



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

———— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 ————

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«PCSK9 Αναστολείς:

**Μια μετα-ανάλυση για την αποτελεσματικότητα και την
ασφάλεια τους σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II»**

Παναγιώτης Μακαρώνης

**ΑΘΗΝΑ
ΜΑΙΟΣ 2021**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητού
Παναγιώτη Μακαρώνη

Εξεταστική Επιτροπή

- Ιακωβίδου Νικολέττα, Καθηγήτρια, Επιβλέπον μέλος
- Ξάνθος Θεόδωρος, Καθηγητής
- Χαλκιάς Αθανάσιος, Επ. Καθηγητής

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή, η οποία ορίστηκε από τη Γενική συνέλευση της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ στην Συνεδρίαση της/...../....., για την αξιολόγηση και εξέταση του/της υποψηφίου/ου. Μακαρώνη, συνεδρίασε σήμερα .../.../.....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία του/ου. Μακαρώνη με τίτλο *«PCSK9 Αναστολείς: Μια μετα-ανάλυση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τους σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II»*, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταμένη.

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 την βαθμολογία, ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- | | |
|-------------------------------------|----------------------------|
| • Ιακωβίδου Νικολέττα, Καθηγήτρια, | Επιβλέπον μέλος (Υπογραφή) |
| • Ξάνθος Θεόδωρος, Καθηγητής | (Υπογραφή) |
| • Χαλκιάς Αθανάσιος, Επ. Καθηγητής, | (Υπογραφή) |

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**ΣΕΛΙΔΑ**

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΜΕΡΟΣ 1 ^ο – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
1. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ	6
2. PCSK9 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ	14
3. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ	20
ΜΕΡΟΣ 2 ^ο - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	23
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	23
II. ΣΚΟΠΟΣ	25
III. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	26
IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	35
V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	58
VI. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	64
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	65
ABSTRACT	67
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	69
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	72

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι αναστολείς της πρωτεάσης PCSK9 (PCSK9 inhibitors- PCSK9i) είναι ισχυρά αντιλιπιδαιμικά φάρμακα που έχουν δείξει ότι βελτιώνουν τα κλινικά καταληκτικά σημεία σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία¹. Παρά ταύτα, δεν είναι απολύτως σαφές μέχρι τώρα πόσο αποτελεσματικοί είναι σε ασθενείς μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου II. Επίσης παραμένει ασαφές εάν η αποτελεσματικότητα των PCSK9i διαφέρει μεταξύ τους αναλόγως των διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών (αλιροκουμάμπη και εβολοκουμάμπη) και της δοσολογίας. Για αυτό τον σκοπό, χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την μετα-ανάλυση προσφάτως δημοσιευμένες μελέτες ώστε να αξιολογηθεί συστηματικώς η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των PCSK9i σε σύγκριση με θεραπεία εικονικού φαρμάκου αναλύοντας το λιπιδαιμικό προφίλ, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα κλινικά καταληκτικά σημεία σε ασθενείς μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ΣΔ τύπου II.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αγωγή για την υπερχοληστερολαιμία σε ασθενείς με ΣΔ για την πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου είναι σημαντική. Ασθενείς με διαγνωσμένη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD), ΣΔ τύπου I και II, σοβαρή υπερχοληστερολαιμία [χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) $\geq 190\text{mg/dl}$] ή οικογενή υπερχοληστερολαιμία (familial hypercholesterolemia- FH)] έχουν γενικώς μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο και χρήζουν βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ τους^{2,3}.

Οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την επίτευξη στόχων για τα επίπεδα της LDL-C σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I ή II αναλόγως του επιπέδου καρδιαγγειακού κινδύνου. Ενδεικτικά, οι διαβητικοί ασθενείς που κρίνονται ως πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν ως στόχο τη μείωση της LDL-C σε επίπεδα $<55\text{mg/dl}$. Παρά τις ισχυρές συστάσεις, ένα μεγάλο ποσοστό διαβητικών δεν επιτυγχάνουν αυτό τον στόχο και έτσι εκτίθενται σε σημαντικό υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁴.

Αυτή η ένδεια θεραπευτικών επιλογών για τους ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου οδήγησε στην παραγωγή δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων, που συνδέονται με την πρωτεάση PCSK9, εμποδίζουν την ηπατική αποδόμηση των υποδοχέων LDL, αυξάνουν την κάθαρση της LDL-C από το ήπαρ και μειώνουν την συγκέντρωση της LDL-C στο πλάσμα έως και 60% είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη αντιλιπιδαιμική αγωγή σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών με υπερχοληστερολαιμία⁵.

ΜΕΡΟΣ 1^ο- ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

i) Λιπίδια και στεφανιαία νόσος

Τα επίπεδα της χοληστερόλης στον ορό, και ιδιαίτερα της LDL-C, συνδέονται σε απόλυτο βαθμό με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Τα επίπεδα της χοληστερόλης υψηλής περιεκτικότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C) από την αντίθετη πλευρά, είναι αντιστρόφως ανάλογα με τον στεφανιαίο κίνδυνο. Η υπερλιπιδαιμία τείνει να έχει παγκόσμιες επιπτώσεις στο σύγχρονο κόσμο. Υπολογίζεται ότι τιμές ολικής χοληστερόλης άνω των 200mg έχει το 50% των ενήλικων Ελλήνων. Η μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C με την σωστή διατροφή και την φαρμακευτική αγωγή έχει αποδειχτεί ότι ανακάμπτει την επιδείνωση της στεφανιαίας νόσου και μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάντα και τους θανάτους. Υπολογίζεται ότι μείωση της χοληστερόλης του ορού κατά 10% συνοδεύεται από μείωση της στεφανιαίας θνησιμότητας κατά 20%⁶.

ii) Μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

Η πρόσληψη χοληστερόλης ημερησίως μέσω της τροφής ανέρχεται σε 200-500mg, από τα οποία το 30-60% απορροφάται μέσω εντέρου και εισέρχεται στην κυκλοφορία. Εκτός της χοληστερόλης που προέρχεται από το έντερο, η ημερήσια ενδογενής σύνθεση ανέρχεται σε άλλα 200-500mg. Η βιοσύνθεση της γίνεται ενδοκυττάρια, κυρίως, στο ήπαρ, το έντερο και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Το ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση (3υδροξύ-3 μεθυλογλουτάρυλο-συνένζυμο Α αναγωγάση) μετατρέπει την HMG-CoA (3υδροξύ-3 μεθυλογλουτάρυλο-συνένζυμο Α) σε μεβαλονικό οξύ και στο τελικό στάδιο παράγεται η ενδοκυττάρια χοληστερόλη. Το

ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση αναστέλλεται από την παρουσία χοληστερόλης εντός του κυττάρου, με αποτέλεσμα την μείωση της σύνθεσης της χοληστερόλης εντός του κυττάρου. Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από εστέρες χοληστερόλης και τριγλυκερίδια, που είναι υδρόφοβα μόρια και ευρίσκονται στον πυρήνα τους, και από φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη, που είναι υδρόφιλα μόρια και ευρίσκονται στην επιφάνεια του σωματιδίου καθιστώντας το διαλυτό στο αίμα⁷.

Οι κυριότερες λιποπρωτεΐνες είναι οι υψηλής πυκνότητας HDL (High Density Lipoproteins), οι χαμηλής πυκνότητας LDL (Low Density Lipoproteins), οι πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες VLDL (Very Low Density Lipoproteins) και τα χυλομικρά.

Ένα σωματίδιο HDL περιέχει 25-28% χοληστερόλη και 48-50% πρωτεΐνη, την οποία αποτελούν αποπρωτεΐνες, με κύρια την apoA1. Χρησιμεύει στη μεταφορά της χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ, που αποτελεί το κύριο υπεύθυνο όργανο για την απομάκρυνση της χοληστερόλης από τον οργανισμό. Με τον τρόπο αυτό, υψηλή τιμή HDL σημαίνει αυξημένη απομάκρυνση χοληστερόλης από τα περιφερικά κύτταρα και, κυρίως, από τις αρτηρίες, οι οποίες προστατεύονται από την αθηρωμάτωση.

Ένα σωματίδιο LDL περιέχει 45% χοληστερόλη και μικρή ποσότητα πρωτεΐνης (20-25%), η οποία είναι σχεδόν εξ ολοκλήρου αποπρωτεΐνη B. Το μεγαλύτερο μέρος της LDL παράγεται από τις VLDL και καταβολίζεται τόσο στα περιφερικά κύτταρα όσο και στο ήπαρ. Το μόριο της VLDL περιέχει μεγάλη ποσότητα τριγλυκεριδίων και σε αυτό η αναλογία τριγλυκεριδίων προς χοληστερόλη είναι 5:1. Οι VLDL παράγονται στο ήπαρ και χρησιμεύουν για την μεταφορά των ενδογενών τριγλυκεριδίων στους περιφερικούς ιστούς⁸.

Η χοληστερόλη εισέρχεται εντός του κυττάρου μέσω προσκόλλησης της LDL στους υποδοχείς του κυττάρου. Οι υποδοχείς LDL (LDL-R) αναγνωρίζουν την απολιποπρωτεΐνη B-100 της LDL και έχουν δύο χαρακτηριστικές ιδιότητες: 1) ασκούν ισχυρή έλξη προς την LDL και 2) μετακινούνται εντός και εκτός του κυττάρου. Οι LDL-R έχουν χρόνο ζωής γύρω στις 30 ώρες, η δε διαδικασία μεταφοράς της LDL ενδοκυττάρια, απελευθέρωσης αυτής και επανόδου του υποδοχέα στην επιφάνεια του κυττάρου διαρκεί 12 λεπτά. Έτσι η διαδικασία επαναλαμβάνεται 150 φορές.

Τα χυλομικρά είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες με ελάχιστη χοληστερόλη, παράγονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των απορροφητικών κυττάρων του λεπτού εντέρου και χρησιμεύουν για τη μεταφορά των εξωγενών λιπιδίων.

Η λιποπρωτεΐνη (α) [Lp(a)], αποτελείται από ένα σωματίδιο LDL, στην απολιποπρωτεΐνη B του οποίου είναι συνδεδεμένη με δισουλφιδικό δεσμό η απολιποπρωτεΐνη (α) [apo(a)]. Όπως η LDL, η Lp(a) υφίσταται οξείδωση και προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα, που έτσι μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα προάγοντας την αθηρωμάτωση. Η ομοιότητα της apo(a) με το πλασμινογόνο φαίνεται να σχετίζεται με την επιτάχυνση της αρτηριοσκλήρυνσης. Εμποδίζει την σύνδεση του πλασμινογόνου με την ινική και τους υποδοχείς του στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Η αναστολή της διέγερσης του πλασμινογόνου από τον ιστικό διεγέρτη του έχει ως αποτέλεσμα την εξέλιξη της θρόμβωσης. Οι υψηλές τιμές της Lp(a) παίζουν σημαντικό ρόλο στην απόφραξη των φλεβικών αορτοστεφανιαίων μοσχευμάτων, στην επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική, στην αρτηριοσκλήρυνση των καρωτίδων και στην εγκεφαλική θρόμβωση⁹.

iii) Αίτια των δυσλιπιδαιμιών

Εφόσον η χοληστερόλη περιέχεται σε όλες τις κατηγορίες των λιποπρωτεϊνών, η αύξηση οποιασδήποτε λιποπρωτεΐνης μπορεί να ευθύνεται για την αύξηση της ολικής χοληστερόλης. Εμφάνιση στεφανιαίου επεισοδίου πριν από την ηλικία των 60 ετών συνήθως συσχετίζεται με διαταραχή των λιποπρωτεϊνών, μείωση της HDL ή/και αύξηση της Lp (a).

Οι αυξημένες τιμές των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος μπορεί να ευθύνονται σε ένα μεγάλο αριθμό συγγενών και επίκτητων νόσων. Το πρώτο βήμα στην διαγνωστική προσπέλαση είναι η διαφοροποίηση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπερλιπιδαιμίας. Τα συνηθέστερα αίτια δευτεροπαθούς υπερλιπιδαιμίας είναι ο ΣΔ, το νεφρωσικό σύνδρομο, η αιμοκάθαρση, η μεταμόσχευση νεφρού, η απόφραξη χοληδόχου πόρου, φάρμακα, κ.ά. Η θεραπεία της δευτεροπαθούς υπερλιπιδαιμίας είναι, συνήθως, ίδια με την θεραπεία της υποκείμενης νόσου¹⁰.

Από τις περιπτώσεις πρωτοπαθούς υπερλιπιδαιμίας, στο 50%, περίπου, αναγνωρίζεται ένα γενετικό υπόστρωμα, ενώ στο υπόλοιπο 50% κύριο ρόλο παίζουν οι διατροφικοί παράγοντες και ο τρόπος ζωής. Η ακριβής διάγνωση των γενετικών διαταραχών απαιτεί διαγνωστικές προσεγγίσεις για τον προσδιορισμό των μεταλλαγμένων γονιδίων, που σπάνια επιβεβαιώνονται, με εξαίρεση την οικογενή υπερχοληστερολαιμία⁶.

iv) Θεραπευτική προσπέλαση

Πρωτεύων στόχος της θεραπείας είναι η μείωση της LDL-C, η επιθυμητή τιμή της οποίας εξαρτάται από την κατάσταση των ασθενών αναλόγως του καρδιαγγειακού κινδύνου που έχουν. Έτσι, **πολύ υψηλού** καρδιαγγειακού κινδύνου κρίνονται βάση των Κατευθυντήριων Οδηγιών οι ακόλουθοι ασθενείς: με επιβεβαιωμένη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο, με ΣΔ και βλάβη οργάνου στόχου ή με έναν μείζονα παράγοντα κινδύνου, με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο, με υπολογιζόμενο SCORE $\geq$ 10% για δεκαετή κίνδυνο θανατηφόρας καρδιαγγειακής νόσου*, με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο ή άλλο μείζονα παράγοντα κινδύνου. Στους παραπάνω ασθενείς συστήνεται η μείωση της LDL-C $>$ 50% από την τιμή αναφοράς (baseline) και η μείωση της τιμής LDL-C $<$ 55mg/dl (κατηγορία IA). Ασθενείς με ολική χοληστερόλη $>$ 310mg/dl, με LDL-C $>$ 190mg/dl, με τιμές ΑΠ $\geq$ 180/100mmHg, με οικογενή υπερχοληστερολαιμία χωρίς άλλον παράγοντα κινδύνου, με ΣΔ χωρίς βλάβη οργάνου στόχου, με μέτρια χρόνια νεφρική νόσο, με υπολογιζόμενο SCORE $\geq$ 5% και $\leq$ 10% για δεκαετή κίνδυνο θανατηφόρας καρδιαγγειακής νόσου κρίνονται ως ασθενείς **υψηλού** καρδιαγγειακού κινδύνου και συστήνεται η μείωση της LDL-C $>$ 50% από το baseline με στόχο την τιμή της LDL-C $<$ 70mg/dl (κατηγορία IA). Νέοι ασθενείς με ΣΔ $<$ 10 χρόνια χωρίς άλλο παράγοντα κινδύνου και με υπολογιζόμενο SCORE $\geq$ 1% και $\leq$ 5% για δεκαετή κίνδυνο θανατηφόρας καρδιαγγειακής νόσου κρίνονται ως ασθενείς **μέτριου** καρδιαγγειακού κινδύνου και συστήνεται η μείωση της LDL-C $>$ 50% από το baseline με στόχο την τιμή της LDL-C $<$ 100mg/dl (κατηγορία IA). Τέλος, ασθενείς με υπολογιζόμενο

*Ο υπολογισμός του SCORE γίνεται μέσω τυποποιημένων πινάκων της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και οδηγεί στην κατάταξη των ασθενών βάση του 10ετή κινδύνου για θανάσιμα καρδιαγγειακά συμβάντα σε περιοχές της Ευρώπης ανάλογα με το φύλο, ηλικία, συστολική αρτηριακή πίεση, ολική χοληστερόλη και την πιθανότητα καπνίσματος.

Πηγή: <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>

SCORE $\leq$ 1% για δεκαετή κίνδυνο θανατηφόρας καρδιαγγειακής νόσου κρίνονται ως ασθενείς μικρού καρδιαγγειακού κινδύνου και συστήνεται η μείωση της LDL-C $>$ 50% από το baseline με στόχο την τιμή της LDL-C $<$ 116mg/dl (κατηγορία ΙΑ)⁴.

Οι υπολιπιδαιμικές φαρμακευτικές ουσίες χωρίζονται σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους:

- Φαρμακευτικές ουσίες που αυξάνουν τον αριθμό των LDL υποδοχέων, όπως οι ρητίνες και οι στατίνες.
- Φαρμακευτικές ουσίες που στοχεύουν στην κάθαρση της VLDL, όπως οι φιμπράτες
- Φαρμακευτικές ουσίες που μειώνουν την απορρόφηση της εξωγενούς και της χολικής χοληστερόλης από το έντερο, όπως η εζετιμίμπη
- Φαρμακευτικές ουσίες που μειώνουν τα τριγλυκερίδια, όπως τα ιχθυέλαια.

Οι ρητίνες, όπως η χολεστυραμίνη, η χολεστιπόλη και η κολεσεβελάμη, συνδέονται με τα χολικά οξέα που παράγονται στο ήπαρ από την χοληστερόλη. Η σύνδεση τους και η επακόλουθη αδυναμία απορρόφησης τους προκαλεί μείωση της διαθέσιμης χοληστερόλης στο ήπαρ. Ως εκ τούτου αυξάνονται οι ηπατικοί LDL υποδοχείς με αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη της LDL-C και τη μείωση της χοληστερόλης του ορού κατά 15-35%¹¹.

Οι στατίνες, ή αλλιώς αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταριλο συνενζύμου Α, (HMG CoA Reductase Inhibitors) όπως η λοβαστατίνη, η πραβαστατίνη, η σιβαστατίνη, η φλουβαστατίνη, η ατορβαστατίνη, η ροσουβαστατίνη και η πιταβαστατίνη, μειώνουν τη σύνθεση χοληστερόλης εντός των ηπατοκυττάρων και αποτελούν τα συχνότερα φάρμακα για την μείωση της LDL-C. Η αναστολή της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης από το ήπαρ αυξάνει τους LDL-

υποδοχείς, που βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ, και έτσι αυξάνεται η πρόσληψη της κυκλοφορούσας LDL-C με αποτέλεσμα μείωση αυτής στο πλάσμα καθώς και των άλλων λιποπρωτεϊνών που περιέχουν πρωτεΐνη apo B. Η LDL-C μειώνεται κατά 30-60%, η ολική χοληστερόλη κατά 30-40%, η HDL-C μπορεί να αυξηθεί κατά 5-15%, ενώ προκαλείται μια μικρότερη, αλλά δοσοεξαρτώμενη, μείωση των τριγλυκεριδίων. Πολυάριθμες μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης έδειξαν ότι η χρήση των στατινών μειώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια, περιλαμβανομένης και της πρώτης εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, την θνητότητα από καρδιακά αίτια, καθώς και την συνολική θνησιμότητα¹².

Η εξετιμίμπη δρα αναστέλλοντας κατά 50-70% την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης που προσλαμβάνεται από τις τροφές και εκκρίνεται από την χολή. Μειώνει την LDL-C κατά 15-20%, ενώ μικρότερη είναι η δράση της στα τριγλυκερίδια και στην HDL-C. Η συγχορήγηση της εξετιμίμπης με μία στατίνη έχει αθροιστικό αποτέλεσμα στην μείωση της LDL-C, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση αυτής¹³.

Οι φιμπράτες διεγείρουν τους πυρηνικούς υποδοχείς PPAR- α (ενεργοποιούμενοι από τον πολλαπλασιαστή των υπεροξεισωμάτων υποδοχείς- α), ρυθμίζοντας τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών μέσω έκφρασης γονιδίων. Έτσι μειώνουν τα τριγλυκερίδια νηστείας αλλά και τα μεταγευματικά κατά 20-50% και αυξάνουν μέτρια την HDL-C. Μικρότερη είναι η δράση τους στην LDL-C, την οποία συνήθως μειώνουν κατά 5-20%. Έχουν ένδειξη στην θεραπεία του συνδυασμού υπερχοληστερολαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας και είναι τα φάρμακα εκλογής για την μείωση του κινδύνου παγκρεατίτιδας σε ασθενείς με πολύ υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων ($>1000\text{mg/dl}$)¹⁴.

Τέλος, τα ω -3 λιπαρά οξέα είναι ιχθυέλαια και χρησιμοποιούνται για την μείωση των τριγλυκεριδίων, μέσω επίδρασης στην συγκέντρωση ιδιαίτερα των VLDL.

Παρά την πληθώρα των ανωτέρω φαρμακευτικών ουσιών υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που λόγω του υψηλού καρδιαγγειακού τους κινδύνου δεν επιτυγχάνουν τον επιθυμητό στόχο της LDL-C βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών. Για αυτό τον σκοπό, τα τελευταία χρόνια οι έρευνες επικεντρώθηκαν σε μία νέα κατηγορία αντιλιπιδαιμικής αγωγής, στους PCSK9 αναστολείς.

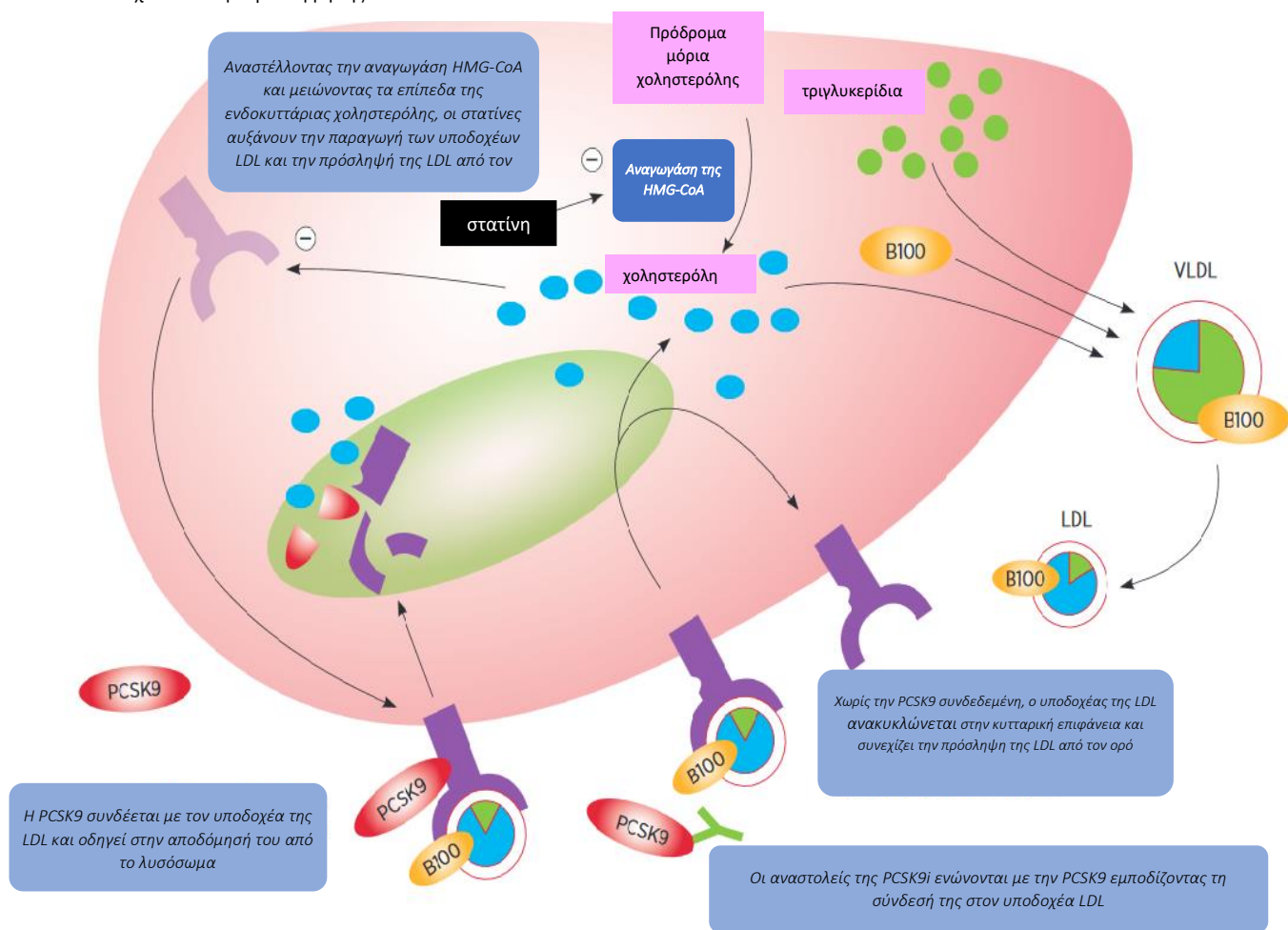
2. PCSK9 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

i) Μηχανισμός δράσης των PCSK9i

Όπως έχει προαναφερθεί, η VLDL απεκκρίνεται από το ήπαρ και μετατρέπεται σε LDL, η οποία μεταφέρει χοληστερόλη σε περιφερικούς ιστούς. Σωματίδια LDL προσλαμβάνονται από υποδοχείς LDL, που εντοπίζονται κυρίως στα ηπατοκύτταρα, και αποδομούνται. Η παραγωγή των υποδοχέων LDL μειώνεται από την ενδοκυττάρια χοληστερόλη. Έτσι, η μείωση της ενδοκυττάριας χοληστερόλης με στατίνες έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των υποδοχέων LDL στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου και άρα την αύξηση της πρόσληψης της LDL και, εν τέλει, τη μείωση της LDL-C στον ορό. Η αποδόμηση των υποδοχέων LDL στο λυσόσωμα ευοδώνεται από την πρωτεΐνη PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9). Η PCSK9 είναι μία πρωτεάση του ορού που κωδικοποιείται από το PCSK9 γονίδιο και παράγεται κυρίως στο ήπαρ¹⁵ (Βλ. Εικόνα 1).

Μηχανισμός δράσης στατινών και των PCSK9 αναστολέων

Η VLDL εκκρίνεται από το ήπαρ και μετατρέπεται σε LDL, η οποία μεταφέρει τη χοληστερόλη σε περιφερικούς ιστούς και είναι αθηρογόνος. Τα μόρια της LDL ενδοκυτταρώνονται μέσω των υποδοχών LDL, κυρίως στα ηπατοκύτταρα, όπου και αποδομούνται. Η παραγωγή LDL υποδοχών μειώνεται αναλόγως της ενδοκυττάριας χοληστερόλης, οπότε η μείωση της ενδοκυττάριας χοληστερόλης από τις στατίνες οδηγεί σε αυξημένο αριθμό υποδοχών LDL και αυξημένη πρόσληψη της LDL. Η αποδόμηση των υποδοχών της LDL ενισχύεται από την PCSK9, ως εκ τούτου, η αναστολή της PCSK9 από τους αναστολείς της αυξάνει την «ανακύκλωση» των LDL-υποδοχών και την πρόσληψη της LDL.



B100 apolipoprotein-B100

PCSK9 proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

LDL low-density lipoprotein

VLDL very low-density lipoprotein

Εικόνα 1. Μηχανισμός δράσης στατινών και PCSK9i

B-100: απολιποπρωτεΐνη B-100

LDL: Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

VLDL: Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

Πηγή: Page, M. M., et al. (2016). "PCSK9 inhibitors – mechanisms of action". *Australian Prescriber*. 39(5):164-167.

ii) Αλιροκουμάμπη και εβολοκουμάμπη

Η αλιροκουμάμπη και η εβολοκουμάμπη είναι μονοκλωνικά αντισώματα που συνδέονται με την PCSK9 και αναστέλλουν την δράση της. Χωρίς την PCSK9, οι υποδοχείς LDL ανακυκλώνονται στην κυτταρική επιφάνεια με αποτέλεσμα την είσοδο της LDL-C εντός του ηπατοκυττάρου και την μείωση της τιμής της στον ορό. Η αλιροκουμάμπη (Praluent®) και η εβολοκουμάμπη (Repatha®) είναι οι δυο αναστολείς της PCSK9 (PCSK9i) που έχουν εγκριθεί από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) το 2015. Χορηγούνται και τα δύο υποδορίως, το οποίο μπορεί να αποθαρρύνει κάποιους ασθενείς από την χρήση τους, παρά την διεβδομαδιαία ή μηνιαία χορήγηση τους (Βλ. Πίνακα 1).

Ένα τρίτο μονοκλωνικό αντίσωμα, η μπόκοσιζουμάμπη, δεν εγκρίθηκε από τον FDA για χρήση.

Πίνακας 1: ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ PCSK9

Χημική ουσία	αλιροκουμάμπη	εβολουκουμάμπη
Εμπορική ονομασία	Praluent	Repatha
Κατασκευαστής	Sanofi/Regeneron	Amgen
Έγκριση μήνας/έτος	Ιούλιος 2015	Αύγουστος 2015
Δοσολογία	Αρχικά 75mg SC q 2wks, μέγιστη 150mg q 2wks	• 140mg SC q 2wks • 420mg q 4wks (μόνο σε ασθενείς με Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία)
Φαρμακευτικό σκεύασμα	• 75mg/1ml ή 150mg/1ml προγεμισμένη σύριγγα μονής δόσης • 75mg/1ml ή 150mg/1ml προγεμισμένη πένα μονής δόσης	• 140mg/1ml προγεμισμένη σύριγγα μονής δόσης ή αυτοεγχυτής • 420mg/3.5ml Pushtronex προγεμισμένη συσκευή επί σώματος με συνεχή έγχυση, για 9 λεπτά μηνιαίως
Ένδειξη	• Επιπρόσθετο της δίαιτας και της μέγιστης ανεχτής δοσολογίας στατινών για θεραπεία ενηλίκων με HeFH ή ASCVD, που χρήζουν περαιτέρω μείωσης LDL. • Επίδραση σε καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα δεν έχει προσδιοριστεί ακόμα για κανένα από τα δύο φάρμακα. • Η εβολουκουμάμπη έχει εγκριθεί επίσης και ως προσθήκη σε αγωγή με στατίνες, εζετιμίμπη και αφαίρεση LDL από τον ορό, σε ασθενείς με HoFH (ηλικία >13 ετών).	

SC: subcutaneously, υποδόρια χορήγηση

“q”: κάθε (συχνότητα χορήγησης)

Wks: weeks, εβδομάδες

HeFH: ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

ASCVD: κλινική αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο

HoFH: ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Ο FDA έχει εγκρίνει την **αλιροκουμάμπη** σε ενήλικους ασθενείς:

- 1) για την μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και ασταθούς στηθάγχης χρήζουσας νοσηλείας σε ενήλικες με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο,
- 2) σαν συμπληρωματικό της δίαιτας, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλη υπολιπιδαιμική αγωγή (στατίνες, εζετιμίμπη) για την θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερλιπιδαιμίας (συμπεριλαμβανομένης και της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας) ώστε να μειωθεί η LDL-C.

Ο FDA έχει εγκρίνει την **εβολοκουμάμπη** σε ενήλικους ασθενείς:

- 1) για την μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και επαναγγείωσης των στεφανιαίων σε ενήλικες με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο,
- 2) σαν συμπληρωματικό της δίαιτας, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλη υπολιπιδαιμική αγωγή (στατίνες, εζετιμίμπη) για την θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερλιπιδαιμίας (συμπεριλαμβανομένης και της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας) ώστε να μειωθεί η LDL-C
- 3) σαν συμπληρωματικό της δίαιτας και άλλων υπολιπιδαιμικών αγωγών σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία που χρήζουν περαιτέρω μείωση της LDL-C¹⁶.

Στον Πίνακα 2 που ακολουθεί, παρατίθενται οι συστάσεις του 2017 για χρήση των PCSK9i από το National Lipid Association (NLA) των ΗΠΑ.

Κατευθυντήριες οδηγίες του NLA (2017) για τους PCSK9i

Νόσος	LDL-C/Non-HDL-C Ουδός για θεραπεία (mg/dl)	Δύναμη ένδειξης	Ποιότητα ένδειξης
ASCVD + επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου	≥70 / ≥100	A	Υψηλή
Επιδεινούμενη ASCVD	≥70 / ≥100	B	Μέτρια
LDL-C≥190, ηλικία 40- 79, χωρίς ανεξέλεγκτη νεφρική ανεπάρκεια (Renal Failure, RF)	≥100 / ≥130	B	Μέτρια
LDL-C≥190, ηλικία 40-79, ανεξέλεγκτη RF	≥70 / ≥100	B	Μέτρια
LDL-C≥190, ηλικία 18- 39, ανεξέλεγκτη RF, ή μετάλλαξη για FH	≥100 / ≥130	E	Χαμηλή
Φαινότυπος ομόζυγης FH	≥70 / ≥100	B	Μέτρια
ASCVD + δυσανεξία σε στατίνες	Κλινικό κριτήριο	C	Χαμηλή

Πίνακας 2. Συστάσεις για χρήση PCSK9i.

NLA: National Lipid Association

ASCVD: Αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος

LDL-C: χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

RF: νεφρική ανεπάρκεια

FH: οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Πηγή: Orringer, C. E., et al. (2017). "Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association." Journal of clinical lipidology.

3. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

ι. Κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα

Ο ΣΔ είναι μία συχνή νόσος που προσβάλλει το 6-10% του παγκόσμιου πληθυσμού. Η αυξημένη τιμή της γλυκόζης στον ορό έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στα αγγεία. Οι βλάβες αφορούν τόσο τις μικρές αρτηρίες και εκδηλώνονται με τις χαρακτηριστικές μικροαγγειοπαθητικές εκδηλώσεις της νόσου (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και νεφροπάθεια), όσο και τις μεγαλύτερες αρτηρίες και εκδηλώνονται ως καρδιαγγειακή νόσος, εγκεφαλική αγγειακή νόσος ή/και περιφερική αρτηριοπάθεια (μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές). Όσον αφορά την καρδιά, ο διαβήτης αποτελεί έναν μείζονα παράγοντα κινδύνου και θεωρείται ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου. Εκτός από την προσβολή των στεφανιαίων αρτηριών, ο διαβήτης μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην λειτουργία και στην δομή του μυοκαρδίου που χαρακτηρίζονται με τον γενικό όρο διαβητική μυοκαρδιοπάθεια. Η προσβολή των αισθητικών νεύρων και των νεύρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος ευθύνεται για τα «σιωπηλά» εμφράγματα του μυοκαρδίου¹⁷.

Ήδη κατά το χρόνο διάγνωσης του ΣΔ τύπου II, στο 50% των διαβητικών έχει προκληθεί κάποια μακροαγγειοπαθητική επιπλοκή, ένα ποσοστό της τάξης 25% θα εμφανίσει στο μέλλον καρδιαγγειακή νόσο και το 66% των ασθενών με ΣΔ τύπου II θα αποβιώσουν τελικά από καρδιαγγειακά αίτια. Η υπεργλυκαιμία φαίνεται να έχει γραμμική σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η αύξηση της τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κατά 1% συνδέεται με αύξηση κατά 21% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και με αύξηση της θνησιμότητας κατά 22% στις γυναίκες και κατά 28% στους άνδρες. Η ύπαρξη πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια (κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, παχυσαρκία) στους διαβητικούς ασθενείς δρα συνεργικά στην αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Οι στεφανιογραφίες σε άτομα με διαβήτη αναδεικνύουν συχνά στενώσεις λόγω της αθηροσκλήρωσης που είναι περισσότερο εκτεταμένες και εμφανίζονται σε περισσότερα του ενός αγγεία σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη. Είναι λοιπόν υψίστης σημασίας η πρόληψη της αθηρωματικής νόσου στους ασθενείς με ΣΔ με την κατάλληλη διατροφή και φαρμακευτική αγωγή¹⁸.

ii. Παθοφυσιολογία

Η υπεργλυκαιμία ευοδώνει την αθηρωμάτωση τόσο στα στεφανιαία αγγεία, όσο και στις καρωτίδες και στις αρτηρίες των κάτω άκρων. Χαρακτηριστικά, κατά τον αγγειογραφικό έλεγχο διαπιστώνονται, συνήθως, πολλαπλές στενώσεις κατά μήκος της ίδιας αρτηρίας. Οι αθηρωματικές βλάβες στους διαβητικούς είναι πλουσιότερες σε λιπίδια, περισσότερο διηθημένες από μακροφάγα και εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση μεταλλοπρωτεασών σε σύγκριση με τις βλάβες των ατόμων χωρίς διαβήτη. Επίσης, στα άτομα με διαβήτη είναι συχνότερη η ανεύρεση ασταθούς αθηρωματικής πλάκας, ενώ ο διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ρήξης της αθηρωματικής πλάκας. Η παρατεταμένη έκθεση του ενδοθηλίου στην υπεργλυκαιμία προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Επιπλέον παράγοντες που επιταχύνουν την διαδικασία της αθηρωμάτωσης είναι η ινσουλινοαντίδραση και η συνοδός υπερινσουλιναίμία, η γλυκοζυλίωση και η οξειδωση των λιποπρωτεϊνών, η αυξημένη εναπόθεση των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης στο αρτηριακό τοίχωμα και η υπερπηκτικότητα καθώς και η μειωμένη ινωδόλυση¹⁹.

iii. Θεραπευτικοί στόχοι

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και την κύρια αιτία θνητότητας στα άτομα με ΣΔ. Για την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου απαιτείται λοιπόν αποτελεσματική αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου, μεταξύ των οποίων είναι και η υπερλιπιδαιμία. Σύμφωνα με τις πρόσφατες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, διαβητικοί ασθενείς με βλάβη οργάνων-στόχων (μικροαλβουμινουρία, αμφιβληστροειδοπάθεια ή νευροπάθεια) ή με τουλάχιστον τρεις (3) από τους μείζονες παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο, χρόνια νεφρική νόσο, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, προχωρημένη ηλικία, άρρεν φύλο, νοτιοασιατική καταγωγή) ή πρώιμη έναρξη ΣΔ τύπου Ι με μεγάλη διάρκεια νόσου (> 20 χρόνια) εντάσσονται στην κατηγορία ασθενών **πολύ υψηλού** καρδιαγγειακού κινδύνου και συστήνεται η μείωση της LDL-C $> 50\%$ από την τιμή αναφοράς (baseline) και η μείωση της τιμής LDL-C $< 55\text{mg/dl}$ (κατηγορία ΙΑ). Ασθενείς με ΣΔ χωρίς βλάβη οργάνων-στόχων αλλά με διάρκεια νόσου > 10 χρόνια ή/και με κάποιον παράγοντα κινδύνου θεωρούνται ασθενείς **υψηλού** καρδιαγγειακού κινδύνου και συστήνεται η μείωση της LDL-C $> 50\%$ από το baseline με στόχο την τιμή της LDL-C $< 70\text{mg/dl}$ (κατηγορία ΙΑ). Τέλος, νέοι ασθενείς (ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι < 35 χρονών και ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ < 50 χρονών) με διάρκεια νόσου < 10 χρόνια χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου εντάσσονται στην κατηγορία ασθενών με **μέτριο** καρδιαγγειακό κίνδυνο και πρέπει να επιτυγχάνεται ένας στόχος με τιμή LDL-C $< 100\text{mg/dl}$ (κατηγορία ΙΙαΑ)²⁰.

ΜΕΡΟΣ 2^ο – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπερχοληστερολαιμία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας που συμβάλλει στην εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (atherosclerotic cardiovascular disease - ASCVD). Ασθενείς με ΣΔ τύπου I και II έχουν γενικώς μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο και χρήζουν βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ τους. Υγιείς ασθενείς με στεφανιαία νόσο και με μείζονες παράγοντες κινδύνου, όπως κάπνισμα, υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο, χρόνια νεφρική νόσο, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, προχωρημένη ηλικία, άρρεν φύλο, νοτιοασιατική καταγωγή και άλλα, βρίσκονται σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και απαιτείται αλλαγή του τρόπου ζωής τους και συγχορήγηση φαρμακευτικής αγωγής²¹.

Η αγωγή για την υπερχοληστερολαιμία σε ασθενείς με ΣΔ για την πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου είναι σημαντική. Στην πραγματικότητα, η μείωση του σχετικού κινδύνου που παρατηρείται με τις στατίνες σε διαβητικούς είναι παρόμοια με αυτή που καταγράφεται στους ασθενείς με φυσιολογικό γλυκαιμικό προφίλ. Στον ΣΔ τύπου II η ανάπτυξη δυσλιπιδαιμίας, που τυπικά χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα στον ορό λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) και από αυξημένα επίπεδα στον ορό από non-HDL χοληστερόλης και τριγλυκερίδια (TGs), σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη στις περισσότερες περιπτώσεις. Σε αντίθεση, ασθενείς με ρυθμισμένο ΣΔ τύπου I μπορεί να έχουν φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ, με χαμηλότερες τιμές TG και LDL χοληστερόλης και επίπεδα HDL στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ στην παρουσία πτωχού γλυκαιμικού ελέγχου, το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΣΔ τύπου I ομοιάζει με αυτό των ΣΔ τύπου II²².

Η συγχορήγηση στατίνης με εξετιμίμπη έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς¹³. Παρά ταύτα, ένα μεγάλο ποσοστό διαβητικών ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου κρίνονται υποθεραπευμένοι με βάση τις επιθυμητές τιμές LDL-C που έχουν θεσπιστεί στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας και έτσι εκτίθενται σε σημαντικό υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η ανάγκη θεραπείας αυτών των ασθενών οδήγησε στην παραγωγή των PCSK9 αναστολέων που μειώνουν την συγκέντρωση της LDL-C στο πλάσμα έως και 60% είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλη αντιλιπιδαιμική αγωγή. Δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες που αξιολογούν την επίδραση των PCSK9 μονοκλωνικών αντισωμάτων, συγκεκριμένα από την μελέτη FOURIER για την εβολουμάμπη και την μελέτη ODYSSEY OUTCOMES για την αλιροκουμάμπη, έχουν αποδείξει καθαρό κλινικό όφελος σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο²³.

II. ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα μετα-ανάλυση έχει σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των νέων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων PCSK9 αναστολέων σε σύγκριση με θεραπεία με εικονικό φάρμακο (placebo) σε ασθενείς πολύ υψηλού, υψηλού και μέτριου καρδιαγγειακού κινδύνου εχόντων ΣΔ τύπου II και την ανεύρεση και αξιολόγηση τυχόντων ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων αυτών στον συγκεκριμένο υποπληθυσμό.

III. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την υλοποίηση αυτής της μετα-ανάλυσης πραγματοποιήθηκε μια συστηματική αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed με βάση τις συστάσεις από το PRISMA από δύο ανεξάρτητους μεταξύ τους ερευνητές (PM, CP). Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας βασίστηκε στις ακόλουθες λέξεις κλειδιά (MeSHterms) προς αύξηση της ευαισθησίας της αναζήτησης :

- 1) (("evolocumab" [Supplementary Concept] OR "alirocumab" [Supplementary Concept]) AND "Hypercholesterolemia"[Mesh]) AND "Diabetes Mellitus"[Mesh] NOT "bococizumab" [Supplementary Concept]
- 2) (((("evolocumab" [Supplementary Concept]) OR "alirocumab" [Supplementary Concept]) AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions/drug effects"[Mesh] NOT "bococizumab" [Supplementary Concept]
- 3) (((("Cholesterol, LDL"[Mesh]) AND "Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND ("alirocumab" [Supplementary Concept] OR "evolocumab" [Supplementary Concept])) NOT "bococizumab" [Supplementary Concept]
- 4) (((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND "evolocumab" [Supplementary Concept]) OR "alirocumab" [Supplementary Concept]) NOT "bococizumab" [Supplementary Concept]

Επιπλέον αναζητήθηκαν περαιτέρω μελέτες στις οποίες γίνεται αναφορά στην βιβλιογραφία των ανευρεθησέντων μελετών.

Κριτήρια ένταξης των ερευνών: μορφή τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής (Randomized controlled trial – RCT), φάσης III και IV, μετα-αναλύσεις, πληθυσμός ασθενών αποκλειστικά με ΣΔ, ημερομηνία δημοσίευσης αργότερα από τον Ιανουάριο 2013 και συνάφεια με τις ερωτήσεις που πρέπει να απαντηθούν σε αυτήν την μελέτη ανασκόπησης.

Κριτήρια αποκλεισμού των ερευνών: μορφή ανασκόπησης, μορφή πειραματικού πρωτοκόλλου, φάση μελέτης προκλινική, 0, I ή II, μορφή αναφοράς περιστατικού (case report), πληθυσμός ασθενών χωρίς ΣΔ, ημερομηνία δημοσίευσης νωρίτερα από τον Ιανουάριο 2013, μη ύπαρξη συνάφειας με το θέμα της μελέτης και γλώσσα εκτός από την αγγλική και την ελληνική.

Έρευνες οι οποίες έχουν διπλοκαταχωρηθεί (duplication) στις διεθνείς βάσεις δεδομένων απορρίφθηκαν. Έρευνες που αφορούν σε PCSK9i που δεν βρίσκονται στην κυκλοφορία επίσης απορρίφθηκαν (bococizumab). Οποιαδήποτε διαφοροποίηση υπήρξε μεταξύ των ερευνητών αξιολογήθηκε και λύθηκε με την συμμετοχή του ειδικού ερευνητή (ΑΚ).

Συνολικά, οι αρχικές έρευνες που ανευρέθηκαν έως τον Μάιο 2020 ήταν 3643, εκ των οποίων οι 3583 αποκλείστηκαν επειδή ήταν διπλοκαταχωρημένες, άσχετες με το θέμα, ανασκοπήσεις ή δεν είχαν τον σχεδιασμό μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής. Το συνολικό κείμενο των 60 εναπομεινάντων ερευνών αξιολογήθηκε περαιτέρω και 36 έρευνες αποκλείστηκαν για τους ακόλουθους λόγους: συμπεριελάμβαναν υγιείς συμμετέχοντες (n=8), δεν έκαναν αναφορά στα απαιτούμενα αποτελέσματα (n=1), οι ασθενείς είχαν λάβει μη μονοκλωνικά

αντισώματα PCSK9i ή άλλες παρεμβάσεις (n=7), συμπεριελάμβαναν ασθενείς με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (n=17), οι ασθενείς έπασχαν όλοι από ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=1) ή οι ασθενείς έλαβαν μποκοσιζουμάμπη (n=2). Στις 24 έρευνες που προέκυψαν μόνο τέσσερις (4) τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές μελέτες φάσης 3 αφορούσαν αποκλειστικά πληθυσμό ασθενών με ΣΔ τύπου I ή II, οι οποίοι ελάμβαναν ήδη λόγω μετρίου, υψηλού ή πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου στατίνη ή άλλο υπολιπιδαιμικό παράγοντα, και τυχαιοποιήθηκαν ως προς τη χορήγηση ή όχι (placebo) αναστολέα PCSK9. (Βλ. Πίνακες 3,4).

Τα δεδομένα από τις τέσσερις (4) τυχαιοποιημένες μελέτες όσον αφορά τη φαρμακευτική ουσία, τη δοσολογία, την συχνότητα χορήγησης, τα καταληκτικά σημεία και τις ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν συγκεντρωθεί και επεξεργαστεί από όλους τους ερευνητές.

ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ

Έρευνες που εντοπίστηκαν μετά
από αναζήτηση στην βάση
δεδομένων (n=3524)

Περαιτέρω έρευνες που
εντοπίστηκαν από άλλες πηγές
(n=119)

Έρευνες μετά την απομάκρυνση των
διπλοκαταχωρήσεων (n=2314)

ΕΛΕΓΧΟΣ

Έλεγχος
ερευνών

Έρευνες που αποκλείστηκαν
(n=2254)

ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑ

Αξιολόγηση
ολόκληρου
κειμένου για
καταλληλότητα
(n=60)

Έρευνες που αποκλείστηκαν
(n=36)

Αξιολόγηση
πληθυσμού
(n=24)

Έρευνες που αποκλείστηκαν
(n=20)

ΕΝΤΑΞΗ

Ένταξη
ερευνών (n=4)

Πίνακας 3

Διάγραμμα ροής (flowchart) επιλογής καταλληλότερων μελετών για ένταξη στη μετα-ανάλυση

Πίνακας 4. Τα χαρακτηριστικά των τεσσάρων μελετών που επιλέχθηκαν να αποτελέσουν τη βάση της μετα-ανάλυσης.

A/A	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	CLINICAL TRIALS ID	ΦΑΣΗ	ΧΩΡΑ	ΧΟΡΗΓΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ PCSK9I
1	LEITER	2017	NCT02585778 (ODYSSEY DM-INSULIN)	3	Αυστρία	Στατίνες	Alirocumab 75mg Q2W	placebo	ΣΔΙ&II
					Βέλγιο				
					Γαλλία				
					Γερμανία				
					Ιταλία				
					Ολλανδία				
					Ισπανία				
					Ελβετία				
					Ην. Βασίλειο				
					ΗΠΑ				
2	ROSENSON	2019	NCT02739984 (BANTING)	3	ΗΠΑ, Μεξικό	Στατίνες	Evolocumab	placebo	ΣΔΙΙ
					Καναδάς	ή άλλα υπολιπιδαιμικά	420mg Q4W		
					Ευρώπη	φάρμακα			
3	LORENZATTI	2019	NCT02662569 (BERSON)	3	Αργεντινή	Ατορβαστατίνη	Evolocumab	placebo	ΣΔΙΙ
					Βραζιλία	20mg QD	140mg Q2W ή		
					Καναδάς		420mg QM		
					Κίνα				
					Κολομβία				
					Γαλλία				
					Κορέα				
					Ρωσία				
					Τουρκία, ΗΠΑ				
4	MULLER WIELAND	2019	CT01926782 (ODYSSEY CHOICE I- DM SUBGROUP)	3	ΗΠΑ	Στατίνες	Alirocumab	placebo	ΣΔΙΙ
					Καναδάς	ή άλλα υπολιπιδαιμικά	300mg Q4W		
					Ευρώπη	φάρμακα			
					Ασία				

- Η τυχαιοποιημένη μελέτη ODYSSEY DM-INSULIN από τους Leiter και συν., συμπεριέλαβε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ΣΔ τύπου II (n=441) ή τύπου I (n=76) και επίπεδα στον ορό της LDL-C $\geq 70\text{mg/dl}$ υπό αγωγή με στατίνη, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε συγχορήγηση αλιροκουμάμπης: εικονικού φαρμάκου που χορηγούνταν υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες για 24 εβδομάδες συνολικά. Οι συμμετέχοντες έλαβαν 75mg αλιροκουμάμπης κάθε 2 εβδομάδες και τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η ποσοστιαία αλλαγή στα επίπεδα της LDL-C από την τιμή αναφοράς (baseline) μέχρι την εβδομάδα 24, καθώς επίσης και η αξιολόγηση της ασφάλειας χορήγησης της²².
- Η τυχαιοποιημένη μελέτη OSYSSEY CHOICE I DM-subgroup από τους Muller- Wieland και συν., συμπεριελάμβανε ασθενείς μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ΣΔ τύπου II και αρρυθμιστη υπερχοληστερολαιμία υπό αγωγή με στατίνη στην μέγιστη ανεκτή δόση που έλαβαν επιπλέον είτε αλιροκουμάμπη 300mg κάθε 4 εβδομάδες (n=96) ή εικονικό φάρμακο (n=50) για 48 εβδομάδες συνολικά. Τα καταληκτικά σημεία ήταν η ποσοστιαία αλλαγή στα επίπεδα της LDL-C και του υπόλοιπου λιπιδαιμικού προφίλ από το baseline μέχρι την εβδομάδα 24²⁴.
- Η τυχαιοποιημένη μελέτη BERNON από τους Lorenzatti και συν., συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΔ τύπου II και με LDL-C $\geq 130\text{mg/dl}$ υπό αγωγή με στατίνη, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 2:2:1:1 κι έλαβαν (σε συγχορήγηση με την στατίνη)
 - 140mg εβλοκουμάμπης κάθε 2 εβδομάδες (n=325)
 - 420mg εβλοκουμάμπης ανά μήνα (n=332)
 - εικονικό φάρμακο ανά 2 εβδομάδες (n=164)

- ο εικονικό φάρμακο ανά μήνα (n=160) για 12 εβδομάδες συνολικά.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία αλλαγή στα επίπεδα της LDL-C από το baseline μέχρι την εβδομάδα 12²⁵.

- Τέλος η τυχαιοποιημένη μελέτη BANTING από τους Rosenson και συν., συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΔ τύπου II και αρρύθμιστη υπερχοληστερολαιμία υπό αγωγή με στατίνη οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε συγχορήγηση με εβολουκουμάμπη 420mg ανά μήνα υποδορίως (n=280) ή εικονικό φάρμακο (n=141). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία αλλαγή στα επίπεδα της LDL-C από το baseline μέχρι την εβδομάδα 12²⁶.

Από τους παραπάνω πληθυσμούς αφαιρέθηκαν για την υλοποίηση αυτής της μετα-ανάλυσης οι ασθενείς με ΣΔ τύπου I από την μελέτη ODYSSEY DM- INSULIN μιας και δεν υπήρχε άλλη μελέτη που να πληροί τα κριτήρια και να συμπεριλαμβάνει στον πληθυσμό της ασθενείς με ΣΔ τύπου I. Επίσης, για να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης μεγάλης ετερογένειας μεταξύ των μελετών, αφαιρέθηκαν από τον πληθυσμό της μετα-ανάλυσης οι ασθενείς από την μελέτη BERSON που έλαβαν 140mg εβολουκουμάμπης ανά 2 εβδομάδες ώστε οι 2 μελέτες για την εβολουκουμάμπη να έχουν πληθυσμό με την ίδια δοσολογία και συχνότητα χορήγησης του φαρμάκου.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η κύρια έκβαση που μελετήθηκε στην παρούσα μετα- ανάλυση ήταν η διαφορά μεταξύ της ομάδας των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με PCSK9 αναστολείς και της ομάδας των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο, σχετικά με τη διαφορά- βελτίωση από την έναρξη της μελέτης (Change from baseline- CFB):

1. Των επιπέδων της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C)
2. Των επιπέδων της χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C)
3. Των τριγλυκεριδίων
4. Των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης α [Lp(a)]
5. Των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης Β (apoB)

καθώς και σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης (6) ανεπιθύμητων συμβάντων και (7) σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων.

Ως **σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν** ορίστηκε μια ανεπιθύμητη ενέργεια όπου τα αποτελέσματα της είναι σοβαρά. Περιλαμβάνει τις ακόλουθες εκδηλώσεις:

- Θάνατος οποιουδήποτε από τους συμμετέχοντες που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή.
- Ένα συμβάν που μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές ή να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή των συμμετεχόντων ως αποτέλεσμα της συμμετοχής τους στην κλινική δοκιμή.

- Εκδηλώσεις που οδηγούν σε μια τέτοια κατάσταση όπου οι συμμετέχοντες ενδέχεται να απαιτούν άμεση νοσηλεία ή να αυξήσουν τη διάρκεια της νοσηλείας.
- Τυχόν γεγονότα που οδηγούν σε μόνιμη ή προσωρινή σωματική αναπηρία στο σώμα των συμμετεχόντων. Οποιοδήποτε είδος ανικανότητας θεωρείται επίσης σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια.
- Τυχόν συμβάντα που οδηγούν σε οποιοδήποτε είδος συγγενών ανωμαλιών. Περιλαμβάνει, επίσης, τυχόν περιπτώσεις γενετικών ανωμαλιών που προκύπτουν από τις κλινικές δοκιμές.

Για την αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την CFB, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων (όταν η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν άνω του 50%) και το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων (όταν η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν μικρότερη από 50%). Όσον αφορά στην κατηγορική μορφή των εκβάσεων [(6), (7)] υπολογίστηκε η διαφορά των κινδύνων εμφάνισης των ανεπιθύμητων συμβάντων μεταξύ των δύο ομάδων παρέμβασης. Εκτός από το σύνολο των μελετών που αφορούσαν τη σύγκριση της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου, πραγματοποιήθηκε και ανάλυση υποομάδων (subgroup analysis) ανάλογα με τον τύπο του αναστολέα στον οποίο αναφέρονταν οι μελέτες (αλιροκουμάμπη και εβολοκουμάμπη). Τέλος, το σφάλμα δημοσίευσης ελέγχθηκε με τη δοκιμασία του Egger και την κατασκευή του αντίστοιχου διαγράμματος χοάνης (funnel plot), ενώ η παρουσία ετερογένειας μελετήθηκε με το δείκτη I^2 , τιμές του οποίου πάνω από 50% υποδεικνύουν στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό λογισμικό STATA version 14.0 από ειδικό στατιστικόλόγο.

IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Στην παρούσα μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές οι οποίες αποτελούνταν συνολικά από 1492 ασθενείς, οι 995 εκ των οποίων υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολέα PCSK9 (οι 383 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αλιροκουμάμπη και οι 612 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εβολοκουμάμπη) και οι 497 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο σταθμισμένος μέσος όρος της διάρκειας παρακολούθησης ήταν οι 19,0 εβδομάδες ανάμεσα σε όλες τις κλινικές δοκιμές που συμπεριλήφθηκαν, ενώ ήταν ίσος με 30,1 εβδομάδες και 12 εβδομάδες ξεχωριστά για τις μελέτες στις οποίες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την αλιροκουμάμπη και την εβολοκουμάμπη, αντίστοιχως. Ο χρόνος έκθεσης στη θεραπεία με αναστολέα PCSK9 ισούταν με 18.840 ανθρωπο-εβδομάδες συνολικά, ενώ ο χρόνος έκθεσης ξεχωριστά σε κάθε αναστολέα ισούταν με 11.496 και 7.344 ανθρωπο-εβδομάδες για την αλιροκουμάμπη και την εβολοκουμάμπη, αντίστοιχα.

Στον πίνακα 5 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση, κατά την έναρξή τους, τόσο στο σύνολο όσο και ξεχωριστά, ανάλογα με το φάρμακο που χορηγήθηκε στους ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα παρέμβασης. Όπως φαίνεται, στο σύνολο των μελετών, η μέση ηλικία των ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολέα PCSK9 ισούταν με τα 62,8 έτη και η πλειοψηφία τους (54,6%) ήταν άνδρες. Επίσης, κατά μέσο όρο ο δείκτης μάζας σώματός τους ισούταν με 32 kg/m², ενώ παράλληλα φαίνεται ότι το 48,4% των ασθενών λάμβαναν θεραπεία ινσουλίνης. Αντίστοιχα είναι και τα

μεγέθη ξεχωριστά στις μελέτες ανάλογα με τον τύπο του PCSK9 αναστολέα που χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης.

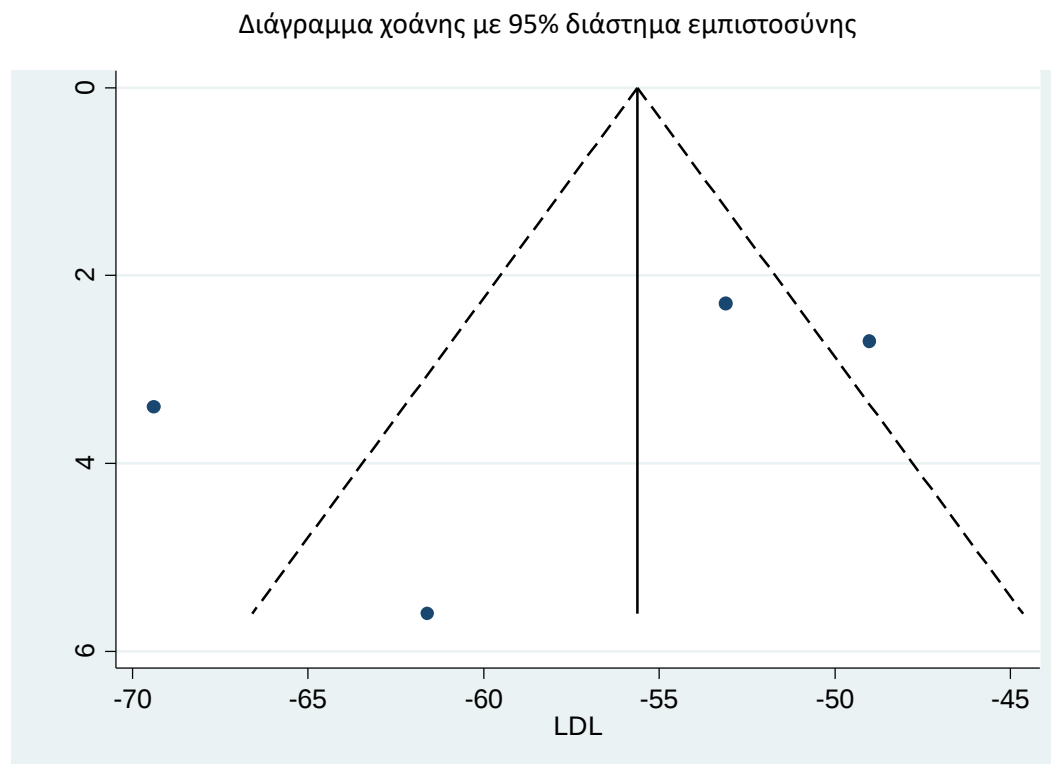
Πίνακας 5. Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση, κατά την έναρξή τους, τόσο στο σύνολο όσο και ξεχωριστά, ανάλογα με το φάρμακο που χορηγήθηκε στους ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα παρέμβασης.

	Συνολικά (N= 1492 συμμετέχοντες, n= 4 μελέτες)	
Χαρακτηριστικά	Υποβολή σε θεραπεία με αναστολέα PCSK9 (N= 995)	Υποβολή σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (N= 497)
Ηλικία (σε έτη) ¹	62,8 ± 0,8	62,7 ± 0,9
Φύλο (% ανδρών)	54,6	53,7
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ; Kg/m ²) ¹	32,0 ± 2,4	32,2 ± 2,7
Χρήση ινσουλίνης (% Ναι)	48,4	48,4
	Μελέτη με τη χρήση της αλιροκουμάμπης (N= 575 συμμετέχοντες, n= 2 μελέτες)	
Χαρακτηριστικά	Υποβολή σε θεραπεία με αλιροκουμάμπη (N= 383)	Υποβολή σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (N= 192)
Ηλικία (σε έτη) ¹	63,4 ± 0,8	63,3 ± 1,0
Φύλο (% ανδρών)	58,7	60,6
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ; Kg/m ²) ¹	33,1 ± 0,7	33,6 ± 1,3
Χρήση ινσουλίνης (% Ναι)	63,4	63,7
	Μελέτη με τη χρήση της εβολοκουμάμπης (N= 917 συμμετέχοντες, n= 2 μελέτες)	
Χαρακτηριστικά	Υποβολή σε θεραπεία με εβολοκουμάμπη (N= 612)	Υποβολή σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (N= 305)
Ηλικία (σε έτη) ¹	62,3 ± 0,4	62,1 ± 0,1
Φύλο (% ανδρών)	50,6	46,7
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ; Kg/m ²) ¹	31,0 ± 3,5	30,7 ± 3,4
Χρήση ινσουλίνης (% Ναι)	33,4	33,2

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

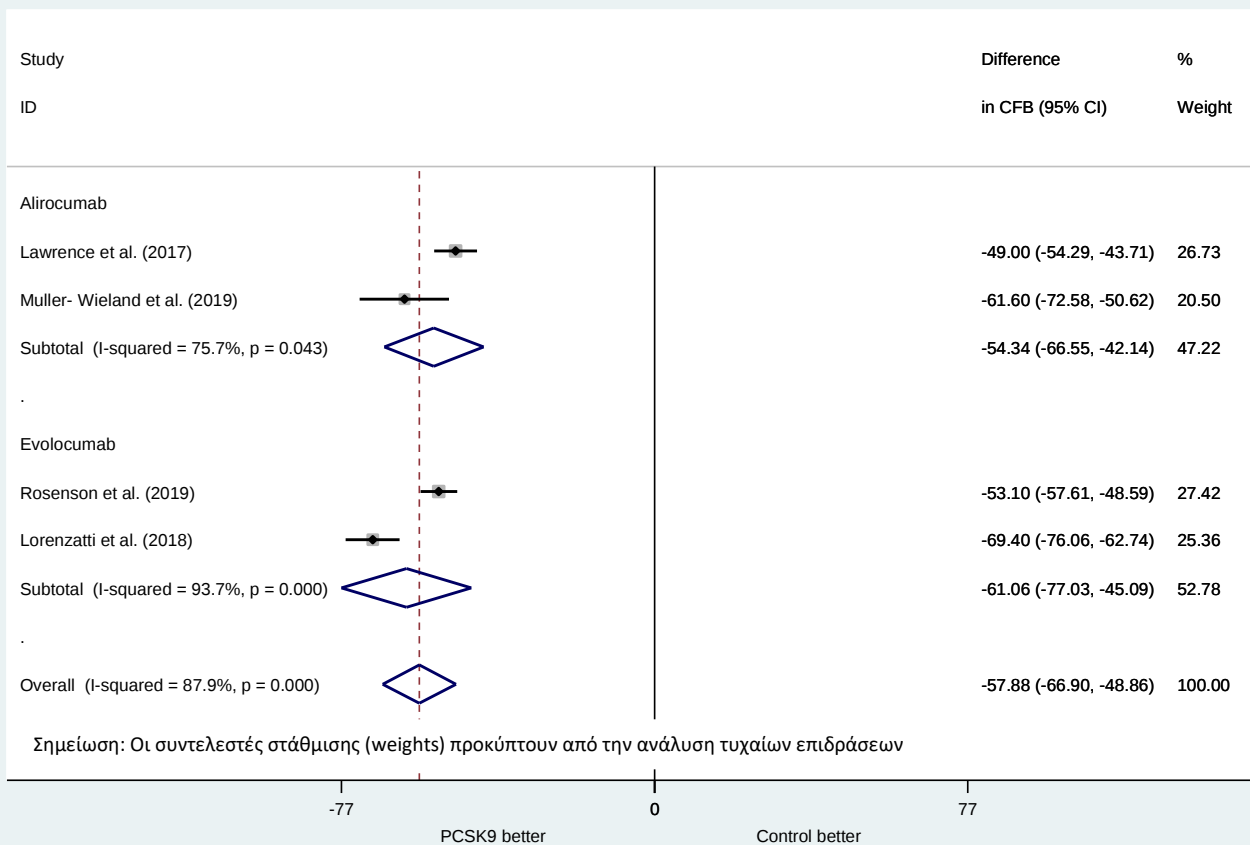
ι) Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL- C)

Στο γράφημα 1 που ακολουθεί παρουσιάζεται το διάγραμμα χοάνης (funnel plot) σχετικά με το σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των επιπέδων της LDL- C. Από το γράφημα φαίνεται να υπάρχει κάποιο μικρό σφάλμα το οποίο όμως δεν είναι στατιστικά σημαντικό σύμφωνα με τη δοκιμασία Egger (Egger's test) (συντελεστής συστηματικού σφάλματος - bias coefficient=-4.82, τυπικό σφάλμα – standard error SE=5.12, $p=0.446$).



Γράφημα 1. Σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των επιπέδων της LDL- C.
s.e. of LDL (standard error): τυπικό σφάλμα της LDL

Στο γράφημα 2 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των επιπέδων της LDL- C, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται η μέση τιμή με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) της διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων της LDL- C. Όπως φαίνεται στο σύνολο των μελετών, σημειώθηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL- C στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με την αντίστοιχη μείωση που σημειώθηκε στην ομάδα ελέγχου (Μέση τιμή= -57.88%, 95% ΔΕ= [-66.90%, -48.86%]). Επίσης, η χορήγηση της αλιροκουμάμπης βρέθηκε πως οδηγεί σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL- C (Μέση τιμή= -54.34%, 95% ΔΕ= [-66.55%, -42.14%]) σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο. Τέλος, όμοια είναι και τα αποτελέσματα σχετικά με την εβολουκουμάμπη, καθώς φάνηκε ότι η χορήγησή της οδηγεί σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL- C (Μέση τιμή= -61.06%, 95% ΔΕ= [-77.03%, -45.09%]), συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επίσης, όπως φαίνεται σημειώθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2 = 87,9\%$, $p\text{-value} < 0,001$).



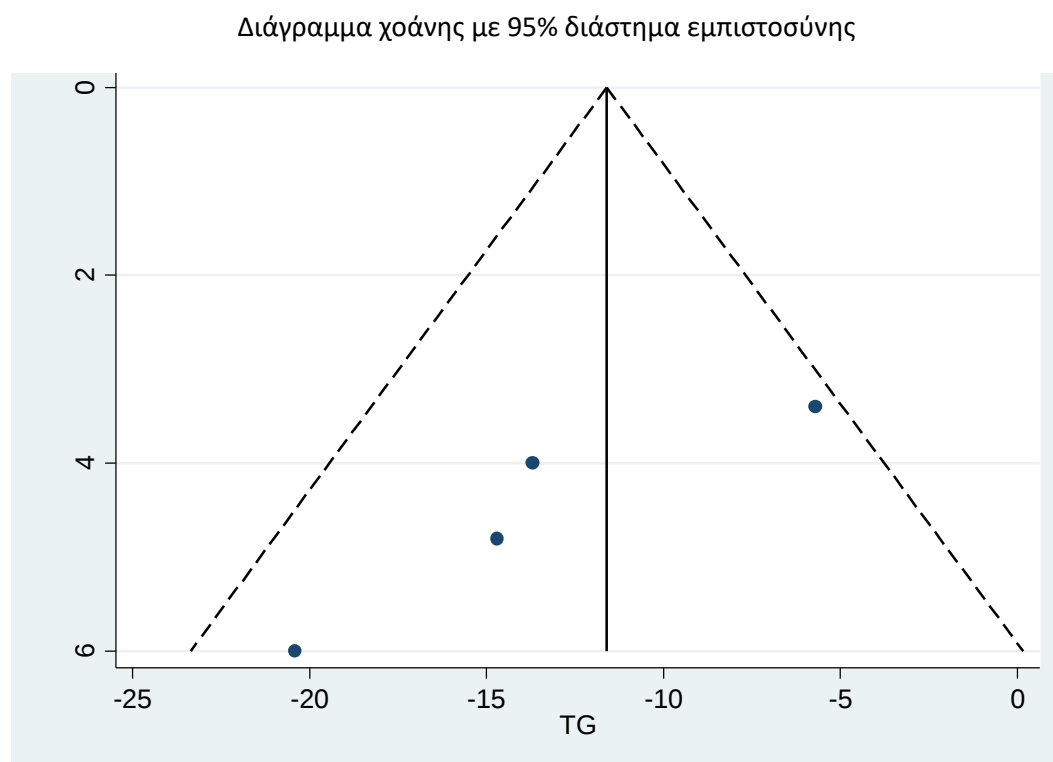
Γράφημα 2. Αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των επιπέδων της LDL- C, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης.

Difference in CFB: διαφορά στην αλλαγή από την αρχική τιμή (change from baseline)

% weight: συντελεστής στάθμισης

ii) Τριγλυκερίδια

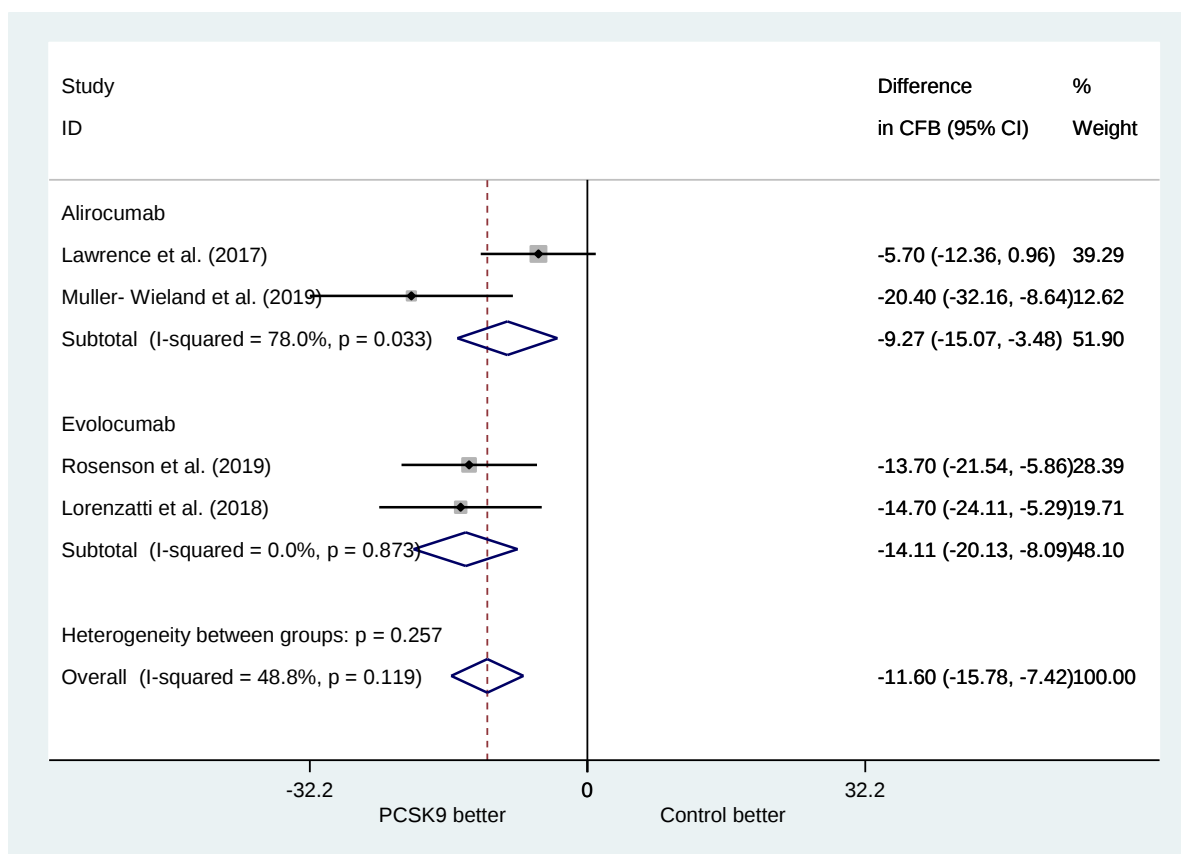
Στο γράφημα 3 που ακολουθεί παρουσιάζεται το funnel plot σχετικά με το σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των τριγλυκεριδίων. Από το γράφημα φαίνεται πως δεν υπάρχει κάποιο σφάλμα το οποίο επιβεβαιώνεται και από το Egger' s test (bias coefficient=-5.53, SE=1.63, p=0.077).



Γράφημα 3. Σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των τριγλυκεριδίων.

s.e (standard error): τυπικό σφάλμα

Στο γράφημα 4 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των τριγλυκεριδίων, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται η μέση τιμή με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την ποσοστιαία μεταβολή των τριγλυκεριδίων. Όπως φαίνεται στο σύνολο των μελετών, σημειώθηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των τριγλυκεριδίων στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με την αντίστοιχη μείωση που σημειώθηκε στην ομάδα ελέγχου (Μέση τιμή= -11.60%, 95% ΔΕ= [-15.78%, -7.42%]). Επίσης, η χορήγηση της αλιροκουμάμπης βρέθηκε πως οδηγεί σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των τριγλυκεριδίων (Μέση τιμή= -9.27%, 95% ΔΕ= [-15.07%, -3.48%]) σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο. Τέλος, όμοια είναι και τα αποτελέσματα σχετικά με την εβολοκουμάμπη, καθώς φάνηκε ότι η χορήγησή της οδηγεί σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των τριγλυκεριδίων (Μέση τιμή= -14.11%, 95% ΔΕ= [-20.13%, -8.09%]), συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Όσον αφορά στην ετερογένεια μεταξύ των μελετών, δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια, στο σύνολό των μελετών ($I^2 = 48.8\%$, $p\text{-value} = 0,119$), ωστόσο σημαντική βρέθηκε να είναι η ετερογένεια των μελετών που αφορούσε στη χορήγηση της αλιροκουμάμπης ($I^2 = 78.0\%$, $p\text{-value} = 0,033$).



Γράφημα 4. Αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των τριγλυκεριδίων, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης.

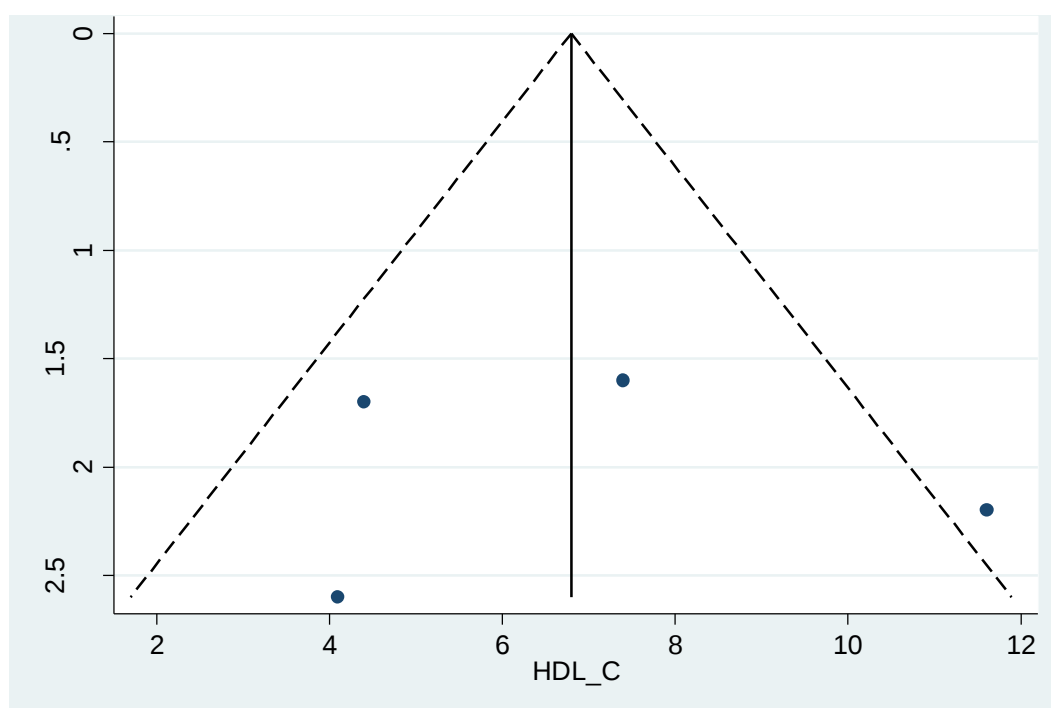
Difference in CFB: διαφορά στην αλλαγή από την αρχική τιμή (change from baseline)

% weight: συντελεστής στάθμισης

iii) Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL- C)

Στο γράφημα 5 που ακολουθεί παρουσιάζεται το funnel plot σχετικά με το σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των επιπέδων της HDL-C. Από το γράφημα φαίνεται πως δεν υπάρχει κάποιο σφάλμα το οποίο επιβεβαιώνεται και από το Egger' s test (bias coefficient=0.81, SE=5.31, p=0.892).

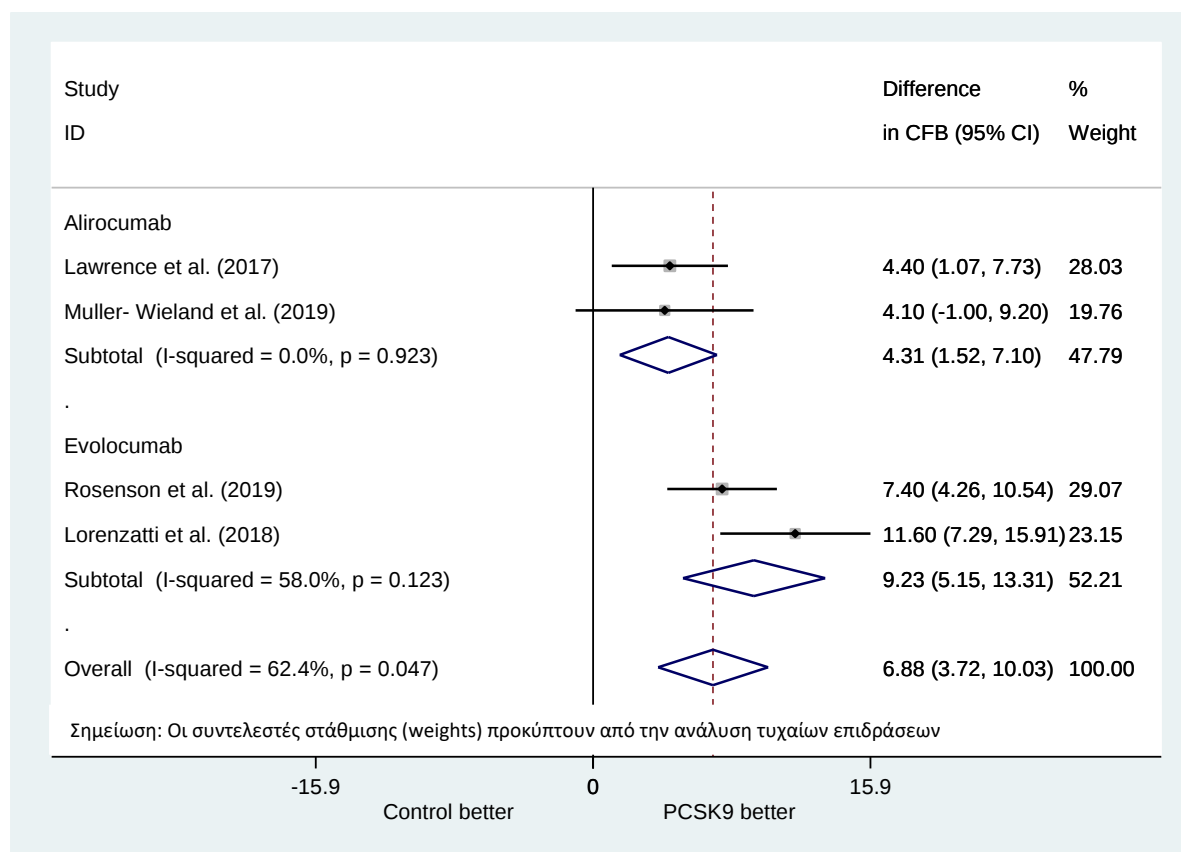
Διάγραμμα χοάνης με 95% διάστημα εμπιστοσύνης



Γράφημα 5. Σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων στη αύξηση των επιπέδων της HDL-C.

s.e. (standard error): τυπικό σφάλμα

Στο γράφημα 6 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται η μέση τιμή με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων της HDL-C. Όπως φαίνεται στο σύνολο των μελετών, σημειώθηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με την αντίστοιχη μείωση που σημειώθηκε στην ομάδα ελέγχου (Μέση τιμή= 6.88%, 95% ΔΕ= [3.72%, 10.03%]). Αναφορικά με την χορήγηση της αλιροκουμάμπης, φάνηκε πως η χορήγηση της αλιροκουμάμπης οδηγεί σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Μέση τιμή= 4.31%, 95% ΔΕ= [1.52%, 7.10%]). Παράλληλα, η χορήγηση της εβολοκουμάμπης, φαίνεται πως οδηγεί σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της HDL-C (Μέση τιμή= 9.23%, 95% ΔΕ= [5.15%, 13.31%]), συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Όσον αφορά στην ετερογένεια μεταξύ των μελετών, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια στο σύνολό τους ($I^2=62.4\%$, $p\text{-value}=0,047$).



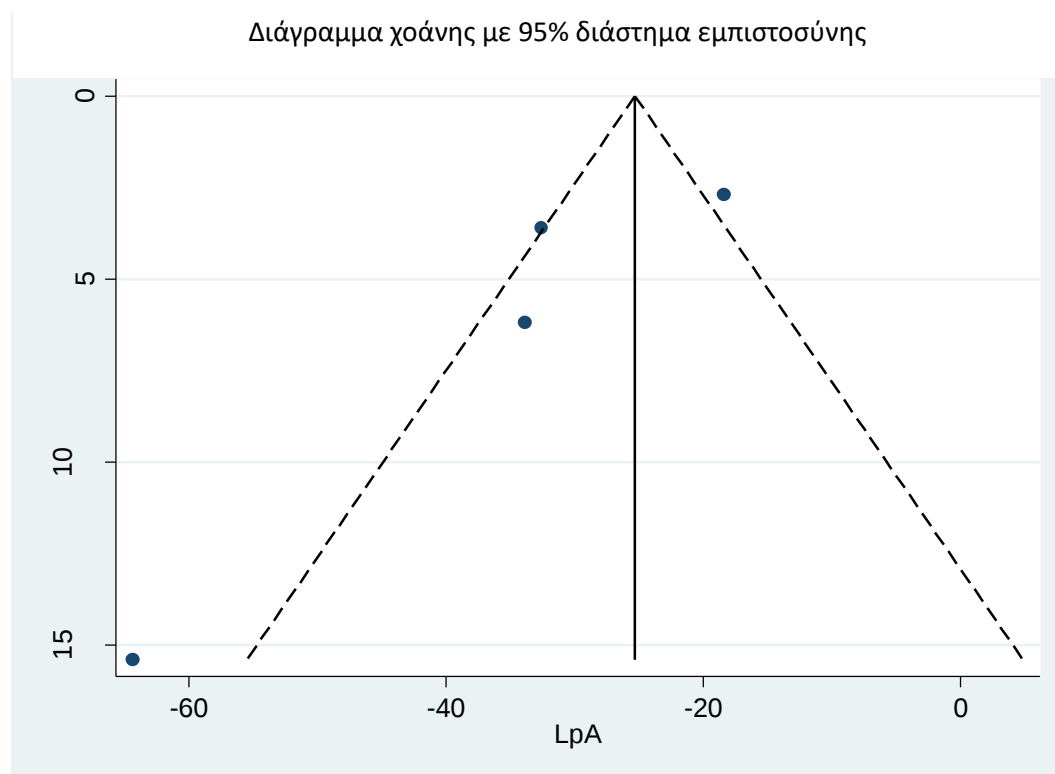
Γράφημα 6. Αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης.

Difference in CFB: διαφορά στην αλλαγή από την αρχική τιμή (change from baseline)

% weight: συντελεστής στάθμισης

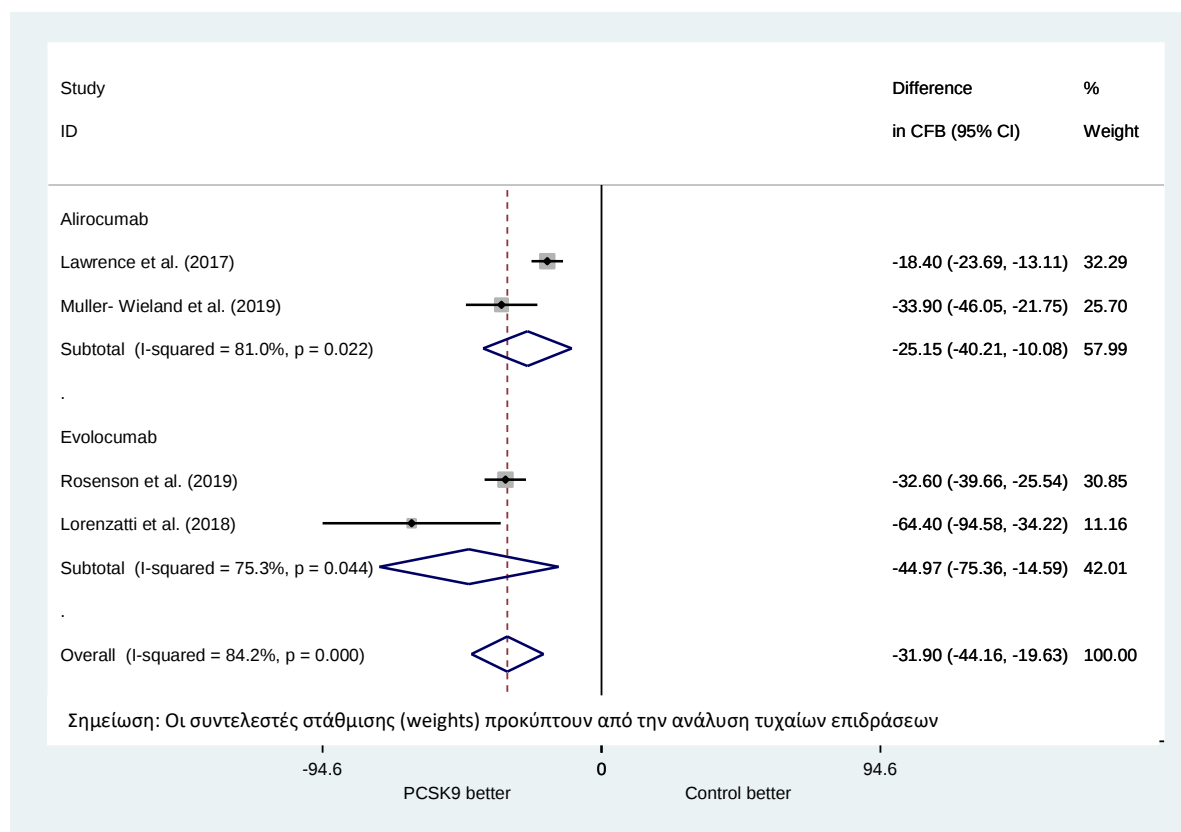
iv) Λιποπρωτεΐνη α (Lp(α))

Στο γράφημα 7 που ακολουθεί παρουσιάζεται το funnel plot σχετικά με το σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης α. Από το γράφημα φαίνεται πως δεν υπάρχει κάποιο σφάλμα το οποίο επιβεβαιώνεται και από το Egger' s test (bias coefficient=-3.87, SE=1.84, $p=0.171$).



Γράφημα 7. Σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης α.
s.e. (standard error): τυπικό σφάλμα

Στο γράφημα 8 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων στην μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης α, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται η μέση τιμή με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης α. Όπως φαίνεται στο σύνολο των μελετών, σημειώθηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης α στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με την αντίστοιχη μείωση που σημειώθηκε στην ομάδα ελέγχου (Μέση τιμή= -31.90%, 95% ΔΕ= [-44.16%, -19.63%]). Αναφορικά με την χορήγηση της αλιροκουμάμπης φάνηκε πως η χορήγηση της οδηγεί σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης α σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Μέση τιμή= -25.15%, 95% ΔΕ= [-40.21%, -10.08%]). Τέλος, η χορήγηση της εβολοκουμάμπης, φαίνεται πως και αυτή οδηγεί σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης α (Μέση τιμή= -44.97%, 95% ΔΕ= [-75.36%, -14.59%]), συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Όσον αφορά στην ετερογένεια μεταξύ των μελετών, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια τόσο στο σύνολό τους ($I^2 = 84.2\%$, $p\text{-value} < 0,001$), όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον τύπο του αναστολέα που χορηγήθηκε (Αλιροκουμάμπη: $I^2 = 81.0\%$, $p\text{-value} = 0,022$, Εβολοκουμάμπη: $I^2 = 75.3\%$, $p\text{-value} = 0.044$).



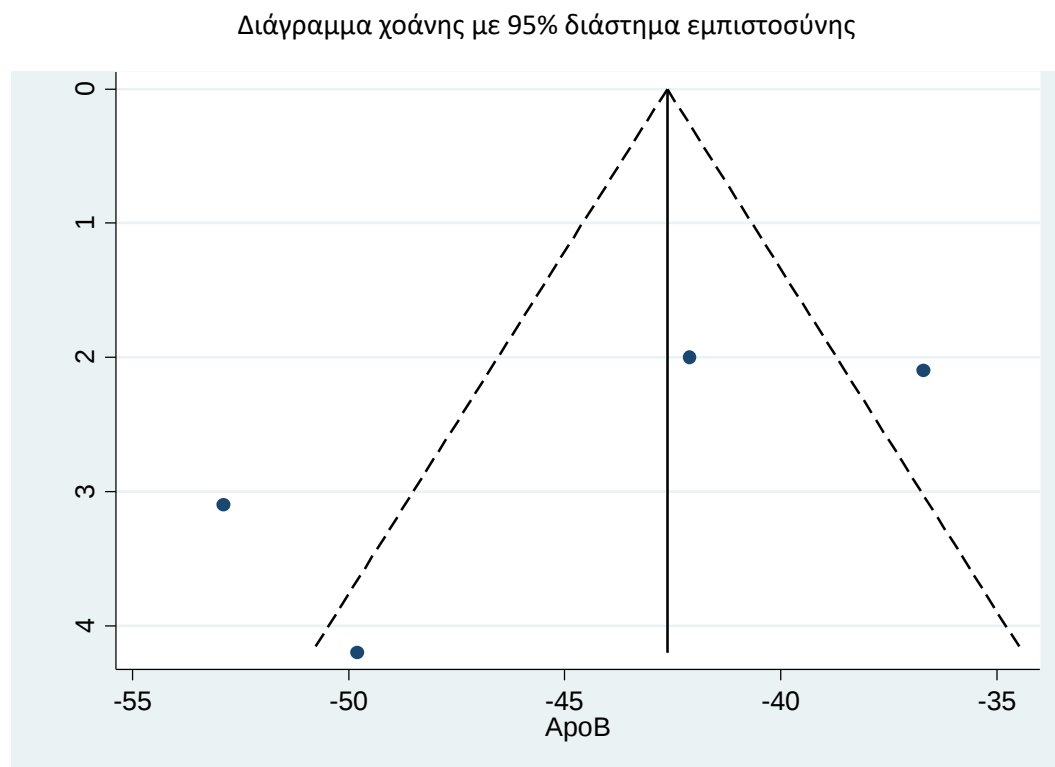
Γράφημα 8. Αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων στην μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης α, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης.

Difference in CFB: διαφορά στην αλλαγή από την αρχική τιμή (change from baseline)

% weight: συντελεστής στάθμισης

ν) Απολιποπρωτεΐνη Β (ΑpoB)

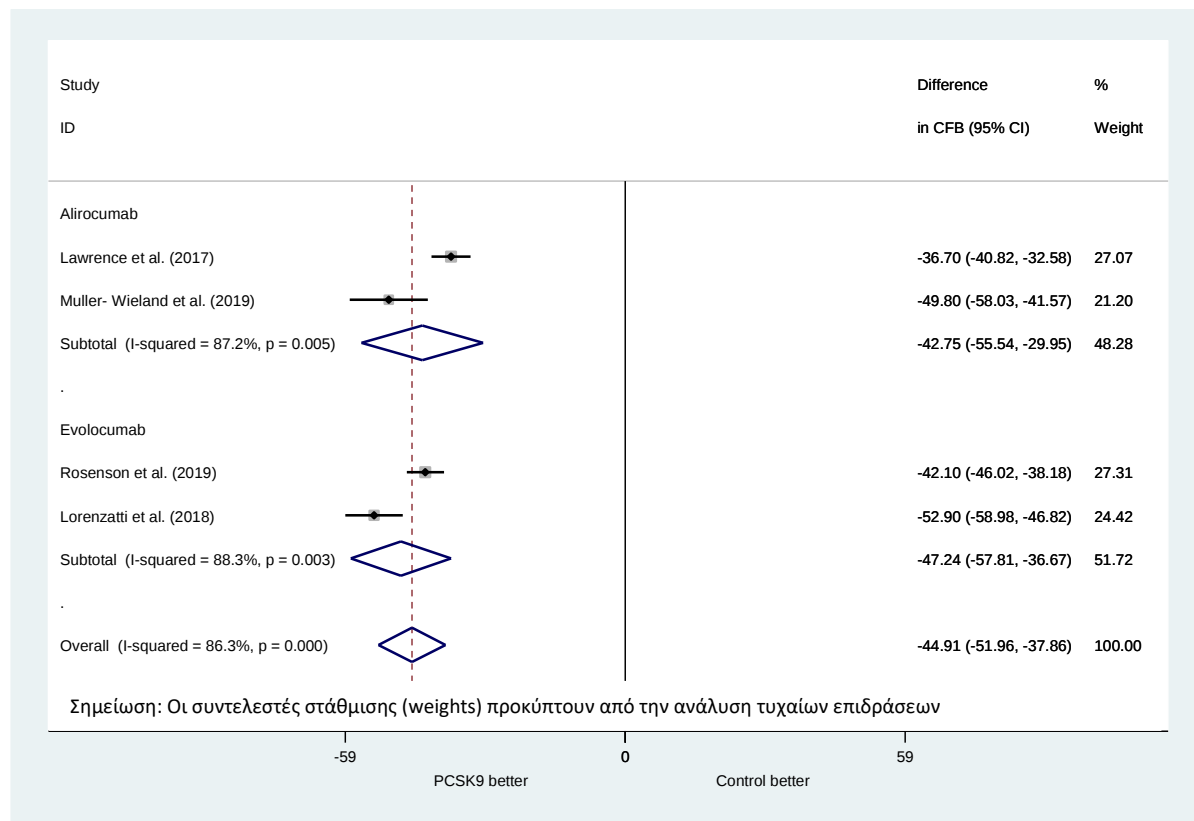
Στο γράφημα 9 που ακολουθεί παρουσιάζεται το funnel plot σχετικά με το σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης Β. Από το γράφημα φαίνεται πως υπάρχει ένα μικρό σφάλμα δημοσίευσης το οποίο όμως δεν είναι στατιστικά σημαντικό σύμφωνα με το Egger' s test (bias coefficient=-6.56, SE=3.95, p=0.239).



Γράφημα 9. Σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης Β.
s.e. (standard error): τυπικό σφάλμα

Στο γράφημα 10 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης B, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται η μέση τιμή με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης B. Όπως φαίνεται στο σύνολο των μελετών, σημειώθηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης B στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με την αντίστοιχη μείωση που σημειώθηκε στην ομάδα ελέγχου (Μέση τιμή= -44.91%, 95% ΔΕ= [-51.96%, -37.86%]). Επίσης, η χορήγηση της αλιροκουμάμπης βρέθηκε πως οδηγεί σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης B (Μέση τιμή= -42.75%, 95% ΔΕ= [-55.54%, -29.95%]) σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο. Τέλος, όμοια είναι και τα αποτελέσματα σχετικά με την εβολοκουμάμπη, καθώς φάνηκε ότι η χορήγησή της οδηγεί σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης B (Μέση τιμή= -47.24%, 95% ΔΕ= [-57.81%, -36.67%]), συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επίσης, όπως φαίνεται σημειώθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2 = 86.3\%$, $p\text{-value} < 0,001$), κάτι το οποίο φάνηκε να ισχύει τόσο για τις μελέτες που αφορούσαν αποκλειστικά στη χορήγηση της αλιροκουμάμπης ($I^2 = 87.2\%$, $p\text{-value} =$

0,005), όσο και τις μελέτες που αφορούσαν αποκλειστικά την χορήγηση της εβολοκουμάμπης ($I^2 = 88.3\%$, $p\text{-value} = 0,003$).



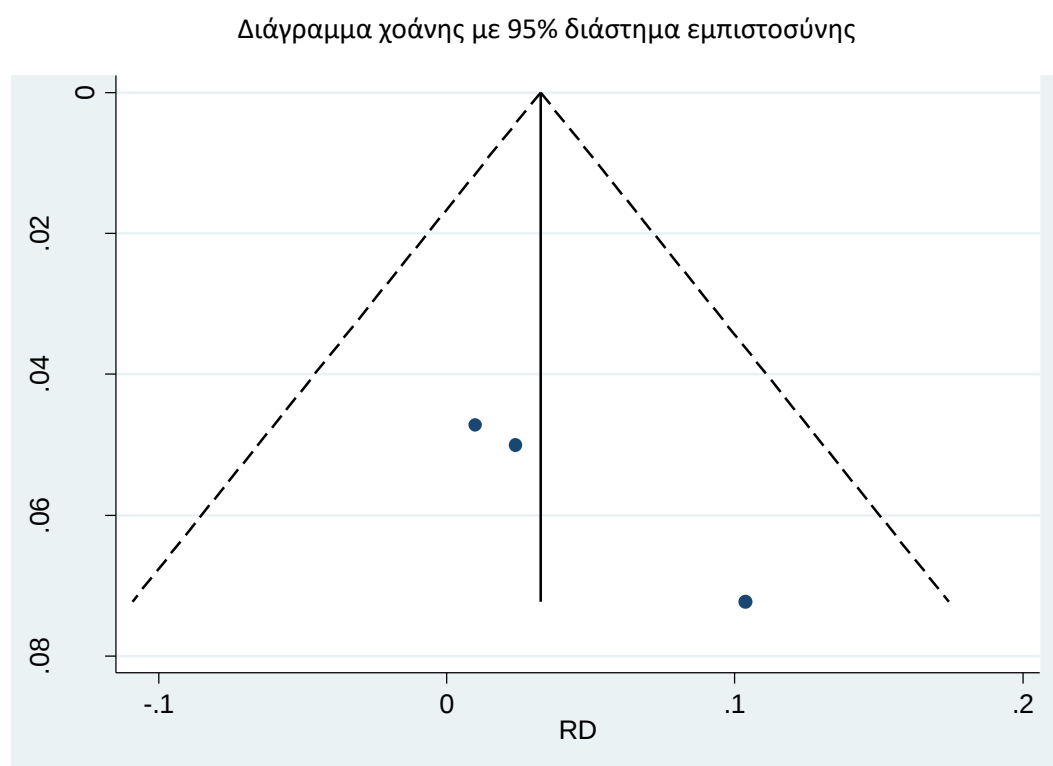
Γράφημα 10. Αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων στη μείωση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης Β, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης.

Difference in CFB: διαφορά στην αλλαγή από την αρχική τιμή (change from baseline)

% weight: συντελεστής στάθμισης

vi) Κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων

Στο γράφημα 11 που ακολουθεί παρουσιάζεται το funnel plot σχετικά με το σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων. Από το γράφημα φαίνεται πως υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης κάτι το οποίο επιβεβαιώνεται και από το Egger' s test (bias coefficient=3.70, SE=0.19, $p=0.033$).

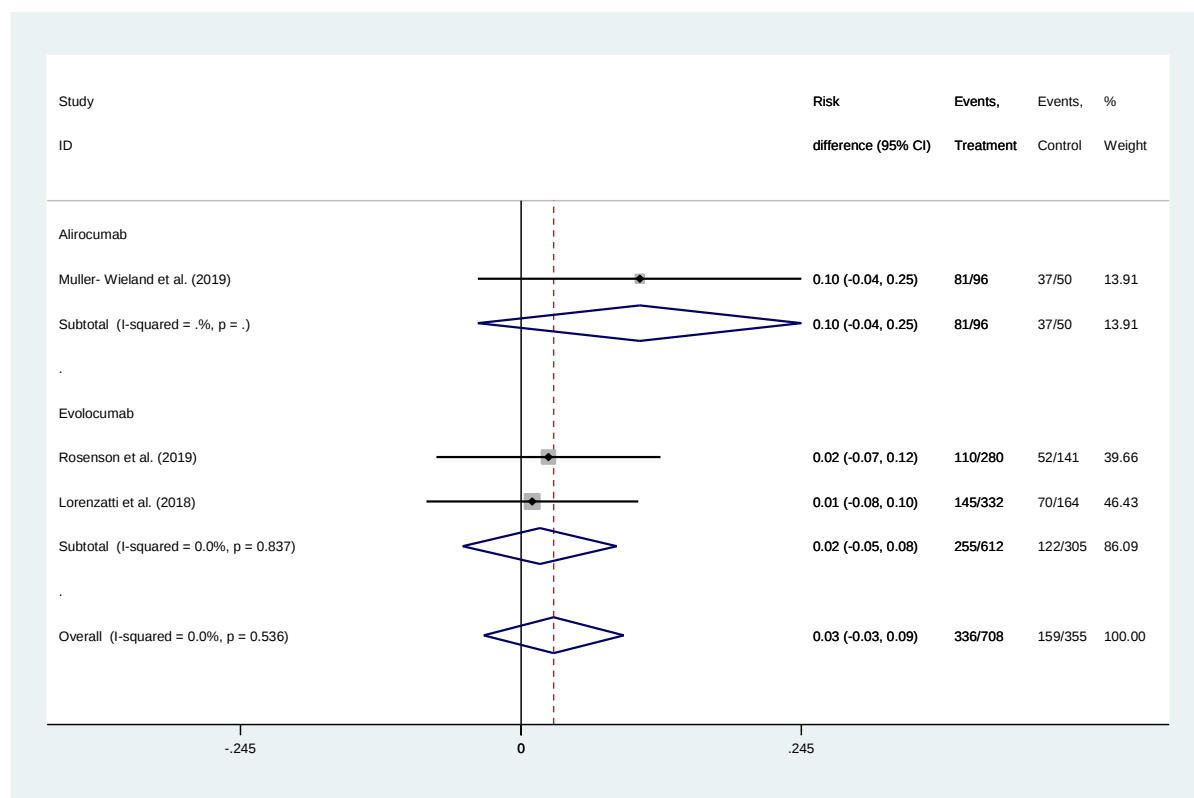


Γράφημα 11. Σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων.

s.e. (standard error): τυπικό σφάλμα

Στο γράφημα 12 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται η διαφορά των κινδύνων εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων μεταξύ των δύο ομάδων με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Όπως φαίνεται, δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, τόσο στο σύνολο των μελετών (Διαφορά κινδύνων= 0.03, 95% ΔΕ= [-0.03, 0.09]), όσο και ξεχωριστά στις μελέτες που αφορούσαν τη χορήγηση της εβολουκουμάμπης (Διαφορά κινδύνων= 0.02, 95% ΔΕ= [-0.05, 0.08]). Όσον αφορά τις μελέτες για την αλιροκουμάμπη, μόνο από την μία μελέτη μπόρεσαν να συλλεχθούν τα δεδομένα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες μιας και από την δεύτερη δεν υπήρχαν ξεχωριστά αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών με ΣΔ τύπου I και II. Φάνηκε από την μία μελέτη για την αλιροκουμάμπη, ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων (Διαφορά κινδύνων= 0.10, 95% ΔΕ= [-0.04, 0.25]). Επίσης, όπως φαίνεται δεν σημειώθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2 = 0,0\%$, $p\text{-value} = 0,536$), κάτι το οποίο φάνηκε να ισχύει και για τις μελέτες που αφορούσαν αποκλειστικά την χορήγηση της εβολουκουμάμπης ($I^2 = 0,0\%$, $p\text{-value} = 0,837$).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα εμφάνισης άνω του 1% ήταν και για τις δύο ομάδες οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και η φαρυγγίτιδα, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, επιδείνωση του διαβήτη, η αρτηριακή υπέρταση, η οσφυαλγία, η κεφαλαλγία και η διάρροια ενώ όσο αφορά τον εργαστηριακό έλεγχο υπήρξε κάτω του 1% αύξηση των τιμών των ηπατικών ενζύμων αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ALT>3x του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) και αύξηση της τιμής της κρεατινικής κινάσης CK >5x ULN.



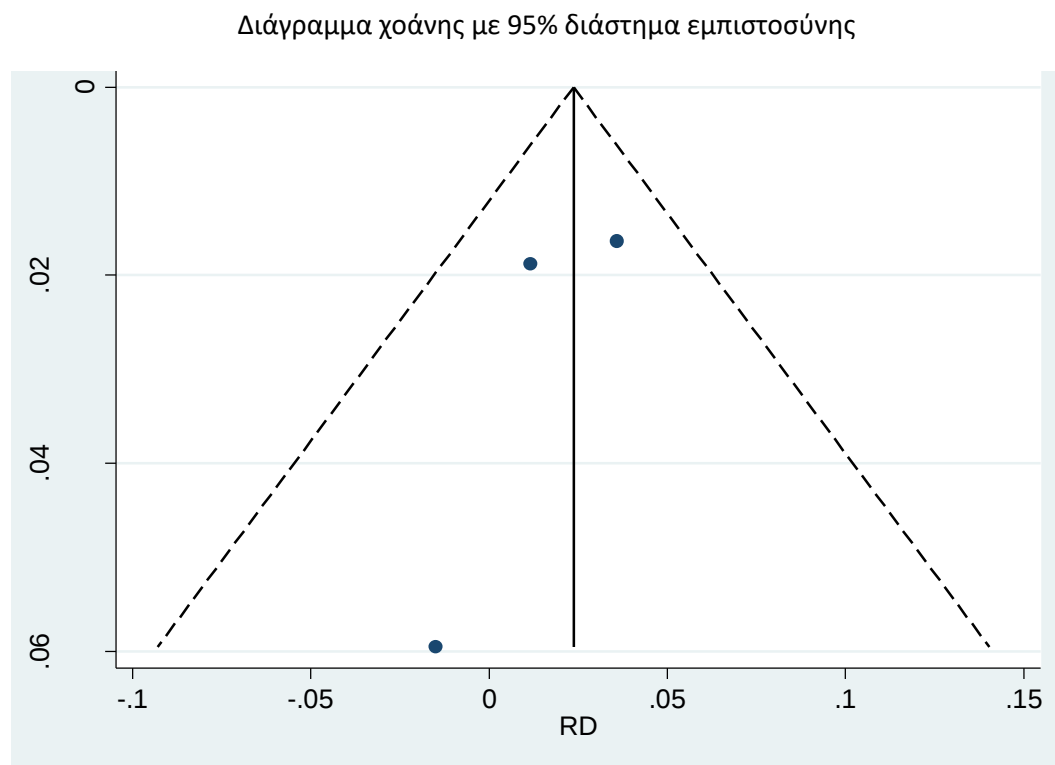
Γράφημα 12. Αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης.

Difference in CFB: διαφορά στην αλλαγή από την αρχική τιμή (change from baseline)

% weight: συντελεστής στάθμισης

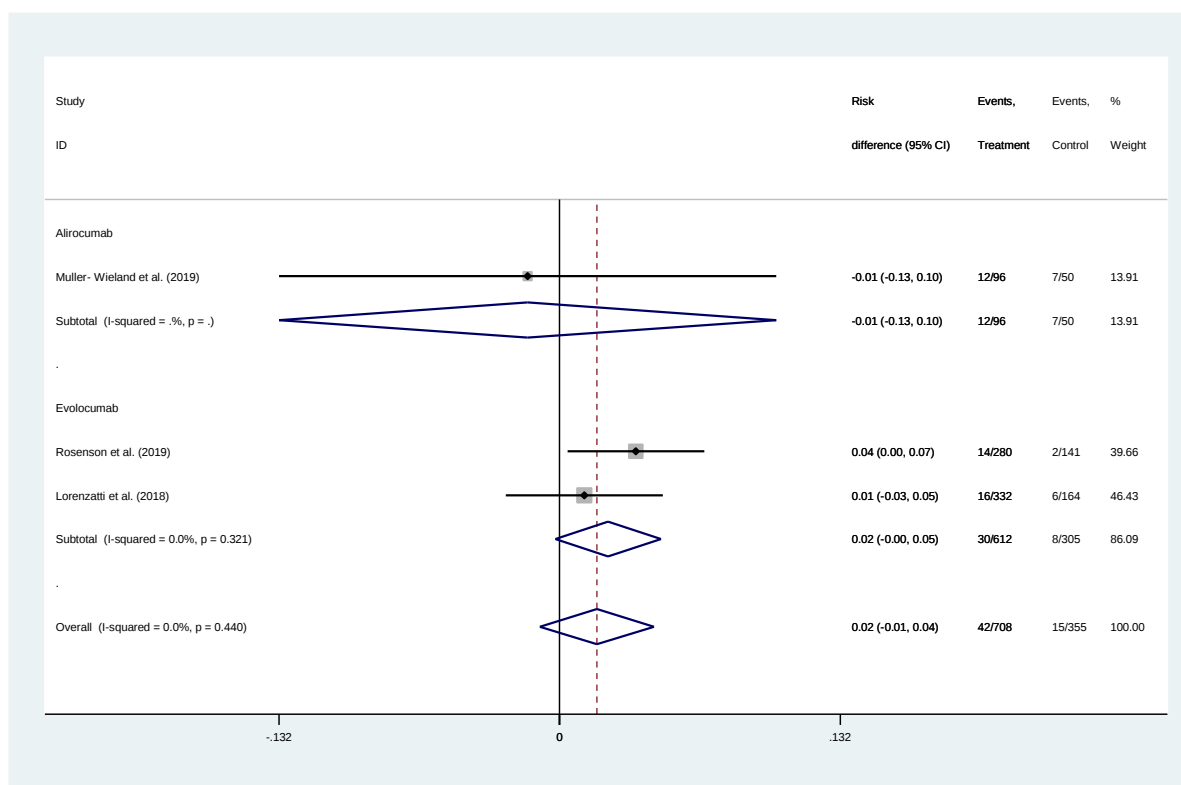
vii) Κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων

Στο γράφημα 13 που ακολουθεί παρουσιάζεται το funnel plot σχετικά με το σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων. Από το γράφημα φαίνεται πως υπάρχει ένα μικρό σφάλμα δημοσίευσης το οποίο όμως δεν είναι στατιστικά σημαντικό σύμφωνα με το Egger's test (bias coefficient=-1.13, SE=1.24, p=0.531).



Γράφημα 13. Σφάλμα δημοσίευσης των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των PCSK9 αναστολέων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων.
s.e. (standard error): τυπικό σφάλμα

Στο γράφημα 14 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται η διαφορά των κινδύνων εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων μεταξύ των δύο ομάδων με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Όπως φαίνεται, δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, τόσο στο σύνολο των μελετών (Διαφορά κινδύνων= 0.02, 95% ΔΕ= [-0.01, 0.04]), όσο και ξεχωριστά στις μελέτες που αφορούσαν τη χορήγηση της εβολουκουμάμπης (Διαφορά κινδύνων= 0.02, 95% ΔΕ= [-0.002, 0.048]). Όσον αφορά τις μελέτες για την αλιροκουμάμπη, μόνο από την μία μελέτη μπόρεσαν να συλλεχθούν τα δεδομένα για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μιας και από την δεύτερη δεν υπήρχαν ξεχωριστά αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών με ΣΔ τύπου I και II. Φάνηκε από την μία μελέτη για την αλιροκουμάμπη, ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (Διαφορά κινδύνων= -0.01, 95% ΔΕ= [-0.13, 0.10]). Επίσης, όπως φαίνεται δεν σημειώθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2 = 0,0\%$, $p\text{-value} = 0,440$), κάτι το οποίο φάνηκε να ισχύει και για τις μελέτες που αφορούσαν αποκλειστικά την χορήγηση της εβολουκουμάμπης ($I^2 = 0,0\%$, $p\text{-value} = 0,321$).



Γράφημα 14. Αποτελεσματικότητα της χορήγησης των PCSK9 αναστολέων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και ξεχωριστά ανάλογα με τον αναστολέα ο οποίος χορηγήθηκε στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης.

Difference in CFB: διαφορά στην αλλαγή από την αρχική τιμή (change from baseline)

% weight: συντελεστής στάθμισης

V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πολλοί ασθενείς με ΣΔ τύπου II και υπερχοληστερολαιμία αντιμετωπίζουν μέτριο ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και ενώ λαμβάνουν υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνη συνεχίζουν να έχουν αυξημένα επίπεδα LDL-C και non-HDL-C τα οποία υπερβαίνουν τα προτεινόμενα από τις κατευθυντήριες οδηγίες²⁷. Τα επιμόνως αυξημένα επίπεδα της LDL-C και non-HDL-C μπορεί να προέρχονται από ανεπαρκή αποτελεσματικότητα της υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες μέτριας ή υψηλής δράσης, από έλλειψη σωστής τιτλοποίησης της δόσης των στατινών με αποτέλεσμα την λήψη στατινών χαμηλής δράσης²⁸ ή από εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη στατίνη και αδυναμία αύξησης της δόσης²⁹. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί πως σε διαβητικούς ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου οι οποίοι θεραπεύονταν με υψηλής δράσης στατίνη, υψηλότερα επίπεδα VLDL-C και μικρά σωματίδια VLDL πλούσια σε χοληστερόλη σχετιζόνταν με αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης αθηρωματικών καρδιαγγειακών συμβάντων³⁰.

Αυτή η μετα-ανάλυση των τεσσάρων (4) τυχαιοποιημένων μελετών αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια χορήγησης των PCSK9 αναστολέων σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II και υπερχοληστερολαιμία που παρά την λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνη είχαν αυξημένα επίπεδα LDL-C ή non-HDL-C και που λόγω της νόσου τους κρίνονται ως μετρίου, υψηλού ή πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Αποτελούνταν συνολικά από 1492 ασθενείς, οι 995 εκ των οποίων υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολέα PCSK9 (οι 383 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αλιροκουμάμπη και οι 612 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εβολοκουμάμπη) και οι 497 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (placebo). Ο

σταθμισμένος μέσος όρος της διάρκειας παρακολούθησης ήταν οι 19,0 εβδομάδες ανάμεσα σε όλες τις κλινικές δοκιμές που συμπεριλήφθηκαν. Η μέση ηλικία των ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολέα PCSK9 ισούταν με τα 62,8 έτη και η πλειοψηφία τους (54,6%) ήταν άνδρες. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα ανέδειξαν στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL- C στην ομάδα που έλαβε αναστολείς PCSK9, σε σύγκριση με την αντίστοιχη μείωση που σημειώθηκε στην ομάδα ελέγχου (Μέση τιμή= -57.88%, 95% ΔΕ= [-66.90%, -48.86%]) και οι περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν τον επιθυμητό στόχο σε επίπεδα LDL-C $\leq$ 55mg/dl. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα για το υπόλοιπο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών, όσον αφορά τα τριγλυκερίδια, την HDL-C, την λιποπρωτεΐνη Α και την απολιποπρωτεΐνη Β. Αυτή η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ αφορούσε αμφότερες τις φαρμακευτικές ουσίες των PCSK9i, δηλαδή την αλιροκουμάμπη και την εβολοκουμάμπη, καθώς επίσης και τα δύο δοσολογικά σχήματα χορήγησης της αλιροκουμάμπης (75mg αλιροκουμάμπης κάθε 2 εβδομάδες και 300mg αλιροκουμάμπης κάθε 4 εβδομάδες). Οι έρευνες που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση και αφορούσαν την εβολοκουμάμπη είχαν πληθυσμό που ελάμβανε την φαρμακευτική ουσία σε ίδια δοσολογία και συχνότητα χορήγησης, αν και η εβολοκουμάμπη δύναται να χορηγηθεί και διεβδομαδιαίως σε δοσολογία 140mg. Τα συνολικά αποτελέσματα, επίσης, έδειξαν ότι δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων (Διαφορά κινδύνων= 0.03, 95% ΔΕ= [-0.03, 0.09]), και σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (Διαφορά κινδύνων= 0.02, 95% ΔΕ= [-0.01, 0.04]).

Αυτά τα πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα φαίνεται να δίνουν λύση στην επίτευξη των επιθυμητών στόχων των επιπέδων LDL-C που προτείνονται. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες διαβητικοί ασθενείς με **πολύ υψηλό** καρδιαγγειακό κίνδυνο έχουν σαν επιθυμητό στόχο την μείωση της τιμής LDL-C < 55mg/dl (κατηγορία IA), ενώ ασθενείς με **ΣΔ υψηλού** καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν στόχο την τιμή της LDL-C < 70mg/dl (κατηγορία IA).

Αξίζει να σημειωθεί πως η αποτελεσματικότητα των αναστολέων PCSK9 όσον αφορά την μείωση της τιμής της LDL-C στους διαβητικούς ασθενείς βάσει αυτής της μετα-ανάλυσης δεν φαίνεται να διαφέρει από την αντίστοιχη αποτελεσματικότητα τους σε μη διαβητικούς ασθενείς όπως φαίνεται από τις μεγάλες πολυκεντρικές διεθνείς μελέτες που έγιναν και έδωσαν το έναυσμα για την χορήγηση αυτών των μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Η μελέτη FOURIER το 2017 από τους Sabatine και συν., συμπεριέλαβε 27564 ασθενείς με κλινικά αποδεδειγμένη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο υπό αγωγή με τουλάχιστον 20mg ατορβαστατίνης και είτε επίπεδα νηστείας LDL-C $\geq$ 70mg/dl ή επίπεδα non-HDL-C $\geq$ 100mg/dl. Οι ασθενείς στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν για συγχορήγηση είτε εβολουκουμάμπης (140mg ανά 2 εβδομάδες ή 420mg ανά 4 εβδομάδες) ή εικονικού φαρμάκου με μέση περίοδο παρακολούθησης 2,2 χρόνια. Τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα, δηλαδή ο καρδιαγγειακός θάνατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη ή η επαναγγείωση των στεφανιαίων. Αυτή η μεγάλη μελέτη απέδειξε την μεγάλη αποτελεσματικότητα της εβολουκουμάμπης στη μείωση της LDL-C αφού η τιμή της LDL-C μειώθηκε σε μέση τιμή 30mg/dl, ενώ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ασθενών με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή

στο ποσοστό των ασθενών που αποχώρησαν από την μελέτη εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης, η εβλοκουμάμπη μείωσε στην μελέτη FOURIER τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα σημαντικά περισσότερο από ότι το εικονικό φάρμακο (9.8% vs 11.3%; HR: 0.85; 95% CI: 0.79-0.92, $p < 0.001$) με ίδια αποτελέσματα μεταξύ των υποομάδων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με την χαμηλότερη τιμή LDL-C στο baseline (μέση τιμή 74mg/dl). Τα ατομικά αποτελέσματα (έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επαναγγείωση των στεφανιαίων) μειώθηκαν επίσης στην ομάδα της εβλοκουμάμπης. Παρά ταύτα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στην ολική θνητότητα (HR: 1.04; 95% CI: 0.91-1.19, p : 0.54) ή στην καρδιαγγειακή θνητότητα (HR: 1.05; 95% CI: 0.88-1.25, p : 0.62)³¹.

Από την άλλη, οι μελέτες ODYSSEY, στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 25000 ασθενείς, απέδειξαν την αποτελεσματικότητα της αλιροκουμάμπης στην στατιστικά σημαντική βελτίωση των επιπέδων LDL-C και του υπόλοιπου λιπιδαιμικού προφίλ³²⁻³⁵. Όσον αφορά δε την μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων, η ODYSSEY OUTCOMES με 18924 ασθενείς με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου εντός 12 μηνών έδειξε ότι προσθέτοντας στην ήδη υπάρχουσα αγωγή με στατίνη την αλιροκουμάμπη μειώνεται το ποσοστό εμφάνιση του πρώτου μείζονος καρδιαγγειακού συμβάντος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο³⁶.

Με βάση λοιπόν την υπάρχουσα βιβλιογραφία και τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης μπορούμε να πούμε ότι οι αναστολείς της PCSK9 είναι ένα σημαντικό όπλο στην ιατρική φαρέτρα για την μείωση της LDL-C, τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ ασθενών με καρδιαγγειακό κίνδυνο, εχόντων ή μη

σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, χωρίς ουσιαστικά να επιβαρύνουν τους ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες ικανές να εμποδίσουν τη χορήγησή τους. Παρόλα αυτά, αξίζει να σημειωθεί πως οι μέχρι τώρα ενδείξεις χορήγησης των αποτελεσματικών αυτών φαρμάκων περιορίζονται στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων με εξαίρεση την οικογενή υπερχοληστερολαιμία, εξαιτίας της ανεπάρκειας της παγκόσμιας επιστημονικής βιβλιογραφίας σε έρευνες που να κατοχυρώνουν στατιστικά τη δράση τους και ως μέσα πρωτογενούς πρόληψης. Αποτελεί αισιόδοξο στοιχείο η έναρξη διενέργειας τυχαιοποιημένων μελετών με στόχο την εδραίωση των PCSK9i και ως φάρμακα πρωτογενούς πρόληψης, στις οποίες συμμετέχει ενεργά και η Ελλάδα (AMGEN Study 20170625).

Να σημειωθεί ότι στη μετα-ανάλυση αυτή παρατηρήθηκε ετερογένεια μεταξύ των PCSK9i εξαιτίας της συμπερίληψης δύο διαφορετικών αναστολέων (αλιροκουμάμπη και εβολοκουμάμπη) και του διαφορετικού δοσολογικού σχήματος τους. Δυστυχώς λόγω του μειωμένου αριθμού μελετών που τηρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, δεν υπήρχε η δυνατότητα για συμπερίληψη περισσότερων μελετών και άρα περισσότερων δειγμάτων προς εξομάλυνση των διαφορών μεταξύ τους. Κρίνεται εξαιρετικά σημαντική η περαιτέρω διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών με PCSK9i ώστε να εδραιωθούν τα αποτελέσματα των ήδη υπαρχόντων μελετών και να μειωθεί η ετερογένεια μεταξύ των δειγμάτων των επερχόμενων μετα-αναλύσεων.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί η σημαντική μείωση στην LDL-C που προκαλείται από την εξαιρετικά αποτελεσματική ομάδα των στατινών, οι οποίες εξακολουθούν να αποτελούν το συχνότερα χρησιμοποιημένο υπολιπιδαιμικό φάρμακο των ιατρών παγκοσμίως³⁷. Στην αποτελεσματικότητα

αυτή φαίνεται να μπορεί εύκολα και ασφαλώς να προστεθεί η νεοεμφανισθείσα ομάδα των αναστολέων PCSK9, ώστε να επιτυγχάνονται οι επιθυμητοί στόχοι στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Αυτό που μένει είναι να αποδειχθεί η επίδραση του εξαιρετικού συνδυασμού τους στην επιβίωση των ασθενών, διενεργώντας περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης, ώστε να εμπλουτιστεί η παγκόσμια επιστημονική βιβλιογραφία με μελέτες εφάμιλλες των μελετών για στατίνες, όπως για παράδειγμα τη μελέτη WOSCHOPS όπου οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν εκτενώς μέχρι και 20 χρόνια μετά το τέλος της μελέτης³⁸.

VI. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στην πολυπληθή ομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι χαρακτηρίζονται και από μέτριο ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, η αλιροκουμάμπη και η εβολοκουμάμπη είναι δύο καλά ανεκτές φαρμακευτικές ουσίες που μπορούν να βελτιώσουν στατιστικά σημαντικά το λιπιδαιμικό προφίλ αυτών των ασθενών. Κρίνεται απαραίτητο όπως διενεργηθούν περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης που θα περιλαμβάνουν αποκλειστικά ασθενείς με ΣΔ, ώστε να εδραιωθεί η θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας στους ασθενείς αυτούς με αναστολείς PCSK9.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι αναστολείς της πρωτεάσης PCSK9 (PCSK9i) είναι ισχυρά αντιλιπιδαιμικά φάρμακα που έχουν δείξει ότι βελτιώνουν τα κλινικά καταληκτικά σημεία σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Παρά ταύτα, δεν είναι απολύτως σαφές πόσο αποτελεσματικοί είναι σε ασθενείς μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Επίσης παραμένει ασαφής εάν η αποτελεσματικότητα των PCSK9i διαφέρει αναλόγως των διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών (αλιροκουμάμπη και εβολοκουμάμπη) και της δοσολογίας. Για αυτό τον σκοπό, χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την μετα-ανάλυση προσφάτως δημοσιευμένες μελέτες ώστε να αξιολογηθεί συστηματικώς η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των PCSK9i αναλύοντας το λιπιδαιμικό προφίλ, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα κλινικά καταληκτικά σημεία σε ασθενείς μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ΣΔ τύπου II.

Μεθοδολογία: Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) που συνέκριναν τους PCSK9i με εικονικό φάρμακο σε διαβητικούς ασθενείς μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ανακτήθηκαν από ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων από δύο ανεξάρτητους ερευνητές με ημερομηνία δημοσίευσης από τον Ιανουάριο 2013 έως τον Ιούνιο 2020. Στα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια περιλαμβάνονται η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) και άλλο λιπιδαιμικό προφίλ και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την θεραπεία. Επίσης πραγματοποιήθηκε ανάλυση των υποομάδων βάση του τύπου της ουσίας και της δοσολογίας.

Αποτελέσματα: Τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και κανένα αποκλεισμού. Οι PCSK9i βελτίωσαν σημαντικά τα επίπεδα της LDL-C και του υπόλοιπου λιπιδαιμικού προφίλ ($P < 0.05$). Οι δοσολογίες 75mg αλιροκουμάμπης κάθε 2 εβδομάδες, 300mg αλιροκουμάμπης κάθε 4 εβδομάδες και 420mg εβολουκουμάμπης κάθε 4 εβδομάδες φαίνεται να προκαλούν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C, σε σύγκριση με την αντίστοιχη μείωση που σημειώθηκε στην ομάδα ελέγχου (Μέση τιμή= -57.88%, 95% ΔΕ= [-66.90%, -48.86%]). Γενικά, τα μονοκλωνικά αντισώματα PCSK9 ήταν ασφαλή χωρίς να υπάρχει σημαντικά στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσο αφορά τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (Διαφορά κινδύνων= 0.02, 95% ΔΕ= [-0.01, 0.04]).

Συμπέρασμα: Η αλιροκουμάμπη και η εβολουκουμάμπη είναι δύο καλά ανεκτές φαρμακευτικές ουσίες που μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ΣΔ τύπου II.

ABSTRACT

Introduction: Proprotein Convertase Subtilisin – kexin 9 (PCSK9) inhibitors (PCSK9i) are powerful means to lower blood lipid levels, which have already proved that they improve the clinical outcomes in hypercholesterolemic patients. Nevertheless, it is still not completely clear how effective they are in patients of medium, high, and very high cardiovascular risk having diabetes mellitus type II. In addition, it is unclear if the drug substances (alirocumab and evolocumab) and the different dosages have different efficacies. For this reason, recently published trials were used in this meta-analysis in order to systematically assess the efficacy and safety of PCSK9i, examining the lipid profile, the adverse outcomes and the clinical endpoints in patients of medium, high and very high cardiovascular risk having diabetes mellitus type II.

Methodology: Randomized Controlled Trials (RCTs) that compared the PCSK9i with placebo in diabetics of medium, high and very high cardiovascular risk were retrieved from electronic databases by two independent investigators with publication dates from January 2013 until June 2020. In the efficacy and safety results low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-C), other lipid profiles and therapy-related adverse outcomes are included. Furthermore, subgroup analyses on the drug substances and dosages were performed.

Results: Four RCTs fulfilling all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria were included in the meta-analysis. PCSK9i significantly improved LDL-C levels and the rest lipid profile ($P < 0.05$). The dosages of 75mg alicumab biweekly, 300mg alicumab monthly and 420mg evolocumab monthly result in statistically significant greater decrease in LDL-C levels,

compared with control group (median = -57.88%, 95% (CI)= [-66.90%, -48.86%]). In general, monoclonal antibodies PCSK9i were safe, without statistically significant difference between the groups concerning the adverse outcomes (RR= 0.02, 95% CI= [-0.01, 0.04]).

Conclusion: Alirocumab and evolocumab are both tolerated well and can significantly improve the lipid profile of patients of medium, high, and very high cardiovascular risk having diabetes mellitus type II.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and Safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2019
2. Kinoshita M, Yokote K, Arai H, Iida M, Ishigaki Y, Ishibashi S, et al. Japan atherosclerosis society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(9):846–984.
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL. AHA/ ACC / AACVPR /AAPA /ABC /ACPM /ADA/AGS/APhA/ ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;2019;73:e285–350
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):88-111.
5. Page MM, Watts GF. PCSK9 inhibitors—mechanisms of action. *Australian prescriber*. 2016;39(5):164.
6. Τούσουλης Δ. Καρδιολογία. Nicosia, Cyprus: Broken Hill; 2016. 247–250 p.
7. Smith LC, Pownall HJ, Gotto AM Jr. The plasma lipoproteins: structure and metabolism. *Annu Rev Biochem*. 1978;47(1):751–7
8. Tall AR. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest*. 1990;86(2):379–84.
9. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Ramakrishnan R. The metabolism of lipoprotein (a): an ever-evolving story. *Journal of lipid research*. 2017;58(9):1756–1764.
10. Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2012;110(6):823–5
11. Gotto AM Jr. Management of dyslipidemia. *Am J Med*. 2002;112(8):10–8.
12. Ginsberg HN. Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(2):383–392.
13. Katsiki N, Theocharidou E, Karagiannis A, Athyros VG, Mikhailidis DP. Ezetimibe therapy for dyslipidemia: an update. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):3107–14.
14. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G, Banach M, Mikhailidis DP, Rizzo M. The role of fibrate treatment in dyslipidemia: an overview. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):3124–31.
15. Page MM. PCSK9 inhibitors – mechanisms of action”. *Australian Prescriber*. 2016;39(5).
16. Pokhrel B, Yuet WC, Levine SN. PCSK9 Inhibitors. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
17. Τούσουλης Δ. Καρδιολογία. Nicosia, Cyprus: Broken Hill; 2016. 263–265p.
18. Abel ED, O’Shea KM, Ramasamy R. Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(9):2068–2076.
19. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(9):771–82.

20. W. DA, Sora ND. Diabetic dyslipidemia review: an update on current concepts and management guidelines of diabetic dyslipidemia. *The American journal of the medical sciences*. 2016;351:361–365.
21. Mu G, Xiang Q, Zhou S, Liu Z, Qi L, Jiang J, et al. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies in patients at high cardiovascular risk: An updated systematic review and meta-analysis of 32 randomized controlled trials. *Adv Ther*. 2020;37(4):1496–521
22. Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1781-1792
23. Casula M, Olmastroni E, Boccalari MT, Tragni E, Pirillo A, Catapano AL. Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacological research*. 2019;143:143–150.
24. Müller-Wieland D, Rader DJ, Moriarty PM, Bergeron J, Langslet G, Ray KK, et al. Efficacy and safety of alirocumab 300 mg every 4 weeks in individuals with type 2 diabetes on maximally tolerated statin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5253–62.
25. Lorenzatti AJ, Eliaschewitz FG, Chen Y, Lu J, Baass A, Monsalvo ML, et al. Randomised study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Primary results of the BERTON clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1455–63
26. Rosenson RS, Daviglus ML, Handelsman Y, Pozzilli P, Bays H, Monsalvo ML, et al. Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study. *Diabetologia*. 2019;62(6):948–58.
27. Leiter LA, Lundman P, Silva PM. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med*. 2011;28(11):1343–1351.
28. Giustino G, Colantonio LD, Tm B. Titration to high-intensity statin therapy following acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(5):453–461.
29. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(10):1290–301.
30. Lawler PR, Akinkuolie AO, Harada P, Glynn RJ, Chasman DI, Ridker PM, et al. Residual Risk of atherosclerotic cardiovascular events in relation to reductions in very-low-density lipoproteins. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(12):007402.
31. Sabatine MS, Leiter LA, Sd W. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evo-locumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):941–950.
32. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of

- statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1186–94.
33. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):3140–8.
 34. Farnier M, Jones P, Severance R, Aversa M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016;244:138–46.
 35. Robinson JG. Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in high CV risk patients: first results from the ODYSSEY LONG TERM study in 2,341 patients. *ESC Congress*; 2014.
 36. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(4):387–396.
 37. "Cholesterol Drugs". American Heart Association. Retrieved 3 March 2021.
 38. Kashef MA, Giugliano G. Legacy effect of statins: 20-year follow up of the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Glob Cardiol Sci Pract*. 2016;2016(4):e201635.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Supplementary Table 1 PRISMA 2009 Checklist regarding the present meta-analysis

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants; and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	67
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	23
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	25
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	26
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	27
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	27
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	27
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	22-29
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	27-29
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	27-29
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	34
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	33
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	34

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	NA
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	33
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	29
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	30-32
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	NA
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	30-32
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	37-57
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	37-57
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	37-57
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	58-61
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	62-63
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	64
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	74

Conflict of Interest None

Funding None

Acknowledgements None

Authors' contributions

PM Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Visualization; Writing - original draft

CP Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Resources; Software; Visualization; Writing - review & editing

KK, IK Data curation; Investigation; Resources; Software; Visualization, Supervision; Writing - review & editing

CT Statistical analysis

AK Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Resources; Software; Supervision; Visualization; Writing - review & editing