

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ
ΔΙΑΒΗΤΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΣΚΡΕΚΗΣ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

ΑΘΗΝΑ 2019

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ
ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Σκρέκη Γεώργιου**

Εξεταστική Επιτροπή

- Επιβλέπων : Αναπλ. Καθηγήτρια: Α.Θανοπούλου
- Μέλος Τριμελούς Επιτροπής : Καθηγητής Ν. Τεντολούρης
- Μέλος Τριμελούς Επιτροπής : Αναπλ. Καθηγητής Α. Κόκκινος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ Σκρέκη Γεώργιου, συνεδρίασε σήμερα.....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία του Σκρέκη Γεώργιου με τίτλο: « Φαρμακευτική Αντιμετώπιση Της Δυσλιπιδαιμίας Σε Άτομα Με Σακχαρώδη Διαβήτη» είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους....., προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για τη βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για το βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφουςγια το βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για το βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «..... .

Τα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Επιβλέπων

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής αυτής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου για την βοήθεια τους στην ολοκλήρωση του δύσκολου αυτού έργου. Θερμά ευχαριστώ στην υπεύθυνη καθηγήτρια μου, Κα. Θανοπούλου, η βοήθεια της οποίας στάθηκε πολύτιμη και η επιστημονική καθοδήγησή της αναγκαία, καθώς έδωσε από το χρόνο της, τις γνώσεις και την εμπειρία της, συμβουλές και ιδέες για την αρτιότερη οργάνωση της ύλης και συνέβαλε καθοριστικά στην εκπόνηση αυτής. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την στήριξη τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή.....	6
Σακχαρώδης Διαβήτης.....	7
Ορισμός.....	7
Ταξινόμηση.....	7
Διάγνωση.....	8
Υπεργλυκαιμία	10
Υπεργλυκαιμία Και Επιπλοκές Του Σακχαρώδους Διαβήτη.....	10
Στόχοι Κατα Την Αντιμετώπιση Της Υπεργλυκαιμίας.....	10
Θεραπεία.....	11
Μεταβολισμός Των Λιποπρωτεϊνών.....	12
Πρωτοπαθείς Και Δευτεροπαθείς Δυσλιπιδαιμίες.....	13
Πρωτοπαθείς Δυσλιπιδαιμίες.....	13
Δευτεροπαθείς Δυσλιπιδαιμίες.....	15
Διαβητική Δυσλιπιδαιμία.....	15
Αντιμετώπιση Των Δυσλιπιδαιμιών.....	16
Στατίνες.....	17
Εξετιμίμπη.....	19
Κολεσεβελάμη.....	20
Φιμπράτες.....	20
Ω - 3 Λιπαρά Οξέα.....	21
Αναστολείς CSK9.....	21
Συνδιασμός Υπολιπιδαιμικής Αγωγής.....	22
Σκοπός.....	23

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή.....	24
Θεραπευτικές Στρατηγικές.....	26
Θεραπευτικοί Στόχοι με Βάση Τις Κατευθυντήριες Οδηγίες.....	28
Επιτευχθείς Στόχοι σε Κλινικές Δοκιμές και Κλινικό Όφελος	30
Κλινική Αποτελεσματικότητα Της Πρόληψης Των Καρδιαγγειακών Παθήσεων Με Τροποποίηση Των Λιπιδίων.....	45
Μελλοντικές Προοπτικές.....	45
Βιβλιογραφία.....	46

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα λιπίδια του ανθρώπινου οργανισμού είναι η χοληστερόλη (χρησιμεύει για τη σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών, των ορμονών των επινεφριδίων και των γονάδων και αποτελεί συστατικό της χολής) και τα τριγλυκερίδια (χρησιμεύουν ως καύσιμη ύλη και ως αποθήκη ενέργειας στο λιπώδη ιστό). Οι δυσλιπιδαιμίες είναι διαταραχές (ποσοτικές ή ποιοτικές) του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων [χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL), χυλομικρά, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL), πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL)] που μεταφέρουν τα λιπίδια στον οργανισμό¹.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και οφείλεται σε μειονεκτική έκκριση ή σε μειονεκτική δράση της ινσουλίνης ή σε συνδυασμό των δύο, με αποτέλεσμα την απόλυτη ή σχετική έλλειψη².

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη συχνά έχουν αθηρωματογόνο δυσλιπιδαιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή HDL χοληστερόλη, αυξημένα τριγλυκερίδια και παρουσία μικρών πυκνών σωματιδίων της LDL χοληστερόλης. Τυχαίοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες έδειξαν, ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, γεγονός που αποδίδεται στην πρόωμη αθηρωσκλήρωση. Επιπλέον οι μελέτες αυτές ανέδειξαν τη σημασία της θεραπείας στους διαβητικούς ασθενείς. Η θεραπεία με στατίνες και φιβράτες φαίνεται να είναι οφέλιμη και να επιφέρει σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου².

1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα σύνδρομο με ετερογενές και πολυ-παραγοντικό υπόστρωμα. Χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε έλλειψη ινσουλίνης. Η έλλειψη μπορεί να είναι πλήρης ή μερική ή σχετική. Ως σχετική χαρακτηρίζεται η έλλειψη ινσουλίνης, όταν, παρά τα αυξημένα επίπεδά της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού, λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη). Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στο ΣΔ είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα^{1,2}.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο ΣΔ κατάσσεται σε τέσσερις κατηγορίες :

1. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1)

Άιτιο είναι η καταστροφή των β-κυττάρων, η οποία συνήθως οδηγεί σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης (5-10% των ασθενών με διαβήτη).

2. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2)

Αποδίδεται στην σταδιακή μείωση της ανταπόκρισης του β-κυττάρου στην έκκριση της ινσουλίνης που χρειάζεται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών . Παρατηρείται όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατ' εξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετικά μικρή έλλειψη ινσουλίνης έως τη σημαντική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης με μικρότερη αντίσταση .

3. Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ)

Η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων κατά την έναρξη της κύησης ή κατά τη διάρκειά της και χαρακτηρίζεται από αύξηση της γλυκόζης νηστείας >92 mg/dl, υπό τον όρο ότι κατά την έναρξη της κύησης η ασθενής δεν έχει διαγνωσθεί ή πάσχει απο ΣΔτ2 (γλυκόζη νηστείας >126 mg/dl), όπως επίσης η παθολογική OGTT που εκτελείται την 24-28η εβδομάδα της κύησης .

4. Άλλοι ειδικοί τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη

Γενετικές διαταραχές που σχετίζονται με τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων ή τη δράση της ινσουλίνης, νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, έκθεση σε φάρμακα, χημικές ουσίες, τοξίνες κ.ά. Στις γενετικές διαταραχές ιδιαίτερη αναφορά χρήζει ο οψίμου έναρξης διαβήτη των νέων τύπου MODY (Maturity Onset Diabetes the Young) , μια μονογονιδιακή μορφή ΣΔ, με ισχυρό θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ και κάθετη προσβολή 2 τουλάχιστον προηγούμενων γενεών ο οποίος κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο. Εμφανίζεται κυρίως σε νέους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 25 χρόνων , όχι παχύσαρκους (1-2% των ασθενών με διαβήτη) . Ο διαβήτης MODY σχετίζεται με τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, λόγω μεταλλάξεων διαφόρων γονιδίων, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της έκκρισης ινσουλίνης. Είναι γνωστές μεταλλάξεις σε 11 γονίδια που ευθύνονται για την εμφάνιση ισαρίθμων τύπων MODY με συχνότερους τύπους τους 2 και 3^{3,4}.

Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου MODY είναι τα άτομα με ΣΔ που έχουν τα εξής χαρακτηριστικά:

- Εμφάνιση συνήθως νωρίτερα από την ηλικία των 25 ετών
- Ήπια υπεργλυκαιμία, χωρίς τάση για κετοξέωση
- Απουσία συνήθως παχυσαρκίας και σημείων αντίστασης στην ινσουλίνη
- Οικογενειακό ιστορικό ΣΔτ2, τουλάχιστον σε δύο κάθετες γενεές
- Απουσία αντισωμάτων για ΣΔτ1
- Γλυκοζουρία, που δεν συμβαδίζει με την ήπια υπεργλυκαιμία
- Ο μοριακός γενετικός έλεγχος θέτει την οριστική διάγνωση^{5,6} .

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι δοκιμασίες και τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ συνοψίζονται ως εξής:

- Συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας (πολυδιψία, πολυουρία , ανεξήγητη απώλεια βάρους) και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl δηλαδή η τιμή γλυκόζης η οποία μετρήθηκε σε αίμα που η λήψη του έγινε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και ανεξάρτητα από το χρόνο

προηγηθέντος γεύματος.

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 126 mg/dl (αποχή από γεύμα τουλάχιστον για 8 ώρες)
- Θετική Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη, γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες κατόπιν την από του στόματος χορήγηση 75 g γλυκόζης ≥ 200 mg/dl.

Αν υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση τελικό κριτήριο αποτελεί η Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη^{5,6}.

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) προτείνει ως μέθοδο διάγνωσης την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) $\geq 6,5\%$. Επιπλέον, δεν θα πρέπει να υπάρχουν παράγοντες που επηρεάζουν την μέτρηση της HbA1c όπως αιμοσφαιρινοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, αιμολυτική αναιμία.

Την ύπαρξη του Σ.Δ. δεν αποκλείουν Τιμές HbA1c $< 6.5\%$ ^{6,7}.

Η διάγνωση τίθεται με τρεις διαφορετικούς τρόπους αλλά το θετικό διαγνωστικό αποτέλεσμα είναι αναγκαίο να διαπιστωθεί και μια άλλη ημέρα, εκτός αν συνυπάρχει κλασική συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας.

Η μέτρηση της γλυκόζης νηστείας είναι εύκολη και έχει χαμηλό κόστος.

Η από του στόματος Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test - OGTT) είναι αναγκαία σε άτομα στα οποία, παρουσιάζουν φυσιολογική ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, ή σε άτομα που έχουν γλυκόζη νηστείας φυσιολογική, αλλά μεταγευματικά αυξημένη (> 140 mg/dl).

Η Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη γίνεται πρωί, μετά από δεκάωρη νηστεία και είναι απαραίτητο να έχουν προηγηθεί τρεις ημέρες ελεύθερης διατροφής η οποία να περιλαμβάνει τουλάχιστον 150 γραμμάρια υδατανθράκων την ημέρα. Ο εξεταζόμενος μπορεί να διατηρήσει την συνηθισμένη σωματική του δραστηριότητα αυτές τις τρεις ημέρες. Κατά την διάρκεια της νηστείας, η λήψη ύδατος επιτρέπεται. Γίνεται στον ασθενή η χορήγηση 75 g άνυδρης γλυκόζης σε χρονικό διάστημα 3-5 λεπτών (στον παιδιατρικό ασθενή χορηγείται γλυκόζη 1.75 g/kg ιδανικού σωματικού βάρους, χωρίς η μέγιστη ποσότητα να ξεπερνάει τα 75 g), διαλυμένα σε 250-350 ml ύδατος. Η λήψη φλεβικού αίματος γίνεται πριν από τη χορήγηση της γλυκόζης και ακριβώς 2 ώρες μετά. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, η μυϊκή άσκηση (περπάτημα) και το κάπνισμα απαγορεύονται. Δεν υποβάλλουμε τον ασθενή σε Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη όταν υπάρχει ενεργός λοίμωξη, πρόσφατη χειρουργική

επέμβαση ή άλλη οξεία κατάσταση (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.ά.)^{1,2}

2. ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Οι χρόνιες επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη είναι η μικροαγγειοπάθεια η οποία περιλαμβάνει την αμφιβληστροπάθεια , τη νεφροπάθεια και τη νευροπάθεια και η μακροαγγειοπάθεια η οποία περιλαμβάνει την αθηροθρόμβωση των στεφανιαίων και εγκεφαλικών αρτηριών , των καρωτίδων , της αορτής και των περιφερικών αρτηριών⁸ .

Ο βαθμός της γλυκαιμίας σχετίζεται με τη συχνότητα των χρόνιων επιπλοκών του Σακχαρώδους Διαβήτη σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες .

Η μικροαγγειοπαθεια εμφανίζεται ήδη επί μικρών αυξήσεων της HbA1c ενώ η μακροαγγειοπαθεια εμφανίζεται ακόμα και στις ανώτερες φυσιολογικές , τιμές HbA1c.

Η συσχέτιση της ύπεργλυκαιμίας με τις επιπλοκές του ΣΔ αποδίδεται στις Διαταραχές των μεταβολικών οδών των πολυολών , της εξοταμίνης , της αυξημένης παραγωγής και εναπόθεσης προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glucosylation endproducts - AGEs) , της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου και της συνεπακόλουθης οξειδωτικής καταπόνησης (οξειδωτικό stress)^{8,9} .

ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

Η επίτευξη και διατήρηση τιμής HbA1c μικρότερης 7.0 % αποτελεί για την πλειονότητα των ασθενών τον επιθυμητό στόχο στη ρύθμιση της γλυκαιμίας στο ΣΔ. Για την επίτευξη αυτού του στόχου είναι αναγκαίο η γλυκόζη τριχοειδικού αίματος να είναι προγευματικά μικρότερη 130 mg/dl και μεταγευματικά μικρότερη 180 mg/dl ενώ σε περίπτωση που επιθυμούμε τιμές HbA1c μικρότερες 6,5% ενδεχομένως να απαιτείται μεταγευματική γλυκόζη μικρότερη ή ίση 140 mg/dl και νηστείας μικρότερη ή ίση 110 mg/dl χωρίς υπογλυκαιμίες. Η εξατομίκευση των στόχων είναι ιδιαίτερα σημαντική και καθορίζεται σύμφωνα με την εκτίμηση από τον ιατρό της επιθυμίας , ικανότητας και δυνατότητας του ασθενούς για την εφαρμογή του

θεραπευτικού σχήματος και των οδηγιών¹⁰ .

Η ανάγκη της συνολικής αντιμετώπισης του διαβητικού ασθενούς αποδεικνύεται από την τυχαιοποιημένη μελέτη STENO . Στη μελέτη αυτή, έγινε αντιμετώπιση μιας ομάδας διαβητικών ασθενών τύπου 2 από ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων με στόχο τη βέλτιστη ρύθμιση της γλυκαιμίας , της αρτηριακής ρύθμισης και των λιπιδίων .Επιπλέον δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στη διακοπή του καπνίσματος, στην καθημερινή σωματική άσκηση και την διατροφή των ασθενών αυτών.Το συμπέρασμα της μελέτης αυτής είναι ότι η πολυπαραγοντική προσέγγιση των διαβητικών ασθενών είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της συχνότητας των μικροαγγειακών και των μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ⁸⁻¹⁰ .

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΣΔτ2 εμπεριέχει τόσο απο του στόματος δισκία όσο και ενέσιμη αγωγή . Η χορήγηση του θεραπευτικού σχήματος πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα και στοχευμένα ανάλογα τον ασθενή σε συνδυασμό με υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις . Στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΣΔ τ 1 απαιτείται η δια βίου εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης στα πλαίσια της παντελώς πρακτικά έλλειψης αυτής . Η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες με την χρήση των κατάλληλων συνδυασμών κατά περίπτωση¹¹.

- 1) Σουλφονουλουρίες (Γλιβενκλαμίδα, Γλικλαζίδη, Γλιμεπιρίδη)
- 2) Θειαζολιδινεδιόνες (Πιογλιταζόνη)
- 3) Διγουανίδια (Μετφορμίνη)
- 4) Μεγλιτινίδια (Ρεπαγλινίδη, Νατεγλινίδη)
- 5) Αναστολείς α-γλυκοσιδασών (Ακαρβόζη)
- 6) Ινκρετίνες α)αγωνιστές GLP-1 (Λιραγλουτίδη, Λισιξενατίδη, Εξενατίδη, Ντουλαγλουτίδη, Σεμαγλουτίδη, Αλμπιγλουτίδη) β) DDP-4 αναστολείς (Σιταγλιπτίνη, Βινταγλιπτίνη, Σαξαγλιπτίνη, Λιναγλιπτίνη, Αλογλιπτίνη)
- 7) Ινσουλίνη
- 8) SGLT-2 αναστολείς (Νταπαγλιφοζίνη, Εμπαγλιφλοζίνη, Καναγλιφλοζίνη)

3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Η λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) είναι ένα ένζυμο που εντοπίζεται στα τριχοειδή των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού, υδρολύει τα TRG των χυλομικρών και απελευθερώνονται λιπαρά οξέα που αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό. Είται χρησιμοποιούνται για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών. Τα ε φωσφολιπίδια και η χοληστερόλη σχηματίζουν τα VLDL σωματίδια¹².

Τα κατάλοιπα (remnants) των χυλομικρών έχουν μια λιποπρωτεΐνη η οποία συσχετίζεται με τον υποδοχέα των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) που συνδέεται με την αποπρωτεΐνη E (ApoE).

Το λιπιδικό συστατικό των καταλοίπων των χυλομικρών εισέρχεται στα ηπατοκύτταρα και αποθηκεύεται ή επανακκρίνεται ως πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL).

Η ινσουλίνη μαζί με άλλους ορμονικούς παράγοντες επηρεάζει την ηπατική παραγωγή λιποπρωτεϊνών που εξαρτάται από την παροχή γλυκόζης και λιπαρών οξέων¹³.

Η LPL μετατρέπει την VLDL σε IDL, ένα μέρος προσλαμβάνεται από τα ηπατοκύτταρα και ένα μέρος μετατρέπεται σε LDL, η οποία χρησιμεύει για τη μεταφορά της χοληστερόλης στη συστηματική κυκλοφορία.

Ο μεταβολισμός των LDL γίνεται διαμέσου των LDL υποδοχέων οι οποίοι βρίσκονται στα ηπατοκύτταρα και αναγνωρίζουν την ApoB-100, ενώ ο αριθμός και η δραστηριότητα τους καθορίζεται από τα επίπεδα της ελεύθερης χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα. Η μείωση των LDL υποδοχέων μειώνει τον καταβολισμό αλλά και την αύξηση της σύνθεσης τους.

Οι HDL παράγονται στο ήπαρ και το έντερο ή προέρχονται από τον καταβολισμό των TRG λιποπρωτεϊνών και δεσμεύουν την πλεονάζουσα χοληστερόλη των κυττάρων ή και των αθηρωματικών πλακών. Τα σωματίδια της HDL επιπλέον εμφανίζουν αντιοξειδωτικές και αντιθρομβωτικές δράσεις και επηρεάζουν ευνοϊκά την λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων¹²⁻¹⁴.

4. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

Ο ορισμός της δυσλιπιδαιμίας είναι η ποσοτική ή ποιοτική διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών η οποία μπορεί να είναι πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή .

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

1. *Χυλομικροναιμία (κληρονομική ή επίκτητη)*: Επίπεδα τριγλυκεριδίων >1000 mg/dL . Είναι μια όχι συχνή γενετική διαταραχή κληρονομούμενη με αυτοσωμική υπολειπόμενη μετάδοση και κύριο χαρακτηριστικό της τον ιδιαίτερα υψηλό αριθμό τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Το κύριο αίτιο της χυλομικροναιμίας είναι η ανεπάρκεια ή απουσία της LPL και οι κλινικές της εκδηλώσεις είναι ξανθώματα , ηπατοσπληνομεγαλία , κοιλιακό άλγος , οφθαλμολογικές εκδηλώσεις και πιθανόν οξεία παγκρεατίτιδα .

2. *Οικογενής υπερχοληστερολαιμία* : Είναι η συχνότερη γενετική διαταραχή του μεταβολισμού με αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα και κύριο αίτιο την μετάλλαξη του γονιδίου το οποίο είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση των LDL υποδοχέων. Άλλα σπανιότερα αίτια είναι η οικογενής βλάβη apo B και η πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία .

- Ομόζυγη (1/160.000-1/1.000.000 άτομα & επίπεδα χοληστερόλης > 600 έως 1200) : Η στεφανιαία νόσος και τα τενόντια ξανθώματα παρουσιάζονται στην παιδική ηλικία . Το προσδόκιμο των ασθενών λόγω των επιπλοκών της στεφανιαίας αθηρωμάτωσης δεν υπερβαίνει τα 30 έτη .
- Ετερόζυγη (1/200-500 άτομα 7 επίπεδα χοληστερόλης 275-500) Το κύριο χαρακτηριστικό των ασθενών είναι ότι παρουσιάζουν υψηλή επίπτωση αθηρωματικής νόσου ως ενήλικες . Οι υπόλοιπες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αποτελούν τα τενόντια ξανθώματα , το γεροντότοξο και τα ξανθελάσματα .

3. *Μικτή υπερλιπιδαιμία*

- Οικογενής μικτή (1/300 άτομα): Είναι μια συχνή γενετική διαταραχή του μεταβολισμού με αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα και εκδήλωση

με διαφορετικούς φαινότυπους . Ανάλογα τον φαινότυπο διαπιστώνεται μεμονωμένη αύξηση της ολικής και LDL χοληστερόλης , μεμονωμένη αύξηση των TRG ή ο συνδυασμός υπερχοληστερολαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας . Οι ασθενείς εμφανίζουν παθολογικές διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου όπως σακχαρώδη διαβήτη ή αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης , σπλαχνική παχυσαρκία και αρτηριακή υπέρταση. Στην οικογενή μικτή υπερλιπιδαιμία διαπιστώνεται υψηλή επίπτωση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου και δεν παρατηρούνται τενόντια ξανθώματα .

- Οικογενής δυσβηταλιποπρωτεΐναιμία (νόσος των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων 1:10.000 άτομα) Είναι μια γενετική διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών που οφείλεται στη συσσώρευση λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων . Η κύρια μοριακή διαταραχή της νόσου αφορά την ελαττωματική αποπρωτεΐνη E(ApoE) , η οποία χρησιμεύει στη σύνδεση των καταλοίπων των λιποπρωτεϊνών με τους υποδοχείς στο ήπαρ.Υπάρχουν τρεις κύριες ισομορφές της ApoE (E2,E3,E4). Η διαφορά τους είναι η ικανότητα σύνδεσης με τους ηπατικούς υποδοχείς και από τις ισομορφές αυτές , η E2 έχει μειωμένη ικανότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα. Για την κλινική εκδήλωση της νόσου οι ασθενείς πρέπει να είναι ομοζυγώτες E2,E2 και να συνυπαρχει μια επιπρόσθετη διαταραχή όπως η παχυσαρκία , ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός ή κάποια επιπλέον γενετική διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων όπως η οικογενής υπερχολησταιρολαιμία. Η κλινική εκδήλωση της νόσου εμφανίζεται με παλαμιαία ξανθώματα και πρώιμη στεφανιαία νόσος .

4. *Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία* (1/2.000 άτομα): Είναι μια συχνή διαταραχή του μεταβολισμού με αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα. Διαπιστώνεται αύξηση της συγκέντρωσης των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL) και των τριγλυκεριδίων (TRG) ενώ συνυπάρχει μεταβολικό σύνδρομο . Η πρωτοπαθής υπερτριγλυκεριδαιμία μπορεί να συνυπάρχει με μεταλλάξεις της ApoCIII ή με μεταλλάξεις του γονιδίου της ηπατικής λιπάσης . Οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί .

5. *Οικογενής μείωση της HDL χοληστερόλης*: Είναι μια γενετική διαταραχή με αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα , η οποία αποδίδεται στην αύξηση του καταβολισμού των HDL στο ήπαρ ή τους νεφρούς με κύριο χαρακτηριστικό την πρώιμη αγγειακή νόσο και το θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. Οικογενής μείωση της HDL CHOL διαπιστώνεται επίσης σε μεταλλάξεις του γονιδίου της ApoA1 και συγκεκριμένα του γονιδίου που κωδικοποιεί τον μεταφορέα ABCA1(νόσος Tangier) είτε του γονιδίου που κωδικοποιεί την LCAT (fish -eye disease)¹⁵⁻¹⁸.

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

Περιλαμβάνουν τις διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων που οφείλονται σε άλλα νοσήματα ή φάρμακα .

1. Σακχαρώδης διαβήτης
2. Υποθυρεοειδισμός
3. Χολόσταση
4. Χρόνια νεφρική νόσος-Νεφρωσικό σύνδρομο
5. Παχυσαρκία
6. Κατάχρηση οινόπνεύματος
7. Φάρμακα που προκαλούν δυσλιπιδαιμία
 - προγεστερινοειδή
 - αναβολικά στεροειδή
 - κορτικοστεροειδή
 - θειαζιδικά διουρητικά σε υψηλές δόσεις
 - κλασικοί β-αποκλειστές
 - αντιρετροϊκά φάρμακα
 - ιντερφερόνη-α
 - ρετινοειδή
 - οιστρογόνα- ταμοξιφαίνη
 - κυκλοσπορίνη -everolimus-tacrolimus

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Η διαβητική δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα , χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και υψηλή συγκέντρωση μικρών πυκνών μορίων LDL χοληστερόλης .

Βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας έχει η αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της διάσπασης των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων και την απελευθέρωση αυξημένης ποσότητας ελεύθερων λιπαρών οξέων από την περιφέρεια προς το ήπαρ. Με τη σειρά του το ήπαρ μετατρέπει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα σε τριγλυκερίδια , η αύξηση των οποίων επιτείνει τη σύνθεση και την έκκριση της ApoB και χοληστερόλης με πολύ χαμηλή πυκνότητα λιποπρωτεϊνών (VLDL-C). Η αύξηση των επιπέδων VLDL-C έχει ως αποτέλεσμα την ανταλλαγή τριγλυκεριδίων και HDL χοληστερινικών εστέρων μεταξύ της VLDL-C και της HDL-C και τη δημιουργία VLDL-C πλούσια σε χοληστερόλη και HDL-C πλούσια σε τριγλυκερίδια¹⁶ .

Στη πλούσια HDL-C σε τριγλυκερίδια παρεμβαίνει η ηπατική λιπάση με αποτέλεσμα τη διάσπαση των δεσμών με την ApoA-I .Η κάθαρση της ελεύθερης ApoA-I γίνεται γρηγορότερα από τους νεφρούς σε σχέση με τη συνδεδεμένη ApoA-I με τη HDL-C γεγονός που οδηγεί στην ελάττωση των επιπέδων της ApoA-I και της HDL-C¹⁷ .

Στην περαιτέρω μείωση της HDL συμβάλλει άμεσα η CETP , η οποία με την αυξημένη δραστηριότητα εξαντλεί τους χοληστερινικούς εστέρες της HDL-C . Επιπλέον η δράση της CETP ενισχύει την ανταλλαγή των τριγλυκεριδίων και των LDL χοληστερινικών εστέρων ανάμεσα στη VLDL-C και τη LDL-C με αποτέλεσμα πλούσια σε τριγλυκερίδια LDL-C τα οποία υδρολύονται από την ηπατική λιπαση με αποτέλεσμα τον σχηματισμό αθηρογόνων σωματιδίων sd-LDL-C¹⁸.

Η δυσλιπιδαιμία ενισχύει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στους διαβητικούς ασθενείς και η διαταραχή των λιπιδίων της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας την καθιστά εξαιρετικά αθηρογόνο.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ

Φάρμακα για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών.

1.ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Οι στατίνες αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου ΗΜ5-CoA αναγωγή μειώνοντας την ενδοκυττάρια σύνθεση χοληστερόλης, προκαλούν μια σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL , μικρότερη μείωση των TRG και μικρή αύξηση της HDL¹⁹ .

Οι στατίνες αποτελούν φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών και την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου ενώ η χορήγηση τους ελαττώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα .

Εκτός της υπολιπιδαιμικής δράσης παρουσιάζουν και πλειοτροπικές δράσεις όπως αντιφλεγμονώδεις , αντιθρομβωτικές και αντιοξειδωτικές καθώς επίσης βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου.

Αντένδειξη χορήγησης στατινών αποτελούν η κύηση , η γαλουχία , η ηλικία των ασθενών μικρότερη των 8 ετών , η ενεργή ηπατική νόσος και η μυοπάθεια. Επίσης ιδιαίτερης προσοχής χρήζει η χορήγηση στατίνης σε ασθενή με αυξημένες τιμές CK ή τρανσαμινασών μετά τη χορήγηση τους .

Οι στατίνες είναι καλώς ανεκτά φάρμακα και έχουν πολύ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες . Οι δυο βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών είναι η τρανσαμινασαιμία και η μυοσίτιδα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές , πονοκέφαλος , εξανθήματα και διαταραχές του ύπνου. Η αύξηση των τρανσαμινασών μετά τη χορήγηση στατινών (αύξηση 3 φορές από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές είναι σπάνια και αποτελεί ένδειξη διακοπής του φαρμάκου. Μετά τη διακοπή της στατίνης τα επίπεδα των τρανσαμινασών επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα .Σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες πρέπει να γίνεται έλεγχος των τρανσαμινασών πριν την έναρξη , 4 με 8 εβδομάδες και ύστερα σε ετήσια βάση μετά την έναρξη της αγωγής . Η μυοπάθεια αποτελεί τη σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των στατινών , η οποία είναι σπάνια και χαρακτηρίζεται απο σημαντική αύξηση των μυικών ενζύμων ή και ραβδομυόλυση.Συνίσταται η διακοπή της στατίνης σε περιπτώσεις αύξησης των μυικών ενζύμων (5 φορές μεγαλύτερη από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές)²⁰ .

Η χορήγηση στατινών συνδέεται με μια μικρή αύξηση κατά 9 % του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη. Η αύξηση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη , συχνότερη σε γυναίκες και σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Η πραβαστατίνη και η πιταβαστατίνη έχουν ευνοϊκότερη επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθρακών. Η μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου αντirroπεί τις μικρές πιθανότητες εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη που παρουσιάζει η χορήγηση στατίνης²¹ .

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των στατινών.

1. Φιμπράτες (κυρίως η γεμφιμπροζίλη , όχι η φαινοφιμπράτη)
2. Κουμαρινικά αντιπηκτικά
3. Κυκλοσπορίνη
4. Ερυθρομυκίνη και άλλα μακρολίδια (κλαριθρομυκίνη)
5. Ιτρακοναζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα
6. Αντικαταθλιπτικά φάρμακα (nefazodone)
7. Αναστολείς της πρωτεάσης
8. Διϋδροπυριδίνες, καθώς και διλτιαζέμη/βεραπαμίλη (κυρίως με σιμβαστατίνη)
9. Αμιωδαρόνη (κυρίως με σιμβαστατίνη/λοβαστατίνη)
10. Χυμός grapefruit
11. Φάρμακα που επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 (φαινουτοΐνη, ριφαμπικίνη)

Η μετανάλυση **Cholesterol Treatment Trialists (CTT)** με δεδομένα από 26 τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 170.000 ασθενείς στο σύνολο τους , οι οποίοι ελάμβαναν στατίνες , ανέδειξε ότι η ελάττωση της LDL χοληστερόλης κατά 40 mg/dl έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ποσοστό 20 % ανεξάρτητα από τις αρχικές τιμές των λιπιδίων^{22,23} .

Η μελέτη **MIRACLE** (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και έλαβαν 80 mg atorvastatίνης , διαπιστώθηκε μείωση κατά 16% στον κίνδυνο του συνδιασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα στεφανιαία συμβάματα) έναντι εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 16 εβδομάδων. Η μελέτη MIRACLE ανέδειξε ότι έχει

ιδιαίτερη κλινική σημασία μετά από οξέα στεφανιαία συμβάντα η πρώιμα αποτελεσματική δράση των στατινών²⁴.

Στη μελέτη **PROVE IT** (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο υποβλήθηκαν σε συγκριτικό έλεγχο μεταξύ δυο διαφορετικών στατινών , της ατορβαστίνης και της πραβαστατίνης .Η μελέτη ανέδειξε πως η χορήγηση ατορβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση του σχετικού κινδύνου για εμφάνιση του πρωταρχικού τελικού σημείου .Το αποτέλεσμα του πρωταρχικού τελικού σημείου (μη θανατηφόρο έμφραγμα ,νοσηλεία λόγω ασταθούς στηθάγχης , επέμβαση επαναγγείωσης , αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο , θάνατος από οποιαδήποτε αιτία)ήταν ελαττωμένο κατά 16 % σε ασθενείς που ελάμβαναν 80mg ατορβαστατίνης σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν 40mg πραβαστατίνης σε χρονική διάρκεια 24 μηνών²⁵.

2.ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗ

Η εξετιμίμπη είναι ένα φάρμακο το οποίο μειώνει την απορρόφηση της χοληστερόλης από το λεπτό έντερο αναστέλλοντας την δραστηριότητα της πρωτεΐνης Niemann-Pick C1-like (NPC1L1) η οποία είναι υπεύθυνη για την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης. Η χορήγηση της εξετιμίμπης μονοθεραπεία έχει ένδειξη σε ασθενείς που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη χορήγηση στατινών ή σε συνδυασμό με στατίνη σε ασθενείς στους οποίους η μονοθεραπεία με στατίνη δεν ήταν αποτελεσματική στην επίτευξη των στόχων της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Ως μονοθεραπεία η χορήγηση εξετιμίμπης (10mg 1 φορά την ημέρα) έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της LDL CHOL κατά 15-22% ενώ ο συνδυασμός εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη είναι ικανός να μειώσει την LDL CHOL κατά 46-58 %²⁶.

Η μελέτη **IMPROVE IT** (Improve Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial) έδειξε ότι ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο οι οποίοι έλαβαν συνδυασμό εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη παρουσίασαν μικρότερο ποσοστό καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη ²⁶.

3. ΚΟΛΕΣΕΒΕΛΑΜΗ

Η κολεσεβελάμη ανήκει στην κατηγορία των ρητινών δέσμευσης των χολικών οξέων στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η χορήγηση της ως υπολιπιδαιμική αγωγή γίνεται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εζετιμίμπη ή στατίνη . Σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανέχονται τις στατίνες η χορήγηση κολεσεβελάμης (3,8 gr την ημέρα , δηλαδή 6 δισκία των 625 mg σε 1-2 δόσεις) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 20 % ως μονοθεραπεία .Η συγχορήγηση με στατίνες ή ακόμα και ως τριπλή θεραπεία (στατίνη, εζετιμίμπη και κολεσεβελάμη) σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι αποδεκτή και αυξάνει την αποτελεσματικότητα των στατινών.Η λήψη κολεσεβελάμης συνοδεύεται από γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, μετεωρισμό, δυσπεψία και δυσκοιλιότητα σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. Η συγχορήγηση κολεσεβελάμης μπορεί να μειώσει την απορρόφηση φαρμάκων όπως η θυροξίνη , τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και οι σουλφονουρουρίες^{27,28}.

4.ΦΙΜΠΡΑΤΕΣ

Οι φιβπράτες είναι μια κατηγορία φαρμάκων η οποία έχει θεραπευτική ένδειξη την αντιμετώπιση της σοβαρού βαθμού υπερτριγλυκεριδαιμίας , όπως επίσης της αθηρογόνου μικτής δυσλιπιδαιμίας κυρίως σε συγχορήγηση με στατίνες. Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου έχει σχέση με την ενεργοποίηση των ειδικών πυρηνικών υποδοχέων peroxisome proliferators - activated receptor-α(PPARα) που αλλάζουν την έκφραση ενζύμων τα οποία έχουν ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων²⁹.

Από την κατηγορία των φαρμάκων αυτών , έχει ως κυρίως χρήση η φαινοφιμπράτη λόγω της δυνατότητας συγχορήγησης με στατίνη σε αντίθεση με την γεμφριμπροζίλη. Η φαινοφιμπράτη μειώνει τα TRG κατά 30%,αυξάνει τα επίπεδα της HDL κατά κύρια βάση σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

Η φαινοφιμπράτη μειώνει την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και έχει πολλές ευεργετικές και πλειοτροπικές δράσεις. Η χορήγηση φαινοφιμπράτης έχει σπάνια συσχέτιση με μυοσίτιδα ή και ραβδομύλυση ως μονοθεραπεία ή συγχορήγηση με στατίνη ενώ τα δυσπεπτικά ενοχλήματα

αποτελούν τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φιμπρατών³⁰.

Σύμφωνα με τη μελέτη **ACCORD** η χορήγηση φαινοφιμπράτης μείωσε την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 40 % ενώ διαπιστώνεται θετική επίδραση στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας³¹.

5.Ω 3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν τα επίπεδα των TRG κατά περίπου 20-30 % , η δράση τους είναι δόσοεξαρτώμενη και η προτεινόμενη δόση είναι από 2 έως 4 gr την ημέρα³².

6.Αναστολείς PCSK9 (proprotein convertase subtilisin /type9)

Είναι μονοκλωνικά αντισώματα των οποίων η χορήγηση γίνεται υποδόρια κάθε 15 ή 30 ημέρες ανάλογα το σκεύασμα . Αποτελούν αναστολείς της πρωτεΐνης PCSK9 η οποία ελαττώνει την έκφραση των ηπατικών LDL υποδοχέων στην κυτταρική επιφάνεια.Η αναστολή της PCSK9 έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των LDL-R, την αύξηση της ενδοκυττάριας αποδόμησης και της μείωσης της LDL.

Η χορήγηση τους προκαλεί μείωση της LDL 50-60 % σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη , έχουν καλό λιπιδαιμικό προφίλ ασφαλείας και από το 2015 έχουν λάβει έγκριση από τον Αμερικανικό (FDA) και τον Ευρωπαϊκό (EMA) Οργανισμό Φαρμάκων δυο σκευάσματα με τη φαρμακευτική ονομασία alirocumab και evolocumab.

Οι κατηγορίες των ασθενών που πληρούν τις προϋποθέσεις για λήψη αναστολέων PCSK9 είναι οι εξής :

- I. Ασθενής με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.
- II. Ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και διαβητικοί υψηλού κινδύνου οι οποίοι δεν έχουν πετύχει τους θεραπευτικούς στόχους λαμβάνοντας συνδυασμό υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.
- III. Ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες³³ .

7.Συνδυασμός υπολιπιδαιμικής αγωγής (υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος-αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία-μελέτη **ACCORD**)³¹

Η μείωση του υπολειπόμενου κινδύνου εμφάνισης εμφραγμάτων ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η μείωση της LDL χοληστερόλης και η ρύθμιση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση και το κάπνισμα δεν προστατεύουν πλήρως τους ασθενείς από τον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο για έμφραγμα ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ο υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλά τριγλυκερίδια, αύξηση της ApoB, μικρά πυκνά αθηρογόνα LDL σωματίδια και χαμηλή HDL χοληστερόλη.

Στη μελέτη **ACCORD** έγινε σύγκριση της χορήγησης μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη και συνδυασμού φαινοφιμπράτης και σιμβαστατίνης σε διαβητικούς ασθενείς. Η ομάδα των ασθενών με μικτή αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία είχε περισσότερο κίνδυνο κατά 70% για εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σχέση με ασθενείς δίχως υπερλιπιδαιμία.

Η χορήγηση συνδυασμού υπολιπιδαιμικής αγωγής με φαινοφιμπράτη και σιμβαστατίνη στην συγκεκριμένη ομάδα μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο 30% σε σχέση με την ομάδα ασθενών που έλαβαν μόνο σιμβαστατίνη^{31,32}.

ΣΚΟΠΟΣ

Ο ΣΔ είναι μια χρόνια πάθηση και αποτελεί μια ολοένα αυξανόμενη απειλή για την υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο καθώς η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει ραγδαία αύξηση. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διαπιστώνεται υψηλή επίπτωση δυσλιπιδαιμίας και η διαβητική δυσλιπιδαιμία αποτελεί βασικό παράγοντα προαγωγής της αθηροσκλήρυνσης. Η παρούσα εργασία επιδιώκει να παρουσιάσει τις κατευθυντήριες οδηγίες στην θεραπευτική προσέγγιση στηριζόμενη στη διεθνή και εγχώρια βιβλιογραφία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Νέα αποδεικτικά στοιχεία επιβεβαίωσαν ότι το βασικό γεγονός έναρξης στην αθηρογένεση είναι η συγκράτηση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) χοληστερόλης (LDL-C) και άλλων λιποπρωτεϊνών που περιέχουν πλούσια σε χοληστερόλη απολιποπρωτεΐνη (Apo) B εντός του αρτηριακού τοιχώματος³⁴. Αρκετές πρόσφατες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη μονόκλωνων αντισωμάτων (mAbs) της εξετιμίμπης ή της αντιπροπτιίνης κονβερτάσης σουμπιλισίνης / κεξίνης τύπου 9 (PCSK9) στη θεραπεία με στατίνη παρέχει περαιτέρω μείωση του κινδύνου αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD) η οποία συσχετίζεται άμεσα και θετικά με την προοδευτικά επιτευχθείσα απόλυτη μείωση της LDL-C. Επιπλέον, αυτές οι κλινικές δοκιμές έδειξαν σαφώς ότι όσο χαμηλότερες είναι οι τιμές LDL-C, τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων (CV), χωρίς κατώτατο όριο για τις τιμές LDL-C ή για την επίδραση καμπύλης J³⁵. Επιπλέον, οι μελέτες σχετικά με την κλινική ασφάλεια αυτών των πολύ χαμηλών τιμών LDL-C έχουν αποδειχθεί καθησυχαστικές, αν και απαιτείται παρακολούθηση για μεγαλύτερες περιόδους. Για την αύξηση της χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) (HDL-C), πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι τρέχουσες διαθέσιμες θεραπείες δεν μειώνουν τον κίνδυνο της ASCVD. Τέλος, οι μελέτες τυχαιοποίησης ανθρώπινου Mendel κατέδειξαν τον κρίσιμο ρόλο της LDL-C και άλλων λιποπρωτεϊνών που περιέχουν πλούσιες σε χοληστερόλη ApoB, σε σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών και σχετιζόμενων επακόλουθων συμβάντων CV. Συνεπώς, δεν υπάρχει πλέον «υπόθεση LDL-C», αλλά διαπιστώθηκε ότι αυξημένες τιμές LDL-C σχετίζονται αιτιωδώς με ASCVD και ότι η μείωση των σωματιδίων LDL και άλλων λιποπρωτεϊνών που περιέχουν ApoB μειώνει όσο το δυνατόν περισσότερο τα συμβάντα CV^{36,37}.

Οι κατευθυντήριες γραμμές συνοψίζουν και αξιολογούν τα διαθέσιμα στοιχεία με στόχο να βοηθήσουν τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να προτείνουν τις καλύτερες στρατηγικές διαχείρισης για έναν συγκεκριμένο ασθενή με δεδομένη κατάσταση. Οι κατευθυντήριες γραμμές και οι συστάσεις τους θα πρέπει να διευκολύνουν τη λήψη αποφάσεων από τους επαγγελματίες υγείας στην καθημερινή πρακτική τους. Ωστόσο, οι τελικές αποφάσεις σχετικά με έναν συγκεκριμένο ασθενή πρέπει να λαμβάνονται από τους υπεύθυνους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σε συνεννόηση με τον ασθενή και τον φροντιστή, ανάλογα με την περίπτωση.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

Οι θεραπείες διαβητικής δυσλιπιδαιμίας μπορούν να χωριστούν σε μη φαρμακολογικές και φαρμακολογικές. Η μη φαρμακολογική θεραπεία περιλαμβάνει θεραπεία ιατρικής διατροφής, απώλεια βάρους και σωματική δραστηριότητα. Τα αποτελέσματα της **PREDIMED**³⁸ μελέτης παρέμβασης με τελικά σημεία ASCVD υποστηρίζει πως ένας υγιεινός τρόπος ζωής βοηθάει στην πρόληψη ASCVD. Οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να αυξήσουν την πρόσληψη φυτικών στερολών / στερολών, ιξωδών ινών (όσπρια, εσπεριδοειδών, βρώμης), ω-3 λιπαρών οξέων και να μειώσουν την πρόσληψη κορεσμένων και trans-λιπαρών οξέων. Η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη συνιστά τη μεσογειακή διατροφή ή τη δίαιτα DASH³⁷. Τα καρύδια, τα φιστίκια, οι κόκκοι αποτελούν καλή πηγή ακόρεστου λίπους και μειώνουν τη χοληστερόλη, την αρτηριακή πίεση και τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και διαβήτη. Η κατανάλωση δίαιτας πλούσιας σε καρυκεύματα έδειξε βελτίωση της HDL χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Β. Έχει αποδειχθεί μια επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καρυδιών και της μείωσης του θανάτου λόγω της καρδιαγγειακής νόσου και της συνολικής θνησιμότητας, αλλά εξακολουθούν να μην υπάρχουν τυχαίοποιημένα δεδομένα κλινικών μελετών³⁹. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFAs) είναι ο διαιτητικός παράγοντας με τη μεγαλύτερη επίδραση στα επίπεδα LDL-C (0,02-0,04 mmol / L ή 0,8-1,6 mg / dL της αύξησης της LDL-C για κάθε επιπλέον 1% ενέργεια που προέρχεται από κορεσμένα λιπαρά). Ποσοτικά, τα διατροφικά trans λιπαρά οξέα έχουν παρόμοια ανυψωτική επίδραση στην LDL-C σε αυτή των SFAs. Ωστόσο, ενώ τα SFAs αυξάνουν τα επίπεδα HDL-C, τα trans-λιπαρά τα μειώνουν. Τα trans ακόρεστα λιπαρά οξέα μπορούν να βρεθούν σε περιορισμένες ποσότητες (συνήθως <5% του συνολικού λίπους) σε γαλακτοκομικά προϊόντα και σε κρέατα από μηρυκαστικά. Τα «μερικώς υδρογονωμένα λιπαρά οξέα» βιομηχανικής προέλευσης αντιπροσωπεύουν τη μείζονα πηγή των trans λιπαρών οξέων στη διατροφή. η μέση κατανάλωση trans-λιπαρών οξέων κυμαίνεται από 0,2-6,5% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης σε διαφορετικούς πληθυσμούς⁴⁰. Έχουν δειχθεί ότι τα έλαια πλούσια σε λιπαρά λιπαρά από κνήκου, ηλίανθο, κράμβη, λιναρόσπορο, καλαμπόκι, ελιές ή σόγια μειώνουν τα επίπεδα LDL-C (-0,42 έως -0,20 mmol /

L) όταν χρησιμοποιούνται σε υποκατάστατα τροφών πλούσιων σε SFA όπως το βούτυρο. Περίπου μια μείωση κατά 5% στο σωματικό βάρος συσχετίζεται με βελτίωση του προφίλ των λιπιδίων, της αντοχής στην ινσουλίνη και του γλυκαιμικού ελέγχου. Η απώλεια βάρους μειώνει το επίπεδο των τριγλυκεριδίων, αυξάνει τα επίπεδα HDL-C και μπορεί επίσης να βελτιώσει την αρτηριακή πίεση. Παρόλο που η απώλεια βάρους αποδείχθηκε ότι βελτιώνει πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, όπως η αιμοσφαιρίνη A1C και η αρτηριακή πίεση, η μελέτη **Look AHEAD**⁴¹ δεν παρουσίασε βελτίωση στα καρδιαγγειακά επεισόδια (CVE). Μετά από μακροχρόνια απώλεια βάρους με εντατική αλλαγή τρόπου ζωής είναι σημαντική η φαρμακοθεραπεία μαζί με την τροποποίηση του τρόπου ζωής για τη μείωση του ASCVD⁴². Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει στατίνες, αναστολείς απορρόφησης χοληστερόλης, νιασίνη, φιβράτες, παράγοντες απομόνωσης χολικού οξέος (BAS), αναστολείς PCSK9 και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η θεραπευτική προσέγγιση έχει αλλάξει σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, αλλά η LDL-χοληστερόλη παρέμεινε ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας.

Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας (ACC) / και η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) δημοσίευσε τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της χοληστερόλης για τη μείωση του ASCVD. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούσαν τη χρήση στατίνων υψηλής, μέτριας ή χαμηλής ισχύς, ανάλογα με το 10ετές σκορ καρδιαγγειακού κινδύνου και την παρουσία ή απουσία ASCVD⁴³.

Το ACC / AHA συνέστησε ότι κάθε ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2 ηλικίας 40-75 ετών θα πρέπει να λάβει θεραπεία με στατίνες μέτριας έντασης με μείωση στόχου σε LDL-C κατά 30% -49%. Οι στατίνες υψηλής έντασης συνιστανται εάν η 10ετής βαθμολογία κινδύνου CV ήταν $\geq 7,5\%$ ή εάν υπήρχε ASCVD με μείωση στόχου LDL-C ίση ή μεγαλύτερη του 50%⁴⁴.

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Ένωσης Κλινικών Ενδοκρινολόγων χαρακτήρισαν τους διαβητικούς ασθενείς ως ασθενείς υψηλού, πολύ υψηλού και ακραίου κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Συστήθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο [≥ 2 παράγοντες κινδύνου και 10 χρόνια κίνδυνος 10% -20% ή χρόνια νεφροπάθεια (CKD) σταδίου 3-4 χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου], πολύ υψηλός κίνδυνος [καθιερώθηκε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) ή πρόσφατη νοσηλεία για ACS, περιφερική αρτηριακή νόσο, καρωτίδες, στεφανιαία νόσο, 10ετής κίνδυνος $\geq 20\%$, CKD στάδιο 3-4 με 1 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία], εξαιρετικά υψηλός κίνδυνος (προοδευτική ASCVD, στεφανιαία η αρτηριακή νόσος με CKD σταδίου 3-4, ο διαβήτης ή η ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, το ιστορικό πρόωρου ASCVD σε γυναίκες ηλικίας <65 ετών ή άνδρες με ηλικία <55 ετών) πρέπει να αντιμετωπίζονται για στόχους LDL <100 , <70 και <55 mg / dL αντίστοιχα⁴⁵.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας⁴⁶ συνιστούν ότι όλοι οι διαβητικοί ασθενείς με ASCVD ή ασθενείς με 10 χρόνια αθηρωματικό καρδιαγγειακό κίνδυνο $> 20\%$ θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με στατίνες υψηλής έντασης (στόχος 50% μείωση της LDL-χοληστερόλης) εκτός από την τροποποίηση του τρόπου ζωής. Οι διαβητικοί ασθενείς ηλικίας <40 ετών με πρόσθετους παράγοντες αθηροσκληρωτικού καρδιαγγειακού κινδύνου (LDL-C ≥ 100 mg / dL, υπέρταση, CKD, κάπνισμα, λευκωματουρία και FH πρόωρου ASCVD), διαβητικοί ασθενείς ηλικίας 40-75 ετών χωρίς ASCVD ή 10 χρόνια ASCVD κίνδυνο $< 20\%$ και οι διαβητικοί ασθενείς > 75 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με στατίνες μέτριας έντασης με στόχο 30% -49% μείωση LDL-C⁴⁶.

Πιο πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν οι νέες κατευθυντήριες γραμμές για το ACC / AHA⁴⁷. Ο διαβήτης ορίστηκε ως μια κατάσταση υψηλού κινδύνου για ASCVD. Επιπρόσθετα, παρείχαν ειδικές στρωματοποιήσεις του κινδύνου για διαβήτη, οι οποίες περιλάμβαναν: Διαβήτη διάρκειας > 10 ετών στο T2DM και > 20 χρόνια διάρκεια για T1DM, Albuminuria > 30 mg / G κρεατινίνη, εκτιμώμενη GFR <60 ml / min / 1,73 m², αμφιβληστροειδοπάθεια, και δείκτη αστραγάλου-βραχίονα (ABI) $<0,9$. Σε ενήλικες ηλικίας 40-75 ετών με διαβήτη, ανεξαρτήτως 10ετούς κινδύνου, αρχίζει μέτρια ένταση στατίνης. Σε ενήλικες με διαβήτη με

ASCVD ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου ASCVD είναι λογικό να συνταγογραφηθεί στατίνη υψηλής έντασης για μείωση της LDL-C κατά 50% ή περισσότερο. Σε ενήλικες > 75 ετών σε μια στατίνη είναι λογικό να συνεχιστεί η θεραπεία με στατίνες. Σε ενήλικες ηλικίας 40-75 ετών με LDL-C μεταξύ 70-189 mg / dL χωρίς ASCVD, ο 10ετής κίνδυνος θα πρέπει να αξιολογείται χρησιμοποιώντας την ισχυρή συλλογική ομάδα εξίσωσης κοόρτης (PCE) βάσει ηλικίας και φυλής, η οποία χρησιμοποιεί την ηλικία, το κάπνισμα, την υπέρταση, τον ορό χοληστερόλη, HDL-C και παρουσία ή απουσία διαβήτη για τον υπολογισμό του 10ετούς κινδύνου. Εάν ο κίνδυνος είναι 20% ή υψηλότερος, τότε η θεραπεία θα πρέπει να στοχεύει σε μείωση LDL-C τουλάχιστον 50%. Σε διαβητικούς ηλικίας 20-39 ετών είναι λογικό να τεθεί σε θεραπεία μέτριας έντασης με στατίνες εάν υπάρχουν: T2DM με διάρκεια > ή ίση με 10 έτη, T1DM με διάρκεια > ή ίση με 20 έτη, λευκωματουρία > 30 mg / G κρεατινίνη, e-GFR <60 mL / min, αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια, ABI <0,9⁴⁷.

Δεδομένου ότι η εμφάνιση ενός πρώτου συμβάντος ASCVD σε διαβητικούς ασθενείς ηλικίας 40-75 ετών συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς, η θεραπεία με στατίνες υψηλής έντασης είναι λογική καθώς μεγαλώνουν (άνδρες > 50 και γυναίκες > 60 ετών) ή αναπτύσσονται οι τροποποιητές κινδύνου που συμπεριλαμβάνουν T2DM με διάρκεια > ή ίση με 10 έτη, T1DM με διάρκεια > ή ίση με 20 έτη, λευκωματουρία > 30mg / G κρεατινίνη, e-GFR <60 mL / min, αμφιβληστροειδοπάθεια, . Επίσης, είναι συνετό να εξεταστεί η θεραπεία με στατίνες σε διαβητικούς ασθενείς > 75 ετών, λαμβάνοντας υπόψη τις παρενέργειες και τις συννοσηρότητες και τη διάρκεια ζωής του ασθενούς⁴⁸.

Επιτευχθείς Στόχοι Σε Κλινικές Δοκιμές και Κλινικό Όφελος

Διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες με χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες, τόσο σε πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης όσο και στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, έχουν καταδείξει το σαφές κλινικό όφελος από την ελάττωση της LDL-χολ. Φαίνεται μάλιστα ότι σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου η

χορήγηση υψηλής δοσολογίας ισχυρών στατινών οδηγεί σε περαιτέρω ελάττωση του κινδύνου υποτροπής⁴⁹.

Η μετα-ανάλυση των **Cholesterol Treatment Trialists (CTT)** με δεδομένα από συνολικά 170.000 ασθενείς που συμμετείχαν σε 26 τυχαιοποιημένες μελέτες με χορήγηση στατινών, έδειξε ότι ελάττωση της LDL-χολ κατά ~40 mg/dL οδηγεί σε μείωση του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε ποσοστό ~20% ανεξάρτητα από τις αρχικές τιμές των λιπιδαιμικών παραμέτρων⁵⁰.

Στη μελέτη **MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)** η χορήγηση 80 mg ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ΟΣΣ οδήγησε σε μία μείωση κατά 16% στον κίνδυνο του συνδυασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα στεφανιαία συμβάματα) έναντι εικονικού φαρμάκου σε χρονικό διάστημα 16 εβδομάδων. Αυτό αποτέλεσε ισχυρή ένδειξη ότι η πρώιμη αποτελεσματική δράση των στατινών έχει πιθανώς ιδιαίτερη κλινική σημασία μετά από οξεία στεφανιαία συμβάντα όπου ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι ιδιαίτερα υψηλός⁵¹.

Τα ευρήματα της μελέτης **MIRACL** επιβεβαίωσε και επέκτεινε η μελέτη **PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction)**. Σε αυτή τη μελέτη έγινε σύγκριση της πραβαστατίνης με τη μεγαλύτερης ισχύος ατορβαστατίνη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και φάνηκε ότι η χορήγηση 80 mg ατορβαστατίνης οδήγησε σε ελάττωση του σχετικού κινδύνου για εμφάνιση του πρωταρχικού τελικού σημείου (θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, νοσηλεία λόγω ασταθούς στηθάγχης, επέμβαση επαναγγείωσης και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) κατά 16% συγκριτικά με 40 mg πραβαστατίνης σε χρονικό διάστημα 24 μηνών. Οι ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη πέτυχαν μέση LDL-χολ = 62 mg/dL έναντι 95 mg/dL με πραβαστατίνη 40 mg²⁵. Βασιζόμενες στα αποτελέσματα των μελετών **MIRACL** και **PROVE-IT TIMI 22**, που αναδεικνύουν την πρώιμη αποτελεσματικότητα της χορήγησης υψηλής δόσης ισχυρής στατίνης σε ασθενείς με ΟΣΣ, στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής

Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση ασθενών με STEMI προτείνεται ως πλέον ενδεδειγμένο φάρμακο η ατορβαστατίνη σε δόση 80 mg ημερησίως^{25,51}.

Μετά από τα νεότερα δεδομένα από την πρόσφατη δημοσίευση της μελέτης **IMPROVE-IT(Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)** η εξετιμίμπη προστίθεται στο θεραπευτικό οπλοστάσιο για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ. Η εξετιμίμπη είναι ένα υπολιπιδαιμικό φάρμακο που δρα περιορίζοντας την απορρόφηση της χοληστερόλης από το έντερο και επάγει την αύξηση των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων⁵².

Στη μελέτη **IMPROVE-IT** 18.144 ασθενείς με ΟΣΣ και επίπεδα LDL-χολ μεταξύ 50-125 mg/dL (ή 50-100 mg/dL εάν ελάμβαναν προηγούμενα υπολιπιδαιμική αγωγή) τυχαιοποιήθηκαν εντός 10 ημερών από το συμβάν σε μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (40 mg ημερησίως) ή σε συνδυαστική θεραπεία με σιμβαστατίνη (40 mg ημερησίως) και εξετιμίμπη (10 mg ημερησίως). Οι ασθενείς που έλαβαν συνδυαστική υπολιπιδαιμική θεραπεία εμφάνισαν κατά ~16 mg/dL χαμηλότερα επίπεδα LDL-χολ συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (53,7 έναντι 69,5 mg/dL). Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με στατίνη για περίπου 7 έτη συνοδεύτηκε από μια, αναμενόμενη για τα αρχικά επίπεδα της LDL-χολ, ελάττωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση του πρωταρχικού τελικού σημείου της μελέτης κατά 6,4%, ήτοι καρδιαγγειακό θάνατο, οξύ στεφανιαίο σύμβαμα, επέμβαση επαναιμάτωσης (≥ 30 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο^{26,53}.

Οι αναλύσεις που έγιναν στη μελέτη **IMPROVE-IT** δεν έδειξαν αύξηση στην εμφάνιση των συχνότερων ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση στατίνης με την εξετιμίμπη και επιβεβαίωσαν το ουδέτερο μεταβολικό προφίλ της εξετιμίμπης στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Χαμηλότερα επίπεδα LDL-χολ φαίνεται ότι είναι ασφαλή και συνοδεύονται από περαιτέρω ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ιστορικό πρόσφατου ΟΣΣ.

Στις παρούσες συστάσεις αποφασίσθηκε να διατηρηθεί ο στόχος για την LDL-χολ < 50 mg/dL ως πρωταρχικό μέλημα της υπολιπιδαιμικής αγωγής

και τουλάχιστον 50% ελάττωση εφόσον η αρχική προ θεραπείας τιμή της LDL-χολ βρίσκεται σε σχετικά χαμηλά επίπεδα (70-135 mg/dL)⁵⁴. Τονίζεται επίσης ότι η παρουσία άλλων παθολογικών λιπιδαιμικών παραμέτρων, όπως τα αυξημένα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης(a) [Lp(a)], αν και έχουν σχετισθεί επιδημιολογικά με εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, δεν αποτελούν στόχο της θεραπείας. Εντούτοις, γενικά επιβάλλουν αυστηρότερη θεραπευτική αντιμετώπιση της LDL-χολ, αν και σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ ήδη υιοθετούνται οι πλέον αυστηροί στόχοι για την LDL-χολ. Η μελέτη **MRC/BHF Heart Protection Study**⁵⁵ αποτελεί μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος 5963 βρετανοί πολίτες ηλικίας μεταξύ 40 και 80 ετών με γνωστό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και συνολική διάρκεια μελέτης τα 5 έτη . Η μελέτη αυτή συγκρίνει την μείωση της χοληστερόλης σε άτομα που χορηγήθηκε σιμβαστατίνη ως προς αυτούς που έλαβαν ψευδοφάρμακο. Τόσο μεταξύ των συμμετεχόντων που εμφάνισαν διαβήτη όσο και μεταξύ αυτών που δεν εμφάνισαν, υπήρξαν εξαιρετικά σημαντικές μειώσεις για μείζονα στεφανιαία επεισόδια, για εγκεφαλικά επεισόδια και για εκ νέου αγγειώσεις. Για την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε από αυτά τα μείζονα αγγειακά συμβάματα μεταξύ των συμμετεχόντων με διαβήτη, υπήρξε σαφής μείωση κατά 22% στους ασθενείς που λάμβαναν σιμβαστατίνη ως προς τους ασθενείς με εικονικό φάρμακο. Υπήρξαν επίσης εξαιρετικά σημαντικές μειώσεις του 33% μεταξύ των 2912 διαβητικών συμμετεχόντων που δεν είχαν διαγνωσμένη αποφρακτική αρτηριακή νόσο κατά την είσοδο και 27% μεταξύ των 2426 συμμετεχόντων διαβητικών των οποίων η συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης προθεραπείας ήταν κάτω 116 mg / dL. Η αναλογική μείωση του κινδύνου ήταν επίσης η ίδια μεταξύ των διαφόρων άλλων υποκατηγοριών των διαβητικών ασθενών που μελετήθηκαν. Η παρούσα μελέτη παρέχει άμεσες αποδείξεις ότι η θεραπεία μείωσης της χοληστερόλης είναι ευεργετική για άτομα με διαβήτη, ακόμη και αν δεν έχουν ήδη εμφανή στεφανιαία νόσο ή υψηλές συγκεντρώσεις χοληστερόλης. Η κατανομή σε 40 mg σιμβαστατίνης καθημερινά μείωσε τον ρυθμό των πρώτων μεγάλων αγγειακών συμβαμάτων κατά περίπου το ένα τέταρτο σε ένα ευρύ φάσμα διαβητικών ασθενών που μελετήθηκαν. Η θεραπεία με στατίνη πρέπει να θεωρείται ρουτίνα για όλους

τους διαβητικούς ασθενείς με επαρκώς υψηλό κίνδυνο σοβαρών αγγειακών επεισοδίων, ανεξάρτητα από τις αρχικές τους συγκεντρώσεις χοληστερόλης⁵⁵.

Η μελέτη **CARDS** είναι μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 2838 ασθενείς ηλικίας 40-75 ετών σε 132 κέντρα στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Ιρλανδία με γνωστό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ηλικίας μεταξύ 40 και 75 ετών, με επίπεδα LDL χοληστερόλης ίσα ή κατώτερα των 160 mg/dl για περίπου 4 έτη. Τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (n = 1410) ή σε ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως (n = 1428). Οι συμμετέχοντες στη μελέτη δεν είχαν τεκμηριωμένο προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο χρόνος για την πρώτη εμφάνιση των ακόλουθων: οξεία επεισόδια στεφανιαίας νόσου, στεφανιαία επαναγγείωση ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Η δοκιμή περατώθηκε δύο χρόνια νωρίτερα από το αναμενόμενο, επειδή πληρούσε τον προκαθορισμένο κανόνα έγκαιρης διακοπής της αποτελεσματικότητας. Τα συμβάντα της οξείας στεφανιαίας νόσου μειώθηκαν κατά 36%, οι επαναγγείες στεφανιαίων αγγείων κατά 31% και ο ρυθμός εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 48%. Η ατορβαστατίνη μείωσε το ποσοστό θνησιμότητας κατά 27%. Η ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης πρώτων συμβάντων καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού επεισοδίου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 χωρίς υψηλή LDL-χοληστερόλη⁵⁶.

Οι στατίνες είναι μία από τις τέσσερις κατηγορίες καρδιολογικών φαρμάκων (μαζί με τους β-αναστολείς, τη νιασίνη και τα θειαζιδικά διουρητικά), η χρήση των οποίων σχετίστηκε με εμφάνιση νέου σακχαρώδους διαβήτη. Αν και είχαν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές για αυξημένη επίπτωση νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη (NEΔ) σε ασθενείς υπό αγωγή με στατίνες, η μελέτη **JUPITER** το 2008 έδειξε 26% υψηλότερη επίπτωση NEΔ στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo)⁵⁷. Μεταγενέστερη δημοσίευση από αυτή τη μελέτη, το 2012, κατέγραψε το συνολικό όφελος έναντι του κινδύνου, συμπεραίνοντας ότι τα οφέλη της θεραπείας με ροσουβαστατίνη στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα υπερτερούν του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη, περιλαμβανομένων των ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Η χορήγηση πραβαστατίνης στη μελέτη

WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)⁵⁸ το 2001 είχε συνδυαστεί με χαμηλότερα, έως και 30%, ποσοστά εμφάνισης διαβήτη. Ωστόσο, τόσο μια μεταγενέστερη ανάλυση με χρήση διαφορετικών κριτηρίων διαβήτη, όσο και νεότερες μελέτες της πραβαστατίνης έδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα. Οι μετα-αναλύσεις των κλινικών μελετών των στατινών σε σχέση με την παρουσία ΝΕΔ επιβεβαίωσαν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου. Συγκεκριμένα, οι **Sattar et al** έδειξαν αυξημένο, κατά 9%, κίνδυνο ΝΕΔ στις ομάδες των στατινών, εύρημα το οποίο μεταφράζεται ως ένα επί πλέον περιστατικό ΣΔτ2 για κάθε 5 λιγότερους θανάτους από καρδιαγγειακά επεισόδια που επιτυγχάνονται με τη χορήγηση στατίνης. Ο εν λόγω κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς που λάμβαναν μεγαλύτερες δόσεις έναντι μικρότερων⁵⁹. Έτσι, η εντατικοποιημένη αγωγή συνεπάγεται δύο περισσότερα περιστατικά ΝΕΔ, αλλά λιγότερα περιστατικά καρδιαγγειακών επεισοδίων έναντι των ασθενών που λάμβαναν μέτριες δόσεις (μεταανάλυση 5 τυχαιοποιημένων μελετών με 32.752 ασθενείς, number needed to treat [NNT]=155 και number needed to harm [NNH]=498). Η συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη, όπως η αυξημένη γλυκόζη νηστείας, η παχυσαρκία, τα υψηλά τριγλυκερίδια και το ιστορικό υπέρτασης (δηλαδή τα στοιχεία που συναθροίζουν το μεταβολικό σύνδρομο) δείχνει να είναι συχνότερη σε ασθενείς υπό αγωγή με ατορβαστατίνη, οι οποίοι εμφανίζουν ΝΕΔ⁶⁰. Πληθυσμιακές μελέτες καταγράφουν μεγαλύτερη επίπτωση ΝΕΔ (18–99%) σε άτομα που λάμβαναν στατίνη σε σύγκριση με τις μετα-αναλύσεις κλινικών μελετών (στις οποίες το εύρημα αυτό δεν αποτελούσε πρωτεύον καταληκτικό σημείο). Πολύ πρόσφατη δημοσίευση, που αφορά σε μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης, επισημαίνει ότι συνήθως οι κλινικές μελέτες είναι πολύ σύντομες σε διάρκεια και έχουν μικρό δείγμα και διαφορετικά κριτήρια για τη διάγνωση ΣΔ. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης δείχνουν ότι η αύξηση του σχετικού κινδύνου ΝΕΔ είναι συνολικά 44% (61% για τη ροσουβαστατίνη και 49% για την ατορβαστατίνη) και αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια κατηγορίας φαρμάκων. Ωστόσο, αν και η πιταβαστατίνη δεν περιλήφθηκε στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση λόγω έλλειψης μελετών, γίνεται ειδική αναφορά στην ουδέτερη επίδρασή της στον μεταβολισμό της γλυκόζης, βάσει της παρατιθέμενης βιβλιογραφίας, και συνιστάται εκτίμηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεών

της ως προς τη διαβητογόνο δράση. Επί πλέον, οι συγγραφείς υπογραμμίζουν τη μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μετα-ανάλυση^{61,62}.

Η αύξηση του ΝΕΔ ίσως είναι αρκετά μεγαλύτερη σε ειδικές ομάδες πληθυσμού. Συγκεκριμένα, η ανάλυση της κοόρτης **Metabolic Syndrome in Men (METSIM)** (8.749 Φινλανδοί άρρενες μη διαβητικοί, ηλικίας 45–73 ετών που παρακολουθήθηκαν για 5,9 έτη, 2.142 [24,5%] ήταν υπό στατίνες) έδειξε 46% αύξηση κινδύνου για ΝΕΔ. Ο κίνδυνος ΝΕΔ ήταν δοσοεξαρτώμενος και διαπιστώθηκε μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη κατά 24% και της έκκρισης ινσουλίνης κατά 12%. Αντίστοιχα, σε μια μελέτη κοόρτης στην Αυστραλία παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος ΝΕΔ κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο (17% στις χαμηλότερες δόσεις και 51% στις υψηλότερες δόσεις) σε ηλικιωμένες γυναίκες που λάμβαναν στατίνες. Φαίνεται ότι η διαβητογόνος δράση των στατινών, αν και ήπια, είναι πολύ πιο έντονη όσο αυξάνει η γλυκόζη, τα τριγλυκερίδια και ο δείκτης μάζας σώματος, τρεις μεταβλητές οι οποίες μπορεί να χαρακτηρίσουν ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη ΝΕΔ που συσχετίζεται με τη χορήγηση στατίνης. Επί πλέον, η μεγάλη μείωση της LDL-C που πιθανόν αντιπροσωπεύει χορήγηση ισχυρότερων στατινών σχετίζεται με μεγαλύτερη επίπτωση ΝΕΔ (13% και 29% αύξηση επίπτωσης σε μείωση της LDL-C κατά 30–40% και 40–50%, αντίστοιχα). Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης δημοσίευσης προτείνουν την προληπτική παρακολούθηση της γλυκόζης ασθενών υψηλού κινδύνου που επιτυγχάνουν >30% μείωση της LDL-C. Σε περίπτωση συγχορήγησης στατινών με εξετιμίμπη, φαίνεται ότι αν και η χορήγηση ισχυρότερων στατινών συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο ΝΕΔ σε προδιαβητικούς ασθενείς, η χορήγηση εξετιμίμπης έχει ουδέτερη επίδραση⁶³.

Η εξετιμίβη αναστέλλει την εντερική πρόσληψη της διαιτητικής και της χολικής χοληστερόλης στο επίπεδο των ορίων του βουρτσίσματος του εντέρου [αλληλεπιδρώντας με την Niemann-Pick C1-like πρωτεΐνη 1 (NPC1L1)] χωρίς να επηρεάζει την απορρόφηση λιποδιαλυτών θρεπτικών ουσιών⁶⁴. Αναστέλλοντας την απορρόφηση της χοληστερόλης, το ezetimib μειώνει την ποσότητα χοληστερόλης που χορηγείται στο ήπαρ. Σε απόκριση της μειωμένης χορήγησης χοληστερόλης, το ήπαρ αντιδρά με την αύξηση της

έκφρασης της LDLR, γεγονός που με τη σειρά του οδηγεί σε αυξημένη κάθαρση της LDL από το αίμα. Σε κλινικές μελέτες, η εξετιμίμπη σε μονοθεραπεία στα 10 mg ημερησίως μειώνει την LDL-C σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία κατά 15-22% με σχετικά μεγάλη διακυτταρική διακύμανση. Μια **μετα-ανάλυση των RCTs** που περιελάμβαναν περισσότερους από 2700 ανθρώπους έδειξε μείωση κατά 18,5% της LDL-C σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση κατά 3% στην HDL-C, σημαντική μείωση κατά 8% των TGs και μείωση κατά 13% του TC με εξετιμίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η εξετιμίμπη που προστίθεται στην τρέχουσα θεραπεία με στατίνες μειώνει τα επίπεδα της LDL-C κατά επιπλέον 21-27% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία με ή χωρίς καθιερωμένο CHD. Σε ασθενείς που δεν έλαβαν στατίνες, η συνδυασμένη θεραπεία με εξετιμίμπη και στατίνη έχει οδηγήσει σε περίπου 15% μεγαλύτερη μείωση της LDL-C σε σύγκριση με τις ίδιες στατίνες και δόσεις στη μονοθεραπεία⁶⁴. Σε άλλες μελέτες, ο συνδυασμός αυτός έχει επίσης βελτιώσει σημαντικά τις μειώσεις των επιπέδων LDL-C σε σύγκριση με το διπλασιασμό της δόσης στατίνης (13-20%) και μετά τη μετάβαση από μονοθεραπεία στατίνης σε συνδυαστική θεραπεία με εξετιμίμπη και στατίνη (11-15%). Η συγχορήγηση εξετιμίμπης και σύμπλοκων χολικού οξέος (colesevelam, κολεσιπόλη ή χολεστουραμίνη) έχει αναφερθεί ότι οδηγεί σε επιπρόσθετη μείωση των επιπέδων LDL-C κατά 10-20% σε σύγκριση με το σταθερό σχήμα απομονώσεως χολικών οξέων μόνο⁶⁵⁻⁶⁹. Η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμπης σε συνδυασμό με τη σιμβαστατίνη έχει αντιμετωπιστεί σε άτομα με στένωση της αορτής στη μελέτη Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (**SEAS**)⁷⁰, και σε ασθενείς με CKD στη μελέτη της Μελέτης της Καρδιάς και της Νεφρικής Προστασίας (**SHARP**)⁷¹. Σε αμφότερες τις μελέτες **SEAS** και **SHARP**, παρατηρήθηκε μείωση των συμβάντων CV σε συνδυασμό με το συνδυασμό σιμβαστατίνης-εξετιμίμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Σε συνδυασμό με άλλες μελέτες, η **IMPROVE-IT** υποστηρίζει την πρόταση ότι η εξετιμίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε συνδυασμό με στατίνες όταν ο θεραπευτικός στόχος δεν επιτυγχάνεται στη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης ή σε περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να συνταγογραφηθεί στατίνη⁷²⁻⁷⁴.

Ένα ποσοστό ασθενών δεν είναι εφικτό να πετύχουν τους στόχους για την LDL-χολ παρά την υιοθέτηση των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και τη λήψη της μέγιστης ανεκτής υπολιπιδαιμικής αγωγής με συνδυασμό στατίνης και εξετιμίμπης. Αυτό μπορεί να συμβεί σε περιπτώσεις πολύ αυξημένης αρχικής τιμής της LDL-χολ ή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από την αγωγή που περιορίζουν τη χορήγηση της μέγιστης δόσης της στατίνης. Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι χρήσιμη η χορήγηση μιας νέας τάξης υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, των αναστολέων της PCSK9. Η PCSK9 παίζει σημαντικό ρόλο στην αποδόμηση των υποδοχέων της LDL-χολ της επιφάνειας των ηπατοκυττάρων και αυξημένα επίπεδα αυτής της πρωτεΐνης σχετίζονται με υπερχοληστερολαιμία και με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών επεισοδίων⁷⁵⁻⁷⁶.

Η επίδραση του ανθρώπινου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της PCSK9⁷⁷ εβολοκουμάμπης (evolocumab) στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα αξιολογείται στη μελέτη **FOURIER** (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk)⁷⁸. Σήμερα, οι μόνοι εγκεκριμένοι αναστολείς PCSK9 είναι δύο πλήρως ανθρώπινα mAbs, alirocumab και evolocumab.

Το Alirocumab και το evolocumab είναι πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα που απενεργοποιούν την πρωτεΐνη PCSK9, με αποτέλεσμα αυξημένη ανακύκλωση του υποδοχέα LDL στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων, αυξημένη αφαίρεση σωματιδίων LDL από την κυκλοφορία και κατά συνέπεια χαμηλότερα επίπεδα LDL-C στην κυκλοφορία του αίματος. Τα δύο φάρμακα εγκρίθηκαν από το FDA το 2015 με βάση την ασφαλή μείωση της LDL-C έως και 60% σε αυτούς που ήδη έλαβαν στατίνες⁷⁹.

Το 2017 δημοσιεύθηκε η πρώτη μεγάλη δοκιμή αποτελεσμάτων αναστολέα PCSK9 (**FOURIER**), η οποία τυχαιοποιούσε ασθενείς με σταθερή ASCVD και LDL-C ≥ 70 mg / dL σε μέγιστη ανεκτή θεραπεία με στατίνες για χορήγηση εβολοκουμάμπης ή εικονικού φαρμάκου. Το Evolocumab μείωσε σημαντικά ένα σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, MI, εγκεφαλικού επεισοδίου ή νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη ή επαναγγείωση στεφανιαίων

(9,8% έναντι 11,3% με εικονικό φάρμακο), με αποτέλεσμα μείωση σχετικού κινδύνου κατά 15% σε διάστημα 2,2 ετών και απόλυτη μείωση του κινδύνου κατά 1,5% . Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες ούτε σημαντικές ανησυχίες για την ασφάλεια, εκτός από έναν μικρό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης⁷⁷⁻⁷⁹.

Τα αποτελέσματα **ODYSSEY** παρείχαν σημαντικά επιβεβαιωτικά στοιχεία για την τάξη αναστολέα PCSK9 ενώ ανέδειξαν μερικές ενδιαφέρουσες ερωτήσεις. Ήταν μια διεθνής, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή δοκιμή που τυχαιοποίησε 18.924 ασθενείς είτε σε alirocumab κάθε 2 εβδομάδες είτε σε εικονικό φάρμακο. Η δοκιμή διέφερε από τη **FOURIER** συμπεριλαμβάνοντας τους συμμετέχοντες με ένα πρόσφατο συμβάν οξείας στεφανιαίας νόσου (ACS) τους τελευταίους 1-12 μήνες (διάμεσος 2,6 μήνες από το δείκτη ACS) και όχι από τον πιο σταθερό πληθυσμό ASCVD της **FOURIER**⁸⁰⁻⁸¹.

Παρόμοια με τη **FOURIER**, οι συμμετέχοντες έπρεπε να έχουν "ανεπαρκή έλεγχο των λιπιδίων" ο οποίος ορίζεται ως LDL-C ≥ 70 , μη HDL-C ≥ 100 ή απολιποπρωτεΐνη B ≥ 80 mg / dl ενώ είναι σε στατίνη. Μια δεύτερη αξιοσημείωτη διαφορά από τη **FOURIER** ήταν ότι το alirocumab τιτλοποιήθηκε μεταξύ 75 και 150 mg για να διατηρήσει την LDL-C μεταξύ 25 και 50 mg / dl αλλά πάνω από 15 mg / dl. Σημαντικό εύρημα ήταν η εξασθένηση της μείωσης της LDL-C κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης από την πρώιμη μείωση κατά 63% της LDL-C σε 55% μείωση μετά από 48 μήνες με βάση την ανάλυση κατά τη θεραπεία. Η **FOURIER** δεν εμφάνισε παρόμοια εξασθένηση⁸².

Το πρωτογενές αποτέλεσμα - ένα σύνθετο τελικό σημείο του μη θανατηφόρου εμφράγματος, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ασταθής στηθάγχη και ειδική θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακής νόσου - παρουσιάστηκε στο 9,5% των ασθενών που έλαβαν αλυροκαμπαβ και στο 11,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο μετά από διάμεση παρακολούθηση 34 μηνών. Παρόμοια με τη **FOURIER**, αυτό μεταφράστηκε σε μια στατιστικά σημαντική και κλινικά σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) κατά 15% με έναν αριθμό που απαιτείται για τη θεραπεία του. Ενώ το ποσοστό θνησιμότητας που παρατηρήθηκε στην καρδιαγγειακή νόσος στους δύο βραχίονες μελέτης ήταν

παρόμοιο, τα άλλα τρία συστατικά του πρωτεύοντος τελικού σημείου εμφανίστηκαν σημαντικά λιγότερο συχνά στην ομάδα της αλιροβουμπάμης. Συγκεκριμένα, η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ένα δευτερεύον αποτέλεσμα, ήταν σημαντικά χαμηλότερη με το alirocumab (3,5% έναντι 4,1%)⁸³. Όπως παρατηρήθηκε με τη **FOURIER**, δεν υπήρχε σήμα ασφάλειας με το alirocumab, εκτός από τις τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, οι περισσότερες από τις οποίες χαρακτηρίζονταν ως ήπια. Ενώ η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν παρόμοια σε όλες τις υποομάδες LDL-C της βασικής γραμμής, οι παρουσιαστές ανέφεραν το μεγαλύτερο απόλυτο όφελος στην υποομάδα ασθενών με βασική τιμή LDL-C ≥ 100 mg / dl, με αποτέλεσμα τη μείωση κατά 3,4% του βασικού σύνθετου τελικού σημείου και μείωση κατά 1,7% στη θνησιμότητα όλων των αιτιών. Αυτό είναι ένα προκλητικό αποτέλεσμα για την ερμηνεία δεδομένης της προς τα κάτω τιτλοποίησης της δόσης alirocumab στα 75 mg ανά πρωτόκολλο μελέτης σε χαμηλά επίπεδα LDL-C, τα οποία θα εμφανίζονταν συχνότερα σε εκείνα με αρχική τιμή LDL-C < 100 mg / dL⁸⁴.

Η κύρια διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ των αποτελεσμάτων **FOURIER** και **ODYSSEY** ήταν ότι ο τελευταίος έδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση όλων των αιτιών θνησιμότητας, την οποία οι ερευνητές ερμήνευσαν προσεκτικά ως ένα σημαντικό σημαντικό αποτέλεσμα. Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 15% και στις δύο δοκιμές. Κάποιος θα περίμενε ότι η διαφορά στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες θα οφείλεται στο γεγονός ότι ο πληθυσμός των **ODYSSEY** ACS θα έπρεπε να έχει υψηλότερο κίνδυνο (η **FOURIER** είχε πληθυσμό μετά τον ACS 20%) με μεγαλύτερη παρακολούθηση. Ωστόσο, τα ποσοστά συμβάντων με εικονικό φάρμακο ήταν παρόμοια και στις δύο μελέτες και δεν υπήρχε διαφορά στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Ο υποκείμενος οδηγός για τη μείωση της θνησιμότητας είναι ασαφής και προσβλέπουμε στην πρωτογενή δημοσίευση για να το αντιμετωπίσουμε⁸⁵.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ορόσημο δείχνουν ότι η χρήση του alirocumab μειώνει σημαντικά τα μείζονα δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάντα και τη θνητότητα όλων των αιτιών σε έναν πρόσφατο μετα-ACS πληθυσμό

που έχει ανεπαρκή έλεγχο των λιπιδίων. Σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα από τη **FOURIER**, αυτή η δοκιμή ωθεί τα όρια του τι θεωρήθηκε προηγουμένως ως το βέλτιστο επίπεδο LDL-C. υποδηλώνει ότι η περαιτέρω μείωση της LDL-C μειώνει τον υπολειπόμενο κίνδυνο ASCVD σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Συνεπώς, ενισχύει περαιτέρω την υπόθεση "χαμηλότερη είναι η καλύτερη" με την LDL-C⁸⁶.

Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες σημαντικές προειδοποιήσεις. Παρόλο που σχεδόν το 90% των ασθενών ήταν σε ατορβαστατίνη υψηλής έντασης ή σε ροσουβαστατίνη, μόνο το 3% των ασθενών ήταν σε εξετιμίμπη. Δεδομένου ότι η βασική τιμή LDL-C ήταν 87 mg / dl, είναι ασφαλές να υποθέσουμε ότι εάν περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν λάβει ezetimibe, πολλοί από αυτούς δεν θα ήταν κατάλληλοι για τη δοκιμή (92,5% των ασθενών με βάση τα επίπεδα LDL-C \geq 70 mg / dl). Ένα υψηλότερο ποσοστό χρήσης εξετιμίμπης, μια πολύ λιγότερο δαπανηρή θεραπεία μείωσης λιπιδίων, υποθετικά θα μπορούσε να έχει μετριάσει τα κλινικά οφέλη που παρατηρήθηκαν με το alirocumab⁸⁷.

Ένα σημαντικό ερώτημα που έχει προκύψει είναι εάν μπορεί να υπάρχει ένα σημείο μείωσης της απόδοσης όταν η LDL-C είναι κάτω από ένα ορισμένο επίπεδο. Η μετα-ανάλυση της Συνεργαζόμενης Θεραπείας Θεραπείας χοληστερόλης (**CTT**) υπολόγισε την αναμενόμενη μέση μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου ανά 1 mmol / L (~ 40 mg / dl) μείωση LDL-C. Σε αποτελέσματα **ODYSSEY**, η LDL-C μειώθηκε κατά 1,23 mmol / L μετά από 1 χρόνο, η οποία με βάση το μοντέλο CTT θα μεταφραζόταν σε RRR 24% σε μείζονα αγγειακά συμβάματα, αλλά παρατηρήθηκε μόνο RRR 15%. Αυτή η μείωση κινδύνου χαμηλότερη από την αναμενόμενη μπορεί να οφείλεται στη μικρότερη διάρκεια της μελέτης σε ~ 2,5 έτη αντί στη μέση πενταετή παρακολούθηση στις αναλύσεις **CTT**. Πράγματι, η **CTT** παρουσίασε μικρότερο όφελος κατά το πρώτο έτος της μείωσης της LDL-C⁸⁸.

Μια άλλη σημαντική πτυχή είναι η ελαφρά εξασθένηση στη μείωση της LDL-C κατά τη διάρκεια αυτής της δοκιμής. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η τάση προς τα πάνω στην LDL-C στον βραχίονα θεραπείας δεν οφείλεται σε εξουδετερωτικά αντισώματα όπως παρατηρήθηκε με το bococizumab, ένα «ανθρωποποιημένο» αντίσωμα που παράγεται από μυοκαρδίτιδα στο PCSK9

το οποίο δεν αναπτύσσεται πλέον λόγω της επίπτωσης εξουδετερωτικών αντισωμάτων στο περασμα του χρόνου. Το Alirocumab διαφέρει καθώς είναι πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα και προηγούμενες μελέτες υποδεικνύουν χαμηλά επίπεδα εξουδετερωτικών αντισωμάτων, αν και δεν υπερβαίνει τις 78 εβδομάδες του χρόνου παρακολούθησης. Η επίπτωση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων στα αποτελέσματα **ODYSSEY** δεν έχει αναφερθεί μέχρι στιγμής και θα είναι σημαντική για την πρωτογενή δημοσίευση. Υπάρχουν μερικές άλλες πιθανές εξηγήσεις για την εξασθένηση της μείωσης της LDL-C κατά την περίοδο της μελέτης. Δεδομένου ότι το πρωτόκολλο μελέτης απαιτούσε τη μείωση της δόσης για εκείνους που πέτυχαν LDL-C <15 mg / dL σε δύο διαδοχικές περιπτώσεις, αυτό πιθανότατα αύξησε τη μέση LDL-C στον βραχίονα θεραπείας με την πάροδο του χρόνου. Επίσης, δεδομένου ότι πρόκειται για πληθυσμό μετά ACS, είναι πιθανό ότι η αναλογία σχετικά με τους συμμετέχοντες που δεν είχαν λάβει προηγούμενη στατίνη ήταν υψηλότερη από εκείνη του **FOURIER** και εκείνοι που ενδέχεται να έχουν αναπτύξει δυσανεξία θα μπορούσαν να έχουν μειώσει τις δόσεις στατίνης τους κατά προτίμηση στην ομάδα θεραπείας, καθώς η LDL-C τα επίπεδα θα ήταν χαμηλότερα. Τέλος, τα αποτελέσματα του **FOURIER** και η έγκριση του FDA για τους αναστολείς PCSK9 μπορεί να έχουν επηρεάσει τη θεραπεία στον βραχίονα με εικονικό φάρμακο, αν και τα επίπεδα LDL-C αυξήθηκαν με την πάροδο του χρόνου σε αυτό το σκέλος⁸⁹.

Είναι σημαντικό ότι οι αναστολείς PCSK9 εξακολουθούν να είναι πολύ ακριβές φάρμακα και το κόστος / διαθεσιμότητα θα συνεχίσει να αποτελεί εμπόδιο στη χρήση αυτού του φαρμάκου. Η Regeneron και η Sanofi - οι κατασκευαστές του alirocumab και οι χορηγοί της δοκιμής ODYSSEY Outcomes - ανακοίνωσαν τα σχέδια επαναδιαπραγμάτευσης των συμβάσεών τους με τους ασφαλιστές, προσφέροντας εκπτώσεις και έκπτώσεις μέχρι 69% σε αντάλλαγμα για τους ασφαλιστές να περιορίσουν τους περιορισμούς και να επεκτείνουν την κάλυψη του φαρμάκου σε περισσότερα ασθενείς⁹⁰.

Λίγο μετά τα αποτελέσματα των αποτελεσμάτων **ODYSSEY**, το Ινστιτούτο Κλινικής και Οικονομικής Επισκόπησης (ICER) διενήργησε αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας για να καθορίσει τιμές αναφοράς τιμών βάσει

της αξίας για το alirocumab. Το ICER δημιούργησε δύο εκτιμήσεις τιμών βάσει τιμών. Ένας υπολογισμός υπολόγισε ότι το κόστος των 2.300 - 3.400 δολαρίων ετησίως θα ήταν οικονομικά αποδοτικό αν χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία όλων των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια επιλεξιμότητας για τη δοκιμή. Ένας δεύτερος υπολογισμός υπολόγισε ότι το alirocumab με κόστος \$ 4.500-8.000 ετησίως θα εξακολουθεί να είναι οικονομικά αποδοτικό εάν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με LDL-C ≥ 100 mg / dl, με ελαφρώς καλύτερη μείωση σχετικού κινδύνου. Αυτό το υψηλότερο κόστος δημιούργησε κάποιες διαμάχες στους κύκλους των καρδιολογικών κοινωνικών μέσων μαζικής ενημέρωσης, δεδομένου ότι ο σχετικός κίνδυνος δεν θα πρέπει να ποικίλει με βάση το επίπεδο εισόδου LDL-C, δεδομένης μιας μη σημαντικής αλληλεπίδρασης βασισμένης στα επίπεδα βασικής γραμμής LDL-C. Αυτό περιπλέκεται περαιτέρω από το πρωτόκολλο μελέτης που επιτρέπει μεταβολές της δόσης με βάση τα επιτευχθέντα επίπεδα LDL-C. Ανεξάρτητα από το γεγονός ότι οι τιμές καταλόγου για το alirocumab και το evolocumab είναι σημαντικά υψηλότερες από την ετήσια τιμή της εξετιμίμπης, ακόμη και για την τριπλάσια αποτελεσματικότητα μείωσης της LDL-C⁹¹.

Αφού λάβουμε υπόψη αυτές τις σκέψεις, αυτό που είναι ξεκάθαρο είναι ότι τα αποτελέσματα **ODYSSEY** αντιπροσωπεύουν ένα βήμα προς τα εμπρός για τη βελτίωση του υπολειπόμενου κινδύνου ASCVD σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η μείωση της LDL-C πέραν του επιτεύγματος των στατίνων από την αναστολή του PCSK9 έχει μέτρια οφέλη, αλλά σε ποιον πρέπει να χρησιμοποιήσουμε αυτή τη νέα τάξη; Η απάντηση είναι λιγότερο καλά οριοθετημένη⁹².

Το 2017, μια ομάδα εμπειρογνομόνων για τη λήψη κοινής απόφασης (ECDP) συνέστησε ότι ο πρώτος παράγων μη-στατίνης που μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με πρόσφατο ACS και LDL-C ≥ 70 mg / dl θα πρέπει να είναι εξετιμίμπη, δεδομένου του χαμηλού κόστους, της ευκολίας χρήσης και των γνωστών - μακροπρόθεσμο προφίλ ασφάλειας. Το ECDP πρόσθεσε ότι περαιτέρω παράγοντες που θα πρέπει να ευνοούν την εξετιμίμπη έναντι των αναστολέων PCSK9 είναι η ανάγκη για μείωση $<25\%$ της LDL-C ή σε ασθενείς με πρόσφατο ACS <3 μήνες, καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση,

ηλικία > 75 ετών, διαβήτης, εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία αρτηριακό μόσχευμα παράκαμψης, περιφερική αρτηριακή νόσο, κάπνισμα και χρόνια νεφροπάθεια σταδίου 3 ή χειρότερα. Ωστόσο, το ECDP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι εάν οι ασθενείς με κλινική ASCVD και οι συνυπολογισμοί απαιτούν μείωση κατά 25% της LDL-C, μπορεί να προτιμάται ένας αναστολέας PCSK9 ως ο αρχικός παράγοντας μη-στατίνης. Αυτό το σύνολο συστάσεων δημοσιεύθηκε το 2017 μετά από την **FOURIER** αλλά πριν από τα αποτελέσματα **ODYSSEY**. Είναι απίθανο η βελόνα να κινηθεί πολύ μετά την διάθεση των αποτελεσμάτων των αποτελεσμάτων ODYSSEY, σε μεγάλο βαθμό λόγω του κόστους των αναστολέων PCSK9⁹³.

Η προσθήκη αναστολέων PCSK9 θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη κατά περίπτωση, μέσω μιας αμφίδρομης συζήτησης κλινικού-ασθενούς σχετικά με το κόστος, το καθαρό όφελος μείωσης του κινδύνου ASCVD και τις προτιμήσεις των ασθενών. Στην πρακτική, μεταξύ της ομάδας δευτερογενούς πρόληψης, δίνετε προτεραιότητα στις στατίνες υψηλής έντασης με εξετιμίμπη για επιπλέον μείωση, μαζί με τον τρόπο ζωής, προσθέτοντας την αναστολή PCSK9 στη μειονότητα που εξακολουθεί να έχει LDL-C ≥ 50 mg / dL. Αναφορικά με το νικοτινικό οξύ, το νικοτινικό οξύ έχει κεντρικές θέσεις δράσης τόσο στο ήπαρ όσο και στον λιπώδη ιστό. Στο ήπαρ, το νικοτινικό οξύ αναστέλλει τη διακυλγλυκερόλη ακυλοτρανσφεράση-2 με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκκριση σωματιδίων VLDL, η οποία αντανάκλαται επίσης σε μειώσεις των επιπέδων στο πλάσμα αμφοτέρων των σωματιδίων IDL και LDL. Το νικοτινικό οξύ αυξάνει κυρίως την HDL-C και την ApoA1 με διέγερση της παραγωγής ApoA1 στο ήπαρ. Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες δοκιμές με νικοτινικό οξύ -ένα με νιασίνη εκτεταμένης αποδέσμευσης και μία με νιασίνη συν λαροπιπράντη δεν παρουσίασαν ευεργετικό αποτέλεσμα και αυξημένη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Κανένα φάρμακο που περιέχει νικοτινικό οξύ δεν έχει εγκριθεί επί του παρόντος στην Ευρώπη. Αναφορικά με τα ω λιπαρά οξέα, μια μετα-ανάλυση Cochrane, η οποία περιελάμβανε 112.059 άτομα από 79 μελέτες, δεν ανέφερε συνολική επίδραση των ωμέγα-3 PUFA στη συνολική θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος 0.98, 95% CI 0.90-1.03) ή CV συμβάντα (σχετικός κίνδυνος 0.99, 95% CI 0.94 -1.04), με μόνο μια πρόταση ότι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μείωσαν τα συμβάντα CHD (σχετικός

κίνδυνος 0,93, 95% CI 0,88-0,97). Πρόσφατα, η Μελέτη Καρδιοαγγειακών Παθήσεων σε μελέτη του Διαβήτη (**ASCEND**) η οποία χορήγησε τυχαία 15.480 ασθενείς με ΣΔ αλλά χωρίς αθηροσκληρωτική νόσο CV σε ω-3 λιπαρά οξέα ή εικονικό φάρμακο, δεν έδειξε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο σοβαρών αγγειακών επεισοδίων μετά από μια μέση παρακολούθηση των 7,4 ετών (σχετικός κίνδυνος 1,00, 95% CI 0,91-1,09)⁹³⁻⁹⁵.

Τα δεδομένα παραμένουν ασαφή και η κλινική αποτελεσματικότητα των ω-3 λιπαρών οξέων φαίνεται να σχετίζεται με μη λιπιδικά αποτελέσματα.

Με την αξιολόγηση των τρεχουσών αποδείξεων και τον εντοπισμό των εναπομένουσών κενών γνώσης στη διαχείριση των δυσλιπιδαιμιών, η Task Force διατύπωσε συστάσεις για την καθοδήγηση της δράσης στην κλινική πρακτική για την πρόληψη της ASCVD με τροποποίηση των επιπέδων λιπιδίων στο πλάσμα. Σε προηγούμενες κατευθυντήριες γραμμές EAS / ESC για τη διαχείριση των δυσλιπιδαιμιών και άλλων σημαντικών κατευθυντήριων γραμμών για τη θεραπεία της χοληστερόλης στο αίμα για τη μείωση του κινδύνου αθηροσκληρωτικού CV σε ενήλικες δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στη σημασία της μείωσης της LDL-C για την πρόληψη ASCVD. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στα αποτελέσματα από μετα-αναλύσεις που επιβεβαιώνουν τη δοσοεξαρτώμενη μείωση της ASCVD με παράγοντες μείωσης της LDL-C. Όσο μεγαλύτερη είναι η απόλυτη μείωση της LDL-C, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση του κινδύνου CV. Στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες 2019 στόχος αποτελεί ένα θεραπευτικό σχήμα που επιτυγχάνει μείωση $\geq 50\%$ της LDL-C από την αρχική τιμή και ένα στόχο LDL-C $< 1.4 \text{ mmol / L}$ ($< 55 \text{ mg / dL}$)⁹⁴⁻⁹⁶.

Κλινική αποτελεσματικότητα της πρόληψης των καρδιαγγειακών παθήσεων με τροποποίηση των λιπιδίων

Το 2015, στην Ευρώπη ζούσαν > 85 εκατομμύρια άνθρωποι με CVD. Οι ηλικιωμένοι πληθυσμοί, ανθυγιεινές διατροφές, το κάπνισμα, ο καθιστικός τρόπος ζωής, η αυξανόμενη παχυσαρκία και ο διαβήτης είναι οι κύριοι συντελεστές. Το CVD κόστισε στην Ευρωπαϊκή Ένωση περίπου 210 δισ.

Ευρώ το 2015, εκ των οποίων το ήμισυ αφορούσε δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη (~ 8% των συνολικών δαπανών για υγειονομική περίθαλψη), ενώ το άλλο μισό σε απώλειες παραγωγικότητας και άτυπη περίθαλψη. Σε αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές συνιστάται μια σειρά ενεργειών για τη μείωση της καρδιαγγειακής νόσου μέσω της στόχευσης των λιπιδίων του πλάσματος, από πρωτοβουλίες σε ολόκληρο τον πληθυσμό για την προώθηση υγιεινών τρόπων ζωής σε επεμβάσεις σε μεμονωμένα επίπεδα για τη μείωση των παραγόντων κινδύνου CVD, όπως οι ανθυγιεινές δίαιτες και τα υψηλά επίπεδα λιπιδίων. Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας μπορεί να βοηθήσει στο να στοχεύσουν πόρους για παρεμβάσεις όπου το καθαρό κέρδος για την υγεία είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τους καθαρούς πόρους και καθίσταται ολοένα και περισσότερο απαραίτητο σε ολόκληρη την Ευρώπη. Ωστόσο, η σχέση κόστους / αποτελεσματικότητας εξαρτάται από τους διαθέσιμους πόρους, το κόστος των υπηρεσιών και τον κίνδυνο ασθενειών στον πληθυσμό.

Μελλοντικές προοπτικές

Οι αλλαγές του τρόπου ζωής σε επίπεδο πληθυσμού μπορεί να είναι πιο οικονομικές από τις παρεμβάσεις του τρόπου ζωής και των φαρμάκων σε ατομικό επίπεδο, ιδιαίτερα όταν απευθύνονται σε πληθυσμούς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Η συνειδητοποίηση και η γνώση του τρόπου με τον οποίο οι παράγοντες κινδύνου για τον τρόπο ζωής οδηγούν σε καρδιαγγειακά νοσήματα έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η νομοθεσία για την προώθηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, όπως η μειωμένη πρόσληψη αλατιού και η απαγόρευση του καπνίσματος, είναι αποτελεσματική ως προς το κόστος για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και οι πρωτοβουλίες για τη βελτίωση της υποδομής και την προώθηση της σωματικής άσκησης έχουν δείξει υπόσχεση. Ορισμένες δομικές στρατηγικές σε διεθνές, εθνικό και περιφερειακό επίπεδο μπορούν να μειώσουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από την καρδιαγγειακή νόσο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ioannidis JP. More Than a Billion People Taking Statins? Potential Implications of the New Cardiovascular Guidelines. *JAMA* 2013, Dec 2. doi: 10.1001/jama.2013.284657 (Epub ahead of print)
2. Elisaf M, Pitsavos C, Liberopoulos E, Athyros VG. Guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia. *Hellen J Atheroscler* 2011, 2:163–168
3. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103: 206-17.
4. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103: 150-60.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
6. National Diabetes Statistics Report [Internet]. 2014 June 10. Available from: <http://www.diabetes.org/diabetesbasics/statistics/?loc=db-slabnav>
7. Goldberg IJ. Diabetic Dyslipidemia. Statins versus fibrates in the treatment of diabetic dyslipidemia. Symposium. Program and abstracts of the 61st Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 22-26, 2001.
8. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009; 5: 150-9.
9. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733-49.
10. Krauss RM, Siri PW. Dyslipidemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am.* 2004; 88: 897-909.
11. Del Pilar Solano M, Goldberg RB. Management of diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005; 34: 1-25.
12. Chahil TJ, Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35: 491-510.
13. Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc.* 2001; 60: 375-80.
14. Mooradian AD. Obesity-related changes in high density lipoprotein metabolism. *Obesity* 2008; 16: 1152-60.

15. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes mellitus. *Diabetes* 2004; 53: 513-20.
16. Adiels M, Westerbacka J, Soro-Paavonen A, Häkkinen AM, Vehkavaara S, Caslake MJ, et al. Acute suppression of VLDL1 secretion rate by insulin is associated with hepatic fat content and insulin resistance. *Diabetologia* 2007; 50: 2356-65.
17. Mooradian AD, Albert SG, Haas MJ. Low serum highdensity lipoprotein cholesterol in obese subjects with normal serum triglycerides: the role of insulin resistance and inflammatory cytokines. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9: 441-3.
18. Talayero BG, Sacks FM. The Role of Triglycerides in Atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep.* 2011; 13: 544-52.
19. Brewer HB. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 3F-12F.
20. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977; 62: 707–14.
21. Lewington, S, Whitlock G, Clarke R, et al. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
22. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012, 380:581–590
24. Gregory W. Woo, Susan Petersen-Stejskal, James W. Johnson, Jamie B. Conti, Juan A. Aranda, Jr., and Anne B. Curtis. Ventricular Reverse Remodeling and 6-Month Outcomes in Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy: Analysis of the MIRACLE Study. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 12, 107–113, 2005 Springer Science + Business Media, Inc. Manufactured in The Netherlands.

25. Benjamin M. Scirica, David A. Morrow, Christopher P. Cannon, Kausik K. Ray, Marc S. Sabatine, Petr Jarolim, Amy Shui, Carolyn H. McCabe, Eugene Braunwald and PROVE IT–TIMI 22 Investigators. Intensive Statin Therapy and the Risk of Hospitalization for Heart Failure After an Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT–TIMI 22 Study. *Journal of the American College of Cardiology*
Volume 47, Issue 11, June 2006 DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.034
26. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano Rp, et al. IMPROVEIT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387-97.
27. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563-74. 32. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rbdomyolysis
28. Di Angelantonio, E, Sarwar N, Perry P, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993-2000.
29. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: b92.
30. Van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes ES, et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk. The IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll. Cardiol*. 2008; 51: 634-42.
31. Michael E Miller, Denise E Bonds, Hertzell C, Elizabeth R et al, The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study
BMJ 2010; 340 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b5444> (Published 08 January 2010) Cite this as: *BMJ* 2010;340:b5444
32. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S61-S78.
33. Frederick J. Raal, Robert P. Giugliano, Marc S. Sabatine et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *Journal of Lipid Research* Volume 57, 2016 pages 1086-1096.
34. Navab, M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8: 222-32.

35. Navab, M, Hama SY, Anantharamaiah GM, Hassan K, Hough GP, Watson AD, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res.* 2000; 41: 1495-508.
36. Berneis KK, Kraus RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002; 43: 1363-79.
37. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1): S52- S54.
38. Miguel A´ngel Marti´nez-Gonzalez, Dolores Corella, Jordi Salas-Salvado et al, Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED study. *International Journal of Epidemiology* 2012;41:377–385 doi:10.1093/ije/dyq250.
39. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: 162-72.
40. Williams PT. The relationships of vigorous exercise, alcohol, and adiposity to low and high high-density lipoprotein-cholesterol levels. *Metabolism* 2004; 53: 700-9.
41. The Look AHEAD Study: A Description of the Lifestyle Intervention and the Evidence Supporting It. The Look AHEAD Research Group. *OBESITY* Vol. 14 No. 5 May 2006, pages 737-752.
42. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 357-69.
43. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013, Nov 7. pii: S0735-1097(13)06028-2. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002 (Epub ahead of print)
44. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010- 2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011, 32:1769–1818

45. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007, 370:1829–1839
46. 1. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2016. *Natl Vital Stat Rep.* 2018;67:1–77. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, *European Heart Journal* (2019) 00, 1-78 ESC/EAS GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehz455
48. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e67–e492. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013, 29:151–167
50. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010, 376:1670–1681
51. Gregory G. Schwartz, MD, PhD; Anders G. Olsson, MD, PhD; Michael D. Ezekowitz, MD, PhD; et al, Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2001;285(13):1711-1718. doi:10.1001/jama.285.13.1711
52. Ε. Μπιλιανού. Νεότερα στη θεραπεία των Δυσλιπιδαιμιών. *Επιστημονικά Χρονικά* 2017;22(S1): 101-105

53. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 377:2181–2192
54. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC, Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2018:CIR0000000000000625. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, Volume 361, Issue 9374, 14 June 2003, Pages 2005-2016
56. Helen M. Coolhoun, D John Betteridge et al, Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, Volume 364, Issue 9435, 21–27 August 2004, Pages 685-696. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16895-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16895-5)
57. Paul M Ridker, MD, MPH. The JUPITER Trial Results, Controversies, and Implications for Prevention. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.868299
58. Packard, C., Shepherd, J., Cobbe, S., Ford, I. et al. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*, 97(15), pp. 1440-1445. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60071-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60071-3).
59. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
60. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 2265-72.
61. Lloyd-Jones DM, Goff D, Stone NJ. Statins, risk assessment, and the new American prevention guidelines. *Lancet* 2013, Dec 3. pii: S0140-6736(13)62348-X. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62348-X. (Epub ahead of print)
62. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013, 382:1762-1765

63. Metabolic Syndrome In Men (METSIM) Study: a resource for studies of metabolic and cardiovascular diseases. *Journal of Lipid Research* 58(3):jlr.O072629 · January 2017 DOI: 10.1194/jlr.O072629
64. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on the Effects of Turmeric and Curcuminoids on Blood Lipids in Adults with Metabolic Diseases. Yuan F, Dong H, Gong J, Wang D, Hu M, Huang W, Fang K, Qin X, Qiu X, Yang X, Lu F. DOI:10.1093/advances/nmz021
65. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22.
66. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006, 92:1752–1759
67. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007, 115:450–458
68. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998, 339:229–234
69. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005, 28:2901–2907
70. Results From the SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) Study. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Results-From-the-SEAS-Simvastatin-and-Ezetimibe-in-Aortic-Stenosis-Study>.
71. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010 Nov;160(5):785-794.e10. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.012. Epub 2010 Sep 18.
72. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004, 351:1296–1305

73. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010, 375:2073–2081

74. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A et al; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012, 380:807–814

75. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelis ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010, 376:1916–1922

76. Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, Olsson AG, Wun CC, Laskey R, Kastelein JJ, Holme I, Pedersen TR; IDEAL Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol* 2013, 168:3846–3852

77. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Scott R, Ungi I, Podolec J, Ophuis AO, Cornel JH, Borgman M, Brennan DM, Nissen SE. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373–2384. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

78. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

79. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:941–950. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

80. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–1499. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

81. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

82. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Mancini GBJ, Hegele RA, Leiter LA. Dyslipidemia. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S178–S185. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

83. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. <http://www.diabetes.teithe.gr/UsersFiles/entypa/odigies.pdf>

84. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute. Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, Lu Y, Tang ZZ, Zhang H, Hindy G, Masca N, Stirrups K, Kanoni S, Do R, Jun G, Hu Y, Kang HM, Xue C, Goel A, Farrall M, Duga S, Merlini PA, Asselta R, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Yin W, Reilly D, Speliotes E, Fox CS, Hveem K, Holmen OL, Nikpay M, Farlow DN, Assimes TL, Franceschini N, Robinson J, North KE, Martin LW, DePristo M, Gupta N, Escher SA, Jansson JH, Van Zuydam N, Palmer CN, Wareham N, Koch W, Meitinger T, Peters A, Lieb W, Erbel R, König IR, Kruppa J, Degenhardt F, Gottesman O, Bottinger EP, O'Donnell CJ, Psaty BM, Ballantyne CM, Abecasis G, Ordovas JM, Melander O, Watkins H, Orho-Melander M, Ardissino D, Loos RJ, McPherson R, Willer CJ, Erdmann J, Hall AS, Samani NJ, Deloukas P, Schunkert H, Wilson JG, Kooperberg C, Rich SS, Tracy RP, Lin DY, Altshuler D, Gabriel S, Nickerson DA, Jarvik GP, Cupples LA, Reiner AP, Boerwinkle E, Kathiresan S. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2014;371:22–31. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

85. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr, Watson K, Wilson PW American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889–2934. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

86. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017;23:1–87. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

87. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S173–S181. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Jialal I, Vikram N. Nutrition therapy for diabetes: Implications for decreasing cardiovascular complications. *J Diabetes Complications*. 2017;31:1477–1480. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Wu L, Piotrowski K, Rau T, Waldmann E, Broedl UC, Demmelmair H, Koletzko B, Stark RG, Nagel JM, Mantzoros CS, Parhofer KG. Walnut-enriched diet reduces fasting non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B in healthy Caucasian subjects: a randomized controlled cross-over clinical trial. *Metabolism*. 2014;63:382–391. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Bao Y, Han J, Hu FB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Willett WC, Fuchs CS. Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med*. 2013;369:2001–2011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S173–S181. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC, Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2018:CIR0000000000000625. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Jialal I, Vikram N. Nutrition therapy for diabetes: Implications for decreasing cardiovascular complications. *J Diabetes Complications*. 2017;31:1477–1480. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 Inhibitors: Economics and Policy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2677–2687. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ, Brown AS, Gotto AM, Ross JL, Underberg JA. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2017;11:880–890. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>