική λιπάση επηρεάζει το μέγεθος των HDL σωματιδίων μέσω της υδρόλυσης των TGs και πιθανά και των φωσφολιπιδίων των μεγάλων HDL σωματιδίων, οδηγώντας στη δημιουργία μικρότερων και πυκνότερων HDL σωματιδίων.(555) Η φαινοφιμπράτη έχει συσχετισθεί με αύξηση της ενεργότητας της ηπατικής λιπάσης και έτσι πιθανά οδηγεί στην μετατροπή των μεγάλων HDL σωματιδίων σε μικρότερα σωματίδια.(556)

Η αντιαθηρογόνος δυνατότητα των διαφορετικού μεγέθους HDL σωματιδίων δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Μελέτες έδειξαν ότι η συγκέντρωση των μικρών HDL σωματιδίων είναι υψηλότερη σε ασθενείς με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.(415) Επιπρόσθετα, τα μικρά HDL σωματίδια περιέχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση του ενζύμου 1-φωσφορική σφινγγοσίνη που φαίνεται να ευοδώνει την αθηροθρομβωτική διαδικασία σε σύγκριση με τα μεγάλα HDL σωματίδια.(557) Επιπλέον, καθώς η σταθερότητα και η λειτουργία των HDL σωματιδίων εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση, τα λιγότερο σταθερά μεγάλα HDL σωματίδια υπόκεινται μεταβολική αναδιαμόρφωση (remodelling) με ταχύτερο ρυθμό στα πρώτα στάδια της διαδικασίας της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, επιταχύνοντας έτσι την απομάκρυνση χοληστερόλης από την κυκλοφορία σε σύγκριση με τα πιο σταθερά μικρά HDL σωματίδια.(558, 559) Έχει επίσης διατυπωθεί η άποψη ότι τα μεγαλύτερα HDL σωματίδια προσδένονται καλύτερα στους ειδικούς υποδοχείς εκκαθαριστές (scavenger) των μακροφάγων κλάσης B, τύπου I σε σύγκριση με τα μικρότερα HDL σωματίδια και με αυτό το μηχανισμό επιτυγχάνεται η διαδικασία της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ.(560) Επιπρόσθετα, τα μεγαλύτερα HDL σωματίδια φαίνεται ότι αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενώ αντίστοιχη δράση δεν τεκμηριώθηκε για τα μικρότερα HDL σωματίδια.(561) Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι τα επίπεδα της χοληστερόλης των μεγάλων HDL σωματιδίων έχουν συσχετισθεί αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ΕΜ.(562) Μελέτη έδειξε επίσης ότι όσο ο αριθμός των διαγνωστικών κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου αυξάνεται, τόσο αυξάνεται το ποσοστό της χοληστερόλης των μικρότερων HDL υποκλασμάτων και τόσο μειώνεται το ποσοστό της χοληστερόλης των μεγαλύτερων HDL υποκλασμάτων.(563)

Αντίθετα, τα μικρότερα HDL υποκλάσματα φαίνεται ότι διαθέτουν περισσότερες αντιαθηρογόνες, αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα υποκλάσματα. Είναι πιθανό ότι αυτή η ιδιότητα των μικρότερων HDL σωματιδίων να οφείλεται στο γεγονός ότι είναι πλούσια σε αντιαθηρογόνα ένζυμα, όπως η HDL-Lp-PLA₂.(16) Επιπρόσθετα, τα μικρότερα HDL σωματίδια έχουν συσχετισθεί με αυξημένη διάχυση χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς και με μεγαλύτερη ενεργότητα της παραοξονάσης 1 σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα υποκλάσματα, ένας μηχανισμός που ενισχύει την διαδικασία της ανάστροφης μεταφοράς της χοληστερόλης από τους ιστούς στο ήπαρ.(564, 565) Αξίζει να σημειωθεί ότι καμία από τις μελέτες δεν έχει δείξει ότι η μέτρηση των επιπέδων της χοληστερόλης των διάφορων HDL υποκλασμάτων βελτιώνει την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, υποσημαίνοντας ότι ενδεχόμενα απαιτείται περισσότερη διερεύνηση των λειτουργιών και του μεταβολισμού των HDL σωματιδίων και ότι πιθανά τα επίπεδα της χοληστερόλης των HDL υποκλασμάτων δεν επαρκούν για να περιγράψουν τη σημαντική ετερογένεια των HDL σωματιδίων.(7, 566)

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ποιότητα των HDL σωματιδίων φαίνεται ότι αποκτά ιδιαίτερη κλινική σημασία ίσως μεγαλύτερη από τον αριθμό των σωματιδίων. Τα επίπεδα της HDL-C του πλάσματος δεν αντιπροσωπεύουν απαραίτητα τις αθηροπροστατευτικές ιδιότητες του ετερογενούς πληθυσμού των HDL σωματιδίων και πιθανά να μην αποτελούν αξιόπιστο δείκτη των αντιαθηρογόνων δράσεων τους.(567) Τόσο η ικανότητα διάχυσης της χοληστερόλης (cholesterol efflux), όσο και οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της HDL συμβάλουν στις αντιαθηρογόνες δράσεις των HDL σωματιδίων. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή XNN, η λειτουργικότητα των HDL σωματιδίων διαταράσσεται (δυσλειτουργικά HDL σωματίδια).(567)

Το γεγονός ότι η προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ είχε αντίθετη επίδραση στη συγκέντρωση χοληστερόλης των HDL υποκλασμάτων σε σύγκριση με την προσθήκη φαινοφιμπράτης εγείρει το ερώτημα εάν αυτή η διαφορά μεταφράζεται σε διαφορές στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο, έως σήμερα τόσο ο συνδυασμός ER-NA/ΛΡΙΠΤ με στατίνη, όσο και ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με στατίνη δεν συσχετίστηκαν με επιπρόσθετο κλινικό όφελος σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με στατίνη στην πλειοψηφία των μελετών. (213) (86, 568)

7.6 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στην ενεργότητα της LpPLA₂

Όλα τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη συσχετίστηκαν με μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ σε ασθενείς που ήδη έπαιρναν μία στατίνη. Μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση φαινοφιμπράτης, ροσουβαστατίνης και ατορβαστατίνης συσχετίζεται με μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂.(306, 331, 436) Επίσης, η ενεργότητα της Lp-PLA₂ συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της χοληστερόλης των sd-LDL υποκλασμάτων και αρνητικά με το μέγεθος των LDL σωματιδίων.(569) Στην παρούσα μελέτη η μείωση της ενεργότητας της Lp-PLA₂ ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του ER-NA/ΛΡΠΠ σε σύγκριση με τις άλλες 2 ομάδες των ασθενών, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθούν σημαντικές διαφορές στη μεταβολή των επιπέδων της χοληστερόλης των sd-LDL υποκλασμάτων και στο μέγεθος των LDL σωματιδίων ανάμεσα στις ομάδες. Η χορήγηση NA έχει συσχετισθεί με μείωση της μάζας της Lp-PLA₂ σε προηγούμενη μελέτη.(529) Η μείωση της ενεργότητας της Lp-PLA₂ θα μπορούσε να έχει κάποια κλινική σημασία αφού μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ενεργότητα της Lp-PLA₂ και στον κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικών συμβαμάτων.(570, 571) Ωστόσο, η φαρμακευτική μείωση της ενεργότητας της Lp-PLA₂ δεν φαίνεται ότι ωφελεί ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Συγκεκριμένα, στην μελέτη STABILITY 14.500 ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε ένα εκλεκτικό ανταγωνιστή της Lp-PLA₂ (darapladib) ή σε εικονικό φάρμακο για 18 μήνες.(572) Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών, παρά το γεγονός ότι το darapladib συσχετίστηκε με μία κατά 65% μείωση της ενεργότητας της Lp-PLA₂. Παρόμοια, στη μελέτη SOLID-TIMI 52 η χορήγηση darapladib δεν μείωσε τη θνητότητα και τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς (N = 13.026) με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.(573)

7.7 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα ενεργότητας της HDL-Lp-PLA₂

Στην παρούσα μελέτη η ενεργότητα της HDL-Lp-PLA₂ αυξήθηκε σε όλες τις ομάδες των ασθενών, αλλά η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρήθηκε στην ομάδα του ER-NA/ΛΡΠΠ, ενώ ακολουθεί η ομάδα της φαινοφιμπράτης. Μια παλαιότερη μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη φαινοφιμπράτης αυξάνει την ενεργότητα της HDL-LpPLA₂ σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα TGs >160 mg/dL αλλά όχι σε ασθενείς με χαμηλότερα αρχικά επίπεδα TGs.(306) Αξίζει να σημειωθεί ότι η φαινοφιμπράτη αυξάνει εκλεκτικά την ενεργότητα της LpPLA₂ που σχετίζεται με τα μικρότερα HDL σωματίδια.(306) Σε αντίθεση με τα ευρήματα της

παρούσας μελέτης, η ροσουβαστατίνη δεν φαίνεται να επηρεάζει την ενεργότητα της HDL-LpPLA₂ σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία και αρχικά επίπεδα TGs <150 mg/dL.(552) Ωστόσο, η διαφορά στις αρχικές τιμές των επιπέδων των TGs μεταξύ των πληθυσμών των 2 μελετών μπορεί να εξηγήσει την ασυμφωνία των ευρημάτων, αφού τα επίπεδα των TGs συσχετίζονται αρνητικά με την ενεργότητα της HDL-LpPLA₂.(306) Η αύξηση της ενεργότητας της HDL-LpPLA₂ ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του ER-NA/ΛΠΠΤ σε σύγκριση με τις άλλες 2 ομάδες. Αυτό το εύρημα μπορεί έως ένα βαθμό να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι η χορήγηση ER-NA/ΛΠΠΤ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των TGs οδηγώντας ενδεχόμενα σε μεταφορά της LpPLA₂ από τις πλούσιες σε TGs λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB στα HDL σωματίδια.(306) Η αύξηση της ενεργότητας της HDL-LpPLA₂ θα μπορούσε να έχει κλινική σημασία αφού η HDL-LpPLA₂ πιθανά συμβάλει στις αντιαθηρογόνες δράσεις των HDL σωματιδίων.(569) Σε αυτό το πλαίσιο η αύξηση της ενεργότητας της HDL-Lp-PLA₂ συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, ανεξάρτητα από τους γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.(574)

7.8 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του ορού

Με εξαίρεση την μείωση των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό στην ομάδα του ER-NA/ΛΠΠΤ δεν παρατηρήθηκε άλλη σημαντική μεταβολή των επιπέδων των ηλεκτρολυτών του ορού σε καμία ομάδα των ασθενών. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι το NA μειώνει τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού (περίπου κατά 10%) με ένα μηχανισμό που παραμένει ασαφής.(229, 575) Έχει παρατηρηθεί ότι η νικοτιναμίδη (η αμίδη της νιασίνης που είναι χημικά παρόμοιο μόριο με το NA) έχει την ικανότητα να αναστέλλει την απορρόφηση του φωσφόρου από το έντερο, πιθανά διαμέσου της μείωσης της έκφρασης της πρωτεΐνης NaPi-2b που είναι υπεύθυνη για τη συμεταφορά νατρίου-φωσφόρου στο έντερο.(576) Επομένως, πιθανά το NA να έχει αυτή τη δράση της νικοτιναμίδης. Επιπρόσθετα, η αύξηση στην ινσουλινοαντίσταση που παρατηρείται μετά τη χορήγηση NA πιθανά συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων του φωσφόρου.(577) Σε μία μελέτη 1.547 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε ER-NA (1.000 mg/ημέρα για τις 4 πρώτες εβδομάδες και στη συνέχεια 2.000 mg/ημέρα για τις επόμενες 20 εβδομάδες) ή σε ER-NA/ΛΠΠΤ ή σε εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε ότι η αγωγή με ER-NA σε συνδυασμό ή όχι με ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με μία κατά 10% μείωση των επιπέδων των φωσφορικών του ορού (κατά 0,4 mg/dL).(575)

7.9 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας

Η δυσλιπιδαιμία, εκτός από παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, αποτελεί και παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ. Πράγματι υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι η δυσλιπιδαιμία προκαλεί βλάβη στο νεφρό με ένα μηχανισμό που είναι παρόμοιος με τον αντίστοιχο της αθηροσκλήρωσης. Επιπρόσθετα, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Έτσι, η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θνητότητας σε άτομα με ΧΝΝ.(578, 579) Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας οφείλεται στη συχνή παρουσία διαταραχών που προάγουν την αθηροσκλήρωση σε αυτά τα άτομα. Τέτοιες διαταραχές είναι η φλεγμονή, το αυξημένο οξειδωτικό stress, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αναιμία και η ασβεστοποίηση των αγγείων.(580) Παράλληλα, η παρουσία κλασικών παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης) είναι συχνότερη σε άτομα με ΧΝΝ, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.(580) Για αυτό το λόγο, ασθενείς με ΧΝΝ (eGFR <60 mL/min/1,73 m² ή και αλβουμινουρία) έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.(60) Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, ο στόχος όσον αφορά την LDL-C σε άτομα με eGFR <60 και >30 mL/min/1,73 m² είναι < 100 mg/dL, ενώ σε άτομα με eGFR <30 mL/min/1,73 m² ο αντίστοιχος στόχος είναι LDL-C <70 mg/dL.(60) Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι η μικτή δυσλιπιδαιμία αποτελεί τη συχνότερη μορφή δυσλιπιδαιμίας στη ΧΝΝ.(578)

Στην παρούσα μελέτη, όπως έχει παρατηρηθεί και σε προηγούμενες μελέτες, η χορήγηση φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση των επιπέδων της SCr και αντίστοιχη μείωση της eGFR.(290, 581) Αντίθετα, η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης και η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ δεν συσχετίστηκαν με μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα, καμία θεραπευτική παρέμβαση δεν μετέβαλλε σημαντικά τη νεφρική αποβολή λευκώματος, αν και η διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών ήταν βραχεία.

Σε μία μελέτη παρατήρησης φάνηκε ότι η αύξηση των επιπέδων της SCr είναι πιο συχνή από ό,τι αναφέρεται στην βιβλιογραφία, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο.(582) Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν η αύξηση των επιπέδων της SCr σε ασθενείς που λαμβάνουν φαινοφιμπράτη αντιπροσωπεύει μια πραγματική επιδείνωση της νεφρικής

λειτουργίας ή απλά οφείλεται σε αύξηση του ρυθμού της σύνθεσης της κρεατινίνης.(583) Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η φαινοφιμπράτη αναστέλλει την παραγωγή των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών, πιθανά εξαιτίας της ενεργοποίησης των PPARα υποδοχέων που αναστέλλουν την έκφραση της COX-2.(350) Παρά το γεγονός ότι η νεφρική λειτουργία συνήθως επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σπάνια μόνιμες αυξήσεις των επιπέδων της SCr.(300) Στις μελέτες FIELD και ACCORD η φαινοφιμπράτη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της SCr.(86, 87) Σε μία πρόσφατη ανάλυση της μελέτης FIELD, στην οποία 9.795 διαβητικοί ασθενείς (50-75 ετών) έπειτα από μία περίοδο 6 εβδομάδων στην οποία έλαβαν φαινοφιμπράτη τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ή εικονικό φάρμακο για 5 έτη, η SCr αυξήθηκε ($p < 0,001$), αλλά γρήγορα επανήλθε στα αρχικά επίπεδα μετά την έναρξη χορήγησης του εικονικού φαρμάκου.(348) Στην ομάδα της φαινοφιμπράτης η SCr παρέμεινε αυξημένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αλλά η ετήσια αύξηση ήταν μικρότερη (1,62 έναντι 1,89 $\mu\text{mol/L}$ ετησίως, $p = 0,01$), με αποτέλεσμα μικρότερη ετήσια μείωση της eGFR (1,19 έναντι 2,03 mL/min/1.73 m^2 ετησίως, $p < 0,001$). Στο τέλος της μελέτης η eGFR μειώθηκε σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα στην ομάδα της φαινοφιμπράτης (1,9 mL/min/1.73 m^2), $p = 0,065$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (6,9 mL/min/1.73 m^2 , $p < 0,001$). Επιπρόσθετα, η φαινοφιμπράτη μείωσε το λόγο αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων κατά 24% σε σύγκριση με μία κατά 11% μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$). Πρέπει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων.(348) Φαίνεται, λοιπόν, ότι η φαινοφιμπράτη, παρά την αρχική αύξηση των επιπέδων της SCr, μειώνει την αλβουμινουρία και επιβραδύνει την επιδείνωση της eGFR σε διαβητικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι και οι διαβητικοί ασθενείς με μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR = 30-59 mL/min/1.73 m^2) ωφελούνται από τη χορήγηση φαινοφιμπράτης όσον αφορά τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, χωρίς να επιβαρύνεται σημαντικά η νεφρική λειτουργία.(349)

7.10 Επίδραση στις παραμέτρους της ομοιοστασίας του ουρικού οξέος

Η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με μία κατά 7% αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό και μία κατά 7% μείωση της κλασματικής νεφρικής απέκκρισης του. Αντίθετα, η προσθήκη φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με μία κατά 22% μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό και με μία κατά 32% αύξηση της κλασματικής

νεφρικής απέκκρισης του, ενώ η μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνη δεν επηρέασε σημαντικά τα επίπεδα αυτής της παραμέτρου. Πρέπει να τονισθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό πιθανά συσχετίζονται με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, ΑΕΕ, καθώς και με παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου, όπως η ΧΝΝ, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση. (584-588) Ο μηχανισμός με τον οποίο το ΝΑ αυξάνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος παραμένει ασαφής. Η συνοδός μείωση της νεφρικής κάθαρσης του ουρικού οξέος που παρατηρήθηκε στην ομάδα ER-NA/ΛΠΠΤ ενισχύει την άποψη ότι το ΝΑ ανταγωνίζεται τη σωληναριακή έκκρισή του.(248, 249) Πράγματι, μελέτες έδειξαν ότι το ΝΑ αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση του ουρικού οξέος μέσω του μεταφορέα hOAT10.(250) Η αύξηση του ουρικού οξέος στον ορό αποκτά ιδιαίτερη κλινική σημασία σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και για αυτό το λόγο η χορήγηση του ΝΑ πρέπει να αποφεύγεται σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ελέγχονται τακτικά τα επίπεδα του ουρικού οξέος. Η υπερουριχαιμία αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με τη χορήγηση αλλοπουρινόλης (100-300 mg/ημέρα).(185)

Σε μία μελέτη φάσης ΙΙΙ 1.613 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε ER-NA (1.000 mg για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 2.000 mg/ημέρα για 20 εβδομάδες) ή σε ER-NA/ΛΠΠΤ (1.000/20 mg για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 2.000/40 mg/ημέρα για 20 εβδομάδες) ή σε εικονικό φάρμακο. Ουρική αρθρίτιδα παρατηρήθηκε σε 3 (0,4%) ασθενείς στην ομάδα του ER-NA/ΛΠΠΤ και σε 3 (0,6%) στην ομάδα του ER-NA, ένα εύρημα που δείχνει ότι η ΛΠΠΤ δεν μεταβάλλει την επίδραση του ΝΑ στο μεταβολισμό του ουρικού οξέος.(240) Αντίθετα, η φαινοφιμπράτη είναι γνωστό ότι μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του ουρικού οξέος του πλάσματος.(318, 319) Η μείωση του ουρικού οξέος οφείλεται σε αύξηση της νεφρικής του απέκκρισης, όπως φαίνεται από τη σημαντική αύξηση της κλασματικής απέκκρισης του ουρικού οξέος που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας και είναι ανεξάρτητη από τις μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων.(300, 320)

7.11 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις παραμέτρους της ομοιοστασίας των υδατανθράκων

Η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ και λιγότερο η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκαν με επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών σε αντίθεση με την προσθήκη φαινοφιμπράτης που φαίνεται ότι αύξησε την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Στην μελέτη μας παρατηρήθηκε ένα περιστατικό

νεοδιαγνωσθέντος σακχαρώδη διαβήτη στην ομάδα των ασθενών που πήρε ER-NA/ΛΡΙΠΤ, ωστόσο η διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών ήταν μόνο 3 μήνες.

Οι πρώτοι προβληματισμοί για την επίδραση των στατινών στο μεταβολισμό των υδατανθράκων τέθηκαν από τη μελέτη JUPITER. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα που πήραν ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα και είχαν LDL-C <130 mg/dL και hsCRP >2 mg/L.(110) Μία πρώτη μετα-ανάλυση των κλινικών μελετών έδειξε μία μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη με τη χορήγηση στατινών.(589) Ωστόσο, αυτή η αύξηση έπαψε να υφίσταται όταν στην μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκε και η μελέτη WOSCOPS που έδειξε ότι η χορήγηση πραβαστατίνης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κατά 30% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.(589) Μία μεταγενέστερη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση στατινών συσχετίζεται με μία κατά 9% αύξηση της επίπτωσης του διαβήτη με μικρή ετερογένεια μεταξύ των μελετών.(590) Αξίζει να σημειωθεί ότι η διαβητογόνος δράση των στατινών είναι δοσοεξαρτώμενη. (591) Συγκεκριμένα, μία μελέτη της δικής μας ερευνητικής ομάδας έδειξε ότι η ροσουβαστατίνη μπορεί να αυξήσει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον δείκτη HOMA-IR σε ασθενείς με διαταραχή γλυκόζης νηστείας με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.(592, 593) Ο μηχανισμός μέσω του οποίου οι στατίνες διαταράσσουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων δεν είναι πλήρως κατανοητός. Φαίνεται ότι καθώς οι στατίνες αναστέλλουν τη σύνθεση του μεβαλονικού οξέος, μειώνουν εκτός από τη σύνθεση της χοληστερόλης και τη σύνθεση πολλών ακόμα προϊόντων του μεβαλονικού οξέος, γνωστών ως ισοπρενοειδή.(594) Τα ισοπρενοειδή, συμπεριλαμβανομένων του πυροφωσφορικού γερανυλγερανυλίου και της ουμπικουϊνόνης, ενισχύουν την πρόσληψη γλυκόζης μέσω της αύξησης της έκφρασης της μεμβρανικής πρωτεΐνης μεταφορέα της γλυκόζης 4, η οποία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόσληψη της γλυκόζης από τα λιποκύτταρα.(594) Επομένως, η προκαλούμενη από τις στατίνες αναστολή της σύνθεσης των ισοπρενοειδών μπορεί να αυξήσει την αντίσταση στην ινσουλίνη στο λιπώδη ιστό και να προκαλέσει υπερινσουλιναϊμία. Επιπρόσθετα, η μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης που σχετίζεται με τη χορήγηση στατινών διαταράσσει την δομή μεμβρανικών πρωτεϊνών συμπεριλαμβανομένης και της μεμβρανικής πρωτεΐνης μεταφορέα της γλυκόζης 4.(171) Οι πιο ισχυρές στατίνες, όπως είναι και η ροσουβαστατίνη, ή οι υψηλότερες δόσεις των στατινών ενδέχεται να προκαλούν μεγαλύτερου βαθμού αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης σε σύγκριση με τις

χαμηλότερες δόσεις. Επιπρόσθετα, η χορήγηση στατινών μπορεί να παρεμποδίζει την έκκριση ινσουλίνης από τα β παγκρεατικά κύτταρα.(171, 594)

Το NA έχει συσχετισθεί με ήπιες και παροδικές αυξήσεις της γλυκόζης νηστείας του πλάσματος (περίπου κατά 4-5%) και των επιπέδων της HbA1c ($\leq 0,3\%$). (254, 595) (596) Όπως έχει ήδη συζητηθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος, αλλά η αύξηση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Το NA αναστέλλει τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό και μειώνει τη συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Ωστόσο, έχει περιγραφεί φαινόμενο rebound όσον αφορά τα αρχικά μειωμένα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων τα οποία αυξάνονται και πάλι κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής με NA, παρά το γεγονός ότι οι ευεργετικές δράσεις του NA στα λιπίδια του πλάσματος διατηρούνται σε όλη τη διάρκεια της αγωγής.(180, 181) Συγκεκριμένα, το NA μειώνει την έκφραση της PEPCK1 που αποτελεί ρυθμιστικό ένζυμο κλειδί για τη γλυκονεογέννεση στο λιπώδη ιστό και η έλλειψη της οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση λιπαρών οξέων στο πλάσμα, ένα εύρημα που μπορεί να εξηγήσει έως ένα βαθμό το φαινόμενο του rebound.(182) Ένας ακόμα μηχανισμός που ενδεχόμενα συμβάλλει στην αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων είναι η προκαλούμενη από το NA υπερέκφραση του TNF-a και η επακόλουθη αύξηση των επιπέδων της IL-6, αφού και οι δύο αποτελούν κυτοκίνες με λιπολυτικές ιδιότητες.(182) Εκτός ωστόσο από το rebound των ελεύθερων λιπαρών οξέων, το NA φαίνεται ότι μειώνει τη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης B (Akt) και του μεταγραφικού παράγοντα FOXO1. Τόσο η πρωτεϊνική κινάση B, όσο και ο FOXO1 ανευρίσκονται σε ινσουλινο-ευαίσθητους ιστούς και εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων. Η ινσουλίνη πυροδοτεί τη φωσφορυλίωση τους, ενώ το NA, που την αναστέλλει, οδηγεί σε αυξημένη μεταγραφή ενζύμων που συμμετέχουν στην γλυκονεογέννεση και συνεπώς στην παραγωγή περίσσειας γλυκόζης και στην αύξηση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ.(597) Αξίζει να σημειωθεί ότι τα υψηλά επίπεδα δείκτη μάζας σώματος και γλυκόζης νηστείας έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεοδιαγνωσθέντος σακχαρώδη διαβήτη σε μη διαβητικούς ασθενείς που παίρνουν ER-NA.(252) Στην μελέτη HPS-2 THRIVE(215) οι ασθενείς που έλαβαν ER-NA/ΛΡΙΠΤ είχαν σχεδόν 2 φορές περισσότερες πιθανότητες να διακόψουν τη συμμετοχή τους στη μελέτη εξαιτίας διαταραχών της ομοιοστασίας των υδατανθράκων (κυρίως υπεργλυκαιμία) σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη και εμφάνισαν

σακχαρώδη διαβήτη (13 έναντι 5 ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) παροτρύνθηκαν να παραμείνουν στη μελέτη και για αυτό το λόγο ο νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης δεν αποτέλεσε σημαντικό αίτιο αποχώρησης των ασθενών από τη μελέτη.(195) Σε μία μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων μελετών φάνηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς που παίρνουν ΝΑ είναι 1,34 (95% ΔΕ 1,21-1,49) ανεξάρτητα από τη λήψη στατίνης ή ΛΡΠΠ.(598)

Αντίθετα, η φαινοφιμπράτη έχει συσχετισθεί με αυξημένη ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο ή/και με διαταραχή γλυκόζης νηστείας, ενώ δεν επηρεάζει την ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης σε νορμολιπιδαιμικά άτομα. (599-601) Η φαινοφιμπράτη ενεργοποιεί τους υποδοχείς PPAR-a με αποτέλεσμα τη μείωση της εναπόθεσης λίπους στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες και τη μείωση της ηπατικής σύνθεσης των VLDL σωματιδίων και επομένως τη μείωση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων που πιθανά συσχετίζεται με βελτίωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.(602)

7.12 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης

Η προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΠ συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των επιπέδων της ΑΠ σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με μια συμβατική δόση στατίνης και ιδιαίτερα στους υπερτασικούς ασθενείς. Αντίθετα, η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης και η προσθήκη φαινοφιμπράτης δεν συσχετίστηκαν με σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της ΑΠ.

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έδειξε ότι οι στατίνες ενδέχεται να μειώνουν τα επίπεδα της ΑΠ. (603-607) Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στη συστηματική και τοπική αιμοδυναμική εκτιμήθηκε σε 2 μοντέλα υπερτασικών ποντικών (ένα μοντέλο με γενετικά καθοριζόμενη υπέρταση και ένα μοντέλο με προκαλούμενη υπέρταση μέσω αναστολής της σύνθεσης του NO).(608) Η ροσουβαστατίνη μείωσε την ΑΠ και τις περιφερικές αντιστάσεις στους υπερτασικούς ποντικούς.(608) Η τοπική αιμοδυναμική (regional hemodynamics) βελτιώθηκε με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης και στα 2 μοντέλα υπερτασικών ποντικών, αφού συσχετίστηκε με αύξηση της ροής του αίματος και μείωση των αγγειακών αντιστάσεων.(608) Αυτές οι ιδιότητες της ροσουβαστατίνης ήταν ανεξάρτητες από τις μεταβολές των λιπιδίων του πλάσματος. Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη συσχετίστηκε με βελτίωση της μεταβλητότητας (variability) της ΑΠ σε

γενετικά τροποποιημένους ποντικούς με δυσλιπιδαιμία (apoE -/-) και με μείωση της ΣΑΠ σε παχύσαρκους ποντικούς με χρόνια νεφρική νόσο.(609, 610) Επιπρόσθετα, σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς με παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμία (απαλοιφή των γονιδίων της λεπτίνης και των LDL-R) η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε τη ΣΑΠ σε επίπεδα παρόμοια με αυτά των συνομήλικων μη γενετικά τροποποιημένων ποντικών-μαρτύρων ανεξάρτητα από τη δόση της ροσουβαστατίνης που χορηγήθηκε.(611)

Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι στατίνες ενδέχεται να μειώνουν την ΑΠ δεν είναι γνωστοί.(612) Πιθανά η επίδραση των στατινών στην ΑΠ να συσχετίζεται με βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταξύ των πλειοτροπικών δράσεων της ροσουβαστατίνης συμπεριλαμβάνεται και η μείωση των κυτοκινών που ευοδώνουν τη φλεγμονή, καθώς και του αναστολέα της συνθάσης του NO, η αύξηση της δράσης του NO, η αύξηση της έκφρασης των PPAR γ υποδοχέων, καθώς και η αύξηση των επιπέδων της δισμουτάσης 1 του υπεροξειδίου, η οποία αποτελεί σημαντική αντιοξειδωτική ουσία των αγγείων.(608, 609, 611) Επιπρόσθετα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης (10 mg/ημέρα) μείωσε τα επίπεδα της p-σελεκτίνης σε 60 ασθενείς με πνευμονική υπέρταση.(613) Η p-σελεκτίνη είναι ένας κρίσιμος διαμεσολαβητής της φλεγμονής και θρόμβωσης και η μείωση των επιπέδων της με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης πιθανά συσχετίζεται και με τη μείωση των επιπέδων της ΑΠ.(613) Επιπρόσθετα, η ροσουβαστατίνη αυξάνει τα επίπεδα της 1,25 διϋδροξυβιταμίνης D και αυτή η αύξηση έχει επίσης συσχετισθεί με τη μείωση των επιπέδων της ΑΠ.(614, 615)

Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg/ημέρα δεν συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις της ΑΠ. Μία πιθανή ερμηνεία είναι ότι όλοι οι ασθενείς έπαιρναν ήδη μια συμβατική δόση στατίνης πριν την χορήγηση της μέγιστης δόσης ροσουβαστατίνης. Καθώς η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην ΑΠ φαίνεται να μην εξαρτάται από τη δόση και τις μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος, πιθανά η τροποποίηση της αγωγής με τη χορήγηση της μέγιστης δόσης ροσουβαστατίνης να μην προκάλεσε επιπρόσθετη μείωση της ΑΠ σε σύγκριση με τις τιμές μετά τη χορήγηση συμβατικής δόσης στατίνης.(606, 608, 609, 611)

Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του NA στην ΑΠ είναι ανεπαρκή. Ο μηχανισμός με τον οποίο το NA μειώνει τα επίπεδα της ΑΠ παραμένει άγνωστος. Σε μία μελέτη έγινε ενδοφλέβια χορήγηση NA σε 11 νορμοτασικά και 10 υπερτασικά άτομα.(277) Στα νορμοτασικά άτομα η ΔΑΠ, η μέση ΑΠ και η πίεση σφυγμού δεν μεταβλήθηκαν με τη χορήγηση NA. Αντίθετα, στους υπερτασικούς ασθενείς η χορήγηση NA προκάλεσε

μείωση των επιπέδων της μέσης ΑΠ από 105 ± 2 mm Hg σε 100 ± 3 mm Hg ($p < 0,01$), ενώ παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ, της ΔΑΠ και της πίεσης σφυγμού. Η αύξηση του καρδιακού ρυθμού και η μείωση των ολικών περιφερικών αντιστάσεων ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες.(277) Μία ακόμα μελέτη κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα, υποσημαίνοντας ότι η χορήγηση ΝΑ δεν έχει άμεση επίδραση στα επίπεδα της ΑΠ νορμοτασικών ατόμων.(278) Μία post-hoc ανάλυση της μελέτης CDP έδειξε ότι η θεραπεία με ΝΑ για 1 χρόνο σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο συσχετίστηκε με μία κατά 2,2 mmHg μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ σε σύγκριση με μία κατά 0,8 mmHg αύξηση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,0001$). Επιπρόσθετα, η ΔΑΠ μειώθηκε κατά 2,9 mmHg στην ομάδα των ασθενών που έλαβε ΝΑ, ενώ αυξήθηκε κατά 0,9 mmHg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,0001$). (279) Σε μία ακόμα post-hoc ανάλυση μίας μελέτης φάσης III, διάρκειας 24 εβδομάδων στην οποία 1.613 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε ER-NA ή συνδυασμό ER-NA/ΛΡΙΠΤ ή εικονικό φάρμακο, η ΑΠ μειώθηκε με τη χορήγηση ER-NA, ενώ η προσθήκη ΛΡΙΠΤ δεν επηρέασε αυτή τη μείωση. Συγκεκριμένα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η ΣΑΠ μειώθηκε κατά 2,2 και 3,1 mmHg στην ομάδα του ER-NA και ER-NA/ΛΡΙΠΤ, αντίστοιχα ($p < 0,05$ και $p < 0,001$, αντίστοιχα), ενώ παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν όσον αφορά τα επίπεδα της ΔΑΠ (-2,7 και -2,5 mmHg στην ομάδα του ER NA και ER ER-NA/ΛΡΙΠΤ, αντίστοιχα, $p < 0,001$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και για τις 2 ομάδες).(280) Αξίζει να σημειωθεί ότι η μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ στις ομάδες του ER NA και ER ER-NA/ΛΡΙΠΤ ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που δεν έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή. Αντίθετα, η ΔΑΠ μειώθηκε παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν ER-NA ή ER-ER-NA/ΛΡΙΠΤ, ανεξάρτητα από το εάν έπαιρναν ή όχι αντιυπερτασική αγωγή. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκαν ορισμένα επεισόδια υπότασης (στο 0,3%, 0,0% and 0,7% των ασθενών που έπαιρναν ER-NA, ER-NA/ΛΡΙΠΤ και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) και ορθοστατικής υπότασης (στο 0,1%, 0,2% και 0% των ασθενών που λάμβαναν ER-NA, ER-NA/ΛΡΙΠΤ και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα).(280)

Η ενδοφλέβια έγχυση ΝΑ μπορεί να προκαλέσει απότομη μείωση της ΑΠ. Αυτά τα υποτασικά επεισόδια σχετίζονται ορισμένες φορές με έξαψη. Κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου έξαψης, η αγγειοδιαστολή προκαλεί έως και 100% αύξηση της αιμάτωσης του δέρματος και έως και 200% αύξηση της αιμάτωσης των σκελετικών μυών.(186) Έτσι, ένα μεγάλο ποσό αίματος μεταφέρεται από τα μεγάλα αγγεία στα αγγεία της δέρματος και των σκελετικών μυών συμβάλλοντας στην εμφάνιση της υπότασης. Εκτός όμως από την

αγγειοδιαστολή και άλλοι άγνωστοι καρδιαγγειακοί μηχανισμοί μπορεί να συμβάλουν στη μείωση της ΑΠ. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το NA ενεργοποιεί τον GPR109A υποδοχέα στο λιπώδη ιστό και στα κύτταρα Langerhans οδηγώντας σε αναστολή της λιπόλυσης αλλά και σε έξαψη μέσω της σύνθεσης της προσταγλανδίνης D₂. Ωστόσο, η ενεργοποίηση του υποδοχέα GPR109A στα κύτταρα Langerhans ενδέχεται να επάγει τη σύνθεση της προσταγλανδίνης E₂ και πιθανά και άλλων διαμεσολαβητών που μειώνουν τις αγγειακές αντιστάσεις και επομένως και τα επίπεδα της ΑΠ. Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση του GPR109A από το NA σε ορισμένα κύτταρα του καρδιαγγειακού συστήματος πιθανά οδηγεί σε έκλυση διαμεσολαβητών που μπορεί να οδηγούν σε αιμοδυναμικές μεταβολές.(176, 281) Αντίθετα, η μακροχρόνια μείωση των επιπέδων της ΑΠ από το NA δεν φαίνεται να σχετίζεται με την προσταγλανδίνη D₂ και την αγγειοδιαστολή του δέρματος, αφού η προσθήκη ΛΡΠΤ παρά το γεγονός ότι οδήγησε σε μείωση των εξάψεων, δεν μετέβαλε την επίδραση του NA στα επίπεδα της ΑΠ.(280) Αξίζει να σημειωθεί ότι τα HDL σωματίδια προάγουν την ενδοθηλιακή σύνθεση NO.(7, 12) Έτσι, η προκαλούμενη από το NA αύξηση των επιπέδων της HDL-C μπορεί να οδηγεί σε μία εξαρτώμενη από το NO μείωση της ΑΠ.(281) Επιπρόσθετα, η μείωση του λόγου apo B/A-1 που παρατηρείται με τη χορήγηση NA, συσχετίζεται αρνητικά με την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο και μπορεί με τη σειρά της να συμβάλει στην μείωση των επιπέδων της ΑΠ.(281, 282)

Στην παρούσα μελέτη η προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ σε συμβατική δόση στατίνης συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις της ΑΠ, ιδιαίτερα στους υπερτασικούς ασθενείς. Οι μειώσεις της ΑΠ δεν συσχετίστηκαν με την αύξηση των επιπέδων της HDL-C ή άλλες μεταβολές των λιπιδίων του πλάσματος. Έτσι, η επίδραση του ER-NA/ΛΡΠΤ στα επίπεδα της ΑΠ είναι πιθανά ανεξάρτητη από τις μεταβολές των λιπιδίων και φαίνεται ότι συσχετίζεται με τις πλειοτροπικές ιδιότητες του NA.(216) Το NA εκτός από την αύξηση της συγκέντρωσης της HDL-C, ενισχύει αρκετές δράσεις των HDL σωματιδίων, όπως τη διέγερση της παραγωγής του NO από το ενδοθήλιο, τη μείωση της παραγωγής του υπεροξειδίου και την προαγωγή της κυτταρικής επιδιόρθωσης του ενδοθηλίου που συνολικά επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία.(616) Επιπρόσθετα, το NA έχει συσχετισθεί με μείωση της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA), ένα μεθυλιωμένο αμινοξύ που διαταράσσει την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω της αναστολής της συνθάσης του NO.(617, 618) Το γεγονός ότι η μείωση των επιπέδων της ΑΠ ήταν παρόμοια

ανάμεσα στους υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς, αλλά σημαντική μόνο στα υπερτασικά άτομα έρχεται σε συμφωνία με τα δεδομένα μιας παλαιότερης μελέτης.(277) Ωστόσο, ο μικρός αριθμός των ασθενών δεν επιτρέπει να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα. Όσον αφορά την επίδραση της φαινοφιμπράτης στα επίπεδα της ΑΠ τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, στη μελέτη FIELD δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα της ΑΠ ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν φαινοφιμπράτη και σε εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο.(87) Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έπαιρναν αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, β-αποκλειστές και διουρητικά.(87) Αντίθετα, σε μία πολυκεντρική μελέτη η χορήγηση φαινοφιμπράτης μείωσε τη ΣΑΠ (-3,1 mmHg) και τη ΔΑΠ (-2,9 mmHg) σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ($p < 0,05$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο).(619) Σε άλλες κλινικές μελέτες η χορήγηση φαινοφιμπράτης έχει συσχετισθεί με αύξηση,(620) μείωση(621) ή και καμία επίδραση(309) στην ΑΠ. Πρόσφατα, διατυπώθηκε η άποψη ότι η φαινοφιμπράτη ενδεχόμενα μειώνει τα επίπεδα της ΑΠ εκλεκτικά σε ασθενείς με νατριο-ευαίσθητη αρτηριακή υπέρταση.(622) Συγκεκριμένα, η φαινοφιμπράτη μείωσε τον καρδιακό ρυθμό, την ενεργότητα της ρενίνης του πλάσματος και την αντίσταση στα νεφρικά αγγεία στους νατριο-ευαίσθητους αλλά όχι στους νατριο-ανθεκτικούς υπερτασικούς ασθενείς που προσλαμβάνουν υψηλή ποσότητα άλατος με τη διατροφή. Ωστόσο, η φαινοφιμπράτη δεν επηρέασε την νεφρική απέκκριση νατρίου ή το σωματικό βάρος.(622)

7.13 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στους δείκτες του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής

7.13.1 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα της hsCRP

Η hsCRP αποτελεί ένα δείκτη φλεγμονής που πιθανά σχετίζεται με την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διεργασίας στα αγγεία.(623) Στη παρούσα μελέτη η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης και σε μικρότερο βαθμό η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ σε συμβατική δόση στατίνης συσχετίστηκαν με μείωση των επιπέδων της hsCRP, ενώ η προσθήκη φαινοφιμπράτης δεν μετέβαλλε σημαντικά τα επίπεδα αυτής της παραμέτρου. Ένας αριθμός μελετών, ανάμεσα τους και η μελέτη JUPITER, έχουν δείξει ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης μειώνει τα επίπεδα της hsCRP.(110, 126, 624) Αντίθετα, η επίδραση της χορήγησης ΝΑ στα επίπεδα της hsCRP είναι αμφιλεγόμενη. Η χορήγηση ER-NA σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και αρχικά επίπεδα hsCRP = 1,3 mg/L συσχετίστηκε με μείωση

των επιπέδων της hsCRP,(541) ενώ η χορήγηση NA δεν μετέβαλλε σημαντικά τα επίπεδα της hsCRP σε άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο και υψηλά αρχικά επίπεδα hsCRP (4,3 mg/L).(625) Σε 2 προγενέστερες μελέτες η χορήγηση φαινοφιμπράτης σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα hsCRP 1,2 mg/L και 2,4 mg/L συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων της hsCRP κάτι που δεν επαληθεύτηκε στην παρούσα μελέτη.(308, 541)

7.13.2 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα των 8-ισοπροστανίων και της ox-LDL-C

Σε προηγούμενες μελέτες τόσο η ροσουβαστατίνη όσο και η φαινοφιμπράτη έχουν συσχετισθεί με μείωση των επιπέδων της ox-LDL. (120, 507, 626, 627) Συγκεκριμένα, σε μία μελέτη η χορήγηση φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της ox-LDL σε ασθενείς που, όπως και στην παρούσα μελέτη, είχαν υψηλά αρχικά επίπεδα ox-LDL.(507) Σε όλες τις ομάδες των ασθενών παρατηρήθηκε παρόμοια αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων. Τα μεγαλύτερα LDL σωματίδια φαίνεται ότι είναι λιγότερο ευαίσθητα στην οξείδωση.(628, 629) Τόσο η 1-υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx1), όσο και η PON1 έχουν προταθεί ως διαμεσολαβητές της αντιοξειδωτικής δράσης της φαινοφιμπράτης. Η χορήγηση φαινοφιμπράτης έχει συσχετισθεί με αύξηση της ενεργότητας της GPx1 και με επακόλουθη μείωση των επιπέδων της ox-LDL.(630) Η αύξηση των επιπέδων και της ενεργότητας της PON1 που παρατηρήθηκε 12 εβδομάδες μετά τη χορήγηση φαινοφιμπράτης (160 mg/ημέρα) συσχετίστηκε αρνητικά με τη μείωση των επιπέδων της ox-LDL.(329) Εκτός από την επίδραση της στην GPx1 και στην PON1, η φαινοφιμπράτη αποτελεί αγωνιστή των PPAR- α υποδοχέων και η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων στα ενδοθηλιακά κύτταρα φαίνεται ότι μειώνει τη φλεγμονή μέσω της αναστολής της στρατολόγησης των φλεγμονωδών κυττάρων.(602) Συγκεκριμένα, οι αγωνιστές των PPAR α υποδοχέων μειώνουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως τα ICAM-1, VCAM-1 και MCP-1 και εμφανίζουν ένα σημαντικό αριθμό αντιφλεγμονωδών πλειοτροπικών δράσεων που ενδεχόμενα συμβάλλουν στη μείωση του οξειδωτικού στρες.(602)

7.13.3 Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα επίπεδα του MPV

Η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μείωση του MPV. Αντίθετα η προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ συσχετίστηκε με αύξηση του MPV, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του MPV στην ομάδα της φαινοφιμπράτης. Όσον

αφορά την επίδραση της ροσουβαστατίνης και της φαινοφιμπράτης στον MPV, αν και τα δεδομένα είναι ελλιπή, έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Σύμφωνα με μία προγενέστερη μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης (10 mg/ημέρα για 12 εβδομάδες) έχει συσχετισθεί με μείωση του MPV (από $8,4 \pm 1,2$ σε $8,1 \pm 1,3$ fL, $p < 0,001$) σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία. Η μείωση του MPV από τη ροσουβαστατίνη δεν συσχετίστηκε με τις μεταβολές των επιπέδων των λιπιδίων του πλάσματος.(526) Επιπρόσθετα, στην παρούσα μελέτη η μείωση του MPV στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg συσχετίστηκε με τη μείωση των επιπέδων της hsCRP. Αντίθετα, η χορήγηση φαινοφιμπράτης σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία δεν έχει συσχετισθεί με μεταβολές του MPV.(527)

Δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση της χορήγησης NA στον MPV. Παρά την έλλειψη σημαντικού αριθμού δεδομένων, η χορήγηση ΛΡΠΤ, είτε σε συνδυασμό με NA, είτε μόνη της, δεν φαίνεται ότι επηρεάζει την ενεργότητα των αιμοπεταλίων.(631, 632) Ωστόσο, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε με βεβαιότητα κάποια επίδραση της ΛΡΠΤ στα αιμοπετάλια, αφού η ΛΡΠΤ αποτελεί αγωνιστή του υποδοχέα της θρομβοξάνης (TP) των αιμοπεταλίων, ο οποίος ρυθμίζει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων είτε προάγοντας τη δράση τους μέσω του ανταγωνισμού του DP1 είτε αναστέλλοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω του ανταγωνισμού του TP. Συγκεκριμένα, η ΛΡΠΤ έχει συσχετισθεί με μία ήπια και παροδική αναστολή της απάντησης των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο, χωρίς ωστόσο αυτή η δράση να έχει σημαντική κλινική επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων.(632) Επιπρόσθετα, η συγχορήγηση ασπιρίνης ή κλοπιδογρέλης μαζί με NA ή/και ΛΡΠΤ ενδέχεται να μεταβάλει την επίδραση του NA στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Συγκεκριμένα, η χορήγηση ΛΡΠΤ (40 mg/ημέρα) μαζί με κλοπιδογρέλη (75 mg/ημέρα) ή ασπιρίνη (81 mg/ημέρα) οδήγησε σε μία κατά 4-5% αύξηση του χρόνου αιμορραγίας 24 ώρες μετά την τελευταία δόση του συνδυασμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη. Ωστόσο, η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγηση ΛΡΠΤ.(633) Πρέπει να τονισθεί ότι στην παρούσα μελέτη περίπου οι μισοί από τους συμμετέχοντες (43%) έπαιρναν ασπιρίνη ή/και κλοπιδογρέλη. Η αύξηση των επιπέδων του MPV ήταν παρόμοια ανάμεσα στους ασθενείς που έπαιρναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και σε εκείνους που δεν έπαιρναν, παρά το γεγονός ότι ο μικρός πληθυσμός της μελέτης δεν μας επιτρέπει να εκτιμήσουμε με βεβαιότητα την επίδραση της ασπιρίνης ή της κλοπιδογρέλης. Προκύπτει λοιπόν το ερώτημα των υποκείμενων μηχανισμών της αύξησης

των επιπέδων του MPV που σχετίζεται με την προσθήκη του ER-NA/ΛΡΙΠΤ. Καθώς τα επίπεδα του MPV συσχετίζονται με τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα και με το δείκτη HOMA, μία εξήγηση θα μπορούσε να είναι η προκαλούμενη από το φάρμακο αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Ωστόσο, οι μεταβολές του MPV δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τις αντίστοιχες μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας και του HOMA-IR στην παρούσα μελέτη. Καθώς ο MPV συσχετίζεται αρνητικά με τον αριθμό αιμοπεταλίων και η προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ προκάλεσε μείωση του αριθμού τους, ενδεχόμενα η μείωση αυτή να ευθύνεται αποκλειστικά για την αύξηση των επιπέδων του MPV. Ωστόσο, ούτε η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων δεν συσχετίστηκε σημαντικά με την αύξηση του MPV που παρατηρήθηκε στην ομάδα του ER-NA/ΛΡΙΠΤ.

Πρέπει να επισημανθεί ότι η ανεξήγητη αύξηση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα του ER-NA που παρατηρήθηκε στη μελέτη AIM-HIGH (29 έναντι 18 ασθενών, σχετικός κίνδυνος 1,61, 95% ΔΕ, 0,89-2,90, $p = 0,11$). θα μπορούσε να συσχετισθεί με την επίδραση του NA στα επίπεδα του MPV, αφού ο MPV αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.(634)

7.14 Ασφάλεια

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (εξάψεις, επιγαστρικό άλγος, διαταραχή της ομοιοστασίας των υδατανθράκων-σακχαρώδης διαβήτη, υπερουριχαιμία-κρίση ουρικής αρθρίτιδας) παρατηρήθηκαν στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΡΙΠΤ. Το γεγονός αυτό είχε αντίκτυπο στη συμμόρφωση των ασθενών των ασθενών στη θεραπεία αφού ένα μεγάλο ποσοστό (24%) ασθενών αυτής της ομάδας αποχώρησαν από τη μελέτη λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη λήψη του ER-NA/ΛΡΙΠΤ. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνονται και από τη μελέτη HPS2-THRIVE, στην οποία η χορήγηση ER-NA/ΛΡΙΠΤ συσχετίστηκε με μία πληθώρα σοβαρών μη θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν στην απόσυρση του σκευάσματος ER-NA/ΛΡΙΠΤ από την κυκλοφορία.(215) Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έλαβαν ER-NA/ΛΡΙΠΤ είχαν σχεδόν δυο φορές περισσότερες πιθανότητες να διακόψουν τη συμμετοχή τους στη μελέτη λόγω διαταραχών της ομοιοστασίας των υδατανθράκων (κυρίως υπεργλυκαιμίας) και γαστρεντερικών διαταραχών (κυρίως δυσπεψίας και διάρροιας) σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη HPS2-THRIVE ο συνδυασμός

ER-NA/ΛΠΠΤ με σιμβαστατίνη (40 mg) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη, ενώ παρατηρήθηκαν και 7 περιπτώσεις ραβδομύλωσης στην ομάδα του ER-NA/ΛΠΠΤ σε σύγκριση με 5 περιστατικά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. επίσης, στη μελέτη HPS2-THRIVE η χορήγηση ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με διπλάσια επίπτωση αύξησης της ALT >3 X ULN σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.(215) Πρέπει να σημειωθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας και τρανσαμινασαιμίας ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με καταγωγή από την Κίνα σε σύγκριση με ασθενείς Ευρωπαϊκής καταγωγής.(215) Επίσης, με εξαίρεση τη μελέτη HPS2-THRIVE στην οποία οι ασθενείς έπαιρναν το συνδυασμό ER-NA/ΛΠΠΤ, η χορήγηση NA είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με στατίνη δεν έχει συσχετισθεί με κλινικά σημαντική μυοπάθεια ή τρανσαμινασαιμία σε ένα μεγάλο αριθμό μελετών, δεδομένα που επιβεβαιώνονται και από την παρούσα μελέτη.(261-267)

Στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg 1 (3%) ασθενής αποσύρθηκε από τη μελέτη λόγω ασυμπτωματικής αύξησης των επιπέδων της ALT >3 X ULN, η οποία δεν συνοδεύθηκε από ηπατική δυσλειτουργία. Τα επίπεδα της ALT επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μικρότερες ασυμπτωματικές αυξήσεις των AST/ALT (<3 X ULN) παρατηρήθηκαν σε 4 ασθενείς της ίδιας ομάδας. Γενικά η ροσουβαστατίνη ακόμα και στη μέγιστη δόση της φαίνεται να έχει ένα πολύ καλό προφίλ ασφαλείας, κάτι που έχει φανεί από πληθώρα μελετών. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες <5% των ασθενών που πήρε ροσουβαστατίνη 5-80 mg/ημέρα εμφάνισε ασυμπτωματική αύξηση των ALT/AST. Κλινικά σημαντική αύξηση των ALT/AST, δηλαδή αύξηση αυτών των ενζύμων σε επίπεδα >3 X ULN σε 2 ή περισσότερες διαφορετικές μετρήσεις, παρατηρήθηκε σε ποσοστό <0,8% των ασθενών που πήρε ροσουβαστατίνη.(110, 123-126, 129-131, 137-146, 148-157) Η χορήγηση ροσουβαστατίνης 5-40 mg/ημέρα συσχετίζεται με κλινικά σημαντική αύξηση της ALT σε ποσοστό ≤0,2%.(136) Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι αυξήσεις ήταν παροδικές και βελτιώνονταν ακόμη και με τη συνέχιση της θεραπείας, με ή χωρίς τη μείωση της δόσης της ροσουβαστατίνης.(135, 136) 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.

Στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης 1 (3%) από τους 33 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν αποσύρθηκε λόγω παροδικής, ασυμπτωματικής αύξησης των επιπέδων της SCr (>20% σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα), ενώ μικρότερες αυξήσεις της SCr

<20% σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα παρατηρήθηκαν σε 20 ασθενείς της ομάδας της στατίνης + φαινοφιμπράτης. Παρά το γεγονός ότι η νεφρική λειτουργία συνήθως επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της φαινοφιμπράτης, έχουν αναφερθεί σπάνια μόνιμες αυξήσεις των επιπέδων της SCr.(300) Επομένως, η φαινοφιμπράτη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ιδιαίτερα σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Στις μελέτες FIELD και ACCORD η φαινοφιμπράτη προκάλεσε αύξηση της SCr.(86, 87) Σε μία ανάλυση της μελέτης FIELD 9.795 διαβητικοί ασθενείς (50 - 75 ετών) έπειτα από μία περίοδο 6 εβδομάδων κατά την οποία έπαιρναν φαινοφιμπράτη τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ή εικονικό φάρμακο για 5 έτη. Στο τέλος της μελέτης ο eGFR μειώθηκε λιγότερο σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα στην ομάδα της φαινοφιμπράτης [(1,9 mL/min/1.73 m²), p = 0,065, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (6,9 mL/min/1.73 m², p < 0,001)]. Επιπρόσθετα, η φαινοφιμπράτη μείωσε το λόγο αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων κατά 24% σε σύγκριση με μία κατά 11% μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p < 0,001). Πρέπει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων.(348) Φαίνεται, λοιπόν, ότι η φαινοφιμπράτη, παρά την αρχική αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης, μπορεί να μειώσει την αλβουμινουρία και να επιβραδύνει τη μείωση του eGFR σε διαβητικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι και οι διαβητικοί ασθενείς με μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR = 30-59 mL/min/1.73 m²) ωφελούνται από τη χορήγηση φαινοφιμπράτης όσον αφορά τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, χωρίς να επιβαρύνεται σημαντικά η νεφρική λειτουργία.(349) Η αύξηση της SCr μετά τη χορήγηση φαινοφιμπράτης πιθανά δεν αντιπροσωπεύει νεφρική βλάβη. Αυτή η αύξηση πιθανά οφείλεται στη μείωση της σύνθεσης των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών στο νεφρό που αποδίδεται στη μείωση της έκφρασης της COX-2.(350) Με αυτό τον τρόπο μειώνεται η αιματική ροή στους νεφρούς εξαιτίας της αγγειοσύσπασης στα νεφρικά αγγεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τόσο η αλλαγή στη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης (40 mg) όσο και η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ στην υπάρχουσα αγωγή με συμβατική δόση στατίνης συσχετίστηκαν με σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων της non-HDL-C και της LDL-C σε σύγκριση με την προσθήκη φαινοφιμπράτης σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που δεν ρυθμίζονταν με μία συμβατική δόση στατίνης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με τη μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C, ενώ η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ και φαινοφιμπράτης συσχετίστηκαν με τις μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων των TGs. Οι παραπάνω μεταβολές είχαν ως αποτέλεσμα η πλειοψηφία των ασθενών (περίπου 70%) στις ομάδες της ροσουβαστατίνης και του ER-NA/ΛΠΠΤ να επιτύχουν τους στόχους της αγωγής όσον αφορά τα επίπεδα της non-HDL-C και της LDL-C, ενώ στη ομάδα της φαινοφιμπράτης το ποσοστό αυτό ήταν σημαντικά μικρότερο (50%).

Η αύξηση των επιπέδων της HDL-C που παρατηρήθηκε με την προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ αποδόθηκε κυρίως στην αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μεγάλων HDL σωματιδίων, ενώ αντίθετα η προσθήκη φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL υποκλασμάτων. Η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ και σε μικρότερο βαθμό η προσθήκη φαινοφιμπράτης συσχετίστηκαν με τη μεγαλύτερη αύξηση της ενεργότητας της HDL-Lp-PLA₂.

Από τις 3 θεραπευτικές παρεμβάσεις που μελετήθηκαν στην παρούσα διατριβή μόνο η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις των επιπέδων τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής ΑΠ, ιδιαίτερα στους υπερτασικούς ασθενείς.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ σε μία συμβατική δόση στατίνης συσχετίστηκε με ένα σημαντικό αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών (έξαψη, υπεργλυκαιμία, επιγαστρικό άλγος, υπερουριχαιμία) που μείωσε σημαντικά τη συμμόρφωση των ασθενών σε σύγκριση με τα άλλα 2 θεραπευτικά σχήματα. Η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης και ο συνδυασμός συμβατικής δόσης στατίνης με φαινοφιμπράτη ήταν καλά ανεκτές και ασφαλείς θεραπευτικές προσεγγίσεις. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι εκτός από την προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ, σε μικρότερο βαθμό και η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με ήπια επιδείνωση του γλυκαιμικού προφίλ των ασθενών, σε αντίθεση με την προσθήκη φαινοφιμπράτης που αύξησε την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Συνοψίζοντας, η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης, καθώς και η προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ φαίνεται ότι επιτυγχάνουν τον επιθυμητό στόχο όσον αφορά τα επίπεδα της non-HDL-C και της LDL-C στην πλειοψηφία των ασθενών με μικτή δυσλιπιδαιμία που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με μία συμβατική δόση στατίνης. Επιπρόσθετα, η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης, καθώς και η προσθήκη ER-NA/ΛΡΠΤ συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο αριθμό πλειοτροπικών δράσεων [όπως μείωση της ΑΠ και της Lp(a)] που ενδεχόμενα συμβάλλουν στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με την προσθήκη φαινοφιμπράτης σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, η χορήγηση ER-NA/ΛΡΠΤ συσχετίστηκε με ένα σημαντικό αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών που μείωσαν τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία, ενώ η χορήγηση ER-NA δεν έχει δείξει σαφές κλινικό όφελος στις κλινικές μελέτες. Επομένως, η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης φαίνεται ότι υπερέχει σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με μία συμβατική δόση στατίνης αφού στερείται σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ έχει αποδειχθεί ότι υπάρχουν κλινικά οφέλη τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η μικτή δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) και τριγλυκεριδίων (TGs), καθώς και χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C). Επιπρόσθετα, η μικτή δυσλιπιδαιμία έχει συσχετισθεί με αυξημένη συγκέντρωση των αθηρογόνων μικρών πυκνών (sd) LDL σωματιδίων. Η αντιμετώπιση της μικτής δυσλιπιδαιμίας συχνά αποτελεί μία θεραπευτική πρόκληση, αφού η χορήγηση μίας συμβατικής δόσης στατίνης ενδέχεται να μην ρυθμίζει όλες τις υποκείμενες διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ. Μέχρι σήμερα, δεν έχει διευκρινισθεί αν σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με μία συμβατική δόση στατίνης είναι προτιμότερη η προσθήκη νικοτινικού οξέος (NA) ή φαινοφιμπράτης ή η χορήγηση υψηλών δόσεων μιας ισχυρής στατίνης.

Σκοπός της μελέτης: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση του συνδυασμού μίας συμβατικής δόσης στατίνης με ένα σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης (ER) NA/λαροπιπράνης (ΛΡΙΠΤ) έναντι του συνδυασμού συμβατικής δόσης στατίνης με φαινοφιμπράτη έναντι της μονοθεραπείας με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης όσον αφορά την επίδραση τους στο λιπιδαιμικό προφίλ, σε μεταβολικές παραμέτρους, καθώς και σε νεώτερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με μία συμβατική δόση στατίνης.

Υλικό και μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 100 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που ενώ λάμβαναν μία συμβατική δόση στατίνης δεν είχαν επιτύχει τους στόχους όσον αφορά τα επίπεδα της non-HDL-C ή και της LDL-C. Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε α) προσθήκη ER-NA/ΛΡΙΠΤ (1.000/20 mg/ημέρα για τις πρώτες 4 εβδομάδες και στη συνέχεια διπλασιασμός της δόσης) ή β) προσθήκη φαινοφιμπράτης (200 mg/ημέρα) ή γ) σε αλλαγή της συμβατικής δόσης στατίνης στη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης (40 mg/ημέρα) για 3 μήνες. Πριν την τροποποίηση της αγωγής, καθώς και μετά από 3 μήνες εκτιμήθηκαν: 1] το λιπιδαιμικό προφίλ, 2] η συγκέντρωση της χοληστερόλης των υποκλασμάτων των LDL και των HDL σωματιδίων, καθώς και το μέσο μέγεθος των LDL σωματιδίων, 3] η ενεργότητα της συνδεδεμένης με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάσης A₂ (LpPLA₂), 4] οι δείκτες οξειδωτικού στρες [υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη οξείας φάσης (hs-CRP), ισοπροστάνια (8-epi PGF_{2α}), οξειδωμένη (ox) LDL], 5] μη λιπιδαιμικές μεταβολικές παράμετροι [επίπεδα ουρικού οξέος (SUA), γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance

index)], 6] η νεφρική λειτουργία [ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR)] και η νεφρική αποβολή λευκώματος, 7] τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, 8] ασφάλεια.

Αποτελέσματα: 1] Τόσο η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης, όσο και η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ σε μία συμβατική δόση στατίνης συσχετίστηκαν με παρόμοιες μειώσεις των επιπέδων της non-HDL-C και της LDL-C. Αντίθετα, η προσθήκη φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με μικρότερη μείωση των επιπέδων της non-HDL-C σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες των ασθενών, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή των επιπέδων της LDL-C. Ωστόσο, η προσθήκη φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των TGs και αύξηση της HDL-C σε σύγκριση με την ομάδα της ροσουβαστατίνης. Η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με τη μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C, ενώ η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ και φαινοφιμπράτης συσχετίστηκαν με τις μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων των TGs. Μόνο η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης α [Lp(a)], ενώ στις 2 άλλες ομάδες των ασθενών δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές. 2] Όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις συσχετίστηκαν με παρόμοια μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης των sd-LDL υποκλασμάτων και με παρόμοια αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων. Η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στα μεγάλα HDL υποκλάσματα, ενώ παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL υποκλασμάτων σε αυτή την ομάδα ασθενών. Αντίθετα, στην ομάδα της φαινοφιμπράτης παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL υποκλασμάτων και μείωση της χοληστερόλης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων. Η μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνη συσχετίστηκε με μία μικρή αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μεγάλων HDL υποκλασμάτων. 3] Όλες οι θεραπευτικές ομάδες συσχετίστηκαν με μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂. Αυτή η μείωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του ER-NA/ΛΠΠΤ σε σύγκριση με τις άλλες 2 ομάδες των ασθενών. Η ενεργότητα της HDL-Lp-PLA₂ αυξήθηκε σε όλες τις ομάδες των ασθενών, αλλά η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρήθηκε στην ομάδα του ER-NA/ΛΠΠΤ, ενώ ακολουθεί η ομάδα της φαινοφιμπράτης και τέλος η ομάδα της μονοθεραπείας με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης. 3] Η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης και σε μικρότερο βαθμό η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκαν με τις μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων της hsCRP. Τα επίπεδα των 8-epi PGF_{2α} στο πλάσμα μειώθηκαν στον ίδιο βαθμό και στις 3 ομάδες των ασθενών. Τα επίπεδα των 8-epi PGF_{2α} στα ούρα και τα

επίπεδα των ox-LDL στον ορό μειώθηκαν παρόμοια στην ομάδα της ροσουβαστατίνης και του ER-NA/ΛΠΠΤ, ενώ παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερη μείωση στην ομάδα της φαινοφιμπράτης. 5] Με εξαίρεση τη μείωση των επιπέδων των φωσφορικών στον ορό που παρατηρήθηκε στην ομάδα του ER-NA/ΛΠΠΤ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή των επιπέδων των ηλεκτρολυτών του ορού σε καμία θεραπευτική ομάδα. Η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό. Αντίθετα, η προσθήκη φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό, ενώ η μονοθεραπεία με ροσουβαστατίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τα επίπεδα αυτής της παραμέτρου. Η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ και σε μικρότερο βαθμό η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκαν με επιδείνωση του γλυκαιμικού προφίλ των ασθενών, σε αντίθεση με την προσθήκη φαινοφιμπράτης που αύξησε την ευαισθησία στην ινσουλίνη. 6] Η χορήγηση φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των επιπέδων του eGFR, ενώ οι 2 άλλες ομάδες των ασθενών δεν συσχετίστηκαν με μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας. Καμία θεραπευτική παρέμβαση δεν μετέβαλλε τη νεφρική αποβολή λευκόματος. 7] Η προσθήκη ER-NA/ΛΠΠΤ συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των επιπέδων της ΑΠ σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με μια συμβατική δόση στατίνης και ιδιαίτερα στους υπερτασικούς ασθενείς. Αντίθετα, η μονοθεραπεία με τη μέγιστη δόση ροσουβαστατίνης και η προσθήκη φαινοφιμπράτης δεν συσχετίστηκαν με σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της ΑΠ. 8] Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (εξάψεις, επιγαστρικό άλγος, διαταραχή της ομοιοστασίας των υδατανθράκων-σακχαρώδης διαβήτης, υπερουριχαιμία-κρίση ουρικής αρθρίτιδας) παρατηρήθηκαν στην ομάδα της στατίνης + ER-NA/ΛΠΠΤ. Το γεγονός αυτό είχε αντίκτυπο στη συμμόρφωση των ασθενών των ασθενών στη θεραπεία αφού ένα μεγάλο ποσοστό (24%) ασθενών αυτής της ομάδας αποχώρησαν από τη μελέτη λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη λήψη του ER-NA/ΛΠΠΤ. Στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 40 mg 1 ασθενής αποσύρθηκε από τη μελέτη λόγω ασυμπτωματικής αύξησης των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) >3 X ULN, η οποία δεν συνοδεύθηκε από ηπατική δυσλειτουργία. Τα επίπεδα της ALT επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μικρότερες ασυμπτωματικές αυξήσεις των AST/ALT (<3 X ULN) παρατηρήθηκαν σε 4 ασθενείς της ίδιας ομάδας. Στην ομάδα της στατίνης + φαινοφιμπράτης 1 (3%) από τους 33 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν αποσύρθηκε λόγω παροδικής, ασυμπτωματικής αύξησης των επιπέδων της κρεατινίνης

του ορού (SCr) >20% σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ενώ μικρότερες αυξήσεις της SCr <20% σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα παρατηρήθηκαν σε 20 ασθενείς της ομάδας της στατίνης + φαινοφιμπράτης.

Συμπέρασμα: Τόσο η χορήγηση ροσουβαστατίνης στη μέγιστη δόση όσο και η προσθήκη ΝΑ/ΛΡΙΠΤ και σε μικρότερο βαθμό η προσθήκη φαινοφιμπράτης φαίνεται ότι επιδρούν ευεργετικά στο λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ εμφανίζουν μία ευνοϊκή επίδραση σε ποικίλες παραμέτρους, που αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με μία συμβατική δόση στατίνης. Ωστόσο λόγω των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χορήγηση του ΝΑ και του μη τεκμηριωμένου οφέλους από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, στην κλινική πράξη υπερέχει η χορήγηση υψηλής δόσης μιας αποτελεσματικής στατίνης, όπως 40 mg ροσουβαστατίνης.

SUMMARY

Introduction: Mixed dyslipidemia is characterized by elevated levels of triglycerides (TGs), low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and increased low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration. Furthermore, it is associated with increased levels of the atherogenic small dense (sd) LDL particles. Mixed dyslipidemia can be a therapeutic challenge as monotherapy with conventional statin doses may only partially correct all underlying metabolic defects. The next step in patients with mixed dyslipidemia not on treatment goals despite treatment with a statin at a standard dose remains debatable. Switch to the highest approved dose of rosuvastatin (40 mg) or addition of fenofibrate or extended release nicotinic acid (ER-NA)/laropiprant (LRPT) comprises 3 possible options.

Aim of the study: Aim of the study was the comparison of switch to the highest approved dose of rosuvastatin (40 mg) or the addition of fenofibrate or ER-NA/LRPT in patients with mixed dyslipidemia who were treated with a standard statin dose but had not achieved lipid targets, regarding their effect on lipid profile, metabolic parameters and other cardiovascular risk markers.

Patients and Methods: We recruited 100 patients with mixed dyslipidemia who were treated with a statin at a standard dose but had not achieved lipid targets. Patients were randomized to switch to rosuvastatin 40 mg, add-on ER-NA/ LRPT (1000/20 mg/day for the first 4 weeks followed by 2000/40 mg/day for the next 8 weeks) or to add-on micronized fenofibrate (200 mg/day) for 3 months. Before the intervention and after 3 months the following parameters were assessed: 1] lipid profile, 2] cholesterol levels of LDL and HDL subfractions and mean LDL particle size, 3] lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) activity, 4] oxidative stress markers [high sensitivity C reactive protein (hs-CRP), F2-isoprostane (8-iso-PGF2a), oxidized (ox) LDL], 5] non-lipid metabolic parameters [uric acid levels (UA), fasting glucose and insulin, HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) index], 6] renal function [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] and renal protein excretion, 7] blood pressure levels, 8] safety.

Results: 1] Switch to the highest dose of rosuvastatin and add-on ER-NA/LRPT were associated with similar reductions in non-HDL-C and LDL-C. On the contrary add-on fenofibrate was associated with a smaller non-HDL-C reduction, compared with the other 2 therapeutic groups, while no change in LDL-C levels was reported in the add-on

fenofibrate group. However add-on-fenofibrate was associated with greater decrease in TGs and increase in HDL-C compared with rosuvastatin 40 mg. Add-on ER-NA/LRPT was associated with greater HDL-C increase, while both add-on ER-NA/LRPT and fenofibrate were associated with greater TGs reduction compared with rosuvastatin monotherapy. Only add-on ER-NA/LRPT was associated with significant reduction in lipoprotein a [Lp(a)] levels, 2] All therapeutic interventions were associated with similar sd-LDL-C reduction and similar increase in mean LDL particle size. Add-on ER-NA/LRPT was associated with increased large HDL-C, while small HDL-C was decreased. On the contrary, add-on fenofibrate was associated with increased small HDL-C and decreased large HDL-C. Rosuvastatin monotherapy was associated with a small increase in large HDL-C. 3] All therapeutic interventions were associated with decreased LpPLA₂ activity. This reduction was greater in the add-on ER-NA/LRPT group compared with the rest 2 groups. HDL-Lp-PLA₂ activity increased in all groups but this increase was greater in the add-on ER-NA/LRPT group followed by the add-on fenofibrate group. 3] Rosuvastatin monotherapy and add-on ER-NA/LRPT groups were associated with the greatest reductions in hs-CRP levels, while add-on fenofibrate was not associated with any change in hs-CRP concentration. Plasma 8-epi PGF_{2α} were similarly reduced in all groups. Urine 8-epi PGF_{2α} and serum ox-LDL were similarly decreased in rosuvastatin monotherapy and add-on ER-NA/LRPT groups, while a smaller reduction was observed in add-on fenofibrate group. 5] Apart from an observed phosphate reduction in the add-on ER-NA/LRPT group, no significant change was observed in electrolytes in any group. Add-on ER-NA/LRPT was associated with increased serum uric acid levels, while add-on fenofibrate was associated with reduced serum uric acid levels and rosuvastatin monotherapy did not affect this parameter. Add-on ER-NA/LRPT and to a lesser extend rosuvastatin monotherapy deteriorated glycemic profile, while add-on fenofibrate decreased insulin resistance. 6] Add-on fenofibrate was associated with eGFR reduction, while no change was reported in the other groups. No intervention was associated with any change in renal protein excretion. 7] Contrary to the switch to high-dose rosuvastatin 40 mg and the add-on fenofibrate, the addition of ER-NA/LRPT to statin treatment was associated with significant reductions in both systolic and diastolic blood pressure. 8] Of the 100 patients enrolled, 8 (24%) of the 34 initially randomized to the add-on ER-NA/LRPT group dropped out during the study because of flushing (N = 5), epigastric pain (N = 2) and new onset diabetes (N = 1). Also, 1 (3%) patient of the 33 initially randomized

to the rosuvastatin 40 mg group dropped out because of asymptomatic, threefold alanine aminotransferase (ALT) elevation and 1 (3%) patient of the 33 randomized in the add-on fenofibrate group because of serum creatinine elevation (> 20% from baseline).

Conclusion: Switch to the highest dose of rosuvastatin and add-on ER-NA/LRPT may be better options compared with add-on fenofibrate for the management of patients with mixed dyslipidemia not on treatment goals with a standard statin dose. However, ER-NA/LRPT is associated with a significant number of adverse events (flushing, deterioration of glycemic profile, epigastric pain, myopathy), while it has failed to prove benefit in the most recent prospective clinical trials. Thus, in the clinical setting switch to high dose of a potent statin such as 40 mg of rosuvastatin comprises a better therapeutic approach in this patient population.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lecerf JM, de Lorgeril M. Dietary cholesterol: from physiology to cardiovascular risk. *Br J Nutr.* 2011;106(1):6-14.
2. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell.* 2015;161(1):161-72.
3. Sniderman AD, De Graaf J, Couture P, Williams K, Kiss RS, Watts GF. Regulation of plasma LDL: the apoB paradigm. *Clinical science.* 2009;118(5):333-9.
4. Russell DW. Cholesterol biosynthesis and metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1992;6(2):103-10.
5. Jiang X, Yang Z, Chandrakala AN, Pressley D, Parthasarathy S. Oxidized low density lipoproteins--do we know enough about them? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25(5):367-77.
6. Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, Berneis K, Griffin B, Zambon A, 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(5):533-71.
7. Florentin M, Liberopoulos EN, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Multiple actions of high-density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23(4):370-8.
8. Ελισάφ Μ. Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων. *Ιατρικές Εκδόσεις Γιαννης Β. Παρισιάνος;* 2015.
9. Link JJ, Rohatgi A, de Lemos JA. HDL cholesterol: physiology, pathophysiology, and management. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32(5):268-314.
10. Rye KA, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *Journal of lipid research.* 2009;50 Suppl:S195-200.
11. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):342-74.
12. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res.* 2006;98(11):1352-64.
13. Tso C, Martinic G, Fan WH, Rogers C, Rye KA, Barter PJ. High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2006;26(5):1144-9.

14. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, Mukhamedova N, Stirzaker RA, McCormick SP, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(11):2071-7.
15. Calkin AC, Drew BG, Ono A, Duffy SJ, Gordon MV, Schoenwaelder SM, et al. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates platelet function in individuals with type 2 diabetes mellitus by promoting cholesterol efflux. *Circulation*. 2009;120(21):2095-104.
16. Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL--guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(3):144-53.
17. Mansbach CM, 2nd, Gorelick F. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293(4):G645-50.
18. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European heart journal*. 2011;32(11):1345-61.
19. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation*. 2002;106(16):2137-42.
20. Sambola A, Osende J, Hathcock J, Degen M, Nemerson Y, Fuster V, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation*. 2003;107(7):973-7.
21. Moyer MP, Tracy RP, Tracy PB, van't Veer C, Sparks CE, Mann KG. Plasma lipoproteins support prothrombinase and other procoagulant enzymatic complexes. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(3):458-65.
22. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2000;342(24):1792-801.
23. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007;262(2):157-72.
24. Kei A, Elisaf M. Hypertriglyceridemia, remnant cholesterol and cardiovascular risk: what genes can say. *Int J Clin Pract*. 2016;70(2):142-6.

25. Zheng XY, Liu L. Remnant-like lipoprotein particles impair endothelial function: direct and indirect effects on nitric oxide synthase. *Journal of lipid research*. 2007;48(8):1673-80.
26. Giannattasio C, Zoppo A, Gentile G, Failla M, Capra A, Maggi FM, et al. Acute effect of high-fat meal on endothelial function in moderately dyslipidemic subjects. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(2):406-10.
27. Alipour A, van Oostrom AJ, Izraeljan A, Verseyden C, Collins JM, Frayn KN, et al. Leukocyte activation by triglyceride-rich lipoproteins. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(4):792-7.
28. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(3):258-70.
29. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *European heart journal*. 2017;38(20):1553-60.
30. Ashton WD, Nanchahal K, Wood DA. Body mass index and metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *European heart journal*. 2001;22(1):46-55.
31. Kostapanos MS, Christogiannis LG, Bika E, Bairaktari ET, Goudevenos JA, Elisaf MS, et al. Apolipoprotein B-to-A1 ratio as a predictor of acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(6):497-502.
32. Sniderman AD, Marcovina SM. Apolipoprotein A1 and B. *Clin Lab Med*. 2006;26(4):733-50.
33. Tian L, Xu Y, Fu M, Jia L, Yang Y. Influence of apolipoproteinCII concentrations on HDL subclass distribution. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):611-20.
34. Kei AA, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2012;61(7):906-21.
35. Stewart CR, Haw A, 3rd, Lopez R, McDonald TO, Callaghan JM, McConville MJ, et al. Serum amyloid P colocalizes with apolipoproteins in human atheroma: functional implications. *Journal of lipid research*. 2007;48(10):2162-71.
36. Howlett GJ, Moore KJ. Untangling the role of amyloid in atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*. 2006;17(5):541-7.

37. Gerber Y, Goldbourt U, Cohen H, Harats D. Association between serum apolipoprotein C(II) concentration and coronary heart disease. *Prev Med.* 2002;35(1):42-7.
38. Chan DC, Chen MM, Ooi EM, Watts GF. An ABC of apolipoprotein C-III: a clinically useful new cardiovascular risk factor? *Int J Clin Pract.* 2008;62(5):799-809.
39. Jong MC, Rensen PC, Dahlmans VE, van der Boom H, van Berkel TJ, Havekes LM. Apolipoprotein C-III deficiency accelerates triglyceride hydrolysis by lipoprotein lipase in wild-type and apoE knockout mice. *Journal of lipid research.* 2001;42(10):1578-85.
40. Gervaise N, Garrigue MA, Lasfargues G, Lecomte P. Triglycerides, apo C3 and Lp B:C3 and cardiovascular risk in type II diabetes. *Diabetologia.* 2000;43(6):703-8.
41. Lee SJ, Campos H, Moye LA, Sacks FM. LDL containing apolipoprotein CIII is an independent risk factor for coronary events in diabetic patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2003;23(5):853-8.
42. Gerber Y, Goldbourt U, Segev S, Harats D. Indices related to apo CII and CIII serum concentrations and coronary heart disease: a case-control study. *Prev Med.* 2003;37(1):18-22.
43. Luc G, Fievet C, Arveiler D, Evans AE, Bard JM, Cambien F, et al. Apolipoproteins C-III and E in apoB- and non-apoB-containing lipoproteins in two populations at contrasting risk for myocardial infarction: the ECTIM study. *Etude Cas Temoins sur 'Infarctus du Myocarde.* *Journal of lipid research.* 1996;37(3):508-17.
44. BerneLOT Moens SJ, van Capelleveen JC, Stroes ES. Inhibition of ApoCIII: the next PCSK9? *Current opinion in lipidology.* 2014;25(6):418-22.
45. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, 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(16):1886-92.
46. Luo M, Peng D. The emerging role of apolipoprotein C-III: beyond effects on triglyceride metabolism. *Lipids in health and disease.* 2016;15(1):184.
47. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol.* 1992;2(1-2):23-8.
48. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, 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(10):1108-13.
49. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
 50. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
 51. Gould AL, Rossouw JE, Santanillo NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation*. 1995;91(8):2274-82.
 52. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid--a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(8):1253-68.
 53. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(1):2-14.
 54. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2):213-9.
 55. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308.
 56. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008;300(18):2142-52.
 57. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.

58. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). *J Intern Med.* 2009;265(2):275-87.
59. Jialal I. A practical approach to the laboratory diagnosis of dyslipidemia. *Am J Clin Pathol.* 1996;106(1):128-38.
60. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal.* 2016;37(39):2999-3058.
61. Apostolou F, Gazi IF, Kostoula A, Tellis CC, Tselepis AD, Elisaf M, et al. Persistence of an atherogenic lipid profile after treatment of acute infection with *Brucella*. *Journal of lipid research.* 2009;50(12):2532-9.
62. Apostolou F, Gazi IF, Lagos K, Tellis CC, Tselepis AD, Liberopoulos EN, et al. Acute infection with Epstein-Barr virus is associated with atherogenic lipid changes. *Atherosclerosis.* 2010;212(2):607-13.
63. Filippas-Ntekouan S, Liberopoulos E, Elisaf M. Lipid testing in infectious diseases: possible role in diagnosis and prognosis. *Infection.* 2017:[Epub ahead of print].
64. Jialal I. Evolving lipoprotein risk factors: lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein. *Clin Chem.* 1998;44(8 Pt 2):1827-32.
65. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal.* 2013;34(45):3478-90a.
66. Leaf DA. Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. *Am J Med.* 2008;121(1):10-2.
67. Hannuksela ML, Liisanantti MK, Nissinen AE, Savolainen MJ. Biochemical markers of alcoholism. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(8):953-61.
68. Kei A, Miltiados G, Bairaktari E, Hadjivassiliou M, Cariolou M, Elisaf M. Dysbetalipoproteinemia: Two cases report and a diagnostic algorithm. *World J Clin Cases.* 2015;3(4):371-6.

69. Santiago FD, Nakamura RT, Kaplan D, de Faria EC. Protective modulation of carotid atherosclerosis in hyperalphalipoproteinemic individuals. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(1):27-34.
70. Ελισάφ Μ, Πίτσαβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, Τζιόμαλος Κ, Αθυρος Β. Αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών-2014. *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης*. 2014;5:151-63.
71. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
72. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, 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(16):1640-5.
73. McNeely MJ, Edwards KL, Marcovina SM, Brunzell JD, Motulsky AG, Austin MA. Lipoprotein and apolipoprotein abnormalities in familial combined hyperlipidemia: a 20-year prospective study. *Atherosclerosis*. 2001;159(2):471-81.
74. Hauner H. Insulin resistance and the metabolic syndrome-a challenge of the new millennium. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56 Suppl 1:S25-9.
75. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, 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(10):2285-90.
76. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(14):1113-32.
77. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119(10):812-9.
78. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, McNeill AM, Heiss G, Schmidt MI, Duncan BB, et al. Metabolic syndrome risk for cardiovascular disease and diabetes in the ARIC study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32 Suppl 2:S21-4.

79. Milionis HJ, Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Goudevenos J, Athyros VG, Mikhailidis DP, 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(4):545-51.
80. Abramson J, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Safety and efficacy of statins. *Lancet.* 2017;389(10074):1097.
81. Robinson JG. Nonstatins and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors: Role in Non-Familial Hypercholesterolemia. *Progress in cardiovascular diseases.* 2016;59(2):165-71.
82. Kei A, Elisaf MS. Nicotinic acid: clinical considerations. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(4):551-64.
83. Vanuzzo D. The epidemiological concept of residual risk. *Intern Emerg Med.* 2011;6 Suppl 1:45-51.
84. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes.* 2016;65(7):1767-78.
85. Liberopoulos E, Vlasserou F, Mitrogianni Z, Papageorgantas I, Elisaf M. Prevalence and risk distribution of residual dyslipidemia in statin-treated patients in Greece. *Angiology.* 2012;63(3):184-93.
86. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine.* 2010;362(17):1563-74.
87. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-61.
88. Elisaf M PC, Liberopoulos E, et al. Guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52:358-63.
89. Moghadasian MH, Mancini GB, Frohlich JJ. Pharmacotherapy of hypercholesterolaemia: statins in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1(4):683-95.

90. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD008226.
91. Gaw A. HDL-C and triglyceride levels: relationship to coronary heart disease and treatment with statins. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17(1):53-62.
92. Ginsberg HN. Effects of statins on triglyceride metabolism. *Am J Cardiol.* 1998;81(4A):32B-5B.
93. Onusko E. Statins and elevated liver tests: what's the fuss? *J Fam Pract.* 2008;57(7):449-52.
94. Florentin M, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Colesevelam hydrochloride in clinical practice: a new approach in the treatment of hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(4):995-1009.
95. Wierzbicki AS, Oben J. Nonalcoholic fatty liver disease and lipids. *Current opinion in lipidology.* 2012;23(4):345-52.
96. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, 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(9756):1916-22.
97. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2003;17(12):713-8.
98. Tandra S, Vuppalanchi R. Use of statins in patients with liver disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2009;11(4):272-8.
99. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(3):373-87.
100. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation.* 2002;106(8):1024-8.
101. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(21):e468-e95.

102. Kiortsis DN, Filippatos TD, Mikhailidis DP, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Statin-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):7-16.
103. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*. 2006;112(1):71-105.
104. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl*. 2003;4(1):9-14.
105. 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(1):11-28.
106. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, 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(9493):1267-78.
107. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto 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(9607):117-25.
108. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 1998;97(15):1440-5.
109. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, 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(9364):1149-58.
110. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England journal of medicine*. 2008;359(21):2195-207.
111. 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. *The New England journal of medicine*. 1998;339(19):1349-57.

112. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
113. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, 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(4):220-8.
114. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2005;352(14):1425-35.
115. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2006;355(6):549-59.
116. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-8.
117. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, 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(20):1615-22.
118. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2004;350(15):1495-504.
119. Liberopoulos EN, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Wierzbicki AS, Elisaf MS. A review of the lipid-related effects of fluvastatin. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(2):231-44.
120. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008;13(3):157-74.
121. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev*. 2002;20(4):303-28.

122. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2003;1(4):495-505.
123. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152-60.
124. Jones PH, Davidson MH, Kashyap ML, Kelly MT, Buttler SM, Setze CM, 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(1):208-15.
125. Saito Y, Yamada N, Shirai K, Sasaki J, Ebihara Y, Yanase T, et al. Effect of rosuvastatin 5-20mg on triglycerides and other lipid parameters in Japanese patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis.* 2007;194(2):505-11.
126. Milionis HJ, Rizos E, Kostapanos M, Filippatos TD, Gazi IF, Ganotakis ES, 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(6):1123-31.
127. Harley CR, Gandhi S, Heien H, Nelson SP. The comparative effectiveness of rosuvastatin vs. other statins in patients with an increased risk of failure to reach NCEP ATP III goal. *Int J Clin Pract.* 2008;62(6):889-95.
128. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine.* 2016;374(21):2021-31.
129. Clearfield MB, Amerena J, Bassand JP, Hernandez Garcia HR, Miller SS, Sosef FF, 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.
130. Insull W, Jr., Ghali JK, Hassman DR, JW YA, Gandhi SK, Miller E. Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(5):543-50.

131. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, Reckless JP, Schulte KL, Schleman M, 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(2):e154-64.
132. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556-65.
133. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2011;365(22):2078-87.
134. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005;96(5A):24F-33F.
135. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, Kastelein JJ, Harris S, Pears J, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol*. 2004;94(7):882-8.
136. Shepherd J, Vidt DG, Miller E, Harris S, Blasetto J. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology*. 2007;107(4):433-43.
137. Schuster H, Barter PJ, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JM, 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(4):705-13.
138. Brown WV, Bays HE, Hassman DR, McKenney J, Chitra R, Hutchinson H, 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(6):1036-43.
139. Ferdinand KC, Clark LT, Watson KE, Neal RC, Brown CD, Kong BW, 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(2):229-35.
140. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini 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(9645):1231-9.

141. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, 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(5):673-80.
142. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, Murin J, Tonstad S, Rose H, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *European heart journal.* 2005;26(24):2664-72.
143. 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(11):1821-33.
144. 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(6):531-9.
145. Lloret R, Ycas J, Stein M, Haffner S. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in Hispanic-Americans with hypercholesterolemia (from the STARSHIP trial). *Am J Cardiol.* 2006;98(6):768-73.
146. Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, Nul D, Stein EA, Theroux P, 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(5):975 e1-9.
147. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *The New England journal of medicine.* 2007;357(22):2248-61.
148. Deedwania PC, Gupta M, Stein M, Ycas J, Gold A. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in South-Asian patients at risk of coronary heart disease (from the IRIS Trial). *Am J Cardiol.* 2007;99(11):1538-43.
149. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, 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(12):1344-53.
150. 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(11):1855-64.

151. Glueck CJ, Aregawi D, Agloria M, Khalil Q, Winiarska M, Munjal J, 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(6):933-42.
152. Krum H, Ashton E, Reid C, Kalff V, Rogers J, Amarena J, 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):1-7.
153. Schwartz GG, Bolognese MA, Tremblay BP, Caplan R, Hutchinson H, Raza A, 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(1):e4.
154. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, Kallend D, Smith K. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;64(2):137-51.
155. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, 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(2):432-7.
156. Capuzzi DM, Morgan JM, Weiss RJ, Chitra RR, Hutchinson HG, Cressman MD. Beneficial effects of rosuvastatin alone and in combination with extended-release niacin in patients with a combined hyperlipidemia and low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol*. 2003;91(11):1304-10.
157. Kurabayashi M, Yamazaki T. Superior benefit of aggressive lipid-lowering therapy for high-risk patients using statins: the SUBARU study--more hypercholesterolemic patients achieve Japan Atherosclerosis Society LDL-C goals with rosuvastatin therapy than with atorvastatin therapy. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(6):314-23.
158. Stein EA, Amerena J, Ballantyne CM, Brice E, Farnier M, Guthrie RM, et al. Long-term efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg in patients with severe hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2007;100(9):1387-96.
159. Tropeano F, Leoncini M, Toso A, Maioli M, Dabizzi L, Biagini D, et al. Impact of Rosuvastatin in Contrast-Induced Acute Kidney Injury in the Elderly: Post Hoc

- Analysis of the PRATO-ACS Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21(2):159-66.
160. Yang Y, Wu YX, Hu YZ. Rosuvastatin Treatment for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Cardiac Catheterization: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(30):e1226.
 161. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJ, Molitoris BA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(3):181-90.
 162. Kostapanos MS, Milionis HJ, Saougos VG, Lagos KG, Kostara C, Bairaktari ET, et al. Dose-dependent effect of rosuvastatin treatment on urinary protein excretion. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2007;12(4):292-7.
 163. Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):881-92.
 164. Sorokin AV, Duncan B, Panetta R, Thompson PD. Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. *Am J Cardiol.* 2006;98(5):705-6.
 165. Saito Y, Goto Y, Dane A, Strutt K, Raza A. Randomized dose-response study of rosuvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(6):329-36.
 166. 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(6):502-4.
 167. Do C, Huyghe E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Bagheri H. Statins and erectile dysfunction: results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. *Drug Saf.* 2009;32(7):591-7.
 168. Oteri A, Catania MA, Travaglini R, Russo A, Giustini SE, Caputi AP, et al. Gynecomastia possibly induced by rosuvastatin. *Pharmacotherapy.* 2008;28(4):549-51.
 169. Picolos MK, Zeniou V, Michalis A. Rosuvastatin-induced gynaecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(3):421-2.

170. Roberto G, Biagi C, Montanaro N, Koci A, Moretti U, Motola D. Statin-associated gynecomastia: evidence coming from the Italian spontaneous ADR reporting database and literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(6):1007-11.
171. Kei A, Rizos EC, Elisaf M. Statin use in prediabetic patients: rationale and results to date. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(5):246-51.
172. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, Kraiss LW, Parker DL, Saam T, 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(3):584 e1-8.
173. Altschul R, Hoffer A, Stephen JD. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch Biochem.* 1955;54(2):558-9.
174. Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, Goldberg AC, Kreisberg RA, Brusco OA, et al. Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): a long-term study. *Am J Cardiol.* 1998;82(12A):74U-81U.
175. Vogt A, Kassner U, Hostalek U, Steinhagen-Thiessen E. Evaluation of the safety and tolerability of prolonged-release nicotinic acid in a usual care setting: the NAUTILUS study. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(2):417-25.
176. Benyo Z, Gille A, Kero J, Csiky M, Suchankova MC, Nusing RM, et al. GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3634-40.
177. Zechner R, Strauss JG, Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R. Lipolysis: pathway under construction. *Current opinion in lipidology.* 2005;16(3):333-40.
178. Carlson LA, Oro L. The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acid; demonstration of a metabolic type of sympathicolysis. *Acta Med Scand.* 1962;172:641-5.
179. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. The mechanism and mitigation of niacin-induced flushing. *Int J Clin Pract.* 2009;63(9):1369-77.
180. Poynten AM, Gan SK, Kriketos AD, O'Sullivan A, Kelly JJ, Ellis BA, et al. Nicotinic acid-induced insulin resistance is related to increased circulating fatty acids and fat oxidation but not muscle lipid content. *Metabolism.* 2003;52(6):699-704.
181. Vega GL, Cater NB, Meguro S, Grundy SM. Influence of extended-release nicotinic acid on nonesterified fatty acid flux in the metabolic syndrome with atherogenic dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2005;95(11):1309-13.

182. Choi S, Yoon H, Oh KS, Oh YT, Kim YI, Kang I, et al. Widespread effects of nicotinic acid on gene expression in insulin-sensitive tissues: implications for unwanted effects of nicotinic acid treatment. *Metabolism*. 2011;60(1):134-44.
183. Lai E, Waters MG, Tata JR, Radziszewski W, Perevozskaya I, Zheng W, et al. Effects of a niacin receptor partial agonist, MK-0354, on plasma free fatty acids, lipids, and cutaneous flushing in humans. *Journal of clinical lipidology*. 2008;2(5):375-83.
184. Ganji SH, Tavintharan S, Zhu D, Xing Y, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin noncompetitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells. *Journal of lipid research*. 2004;45(10):1835-45.
185. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med*. 2005;258(2):94-114.
186. Svedmyr N, Hartho L, Lundholm L. The relationship between the plasma concentration of free nicotinic acid and some of its pharmacologic effects in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1969;10(4):559-70.
187. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin accelerates intracellular ApoB degradation by inhibiting triacylglycerol synthesis in human hepatoblastoma (HepG2) cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(4):1051-9.
188. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Barrett PH, Buchsbaum A, Nyaku M, Horvath KV, et al. Extended-release niacin alters the metabolism of plasma apolipoprotein (Apo) A-I and ApoB-containing lipoproteins. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(9):1672-8.
189. Rubic T, Trottmann M, Lorenz RL. Stimulation of CD36 and the key effector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocytoic cells by niacin. *Biochem Pharmacol*. 2004;67(3):411-9.
190. Hernandez C, Molusky M, Li Y, Li S, Lin JD. Regulation of hepatic ApoC3 expression by PGC-1beta mediates hypolipidemic effect of nicotinic acid. *Cell Metab*. 2010;12(4):411-9.
191. Joy T, Hegele RA. Is raising HDL a futile strategy for atheroprotection? *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(2):143-55.

192. Hernandez M, Wright SD, Cai TQ. Critical role of cholesterol ester transfer protein in nicotinic acid-mediated HDL elevation in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;355(4):1075-80.
193. van der Hoorn JW, de Haan W, Berbee JF, Havekes LM, Jukema JW, Rensen PC, et al. Niacin increases HDL by reducing hepatic expression and plasma levels of cholesteryl ester transfer protein in APOE*3Leiden.CETP mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2008;28(11):2016-22.
194. Zhang LH, Kamanna VS, Zhang MC, Kashyap ML. Niacin inhibits surface expression of ATP synthase beta chain in HepG2 cells: implications for raising HDL. *Journal of lipid research.* 2008;49(6):1195-201.
195. Haas MJ, Alamir AR, Sultan S, Chehade JM, Wong NC, Mooradian AD. Nicotinic acid induces apolipoprotein A-I gene expression in HepG2 and Caco-2 cell lines. *Metabolism.* 2011;60(12):1790-6.
196. Lamon-Fava S, Micherone D. Regulation of apoA-I gene expression: mechanism of action of estrogen and genistein. *Journal of lipid research.* 2004;45(1):106-12.
197. Pandey NR, Renwick J, Misquith A, Sokoll K, Sparks DL. Linoleic acid-enriched phospholipids act through peroxisome proliferator-activated receptors alpha to stimulate hepatic apolipoprotein A-I secretion. *Biochemistry.* 2008;47(6):1579-87.
198. Watt MJ, Southgate RJ, Holmes AG, Febbraio MA. Suppression of plasma free fatty acids upregulates peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and delta and PPAR coactivator 1alpha in human skeletal muscle, but not lipid regulatory genes. *J Mol Endocrinol.* 2004;33(2):533-44.
199. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin decreases removal of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by Hep G2 cells. Implication for reverse cholesterol transport. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1997;17(10):2020-8.
200. Lukasova M, Malaval C, Gille A, Kero J, Offermanns S. Nicotinic acid inhibits progression of atherosclerosis in mice through its receptor GPR109A expressed by immune cells. *J Clin Invest.* 2011;121(3):1163-73.
201. Wu ZH, Zhao SP. Niacin promotes cholesterol efflux through stimulation of the PPARgamma-LXRalpha-ABCA1 pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Pharmacology.* 2009;84(5):282-7.

202. Li X, Millar JS, Brownell N, Briand F, Rader DJ. Modulation of HDL metabolism by the niacin receptor GPR109A in mouse hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(9):1450-7.
203. Hunninghake DB, McGovern ME, Koren M, Brazg R, Murdock D, Weiss S, et al. A dose-ranging study of a new, once-daily, dual-component drug product containing niacin extended-release and lovastatin. *Clinical cardiology.* 2003;26(3):112-8.
204. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, Keller LH, Bajorunas DR, Karas RH. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study). *Am J Cardiol.* 2008;101(10):1428-36.
205. Karas RH, Kashyap ML, Knopp RH, Keller LH, Bajorunas DR, Davidson MH. Long-term safety and efficacy of a combination of niacin extended release and simvastatin in patients with dyslipidemia: the OCEANS study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8(2):69-81.
206. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *The New England journal of medicine.* 2001;345(22):1583-92.
207. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation.* 2004;110(23):3512-7.
208. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunnington C, Kyllintireas I, et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;54(19):1787-94.
209. Hamer M, Chida Y, Stamatakis E. Association of very highly elevated C-reactive protein concentration with cardiovascular events and all-cause mortality. *Clin Chem.* 2010;56(1):132-5.
210. Cao Y, Tao L, Yuan Y, Jiao X, Lau WB, Wang Y, et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;46(3):413-9.

211. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(24):2721-6.
212. Teo KK, Goldstein LB, Chaitman BR, Grant S, Weintraub WS, Anderson DC, et al. Extended-Release Niacin Therapy and Risk of Ischemic Stroke in Patients With Cardiovascular Disease: The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcome (AIM-HIGH) Trial. *Stroke*. 2013.
213. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *The New England journal of medicine*. 2011;365(24):2255-67.
214. Guyton JR, Slee AE, Anderson T, Fleg JL, Goldberg RB, Kashyap ML, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(17):1580-4.
215. Group HTC. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *European heart journal*. 2013;34(17):1279-91.
216. Florentin M, Liberopoulos EN, Kei A, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pleiotropic effects of nicotinic acid: beyond high density lipoprotein cholesterol elevation. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(4):385-400.
217. Stern RH, Spence JD, Freeman DJ, Parbtani A. Tolerance to nicotinic acid flushing. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;50(1):66-70.
218. Morrow JD, Awad JA, Oates JA, Roberts LJ, 2nd. Identification of skin as a major site of prostaglandin D2 release following oral administration of niacin in humans. *J Invest Dermatol*. 1992;98(5):812-5.

219. Ishida H, Masuhiro Y, Fukushima A, Argueta JG, Yamaguchi N, Shiota S, et al. Identification and characterization of novel isoforms of human DP-1: DP-1{alpha} regulates the transcriptional activity of E2F1 as well as cell cycle progression in a dominant-negative manner. *J Biol Chem*. 2005;280(26):24642-8.
220. Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R, Thompson-Bell S, Yu Q, Lai E, et al. Measuring flushing symptoms with extended-release niacin using the flushing symptom questionnaire: results from a randomised placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pract*. 2008;62(6):896-904.
221. Pieper JA. Understanding niacin formulations. *Am J Manag Care*. 2002;8(12 Suppl):S308-14.
222. Piepho RW. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2000;86(12A):35L-40L.
223. McKenney J. Niacin for dyslipidemia: considerations in product selection. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(10):995-1005.
224. Knopp RH, Ginsberg J, Albers JJ, Hoff C, Ogilvie JT, Warnick GR, et al. Contrasting effects of unmodified and time-release forms of niacin on lipoproteins in hyperlipidemic subjects: clues to mechanism of action of niacin. *Metabolism*. 1985;34(7):642-50.
225. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99(6A):22C-31C.
226. McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchili VM. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *JAMA*. 1994;271(9):672-7.
227. Christensen NA, Achor RW, Berge KG, Mason HL. Nicotinic acid treatment of hypercholesteremia. Comparison of plain and sustained-action preparations and report of two cases of jaundice. *JAMA*. 1961;177:546-50.
228. Paolini JF, Bays HE, Ballantyne CM, Davidson M, Pasternak R, Maccubbin D, et al. Extended-release niacin/laropiprant: reducing niacin-induced flushing to better realize the benefit of niacin in improving cardiovascular risk factors. *Cardiol Clin*. 2008;26(4):547-60.
229. Abbott Laboratories. Niaspan tablets: niacin extended-release tablets. [Online] 2010 Sep 15. Available from: <http://www.rxabbott.com/pdf/niaspan.pdf>

230. Cefali EA, Simmons PD, Stanek EJ, McGovern ME, Kissling CJ. Aspirin reduces cutaneous flushing after administration of an optimized extended-release niacin formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(2):78-88.
231. Jungnickel PW, Maloley PA, Vander Tuin EL, Peddicord TE, Campbell JR. Effect of two aspirin pretreatment regimens on niacin-induced cutaneous reactions. *J Gen Intern Med.* 1997;12(10):591-6.
232. Oberwittler H, Baccara-Dinet M. Clinical evidence for use of acetyl salicylic acid in control of flushing related to nicotinic acid treatment. *Int J Clin Pract.* 2006;60(6):707-15.
233. Whelan AM, Price SO, Fowler SF, Hainer BL. The effect of aspirin on niacin-induced cutaneous reactions. *J Fam Pract.* 1992;34(2):165-8.
234. Thakkar RB, Kashyap ML, Lewin AJ, Krause SL, Jiang P, Padley RJ. Acetylsalicylic acid reduces niacin extended-release-induced flushing in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009;9(2):69-79.
235. Eklund B, Kaijser L, Nowak J, Wennmalm A. Prostaglandins contribute to the vasodilation induced by nicotinic acid. *Prostaglandins.* 1979;17(6):821-30.
236. Kaijser L, Eklund B, Olsson AG, Carlson LA. Dissociation of the effects of nicotinic acid on vasodilatation and lipolysis by a prostaglandin synthesis inhibitor, indomethacin, in man. *Med Biol.* 1979;57(2):114-7.
237. Dunn RT, Ford MA, Rindone JP, Kwiecinski FA. Low-dose aspirin and ibuprofen reduce the cutaneous reactions following niacin administration. *Am J Ther.* 1995;2(7):478-80.
238. Sturino CF, O'Neill G, Lachance N, Boyd M, Berthelette C, Labelle M, et al. Discovery of a potent and selective prostaglandin D2 receptor antagonist, [(3R)-4-(4-chloro-benzyl)-7-fluoro-5-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrocy clopenta[b]indol-3-yl]-acetic acid (MK-0524). *J Med Chem.* 2007;50(4):794-806.
239. Kush D, Hu DY, Ye P, Kim HS, Chen E, Sirah W, et al. Flushing profile of extended-release niacin/laropiprant at initiation of therapy in Asian lipid clinic patients. *Cardiology.* 2009;114(3):192-8.
240. Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG, Elinoff V, Elis A, Mitchel Y, et al. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Int J Clin Pract.* 2008;62(12):1959-70.

241. Dishy V, Liu F, Ebel DL, Atiee GJ, Royalty J, Reilley S, et al. Effects of aspirin when added to the prostaglandin D2 receptor antagonist laropiprant on niacin-induced flushing symptoms. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(4):416-22.
242. Lai E, Wenning LA, Crumley TM, De Lepeleire I, Liu F, de Hoon JN, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a prostaglandin D2 receptor antagonist. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(6):840-7.
243. Papaliadis D, Boucher W, Kempuraj D, Michaelian M, Wolfberg A, House M, et al. Niacin-induced "flush" involves release of prostaglandin D2 from mast cells and serotonin from platelets: evidence from human cells in vitro and an animal model. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327(3):665-72.
244. Knopp RH. Evaluating niacin in its various forms. *Am J Cardiol*. 2000;86(12A):51L-6L.
245. Davidson MH. Niacin use and cutaneous flushing: mechanisms and strategies for prevention. *Am J Cardiol*. 2008;101(8A):14B-9B.
246. Stals H, Vercammen C, Peeters C, Morren MA. Acanthosis nigricans caused by nicotinic acid: case report and review of the literature. *Dermatology*. 1994;189(2):203-6.
247. Guyton JR. Extended-release niacin for modifying the lipoprotein profile. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(6):1385-98.
248. Gaut ZN, Pocelinko R, Solomon HM, Thomas GB. Oral glucose tolerance, plasma insulin, and uric acid excretion in man during chronic administration of nicotinic acid. *Metabolism*. 1971;20(11):1031-5.
249. Gershon SL, Fox IH. Pharmacologic effects of nicotinic acid on human purine metabolism. *J Lab Clin Med*. 1974;84(2):179-86.
250. Bahn A, Hagos Y, Reuter S, Balen D, Brzica H, Krick W, et al. Identification of a new urate and high affinity nicotinate transporter, hOAT10 (SLC22A13). *J Biol Chem*. 2008;283(24):16332-41.
251. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. *Arterial Disease Multiple Intervention Trial*. *JAMA*. 2000;284(10):1263-70.

252. Libby A, Meier J, Lopez J, Swislocki AL, Siegel D. The effect of body mass index on fasting blood glucose and development of diabetes mellitus after initiation of extended-release niacin. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(1):79-84.
253. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med*. 2002;162(14):1568-76.
254. Goldberg RB, Jacobson TA. Effects of niacin on glucose control in patients with dyslipidemia. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):470-8.
255. Stamler J. The coronary drug project--findings with regard to estrogen, dextrothyroxine, clofibrate and niacin. *Adv Exp Med Biol*. 1977;82:52-75.
256. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;8(6):1245-55.
257. Linke A, Sonnabend M, Fasshauer M, Hollriegel R, Schuler G, Niebauer J, et al. Effects of extended-release niacin on lipid profile and adipocyte biology in patients with impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):207-13.
258. Guyton JR, Goldberg AC, Kreisberg RA, Sprecher DL, Superko HR, O'Connor CM. Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1998;82(6):737-43.
259. Andersson S, Carlson LA, Oro L, Richards EA. Effect of nicotinic acid on gastric secretion of acid in human subjects and in dogs. *Scand J Gastroenterol*. 1971;6(8):693-8.
260. NIASPAN [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories Available at: <http://www.rxabbott.com/pdf/niaspan.pdf> Last assessed 8 June, 2017.
261. Tobert JA. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol*. 1988;62(15):28J-34J.
262. Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52(15):1639-45.
263. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA*. 1990;264(23):3013-7.

264. Berge KG, Canner PL. Coronary drug project: experience with niacin. Coronary Drug Project Research Group. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40 Suppl 1:S49-51.
265. Goldberg A, Alagona P, Jr, Capuzzi DM, Guyton J, Morgan JM, Rodgers J, et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 2000;85(9):1100-5.
266. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, White TE, Kashyap ML, Hutcheson AG, et al. Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the ADVICOR Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol.* 2003;91(6):667-72.
267. Rubenfire M. Safety and compliance with once-daily niacin extended-release/lovastatin as initial therapy in the Impact of Medical Subspecialty on Patient Compliance to Treatment (IMPACT) study. *Am J Cardiol.* 2004;94(3):306-11.
268. Gibbons LW, Gonzalez V, Gordon N, Grundy S. The prevalence of side effects with regular and sustained-release nicotinic acid. *Am J Med.* 1995;99(4):378-85.
269. Gentile S, Tiribelli C, Persico M, Bronzino P, Marmo R, Orzes N, et al. Dose dependence of nicotinic acid-induced hyperbilirubinemia and its dissociation from hemolysis in Gilbert's syndrome. *J Lab Clin Med.* 1986;107(2):166-71.
270. Ohkubo H, Musha H, Okuda K. Studies on nicotinic acid interaction with bilirubin metabolism. *Dig Dis Sci.* 1979;24(9):700-4.
271. Millay RH, Klein ML, Illingworth DR. Niacin maculopathy. *Ophthalmology.* 1988;95(7):930-6.
272. Fraunfelder FW. Ocular side effects from herbal medicines and nutritional supplements. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(4):639-47.
273. Dajani HM, Lauer AK. Optical coherence tomography findings in niacin maculopathy. *Can J Ophthalmol.* 2006;41(2):197-200.
274. Spirn MJ, Warren FA, Guyer DR, Klancnik JM, Spaide RF. Optical coherence tomography findings in nicotinic acid maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):913-4.
275. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Illingworth DR. Adverse ocular effects associated with niacin therapy. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(1):54-6.
276. Jampol LM. Niacin maculopathy. *Ophthalmology.* 1988;95(12):1704-5.

277. Gadegbeku CA, Dhandayuthapani A, Shrayyef MZ, Egan BM. Hemodynamic effects of nicotinic acid infusion in normotensive and hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2003;16(1):67-71.
278. Kelly JJ, Lawson JA, Campbell LV, Storlien LH, Jenkins AB, Whitworth JA, et al. Effects of nicotinic acid on insulin sensitivity and blood pressure in healthy subjects. *J Hum Hypertens*. 2000;14(9):567-72.
279. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol*. 2006;97(4):477-9.
280. Bays HE, Maccubbin D, Meehan AG, Kuznetsova O, Mitchel YB, Paolini JF. Blood pressure-lowering effects of extended-release niacin alone and extended-release niacin/laropiprant combination: a post hoc analysis of a 24-week, placebo-controlled trial in dyslipidemic patients. *Clin Ther*. 2009;31(1):115-22.
281. Bays HE, Rader DJ. Does nicotinic acid (niacin) lower blood pressure? *Int J Clin Pract*. 2009;63(1):151-9.
282. Lind L. Vasodilation in resistance arteries is related to the apolipoprotein B/A1 ratio in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Atherosclerosis*. 2007;190(2):378-84.
283. Filippatos T, Milionis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(10):1599-614.
284. Kei A, Elisaf M. Current role of fibrates in the treatment of dyslipidemia. *Hellenic Journal of Atherosclerosis* 2014;5(2):106-15.
285. Keating GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs*. 2002;62(13):1909-44.
286. Adkins JC, Faulds D. Micronised fenofibrate: a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs*. 1997;54(4):615-33.
287. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(2):155-62.
288. Gonzalez FJ, Peters JM, Cattley RC. Mechanism of action of the nongenotoxic peroxisome proliferators: role of the peroxisome proliferator-activator receptor alpha. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(22):1702-9.

289. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*. 2000;405(6785):421-4.
290. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(5):269-76.
291. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *Journal of lipid research*. 1996;37(5):907-25.
292. Watts GF, Dimmitt SB. Fibrates, dyslipoproteinaemia and cardiovascular disease. *Current opinion in lipidology*. 1999;10(6):561-74.
293. Vu-Dac N, Gervois P, Jakel H, Nowak M, Bauge E, Dehondt H, et al. Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators. *J Biol Chem*. 2003;278(20):17982-5.
294. Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, Turpin G, Chapman MJ. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16(6):763-72.
295. Grundy SM, Vega GL. Fibrates: effects on lipids and lipoprotein metabolism. *Am J Med*. 1987;83(5B):9-20.
296. Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today (Barc)*. 2006;42(1):39-64.
297. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A. Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIa or IIb hyperlipidemia. *Arch Intern Med*. 1994;154(4):441-9.
298. Feher MD, Caslake M, Foxton J, Cox A, Packard CJ. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(6):395-9.
299. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, Rattier S, Foucher C, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation*. 2003;107(13):1733-7.
300. Tsimihodimos V, Liberopoulos E, Elisaf M. Pleiotropic effects of fenofibrate. *Current pharmaceutical design*. 2009;15(5):517-28.

301. Simo IE, Yakichuk JA, Ooi TC. Effect of gemfibrozil and lovastatin on postprandial lipoprotein clearance in the hypoalphalipoproteinemia and hypertriglyceridemia syndrome. *Atherosclerosis*. 1993;100(1):55-64.
302. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Hagel E, Ditschuneit H. Postprandial lipoprotein metabolism in obese patients with moderate hypertriglyceridaemia: effects of gemfibrozil. *J Int Med Res*. 1992;20(3):197-210.
303. Bairaktari ET, Tzallas CS, Tsimihodimos VK, Liberopoulos EN, Miltiados GA, Elisaf MS. Comparison of the efficacy of atorvastatin and micronized fenofibrate in the treatment of mixed hyperlipidemia. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6(2):113-6.
304. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Didangelos TP, Peletidou A, Kleta D, et al. Targeting vascular risk in patients with metabolic syndrome but without diabetes. *Metabolism*. 2005;54(8):1065-74.
305. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demitriadis DS, Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1198-202.
306. Tsimihodimos V, Kakafika A, Tambaki AP, Bairaktari E, Chapman MJ, Elisaf M, et al. Fenofibrate induces HDL-associated PAF-AH but attenuates enzyme activity associated with apoB-containing lipoproteins. *Journal of lipid research*. 2003;44(5):927-34.
307. Insua A, Massari F, Rodriguez Moncalvo JJ, Ruben Zanchetta J, Insua AM. Fenofibrate or gemfibrozil for treatment of types IIa and IIb primary hyperlipoproteinemia: a randomized, double-blind, crossover study. *Endocr Pract*. 2002;8(2):96-101.
308. Tsimihodimos V, Kostoula A, Kakafika A, Bairaktari E, Tselepis AD, Mikhailidis DP, et al. Effect of fenofibrate on serum inflammatory markers in patients with high triglyceride values. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004;9(1):27-33.
309. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):905-10.
310. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G, Investigators D. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):485-93.

311. Genest J, Frohlich J, Steiner G. Effect of fenofibrate-mediated increase in plasma homocysteine on the progression of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004;93(7):848-53.
312. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 2012;110(9):1296-301.
313. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9600):1687-97.
314. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9677):1780-8.
315. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, et al. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA cardiology.* 2017;2(4):370-80.
316. Idzior-Walus B, Sieradzki J, Rostworowski W, Zdzienicka A, Kawalec E, Wojcik J, et al. Effects of comiconised fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(10):871-8.
317. Guerre-Millo M, Gervois P, Raspe E, Madsen L, Poulain P, Derudas B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. *J Biol Chem.* 2000;275(22):16638-42.
318. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, Ball SG, Kaye SA. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):321-5.
319. Achimastos A, Liberopoulos E, Nikas S, Bairaktari E, Miltiadous G, Tsimihodimos V, et al. The effects of the addition of micronised fenofibrate on uric acid metabolism in patients receiving indapamide. *Current medical research and opinion.* 2002;18(2):59-63.
320. Liamis G, Bairaktari ET, Elisaf MS. Effect of fenofibrate on serum uric acid levels. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(3):594.

321. Daskalopoulou SS, Tzovaras V, Mikhailidis DP, Elisaf M. Effect on serum uric acid levels of drugs prescribed for indications other than treating hyperuricaemia. *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4161-75.
322. Elisaf M, Tsimichodimos V, Bairaktari E, Siamopoulos KC. Effect of micronized fenofibrate and losartan combination on uric acid metabolism in hypertensive patients with hyperuricemia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;34(1):60-3.
323. Kiortsis DN, Elisaf MS. Serum uric acid levels: a useful but not absolute marker of compliance with fenofibrate treatment. *Fundam Clin Pharmacol.* 2001;15(6):401-3.
324. Kon Koh K, Yeal Ahn J, Hwan Han S, Kyu Jin D, Sik Kim H, Cheon Lee K, et al. Effects of fenofibrate on lipoproteins, vasomotor function, and serological markers of inflammation, plaque stabilization, and hemostasis. *Atherosclerosis.* 2004;174(2):379-83.
325. Dong C, Hu Y, Wang H, Sun C, Wang Y, He W, et al. Inhibitory effects of fenofibrate on plasminogen activator inhibitor-1 expression in human endothelial cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2006;26(2):192-3, 8.
326. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Cheng CC, Chen MF, Lee YT. Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis.* 2003;170(2):315-23.
327. Kleemann R, Gervois PP, Verschuren L, Staels B, Princen HM, Kooistra T. Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p50-NFkappa B-C/EBP-beta complex formation. *Blood.* 2003;101(2):545-51.
328. Yesilbursa D, Serdar A, Saltan Y, Serdar Z, Heper Y, Guclu S, et al. The effect of fenofibrate on serum paraoxonase activity and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia. *Kardiol Pol.* 2005;62(6):526-30.
329. Phuntuwate W, Suthisisang C, Koanantakul B, Chaloeiphap P, Mackness B, Mackness M. Effect of fenofibrate therapy on paraoxonase1 status in patients with low HDL-C levels. *Atherosclerosis.* 2008;196(1):122-8.
330. Paragh G, Seres I, Harangi M, Balogh Z, Illyes L, Boda J, et al. The effect of micronised fenofibrate on paraoxonase activity in patients with coronary heart disease. *Diabetes Metab.* 2003;29(6):613-8.

331. Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M, Kostapanos M, Gazi IF, Wolfert RL, et al. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(10):2236-43.
332. Rosenson RS. Fenofibrate reduces lipoprotein associated phospholipase A2 mass and oxidative lipids in hypertriglyceridemic subjects with the metabolic syndrome. *Am Heart J*. 2008;155(3):499 e9-16.
333. Beltowski J, Wojcicka G, Mydlarczyk M, Jamroz A. The effect of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPARalpha) agonist, fenofibrate, on lipid peroxidation, total antioxidant capacity, and plasma paraoxonase 1 (PON 1) activity. *J Physiol Pharmacol*. 2002;53(3):463-75.
334. Xu J, Racke MK, Drew PD. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist fenofibrate regulates IL-12 family cytokine expression in the CNS: relevance to multiple sclerosis. *J Neurochem*. 2007;103(5):1801-10.
335. Balakumar P, Rohilla A, Mahadevan N. Pleiotropic actions of fenofibrate on the heart. *Pharmacol Res*. 2011;63(1):8-12.
336. Barker BJ, Goodenough RR, Falko JM. Fenofibrate monotherapy induced rhabdomyolysis. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2482-3.
337. Enger C, Gately R, Ming EE, Niemcyrk SJ, Williams L, McAfee AT. Pharmacoepidemiology safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *Am J Cardiol*. 2010;106(11):1594-601.
338. Wu J, Song Y, Li H, Chen J. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(12):1169-74.
339. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99(6A):3C-18C.
340. Blane GF. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med*. 1987;83(5B):26-36.
341. Caroli-Bosc FX, Le Gall P, Pugliese P, Delabre B, Caroli-Bosc C, Demarquay JF, et al. Role of fibrates and HMG-CoA reductase inhibitors in gallstone formation: epidemiological study in an unselected population. *Dig Dis Sci*. 2001;46(3):540-4.
342. Leiss O, Meyer-Krahmer K, von Bergmann K. Biliary lipid secretion in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. Influence of bezafibrate and fenofibrate. *Journal of lipid research*. 1986;27(7):713-23.

343. von Bergmann K, Leiss O. Effect of short-term treatment with bezafibrate and fenofibrate on biliary lipid metabolism in patients with hyperlipoproteinaemia. *Eur J Clin Invest.* 1984;14(2):150-4.
344. Roglans N, Vazquez-Carrera M, Alegret M, Novell F, Zambon D, Ros E, et al. Fibrates modify the expression of key factors involved in bile-acid synthesis and biliary-lipid secretion in gallstone patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;59(12):855-61.
345. Gardeazabal J, Gonzalez M, Izu R, Gil N, Aguirre A, Diaz-Perez JL. Fenofibrate-induced lichenoid photodermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1993;9(4):156-8.
346. Tsimihodimos V, Kakafika A, Elisaf M. Fibrate treatment can increase serum creatinine levels. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(6):1301.
347. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Elisaf M. Fibrate-induced increase in serum urea and creatinine levels. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(4):682; author reply
348. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia.* 2010;54(2):280-90
349. Ting RD, Keech AC, Drury PL, Donoghoe MW, Hedley J, Jenkins AJ, et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care.* 2012;35(2):218-25.
350. Tsimihodimos V, Miltiados G, Bairaktari E, Elisaf M. Possible mechanisms of the fibrate-induced increase in serum creatinine. *Clin Nephrol.* 2002;57(5):407-8.
351. Ali FY, Armstrong PC, Dhanji AR, Tucker AT, Paul-Clark MJ, Mitchell JA, et al. Antiplatelet actions of statins and fibrates are mediated by PPARs. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2009;29(5):706-11.
352. Ascah KJ, Rock GA, Wells PS. Interaction between fenofibrate and warfarin. *Ann Pharmacother.* 1998;32(7-8):765-8.
353. Bissonnette R, Treacy E, Rozen R, Boucher B, Cohn JS, Genest J, Jr. Fenofibrate raises plasma homocysteine levels in the fasted and fed states. *Atherosclerosis.* 2001;155(2):455-62.
354. Milionis HJ, Papakostas J, Kakafika A, Chasiotis G, Seferiadis K, Elisaf MS. Comparative effects of atorvastatin, simvastatin, and fenofibrate on serum

- homocysteine levels in patients with primary hyperlipidemia. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(8):825-30.
355. Dierkes J, Westphal S, Kunstmann S, Banditt P, Lossner A, Luley C. Vitamin supplementation can markedly reduce the homocysteine elevation induced by fenofibrate. *Atherosclerosis.* 2001;158(1):161-4.
356. Dierkes J, Westphal S, Luley C. Fenofibrate-induced hyperhomocysteinaemia: clinical implications and management. *Drug Saf.* 2003;26(2):81-91.
357. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1997;17(12):3542-56.
358. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1988;260(13):1917-21.
359. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt 5):1066-9.
360. Benton JL, Blumenthal RS, Becker DM, Yanek LR, Moy TF, Post W. Predictors of low-density lipoprotein particle size in a high-risk African-American population. *Am J Cardiol.* 2005;95(11):1320-3.
361. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *Journal of lipid research.* 2002;43(9):1363-79.
362. Kwiterovich PO, Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol.* 2002;90(8A):30i-47i.
363. 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.
364. Slyper AH. Low-density lipoprotein density and atherosclerosis. Unraveling the connection. *JAMA.* 1994;272(4):305-8.
365. Deeb SS, Zambon A, Carr MC, Ayyobi AF, Brunzell JD. Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *Journal of lipid research.* 2003;44(7):1279-86.
366. Austin MA, Krauss RM. Genetic control of low-density-lipoprotein subclasses. *Lancet.* 1986;2(8507):592-5.

367. Austin MA, Talmud PJ, Luong LA, Haddad L, Day IN, Newman B, 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(2):406-19.
368. Austin MA. Genetic epidemiology of low-density lipoprotein subclass phenotypes. *Ann Med.* 1992;24(6):477-81.
369. Austin MA. Genetic and environmental influences on LDL subclass phenotypes. *Clin Genet.* 1994;46(1 Spec No):64-70.
370. Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, Krauss RM. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis.* 1990;10(4):520-30.
371. Austin MA, Krauss RM. LDL density and atherosclerosis. *JAMA.* 1995;273(2):115.
372. Friedlander Y, Kark JD, Sinnreich R, Edwards KL, Austin MA. Inheritance of LDL peak particle diameter: results from a segregation analysis in Israeli families. *Genet Epidemiol.* 1999;16(4):382-96.
373. Bosse Y, Perusse L, Vohl MC. Genetics of LDL particle heterogeneity: from genetic epidemiology to DNA-based variations. *Journal of lipid research.* 2004;45(6):1008-26.
374. Czerwinski SA, Mahaney MC, Rainwater DL, Vandeberg JL, MacCluer JW, Stern MP, 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(6):863-76.
375. Shearman AM, Demissie S, Cupples LA, Peter I, Schmid CH, Ordovas JM, et al. Tobacco smoking, estrogen receptor alpha gene variation and small low density lipoprotein level. *Hum Mol Genet.* 2005;14(16):2405-13.
376. Siri PW, Krauss RM. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. *Current atherosclerosis reports.* 2005;7(6):455-9.
377. Dreon DM, Krauss RM. Diet-gene interactions in human lipoprotein metabolism. *J Am Coll Nutr.* 1997;16(4):313-24.
378. Krauss RM. Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity. *Annu Rev Nutr.* 2001;21:283-95.
379. Luc G, Bard JM, Poulain P, Arveiler D, Evans AE, Cambien F, et al. Relationship between low-density lipoprotein size and apolipoprotein A-I-containing particles: the ECTIM study. *Eur J Clin Invest.* 1997;27(3):242-7.

380. Carr MC, Ayyobi AF, Murdoch SJ, Deeb SS, Brunzell JD. Contribution of hepatic lipase, lipoprotein lipase, and cholesteryl ester transfer protein to LDL and HDL heterogeneity in healthy women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002;22(4):667-73.
381. Wang J, Qiang H, Chen D, Zhang C, Zhuang Y. CETP gene mutation (D442G) increases low-density lipoprotein particle size in patients with coronary heart disease. *Clin Chim Acta*. 2002;322(1-2):85-90.
382. Talmud PJ, Edwards KL, Turner CM, Newman B, Palmen JM, Humphries SE, 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(21):2461-6.
383. Skoglund-Andersson C, Ehrenborg E, Fisher RM, Olivecrona G, Hamsten A, Karpe F. Influence of common variants in the CETP, LPL, HL and APO E genes on LDL heterogeneity in healthy, middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2003;167(2):311-7.
384. Ichikawa T, Kitajima S, Liang J, Koike T, Wang X, Sun H, et al. Overexpression of lipoprotein lipase in transgenic rabbits leads to increased small dense LDL in plasma and promotes atherosclerosis. *Lab Invest*. 2004;84(6):715-26.
385. Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D, Tremblay AJ, Despres JP, Gagne C, et al. Genotype of the mutant LDL receptor allele is associated with LDL particle size heterogeneity in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2006;184(1):163-70.
386. Nielsen LB. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1996;123(1-2):1-15.
387. Anber V, Millar JS, McConnell M, Shepherd J, Packard CJ. Interaction of very-low-density, intermediate-density, and low-density lipoproteins with human arterial wall proteoglycans. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(11):2507-14.
388. Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype and diet-gene interactions. *J Nutr*. 2001;131(2):340S-3S.
389. Sattar N, Petrie JR, Jaap AJ. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*. 1998;138(2):229-35.
390. Woodman RJ, Watts GF, Playford DA, Best JD, Chan DC. Oxidized LDL and small LDL particle size are independently predictive of a selective defect in

- microcirculatory endothelial function in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7(5):612-7.
391. Nigon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman MJ. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *Journal of lipid research.* 1991;32(11):1741-53.
392. Galeano NF, Milne R, Marcel YL, Walsh MT, Levy E, Ngu'yen TD, 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(1):511-9.
393. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsey SC, Deckelbaum RJ. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. *Journal of lipid research.* 1998;39(6):1263-73.
394. Toyota Y, Yamamura T, Miyake Y, Yamamoto A. Low density lipoprotein (LDL) binding affinity for the LDL receptor in hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis.* 1999;147(1):77-86.
395. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM.* 2006;99(1):1-14.
396. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III2-7.
397. Campos H, Genest JJ, Jr., Blijlevens E, McNamara JR, Jenner JL, Ordovas JM, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb.* 1992;12(2):187-95.
398. Coresh J, Kwiterovich PO, Jr., Smith HH, Bachorik PS. Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. *Journal of lipid research.* 1993;34(10):1687-97.
399. Tornvall P, Karpe F, Carlson LA, Hamsten A. Relationships of low density lipoprotein subfractions to angiographically defined coronary artery disease in young survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 1991;90(1):67-80.
400. Koba S, Hirano T, Kondo T, Shibata M, Suzuki H, Murakami M, 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(6):1026-35.

401. Yoon Y, Song J, Park HD, Park KU, Kim JQ. Significance of small dense low-density lipoproteins as coronary risk factor in diabetic and non-diabetic Korean populations. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(4):431-7.
402. 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(11):875-81.
403. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, 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(1):69-75.
404. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1996;276(11):882-8.
405. Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, McNeely MJ, Edwards KL, Curb JD, 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(4):412-6.
406. Koba S, Hirano T, Ito Y, Tsunoda F, Yokota Y, Ban Y, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):206-14.
407. Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, Wareham NJ, Luben R, Kastelein JJ, et al. Cholesterol levels in small LDL particles predict the risk of coronary heart disease in the EPIC-Norfolk prospective population study. *European heart journal.* 2007;28(22):2770-7.
408. Campos H, Roederer GO, Lussier-Cacan S, Davignon J, Krauss RM. Predominance of large LDL and reduced HDL2 cholesterol in normolipidemic men with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1995;15(8):1043-8.
409. Campos H, Moye LA, Glasser SP, Stampfer MJ, Sacks FM. Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events. *JAMA.* 2001;286(12):1468-74.
410. Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond MG, de Faire U, Hamsten A, Karpe F. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy

- 50-year-old men. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(10):2422-30.
411. Hallman DM, Brown SA, Ballantyne CM, Sharrett AR, Boerwinkle E. Relationship between low-density lipoprotein subclasses and asymptomatic atherosclerosis in subjects from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Biomarkers*. 2004;9(2):190-202.
412. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem*. 2008;54(5):788-800.
413. Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(10):1881-8.
414. Asztalos BF, Roheim PS, Milani RL, Lefevre M, McNamara JR, Horvath KV, et al. Distribution of ApoA-I-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(12):2670-6.
415. Asztalos BF, Cupples LA, Demissie S, Horvath KV, Cox CE, Batista MC, et al. High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(11):2181-7.
416. Asztalos BF, de la Llera-Moya M, Dallal GE, Horvath KV, Schaefer EJ, Rothblat GH. Differential effects of HDL subpopulations on cellular ABCA1- and SR-BI-mediated cholesterol efflux. *Journal of lipid research*. 2005;46(10):2246-53.
417. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, Shalurova I, Schaefer EJ, McNamara JR, 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(12):1556-63.
418. Benveniste J. Release of platelet-activating factor by peritoneal and alveolar macrophages. *Monogr Allergy*. 1979;14:138-41.
419. Camussi G, Aglietta M, Malavasi F, Tetta C, Piacibello W, Sanavio F, et al. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. *J Immunol*. 1983;131(5):2397-403.

420. Camussi G, Bussolino F, Aglietta M, Piacibello W, Tetta C, Segoloni G. The release of platelet-activating factor during phagocytosis by polymorphonuclear neutrophils and monocytes. *Adv Exp Med Biol.* 1982;141:259-68.
421. McManus LM. Pathobiology of platelet-activating factors. *Pathol Immunopathol Res.* 1986;5(2):104-17.
422. Shaw JO, Pinckard RN, Ferrigni KS, McManus LM, Hanahan DJ. Activation of human neutrophils with 1-O-hexadecyl/octadecyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine (platelet activating factor). *J Immunol.* 1981;127(3):1250-5.
423. Hanahan DJ. Platelet activating factor: a biologically active phosphoglyceride. *Annu Rev Biochem.* 1986;55:483-509.
424. Farr RS, Cox CP, Wardlow ML, Jorgensen R. Preliminary studies of an acid-labile factor (ALF) in human sera that inactivates platelet-activating factor (PAF). *Clin Immunol Immunopathol.* 1980;15(3):318-30.
425. Blank ML, Lee T, Fitzgerald V, Snyder F. A specific acetylhydrolase for 1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine (a hypotensive and platelet-activating lipid). *J Biol Chem.* 1981;256(1):175-8.
426. Stafforini DM, Prescott SM, McIntyre TM. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Purification and properties. *J Biol Chem.* 1987;262(9):4223-30.
427. Tjoelker LW, Eberhardt C, Unger J, Trong HL, Zimmerman GA, McIntyre TM, et al. Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is a secreted phospholipase A2 with a catalytic triad. *J Biol Chem.* 1995;270(43):25481-7.
428. Stafforini DM, Elstad MR, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem.* 1990;265(17):9682-7.
429. Suzuki Y, Miwa M, Harada M, Matsumoto M. Release of acetylhydrolase from platelets on aggregation with platelet-activating factor. *Eur J Biochem.* 1988;172(1):117-20.
430. Korth R, Bidault J, Palmantier R, Benveniste J, Ninio E. Human platelets release a paf-acether: acetylhydrolase similar to that in plasma. *Lipids.* 1993;28(3):193-9.
431. Nakajima K, Murakami M, Yanoshita R, Samejima Y, Karasawa K, Setaka M, 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(32):19708-13.

432. Tarbet EB, Stafforini DM, Elstad MR, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Liver cells secrete the plasma form of platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem.* 1991;266(25):16667-73.
433. McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *Journal of lipid research.* 2009;50 Suppl:S255-9.
434. Tsoukatos DC, Brocheriou I, Moussis V, Panopoulou CP, Christofidou ED, Koussissis S, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase and transacetylase activities in human aorta and mammary artery. *Journal of lipid research.* 2008;49(10):2240-9.
435. Svetlov SI, Sturm E, Olson MS, Crawford JM. Hepatic regulation of platelet-activating factor acetylhydrolase and lecithin:cholesterol acyltransferase biliary and plasma output in rats exposed to bacterial lipopolysaccharide. *Hepatology.* 1999;30(1):128-36.
436. Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki AP, Bairaktari E, Goudevenos JA, Chapman MJ, et al. Atorvastatin preferentially reduces LDL-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity in dyslipidemias of type IIA and type IIB. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2002;22(2):306-11.
437. Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009;23(1):73-83.
438. Tselepis AD, Dentan C, Karabina SA, Chapman MJ, Ninio E. PAF-degrading acetylhydrolase is preferentially associated with dense LDL and VHDL-1 in human plasma. Catalytic characteristics and relation to the monocyte-derived enzyme. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1995;15(10):1764-73.
439. Gaubatz JW, Gillard BK, Massey JB, Hoogeveen RC, Huang M, Lloyd EE, et al. Dynamics of dense electronegative low density lipoproteins and their preferential association with lipoprotein phospholipase A(2). *Journal of lipid research.* 2007;48(2):348-57.
440. Blencowe C, Hermetter A, Kostner GM, Deigner HP. Enhanced association of platelet-activating factor acetylhydrolase with lipoprotein (a) in comparison with low density lipoprotein. *J Biol Chem.* 1995;270(52):31151-7.
441. Tsimikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and

- cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(10):2094-9.
442. Ambrosio G, Oriente A, Napoli C, Palumbo G, Chiariello P, Marone G, et al. Oxygen radicals inhibit human plasma acetylhydrolase, the enzyme that catabolizes platelet-activating factor. *J Clin Invest*. 1994;93(6):2408-16.
443. Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM. Platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma. *Methods Enzymol*. 1990;187:344-57.
444. Bielicki JK, Knoff LJ, Tribble DL, Forte TM. Relative sensitivities of plasma lecithin:cholesterol acyltransferase, platelet-activating factor acetylhydrolase, and paraoxonase to in vitro gas-phase cigarette smoke exposure. *Atherosclerosis*. 2001;155(1):71-8.
445. Cao Y, Stafforini DM, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Expression of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is transcriptionally regulated by mediators of inflammation. *J Biol Chem*. 1998;273(7):4012-20.
446. 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(2):275-81.
447. Wu X, Zimmerman GA, Prescott SM, Stafforini DM. The p38 MAPK pathway mediates transcriptional activation of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem*. 2004;279(34):36158-65.
448. Shi Y, Zhang P, Zhang L, Osman H, Mohler ER, 3rd, Macphee C, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in leukocyte activation and inflammatory responses. *Atherosclerosis*. 2007;191(1):54-62.
449. Elstad MR, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Platelet-activating factor acetylhydrolase increases during macrophage differentiation. A novel mechanism that regulates accumulation of platelet-activating factor. *J Biol Chem*. 1989;264(15):8467-70.
450. Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(5):923-31.
451. Karabina SA, Elisaf M, Bairaktari E, Tzallas C, Siamopoulos KC, Tselepis AD. Increased activity of platelet-activating factor acetylhydrolase in low-density

- lipoprotein subfractions induces enhanced lysophosphatidylcholine production during oxidation in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest.* 1997;27:595-602.
452. Karabina SA, Liapikos TA, Grekas G, Goudevenos J, Tselepis AD. Distribution of PAF-acetylhydrolase activity in human plasma low-density lipoprotein subfractions. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1213(1):34-8.
453. Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, Macphee C. Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem.* 2006;52(9):1645-50.
454. Tselepis AD, John Chapman M. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atheroscler Suppl.* 2002;3(4):57-68.
455. Stafforini DM, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. The platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma prevents oxidative modification of low-density lipoprotein. *Trans Assoc Am Physicians.* 1992;105:44-63.
456. Navab M, Hama SY, Hough GP, Hedrick CC, Sorenson R, La Du BN, et al. High density associated enzymes: their role in vascular biology. *Current opinion in lipidology.* 1998;9(5):449-56.
457. Satoh K, Imaizumi T, Yoshida H, Kawamura Y, Takamatsu S, Takamatsu M, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase in plasma lipoproteins of healthy men and women. *Clin Chim Acta.* 1991;202(1-2):95-103.
458. Kosaka T, Yamaguchi M, Miyanaga K, Mizuno K. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity in more than 3000 healthy Japanese. *Clin Chim Acta.* 2001;312(1-2):179-83.
459. Brilakis ES, Khera A, McGuire DK, See R, Banerjee S, Murphy SA, et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis.* 2008;199(1):110-5.
460. Yasuda K, Johnston JM. The hormonal regulation of platelet-activating factor-acetylhydrolase in the rat. *Endocrinology.* 1992;130(2):708-16.
461. Guerra R, Zhao B, Mooser V, Stafforini D, Johnston JM, Cohen JC. Determinants of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase: heritability and relationship to plasma lipoproteins. *Journal of lipid research.* 1997;38(11):2281-8.
462. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor

- acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2000;150(2):413-9.
463. Kujiraoka T, Iwasaki T, Ishihara M, Ito M, Nagano M, Kawaguchi A, et al. Altered distribution of plasma PAF-AH between HDLs and other lipoproteins in hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Journal of lipid research*. 2003;44(10):2006-14.
464. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England journal of medicine*. 2000;343(16):1148-55.
465. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, 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(7):837-42.
466. Koenig W, Khuseyinova N, Lowel H, Trischler G, Meisinger C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation*. 2004;110(14):1903-8.
467. Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijnen T, Breteler MM, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2005;111(5):570-5.
468. Kiechl S, Willeit J, Mayr M, Viehweider B, Oberhollenzer M, Kronenberg F, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(8):1788-95.
469. Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, Bettencourt R, Wolfert RL, Barrett-Connor E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(9):913-9.

470. Koenig W, Khuseyinova N. Lipoprotein-associated and secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease: the epidemiological evidence. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009;23(1):85-92.
471. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, Elesber AA, Meyer JG, Berger PB. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up. *European heart journal.* 2005;26(2):137-44.
472. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2006;26(7):1586-93.
473. Corsetti JP, Rainwater DL, Moss AJ, Zareba W, Sparks CE. High lipoprotein-associated phospholipase A2 is a risk factor for recurrent coronary events in postinfarction patients. *Clin Chem.* 2006;52(7):1331-8.
474. Sabatine MS, Morrow DA, O'Donoghue M, Jablonksi KA, Rice MM, Solomon S, et al. Prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2007;27(11):2463-9.
475. Winkler K, Hoffmann MM, Winkelmann BR, Friedrich I, Schafer G, Seelhorst U, 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(8):1440-7.
476. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Chambless LE, 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(21):2479-84.
477. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(2):159-65.

478. Rizos E, Tambaki AP, Gazi I, Tselepis AD, Elisaf M. Lipoprotein-associated PAF-acetylhydrolase activity in subjects with the metabolic syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;72(3):203-9.
479. Persson M, Hedblad B, Nelson JJ, Berglund G. Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(6):1411-6.
480. May HT, Horne BD, Anderson JL, Wolfert RL, Muhlestein JB, Renlund DG, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 independently predicts the angiographic diagnosis of coronary artery disease and coronary death. *American heart journal*. 2006;152(5):997-1003.
481. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol*. 2008;101(12A):51F-7F.
482. Holmes MV, Simon T, Exeter HJ, Folkersen L, Asselbergs FW, Guardiola M, et al. Secretory phospholipase A(2)-IIA and cardiovascular disease: a mendelian randomization study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(21):1966-76.
483. Tew DG, Boyd HF, Ashman S, Theobald C, Leach CA. Mechanism of inhibition of LDL phospholipase A2 by monocyclic-beta-lactams. Burst kinetics and the effect of stereochemistry. *Biochemistry*. 1998;37(28):10087-93.
484. MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF, Dhanak D, Ife RJ, Leach CA, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J*. 1999;338 (Pt 2):479-87.
485. Carpenter KL, Dennis IF, Challis IR, Osborn DP, Macphee CH, Leake DS, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 diminishes the death-inducing effects of oxidised LDL on human monocyte-macrophages. *FEBS Lett*. 2001;505(3):357-63.
486. Boyd HF, Fell SC, Hickey DM, Ife RJ, Leach CA, Macphee CH, et al. Potent, orally active inhibitors of lipoprotein-associated phospholipase A(2): 1-(biphenylmethylamidoalkyl)-pyrimidones. *Bioorg Med Chem Lett*. 2002;12(1):51-5.

487. Blackie JA, Bloomer JC, Brown MJ, Cheng HY, Elliott RL, Hammond B, et al. The discovery of SB-435495. A potent, orally active inhibitor of lipoprotein-associated phospholipase A(2) for evaluation in man. *Bioorg Med Chem Lett*. 2002;12(18):2603-6.
488. Blackie JA, Bloomer JC, Brown MJ, Cheng HY, Hammond B, Hickey DM, et al. The identification of clinical candidate SB-480848: a potent inhibitor of lipoprotein-associated phospholipase A2. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003;13(6):1067-70.
489. Riley RF, Corson MA. Darapladib, a reversible lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor, for the oral treatment of atherosclerosis and coronary artery disease. *IDrugs*. 2009;12(10):648-55.
490. Schaloske RH, Dennis EA. The phospholipase A2 superfamily and its group numbering system. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761(11):1246-59.
491. Johnson JL, Shi Y, Snipes R, Janmohamed S, Rolfe TE, Davis B, et al. Effect of darapladib treatment on endarterectomy carotid plaque lipoprotein-associated phospholipase A2 activity: a randomized, controlled trial. *PloS one*. 2014;9(2):e89034.
492. Mohler ER, 3rd, Ballantyne CM, Davidson MH, Hanefeld M, Ruilope LM, Johnson JL, et al. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(17):1632-41.
493. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, Erne P, Verheye S, Aschermann M, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation*. 2008;118(11):1172-82.
494. Wallentin L, Held C, Armstrong PW, Cannon CP, Davies RY, Granger CB, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6).
495. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Lukas MA, Tarka E, Steg PG, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1006-15.

496. Talmud PJ, Holmes MV. Deciphering the Causal Role of sPLA2s and Lp-PLA2 in Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(11):2281-9.
497. Banerjee M, Kang KH, Morrow JD, Roberts LJ, Newman JH. Effects of a novel prostaglandin, 8-epi-PGF2 alpha, in rabbit lung in situ. *Am J Physiol*. 1992;263(3 Pt 2):H660-3.
498. Vacchiano CA, Tempel GE. Role of nonenzymatically generated prostanoid, 8-iso-PGF2 alpha, in pulmonary oxygen toxicity. *J Appl Physiol*. 1994;77(6):2912-7.
499. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *The New England journal of medicine*. 1995;332(18):1198-203.
500. Wang Z, Ciabattini G, Creminon C, Lawson J, Fitzgerald GA, Patrono C, et al. Immunological characterization of urinary 8-epi-prostaglandin F2 alpha excretion in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;275(1):94-100.
501. Roberts LJ, Morrow JD. Measurement of F(2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(4):505-13.
502. Griffiths HR, Moller L, Bartosz G, Bast A, Bertoni-Freddari C, Collins A, et al. Biomarkers. *Mol Aspects Med*. 2002;23(1-3):101-208.
503. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ, 2nd. 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(23):9383-7.
504. Morrow JD. Quantification of isoprostanes as indices of oxidant stress and the risk of atherosclerosis in humans. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(2):279-86.
505. Agouridis AP, Tsimihodimos V, Filippatos TD, Dimitriou AA, Tellis CC, Elisaf MS, 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(17):2605-11.
506. Lu TM, Ding YA, Leu HB, Yin WH, Sheu WH, Chu KM. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004;94(2):157-61.

507. Dong Y, Steffen BT, Cao J, Tsai AK, Ordovas J, Straka R, et al. Effects of fenofibrate on plasma oxidized LDL and 8-isoprostane in a sub-cohort of GOLDN participants. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):422-5.
508. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002;22(7):1162-7.
509. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, Bogaerts K, Beyens G, Verhaeghe R, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001;21(5):844-8.
510. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2005;353(1):46-57.
511. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet*. 1992;339(8798):883-7.
512. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size and age determine platelet function independently. *Blood*. 1984;63(6):1372-5.
513. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *The New England journal of medicine*. 2007;357(24):2482-94.
514. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, Greisenegger S, Marsik C, Wagner OF, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(5):1215-8.
515. Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC, et al. Increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(9):1441-3.
516. Wang RT, Li Y, Zhu XY, Zhang YN. Increased mean platelet volume is associated with arterial stiffness. *Platelets*. 2011;22(6):447-51.
517. Pikija S, Cvetko D, Hajduk M, Trkulja V. Higher mean platelet volume determined shortly after the symptom onset in acute ischemic stroke patients is associated with a larger infarct volume on CT brain scans and with worse clinical outcome. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2009;111(7):568-73.

518. Kandis H, Ozhan H, Ordu S, Erden I, Caglar O, Basar C, et al. The prognostic value of mean platelet volume in decompensated heart failure. *Emerg Med J*. 2011;28(7):575-8.
519. Jurcut C, Jurcut R, Caraiola S, Nitescu D, Mihai C, Baicus A, et al. Platelet histogram indices and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*. 2010;48(1):51-5.
520. Jindal S, Gupta S, Gupta R, Kakkar A, Singh HV, Gupta K, et al. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2011;16(2):86-9.
521. Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I, Dogdu O, Kasapkara HA, Gunturk E, et al. Relationship between mean platelet volume levels and subclinical target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *Blood pressure*. 2011;20(2):92-7.
522. Pereg D, Berlin T, Mosseri M. Mean platelet volume on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Platelets*. 2010;21(2):117-21.
523. Tavil Y, Sen N, Yazici H, Turfan M, Hizal F, Cengel A, et al. Coronary heart disease is associated with mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *Platelets*. 2010;21(5):368-72.
524. Akin F, Ayca B, Kose N. Effect of atorvastatin on hematologic parameters in patients with hypercholesterolemia. *Angiology*. 2014;65(7):651.
525. Jagroop IA, Tsiara S, Mikhailidis DP. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2003;14(5):335-6.
526. Coban E, Afacan B. The effect of rosuvastatin treatment on the mean platelet volume in patients with uncontrolled primary dyslipidemia with hypolipidemic diet treatment. *Platelets*. 2008;19(2):111-4.
527. Haak T, Haak E, Kusterer K, Weber A, Kohleisen M, Usadel KH. Fenofibrate improves microcirculation in patients with hyperlipidemia. *Eur J Med Res*. 1998;3(1-2):50-4.
528. Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):440-6.

529. Kuvin JT, Dave DM, Sliney KA, Mooney P, Patel AR, Kimmelstiel CD, et al. Effects of extended-release niacin on lipoprotein particle size, distribution, and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;98(6):743-5.
530. Toth PP, Murthy AM, Sidhu MS, Boden WE. Is HPS2-THRIVE the death knell for niacin? *Journal of clinical lipidology.* 2015;9(3):343-50.
531. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009;302(4):412-23.
532. Kolski B, Tsimikas S. Emerging therapeutic agents to lower lipoprotein (a) levels. *Current opinion in lipidology.* 2012;23:560-8.
533. Tsimikas S. The re-emergence of lipoprotein(a) in a broader clinical arena. *Progress in cardiovascular diseases.* 2016;59(2):135-44.
534. Florentin M, Kostapanos MS, Kei A, Elisaf MS. Emerging drugs for hyperlipidaemia: an update. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;19(4):471-88.
535. Boffa MB. Emerging Therapeutic Options for Lowering of Lipoprotein(a): Implications for Prevention of Cardiovascular Disease. *Current atherosclerosis reports.* 2016;18(12):69.
536. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet.* 2016;388(10057):2239-53.
537. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;307(12):1302-9.
538. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of Apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis.* 2012;225 444-9.
539. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol.* 2012;110(10):1468-76.

540. Kostapanos MS, Milionis HJ, Filippatos TD, Nakou ES, Bairaktari ET, Tselepis AD, 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(7):1403-14.
541. Wi J, Kim JY, Park S, Kang SM, Jang Y, Chung N, et al. Optimal pharmacologic approach to patients with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein-cholesterol: randomized comparison of fenofibrate 160 mg and niacin 1500 mg. *Atherosclerosis.* 2010;213(1):235-40.
542. Agouridis AP, Tsimihodimos V, Filippatos TD, Tselepis AD, Elisaf MS. High doses of rosuvastatin are superior to low doses of rosuvastatin plus fenofibrate or n-3 fatty acids in mixed dyslipidemia. *Lipids.* 2010;46(6):521-8.
543. Jungner I, Sniderman AD, Furberg C, Aastveit AH, Holme I, Walldius G. Does low-density lipoprotein size add to atherogenic particle number in predicting the risk of fatal myocardial infarction? *Am J Cardiol.* 2006;97(7):943-6.
544. Kamigaki AS, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Edwards KL, Raghunathan TE, et al. Low density lipoprotein particle size and risk of early-onset myocardial infarction in women. *Am J Epidemiol.* 2001;153(10):939-45.
545. Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI, Intenzo C, Carey CM, Reese D, et al. Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution. *Am J Cardiol.* 2003;91(12):1432-6.
546. Ballantyne C, Gleim G, Liu N, Sisk CM, Johnson-Levonas AO, Mitchel Y. Effects of coadministered extended-release niacin/laropiprant and simvastatin on lipoprotein subclasses in patients with dyslipidemia. *Journal of clinical lipidology.* 2012;6(3):235-43.
547. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Perttunen-Nio H, Taskinen MR. Fenofibrate lowers plasma triglycerides and increases LDL particle diameter in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(3):627-8.
548. Airan-Javia SL, Wolf RL, Wolfe ML, Tadesse M, Mohler E, Reilly MP. Atheroprotective lipoprotein effects of a niacin-simvastatin combination compared to low- and high-dose simvastatin monotherapy. *Am Heart J.* 2009;157(4):687 e1-8.
549. Ikewaki K, Tohyama J, Nakata Y, Wakikawa T, Kido T, Mochizuki S. Fenofibrate effectively reduces remnants, and small dense LDL, and increases HDL particle

- number in hypertriglyceridemic men - a nuclear magnetic resonance study. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11(5):278-85.
550. Tribble DL, Farnier M, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Gumbiner B, et al. Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia. *Metabolism.* 2008;57(6):796-801.
551. Miyazaki T, Shimada K, Miyauchi K, Kume A, Tanimoto K, Kiyonagi T, et al. Effects of fenofibrate on lipid profiles, cholesterol ester transfer activity, and in-stent intimal hyperplasia in patients after elective coronary stenting. *Lipids in health and disease.* 2010;9:122.
552. Kostapanos MS, Milionis HJ, Filippatos TD, Christogiannis LG, Bairaktari ET, Tselepis AD, et al. Dose-dependent effect of rosuvastatin treatment on HDL-subfraction phenotype in patients with primary hyperlipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2009;14(1):5-13.
553. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, Kostara C, Mikhailidis DP, Bairaktari ET, et al. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or omega-3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome. *Int J Clin Pract.* 2012;66(9):843-53.
554. Barter PJ, Brewer HB, Jr., Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2003;23(2):160-7.
555. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis.* 1999;145(2):227-38.
556. Sasaki J, Yamamoto K, Ageta M. Effects of fenofibrate on high-density lipoprotein particle size in patients with hyperlipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, crossover study. *Clin Ther.* 2002;24(10):1614-26.
557. Lee MH, Hammad SM, Semler AJ, Luttrell LM, Lopes-Virella MF, Klein RL. HDL3, but not HDL2, stimulates plasminogen activator inhibitor-1 release from adipocytes: the role of sphingosine-1-phosphate. *Journal of lipid research.* 2010;51(9):2619-28.

558. Gao X, Yuan S, Jayaraman S, Gursky O. Differential stability of high-density lipoprotein subclasses: effects of particle size and protein composition. *J Mol Biol.* 2009;387(3):628-38.
559. Guha M, Gao X, Jayaraman S, Gursky O. Correlation of structural stability with functional remodeling of high-density lipoproteins: the importance of being disordered. *Biochemistry.* 2008;47(44):11393-7.
560. Lund-Katz S, Phillips MC. High density lipoprotein structure-function and role in reverse cholesterol transport. *Subcell Biochem.* 2010;51:183-227.
561. Valiyaveetil M, Kar N, Ashraf MZ, Byzova TV, Febbraio M, Podrez EA. Oxidized high-density lipoprotein inhibits platelet activation and aggregation via scavenger receptor BI. *Blood.* 2008;111(4):1962-71.
562. Salonen JT, Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, Tuomilehto J. HDL, HDL2, and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction. A prospective population study in eastern Finnish men. *Circulation.* 1991;84(1):129-39.
563. Lagos KG, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Gazi IF, Rizos C, Tselepis AD, et al. Alterations in the high density lipoprotein phenotype and HDL-associated enzymes in subjects with metabolic syndrome. *Lipids.* 2009;44(1):9-16.
564. Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, de la Llera-Moya M, Phillips MC, Rothblat GH. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2003;23(5):712-9.
565. Bergmeier C, Siekmeier R, Gross W. Distribution spectrum of paraoxonase activity in HDL fractions. *Clin Chem.* 2004;50(12):2309-15.
566. Superko HR, Pendyala L, Williams PT, Momary KM, King SB, 3rd, Garrett BC. High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease. *Journal of clinical lipidology.* 2012;6(6):496-523.
567. Zheng C, Aikawa M. High-density lipoproteins: from function to therapy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012;60(23):2380-3.
568. Merck Announces HPS2-THRIVE Study of TREDAPTIVE™ (Extended-Release Niacin/Laropiprant) Did Not Achieve Primary Endpoint. Available at: <http://www.mercknewsroom.com/press-release/prescription-medicine-news/merck-announces-hps2-thrive-study-tredaptive-extended-relea> Last assessed 18 June, 2017.

569. Tellis CC, Tselepis AD. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791(5):327-38.
570. Thompson A, Gao P, Orfei L, Watson S, Di Angelantonio E, Kaptoge S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9725):1536-44.
571. White H, Held C, Stewart R, Watson D, Harrington R, Budaj A, et al. Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABILITY Trial (STabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadIb TherapY) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2010;160(4):655-61.
572. Wallentin L, Held C, Armstrong PW, Cannon CP, Davies RY, Granger CB, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(6):pii: e003407.
573. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Lukas MA, Tarka E, Steg PG, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1006-15.
574. Rallidis LS, Tellis CC, Lekakis J, Rizos I, Varounis C, Charalampopoulos A, 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(20):2053-60.
575. Maccubbin D, Tipping D, Kuznetsova O, Hanlon WA, Bostom AG. Hypophosphatemic effect of niacin in patients without renal failure: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):582-9.
576. Eto N, Miyata Y, Ohno H, Yamashita T. Nicotinamide prevents the development of hyperphosphataemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenine-induced renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(7):1378-84.
577. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM*. 2010;103(7):449-59.

578. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:41-8.
579. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108(17):2154-69.
580. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Statin pleiotropy against renal injury. *J Cardiometab Syndr*. 2009;4(1):E4-9.
581. Bonds DE, Craven TE, Buse J, Crouse JR, Cuddihy R, Elam M, et al. Fenofibrate-associated changes in renal function and relationship to clinical outcomes among individuals with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) experience. *Diabetologia*. 2012;55(6):1641-50.
582. Attridge RL, Linn WD, Ryan L, Koeller J, Frei CR. Evaluation of the incidence and risk factors for development of fenofibrate-associated nephrotoxicity. *Journal of clinical lipidology*. 2012;6(1):19-26.
583. Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard JM, Fournier A. Fenofibrate increases creatinemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron*. 2002;92(3):536-41.
584. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(12):2407-13.
585. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, Yeh WT, Pan WH. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):225-32.
586. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism*. 2006;55(10):1293-301.
587. Athyros VG, Karagiannis A, Ganotakis ES, Paletas K, Nicolaou V, Bacharoudis G, et al. Association between the changes in renal function and serum uric acid levels during multifactorial intervention and clinical outcome in patients with metabolic syndrome. A post hoc analysis of the ATTEMPT study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(8):1659-68.

588. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA, 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(1):118-27.
589. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1924-9.
590. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-42.
591. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011.305(24):2556-64.
592. Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD, Rizos CV, Elisaf MS. Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. *Int J Clin Pract.* 2009;63(9):1308-13.
593. Florentin M, Liberopoulos EN, Rizos CV, Kei AA, Liamis G, Kostapanos MS, et al. Colesevelam Plus Rosuvastatin 5 mg/Day Versus Rosuvastatin 10 mg/Day Alone on Markers of Insulin Resistance in Patients with Hypercholesterolemia and Impaired Fasting Glucose. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013;11(3):5.
594. Kostapanos MS, Liamis GL, Milionis HJ, Elisaf MS. Do statins beneficially or adversely affect glucose homeostasis? *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(5):612-31.
595. TREDAPTIVE [φύλλο οδηγιών]. Merck Sharp & Dohme Ltd. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR__Product_Information/human/000889/WC500042216.pdf Last assessed 16 June, 2017.
596. Guyton JR, Fazio S, Adewale AJ, Jensen E, Tomassini JE, Shah A, et al. Effect of extended-release niacin on new-onset diabetes among hyperlipidemic patients treated with ezetimibe/simvastatin in a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2012;35(4):857-60.
597. Kei A, Liberopoulos EN, Elisaf MS. What restricts the clinical use of nicotinic acid? *Curr Vasc Pharmacol.* 2011;9(4):521-30.

598. Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, McCoy C, Zhao XQ, Preiss D. Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2016;102(3):198-203.
599. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bachowski R, Okopien B. Pleiotropic effects of atorvastatin and fenofibrate in metabolic syndrome and different types of pre-diabetes. *Diabetes Care* 2010. 2010;33(10):2266-70.
600. Wan Q, Wang F, Wang F, Guan Q, Liu Y, Wang C, et al. Regression to normoglycaemia by fenofibrate in pre-diabetic subjects complicated with hypertriglyceridaemia: a prospective randomized controlled trial. *Diabet Med* 2010;27(11):1312-7.
601. Perreault L, Bergman BC, Hunerdosse DM, Howard DJ, Eckel RH. Fenofibrate administration does not affect muscle triglyceride concentration or insulin sensitivity in humans. *Metabolism* 2011. 2011;60(8):1107-14.
602. Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2010;6(5):657-91.
603. Millionis HJ, Liberopoulos EN, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Analysis of antihypertensive effects of statins. *Current hypertension reports*. 2007;9(3):175-83.
604. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(6):1020-5.
605. Prasad GV, Ahmed A, Nash MM, Zaltzman JS. Blood pressure reduction with HMG-CoA reductase inhibitors in renal transplant recipients. *Kidney international*. 2003;63(1):360-4.
606. Terzoli L, Mircoli L, Raco R, Ferrari AU. Lowering of elevated ambulatory blood pressure by HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2005;46(3):310-5.
607. Millionis HJ, Liberopoulos EN, Achimastos A, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Statins: another class of antihypertensive agents? *Journal of human hypertension*. 2006;20(5):320-35.
608. Sicard P, Delemasure S, Korandji C, Segueira-Le Grand A, Lauzier B, Guillard JC, et al. Anti-hypertensive effects of Rosuvastatin are associated with decreased

- inflammation and oxidative stress markers in hypertensive rats. *Free radical research*. 2008;42(3):226-36.
609. Pelat M, Dessy C, Massion P, Desager JP, Feron O, Balligand JL. Rosuvastatin decreases caveolin-1 and improves nitric oxide-dependent heart rate and blood pressure variability in apolipoprotein E^{-/-} mice in vivo. *Circulation*. 2003;107(19):2480-6.
610. Reisin E, Ebenezer PJ, Liao J, Lee BS, Larroque M, Hu X, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin on early chronic kidney injury in obese Zucker rats fed with an atherogenic diet. *The American journal of the medical sciences*. 2009;338(4):301-9.
611. Desjardins F, Sekkali B, Verreth W, Pelat M, De Keyser D, Mertens A, et al. Rosuvastatin increases vascular endothelial PPAR γ expression and corrects blood pressure variability in obese dyslipidaemic mice. *European heart journal*. 2008;29(1):128-37.
612. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Current role of statins in the treatment of essential hypertension. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010;11(16):2635-50.
613. Barreto AC, Maeda NY, Soares RP, Cicero C, Lopes AA. Rosuvastatin and vascular dysfunction markers in pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled study. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al. 2008;41(8):657-63.
614. Florentin M, Elisaf MS, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN. Vitamin D and metabolic syndrome: is there a link? *Current pharmaceutical design*. 2010;16(30):3417-34.
615. Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H, Ata N, Akin KO, Yalcin AA, et al. Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins? *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2009;23(4):295-9.
616. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation*. 2010;121(1):110-22.
617. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation*. 2004;109(15):1813-8.

618. Westphal S, Borucki K, Luley C, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM. Treatment with niacin lowers ADMA. *Atherosclerosis*. 2006;184(2):448-50.
619. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Howey DC, McErlean E, Wang MD, et al. Effects of a potent and selective PPAR-alpha agonist in patients with atherogenic dyslipidemia or hypercholesterolemia: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2007;297(12):1362-73.
620. Subramanian S, DeRosa MA, Bernal-Mizrachi C, Laffely N, Cade WT, Yarasheski KE, et al. PPARalpha activation elevates blood pressure and does not correct glucocorticoid-induced insulin resistance in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(6):E1365-71.
621. Chew GT, Watts GF, Davis TM, Stuckey BG, Beilin LJ, Thompson PL, et al. Hemodynamic effects of fenofibrate and coenzyme Q10 in type 2 diabetic subjects with left ventricular diastolic dysfunction. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1502-9.
622. Gilbert K, Nian H, Yu C, Luther JM, Brown NJ. Fenofibrate lowers blood pressure in salt-sensitive but not salt-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(4):820-9.
623. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation*. 2004;109(16):1955-9.
624. Moutzouri E, Liberopoulos E, Mikhailidis DP, Kostapanos MS, Kei AA, Milionis H, et al. Comparison of the effects of simvastatin vs. rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on parameters of insulin resistance. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1141-8.
625. Westphal S, Borucki K, Taneva E, Makarova R, Luley C. Extended-release niacin raises adiponectin and leptin. *Atherosclerosis*. 2007;193(2):361-5.
626. Walker AE, Kaplon RE, Lucking SM, Russell-Nowlan MJ, Eckel RH, Seals DR. Fenofibrate improves vascular endothelial function by reducing oxidative stress while increasing endothelial nitric oxide synthase in healthy normolipidemic older adults. *Hypertension*. 2012;60(6):1517-23.
627. Resch U, Tatzber F, Budinsky A, Sinzinger H. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(3):262-74.

628. Kei A, Liberopoulos E, Tellis K, Rizzo M, Elisaf M, Tselepis A. Effect of hypolipidemic treatment on emerging risk factors in mixed dyslipidemia: a randomized pilot trial. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(7):698-707.
629. Tribble DL, Rizzo M, Chait A, Lewis DM, Blanche PJ, Krauss RM. Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small, dense low-density lipoproteins. *Am J Med*. 2001;110(2):103-10.
630. Tkac I, Molcanyiova A, Javorsky M, Kozarova M. Fenofibrate treatment reduces circulating conjugated diene level and increases glutathione peroxidase activity. *Pharmacol Res*. 2006;53(3):261-4.
631. Luring B, Dishy V, Luo WL, Laterza O, Patterson J, Cote J, et al. Laropiprant in combination with extended-release niacin does not alter urine 11-dehydrothromboxane B2, a marker of in vivo platelet function, in healthy, hypercholesterolemic, and diabetic subjects. *Journal of clinical pharmacology*. 2009;49(12):1426-35.
632. Lai E, Schwartz JI, Dallob A, Jumes P, Liu F, Kraft WK, et al. Effects of extended release niacin/laropiprant, laropiprant, extended release niacin and placebo on platelet aggregation and bleeding time in healthy subjects. *Platelets*. 2010;21(3):191-8.
633. Dallob A, Luo WL, Luk JM, Ratcliffe L, Johnson-Levonas AO, Schwartz JI, et al. The effects of laropiprant, a selective prostaglandin D(2) receptor 1 antagonist, on the antiplatelet activity of clopidogrel or aspirin. *Platelets*. 2011;22(7):495-503.
634. Ha SI, Choi DH, Ki YJ, Yang JS, Park G, Chung JW, et al. Stroke prediction using mean platelet volume in patients with atrial fibrillation. *Platelets*. 2011;22(6):408-14.

