



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΟΡΛΙΣΤΑΤΗΣ-
ΦΑΙΝΟΦΙΜΠΡΑΤΗΣ ΣΤΙΣ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΕΣ ΚΑΙ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΣΕ ΥΠΕΡΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ
ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

ΘΕΟΔΟΣΙΟΣ ΦΙΛΙΠΠΑΤΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2011



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΟΡΛΙΣΤΑΤΗΣ-
ΦΑΙΝΟΦΙΜΠΡΑΤΗΣ ΣΤΙΣ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΕΣ ΚΑΙ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΣΕ ΥΠΕΡΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ
ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

ΘΕΟΔΟΣΙΟΣ ΦΙΛΙΠΠΑΤΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2011

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

Ημερομηνία αίτησης του κ. Φιλιππάτου Θεοδοσίου: 10-4-2003

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 512^α/23-9-2003

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας

Μέλη

Τσελέπης Αλέξανδρος Αναπληρωτής Καθηγητής Βιολογικής Χημείας Τμήματος Χημείας

Μπαϊρακτάρη Ελένη Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 26-4-2004

«Επίδραση του συνδυασμού ορλιστάτης-φαινοφιμπράτης στις λιπιδαιμικές και μεταβολικές παραμέτρους σε παχύσαρκους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 721^ο/11-10-2011

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

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 10-11-2011

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Τζαφλίδου Μαργαρίτα

Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής

Η Γραμματέας της Σχολής

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ-ΖΩΗ



Στους γονείς μου Μαρία και Δημήτριο

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

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

Ο κύριος εμπνευστής και καθοδηγητής μου κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν ο δάσκαλός μου στην Ιατρική και επιβλέπων κ. Μωυσής Ελισάφ, καθηγητής Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Η βοήθειά του και η συμπαράστασή του, καθώς και οι πολύτιμες υποδείξεις του έκαναν δυνατή την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης. Η συνεργασία μας ήταν εξαιρετική τιμή για μένα.

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

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ελένη Μπαϊρακτάρη, αν. καθηγήτρια Βιοχημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για το ενδιαφέρον και τη βοήθειά της καθώς και για τη συμβολή της στη σύνταξη της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστώ τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής κ. Ιωάννη Γουδέβενο, Αλέξανδρο Δρόσο, Γεώργιο Λιάμη και Βασίλειο Τσιμιχόδημο.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συνεργάτες μου και ιδιαίτερα την κ. Ειρήνη Γαζή, διδάκτορα και ειδικευόμενη ιατρό της Β' Π/Θ κλινικής για τη βοήθειά τους στη συλλογή των βιολογικών δειγμάτων. Ιδιαίτερα, επίσης, ευχαριστώ την κ. Ντόντη Ρέα, νοσηλεύτρια του Ιατρείου Μελέτης των Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων.

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 την συνεργασία τους. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον κ. Ιωάννη Μήτσιο, τον κ. Λουκά Τσιρώνη και την κ. Ελένη Παπαβασιλείου, διδάκτορες του τμήματος Χημείας για τη συνεχή βοήθεια και καθοδήγησή τους.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον κ. Δημήτριο Κιόρτση, αναπληρωτή καθηγητή Φυσιολογίας, για τις πολύτιμες συμβουλές του και για την καθοδήγηση κατά τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης.

Θα ήθελα ιδιαίτερα να ευχαριστήσω τους στενούς συνεργάτες μου στο ιατρείο παχυσαρκίας Χρήστο Δερδεμέζη και Μαρία Γεωργούλα για τη βοήθεια και τη συμπαράστασή τους σε όλες τις φάσεις της μελέτης. Τέλος, ευχαριστώ την κ. Βασιλική Μπαούρδα για την πολύτιμη βοήθεια στη δομή και τη μορφοποίηση του κειμένου.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου Δημήτριο και Μαρία για την ηθική υποστήριξη και συμπαράσταση. Χωρίς αυτούς θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Ιωάννινα, Νοέμβριος 2011

Θεοδόσιος Φιλιππάτος

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

	Σελίδα
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
1.1	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ
1.1.1	Γενικά 13
1.1.2	Ορισμός της παχυσαρκίας 14
1.1.3	Παχυσαρκία και καρδιαγγειακή νόσος 14
1.1.4	Προβλήματα υγείας σχετιζόμενα με την παχυσαρκία 15
1.1.5	Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην παχυσαρκία 18
1.2	ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
1.2.1	Γενικά 19
1.2.2	Κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ 19
1.2.3	Επίπτωση του ΜετΣ 22
1.2.4	Συσχέτιση του ΜετΣ με τον ΚΑΝ 22
1.2.5	Μεταβολικές διαταραχές στο ΜετΣ 23
1.2.6	Θεραπευτικές παρεμβάσεις στο μεταβολικό σύνδρομο 32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
ΦΑΡΜΑΚΑ	
2.1	ΟΡΛΙΣΤΑΤΗ
2.1.1	Γενικά – Μηχανισμός δράσης 41
2.1.2	Επιδράσεις στο σωματικό βάρος 41
2.1.3	Επιδράσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους 42
2.1.4	Επιδράσεις στις παραμέτρους του μεταβολισμού των υδατανθράκων 45
2.1.5	Επίδραση στα επίπεδα του ουρικού οξέος 46
2.1.6	Επίδραση στη NAFLD 46
2.1.7	Επιδράσεις σε φλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικούς δείκτες 46
2.1.8	Επίδραση στις αδιποκίνες 47

2.1.9	Συνδυασμός της ορλιστάτης με υπολιπιδαιμικά φάρμακα	47
2.1.10	Ανεπιθύμητες επιδράσεις της ορλιστάτης	48
2.2	ΦΑΙΝΟΦΙΜΠΡΑΤΗ	
2.2.1	Γενικά	51
2.2.2	Φαρμακολογία	51
2.2.3	Μηχανισμός δράσης	51
2.2.4	Επίδραση στα λιπίδια	51
2.2.5	Επιδράσεις σε άλλους παράγοντες	53
2.2.6	Μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες	55
2.2.7	Συνδυασμοί με υπολιπιδαιμικά φάρμακα	56
2.2.8	Ανεπιθύμητες επιδράσεις της φαινοφιμπράτης	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3		
ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ		
ΜΕΛΕΤΗ		
3.1	ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ	63
3.2	ΜΙΚΡΑ ΠΥΚΝΑ LDL (sdLDL) ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ	65
3.2.1	Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων	65
3.2.2	Αθηρογόνος δυνατότητα των sdLDL σωματιδίων	66
3.2.3	Συσχέτιση με την εμφάνιση της ΚΑΝ	66
3.3	ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ HDL	67
3.4	Η ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΗ ΜΕ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΗ A₂ (LIPOPROTEIN ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A₂, LpPLA₂)	68
3.4.1	Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)	68
3.4.2	Εκκρινόμενη μορφή της PAF-AH (LpPLA ₂ του πλάσματος)	69
3.4.3	Συσχέτιση της LpPLA ₂ με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου	70
3.5	ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗ 1 (PON1)	74
3.6	ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ C-II ΚΑΙ C-III	75
3.7	ΒΙΣΦΑΤΙΝΗ	77

3.8	PRE-BETA1-HDL	79
	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	81
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	
4.1	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	83
4.2	ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	83
4.3	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	84
4.4	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	84
4.5	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ	84
4.6	ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΥΨΗΛΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΠΛΗΡΕΣ ΠΛΑΣΜΑ	85
4.7	ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ LDL ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ LIPOPRINT LDL SYSTEM	86
4.8	ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ HDL ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ LIPOPRINT HDL SYSTEM	88
4.9	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ LpPLA₂	90
4.10	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΩΝ ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΡΥΛΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗΣ (PON1)	92
4.11	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΣΦΑΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ	94
4.12	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ PRE-BETA1-HDL	97
4.13	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΡΟС-II	100
4.14	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΡΟС-III	101
4.15	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	102
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	
	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
5.1	ΓΕΝΙΚΑ	103
5.2	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ 3 ΜΗΝΕΣ	104
5.2.1	Κριτήρια Μεταβολικού Συνδρόμου	104

5.2.2	Αρτηριακή πίεση	104
5.2.3	Ανθρωπομετρικές παράμετροι	105
5.2.4	Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων	106
5.2.5	Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων	107
5.2.6	Παράμετροι νεφρικής λειτουργίας	108
5.2.7	Παράμετροι της ηπατικής λειτουργίας	109
5.2.8	Περαιτέρω αναλύσεις	110
5.2.9	Ασφάλεια	111
5.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ 6 ΜΗΝΕΣ	111
5.3.1	Ανθρωπομετρικές παράμετροι	111
5.3.2	Αρτηριακή πίεση	112
5.3.3	Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων και των υδατανθράκων	112
5.3.4	Φαινότυπος και κατανομή της LDL στους 6 μήνες θεραπείας	114
5.3.5	Φαινότυπος των HDL στους 6 μήνες θεραπείας	117
5.3.6	Μεταβολές της pre-beta1-HDL	118
5.3.7	Ενεργότητα της LpPLA ₂	119
5.3.8	Μεταβολές της παραοξονάσης	122
5.3.9	Μεταβολές των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III	123
5.3.10	Ανάλυση του μεταβολισμού των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών	124
5.3.11	Επίδραση στη hsCRP	124
5.3.12	Επίδραση στα επίπεδα της βισφατίνης	125
5.3.13	Ασφάλεια	126
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6		
ΣΥΖΗΤΗΣΗ		
6.1	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ	127

6.2	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΙΣ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ	127
6.3	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ	128
6.4	ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΟΥΝ ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΩΝ	129
6.5	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΟΡΟΥ	131
6.6	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ ΤΩΝ LDL ΚΑΙ ΤΩΝ HDL ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ	133
6.7	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ PRE-ΒΕΤΑ1-HDL	136
6.8	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΗΣ LRP1 ₂ ΚΑΙ ΤΗΣ PON1	136
6.9	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ HSCRP ΚΑΙ ΤΗΣ ΒΙΣΦΑΤΙΝΗΣ	139
	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	141
	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	143
	SUMMARY	147
	ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	151
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	153

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

	Σελίδα
Πίνακας 1. Ταξινόμηση του σωματικού βάρους σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.	14
Πίνακας 2. Προβλήματα υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία.	16
Πίνακας 3. Κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου	21
Πίνακας 4. Θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με ΜετΣ: βασικοί στόχοι θεραπείας (σύμφωνα με τις οδηγίες), δευτερεύοντες στόχοι θεραπείας (σύμφωνα με τη γνώμη του θεράποντα ιατρού)	33
Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των ασθενών στην έναρξη της μελέτης (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 6 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη)	103
Πίνακας 6. Ανθρωπομετρικές παράμετροι κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας	105
Πίνακας 7. Λιπιδαιμικές παράμετροι κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας	106
Πίνακας 8. Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας	108
Πίνακας 9. Παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας	109
Πίνακας 10. Παράμετροι της ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας	110
Πίνακας 11. Ανθρωπομετρικές παράμετροι κατά τη διάρκεια της μελέτης	111
Πίνακας 12. Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων κατά τη διάρκεια της μελέτης	113
Πίνακας 13. Ο φαινότυπος των LDL κατά τη διάρκεια της μελέτης	116
Πίνακας 14. Ανάλυση με γραμμική παλινδρόμηση των παραγόντων που συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων της sdLDL-C	117
Πίνακας 15. Υποκλάσματα των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) κατά τη διάρκεια της μελέτης	118
Πίνακας 16. Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραμέτρων που συμβάλλουν στη	120

μείωση της LpPLA₂

Πίνακας 17. Μεταβολές της παραοξονάσης κατά κατά τη διάρκεια της μελέτης 122

Πίνακας 18. Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραμέτρων που επηρεάζουν τη μείωση των TG 124

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ**Σελίδα**

Εικόνα 1. Επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση	13
Εικόνα 2. Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων	65
Εικόνα 3. Πρόσφατες οδηγίες για τη χρησιμοποίηση των επιπέδων της Lp-PLA ₂ στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ	73
Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση της παρασκευής των πρότυπων διαλυμάτων και της διάταξης στα wells του πλακιδίου	95
Εικόνα 5. Η πρότυπη καμπύλη για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης της βισφατίνης	97
Εικόνα 6. Ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο (ΜετΣ) κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας	104
Εικόνα 7. Ασθενείς με φαινότυπο nonA, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από την παρουσία μικρών, πυκνών LDL σωματιδίων στον ορό, κατά κατά τη διάρκεια της μελέτης	115
Εικόνα 8. Συγκέντρωση της pre-beta1-HDL κατά κατά τη διάρκεια της μελέτης	119
Εικόνα 9. Ολική ενεργότητα της LpPLA ₂ στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της μελέτης	120
Εικόνα 10. Ενεργότητα της HDL-LpPLA ₂ κατά κατά τη διάρκεια της μελέτης	121
Εικόνα 11. Μεταβολές της απολιποπρωτεΐνης (apo) C-II και της apoC-III κατά κατά τη διάρκεια της μελέτης	123
Εικόνα 12. Μεταβολές της hsCRP κατά τη διάρκεια της μελέτης	125
Εικόνα 13. Μεταβολές των επιπέδων της βισφατίνης κατά τη διάρκεια της μελέτης	126

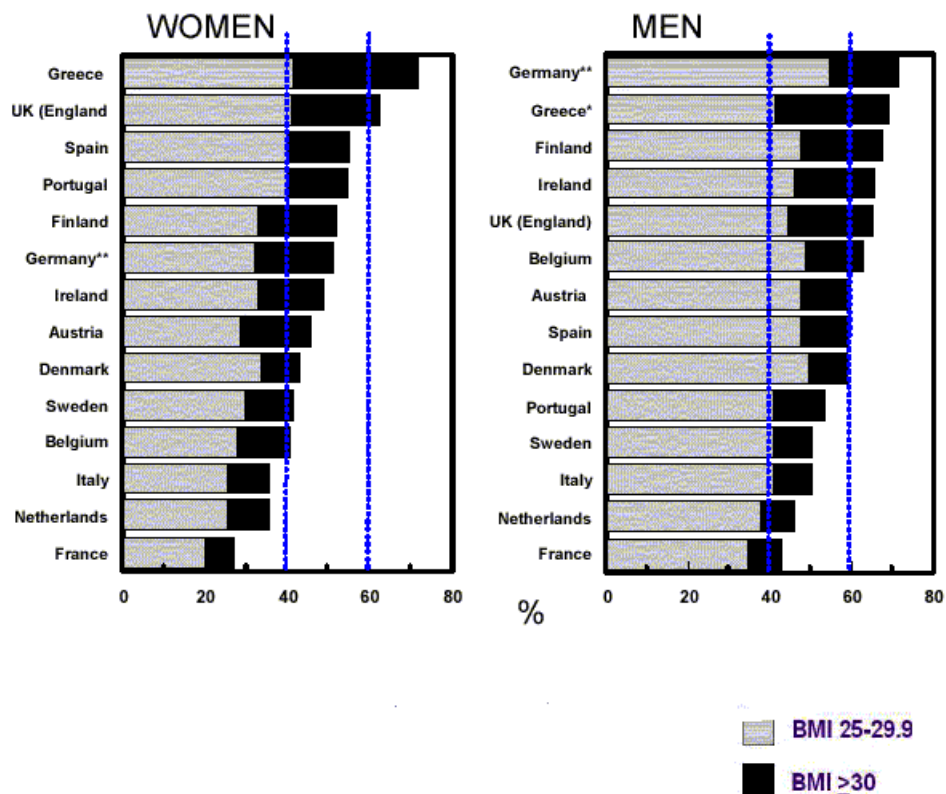
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1.1.1 Γενικά

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται σε όλες τις χώρες του δυτικού κόσμου και πλέον αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας¹⁻³. Στην Ελλάδα το πρόβλημα εμφανίζεται πιο έντονο σε σύγκριση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες (εικόνα 1.1).



Εικόνα 1: Επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (πηγή European Association for the Study of Obesity, <http://www.iotf.org/media/euobesity.pdf>)

Στη μελέτη ΑΤΤΙCΑ ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων σε κατοίκους της Αττικής ήταν 53% και 20%, αντίστοιχα, στους άνδρες και 31% και 15%, αντίστοιχα, στις γυναίκες⁴.

1.1.2 Ορισμός της παχυσαρκίας

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

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

Πίνακας 1: Ταξινόμηση του σωματικού βάρους σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας

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

Πηγή: WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf

1.1.3 Παχυσαρκία και καρδιαγγειακή νόσος

Η παχυσαρκία σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ), ιδιαίτερα όταν η περίσσεια του λιπώδους ιστού κατανέμεται κυρίως στην κοιλιακή χώρα⁵⁻⁷. Σε μία μεγάλη

μελέτη σε 360.000 άτομα από 9 ευρωπαϊκές χώρες τόσο η γενικευμένη (αυξημένος BMI) όσο και η κοιλιακή παχυσαρκία (αυξημένη περίμετρος μέσης) συσχετιζόταν με τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο (ΚΑΝ)⁷. Η παχυσαρκία επίσης συσχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο (ΜετΣ), το οποίο συμπεριλαμβάνει την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση (θα αναλυθούν παρακάτω)⁸.

1.1.4 Προβλήματα υγείας σχετιζόμενα με την παχυσαρκία

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με την εμφάνιση πολλών προβλημάτων υγείας (πίνακας 2)⁹⁻¹⁴. Η παχυσαρκία σχετίζεται με την εμφάνιση αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη, ΜετΣ ή/και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Η παχυσαρκία, επίσης, σχετίζεται με την εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας, η οποία συνήθως συμπεριλαμβάνει αυξημένα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C), των τριγλυκεριδίων και της απολιποπρωτεΐνης Β (apoB), καθώς και μειωμένα επίπεδα της χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C) και της apoA-I. Τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν σε σημαντικό ποσοστό υπέρταση, υπερτροφία των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων, συστολική και διαστολική δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια¹⁵⁻¹⁷. Η παχυσαρκία επίσης χαρακτηρίζεται από αύξηση των δεικτών φλεγμονής και της αυξημένης θρομβωτικής διάθεσης. Άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία συμπεριλαμβάνουν το σύνδρομο ύπνου-άπνοιας, την οστεοαρθρίτιδα και ορισμένες μορφές καρκίνου.

Πίνακας 2: Προβλήματα υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία

Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης

- Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Υπέρταση**Δυσλιπιδαιμία**

- Αύξηση ολικής χοληστερόλης
- Αύξηση τριγλυκεριδίων
- Αύξηση LDL-C
- Αύξηση απολιποπρωτεΐνης Β
- Αύξηση μικρών πυκνών LDL σωματιδίων
- Μείωση HDL-C
- Μείωση απολιποπρωτεΐνης Α-I

Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας**Συστολική και διαστολική δυσλειτουργία****Καρδιακή ανεπάρκεια****Στεφανιαία νόσος****Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου****Αύξηση δεικτών φλεγμονής και προδιάθεσης για θρομβώσεις****Άλλες καταστάσεις**

- Κολπική μαρμαρυγή
 - Σύνδρομο ύπνου-άπνοιας
 - Αλβουμινουρία
 - Οστεοαρθρίτιδες
 - Διάφορες μορφές καρκίνου (π.χ. παχέος εντέρου)
-

Η παχυσαρκία, κυρίως η κοιλιακή ή σπλαχνική, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των παραπάνω διαταραχών. Η σπλαχνική παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση λίπους στο ανώτερο ήμισυ του σώματος και σχετίζεται –όπως προαναφέρθηκε- με την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης^{18,19}. Η κοιλιακή ή κεντρικού τύπου παχυσαρκία σχετίζεται με αύξηση της απελευθέρωσης των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFA) από το λιπώδη ιστό και, επομένως, συμβάλλει στη συσσώρευση λίπους σε άλλα σημεία του σώματος πέρα από το λιπώδη ιστό²⁰. Με αυτό τον τρόπο η έκτοπη εναπόθεση λίπους στους μυς και στο ήπαρ προδιαθέτει στην αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και στην εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας^{21,22}. Πρέπει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι υπάρχει ένα ποσοστό παχύσαρκων ατόμων που δεν χαρακτηρίζονται από αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και, αντίθετα, ατόμων με χαμηλό σωματικό βάρος που εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση²³.

Τα σπλαχνικά λιποκύτταρα έχουν μεγάλο μέγεθος και είναι μεταβολικά ενεργά, καθώς παράγουν διάφορες ουσίες, όπως οι κυτταροκίνες, τα NEFA, ο αναστολέας της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (platelet activator inhibitor-I, PAI-I) και άλλα προϊόντα²⁴⁻²⁸. Οι κυτταροκίνες [ιδιαίτερα ο Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6)] διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της αρτηριακής υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, της μικροαλβουμινουρίας και της υπερπηκτικότητας²³. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης είναι μειωμένα σε ασθενείς με κεντρικού τύπου παχυσαρκία²⁹. Η αδιπονεκτίνη παράγεται αποκλειστικά από το λευκό λιπώδη ιστό, ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στο πλάσμα και βελτιώνει την ευαισθησία των σκελετικών μυών στη δράση της ινσουλίνης^{30,31}. Επιπρόσθετα, η αδιπονεκτίνη σε φυσιολογικά επίπεδα αναστέλλει την έκφραση μορίων προσκόλλησης και του TNFα. Επιπρόσθετα, η αδιπονεκτίνη μειώνει την έκφραση των υποδοχέων-περισυλλεκτών (scavenger) των μακροφάγων και αναστέλλει το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων³⁰. Τέλος, τα επίπεδα της λεπτίνης (μιας ορμόνης η συγκέντρωση της οποίας αυξάνεται στην παχυσαρκία) θεωρούνται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ³².

1.1.5 Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην παχυσαρκία

Το Εθνικό Ινστιτούτο για το Διαβήτη και τις Γαστρεντερικές και Νεφρικές νόσους (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) δημοσίευσε το 1998 οδηγίες για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας³³. Οι οδηγίες αυτές τονίζουν τη σημασία των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων (μείωση πρόσληψης θερμίδων και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας) για τη μείωση του σωματικού βάρους. Πιο αποτελεσματικές έχουν αποδειχθεί οι δίαιτες που περιλαμβάνουν μία μέτρια μείωση της ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων κατά 500-1000 kcal. Ρεαλιστικό στόχο αποτελεί η μείωση του σωματικού βάρους κατά 7-10% σε 6-12 μήνες. Ιδιαίτερη σημασία έχει η διατήρηση της απώλειας του σωματικού βάρους διαμέσου της σωματικής άσκησης. Η απώλεια σωματικού βάρους μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C, μειώνει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και της γλυκόζης και βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση²³. Τέλος, η απώλεια σωματικού βάρους φαίνεται ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), του PAI-1 και της IL-6³⁴.

Εκτός από τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, ασθενείς με BMI ≥ 27 kg/m² που συνοδεύεται από παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία ή BMI >30 kg/m² είναι υποψήφιοι για φαρμακευτική θεραπεία σε συνδυασμό με την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση²³. Τα τελευταία έτη έχουν μελετηθεί 3 φάρμακα κατά της παχυσαρκίας: η ορλιστάτη, ένας αναστολέας των εντερικών λιπασών που μειώνει την απορρόφηση του λίπους από το γαστρεντερικό σωλήνα³⁵, η σιμπουτραμίνη, ένας εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης από τα κέντρα της όρεξης στον εγκέφαλο³⁶, και το rimonabant, ένας αναστολέας του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος³⁷. Η σιμπουτραμίνη πρόσφατα αποσύρθηκε από την κυκλοφορία μετά τη δημοσίευση της μελέτης SCOUT, στην οποία η χορήγηση του φαρμάκου σε παχύσαρκους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ συνοδεύονταν από αύξηση της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων³⁸. Επίσης, τον Οκτώβριο του 2008 διακόπηκε η κυκλοφορία του rimonabant εξαιτίας του αυξημένου ποσοστού ψυχιατρικών διαταραχών σε ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία με αυτή τη φαρμακευτική ουσία (<http://www.theheart.org/article/913809.doc>).

1.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

1.2.1 Γενικά

Τα τελευταία έτη δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στη συνύπαρξη πολλαπλών και αλληλοσχετιζόμενων μεταβολικών διαταραχών που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ³⁹. Οι μεταβολικές αυτές διαταραχές περιλαμβάνουν την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία και την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης νηστείας, των δεικτών φλεγμονής και της υπερπηκτικότητας²³. Η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και συγκεκριμένα από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και μικρών πυκνών χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (small dense LDL, sdLDL), καθώς και από μειωμένα επίπεδα HDL-C²³. Το 1998 ο Παγκόσμιος Οργανισμός υγείας (ΠΟΥ) πρότεινε τον όρο «μεταβολικό σύνδρομο» (ΜετΣ) για το σύνολο αυτών των μεταβολικών διαταραχών⁴⁰.

1.2.2 Κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ

Στις οδηγίες της Εθνικής Επιτροπής για τη χοληστερόλη των ΗΠΑ (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATPIII) για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών αναγνωρίσθηκε η καθοριστική σημασία του ΜετΣ στην παθογένεια της αθηροθρομβωτικής νόσου και διατυπώθηκαν τα κριτήρια που αποσκοπούν στην έγκαιρη διάγνωση και την κατάλληλη αντιμετώπιση αυτού του συνδρόμου (πίνακας 1.3)⁴¹. Στα κριτήρια της NCEP ATPIII τονίζεται ο κεντρικός ρόλος της κοιλιακής (σπλαχνικής) παχυσαρκίας στην παθογένεια του ΜετΣ. Άλλοι διεθνείς οργανισμοί και επιστημονικές εταιρείες έχουν προτείνει διαφορετικούς ορισμούς και κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ (πίνακας 3)^{40,42,43}.

Η κύρια διαφορά του ορισμού της NCEP ATPIII από τους άλλους ορισμούς συνίσταται στο γεγονός ότι για τη διάγνωση του ΜετΣ δεν απαιτείται η εκτίμηση της αντίστασης των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, η οποία χρειάζεται ειδικές μεθόδους. Επιπρόσθετα, έμμεσες ενδείξεις για την παρουσία της ινσουλινοαντίστασης, όπως η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, δεν χρησιμοποιούνται ως εξετάσεις ρουτίνας. Σύμφωνα με τα κριτήρια της NCEP, χρειάζονται οποιαδήποτε 3 από τα παρακάτω κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΕΤΣ: κοιλιακή παχυσαρκία, υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλά επίπεδα HDL-C, υψηλά επίπεδα γλυκόζης νηστείας και αυξημένη αρτηριακή πίεση. Τα κριτήρια της NCEP θεωρούν την κοιλιακή παχυσαρκία σημαντικό παράγοντα που συμβάλλει στην εμφάνιση του συνδρόμου και χρησιμοποιούν τις τιμές που προτάθηκαν από την Εθνική Επιτροπή Υγείας (National Institutes

for Health) για την περίμετρο μέσης, δηλαδή ≥ 102 cm για τους άνδρες και ≥ 88 cm για τις γυναίκες³³. Ωστόσο, τα όρια αυτά είναι χαμηλότερα (94-101 cm στους άνδρες και 80-87 cm στις γυναίκες) για ειδικές εθνικές ομάδες (όπως για άτομα ασιατικής καταγωγής). Σύμφωνα με τα κριτήρια της NCEP ATPIII, οι ασθενείς με ΣΔ2 περιλαμβάνονται στο ΜετΣ, επειδή αυτοί οι ασθενείς συχνά έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ.

Τα πιο πρόσφατα κριτήρια θεσπίστηκαν το 2005 -όπως προτάθηκαν από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association, AHA) και το Εθνικό Καρδιολογικό, Πνευμονολογικό και Αιματολογικό Ινστιτούτο (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)⁴²- και ουσιαστικά χρησιμοποιούν τα NCEP ATPIII κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ με μικρές τροποποιήσεις. Τα πλεονεκτήματα αυτών των κριτηρίων είναι η απλότητα στην εφαρμογή τους, καθώς και η αποφυγή της χρήσης μιας και μοναδικής διαταραχής ως παθογενετικού μηχανισμού για το ΜετΣ. Μία τροποποίηση αφορά τη μείωση της τιμής της γλυκόζης νηστείας σε 100 (από 110) mg/dL⁴⁴. Επιπρόσθετα, ενώ παραμένουν τα όρια των 102 cm για τους άνδρες και τα 88 cm για τις γυναίκες όσον αφορά την περίμετρο μέσης, αναγνωρίζονται ειδικές ομάδες πληθυσμού που πιθανά έχουν ΜετΣ και με μέτρια μόνο αύξηση της περιμέτρου μέσης (δηλ. 94-101 cm για τους άνδρες και 80-87 cm για τις γυναίκες). Τέτοιες ομάδες αποτελούν ασθενείς με α) ΣΔ2 σε συγγενείς 1^{ου} βαθμού κάτω των 60 ετών, β) σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, γ) λιπώδες ήπαρ, δ) επίπεδα CRP >3 mg/L, ε) μικροαλβουμιουρία, στ) διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και ζ) αυξημένα επίπεδα αρθB⁴⁵⁻⁴⁹.

Πίνακας 3. Κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου⁴²

Παράμετρος	WHO (1998)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2005)
Ινσουλινοαντίσταση	Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ή της γλυκόζης νηστείας ή ΣΔ2 ή μειωμένη ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης* και δύο από τα επόμενα	Κανένα, οποιαδήποτε τρία από επόμενα	Κανένα
Σωματικό βάρος	Περίμετρος μέσης/περίμετρος ισχίων >0.90 (άνδρες), >0.85 (γυναίκες) και/ή BMI >30 kg/m ²	περίμετρος μέσης ≥102 cm (άνδρες), ≥88 cm (γυναίκες)**	Αυξημένη περίμετρος μέσης (ανάλογα με τον πληθυσμό) και δύο από τα επόμενα
Λιπίδια	τριγλυκερίδια ≥150 mg/dL και/ή HDL-C <35 mg/dL (άνδρες), <39 mg/dL (γυναίκες)	τριγλυκερίδια ≥150 mg/dL, HDL-C <40 mg/dL (άνδρες), <50 mg/dL (γυναίκες)	τριγλυκερίδια ≥150 mg/dL, HDL-C <40 mg/dL (άνδρες) ή <50 mg/dL (γυναίκες) ή θεραπεία για αυτές τις διαταραχές
Αρτηριακή πίεση (ΑΠ)	≥140/90 mm Hg	≥130/85 mm Hg	≥130 mm Hg συστολική ή ≥85 mm Hg διαστολική ή θεραπεία για αυξημένη ΑΠ
Γλυκόζη	Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ή γλυκόζης νηστείας ή ΣΔ2	>110 mg/dL (συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ2) [†]	≥100 mg/dL (συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ2)
Άλλα	Μικροαλβουμινουρία		

1.2.3 Επίπτωση του ΜετΣ

Η επίπτωση του ΜετΣ αυξάνεται συνεχώς σε παγκόσμιο επίπεδο, κυρίως εξαιτίας της αύξησης της επίπτωσης της παχυσαρκίας⁵⁰. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών, περίπου 50 εκατ. Αμερικανοί πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ το 1990 και περίπου 64 εκατ. το 2000⁵¹.

Τα ελληνικά δεδομένα για την επίπτωση του ΜετΣ προέρχονται από δύο μεγάλες μελέτες: τη μελέτη ΑΤΤΙCΑ και τη μελέτη Mets-GREECE⁵²⁻⁵⁶. Η επίπτωση του ΜετΣ με τη χρήση των κριτηρίων κατά NCEP ATP III κυμαίνεται μεταξύ 17.9% - 19.8% σύμφωνα με τη μελέτη ΑΤΤΙCΑ και μεταξύ 23.6% - 24.5% σύμφωνα με τη μελέτη MetS-GREECE⁵⁴⁻⁵⁹. Το ποσοστό είναι ακόμη μεγαλύτερο όταν χρησιμοποιούνται τα κριτήρια της IDF. Και στον ελληνικό πληθυσμό –όπως αναφέρεται από διεθνείς μελέτες- η επίπτωση του ΜετΣ αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας.

1.2.4 Συσχέτιση του ΜετΣ με τον ΚΑΝ

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑΝ σε ασθενείς με ΜετΣ είναι περίπου διπλάσιος σε σύγκριση με ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου⁶⁰. Για παράδειγμα, μια μετα-ανάλυση 43 μελετών με περίπου 170.000 ασθενείς έδειξε ότι οι ασθενείς με ΜετΣ είχαν σχετικό κίνδυνο (relative risk, RR) για την εμφάνιση ΚΑΝ ίσο με 1.78⁶¹. Στις γυναίκες ο κίνδυνος ήταν ακόμη μεγαλύτερος (RR 2.63). Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑΝ ήταν υψηλός σε ασθενείς με ΜετΣ ακόμη και αφού είχαν ληφθεί υπόψη οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου (RR 1.54). Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα άλλων μελετών⁶²⁻⁶⁶. Το ΜετΣ επίσης αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ενός οξέος στεφανιαίου συμβάματος (ΟΣΣ) (OR 1.93) σε σύγκριση με τις κλασικές μεθόδους εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως το Framingham risk score) σε άτομα <45 ετών⁶⁷. Τέλος, το ΜετΣ φαίνεται ότι σχετίζεται επίσης με την εμφάνιση ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων^{68,69}.

Οι ασθενείς με ΜετΣ έχουν επίσης περίπου 5-πλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔ2^{60,70}.

Νεότερα δεδομένα υποδηλώνουν την πιθανότητα η παρουσία του ΜετΣ να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), αν και η επίδραση του ΜετΣ στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας – πέρα από τις γνωστές δράσεις της υπεργλυκαιμίας και της αρτηριακής υπέρτασης – δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί⁷¹⁻⁷⁵.

1.2.5 Μεταβολικές διαταραχές στο ΜετΣ

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

Η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης θεωρείται από πολλούς ερευνητές ως ο κοινός παθογενετικός μηχανισμός του ΜετΣ⁷⁶. Για παράδειγμα, τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης San Antonio Heart Study έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης νηστείας -ένας έμμεσος δείκτης της ινσουλινοαντίστασης- προηγούνται της εμφάνισης άλλων διαταραχών του ΜετΣ, όπως η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση⁷⁷. Επιπρόσθετα, η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης είναι η αρχική διαταραχή που οδηγεί στην εμφάνιση υπεργλυκαιμίας⁷⁸.

Επιπρόσθετα η ινσουλινοαντίσταση συσχετίζεται με ένα άλλο από τα χαρακτηριστικά του ΜετΣ, την κοιλιακή παχυσαρκία. Συγκεκριμένα, η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης αυξάνεται με την αύξηση του σωματικού βάρους⁷⁹. Αν και οι περισσότεροι παχύσαρκοι ασθενείς (BMI >30 Kg/m²) έχουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης μεταγευματικά και σχετικά χαμηλή ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, υπάρχουν διαφορές μεταξύ ατόμων με παρόμοιο BMI^{23,79}. Ακόμη και υπέρβαρα άτομα (BMI 25-29.9 Kg/m²) μπορεί να εμφανίζουν φυσιολογική ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης⁸⁰.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η υπερινσουλιναίμια προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Μια σημαντική δράση της ινσουλίνης είναι ότι προάγει την αποθήκευση λίπους⁸¹. Μια άλλη υπόθεση είναι ότι η υπερινσουλιναίμια οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους διαμέσου της αναστολής της λιπόλυσης ή και της αύξησης της όρεξης⁸². Τέλος, μία νέα άποψη συσχετίζει την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης με την παχυσαρκία διαμέσου της δράσης του TNFα^{83,84}. Συγκεκριμένα, η παραγωγή του TNFα από το λιπώδη ιστό είναι αυξημένη σε παχύσαρκα άτομα και σε πειραματικά μοντέλα, ενώ παχύσαρκα ποντίκια που δεν εκφράζουν τον TNFα ή τον υποδοχέα του δεν εμφανίζουν αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης.

Ο ρόλος της αντίστασης των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης στην εμφάνιση των άλλων διαταραχών του ΜετΣ έχει διερευνηθεί τα τελευταία χρόνια^{85,86}. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών των μελετών η ινσουλινοαντίσταση συσχετίζεται κυρίως με την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων καθώς και με τη μείωση των επιπέδων της HDL-C

στον ορό. Φαίνεται ότι η αυξημένη ροή NEFA στο ήπαρ σε καταστάσεις υπερινσουλιναϊμίας οδηγεί σε αύξηση της ηπατικής σύνθεσης τριγλυκεριδίων με αποτέλεσμα το σχηματισμό πλούσιων σε τριγλυκερίδια πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (very low-density lipoprotein, VLDL)⁸⁷. Επιπρόσθετα, σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης φαίνεται ότι το λεπτό έντερο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση και την παραγωγή πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών⁸⁸. Τα χαμηλά επίπεδα της HDL-C σε ασθενείς με ΜετΣ οφείλονται στην αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων ως αποτέλεσμα της μεταφοράς τριγλυκεριδίων στις HDL και χοληστερόλης από τις HDL στις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες διαμέσου της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (cholesterol ester transfer protein, CETP)⁸⁹.

Οι μηχανισμοί που συσχετίζουν την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης με την αρτηριακή υπέρταση δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως αλλά πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αλδοστερόνης-αγγειοτενσίνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς και την αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση νατρίου^{71,86,90-92}. Η ινσουλινοαντίσταση συσχετίζεται επίσης με τη θρομβωτική τάση που παρατηρείται σε ασθενείς με ΜετΣ⁹³. Τέλος, ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση συχνά εμφανίζουν μια ήπια αύξηση των δεικτών φλεγμονής, όπως η υψηλής ευαισθησίας CRP (high-sensitivity CRP, hsCRP)^{94,95}.

Άλλες μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη κλινική πράξη ως εξετάσεις ρουτίνας χρησιμοποιούν τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας και έχουν συσχετισθεί με τη μέθοδο αναφοράς. Μία τέτοια μέθοδος είναι το μοντέλο εκτίμησης της ομοιοστασίας της γλυκόζης (Homeostasis Model Assessment, HOMA)⁹⁶. Ο δείκτης HOMA υπολογίζεται ως εξής: $HOMA-R = Gb \times Ib / k$, όπου Gb και Ib είναι τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης και k είναι μια σταθερά (όταν η γλυκόζη μετριέται σε mmol/L και η ινσουλίνη σε μU/mL, η τιμή του k είναι 22.5, ενώ όταν η γλυκόζη μετριέται σε mg/dL η τιμή του k είναι 405). Οι τιμές της σταθεράς k προέρχονται από την υπόθεση ότι για μια φυσιολογική τιμή γλυκόζης νηστείας ίση με 80 mg/dL (4.5 mmol/L) και ινσουλίνης ίση με 5 μU/mL, ο δείκτης HOMA είναι ίσος με 1.

Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί διάφορα βιολογικά μόρια (retinol binding protein-4, sex hormone binding globulin, αδιποκίνες όπως η βισφατίνη), η μέτρηση των οποίων στο πλάσμα μπορεί να δώσει πληροφορίες για την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης⁹⁷.

1.2.5.2 Κεντρικού τύπου παχυσαρκία

Η αύξηση της επίπτωσης του ΜετΣ που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση της επίπτωσης της παχυσαρκίας εξαιτίας τόσο της αυξημένης πρόσληψης θερμίδων και της μειωμένης σωματικής άσκησης όσο και εξαιτίας γενετικών παραγόντων²³.

Ένα σημαντικό ερώτημα που προκύπτει από την αποδοχή της παχυσαρκίας ως κύριου ρυθμιστή της εμφάνισης του ΜετΣ είναι ο καθορισμός της πιο ευαίσθητης μεθόδου για την εκτίμησή της. Διάφορες μέθοδοι έχουν προταθεί κατά καιρούς. Τα κριτήρια της NCEP ATP III χρησιμοποιούν την περίμετρο μέσης, επειδή όπως φαίνεται από τις μελέτες INTERHEART^{98,99} και IDEA (International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity survey)¹⁰, δείκτες που εκτιμούν το σωματικό βάρος, όπως ο BMI, έχουν μικρότερη ευαισθησία όσον αφορά την πρόγνωση της εμφάνισης της ΚΑΝ σε σύγκριση με δείκτες που εκτιμούν την κοιλιακή παχυσαρκία, όπως η περίμετρος μέσης. Η περίμετρος μέσης αποτελεί έμμεσο δείκτη τόσο του ενδοκοιλιακού σπλαχνικού λίπους (visceral adipose tissue, VAT) όσο και του ενδοκοιλιακού υποδόριου λίπους (subcutaneous adipose tissue, SAT)¹⁰⁰. Το ενδοκοιλιακό σπλαχνικό λίπος θεωρείται –αν και δεν έχει αποδειχθεί ακόμη– ο καλύτερος δείκτης των μεταβολικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών της παχυσαρκίας. Σε μια τέτοια περίπτωση, η αξονική τομογραφία ή και ο μαγνητικός συντονισμός αποτελούν τις πιο ευαίσθητες μεθόδους για την εκτίμηση του ενδοκοιλιακού σπλαχνικού λίπους¹⁰⁰.

1.2.5.3 Δυσλιπιδαιμία

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί το βασικό χαρακτηριστικό του ΜετΣ. Οι πιο συνήθεις διαταραχές που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΜετΣ είναι τα αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και τα μειωμένα επίπεδα της HDL-C στον ορό^{49,101}. Τα επίπεδα της LDL-C είναι συνήθως στα φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς με ΜετΣ, ενώ παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της apoB¹⁰². Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της apoC-III, που αποτελεί δείκτη των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, είναι ιδιαίτερα αυξημένα σε ασθενείς με ΜετΣ¹⁰³, ενώ η αύξηση των επιπέδων της apoC-III αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ΜετΣ¹⁰⁴.

Οι διαταραχές των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών στο ΜετΣ οφείλονται κυρίως στην αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η κοιλιακή παχυσαρκία και η επακόλουθη ινσουλινοαντίσταση προάγουν την παραγωγή και απελευθέρωση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια VLDL από το ήπαρ¹⁰¹. Συγκεκριμένα, τα

πρόδρομα VLDL σχηματίζονται με την προσθήκη λιπιδίων (τριγλυκεριδίων κυρίως και λιγότερο εστέρων χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων) στην apoB στο ήπαρ με τη μεσολάβηση της πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (microsomal triglyceride transfer protein, MTP). Με τη συνεχή προσθήκη λιπιδίων σχηματίζονται αρχικά πτωχά σε τριγλυκερίδια σωματίδια VLDL (δηλ. τα VLDL₂). Αυτά τα VLDL₂ σωματίδια μπορούν είτε να εκκριθούν από τα ηπατικά κύτταρα ως έχουν είτε να δεχθούν επιπλέον τριγλυκερίδια και μετατραπούν στα πλούσια σε τριγλυκερίδια VLDL₁ σωματίδια. Τα VLDL₁ σωματίδια είναι αυτά που κυρίως αυξάνονται σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, όπως το ΜετΣ και ο ΣΔ2¹⁰¹. Στη συνέχεια, τριγλυκερίδια από τα VLDL₁ σωματίδια ανταλλάσσονται με εστέρες χοληστερόλης των HDL και LDL σωματιδίων διαμέσου της δράσης της CETP. Τα πλούσια σε τριγλυκερίδια LDL και HDL σωματίδια αποτελούν ιδανικό υπόστρωμα για την ηπατική λιπάση, η οποία υδρολύει τα τριγλυκερίδια αυτών των σωματιδίων οδηγώντας στο σχηματισμό μικρών και πυκνών LDL και HDL σωματιδίων¹⁰². Τα μειωμένα επίπεδα της HDL-C και της apoA-I στο ΜετΣ μπορούν εξηγηθούν με τη συνδυασμένη δράση της CETP και της ηπατικής λιπάσης στα HDL σωματίδια¹⁰⁵. Μία άλλη εξήγηση για τη μείωση των επιπέδων της HDL-C που κυρίως αφορά άτομα με ΜετΣ και φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας είναι ότι αυτά τα άτομα εμφανίζουν μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία και η διαμέσου της CETP μεταφορά λιπιδίων παρατηρείται μεταγευματικά²³. Επιπρόσθετα, η ινσουλινοαντίσταση πιθανά προκαλεί μείωση της ηπατικής παραγωγής της apoA-I με αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα HDL που περιέχει apoA-I¹⁰⁰. Μια άλλη πιθανή εξήγηση για τα μειωμένα επίπεδα της HDL-C στο ΜετΣ είναι η μειωμένη δραστηριότητα του μεταφορέα ATP-binding cassette (ένα μόριο που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά ελεύθερης χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων στην apoA-I για τη δημιουργία HDL σωματιδίων), με τελικό αποτέλεσμα την ανεπαρκή ωρίμανση των HDL σωματιδίων και τη μείωση των επιπέδων της HDL-C¹⁰⁰. Τέλος, η φλεγμονή που υπάρχει σε ασθενείς με ΜετΣ προάγει την παραγωγή λιπασών που διασπούν τα φωσφολιπίδια των HDL με αποτέλεσμα την αύξηση του καταβολισμού τους¹⁰⁶.

Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της δυσλιπιδαιμίας του ΜετΣ είναι η αύξηση των επιπέδων των sdLDL σωματιδίων¹⁰⁷⁻¹¹². Η ύπαρξη των sdLDL σωματιδίων έχει συσχετισθεί με τρία από τα χαρακτηριστικά του ΜετΣ: τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και την κεντρικού τύπου παχυσαρκία.

i) Υπερτριγλυκεριδαμία

Όπως αναφέρθηκε ο μεταβολισμός των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών είναι ο κύριος ρυθμιστής της παραγωγής των sdLDL σωματιδίων¹¹³⁻¹¹⁶. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι και η μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία -ακόμη και με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας- σχετίζεται με το σχηματισμό sdLDL σωματιδίων¹¹⁷⁻¹²⁴. Συγκεκριμένα, μια μελέτη σε 49 άνδρες έδειξε ότι η μεταγευματική αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων συσχετιζόταν με μία παροδική μείωση του μεγέθους των LDL σωματιδίων¹²⁵. Οι μεταγευματικές μεταβολές του μεγέθους των LDL σωματιδίων εκτιμήθηκαν σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) και βρέθηκε ότι η παρουσία sdLDL σωματιδίων στο πλάσμα συσχετιζόταν με τη μεταγευματική συσσώρευση πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών^{121,122}.

ii) Αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης

Η ινσουλινοαντίσταση έχει συσχετισθεί με μειωμένο μέγεθος των LDL σωματιδίων¹²⁶⁻¹²⁸, αν και αυτό το εύρημα δεν έχει επιβεβαιωθεί σε όλες τις μελέτες^{129,130}. Μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς χωρίς ΣΔ2 με μειωμένο μέγεθος LDL σωματιδίων έχουν μειωμένη ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την τεχνική της ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναϊμικής αντλίας¹³¹. Επιπρόσθετα, το μέγεθος των LDL σωματιδίων συσχετιζόταν με τα επίπεδα της ινσουλίνης ($r = -0.18$, $p < 0.001$) και την ευαισθησία στην ινσουλίνη ($r = 0.21$, $p < 0.001$) στη μελέτη IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study)¹³². Μια μεταγενέστερη ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης IRAS έδειξε ότι η ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης συσχετιζόταν με το μέγεθος των LDL σωματιδίων ($r = 0.34$, $p < 0.01$), τη συγκέντρωση των LDL σωματιδίων ($r = -0.28$, $p < 0.001$), την παρουσία sdLDL σωματιδίων ($r = -0.34$, $p < 0.001$) αλλά όχι με τα επίπεδα της LDL-C¹³³. Μια αναδρομική μελέτη στους μη διαβητικούς ασθενείς της μελέτης IRAS που εμφάνισαν ΣΔ2 σε μια διάρκεια παρακολούθησης 5.2 ετών έδειξε ότι ο αριθμός και το μέγεθος των LDL σωματιδίων συσχετιζόνταν με την εμφάνιση ΣΔ2¹³⁴. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) σύμφωνα με τα οποία υπάρχει μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους των LDL σωματιδίων και της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, ανεξάρτητα από το βαθμό της συνυπάρχουσας παχυσαρκίας^{110,135}. Τέλος, όσο αυξάνεται η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης τόσο αυξάνεται ο αριθμός και μειώνεται το μέγεθος των LDL σωματιδίων¹³⁶.

iii) Κεντρικού τύπου παχυσαρκία

Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία (κοιλιακή παχυσαρκία) έχει συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα sdLDL σωματιδίων^{137,138}. Ο σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να αποδοθεί στα αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στον ορό, που συχνά παρατηρούνται σε ασθενείς με σπλαχνική παχυσαρκία, καθώς στην αύξηση της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης¹³⁹. Επιπρόσθετα, πολύ συχνά άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία έχουν αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, η οποία, όπως αναφέρθηκε, συσχετίζεται με το σχηματισμό των sdLDL σωματιδίων¹⁴⁰. Μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με αυξημένη περίμετρο μέσης και αυξημένα τριγλυκερίδια στον ορό έχουν ένα αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ, το οποίο χαρακτηρίζεται -εκτός των άλλων- από αυξημένο αριθμό sdLDL σωματιδίων και αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και apoB τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες^{141,142}.

Τέλος, σε μια μελέτη τα επίπεδα της αδιπνεκτίνης (που είναι μειωμένα σε παχύσαρκους ασθενείς) συσχετίζονταν με το μέγεθος των LDL σωματιδίων ($r = 0.55$, $p < 0.001$)¹⁴³. Σε αυτή τη μελέτη, τα επίπεδα της αδιπνεκτίνης και το ολικό λίπος του σώματος μπορούσαν να εξηγήσουν το 30% της μεταβλητότητας του μεγέθους των LDL σωματιδίων¹⁴³.

1.2.5.4 Αρτηριακή υπέρταση

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με ΜετΣ έχει διερευνηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια, ωστόσο δεν έχει ακόμη ξεκαθαρισθεί πλήρως. Φαίνεται ότι άτομα με ΜετΣ εμφανίζουν διαταραχές των ρυθμιστικών συστημάτων (δηλαδή ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης), καθώς της ρύθμισης της ομοιοστασίας του νατρίου από τους νεφρούς¹⁴⁴, οι οποίες συσχετίζονται, τουλάχιστον εν μέρει, με την κοιλιακή παχυσαρκία και την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Για παράδειγμα, η ινσουλινοαντίσταση και η αντιδραστική υπερινσουλιναμία του ΜετΣ¹⁴⁵ ενεργοποιούν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα^{146,147} και επάγουν την επαναρρόφηση νατρίου από τα νεφρικά σωληνάκια¹⁴⁸. Επιπρόσθετα, η ινσουλίνη επάγει την παραγωγή του αγγειοσυσπαστικού παράγοντα ενδοθηλίνη-1¹⁴⁹. Η παχυσαρκία είναι ένας άλλος παράγοντας που εμπλέκεται στην παθογένεση της υπέρτασης στο ΜετΣ με πολλαπλούς μηχανισμούς: διαμέσου της ινσουλίνης, με την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος¹⁵⁰⁻¹⁵⁴, διαμέσου της

παραγωγής βιολογικά δραστικών ουσιών από το λιπώδη ιστό (λεπτίνη, TNF α , IL6 και NEFA) που επάγουν την εμφάνιση υπέρτασης¹⁵⁵ και, τέλος, διαμέσου του συνδρόμου ύπνου-άπνοιας¹⁴⁵ που συχνά παρατηρείται σε παχύσαρκους ασθενείς. Μάλιστα, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι πιο ισχυρή σε άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία σε σύγκριση με άτομα με περιφερική παχυσαρκία¹⁴⁴. Επιπρόσθετα, ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι ενεργοποιημένος σε παχύσαρκα άτομα, παρά το γεγονός ότι η παχυσαρκία συνοδεύεται συχνά από κατακράτηση νατρίου και έκπτυξη του εξωκυττάρου υγρού, παράγοντες που σε φυσιολογικές συνθήκες αναστέλλουν την παραγωγή ρενίνης από τους νεφρούς¹⁴⁴. Τέλος, τα επίπεδα της αλδοστερόνης στον ορό είναι αυξημένα σε υπερτασικά άτομα με σπλαχνική παχυσαρκία, πιθανά εξαιτίας της παραγωγής ουσιών με αλατοκορτικοειδική δράση από τα λιποκύτταρα¹⁴⁴.

Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι η εμφάνιση και η διατήρηση της αρτηριακής υπέρτασης σε άτομα με ΜετΣ ευοδώνεται και από την παρουσία λειτουργικών και δομικών διαταραχών του αρτηριακού δικτύου, όπως η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η σκλήρυνση του τοιχώματος των μεγάλων αρτηριών, καθώς και η αναδιαμόρφωση (remodeling) των αρτηριολίων^{144,156}.

1.2.5.5 Άλλα χαρακτηριστικά του ΜετΣ

i) Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Ασθενείς με ΜετΣ συχνά έχουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία θεωρείται ένα από τα αρχικά στάδια της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας^{23,157,158}. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στο ΜετΣ οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς:

1. Τα αυξημένα επίπεδα NEFA στο πλάσμα εμποδίζουν την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο διαμέσου του μονοξειδίου του αζώτου (NO)¹⁵⁹. Συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα NEFA οδηγούν σε μείωση της συγκέντρωσης της L-αργινίνης, που είναι το υπόστρωμα για το σχηματισμό NO¹⁶⁰.

2. Η δυσλιπιδαιμία, η υπερινσουλιναίμια, η υπεργλυκαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, η αύξηση των δεικτών φλεγμονής και η υπερπηκτικότητα, καθώς και το αυξημένο οξειδωτικό stress που παρατηρούνται στο ΜετΣ αλληλεπιδρούν και επιταχύνουν την αγγειακή βλάβη¹⁶¹.

ii) Αύξηση των δεικτών φλεγμονής

Ένας από τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια του ΜετΣ και των επιπλοκών του είναι μια χρόνια υποκλινική φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος, που εκδηλώνεται με την αύξηση των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτταροκινών TNFα και IL6 που παράγονται από το λιπώδη ιστό^{162,163}. Πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια έδειξαν ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP -που αποτελεί την πιο κλασική και ευαίσθητη πρωτεΐνη οξείας φάσης- και των χαρακτηριστικών του ΜετΣ^{47,164-166}. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι υπάρχει μία σταδιακή αύξηση των επιπέδων της CRP όσο αυξάνεται ο αριθμός των κριτηρίων για τη διάγνωση του ΜετΣ¹⁶⁶, ενώ οι ασθενείς με ΜετΣ έχουν περίπου διπλάσια συγκέντρωση CRP σε σύγκριση με τα άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ⁴⁷. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που έδειξαν ότι η συσχέτιση της CRP με την παρουσία του ΜετΣ εξαρτάται από άλλους παράγοντες (όπως η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και η παχυσαρκία) και εξαφανίζεται όταν ληφθούν υπόψη αυτοί οι παράγοντες^{167,168}.

Ακόμη πιο ευαίσθητος δείκτης της χαμηλής έντασης φλεγμονής είναι η hsCRP^{169,170}, ενώ τα αυξημένα επίπεδά της στον ορό αποτελούν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ΚΑΝ^{169,171-174}. Αρκετές μελέτες τα τελευταία χρόνια έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΜετΣ έχουν αυξημένα επίπεδα hsCRP¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της hsCRP συσχετίζονται και με τα 5 βασικά χαρακτηριστικά του ΜετΣ, όπως και με την ινσουλινοαντίσταση, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τους θρομβωτικούς δείκτες^{169,179}.

iii) Υπερπηκτικότητα

Οι ασθενείς με ΜετΣ εμφανίζουν συχνά διαταραχές της ινωδόλυσης¹⁸⁰. Οι διαταραχές αυτές αφορούν κυρίως την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων που με τη σειρά τους επάγουν την παραγωγή θρομβίνης και ινικής¹⁸¹. Συγκεκριμένα, ασθενείς με ΜετΣ συχνά έχουν υψηλές συγκεντρώσεις του PAI-1 και του ινωδογόνου, μιας πρωτεΐνης οξείας φάσης¹⁸². Επιπρόσθετα, αυξάνεται και η συγκέντρωση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ιστικού τύπου (tissue-type plasminogen activator, tPA)^{182,183}. Οι διαταραχές αυτές που σχετίζονται ισχυρά με το ΜετΣ προκαλούν μείωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας του πλάσματος¹⁸⁴. Η ινωδολυτική δυσλειτουργία με τη σειρά της προδιαθέτει σε αρτηριακές θρομβώσεις με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση ΚΑΝ σε ασθενείς με ΜετΣ¹⁸².

iv) Μικροαλβουμιουρία

Η μικροαλβουμινουρία θεωρείται ισχυρός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση ΚΑΝ, ιδιαίτερα στις γυναίκες¹⁸⁵⁻¹⁹¹. Η μικροαλβουμινουρία συσχετίζεται κύρια με την παχυσαρκία και την υπέρταση, δύο βασικά χαρακτηριστικά του ΜετΣ²³. Τέλος, μία ανάλυση των αποτελεσμάτων της NHANES III έδειξε ότι η μικροαλβουμινουρία συσχετίζεται με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Συγκεκριμένα, επίπεδα γλυκόζης νηστείας >110 mg/dL συχνά συνοδεύονται από την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας¹⁹².

v) *Υπερομοκυστεΐναιμία*

Ο ρόλος της ομοκυστεΐνης στην εμφάνιση της ΚΑΝ έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες. Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι η αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΚΑΝ¹⁹³. Ωστόσο, η συσχέτιση της ομοκυστεΐνης με το ΜετΣ δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένη¹⁹⁴⁻¹⁹⁷. Υπάρχουν μελέτες που έδειξαν ισχυρή συσχέτιση της ομοκυστεΐνης με την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης¹⁹⁸⁻²⁰¹, ενώ άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτά τα αποτελέσματα²⁰²⁻²⁰⁴.

vi) *Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovary syndrome, PCOS)*

Το 50% με 70% των γυναικών με PCOS έχει κάποιο βαθμό ινσουλινοαντίστασης²⁰⁵. Μάλιστα, φαίνεται ότι η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης εμπλέκεται στην παθογένεση του PCOS²⁰⁶. Η ινσουλινοαντίσταση και η αντιδραστική υπερινσουλιναϊμία πιθανά ευθύνονται για την εμφάνιση των μεταβολικών διαταραχών του PCOS και συγκεκριμένα για την υπεργλυκαιμία, τη δυσλιπιδαιμία, καθώς και την αύξηση των επιπέδων των ανδρογόνων και τη χρόνια ανωθυλακιορρηξία²⁰⁷.

vii) *Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)*

Η NAFLD αντιπροσωπεύει ένα εύρος ηπατικών διαταραχών από την απλή λιπώδη διήθηση του ήπατος μέχρι και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (non-alcoholic steatohepatitis, NASH). Η NAFLD ορίζεται ως η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ που ξεπερνά το 5%-10% του συνολικού βάρους²⁰⁸. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το 17-33% του γενικού πληθυσμού σε αναπτυγμένες κοινωνίες εμφανίζει NAFLD²⁰⁹, ενώ λιπώδης διήθηση του ήπατος παρατηρείται στο 80-90% των παχύσαρκων ατόμων και των ασθενών με ΣΔ2²¹⁰. Φαίνεται ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση του ΜετΣ με τη NAFLD^{211,212}. Μάλιστα, θεωρείται ότι η NAFLD είναι η ηπατική εκδήλωση του ΜετΣ²¹³. Υπάρχουν δεδομένα σύμφωνα με τα οποία η ινσουλινοαντίσταση είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση NAFLD, ανεξάρτητα από το βαθμό της παχυσαρκίας²¹⁴. Η ινσουλινοαντίσταση και η σπλαχνική παχυσαρκία

επάγουν τη συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα, ενώ η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης ευοδώνει και την εξέλιξη της NAFLD σε NASH²¹⁵. Επιπρόσθετα, η παρουσία του ΜετΣ σχετίζεται με προχωρημένη ιστολογικά NAFLD^{211,216,217}. Τέλος, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η παρουσία της NAFLD σε άτομα με ΜετΣ συσχετίζεται με την αύξηση των δεικτών φλεγμονής και την υπερπηκτικότητα που παρατηρείται σε αυτά τα άτομα, πιθανά διαμέσου της απελευθέρωσης διαφόρων παραγόντων από το λιπώδες ήπαρ, όπως η CRP, το PAI-I, η IL6 και το ινωδογόνο²¹⁸.

viii) Υπερουριχαιμία

Ασθενείς με ΜετΣ συχνά έχουν αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό²¹⁹. Μάλιστα τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό αυξάνονται όσο αυξάνεται ο αριθμός των κριτηρίων του ΜετΣ²¹⁹. Η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης σχετίζεται με μειωμένη νεφρική απέκκριση ουρικού οξέος²²⁰. Επιπρόσθετα, η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου, η οποία οδηγεί σε μείωση της νεφρικής απέκκρισης του ουρικού οξέος²²¹.

1.2.6 Θεραπευτικές παρεμβάσεις στο μεταβολικό σύνδρομο

Οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που προδιαθέτουν στην εμφάνιση του ΜετΣ είναι η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής άσκησης και η αθηρογόνος διαίτα. Όλες οι πρόσφατες οδηγίες για την αντιμετώπιση του ΜετΣ δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα (απώλεια σωματικού βάρους και σωματική άσκηση). Οι στόχοι της θεραπείας για ασθενείς με ΜετΣ συνοψίζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4. Θεραπευτικές παρεμβάσεις για ασθενείς με ΜετΣ: βασικοί στόχοι θεραπείας (σύμφωνα με τις οδηγίες), → δευτερεύοντες στόχοι θεραπείας (σύμφωνα με τη γνώμη του θεράποντα ιατρού)

Παράμετρος	Χαμηλός έως μέτριος κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ (<10%)	Μέτρια αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΚΑΝ (10–20%)	Υψηλός κίνδυνος εμφάνισης ΚΑΝ (>20%) ¹
ΜετΣ ως σύνολο	Μείωση του μακροπρόθεσμου κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ και ΣΔ2	Μείωση του βραχυπρόθεσμου και του μακροπρόθεσμου κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ και ΣΔ2	Μείωση του βραχυπρόθεσμου κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ και ΣΔ2
Παχυσαρκία	10% μείωση του σωματικού βάρους (κατά προτίμηση με υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση) →Μείωση BMI <25 kg/m ²	10% μείωση του σωματικού βάρους (φάρμακα κατά της παχυσαρκίας?) →Μείωση BMI < 25 kg/m ²	10% μείωση του σωματικού βάρους (φάρμακα κατά της παχυσαρκίας?) →Μείωση BMI < 25 kg/m ²
Αθηρογόνος δίαιτα	Αυστηρά αντιαθηρογόνος δίαιτα ²	Αυστηρά αντιαθηρογόνος δίαιτα ²	Αυστηρά αντιαθηρογόνος δίαιτα ²
Έλλειψη σωματικής άσκησης	Άσκηση 30 min/d →60 min/d	Άσκηση 30 min/d →60 min/d	Άσκηση 30 min/d →60 min/d
Αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία (↑LDL-C, ↑nonHDL-C)	LDL-C (nonHDL-C) <130 (160) mg/dL →<100 (130) mg/dL (με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα)	LDL-C (nonHDL-C) <130 (160) mg/dL, (φάρμακα?) →<100 (130) mg/dL	LDL-C (nonHDL-C) <100 (130) mg/dL →<70 (100) mg/dL (ασθενείς με ΚΑΝ)
Αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία (HDL-C)	↑HDL-C (υγιεινοδιαιτητικά μέτρα)	↑HDL-C (υγιεινοδιαιτητικά μέτρα)	↑HDL-C (φάρμακα?)

Αρτηριακή πίεση	<140/90 mm Hg (φάρμακα?) →130/80 mm Hg (υγιεινοδιαιτητικά μέτρα)	<140/90 mm Hg (φάρμακα?) →130/80 mm Hg (υγιεινοδιαιτητικά μέτρα)	<140/90 mm Hg (φάρμακα?) →130/80 mm Hg (φάρμακα σε ΣΔ2 και ΧΝΑ)
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας (FBG) (προδιαβήτης)	FBG <100 mg/dL (υγιεινοδιαιτητικά μέτρα)	FBG <100 mg/dL (υγιεινοδιαιτητικά μέτρα)	FBG <100 mg/dL (φάρμακα που βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη?)
Αυξημένη FBG (ΣΔ2)	HbA1c 6–7%	HbA1c 6–7%	HbA1c 6–7%
Θρομβωτική τάση	Όχι φάρμακα	Αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο ³	Αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο ³
Φλεγμονώδης τάση	Διακοπή καπνίσματος	Διακοπή καπνίσματος	Διακοπή καπνίσματος

Προσαρμοσμένο από Grundy και συνεργάτες²²². ΜετΣ: μεταβολικό σύνδρομο, ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος, ΣΔ2: σακχαρώδης διαβήτης, BMI: δείκτης μάζας σώματος, ΧΝΑ: χρόνια νεφρική νόσος.

¹ Ασθενείς υψηλού κινδύνου θεωρούνται ασθενείς με ΚΑΝ, ΣΔ2 και 10ετή κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ >20%.

² Ελάττωση της πρόσληψης των κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων καθώς και της χοληστερόλης και αύξηση της πρόσληψης διαλυτών ινών²²³.

³ Αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο: ασπιρίνη 80 mg.

1.2.6.1 Παχυσαρκία

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που απαιτούνται στην παχυσαρκία έχουν αναπτυχθεί στο κεφάλαιο 1.1. Όσον αφορά τις επιδράσεις της ορλιστάτης, αυτές θα αναπτυχθούν στο κεφάλαιο 2.1.

1.2.6.2 Έλλειψη σωματικής άσκησης

Οι σύγχρονες οδηγίες για τη σωματική δραστηριότητα προτείνουν καθημερινή, μέτριας έντασης σωματική άσκηση²²⁴. Συγκεκριμένα, συνιστάται τουλάχιστον 30 min μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα την ημέρα, ενώ μεγαλύτερης διάρκειας σωματική άσκηση αυξάνει την απώλεια βάρους. Ο συνδυασμός απώλειας σωματικού βάρους και σωματικής δραστηριότητας μειώνει την επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου ΣΔ2 σε ασθενείς με προδιαβήτη²²⁵.

1.2.6.3 Διατροφικές συνήθειες

Οι διατροφικές οδηγίες της NCEP ATPIII για τους ασθενείς με ΜετΣ είναι παρόμοιες με τις αντίστοιχες που αφορούν το γενικό πληθυσμό^{226,227}. Συγκεκριμένα, προτείνεται η μείωση της πρόσληψης κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων σε <7% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων και της χοληστερόλης σε <200 mg ημερησίως και η αύξηση της πρόσληψης φρούτων, λαχανικών και σιτηρών.

Δύο μελέτες εκτίμησαν την επίδραση των διατροφικών συνηθειών στην επίπτωση του ΜετΣ. Στην πρώτη συμμετείχαν 180 ασθενείς με ΜετΣ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μεσογειακή δίαιτα (δηλ. πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, σιτηρά και ελαιόλαδο) ή σε δίαιτα που περιλάμβανε πρόσληψη λίπους <30% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων²²⁸. Η ομάδα της μεσογειακής διαίτας εμφάνισε μεγαλύτερη μείωση κατά 48% της επίπτωσης του ΜετΣ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Παρόμοια ήταν και η δεύτερη μελέτη σε 116 άτομα με ΜετΣ που έδειξε μείωση κατά 35% της διάγνωσης του ΜετΣ στα άτομα που ακολούθησαν μία μεσογειακού τύπου δίαιτα [Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH)]²²⁹.

1.2.6.4 Αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία

Οι οδηγίες της NCEP ATPIII τονίζουν ότι ο κύριος στόχος της υπολιπιδαιμικής θεραπείας είναι η LDL-C⁴¹. Επίπεδα LDL-C <100 mg/dL θεωρούνται ιδανικά. Σε άτομα με LDL-C >100 mg/dL αρχικά συνιστάται η ελάττωση της πρόσληψης των κορεσμένων και trans λιπαρών

οξέων καθώς και της χοληστερόλης, η απώλεια βάρους στους παχύσαρκους ασθενείς και η αύξηση της πρόσληψης διαλυτών ινών. Το καθαρό όφελος που προκύπτει από την ελάττωση των επιπέδων της LDL-C είναι ανάλογο του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου του κάθε ατόμου²²³.

Σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑΝ, ΣΔ2 ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ συνιστάται η ταυτόχρονη έναρξη υγιεινοδιαιτητικών και φαρμακευτικών μέτρων, ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα της LDL-C. Στην πρωτογενή πρόληψη σε άτομα με μέτριο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ (άτομα με ≥ 2 παράγοντες κινδύνου και δεκαετή κίνδυνο $>10\%$) συνιστάται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής όταν η LDL-C παραμένει >100 mg/dL μετά από αρκετούς μήνες εφαρμογής των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων²²³.

Οι στατίνες μειώνουν τα επίπεδα όλων των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB και συχνά επιτυγχάνουν το στόχο της θεραπείας όσον αφορά την LDL-C αλλά και την nonHDL-C⁷⁰. Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΜετΣ έχουν φυσιολογικές συγκεντρώσεις LDL-C. Επιπρόσθετα, ο στόχος της LDL-C στο ΜετΣ δεν έχει καθορισθεί. Υπάρχει πιθανότητα το ΜετΣ όταν συνδυάζεται με άλλους παράγοντες κινδύνου (π.χ. οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ, κάπνισμα κ.τ.λ.) να αποτελεί ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και σε αυτή την περίπτωση ο στόχος θεραπείας της LDL-C πρέπει να είναι <100 mg/dL. Οι στατίνες αποτελούν τα φάρμακα εκλογής¹⁰⁰.

Η nonHDL-C αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση της χοληστερόλης των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών. Σύμφωνα με τις οδηγίες του NCEP ATPIII σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαμία (στα οποία συμπεριλαμβάνονται πολλά άτομα με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου ή ΣΔ2) η μείωση της nonHDL-C πρέπει να αποτελεί δευτερεύοντα θεραπευτικό στόχο μετά τη μείωση της LDL-C. Μάλιστα ορισμένες μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι η nonHDL-C είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση ΚΑΝ σε σύγκριση με την LDL-C, ένα εύρημα που φαίνεται να παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αγωγή με στατίνες. Επιπρόσθετα, η nonHDL-C είναι μια παράμετρος που υπολογίζεται εύκολα από τις τιμές των υπόλοιπων λιποπρωτεϊνών, ενώ δεν χρειάζεται ο ασθενής να είναι νηστικός²²³.

Η apoB αποτελεί τον πιο ευαίσθητο δείκτη για την εκτίμηση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου όταν επιτυγχάνεται μείωση της LDL-C <130 mg/dL ή της nonHDL-c <160 mg/dL με τη χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής. Επομένως, τα επίπεδα της apoB πρέπει να χρησιμοποιούνται για

την ενδεχόμενη τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς. Εξίσου χρήσιμος με την αρθρ φαίνεται να είναι και ο αριθμός των LDL σωματιδίων, ωστόσο οι ατέλειες των μεθόδων προσδιορισμού του δεν επιτρέπουν ακόμα την ευρεία αξιολόγησή του.

Οι φιβπράτες βελτιώνουν τις παραμέτρους της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας⁷⁰ και ο συνδυασμός τους με στατίνες είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός σε ασθενείς με ΜετΣ. Ωστόσο, ο συνδυασμός τους αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας²³⁰, κυρίως όταν οι στατίνες συνδυάζονται με γεμφμπροζίλη. Η φαινοφιβπράτη δεν επηρεάζει σημαντικά το μεταβολισμό των στατινών και ο συνδυασμός στατινών με φαινοφιβπράτη είναι σχετικά ασφαλής²³¹ (βλέπε κεφάλαιο 2.2). Το νικοτινικό οξύ είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό φάρμακο όσον αφορά την αύξηση των επιπέδων της HDL-C αλλά μπορεί να αυξήσει επίπεδα της γλυκόζης²³².

1.2.6.5 Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Στην 7^η αναφορά της Εθνικής Επιτροπής για την πρόληψη, διάγνωση, εκτίμηση και θεραπεία της αυξημένης αρτηριακής πίεσης (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC 7)²³³ αναφέρεται ο όρος “προϋπέρταση” (επίπεδα αρτηριακής πίεσης 120 - 139/80 - 89 mm Hg). Η θεώρηση αυτή έρχεται σε συμφωνία με τις τιμές αρτηριακής πίεσης που χρησιμοποιούνται ως κριτήριο για τη διάγνωση του ΜετΣ ($\geq 130/85$ mm Hg). Σε άτομα με ΜετΣ η φαρμακευτική θεραπεία πρέπει να ακολουθεί τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αρτηριακής Υπέρτασης/Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology, ESH/ESC)^{234,235}. Συγκεκριμένα, συνιστάται η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για την αρτηριακή πίεση όταν αυτή υπερβαίνει την τιμή των 140/90 mm Hg ταυτόχρονα με αλλαγές των διαιτητικών συνηθειών και του τρόπου ζωής. Ασθενείς με ΣΔ2 συνιστάται να έχουν ως στόχο της θεραπείας αρτηριακή πίεση $< 130/80$ mm Hg. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων που να αποτελεί θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΜετΣ. Ωστόσο, οι πρόσφατες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε άτομα με ΜετΣ προτείνουν τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ως πρώτης εκλογής φάρμακα και τους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τους β-αποκλειστές με αγγειοδιασταλτική δράση ως δεύτερης εκλογής²³⁵. Τα

διουρητικά και οι β-αποκλειστές σε υψηλές δόσεις μπορεί να επιδεινώσουν την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία²³. Επιπρόσθετα, υπάρχουν αναφορές που συσχετίζουν τη χρησιμοποίηση β-αποκλειστών με αύξηση του σωματικού βάρους²³⁵. Οι μικρές δόσεις των διουρητικών (ισοδύναμες με 12.5 mg υδροχλωροθειαζίδης) δεν επηρεάζουν σημαντικά το μεταβολικό προφίλ. Οι β-αποκλειστές προσφέρουν σημαντική καρδιοπροστασία σε ασθενείς με ΣΝ και δεν αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ΣΔ2. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι το όφελος της αντιυπερτασικής αγωγής συσχετίζεται κυρίως με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης παρά με το είδος του φαρμάκου που χρησιμοποιείται⁷⁰.

1.2.6.6 Αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και υπεργλυκαιμία

Η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης είναι ο κύριος υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός του ΜετΣ και, επομένως, αποτελεί ένα ελκυστικό στόχο της θεραπευτικής προσέγγισης. Φαίνεται ότι τα φάρμακα που βελτιώνουν την ινσουλινοαντίσταση καθυστερούν την εμφάνιση του ΣΔ2²²⁵. Ωστόσο, ούτε η μετφορμίνη ούτε οι γλιταζόνες φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ (αντίθετα, η χρήση της ροσιγλιταζόνης έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ΚΑΝ²³⁶) και για αυτό το λόγο τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται μόνο σε διαβητικούς ασθενείς⁷⁰. Ωστόσο, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση τριών μελετών που εκτίμησαν της επίδραση της μετφορμίνης σε άτομα με προδιαβήτη [δηλαδή με διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG) ή διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (IGT)] έδειξε ότι η χορήγηση του φαρμάκου συσχετιζόταν με ένα κατά 35% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2²³⁷. Σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα με IFG χρήσιμη είναι και η χορήγηση ορλιστάτης, η οποία θα αναλυθεί παρακάτω (κεφάλαιο 2.1).

1.2.6.7 Υπερπηκτικότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων του PAI-1 και του ινωδογόνου, που συχνά παρατηρούνται σε ασθενείς με ΜετΣ. Μία εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί η χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, όπως η ασπιρίνη⁷⁰. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ΑΗΑ, ασπιρίνη πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με 10ετή κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ $\geq 10\%$ (όπως υπολογίζεται με το Framingham risk scoring)²³⁸.

Έτσι, ασθενείς με ΜετΣ και κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ κατά Framingham $\geq 10\%$ μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση ασπιρίνης.

1.2.6.8 Αύξηση των δεικτών φλεγμονής

Η μέτρηση της CRP είναι ο πιο εύκολος τρόπος για την εκτίμηση της παρουσίας υποκλινικής φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος, ενώ επίπεδα hsCRP ≥ 3 mg/L θεωρούνται ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ⁴¹. Η ΑΗΑ και το Κέντρο για τον Έλεγχο και την Πρόληψη Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)²³⁹ πρότειναν την εκτίμηση των επιπέδων της CRP σε άτομα με μέτριο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ (10ετής κίνδυνος 10% - 20%). Σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων της hsCRP, τα άτομα αυτά θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ. Συγκεκριμένα, άτομα με επίπεδα hsCRP >3 mg/L έχουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν επίπεδα hsCRP <1 mg/L²³⁹. Πρέπει να επισημανθεί ότι αρκετά υπολιπιδαιμικά φάρμακα (στατίνες και φιβράτες) έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες²³.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΦΑΡΜΑΚΑ

2.1 ΟΡΛΙΣΤΑΤΗ

2.1.1 Γενικά – Μηχανισμός δράσης

Η ορλιστάτη αποτελεί εκλεκτικό αναστολέα των λιπασών του εντέρου^{240,241}. Σε υγιή άτομα η χορήγηση ορλιστάτης έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της γαστρικής λιπάσης κατά 46.6-91.4% και της παγκρεατικής λιπάσης κατά 51.2%-81.6%, ενώ το φάρμακο έχει μικρή ή καθόλου δραστηριότητα έναντι της αμυλάσης, της θρυψίνης, της χυμοθρυψίνης και των φωσφολιπασών^{241,242}. Οι εντερικές λιπάσες διασπούν τα τριγλυκερίδια της τροφής σε λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια, τα οποία στη συνέχεια απορροφώνται από τον εντερικό βλεννογόνο. Η αναστολή των λιπασών του εντέρου από την ορλιστάτη έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησης του διαιτητικού λίπους κατά περίπου 30%. Τα τριγλυκερίδια που δεν απορροφούνται αποβάλλονται με τα κόπρανα²⁴¹.

Η ορλιστάτη δρα στον εντερικό σωλήνα και έχει ελάχιστη απορρόφηση στη συστηματική κυκλοφορία²⁴³.

2.1.2 Επιδράσεις στο σωματικό βάρος

Η αποτελεσματικότητα της ορλιστάτης στη μείωση του σωματικού βάρους έχει εκτιμηθεί σε 2 μεγάλες, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες (1187 και 743 παχύσαρκοι ασθενείς, αντίστοιχα) διάρκειας 2 ετών^{244,245}. Στην πρώτη μελέτη οι ασθενείς, αφού έχασαν περίπου το 2.3% του αρχικού σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια μιας περιόδου διάρκειας 4 εβδομάδων, τυχαιοποιήθηκαν σε ορλιστάτη 120 mg 3 φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Στο τέλος του πρώτου χρόνου θεραπείας οι ασθενείς που ελάμβαναν ορλιστάτη και υποθερμιδική δίαιτα έχασαν περισσότερο σωματικό βάρος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (8.8% έναντι 5.8%, αντίστοιχα, $p < 0.01$). Κατά τη διάρκεια του δεύτερου χρόνου θεραπείας η ανάκτηση του σωματικού βάρους ήταν μικρότερη στην ομάδα της ορλιστάτης (3.2 kg, 35.2% ανάκτηση) σε σύγκριση το εικονικό φάρμακο (5.6 kg, 63.4% ανάκτηση)²⁴⁴. Η χορήγηση της ορλιστάτης για 2 έτη είχε ως

αποτέλεσμα την απώλεια του 7.6% του αρχικού σωματικού βάρους σε σύγκριση με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου που οδήγησε στην απώλεια του 4.5% του αρχικού σωματικού βάρους²⁴⁴. Στη δεύτερη μελέτη οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε ορλιστάτη μετά τον πρώτο χρόνο θεραπείας επανέκτησαν μόνο το 50% του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Μάλιστα, οι ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο και στη συνέχεια έλαβαν ορλιστάτη απώλεσαν 0.9 kg σε αντίθεση με εκείνους που συνέχισαν να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο και επανέκτησαν 2.5 kg ($p < 0.001$)²⁴⁵. Μία άλλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη έδειξε ότι η ορλιστάτη έχει παρόμοια επίδραση όσον αφορά στη μείωση και τη διατήρηση του σωματικού βάρους και στην καθημερινή κλινική πράξη²⁴⁶.

2.1.3 Επίδρασεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους

Η απώλεια σωματικού βάρους με την ορλιστάτη επιδρά ευεργετικά στην ολική χοληστερόλη και την LDL-C. Οι Lindgarde και συνεργάτες μελέτησαν τις επιδράσεις της ορλιστάτης στον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΣΝ²⁴⁷. Μετά από 1 χρόνο θεραπείας, η χορήγηση ορλιστάτης οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της ολικής χοληστερόλης (-3.3% έναντι -0.5%, $p < 0.05$) και της LDL-C (-7.0% έναντι -1.1%, $p < 0.05$). Σε μία παρόμοια κλινική μελέτη η χορήγηση ορλιστάτης επίσης οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C²⁴⁸.

Οι Hill και συνεργάτες εκτίμησαν τις μακροχρόνιες επιδράσεις της ορλιστάτης σε σχετιζόμενους με την παχυσαρκία παράγοντες κινδύνου²⁴⁹. Η ολική χοληστερόλη και η LDL-C μειώθηκαν κατά 5-8% σε όλες τις ομάδες μετά από μία 6μηνη περίοδο εισαγωγής στη μελέτη. Στο τέλος, όμως, του επόμενου χρόνου η μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της ορλιστάτης (-7.99% έναντι -3.89% and -7.01% έναντι -3.67%, αντίστοιχα). Επιπλέον, τόσο η ολική χοληστερόλη όσο και η LDL-C αυξήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ μειώθηκαν στην ομάδα της ορλιστάτης.

Οι Bakris και συνεργάτες μελέτησαν την επίδραση της απώλειας βάρους με ορλιστάτη και υποθερμιδική δίαιτα στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου σε παχύσαρκους ασθενείς με μερικώς ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση²⁵⁰. Η χορήγηση ορλιστάτης ήταν πιο ωφέλιμη σε σύγκριση με την υποθερμιδική δίαιτα στη μείωση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης και, επιπλέον, είχε ως αποτέλεσμα την κατά 10 φορές μεγαλύτερη

μείωση της ολικής χοληστερόλης (-6.2% έναντι -0.6%, $p < 0.01$) και την κατά 3 φορές μεγαλύτερη μείωση της LDL-C (-8.6% έναντι -2.8%, $p = 0.01$).

Οι επιδράσεις της θεραπείας με ορλιστάτη σε παχύσαρκους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία έχουν εκτιμηθεί από διάφορες επιστημονικές ομάδες²⁵¹⁻²⁵³. Σε μία μελέτη η χορήγηση ορλιστάτης για 6 μήνες είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της LDL-C σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-17.6% έναντι -7.6%, $p < 0.001$)²⁵². Οι Lucas και συνεργάτες ανέφεραν μείωση κατά 16.8% της LDL-C μετά από 1 έτος θεραπείας με ορλιστάτη σε παχύσαρκους ασθενείς με υψηλή LDL-C²⁵³.

Το φάρμακο βελτιώνει το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών κυρίως διαμέσου της μείωσης του διατροφικού λίπους που φτάνει στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την επακόλουθη ενεργοποίηση των ηπατικών LDL υποδοχέων²⁵⁴. Έχει δειχθεί ότι για την ίδια απώλεια σωματικού βάρους η μείωση της LDL-C είναι μεγαλύτερη με την ορλιστάτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ένα εύρημα που υποδεικνύει ότι η ορλιστάτη έχει υποχοληστερολαιμική δράση ανεξάρτητη από την απώλεια σωματικού βάρους²⁵². Παρόμοια, σε 3 άλλες μεγάλες κλινικές μελέτες η επίδραση της ορλιστάτης στην LDL-C ήταν ανεξάρτητη της απώλειας σωματικού βάρους και μεγαλύτερη στους ασθενείς που ελάμβαναν ορλιστάτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για οποιοδήποτε βαθμό μείωσης του σωματικού βάρους^{244,245,255}. Αυτή η ανεξάρτητη υπολιπιδαιμική δράση της ορλιστάτης πιθανά σχετίζεται με την επαγόμενη από το φάρμακο μείωση της απορρόφησης του διατροφικού λίπους. Επιπλέον, όπως έδειξαν οι Mittendorfer και συνεργάτες, ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η αναστολή της απορρόφησης της χοληστερόλης²⁵⁶.

Η ορλιστάτη είναι ωφέλιμη και σε ασθενείς με ΜετΣ²⁵⁷. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη η χορήγηση του φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 7.1% της LDL-C σε παχύσαρκους ασθενείς με ΜετΣ²⁵⁸.

Επιπρόσθετα, το φάρμακο είναι ωφέλιμο και στη διαβητική δυσλιπιδαιμία. Σε διαβητικούς ασθενείς υπό θεραπεία με σουλφονουλουρία παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση κατά 9.1% και 12.8%, αντίστοιχα, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C με την ορλιστάτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο²⁵⁵. Οι Miles και συνεργάτες ανέφεραν ότι η χορήγηση ορλιστάτης για 1 έτος σε ασθενείς με ΣΔ2 υπό θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της LDL-C σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-2.8% έναντι +3.9%, αντίστοιχα)²⁵⁹. Μία άλλη ερευνητική ομάδα έδειξε μείωση της LDL-C κατά 9% μετά από 1

έτος χορήγησης ορλιστάτης σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς υπό θεραπεία με ινσουλίνη²⁶⁰.

Η θεραπεία με ορλιστάτη έχει μικρή επίδραση στα επίπεδα της HDL-C. Επιπλέον, η διάρκεια της θεραπείας φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Παραδείγματος χάρη, σε μία μελέτη 6 μηνών η θεραπεία με ορλιστάτη είχε ως αποτέλεσμα μείωση της HDL-C κατά 1.8% σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ2, ενώ σε μία άλλη μελέτη διάρκειας 1 έτους οδήγησε σε αύξηση κατά 0.8% σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ2^{261,262}. Έχει δειχθεί ότι η απώλεια βάρους και η διατήρηση αυτής της μείωσης για μεγάλο χρονικό διάστημα ασκεί ευεργετική επίδραση στα επίπεδα της HDL-C^{35,263}. Όμως, έχει αναφερθεί ότι η συγκέντρωση της HDL-C μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους σε ασθενείς που ακολουθούν υπολιπιδαιμική δίαιτα²⁶⁴. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η επίδραση της ορλιστάτης στα επίπεδα της HDL-C εξαρτάται από το αν οι ασθενείς βρίσκονται στη φάση απώλειας σωματικού βάρους ή στη φάση διατήρησής του.

Ανεξάρτητα από τις διακυμάνσεις των επιπέδων της HDL-C, ο λόγος LDL-C/HDL-C βελτιώνεται κατά 8-15% με τη χορήγηση της ορλιστάτης^{245,260,265}.

Η ορλιστάτη βελτιώνει τη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαίμια²⁵⁴. Η χορήγηση μίας δόσης 120 mg ορλιστάτης μειώνει τα τριγλυκερίδια και τα NEFA του πλάσματος στην πρώιμη μεταγευματική περίοδο²⁶⁶. Μάλιστα, μια μελέτη έδειξε ότι αυτή η επίδραση μπορεί να πραγματοποιείται χωρίς μεταβολή των επιπέδων των τριγλυκεριδίων ή της HDL-C του πλάσματος²⁶⁶. Σε αυτή τη μελέτη η βελτίωση της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαίμιας συνοδεύονταν από μείωση κατά 19% των χυλομικρών. Οι πιο πιθανοί μηχανισμοί για αυτές τις επιδράσεις περιλαμβάνουν τη μείωση της μεταφοράς των λιπαρών οξέων της τροφής προς το ήπαρ και την επακόλουθη ενεργοποίηση των ηπατικών LDL υποδοχέων, καθώς και την ελάττωση των χυλομικρών εξαιτίας της μείωσης της απορρόφησης του διατροφικού λίπους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορλιστάτη.

Η ορλιστάτη στις περισσότερες μελέτες μείωσε τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων κατά 17-36%^{245,255,267,268}. Πάντως, αυτή η επίδραση δεν είναι σε όλες τις μελέτες στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο^{244,245}. Ο τύπος της υπερλιπιδαιμίας πιθανά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, αφού κατά τη διάρκεια της χορήγησης ορλιστάτης η μείωση των τριγλυκεριδίων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου IIB σε σύγκριση με ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου IIA²⁵³. Επιπρόσθετα, στις περισσότερες μελέτες που δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων

παρατηρήθηκε μικρή μόνο διαφορά στην απώλεια σωματικού βάρους μεταξύ των ομάδων της ορλιστάτης και του εικονικού φαρμάκου.

Τα επίπεδα της αροΒ μειώνονται παράλληλα με τη συγκέντρωση της LDL-C σε ασθενείς υπό αγωγή με ορλιστάτη^{255,269}. Όσον αφορά τα επίπεδα της αροΑ-I φαίνεται ότι μεταβάλλονται παράλληλα με την HDL-C^{269,270}. Επιπρόσθετα, η χορήγηση ορλιστάτης έχει συσχετισθεί με τη μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης α [(Lp(a)]^{265,269}.

2.1.4 Επιδράσεις στις παραμέτρους του μεταβολισμού των υδατανθράκων

Η θεραπεία με ορλιστάτη βελτιώνει τις παραμέτρους μεταβολισμού των υδατανθράκων^{244,245,255,261,262,271-273}. Στη μελέτη The XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS), η οποία ήταν μία διπλή – τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που εκτίμησε την επίδραση της ορλιστάτης στην πρόληψη του ΣΔ2 σε 3305 παχύσαρκους ασθενείς²⁷⁴, η ορλιστάτη προκάλεσε μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους σε σύγκριση με την υγιεινοδιαιτητική αγωγή (5.8 έναντι 3.0 kg, αντίστοιχα, $p < 0.001$) και είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της επίπτωσης του ΣΔ2 σε διάστημα 4 ετών παρακολούθησης (-9% έναντι -6.2%, αντίστοιχα, δηλαδή μείωση του κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ2 κατά 37%, $p = 0.0032$)²⁷⁴. Στη μελέτη XENDOS η διαφορά στην επίπτωση του ΣΔ2 παρατηρήθηκε μόνο στους ασθενείς με IGT. Επιπρόσθετα, όμως, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης τόσο στο πρώτο όσο και στο τέταρτο έτος σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης ($p < 0.001$ μεταξύ των 2 ομάδων).

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συμμετείχαν 383 παχύσαρκοι ασθενείς, οι οποίοι αρχικά ακολούθησαν μία δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων για 8 εβδομάδες και έχασαν 14.4 ± 2.0 kg²⁷⁵. Οι ασθενείς που τελικά απώλεσαν >5% του αρχικού σωματικού βάρους (309 από 383) στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε ορλιστάτη ή εικονικό φάρμακο για 3 έτη. Στο τέλος της μελέτης οι ασθενείς που έλαβαν ορλιστάτη επανέκτησαν σημαντικά λιγότερο βάρος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (4.6 ± 8.6 έναντι 7.0 ± 7.1 kg, $p < 0.02$). Η επίπτωση του ΣΔ2 ήταν σημαντικά μειωμένη στην ομάδα της ορλιστάτης (8 νέες περιπτώσεις σε 153 ασθενείς) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (17 νέες περιπτώσεις σε 156 ασθενείς, $p = 0.041$)²⁷⁵.

Μία αναδρομική ανάλυση 7 τυχαιοποιημένων μελετών συμπεριέλαβε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ2 (ηλικίας 18 – 70 ετών), οι οποίοι είχαν HbA_{1c} 6.5 – 13% και

έλαβαν ορλιστάτη 120 mg 3 φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 6 ή 12 μήνες²⁷⁶. Η ανάλυση έδειξε ότι η ορλιστάτη βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο σε μεγαλύτερο βαθμό από τον προβλεπόμενο από την απώλεια βάρους. Πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν αυτό το φαινόμενο είναι η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, η βραδύτερη απορρόφηση του διατροφικού λίπους, η ελάττωση της μεταγευματικής συγκέντρωσης των NEFA στο πλάσμα, η μείωση του σπλαγχνικού λίπους και η διέγερση της έκκρισης του glucagon-like peptide-1 (GLP-1) στο λεπτό έντερο²⁷⁶.

Η χορήγηση της ορλιστάτης έχει συσχετισθεί με τη μείωση της απαιτούμενης δόσης της ινσουλίνης ή/και των αντιδιαβητικών δισκίων σε ασθενείς με ΣΔ2^{255,259,260,277}.

2.1.5 Επίδραση στα επίπεδα του ουρικού οξέος

Η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό πιθανά αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΚΑΝ²⁷⁸. Η χορήγηση ορλιστάτης οδηγεί, διαμέσου της απώλειας βάρους, σε μείωση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος^{269,279}.

2.1.6 Επίδραση στη NAFLD

Η απώλεια βάρους με τη χορήγηση ορλιστάτης μειώνει την ενεργότητα της γάμμα-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης (γGT)²⁷⁹. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενεργότητα της γGT μπορεί να προβλέψει την εμφάνιση του ΜετΣ και της ΚΑΝ²⁸⁰. Υπάρχουν, επίσης, ενδείξεις ότι η χορήγηση της ορλιστάτης μειώνει τη λιπώδη διήθηση και βελτιώνει την ίνωση του ήπατος σε παχύσαρκους ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα²⁸¹. Ωστόσο, σε μία μελέτη η χορήγηση του φαρμάκου συσχετίστηκε με βελτίωση των ιστολογικών ευρημάτων του ήπατος μόνο στους ασθενείς που έχασαν >9% του σωματικού βάρους²⁸².

2.1.7 Επιδράσεις σε φλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικούς δείκτες

Σε μία μελέτη η ορλιστάτη σε συνδυασμό με υποθερμιδική διαίτα είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της CRP, του TNFα, του IGF-1 και των ισοπροστανίων σε σύγκριση με την υποθερμιδική διαίτα, ακόμη και μετά από διόρθωση ως προς την απώλεια σωματικού βάρους²⁸³. Σε μία άλλη μελέτη η χορήγηση της ορλιστάτης σε συνδυασμό με διαίτα και σωματική άσκηση για 3 εβδομάδες μείωσε τα επίπεδα του ινωδογόνου, του παράγοντα VII, του παράγοντα von Willebrand και της διαλυτής P-σελεκτίνης σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους²⁸⁴.

Η παραοξονάση 1 (PON1) είναι μία εστεράση του πλάσματος που συσχετίζεται με τα HDL σωματίδια^{285,286}. Η PON1 αναστέλλει την οξειδωση της LDL και μειώνει τις φλεγμονώδεις ιδιότητες της οξειδωμένης LDL^{285,287,288}. Η χορήγηση της ορλιστάτης για 6 μήνες είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της PON1 και του λόγου PON1/HDL-C, σε σύγκριση με τη χορήγηση υποθερμιδικής διαίτας²⁸⁹.

2.1.8 Επίδραση στις αδιποκίνες

Η χορήγηση μίας δόσης 120 mg ορλιστάτης δεν μεταβάλλει τα μεταγευματικά επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα²⁹⁰. Η απώλεια σωματικού βάρους με τη χορήγηση ορλιστάτης μειώνει τα επίπεδα της λεπτίνης, ενώ αυξάνει τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης^{272,291}.

2.1.9 Συνδυασμός της ορλιστάτης με υπολιπιδαιμικά φάρμακα

i) Συνδυασμός με στατίνες

Ο συνδυασμός της ορλιστάτης με σιμβαστατίνη σε παχύσαρκους ασθενείς με υπερλιπιδαιμία είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη βελτίωση του BMI και της περιμέτρου μέσης, καθώς και μεγαλύτερη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C (-33.3 and -41.9%, αντίστοιχα), σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ορλιστάτη (-13.3% και -16.9%, αντίστοιχα) ή σιμβαστατίνη (-28% και -33.1%, αντίστοιχα)²⁹². Η μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα του συνδυασμού, πιθανά εξαιτίας της μεγαλύτερης απώλειας σωματικού βάρους²⁹². Παρόμοια αποτελέσματα είχε και ο συνδυασμός της ορλιστάτης με φλουβαστατίνη²⁹³.

ii) Συνδυασμός με φιμπράτες

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

iii) Συνδυασμός με εξετιμίμπη

Αυτός ο συνδυασμός μελετήθηκε σε 86 υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (ολική χοληστερόλη >200 mg/dL), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ορλιστάτη 120 mg 3 φορές την ημέρα ή εξετιμίμπη 10 mg την ημέρα ή συνδυασμό ορλιστάτης - εξετιμίμπης για 6 μήνες²⁹⁴. Παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της LDL-C (-32%) και της sdLDL-C (-76%) στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με την

ομάδα της ορλιστάτης (-19% και -45%, αντίστοιχα) και της εξετιμίμπης (-21% και -48%, αντίστοιχα). Επίσης, στην ομάδα του συνδυασμού παρατηρήθηκε σημαντική μείωση (σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα) του BMI, του δείκτη HOMA, του ουρικού οξέος και της ενεργότητας της LpPLA₂. Τα επίπεδα της HDL-C και της apoA-I δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία ομάδα. Στην ομάδα της ορλιστάτης η χοληστερόλη των μεγάλων HDL-2 σωματιδίων αυξήθηκε σημαντικά ($p < 0.05$), ενώ η χοληστερόλη των μικρών HDL-3 σωματιδίων μειώθηκε σημαντικά ($p < 0.05$). Στις ομάδες της εξετιμίμπης και του συνδυασμού η χοληστερόλη των μεγάλων HDL-2 σωματιδίων δεν μεταβλήθηκε, ενώ η χοληστερόλη των μικρών HDL-3 σωματιδίων μειώθηκε σημαντικά ($p < 0.05$)²⁹⁵. Στην ομάδα του συνδυασμού παρατηρήθηκε, επίσης, σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της apoC-III σε σύγκριση με την ομάδα της ορλιστάτης και των επιπέδων της apoC-II σε σύγκριση με τις ομάδες της ορλιστάτης και της εξετιμίμπης²⁹⁶.

2.1.10 Ανεπιθύμητες επιδράσεις της ορλιστάτης

Η χορήγηση της ορλιστάτης συνοδεύεται από ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες τις οποίες πρέπει να γνωρίζει ο κλινικός γιατρός²⁹⁷.

2.1.10.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της ορλιστάτης έχουν σχέση με το γαστρεντερικό σύστημα²⁹⁷. Πράγματι, οι γαστρεντερικές διαταραχές, όπως κόπρανα πλούσια σε λίπος, επιγαστρική δυσφορία, τεινεσμός, διάρροια, κοιλιακό άλγος και ραγάδες ορθού ήταν συχνότερες με τη χορήγηση του φαρμάκου αυτού σε πολλές μελέτες. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι αυτές οι γαστρεντερικές διαταραχές μειώνονταν σε συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας^{244,245,262,274,298-300}.

Σπανιότερα έχουν αναφερθεί επεισόδια χολολιθίασης, παρότι δεν υπάρχουν ενδείξεις για μειωμένη κινητικότητα της χοληδόχου κύστης³⁰¹⁻³⁰³. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα προοπτικών μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δεν έδειξαν αυξημένη επίπτωση παγκρεατίτιδας με τη χορήγηση του φαρμάκου για περισσότερο από δύο χρόνια^{244,274,275}. Ακόμη σπανιότερα, η χορήγηση ορλιστάτης έχει συσχετιστεί με σοβαρές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ηπατίτιδα από χολόσταση και υποξεία ηπατική ανεπάρκεια^{304,305}. Είναι, όμως, σημαντικό το γεγονός ότι η ορλιστάτη έχει συσχετισθεί με βελτίωση των επιπέδων των τρανσαμινασών σε ασθενείς με NAFLD, η οποία αποτελεί την

πιο συχνή αιτία διαταραχής της ηπατικής βιολογίας σε άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος^{210,306,307}.

2.1.10.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα

Η χορήγηση ορλιστάτης δεν έχει συσχετισθεί με καρδιακές αρρυθμίες. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με μια μικρή μείωση του καρδιακού ρυθμού μετά από 1 χρόνο θεραπείας³⁰⁸. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών έδειξαν ότι η χορήγηση ορλιστάτης συχνά συνοδεύεται από μια μικρή αλλά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε υγιή παχύσαρκα άτομα, σε άτομα με ΜετΣ, καθώς και σε διαβητικούς ασθενείς^{309,310}. Η ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου στην αρτηριακή πίεση συσχετίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, με την απώλεια σωματικού βάρους.

2.1.10.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το νευρικό σύστημα

Η κατάθλιψη, η οποία συχνά παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα, βελτιώνεται με τη χορήγηση ορλιστάτης³¹¹. Ωστόσο, αυτή η βελτίωση δεν διαφέρει σημαντικά σε σύγκριση με τη δίαιτα και συσχετίζεται πιθανόν με την απώλεια σωματικού βάρους³¹². Σε ορισμένες περιπτώσεις η χορήγηση της ορλιστάτης έχει συσχετισθεί με αδιαθεσία, ατονία και πονοκεφάλους^{313,314}.

2.1.10.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα

Η απώλεια σωματικού βάρους έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης και αφαλάτωσης των οστών³¹⁵. Ωστόσο, η χορήγηση ορλιστάτης δεν φαίνεται να επηρεάζει την ομοιοστασία των στοιχείων των οστών, όπως είναι το ασβέστιο, ο φωσφόρος και ο χαλκός^{316,317}. Επιπρόσθετα, η μελέτη XENDOS δεν έδειξε σημαντική μείωση στα επίπεδα της 1,25 υδροξυβιταμίνης D μετά από 4 χρόνια θεραπείας με το φάρμακο αυτό²⁷⁴.

2.1.10.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς

Το λίπος στον εντερικό σωλήνα αλληλεπιδρά με το ασβέστιο με αποτέλεσμα μικρότερη ποσότητα ασβεστίου να είναι διαθέσιμη για σύνδεση με τους εστέρες οξαλικού οξέος. Το τελικό αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι η αύξηση της απορρόφησης εστέρων οξαλικού οξέος από το γαστρεντερικό σωλήνα και η αύξηση της αποβολής τους από τους νεφρούς (εντερική υπεροξαλουρία)³¹⁸. Έχει δειχθεί σε πειραματικές μελέτες ότι η χορήγηση ορλιστάτης σε συνδυασμό με δίαιτα πλούσια σε οξαλικό οξύ οδηγεί σε αύξηση της

νεφρικής απέκκρισης εστέρων οξαλικού οξέος και αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού λίθων³¹⁸. Πρόσφατα, η ορλιστάτη συσχετίστηκε με την εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που οφειλόταν σε νεφροπάθεια από εστέρες οξαλικού οξέος σε μια ασθενή με υποκείμενη χρόνια νεφρική νόσο³¹⁹.

2.1.10.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους ενδοκρινείς αδένες

Η χορήγηση ορλιστάτης βελτιώνει το μεταβολισμό των υδατανθράκων τόσο σε υγιή όσο και σε διαβητικά άτομα, ενώ συχνά είναι απαραίτητη η μείωση των δόσεων των αντιδιαβητικών φαρμάκων που απαιτούνται για την ικανοποιητική ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔ2^{255,259,320,321}. Ωστόσο, υπάρχει μια αναφορά στη βιβλιογραφία για ένα περιστατικό διαβητικής κετοξέωσης σε μια ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, η οποία πυροδοτήθηκε από τη συστολή του εξωκυττάριου όγκου εξαιτίας υδαρών κενώσεων κατά τη διάρκεια χορήγησης της ορλιστάτης³²².

2.1.10.7 Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της ορλιστάτης

Η χορήγηση της ορλιστάτης έχει συσχετισθεί με μεμονωμένα περιστατικά δερματικών παθήσεων, όπως αγγειίτιδα και λειχηνοειδές εξάνθημα³²³. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι μεταξύ του 1998 και του 2005 έχουν αναφερθεί στην Επιτροπή για την Ασφάλεια των Φαρμάκων του Ηνωμένου Βασιλείου περίπου 1500 περιστατικά αντιδράσεων στην ορλιστάτη, από τα οποία το 12% αφορούσε δερματικές αντιδράσεις³²⁴.

1.3.10.8 Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

Φαρμακευτικές ουσίες που εμφανίζουν αλληλεπιδράσεις με την ορλιστάτη και επομένως απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε περιπτώσεις συγχορήγησης είναι οι λιποδιαλυτές βιταμίνες, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, η αμιωδαρόνη, η κυκλοσπορίνη, το βαλπροϊκό οξύ και η θυροξίνη²⁹⁷. Αντίθετα, η ορλιστάτη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της φαινυτοΐνης, της φλουοξετίνης, της μετφορμίνης, της διγοξίνης, της λοσαρτάνης, της ατενολόλης, της φουροσεμίδης, της νιφεδιπίνης, καθώς και της ατορβαστατίνης και της σιμβαστατίνης²⁹⁷.

2.2 ΦΑΙΝΟΦΙΜΠΡΑΤΗ

2.2.1 Γενικά

Η φαινοφιμπράτη είναι μία φιβπράτη 3^{ης} γενιάς. Αποτελεί μία από τις περισσότερο συνταγογραφούμενες φιβπράτες παγκοσμίως, με ενδείξεις για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας, της μικτής δυσλιπιδαιμίας και της υπερτριγλυκεριδαιμίας³²⁵.

2.2.2 Φαρμακολογία

Η φαινοφιμπράτη αποτελεί μερικώς διαλυτό εστέρα του φαινοφιμπρικού οξέος, το οποίο αποτελεί τον ενεργό μεταβολίτη της. Μετά από την πρόσληψη από το στόμα, η φαινοφιμπράτη υδρολύεται από τις εστεράσες του εντερικού τοιχώματος στον ενεργό μεταβολίτη της, το φαινοφιμπρικό οξύ, έτσι ώστε το φάρμακο δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα στην αρχική του μορφή³²⁶. Σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν φαινοφιμπράτη δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συγκέντρωση του φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση³²⁷. 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, γεγονός που επιτρέπει την ημερήσια χορήγηση³²⁸.

2.2.3 Μηχανισμός δράσης

Η φαινοφιμπράτη δρα διαμέσου ειδικών πυρηνικών υποδοχέων, των peroxisome proliferated activated receptors α (PPAR α). 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 τοιχώματος³²⁹. Οι υποδοχείς PPAR α μετά την ενεργοποίησή τους από το φαινοφιμπρικό οξύ στο κυτταρόπλασμα μεταναστεύουν στον πυρήνα, όπου σχηματίζουν ετεροδιμερή με τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος- X . Αυτά τα διμερή συνδέονται με συγκεκριμένες ακολουθίες DNA, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ή αναστολή της μεταγραφής γονιδίων υπεύθυνων για το μεταβολισμό των λιπιδίων³³⁰.

2.2.4 Επίδραση στα λιπίδια

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση κατά 20-50% των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του πλάσματος^{325,331}. Οι φιβπράτες μειώνουν τα επίπεδα των

τριγλυκεριδίων διαμέσου της αύξησης του ηπατικού καταβολισμού των ελεύθερων λιπαρών οξέων, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής πλούσιων σε τριγλυκερίδια VLDL σωματιδίων, καθώς και διαμέσου της αύξησης της έκφρασης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL). Η υποτριγλυκεριδαϊκή δράση των φιβρατών ενισχύεται περαιτέρω από τη μείωση της έκφρασης της apoC-III, μία δράση η οποία αποδίδεται επίσης στην ενεργοποίηση των PPARα υποδοχέων. Η apoC-III μειώνει τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών διαμέσου της ελάττωσης τόσο της πρόσδεσής τους με το ενδοθήλιο όσο και της διάσπασής τους από την LPL^{332,333}. Η φαινοφιμπράτη επίσης αυξάνει την έκφραση της apoA-V, ένα γεγονός που πιθανά συμβάλλει στη σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων του ορού³³⁴.

Η φαινοφιμπράτη αυξάνει τη συγκέντρωση της HDL-C κατά 10-50%, ανάλογα με το λιπιδαιμικό προφίλ και τα αρχικά επίπεδα της HDL-C (οι μεγαλύτερες αυξήσεις παρατηρούνται όταν τα αρχικά επίπεδα HDL-C είναι <40 mg/dL)³²⁵. Η αύξηση της HDL-C αποδίδεται κυρίως στη μείωση των επιπέδων της VLDL, με αποτέλεσμα τη μείωση των τριγλυκεριδίων που αποτελούν υπόστρωμα για τη δράση της CETP και, επομένως, τη μείωση της μεταφοράς χοληστερόλης από τα HDL στα VLDL σωματίδια^{335,336}. Επιπρόσθετα, οι φιβράτες ευοδώνουν τη σύνθεση της apoA-I και της apoA-II, δηλαδή των κύριων απολιποπρωτεϊνών των HDL σωματιδίων.

Είναι γνωστό ότι οι HDL δεν αποτελούνται από ομοιογενή σωματίδια. Οι αντιαθηρογόνες ιδιότητες των HDL σωματιδίων αποδίδονται κυρίως στα μικρά HDL υποκλάσματα, τα οποία είναι πιο αποτελεσματικοί υποδοχείς της χοληστερόλης και χαρακτηρίζονται από αυξημένες αντιοξειδωτικές ιδιότητες³³⁷. Η αύξηση της συγκέντρωσης της HDL-C με τη φαινοφιμπράτη αποδίδεται κυρίως στην αύξηση των επιπέδων των μικρών HDL σωματιδίων στο πλάσμα³³⁸. Πιθανά αυτή η επίδραση οφείλεται στην αύξηση της μετατροπής των μεγάλων HDL σωματιδίων σε μικρά HDL σωματίδια διαμέσου της αύξησης της ενεργότητας της ηπατικής λιπάσης.

Η φαινοφιμπράτη επίσης μειώνει τα επίπεδα της LDL-C κατά 5-20%^{325,339}. Ωστόσο, μια μικρή αύξηση των επιπέδων της LDL-C μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαϊμία, πιθανά ως αποτέλεσμα της αύξησης του καταβολισμού των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και της επακόλουθης αύξησης της LDL³⁴⁰.

Ανεξάρτητα από τις μεταβολές στη συγκέντρωση της LDL-C, η φαινοφιμπράτη αυξάνει το μέγεθος των LDL σωματιδίων και μεταβάλλει την κατανομή των LDL υποκλασμάτων από

sdLDL σε μεγάλα και μικρότερης πυκνότητας σωματίδια. Αυτή η επίδραση έχει δειχθεί σε μελέτες που χρησιμοποίησαν διαφορετικές μεθόδους προσδιορισμού της κατανομής των LDL σωματιδίων³⁴¹.

Η φαινοφιμπράτη επίσης μειώνει τις VLDL, τα κατάλοιπα των VLDL, καθώς και τις ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες τόσο σε περίοδο νηστείας όσο και μεταγευματικά^{325,342}. Η φαινοφιμπράτη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση των αθηρογόνων καταλοίπων των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Ως αποτέλεσμα, η φαινοφιμπράτη είναι το φάρμακο εκλογής σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου III³⁴³⁻³⁴⁵.

Η φαινοφιμπράτη μειώνει τα επίπεδα της apoB, της βασικής απολιποπρωτεΐνης των LDL σωματιδίων και των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών³³¹. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έδειξαν μείωση της συγκέντρωσης της λιποπρωτεΐνης (a) με τη χορήγηση φαινοφιμπράτης, αν και για αυτό το ζήτημα δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα.

Οι φιβράτες είναι χρήσιμα φάρμακα σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία. Η φαινοφιμπράτη βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΣΔ2 και ΜετΣ, οι οποίοι συχνά έχουν ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών^{327,346,347}. Πάντως, η δράση των φιβρατών φαίνεται ότι εξαρτάται από το λιπιδαιμικό φαινότυπο, καθώς διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η μείωση των τριγλυκεριδίων με τη χορήγηση της φαινοφιμπράτης είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία (σε ορισμένες περιπτώσεις >50%), αλλά είναι μικρότερη σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (συνήθως <30%)^{348,349}. Παρόμοια, όπως αναφέρθηκε, η δυνατότητα της φαινοφιμπράτης να μειώνει τα επίπεδα της LDL-C εξαρτάται από την αρχική συγκέντρωση της LDL-C³⁴⁹⁻³⁵¹.

2.2.5 Επίδρασεις σε άλλους παράγοντες

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη βελτιώνει το μεταβολισμό των υδατανθράκων σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία η/και ΜετΣ^{352,353}. Πιθανά η υπερτριγλυκεριδαιμία συμβάλλει στην αύξηση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και, επομένως, η φαινοφιμπράτη διαμέσου της μείωσης των τριγλυκεριδίων του πλάσματος συμβάλλει στη βελτίωση της δράσης της ινσουλίνης.

Η φαινοφιμπράτη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του ουρικού οξέος του πλάσματος^{354,355}. 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 στα επίπεδα του ουρικού οξέος του πλάσματος που προκαλείται από τη

φαινοφιμπράτη είναι ανεξάρτητη από τις μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων^{343,356}. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με λοσαρτάνη (ένα αντιυπερτασικό φάρμακο με ουρικοζουρική δράση) συνοδεύεται από μια αθροιστική μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος του πλάσματος^{357,358}. Η υποουριχαιμική αυτή δράση της φαινοφιμπράτης μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία³⁵⁹.

Η φαινοφιμπράτη μειώνει τα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα³⁶⁰. Η ενεργοποίηση των PPARα 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 θρόμβωση³⁶⁰. Η φαινοφιμπράτη έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αφού αναστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών, όπως η IL6 και ο TNFα, διαμέσου της μείωσης της ενεργότητας του NF-κΒ^{343,361}.

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της CRP^{362,363}. Επίσης έχουν αναφερθεί και άλλες αντιφλεγμονώδεις δράσεις του φαρμάκου, όπως μείωση των επιπέδων της LpPLA2 και αύξηση της HDL-LpPLA2 και της PON1^{349,364-368}. Η φαινοφιμπράτη επίσης εμφανίζει αντιοξειδωτική δράση, ενώ μειώνει τα επίπεδα του αμυλοειδούς Α, την παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου και τη συγκέντρωση προϊόντων από την οξείδωση των λιπιδίων^{343,369}.

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού^{370,371}. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η φαινοφιμπράτη αναστέλλει την παραγωγή των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών, πιθανά εξαιτίας της ενεργοποίησης των PPARα που αναστέλλουν την έκφραση του ενζύμου κυκλοοξυγενάση 2 (COX-2)³⁷². 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 κρεατινίνης του πλάσματος³⁴³. Επομένως, η φαινοφιμπράτη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Στις μελέτες Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) και Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) η φαινοφιμπράτη προκάλεσε αύξηση της κρεατινίνης^{373,374}. Σε μία πρόσφατη ανάλυση της μελέτης FIELD, στην οποία 9795 ασθενείς με ΣΔ2 (50 - 75 ετών) έπειτα από μία περίοδο 6 εβδομάδων στην οποία έλαβαν φαινοφιμπράτη τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ή εικονικό φάρμακο για 5 έτη, η κρεατινίνη του πλάσματος αυξήθηκε ($p < 0.001$), αλλά γρήγορα επανήλθε στα αρχικά

επίπεδα μετά την έναρξη χορήγησης του εικονικού φαρμάκου³⁷⁵. Στην ομάδα της φαινοφιμπράτης η κρεατινίνη 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 του εκτιμώμενου GFR (1.19 έναντι 2.03 ml/min/1.73m^2 ετησίως, $p < 0.001$). Στο τέλος της μελέτης ο GFR μειώθηκε λιγότερο σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα στην ομάδα της φαινοφιμπράτης (1.9 ml/min/1.73m^2), $p = 0.065$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (6.9 ml/min/1.73m^2 , $p < 0.001$). Επιπρόσθετα, η φαινοφιμπράτη μείωσε το λόγο αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων κατά 24% σε σύγκριση με μείωση κατά 11% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0.001$). Πρέπει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων³⁷⁵. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η φαινοφιμπράτη, παρά την αρχική αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης, μπορεί να καθυστερήσει την πρόοδο της αλβουμινουρίας και την επιδείνωση του GFR σε ασθενείς με ΣΔ2.

Η φαινοφιμπράτη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης του πλάσματος³²⁵. Ο υποκείμενος μηχανισμός είναι αδιευκρίνιστος. 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 GFR και, επομένως, μείωση και της νεφρικής απέκκρισης της ομοκυστεΐνης^{376,377}. Επειδή η ομοκυστεΐνη θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ, η αύξηση των επιπέδων της έχει προταθεί ως πιθανός μηχανισμός που μπορεί να περιορίσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με φαινοφιμπράτη στην πρόληψη της ΚΑΝ. Είναι ενδιαφέρον ότι η προσθήκη βιταμινών (φυλλικό οξύ και Β6, Β12) προλαμβάνει την αύξηση της ομοκυστεΐνης που προκαλείται από τη φαινοφιμπράτη³⁷⁸.

2.2.6 Μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

Στη μελέτη FIELD συμμετείχαν 9795 ασθενείς ηλικίας 50-75 ετών με ΣΔ2, από τους οποίους 2131 είχαν εγκατεστημένη ΚΑΝ³⁷⁴. Στους ασθενείς χορηγήθηκε φαινοφιμπράτη 200 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 5 χρόνια. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο [ΟΕΜ ή θάνατος από ΚΑΝ] παρατηρήθηκε σε 288 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και σε 259 ασθενείς στην ομάδα της φαινοφιμπράτης (σχετική μείωση 11%, $p = 0.16$). Αυτό το εύρημα αντιστοιχεί σε σημαντική μείωση της τάξης του 24% στα μη θανατηφόρα ΟΕΜ ($p = 0.01$) και σε μη στατιστικά σημαντική αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Επιπρόσθετα, τα

συνολικά καρδιαγγειακά επεισόδια (καρδιαγγειακός θάνατος, OEM, AEE και στεφανιαία ή καρωτιδική επαναγγείωση) μειώθηκαν κατά 11% ($p = 0.04$). Η θνησιμότητα ήταν 6.6% στην ομάδα ελέγχου και 7.3% στην ομάδα της φαινοφιμπράτης ($p = 0.18$). Ωστόσο, το γεγονός ότι περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (17%) ελάμβαναν ταυτόχρονα επιπρόσθετη υπολιπιδαιμική θεραπεία, κυρίως στατίνες, σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φαινοφιμπράτη (8%) ($p < 0.001$) πιθανά απέκρυψε μία μεγαλύτερη κλινική ωφέλεια 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 στη μικροαγγειακή νόσο, 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%, $p = 0.011$)^{379,380}.

2.2.7 Συνδυασμοί με υπολιπιδαιμικά φάρμακα

2.2.7.1 Συνδυασμός με στατίνες

Οι διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης καθιστούν λογικό το συνδυασμό φιβράτης με στατίνη στη θεραπεία ασθενών με σοβαρή μικτή δυσλιπιδαιμία ανθεκτική στη μονοθεραπεία. Πράγματι, ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης-στατίνης έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε η μελέτη ACCORD, στην οποία 5518 ασθενείς με ΣΔ2 υπό θεραπεία με σιμβαστατίνη τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ή εικονικό φάρμακο για 4.7 χρόνια³⁷³. Η ετήσια εμφάνιση του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου (πρώτο μη θανατηφόρο OEM, μη θανατηφόρο AEE ή θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια) ήταν 2.2% στην ομάδα της φαινοφιμπράτης και 2.4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος στην ομάδα της φαινοφιμπράτης 0.92, 95% CI 0.79 - 1.08, $p = 0.32$). Η ετήσια θνησιμότητα ήταν 1.5% στην ομάδα της φαινοφιμπράτης και 1.6% στο εικονικό φάρμακο (σχετικός κίνδυνος 0.91, 95% CI 0.75 - 1.10, $p = 0.33$). Πάντως, πρέπει να σημειωθεί ότι μία προσχεδιασμένη υποανάλυση των δεδομένων της μελέτης έδειξε μία πιθανή ωφέλεια στους ασθενείς που είχαν υψηλά αρχικά επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλά αρχικά επίπεδα HDL-C και έλαβαν συνδυασμό φαινοφιμπράτης-σιμβαστατίνης³⁷³.

2.2.7.2 Συνδυασμός φαινοφιμπράτης-εζετιμίμπης

Σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία στους οποίους η χορήγηση στατίνης προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να χορηγηθεί συνδυασμός φαινοφιμπράτης με εζετιμίμπη. Μελέτες έδειξαν ότι αυτός ο συνδυασμός βελτιώνει σημαντικά το λιπιδαιμικό προφίλ^{381,382}.

Σε μία μελέτη συμμετείχαν 625 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, εζετιμίμπη 10 mg/ημέρα, φαινοφιμπράτη 160 mg/ημέρα ή συνδυασμό τους για 12 εβδομάδες³⁸³. Ο συνδυασμός μείωσε σημαντικά περισσότερο τα επίπεδα της LDL-C (-20.4%), της nonHDL-C (-30.4%), και των τριγλυκεριδίων (-44.0%, $p < 0.001$ έναντι της μονοθεραπείας). Η συγκέντρωση της HDL-C αυξήθηκε κατά 19.0% στην ομάδα του συνδυασμού ($p < 0.001$ έναντι των αρχικών επιπέδων, όμως $p = NS$ έναντι της μονοθεραπείας με φαινοφιμπράτη)³⁸³. Μετά από τέλος της αρχικής περιόδου των 12 εβδομάδων, οι περισσότεροι από τους ασθενείς (576 από τους 625) εκτιμήθηκαν και μετά από 48 εβδομάδες. Σε αυτή τη δεύτερη φάση της μελέτης οι ασθενείς που πήραν εζετιμίμπη ή εικονικό φάρμακο έλαβαν συνδυασμό φαινοφιμπράτης/εζετιμίμπης ή μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη, αντίστοιχα³⁸⁴. Οι μεταβολές της LDL-C (-22.0% έναντι -8.6%), της nonHDL-C (-31.6% έναντι -19.4%), των τριγλυκεριδίων (-46.0% έναντι -41.8%), της HDL-C (+20.9% έναντι +17.8%) και της apoB (-25.2% έναντι -16.2%) ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη (όλα $p < 0.05$)³⁸⁴.

Σε μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη, 43 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 10 mg/ημέρα ή σε συνδυασμό φαινοφιμπράτης 160 mg/ημέρα με εζετιμίμπη 10 mg/ημέρα³⁸⁵. Παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση της LDL-C (-34.6% με το συνδυασμό, -36.7% με την ατορβαστατίνη, $p = 0.46$) και παρόμοια αύξηση της HDL-C στις 2 ομάδες (+10.0% με το συνδυασμό, +8.9% με την ατορβαστατίνη, $p = 0.778$). Ο συνδυασμός μείωσε σε μεγαλύτερο βαθμό τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (-25.4%, ατορβαστατίνη -14.5%, $p = 0.079$), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο λόγο ολικής χοληστερόλης/HDL-C (συνδυασμός -29.0%, ατορβαστατίνη -28.7%, $p = 0.904$). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με εζετιμίμπη πιθανά αποτελεί εναλλακτική επιλογή για τους ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν στατίνη.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη 60 ασθενείς με LDL-C ≥ 160 mg/dL, τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dL και ≤ 405 mg/dL και τουλάχιστον δύο από τα κριτήρια για τη

διάγνωση του ΜετΣ (χαμηλή HDL-C, υψηλή αρτηριακή πίεση, υψηλή γλυκόζη νηστείας ή αυξημένη περίμετρο μέσης) τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη 145 mg/ημέρα, εζετιμίμη 10 mg/ημέρα ή το συνδυασμό τους για 12 εβδομάδες³⁸⁶. Ο συνδυασμός σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη ή εζετιμίμη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της LDL-C (-36.2% έναντι -22.4% και -22.8%, αντίστοιχα), της ολικής χοληστερόλης (-27.9% έναντι -18.9% και -17.1%, αντίστοιχα), της nonHDL-C (-36.2% έναντι -24.8% και -20.9%, αντίστοιχα), και της apoB (-33.3% έναντι -24.5% και -18.7%, αντίστοιχα, $p < 0.001$ για όλες τις συγκρίσεις. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της HDL-C βελτιώθηκαν περισσότερο στις ομάδες που έλαβαν φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με την ομάδα της εζετιμίμης³⁸⁶.

Μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με εζετιμίμη έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή των LDL σωματιδίων σε μεγαλύτερα μικρότερης πυκνότητας σωματίδια, χωρίς ωστόσο αυτές οι μεταβολές να είναι στατιστικά σημαντικές έναντι της φαινοφιμπράτης σε όλες τις μελέτες^{383,386,387}. Παρόμοια είναι και η επίδραση στα επίπεδα της hsCRP³⁸⁶.

2.2.7.3 Συνδυασμός φαινοφιμπράτης με ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων

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

2.2.7.4 Συνδυασμός με ω -3 λιπαρά οξέα

Αυτός ο συνδυασμός είναι χρήσιμος σε ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, 163 ασθενείς με ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (>500 mg/dL) υπό θεραπεία με φαινοφιμπράτη τυχαιοποιήθηκαν σε ω -3 λιπαρά οξέα ή εικονικό φάρμακο. Ο συνδυασμός μείωσε σε μεγαλύτερο βαθμό τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη (-60.8% έναντι -53.8%, αντίστοιχα, $p = 0.059$). Επιπρόσθετα, μετά το τέλος της μελέτης προστέθηκαν ω -3 λιπαρά οξέα σε 58 ασθενείς που έπαιρναν φαινοφιμπράτη, με αποτέλεσμα μία κατά 17.5% επιπρόσθετη μείωση των τριγλυκεριδίων ($p = 0.003$).

2.2.8 Ανεπιθύμητες επιδράσεις της φαινοφιμπράτης

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της φαινοφιμπράτης αφορούν:

2.2.8.1 Μυοπάθεια

Μία από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φμπρατών είναι η μυοπάθεια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ραβδομυόλυση. Η εμφάνιση ραβδομυόλυσης συσχετίζεται κυρίως με τη χορήγηση της γεμφιμπροζίλης, ιδιαίτερα όταν αυτή συγχորηγείται με στατίνες. Συνήθως η έναρξη των συμπτωμάτων είναι αιφνίδια στην έναρξη της θεραπείας.

2.2.8.2 Ηπατοτοξικότητα

Συχνά η χορήγηση των φμπρατών συνοδεύεται από αύξηση των τρανσαμινασών. Όμως στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπάρχει υποκείμενη ηπατική βλάβη. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί ορισμένα μεμονωμένα περιστατικά ηπατοπάθειας, όπως κίρρωση, ηπατίτιδα, καθώς και ηπατικό αδένωμα μετά τη χορήγηση φμπρατών.

2.2.8.3 Γαστρεντερικές διαταραχές

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

Υπάρχει μεγάλη συζήτηση στη βιβλιογραφία για το ενδεχόμενο αυξημένης επίπτωσης χολολιθιάσης κατά τη χορήγηση φμπρατών. Πράγματι, ορισμένες επιδημιολογικές, αλλά και ορισμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, έχουν συσχετίσει τις φμπράτες με

αυξημένη συχνότητα χολολιθίασης ή/και χολοκυστεκτομής. Ο πιθανότερος υποκείμενος μηχανισμός για αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ο αυξημένος κορεσμός της χολής με χοληστερόλη. Αξίζει να σημειωθεί ότι συχνά οι χολόλιθοι εξαφανίζονται μετά τη διακοπή της αγωγής με φιμπράτες. Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας μετά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων. Η παγκρεατίτιδα σε αυτές τις περιπτώσεις πιθανά συσχετίζεται με την υποκείμενη χολολιθίαση ή με την υπερτριγλυκεριδαμία των ασθενών που παίρνουν φιμπράτες.

2.2.8.4 Δερματικές ανεπιθύμητες επιδράσεις

Έχουν περιγραφεί διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα και τον υποδόριο ιστό, όπως π.χ. φωτοευαισθησία, εξανθήματα, πολύμορφο ερύθημα, αλωπεκία και κνησμός. 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.

2.2.8.5 Περιφερική νευροπάθεια

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

2.2.8.6 Στυτική δυσλειτουργία

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

2.2.8.7 Γυναικομαστία

Έχουν αναφερθεί δύο μόνο περιστατικά γυναικομαστίας μετά από αγωγή με φιμπράτες. Στο ένα από αυτά η γυναικομαστία υποχώρησε μετά τη διακοπή της θεραπείας.

2.2.8.8 Νεφροτοξικότητα

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. Επίσης, έχει παρατηρηθεί αύξηση της κρεατινίνης του ορού μετά τη χορήγηση φιμπρατών, η οποία όμως συνήθως υποχωρεί με τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής και πιθανά δεν αντιπροσωπεύει νεφρική βλάβη. Η αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης πιθανά να οφείλεται στη μείωση της σύνθεσης των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών στο νεφρό που αποδίδεται στη μείωση της έκφρασης της κυκλοοξυγενάσης (COX-2). Με αυτό τον τρόπο μειώνεται η αιματική ροή στους νεφρούς, αφού προκαλείται αγγειοσυσπασση στα νεφρικά αγγεία. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν κάποια μεμονωμένα περιστατικά νεφροπάθειας που έχουν αποδοθεί στη θεραπεία με φιμπράτες. Συγκεκριμένα, έχουν καταγραφεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού ή επεμβάσεις στην καρδιά, καθώς και διάμεση νεφρίτιδα ή/και νεφρωσικό σύνδρομο.

2.2.8.9 Αιμοποιητικό σύστημα

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

2.2.8.10 Αυτοάνοσες διαταραχές

Η χορήγηση φιμπρατών έχει συσχετισθεί σε σπάνιες περιπτώσεις με αυτοάνοσες διαταραχές, όπως ψωρίαση, πολυμυοσίτιδα, πολυαρθρίτιδα, συμμετρική πολυαρθραλγία

και αναφυλαξία. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο υποκείμενος μηχανισμός για αυτές τις διαταραχές.

2.2.8.11 Κεντρικό νευρικό σύστημα

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η κεφαλαλγία, η οποία όμως σπάνια οδηγεί σε διακοπή της θεραπείας, ενώ δεν είναι σαφές εάν η συχνότητά της είναι μεγαλύτερη με τις φιμπράτες ή με το εικονικό φάρμακο. Άλλωστε, οι παροδικές κεφαλαλγίες είναι ένα κοινό σύμπτωμα που μπορεί να παρατηρηθεί ανεξάρτητα από τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Άλλες παρενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η κόπωση, η ζάλη, η αδυναμία, ο ίλιγγος και οι διαταραχές του ύπνου.

2.2.8.12 Θρομβοεμβολική νόσος

Μέχρι πρόσφατα μόνο η κλοφιβράτη είχε συσχετισθεί με θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Ωστόσο, στη μελέτη FIELD η φαινοφιμπράτη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για πνευμονική εμβολή (0.7% έναντι 1.1%, $p = 0.0003$) και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (67 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. Πράγματι, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η υπερομοκυστεϊναιμία πιθανά αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αθηροθρόμβωση. Ωστόσο, η μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση βιταμινών του συμπλέγματος Β και φυλλικού οξέος δεν οδήγησε σε ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε δυο μεγάλες μελέτες. 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 3

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

3.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Το διαιτητικό λίπος, μετά την απορρόφησή του από το γαστρεντερικό σωλήνα, ενσωματώνεται στα πλούσια σε τριγλυκερίδια χυλομικρά³⁸⁸, τα οποία στην κυκλοφορία προσλαμβάνουν την apoC-II από τις HDL³⁸⁹. Τα χυλομικρά καταβολίζονται με τη βοήθεια της LPL, η οποία εντοπίζεται στα τριχοειδή των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού³⁹⁰. Το ένζυμο αυτό υδρολύει τριγλυκερίδια των χυλομικρών με αποτέλεσμα την απελευθέρωση λιπαρών οξέων, τα οποία είτε αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό είτε χρησιμοποιούνται για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών. Τα κατάλοιπα (remnant) των χυλομικρών που προκύπτουν προσλαμβάνονται από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος³⁹¹. Τα κύτταρα αυτά έχουν μία πρωτεΐνη, η οποία συσχετίζεται με τον υποδοχέα των LDL (LRP ή chylomicron remnant receptor) και η οποία συνδέεται με την apoE. Το λιπιδιακό συστατικό των καταλοίπων των χυλομικρών μετά την είσοδό τους στα ηπατοκύτταρα είτε αποθηκεύεται είτε καταβολίζεται είτε επανεκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα ως ουσιαστικό συστατικό των ενδογενών πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, δηλαδή των VLDL³⁹².

Η ηπατική παραγωγή λιποπρωτεϊνών εξαρτάται από την παροχή γλυκόζης και λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα και επηρεάζεται σημαντικά από ορμονικούς παράγοντες, κυρίως από την ινσουλίνη³⁹². Όπως και τα χυλομικρά, οι VLDL καταβολίζονται στην κυκλοφορία από την LPL. Το ένζυμο αυτό ενεργοποιείται από την apoC-II, ενώ η apoC-III αναστέλλει τη δραστηριότητά του³⁹³. Με την επίδραση της LPL, οι VLDL μετατρέπονται στις ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL), οι οποίες αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως κατάλοιπα των VLDL. Οι IDL είναι σχετικά πλούσιες σε χοληστερόλη και ένα μέρος τους προσλαμβάνεται άμεσα από τα ηπατοκύτταρα διαμέσου υποδοχέων που συνδέονται με την apoE (κατά πάσα πιθανότητα πρόκειται για τους ίδιους υποδοχείς που αναγνωρίζουν την apoB των LDL). Οι υπόλοιπες IDL υφίστανται την επίδραση της ηπατικής λιπάσης³⁹⁴ και μετατρέπονται σε LDL³⁹⁵. Οι LDL είναι πλούσιες σε χοληστερόλη και πτωχές σε τριγλυκερίδια, έχουν ως κύρια πρωτεΐνη την apoB-100 και χρησιμεύουν για τη μεταφορά της χοληστερόλης στο πλάσμα.

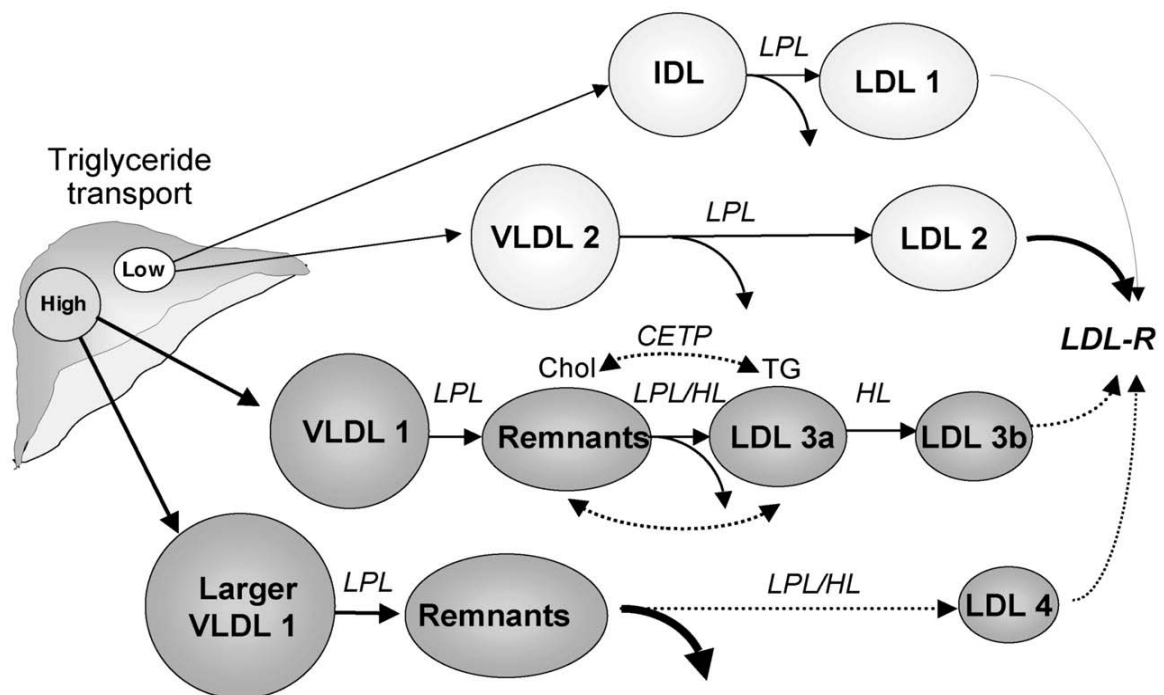
Οι LDL μεταβολίζονται διαμέσου των LDL υποδοχέων, οι οποίοι υπάρχουν κυρίως στα ηπατοκύτταρα και αναγνωρίζουν την apoB-100, δηλαδή την πρωτεΐνη που υπάρχει στην επιφάνεια των LDL³⁹⁶. Ο αριθμός και η δραστηριότητα των LDL υποδοχέων είναι καθοριστικής σημασίας για τη ρύθμιση της συγκέντρωσης των LDL στο 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 ηπατοκύτταρα³⁹⁷. Πράγματι, η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης χοληστερόλης που οφείλεται στη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (είτε στατινών που μειώνουν την ενδοκυττάρια σύνθεση χοληστερόλης είτε ρητινών δέσμευσης χολικών οξέων που διακόπτουν τον εντεροηπατικό κύκλο των χολικών οξέων και αυξάνουν τη μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά οξέα), έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων και του καταβολισμού των LDL και των καταλοίπων των VLDL.

Οι HDL παράγονται στο ήπαρ και το έντερο ή προέρχονται από τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης³⁹⁸. Σύμφωνα με αυτή τη θεώρηση, οι HDL δεσμεύουν την πλεονάζουσα χοληστερόλη των κυττάρων ή και των αθηρωματικών πλακών. Η μετακίνηση της χοληστερόλης από τα κύτταρα στις αρχέγονες HDL γίνεται διαμέσου των ABCA1 μεταφορέων που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων. Η ελεύθερη χοληστερόλη στη συνέχεια εστεροποιείται με την επίδραση του ενζύμου ακυλοτρανσφεράση της χοληστερόλης (LCAT)³⁹⁹. Η εστεροποιημένη χοληστερόλη μεταφέρεται διαμέσου της CETP σε άλλες πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες και διαμέσου αυτών, είτε στα ηπατοκύτταρα είτε στα περιφερικά κύτταρα για τη στεροειδογένεση⁴⁰⁰. Νεότερες μελέτες έδειξαν ότι οι υποδοχείς SR-B1 διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην άμεση μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τις HDL στα ηπατοκύτταρα⁴⁰¹.

3.2 ΜΙΚΡΑ ΠΥΚΝΑ LDL (sdLDL) ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ

3.2.1 Σχηματισμός των sdLDL σωματιδίων (εικόνα 2)

Οι LDL είναι ένας ετερογενής πληθυσμός σωματιδίων όσον αφορά το μέγεθος, την πυκνότητα και τη χημική τους σύσταση⁴⁰². Το 1988, οι *Austin και συν*⁴⁰³ αναγνώρισαν δύο LDL φαινότυπους ανάλογα με το μέγεθος των LDL σωματιδίων: ο φαινότυπος A, που χαρακτηρίζεται από επικράτηση των μεγάλων LDL σωματιδίων (>255 Å), και ο φαινότυπος B, που χαρακτηρίζεται από επικράτηση των sdLDL σωματιδίων (<255 Å).



Εικόνα 2. Σχηματισμός των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων

Επιπρόσθετα, οι *Austin και συν*⁴⁰⁴ έδειξαν ότι ο φαινότυπος B συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Περίπου το 50% της μεταβλητότητας του μεγέθους των LDL σωματιδίων καθορίζεται από τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων στον ορό⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁷. Σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξάνεται η μεταφορά τριγλυκεριδίων από τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες (VLDL και χυλομικρά) στις LDL (που είναι πτωχές σε τριγλυκερίδια) και η μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τις LDL στις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες (που είναι πτωχές σε χοληστερόλη). Η μετακίνηση αυτή των

λιπιδίων γίνεται με τη δράση της CETP^{114,116,408} και οδηγεί στο σχηματισμό πλούσιων σε τριγλυκερίδια και πτωχών σε χοληστερόλη LDL σωματιδίων. Τα τριγλυκερίδια αυτών των LDL στη συνέχεια υδρολύονται από την ηπατική λιπάση με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό των sdLDL σωματιδίων^{116,408-410}. Η δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης επηρεάζεται από τις ορμόνες του φύλου^{402,409}.

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση των sdLDL⁴¹¹⁻⁴²⁰. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των sdLDL είναι το κάπνισμα^{421,422}, η διατροφή⁴²³⁻⁴²⁵, τα επίπεδα της HDL-C⁴²⁶, οι πολυμορφισμοί της CETP⁴²⁷⁻⁴³⁰, της HL^{427,430,431}, της LPL^{430,432} και της apoA-V^{433,434}, καθώς και ο γονότυπος του LDL υποδοχέα⁴³⁵ σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

3.2.2 Αθηρογόνος δυνατότητα των sdLDL σωματιδίων

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των sdLDL σωματιδίων τους προσδίδουν αυξημένη αθηρογόνο δυνατότητα. Τα sdLDL διεισδύουν εύκολα στον υπενδοθηλιακό χώρο του αρτηριακού τοιχώματος και συνδέονται με τις πρωτεογλυκάνες του έσω χιτώνα^{436,437}. Επιπρόσθετα, τα sdLDL εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στην οξείδωση με αποτέλεσμα την πρόσληψη τους από τα μακροφάγα και τη διευκόλυνση του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων⁴³⁸. Τα οξειδωμένα LDL σωματίδια αναστέλλουν την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθηλίο και προάγουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου^{439,440}. Τα sdLDL σωματίδια δεν αναγνωρίζονται εύκολα από τον LDL υποδοχέα με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη παραμονή τους στην κυκλοφορία⁴⁴¹⁻⁴⁴⁴.

3.2.3 Συσχέτιση με την εμφάνιση της ΚΑΝ

Η συσχέτιση μεταξύ των sdLDL σωματιδίων και της ΚΑΝ έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες, οι περισσότερες από τις οποίες έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική θετική συσχέτιση^{445,446}. Η επικράτηση των sdLDL συσχετίζεται με 2-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ (ΟΕΜ ή αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη ΣΝ) σε αρκετές συγχρονικές μελέτες^{403,447-451}. Επιπρόσθετα, αρκετές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι το μικρό μέγεθος των LDL σωματιδίων αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση ΣΝ⁴⁵²⁻⁴⁵⁵. Στην Quebec Cardiovascular Study, μια μέγιστη διάμετρος των LDL σωματιδίων <25.4 nm συσχετιζόταν με μία κατά 3.6 φορές αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΝ (95% CI 1.5-8.8)⁴⁵³. Η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη από τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της HDL-C και της LDL-C, αλλά

γίνονταν μικρότερη μετά τη διόρθωση για τα επίπεδα της apoB και του λόγου ολική χοληστερόλη/HDL-C. Μία ανάλυση των αποτελεσμάτων της ίδιας μελέτης έδειξε ότι η συγκέντρωση της sdLDL-C συσχετιζόταν με τη σοβαρότητα της ΣΝ ανεξάρτητα από τα επίπεδα της LDL-C, της HDL-C και της apoB ($p < 0.05$)⁴⁵⁶. Ωστόσο, η προοπτική μελέτη EPIC-Norfolk έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της sdLDL-C και της εμφάνισης ΣΝ δεν ήταν ανεξάρτητη από τις άλλες λιπιδαιμικές παραμέτρους⁴⁵⁷.

Παρά την πληθώρα των ενδείξεων για την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των sdLDL σωματιδίων και του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ, υπάρχουν δεδομένα που δεν υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας τέτοιας συσχέτισης. Για παράδειγμα, μια μελέτη ασθενών/μαρτύρων έδειξε ότι νορμολιπιδαιμικοί ασθενείς με ΣΝ είχαν αυξημένο μέγεθος LDL σωματιδίων σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές και ότι η συσχέτιση των μεγάλων LDL σωματιδίων με τη ΣΝ ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το BMI, καθώς και από τα επίπεδα της HDL-C και της VLDL-C⁴⁵⁸. Επίσης, το αυξημένο μέγεθος των LDL σωματιδίων ήταν ανεξάρτητος δείκτης για την εμφάνιση νέων ΟΣΣ σε ασθενείς με ΣΝ⁴⁵⁹.

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των sdLDL σωματιδίων και της αθηροσκληρωτικής νόσου των καρωτίδων⁴⁶⁰⁻⁴⁶².

3.3 ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ HDL

Πολλές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν την αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL-C και του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ⁴⁶³. Οι HDL δεν αποτελούνται από ομοιογενή σωματίδια αλλά από διακριτά υποκλάσματα που διαφέρουν ως προς το μέγεθος, την πυκνότητα, τη σύσταση και άλλες φυσικοχημικές παραμέτρους³³⁷. Διάφορες μέθοδοι που χρησιμοποιούν ως αρχή τη διαφορετική πυκνότητα, το μέγεθος ή το φορτίο των σωματιδίων (υπερφυγοκέντρωση, ηλεκτροφόρηση, πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός κλπ.) έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των υποκλασμάτων των HDL⁴⁶⁴. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι καμία από τις μεθόδους προσδιορισμού δεν έχει δώσει οριστικά συμπεράσματα όσον αφορά την προγνωστική αξία των διαφόρων υποκλασμάτων. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΣΝ έχουν μικρότερα και μεγαλύτερης πυκνότητας HDL σωματίδια και οδήγησαν στη θεώρηση ότι τα μεγάλα HDL σωματίδια παρέχουν μεγαλύτερη προστασία. Τα τελευταία έτη διάφορες μελέτες έδειξαν ότι οι αντιαθηρογόνες ιδιότητες της HDL κυρίως αποδίδονται στα μικρά HDL σωματίδια, που αποτελούν αποτελεσματικούς υποδοχείς χοληστερόλης και χαρακτηρίζονται από αυξημένη

αντιοξειδωτική ικανότητα σε σύγκριση με τα μεγάλα HDL σωματίδια^{337,465}. 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 σωματιδίων⁴⁶⁶. Παρόμοια, στη μελέτη BECAIT (Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial), μία αγγειογραφική μελέτη που εκτίμησε την επίδραση της μπεζαφιμπράτης σε ένα πληθυσμό ανδρών με χαμηλή HDL-C, η θετική επίδραση της μπεζαφιμπράτης συσχετίστηκε με την αύξηση των επιπέδων των μικρών HDL σωματιδίων⁴⁶⁷.

Γενικότερα φαίνεται ότι οι αντιαθηρογόνες δράσεις των HDL σωματιδίων είναι αναποτελεσματικές σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο⁴⁶⁸. Μάλιστα, το ΜετΣ και ο ΣΔ2 χαρακτηρίζονται όχι μόνο από χαμηλά επίπεδα HDL-C αλλά επίσης από δυσλειτουργικά HDL σωματίδια. Αυτά τα δυσλειτουργικά σωματίδια χαρακτηρίζονται από μεταβολές της δομής και του μεταβολισμού τους. Συγκεκριμένα έχει αναφερθεί εμπλουτισμός του πυρήνα τους με τριγλυκερίδια, διαταραχή του σχηματισμού της apoA-I, αντικατάσταση της apoA-I από αμυλοειδές A και γενικότερη τροποποίηση της λιποπρωτεΐνης από την οξείδωση⁴⁶⁸.

3.4 Η ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΗ ΜΕ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΗ A₂ (LIPOPROTEIN ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A₂, LpPLA₂)

3.4.1 Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)

Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (platelet activating factor, PAF) είναι ένα αιθερικό φωσφολιπίδιο με πολυάριθμες βιολογικές δράσεις. Οφείλει την ονομασία του στην ιδιότητα του να επάγει την έκκριση βιοδραστικών ουσιών από τα αιμοπετάλια, καθώς και τη συσσώρευση αυτών των κυττάρων⁴⁶⁹.

In vitro πειράματα έδειξαν ότι διάφοροι τύποι ανθρώπινων κυττάρων έχουν την ικανότητα να παράγουν PAF τόσο σε βασικές συνθήκες όσο και μετά από κατάλληλα ερεθίσματα. Τέτοια κύτταρα είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα⁴⁷⁰, τα πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα⁴⁷¹, τα ηωσινόφιλα, τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα⁴⁷¹, τα αιμοπετάλια, τα μαστοκύτταρα, καθώς και τα σπερματοζωάρια⁴⁷². Ο PAF δρώντας ως παρακρινές μόριο ενεργοποιεί τα γειτονικά κύτταρα (π.χ. τα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα, τα λεία μυϊκά κύτταρα κτλ)

επάγοντας βιολογικά φαινόμενα, όπως την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, τη βιοσύνθεση εικοσανοειδών, την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου κ.τ.λ.^{473,474}.

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

Η Lp-PLA₂ του πλάσματος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Farr και συνεργάτες⁴⁷⁵, 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-PAF⁴⁷⁶. 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^{477,478}.

Μία σειρά από κύτταρα, όπως τα μακροφάγα⁴⁷⁹, τα αιμοπετάλια^{480,481}, τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα⁴⁸² και τα ηπατοκύτταρα⁴⁸³ έχουν την ικανότητα να παράγουν και να εκκρίνουν το ένζυμο του πλάσματος. Επιπρόσθετες μελέτες έδειξαν ότι η LpPLA₂ του πλάσματος παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα, τα οποία ωστόσο διατηρούν ένα μικρό μέρος από την ενεργότητα του ενζύμου⁴⁸⁴. Η κατανομή του mRNA των κυττάρων των αντίστοιχων οργάνων υποδεικνύει ότι υπάρχει πολύ σημαντική έκφραση της LpPLA₂ του πλάσματος στον εγκέφαλο, στο λευκό λιπώδη ιστό και στον πλακούντα⁴⁸⁴. Τέλος, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει έκφραση της Lp-PLA₂ στην ανθρώπινη αορτή⁴⁸⁵. Τα ηπατοκύτταρα παράγουν σημαντικές ποσότητες Lp-PLA₂ μετά από κατάλληλο ερεθισμό, αλλά το μεγαλύτερο μέρος αυτής της ενζυμικής ενεργότητας εκκρίνεται στη χολή⁴⁸⁶. 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 πλάσμα⁴⁸⁶.

Η LpPLA₂ του πλάσματος είναι ένα υδρόφοβο μόριο, το οποίο κυκλοφορεί συνδεδεμένο με τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια⁴⁷⁷. Συγκεκριμένα, το 70-80% της ενεργότητας της LpPLA₂ ανιχνεύεται στις LDL και το υπόλοιπο 20-30% στις HDL⁴⁸⁷. 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^{488,489}. Επιπρόσθετα, πρέπει να επισημανθεί ότι δεν περιέχουν όλα τα LDL σωματίδια LpPLA₂. Συγκεκριμένα, 1/10000 μεγάλα και 1/100 sdLDL περιέχει LpPLA₂⁴⁸⁹,

δηλαδή τα περισσότερα LDL σωματίδια δεν περιέχουν LpPLA₂. Μια άλλη λιποπρωτεΐνη η οποία περιέχει υψηλά επίπεδα ενεργότητας της LpPLA₂ είναι η λιποπρωτεΐνη Lp(a)^{490,491}. Παρά το γεγονός ότι μια από τις δράσεις της Lp-PLA₂ είναι η αδρανοποίηση των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων που παράγονται σε συνθήκες οξειδωτικού stress, το ένζυμο υπόκειται και το ίδιο οξειδωτική απενεργοποίηση⁴⁸⁷. Τόσο φυσικές (π.χ. ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και βαρέα μέταλλα^{492,493}) όσο και μη φυσικές (π.χ. καπνός τσιγάρων⁴⁹⁴) οξειδωτικές ουσίες έχει αναφερθεί ότι έχουν την ικανότητα να απενεργοποιούν την LpPLA₂. Η παραγωγή της Lp-PLA₂ ρυθμίζεται από διάφορους εξωγενείς παράγοντες, όπως τα υποστρώματα και μια ποικιλία κυτταροκινών και στεροειδών ορμονών, καθώς και από την κυτταρική διαφοροποίηση^{495,496}. Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο στην ικανότητα των φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων να ρυθμίζουν την έκκριση της LpPLA₂ φαίνεται ότι διαδραματίζει ο βαθμός της διαφοροποίησης των κυττάρων^{495,497-499}.

3.4.3 Συσχέτιση της LpPLA₂ με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου

Η LpPLA₂ συνδέεται με την αρΒ των LDL και αυτό το σύμπλοκο μεταφέρεται σε τμήματα του αγγειακού τοιχώματος με αυξημένη ευαισθησία για τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας⁵⁰⁰. 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 oxNEFA⁵⁰⁰. Τα κατεχοχόνη αθηρογόνα sdLDL σωματίδια περιέχουν σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις lysoPC σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα και λιγότερο αθηρογόνα υποκλάσματα της LDL⁵⁰¹. 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^{501,502}. Τα oxNEFA, το δεύτερο προϊόν της αντίδρασης που καταλύεται από την LpPLA₂ του πλάσματος, με τη σειρά τους δρουν χημειοτακτικά για τα μονοκύτταρα/μακροφάγα⁵⁰⁰. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τόσο η lysoPC όσο και τα oxNEFA πιθανά εμπλέκονται και στη μετατροπή μιας σταθερής αθηρωματικής πλάκας σε ασταθή^{500,503}.

Σε αντιδιαστολή με την LpPLA₂ του πλάσματος, που αντικατοπτρίζει κυρίως το ποσοστό της ενζυμικής ενεργότητας που βρίσκεται συνδεδεμένο στις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν αρΒ, η LpPLA₂ των HDL (HDL-LpPLA₂) διαθέτει σημαντικές αντιαθηρογόνες ιδιότητες και προστατεύει από την εμφάνιση ΚΑΝ. Έτσι, αν και ποσοτικά η ενεργότητα των HDL

σωματιδίων αποτελεί μικρό μόνο ποσοστό της συνολικής ενζυμικής ενεργότητας του πλάσματος⁵⁰⁴, μελέτες έδειξαν ότι η ικανότητα της HDL να προστατεύει την LDL από την οξείδωση⁵⁰⁵, καθώς και να μειώνει τη βιολογική δραστηριότητα της ήδη οξειδωμένης LDL⁵⁰⁶ οφείλεται σε πολύ μεγάλο βαθμό στην ιδιότητά της να υδρολύει τον PAF και τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια.

Μελέτες σε υγιή άτομα έδειξαν ότι η ενεργότητα της LpPLA₂ του πλάσματος αυξάνεται προοδευτικά με την πάροδο της ηλικίας και ότι οι άνδρες εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερη ενεργότητα του ενζύμου σε σύγκριση με τις γυναίκες της ίδιας ηλικιακής ομάδας⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹. Αυτές οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, οι οποίες αποδίδονται στην κατασταλτική επίδραση των οιστρογόνων στην παραγωγή του ενζύμου⁵¹⁰, 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^{508,511-513}. Περίπου το 60% της διακύμανσης της ενεργότητας της Lp-PLA₂ που παρατηρείται σε υγιή άτομα οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες⁵¹¹.

Σε μια ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)⁵¹⁴ συμμετείχαν 508 μέσης ηλικίας άνδρες με υπερχοληστερολαιμία οι οποίοι εμφάνισαν ΣΝ σε μια περίοδο παρακολούθησης 4.9 ετών και οι οποίοι συγκρίθηκαν με 1160 υγιείς μάρτυρες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η κατά μία σταθερή απόκλιση αύξηση της συγκέντρωσης της LpPLA₂ συσχετιζόταν με κατά 18% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ.

Τα αποτελέσματα μιας υποανάλυσης της μελέτης ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)⁵¹⁵ με 608 άνδρες και γυναίκες που εμφάνισαν ΣΝ και 740 άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς ΣΝ, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 6-8 έτη, έδειξαν ότι τα άτομα με την υψηλότερη συγκέντρωση της Lp-PLA₂ είχαν ένα κατά 78% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΝ σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν συγκέντρωση Lp-PLA₂ στα χαμηλότερα επίπεδα. Πρέπει να επισημανθεί το εύρημα ότι σε άτομα με LDL-C < 130 mg/dL, τα επίπεδα της LpPLA₂ συσχετιζόταν σημαντικά και ανεξάρτητα με διπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΝ.

Στη μελέτη MONICA (MONitoring of trends and determinants In Cardiovascular Disease) συμμετείχαν 934 υγιείς άνδρες μέσης ηλικίας με μέτρια υπερχοληστερολαιμία. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 14 χρόνια⁵¹⁶. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η κατά μία σταθερή απόκλιση αύξηση της συγκέντρωσης της LpPLA₂ συσχετιζόταν,

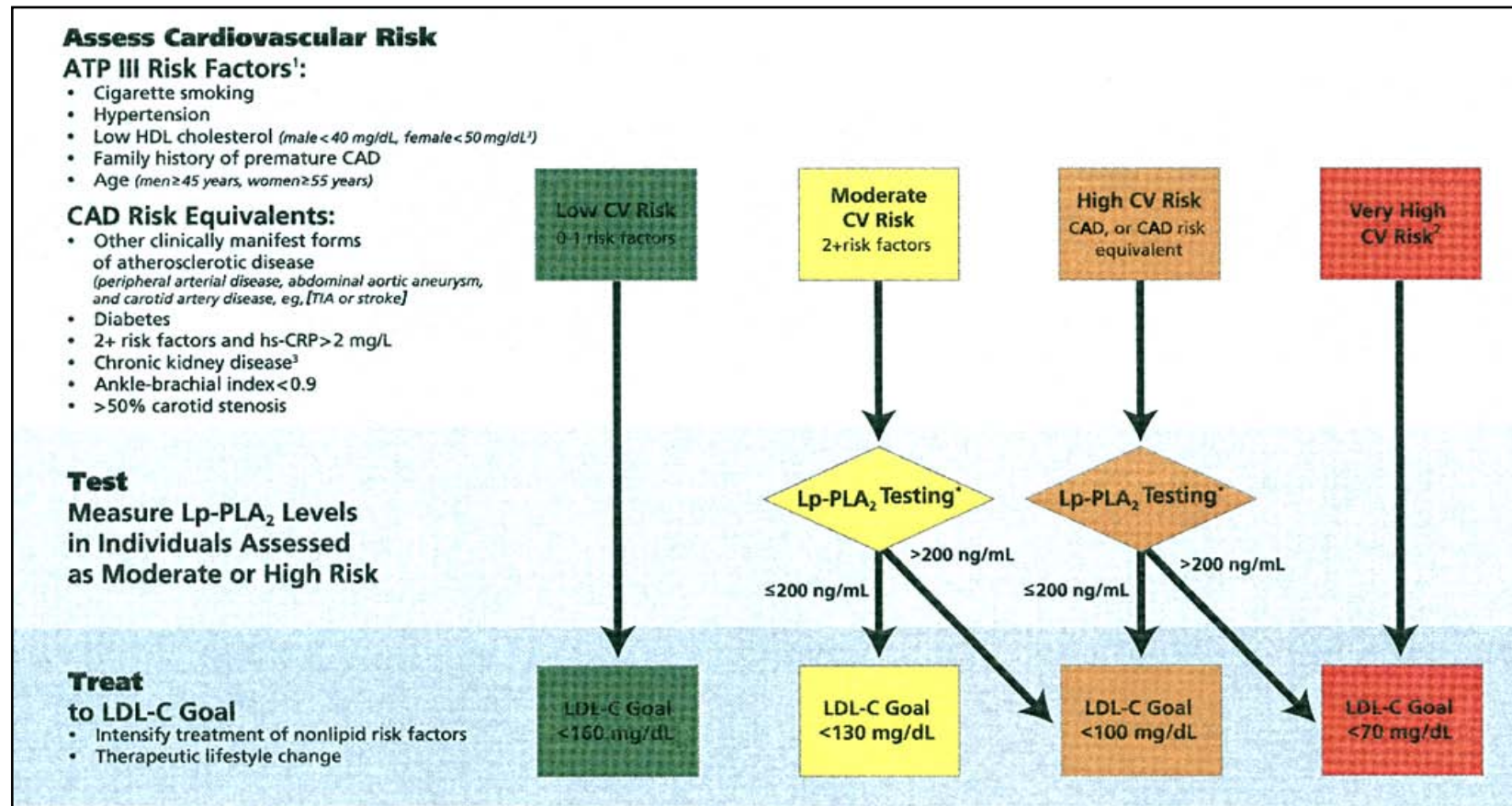
ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, με ένα κατά 28% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΝ.

Επιπρόσθετες ενδείξεις για τη συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας ή της μάζας του ενζύμου και της ΚΑΝ παρέχονται και από πιο πρόσφατες μελέτες⁵¹⁷⁻⁵²⁰. Υπάρχουν επίσης δεδομένα σχετικά με το ρόλο του ενζύμου σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ⁵²¹⁻⁵²⁵.

Η συσχέτιση της Lp-PLA₂ με την εμφάνιση αγγειακής εγκεφαλικής νόσου έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες. Η μελέτη Rotterdam⁵¹⁷ έδειξε ότι οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα ενεργότητας Lp-PLA₂ είχαν ένα κατά 97% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα ενεργότητας του ενζύμου, ενώ η αύξηση της ενεργότητας κατά μία σταθερή απόκλιση συσχετιζόταν με ένα κατά 27% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΑΕΕ. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης ARIC⁵²⁶.

Τέλος, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση⁵²⁷ των αποτελεσμάτων 14 μελετών (περίπου 20.500 ασθενείς) έδειξε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της LpPLA₂ και του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ. Συγκεκριμένα, η αύξηση των επιπέδων του ενζύμου - ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου- οδηγεί σε ένα κατά 60% αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΚΑΝ.

Ένα πρόβλημα που έχει ανακύψει στη βιβλιογραφία 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 ($r=0.36$)⁵⁰³. Ωστόσο, πολύ πρόσφατα η συγκέντρωση της LpPLA₂ συμπεριλήφθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες για τον καθορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως σε ασθενείς μέτριου ή και υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ⁵²⁸. Οι οδηγίες αυτές (εικόνα 3) βασίστηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες του ΑΤΡΙΙΙ και της ΑΗΑ για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων LpPLA₂ (>200 ng/mL) έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του εκτιμώμενου 10ετή κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ, δηλαδή τη μετατόπιση από μέτριου κινδύνου σε υψηλού κινδύνου και από υψηλού κινδύνου σε πολύ υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα.



Εικόνα 3. Πρόσφατες οδηγίες για την χρησιμοποίηση των επιπέδων της LpPLA₂ στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ

Τα άτομα με ΜετΣ έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ενεργότητας της LpPLA₂ σε σύγκριση με άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ⁵²⁹. Δυο πρόσφατες μελέτες^{530,531} έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα (μάζας και ενεργότητας) του ενζύμου αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΝ πέρα από τον κίνδυνο που οφείλεται στο ΜετΣ.

3.5 ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗ 1 (PON1)

Η PON1 είναι ένα ένζυμο που παράγεται κυρίως στο ήπαρ, σχετίζεται με την HDL και έχει ιδιότητες αρυλεστεράσης και παραοξονάσης⁵³². Η PON1 υδρολύει πολλές ουσίες, όπως οργανοφωσφωρικά και νευροτοξικούς παράγοντες, εξωγενείς και ενδογενείς λακτόνες και μεταβολίζει οξειδωμένα λιπίδια της LDL και της HDL. Επομένως, η PON1 πιθανά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.

Η ενεργότητα της PON1 μπορεί να διαφέρει έως και 40 φορές ανάλογα με τον πληθυσμό. Αυτές οι διαφορές οφείλονται τουλάχιστον εν μέρει σε γενετικούς πολυμορφισμούς, όπως οι Q192R, L55M και T-108C⁵³². Ωστόσο, εξωγενείς παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν την έκφραση και την ενεργότητα της PON1. Η ενεργότητα της PON1 βρέθηκε χαμηλή σε παχύσαρκους ασθενείς και μάλιστα συσχετιζόταν αρνητικά με το BMI και θετικά με τα επίπεδα της HDL-C⁵³³. Επιπρόσθετα, ασθενείς με ΜετΣ φαίνεται ότι έχουν μειωμένη ενεργότητα PON1 σε σύγκριση με άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ^{529,534,535}. Πρέπει, όμως, να αναφερθεί ότι μία πρόσφατη μελέτη δεν έδειξε σημαντική επίδραση του ΜετΣ στην ενεργότητα της PON1 σε παχύσαρκους μη διαβητικούς ασθενείς⁵³⁶.

Στον άνθρωπο μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης ή ατορβαστατίνης έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της ενεργότητας της PON1 κατά 5-23%⁵³⁷⁻⁵⁴³. Αντίθετα άλλοι ερευνητές δεν ανίχνευσαν σημαντική μεταβολή της PON1 κατά τη διάρκεια χορήγησης σιμβαστατίνης ή ατορβαστατίνης^{544,545}. Παρόμοια, η επίδραση των φιβρατών δεν είναι ομοιόμορφη σε όλες τις μελέτες. Έχει αναφερθεί αύξηση της ενεργότητας της PON1 σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, ΣΔ2 ή ΣΝ που έλαβαν φαινοφιμπράτη ή γεμφιμπροζίλη^{364,366,546,547}. Αντίθετα, σε μία άλλη μελέτη η φαινοφιμπράτη δεν μετέβαλε την ενεργότητα της PON1 σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου IIA, IIB, και IV³⁴⁹. Η εζετιμίμπη έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την

ενεργότητα της PON1 σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς, όμως σε μία άλλη μελέτη η ενεργότητα της PON1 δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε παχύσαρκους ασθενείς με υπερλιπιδαιμία⁵⁴⁸. Η ορλιστάτη σε μία μελέτη αύξησε την ενεργότητα της PON1 σε παχύσαρκους ασθενείς²⁸⁹.

Μία πρόσφατη μεταανάλυση έδειξε ότι ο πολυμορφισμός PON1 rs662 συσχετίζεται με μία μικρή αύξηση του κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ⁵⁴⁹.

3.6 ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ C-II ΚΑΙ C-III

Η απολιποπρωτεΐνη C-II (apoC-II) αποτελεί συστατικό των χυλομικρών, των VLDL, των LDL, και των HDL σωματιδίων⁵⁵⁰. Η apoC-II παράγεται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στο λεπτό έντερο⁵⁵¹⁻⁵⁵³. Η apoC-II σε νορμολιπιδαιμικά άτομα και σε συγκέντρωση περίπου 4 mg/dL ενεργοποιεί την LPL^{554,555}. Αντίθετα, τόσο τα υψηλά επίπεδα στο πλάσμα όσο και η ανεπάρκεια της apoC-II συσχετίζονται με μειωμένη ενεργότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων⁵⁵⁶⁻⁵⁵⁸. Επιπρόσθετα, η αυξημένη συγκέντρωση της apoC-II, εκτός από την αύξηση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, συσχετίζεται και με μεταβολές της κατανομής των HDL σωματιδίων. Πιο συγκεκριμένα, οι υψηλές συγκεντρώσεις συσχετίζονται με αύξηση των επιπέδων της pre-beta1-HDL και των HDL3b and HDL3a σωματιδίων, ενώ αντίθετα παρατηρείται μείωση των μεγάλων HDL2a and HDL2b σωματιδίων⁵⁵⁹.

Διάφορες φαρμακευτικές θεραπείες, όπως οι στατίνες, η εξετιμίμπη και το νικοτινικό οξύ μειώνουν τη συγκέντρωση της apoC-II σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία^{296,560-564}. Σε ποντίκια η χορήγηση φαινοφιμπράτης αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου της apoC-II στο ήπαρ με δόσοεξαρτώμενο τρόπο⁵⁶⁵. Η αναστολή της έκφρασης της apoC-II αποτελεί πιθανά αποτέλεσμα της άμεσης επίδρασης της φαινοφιμπράτης στα ηπατοκύτταρα και όχι αποτέλεσμα των μεταβολών των επιπέδων των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών, αφού η φαινοφιμπράτη επίσης μειώνει την έκφραση της apoC-II σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων ανθρώπου ή ποντικού. Πρέπει να σημειωθεί ότι η προσθήκη φαινοφιμπράτης σε μεμονωμένα κύτταρα λεπτού εντέρου ανθρώπου ή ποντικού δεν οδηγεί σε μείωση της έκφρασης της apoC-II⁵⁶⁵. Η χορήγηση της φαινοφιμπράτης σε ανθρώπους έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων της apoC-II⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁹. Αντίθετα, σε μία μελέτη η προσθήκη της φαινοφιμπράτης στη θεραπεία με συμβαστατίνη δεν μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της apoC-II, παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων⁵⁷⁰.

Η apoC-II εκφράζεται σε αθηροσκληρωτικές πλάκες, όπου εντοπίζεται κοντά σε μακροφάγα και σχηματίζει ινίδια αμυλοειδούς⁵⁷¹. Αυτά τα ινίδια αμυλοειδούς έχουν φλεγμονώδεις ιδιότητες και πιθανά συμμετέχουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης⁵⁷².

Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η οποία συμπεριέλαβε 353 ασθενείς με ΣΝ και 395 άτομα ως ομάδα ελέγχου, τα επίπεδα της apoC-II ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς ($p < 0.001$)⁵⁷³.

Η απολιποπρωτεΐνη C-III (apoC-III) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη μάζας 8,8 kDa, η οποία εκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό από το λεπτό έντερο⁵⁷⁴. Η apoC-III αποτελεί συστατικό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και των HDL και ανταλλάσσεται ελεύθερα μεταξύ των λιποπρωτεϊνών⁵⁵⁰. Η apoC-III αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών. Πιο συγκεκριμένα, η apoC-III επηρεάζει τη λιπόλυση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών διαμέσου της αναστολής της LPL και της μείωσης της πρόσληψης των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων από τους ηπατικούς υποδοχείς^{575,576}.

Σε ασθενείς με ΜετΣ παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της apoC-III, η οποία οφείλεται σε αύξηση της παραγωγής της apoC-III (όταν είναι συνδεδεμένη με τις VLDL) από το ήπαρ^{103,577}. Αυτή η αύξηση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του καταβολισμού των πλούσιων σε τριγλυκερίδια σωματιδίων. Μελέτες έδειξαν ότι οι PPAR αγωνιστές και οι στατίνες μεταβάλλουν τη συγκέντρωση της apoC-III και την ανταλλαγή της μεταξύ των λιποπρωτεϊνών σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο¹⁰³. Σε μία μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ($n = 64$) ή ατορβαστατίνη ($n = 72$)⁵⁷⁸. Τόσο η φαινοφιμπράτη όσο και η ατορβαστατίνη είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της apoC-III στο πλάσμα. Η μείωση της apoC-III ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ατορβαστατίνη ($p < 0.0001$). Επίσης, παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση της apoC-III και στη μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων και στις δύο ομάδες της μελέτης. Μάλιστα, σε αυτή τη μελέτη η μεγαλύτερη μείωση της apoC-III συσχετιζόταν με τη μεγαλύτερη αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων που παρατηρήθηκε με τη φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με τη χορήγηση της ατορβαστατίνης⁵⁷⁸.

Τα επίπεδα της apoC-II και της apoC-III αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΚΑΝ σε ασθενείς με ΣΝ ή ΣΔ2⁵⁷⁹⁻⁵⁸². Οι Sacks και συνεργάτες, σε μία ανάλυση στην οποία συμμετείχαν 418 ασθενείς με OEM ή πέθαναν από ΣΝ από τη μελέτη Cholesterol and Recurrent Events (CARE) και 370 άτομα χωρίς ΚΑΝ ως ομάδα ελέγχου,

έδειξαν ότι η apoC-III των VLDL και LDL σωματιδίων ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση ΚΑΝ⁵⁸³.

3.7 ΒΙΣΦΑΤΙΝΗ

Η βισφατίνη είναι μία πρωτεΐνη 52 kDa που παράγεται κυρίως από το σπλαχνικό λιπώδη ιστό⁵⁸⁴. Το γονίδιο της, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7, κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που αποτελείται από 2 μονομερή, καθένα από τα οποία έχει πολλαπλές α-έλικες^{584,585}. Η βισφατίνη ήταν προηγουμένως γνωστή ως παράγοντας αύξησης των αποικιών των πρώιμων Β λεμφοκυττάρων⁵⁸⁶. Είναι ακόμη γνωστή ως φωσφοριβοσυλτρανσφεράση του νικοτιναμιδίου, δηλαδή ως ένα ένζυμο που συμμετέχει στη βιοσύνθεση του νικοτιναμινοδινουκλεοτιδίου (NAD) από το νικοτιναμίδιο^{584,585}.

Η βισφατίνη παράγεται επίσης από τα λεμφοκύτταρα, από τα μεσαγγειακά κύτταρα, από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και από τα μακροφάγα⁵⁸⁷⁻⁵⁸⁹. Ο μηχανισμός δράσης της βισφατίνης δεν έχει διευκρινισθεί. Αρχικά πειράματα τα οποία έδειξαν ότι συνδέεται και ενεργοποιεί τον υποδοχέα της ινσουλίνης, όμως σε διαφορετική θέση από την ινσουλίνη, δεν επαληθεύτηκαν. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι η βισφατίνη σχετίζεται με την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης^{590,591}. Η προσθήκη της σε καλλιέργειες λιποκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης⁵⁹². Παρόμοια δράση έχει δειχθεί και σε μυοκύτταρα⁵⁹².

Μία σειρά μελετών έδειξε ότι η βισφατίνη εμπλέκεται στη φλεγμονή και την απόπτωση⁵⁹³. Οι Moschen και συνεργάτες έδειξαν ότι η βισφατίνη επάγει την έκκριση της IL-1, της IL-6, της IL-10 και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-α, καθώς και ότι αυξάνει την έκφραση των μεμβρανικών υποδοχέων των μονοκυττάρων και ενεργοποιεί τα T-λεμφοκύτταρα⁵⁹⁴. Η αναστολή της δράσης της μειώνει τα επίπεδα του TNF-α στο πλάσμα σε ποντίκια με ενδοτοξιναιμία⁵⁹⁵. Επιπρόσθετα, η βισφατίνη αναστέλλει την απόπτωση των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων^{596,597}. Τέλος, σε ενδοθηλιακά κύτταρα η βισφατίνη οδηγεί στην αύξηση της έκφρασης των προσκολλητικών μορίων^{598,599}, ενώ ενεργοποιεί τις μεταλλοπρωτεϊνάσες και αγγειογενετικούς παράγοντες^{507,508,600-602}.

Σε αρκετές φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως η οξεία πνευμονοπάθεια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η ψωρίαση, η οστεοαρθρίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα παρατηρείται αύξηση των επιπέδων βισφατίνης⁶⁰³. Μάλιστα, σε μία ομάδα Αμερικάνων Ιαπωνικής καταγωγής πρόσφατα αναφέρθηκε συσχέτιση της βισφατίνης με τα επίπεδα της CRP και της IL-6, αλλά όχι με τους δείκτες της ινσουλινοαντίστασης⁶⁰⁴. Επομένως, η βισφατίνη πιθανά συμμετέχει στη

διαδικασία της αθηροσκλήρωσης διαμέσου όχι μόνο της συσχέτισής της με την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης αλλά και διαμέσου της συσχέτισης της με τη φλεγμονή.

Η επίδραση των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στα επίπεδα της βισφατίνης δεν έχει διευκρινισθεί⁶⁰⁵⁻⁶⁰⁸. Σε μία μελέτη η χορήγηση φαινοφιμπράτης για 3 μήνες σε 11 άνδρες με υπερτριγλυκεριδαίμια δεν μετέβαλε τα επίπεδα της βισφατίνης στο πλάσμα⁶⁰⁹.

Όσον αφορά τα δεδομένα για τα επίπεδα της βισφατίνης σε παχύσαρκα άτομα ή σε ασθενείς με ΣΔ2 δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών⁶⁰⁸. Η ερευνητική μας ομάδα έδειξε ότι τα επίπεδα της βισφατίνης στον ορό είναι αυξημένα σε άτομα με ΜετΣ σε σύγκριση με άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ^{610,611}.

Η βισφατίνη έχει συσχετισθεί με την παθογένεση της ασταθούς αθηροσκληρωτικής πλάκας. Η έκφραση του γονιδίου της βισφατίνης ήταν σημαντικά αυξημένη στις καρωτιδικές πλάκες ατόμων με συμπτώματα καρωτιδικής στένωσης σε σύγκριση με τις καρωτιδικές πλάκες ατόμων χωρίς συμπτώματα⁶¹². Συσχέτιση, επίσης, μεταξύ της έκφρασης της βισφατίνης και της ασταθούς αθηροσκληρωτικής πλάκας βρέθηκε σε ασθενείς με ΣΝ και σε ασθενείς με συμπτωματολογία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου⁶¹².

Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η συγκέντρωση της βισφατίνης σε δείγματα από κοιλιακό και επικαρδιακό λιπώδη ιστό ήταν μεγαλύτερη σε 46 ασθενείς που υπέστησαν αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε σύγκριση με 12 ασθενείς χωρίς ΣΝ που υπέστησαν άλλου τύπου εγχείρηση ανοικτής καρδιάς⁶¹³. Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με ΣΝ τα επίπεδα της βισφατίνης ήταν υψηλότερα στο λιπώδη ιστό από την κοιλιακή χώρα σε σύγκριση με το επικαρδιακό λίπος⁶¹³.

Σε 139 ασθενείς με ΜετΣ η συγκέντρωση της βισφατίνης στον ορό ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα άτομα με καρωτιδικές πλάκες (n = 40 άτομα) σε σύγκριση άτομα που δεν εμφάνιζαν καρωτιδικές πλάκες (n = 99)⁶¹⁴. Σε αυτήν τη μελέτη η συγκέντρωση της βισφατίνης συσχετιζόταν ανεξάρτητα με το πάχος του έσω μέσου χιτώνα της αορτής⁶¹⁴.

Σε μία άλλη μελέτη 253 ασθενείς που έκαναν στεφανιογραφία χωρίσθηκαν σε 3 ομάδες, δηλαδή σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ (n = 102), ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (n = 100) και στην ομάδα ελέγχου (n = 51)⁶¹⁵. Η συγκέντρωση της βισφατίνης ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με σταθερή ΣΝ και με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η συγκέντρωση της βισφατίνης συσχετιζόταν ανεξάρτητα με τη σταθερή ΣΝ και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα ανεξάρτητα από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου.

Μία πρόσφατη μελέτη επίσης έδειξε αυξημένη συγκέντρωση της βισφατίνης σε 108 ασθενείς με σταθερή ΣΝ σε σύγκριση με 65 υγιή άτομα⁶¹⁶. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η αυξημένη συγκέντρωση της βισφατίνης συσχετιζόταν με την παρουσία της ΣΝ ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΝ⁶¹⁶.

3.8 PRE-BETA1-HDL

Στον άνθρωπο περίπου το 5-10% της apoA-I εντοπίζεται στη λεγόμενη pre-beta ζώνη (ηλεκτροφόρηση)⁶¹⁷, η οποία περιέχει τους κύριους υποδοχείς της χοληστερόλης των κυτταρικών μεμβρανών. Η pre-beta1-HDL είναι ένα δισκοειδές HDL σωματίδιο μάζας περίπου 67 kDa, το οποίο περιέχει apoA-I, φωσφολιπίδια και μη εστεροποιημένη χοληστερόλη^{337,617}. Τα pre-beta1-HDL σωματίδια αποτελούν τα μικρότερα pre-beta σωματίδια και θεωρούνται οι πρώτοι υποδοχείς της κυτταρικής χοληστερόλης κατά τη διαδικασία που διαμεσολαβείται από τον μεταφορέα ATP-binding cassette A1 (ABCA1). Αυτό το χαρακτηριστικό προσδίδει στα pre-beta1-HDL σωματίδια ένα ιδιαίτερο ρόλο στη διαδικασία της αναστροφής μεταφοράς χοληστερόλης^{337,617}. Αυτά τα πτωχά σε λιπίδια σωματίδια α) παράγονται από τα ηπατοκύτταρα και τον εντερικό βλεννογόνο, β) αποσπώνται από τα χυλομικρά και τις VLDL κατά την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων τους από τη LPL ή γ) παράγονται κατά την αλληλομετατροπή των σωματιδίων HDL2 και HDL3⁶¹⁷. Μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα των pre-beta1-HDL σωματιδίων είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΣΔ2 και σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαμία⁶¹⁸⁻⁶²⁰. Σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου τα επίπεδα της pre-beta1-HDL ήταν κατά 2 φορές υψηλότερα σε σύγκριση με άτομα χωρίς ισχαιμία του μυοκαρδίου (n = 110), είτε οι ασθενείς είχαν υψηλή HDL-C (n = 53) είτε χαμηλή HDL-C (n = 42)⁶²¹. Αξίζει να σημειωθεί ότι και στις δύο ομάδες των ασθενών παρατηρήθηκε μειωμένη ενεργότητα της LCAT.

Σε μία άλλη μελέτη συμμετείχαν 112 ασθενείς με ΣΝ, 76 με σταθερή ΣΝ, 36 με ασταθή στηθάγχη και 30 άτομα χωρίς ΣΝ ως ομάδα ελέγχου⁶²². Τα επίπεδα της pre-beta1-HDL ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΣΝ σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Επίσης, τα επίπεδα της pre-beta1-HDL ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σε σύγκριση με τους ασθενείς με σταθερή ΣΝ.

Άλλοι ερευνητές έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της pre-beta1-HDL αποτελούν προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση καρωτιδικής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς⁶²³. Τα αυξημένα επίπεδα της pre-beta1-HDL σε ασθενείς με αθηροσκληρωτικές νόσους πιθανά είναι αποτέλεσμα της ελλιπούς ωρίμανσης των pre-beta1-HDL σωματιδίων σε α-HDL σωματίδια⁶²³.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός αυτής της τυχαιοποιημένης μελέτης (μελέτη FenOrli) ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της ορλιστάτης, της φαινοφιμπράτης και του συνδυασμού ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη στις ανθρωπομετρικές και μεταβολικές παραμέτρους του ορού, στο φαινότυπο των LDL και των HDL, καθώς και στις ενεργότητες ενζύμων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, αλλά χωρίς σακχαρώδη διαβήτη κατά την έναρξη της μελέτης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

4.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

4.1.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς που είχαν δείκτη μάζας σώματος (BMI) $> 28 \text{ kg/m}^2$ και ΜετΣ, σύμφωνα με τον ορισμό της NCEP-ATPIII⁶²⁴. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έδωσαν γραπτή συγκατάθεση, ενώ το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

4.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού

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

- α) διαταραχή της ηπατικής βιολογίας (τρανσαμινάσες >3 φορές από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές ή/και ιστορικό χρόνιας ηπατικής νόσου, όπως κίρρωση ή αλκοολική στεατοηπατίτιδα)
- β) διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού $>1.6 \text{ mg/dL}$)
- γ) γνωστό ΣΔ2 (γλυκόζη ορού νηστείας $>126 \text{ mg/dL}$)
- δ) επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) $>5,0 \text{ μU/L}$ ή
- ε) με οποιαδήποτε άλλη αιτία που θα μπορούσε να εμποδίσει την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου της μελέτης.

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

4.2 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Κατά την έναρξη της μελέτης ένας διαιτολόγος χορήγησε σε κάθε ασθενή υποθερμιδική διαίτα (σύμφωνα με τις οδηγίες της NCEP-ATPIII), με βάση τις βασικές ενεργειακές ανάγκες

και την εκτίμηση της σωματικής δραστηριότητας του κάθε ασθενή, η οποία απέδιδε 500-1000 θερμίδες λιγότερες από τις ημερήσιες ανάγκες.

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

4.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ορλιστάτη 120 mg τρεις φορές την ημέρα (ομάδα Ο), φαινοφιμπράτη 200 mg την ημέρα (ομάδα Φ) και σε συνδυασμό ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη (ομάδα ΟΦ) στις δόσεις που προαναφέρθηκαν.

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

4.4 ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι ανθρωπομετρικές και οι μεταβολικές παράμετροι εκτιμήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας.

4.5 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΥΨΗΛΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΠΛΗΡΕΣ ΠΛΑΣΜΑ

4.6.1 Αρχή της μεθόδου

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

4.6.2 Υλικά και όργανα:

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

4.6.3 Πειραματική πορεία:

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

4.7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ LDL ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ LIPOPRINT LDL SYSTEM**4.7.1 Αρχή της μεθόδου**

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

4.7.2 Υλικά και όργανα:

Κάθε kit των 100 δειγμάτων περιλαμβάνει:

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

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

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

4.7.3 Πειραματική πορεία

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

χοληστερόλης των sdLDL (sdLDL-C %) ορίζεται ως το ποσοστό της LDL-C που βρίσκεται στα sdLDL σωματίδια (δηλαδή στις μπάντες 3 ως 7). Επιπρόσθετα, το Liporprint LDL System παρέχει τη μέση διάμετρο των LDL σωματιδίων κάθε δείγματος σε nm και χρησιμοποιεί το όριο των 26.8 nm για το διαχωρισμό των ασθενών σε δύο φαινοτύπους: φαινότυπος A (απουσία sdLDL σωματιδίων) και non-A (παρουσία sdLDL σωματιδίων). Τέλος, ανάλογα με το Rf της μεγαλύτερης μπάντας των LDL σωματιδίων κάθε δείγματος υπολογίσθηκε η μέγιστη διάμετρος των LDL σωματιδίων (LDL peak particle diameter, LDL-PPD) (nm) σύμφωνα με την εξίσωση, που έχει προταθεί από τους *Kazumi et al*⁶²⁵:

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

4.7.4 Σημειώσεις

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

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

4.8.1 Αρχή της μεθόδου

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

4.8.2 Υλικά και όργανα:

Κάθε kit των 100 δειγμάτων περιλαμβάνει:

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

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

Το Liporprint System περιλαμβάνει:

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

4.8.3 Πειραματική πορεία

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

4.8.4 Σημειώσεις

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

4.9 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ LpPLA₂

4.9.1 Αρχή της μεθόδου

Ο υπολογισμός της ενζυμικής ενεργότητας της LpPLA₂ βασίζεται στη μέτρηση των ραδιοσημασμένων οξικών ομάδων που απελευθερώνονται κατά την επίδραση του ενζύμου σε PAF, ο οποίος έχει προηγουμένως σημανθεί με ραδιενεργό τρίτιο στη θέση 2 του σκελετού της γλυκερόλης (³H-PAF). Οι οξικές ομάδες παραμένουν στο υπερκείμενο, μετά την καταβύθιση με TCA (trichloroacetic acid, τριχλωροξικό οξύ) του παραγόμενου lyso-PAF, καθώς και του (³H-PAF) που δεν διασπάστηκε και η β ακτινοβολία που εκπέμπουν μετράται σε ειδικό μετρητή σπινθηρισμού. Τέλος, με τη βοήθεια ειδικών μαθηματικών τύπων οι μετρούμενες κρούσεις μετατρέπονται σε ενζυμική ενεργότητα η οποία εκφράζεται ως ο αριθμός των nmol του ραδιενεργού PAF που διασπάστηκαν από το ένζυμο στη μονάδα του χρόνου από μια συγκεκριμένη ποσότητα δείγματος.

4.9.2 Υλικά και όργανα

- PAF [(1-O-εξαδεκύλο-2-ακέτυλο-sn-γλύκερο-3-φωσφοχολίνη, MB: 523.7 g/mol), Sigma]. Τα 25 mg σκόνης διαλύονται σε 2.387 ml αιθανόλης 80% δίνοντας διάλυμα 20 mM το οποίο διατηρείται στους -20°C.
- (³H-PAF) [1-O-εξαδεκύλο-2-[³H]ακέτυλο-sn-γλύκερο-3-φωσφοχολίνη, 0.25 mCi/0.5 ml, 10 Ci/mmol), DuPont New England Nuclear, Boston, MA, USA].
- Υγρό σπινθηρισμού

4.9.3 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 αναμειγνύονται 100 μL PAF 20 μM και 30 μL (³H-PAF). Τα φωσφολιπίδια εξαιμίζονται μέχρι ξηρού σε ρεύμα αζώτου και το διάλυμα αναδιασπείρεται σε 1 mL BSA 2.5 mg/mL. Το μίγμα αναδεύεται σε vortex και στη συνέχεια επωάζεται στους 37°C για 30 λεπτά. Το διάλυμα φυλάσσεται στους -20°C.
- TCA 20%: 20 g TCA διαλύονται σε 100 mL αποσταγμένου νερού. Το διάλυμα διατηρείται στους 4°C.

4.9.4 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 Herpes pH 7.4). Για τη μέτρηση της ενζυμικής ενεργότητας των λιποπρωτεϊνικών υποκλασμάτων χρησιμοποιείται συνήθως τέτοιος όγκος δείγματος ώστε να περιέχει 4 μg πρωτεΐνης του υποκλάσματος. Σε κάθε περίπτωση τα δείγματα τοποθετούνται σε πλαστικό σωληνάκι errendorf και ο όγκος συμπληρώνεται με Herpes pH 7.4 μέχρι τα 90 μL. Στη συνέχεια προστίθενται 10 μL (³H-PAF) 100 μM και τα δείγματα, αφού αναδευθούν ήπια, τοποθετούνται σε υδατόλουτρο όπου επωάζονται για 10 λεπτά στους 37°C. Στο τέλος αυτού του χρονικού διαστήματος η αντίδραση της LpPLA₂ με το υπόστρωμα τερματίζεται με την προσθήκη 20 μL BSA 100 mg/mL (η οποία δεσμεύει την περίσσεια του PAF που δεν αντέδρασε, καθώς και το lyso-PAF) και την τοποθέτηση των δειγμάτων, αφού αναδευθούν ισχυρά με vortex, σε πάγο για 15 λεπτά. Τέλος, αφού προστεθούν 80 μL TCA 20% τα δείγματα αναδεύονται και πάλι με vortex και τοποθετούνται σε πάγο για άλλα 30 λεπτά. Στη συνέχεια τα σωληνάκια φυγοκεντρώνονται σε μικροφυγόκεντρο για errendorfs (5 λεπτά στις 10.000 rpm) προκειμένου να καταβυθιστούν οι πρωτεΐνες. 100 μL από το υπερκείμενο που προκύπτει μετά την καταβύθιση τοποθετούνται σε ειδικό σωληνάκι μαζί με 2 mL υγρού σπινθηρισμού και αφού 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 Herpes. Ο μέσος όρος των κρούσεων που αποδίδουν αυτά τα σωληνάκια αντιστοιχεί στο τυφλό (δείγμα ελέγχου) της μέτρησης και χρησιμοποιείται κατά τη μετατροπή των κρούσεων των δειγμάτων σε ενζυμική ενεργότητα. Επιπρόσθετα, μαζί με τα δείγματα

τοποθετούνται στο μετρητή σπινθηρισμού και δύο σωληνάκια τα οποία περιέχουν υγρό σπινθηρισμού, καθώς και 10 μL ($^3\text{H-PAF}$) 100 μM . Το πηλίκο του μέσου όρου των κρούσεων που προέρχονται από αυτά τα σωληνάκια (standard) δια του αριθμού των nmoI ($^3\text{H-PAF}$) 100 μM που περιέχονται στο καθένα αποτελούν την ειδική ενεργότητα (E.E) του διαλύματος του PAF, δηλαδή των αριθμό των κρούσεων που αποδίδει κάθε nmoI ($^3\text{H-PAF}$) 100 μM στις συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες. Η ενεργότητα της Lp-PLA₂ εκφράζεται ως nmoI του ραδιενεργού PAF που διασπάται στη μονάδα του χρόνου (λεπτά) από μία δεδομένη ποσότητα δείγματος και υπολογίζεται από τον παρακάτω γενικό τύπο:

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

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

cpr_τ είναι οι κρούσεις που αποδίδουν τα 100 μL τυφλού

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

α είναι ο χρόνος επώασης του δείγματος σε λεπτά

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

υποκλασμάτων

4.10 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΩΝ ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΡΥΛΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΠΑΡΑΟΞΟΝΑΣΗ 1 (PON1)

4.10.1 Αρχή της μεθόδου

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

4.10.2 Αντιδραστήρια - Όργανα

α) Μετρητής microELISA (SpectraMax 190, Molecular Devices)

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

γ) Φαινυλοξικό οξύ (Aldrich)

δ) Χλωριούχο ασβέστιο (CaCl_2 , Sigma)

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

στ) Πλακίδιο ELISA 96 θέσεων (Sarstedt)

ζ) Πλακίδιο ELISA UV 96 θέσεων (Costar)

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

4.10.3 Διαλύματα εργασίας

α) Ρυθμιστικό διάλυμα μέτρησης ενεργότητας PON1 έναντι παραοξόν (ενεργότητα παραοξονάσης): Περιέχει 100 mM Tris-HCl και 2 mM (2 mmol/l) CaCl_2 . Το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στο 8.0. Το διάλυμα διατηρείται στους 4°C.

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

γ) Ρυθμιστικό διάλυμα μέτρησης ενεργότητας PON1 έναντι φαινυλοξικού (ενεργότητα αρυλεστεράσης): Περιέχει 20 mM Tris-HCl και 2 mM (2 mmol/l) CaCl_2 . Το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στο 8.0. Το διάλυμα διατηρείται στους 4°C.

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

4.10.4 Πειραματική διαδικασία

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

Η μέτρηση της ενεργότητας της αρυλεστεράσης γίνεται επίσης σε τελικό όγκο 250 μl ο οποίος περιέχει 50 μl αραιωμένου δείγματος (1/100 v/v σε ρυθμιστικό διάλυμα αρυλεστεράσης) και 200 μl ρυθμιστικού διαλύματος εργασίας αρυλεστεράσης. Η τελική συγκέντρωση του φαινυλοξικού οξέος στο μίγμα της αντίδρασης είναι 1 mM. Ο ρυθμός υδρόλυσης του φαινυλοξικού προκύπτει από την καταγραφή της αύξησης της

απορρόφησης στα 270 nm, στους 25°C για 1.5 λεπτό. Η ενεργότητα αρυλεστεράσης υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το συντελεστή μοριακής απόσβεσης 1310 (mol/l)⁻¹ cm⁻¹ και εκφράζεται σε U/ml, όπου 1U ορίζεται το 1 μmol του φαινυλοξικού που υδρολύεται στο λεπτό.

4.11 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΣΦΑΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ

4.11.1 Αρχή της μεθόδου

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

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

- α) Πλακίδιο 96 θέσεων
- β) Συμπυκνωμένο buffer 20χ
- γ) Μεμβράνη επικάλυψης του πλακιδίου
- δ) Συμπυκνωμένο κύριο αντίσωμα
- ε) Πρότυπο πεπτίδιο
- στ) Θετικό διάλυμα ελέγχου
- ζ) Συμπυκνωμένο διάλυμα πεπτιδίου
- η) Υπεροξειδάση του χρένου
- θ) Διάλυμα υποστρώματος
- ι) 2N HCl (15 ml)

4.11.3 Πειραματική διαδικασία

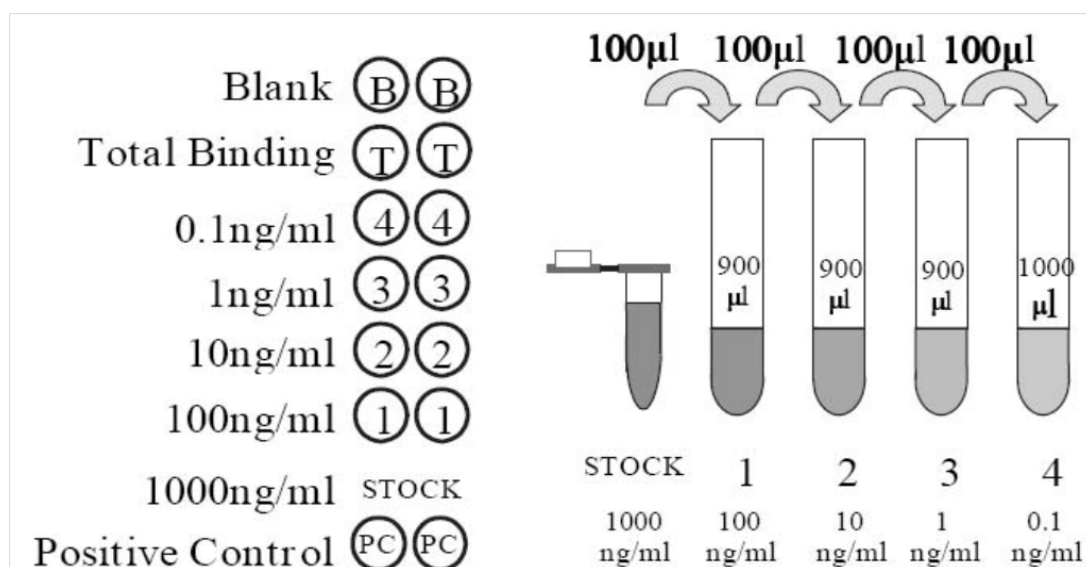
1. Πριν από την έναρξη προσδιορισμού της βισφατίνης, όλα τα αντιδραστήρια και τα δείγματα που χρησιμοποιούνται πρέπει να βρίσκονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

2. Αραιώνουμε το συμπυκνωμένο buffer 20x (β) με 950 ml απιονισμένου νερού (τελική συγκέντρωση 1x). Το τελικό Buffer 1x θα χρησιμοποιηθεί στη συνέχεια για την αραιώση όλων των άλλων διαλυμάτων.

3. Αραιώνουμε το πρότυπο πεπτιδίο με 1 ml Buffer 1x (vortex). Η τελική συγκέντρωση είναι 1000 ng/ml. Το διάλυμα πρέπει να αφεθεί σε θερμοκρασία δωματίου τουλάχιστον για 10 min. Γίνεται στη συνέχεια φυγοκέντρηση (vortex) αμέσως πριν τη χρήση.

4. Προετοιμάζουμε τα διαλύματα του πρότυπου πεπτιδίου για την πρότυπη καμπύλη:

Standard No.	Std. Volume 1x Assay	Buffer Concentrations
Stock	1000μl	1,000ng/ml
#1 100μl of Stock	900μl	100ng/ml
#2 100μl of #1	900μl	10ng/ml
#3 100μl of #2	900μl	1ng/ml
#4 100μl of #3	900μl	0.1ng/ml



Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση της παρασκευής των πρότυπων διαλυμάτων και της διάταξης στα wells του πλακιδίου.

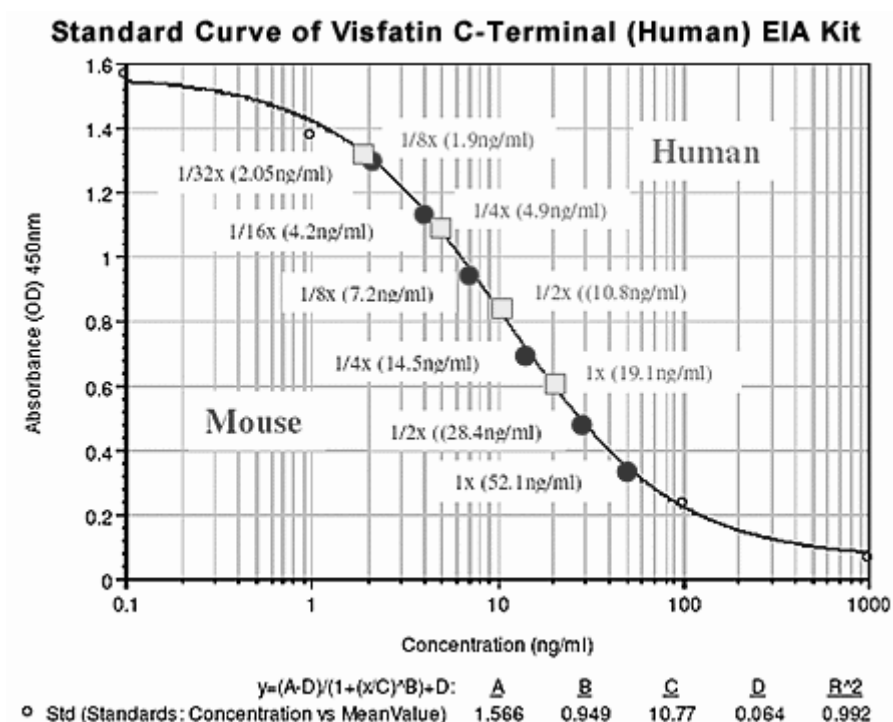
5. Πλένουμε το πλακίδιο με 300 μl/well Buffer 1x. Αφήνουμε το buffer τουλάχιστον για 5 min και έπειτα το αφαιρούμε χτυπώντας το πλακίδιο σε στεγνή επιφάνεια. Προχωράμε στο επόμενο βήμα πριν στεγνώσει το πλακίδιο.

6. Αφού φυγοκεντρήσουμε κάνουμε ανασύσταση του θετικού διαλύματος ελέγχου (στ) με 200 μl Buffer 1χ. Αφήνουμε το διάλυμα για 5 λεπτά και το ανακινούμε έντονα πριν τη χρήση.
7. Αφήνουμε 2 wells άδεια (blank).
8. Προσθέτουμε 50 μl Buffer 1χ στα wells B1-B2 (total binding).
9. Προσθέτουμε 50 μl των πρότυπων διαλυμάτων σε αντίστροφη σειρά (από το #4 στο stock, εικόνα 4).
10. Προσθέτουμε 50 μl από το ανασυσταμένο θετικό διάλυμα ελέγχου στα wells H1 και H2.
11. Προσθέτουμε 50 μl ορού στα προκαθορισμένα wells.
12. Προχωρούμε σε ανασύσταση του συμπυκνωμένου κυρίου αντισώματος (δ) με 100 μl Buffer 1χ. Στη συνέχεια φτιάχνουμε το διάλυμα εργασίας του κυρίου αντισώματος, δηλαδή προσθέτουμε 100 μl του ανασυσταμένου κυρίου αντισώματος σε 2.5 ml Buffer 1χ (αραίωση 1/25). Προσθέτουμε 25 μl από αυτό το διάλυμα εργασίας σε όλα τα wells εκτός από το Blank.
13. Προχωρούμε σε ανασύσταση του συμπυκνωμένου διαλύματος πεπτιδίου με 100 μl Buffer 1χ. Στη συνέχεια φτιάχνουμε το διάλυμα εργασίας του διαλύματος πεπτιδίου, δηλαδή προσθέτουμε 100 μl του ανασυσταμένου κυρίου αντισώματος σε 2.5 ml Buffer 1χ (αραίωση 1/25). Προσθέτουμε 25 μl από αυτό το διάλυμα εργασίας σε όλα τα wells εκτός από το Blank.
14. Καλύπτουμε το πλακίδιο με τη μεμβράνη επικάλυψης και το επωάζουμε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Συνιστάται συνεχής ανακίνηση του πλακιδίου σε ρυθμό 300-400 rpm.
15. Φυγοκεντρούμε την υπεροξειδάση του χρένου (3000-5000 rpm, 5 sec). Προσθέτουμε με πιπέτα 12 μl σε 12 ml Buffer 1χ, με αποτέλεσμα τη δημιουργία του διαλύματος υπεροξειδάσης του χρένου. Ανακινούμε έντονα με το vortex.
16. Αφαιρούμε την προστατευτική μεμβράνη και το περιεχόμενο των wells.
17. Πλένουμε κάθε well με 350 μl Buffer 1χ και το αφαιρούμε χτυπώντας το πλακίδιο σε στεγνή επιφάνεια. Επαναλαμβάνουμε 4 φορές.
18. Προσθέτουμε 100 μl διαλύματος υπεροξειδάσης του χρένου σε κάθε well.
19. Καλύπτουμε το πλακίδιο με τη μεμβράνη επικάλυψης και το επωάζουμε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Συνιστάται συνεχής ανακίνηση του πλακιδίου σε ρυθμό 300-400 rpm.
20. Πλένουμε κάθε well με 350 μl Buffer 1χ και το αφαιρούμε χτυπώντας το πλακίδιο σε στεγνή επιφάνεια. Επαναλαμβάνουμε 4 φορές.
21. Προσθέτουμε 100 μl διαλύματος υποστρώματος σε κάθε well.

22. Καλύπτουμε αμέσως το πλακίδιο με τη μεμβράνη επικάλυψης και το επωάζουμε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Συνιστάται συνεχής ανακίνηση του πλακιδίου σε ρυθμό 300-400 rpm.

23. Προσθέτουμε 100 μl 2N HCl σε κάθε well για να διακόψουμε την αντίδραση. Το χρώμα πρέπει να αλλάξει από μπλε σε κίτρινο. Προχωράμε στο επόμενο βήμα μέσα σε 20 λεπτά.

24. Προσδιορίζουμε την απορρόφηση σε 450 nm. Χρησιμοποιούμε την εξίσωση log-logit για την ανάλυση των αποτελεσμάτων.



Εικόνα 5. Η πρότυπη καμπύλη για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης της βισφατίνης

4.11.4 Σημειώσεις για τη μέθοδο

1. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ορός ή πλάσμα.
2. Τα υλικά του κιτ πρέπει να αποθηκεύονται σε θερμοκρασία 4 °C.

4.12 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ PRE-BETA1-HDL

4.12.1 Αρχή της μεθόδου

Ο προσδιορισμός της pre-beta1-HDL έγινε με εμπορικό κιτ (pre-β1-HDL ELISA DAIICHI, Daiichi Pure Chemicals, Τόκιο, Ιαπωνία)^{626,627}. Για τον προσδιορισμό της pre-beta1-HDL, το πλάσμα

και τα πρότυπα διαλύματα επωάζονται σε πλακίδια ELISA που περιέχουν ακινητοποιημένο πολυκλωνικό αντίσωμα εξειδικευμένο για την pre-beta1-HDL. Μετά από διαδοχικές εκκλύσεις ακολουθεί η προσθήκη κατάλληλου υποστρώματος για την ανάπτυξη χρώματος. Η αντίδραση διακόπτεται με την προσθήκη οξέος και μετράται η απορρόφηση στα 450nm. Η ένταση του χρώματος που παρατηρείται είναι ανάλογη της ποσότητας της pre-beta1-HDL.

Τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου συσχετίζονται σημαντικά με εκείνα που παρέχονται από την ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων σε γέλη, η οποία αποτελεί τη γενικά αποδεκτή μέθοδο προσδιορισμού της pre-beta1-HDL^{626,627}. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι Miida και συνεργάτες⁶²⁷ έδειξαν ότι η συγκέντρωση της pre-beta1-HDL στο πλάσμα που προσδιορίζεται με την ELISA είναι μειωμένη κατά περίπου 66% σε σύγκριση με τη συγκέντρωση που προσδιορίζεται με την ηλεκτροφόρηση. Το εύρημα αυτό, σύμφωνα με τους συγγραφείς, πιθανά προκύπτει από την αυξημένη συγκέντρωση της apoA-I της pre-beta1-HDL που προκύπτει με τη μέθοδο της ηλεκτροφόρησης⁶²⁷.

4.12.2 Υλικά

- α) Πλακίδιο 96 θέσεων επωασμένο με αντίσωμα κατά της pre-beta1-HDL
- β) Διάλυμα σταθεροποίησης (διάλυμα σουκρόζης 50%)
- γ) Διάλυμα αραιώσης
- δ) Συμπυκνωμένο διάλυμα έκπλυσης (1)
- ε) Διάλυμα ενζυμικά σημασμένου αντισώματος
- στ) Συμπυκνωμένο διάλυμα έκπλυσης (2)
- ζ) Διάλυμα λυοφιλοποιημένου υποστρώματος
- η) Διάλυμα υποστρώματος
- θ) Διάλυμα διακοπής αντίδρασης
- ι) Calibrator (λυοφιλοποιημένο)

4.12.3 Προετοιμασία των διαλυμάτων

1. Όλα τα υλικά πρέπει να έχουν θερμοκρασία δωματίου (20-25 °C) πριν τη χρησιμοποίησή τους.

2. Διάλυμα έκπλυσης (1): Αραιώνουμε το συμπυκνωμένο διάλυμα έκπλυσης (1) (δ) με 450 ml αποσταγμένου νερού. Το αραιωμένο διάλυμα διατηρείται για 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία 2-10 °C.

3. Διάλυμα έκπλυσης (2): Αραιώνουμε το συμπυκνωμένο διάλυμα έκπλυσης (2) με 450 ml αποσταγμένου νερού. Το αραιωμένο διάλυμα διατηρείται για 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία 2-10 °C.

4. Διάλυμα υποστρώματος: Αμέσως πριν τη χρήση, γίνεται ανασύσταση του διαλύματος λυοφιλοποιημένου υποστρώματος (ζ) με την προσθήκη 6 ml διαλύματος υποστρώματος (η) στο φιαλίδιο. Το φιαλίδιο πρέπει να προστατεύεται από το φως, αφού το υπόστρωμα είναι φωτοευαίσθητο. Το διάλυμα υποστρώματος πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 1 ώρας από την ανασύσταση.

5. Calibrator: Αμέσως πριν τη χρήση, γίνεται ανασύσταση του λυοφιλοποιημένου calibrator (ι) με την προσθήκη κατάλληλης ποσότητας διαλύματος αραιώσης (γ) στο φιαλίδιο του calibrator προκειμένου να επιτευχθεί συγκέντρωση 100 ng/ml. Η συγκέντρωση της pre-beta1-HDL επισημαίνεται στην επιγραφή του φιαλιδίου. Η ακόλουθη σειρά πρότυπων διαλυμάτων (C0 – C7) πρέπει να προετοιμασθεί για τη δημιουργία της πρότυπης καμπύλης.

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

4.12.4 Προετοιμασία των δειγμάτων

1. Αραιώνουμε το πλάσμα με το διάλυμα σουκρόζης κατά 21 φορές (π.χ. προσθέτουμε 25 μl πλάσματος σε 500 μl διαλύματος σουκρόζης).

2. Αμέσως πριν τη χρήση, το αραιωμένο κατά 21 φορές πλάσμα πρέπει να αραιωθεί επιπρόσθετα κατά 101 φορές με το διάλυμα αραιώσης (γ).

Το πλάσμα τελικά αραιώνεται κατά 2121 φορές.

4.12.5 Διαδικασία μεθόδου

1. Προσθέτουμε 50 μl πλάσματος ή Calibrator στο πλακίδιο. Όλοι οι calibrators πρέπει να μετρηθούν εις διπλούν. Καλύπτουμε το πλακάκι για να αποφύγουμε προσμίξεις και το επωάζουμε 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.

2. Απομακρύνουμε όλο το υγρό από το πλακάκι. Ξεπλένουμε 3 φορές με 100 μl Διαλύματος έκπλυσης (1).

3. Προσθέτουμε 50 μl διαλύματος ενζυμικά σημασμένου αντισώματος (ε) στο πλακάκι. Καλύπτουμε το πλακάκι για να αποφύγουμε προσμίξεις και το επωάζουμε 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.

4. Απομακρύνουμε όλο το υγρό από το πλακάκι. Ξεπλένουμε 4 φορές με 100 μl διαλύματος έκπλυσης (2).

5. Προσθέτουμε 50 μl διαλύματος υποστρώματος στο πλακάκι και το επωάζουμε σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά.

6. Προσθέτουμε 50 μl διαλύματος διακοπής αντίδρασης στο πλακάκι.

7. Μετράμε την απορρόφηση στα 492 nm.

4.12.6 Σημειώσεις για τη μέθοδο

1. Η ανασύσταση των calibrators πρέπει να γίνεται αμέσως πριν τη χρήση. Μετά την ανασύσταση δεν μπορούν να αποθηκευθούν.

2. Πρέπει να χρησιμοποιείται EDTA πλάσμα. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ορός.

3. Τα δείγματα πρέπει αμέσως μετά τη λήψη να φυλάσσονται σε πάγο μέχρι την αραιώση με το διάλυμα σουκρόζης. Αυτή η αραιώση πρέπει να γίνει μέσα σε 6 ώρες από τη λήψη του αίματος. Τα δείγματα δεν μπορούν να αποθηκευθούν σε θερμοκρασία δωματίου ή σε ψυγείο.

4. Τα αραιωμένα δείγματα πρέπει να αποθηκεύονται σε θερμοκρασία <math><60\text{ }^\circ\text{C}</math>.

5. Τα υλικά του κιτ πρέπει να αποθηκεύονται σε θερμοκρασία 2-10 °C.

4.13 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΡΟC-II

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

4.13.1 Αρχή της μεθόδου

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

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

4.13.2 Ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου

Ευαισθησία: κατώτερο όριο ανίχνευσης 1 mg/dl.

Ακρίβεια: $\pm 10\%$

Επαναληψιμότητα: C.V. <5%.

Εύρος τιμών της μεθόδου: 1-15 mg/dL.

4.14 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΡΟC-III

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

4.14.1 Αρχή της μεθόδου

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

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

4.14.2 Ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα της μεθόδου

Ευαισθησία: κατώτερο όριο ανίχνευσης 1 mg/dl.

Ακρίβεια: $\pm 10\%$

Επαναληψιμότητα: C.V. <5%.

Εύρος τιμών της μεθόδου: 1-15 mg/dL.

4.15 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 ΓΕΝΙΚΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν 89 ασθενείς (19 άντρες και 70 γυναίκες) με μέση ηλικία 53 ± 11 έτη (πίνακας 5). Από αυτούς τους 89 ασθενείς οι 6 δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 5, οι τρεις ομάδες θεραπείας δεν εμφάνιζαν διαφορές όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά ή τη φαρμακευτική αγωγή.

Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά των ασθενών στην έναρξη της μελέτης (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 6 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη)

Χαρακτηριστικό	Ομάδα Ο	Ομάδα Φ	Ομάδα ΟΦ	p
n (γυναίκες / άνδρες)	28 (23/5)	28 (20/8)	27 (23/4)	NS
n (εμμηνόπαυση)	14	12	14	NS
Ηλικία, έτη	52 ± 9	54 ± 11	52 ± 10	NS
Καπνιστές, %	33	34	33	NS
Σωματικό βάρος, kg	92 ± 17	92 ± 17	94 ± 18	NS
BMI, kg/m ²	35 ± 6	34 ± 6	35 ± 6	NS
Περίμετρος μέσης, cm	116 ± 13	113 ± 12	117 ± 11	NS
Διαστολική ΑΠ, mm Hg	86 ± 9	84 ± 7	85 ± 9	NS
Συστολική ΑΠ, mm Hg	140 ± 10	142 ± 15	141 ± 13	NS
Φαρμακευτική αγωγή				
Ασπιρίνη (%)	0	0	1	NS
β-αποκλειστές (%)	0	2	0	NS
Θειαζιδικά διουρητικά (%)	10	11	10	NS
ACEIs/ARBs (%)	9	11	10	NS

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, BMI = δείκτης μάζας σώματος, ΑΠ = αρτηριακή πίεση, ACEIs = αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARBs = αναστολείς υποδοχέων της αγγειοτενσίνης

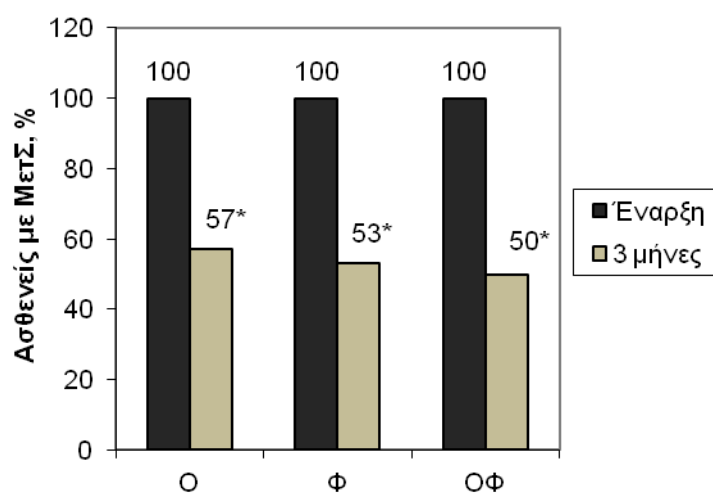
NS = μη στατιστικά σημαντικό

Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή \pm SD

5.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ 3 ΜΗΝΕΣ

5.2.1 Κριτήρια Μεταβολικού Συνδρόμου

Μετά από 3 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του αριθμού των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ στην ομάδα Ο (-43%), στην ομάδα Φ (-47.6%) και στην ομάδα ΟΦ (-50%, $p < 0.0001$ έναντι των αρχικών επιπέδων σε όλες τις ομάδες θεραπείας) (εικόνα 7). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά τη μείωση του αριθμού των ασθενών με ΜετΣ ανάμεσα στις 3 ομάδες. Επιπρόσθετα, στους 3 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκε μείωση (≥ 1) των διαγνωστικών κριτηρίων του ΜετΣ στο 61% των ασθενών στην ομάδα Ο, στο 62% των ασθενών στην ομάδα Φ και στο 59% των ασθενών στην ομάδα ΟΦ.



Εικόνα 6: Ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο (ΜετΣ) κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

* $p < 0.0001$ έναντι των αρχικών επιπέδων σε όλες τις ομάδες θεραπείας

5.2.2 Αρτηριακή πίεση

Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και στις τρεις ομάδες θεραπείας: [-8% στην ομάδα Ο ($p < 0.01$), -7% στην ομάδα Φ ($p < 0.01$), -9% στην

ομάδα ΟΦ ($p < 0.01$) όσον αφορά τη συστολική αρτηριακή πίεση και -6% στην ομάδα Ο ($p < 0.01$), -7% στην ομάδα Φ ($p < 0.01$), -5% στην ομάδα ΟΦ ($p < 0.05$) όσον αφορά τη διαστολική αρτηριακή πίεση]. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης ανάμεσα στις 3 ομάδες θεραπείας.

5.2.3 Ανθρωπομετρικές παράμετροι

Στις 3 ομάδες παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις του BMI, της περιμέτρου μέσης και του βάρους σώματος μετά από τρεις μήνες θεραπείας (πίνακας 6). Οι μειώσεις του BMI, της περιμέτρου μέσης και του βάρους σώματος ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στις ομάδες Ο και ΟΦ σε σύγκριση με την ομάδα Φ ($p < 0.05$). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις μεταβολές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων ανάμεσα στις ομάδες Ο και ΟΦ.

Πίνακας 6: Ανθρωπομετρικές παράμετροι κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή, %
BMI, kg/m ²			
Ομάδα Ο	35 ± 6	32 ± 5	-8 ^{†¶}
Ομάδα Φ	34 ± 7	33 ± 7	-2 [†]
Ομάδα ΟΦ	35 ± 5	33 ± 5	-7 ^{†¶}
Περίμετρος μέσης, cm			
Ομάδα Ο	116 ± 13	109 ± 11	-6 ^{†¶}
Ομάδα Φ	113 ± 12	110 ± 13	-3 [†]
Ομάδα ΟΦ	118 ± 10	112 ± 8	-5 ^{†¶}
Βάρος σώματος, kg			
Ομάδα Ο	92 ± 17	84 ± 14	-8 ^{†¶}
Ομάδα Φ	92 ± 17	90 ± 12	-3 [†]
Ομάδα ΟΦ	94 ± 20	87 ± 15	-7 ^{†¶}

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, BMI = δείκτης μάζας σώματος

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD.

[†] $p < 0.05$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα

[¶] $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα Φ

5.2.4 Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων

Σε όλες τις ομάδες παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και των τριγλυκεριδίων (πίνακας 7). Οι μειώσεις των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα ΟΦ σε σύγκριση με την ομάδα Ο και την ομάδα Φ ($p < 0.01$ για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων, πίνακας 7). Επιπρόσθετα, η μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων ήταν σημαντικά υψηλότερη στις ομάδες Φ και ΟΦ σε σύγκριση με την ομάδα Ο ($p < 0.05$ για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων, πίνακας 7).

Τα επίπεδα της HDL-C ελαττώθηκαν στις ομάδες Ο και ΟΦ ($p < 0.05$), ενώ δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά στην ομάδα Φ (πίνακας 7).

Η nonHDL-C μειώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες στους 3 μήνες. Η μείωση των επιπέδων της nonHDL-C ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα ΟΦ σε σύγκριση με τις ομάδες Ο και Φ, αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.09$). Ο λόγος LDL-C/ HDL-C βελτιώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες θεραπείας (πίνακας 7).

Πίνακας 7: Λιπιδαιμικές παράμετροι κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή, %
Ολική χοληστερόλη, mg/dL			
Ομάδα Ο	255 ± 46	216 ± 45	-15 ^{††}
Ομάδα Φ	252 ± 28	218 ± 39	-13 ^{††}
Ομάδα ΟΦ	265 ± 45	197 ± 42	-26 ^{†††,¶¶,&&}
LDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	166 ± 36	137 ± 30	-18 ^{††}
Ομάδα Φ	153 ± 25	135 ± 32	-12 ^{††}
Ομάδα ΟΦ	168 ± 42	118 ± 38	-30 ^{†††,¶¶,&&}
TG, mg/dL			
Ομάδα Ο	203 (88-529)	175 (67-366)	-14 [†]
Ομάδα Φ	247 (99-450)	160 (85-268)	-35 ^{††,&}
Ομάδα ΟΦ	238 (86-485)	151 (60-327)	-37 ^{††,&}

HDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	52 ± 10	47 ± 9	-9 [†]
Ομάδα Φ	50 ± 8	52 ± 8	+3 ^{&,ε}
Ομάδα ΟΦ	52 ± 11	47 ± 11	-10 [†]
NonHDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	203 ± 41	168 ± 39	-17 ^{††}
Ομάδα Φ	202 ± 25	167 ± 36	-17 ^{††}
Ομάδα ΟΦ	209 ± 38	155 ± 37	-26 ^{††}
LDL-C/HDL-C ratio			
Ομάδα Ο	2.9 ± 0.8	2.8 ± 0.6	-5 [†]
Ομάδα Φ	3.0 ± 0.5	2.6 ± 0.6	-11 ^{††}
Ομάδα ΟΦ	3.0 ± 0.6	2.6 ± 0.7	-13 ^{††}

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, LDL-C = χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, TG = τριγλυκερίδια, HDL-C = χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD [εκτός από τα τριγλυκερίδια που δίνονται ως διάμεση τιμή (εύρος)].

[†]p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ^{††}p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ^{†††}p < 0.001 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

^{††}p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Φ, ^{†††}p < 0.01 σε σύγκριση με την ομάδα Φ

[&]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ο, ^{&&}p < 0.01 σε σύγκριση με την ομάδα Ο

^εp < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα ΟΦ, ^{εε}p < 0.01 σε σύγκριση με την ομάδα ΟΦ

5.2.5 Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων

Τα επίπεδα της γλυκόζης στις ομάδες Ο και ΟΦ, καθώς και τα επίπεδα της ινσουλίνης και του δείκτη HOMA σε όλες τις ομάδες ελαττώθηκαν σημαντικά μετά από 3 μήνες θεραπείας (p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα) (πίνακας 8). Η μείωση των επιπέδων της γλυκόζης και του δείκτη HOMA ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες Ο και ΟΦ σε σύγκριση με την ομάδα Φ (p < 0.05).

Πίνακας 8: Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή, %
Γλυκόζη, mg/dL			
Ομάδα Ο	105 ± 15	97 ± 10	-7 ^{†,¶}
Ομάδα Φ	103 ± 11	102 ± 14	-1
Ομάδα ΟΦ	106 ± 14	99 ± 12	-7 ^{†,¶}
Insulin, μU/mL			
Ομάδα Ο	16 (6-25)	10 (4-20)	-38 ^{†,¶}
Ομάδα Φ	14 (5-26)	12 (4-32)	-14 [†]
Ομάδα ΟΦ	14 (5-59)	11 (3-36)	-21 [†]
Δείκτης HOMA			
Ομάδα Ο	3.9 (1.5-7.4)	2.6 (0.8-4.4)	-33 ^{†,¶}
Ομάδα Φ	3.6 (1.1-6.6)	3.0 (1.0-7.6)	-17 [†]
Ομάδα ΟΦ	3.9 (1.4-18.2)	3.0 (0.6-10)	-23 [†]

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, HOMA = δείκτης ομοιοστασίας των υδατανθράκων.

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

[†]p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

[¶]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Φ.

5.2.6 Παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας

Η κρεατινίνη του ορού αυξήθηκε σημαντικά στις ομάδες Φ και ΟΦ (+10% και +8%, αντίστοιχα), αλλά δεν μεταβλήθηκε στην ομάδα Ο (p < 0.01 για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων). Αντίστοιχα, η κάθαρση της κρεατινίνης δεν μεταβλήθηκε στην ομάδα Ο, ενώ μειώθηκε σημαντικά στις ομάδες Ο και ΟΦ (πίνακας 9). Τα επίπεδα του ουρικού οξέος μειώθηκαν περισσότερο στις ομάδες Φ και ΟΦ (-18% και -19%, αντίστοιχα) σε σύγκριση με την ομάδα Ο (-9%) (p < 0.05 για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων).

Πίνακας 9: Παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή, %
Κρεατινίνη ορού, mg/dL			
Ομάδα Ο	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.1	-7 ^{¶¶,££}
Ομάδα Φ	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.2	+10 ⁺⁺⁺
Ομάδα ΟΦ	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	+8 ^{††}
Κάθαρση κρεατινίνης (Cockcroft-Gault), ml/min			
Ομάδα Ο	119 ± 32	118 ± 41	<-1 ^{¶¶,££}
Ομάδα Φ	121 ± 37	104 ± 31	-14 ⁺⁺⁺
Ομάδα ΟΦ	133 ± 36	115 ± 34	-14 ⁺⁺⁺
Ουρικό οξύ, mg/dL			
Ομάδα Ο	5.7 ± 1.3	5.2 ± 1.1	-9 ⁺⁺⁺
Ομάδα Φ	5.6 ± 1.5	4.6 ± 1.4	-18 ^{+++,&}
Ομάδα ΟΦ	5.5 ± 2.0	4.5 ± 1.4	-19 ^{+++,&}

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη.

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD.

[†]p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ^{††}p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα,

⁺⁺⁺p < 0.001 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

[¶]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Φ, ^{¶¶}p < 0.01 σε σύγκριση με την ομάδα Φ.

[&]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ο, ^{&&}p < 0.01 σε σύγκριση με την ομάδα Ο.

[£]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα ΟΦ, ^{££}p < 0.01 σε σύγκριση με την ομάδα ΟΦ.

5.2.7 Παράμετροι της ηπατικής βιολογίας

Τα επίπεδα της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμιά από τις ομάδες (πίνακας 10). Η ενεργότητα της γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης (γGT) ελαττώθηκε σημαντικά και στις 3 ομάδες, ενώ η ενεργότητα της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) μειώθηκε σημαντικά στις ομάδες Φ και ΟΦ.

Πίνακας 10: Παράμετροι της ηπατικής βιολογίας κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας

	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή, %
AST, U/L			
Ομάδα Ο	22 ± 6	21 ± 5	-2
Ομάδα Φ	24 ± 7	26 ± 9	+8
Ομάδα ΟΦ	24 ± 9	23 ± 6	-4
ALT, U/L			
Ομάδα Ο	30 ± 14	28 ± 10	-6
Ομάδα Φ	33 ± 16	32 ± 14	-3
Ομάδα ΟΦ	29 ± 15	28 ± 9	-3
γGT, U/L			
Ομάδα Ο	26 ± 17	20 ± 10	-23 ⁺⁺⁺
Ομάδα Φ	35 ± 20	27 ± 11	-23 ⁺⁺
Ομάδα ΟΦ	25 ± 15	20 ± 11	-20 [†]
ALP, U/L			
Ομάδα Ο	71 ± 25	70 ± 24	-1
Ομάδα Φ	67 ± 15	55 ± 16	-12 ^{+++,&}
Ομάδα ΟΦ	75 ± 15	62 ± 17	-17 ^{+++,&}

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, γGT = γ-γλουτάμυλ-τρανσπεπτιδάση, ALP = αλκαλική φωσφατάση.

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD.

[†]p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ⁺⁺p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα,

⁺⁺⁺p < 0.001 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

^{††}p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Φ

[&]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ο

5.2.8 Περαιτέρω αναλύσεις

Τα αποτελέσματα δεν μεταβλήθηκαν όταν τα δεδομένα αναλύθηκαν ξεχωριστά για τους άνδρες και τις γυναίκες. Το 50% των γυναικών στην ομάδα Ο, το 53% στην ομάδα Φ και το 57% στην ομάδα ΟΦ ήταν προεμμηνοπαυσιακές. Όταν τα δεδομένα αναλύθηκαν ξεχωριστά

τόσο για τις προ- όσο και για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα αποτελέσματα δεν μεταβλήθηκαν.

5.2.9 Ασφάλεια

Από τους 89 συμμετέχοντες οι 3 (3.4%) δεν ολοκλήρωσαν το πρώτο τρίμηνο της μελέτης: 1 γυναίκα στην ομάδα Ο και 1 γυναίκα στην ομάδα ΟΦ εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών (γαστρεντερικές διαταραχές) που σχετίζονταν με την ορλιστάτη και 1 γυναίκα στην ομάδα Φ εξαιτίας ασυμπτωματικής αύξησης της κινάσης της κρεατινίνης (CK, <5 φορές των ανώτερων φυσιολογικών ορίων). Στους ασθενείς που ολοκλήρωσαν το πρώτο τρίμηνο η ορλιστάτη και η φαινοφιμπράτη έγιναν καλά ανεκτές. Τα πιο συχνά ενοχλήματα αφορούσαν ήπιες έως μετρίως σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές (κυρίως στις ομάδες που έπαιρναν ορλιστάτη), αλλά αυτές μειώθηκαν σε συχνότητα με τη συνέχεια της θεραπείας.

5.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ 6 ΜΗΝΕΣ

5.3.1 Ανθρωπομετρικές παράμετροι

Μετά από 6 μήνες θεραπείας ο BMI, το σωματικό βάρος και η περίμετρος μέσης μειώθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες (πίνακας 11). Η μείωση του BMI, του σωματικού βάρους και της περιμέτρου μέσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες Ο και ΟΦ σε σύγκριση με τη χορήγηση της Φ ($p < 0.05$). Ωστόσο μεταξύ των ομάδων Ο και ΟΦ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις μεταβολές αυτών των παραμέτρων (πίνακας 11).

Πίνακας 11: Ανθρωπομετρικές παράμετροι κατά τη διάρκεια της μελέτης.

	Έναρξη	6 μήνες	% μεταβολή
BMI, kg/m ²			
Ομάδα Ο	35 ± 6	32 ± 6	-9 ^{++¶}
Ομάδα Φ	34 ± 6	33 ± 5	-1.8 [†]
Ομάδα ΟΦ	35 ± 6	32 ± 6	-9.0 ^{++¶}
Περίμετρος μέσης, cm			
Ομάδα Ο	116 ± 13	108 ± 9	-7 ^{++¶}
Ομάδα Φ	114 ± 12	111 ± 11	-3 [†]
Ομάδα ΟΦ	117 ± 11	111 ± 8	-6 ^{++¶}

Σωματικό βάρος, kg

Ομάδα Ο	92 ± 17	83 ± 14	-9.7 ^{††¶}
Ομάδα Φ	92 ± 17	90 ± 12	-2.2 [†]
Ομάδα ΟΦ	94 ± 18	86 ± 15	-9.0 ^{††¶}

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, BMI = δείκτης μάζας σώματος

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD.

[†]p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ^{††}p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

[¶]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Φ.

5.3.2 Αρτηριακή πίεση

Τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης μειώθηκαν σημαντικά και στις 3 ομάδες [-8% στην ομάδα Ο (p < 0,01), -7% στην ομάδα Φ (p < 0,01), -9% στην ομάδα ΟΦ (p < 0,01) όσον αφορά τη συστολική αρτηριακή πίεση και -6% στην ομάδα Ο (p < 0,01), -7% στην ομάδα Φ (p < 0,01), -5% στην ομάδα ΟΦ (p < 0,05) όσον αφορά τη διαστολική αρτηριακή πίεση]. Οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης δεν διέφεραν μεταξύ των 3 ομάδων.

5.3.3 Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων και των υδατανθράκων

Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν σημαντικά και στις 3 ομάδες (πίνακας 12). Οι μεταβολές της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα ΟΦ σε σύγκριση με τη χορήγηση Ο ή Φ (p < 0.05). Επίσης, η μείωση των τριγλυκεριδίων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες Φ και ΟΦ σε σύγκριση με την ομάδα Ο (p < 0.05). Τα επίπεδα της αροΒ μειώθηκαν σημαντικά και στις 3 ομάδες. Η μείωση της αροΒ ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα ΟΦ σε σύγκριση με τη χορήγηση της Ο (p < 0.05). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της HDL-C και της αροΑ-I στις ομάδες Ο και ΟΦ, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση στην ομάδα Φ (πίνακας 12).

Η γλυκόζη (στις ομάδες Ο και ΟΦ), η ινσουλίνη νηστείας και ο δείκτης HOMA (σε όλες τις ομάδες) μειώθηκαν σημαντικά στο τέλος της μελέτης (πίνακας 12). Η βελτίωση των παραμέτρων του μεταβολισμού των υδατανθράκων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες Ο και ΟΦ σε σύγκριση με την ομάδα Φ (p < 0.05).

Πίνακας 12: Παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων και των υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της μελέτης.

	Έναρξη	6 μήνες	Μεταβολή, %
Ολική χοληστερόλη, mg/dL			
Ομάδα Ο	259 ± 48	228 ± 30	-12 ⁺⁺⁺
Ομάδα Φ	257 ± 29	222 ± 34	-14 ⁺⁺
Ομάδα ΟΦ	266 ± 46	199 ± 49	-25 ^{+++¶&}
LDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	164 ± 42	144 ± 26	-12 ⁺⁺
Ομάδα Φ	157 ± 26	137 ± 29	-13 ⁺
Ομάδα ΟΦ	167 ± 46	121 ± 47	-27 ^{+++¶&}
TG, mg/dL			
Ομάδα Ο	216 (88-529)	190 (95-336)	-12 ⁺
Ομάδα Φ	240 (99-450)	156 (101-373)	-35 ^{++&}
Ομάδα ΟΦ	242 (86-485)	133 (61-167)	-45 ^{+++&}
HDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	52 ± 10	50 ± 8	-3.2
Ομάδα Φ	51 ± 8	53 ± 10	+3 ⁺
Ομάδα ΟΦ	52 ± 11	51 ± 11	-0.9
apoA-I, mg/dL			
Ομάδα Ο	117 ± 30	115 ± 24	-1
Ομάδα Φ	120 ± 27	126 ± 29	+5 ⁺
Ομάδα ΟΦ	119 ± 26	118 ± 27	-1
apoB, mg/dL			
Ομάδα Ο	113 ± 33	104 ± 28	-8 ⁺
Ομάδα Φ	111 ± 27	98 ± 31	-12 ⁺
Ομάδα ΟΦ	117 ± 28	91 ± 32	-21 ^{++&}
Γλυκόζη, mg/dL			
Ομάδα Ο	104 ± 14	95 ± 10	-9 ^{¶¶}
Ομάδα Φ	99 ± 12	98 ± 14	-1
Ομάδα ΟΦ	106 ± 14	98 ± 12	-8 ^{¶¶}
Ινσουλίνη, μU/mL			

Ομάδα Ο	15 (6-25)	12 (4-20)	-23 ^{†¶}
Ομάδα Φ	13 (5-26)	12 (4-32)	-7 [†]
Ομάδα ΟΦ	14 (5-59)	12 (3-34)	-16 ^{†¶}
Δείκτης HOMA			
Ομάδα Ο	3.9 (1.5-7.4)	2.8 (0.8-4.4)	-28 ^{†¶}
Ομάδα Φ	3.1 (1.1-6.6)	2.9 (1.0-7.6)	-6 [†]
Ομάδα ΟΦ	3.7 (1.4-18.2)	2.9 (0.6-10)	-22 ^{†¶}

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, LDL-C = χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, HDL-C = χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, TG = τριγλυκερίδια, apo = απολιποπρωτεΐνη, HOMA = δείκτης ομοιοστασίας των υδατανθράκων.

Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή ± SD [εκτός από τα τριγλυκερίδια, την ινσουλίνη και το δείκτη HOMA, που εκφράζονται ως διάμεση τιμή (εύρος)].

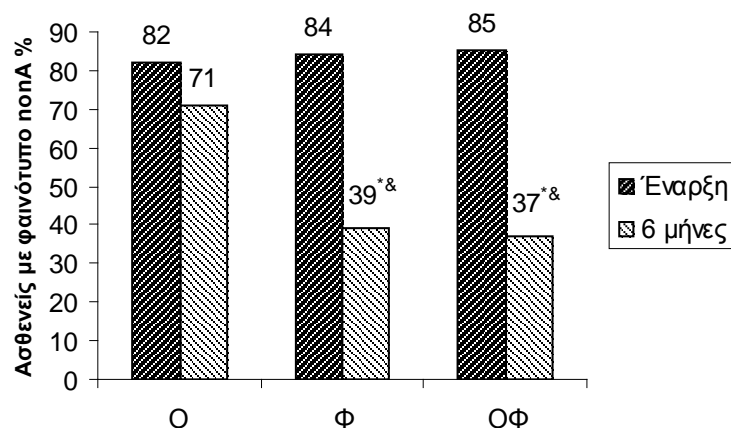
[†]p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ^{††}p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ^{†††}p < 0.001 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

[¶]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Φ, ^{¶¶}p < 0.01 σε σύγκριση με την ομάδα Φ

[&]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ο, ^{&&}p < 0.01 σε σύγκριση με την ομάδα Ο

5.3.4 Φαινότυπος και κατανομή των LDL στους 6 μήνες θεραπείας

Στο τέλος της εξάμηνης θεραπείας παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ποσοστού των ασθενών με φαινότυπο nonA (από 82% σε 71% στην ομάδα Ο, από 84% σε 39% στην ομάδα Φ και από 85% σε 37% στην ομάδα ΟΦ), ο οποίος χαρακτηρίζεται από την παρουσία sdLDL σωματιδίων στον ορό. Η μείωση του ποσοστού των ασθενών με φαινότυπο nonA ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες Φ και ΟΦ σε σύγκριση με την ομάδα Ο (p < 0.05) (εικόνα 7).



Εικόνα 7: Ασθενείς με φαινότυπο nonA, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την παρουσία μικρών, πυκνών LDL σωματιδίων στον ορό, κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη.

* $p < 0.001$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

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

Η VLDL-C και η sdLDL-C μειώθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες (πίνακας 13). Η μείωση της sdLDL-C ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες Φ και ΟΦ σε σύγκριση με την ομάδα Ο ($p < 0.01$). Επίσης, στις ομάδες Φ και ΟΦ παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της ποσοστιαίας αναλογίας των sdLDL σωματιδίων (από 19% σε 8% και από 20% σε 7%, αντίστοιχα) επί του συνόλου των LDL σωματιδίων, σε σύγκριση με τη χορήγηση της Ο (από 18% σε 13%). Τέλος, στις ομάδες Φ και ΟΦ παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της μέσης και της μέγιστης διαμέτρου των LDL σωματιδίων, σε σύγκριση με τη χορήγηση της Ο ($p < 0.05$).

Πίνακας 13: Ποιοτικές παράμετροι του μεταβολισμού των LDL κατά τη διάρκεια της μελέτης.

	Έναρξη	6 μήνες	μεταβολή (%)
VLDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	52 (23-87)	48 (19-76)	-12
Ομάδα Φ	56 (26-99)	43 (26-79)	-29 ^{††&}
Ομάδα ΟΦ	54 (33-91)	38 (21-74)	-36 ^{††,&}
sLDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	38 (0-54)	23 (0-45)	-35 [†]
Ομάδα Φ	41 (0-61)	14 (0-42)	-63 ^{†††&&}
Ομάδα ΟΦ	42 (2-59)	12 (0-37)	-77 ^{†††&&}
sdLDL (%)			
Ομάδα Ο	18 (0-48)	10 (0-38)	-28 ^{††}
Ομάδα Φ	20 (0-51)	4 (0-42)	-60 ^{††&}
Ομάδα ΟΦ	19 (1-51)	2 (0-30)	-68 ^{††&}
Μέση διάμετρος των			
LDL, nm			
Ομάδα Ο	26.3 (24.7-27.7)	26.5 (24.9-27.7)	0,7
Ομάδα Φ	26.1 (24.5-27.3)	27.1 (25.2-27.5)	2.3 ^{†††&&}
Ομάδα ΟΦ	26.2 (24.5-27.3)	27.2 (25.3-27.5)	2.7 ^{†††&&}
Μέγιστη διάμετρος των			
LDL, nm			
Ομάδα Ο	26.5 (24.9-27.9)	26.8 (25.7-28.0)	0.9 [†]
Ομάδα Φ	26.3 (24.7-27.6)	27.4 (25.5-27.9)	4.2 ^{†††&}
Ομάδα ΟΦ	26.4 (24.7-27.7)	27.6 (26.0-28.0)	4.4 ^{†††&}

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, VLDL = πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LDL = χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεση τιμή (εύρος).

[†]p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ^{††}p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα,

^{†††}p < 0.001 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

[&]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ο, ^{&&}p < 0.01 σε σύγκριση με την ομάδα Ο

Στη συνέχεια αναλύθηκαν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της μείωσης της sdLDL-C. Με τη χρήση πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι η μείωση της sdLDL-C συσχετιζόταν

ανεξάρτητα με τη μείωση των τριγλυκεριδίων και του δείκτη HOMA στην ομάδα Ο, ενώ στις ομάδες Φ και ΟΦ συσχετιζόταν ανεξάρτητα μόνο με τη μείωση των τριγλυκεριδίων (πίνακας 14).

Πίνακας 14: Ανάλυση με γραμμική παλινδρόμηση των παραγόντων που συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων της sdLDL-C*

Παράμετρος	Ομάδα Ο		Ομάδα Φ		Ομάδα ΟΦ	
	beta	p	beta	p	beta	p
Μεταβολή των TG	0.50	< 0.01	0.54	< 0.01	0.62	< 0.01
Μεταβολή του δείκτη HOMA	0.43	< 0.01	-0.14	NS	-0.10	NS

*Παρουσιάζονται μόνο οι σημαντικές συσχετίσεις. Παράμετροι που περιλαμβάνονται στο μοντέλο: αρχικά επίπεδα και μεταβολές του BMI, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, του δείκτη HOMA, της LDL-C και των TG.

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, sdLDL-C = χοληστερόλη των μικρών πυκνών χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, TG = τριγλυκερίδια, δείκτης HOMA = δείκτης ομοιοστασίας των υδατανθράκων, BMI = δείκτης μάζας σώματος

5.3.5 Φαινότυπος των HDL στους 6 μήνες θεραπείας

Στο τέλος της εξάμηνης θεραπείας στην ομάδα Ο παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μεγάλων HDL σωματιδίων και σημαντική μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL σωματιδίων. Στην ομάδα αυτή η μεταβολή των επιπέδων της χοληστερόλης των μεγάλων HDL συσχετιζόταν με τη μεταβολή του δείκτη HOMA ($r = -0.58$, $p < 0.05$), αλλά όχι με τις μεταβολές των ανθρωπομετρικών ή των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Στην ομάδα Φ παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL, ενώ η χοληστερόλη των μεγάλων HDL σωματιδίων δεν μεταβλήθηκε σημαντικά (πίνακας 15). Σε αυτή την ομάδα οι μεταβολές της χοληστερόλης των μικρών HDL συσχετιζόνταν μόνο με τις μεταβολές της HDL-C ($r = 0.72$, $p < 0.05$). Στην ομάδα ΟΦ δεν παρατηρήθηκε μεταβολή των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών ή των μεγάλων HDL σωματιδίων (πίνακας 15).

Πίνακας 15: Χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) κατά τη διάρκεια της μελέτης.

	Έναρξη*	6 μήνες*	Μεταβολή, %
HDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	52 ± 10	50 ± 8	-3.2
Ομάδα Φ	51 ± 8	53 ± 10	+3 [†]
Ομάδα ΟΦ	52 ± 11	51 ± 11	-0.9
Large HDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	10.9 ± 3.7	12.3 ± 2.7	+13% ^{†,¶,£}
Ομάδα Φ	10.2 ± 3.9	10.1 ± 4.9	-1% ^{&}
Ομάδα ΟΦ	10.6 ± 4.7	10.2 ± 3.7	-4% ^{&}
Small HDL-C, mg/dL			
Ομάδα Ο	14.4 ± 3.6	11.3 ± 2.1	-21% ^{††,¶,£}
Ομάδα Φ	14.7 ± 3.9	17.3 ± 4.3	+18% ^{†,&,£}
Ομάδα ΟΦ	14.6 ± 3.5	14.3 ± 4.6	-2% ^{&,¶}

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαينوφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαينوφιμπράτη, HDL-C = χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, large HDL-C = χοληστερόλη των μεγάλων HDL σωματιδίων, small HDL-C = χοληστερόλη των μικρών HDL σωματιδίων.

[†] p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ^{††} p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

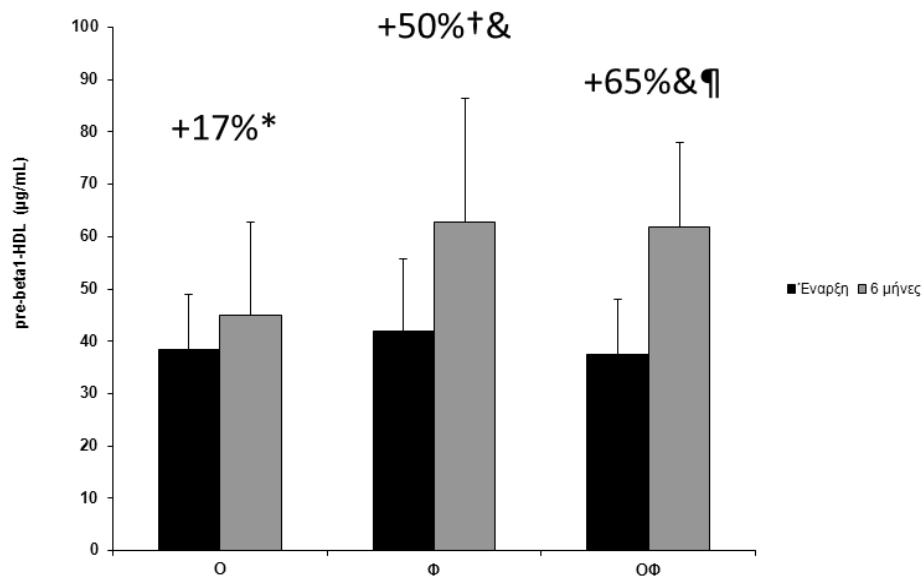
[&] p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ο.

[¶] p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Φ.

[£] p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα ΟΦ.

5.3.6 Μεταβολές της pre-beta1-HDL

Η συγκέντρωση της pre-beta1-HDL στο πλάσμα αυξήθηκε με τη χορήγηση ορλιστάτης, αλλά αυτή η αύξηση ήταν οριακά στατιστικά σημαντική (p = 0.07). Στις ομάδες Φ και ΟΦ τα επίπεδα της pre-beta1-HDL αυξήθηκαν σημαντικά σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές (εικόνα 8). Στην ομάδα Ο οι μεταβολές της pre-beta1-HDL συσχετίζονταν μόνο με τις μεταβολές της VLDL-C (r = -0.38, p < 0.05). Οι μεταβολές της pre-beta1-HDL συσχετίζονταν με τις μεταβολές της χοληστερόλης των μεγάλων HDL στην ομάδα Φ (r = -0.73, p < 0.05), καθώς και στην ομάδα ΟΦ (r = -0.71, p < 0.05), αλλά όχι με τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους ή τις παραμέτρους του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Πρέπει να σημειωθεί ότι η αύξηση των επιπέδων της pre-beta1-HDL στην ομάδα ΟΦ ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις ομάδες Ο και Φ (εικόνα 8).



Εικόνα 8: Συγκέντρωση της pre-beta1-HDL κατά τη διάρκεια της μελέτης.

O = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, OΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη.

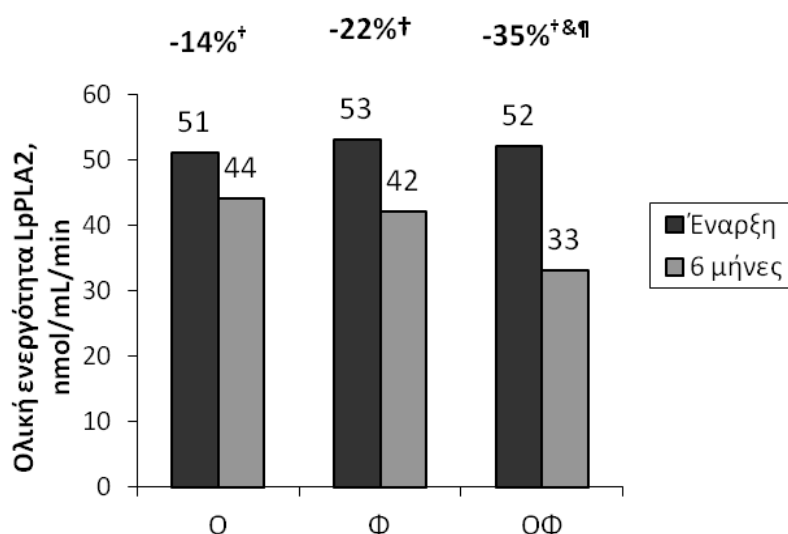
† $p < 0.05$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

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

‡ $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα Φ.

5.3.7 Ενεργότητα της LpPLA₂

Η ενεργότητα της LpPLA₂ στο πλάσμα μειώθηκε κατά 14% στην ομάδα O, κατά 22% στην ομάδα Φ και κατά 35% στην ομάδα OΦ (όλα $p < 0.05$, Εικόνα 9). Η μείωση της ενεργότητας του ενζύμου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα OΦ σε σύγκριση με τις ομάδες O και Φ ($p < 0.05$).



Εικόνα 9: Ολική ενεργότητα της LpPLA₂ στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη.

[†]p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

[&]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ο.

[¶]p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Φ.

Στη συνέχεια εκτιμήθηκαν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της μείωσης της LpPLA₂. Με τη χρήση πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι η μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ στις ομάδες Ο και ΟΦ συσχετιζόταν ανεξάρτητα με τη μείωση της LDL-C, του BMI και της sdLDL-C (πίνακας 16). Στην ομάδα Φ η μείωση της ενεργότητας του ενζύμου συσχετιζόταν ανεξάρτητα με τη μείωση της LDL-C και της sdLDL-C (πίνακας 16).

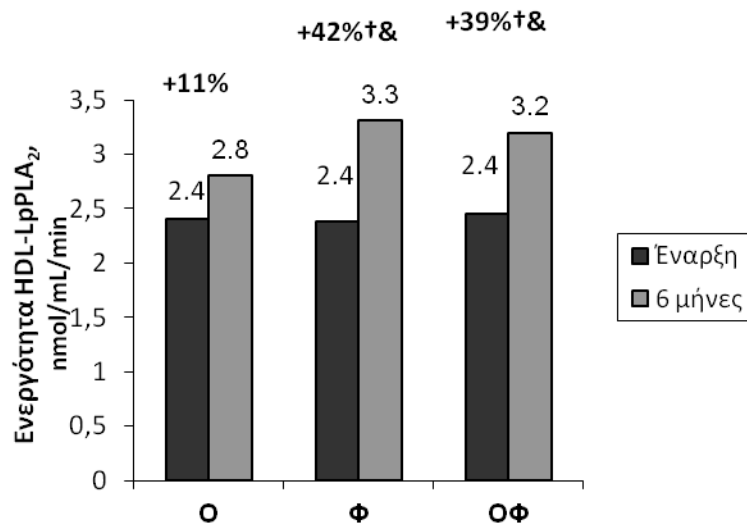
Πίνακας 16: Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραμέτρων που συμβάλλουν στη μείωση της LpPLA₂*

Παράμετρος	Ομάδα Ο		Ομάδα Φ		Ομάδα ΟΦ	
	beta	p	beta	p	beta	p
Μεταβολές της LDL-C	0.55	<0.01	0.54	<0.01	0.42	0.02
Μεταβολές της sdLDL-C	0.37	0.04	0.31	0.04	0.34	0.04
Μεταβολές του BMI	0.44	<0.01	0.08	NS	0.24	0.04

*Παρουσιάζονται μόνο οι σημαντικές συσχετίσεις. Παράμετροι που περιλαμβάνονται στο μοντέλο: αρχικά επίπεδα και μεταβολές του BMI, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, του δείκτη HOMA, της LDL-C, TG και της sdLDL-C.

LpPLA₂ = σχετιζόμενη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂, O = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, sdLDL-C = χοληστερόλη των μικρών πυκνών χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, δείκτης HOMA = δείκτης ομοιοστασίας των υδατανθράκων, BMI = δείκτης μάζας σώματος.

Η ενεργότητα της HDL-LpPLA₂ αυξήθηκε σημαντικά στις ομάδες Φ και ΟΦ. Η αύξηση αυτή συσχετιζόταν με τη μείωση των τριγλυκεριδίων του ορού ($r = -0.39$, $p < 0.001$). Στην ομάδα O δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της HDL-LpPLA₂ (εικόνα 10).



Εικόνα 10: Ενεργότητα της HDL-LpPLA₂ κατά τη διάρκεια της μελέτης.

O = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη.

† $p < 0.05$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

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

‡ $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα Φ.

5.3.8 Μεταβολές της PON1

Η ενεργότητα της PON1 τόσο έναντι του παραοxon όσο και έναντι του phenylacetate δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε καμία από τις ομάδες της μελέτης (πίνακας 17). Ωστόσο, ο λόγος PON1/LDL-C αυξήθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες. Μάλιστα, ο λόγος PON1/LDL-C αυξήθηκε περισσότερο στην ομάδα ΟΦ σε σύγκριση με τις ομάδες Ο και Φ, πιθανά εξαιτίας της μεγαλύτερης μείωσης της LDL-C που παρατηρήθηκε σε αυτή την ομάδα (πίνακας 17).

Πίνακας 17: Μεταβολές της παραοξονάσης κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 μήνες θεραπείας

	Έναρξη	6 μήνες	Μεταβολή, %
PON1 (paraoxon), U/L			
Group O	117 ± 42	115 ± 36	-2
Group E	111 ± 38	115 ± 27	+4
Group OE	121 ± 34	120 ± 44	-1
Ratio PON1 (paraoxon)/LDL-C, U/mg			
Group O	0.7 ± 0.4	0.8 ± 0.4	+14 [†]
Group E	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.3	+14 [†]
Group OE	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.3	+24 ^{††}
PON1 (phenylacetate), U/mL			
Group O	38 ± 18	40 ± 14	+5
Group E	42 ± 16	46 ± 13	+9
Group OE	39 ± 17	41 ± 19	+5
Ratio PON1 (phenylacetate)/LDL-C, U/mg			
Group O	23 ± 13	28 ± 11	+21 [†]
Group E	26 ± 12	33 ± 10	+27 [†]
Group OE	23 ± 11	33 ± 12	+43 ^{††&}

O = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, PON1 = παραοξονάση 1, LDL-C = χοληστερόλη των μικρής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών.

[†] p < 0.05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ^{††} p < 0.01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

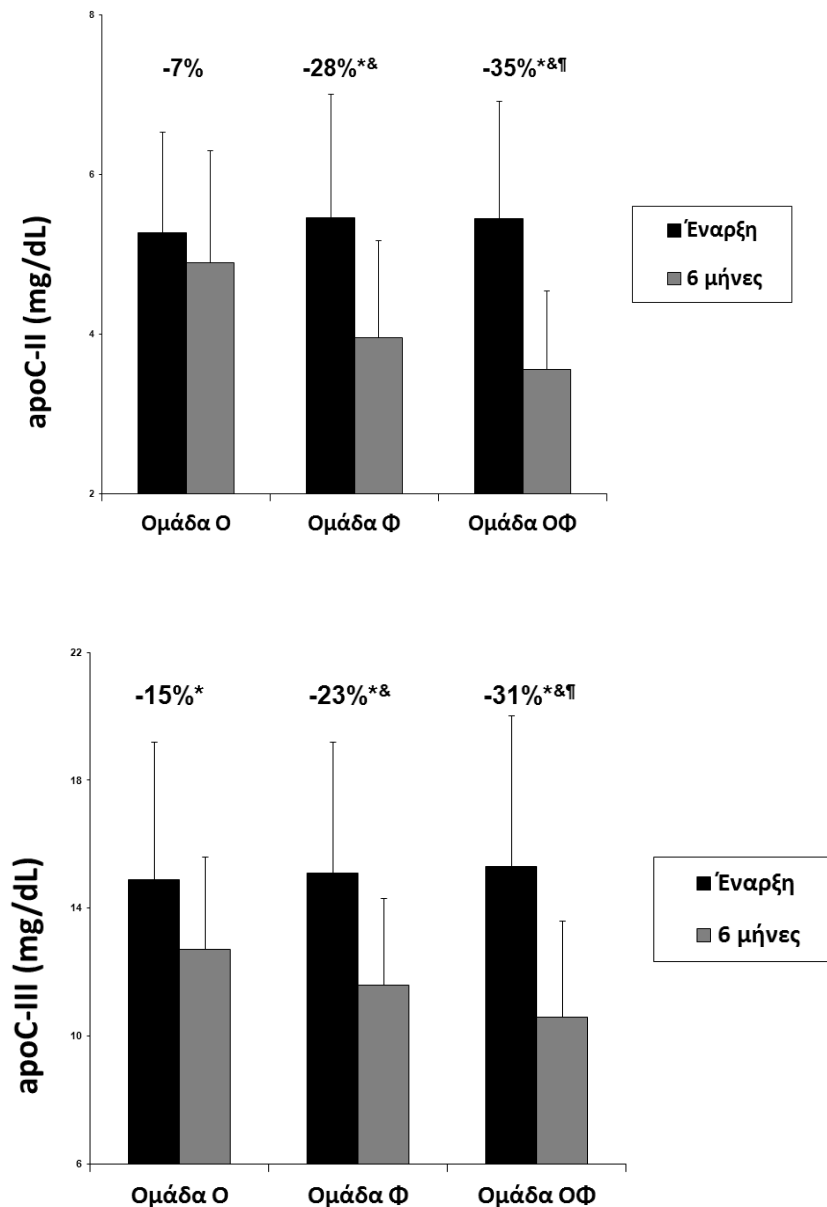
[&] p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Ο.

^{††} p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα Φ.

[‡] p < 0.05 σε σύγκριση με την ομάδα ΟΦ.

5.3.9 Μεταβολές των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III

Στην ομάδα Ο παρατηρήθηκε μείωση των συγκεντρώσεων της apoC-III του πλάσματος. Σε αυτή την ομάδα, τα επίπεδα της apoC-II στο πλάσμα ελαττώθηκαν, αλλά αυτή η μείωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.16$). Στις ομάδες Φ και ΟΦ τα επίπεδα της apoC-II και της apoC-III στο πλάσμα ελαττώθηκαν σημαντικά μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η μείωση των επιπέδων της apoC-II και της apoC-III ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα ΟΦ σε σύγκριση με τις ομάδες Ο και Φ (εικόνα 11).



Εικόνα 11: Μεταβολές της απολιποπρωτεΐνης (apo) C-II και της apoC-III κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη.

* $p < 0.005$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

[&] $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα Ο.

[¶] $p < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα Φ.

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

Ήδη αναφέρθηκε ότι παρατηρήθηκαν σημαντικές ελαττώσεις στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ορού σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Στη συνέχεια αναλύθηκαν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της μείωσης των τριγλυκεριδίων. Με τη χρήση πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρατηρήθηκε ότι στην ομάδα Ο η μεταβολή της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων συσχετιζόταν θετικά με τα αρχικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων και αρνητικά με τα αρχικά επίπεδα της apoC-II (πίνακας 18). Στην ομάδα Φ η μείωση των τριγλυκεριδίων συσχετιζόταν με τα αρχικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων και τη μείωση της apoC-III. Τέλος, στην ομάδα ΟΦ η ελάττωση των τριγλυκεριδίων συσχετιζόταν θετικά με τα αρχικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων και τη μείωση της apoC-III και αρνητικά με τα αρχικά επίπεδα της apoC-II (πίνακας 18).

Πίνακας 18: Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραμέτρων που επηρεάζουν τη μείωση των τριγλυκεριδίων

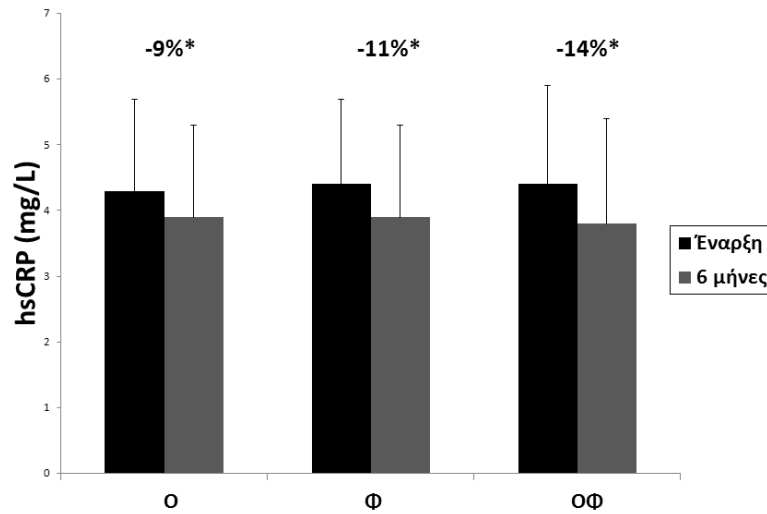
Παράμετρος	Ομάδα Ο		Ομάδα Φ		Ομάδα ΟΦ	
	beta	p	beta	p	beta	p
Αρχικά επίπεδα TG	1.16	<0.01	0.62	<0.01	0.89	<0.01
Αρχικά επίπεδα apoC-II	-0.42	<0.05	-0.38	NS	-0.49	<0.05
Μεταβολές της apoC-III	0.16	NS	0.41	<0.05	0.41	<0.05

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

apo = απολιποπρωτεΐνη, Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, TG = τριγλυκερίδια, NS = μη στατιστικά σημαντικό.

5.3.11 Επίδραση στη hsCRP

Η hsCRP μειώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθούν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων (εικόνα 12).



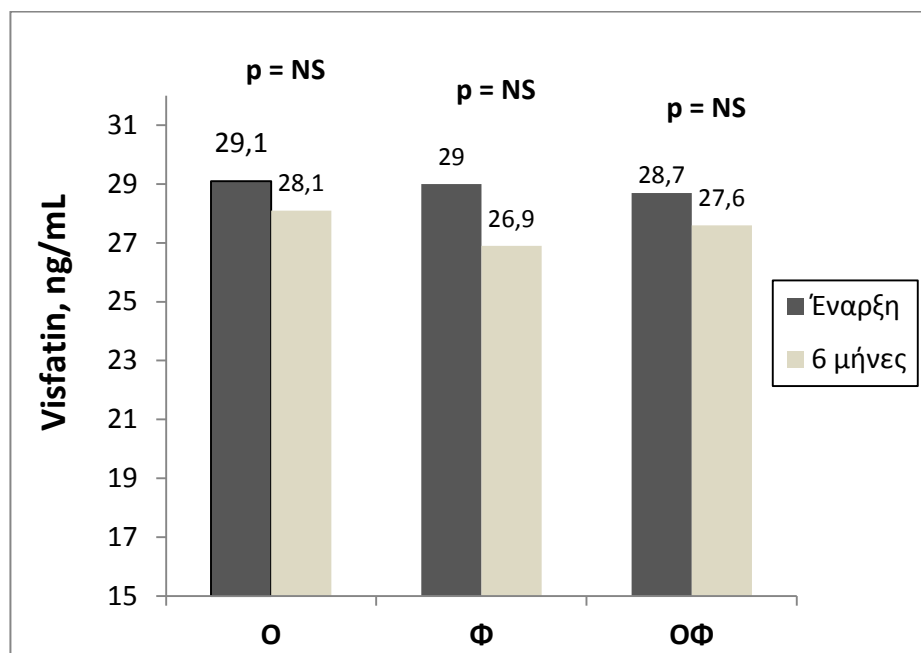
Εικόνα 12. Μεταβολές της hsCRP κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη, hsCRP = υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

* $p < 0.005$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα.

5.3.12 Επίδραση στα επίπεδα της βισφατίνης

Τα επίπεδα της βισφατίνης στον ορό δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία ομάδα της μελέτης [από 29.1 (16.5-46.0) σε 28.1 (18.9-47.3) ng/mL στην ομάδα της ορλιστάτης, από 29.0 (15.4-46.0) σε 26.9 (17.0-51.0) ng/mL στην ομάδα της φαινοφιμπράτης και από 28.7 (13.4-43.0) σε 27.6 (15.5-48.0) στην ομάδα του συνδυασμού ορλιστάτης-φαινοφιμπράτης, όλα $p = NS$, εικόνα 13)].



Εικόνα 13 Μεταβολές των επιπέδων της βισφατίνης κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ο = ορλιστάτη, Φ = φαινοφιμπράτη, ΟΦ = ορλιστάτη + φαινοφιμπράτη

5.3.13 Ασφάλεια

Έξι από τους 89 ασθενείς (6.7%) δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη κατά τη διάρκεια των 6 μηνών θεραπείας: 2 γυναίκες στην ομάδα Ο και 2 γυναίκες στην ομάδα ΟΦ εξαιτίας γαστρεντερικών διαταραχών που σχετίζονταν με τη χορήγηση της ορλιστάτης, 1 γυναίκα στην ομάδα ΟΦ εξαιτίας αύξησης της AST (>3 φορές από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές) και 1 άνδρας στην ομάδα Φ εξαιτίας ασυμπτωματικής αύξησης της CK (>5 φορές από την ανώτερη φυσιολογική τιμή). Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή στους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Τα πιο συχνά ενοχλήματα αφορούσαν ήπιες έως μέτριες γαστρεντερικές διαταραχές, όμως αυτά γενικότερα μειώθηκαν σε συχνότητα με τις κατάλληλες διαιτητικές συμβουλές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6.1 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη εξέτασε για πρώτη φορά την επίδραση του συνδυασμού ορλιστάτης και φαινοφιμπράτης στα χαρακτηριστικά του ΜετΣ. Η παρουσία του ΜετΣ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ⁶²⁸. Η θεραπεία με ορλιστάτη, φαινοφιμπράτη ή με το συνδυασμό τους είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του αριθμού των ασθενών με ΜετΣ. Μάλιστα, αυτή η μείωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με τις ομάδες της μονοθεραπείας, παρά το γεγονός ότι οι διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Επιπλέον, περισσότερα άτομα στην ομάδα ΟΦ έχασαν τουλάχιστον ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜετΣ σε σύγκριση με τις ομάδες Ο και Φ (αυτή η διαφορά επίσης δεν ήταν στατιστικά σημαντική). Πρέπει να σημειωθεί ότι σε αυτή την έρευνα συμμετείχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό γυναίκες. Στις γυναίκες συνήθως η μείωση του σωματικού βάρους οφείλεται στην απώλεια υποδόριου λίπους και όχι σπλαγχνικού λιπώδους ιστού, ένα γεγονός που πιθανά επηρέασε τα αποτελέσματα της μελέτης.

6.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΙΣ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ

Η ελάττωση του σωματικού βάρους έχει ευεργετική επίδραση στους παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ^{35,629}. Οι ασθενείς στην έρευνά μας πέτυχαν σημαντικές μειώσεις του σωματικού βάρους και του BMI μετά από 3 και 6 μήνες, με τα καλύτερα αποτελέσματα να παρατηρούνται στις ομάδες Ο και ΟΦ. Σε δύο μεγάλες πολυκεντρικές ευρωπαϊκές μελέτες η ορλιστάτη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της περιμέτρου μέσης και του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τη μεμονωμένη δίαιτα μετά από ένα χρόνο θεραπείας^{244,245}. Στη μελέτη μας επιτεύχθηκε σημαντική ελάττωση της περιμέτρου μέσης και του βάρους σώματος μετά από μόνο 3 μήνες αγωγής σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι επειδή δεν υπήρχε ομάδα εικονικού φαρμάκου, η συμβολή της δίαιτας και της άσκησης στην απώλεια του σωματικού βάρους δεν μπορεί να διευκρινισθεί.

6.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Η ορλιστάτη είναι ειδικός αναστολέας των εντερικών λιπασών. Οι εντερικές λιπάσες είναι υπεύθυνες για τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων της τροφής σε λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια, τα οποία στη συνέχεια απορροφώνται στον εντερικό σωλήνα³⁵. Η παρεμπόδιση της δραστηριότητας των λιπασών με την ορλιστάτη μειώνει την απορρόφηση του διατροφικού λίπους κατά περίπου 30%. Διάφορες έρευνες σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση ή/και ΜετΣ έδειξαν την ευεργετική επίδραση της θεραπείας με ορλιστάτη στο λιπιδαιμικό προφίλ^{250,252,253,258,293,298}. Μάλιστα, οι MuIs και συνεργάτες έδειξαν ότι για παρόμοιο βαθμό απώλειας βάρους, η μείωση της LDL-C ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της ορλιστάτης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου²⁵². Αυτή η ανεξάρτητη επίδραση στη μείωση της LDL-C πιθανά οφείλεται στην ελάττωση της απορρόφησης του διατροφικού λίπους. Μια άλλη πιθανή εξήγηση της ανεξάρτητης επίδρασης του φαρμάκου στην ελάττωση της LDL-C είναι η μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης της τροφής²⁵⁶.

Η φαινοφιμπράτη είναι χρήσιμο φάρμακο για τη θεραπεία της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας. Η δράση της έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της συγκέντρωσης των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και την αύξηση των επιπέδων της HDL-C^{630,631}. Ο μηχανισμός δράσης της φαινοφιμπράτης αφορά την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων, κυρίως των PPARα, που κυρίως εκφράζονται στο ήπαρ^{343,632}.

Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και των τριγλυκεριδίων ελαττώθηκαν σημαντικά στις ομάδες της μονοθεραπείας. Η συνδυασμένη θεραπεία ήταν όμως πιο αποτελεσματική όσον αφορά την ελάττωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία, ένα εύρημα που υποδηλώνει αθροιστική δράση αυτών των φαρμάκων. Μάλιστα, η LDL-C μειώθηκε κατά 30% στην ομάδα ΟΦ, ποσοστό που είναι αντίστοιχο του αθροίσματος της ελάττωσης κατά 18% και 12% που παρατηρήθηκε στις ομάδες Ο και Φ αντίστοιχα.

Η μακροχρόνια επίδραση της απώλειας βάρους στα επίπεδα της HDL-C είναι ευεργετική^{35,263}. Αντίθετα, έχει παρατηρηθεί ελάττωση των επιπέδων της HDL-C κατά την περίοδο της απώλειας βάρους σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά^{264,633}. Σε δύο μελέτες η βραχυπρόθεσμη (τρίμηνη) χορήγηση ορλιστάτης είχε ως αποτέλεσμα μείωση της HDL-C στον ορό^{634,635}. Αυτό το εύρημα συμφωνεί τόσο με την ελάττωση των επιπέδων της HDL-C που παρατηρήθηκε στις ομάδες Ο και ΟΦ μετά από 3 μήνες θεραπείας, όσο και με τη μη σημαντική μεταβολή της HDL-C σε αυτές τις ομάδες στους 6 μήνες αγωγής, αφού σημαντικός αριθμός ασθενών συνέχιζαν να χάνουν σωματικό βάρος

στο τέλος της μελέτης. Στην ομάδα Φ, η επίδραση της φαινοφιμπράτης *per se*^{331,630}, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η απώλεια βάρους ήταν μικρότερη σε αυτή την ομάδα οδήγησε σε μικρή αύξηση των επιπέδων της HDL-C. Επιπλέον, τα επίπεδα της nonHDL-C ελαττώθηκαν σημαντικά, παρά την ελάττωση των επιπέδων της HDL-C στις ομάδες Ο και ΟΦ, ένα εύρημα που επισημαίνει μια ευεργετική επίδραση αυτών των θεραπευτικών σχημάτων.

6.4 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΟΥΝ ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΩΝ

Στόχο της μελέτης μας επίσης αποτέλεσε η διερεύνηση των παραγόντων που συμβάλουν ανεξάρτητα στη μείωση των τριγλυκεριδίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορλιστάτη, φαινοφιμπράτη ή το συνδυασμό τους. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα αρχικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων αποτελούν έναν από τους ανεξάρτητους παράγοντες που συμβάλλουν στη μείωση των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς που παίρνουν ορλιστάτη. Προηγούμενες έρευνες έδειξαν ότι η ορλιστάτη προκαλεί μεγαλύτερη μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με υψηλά αρχικά επίπεδα τριγλυκεριδίων. Πράγματι, στην έρευνα των Lucas και συνεργατών, η χορήγηση ορλιστάτης προκάλεσε μεγαλύτερη ελάττωση των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με τύπου ΙΙΒ υπερλιπιδαιμία (δηλαδή με υψηλότερα αρχικά επίπεδα τριγλυκεριδίων) σε σύγκριση με ασθενείς με τύπου ΙΙΑ υπερλιπιδαιμία²⁵³. Επιπρόσθετα, οι Reaven και συνεργάτες έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν σημαντικά περισσότερο με τη χορήγηση της ορλιστάτης σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλά επίπεδα HDL-C σε σύγκριση με άτομα με χαμηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και υψηλά επίπεδα HDL-C²⁵⁸. Γενικά, τα αρχικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων συσχετίζονται με το βαθμό της μείωσης των τριγλυκεριδίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φάρμακα που έχουν υπολιπιδαιμική δράση. Πρόσφατες έρευνες προτείνουν διάφορους μηχανισμούς για αυτό το φαινόμενο. Πιο συγκεκριμένα, η δομή της apoE που βρίσκεται στις VLDL σε καταστάσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας είναι διαφορετική από την αντίστοιχη σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων, με αποτέλεσμα η apoE να έχει μεγαλύτερη συνάφεια (affinity) με τον LDL υποδοχέα^{636,637}. Επιπρόσθετα, σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων ο χρόνος που απαιτείται για την ανταλλαγή της apoE μεταξύ των VLDL και των HDL σωματιδίων είναι μεγαλύτερος, με αποτέλεσμα αυτά τα VLDL σωματίδια να έχουν σχετικά λιγότερο χρόνο για τη σύνδεση με τον LDL υποδοχέα^{638,639}. Η ορλιστάτη βελτιώνει το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών πιθανά διαμέσου της μείωσης της μεταφοράς του διατροφικού λίπους και των λιπαρών οξέων στο ήπαρ και την επακόλουθη αύξηση της

δραστηριότητας των ηπατικών LDL υποδοχέων. Επομένως, τα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων που παίρνουν ορλιστάτη μπορεί να εμφανίζουν μειωμένη απομάκρυνση των VLDL σωματιδίων διαμέσου των apoE υποδοχέων σε σύγκριση με ασθενείς με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων.

Στην παρούσα έρευνα τα αρχικά επίπεδα της apoC-II συσχετίζονταν αρνητικά με την ελάττωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς υπό αγωγή με ορλιστάτη. Η apoC-II στο πλάσμα έχει φυσιολογική συγκέντρωση περίπου 4 mg/dL⁵⁵⁴. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι η apoC-II σε αυτές τις συγκεντρώσεις ενεργοποιεί την LPL^{554,640,641}. Αντίθετα, σε υψηλές συγκεντρώσεις, όπως αυτές που παρατηρήθηκαν στη μελέτη μας (~5.5 mg/dL), η apoC-II αναστέλλει τη δραστηριότητα της LPL⁵⁵⁸. Τα επίπεδα της apoC-II στο πλάσμα αυξάνονται παράλληλα με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, αφού οι πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες αποτελούν φορέα της apoC-II^{642,643}. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι η apoC-II παρεμποδίζει την απομάκρυνση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών διαμέσου των LDL υποδοχέων και ασκούν με αυτό το μηχανισμό αρνητική επίδραση στον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών^{554,644,645}. Επομένως, η μείωση της συγκέντρωσης της apoC-II σε ασθενείς υπό αγωγή με ορλιστάτη πιθανά είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της απομάκρυνσης των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών διαμέσου των LDL υποδοχέων.

Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η ελάττωση των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς υπό αγωγή με φαινοφιμπράτη συσχετίζεται ανεξάρτητα με τα αρχικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων και τη μείωση των επιπέδων της apoC-III. Αυτά τα αποτελέσματα βρίσκονται σε συμφωνία με παρατηρήσεις προηγούμενων ερευνών, οι οποίες έδειξαν ότι η ελάττωση των τριγλυκεριδίων με τις φιβράτες είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαμία (συνήθως >50%), αλλά είναι μικρότερη (συνήθως <30%) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία^{349,350,630,646}. Επιπρόσθετα μελέτες έδειξαν ότι η ελάττωση των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς που παίρνουν φιβράτες συσχετίζεται με τη μείωση των επιπέδων της apoC-III. Η apoC-III εμποδίζει την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων από την LPL^{576,647,648}. Οι Staels και συνεργάτες έδειξαν ότι η χορήγηση φαινοφιμπράτης (όπως και η χορήγηση κλοφιβράτης ή γεμφιπροζιλής) σε ενήλικα ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων, η οποία συσχετιζόταν με τη μείωση της έκφρασης του γονιδίου της apoC-III στον ηπατικό ιστό⁶⁴⁹. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ελάττωση της apoC-III σε ασθενείς που παίρνουν φαινοφιμπράτη οφείλεται στη δράση της φιβράτης *per se*, δηλαδή την ενεργοποίηση των PPAR-α υποδοχέων.

Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι στην ομάδα ΟΦ η ελάττωση των τριγλυκεριδίων συσχετιζόταν ανεξάρτητα με τα αρχικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων και την ελάττωση της apoC-III (θετική συσχέτιση), καθώς και με τα αρχικά επίπεδα της apoC-II (αρνητική συσχέτιση). Φαίνεται ότι σε αυτή την ομάδα οι παράγοντες που συνέβαλαν ανεξάρτητα στην ελάττωση των τριγλυκεριδίων αποτελούν τη συνισταμένη των παραγόντων που επηρεάζουν ανεξάρτητα τις μεταβολές των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς που παίρνουν ορλιστάτη ή φαινοφιμπράτη.

Επιπρόσθετα, η μελέτη μας έδειξε ότι η χορήγηση ορλιστάτης σε ασθενείς με ΜετΣ μειώνει τα επίπεδα της apoC-III στο πλάσμα. Έχει αναφερθεί ότι η απώλεια βάρους έχει ως αποτέλεσμα μια σημαντική ελάττωση της συγκέντρωσης της apoC-III⁶⁵⁰. Πιθανά, επίσης, ο μηχανισμός δράσης της ορλιστάτης, δηλαδή η παρεμπόδιση της απορρόφησης του διατροφικού λίπους, έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση της σύνθεσης της apoC-II και της apoC-III στο λεπτό έντερο. Επιπλέον, η μελέτη μας έδειξε ότι η προσθήκη της ορλιστάτης στη θεραπεία με φαινοφιμπράτη έχει αθροιστική επίδραση στην ελάττωση των επιπέδων της apoC-III και της apoC-II. Φαίνεται ότι η ελάττωση της έκφρασης των γονιδίων της apoC-II και της apoC-III στο ήπαρ, που οφείλεται στη φαινοφιμπράτη, συνδυάζεται με τις επιδράσεις της απώλειας βάρους από τη δράση της ορλιστάτης και, πιθανά, τη μείωση της σύνθεσης αυτών των απολιποπρωτεϊνών στο λεπτό έντερο. Μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της apoC-III αποτελούν παράγοντα κινδύνου για ΚΑΝ σε ασθενείς με ΣΔ2 ή ΣΝ⁵⁷⁹⁻⁵⁸². Επίσης, σε μία ανάλυση στην οποία συμμετείχαν 418 ασθενείς από τη μελέτη Cholesterol and Recurrent Events (CARE), οι οποίοι είχαν υποστεί ΟΕΜ ή πέθαναν από στεφανιαίο επεισόδιο, καθώς και 370 άτομα χωρίς υποκείμενη ΚΑΝ, η συγκέντρωση της apoC-III των VLDL και LDL σωματιδίων ήταν ένας από τους ανεξάρτητους παράγοντες για την εμφάνιση στεφανιαίου επεισοδίου⁵⁸³. Ο ρόλος της apoC-III (και πιθανά της apoC-II) ως ένας αναδυόμενος παράγοντας κινδύνου για ΚΑΝ πρέπει ίσως να λαμβάνεται υπόψη όταν υπολογίζεται το πιθανό κλινικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με ορλιστάτη και φαινοφιμπράτη.

6.5 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΟΡΟΥ

Η απώλεια βάρους με την ορλιστάτη έχει ευεργετική επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Η ορλιστάτη μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης και βελτιώνει την ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με ΣΔ2^{244,245,259,260,635}. Πράγματι, στη μελέτη XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS), στη διάρκεια τεσσάρων ετών η ορλιστάτη είχε ως αποτέλεσμα

σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της επίπτωσης του ΣΔ2 σε ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη σε σύγκριση με μεμονωμένες αλλαγές του τρόπου ζωής²⁷⁴. Επιπλέον, η φαινοφιμπράτη μπορεί να μειώσει την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης σε ασθενείς με ΜετΣ⁶³². Στην έρευνά μας τα επίπεδα της γλυκόζης (στις ομάδες Ο και ΟΦ), καθώς και της ινσουλίνης και του δείκτη HOMA (σε όλες τις ομάδες), ελαττώθηκαν σημαντικά μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας.

Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού^{370,371,373,374}. Στην έρευνά μας, η κρεατινίνη στον ορό αυξήθηκε και η κάθαρση της κρεατινίνης ελαττώθηκε στις ομάδες που έλαβαν φαινοφιμπράτη. Αυτή η αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης μπορεί να έχει κλινική σημασία, αφού έχει δειχθεί ότι η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ³⁷³. Ωστόσο, σε μία πρόσφατη ανάλυση της μελέτης FIELD, στην οποία συμμετείχαν 9795 ασθενείς με ΣΔ2 (50 - 75 ετών) η χορήγηση φαινοφιμπράτη, παρά την αρχική αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης, είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη αύξηση της αλβουμινουρίας και επιδείνωση του GFR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο³⁷⁵.

Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό είναι πιθανά ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΚΑΝ²⁷⁸. Η συγκέντρωση του ουρικού οξέος ελαττώθηκε σημαντικά και στις 3 ομάδες της μελέτης, αλλά αυτή η μείωση ήταν μεγαλύτερη στις ομάδες Φ και ΟΦ. Αυτό το εύρημα εξηγείται από τη σημαντική υποουριχαιμική δράση της φαινοφιμπράτης^{343,354}.

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) συσχετίζεται με το ΜετΣ^{651,652}. Η ενεργότητα της γGT ελαττώθηκε σημαντικά και στις 3 ομάδες, ένα γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με ελάττωση της λιπώδους διήθησης του ήπατος. Μελέτες έδειξαν ότι η ορλιστάτη βελτιώνει τα υπερηχογραφικά ευρήματα της NAFLD σε υπέρβαρους ασθενείς με υπερλιπιδαιμία³⁰⁷. Μάλιστα, αυτή η επίδραση του φαρμάκου φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από την απώλεια βάρους. Οι φιβράτες, επίσης, βελτιώνουν τη λιπώδη διήθηση του ήπατος διαμέσου της αύξησης της οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Επιπλέον, οι φιβράτες μειώνουν την ενεργότητα της ALP σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία ή δυσλιπιδαιμία^{653,654}. Αυτά τα δεδομένα πιθανά εξηγούν την ελάττωση της ενεργότητας της ALP που παρατηρήθηκε στις ομάδες που έλαβαν φαινοφιμπράτη. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ενεργότητες των ηπατικών ενζύμων δε συσχετίζονται πάντα με την παρουσία NAFLD. Οριστική διάγνωση τίθεται μόνο με βιοψία ήπατος⁶⁵⁵.

6.6 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ ΤΩΝ LDL ΚΑΙ ΤΩΝ HDL ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ

Σε αυτήν τη μελέτη εκτιμήθηκε για πρώτη φορά η επίδραση της χορήγησης ορλιστάτης και φαινοφιμπράτης στο φαινότυπο των LDL σωματιδίων σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη, καθώς και ο συνδυασμός ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση του ποσοστού των ασθενών με φαινότυπο nonA, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την παρουσία sdLDL σωματιδίων στον ορό, σε σύγκριση με τη χορήγηση της ορλιστάτης.

Η ορλιστάτη μειώνει τη συγκέντρωση των VLDL σωματιδίων, τόσο μετά από πλούσια όσο και μετά από χαμηλά σε λίπος γεύματα⁶⁵⁶. Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με τη μείωση της VLDL-C που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας. Η χορήγηση της ορλιστάτης είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της sdLDL-C, καθώς και της LDL-C, των τριγλυκεριδίων και του δείκτη HOMA. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι η μείωση της sdLDL-C με την ορλιστάτη συσχετίζεται με τη μείωση των τριγλυκεριδίων και του δείκτη HOMA. Σειρά μελετών έχει αναδείξει τις ευεργετικές επιδράσεις της ορλιστάτης στο λιπιδαιμικό προφίλ και το μεταβολισμό των υδατανθράκων⁶⁵⁷. Επομένως, η μείωση του δείκτη HOMA και των τριγλυκεριδίων που οφείλεται στην απώλεια σωματικού βάρους με τη χορήγηση της ορλιστάτης πιθανά εξηγούν τη μείωση της sdLDL-C στην ομάδα O.

Στις ομάδες Φ και ΟΦ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της sdLDL-C, καθώς και της LDL-C, των τριγλυκεριδίων και του δείκτη HOMA. Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι ο κύριος παράγοντας που συνέβαλε στη μείωση της sdLDL-C είναι οι μεταβολές των επιπέδων των τριγλυκεριδίων. Πράγματι, η χορήγηση της φαινοφιμπράτης έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων^{331,352,632,646}. Επιπρόσθετα, μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση της φαινοφιμπράτης μειώνει τα επίπεδα της sdLDL-C και έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερα και μικρότερης πυκνότητας LDL σωματίδια^{335,630}. Αυτές οι παρατηρήσεις συμφωνούν με τη μείωση της sdLDL-C, όπως και την αύξηση της μέσης και της μέγιστης διαμέτρου των LDL σωματιδίων, στις ομάδες Φ και ΟΦ. Η τάση για μεγαλύτερη μείωση της sdLDL-C στην ομάδα του συνδυασμού πιθανά οφείλεται στη μεγαλύτερη μείωση των τριγλυκεριδίων σε αυτή την ομάδα.

Πρόσφατη μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας έδειξε ότι οι ασθενείς με ΜετΣ, με βάση τον ορισμό της NCEP-ATPIII, έχουν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις των αθηρογόνων sdLDL σε σύγκριση με άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ⁶⁵⁸. Η παρουσία των sdLDL στον ορό αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για αγγειακά συμβάματα⁶⁵⁹. Μάλιστα, άλλες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης

των sdLDL σωματιδίων και του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ, ένα γεγονός που υποδεικνύει ότι ακόμη και μικρές μειώσεις αυτών των λιποπρωτεϊνών μπορεί να επηρεάζουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ^{660,661}. Στη μελέτη μας η θεραπεία για 6 μήνες με ορλιστάτη, φαινοφιμπράτη ή το συνδυασμό τους είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της sdLDL-C. Αυτή η μείωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με τη χορήγηση της φαινοφιμπράτης και, κυρίως, του συνδυασμού ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με τα άτομα που πήραν ορλιστάτη, ένα εύρημα που πιθανά έχει κλινική σημασία.

Στη μελέτη μας, επίσης, εξετάσαμε για πρώτη φορά την επίδραση της ορλιστάτης και της φαινοφιμπράτης στα υποκλάσματα των HDL σωματιδίων σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με ΜετΣ.

Η ανάλυση των υποκλασμάτων της HDL έδειξε ότι η μονοθεραπεία με ορλιστάτη οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των μεγάλων HDL και μείωση των επιπέδων των μικρών HDL υποκλασμάτων. Η μείωση των μικρών HDL κατά τη διάρκεια χορήγησης της ορλιστάτης μπορεί να αποδοθεί στη μειωμένη απορρόφηση της χοληστερόλης στο λεπτό έντερο. Πράγματι, μελέτες έδειξαν ότι η ορλιστάτη εμποδίζει την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης²⁵⁶. Επειδή τα πρωτογενή πυκνά HDL σωματίδια παράγονται κατά ένα ποσοστό από το λεπτό έντερο^{617,662}, η παρεμπόδιση της απορρόφησης της χοληστερόλης που προκαλείται από την ορλιστάτη μπορεί πιθανά να μειώνει τη δημιουργία αυτών των σωματιδίων. Επιπρόσθετα, υπάρχουν δεδομένα ότι η ενεργότητα της ηπατικής λιπάσης, η οποία προάγει τη μετατροπή της HDL2 σε HDL3, αυξάνεται σε περιπτώσεις αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και, αντίθετα, ότι η αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας⁶⁶³⁻⁶⁶⁵. Στη μελέτη μας η χορήγηση της ορλιστάτης οδήγησε σε σημαντική μείωση του δείκτη HOMA. Επιπλέον, η μείωση του δείκτη HOMA συσχετίσθηκε με την αύξηση των επιπέδων των μεγάλων HDL σωματιδίων. Φαίνεται ότι η μείωση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης που οφείλεται στη χορήγηση ορλιστάτης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ενεργότητας της ηπατικής λιπάσης, ένα γεγονός που οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των μεγάλων HDL σωματιδίων στο πλάσμα. Οι παρατηρήσεις μας, επομένως, δείχνουν ότι η βελτίωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων με τη θεραπεία με ορλιστάτη οδηγεί σε ωρίμανση των HDL σωματιδίων, δηλαδή τη δημιουργία μεγαλύτερων και πλούσιων σε λιπίδια HDL σωματιδίων.

Επειδή τα μικρά πυκνά HDL σωματίδια θεωρούνται ότι είναι τα πιο αντιαθηρογόνα σωματίδια^{337,466}, η μείωση της συγκέντρωσής τους σε ασθενείς που παίρνουν ορλιστάτη πιθανά αντιπροσωπεύει μια όχι επιθυμητή δράση. Παρ' όλα αυτά, αυτή η επίδραση του

φαρμάκου στα HDL υποκλάσματα μπορεί έως ένα βαθμό να ισοσκελίζεται από την παράλληλη μείωση των συγκεντρώσεων των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB.

Η μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της HDL-C. Είναι γνωστό ότι η φαινοφιμπράτη οδηγεί σε δημιουργία νέων σωματιδίων HDL από το ήπαρ διαμέσου της ενεργοποίησης των PPAR α ³³⁹. Επιπλέον, το φάρμακο συμβάλλει στη μετατροπή των μεγάλων HDL σε μικρότερα HDL σωματίδια διαμέσου της αύξησης της δραστηριότητας της LPL^{339,630}. Στη μελέτη μας, η φαινοφιμπράτη αύξησε τα επίπεδα των μικρών HDL, ενώ οι συγκεντρώσεις των μεγάλων HDL δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Οι αλλαγές στα επίπεδα των μικρών HDL συσχετιζόνταν με τις μεταβολές της HDL-C στον ορό. Επομένως, η αύξηση των επιπέδων των μικρών HDL σωματιδίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φαινοφιμπράτη οδήγησε στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C στον ορό. Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με τα αποτελέσματα άλλων μελετών που δείχνουν ότι η αύξηση των επιπέδων της HDL-C σε ασθενείς υπό αγωγή με φιβράτη οφείλεται κυρίως στην αύξηση των επιπέδων των μικρών υποκλασμάτων της HDL^{466,666}. Η αύξηση των επιπέδων της HDL-C και των μικρών HDL σωματιδίων που προκαλείται από τη φαινοφιμπράτη πιθανά έχει κλινική σημασία. Στη μελέτη Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial, μια αγγειογραφική μελέτη στην οποία συμμετείχαν άνδρες με ΣΝ και χαμηλή συγκέντρωση HDL-C, οι μοναδικοί προγνωστικοί παράγοντες της εξέλιξης των αγγειογραφικών βλαβών ήταν η αύξηση της συγκέντρωσης των μικρών HDL υποκλασμάτων (HDL₃, τα οποία προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της υπερφυγοκέντρωσης) και η μείωση των επιπέδων της apoB⁴⁶⁷. Επιπρόσθετα, στη μελέτη VA-HIT, η γεμφιμπροζίλη οδήγησε σε ελάττωση των αγγειακών επεισοδίων, ένα γεγονός που συσχετίστηκε με την αύξηση των επιπέδων της HDL-C και ιδιαίτερα με την αύξηση του αριθμού των μικρών HDL σωματιδίων (προσδιορισμός με NMR)⁴⁶⁶.

Ο συνδυασμός ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη δεν μετέβαλε σημαντικά τα επίπεδα της HDL-C του πλάσματος, ούτε επηρέασε την κατανομή των υποκλασμάτων της HDL. Επομένως, φαίνεται ότι η δράση της φαινοφιμπράτης περιορίσε σε σημαντικό βαθμό την εξαιτίας της ορλιστάτης μείωση των επιπέδων των μικρών HDL σωματιδίων.

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι μεταβολές της διατροφής και η απώλεια σωματικού βάρους μπορεί επίσης να επηρεάζουν τις μεταβολές των υποκλασμάτων των LDL και των HDL σωματιδίων. Πράγματι, οι μεταβολές της διαίτας, δηλαδή η μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων και/ή η αύξηση της πρόσληψης μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, μπορεί να συνέβαλε στη μείωση της sdLDL-C στη μελέτη μας^{667,668}. Επιπρόσθετα, μια προηγούμενη

μελέτη έδειξε ότι η απώλεια βάρους με μια δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά σε υπέρβαρα άτομα με υπερλιπιδαιμία είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των μεγάλων HDL σωματιδίων (που προσδιορίστηκαν με τη χρήση NMR). Η ύπαρξη μιας ομάδας εικονικού φαρμάκου στην παρούσα μελέτη θα επέτρεπε την εκτίμηση της συμβολής της απώλειας βάρους και των μεταβολών της διατροφής. Ωστόσο, η καθυστέρηση στην έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι ασθενείς με ΜετΣ, μπορεί να είναι ηθικά επιλήψιμη. Επιπρόσθετα, οι αλλαγές στη διατροφή δεν μπορούν να εξηγήσουν τις διαφορές που παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις 3 ομάδες της μελέτης, αφού η σύνθεση της δίαιτας ήταν παρόμοια μεταξύ τους.

6.7 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ PRE-BETA1-HDL

Στην έρευνά μας, η συγκέντρωση της pre-beta1-HDL του πλάσματος αυξήθηκε στην ομάδα της ορλιστάτης. Η χορήγηση της ορλιστάτης οδήγησε σε μια σημαντική μείωση των επιπέδων της VLDL-C. Επομένως, η αύξηση των επιπέδων της pre-β1-HDL με τη χορήγηση της ορλιστάτης μπορεί πιθανά να οφείλεται στην αποδέσμευση αυτών των σωματιδίων από τις VLDL κατά τη διάρκεια της λιπόλυσης⁶¹⁷. Επιπλέον, δείξαμε για πρώτη φορά ότι τα επίπεδα της pre-beta1-HDL αυξάνονται σημαντικά μετά από τη χορήγηση φαινοφιμπράτης ή του συνδυασμού ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη. Μια άλλη ερευνητική ομάδα ανέφερε ότι η θεραπεία με μπεζαφιμπράτη σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της pre-beta1-HDL⁶⁶⁹. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η μπεζαφιμπράτη αύξησε τη μετατροπή των μεγάλων HDL2 σε pre-beta1-HDL διαμέσου της ευόδωσης της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης. Στην έρευνά μας οι μεταβολές της pre-beta1-HDL συσχετίστηκαν αρνητικά με τις μεταβολές των μεγάλων HDL υποκλασμάτων στις ομάδες Φ και ΟΦ. Επομένως, η αύξηση των επιπέδων της pre-beta1-HDL πιθανά είναι το αποτέλεσμα αυξημένης μετατροπής των μεγάλων HDL υποκλασμάτων σε pre-beta1-HDL σωματίδια. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι δεν μπορεί να αποκλεισθεί η παραγωγή νέων pre-beta1-HDL σωματιδίων εξαιτίας της ενεργοποίησης των PPAR-α υποδοχέων στο ήπαρ ή εξαιτίας της αύξησης από τη φαινοφιμπράτη του καταβολισμού των VLDL διαμέσου της ενεργοποίησης της LPL^{617,670,671}.

6.8 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΗΣ LpPLA₂ ΚΑΙ ΤΗΣ PON1

Η ενεργότητα της LpPLA₂ στο πλάσμα μειώθηκε σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό στην ομάδα ΟΦ σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες της μελέτης. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ στις ομάδες Ο και ΟΦ μπορεί να αποδοθεί

στη μείωση της LDL-C, του BMI και της sdLDL-C, ενώ στην ομάδα Φ στη μείωση της LDL-C και της sdLDL-C.

Το μεγαλύτερο ποσοστό της LpPLA₂ σχετίζεται κυρίως με τα LDL σωματίδια⁵⁰⁴. Η συγκέντρωση της LDL-C ελαττώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης και αυτή η μείωση συσχετίζεται με τη μείωση της LpPLA₂. Η συσχέτιση της μείωσης της LpPLA₂ με τη μείωση της συγκέντρωσης της sdLDL-C συμφωνεί με προηγούμενη δημοσίευση της ερευνητικής μας ομάδας που έδειξε ότι η ενεργότητα του ενζύμου κατανέμεται κυρίως στα sdLDL υποκλάσματα⁴⁸⁸. Επιπρόσθετα, είναι σύμφωνη με την παρατήρηση ότι η ενεργότητα του ενζύμου αποτελεί δείκτη της συγκέντρωσης των sdLDL σωματιδίων στο πλάσμα⁶⁷². Πρέπει να σημειωθεί ότι η επίδραση της απώλειας σωματικού βάρους στην ενεργότητα της LpPLA₂ δεν έχει μελετηθεί διεξοδικά. Σε μία μικρή μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας δείξαμε ότι η απώλεια σωματικού βάρους με υποθερμιδική υπολιπιδαιμική δίαιτα μειώνει την ενεργότητα της LpPLA₂ σε υγιείς παχύσαρκες γυναίκες, κυρίως διαμέσου της μείωσης της VLDL-C⁶⁷³. Επομένως, η μείωση της VLDL-C εξαιτίας της απώλειας βάρους στις ομάδες Ο και ΟΦ πιθανά συνέβαλε στη μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂ σε αυτές τις ομάδες. Στην ομάδα ΟΦ η μεγαλύτερη μείωση της LDL-C και της sdLDL-C σε σύγκριση με την ομάδα Ο και η μεγαλύτερη μείωση της LDL-C και του BMI σε σύγκριση με την ομάδα Φ πιθανά συνέβαλαν στη μεγαλύτερη μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂.

Η μείωση της ενεργότητας της LpPLA₂, η οποία αντιπροσωπεύει κυρίως το ένζυμο που κατανέμεται στα LDL σωματίδια, πιθανά έχει κλινική σημασία. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν μία θετική συσχέτιση μεταξύ της μάζας ή της ενεργότητας της Lp-PLA₂ και του κινδύνου εμφάνισης αθηροσκληρωτικών επεισοδίων^{514-517,521,674}, ενώ το ένζυμο είναι ένας αναδυόμενος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση ΚΑΝ⁶⁷⁵.

Ένα μικρό ποσοστό της LpPLA₂ σχετίζεται με τα HDL σωματίδια. Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε αύξηση της ενεργότητας της HDL-LpPLA₂ στις ομάδες Φ και ΟΦ, η οποία είχε αρνητική συσχέτιση με τη μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων. Προηγούμενη μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας έδειξε ότι η αύξηση της ενεργότητας της HDL-LpPLA₂ με τη φαινοφιμπράτη πιθανά οφείλεται στην αποδέσμευση του ενζύμου από τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες προς τα HDL σωματίδια, διαμέσου της αύξησης της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης³⁴⁹. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η HDL-LpPLA₂ έχει αντιαθηροσκληρωτικές δράσεις⁵⁰⁴. Επομένως, η αύξηση της ενεργότητας της HDL-LpPLA₂ πιθανά υποδεικνύει μια αντιαθηρογόνο επίδραση της θεραπείας με φαινοφιμπράτη ή συνδυασμό ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη στους ασθενείς της μελέτης μας.

Η PON1 αποτελεί μία εστεράση, η οποία στο πλάσμα συσχετίζεται με τα HDL σωματίδια^{285,286}. Η PON1 αναστέλλει την οξείδωση της LDL και μειώνει τις φλεγμονώδεις ιδιότητες της οξειδωμένης LDL^{285,287,288}. Η ενεργότητα της PON1 δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε καμία από τις ομάδες της μελέτης, πιθανά ως αποτέλεσμα των μικρών μεταβολών των επιπέδων της HDL-C. Επιπρόσθετα, σε αυτό το μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα έπαιξε ρόλο και ο μικρός αριθμός των ασθενών της μελέτης, αφού σε μία προηγούμενη μελέτη που εκτίμησε την επίδραση της χορήγησης ορλιστάτης για 6 μήνες σε 78 παχύσαρκους ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της PON1 (έναντι του παραοξόν) παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα της HDL-C δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά²⁸⁹. Ο λόγος PON1/LDL-C αυξήθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Η αύξηση αυτή υποδεικνύει μία ωφέλιμη αντιαθηρογόνο δράση της φαρμακευτικής αγωγής, η οποία φαίνεται ότι αυξάνει την ικανότητα της HDL να αναστέλλει την οξείδωση της LDL και να μειώνει τις αθηρογόνες επιδράσεις της οξειδωμένης LDL. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις η μεγαλύτερη αύξηση του λόγου PON1/LDL-C στην ομάδα ΟΦ σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία μπορεί να έχει κάποια κλινική σημασία.

6.9 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ hsCRP ΚΑΙ ΤΗΣ ΒΙΣΦΑΤΙΝΗΣ

Η hsCRP μειώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Η hsCRP είναι ένας χρήσιμος δείκτης εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ⁶⁷⁶. Μάλιστα, στη μελέτη JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) υγιείς άνδρες και γυναίκες με αυξημένη hsCRP αλλά φυσιολογική LDL-C είχαν μία μείωση κατά 44% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης⁶⁷⁷. Υπάρχουν λοιπόν ενδείξεις ότι η μείωση της hsCRP, όπως αυτή που παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες της μελέτης μας μπορεί να έχει κλινική σημασία.

Τα επίπεδα της βισφατίνης στο πλάσμα δε μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία από τις ομάδες της μελέτης. Η επίδραση της απώλειας βάρους στα επίπεδα της βισφατίνης δεν έχει διευκρινισθεί. Σε μία μελέτη τα επίπεδα της βισφατίνης εκτιμήθηκαν σε 80 παχύσαρκους μη διαβητικούς ασθενείς που ακολούθησαν υποθερμιδική διαίτα⁶⁷⁸. Έπειτα από 3 μήνες τα επίπεδα της βισφατίνης μειώθηκαν και σημειώθηκε σημαντική βελτίωση των ανθρωπομετρικών και λιπιδαιμικών παραμέτρων, καθώς και των παραμέτρων του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Έχει αναφερθεί, επίσης, ότι η μαζική απώλεια βάρους με γαστρική περίδεση έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων της βισφατίνης⁶⁷⁹. Οι Manco και συνεργάτες αντίθετα έδειξαν ότι τα επίπεδα της βισφατίνης δεν μεταβλήθηκαν σε γυναίκες με νοσογόνο παχυσαρκία μετά από μαζική απώλεια

βάρους⁶⁸⁰. Επιπρόσθετα, σε μια άλλη έρευνα η βισφατίνη αυξήθηκε μετά από μαζική απώλεια βάρους μετά από γαστροπλαστική σε γυναίκες με νοσογόνο παχυσαρκία⁶⁸¹. Φαίνεται ότι η βισφατίνη δεν μεταβάλλεται ομοιόμορφα σε όλους τους ασθενείς σε περιπτώσεις απώλειας βάρους, ένα εύρημα που υποδεικνύει ότι ούτε η λιπώδης μάζα, ούτε η ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης αποτελούν τους μοναδικούς παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της βισφατίνης.

Οι Choi και συνεργάτες μελέτησαν την έκφραση του γονιδίου της βισφατίνης σε σπλαγχνικά λιποκύτταρα από ποντίκια OLETF που έπαιρναν φαινοφιμπράτη⁶⁸². Η έκφραση της βισφατίνης ήταν μεγαλύτερη στα ποντίκια που έπαιρναν φαινοφιμπράτη σε σύγκριση με ποντίκια που δεν έπαιρναν θεραπεία. Στη μελέτη μας η φαινοφιμπράτη δεν μετέβαλε τα επίπεδα της βισφατίνης στο πλάσμα. Αυτή η αντίθεση μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η δόση της φαινοφιμπράτης ανά kg σωματικού βάρους που δόθηκε στα ποντίκια OLETF ήταν πολύ υψηλότερη σε σύγκριση με τη δόση που χορηγείται στον άνθρωπο. Επιπρόσθετα, μια άλλη έρευνα έδειξε ότι η φαινοφιμπράτη δεν μετέβαλε τα επίπεδα της βισφατίνης σε άνδρες με υπερτριγλυκεριδαιμία⁶⁰⁹. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι αγωνιστές των υποδοχέων PPAR-α πιθανά δεν είναι ισχυροί ρυθμιστές της έκφρασης και της συγκέντρωσης της βισφατίνης *in vivo*.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση της ορλιστάτης και της φαινοφιμπράτης, τόσο μεμονωμένα όσο και σε συνδυασμό, ωφέλησε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Ο συνδυασμός ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη είχε ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη μεταβολή των ανθρωπομετρικών και μεταβολικών παραμέτρων των ασθενών σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας. Η μερική αναστολή της απορρόφησης των λιπαρών οξέων με τη χορήγηση της ορλιστάτης σε συνδυασμό με τη δράση της φαινοφιμπράτης στους PPARα υποδοχείς πιθανά εξηγούν τη σημαντική επίδραση αυτού του συνδυασμού φαρμάκων στο λιπιδαιμικό προφίλ. Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση παρενεργειών στα άτομα που πήραν συνδυασμό ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Ο συνδυασμός ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη είχε συνολικά ευεργετική επίδραση στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με ΜετΣ. Πρέπει, όμως, να τονισθεί ότι απαιτούνται διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, με μεγαλύτερη διάρκεια και μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών, ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση της συνδυασμένης θεραπείας με ορλιστάτη και φαινοφιμπράτη στα καρδιαγγειακά συμβάματα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η παχυσαρκία συχνά συνυπάρχει με το μεταβολικό σύνδρομο (ΜετΣ), το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ).

Σκοπός: Σε αυτή τη μελέτη εκτιμήθηκε σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς [δείκτης μάζας σώματος (BMI)>28 kg/m²] με ΜετΣ (σύμφωνα με τον ορισμό της NCEP-ATPIII) η επίδραση της ορλιστάτης, της φαινοφιμπράτης και του συνδυασμού ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη στις ανθρωπομετρικές και μεταβολικές παραμέτρους του ορού, το φαινότυπο των LDL και HDL σωματιδίων και τις ενεργότητες ενζύμων που συμμετέχουν στις διαδικασίες της αθηροσκλήρωσης.

Υλικό-Μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 89 ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν υποθερμιδική δίαιτα και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη (Φ) 200 mg την ημέρα (29 ασθενείς) ή σε ορλιστάτη (Ο) 120 mg τρεις φορές την ημέρα (30 ασθενείς) ή σε συνδυασμό ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη (ΟΦ) στις δόσεις που προαναφέρθηκαν (30 ασθενείς). Πριν την έναρξη της αγωγής και μετά από 6 μήνες θεραπείας εκτιμήθηκαν τα σωματομετρικά στοιχεία και προσδιορίστηκαν οι μεταβολικές παράμετροι στον ορό των ασθενών.

Αποτελέσματα: Από τους 89 ασθενείς που συμμετείχαν, έξι δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Έπειτα από 3 μήνες θεραπείας το 43.5% των ασθενών στην ομάδα Ο, το 47,6% στην ομάδα Φ και το 50% στην ομάδα ΟΦ δεν πληρούσε πλέον τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜετΣ. Η αρτηριακή πίεση, ο δείκτης μάζας σώματος, το σωματικό βάρος, η περίμετρος μέσης, η ολική χοληστερόλη, η LDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η ινσουλίνη και ο δείκτης HOMA (homeostasis model assessment) μειώθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες μετά από έξι μήνες αγωγής. Οι μειώσεις του BMI, του σωματικού βάρους και της περιμέτρου μέσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στις ομάδες Ο και ΟΦ σε σύγκριση με την ομάδα Φ ($p < 0.05$). Στην ομάδα ΟΦ παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ελάττωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης σε σύγκριση με τις ομάδες Φ και Ο, καθώς και μεγαλύτερη μείωση των τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με την ομάδα Ο ($p < 0.05$). Η βελτίωση των παραμέτρων του μεταβολισμού των υδατανθράκων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες Ο και ΟΦ σε σύγκριση με την ομάδα Φ ($p < 0.05$). Στο τέλος της εξάμηνης θεραπείας παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ποσοστού των ασθενών με φαινότυπο nonA, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία sdLDL σωματιδίων. Η μείωση αυτή του ποσοστού των ασθενών με φαινότυπο nonA ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μετά τη χορήγηση της Φ και του συνδυασμού ΟΦ σε σύγκριση με τη χορήγηση της Ο ($p < 0.05$). Η χοληστερόλη των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (sdLDL) μειώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες. Παρατηρήθηκε ότι η μείωση της χοληστερόλης των sdLDL, καθώς και η αύξηση της μέσης και μέγιστης διαμέτρου των LDL σωματιδίων,

ήταν σημαντικά μεγαλύτερες με τη χορήγηση της Φ και του συνδυασμού ΟΦ σε σύγκριση με τη χορήγηση της Ο ($p < 0.05$). Επίσης, στις ομάδες Φ και ΟΦ παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της ποσοστιαίας αναλογίας της χοληστερόλης των sdLDL στο σύνολο της LDL χοληστερόλης σε σύγκριση με την ομάδα Ο ($p < 0.05$). Η συγκέντρωση της HDL-C μεταβλήθηκε σημαντικά μόνο στην ομάδα Φ ($p < 0.05$). Στην ομάδα Ο αυξήθηκαν τα επίπεδα της χοληστερόλης των μεγάλων HDL σωματιδίων και μειώθηκαν τα επίπεδα της χοληστερόλης των μικρών HDL σωματιδίων. Στην ομάδα Φ παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των μικρών HDL σωματιδίων, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στα επίπεδα της χοληστερόλης των μικρών ή μεγάλων HDL σωματιδίων στην ομάδα του συνδυασμού. Τα επίπεδα της pre-beta1-HDL αυξήθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης, όμως αυτή η αύξηση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα ΟΦ. Η ενεργότητα του ενζύμου lipoprotein-associated phospholipase A₂ (LpPLA₂) στο πλάσμα μειώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Η ενεργότητα του ενζύμου που συσχετίζεται με τα HDL σωματίδια (HDL-LpPLA₂) και έχει αντιαθηρογόνες ιδιότητες ελαττώθηκε στις ομάδες Φ και ΟΦ. Η ενεργότητα της PON1 δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε καμία ομάδα, όμως ο λόγος PON1/LDL-C αυξήθηκε σημαντικά περισσότερο στην ομάδα ΟΦ σε σύγκριση με τις ομάδες Ο και Φ. Η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα ελαττώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Τα επίπεδα στο πλάσμα της apoC-III μειώθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες ($p < 0.05$), ενώ τα επίπεδα της apoC-II μειώθηκαν μόνο στις ομάδες Φ και ΟΦ. Η χορήγηση του συνδυασμού είχε αθροιστική επίδραση στα επίπεδα της apoC-II και της apoC-III. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η μεταβολή των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στην ομάδα Ο συσχετιζόταν θετικά με τα αρχικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων και αρνητικά με τα αρχικά επίπεδα της apoC-II. Στην ομάδα Φ η μεταβολή των τριγλυκεριδίων συσχετιζόταν με τα αρχικά τους επίπεδα στο πλάσμα, καθώς και με τη μεταβολή των επιπέδων της apoC-III. Στην ομάδα ΟΦ η μεταβολή των τριγλυκεριδίων συσχετιζόταν θετικά με τα αρχικά τους επίπεδα στο πλάσμα και με τη μεταβολή των επιπέδων της apoC-III, ενώ συσχετιζόταν αρνητικά με τα αρχικά επίπεδα της apoC-II. Η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP) μειώθηκε σε όλες τις ομάδες, χωρίς όμως να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Όσον αφορά τα επίπεδα της βισφατίνης στο πλάσμα, αυτά δεν μεταβλήθηκαν σε καμία από τις ομάδες της μελέτης.

Συμπεράσματα: Ο συνδυασμός ορλιστάτης με φαινοφιμπράτη, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία, είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση των ανθρωπομετρικών και

μεταβολικών παραμέτρων σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.



UNIVERSITY OF IOANNINA
DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

**EFFECT OF ORLISTAT, MICRONISED FENOFIBRATE
AND THEIR COMBINATION ON METABOLIC
PARAMETERS IN OVERWEIGHT AND OBESE
PATIENTS WITH THE METABOLIC SYNDROME**

FILIPPATOS THEODOSIOS

M.D.

THESIS

IOANNINA 2011

SUMMARY

Background: Obesity is a chronic condition, which constitutes an independent risk factor for the metabolic syndrome (MetS). The MetS increases the risk for cardiovascular disease (CVD).

Objective: The present open-label randomized study evaluated the long-term effects of orlistat, fenofibrate and orlistat plus fenofibrate treatment on anthropometric variables, lipid profile, and carbohydrate metabolism, as well as on LDL and HDL phenotype and activities of atherosclerosis-related enzymes, in overweight and obese patients [body mass index (BMI) > 28 kg/m²] with MetS (defined by NCEP-ATPIII).

Methods: Eighty-nine overweight and obese patients with MetS participated in the study. Patients were prescribed a low-calorie diet and randomized to receive for 6 months orlistat 120 mg TID (O group), micronized fenofibrate 200 mg/d (F group), or orlistat 120 mg TID plus micronized fenofibrate 200 mg/d (OF group).

Results: Six patients dropped out, whereas eighty three patients completed the study, without any evidence of increased rate of adverse events in the combination group. After the first 3 months 43.5% of patients in the O group, 47.6% in the F group and 50% in the OF group no longer met the MetS diagnostic criteria ($p < 0.0001$ vs. baseline in all treatment groups). Significant reductions in body weight, BMI, waist circumference, blood pressure, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), triglyceride (TG), insulin and homeostasis model assessment (HOMA) index levels were observed in all treatment groups. A greater improvement of anthropometric variables was observed in groups O and OF compared with group F. In the group OF a greater decrease in TC and LDL-C was observed compared with that in the O and F groups ($p < 0.01$) and a more pronounced reduction of TG levels compared with that in the O group ($p < 0.05$). At the end of the 6-month treatment, a significant reduction of subjects with phenotype nonA, which is characterized by the presence of sdLDL, was observed. The reduction of the proportion of subjects with phenotype nonA was greater with the F and OF administration compared with O administration ($p < 0.05$). The reduction of small dense LDL-C (sdLDL-C), as well as the increase in both mean and peak LDL particle diameter were more pronounced with F and OF administration compared with O administration ($p < 0.05$). Furthermore, the OF and F groups experienced greater reductions in the proportion of the sdLDL-C over the total LDL-C compared with the O administration ($p < 0.05$). We observed a significant change in HDL-C

levels only in F group. Large HDL-C levels were significantly increased and small HDL-C levels were significantly reduced with O administration. In F group we observed a significant increase of small HDL-C levels. No significant change of large or small HDL-C levels was observed with the combination treatment. We observed a significant increase of pre-beta1-HDL levels in all groups, which was significantly greater in OF group compared to O or F monotherapy. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (LpPLA₂) was significantly reduced in all study groups. HDL-associated LpPLA₂ (HDL-LpPLA₂) was reduced in groups F and OF. Paraoxonase 1 (PON1) did not change in any group, whereas the PON1/LDL-C ratio was significantly increased in group OF compared with groups O and F. TG levels were reduced in all treatment groups. In O group we observed reductions of plasma apoC-III ($p < 0.05$) and apoC-II (non-significant) levels. Fenofibrate administration significantly reduced the concentrations of apoC-II and apoC-III, whereas the combination of orlistat and fenofibrate had an additive effect on these apolipoproteins. Multivariate analysis showed that in O group baseline TG levels were independently positively correlated, whereas baseline apoC-II levels were negatively correlated, with TG lowering. In F group baseline TG levels and apoC-III reduction were significantly and independently correlated with TG reduction. In OF group baseline TG levels and apoC-III reduction were independently positively correlated and baseline apoC-II levels were negatively correlated with TG lowering. Plasma high sensitivity C-reactive protein was significantly reduced in all study groups, but no significant difference between them was observed. Visfatin plasma levels did not change in any study group.

Conclusion: The orlistat and fenofibrate combination appears to be safe and may further improve the metabolic parameters of patients with the MetS compared with each monotherapy.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Georgoula M, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Effect of orlistat, micronised fenofibrate and their combination on metabolic parameters in overweight and obese patients with the metabolic syndrome: the FenOrli study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (12):1997-2006. PMID: 16368051.
2. Filippatos TD, Gazi IF, Liberopoulos EN, Athyros VG, Elisaf MS, Tselepis AD, Kiortsis DN. The effect of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on small dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 in obese patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007; 193(2):428-37. PMID: 16911813.
3. Filippatos TD, Liberopoulos EN, Kostapanos M, Gazi IF, Papavasiliou EC, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. The effects of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on high-density lipoprotein subfractions and pre-beta1-HDL levels in obese patients with metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(6):476-83. PMID: 17459096.
4. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Kostapanos M, Kostara C, Bairaktari ET, Kiortsis DN, Elisaf MS. Analysis of 6-month effect of orlistat administration, alone or in combination with fenofibrate, on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in overweight and obese patients with metabolic syndrome. *J Clin Lipidol* 2008; 2(4):279-84. PMID: 21291744.
5. Filippatos T, Derdemezis C, Georgoula M, Kiortsis D, Tselepis A, Elisaf M. Fenofibrate and orlistat, alone or in combination, do not alter plasma visfatin levels in subjects with metabolic syndrome. *J Med Sc Res* 2007; 2:9-10.
6. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(1):71-2. PMID: 18173555.
7. Filippatos TD, Derdemezis CS, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight

- patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(4):323-6. PMID: 17556870.
8. Filippatos TD, Mikhailidis DP. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2009; 15(5):490-516. PMID: 19199977.
 9. Filippatos T, Milionis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17(10):1599-614. PMID: 18808320.
 10. Kiortsis DN, Filippatos TD, Elisaf MS. The effects of orlistat on metabolic parameters and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab* 2005; 31(1):15-22. PMID: 15803108.
 11. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 2008; 31(1):53-65. PMID: 18095746.
 12. Filippatos TD, Elisaf MS. Combination drug treatment in obese diabetic patients. *World J Diabetes* 2010; 1(1):8-11. PMID: 21537422
 13. Agouridis AP, Filippatos TD, Derdemezis CS, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Combination of fenofibrate with non-statin drug regimens. *Curr Pharm Des* 2010; 16(30):3401-16. PMID: 20819059.
 14. Filippatos TD, Elisaf MS. Combination drug treatment in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2010; 2(4):139-42. PMID: 21160985.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898-918.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-7.
3. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-50.
4. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA Study. *Obes Res* 2004;12:1914-20.
5. Hauner H, Bogner E, Blum A. Body fat distribution and its association with metabolic and hormonal risk factors in women with angiographically assessed coronary artery disease. Evidence for the presence of a metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 1994;105:209-16.
6. Larsson B, Bengtsson C, Bjorntorp P, et al. Is abdominal body fat distribution a major explanation for the sex difference in the incidence of myocardial infarction? The study of men born in 1913 and the study of women, Goteborg, Sweden. *Am J Epidemiol* 1992;135:266-73.
7. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105-20.
8. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

9. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867-72.
10. Balkau B, Deanfield JE, Despres JP, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007;116:1942-51.
11. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322:882-9.
12. Le Gales-Camus C, Waxman A. Fighting obesity: clarification from World Health Organization. *BMJ* 2004;329:53-4.
13. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
14. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-32.
15. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225-36.
16. Lavie CJ, Amodio C, Ventura HO, et al. Left atrial abnormalities indicating diastolic ventricular dysfunction in cardiopathy of obesity. *Chest* 1987;92:1042-6.
17. Chakko S, Mayor M, Allison MD, et al. Abnormal left ventricular diastolic filling in eccentric left ventricular hypertrophy of obesity. *Am J Cardiol* 1991;68:95-8.
18. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-8.
19. Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14 Suppl 1:20S-4S.

20. Abate N, Chandalia M, Snell PG, et al. Adipose tissue metabolites and insulin resistance in nondiabetic Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2750-5.
21. Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:11G-8G.
22. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
23. Gazi I, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, et al. Metabolic syndrome: clinical features leading to therapeutic strategies. *Vasc Dis Prevent* 2004;1:243-53.
24. You T, Yang R, Lyles MF, et al. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E741-7.
25. Bergman RN, Van Citters GW, Mittelman SD, et al. Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *J Investig Med* 2001;49:119-26.
26. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, et al. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003;1:1575-9.
27. Ruan H, Lodish HF. Regulation of insulin sensitivity by adipose tissue-derived hormones and inflammatory cytokines. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:297-302.
28. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001;60:349-56.
29. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* 2003;52:1779-85.
30. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.

31. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884-8.
32. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052-6.
33. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
34. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1042-7.
35. Kiortsis DN, Filippatos TD, Elisaf MS. The effects of orlistat on metabolic parameters and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab* 2005;31:15-22.
36. Neff LM, Aronne LJ. Pharmacotherapy for obesity. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:454-62.
37. Florentin M, Liberopoulos EN, Filippatos TD, et al. Effect of rimonabant, micronised fenofibrate and their combination on cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: a pilot study. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2741-50.
38. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.
39. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-8.
40. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.

41. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
42. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
43. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
44. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
45. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52.
46. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-35.
47. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
48. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601-7.
49. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003;115 Suppl 8A:24S-8S.
50. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213-5.

51. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
52. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004;147:106-12.
53. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, et al. The associations between physical activity, inflammation, and coagulation markers, in people with metabolic syndrome: the ATTICA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:151-8.
54. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:397-405.
55. Athyros VG, Ganotakis ES, Bathianaki M, et al. Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J Cardiol* 2005;46:380-6.
56. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: the METS-GREECE Multicentre Study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1691-701.
57. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, et al. The implications of anthropometric, inflammatory and glycaemic control indices in the epidemiology of the metabolic syndrome given by different definitions: a classification analysis. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:660-8.
58. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, et al. The impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004;147:106-12.
59. Skoumas J, Papadimitriou L, Pitsavos C, et al. Metabolic syndrome prevalence and characteristics in Greek adults with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* 2007;56:135-41.

60. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement *Circulation* 2005;112:2735-52.
61. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
62. Thomas GN, Schooling CM, McGhee SM, et al. Metabolic syndrome increases all-cause and vascular mortality: the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:666-71.
63. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-50.
64. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251-7.
65. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.
66. Liu J, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153:552-8.
67. Kalantzi K, Korantzopoulos P, Tzimas P, et al. The relative value of metabolic syndrome and cardiovascular risk score estimates in premature acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;155:534-40.
68. Milionis HJ, Kostapanos MS, Liberopoulos EN, et al. Different definitions of the metabolic syndrome and risk of first-ever acute ischaemic non-embolic stroke in elderly subjects. *Int J Clin Pract* 2007;61:545-51.

69. Milionis HJ, Rizos E, Goudevenos J, et al. Components of the metabolic syndrome and risk for first-ever acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *Stroke* 2005;36:1372-6.
70. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e19-24.
71. Natali A, Pucci G, Boldrini B, et al. Metabolic syndrome: at the crossroads of cardiorenal risk. *J Nephrol* 2009;22:29-38.
72. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
73. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134-40.
74. Rashidi A, Ghanbarian A, Azizi F. Are patients who have metabolic syndrome without diabetes at risk for developing chronic kidney disease? Evidence based on data from a large cohort screening population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:976-83.
75. Lucove J, Vupputuri S, Heiss G, et al. Metabolic syndrome and the development of CKD in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:21-8.
76. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-600.
77. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
78. Groop LC. Insulin resistance: the fundamental trigger of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 1999;1 Suppl 1:S1-7.
79. Abbasi F, Brown BW, Jr., Lamendola C, et al. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:937-43.

80. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-8.
81. Flatt JP. Importance of nutrient balance in body weight regulation. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:571-81.
82. Arner P. Control of lipolysis and its relevance to development of obesity in man. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:507-15.
83. Garg R, Tripathy D, Dandona P. Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2003;4:487-92.
84. Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, Kramer DK, et al. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:183-94.
85. Burchfiel CM, Abbott RD, Curb JD, et al. Association of insulin levels with lipids and lipoproteins in elderly Japanese-American men. *Ann Epidemiol* 1998;8:92-8.
86. Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP, et al. The relation between serum insulin levels and 8-year changes in lipid, lipoprotein, and blood pressure levels. *Am J Epidemiol* 1992;136:12-22.
87. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 3:C10-3.
88. Adeli K, Lewis GF. Intestinal lipoprotein overproduction in insulin-resistant states. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:221-8.
89. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:325-31.
90. Straznicky NE, Eikelis N, Lambert EA, et al. Mediators of sympathetic activation in metabolic syndrome obesity. *Curr Hypertens Rep* 2008;10:440-7.

91. Schulman IH, Zhou MS. Vascular insulin resistance: a potential link between cardiovascular and metabolic diseases. *Curr Hypertens Rep* 2009;11:48-55.
92. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009;150:776-83.
93. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-6.
94. Chandalia M, Cabo-Chan AV, Jr., Devaraj S, et al. Elevated plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in Asian Indians living in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3773-6.
95. Montecucco F, Steffens S, Mach F. Insulin resistance: a proinflammatory state mediated by lipid-induced signaling dysfunction and involved in atherosclerotic plaque instability. *Mediators Inflamm* 2008;2008:767623.
96. Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:305-22.
97. Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J Clin Pathol* 2008;61:697-706.
98. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
99. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953-62.
100. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003;108:1546-51.

101. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, et al. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225-36.
102. Ayyobi AF, Brunzell JD. Lipoprotein distribution in the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2003;92:27J-33J.
103. Ooi EM, Barrett PH, Chan DC, et al. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:611-24.
104. Olivieri O, Bassi A, Stranieri C, et al. Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome, and risk of coronary artery disease. *J Lipid Res* 2003;44:2374-81.
105. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, et al. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem* 2003;36:421-9.
106. Jin W, Marchadier D, Rader DJ. Lipases and HDL metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:174-8.
107. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J* 2005;81:358-66.
108. Lamarche B, Desroches S. Metabolic syndrome and effects of conjugated linoleic acid in obesity and lipoprotein disorders: the Quebec experience. *Am J Clin Nutr* 2004;79:1149S-52S.
109. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, et al. The metabolic syndrome, LDL particle size and atherosclerosis: The Atherosclerosis and Insulin Resistance Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2140-7.
110. Fagenberg B, Hulthe J, Bokemark L, et al. Low-density lipoprotein particle size, insulin resistance, and proinsulin in a population sample of 58-year old men. *Metabolism* 2001;50:120-4.

111. Mykkanen L, Haffner SM, Rainwater DL, et al. Relationship of LDL size to insulin sensitivity in normoglycemic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1447-53.
112. Sigurdardottir V, Fagenberg B, Hulthe J. Circulating oxidized low-density lipoprotein (LDL) is associated with risk factors of the metabolic syndrome and LDL size in clinically health 58-year-old men (AIR study). *J Intern Med* 2002;252:440-7.
113. Li J, Kondo A, Maekewa M, et al. Hypertriglyceridemia characterized by low-density lipoprotein phenotype and lipoprotein lipase gene mutation. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:1263-70.
114. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2265-72.
115. Halle M, Berg A, Baumstark MW, et al. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 1999;143:185-92.
116. Rizzo M, Berneis K. Should we measure routinely the LDL peak particle size? *Int J Cardiol* 2006;107:166-70.
117. Hyson D, Rutledge JC, Berglund L. Postprandial lipemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:437-44.
118. Roche HM, Gibney MJ. The impact of postprandial lipemia in accelerating atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:317-24.
119. Lemieux I, Couillard C, Pascot A, et al. The small, dense LDL phenotype as a correlate of postprandial lipemia in men. *Atherosclerosis* 2000;153:423-32.
120. Karpe F, Tornvall P, Olivecrona T, et al. Composition of human low density lipoprotein: effects of postprandial triglyceride-rich lipoproteins, lipoprotein lipase, hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *Atherosclerosis* 1993;98:33-49.
121. Koba S, Tsunoda F, Hirano T, et al. Postprandial changes in LDL phenotypes in patients with myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2005;35:171-9.

122. Tsunoda F, Koba S, Hirano T, et al. Association between small dense low-density lipoprotein and postprandial accumulation of triglyceride-rich remnant-like particles in normotriglyceridemic patients with myocardial infarction. *Circ J* 2004;68:1165-72.
123. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Daskalopoulou SS, et al. Clinical relevance of postprandial lipaemia. *Curr Med Chem* 2005;12:1931-45.
124. Takayanagi N, Onuma T, Kato S, et al. Association between LDL particle size and postprandial increase of remnant-like particles in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:245-52.
125. Blackburn P, Cote M, Lamarche B, et al. Impact of postprandial variation in triglyceridemia on low-density lipoprotein particle size. *Metabolism* 2003;52:1379-86.
126. Haffner SM. Lipoprotein disorders associated with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Am J Cardiol* 2002;90:55i-61i.
127. Selby JV, Austin MA, Newman B, et al. LDL subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in women. *Circulation* 1993;88:381-7.
128. Austin MA, Selby JV. LDL subclass phenotypes and the risk factors of the insulin resistance syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(Suppl 1):S22-S6.
129. Slyper AH, Zvereva S, Schectman G, et al. Insulin resistance is not a major determinant of low density lipoprotein particle size. *Metabolism* 1997;46:1275-80.
130. Suehiro T, Ohguro T, Sumiyoshi R, et al. Relationship of low-density lipoprotein particle size to plasma lipoproteins, obesity, and insulin resistance in Japanese men. *Diabetes Care* 1995;18:333-8.
131. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92:141-6.

132. Festa A, D'Agostino R, Jr., Mykkanen L, et al. LDL particle size in relation to insulin, proinsulin, and insulin sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22:1688-93.
133. Goff DC, D'Agostino RB, Haffner SM, et al. Insulin resistance and adiposity influence lipoprotein size and subclass concentrations. Results from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Metabolism* 2005;54:264-70.
134. Festa A, Williams K, Hanley AJ, et al. Nuclear magnetic resonance lipoprotein abnormalities in prediabetic subjects in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2005;111:3465-72.
135. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, et al. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2140-7.
136. Garvey WT, Kwon SW, Zheng D, et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 2003;52:453-62.
137. Miller WM, Nori-Janosz KE, Lillystone M, et al. Obesity and lipids. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:465-70.
138. Kang HS, Gutin B, Barbeau P, et al. Low-density lipoprotein particle size, central obesity, cardiovascular fitness, and insulin resistance syndrome markers in obese youths. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1030-5.
139. Carr MC, Hokanson JE, Zambon A, et al. The contribution of intraabdominal fat to gender differences in hepatic lipase activity and low/high lipoprotein heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2831-7.
140. Bioletto S, Golay A, Munger R, et al. Acute hyperinsulinemia and very-low-density and low-density lipoprotein subfractions in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;71:443-9.
141. LaMonte MJ, Ainsworth BE, DuBose KD, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype among women. *Atherosclerosis* 2003;171:123-30.

142. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179-84.
143. Hulthe J, Hulthen LM, Fagerberg B. Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism* 2003;52:1612-4.
144. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens* 2009;27:441-51.
145. Yanai H, Tomono Y, Ito K, et al. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J* 2008;7:10.
146. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007;25:909-20.
147. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:247-54.
148. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:287-94.
149. Sarafidis PA, Bakris GL. Review: Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:379-85.
150. Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, et al. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999;17:555-60.
151. Bochud M, Nussberger J, Bovet P, et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2006;48:239-45.
152. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, et al. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens* 2004;22:2363-9.

153. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995;25:560-3.
154. Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2006;29:839-47.
155. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res* 2007;101:27-39.
156. Seifalian AM, Filippatos TD, Joshi J, et al. Obesity and arterial compliance alterations. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:155-68.
157. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10.
158. Suzuki T, Hirata K, Elkind MS, et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Am Heart J* 2008;156:405-10.
159. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, et al. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996;93:1331-3.
160. Giannattasio C, Zoppo A, Gentile G, et al. Acute effect of high-fat meal on endothelial function in moderately dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:406-10.
161. Deedwania PC. Mechanisms of endothelial dysfunction in the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2003;3:289-92.
162. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders. *Nutr Rev* 2007;65:S152-6.
163. Odrowaz-Sypniewska G. Markers of pro-inflammatory and pro-thrombotic state in the diagnosis of metabolic syndrome. *Adv Med Sci* 2007;52:246-50.

164. Paoletti R, Bolego C, Poli A, et al. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:145-52.
165. Matsuo Y, Hashizume T, Shioji S, et al. Metabolic Syndrome is Strongly Associated With Chronic Subclinical Inflammation in Patients Achieving Optimal Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Levels in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circ J* 2008.
166. Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000;23:1835-9.
167. Howard BV, Best L, Comuzzie A, et al. C-Reactive protein, insulin resistance, and metabolic syndrome in a population with a high burden of subclinical infection: insights from the Genetics of Coronary Artery Disease in Alaska Natives (GOCADAN) study. *Diabetes Care* 2008;31:2312-4.
168. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47:1403-10.
169. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818-25.
170. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;97:3A-11A.
171. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79:1544-51.
172. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2129-38.
173. Abdellaoui A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:18-22.

174. Ben-Yehuda O. High-sensitivity C-reactive protein in every chart? The use of biomarkers in individual patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2139-41.
175. Taki K, Nishio K, Hamajima N, et al. Metabolic syndrome defined by new criteria in Japanese is associated with increased liver enzymes and C-reactive protein. *Nagoya J Med Sci* 2008;70:1-9.
176. Kressel G, Trunz B, Bub A, et al. Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk. *Atherosclerosis* 2008.
177. Devaraj S, Swarbrick MM, Singh U, et al. CRP and adiponectin and its oligomers in the metabolic syndrome: evaluation of new laboratory-based biomarkers. *Am J Clin Pathol* 2008;129:815-22.
178. Zuliani G, Volpato S, Galvani M, et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity Data from the InChianti study. *Atherosclerosis* 2008.
179. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
180. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000;283:221-8.
181. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev* 2000;1:47-56.
182. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:420-5.
183. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1792-801.

184. Lindahl B, Asplund K, Eliasson M, et al. Insulin resistance syndrome and fibrinolytic activity: the northern Sweden MONICA study. *Int J Epidemiol* 1996;25:291-9.
185. Klausen KP, Parving HH, Scharling H, et al. The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality. *J Intern Med* 2007;262:470-8.
186. Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:731-43.
187. Ninomiya T, Kiyohara Y. Albuminuria and chronic kidney disease in association with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2007;2:104-7.
188. Chugh A, Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? An update. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:196-200.
189. Okpechi IG, Pascoe MD, Swanepoel CR, et al. Microalbuminuria and the metabolic syndrome in non-diabetic black Africans. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:365-7.
190. Jassal SK, Langenberg C, von Muhlen D, et al. Usefulness of microalbuminuria versus the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease in women and men >40 years of age (from the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol* 2008;101:1275-80.
191. Franciosi M, Pellegrini F, Sacco M, et al. Identifying patients at risk for microalbuminuria via interaction of the components of the metabolic syndrome: a cross-sectional analytic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:984-91.
192. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003;16:952-8.
193. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol* 2002;31:59-70.

194. Rhee EJ, Hwang ST, Lee WY, et al. Relationship between metabolic syndrome categorized by newly recommended by International Diabetes Federation criteria with plasma homocysteine concentration. *Endocr J* 2007;54:995-1002.
195. Hajer GR, van der Graaf Y, Olijhoek JK, et al. Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome. *Heart* 2007;93:216-20.
196. Garcin JM, Cremades S, Garcia-Hejl C, et al. Is hyperhomocysteinemia an additional risk factor of the metabolic syndrome? *Metab Syndr Relat Disord* 2006;4:185-95.
197. Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH, et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2007;116:984-92.
198. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, et al. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998;139:197-8.
199. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2001;24:1403-10.
200. De Pergola G, Pannacciulli N, Zamboni M, et al. Homocysteine plasma levels are independently associated with insulin resistance in normal weight, overweight and obese pre-menopausal women. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14:253-8.
201. Sanchez-Margalet V, Valle M, Ruz FJ, et al. Elevated plasma total homocysteine levels in hyperinsulinemic obese subjects. *J Nutr Biochem* 2002;13:75-9.
202. Pixa A, Pietzsch J, Julius U, et al. Impaired glucose tolerance (IGT) is not associated with disturbed homocysteine metabolism. *Amino Acids* 2000;18:289-98.
203. Abbasi F, Facchini F, Humphreys MH, et al. Plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers are not related to differences in insulin-mediated glucose disposal. *Atherosclerosis* 1999;146:175-8.

204. Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, et al. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:719-23.
205. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:e3.
206. Diamanti-Kandarakis E. The polycystic ovary syndrome. Pathogenesis, metabolic implications, and therapeutic approach. *Ann N Y Acad Sci* 1997;816:177-93.
207. Galluzzo A, Amato MC, Giordano C. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:511-8.
208. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16.
209. Shifflet A, Wu GY. Non-alcoholic steatohepatitis: an overview. *J Formos Med Assoc* 2009;108:4-12.
210. Diakou MC, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, et al. Pharmacological treatment of non-alcoholic steatohepatitis: the current evidence. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:139-47.
211. Khashab MA, Liangpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:73-80.
212. Tsai CH, Li TC, Lin CC. Metabolic syndrome as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. *South Med J* 2008;101:900-5.
213. Hjelkrem MC, Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease. *Minerva Med* 2008;99:583-93.
214. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-9.

215. Tsochatzis EA, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in chronic liver diseases: old entities with new implications. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:6-14.
216. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
217. Bugianesi E, Zannoni C, Vanni E, et al. Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? *Dig Liver Dis* 2004;36:165-73.
218. Targher G, Chonchol M, Miele L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:277-87.
219. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, et al. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006;55:1293-301.
220. Quinones Galvan A, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995;268:E1-5.
221. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinaro E, et al. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *JAMA* 1993;270:354-9.
222. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399-404.
223. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1512-24.
224. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation,

- and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
225. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
226. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-99.
227. American Diabetes Association position statement: evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *J Am Diet Assoc* 2002;102:109-18.
228. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama* 2004;292:1440-6.
229. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, et al. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2823-31.
230. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72.
231. Liamis G, Kakafika A, Bairaktari E, et al. Combined treatment with fibrates and small doses of atorvastatin in patients with mixed hyperlipidemia. *Curr Med Res Opin* 2002;18:125-8.
232. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1568-76.
233. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.

234. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;1105-87.
235. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens* 2008;26:1891-900.
236. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189-95.
237. Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin. *Can Fam Physician* 2009;55:363-9.
238. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388-91.
239. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
240. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000;20:270-9.
241. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21 Suppl 3:S12-23.
242. Carriere F, Renou C, Ransac S, et al. Inhibition of gastrointestinal lipolysis by Orlistat during digestion of test meals in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G16-28.

243. Zhi J, Melia AT, Eggers H, et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1103-8.
244. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-42.
245. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998;352:167-72.
246. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, et al. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000;9:160-7.
247. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000;248:245-54.
248. Broom I, Wilding J, Stott P, et al. Randomised trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. *Int J Clin Pract* 2002;56:494-9.
249. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1108-16.
250. Bakris G, Calhoun D, Egan B, et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. *J Hypertens* 2002;20:2257-67.
251. Micic D, Ivkovic-Lazar T, Dragojevic R, et al. Orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor, in therapy of obesity with concomitant hyperlipidemia. *Med Pregl* 1999;52:323-33.
252. Muls E, Kolanowski J, Scheen A, et al. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind,

- placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1713-21.
253. Lucas CP, Boldrin MN, Reaven GM. Effect of orlistat added to diet (30% of calories from fat) on plasma lipids, glucose, and insulin in obese patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:961-4.
254. Reitsma JB, Castro Cabezas M, de Bruin TW, et al. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994;43:293-8.
255. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998;21:1288-94.
256. Mittendorfer B, Ostlund RE, Jr., Patterson BW, et al. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res* 2001;9:599-604.
257. Bray G, Torgerson J, Sjostrom L, et al. Effect of orlistat in obese patients with the metabolic syndrome as defined by the NCEP (ATPIII). *Diabetes* 2003;52 (Suppl 1):A392.
258. Reaven G, Segal K, Hauptman J, et al. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2001;87:827-31.
259. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002;25:1123-8.
260. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:1033-41.
261. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:180-8.

262. Hanefeld M, Sachse G. The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:415-23.
263. Poobalan A, Aucott L, Smith WC, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes--a systematic review. *Obes Rev* 2004;5:43-50.
264. Sartorio A, Lafortuna CL, Vangeli V, et al. Short-term changes of cardiovascular risk factors after a non-pharmacological body weight reduction program. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:865-9.
265. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res* 2000;8:49-61.
266. Tan KC, Tso AW, Tam SC, et al. Acute effect of orlistat on post-prandial lipaemia and free fatty acids in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002;19:944-8.
267. Petrogiannopoulos C, Kalogeropoulos S, Latsios GS, et al. Orlistat use in overweight women with mild hypercholesterolemia. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002;22:85-8.
268. Tzotzas T, Samara M, Constantinidis T, et al. Short-term administration of orlistat reduced daytime triglyceridemia in obese women with the metabolic syndrome. *Angiology* 2007;58:26-33.
269. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:49-55.
270. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:405-10.

271. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000;160:1321-6.
272. Dimitrov D, Bohchelian H, Koeva L. Effect of orlistat on plasma leptin levels and risk factors for the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2005;3:122-9.
273. Rosenfalck AM, Hendel H, Rasmussen MH, et al. Minor long-term changes in weight have beneficial effects on insulin sensitivity and beta-cell function in obese subjects. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:19-28.
274. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
275. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S, et al. Effect of Orlistat on Weight Regain and Cardiovascular Risk Factors Following a Very-Low-Energy Diet in Abdominally Obese Patients: A 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2007;30:27-32.
276. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, et al. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab* 2009;Epub ahead of print.
277. Tong PC, Lee ZS, Sea MM, et al. The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002;162:2428-35.
278. Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:589-99.
279. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, et al. Effect of orlistat, micronised fenofibrate and their combination on metabolic parameters in overweight and

- obese patients with the metabolic syndrome: the FenOrli study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1997-2006.
280. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:127-33.
281. Assy N, Hussein O, Abassi Z. Weight loss induced by orlistat reverses fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2007;56:443-4.
282. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49:80-6.
283. Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Effect of weight loss with or without orlistat treatment on adipocytokines, inflammation, and oxidative markers in obese women. *Hormones (Athens)* 2006;5:259-69.
284. Gallistl S, Sudi KM, Cvirn G, et al. Effects of short-term energy restriction and physical training on haemostatic risk factors for coronary heart disease in obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:529-32.
285. Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki AP, et al. Atorvastatin preferentially reduces LDL-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity in dyslipidemias of type IIA and type IIB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:306-11.
286. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, et al. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:69-76.
287. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl* 2002;3:49-55.
288. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, et al. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993;104:129-35.

289. Audikovszky M, Pados G, Seres I, et al. Orlistat increases serum paraoxonase activity in obese patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:268-73.
290. Sahin M, Tanaci N, Yucel M, et al. Acute effects of orlistat on postprandial serum leptin levels in nondiabetic obese patients. *Minerva Endocrinol* 2008;33:169-73.
291. Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, et al. Effect of the orlistat on serum endotoxin lipopolysaccharide and adipocytokines in South Asian individuals with impaired glucose tolerance. *Int J Clin Pract* 2008;62:1124-9.
292. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, et al. Effects of Orlistat, Simvastatin and Orlistat+Simvastatin in Obese Patients with Hypercholesterolemia: A Randomised, Open-Label Trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002;63:621-33.
293. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both on anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Ther* 2003;25:1107-22.
294. Nakou ES, Filippatos TD, Georgoula M, et al. The effect of orlistat and ezetimibe, alone or in combination, on serum LDL and small dense LDL cholesterol levels in overweight and obese patients with hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1919-29.
295. Nakou ES, Filippatos TD, Kiortsis DN, et al. The effects of ezetimibe and orlistat, alone or in combination, on high-density lipoprotein (HDL) subclasses and HDL-associated enzyme activities in overweight and obese patients with hyperlipidaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:3151-8.
296. Nakou ES, Filippatos TD, Agouridis AP, et al. The effects of ezetimibe and/or orlistat on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in obese hypercholesterolemic patients. *Lipids* 2010;45:445-50.
297. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 2008;31:53-65.

298. Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, et al. The ORLlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIAbetes (ORLICARDIA) Study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1393-401.
299. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;293:2873-83.
300. O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, et al. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of orlistat in the management of obesity. *Health Technol Assess* 2001;5:1-81.
301. Toplak H, Ziegler O, Keller U, et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:699-708.
302. Napier S, Thomas M. 36 year old man presenting with pancreatitis and a history of recent commencement of Orlistat case report. *Nutr J* 2006;5:19.
303. Froehlich F, Hartmann D, Guezellan C, et al. Influence of orlistat on the regulation of gallbladder contraction in man: a randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1996;41:2404-8.
304. Montero JL, Muntane J, Fraga E, et al. Orlistat associated subacute hepatic failure. *J Hepatol* 2001;34:173.
305. Thurairajah PH, Syn WK, Neil DA, et al. Orlistat (Xenical)-induced subacute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1437-8.
306. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:623-8.
307. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:639-44.

308. Sharma AM, Golay A. Effect of orlistat-induced weight loss on blood pressure and heart rate in obese patients with hypertension. *J Hypertens* 2002;20:1873-8.
309. Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004;8:iii-iv, 1-182.
310. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens* 1998;16:2013-7.
311. Kiortsis DN, Tsouli S, Filippatos TD, et al. Effects of sibutramine and orlistat on mood in obese and overweight subjects: a randomized study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular diseases* 2007:(in press).
312. Patten SB. Major depressive episodes and diet pills. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1405-9.
313. Kaya A, Aydin N, Topsever P, et al. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. *Biomed Pharmacother* 2004;58:582-7.
314. Acharya NV, Wilton LV, Shakir SA. Safety profile of orlistat: results of a prescription-event monitoring study. *International journal of obesity* 2006;30:1645-52.
315. Pritchard JE, Nowson CA, Wark JD. Bone loss accompanying diet-induced or exercise-induced weight loss: a randomised controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:513-20.
316. Pace DG, Blotner S, Guerciolini R. Short-term orlistat treatment does not affect mineral balance and bone turnover in obese men. *J Nutr* 2001;131:1694-9.
317. Zhi J, Moore R, Kanitra L. The effect of short-term (21-day) orlistat treatment on the physiologic balance of six selected macrominerals and microminerals in obese adolescents. *J Am Coll Nutr* 2003;22:357-62.

318. Ferraz RR, Tiselius HG, Heilberg IP. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2004;66:676-82.
319. Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, et al. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2007;49:153-7.
320. Berne C. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* 2005;22:612-8.
321. Kuo CS, Pei D, Yao CY, et al. Effect of orlistat in overweight poorly controlled Chinese female type 2 diabetic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2006;60:906-10.
322. Azar ST, Zantout MS. Diabetic ketoacidosis associated with orlistat treatment. *Diabetes Care* 2001;24:602.
323. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Lueiro M, et al. Orlistat-induced cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2002;47:567.
324. Sergeant A, Milne G, Shaffrali F. Lichenoid eruption associated with orlistat. *Br J Dermatol* 2006;154:1020-1.
325. Filippatos T, Milionis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:1599-614.
326. Keating GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 2002;62:1909-44.
327. Adkins JC, Faulds D. Micronised fenofibrate: a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 1997;54:615-33.
328. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet* 1998;34:155-62.

329. 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;90:1702-9.
330. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000;405:421-4.
331. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002;18:269-76.
332. 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. *J Lipid Res* 1996;37:907-25.
333. Watts GF, Dimmitt SB. Fibrates, dyslipoproteinaemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:561-74.
334. Vu-Dac N, Gervois P, Jakel H, et al. Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators. *J Biol Chem* 2003;278:17982-5.
335. Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, et al. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:763-72.
336. Grundy SM, Vega GL. Fibrates: effects on lipids and lipoprotein metabolism. *Am J Med* 1987;83:9-20.
337. Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL--guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:144-53.
338. Ikewaki K, Tohyama J, Nakata Y, et al. Fenofibrate effectively reduces remnants, and small dense LDL, and increases HDL particle number in hypertriglyceridemic men - a nuclear magnetic resonance study. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:278-85.
339. Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today (Barc)* 2006;42:39-64.

340. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, et al. Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIa or IIb hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1994;154:441-9.
341. Feher MD, Caslake M, Foxton J, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:395-9.
342. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733-7.
343. Tsimihodimos V, Liberopoulos E, Elisaf M. Pleiotropic effects of fenofibrate. *Curr Pharm Des* 2009;15:517-28.
344. Simo IE, Yakichuk JA, Ooi TC. Effect of gemfibrozil and lovastatin on postprandial lipoprotein clearance in the hypoalphalipoproteinemia and hypertriglyceridemia syndrome. *Atherosclerosis* 1993;100:55-64.
345. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Hagel E, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in obese patients with moderate hypertriglyceridaemia: effects of gemfibrozil. *J Int Med Res* 1992;20:197-210.
346. Bairaktari ET, Tzallas CS, Tsimihodimos VK, et al. Comparison of the efficacy of atorvastatin and micronized fenofibrate in the treatment of mixed hyperlipidemia. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:113-6.
347. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Targeting vascular risk in patients with metabolic syndrome but without diabetes. *Metabolism* 2005;54:1065-74.
348. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002;25:1198-202.

349. Tsimihodimos V, Kakafika A, Tambaki AP, et al. Fenofibrate induces HDL-associated PAF-AH but attenuates enzyme activity associated with apoB-containing lipoproteins. *J Lipid Res* 2003;44:927-34.
350. Insua A, Massari F, Rodriguez Moncalvo JJ, et al. Fenofibrate or gemfibrozil for treatment of types IIa and IIb primary hyperlipoproteinemia: a randomized, double-blind, crossover study. *Endocr Pract* 2002;8:96-101.
351. Tsimihodimos V, Kostoula A, Kakafika A, et al. Effect of fenofibrate on serum inflammatory markers in patients with high triglyceride values. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:27-33.
352. Idzior-Walus B, Sieradzki J, Rostworowski W, et al. Effects of micronised fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X. *Eur J Clin Invest* 2000;30:871-8.
353. Guerre-Millo M, Gervois P, Raspe E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. *J Biol Chem* 2000;275:16638-42.
354. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, et al. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:321-5.
355. Achimastos A, Liberopoulos E, Nikas S, et al. The effects of the addition of micronised fenofibrate on uric acid metabolism in patients receiving indapamide. *Curr Med Res Opin* 2002;18:59-63.
356. Liamis G, Bairaktari ET, Elisaf MS. Effect of fenofibrate on serum uric acid levels. *Am J Kidney Dis* 1999;34:594.
357. Daskalopoulou SS, Tzovaras V, Mikhailidis DP, et al. Effect on serum uric acid levels of drugs prescribed for indications other than treating hyperuricaemia. *Curr Pharm Des* 2005;11:4161-75.

358. Elisaf M, Tsimichodimos V, Bairaktari E, et al. Effect of micronized fenofibrate and losartan combination on uric acid metabolism in hypertensive patients with hyperuricemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:60-3.
359. Kiortsis DN, Elisaf MS. Serum uric acid levels: a useful but not absolute marker of compliance with fenofibrate treatment. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15:401-3.
360. Kon Koh K, Yeal Ahn J, Hwan Han S, et al. Effects of fenofibrate on lipoproteins, vasomotor function, and serological markers of inflammation, plaque stabilization, and hemostasis. *Atherosclerosis* 2004;174:379-83.
361. Dong C, Hu Y, Wang H, et al. Inhibitory effects of fenofibrate on plasminogen activator inhibitor-1 expression in human endothelial cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006;26:192-3, 8.
362. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, et al. Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis* 2003;170:315-23.
363. Kleemann R, Gervois PP, Verschuren L, et al. Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p50-NFkappa B-C/EBP-beta complex formation. *Blood* 2003;101:545-51.
364. Yesilbursa D, Serdar A, Saltan Y, et al. The effect of fenofibrate on serum paraoxonase activity and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia. *Kardiol Pol* 2005;62:526-30.
365. Phuntuwate W, Suthisisang C, Koanantakul B, et al. Effect of fenofibrate therapy on paraoxonase1 status in patients with low HDL-C levels. *Atherosclerosis* 2008;196:122-8.
366. Paragh G, Seres I, Harangi M, et al. The effect of micronised fenofibrate on paraoxonase activity in patients with coronary heart disease. *Diabetes Metab* 2003;29:613-8.

367. Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M, et al. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2236-43.
368. Rosenson RS. Fenofibrate reduces lipoprotein associated phospholipase A2 mass and oxidative lipids in hypertriglyceridemic subjects with the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2008;155:499 e9-16.
369. Beltowski J, Wojcicka G, Mydlarczyk M, et al. The effect of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPARalpha) agonist, fenofibrate, on lipid peroxidation, total antioxidant capacity, and plasma paraoxonase 1 (PON 1) activity. *J Physiol Pharmacol* 2002;53:463-75.
370. Tsimihodimos V, Kakafika A, Elisaf M. Fibrate treatment can increase serum creatinine levels. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1301.
371. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Elisaf M. Fibrate-induced increase in serum urea and creatinine levels. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:682.
372. Tsimihodimos V, Miltiados G, Bairaktari E, et al. Possible mechanisms of the fibrate-induced increase in serum creatinine. *Clin Nephrol* 2002;57:407-8.
373. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
374. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
375. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2010.
376. Bissonnette R, Treacy E, Rozen R, et al. Fenofibrate raises plasma homocysteine levels in the fasted and fed states. *Atherosclerosis* 2001;155:455-62.

377. Milionis HJ, Papakostas J, Kakafika A, et al. Comparative effects of atorvastatin, simvastatin, and fenofibrate on serum homocysteine levels in patients with primary hyperlipidemia. *J Clin Pharmacol* 2003;43:825-30.
378. Dierkes J, Westphal S, Kunstmann S, et al. Vitamin supplementation can markedly reduce the homocysteine elevation induced by fenofibrate. *Atherosclerosis* 2001;158:161-4.
379. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
380. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1780-8.
381. Farnier M. Ezetimibe plus fenofibrate: a new combination therapy for the management of mixed hyperlipidaemia? *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1345-52.
382. Moon YS, Chun P, Chung S. Ezetimibe and fenofibrate combination therapy for mixed hyperlipidemia. *Drugs Today (Barc)* 2007;43:35-45.
383. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005;26:897-905.
384. McKenney JM, Farnier M, Lo KW, et al. Safety and efficacy of long-term coadministration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1584-7.
385. Kumar SS, Lahey KA, Day A, et al. Comparison of the efficacy of administering a combination of ezetimibe plus fenofibrate versus atorvastatin monotherapy in the treatment of dyslipidemia. *Lipids Health Dis* 2009;8:56.
386. Ansquer JC, Bekaert I, Guy M, et al. Efficacy and safety of coadministration of fenofibrate and ezetimibe compared with each as monotherapy in patients with type IIb dyslipidemia and features of the metabolic syndrome: a prospective,

- randomized, double-blind, three-parallel arm, multicenter, comparative study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009;9:91-101.
387. Tribble DL, Farnier M, Macdonell G, et al. Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia. *Metabolism* 2008;57:796-801.
388. Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis* 2000;148:1-15.
389. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl A:A20-3.
390. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989;320:1060-8.
391. Cooper AD. Hepatic clearance of plasma chylomicron remnants. *Semin Liver Dis* 1992;12:386-96.
392. Davis RA. Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta* 1999;1440:1-31.
393. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996;37:693-707.
394. Connelly PW. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta* 1999;286:243-55.
395. Eisenberg S, Sehayek E. Remnant particles and their metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9:739-53.
396. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
397. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. *J Clin Invest* 1983;72:743-7.
398. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984;25:1017-58.

399. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995;36:211-28.
400. Tall A. Plasma lipid transfer proteins. *Annu Rev Biochem* 1995;64:235-57.
401. Scanu AM, Edelstein C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEB J* 2008.
402. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3542-56.
403. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917-21.
404. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *Jama* 1988;260:1917-21.
405. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2003;31:1066-9.
406. Benton JL, Blumenthal RS, Becker DM, et al. Predictors of low-density lipoprotein particle size in a high-risk African-American population. *Am J Cardiol* 2005;95:1320-3.
407. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363-79.
408. Kwiterovich POJ. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002;90:30i-47i.
409. Packard CJ, Caslake M, Shepherd J. The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look. *Int J Cardiol* 2000;74(Suppl 1):S17-S22.
410. Slyper AH. Low-density lipoprotein density and atherosclerosis: unraveling the connection. *JAMA* 1994;272:305-8.

411. Austin MA. Genetic control of low-density-lipoprotein subclasses. *Lancet* 1986;2:592-5.
412. Austin MA, Talmud PJ, Luong LA, et al. Candidate-gene studies of the atherogenic lipoprotein phenotype: a sib-pair linkage analysis of DZ women twins. *Am J Hum Genet* 1998;62:406-19.
413. Austin MA. Genetic epidemiology of low-density lipoprotein subclass phenotypes. *Ann Med* 1992;24:477-81.
414. Austin MA. Genetic and environmental influences on LDL subclass phenotypes. *Clin Genet* 1994;46(1 Spec No):64-70.
415. Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, et al. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990;10:520-30.
416. Austin MA, Krauss RM. LDL density and atherosclerosis. *JAMA* 1995;273:115.
417. Friedlander Y, Kark JD, Sinnreich R, et al. Inheritance of LDL peak particle diameter: results from a segregation analysis in Israeli families. *Genet Epidemiol* 1999;16:382-96.
418. Edwards KL, Mahaney MC, Motulsky AG, et al. Pleiotropic genetic effects on LDL size, plasma triglyceride, and HDL cholesterol in families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2456-64.
419. Bosse Y, Perusse L, Despres JP, et al. Evidence for a major quantitative trait locus on chromosome 17q21 affecting low-density lipoprotein peak particle diameter. *Circulation* 2003;107:2361-8.
420. Bosse Y, Perusse L, Vohl MC. Genetics of LDL particle heterogeneity: from genetic epidemiology to DNA-based variations. *J Lipid Res* 2004;45:1008-26.
421. Czerwinski SA, Mahaney MC, Rainwater DL, et al. Gene by smoking interaction: evidence for effects on low-density lipoprotein size and plasma levels of triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol. *Hum Biol* 2004;76:863-76.

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

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

442. Galeano NF, Milne R, Marcel YL, et al. Apoprotein B structure and receptor recognition of triacylglyceride-rich low-density lipoprotein (LDL) is modified in small LDL but not in triglyceride-rich LDL of normal size. *J Biol Chem* 1994;269:511-9.
443. Galeano NF, Al Haiser M, Keyserman F, et al. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: A potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res* 1998;39:1263-73.
444. Toyota Y, Yamamura T, Miyake Y, et al. Low density lipoprotein (LDL) binding affinity for the LDL receptor in hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1999;147:77-86.
445. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM* 2006;99:1-14.
446. Karmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III2-III7.
447. Campos H, Genest JJ, Blijlevens E, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992;12:187-95.
448. Coresh J, Kwiterovich PJ, Smith H, et al. Association of plasma triglyceride concentration and LDL diameter density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. *J Lipid Res* 1993;34:1687-97.
449. Tornvall P, Karpe F, Carlson LA, et al. Relationships of low density lipoprotein subfractions to angiographically defined coronary artery disease in young survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1991;90:67-80.
450. Koba S, Hirano T, Kondo T, et al. Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease. *Am Heart J* 2002;144:1026-35.
451. Yoon Y, Song J, Park HD, et al. Significance of small dense low-density lipoproteins as coronary risk factor in diabetic and non-diabetic Korean populations. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:431-7.

452. Gardner CD, Formann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-81.
453. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation* 1997;95:69-75.
454. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride levels, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996;276:882-8.
455. Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, et al. Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol* 2000;86:412-6.
456. Koba S, Hirano T, Ito Y, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis* 2006;189:206-14.
457. Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, et al. Cholesterol levels in small LDL particles predict the risk of coronary heart disease in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur Heart J* 2007;28:2770-7.
458. Campos H, Roederer GO, Lussier-Cacan S, et al. Predominance of large LDL and reduced HDL₂ cholesterol in normolipidemic men with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1043-8.
459. Campos H, Moye LA, Glasser SP, et al. Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events. *J Am Med Assoc* 2001;286:1468-74.
460. Rizzo M, Berneis K. The role of small, dense low-density-lipoproteins in non-coronary forms of atherosclerosis. *Vasc Dis Prevent* 2006;3:269-74.
461. Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond MG, et al. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2422-30.

462. Hallman DM, Brown SA, Ballantyne CM, et al. Relationship between low-density lipoprotein subclasses and asymptomatic atherosclerosis in subjects from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Biomarkers* 2004;9:190-202.
463. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, et al. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid--a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1253-68.
464. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem* 2008;54:788-800.
465. Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1881-8.
466. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006;113:1556-63.
467. Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1648-56.
468. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006;58:342-74.
469. Benveniste J. Release of platelet-activating factor by peritoneal and alveolar macrophages. *Monogr Allergy* 1979;14:138-41.
470. Camussi G, Aglietta M, Malavasi F, et al. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. *J Immunol* 1983;131:2397-403.

471. Camussi G, Bussolino F, Aglietta M, et al. The release of platelet-activating factor during phagocytosis by polymorphonuclear neutrophils and monocytes. *Adv Exp Med Biol* 1982;141:259-68.
472. McManus LM. Pathobiology of platelet-activating factors. *Pathol Immunopathol Res* 1986;5:104-17.
473. Shaw JO, Pinckard RN, Ferrigni KS, et al. Activation of human neutrophils with 1-O-hexadecyl/octadecyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine (platelet activating factor). *J Immunol* 1981;127:1250-5.
474. Hanahan DJ. Platelet activating factor: a biologically active phosphoglyceride. *Annu Rev Biochem* 1986;55:483-509.
475. Farr RS, Cox CP, Wardlow ML, et al. Preliminary studies of an acid-labile factor (ALF) in human sera that inactivates platelet-activating factor (PAF). *Clin Immunol Immunopathol* 1980;15:318-30.
476. Blank ML, Lee T, Fitzgerald V, et al. A specific acetylhydrolase for 1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine (a hypotensive and platelet-activating lipid). *J Biol Chem* 1981;256:175-8.
477. Stafforini DM, Prescott SM, McIntyre TM. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Purification and properties. *J Biol Chem* 1987;262:4223-30.
478. Tjoelker LW, Eberhardt C, Unger J, et al. Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is a secreted phospholipase A2 with a catalytic triad. *J Biol Chem* 1995;270:25481-7.
479. Stafforini DM, Elstad MR, McIntyre TM, et al. Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1990;265:9682-7.
480. Suzuki Y, Miwa M, Harada M, et al. Release of acetylhydrolase from platelets on aggregation with platelet-activating factor. *Eur J Biochem* 1988;172:117-20.
481. Korth R, Bidault J, Palmantier R, et al. Human platelets release a paf-acether: acetylhydrolase similar to that in plasma. *Lipids* 1993;28:193-9.

482. Nakajima K, Murakami M, Yanoshita R, et al. Activated mast cells release extracellular type platelet-activating factor acetylhydrolase that contributes to autocrine inactivation of platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1997;272:19708-13.
483. Tarbet EB, Stafforini DM, Elstad MR, et al. Liver cells secrete the plasma form of platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1991;266:16667-73.
484. McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *J Lipid Res* 2008.
485. Tsoukatos DC, Brocheriou I, Moussis V, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase and transacetylase activities in human aorta and mammary artery. *J Lipid Res* 2008;49:2240-9.
486. Svetlov SI, Sturm E, Olson MS, et al. Hepatic regulation of platelet-activating factor acetylhydrolase and lecithin:cholesterol acyltransferase biliary and plasma output in rats exposed to bacterial lipopolysaccharide. *Hepatology* 1999;30:128-36.
487. Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:73-83.
488. Tselepis AD, Dentan C, Karabina SA, et al. PAF-degrading acetylhydrolase is preferentially associated with dense LDL and VLDL-1 in human plasma. Catalytic characteristics and relation to the monocyte-derived enzyme. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1764-73.
489. Gaubatz JW, Gillard BK, Massey JB, et al. Dynamics of dense electronegative low density lipoproteins and their preferential association with lipoprotein phospholipase A(2). *J Lipid Res* 2007;48:348-57.
490. Blencowe C, Hermetter A, Kostner GM, et al. Enhanced association of platelet-activating factor acetylhydrolase with lipoprotein (a) in comparison with low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1995;270:31151-7.
491. Tsimikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2094-9.

492. Ambrosio G, Oriente A, Napoli C, et al. Oxygen radicals inhibit human plasma acetylhydrolase, the enzyme that catabolizes platelet-activating factor. *J Clin Invest* 1994;93:2408-16.
493. Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM. Platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma. *Methods Enzymol* 1990;187:344-57.
494. Bielicki JK, Knoff LJ, Tribble DL, et al. Relative sensitivities of plasma lecithin:cholesterol acyltransferase, platelet-activating factor acetylhydrolase, and paraoxonase to in vitro gas-phase cigarette smoke exposure. *Atherosclerosis* 2001;155:71-8.
495. Cao Y, Stafforini DM, Zimmerman GA, et al. Expression of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is transcriptionally regulated by mediators of inflammation. *J Biol Chem* 1998;273:4012-20.
496. Narahara H, Frenkel RA, Johnston JM. Secretion of platelet-activating factor acetylhydrolase following phorbol ester-stimulated differentiation of HL-60 cells. *Arch Biochem Biophys* 1993;301:275-81.
497. Wu X, Zimmerman GA, Prescott SM, et al. The p38 MAPK pathway mediates transcriptional activation of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 2004;279:36158-65.
498. Shi Y, Zhang P, Zhang L, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in leukocyte activation and inflammatory responses. *Atherosclerosis* 2007;191:54-62.
499. Elstad MR, Stafforini DM, McIntyre TM, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase increases during macrophage differentiation. A novel mechanism that regulates accumulation of platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1989;264:8467-70.
500. Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:923-31.

501. Karabina SA, Elisaf M, Bairaktari E, et al. Increased activity of platelet-activating factor acetylhydrolase in low-density lipoprotein subfractions induces enhanced lysophosphatidylcholine production during oxidation in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1997;27:595-602.
502. Karabina SA, Liapikos TA, Grekas G, et al. Distribution of PAF-acetylhydrolase activity in human plasma low-density lipoprotein subfractions. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213:34-8.
503. Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, et al. Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem* 2006;52:1645-50.
504. Tselepis AD, John Chapman M. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atheroscler Suppl* 2002;3:57-68.
505. Stafforini DM, Zimmerman GA, McIntyre TM, et al. The platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma prevents oxidative modification of low-density lipoprotein. *Trans Assoc Am Physicians* 1992;105:44-63.
506. Navab M, Hama SY, Hough GP, et al. High density associated enzymes: their role in vascular biology. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:449-56.
507. Satoh K, Imaizumi T, Yoshida H, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase in plasma lipoproteins of healthy men and women. *Clin Chim Acta* 1991;202:95-103.
508. Kosaka T, Yamaguchi M, Miyanaga K, et al. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity in more than 3000 healthy Japanese. *Clin Chim Acta* 2001;312:179-83.
509. Brilakis ES, Khera A, McGuire DK, et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis* 2008;199:110-5.
510. Yasuda K, Johnston JM. The hormonal regulation of platelet-activating factor-acetylhydrolase in the rat. *Endocrinology* 1992;130:708-16.

511. Guerra R, Zhao B, Mooser V, et al. Determinants of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase: heritability and relationship to plasma lipoproteins. *J Lipid Res* 1997;38:2281-8.
512. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;150:413-9.
513. Kujiraoka T, Iwasaki T, Ishihara M, et al. Altered distribution of plasma PAF-AH between HDLs and other lipoproteins in hyperlipidemia and diabetes mellitus. *J Lipid Res* 2003;44:2006-14.
514. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1148-55.
515. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-42.
516. Koenig W, Khuseynova N, Lowel H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation* 2004;110:1903-8.
517. Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2005;111:570-5.
518. Kiechl S, Willeit J, Mayr M, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1788-95.

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

- middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005;165:2479-84.
527. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82:159-65.
528. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008;101:51F-7F.
529. Rizos E, Tambaki AP, Gazi I, et al. Lipoprotein-associated PAF-acetylhydrolase activity in subjects with the metabolic syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:203-9.
530. Persson M, Hedblad B, Nelson JJ, et al. Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1411-6.
531. May HT, Horne BD, Anderson JL, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 independently predicts the angiographic diagnosis of coronary artery disease and coronary death. *Am Heart J* 2006;152:997-1003.
532. Gupta N, Gill K, Singh S. Paraoxonases: structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2009;130:361-8.
533. Aslan M, Horoz M, Sabuncu T, et al. Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects. *Pol Arch Med Wewn* 2011;121:181-6.
534. Garin MC, Kalix B, Morabia A, et al. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2264-9.
535. Senti M, Tomas M, Fito M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5422-6.

536. Tabur S, Torun AN, Sabuncu T, et al. Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation. *Eur J Endocrinol* 2009.
537. Abdin AA, Hassanien MA, Ibrahim EA, et al. Modulating effect of atorvastatin on paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic Egyptian patients with or without nephropathy. *J Diabetes Complications* 2009.
538. Harangi M, Mirdamadi HZ, Seres I, et al. Atorvastatin effect on the distribution of high-density lipoprotein subfractions and human paraoxonase activity. *Transl Res* 2009;153:190-8.
539. Kassai A, Illyes L, Mirdamadi HZ, et al. The effect of atorvastatin therapy on lecithin:cholesterol acyltransferase, cholesteryl ester transfer protein and the antioxidant paraoxonase. *Clin Biochem* 2007;40:1-5.
540. Harangi M, Seres I, Varga Z, et al. Atorvastatin effect on high-density lipoprotein-associated paraoxonase activity and oxidative DNA damage. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:685-91.
541. Muacevic-Katanec D, Bradamante V, Poljicanin T, et al. Clinical study on the effect of simvastatin on paraoxonase activity. *Arzneimittelforschung* 2007;57:647-53.
542. Deakin S, Leviev I, Guernier S, et al. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase: a role for sterol regulatory element-binding protein-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2083-9.
543. Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, et al. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2113-9.
544. Dullaart RP, de Vries R, Voorbij HA, et al. Serum paraoxonase-I activity is unaffected by short-term administration of simvastatin, bezafibrate, and their combination in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2009;39:200-3.

545. Paragh G, Torocsik D, Seres I, et al. Effect of short term treatment with simvastatin and atorvastatin on lipids and paraoxonase activity in patients with hyperlipoproteinaemia. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1321-7.
546. Balogh Z, Seres I, Harangi M, et al. Gemfibrozil increases paraoxonase activity in type 2 diabetic patients. A new hypothesis of the beneficial action of fibrates? *Diabetes Metab* 2001;27:604-10.
547. Phuntuwate W, Suthisisang C, Koanantakul B, et al. Effect of fenofibrate therapy on paraoxonase1 status in patients with low HDL-C levels. *Atherosclerosis* 2007.
548. Turfaner N, Uzun H, Balci H, et al. Ezetimibe therapy and its influence on oxidative stress and fibrinolytic activity. *South Med J* 2010;103:428-33.
549. Dahabreh IJ, Kitsios GD, Kent DM, et al. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2010;12:606-15.
550. Jong MC, Havekes LM. Insights into apolipoprotein C metabolism from transgenic and gene-targeted mice. *Int J Tissue React* 2000;22:59-66.
551. Lenich C, Brecher P, Makrides S, et al. Apolipoprotein gene expression in the rabbit: abundance, size, and distribution of apolipoprotein mRNA species in different tissues. *J Lipid Res* 1988;29:755-64.
552. Wu AL, Windmueller HG. Relative contributions by liver and intestine to individual plasma apolipoproteins in the rat. *J Biol Chem* 1979;254:7316-22.
553. Zannis VI, Cole FS, Jackson CL, et al. Distribution of apolipoprotein A-I, C-II, C-III, and E mRNA in fetal human tissues. Time-dependent induction of apolipoprotein E mRNA by cultures of human monocyte-macrophages. *Biochemistry* 1985;24:4450-5.
554. Jong MC, Hofker MH, Havekes LM. Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:472-84.

555. Curry MD, McConathy WJ, Fesmire JD, et al. Quantitative determination of apolipoproteins C-I and C-II in human plasma by separate electroimmunoassays. *Clin Chem* 1981;27:543-8.
556. Baggio G, Manzato E, Gabelli C, et al. Apolipoprotein C-II deficiency syndrome. Clinical features, lipoprotein characterization, lipase activity, and correction of hypertriglyceridemia after apolipoprotein C-II administration in two affected patients. *J Clin Invest* 1986;77:520-7.
557. Havel RJ, Fielding CJ, Olivecrona T, et al. Cofactor activity of protein components of human very low density lipoproteins in the hydrolysis of triglycerides by lipoproteins lipase from different sources. *Biochemistry* 1973;12:1828-33.
558. Shachter NS, Hayek T, Leff T, et al. Overexpression of apolipoprotein CII causes hypertriglyceridemia in transgenic mice. *J Clin Invest* 1994;93:1683-90.
559. Tian L, Xu Y, Fu M, et al. Influence of apolipoproteinCII concentrations on HDL subclass distribution. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:611-20.
560. Mabuchi H, Kamon N, Fujita H, et al. Effects of CS-514 on serum lipoprotein lipid and apolipoprotein levels in patients with familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1987;36:475-9.
561. Le NA, Innis-Whitehouse W, Li X, et al. Lipid and apolipoprotein levels and distribution in patients with hypertriglyceridemia: effect of triglyceride reductions with atorvastatin. *Metabolism* 2000;49:167-77.
562. Kostapanos MS, Milionis HJ, Filippatos TD, et al. A 12-week, prospective, open-label analysis of the effect of rosuvastatin on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in patients with primary dyslipidemia. *Clin Ther* 2007;29:1403-14.
563. Masuda D, Nakagawa-Toyama Y, Nakatani K, et al. Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 2009;39:689-98.

564. Wahlberg G, Holmquist L, Walldius G, et al. Effects of nicotinic acid on concentrations of serum apolipoproteins B, C-I, C-II, C-III and E in hyperlipidemic patients. *Acta Med Scand* 1988;224:319-27.
565. Andersson Y, Majd Z, Lefebvre AM, et al. Developmental and pharmacological regulation of apolipoprotein C-II gene expression. Comparison with apo C-I and apo C-III gene regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:115-21.
566. Fruchart JC, Davignon J, Bard JM, et al. Effect of fenofibrate treatment on type III hyperlipoproteinemia. *Am J Med* 1987;83:71-4.
567. Malmendier CL, Lontie JF, Delcroix C, et al. Apolipoproteins C-II and C-III metabolism in hypertriglyceridemic patients. Effect of a drastic triglyceride reduction by combined diet restriction and fenofibrate administration. *Atherosclerosis* 1989;77:139-49.
568. Belfort R, Berria R, Cornell J, et al. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:829-36.
569. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Kostapanos M et al. Analysis of 6-month effect of orlistat administration alone or with combination with fenofibrate, on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in overweight and obese patients with metabolic syndrome. *J Clin Lip* 2008;2:279-84.
570. Vega GL, Ma PT, Cater NB, et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91:956-60.
571. Stewart CR, Haw A, 3rd, Lopez R, et al. Serum amyloid P colocalizes with apolipoproteins in human atheroma: functional implications. *J Lipid Res* 2007;48:2162-71.
572. Howlett GJ, Moore KJ. Untangling the role of amyloid in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:541-7.

573. Gerber Y, Goldbourt U, Cohen H, et al. Association between serum apolipoprotein C(II) concentration and coronary heart disease. *Prev Med* 2002;35:42-7.
574. Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL. Human apolipoprotein A-I--C-III gene complex is located on chromosome 11. *Arteriosclerosis* 1984;4:97-102.
575. Chan DC, Chen MM, Ooi EM, et al. An ABC of apolipoprotein C-III: a clinically useful new cardiovascular risk factor? *Int J Clin Pract* 2008;62:799-809.
576. Jong MC, Rensen PC, Dahlmans VE, et al. Apolipoprotein C-III deficiency accelerates triglyceride hydrolysis by lipoprotein lipase in wild-type and apoE knockout mice. *J Lipid Res* 2001;42:1578-85.
577. Ooi EM, Watts GF, Chan DC, et al. Dose-dependent effect of rosuvastatin on VLDL-apolipoprotein C-III kinetics in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2008;31:1656-61.
578. Lemieux I, Salomon H, Despres JP. Contribution of apo CIII reduction to the greater effect of 12-week micronized fenofibrate than atorvastatin therapy on triglyceride levels and LDL size in dyslipidemic patients. *Ann Med* 2003;35:442-8.
579. Gervaise N, Garrigue MA, Lasfargues G, et al. Triglycerides, apo C3 and Lp B:C3 and cardiovascular risk in type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:703-8.
580. Lee SJ, Campos H, Moye LA, et al. LDL containing apolipoprotein CIII is an independent risk factor for coronary events in diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:853-8.
581. Gerber Y, Goldbourt U, Segev S, et al. Indices related to apo CII and CIII serum concentrations and coronary heart disease: a case-control study. *Prev Med* 2003;37:18-22.
582. Luc G, Fievet C, Arveiler D, et al. Apolipoproteins C-III and E in apoB- and non-apoB-containing lipoproteins in two populations at contrasting risk for myocardial infarction: the ECTIM study. *Etude Cas Temoins sur 'Infarctus du Myocarde*. *J Lipid Res* 1996;37:508-17.

583. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000;102:1886-92.
584. Kim MK, Lee JH, Kim H, et al. Crystal structure of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor 1/nicotinamide phosphoribosyltransferase, free and in complex with the anti-cancer agent FK-866. *J Mol Biol* 2006;362:66-77.
585. Wang T, Zhang X, Bheda P, et al. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD⁺ biosynthetic enzyme. *Nat Struct Mol Biol* 2006;13:661-2.
586. Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994;14:1431-7.
587. Song HK, Lee MH, Kim BK, et al. Visfatin: A New Player in Mesangial Cell Physiology and Diabetic Nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008.
588. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006;49:744-7.
589. Lovren F, Pan Y, Shukla PC, et al. Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications for atherosclerosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E1440-9.
590. Brown JE, Onyango DJ, Ramanjaneya M, et al. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic beta-cells. *J Mol Endocrinol* 2010;44:171-8.
591. Garten A, Petzold S, Schuster S, et al. Nampt and its potential role in inflammation and type 2 diabetes. *Handb Exp Pharmacol* 2011:147-64.
592. Moschen AR, Gerner RR, Tilg H. Pre-B Cell Colony Enhancing Factor/NAMPT/Visfatin in Inflammation and Obesity-Related Disorders. *Curr Pharm Des* 2010.

593. Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:275-88.
594. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178:1748-58.
595. Busso N, Karababa M, Nobile M, et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD. *PLoS ONE* 2008;3:e2267.
596. Jia SH, Li Y, Parodo J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004;113:1318-27.
597. Li Y, Zhang Y, Dorweiler B, et al. Extracellular Nampt promotes macrophage survival via a nonenzymatic interleukin-6/STAT3 signaling mechanism. *J Biol Chem* 2008;283:34833-43.
598. Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2008;Epub ahead of print.
599. Lee WJ, Wu CS, Lin H, et al. Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF-kappaB pathway. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:465-72.
600. Adya R, Tan BK, Chen J, et al. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis. *Atherosclerosis* 2009;205:113-9.
601. Adya R, Tan BK, Punn A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2008;Epub ahead of print.

602. Bae YH, Bae MK, Kim SR, et al. Upregulation of fibroblast growth factor-2 by visfatin that promotes endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;379:206-11.
603. Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2008.
604. Oki K, Yamane K, Kamei N, et al. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:796-800.
605. Pfutzner A, Hanefeld M, Lubben G, et al. Visfatin: A Putative Biomarker for Metabolic Syndrome is not Influenced by Pioglitazone or Simvastatin Treatment in Nondiabetic Patients at Cardiovascular Risk - Results from the PIOSTAT Study. *Horm Metab Res* 2007;39:764-8.
606. Kostapanos MS, Derdemezis CS, Filippatos TD, et al. Effect of rosuvastatin treatment on plasma visfatin levels in patients with primary hyperlipidemia. *Eur J Pharmacol* 2008;578:249-52.
607. Derdemezis C, Filippatos T, Tselepis A, et al. Effects of ezetimibe, either alone or in combination with atorvastatin, on serum visfatin levels. A pilot study. *Exp Op Pharm* 2008;In press.
608. Filippatos TD, Randeve HS, Derdemezis CS, et al. Visfatin/PBEF and atherosclerosis-related diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:12-28.
609. Oki K, Koide J, Nakanishi S, et al. Fenofibrate increases high molecular weight adiponectin in subjects with hypertriglyceridemia. *Endocr J* 2007;54:431-5.
610. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2008;38:71-2.
611. Filippatos TD, Derdemezis CS, Kiortsis DN, et al. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2007;30:323-6.

612. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007;115:972-80.
613. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:268-74.
614. Zhong M, Tan HW, Gong HP, et al. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;Epub ahead of print.
615. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, et al. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:202-7.
616. Kadoglou NP, Gkontopoulos A, Kapelouzou A, et al. Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease-Kozani study. *Clin Chim Acta* 2011;412:48-52.
617. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:13-27.
618. Chetiveaux M, Lalanne F, Lambert G, et al. Kinetics of prebeta1 HDL and alphaHDL in type II diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2006;36:29-34.
619. Gou L, Fu M, Xu Y, et al. Alterations of high-density lipoprotein subclasses in endogenous hypertriglyceridemia. *Am Heart J* 2005;150:1039-45.
620. Suzuki M, Wada H, Maeda S, et al. Increased plasma lipid-poor apolipoprotein A-I in patients with coronary artery disease. *Clin Chem* 2005;51:132-7.
621. Sethi AA, Sampson M, Warnick R, et al. High pre-beta1 HDL concentrations and low lecithin: cholesterol acyltransferase activities are strong positive risk markers for ischemic heart disease and independent of HDL-cholesterol. *Clin Chem* 2010;56:1128-37.

622. Tashiro J, Miyazaki O, Nakamura Y, et al. Plasma pre beta1-HDL level is elevated in unstable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2009;204:595-600.
623. Hirayama S, Miida T, Miyazaki O, et al. Pre beta1-HDL concentration is a predictor of carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1289-91.
624. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
625. Kazumi T, Kawaguchi A, Hozumi T, et al. Low density lipoprotein particle diameter in young, nonobese, normolipidemic Japanese men. *Atherosclerosis* 1999;142:113-9.
626. Miyazaki O, Kobayashi J, Fukamachi I, et al. A new sandwich enzyme immunoassay for measurement of plasma pre-beta1-HDL levels. *J Lipid Res* 2000;41:2083-8.
627. Miida T, Miyazaki O, Nakamura Y, et al. Analytical performance of a sandwich enzyme immunoassay for pre beta 1-HDL in stabilized plasma. *J Lipid Res* 2003;44:645-50.
628. Gazi I, Liberopoulos E, Mikhailidis DP, et al. Metabolic syndrome: Clinical features leading to therapeutic strategies. *Vasc Dis Prevent* 2004;1:243-53.
629. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, et al. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin* 2005;21:457-68.
630. Tsimihodimos V, Miltiados G, Daskalopoulou SS, et al. Fenofibrate: metabolic and pleiotropic effects. *Curr Vasc Pharmacol* 2005;3:87-98.
631. Kiortsis DN. Micronized fenofibrate: A viewpoint. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2:133-4.
632. Wysocki J, Belowski D, Kalina M, et al. Effects of micronized fenofibrate on insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:212-7.
633. Noakes M, Keogh JB, Foster PR, et al. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight

- loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1298-306.
634. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, et al. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions. *Obes Res* 2002;10:642-50.
635. Brook RD, Bard RL, Glazewski L, et al. Effect of short-term weight loss on the metabolic syndrome and conduit vascular endothelial function in overweight adults. *Am J Cardiol* 2004;93:1012-6.
636. Bradley WA, Hwang SL, Karlin JB, et al. Low-density lipoprotein receptor binding determinants switch from apolipoprotein E to apolipoprotein B during conversion of hypertriglyceridemic very-low-density lipoprotein to low-density lipoproteins. *J Biol Chem* 1984;259:14728-35.
637. Brown SA, Via DP, Gotto AM, Jr., et al. Apolipoprotein E-mediated binding of hypertriglyceridemic very low density lipoproteins to isolated low density lipoprotein receptors detected by ligand blotting. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;139:333-40.
638. Packard CJ, Demant T, Stewart JP, et al. Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. *J Lipid Res* 2000;41:305-18.
639. Caslake MJ, Packard CJ. Phenotypes, genotypes and response to statin therapy. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:387-92.
640. Olivecrona G, Beisiegel U. Lipid binding of apolipoprotein CII is required for stimulation of lipoprotein lipase activity against apolipoprotein CII-deficient chylomicrons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1545-9.
641. Verine A, Salers P, Boyer J. Effects of apoproteins C on lipoprotein lipase activity bound to rat fat cells. *Am J Physiol* 1982;243:E175-81.
642. Ishibashi S, Murase T, Takahashi K, et al. Plasma apolipoprotein CII levels in hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1986;35:781-5.

643. Schonfeld G, George PK, Miller J, et al. Apolipoprotein C-II and C-III levels in hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 1979;28:1001-10.
644. Kowal RC, Herz J, Weisgraber KH, et al. Opposing effects of apolipoproteins E and C on lipoprotein binding to low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem* 1990;265:10771-9.
645. Clavey V, Lestavel-Delattre S, Copin C, et al. Modulation of lipoprotein B binding to the LDL receptor by exogenous lipids and apolipoproteins CI, CII, CIII, and E. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:963-71.
646. Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003;171:1-13.
647. McConathy WJ, Gesquiere JC, Bass H, et al. Inhibition of lipoprotein lipase activity by synthetic peptides of apolipoprotein C-III. *J Lipid Res* 1992;33:995-1003.
648. Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, et al. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest* 1985;75:384-90.
649. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh VA, et al. Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. *J Clin Invest* 1995;95:705-12.
650. Fernandez ML, Metghalchi S, Vega-Lopez S, et al. Beneficial effects of weight loss on plasma apolipoproteins in postmenopausal women. *J Nutr Biochem* 2004;15:717-21.
651. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:421-7.
652. Marchesini G, Bianchi G. Nonalcoholic fatty liver disease: Disease and comorbidity--effects on quality of life. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:504-6.
653. Ganotakis E, Tsimihodimos V, Bairaktari E, et al. Effects of various fibrates on serum alkaline phosphatase activity. *Atherosclerosis* 2002;165:187-8.

654. Rizos E, Bairaktari E, Ganotakis E, et al. Effect of ciprofibrate on lipoproteins, fibrinogen, renal function, and hepatic enzymes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7:219-26.
655. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic Fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010;55:560-78.
656. Suter PM, Marmier G, Veya-Linder C, et al. Effect of orlistat on postprandial lipemia, NMR lipoprotein subclass profiles and particle size. *Atherosclerosis* 2005;180:127-35.
657. Filippatos T, Derdemezis C, Elisaf M. Effects of orlistat, alone or combined with hypolipidemic drugs, on cardiovascular risk factors. *Clinical Lipidology* 2009;4:331-41.
658. Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos T, et al. Concentration and relative distribution of ldl subfractions in patients with metabolic syndrome defined according to the NCEP criteria. *Metabolism* 2006;(in press).
659. Gazi IF, Tsimihodimos V, Tselepis AD, et al. Clinical importance and therapeutic modulation of small dense low-density lipoprotein particles. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:53-72.
660. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:553-9.
661. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-81.
662. Danielsen EM, Hansen GH, Poulsen MD. Apical secretion of apolipoproteins from enterocytes. *J Cell Biol* 1993;120:1347-56.
663. Baynes C, Henderson AD, Anyaoku V, et al. The role of insulin insensitivity and hepatic lipase in the dyslipidaemia of type 2 diabetes. *Diabet Med* 1991;8:560-6.

664. Riemens SC, van Tol A, Scheek LM, et al. Plasma cholesteryl ester transfer and hepatic lipase activity are related to high-density lipoprotein cholesterol in association with insulin resistance in type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:1-9.
665. Al Majali K, Cooper MB, Staels B, et al. The effect of sensitisation to insulin with pioglitazone on fasting and postprandial lipid metabolism, lipoprotein modification by lipases, and lipid transfer activities in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2006;49:527-37.
666. Guerin M, Le Goff W, Frisdal E, et al. Action of ciprofibrate in type IIb hyperlipoproteinemia: modulation of the atherogenic lipoprotein phenotype and stimulation of high-density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3738-46.
667. Gill JM, Brown JC, Caslake MJ, et al. Effects of dietary monounsaturated fatty acids on lipoprotein concentrations, compositions, and subfraction distributions and on VLDL apolipoprotein B kinetics: dose-dependent effects on LDL. *Am J Clin Nutr* 2003;78:47-56.
668. Wilkinson P, Leach C, Ah-Sing EE, et al. Influence of alpha-linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Atherosclerosis* 2005;181:115-24.
669. Miida T, Sakai K, Ozaki K, et al. Bezafibrate increases prebeta 1-HDL at the expense of HDL2b in hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2428-33.
670. Castle CK, Pape ME, Marotti KR, et al. Secretion of pre-beta-migrating apoA-I by cynomolgus monkey hepatocytes in culture. *J Lipid Res* 1991;32:439-47.
671. Musliner TA, Long MD, Forte TM, et al. Dissociation of high density lipoprotein precursors from apolipoprotein B-containing lipoproteins in the presence of unesterified fatty acids and a source of apolipoprotein A-I. *J Lipid Res* 1991;32:917-33.

672. Gazi I, Lourida ES, Filippatos T, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of small, dense LDL particles in human plasma. *Clin Chem* 2005;51:2264-73.
673. Tzotzas T, Filippatos TD, Triantos A, et al. Effects of a low-calorie diet associated with weight loss on lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) activity in healthy obese women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:477-82.
674. Iribarren C, Gross MD, Darbinian JA, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with calcified coronary plaque in young adults: the CARDIA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:216-21.
675. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2005;80:219-30.
676. Hingorani AD, Shah T, Casas JP, et al. C-reactive protein and coronary heart disease: predictive test or therapeutic target? *Clin Chem* 2009;55:239-55.
677. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
678. de Luis DA, Sagrado MG, Conde R, et al. Effect of a hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients. *Nutrition* 2008;Epub ahead of print.
679. Haider DG, Schindler K, Schaller G, et al. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1578-81.
680. Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F, et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:483-90.
681. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, et al. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1886-9.

682. Choi KC, Ryu OH, Lee KW, et al. Effect of PPAR-alpha and -gamma agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and TNF-alpha in visceral fat of OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;336:747-53.