



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ**

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ,  
"ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ" Γ.Ν.Α.**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ «Ν.Σ. ΧΡΗΣΤΕΑΣ»**

**Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, "ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ" Γ.Ν.Α**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΔΙΑΜΑΝΤΗΣ ΤΣΙΛΙΜΙΓΚΡΑΣ**

**Θέμα:**

**«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΤΟ  
ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΤΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΑποΕ<sup>-</sup>/ ΜΥΩΝ »**

*Αθήνα 2024*

**Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:** 18/10/2017

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 31/10/2017

**Μέλη συμβουλευτικής επιτροπής:**

*Καθηγητής Κωνσταντίνος Φίλης (επιβλέπον μέλος)*

*Καθηγήτρια Φραγκίσκα Σιγάλα*

*Καθηγητής Δημήτριος Τούσουλης*

**Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής:** 03/03/2024

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το τμήμα Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει ότι αποδέχεται τις γνώμες του συγγραφέα (ΝΟΜΟΣ 5343/1932, Άρθρο 202, παράγραφος 2)

ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

**Κ**ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΜΛΛΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΑΣΘ  
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ  
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ  
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΜΩΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,  
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΩΝ.

¶

# **ΑΦΙΕΡΩΣΗ**

**Στους γονείς μου Γιάννη και Παναγιώτα**

**Στη γυναίκα και κόρη μου Σταυριανή και Ελεονώρα**

**Στον αδερφό μου Γιώργο**

## Περιεχόμενα

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	7
II. ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....	8
III. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	41
IV. ABSTRACT .....	43
V. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	44
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	45
Στάδια αθηρωμάτωσης .....	46
B. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	55
Γ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	57
Κάπνισμα .....	57
Υπέρταση.....	59
Λιπίδια αίματος.....	60
Διαβήτης .....	62
Νεφρική νόσος.....	63
Παχυσαρκία.....	64
Δ. ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΚΑΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ.....	65
E. ApoE-/- ΜΥΕΣ: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ .....	70
ΣΤ. ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ .....	73
Χημειοκίνες .....	74
MCP-1/CCL2 .....	75
CCL5/Rantes .....	75
Κυτοκίνες.....	76
Ιντερλευκίνες.....	76
Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων (TNFα).....	77
Ιντερφερόνη-γ (IFN-γ).....	77
Ζ. ΣΤΑΤΙΝΕΣ.....	79
Υπολιπιδαιμική δράση διαθέσιμων στατινών .....	81
Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός στατινών .....	82
Στατίνες και φλεγμονή .....	83
Πειραματικά δεδομένα .....	83
Κλινικά δεδομένα.....	85
VI. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	88
A. Σκοπός.....	89
B. Υλικά και μέθοδοι .....	89
Μοντέλο ζώου.....	89
Ομαδοποίηση και παρεμβάσεις .....	90
Αιματολογικές εξετάσεις και ELISA .....	91
Ποσοτικοποίηση των αθηροσκληρωτικών πλακών και της εναπόθεσης λιπιδίων.....	91
Στατιστική ανάλυση .....	92

<b>Γ. Αποτελέσματα .....</b>	<b>93</b>
<b>Η ροσουβαστατίνη βελτίωσε το μεταβολικό προφίλ των ποντικών ApoE<sup>-/-</sup> που τράφηκαν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη (HFD).....</b>	<b>93</b>
<b>Η ροσουβαστατίνη μείωσε την ανάπτυξη των αθηροσκληρωτικών πλακών στα ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup> .....</b>	<b>98</b>
<b>Η ροσουβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα του IL6 και του CCL2 στον ορό αλλά όχι του TNFα .....</b>	<b>103</b>
<b>Δ. Συζήτηση.....</b>	<b>107</b>
<b>Ε. Συμπεράσματα.....</b>	<b>112</b>
<b>VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>113</b>

## I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της παρούσας διατριβής πραγματοποιήθηκε υπό την αιγίδα των Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών, Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ. Χρηστέας» καθώς και της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής Ιπποκρατείου Νοσοκομείου του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Πρωτίστως, θα ήθελα να εκφράσω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου προς την Καθηγήτρια κα. Φραγκίσκα Σιγάλα, η οποία με μύησε στην χειρουργική έρευνα, με ενέταξε στην ερευνητική της ομάδα και μου τόνισε την τεράστια σημασία της έρευνας στο χώρο της ιατρικής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Φίλη για τη πολύτιμη στήριξη του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής, καθώς επίσης και τον καθηγητή κ. Δημήτριο Τούσουλη για τις πολύτιμες συμβουλές και παρατηρήσεις του.

Ευχαριστώ από καρδιάς την ομότιμη καθηγήτρια κα Δέσποινα Περρέα για τη συνεχή καθοδήγηση και υποστήριξη της ερευνητικής εργασίας που υπήρξε καθοριστική για την ολοκλήρωσή της.

Ομοίως ευχαριστώ θερμά τους πολύτιμους συνεργάτες Π. Τσακιρόπουλο, Ν. Τσακιρόπουλο, Γ. Τσουκάτο, Κ. Θανοπούλου, και Μ. Σαλαγιάννη για τη σημαντικότερη συνεισφορά τους στην πραγματοποίηση της παρούσας διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Ίδρυμα Ωνάση για την πολύτιμη αρωγή κατά την εκπόνηση του παρόντος ερευνητικού έργου (Onassis Foundation – Scholarship ID: G ZO 030-1/ 2018-2019).

## II. ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### Εκπαίδευση:

- Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τομέας Επιστημών Υγείας, Ιατρική Σχολή (09/2011 – 07/2017, Βαθμός: 8.67/10 - Άριστα)
  - Κλινική Εκπαίδευση στο εξωτερικό
    - Clinical Elective, Department of Cardiac Surgery, Imperial College NHS Trust, Hammersmith Hospital, London, UK (06/2016 – 07/2016)
    - Clinical Elective, Department of Thoracic Surgery, St James's University Hospital, Leeds, UK (07/2015 – 08/2015)
- 1<sup>ο</sup> Γενικό Λύκειο, Καλαμάτα, Μεσσηνία, Απολυτήριο Λυκείου (06/2011, Βαθμός: Άριστα)
  - «Άριστείο Προόδου» σε κάθε ακαδημαϊκό έτος (2009-2011)
  - Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή Αθηνών με Πανελλήνιες εξετάσεις

### Έρευνα:

- Υποψήφιος διδάκτωρ – Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (10/2017 – σήμερα)
- Μέλος ερευνητικής ομάδας υπό την καθγήτρια Χειρουργικής κα Φραγκίσκα Σιγάλα, Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών (02/2014-10/2017)
- Μέλος ερευνητικής ομάδας Συλλόγου Νέων Ιατρών (2014-2017)

### Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (07/21/2020)

- *USMLE Step 1: 236 (08/01/2018)*
- *USMLE Step 2 CS: Pass (06/17/2019)*
- *USMLE Step 2 CK: 254 (07/01/2020)*
- *USMLE Step 3: 224 (01/13/2021)*

### Βραβεία & Διακρίσεις:

- Υποτροφία Ιδρύματος Ωνάση για διδακτορικές σπουδές (Onassis Foundation – Scholarship ID: G ZO 030-1/ 2018-2019)



- Υποτροφία Ιδρύματος Σταύρος Νιάρχος για κλινική εκπαίδευση στις ΗΠΑ για 3 μήνες κατόπιν επιλογής (10 επίλεκτοι απόφοιτοι από την Ελλάδα) (2018)
- Υποτροφία Ιδρύματος Αντώνη Παπαδάκη για προπτυχιακές σπουδές στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (2011-2017)

- Καλύτερη επιστημονική εργασία (2018)

Bibli SI, Hu J, Sigala F, Wittig I, Heidler J, Zukunft S, **Tsilimigras DI**, Randriamboavonjy V, Wittig J, Kojonazarov B, Schurmann C, Siragusa M, Siuda D, Luck B, Abdel Malik R, Filis KA, Zografos G, Chen C, Wang DW, Pfeilschifter J, Brandes RP, Szabo C, Papapetropoulos A, Fleming I. Cystathionine gamma Lyase Sulfhydrates the RNA Binding Protein HuR to Preserve Endothelial Cell Function and Delay Atherogenesis. *Circulation* 2018. Awarded by the ECCPS (Excellence Cluster Cardio-Pulmonary System), Germany, July 2018

- Καλύτερη προφορική ανακοίνωση (2017)

Galyfos G, Filis K, Efentakis P, Karageorgiadi D, **Tsilimigras DI**, Tsagos I, Bazigos G, Iliodromitis E, Zografos G, Papapetropoulos A, Andreadou I, Sigala F. The role of gasotransmitters in the stability of atherosclerotic carotid plaque- Results from a prospective study. 16TH Pan-Hellenic Congress of Vascular and Endovascular Surgery- Angiology, March 2017, Athens, Greece

- Καλύτερη προφορική ανακοίνωση (2016)

Galyfos G, Karageorgiadi D, Selemenakis P, Filis K, **Tsilimigras D**, Pateras IS, Mouzaki A, Varvarigou A, Gorgoulis VG, Sigala F. Oxidative stress and DNA damage in target-organs during pre- and post-conditioning after suprarenal occlusion of the abdominal aorta. 15TH Pan-Hellenic Congress of Vascular and Endovascular Surgery- Angiology, April-May 2016, Athens, Greece

- Καλύτερη προφορική ανακοίνωση (2015)

Galyfos G, Karageorgiadi D, Filis K, Efentakis P, **Tsilimigras D**, Stroumpouli E, Farmakis D, Iliodromitis EK, Andreadou I, Sigala F. Do statins stabilize human carotid plaques in patients undergoing carotid endarterectomy? LIVE 2015 (Leading Innovative Vascular Education), Heraklion Crete, Greece

- Καλύτερη γραπτή ανακοίνωση (2015)

Galyfos G, Sigala F, Aggeli K, Stroumpouli E, Mika A, **Tsilimigras D**, Chrisikos D, Zografos G, Filis K. Myocardial injury after carotid endarterectomy: is it still an intermediate cardiac risk procedure? ISVS (International Society for Vascular Surgery), 2015 CONGRESS, Athens, Greece

### Ακαδημαϊκή δραστηριότητα

**Κριτής επιστημονικών εργασιών (Reviewer) σε διεθνή περιοδικά :**

1. Annals of Surgery
2. British Journal of Surgery

3. Annals of Surgical Oncology
4. World Journal of Surgery
5. American Journal of Transplantation
6. PLoS ONE
7. BMC Surgery
8. BMC Cancer
9. Journal of Investigative Surgery
10. Hepatobiliary Surgery and Nutrition
11. Diseases of Esophagus
12. Cancers (Basel)
13. Acta Pharmacologica Sinica (Nature Publishing Group)
14. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology
15. Scandinavian Journal of Gastroenterology
16. Clinical and Experimental Medicine
17. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases
18. Cancer Management and Research
19. Vascular and Endovascular Surgery
20. Annals of Translational Medicine
21. World Journal of Clinical Cases
22. Molecular and Clinical Oncology
23. Future Oncology
24. Case Reports in Hepatology
25. Journal of Oncology

**Μέλος του Editorial Board/Guest Editor επιστημονικών περιοδικών:**

1. Visual Abstract Editor, Editorial Board member “World Journal of Surgery” (term: 07/2023 – present)
2. Associate Editor, Section: Surgery, “Heliyon”, Elsevier (term: 01/2024- present)
3. Editorial Board member “Current Challenges in Thoracic Surgery” CCTS, ISSN: 2664-3278 <http://ccts.amegroups.com/> (term: Feb 2020- Jan 2024)
4. Editorial Board member “Digestive Medicine Research” DMR, ISSN: 2617-1627 <http://dmr.amegroups.com> (term: Apr 2020-Mar 2024)

5. Editorial Board member “World Journal of Surgical Procedures” WJSP, ISSN: 2219-2832 <https://www.wjgnet.com/2219-2832> / (term: Jan 2020- Dec 2023)
6. Youth Editorial Board member “Hepatoma Research” <https://www.hrjournal.net> (ISSN: 2454-2520 (term: Jan 2021- Present)
7. Editorial Board member “Translational Cancer Research” TCR, ISSN 2219-6803 <https://tcr.amegroups.com> (term: May 1 2022- April 2024)
8. Co-Guest Editor, Special issue “The Immunology Hepatocellular Carcinoma: Towards the Future of Immunotherapy”, for Vaccines (ISSN 2076-393X; CODEN: VBSABP) (IF=4.08) <https://www.mdpi.com/journal/vaccines>
9. Guest Editor, Special Issue “Molecular Mechanisms and Therapies of Hepatocellular Carcinoma”, for International Journal of Molecular Sciences (IJMS) ISSN 1422-0067; CODEN: IJMCFK; ISSN 1661-6596 for printed edition (IF=4.55) <https://www.mdpi.com/journal/ijms>

**Δημοσιεύσεις επιστημονικών άρθρων σε διεθνή περιοδικά:**

**Αριθμός Δημοσιεύσεων:** 349

**Αριθμός αναφορών:** 7002

**H-index:** 43

**i-10 index:** 181

1. **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Pawlik TM. Liquid Biopsies in Colorectal Liver Metastases: Towards the Era of Precision Oncologic Surgery. *Cancers (Basel)* 2022;14
2. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Letter to the Editor on: Simultaneous resection of colorectal cancer and liver metastases: Searching for optimal candidates. *Surgery* 2022;172:1592-3.
3. Zeh RD, Konieczkowski D, Shen C, **Tsilimigras DI**, Kim A, Grignol VP, Contreras CM, Welliver M, Tsung A, Pawlik TM, Pollock RE, Beane JD. Prognostic factors in patients receiving surgery and radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: A machine-learning analysis. *Surgery* 2022
4. Endo Y, Alaimo L, Araujo Lima H, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Guglielmi A, Ruzzenente A, Alexandrescu S, Poultsides G, Sasaki K, Aucejo F, Pawlik TM. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal liver metastases: The win ratio approach. *Am J Surg* 2022.
5. Machairas N, Papaconstantinou D, Dorovinis P, **Tsilimigras DI**, Keramida MD, Kykalos S, Schizas D, Pawlik TM. Meta-Analysis of Repeat Hepatectomy versus Radiofrequency Ablation for Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2022;14.
6. Papaconstantinou D, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Patterns, Detection, Staging and Treatment. *J Hepatocell Carcinoma* 2022;9:947-57.

7. Moazzam Z, Shaikh CF, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Resection of Colorectal Liver Metastases: Prognostic Impact of Tumor Burden Score Varies with Unilateral Versus Bilateral Metastatic Spread. *J Gastrointest Surg* 2022.
8. **Tsilimigras DI**, Aziz H, Pawlik TM. Critical Analysis of the Updated Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group Guidelines. *Ann Surg Oncol* 2022;29:7231-4
9. Bakopoulos A, Koliakos N, Katsaros I, Hasemaki N, Tsapralis D, **Tsilimigras DI**, Moris D, Schizas D. An extremely rare clinical manifestation of acute appendicitis in a nonagenarian patient: lessons still to be learned. *Folia Med (Plovdiv)* 2022;64:527-31.
10. Wang Y, Ilyas FZ, Kheradmandi M, **Tsilimigras DI**, Grignol VP, Contreras C, Tsihchlis PN, Pollock RE, Beane JD. The Role of AKT in Soft Tissue Sarcoma: Review and Insights. *Mol Cancer Res* 2022;20:1471-80
11. Hyer JM, Diaz A, **Tsilimigras D**, Pawlik TM. A novel machine learning approach to identify social risk factors associated with textbook outcomes after surgery. *Surgery* 2022;172:955-61
12. Franssen S, Soares KC, Jolissaint JS, **Tsilimigras DI**, Buettner S, Alexandrescu S, Marques H, Lamelas J, Aldrighetti L, Gamblin TC, Maithel SK, Pulitano C, Margonis GA, Weiss MJ, Bauer TW, Shen F, Poultsides GA, Marsh JW, Cercek A, Kemeny N, Kingham TP, D'Angelica M, Pawlik TM, Jarnagin WR, Koerkamp BG. Comparison of Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy vs Resection for Patients With Multifocal Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *JAMA Surg* 2022;157:590-6.
13. Machairas N, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Current Landscape of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2022;14.
14. Sahara K, Miyake K, **Tsilimigras DI**, Homma Y, Kumamoto T, Matsuyama R, Beane JD, Endo I, Pawlik TM. Real-time mortality risk calculator following pancreatoduodenectomy: quantifying the impact of perioperative events. *HPB (Oxford)* 2022;24:1551-9.
15. Bagante F, Alaimo L, **Tsilimigras D**, Dalbeni A, Ejaz A, Ruzzenente A, Donadello K, Spolverato G, Guglielmi A, Pawlik TM. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Classification of Chronic Kidney Disease and Short-Term Outcomes of Patients Undergoing Liver Resection. *J Am Coll Surg* 2022;234:827-39
16. **Tsilimigras DI**, Ejaz A, Cloyd J, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultsides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. Tumor Necrosis Impacts Prognosis of Patients Undergoing Resection for T1 Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2022.
17. Paro A, Hyer MJ, **Tsilimigras DI**, Guglielmi A, Ruzzenente A, Alexandrescu S, Poultsides G, Aucejo F, Cloyd JM, Pawlik TM. Machine Learning Approach to Stratifying Prognosis Relative to Tumor Burden after Resection of Colorectal Liver Metastases: An International Cohort Analysis. *J Am Coll Surg* 2022;234:504-13.
18. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Author Reflections: Impact of Tumor Necrosis on Prognosis of Patients Undergoing Resection for T1 Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2022;29:2975-6.
19. Papaconstantinou D, Hewitt DB, Brown ZJ, Schizas D, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Patient stratification in hepatocellular carcinoma: impact of choice of therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022
20. Hyer JM, Diaz A, Ejaz A, **Tsilimigras DI**, Dalmacy D, Paro A, Pawlik TM. Fragmentation of practice: The adverse effects of surgeons moving around. *Surgery* 2022.
21. Labiner HE, Hyer JM, Cloyd JM, **Tsilimigras DI**, Dalmacy D, Paro A, Pawlik TM. Social Vulnerability Subtheme Analysis Improves Perioperative Risk Stratification in Hepatopancreatic Surgery. 2022
22. Diaz A, Beane JD, Hyer JM, **Tsilimigras D**, Pawlik TM. Impact of hospital quality on surgical outcomes in patients with high social vulnerability: Association of textbook outcomes and social vulnerability by hospital quality. *Surgery* 2021

23. Paro A, Dalmacy D, Hyer JM, Ejaz A, Cloyd J, Dillhoff M, Tsung A, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Patterns of health care utilization among Medicare beneficiaries diagnosed with pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2021
24. Lawai G, Xiao Y, Rahnemai-Azar AA, **Tsilimigras DI**, Kuang M, Bakopoulos A, Pawlik TM. The Immunology of Hepatocellular Carcinoma. *Vaccines (Basel)* 2021
25. Acher AW, Paro A, Elfadaly A, **Tsilimigras D**, Pawlik TM. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Summative Review of Biomarkers and Targeted Therapies. *Cancers (Basel)* 2021
26. Rice DR, Hyer JM, **Tsilimigras D**, Pawlik TM. Implications of intensive care unit admissions among medicare beneficiaries following resection of pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2022
27. Dalmacy DM, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Paro A, Diaz A, Pawlik TM. Social vulnerability and fragmentation of postoperative surgical care among patients undergoing hepatopancreatic surgery. 2021
28. Hyer JM, Beane JD, Spolverato G, **Tsilimigras DI**, Diaz A, Paro A, Dalmacy D, Pawlik TM. Trends in Textbook Outcomes over Time: Are Optimal Outcomes Following Complex Gastrointestinal Surgery for Cancer Increasing? *J Gastrointest Surg* 202
29. Machairas N, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. State-of-the-art surgery for hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 202
30. Toyoda J, Sahara K, **Tsilimigras DI**, Miyake K, Yabushita Y, Homma Y, Kumamoto T, Matsuyama R, Pawlik TM. Survival Benefit of Primary Tumor Resection Among Elderly Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *World J Surg*. 2021
31. Pathak P, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Diaz A, Pawlik TM. Timing and Severity of Postoperative Complications and Associated 30-Day Mortality Following Hepatic Resection: a National Surgical Quality Improvement Project Study. *J Gastrointest Surg* 2022
32. Elfadaly AN, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Paro A, Bagante F, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Impact of Tumor Burden Score on Conditional Survival after Curative-Intent Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. *World J Surg*. 2021
33. Serifis N, **Tsilimigras DI**, Cloonan D, Pawlik TM. Challenges and opportunities for treating intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2021
34. Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Diaz A, Dalmacy D, Paro A, Pawlik TM. Patient Social Vulnerability and Hospital Community Racial/Ethnic Integration: Do All Patients Undergoing Pancreatectomy Receive the Same Care Across Hospitals? *Ann Surg*. 2021
35. Diaz A, Dalmacy D, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Intersection of Social Vulnerability and Residential Diversity: Postoperative Outcomes Following Resection of Lung and Colon Cancer. *J Surg Oncol*. 2021
36. Paro A, Dalmacy D, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Diaz A, Pawlik TM. Impact of perioperative thromboembolic complications on the long-term risk of venous thromboembolism among Medicare beneficiaries undergoing complex gastrointestinal surgery. *J Gastrointest Surg*. 2021
37. Zhang XF, Zhang N, **Tsilimigras DI**, Weber SM, Poultsides G, Hatzaras I, Fields RC, He J, Scoggins C, Idrees K, Shen P, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical Strategies for Bismuth Type I and II Hilar Cholangiocarcinoma: Impact on Long-Term Outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2021
38. Palmer Kelly E, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Pawlik TM. The role of religion and spirituality in cancer care: An umbrella review of the literature. *Surg Oncol*. 2021
39. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Hepatocellular Carcinoma Beyond Barcelona Clinic Liver Cancer Resection Criteria: Resecting the Aggressive Tumor. *Hepatoma Research*. 2021
40. Diaz A, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. The impact of social vulnerability subthemes on postoperative outcomes differs by racial/ethnic minority status. *Am J Surg*. 2021
41. Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Diaz A, Mirdad RS, Pawlik TM. A higher hospital case mix index increases the odds of achieving a textbook outcome after hepatopancreatic surgery in the Medicare population. *Surgery*. 2021

42. Paro A, Hyer JM, Diaz A, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Profiles in Social Vulnerability: The Impact of Social Determinants of Health on Postoperative Surgical Outcomes. *Surgery*. 2021
43. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors - Conservative versus Surgical. *Br J Surg*. 2021
44. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Author Reflections: Minority Serving Hospitals are Associated with Lower Likelihood of Providing NCCN Guideline Compliant Care to Patients with Resectable Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2021
45. **Tsilimigras DI**, Dalmacy D, Hyer JM, Diaz A, Abbas A, Pawlik TM. Disparities in NCCN Guideline Compliant Care for Resectable Cholangiocarcinoma at Minority-Serving versus non-Minority Serving Hospitals. *Ann Surg Oncol*. 2021
46. Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Diaz A, Mirdad RS, Azap R, Cloyd J, Dillhoff M, Ejaz A, Tsung A, Pawlik TM. High Social Vulnerability and “Textbook Outcomes” after cancer operation. *J Am Coll Surg*. 2021
47. Palmer Kelly E, Myers B, McGee J, Hyer M, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Surgeon Strategies to Patient-Centered Decision-making in Cancer Care: Validation and Applications of a Conceptual Model. *J Cancer Educ*. 2021
48. Heidsma C, **Tsilimigras DI**, Rocha F, Fields R, Poultsides GA, Cho C, Lopez-Aguilar A, Kanji Z, Fischer AV, Krasnick BA, Idrees K, Makris E, Beems M, van Eijck CHJ, van Dijkum EJM, Maithel SK, Pawlik TM. Identifying Risk Factors and Patterns for Early Recurrence of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Multi-Institutional Study. *Cancers*. 2021
49. Mehta R, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Assessment of Magnet Status and Textbook Outcomes among Medicare Beneficiaries Undergoing Hepato-Pancreatic Surgery for Cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2021
50. Shao G, Zou Y, Lucatelli P, **Tsilimigras DI**, Shimise S, Kawaguchi T, Interventional Oncology Branch of China Anti-Cancer Association. Chinese Expert Consensus on Technical Recommendations for the Standard Operation of Drug-Eluting Beads for Transvascular Embolization. *Annals of Translational Medicine*. 2021
51. Rice D, Dalmacy D, Hyer JM, Diaz A, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Impact of Psychiatric Illness on Survival among Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2021
52. **Tsilimigras DI**, Bibli SI, Siasos G, Oikonomou E, Perrea DN, Filis K, Tousoulis D, Sigala F. Regulation of Long Non-Coding RNAs by Statins in Atherosclerosis. *Biomolecules*. 2021
53. Lansing S, Diaz A, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Rural Hospitals are Not Associated with Worse Postoperative Outcomes for Colon Cancer Surgery. *The Journal of Rural Health*. 2021
54. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM, Moris D. Textbook outcomes in hepatobiliary and pancreatic surgery. *World Journal of Gastroenterology*. 2021
55. Pathak P, Dalmacy D, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Diaz A, Pawlik TM. Complications after Complex Gastrointestinal Cancer Surgery: Benefits and Costs Associated with Inter-hospital Transfer Among Medicare Beneficiaries. *J Gastrointest Surg*. 2021
56. Paro A, Dalmacy D, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Diaz A, Pawlik TM. ASO Visual Abstract: Impact of Residential Racial Integration on Postoperative Outcomes Among Medicare Beneficiaries Undergoing Resection for Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021
57. Paro A, Dalmacy D, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Diaz A, Pawlik TM. Impact of Residential Racial Integration on Postoperative Outcomes Among Medicare Beneficiaries Undergoing Resection for Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021
58. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Author Reflections: AFP levels at the Time of Recurrence Predict Post-Recurrence Outcomes Irrespective of Modality Used to Treat Recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2021
59. **Tsilimigras DI**, Moris D, Hyer JM, Bagante F, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Serum Alpha-Fetoprotein Levels at Time of Recurrence Predict Post-Recurrence Outcomes Following Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2021

60. Dalmacy DM, Hyer JM, Diaz A, Paro A, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Trends in Discharge Disposition Following Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma among Medicare Beneficiaries. *J Gastrointest Surg.* 2021
61. Azap RA, Diaz A, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Mirdad RS, Ejaz A, Pawlik TM. ASO Visual Abstract: Impact of Race/Ethnicity and County-Level Vulnerability on Receipt of Surgery Among Older Medicare Beneficiaries Diagnosed with Early Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021
62. Azap RA, Diaz A, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Mirdad RS, Ejaz A, Pawlik TM. Impact of Race/Ethnicity and County-Level Vulnerability on Receipt of Surgery Among Older Medicare Beneficiaries Diagnosed with Early Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021
63. Sahara K, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Reflections: Development and Validation of Distal Cholangiocarcinoma Early Recurrence (DICER) Score: Results from The US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *Ann Surg Oncol.* 2021
64. Sahara K, **Tsilimigras DI**, Toyoda J, Miyake K, Ethun CG, Maithel SK, Abbott DE, Poultsides GA, Hatzaras I, Fields R, Weiss M, Scoggins C, Isom CA, Idrees K, Shen P, Yabushita Y, Matsuyama R, Endo I, Pawlik TM. Defining the Risk of Early Recurrence Following Curative-Intent Resection for Distal Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2021
65. **Tsilimigras DI**, Brodt P, Clavien PA, Muschel RJ, D'Angelica M, Endo I, Parks RW, Doyle M, de Santibanes E, Pawlik TM. Liver Metastases. *Nature Reviews Disease Primers.* 2021
66. Palmer Kelly E, Hyer JM, Paredes AZ, Tsilimigras D, Meyer B, Newberry H, Pawlik TM. Provision of supportive spiritual care for hepatopancreatic cancer patients: an unmet need? *HPB.* 2021
67. Bagante F, Spolverato G, Ruzzenente A, Luchini C, **Tsilimigras DI**, Campagnaro T, Conci S, Corbo V, Scarpa A, Guglielmi A, Pawlik TM. Artificial Neural Networks for Multi-Omics Classifications of Hepato-Pancreato-Biliary Cancers: Towards the Clinical Application of Genetic Data. *Eur J Cancer.* 2021
68. Diaz A, Hyer JM, Azap R, **Tsilimigras D**, Pawlik TM. Association of Social Vulnerability with Utilization of High Volume and Magnet Recognition Hospitals for Hepatopancreatic Cancer Surgery. *Surgery* 2021
69. Sweigert PJ, Wang X, Eguia E, Baker MS, Kulshrestha S, **Tsilimigras DI**, Ejaz A, Pawlik TM. Does Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy Increase the Chance of a Textbook Oncologic Outcome? *Surgery.* 2021
70. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Diaz A, Bagante F, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Synergistic Impact of Alpha-Fetoprotein and Tumor Burden on Long-Term Outcomes Following Curative-Intent Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers.* 2021
71. Mirdad RS, Hyer JM, Diaz A, **Tsilimigras DI**, Azap RA, Paro A, Pawlik TM. Post-Operative Imaging Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: How Much is Enough? *J Gastrointest Surg* 2021
72. Moris D, Schmitz R, **Tsilimigras DI**, van Enckevort A. Decreasing Waiting List Mortality for Heart Transplantation in the Eurotransplant Network. *Exp Clin Transplant* 2021; in press
73. **Tsilimigras DI**, Moris D. Atezolizumab plus Bevacizumab for Advanced, Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *JBUON.* 2021
74. **Tsilimigras DI**, Sahara K, Hyer JM, Diaz A, Moris D, Bagante F, Guglielmi A, Ruzzenente A, Alexandrescu S, Poultsides G, Sasaki K, Aucejo F, Ejaz A, Cloyd JM, Pawlik TM. Trends and Outcomes of Simultaneous Versus Staged Resection of Synchronous Colorectal Cancer and Colorectal Liver Metastases. *Surgery* 2021
75. Paro A\*, **Tsilimigras DI\***, Dalmacy D, Mirdad R, Hyer JM, Pawlik TM. Impact of Metabolic Syndrome on Postoperative Outcomes Among Medicare Beneficiaries Undergoing Hepatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2021

**\*equal contribution**

76. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Diaz A, Moris D, Abbas A, Dillhoff M, Cloyd JM, Ejaz A, Beane JD, Tsung A, Pawlik TM. Impact of Cancer Center Accreditation on Outcomes of Patients Undergoing Resection for Hepatocellular Carcinoma: A SEER-Medicare Analysis. *Am J Surg*. 2021
77. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Prognostication in hepatocellular carcinoma: is it a burden or a ticket? *British Journal of Surgery* 2021.
78. Paredes AZ, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Hepatopancreatic Surgery in Rural United States: Variation in Outcomes at Critical Access Hospitals. *Journal of Surgical Research*. 2021
79. Palmer Kelly E, Hyer, M, **Tsilimigras D**, Pawlik TM. Healthcare Provider Self-reported Observations and Behaviors Regarding their Role in the Spiritual Care of Cancer Patients. *Supportive Care in Cancer*. 2021
80. Shah R, Diaz A, Phieffer L, Quatman C, Glassman A, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Robotic Total Knee Arthroplasty: A Missed Opportunity for Cost Savings in Bundled Payment for Care Improvement (BPCI) initiatives? *Surgery* 2021
81. Tentolouris A, Ntanasis-Stathopoulos I, Vlachakis PK, **Tsilimigras DI**, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. COVID-19: Time to flatten the infodemic curve. *Clin Exp Med*. 2020
82. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Preoperative Model and Patient Selection for Neoadjuvant Therapy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma-Reply. *JAMA Surg* 2021.
83. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Paredes AZ, Ejaz A, Cloyd JM, Beane JD, Dillhoff M, Tsung A, Pawlik TM. Resection of Primary Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor Among Patients with Non-Resected Metastases Is Associated with Improved Survival: A SEER-Medicare Analysis. *J Gastrointest Surg* 2021.
84. **Tsilimigras, DI**, Pawlik TM. ASO Visual Abstract: Tumor Burden Dictates Prognosis Among Patients Undergoing Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Tool to Guide Post-Resection Adjuvant Chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2020
85. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Bagante F, Guglielmi A, Ruzzenente A, Alexandrescu S, Poultsides G, Sasaki K, Aucejo F, Pawlik TM. Resection of Colorectal Liver Metastasis: Prognostic Impact of Tumor Burden vs KRAS Mutational Status. *J Am Coll Surg*. 2020
86. Bibli SI, Hu J, Looso M, Weigert A, Ratiu C, Wittig J, Drekolia MK, Tombor L, Randriamboavonjy V, Leisegang MS, Goymann P, Delgado Lagos F, Fisslthaler B, Zukunft S, Kyselova A, Justo AFO, Heidler J, **Tsilimigras D**, Brandes RP, Dimmeler S, Papapetropoulos A, Knapp S, Offermanns S, Wittig I, Nishimura SL, Sigala F, Fleming I. Mapping the Endothelial Cell S-Sulfhydryl Highlights the Crucial Role of Integrin Sulfhydration in Vascular Function. *Circulation* 2020
87. Paredes AZ, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Dillhoff M, Cloyd JM, Ejaz A, Tsung A, Collins C, Pawlik TM. The association of Hospital Medicare beneficiary payer-mix, national quality rankings, and outcomes following hepatopancreatic surgery. *Am J Surg*. 2020
88. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Author Reflections: Tumor Burden in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
89. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Sorafenib Plus Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Translational Medicine*. 2020
90. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Chen Q, Diaz A, Paredes AZ, Moris D, Dillhoff M, Cloyd JM, Beane JD, Tsung A, Ejaz A, Pawlik TM. Inter-Surgeon Variability is Associated with Likelihood to Undergo Minimally Invasive Hepatectomy and Postoperative Mortality. *HPB (Oxford)*. 2020
91. **Tsilimigras DI**, Paredes AZ, Hyer JM, Moris D, Sahara K, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultsides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Sasaki K, Aucejo F, Zhang XF, Pawlik TM. Tumor Burden Dictates Prognosis Among Patients Undergoing Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Tool to Guide Post-Resection Adjuvant Chemotherapy? *Annals of Surgical Oncology*. 2020



92. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Diaz A, Moris D, Bagante F, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Impact of Time-to-Surgery on Outcomes of Patients Undergoing Curative-Intent Liver Resection for BCLC-0, A and B Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2020
93. Mehta R, Qinghe T, **Tsilimigras DI**, Paredes A, Dillhoff M, Cloyd JM, Ejaz A, Tsung A, Spolverato G, Pawlik TM. Long-Term Outcomes After Resection of Alcohol-Related Versus Hepatitis-Related Hepatocellular Carcinoma: A SEER-Medicare Database Analysis. *Am J Surg*.
94. Hyer JM, Palmer Kelly E, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Diaz A, Pawlik TM. Mental Illness is Associated with Increased Risk of Suicidal Ideation Among Cancer Surgical Patients. *Am J Surg*. 2020
95. Sahara K, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Visual Abstract: Defining and Predicting Early Recurrence After Resection for Gallbladder Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
96. Sahara K, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Defining and Predicting Early Recurrence After Resection for Gallbladder Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
97. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Effective Neoadjuvant Therapy is Urgently Needed. *JAMA Surgery*. 2020
98. Mehta R, **Tsilimigras DI**, Paredes A, Dillhoff A, Cloyd JM, Ejaz A, Tsung A, Pawlik TM. Assessment of Hospital Quality and Safety Standards among Medicare Beneficiaries Undergoing Surgery for Cancer. *Surgery*. 2020
99. Azap RA, Hyer JM, Diaz A, **Tsilimigras DI**, Mirdad RS, Pawlik TM. Sex-based Differences in Time to Surgical Care Among Pancreatic Cancer Patients: A National Study of Medicare Beneficiaries. *Journal of Surgical Oncology*. 2020
100. Baili E\*, **Tsilimigras DI\***, Moris D, Sigala F, Frank SM, Hartmann J, Pawlik TM. Utility of Viscoelastic Coagulation Testing in Liver Surgery: A Systematic Review. *HPB (Oxford)*. 2020
- \*equal contribution**
101. Lai Q, Spoletini G, Mennini G, Larghi Laureiro Z, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM, Rossi M. Prognostic role of artificial intelligence among patients with hepatocellular cancer: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2020
102. Moris D, **Tsilimigras DI**, Schizas D. Cancer and COVID-19. *Lancet*. 2020
103. Palmer Kelly E, Paredes AZ, DiFilippo S, Hyer M, **Tsilimigras DI**, Rice D, Bae J, Pawlik TM. The religious/spiritual beliefs and needs of cancer survivors who underwent cancer-directed surgery. *Palliat Support Care*. 2020
104. Sahara K, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Author Reflections: Validated Prediction Model of Early Recurrence After Resection for Gallbladder Cancer: Identifying a Subset of Patients Who May be Better Served with Neoadjuvant Therapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
105. Sahara K, **Tsilimigras DI**, Kikuchi Y, Ethun CG, Maithel SK, Abbott DE, Poultsides GA, Hatzaras I, Fields RC, Weiss M, Scoggins C, Isom CA, Idrees K, Shen P, Yabushita Y, Matsuyama R, Endo I, Pawlik TM. Defining and Predicting Early Recurrence After Resection for Gallbladder Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2020
106. Hyer JM, Paredes AZ, Kelly EP, **Tsilimigras D**, Meyer B, Newberry H, Pawlik TM. Characterizing Pastoral Care Utilization by Cancer Patients. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2020
107. Mehta R\*, **Tsilimigras DI\***, Paredes AZ, Hyer JM, Dillhoff M, Cloyd JM, Ejaz A, Tsung A, Pawlik TM. County-level Variation in Utilization of Surgical Resection for Early-Stage Hepatopancreatic Cancer Among Medicare Beneficiaries in the United States. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2020
- \*equal contribution**
108. **Tsilimigras DI**, Chen Q, Hyer JM, Paredes AZ, Mehta R, Dillhoff M, Cloyd JM, Ejaz A, Beane JD, Tsung A, Pawlik TM. The Impact of Individual Surgeon on the Likelihood of

- Minimally Invasive Surgery Among Medicare Beneficiaries Undergoing Pancreatic Resection. *Surgery*. August 2020
109. Hyer JM, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Is Hospital Occupancy Rate Associated with Post-Operative Outcomes Among Patients Undergoing Hepatopancreatic Surgery? *Annals of Surgery*. August 2020
  110. Paredes AZ, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Palmer E, Lustberg MB, Dillhoff M, Cloyd JM, Tsung A, Ejaz A, Gregorio SW, Pawlik TM. Association of Pre-existing Mental Illness with All-Cause and Cancer-Specific Mortality Among Medicare Beneficiaries with Pancreatic Cancer. *HPB* August 2020
  111. **Tsilimigras DI**, Sahara K, Wu L, Moris D, Bagante F, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Moro A, Sasaki K, Aucejo F, Zhang XF, Matsuyama R, Endo I, Pawlik TM. Very Early Recurrence after Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Considering Alternative Treatment Approaches. *JAMA Surgery*. 2020
  112. **Tsilimigras DI**, Mehta R, Paredes AZ, Moris D, Sahara K, Bagante F, Ratti F, Marques HP, Silva S, Soubrane O, Lam V, Poultides GA, Popescu I, Grigorie R, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Spolverato G, Umberto C, Pawlik TM. Overall Tumor Burden Dictates Outcomes for Patients Undergoing Resection of Multinodular Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria. *Annals of Surgery*. 2020
  113. Sweigert PJ, Eguia E, Baker MS, Link CM, Hyer JM, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Husain S, Pawlik TM. Assessment of Cancer Center Variation in Textbook Oncologic Outcomes Following Colectomy for Adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2020
  114. Heidsma CM, **Tsilimigras DI**, Rocha F, Abbott DE, Fields R, Smith P, Poultides GA, Cho C, Maithel S, van Eijck C, van Dijkum E, Pawlik TM. Clinical Relevance of Performing Endoscopic Ultrasound Guided Fine-Needle Biopsy for Pancreatic Neuroendocrine Tumors <2 cm. *Journal of Surgical Oncology*. July 2020
  115. Schizas D, Tomara N, Katsaros I, Sakellariou S, Machairas N, Paspala A, **Tsilimigras DI**, Papanikolaou IS, Mantas D. Primary gastric melanoma in adult population: a systematic review of the literature. *ANZ Journal of Surgery*. July 2020
  116. Ntanasis-Stathopoulos I, **Tsilimigras DI**, Gavriatopoulou M, Schizas D, Pawlik TM. Cholangiocarcinoma: investigations into pathway-targeted therapies. *Expert Review of Anticancer Therapies*. July 2020
  117. Bakopoulos A, Koliakos N, Schizas D, **Tsilimigras DI**, Syriga M, Moris D, Machairas N, Ntomi V, Machairas N, Angelis S, Apostolopoulos AP, Nikolaou A, Filippou DK. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Ampullary Carcinomas: Friend or Foe? *J Long Term Eff Med Implants*. 2020
  118. Shah R, Diaz A, Tripepi M, Bagante F, **Tsilimigras DI**, Machairas N, Sigala F, Moris D, Barreto SG, Pawlik TM. Quality Versus Costs related to Gastrointestinal Surgery: Disentangling the Value Proposition. *Journal of Gastrointestinal Surgery* July 2020
  119. **Tsilimigras DI**, Sahara K, Paredes AZ, Moro A, Mehta R, Moris D, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. Predicting Lymph Node Metastasis in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery* June 2020
  120. Heidsma C\*, **Tsilimigras DI\***, van Dieren S, Rocha F, Abbott DE, Fields R, Smith PM, Poultides GA, Cho C, Dillhoff M, Lopez-Aguilar AG, Kanji Z, Fisher A, Krasnick BA, Idrees K, Makris E, Beems M, van Eijck CHJ, van Dijkum EJM, Maithel SK, Pawlik TM. Indications and Outcomes of Enucleation versus Formal Pancreatectomy for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *HPB*. June 2020

\*equal contribution

121. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Tumor Burden Score: An Authentic, Easy-To-Use Prognostic Marker for Hepatocellular Carcinoma. *British Journal of Surgery*. June 2020
122. **Tsilimigras DI**, Mehta R, Guglielmi A, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM, Recurrence Beyond the Milan Criteria after Curative-Intent Resection of Hepatocellular Carcinoma: A Novel Tumor-Burden Based Prediction Model. *Journal of Surgical Oncology*. June 2020
123. Diaz A, Chavarin D, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Association of neighborhood characteristics with utilization of high-volume hospitals among patients undergoing high-risk cancer surgery. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
124. **Tsilimigras DI**, Mehta R, Pawlik TM. ASO Author Reflections: Patient Satisfaction and Quality of Care. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
125. Mehta R, **Tsilimigras DI**, Paredes AZ, Dillhoff M, Cloyd JM, Ejaz A, Tsung A, Pawlik TM. Is Patient Satisfaction Dictated by Quality of Care Among Patients Undergoing Complex Surgical Procedures for a Malignant Indication? *Annals of Surgical Oncology*. 2020; in press
126. Palmer Kelly E, Paredes AZ, Hyer, M, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. The Beliefs of Cancer Care Providers Regarding the Role of Religion and Spirituality within the Clinical Encounter. *Supportive Care in Cancer*; in press
127. Hyer JM, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, White S, Ejaz A, Pawlik TM. Preoperative Continuity of Care and its Relationship with Cost of Hepatopancreatic Surgery. *Surgery*. 2020; in press
128. Moro A, Mehta R, **Tsilimigras DI**, Sahara K, Paredes AZ, Bagante F, Guglielmi A, Alexandrescu S, Poultsides GA, Sasaki K, Aucejo FN, Pawlik TM. Prognostic factors differ according to the KRAS mutational status: A classification and regression tree model to define prognostic groups after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *Surgery*; in press
129. Charalambous P, Moris D, Karachaliou GS, Papalampros A, Dimitrokallis N, **Tsilimigras DI**, Oikonomou D, Petrou A. The Efficacy and Safety of the Open Approach Irreversible Electroporation in the Treatment of Pancreatic Cancer: A Systematic Review. *Eur J Surg* 2020; in press
130. **Tsilimigras DI**, Paredes AZ, Pawlik TM. ASO Author Reflections: Identification of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Clusters Using Machine Learning Techniques: Should Patients Be Treated Differently? *Annals of Surgical Oncology*. 2020
131. Paredes AZ, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Dillhoff M, Ejaz A, Cloyd J, Tsung A, Pawlik TM. Wide Variation in Inpatient Opioid Utilization Following Hepatopancreatic Surgery. *HPB*. 2020
132. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Paredes AZ, Diaz A, Moris D, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultsides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. A Novel Classification of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Phenotypes Using Machine Learning Techniques: An International Multi-Institutional Analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
133. Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Author Reflections: Development and Validation of a Novel Risk Score Using Machine Learning Methodology to Predict Recurrence After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
134. Palmer Kelly E, Hyer J, Paredes AZ, McGee J, **Tsilimigras DI**, Cloyd J, Ejaz A, Park KU, Pawlik TM. Comparing Surgeon Approaches to Patient-Centered Cancer Care Using Vignette Methodology *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2020
135. Hyer JM, Paredes, AZ, **Tsilimigras DI**, White S, Cloyd J, Ejaz A, Pawlik TM. Variations in Health Care Expenditures Among Medicare Beneficiaries Undergoing Resection of Pancreatic Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2020
136. Paredes AZ, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Moro A, Bagante F, Guglielmi A, Ruzzenente A, Alexandrescu S, Makris EA, Poultsides GA, Sasaki K, Aucejo F, Pawlik TM. A Novel

- Machine Learning Approach to Predict Recurrence Following Resection of Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology*. May 2020
137. Paredes AZ, Hyer JM, Diaz A, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. The Impact of Mental Illness on Post-Operative Outcomes among Medicare Beneficiaries- A Missed Opportunity to Help Surgical Patients? *Annals of Surgery*. 2020
  138. Rahnemai-Azar AA, Abbasi A, **Tsilimigras DI**, Weber SM, Pawlik TM. Current Advances in Minimally Invasive Surgical Management of Perihilar Cholangiocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2020
  139. Palmer Kelly E, Paredes AZ, DiFilippo S, Hyer M, Myers B, McGee J, Rice D, Bae J, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Do Religious/Spiritual Beliefs and Needs of Cancer Patients Vary based on Clinical- and Treatment-level Factors? *Annals of Surgical Oncology*. 2020
  140. **Tsilimigras DI**, Xiang JX, Zhang XF, Pawlik TM. ASO Author Reflections: A Nomogram to Predict Recurrence after Curative-Intent Resection for Neuroendocrine Liver Metastasis. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
  141. Farooq A, Bae J, Rice D, Moro A, Paredes AZ, Crisp AL, Windholtz M, Sahara K, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Merath K, Mehta R, Parasidis E, Pawlik TM. Inside the Courtroom: An Analysis of Malpractice Litigation in Gallbladder Surgery. *Surgery*. 2020
  142. Sahara K\*, **Tsilimigras DI\***, Moro A, Mehta R, Hyer JM, Paredes AZ, Beane JD, Endo I, Pawlik TM. Variation in Drain Management Among Patients Undergoing Major Hepatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2020
- \*equal contribution**
143. Palmer Kelly E, **Tsilimigras DI**, Paredes AZ, Pawlik TM. ASO Author Reflections: The influence of surgeon characteristics on their patient-centered approach to treatment decision making. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
  144. Paredes AZ, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Preoperative Medical “Optimization” Visit Prior to Hepatopancreatic Surgery – Is it worth it? *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2020
  145. Bagante F, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Author Reflections: Minimally Invasive Surgery for Hepatocellular Carcinoma In the Setting of Portal Vein Hypertension. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
  146. **Tsilimigras DI**, Moris D, Mehta R, Paredes AZ, Sahara K, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultsides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. The Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An International Multi-Institutional Analysis. *HPB*. 2020
  147. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Reflections: Assessing the Outcomes of Liver Cancer Patients Undergoing Surgery Over the Last Decade- Are We Doing Better? *Annals of Surgical Oncology*. 2020
  148. Rice BR, Farooq A, Hyer JM, Paredes AZ, Bae J, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Health Expenditures and Financial Burden Among Patients with Major Gastrointestinal Cancers Relative to Other Common Cancer in the United States. *Surgery*. 2020
  149. **Tsilimigras DI**, Sahara K, Moris D, Mehta R, Paredes AZ, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Maithel SK, Pulitano C, Shen F, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. Assessing Textbook Outcomes Following Liver Surgery for Primary Liver Cancer Over a 12-Year Time Period at Major Hepatobiliary Centers. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
  150. Moris D, **Tsilimigras DI**, Schizas D. Comment on ‘The Effect of Postoperative Complications After Minimally Invasive Esophagectomy on Long-term Survival: An International Multicenter Cohort Study’ *Annals of Surgery*. 2020
  151. Heidsma CM, Hyer M, **Tsilimigras DI**, Rocha F, Abbott DE, Fields R, Smith PM, Poultsides GA, Cho C, Maithel SK, Pawlik TM, other members of the US Neuroendocrine Tumor Study Group. Incidence and Impact of Textbook Outcome Among Patients

- Undergoing Resection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results of the US Neuroendocrine Tumor Study Group. *Journal of Surgical Oncology*. 2020
152. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Author Reflections: Outcomes After Resection of Hepatocellular Carcinoma Within and Beyond the Guidelines *Annals of Surgical Oncology*. 2020
153. **Tsilimigras DI**, Bagante F, Moris D, Hyer JM, Sahara K, Paredes AZ, Mehta R, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Recurrence Patterns and Outcomes after Resection of Hepatocellular Carcinoma Within and Beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer Criteria. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
154. Hyer JM, Paredes AZ, Cerullo M, **Tsilimigras DI**, White S, Ejaz A, Pawlik TM. Assessing Post-Discharge Costs of Hepatopancreatic Surgery: an Evaluation of Medicare Expenditure. *Surgery* 2020
155. Moris D, Giannis D, Cerullo M, **Tsilimigras DI**, Schmitz R. Less can sometimes be More: Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Digestive Medicine Research* 2020
156. Ntanasis-Stathopoulos\* I, Kyriazoglou A\*, **Tsilimigras DI**, Tzanninis IG, Lontos M, Dimopoulos MA, Gavriatopoulou M. Clear cell sugar tumor of the lung; a systematic review for a rare entity. *JBUON* 2020 25(4)
157. Mehta R, **Tsilimigras DI**, Paredes AZ, Sahara K, Dillhoff M, Cloyd JM, Ejaz A, White S, Pawlik TM. Dedicated Cancer Centers are More Likely to Achieve a Textbook Outcome Following Hepatopancreatic Surgery. *Annals of Surgical Oncology* 2020
158. Mehta R, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Author Reflections: Chance of Textbook Outcome Following Hepatopancreatic Surgery Varies Based on Cancer Center Designation. *Annals of Surgical Oncology*. 2020
159. Karageorgiadi DM\*, **Tsilimigras DI**\*†, Selemenakis P, Vlachou V, de Lastic AL, Rodi M, Chatziathanasiou D, Savvatakis K, Antoniou N, Deli A, Papalampros A, Filis K, Mouzaki A, Varvarigou A, Zografos GC, Gorgoulis VG, Pateras IS, Sigala F. Conditioning attenuates kidney and heart injury in rats following transient suprarenal occlusion of the abdominal aorta. *Scientific Reports*. Feb 2020
- \*equal contribution †corresponding author**
160. Mastoraki A, Schizas D, Charalampakis N, Naar L, Ioannidi M, **Tsilimigras D**, Sotiropoulou M, Moris D, Vassiliu P, Felekouras E. Contribution of Histone Deacetylases in Prognosis and Therapeutic Management of Cholangiocarcinoma. *Mol Diagn Ther*. 2020
161. Sahara K\*, **Tsilimigras DI**\*, Moro A, Mehta R, Dillhoff M, Heidsma CM, Lopez-Aguilar AG, Maithel SK, Rocha F, Kanji Z, Abbott DE, Fisher A, Fields R, Krasnick BA, Idrees K, Smith PM, Poultsides GA, Makris E, Cho C, Beems M, Endo I, Pawlik TM. Long-Term Outcomes after Spleen-Preserving Distal Pancreatectomy for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results from the US Neuroendocrine Study Group. *Neuroendocrinology*. Feb 2020
- \*equal contribution**
162. Baili E\*, **Tsilimigras DI**\*, Moris D, Sahara K, Pawlik TM. Technical Modifications and Outcomes after Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) for Primary Liver Malignancies: A Systematic Review. *Surgical Oncology* Jan 2020
- \*equal contribution**
163. Paredes AZ, Hyer JM, Diaz A, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Examining Healthcare Inequities Relative to United States Net Hospitals. *American Journal of Surgery*. Jan 2020
164. Sweigert PJ, Eguia E, Baker MS, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Dillhoff M, Ejaz A, Cloyd J, Tsung A, Pawlik TM. Assessment of Textbook Oncologic Outcomes Following Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma, *Journal of Surgical Oncology*. Jan 2020
165. Moro A, Sahara K, Mehta R, **Tsilimigras DI**, Farooq A, Hyer JM, Endo I, Shen F, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultsides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Soubrane O, Koerkamp BG, Sasaki K, Pawlik TM.

- The Impact of Preoperative CA19-9 and CEA on Outcomes of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. Jan 2020
166. Mehta R, **Tsilimigras DI**, Paredes AZ, Sahara K, Moro A, Farooq A, White S, Ejaz A, Tsung A, Dillhoff M, Cloyd JM, Pawlik TM. Comparing textbook outcomes among patients undergoing surgery for cancer at US News and World Report ranked hospitals. *Journal of Surgical Oncology*. Dec 2019
167. Sahara K\*, **Tsilimigras DI\***, Maithel SK, Abbott DE, Poultsides GA, Hatzaras I, Fields RC, Weiss M, Scoggins C, Isom CA, Idrees K, Shen P, Endo I, Pawlik TM. Survival Benefit of Lymphadenectomy for Gallbladder Cancer Based on Therapeutic Index: An Analysis of the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium *Journal of Surgical Oncology*. Dec 2019
- \*equal contribution**
168. **Tsilimigras DI**, Mehta R, Paredes AZ, Moris D, Sahara K, Bagante F, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultsides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Cloyd JM, Ejaz A, Pawlik TM. Development and Validation of a Laboratory Risk Score (LabScore) to Predict Outcomes Following Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. Dec 2019
169. Merath K, Mehta R, **Tsilimigras DI**, Farooq A, Sahara K, Paredes AZ, Wu L, Moro A, Ejaz A, Dillhoff M, Cloyd J, Tsung A, Pawlik TM. Quality of Care among Patients Undergoing Pancreatic Surgery: Safety Grade, Magnet Recognition and Leapfrog Minimum Volume Standards- Which Quality Benchmark Matters? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. Dec 2019
170. **Tsilimigras DI**, Mehta R, Merath K, Bagante F, Paredes AZ, Farooq A, Ratti F, Marques HP, Silva S, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Grigorie R, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Hospital Variation in Textbook Outcomes Following Curative-Intent Resection of Hepatocellular Carcinoma: An International Multi-Institutional Analysis. *HPB* Dec 2019
171. Sahara K, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Reflections: Trends in the Number of Lymph Nodes Evaluated Following Resection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An Increasing Adoption of the AJCC Guidelines? *Annals of Surgical Oncology*. Nov 2019
172. Sahara K, **Tsilimigras DI\***, Mehta R, Moro A, Paredes AZ, Lopez-Aguilar AG, Rocha F, Kanji Z, Weber S, Fisher A, Fields R, Krasnick BA, Idrees K, Smith PM, Poultsides GA, Makris E, Cho C, Beems M, Dillhoff M, Maithel SK, Endo I, Pawlik TM. Trends in the Number of Lymph Nodes Evaluated Among Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States: A Multi-Institutional and National Database Analysis. *Annals of Surgical Oncology*. Nov 2019
- \*equal contribution**
173. Schizas D, Mastoraki A, Papoutsis E, Giannakoulis VG, Kanavidis P, **Tsilimigras D**, Ntourakis D, Lyros O, Liakakos T, Moris D. LINX® reflux management system to bridge the “treatment gap” in gastroesophageal reflux disease: A systematic review of 35 studies. *World Journal of Clinical Cases*. Nov 2019
174. **Tsilimigras DI**, Moris D, Hyer JM, Bagante F, Sahara K, Moro A, Paredes AZ, Mehta R, Ratti F, Marques HP, Silva S, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Sasaki K, Rodarte A, Aucejo FN, Pawlik TM. Hepatocellular Carcinoma Tumour Burden Score to Stratify Prognosis After Resection *British Journal of Surgery* Nov 2019
175. Bibli SI, Hu J, Leisegang MS, Wittig J, Zukunft S, Kapasakalidi A, Fisstlhaller B, **Tsilimigras D**, Zografos G, Filis K, Brandes RP, Papapetropoulos A, Sigala F, Fleming I. Shear stress regulates cystathionine  $\gamma$  lyase expression to preserve endothelial redox balance and reduce membrane lipid peroxidation *Redox Biology* Nov 2019
176. Sahara K, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Sasaki K, Moro A, Mehta R, Farooq SA, Wu L, Endo I, Pawlik TM. Machine Learning Predicts Unpredicted Deaths with High Accuracy Following Hepatopancreatic Surgery *Hepatobiliary Surgery & Nutrition* Nov 2019

177. Sahara K, **Tsilimigras DI\***, Paredes AZ, Farooq SA, Hyer JM, Moro A, Mehta R, Wu L, Endo I, Ejaz A, Cloyd JM, Pawlik TM. Development and Validation of a Real-Time Mortality Risk Calculator Before, During and After Hepatectomy: An Analysis of the ACS NSQIP Database. *HPB* Nov 2019

**\*equal contribution**

178. Wu L, Merath K, Farooq A, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Paredes AZ, Mehta R, Sahara K, Shen F, Pawlik TM. Photodynamic therapy may provide a benefit over systemic chemotherapy among non-surgically managed patients with extrahepatic cholangiocarcinoma *Journal of Surgical Oncology* Nov 2019

179. **Tsilimigras DI**, Mehta R, Pawlik TM. ASO Reflections: Use of Machine Learning to Identify Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma Who Could Benefit More from Neoadjuvant Therapies. *Annals of Surgical Oncology* Oct 2019

180. **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Reflections: Resection for Hepatocellular Carcinoma Beyond the BCLC Guidelines: How Can Machine Learning Techniques Help? *Annals of Surgical Oncology* Oct 2019

181. **Tsilimigras DI**, Mehta R, Moris D, Sahara K, Bagante F, Paredes AZ, Moro A, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultsides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. A Machine-Based Approach to Preoperatively Identify Patients with the Most and Least Benefit Associated with Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An International Multi-Institutional Analysis of 1,146 Patients. *Annals of Surgical Oncology* Oct 2019

182. Machairas N, Kostakis ID, **Tsilimigras DI**, Prodromidou A, Moris D. Liver Transplantation For Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review. *Transplant Rev (Orlando)* 2019

183. Zhang XF, Wu XN, **Tsilimigras DI**, Poultsides G, Rocha F, Abbott DE, Fields R, Idrees K, Cho C, Maithel SK, Pawlik TM, other members of the US Neuroendocrine Tumor Study Group. Duodenal Neuroendocrine Tumors: Impact of Tumor Size and Total Number of Lymph Nodes Examined. *Journal of Surgical Oncology*. Oct 2019

184. Mehta R, Merath K, Farooq A, Sahara K, **Tsilimigras DI**, Ejaz A, Hyer JM, Paredes AZ, Dillhoff M, Cloyd JM, Pawlik TM. U.S News and World Report hospital ranking and surgical outcomes among patients undergoing surgery for cancer. *Journal of Surgical Oncology*. Oct 2019

185. Wu L, **Tsilimigras DI\***, Farooq A, Hyer JM, Merath K, Paredes AZ, Mehta R, Sahara K, Bagante F, Beal EW, Shen F, Pawlik TM. Potential survival benefit of radiofrequency ablation for small solitary intrahepatic cholangiocarcinoma in non-surgically managed patients: a population-based analysis. *Journal of Surgical Oncology* Oct 2019

**\*equal contribution**

186. **Tsilimigras DI**, Mehta R, Moris D, Sahara K, Bagante F, Paredes AZ, Farooq A, Ratti F, Marques HP, Silva S, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Grigorie R, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Utilizing Machine Learning for Pre- and Post-operative Assessment of Patients Undergoing Resection for BCLC-0, A and B Hepatocellular Carcinoma: Implications for Resection Beyond the BCLC Guidelines. *Annals of Surgical Oncology* Oct 2019

187. Paredes AZ, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Sahara K, White S, Pawlik TM. Interaction of Surgeon Volume and Nurse-to-Patient Ratio on Post-operative Outcomes of Medicare Beneficiaries Following Pancreaticoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. Oct 2019

188. Sahara K, Merath K, Hyer JM, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Mehta R, Farooq SA, Moro A, Wu L, White S, Endo I, Pawlik TM. Impact of Preoperative Cholangitis on Short-Term Outcomes Among Patients Undergoing Liver Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery* Oct 2019

189. Palmer Kelly E, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Pawlik TM. Understanding the use of attachment theory applied to the patient-provider relationship in cancer care: Recommendations for future research and clinical practice. *Surgical Oncology* Oct 2019
190. Bae J, Hyer JM, Paredes A, Farooq A, Rice D, White S, **Tsilimigras DI**, Ejaz A, Pawlik TM. Evaluation of Costs and Outcomes of Physician-Owned Hospitals Across Surgical Procedures. *Am J Surg* Oct 2019
191. Farooq, Paredes AZ, Merath K, Hyer JM, Mehta R, Sahara K, **Tsilimigras DI**, Moro A, Wu L, Cloyd J, Ejaz A, Pawlik TM. How Safe are Safety-Net Hospitals? Opportunities to Improve Outcomes for Vulnerable Patients Undergoing Hepato-Pancreatico-Biliary Surgery. *J Gastrointest Surg.* Sep 2019
192. Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Paredes AZ, Sahara K, White S, Pawlik TM. Is Annual Preoperative Utilization an Indicator of Postoperative Surgical Outcomes? A Study in Medicare Expenditure. *World Journal of Surgery* Sep 2019
193. Merath K, Cerullo M, Farooq A, Canner JK, He J, **Tsilimigras DI**, Mehta R, Paredes AZ, Sahara K, Dillhoff M, Tsung A, Cloyd J, Ejaz A, Pawlik TM. Routine Intensive Care Unit Admission Following Liver Resection: What is the Value Proposition? *J Gastrointest Surg* Sep 2019
194. Sahara K, Merath K, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Fields RC, Poultsides GA, Maithel S, Endo I, Pawlik TM and other member of the US Neuroendocrine Tumor Study Group. Conditional Disease-Free Survival After Curative-Intent Liver Resection for Neuroendocrine Liver Metastasis. *J Surg Oncol* Sep 2019
195. Montalvo-Jave EE, Rahnemai-Azar AA, Papaconstantinou D, Deloiza ME, **Tsilimigras DI**, Moris D, Mendoza-Barrera GE, Weber SM, Pawlik. TM. Molecular Pathways and Potential Biomarkers in Gallbladder Cancer: A Comprehensive Review. *Surgical Oncology* Sep 2019
196. **Tsilimigras DI**, Bagante F, Moris D, Merath K, Paredes AZ, Sahara K, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Defining the Chance of Cure after Resection for Hepatocellular Carcinoma Within and Beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer Guidelines: A Multi-Institutional Analysis of 1,010 Patients. *Surgery.* Sep 2019
197. Farooq A, Paredes AZ, Merath K, Mehta R, Moro A, Wu L, Sahara K, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Diaz A, Pawlik TM. Hepatopancreatobiliary Surgery: The Role of Clinical Resources and Variation in Performance of Hospitals Located in “Distressed” Communities. *J Gastrointest Surg.* Aug 2019
198. Wu L\*, Sahara K\*, **Tsilimigras DI\***, Maithel SK, Poultsides G, Rocha F, Weber S, Fields R, Idrees K, Cho C, Shen F, Pawlik TM and other member of the US Neuroendocrine Tumor Study Group. Therapeutic Index of Lymphadenectomy Among Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Multi-Institutional Analysis. *J Surg Oncol.* Aug 2019
- \*equal contribution**
199. Mehta R, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Farooq A, Sahara K, Merath K, Hyer JM, White S, Ejaz A, Tsung A, Dillhoff M, Cloyd JM, Pawlik TM. CMS Hospital Compare Star ratings and surgical outcomes among patients undergoing surgery for cancer: do the rankings matter? *Ann Surg Oncol* Aug 2019
200. Moro A, Paredes AZ, Farooq A, Sahara K, **Tsilimigras DI**, Mehta R, Endo I, Guglielmi A, Aldrighetti L, Alexandrescu S, Marques HP, Shen F, Koerkamp BG, Sasaki K, Pawlik TM and ICC Study Group. Discordance in Prediction of Prognosis Among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Pre- versus Post-Operative Perspective. *J Surg Oncol* Aug 2019
201. Frank SM, Sikorski RA, Konig G, **Tsilimigras DI**, Hartmann J, Popovsky MA, Pawlik TM, Waters JH. Clinical Utility of Autologous Salvaged Blood: A Review. *J Gastrointest Surg* Aug 2019



202. Machairas N, Paspala A, Frountzas M, **Tsilimigras DI**, Moris D, Ntomi V, Tsapralis D, Schizas D. Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma (MANEC) of the Gallbladder: A Systematic Review of Outcomes Following Surgical Management. *In Vivo* 2019
203. Moris D, Karachaliou GS, **Tsilimigras DI**. Letter by Moris et al. Regarding Article, "Effects of Arteriovenous Fistula Ligation on Cardiac Structure and Function in Kidney Transplant Recipients." *Circulation* Aug 2019
204. Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Gani F, Sahara K, Ejaz A, White S, Pawlik TM. Factors Associated with Switching Between Low and Super Utilization in the Surgical Population: A Study in Medicare Expenditure. *Am J Surg* 2019
205. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, **Tsilimigras DI**, Karaolani G, Papalampros A, Felekouras E. Insulinomas: From Diagnosis to Treatment. A review of the literature. *JBUON* 2020
206. Farooq A, Sahara K, Muneeb A, Farooq K, **Tsilimigras DI**, Merath K, Mehta R, Paredes A, Wu L, Hyer JM, Beal E, Pawlik TM, Dillhoff ME. Analysis of Authorship in Hepatopancreaticobiliary Surgery: Women Remain Underrepresented. *J Gastrointest Surg.* Aug 2019
207. Merath K, Hyer JM, Mehta R, Farooq A, Bagante F, Sahara K, **Tsilimigras DI**, Beal E, Paredes A, Wu L, Ejaz A, Pawlik TM. Use of Machine learning for prediction of patient risk of postoperative complications after liver, pancreatic and colorectal surgery. *J Gastrointest Surg.* July 2019
208. Moris D, Kostakis ID, Machairas N, Prodromidou A, **Tsilimigras DI\***, Ravindra KV, Sudan DL, Knechtle SJ, Barbas AS. Comparison Between Liver Transplantation and Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* July 2019
- \*corresponding author**
209. Spolverato G, Bagante F, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors. *Miverva Chir.* July 2019
210. Schizas D, Mastoraki A, Naar L, **Tsilimigras DI\***, Katsaros I, Fragkiadaki V, Karachaliou GS, Arkadopoulos N, Liakakos T, Moris D. Histone Deacetylases (HDACs) in gastric cancer: an update of their emerging prognostic and therapeutic role. *Curr Med Chem.* July 2019
- \*corresponding author**
211. Schizas D, Kapsampelis P, **Tsilimigras DI**, Kanavidis P, Moris D, Papanikolaou IS, Karamanolis GP, Theodorou D, Liakakos T. The 100 most cited manuscripts in esophageal motility disorders: a bibliometric analysis. *Ann Transl Med* 2019
212. Paredes AZ, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Mehta R, Sahara K, White S, Dillhoff ME, Ejaz A, Cloyd JM, Pawlik TM. Hospice Utilization Among Medicare Beneficiaries Dying from Pancreatic Cancer. *J Surg Oncol.* June 2019
213. Sahara K, Paredes AZ, Mehta R, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Merath K, Farooq SA, Wu L, Moro A, Beal EW, Endo I, Pawlik TM. Potential Disease Burden of Patients with Substance Abuse Undergoing Major Abdominal Surgery: A Propensity Score Matched Analysis. *Surgery* June 2019
214. Sahara K, Farooq SA, **Tsilimigras DI**, Merath K, Paredes AZ, Wu L, Mehta R, Hyer M, Beal EW, Endo I, Pawlik TM. Immunotherapy Utilization for Hepatobiliary Cancer in the United States: Disparities Among Patients with Different Socioeconomic Status. *HBSN.* June 2019
215. Sahara K, Merath K, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Paredes AZ, Farooq A, Mehta R, Wu L, Beal EW, White S, Endo I, Pawlik TM. Impact of Surgeon Volume on Outcomes and Expenditure Among Medicare Beneficiaries Undergoing Liver Resection: The Effect of Minimally Invasive Surgery. *J Gastrointest Surg.* June 2019

216. Wu L\*, **Tsilimigras DI\***, Farooq SA\*, Hyer JM, Merath K, Paredes AZ, Mehta R, Sahara K, Shen F, Pawlik TM. Management and Outcomes Among Patients with Sarcomatoid Hepatocellular Carcinoma: A Population-Based Analysis. *Cancer* June 2019
- \*equal contribution**
217. Moris D, **Tsilimigras DI\***, Bokos J, Vernadakis S. Organ Donation After Circulatory Death in Greece: Time to Consider. *Exp Clin Transpl* June 2019
- \*corresponding author**
218. Merath K, Mehta R, **Tsilimigras DI**, Farooq A, Sahara K, Paredes AZ, Wu L, Ejaz A, Pawlik TM. In-hospital Mortality following Pancreatoduodenectomy - A Comprehensive Analysis. *J Gastrointest Surg.* June 2019
219. Farooq SA, Merath K, Hyer JM, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Sahara K, Mehta R, Wu L, Beal EW, Pawlik TM. Financial Toxicity Risk Among Adult Patients Undergoing Cancer Surgery in the United States: An Analysis of the National Inpatient Sample. *J Surg Oncol.* June 2019
220. Hyer JM, Ejaz A, **Tsilimigras DI**, Paredes AZ, Mehta R, Pawlik TM. A Novel Machine Learning Approach to Identify Preoperative Risk Factors of Super Utilization Following Surgery: A Study in Medicare Expenditure. *JAMA Surg.* June 2019
221. **Tsilimigras DI**, Bagante F, Sahara K, Moris D, Hyer JM, Wu L, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Paredes AZ, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Alexandrescu, S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Prognosis after Resection for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage 0, A and B Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Assessment of the Current BCLC Classification. *Annals of Surgical Oncology.* June 2019
222. Mehta R, Ejaz A, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, White S, Merath K, Sahara K, Bagante F, Paredes AZ, Cloyd JM, Dillhoff M, Tsung A, Pawlik TM. The Impact of Dedicated Cancer Centers on Outcomes of Patients Undergoing Liver and Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol* June 2019
223. Papaconstantinou D, **Tsilimigras DI**, Moris D, Michalinos A, Mastoraki A, Mpaili E, Hasemaki N, Bakopoulos A, Filippou D, Schizas D. Synchronous resection of esophageal cancer and other organ malignancies: A systematic review. *World J Gastroenterology* June 2019
224. Hyer JM, Ejaz A, Diaz A, **Tsilimigras DI**, Gani F, White S, Pawlik TM. Characterizing and Assessing the Impact of Surgery on Healthcare Spending among Medicare Enrolled Preoperative Super Utilizers. *Ann Surg* May 2019
225. Sahara K, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. ASO Author Reflections: Which Patients Benefit the Most from Lymphadenectomy During Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma? *Ann Surg Oncol* May 2019
226. Mehta R, Sahara K, Merath K, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Paredes AZ, Ejaz A, Cloyd JM, Dillhoff M, Tsung A, Pawlik TM. Insurance Coverage Type Impacts Hospitalization Patterns Among Patients with Hepatopancreatic Malignancies. *J Gastrointest Surg* May 2019
227. Paredes AZ, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Merath K, Mehta R, Sahara K, Farooq SA, Wu L, White S, Pawlik TM. Skilled Nursing Facility (SNF) Utilization and Impact of SNF Star-Quality Ratings on Outcomes Following Hepatectomy Among Medicare Beneficiaries. *HPB* May 2019
228. Farooq A, Merath K, Paredes AZ, Wu L, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Sahara K, Mehta R, Beal EW, Pawlik TM. Outcomes of Patients with Scirrhou Hepatocellular Carcinoma: Insights from the National Cancer Database. *J Gastrointest Surg.* May 2019
229. Sahara K\*, **Tsilimigras DI\***, Merath K, Bagante F, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultsides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Matsuyama R, Endo I, Pawlik TM. Therapeutic Index Associated with Lymphadenectomy Among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Which Patients Benefit the Most from Nodal Evaluation? *Annals of Surgical Oncology* May 2019

**\*equal contribution**

230. **Tsilimigras DI**, Sahara K, Moris D, Hyer JM, Paredes AZ, Bagante F, Farooq AS, Ratti F, Marques HP, Merath K, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Effect of Surgical Margin Width on Patterns of Recurrence Among Patients Undergoing R0 Hepatectomy for T1 Hepatocellular Carcinoma: An International Multi-Institutional Analysis. *J Gastrointest Surg* May 2019
231. **Tsilimigras DI**, Moris D, Pawlik TM. ASO Author Reflections: Irreversible Electroporation for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. Feb 2019
232. Palmer Kelly E, Hyer JM, Onuma AE, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Identifying Subgroups of Well-Being Among Cancer Patients: Differences in Attitudes and Preferences around Surveillance after Curative-Intent Surgery. *J Surg Oncol* May 2019
233. Beal EW, Mehta R, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Paredes AZ, Merath K, Dillhoff ME, Cloyd JM, Ejaz A, Pawlik TM. Travel to a High Volume Hospital to Undergo Resection of Gallbladder Cancer: Does it Impact Quality of Care and Long-term Outcomes? *HPB* May 2019
234. **Tsilimigras DI**, Moris D, Pawlik TM. Comment on: Major hepatectomy with or without pancreatoduodenectomy for advanced gallbladder cancer. *British Journal of Surgery*. April 2019
235. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Moris D, Sahara K, Bagante F, Guglielmi A, Aldrighetti L, Alexandrescu S, Marques HP, Shen F, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM and ICC Study Group. Prognostic Utility of Albumin-Bilirubin Grade for Short- and Long-Term Outcomes Following Hepatic Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-Institutional Analysis of 706 Patients. *Journal of Surgical Oncology*. April 2019
236. Beal EW, Mehta R, Merath K, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Paredes A, Dillhoff ME, Cloyd J, Ejaz A, Pawlik TM. Outcomes after Resection of Hepatocellular Carcinoma: Intersection of Travel Distance and Hospital Volume. *J Gastrointest Surg*. April 2019
237. Sahara K\*, **Tsilimigras DI\***, Mehta R\*, Bagante F, Merath K, Paredes AZ, Hyer JM, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultsides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Matsuyama R, Endo I, Pawlik TM. A Novel Online Prognostic Tool to Predict Long-Term Survival After Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: The “Metro-ticket” Paradigm. *Journal of Surgical Oncology*. April 2019

**\*equal contribution**

238. Wu L\*, **Tsilimigras DI\***, Merath K, Hyer JM, Paredes AZ, Mehta R, Sahara K, Bagante F, Beal EW, Shen F, Pawlik TM. Minimally Invasive Liver Resection for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: Inconsistent Outcomes from Matched or Weighted Cohorts. *J Gastrointest Surg*. March 2019

**\*equal contribution**

239. Schizas D, Katsaros I, Koliakos N, Ntomi V, **Tsilimigras DI**, Papaconstantinou D, Misiakos EP, Zavras N, Bakopoulos A. An alternative management of Littre’s hernia: food for thought. *G Chir*. March 2019
240. Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Identifying the Optimal Lymph Node Number to Resect for Pancreatic Cancer: An Unsolved Problem. *Journal of the American College of Surgeons*. March 2019
241. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Paredes AZ, Moris D, Beal EW, Merath K, Mehta R, Ejaz A, Cloyd JM, Pawlik TM. The Optimal Number of Lymph Nodes to Evaluate among Patients Undergoing Surgery for Gallbladder Cancer: Correlating the Number of Nodes Removed with Survival in 6,531 Patients. *Journal of Surgical Oncology* 2019 Feb

242. Paredes AZ, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Bagante F, Beal EW, Merath K, Mehta R, Pawlik TM. Predictors and Outcomes of Non-routine Discharge Following Hepatopancreatic Surgery. *Surgery*. 2019 Feb
243. Baili E, **Tsilimigras DI**, Filippou D, Ioannidis A, Bakopoulos A, Machairas N, Papalampros A, Petrou A, Schizas D, Moris D. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) in Patients with Primary Liver Malignancies: A Systematic Review of the Literature. *JBUON*. 2019 Feb
244. Sahara K, Paredes AZ, Merath K, **Tsilimigras DI**, Bagante F, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Beal EW, Lam V, Poultides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Evaluation of the ACS NSQIP Surgical Risk Calculator in Elderly Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2019 Feb
245. Krivan S\*, Kapelouzou A\*, Vagios S, **Tsilimigras DI**, Katsimpoulas M, Moris D, Aravanis CV, Demesticha TD, Schizas D, Mavroidis M, Pavlakis K, Machairas A, Misiakos E, Liakakos T. Increased expression of Toll-like receptors 2, 3, 4 and 7 mRNA in the kidney and intestine of a septic mouse model. *Scientific Reports*. 2019 Feb
246. Wu L\*, **Tsilimigras DI\***, Paredes AZ, Mehta R, Hyer JM, Merath K, Sahara K, Bagante F, Beal EW, Shen F, Pawlik TM. Trends in the Incidence, Treatment and Outcomes of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States: Facility Type is Associated with Margin Status, Use of Lymphadenectomy and Overall Survival. *World J Surg*. 2019 Feb
- \*equal contribution**
247. Moris D, Machairas N, **Tsilimigras DI**, Prodromidou A, Ejaz A, Weiss M, Hasemaki N, Felekouras E, Pawlik TM. Systematic Review of Surgical and Percutaneous Irreversible Electroporation in the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019 Feb
248. **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Paredes AZ, Moris D, Gavriatopoulou M, Cloyd JM, Pawlik TM. Disappearing Liver Metastases: A Systematic Review of the Current Evidence. *Surgical Oncology*. 2019 Feb
249. **Tsilimigras DI**, Sigala F, Kontogiannis C, Moris D. Rivaroxaban plus aspirin after CABG: More evidence is needed. *JACC*. 2019 Jan
250. Machairas N, Papaconstantinou D, **Tsilimigras DI**, Moris D, Prodromidou A, Paspala A, Spartalis E, Kostakis ID. Comparison between robotic and open liver resection: A systematic review and Meta-analysis of short-term outcomes. *Updates Surg*. 2019 Jan
251. Makris S, Venetsanou K, Spartalis E, Kontogiannis C, Georgiopoulos G, Spartalis M, **Tsilimigras DI**, Moris D, Kakisis I, Karaolani G, Patelis N, Zymvragoudakis V, Papisilekas TI, Themistoklis KM, Lazaris A. Changes in serum leptin levels as well as sICAM-1 and sVCAM-1 soluble molecules during carotid endarterectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019 Jan
252. Kapelouzou A, Kontogiannis C, **Tsilimigras DI**, Georgiopoulos G, Kaklamanis L, Tsourelis L, Cokkinos DV. Differential expression patterns of Toll Like Receptors and Interleukin-37 between calcific aortic and mitral valve cusps in humans. *Cytokine*. 2019
253. Sahara K, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Merath K, Wu L, Mehta R, Beal EW, White S, Endo I, Pawlik TM. Impact of Liver Cirrhosis on Perioperative Outcomes among Elderly Patients Undergoing Hepatectomy: The Effect of Minimally Invasive Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2019
254. Onuma AE, Palmer Kelly E, Chakedis J, Paredes AZ, **Tsilimigras DI**, Wiemann B, Johnson M, Merath K, Akgul O, Cloyd J, Pawlik TM. Patient Preferences on the Use of Technology in Cancer Surveillance Following Curative Surgery: A Cross-Sectional Analysis. *Surgery* 2019
255. Lazarou V, Moris D, Papalampros A, **Tsilimigras DI**, Karachaliou GS, Petrou A. Bronchobiliary Fistula After Hepatectomy. A Case Report and Review of the Literature. *Mol Clin Oncol* 2019

256. **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Kostakis ID, Moris D, Schizas D, Cloyd JM, Pawlik TM. Is Resection of Primary Midgut Neuroendocrine Tumors in Patients with Unresectable Metastatic Liver Disease Justified? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg* 2018
257. **Tsilimigras DI**, Moris D, Karaolanis G, Kakkos SK, Filis K, Sigala F. Rivaroxaban versus Clopidogrel for Peripheral Artery Disease: A Clinico-Economic Approach of the COMPASS trial. *Current Pharmaceutical Design* 2018
258. Schizas D, Katsaros I, Tsapralis D, Moris D, Michalinos A, **Tsilimigras DI**, Frountzas M, Machairas N, Troupis T. Littre's hernia: a systematic review of the literature. *Hernia*. Nov 2018
259. Spolverato G, Bagante F, **Tsilimigras D**, Ejaz A, Cloyd J, Pawlik TM. Management and Outcomes Among Patients with Mixed Hepato-Cholangiocellular Carcinoma: A Population-Based Analysis. *J Surg Oncol*. Nov 2018
260. Makris MC, Athanasopoulos PG, Kornaropoulos M, Chrysocheris P, Antonakopoulos F, Mathioulaki A, **Tsilimigras DI**, Ioannidis A, Konstantinidis MK, Moris D, Konstantinidis KM. Robotic resection of a giant retroperitoneal leiomyosarcoma: A case report. *Mol Clin Oncol*. Nov 2018
261. Spartalis M, Spartalis E, Tzatzaki E, **Tsilimigras DI**, Moris D, Kontogiannis C, Iliopoulos DC, Voudris V, Siasos G. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: Current prevention and treatment strategies. *Eur Rev Med Pharm Sci*. Nov 2018
262. Karaolanis G, Antonopoulos C, **Tsilimigras DI**, Moris D, Moulakakis K. Spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection. Systematic review and meta-analysis. *Vascular Journal*. Nov 2018
263. Moris D\*, **Tsilimigras DI\***, Machairas N, Merath K, Cerullo M, Hasemaki N, Prodromidou A, Cloyd JM, Pawlik TM. Laparoscopic Synchronous Resection of Colorectal Cancer and Liver Metastases: A Systematic Review. *J Surg Oncol*. Nov 2018
- \*equal contribution**
264. **Tsilimigras DI**, Rahnama-Azar AA, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Moris D, Spartalis E, Cloyd JM, Weber SM, Pawlik TM. Current Approaches in the Management of Hepatic Adenomas. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. Aug 2018
265. Machairas N, Paspala A, Schizas D, Ntomi V, Moris D, **Tsilimigras DI**, Misiakos EP, Machairas A. Metastatic Squamous Cell Carcinoma to the Pancreas: Report of an Extremely Rare Case. *Mol Clin Oncol*. Oct 2018
266. Machairas N, **Tsilimigras DI**, Moris D. CD24 As a Novel Predictive Biomarker in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Friend or Foe? *J Invest Surg* 2018
267. Schizas D, Papaconstantinou D, Moris D, Koliakos N, **Tsilimigras DI**, Bakopoulos A, Karaolanis G, Spartalis E, Dimitroulis D, Felekouras E. Management of Segmental Bile Duct Injuries After Cholecystectomy: A Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2018
268. Schizas D, Mastoraki A, Naar L, Spartalis E, **Tsilimigras DI**, Karachaliou GS, Bagias G, Moris D. Concept of histone deacetylases in cancer: Reflections on esophageal carcinogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2018
269. Spartalis M, Spartalis E, Tzatzaki E, **Tsilimigras DI**, Moris D, Kontogiannis C, Kaminiotis VV, Paschou SA, Chatzidou S, Siasos G, Voudris V, Iliopoulos DC. The beneficial therapy with colchicine for atherosclerosis via anti-inflammation and decrease in hypertriglyceridemia. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2018.
270. Doulamis I, Spartalis E, Machairas N, Schizas D, Patsouras D, Spartalis M, **Tsilimigras DI**, Moris D, Iliopoulos DC, Tzani A, Dimitroulis D, Nikiteas NI. The role of robotics in cardiac surgery: A systematic review. *J Robotic Surg*
271. Moris D, **Tsilimigras DI**, Yerokun B, Seymour K, Guerron AD, Fong PA, Spartalis E, Sudan R. Foramen of Winslow Hernia: A Review of the Literature. *J Gastrointest Surg* 2018
272. Kouvas N, Kontogiannis C, Georgiopoulos G, Spartalis M, **Tsilimigras DI**, Spartalis E, Kapelouzou A, Kosmopoulos M, Chatzidou S. The Complex Crosstalk between Inflammatory Cytokines and Ventricular Arrhythmias. *Cytokine* Aug 2018

273. Spartalis E, **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Spartalis M, Moris D. Tumor potential in rat wounds after short- and long-term administration of platelet-rich plasma: an update. *J Biol Regul Homeost Agents*. Aug 2018
274. **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Moris D, Spartalis E, Pawlik TM. Histone deacetylase inhibitors in hepatocellular carcinoma: A therapeutic perspective. *Surgical Oncology* July 2018
275. Mitrousias AS, Makris MC, Zani Z Jr, Kornaropoulos M, **Tsilimigras DI**, Chrysikos D, Michalopoulos NV, Spartalis E, Moris D, Felekouras E. Laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: a systematic review. *JBUON* 2018
276. Bibli SI, Hu J, Sigala F, Wittig I, Heidler J, Zukunft S, **Tsilimigras DI**, Randriamboavonjy V, Wittig J, Kojonazarov B, Schurmann C, Siragusa M, Siuda D, Luck B, Abdel Malik R, Filis KA, Zografos G, Chen C, Wang DW, Pfeilschifter J, Brandes RP, Szabo C, Papapetropoulos A, Fleming I. Cystathionine gamma Lyase Sulfhydrates the RNA Binding Protein HuR to Preserve Endothelial Cell Function and Delay Atherogenesis. *Circulation* 2018.
277. Mylonas KS, Hemmati P, **Tsilimigras DI**, Texakalidis P, Economopoulos KP. Preventing pediatric cardiothoracic trauma: Role of policy and legislation. *World Journal of Cardiology* June 2018
278. Spartalis M, Spartalis E, Tzatzaki E, **Tsilimigras DI**, Moris D, Kontogiannis K, Livanis E, Iliopoulos DC, Voudris V, Theodorakis GN. Novel approaches for the treatment of ventricular tachycardia. *World Journal of Cardiology*. June 2018
279. Prodromidou A, Machairas N, Spartalis E, Kostakis ID, Lavazzo C, **Tsilimigras DI**, Athanasiou A, Moris D, Nikiteas N. Traperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic lymphadenectomy for gynaecological malignancies: A systematic review and meta-analysis *Anticancer Research*; June 2018
280. Psaltopoulou T, Ntanasis-Stathopoulos I, **Tsilimigras DI**, Tzanninis I-G, Gavriatopoulou M, Sergentanis TN. Micronutrient intake and risk of hematological malignancies in adults; a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer*. June 2018
281. Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, **Tsilimigras DI**, Theodosopoulos T. Multidisciplinary management of complicated small bowel adenocarcinoma on the ground of Crohn's disease *JBUON* June 2018
282. Schizas D, Mastoraki A, Bagias G, Ioannidi M, Kanavidis P, Moris D, **Tsilimigras DI**, Spartalis E, Arkadopoulos N, Liakakos T. Carcinosarcomas of the esophagus: systematic review of a rare nosologic entity. *JBUON* May 2018
283. Bakopoulos A, Koliakos N, **Tsilimigras DI\***, Schizas D, Moris D, Angelopoulos A, Spanakos S, Spartalis E, Patapis P, Skandalakis P, Troupis T. Management of ruptured liver segment IV hepatocellular carcinoma: Is transarterial embolization (TAE) superior to chemoembolization (TACE)? The jury is still out. *Annals of Translational Medicine*. May 2018
- \*corresponding author**
284. Aravanis C, Kapelouzou A, Vagios S, **Tsilimigras DI\***, Katsimpoulas M, Moris D, Demesticha TD, Schizas D, Kostakis A, Machairas A, Liakakos T. Toll-like receptors-2, -3, -4 and -7 expression patterns in the liver of a CLP-induced sepsis mouse model. *Journal of Investigative Surgery*. May 2018
- \*corresponding author**
285. Spartalis E, **Tsilimigras DI**, Sfoungaristos S. Safety concerns regarding platelet-rich fibrin matrix injections for treatment of post-radical prostatectomy erectile dysfunction. *Investigative and Clinical Urology*. May 2018
286. Spartalis E, Spartalis M, **Tsilimigras DI**, Moris D, Garmpis N, Damaskos C, Dimitroulis D, Troupis T, Tomos P. Extensive or partial first rib resection for thoracic outlet syndrome?

- The contribution of three-dimensional imaging to the preoperative planning and the postoperative evaluation. *Clinical Case Reports*. May 2018
287. **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Bagante F, Moris D, Cloyd J, Spartalis E, Pawlik TM. Clinical Significance and Prognostic Relevance of *KRAS*, *BRAF*, *PI3K* and *TP53* Genetic Mutation Analysis for Resectable and Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review of the Current Evidence. *Surgical Oncology*. May 2018
288. Bakopoulos A, **Tsilimigras DI\***, Syriga M, Koliakos N, Ntomi V, Moris D, Bistarakis D, Schizas D. Diverticulitis of the transverse colon manifesting as colocutaneous fistula: report of a rare case. *Annals Journal & Bulletin Journal*. April. 2018
- \*corresponding author**
289. Tentolouris A, Eleftheriadou I, Doupis J, Kyriopoulos J, Athanasakis K, Grigoropoulou P, **Tsilimigras DI**, Tentolouris N. Prevalence of diabetes mellitus, cardiac and other comorbidities in a representative sample of the adult population of Greece-comparison with the general population. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2018, April
290. Moris D, **Tsilimigras DI**, Kostakis ID, Ntanasis-Stathopoulos I, Shah KN, Felekouras E, Pawlik TM. Anatomic versus Non-anatomic Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018, April
291. Spartalis M, **Tsilimigras DI**, Moris D, Spartalis E. Controversy regarding the beneficial effect of bariatric surgery on the incidence of atrial fibrillation. *Obesity Surgery*. 2018, April
292. Moris D, Karachaliou GS, **Tsilimigras DI**, Felekouras E. Surgical Training in Greece: Is there a Feasible and Efficient Plan to Overcome the Crisis? *JBUON*. 2018, April
293. Mylonas KS, Doulamis IP, **Tsilimigras DI**, Nasioudis D, Schizas D, Masiakos PT, Kelleher CM. Solid Pseudopapillary and Malignant Pancreatic Tumors in Childhood: A Systematic Review and Evidence Quality Assessment. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018. March
294. Schizas D, Lazaridis I, Moris D, Mastoraki A, Lazaridis LD, **Tsilimigras DI**, Charalampakis N, Liakakos T. The role of surgical treatment in isolated organ recurrence of esophageal cancer - a systematic review of the literature. *World Journal of Surgical Oncology*. 2018. March
295. Schizas D, **Tsilimigras DI**, Moris D, Liakakos T. Does Trainee Involvement in Ivor Lewis Esophagectomy Impact Outcomes in Any Way: A Question Looking for an Answer *JBUON*. 2018. Feb
296. Apostolou KG, Schizas D, Vavouraki E, Michalinos A, **Tsilimigras DI**, Garmpis N, Damaskos C, Papalampros A, Liakakos T. Clinicopathological and molecular factors, risk factors, treatment outcomes and risk of recurrence in mesenteric and retroperitoneal extragastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Anticancer Research*. 2018. Feb
297. Moris D, **Tsilimigras DI**, Lim J, Camastra D, Nanavati A, Knechtle SJ, Barbas AS. Neuroendocrine Carcinomas of the Gallbladder: Lessons Learned from Cases at Opposite Ends of the Spectrum *JBUON*. 2018. Feb;
298. Psaltopoulou T, Sergeantanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Tzanninis IG, **Tsilimigras DI**, Dimopoulos MA. Alcohol consumption and risk of hematological malignancies: a meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cancer*. 2018. Feb;
299. Chatzidou S\*, Kontogiannis C\*, **Tsilimigras DI\***, Georgiopoulos G, Kosmopoulos M, Papadopoulou E, Vasilopoulos G, Rokas S. Propranolol Versus Metoprolol for Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator. *JACC*. 2018. Feb;
- \*equal contribution**
300. Spartalis M, **Tsilimigras DI**, Moris D, Kontogiannis C, Iliopoulos DC, Spartalis E. Rotablation for stent underexpansion: An effective alternative. *Cardiology Research*. 2018. Jan;
301. Karaolani G, Moris D, McCoy CC, **Tsilimigras DI**, Georgopoulos S, Bakoyiannis C. Contemporary strategies in the management of civilian abdominal vascular trauma. *Frontiers in Surgery*. 2018. Jan;

302. **Tsilimigras DI\***, Schizas D, Moris D, Liakakos T. Obesity and esophagectomy for esophageal cancer: is it only the high BMI that defines prognosis? *Diseases of the Esophagus*. 2018. Jan;
- \*corresponding author**
303. Tigkiropoulos K\*, Sigala F\*, **Tsilimigras DI\***, Moris D, Filis K, Melas N, Karamanos D, Kontogiannis C, Lazaridis I, Saratzis N. Endovascular Repair of Blunt Thoracic Aortic Trauma: Is Post-Implant Hypertension an Incidental Finding? *Annals of Vascular Surgery*. 2018. Jan;
- \*corresponding author**
304. **Tsilimigras DI**, Moris D, Vagios S, Merath K, Pawlik TM. Safety and Oncologic Outcomes of Robotic Liver Resections: A Systematic Review. *Journal of Surgical Oncology*. 2018, Jan;
305. Moris D, Ntanasis-Stathopoulos I, **Tsilimigras DI**, Vagios S, Karamitros A, Karaolani G, Griniatsos J, Papalampros A, Papaconstantinou I, Glantzounis GK, Blazer 3rd DG, Felekouras E. Update on Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Anticancer Research*. 2018, Jan;
306. Pipikos T\*, Kapelouzou A\*, **Tsilimigras DI\***, Fostinis Y, Pipikou M, Theodorakos A, Pavlidis AN, Kontogiannis C, Cokkinos DV, Koutelou M. Stronger correlation with myocardial ischemia of High-sensitivity Troponin T than other biomarkers. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018, Jan;
307. Papoutsis K\*, Kapelouzou A\*, **Tsilimigras DI\***, Patelis N, Kouvelos G, Schizas D, Karavokyros I, Georgopoulos S. Early results of a prospective study on the association of serum Relaxin 2, aneurysm formation/size and severity of atherosclerosis. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018, Jan;
308. **Tsilimigras DI**, Sigala F, Karaolani G, Ntanasis-Stathopoulos I, Spartalis E, Spartalis M, Patelis N, Papalampros A, Long C, Moris D. Cytokines as Biomarkers of Inflammatory Response After Open versus Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms (AAA): A Systematic Review. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2017, Dec;
309. **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Spartalis E, Kontos M, Moris D. Endocrine Therapy in Early-Stage Breast Cancer Care: Defining the Appropriate Regimen and Time Frame. *JBUON*. 2017, Dec;
310. **Tsilimigras DI**, Oikonomou EK, Moris D, Schizas D, Economopoulos KP, Mylonas KS. Stem Cell Therapy for Congenital Heart Disease: A Systematic Review. *Circulation*. 2017, Oct;
311. Spartalis M, Tzatzaki E, **Tsilimigras DI**, Spartalis E. Commentary on Henkel et al.: Trends in the Prevalence of Severe Obesity and Bariatric Surgery Access: A State-Level Analysis from 2011 to 2014. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2017, Dec;
312. Makris MC, Kornaropoulos M, Krikelis A, Moris D, **Tsilimigras DI\***, Modestou E, Liapi A, Karatzias V, Damaskos C, Zevlas A. Use of a biological mesh for the treatment of perineal fistula following radical colorectal resection. *Clinical Case Reports*. 2017, Dec;
- \*corresponding author**
313. **Tsilimigras DI\***, Bakopoulos A, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Moris D, Karaolani G, Eleftherios Spartalis, Vagios S, Kalfa M, Salla C, Avgerinos DV. Clear cell “Sugar Tumor” of the lung. Diagnostic features of a rare pulmonary tumor. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2017, Dec; **\*corresponding author**
314. Moris D, **Tsilimigras DI**, Vagios S, Ntanasis-Stathopoulos I, Karachaliou GS, Papalampros A, Alexandrou A, Blazer 3rd DG, Felekouras E. Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix: A Review of the Literature. *Anticancer Research*. 2017, Dec;
315. Kontogiannis CD\*, Kosmopoulos M\*, **Tsilimigras DI**, Spartalis E, Tselegkidi ME, Hamodraka E, Chatzidou S. A novel “trousers-like” technique for the extraction of 22-year-old pacemaker leads. *Annals of Thoracic Surgery*



316. Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E, Doulamis IP, **Tsilimigras DI**, Moris D, Dimitroulis D, Voudris V. Intrinsic atrioventricular node conduction recovery after transcatheter aortic valve implantation and the permanent pacemaker implantation enigma. *Cardiology Research*. 2017, Nov;
317. Tselos A, Moris D, **Tsilimigras DI**, Fragkiadis E, Mpaili E, Sakarellos P, Vailas M, Shah KN, Papalampros A. Robot-assisted Retroperitoneal Lymphadenectomy in Testicular Cancer Treatment: A Systematic Review. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2017, Nov;
318. Mylonas KS, **Tsilimigras DI**, Texakalidis P, Hemmati P, Schizas D, Economopoulos KP. Pediatric Cardiac Trauma in the United States: A Systematic Review. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2017, Nov;
319. Bakopoulos A\*, Kapelouzou A\*, **Tsilimigras DI**, Katsimpoulas M, Schizas D, Aravanis C, Balafas E, Mavroidis M, Pavlakis K, Machairas A, Liakakos T. Expression of Toll-like receptors (TLRs) in the lungs of an experimental sepsis mouse model. *PLoS One* 2017;12:e0188050.
320. Moris D, Ntanasis-Stathopoulos I, **Tsilimigras DI**, Adam MA, Yang CF, Harpole D, Theocharis S. Insights into Novel Prognostic and Possible Predictive Biomarkers of Lung Neuroendocrine Tumors (NET). *Cancer Genomics & Proteomics*. 2017, Oct;
321. Moris D, Petrou A, Papalampros A, **Tsilimigras DI**, Felekouras E. Retroperitoneal Sarcomas: Does the center really matter? *Surgery*. 2017, Oct;
322. Mpaili E, Moris D, **Tsilimigras DI**, Oikonomou D, Pawlik TM, Schizas D, Papalampros A, Felekouras E, Dimitroulis D. Laparoscopic versus open adrenalectomy for localized/locally advanced primary adrenocortical carcinoma (ENSAT I-III) in adults: Is margin-free (R0) resection the key surgical factor that dictates outcome? - A review of the literature *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2017, Oct;
323. Schizas D, Michalinos A, Alexandrou P, Moris D, Baliou E, **Tsilimigras DI**, Troupis T, Liakakos T. A unique tripartite collision tumor of the esophagus- A case report *Medicine*. 2017, Oct;
324. Spartalis E, **Tsilimigras DI**, Charalampoudis P, Karachaliou GS, Moris D, Athanasiou A, Spartalis M, Bolkas V, Dimitroulis D, Nikiteas N. The “Ying and Yang” of platelet-rich plasma in breast reconstruction after mastectomy or lumpectomy for breast cancer. *Anticancer research*. 2017, Oct;
325. Moris D, Rahnemai-Azar AA, **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Marques H, Spartalis E, Felekouras E, Pawlik TM. Updates and Critical Insights on Glissonian Approach in Liver Surgery *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017; Oct
326. Chatzidou S, Repasos E, Plastiras S, Kontogiannis C, Kosmopoulos M, **Tsilimigras DI**, Paraskevaidis I, Rokas S. Repetitive Incessant Electrical Storm Triggered by Early Repolarization. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2017, Oct.
327. Makris MC, Alexandrou A, Papatsoutsos EG, Malietzis G, **Tsilimigras DI**, Gueron AD, Moris D. Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal. *In vivo*. 2017, Oct.
328. Bountouris I\*, Moris D\*, **Tsilimigras DI**, Laoutaris G, Kritikou G, Palla VV, Karaolanis G. Pulmonary embolism in a young immunocompetent adult infected with Cytomegalovirus. Are novel oral anticoagulants an efficient alternative? *In vivo*. 2017, Aug.
329. Moris D, Chakedis J, Sun SH, Spolverato G, **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Spartalis E, Pawlik TM. Management, Outcomes, and Prognostic Factors of Ruptured Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review *Journal of Surgical Oncology*. 2017, June.
330. Tsekouras A, Mantas D, **Tsilimigras DI**\*, Moris D, Kontos M, Zografos GC. Comparison of the Viability and the Yield of Adipose-Derived Stem Cells (ASCs) from Different Donor Areas. *In vivo*. 2017; July; \* **corresponding author**

331. Moris D, Rahnemai-Azar AA, Zhang X, Ntanasis-Stathopoulos I, **Tsilimigras DI**, Chakedis J, Argyrou C, Fung JJ, Pawlik TM. Program Death-1 Immune Checkpoint and Tumor Microenvironment in Malignant Liver Tumors. *Surgical Oncology*. 2017, May.
332. Maskanakis A, Patelis N, Moris D, **Tsilimigras DI\***, Schizas D, Diakomi M, Bakoyiannis C, Georgopoulos S, Klonaris C, Liakakos T. Stenting of Subclavian Artery True and False Aneurysms: A Systematic Review. *Annals of Vascular Surgery* 2017;
- \*corresponding author**
333. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Kostakis ID, **Tsilimigras DI**, Beal EW, Papalampros A, Dimitroulis D, Felekouras E, Pawlik TM. Operative Results and Oncologic Outcomes of Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Versus Two-Stage Hepatectomy (TSH) in Patients with Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World journal of surgery* 2017, Aug.
334. Mylonas KS, Nasioudis D, **Tsilimigras DI**, Doulamis IP, Masiakos PT, Kelleher CM. A population-based analysis of a rare oncologic entity, malignant pancreatic tumors in children. *Journal of pediatric surgery* 2017, June
335. **Tsilimigras DI\***, Moris D, Ntanasis-Stathopoulos I, Patrini D, Panagiotopoulos N. Endobronchial Carcinoid Tumor Totally Occluding the Left Main Bronchus Without Producing Symptoms of Bronchial Obstruction. *In vivo* 2017;
- \*corresponding author**
336. Moris D, **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, Fung JJ, Pawlik TM. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery* 2017;162:525-36.
337. **Tsilimigras DI\***, Ntanasis-Stathopoulos I, Schizas D, Bakopoulos A, Moris D, Stanc GM, Tentolouris A, Nassar S, Salla C. Combined Use of Mammography and FNA Eliminates Pitfalls in the Management of Metaplastic Breast Carcinoma. *In vivo* 2017;31:737-40
- \*corresponding author**
338. Moris D, **Tsilimigras DI**, Chakedis J, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, Schizas D, Fung JJ, Pawlik TM. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *Journal of surgical oncology* 2017;116:288-97.
339. **Tsilimigras DI**, Patrini D, Antonopoulou A, Velissaris D, Koletsis E, Lawrence D, Panagiotopoulos N. Retrosternal goitre: the role of the thoracic surgeon. *Journal of thoracic disease*. 2017;9:860-3
340. **Tsilimigras DI\***, Antonopoulou A, Ntanasis-Stathopoulos I, Patrini D, Papagiannopoulos K, Lawrence D, Panagiotopoulos N. The role of BioGlue in thoracic surgery: a systematic review. *Journal of thoracic disease*. 2017;9:568-76
- \*corresponding author**
341. **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Bakopoulos A, Schizas D, Kalfa M, Karyda I, Papaioannou D, Klapsinou E, Salla C, Sergeantanis TN, Moschovi M. Intraductal papilloma of the breast in an 11-year-old male patient: a case report. *Pediatric surgery international* 2017;33:727-30.
342. Moris D, Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E, Karachaliou GS, Triantafyllis AS, Karaolani GI, **Tsilimigras DI**, Theocharis S. The role of reactive oxygen species in myocardial redox signaling and regulation. *Annals of translational medicine* 2017;5:324.
343. Moris D, Spartalis M, Spartalis E, Karachaliou GS, Karaolani GI, Tsourouflis G, **Tsilimigras DI**, Tzatzaki E, Theocharis S. The role of reactive oxygen species in the pathophysiology of cardiovascular diseases and the clinical significance of myocardial redox. *Annals of translational medicine* 2017;5:326.
344. Karaolani G, Moris D, Bakoyiannis C, **Tsilimigras DI**, Palla VV, Spartalis E, Schizas D, Georgopoulos S. A critical reappraisal of the treatment modalities of normal appearing thoracic aorta mural thrombi. *Annals of translational medicine* 2017;5:306.
345. Ntanasis-Stathopoulos I, **Tsilimigras DI**, Georgiadou D, Kanavidis P, Riccioni O, Salla C, Psaltopoulou T, Sergeantanis TN. Squamous cell carcinoma of the pancreas: A systematic review and pooled survival analysis. *European journal of cancer* 2017;79:193-204.

346. Tsekouras A, Mantas D, **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Kontos M, Zografos GC. Adipose-derived stem cells for breast reconstruction after breast surgery - preliminary results. *Case reports in plastic surgery & hand surgery* 2017;4:35-41.
347. Schizas D, Ntanasis-Stathopoulos I, **Tsilimigras DI**, Sioulas AD, Moris D, Spartalis E, Scotiniotis I, Papanikolaou IS. The Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis and Management of Primary Gastric Lymphoma. *Gastroenterology research and practice*. 2017;2017:2397430
348. Ntanasis-Stathopoulos I, **Tsilimigras DI**, Klapsinou E, Daskalopoulou D, Vaida S, Arnogiannaki N, Salla C. Challenging differential diagnosis of an extra-adrenal paraganglioma; the role of fine needle aspiration cytology. *Diagnostic cytopathology* 2017;45:565-8.
349. Nasioudis D, **Tsilimigras D**, Economopoulos KP. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy: A systematic review of 590 patients. *International journal of surgery*. 2016;27:165-75

### Προφορικές Ανακοινώσεις σε Συνέδρια:

1. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Paro A, Cloyd JM, Beane J, Ejaz A, Pawlik TM. Simultaneous versus Stage Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastases: The Win Ratio Approach. *27th Annual Department of Surgery Research Conference, May 2022, Columbus, OH*
2. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. Tumor Necrosis Impacts Prognosis of Patients Undergoing Resection for T1 Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Implications for Modification of 8<sup>th</sup> AJCC T Classification. *Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA) Annual Meeting*. August 2021, Miami, Florida..
3. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. Resection of Colorectal Liver Metastases: Prognostic Impact of Tumor Burden Score Varies According to Unilobar Versus Bilobar Metastatic Spread. . *Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA) Annual Meeting*. August 2021, Miami, Florida (Accepted for Presentation).
4. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. Tumor Necrosis Impacts Prognosis of Patients Undergoing Resection for T1 Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Implications for Modification of 8<sup>th</sup> AJCC T Classification. *26th Annual Department of Surgery Research Conference, May 13<sup>th</sup> 2021 (Presented Virtually Due to COVID-19)*.
5. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Diaz A, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. Prognostic Impact of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Tumor Burden Following Curative-Intent Resection Varies According to Nodal Status. *DDW/SSAT May 21-23, 2021 (Presented Virtually Due to COVID-19)*
6. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Bagante F, Moris D, Ratti F, Marques H, Soubrane O, Lam V, Poultides G, Irinel P, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Alpha-Fetoprotein at Time of Recurrence Predicts Post-Recurrence Outcomes Following Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Society of Surgical Oncology, Presented Virtually due to COVID19, 2021*
7. **Tsilimigras DI**, Sahara K, Hyer JM, Diaz A, Moris D, Bagante F, Guglielmi A, Ruzzenente A, Alexandrescu S, Poultides G, Sasaki K, Aucejo F, Ejaz A, Cloyd JM, Pawlik TM. Trends and Outcomes of Simultaneous Versus Staged Resection of Synchronous Colorectal Cancer and Colorectal Liver Metastases *16<sup>th</sup> Annual Academic Surgical Congress (ASC), 2021*

8. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Paredes AZ, Diaz A, Bagante F, Guglielmi A, Ruzzenente A, Alexandrescu S, Poultides GA, Sasaki K, Aucejo F, Pawlik TM. Prognostic Impact of Tumor Burden Versus Kras Mutational Status Varies Following Resection of Colorectal Liver Metastasis. *Southern Surgical Association, 132nd Annual Meeting (Accepted for Oral Presentation- Meeting Cancelled due to COVID-19), 2020.*
9. **Tsilimigras DI**, Mehta R, Paredes AZ, Moris D, Sahara K, Bagante F, Ratti F, Marques HP, Silva S, Soubrane O, Lam V, Poultides GA, Popescu I, Grigorie R, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Overall Tumor Burden Dictates Outcomes for Patients Undergoing Resection of Multinodular Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria American Surgical Association (ASA) 140th Annual Meeting (*Accepted for Oral Presentation- Meeting Cancelled due to COVID-19*), Washington, 2020
10. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Paredes AZ, Moris D, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. Tumor Burden Dictates Prognosis Among Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An International, Multi-Institutional Analysis. *American College of Surgeons (ACS), October 2020, Chicago, IL (Presented Virtually Due to COVID-19)*
11. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Paredes AZ, Diaz A, Moris D, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. Characterizing the Heterogeneity of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Phenotypes and Outcomes: An International Multi-Institutional Analysis. *Society of Surgical Oncology (SSO), International Conference on Surgical Cancer Care, Boston, 2020 (Presented Virtually Due to COVID-19)*
12. **Tsilimigras DI**, Moro A, Sahara K, Mehta R, Paredes AZ, Farooq A, Endo I, Shen F, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer T, Alexandrescu S, Poultides G, Maithel S, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Soubrane O, Koerkamp B, Sasaki K, Pawlik TM. Development and Validation of a Novel Model to Predict Lymph Node Metastasis Among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA) Annual Meeting.* March 2020, Miami, Florida
13. **Tsilimigras DI**, Moris D, Sahara K, Paredes AZ, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer T, Alexandrescu S, Poultides G, Maithel S, Marques H, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp B, Endo I, Pawlik TM. The Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An International Multi-Institutional Analysis. *Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA) Annual Meeting.* March 2020, Miami, Florida
14. **Tsilimigras DI**, Bagante F, Paredes AZ, Dillhoff M, Ejaz A, Cloyd JM, Tsung A, Pawlik TM. Genetic Characterization of Cholangiocarcinoma: Defining Tumor-Based Heterogeneity. *15<sup>th</sup> Annual Academic Surgical Congress (ASC), February 2020, Orlando, Florida*
15. **Tsilimigras DI**, Mehta R, Sahara K, Paredes AZ, Bagante F, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Lam V, Poultides GA, Popescu I, Martel G, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Maithel SK, Pulitano C, Shen F, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM. Assessment of Textbook Outcomes in Hepatobiliary Surgery Over Time: A Multi-Institutional Analysis. *15<sup>th</sup> Annual Academic Surgical Congress (ASC), February 2020, Orlando, Florida*
16. **Tsilimigras DI**, Moro A, Mehta R, Sahara K, Farooq A, Wu L, Bagante F, Ratti F, Alexandrescu S, Popescu I, Poultides GA, Sasaki K, Aucejo FN, Aldrighetti L, Guglielmi A, Pawlik TM. Colorectal Liver Metastasis Resection: A Classification & Regression Tree Model to Define Prognosis. *15<sup>th</sup> Annual Academic Surgical Congress (ASC), February 2020, Orlando, Florida*
17. **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Moris D, Sahara K, Bagante F, Guglielmi A, Aldrighetti L, Alexandrescu S, Marques HP, Shen F, Koerkamp BG, Endo I, Pawlik TM and ICC Study Group. Prognostic Utility of Albumin-Bilirubin Grade for Short- and Long-Term Outcomes Following Hepatic Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-Institutional Analysis of 706 Patients American College of Surgeons, October 2019, San Francisco, CA

18. **Tsilimigras DI**, Mehta R, Paredes AZ, Bagante F, Aldrighetti L, Weiss M, Alexandrescu S, Poultsides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkamp BG, Bauer TW, Endo I, Cloyd J, Ejaz A, Pawlik TM. Development and Validation of a Laboratory Risk Score (LabScore) to Predict Outcomes Following Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma *Southern Surgical Association, 131st Annual Meeting, December 2019, Hot Springs, VA*

### **Γραπτές Ανακοινώσεις σε Συνέδρια:**

1. Ejaz A, Hyer JM, Diaz A, **Tsilimigras DI**, Gani F, White S, Pawlik TM. Characterizing and Assessing the Effect of Surgery on Pre-Operative Super Utilizers: A Study of Medicare Expenditure. American Surgical Association Annual Meeting, Dallas, TX, 2019
2. Moro A, Farooq A, Bae J, Rice D, Paredes A, **Tsilimigras DI**, Crisp AL, Windholtz M, Sahara K, Mehta R, Wu L, Hyer J, Parasidis E, Pawlik TM. Causes and Outcomes of Malpractice Litigation in Gallbladder Surgery: An Evidence-Based Analysis. The 15th Annual Academic Surgical Congress, Orlando, FL, 2020
3. Paredes AZ, Hyer M, Farooq A, Sahara K, Mehta R, Moro A, Wu L, **Tsilimigras D**, Ejaz A, Pawlik TM. Re-Examining the Role of Medical Appointments for “Preoperative Clearance” Prior to HPB Surgery. The 15th Annual Academic Surgical Congress, Orlando, FL, 2020
4. Mehta R, Sahara K, Moro A, **Tsilimigras DI**, Farooq A, Dillhoff M, Hyer J, Paredes AZ, Cloyd J, White S, Ejaz A, Pawlik TM. Influence of Hospital Teaching Status on Textbook Outcomes Following Hepatopancreatic Surgery. The 15th Annual Academic Surgical Congress, Orlando, FL, 2020
5. Hyer JM, Paredes A, **Tsilimigras DI**, Ejaz A, Pawlik TM. Assessing the Economic Burden of Hepato-Pancreatic Surgery: An Evaluation of Medicare Expenditure. The 15th Annual Academic Surgical Congress, Orlando, FL, 2020
6. Hyer JM, Rice D, Farooq A, Paredes AZ, Bae J, **Tsilimigras D**, Pawlik TM. Treatment of Major Gastrointestinal Cancers Can Result in Marked Financial Burdens for Patients. The 15th Annual Academic Surgical Congress, Orlando, FL, 2020
7. Hyer M, Mehta R, Pawlik TM, Sahara K, **Tsilimigras D**. Development of Novel Online Prognostic Tool to Predict Long-Term Survival after Liver Resection. Conference of Statistical Practice (CSP), Sacramento, CA, 2020
8. Hyer M, Mehta R, Pawlik TM, Sahara K, **Tsilimigras D**. Alternative to Hazard Ratio in Measuring the Between Group Variation for Patients Undergoing Surgery. Conference of Statistical Practice (CSP), Sacramento, CA, 2020
9. Hyer JM, Paredes AZ, Cerullo M, **Tsilimigras DI**, Ejaz A, Pawlik TM. Characterizing Postoperative Super Utilizers Among Pancreatic Cancer Patients Undergoing Surgery. Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association Annual Meeting, Miami, FL, 2020
10. Paredes AZ, Hyer JM, Diaz A, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. The Impact of Mental Illness on Post-Operative Outcomes Among Medicare Beneficiaries – A Missed Opportunity to Help Surgical Patients. American Surgical Association, COVID-19 Cancelled Meeting, 2020
11. Mehta R, Ejaz A, Hyer JM, White S, **Tsilimigras DI**, Merath K, Sahara K, Bagante F, Paredes AZ, Cloyd JM, Dillhoff M, Tsung A, Pawlik TM. The Impact of Dedicated Cancer Centers on Outcomes of Patients Undergoing Liver and Pancreatic Cancer Surgery. Society of Surgical Oncology, Presented Virtually due to COVID-19, 2020
12. Paredes AZ, Hyer JM, Palmer Kelly E, **Tsilimigras DI**, Diaz A, Pawlik TM. Mental Illness Increased Risk of Suicidal Ideation Among Cancer Surgical Patients. Society of Surgical Oncology, Presented Virtually due to COVID-19, 2020.
13. Hyer JM, Diaz A, Azap RA, Ejaz A, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. High Social Vulnerability is Associated with a Decreased Chance to Achieve a “Textbook Outcome” following Cancer Surgery. Southern Surgical Association, No Presentation due to COVID-19, 2020

14. Moro A, **Tsilimigras D**, Mehta R, Guglielmi A, Alexandrescu S, Poultsides G, Sasaki K, Aucejo F, Pawlik TM. An Online Calculator to Predict Recurrence after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis: Reflecting the New Era of Genetic and Biological Features. International Hepato-Pancreto-Biliary Association, Presented Virtually due to COVID-19, 2020
15. Chen Q, **Tsilimigras D**, Paredes A, Pawlik TM. Inter-Surgeon Variability is Associated with Likelihood to Undergo Minimally Invasive Hepatectomy and Post-operative Mortality. International Hepato-Pancreto-Biliary Association, Presented Virtually due to COVID-19, 2020.
16. Heidsma CM, Paredes AZ, Hyer JM, Ejaz A, Cloyd J, Dillhoff M, Tsung A, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Incidence and Impact of Textbook Outcome among Patients Undergoing Resection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results of the US. International Hepato-Pancreto-Biliary Association, Presented Virtually due to COVID-19, 2020.
17. Bagante F, Donadello K, **Tsilimigras D**, Tripepi M, Dalbeni A, Moris D, Ruzzenente A, Guglielmi A, Pawlik TM. Time of Pulmonary Complication and Related Failure to Rescue After Liver Surgery. International Hepato-Pancreto-Biliary Association, Presented Virtually due to COVID-19, 2020.
18. Palmer Kelly E, Hyer JM, Paredes A, **Tsilimigras D**, Meyer JM, Newberry H, Pawlik TM. Use of Chaplaincy Services among Patients with Hepatopancreatic Cancer. International Hepato-Pancreto-Biliary Association, Presented Virtually due to COVID-19, 2020
19. Xiang JX, Zhang XF, **Tsilimigras D**, Guglielmi A, Aldrighetti L, Fields R, Poultsides G, Maithel S, Pawlik TM, The U S Neuroendocrine Tumor Study Group. Nomogram to Predict the Risk of Recurrence after Curative Liver Resection for Neuroendocrine Liver Metastasis. International Hepato-Pancreto-Biliary Association, Presented Virtually due to COVID-19, 2020.
20. Paredes A, Hyer JM, **Tsilimigras D**, Ejaz A, Cloyd J, Dillhoff M, Tsung A, Pawlik TM. Resection of the Primary Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor among Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors Improves Overall Survival. International Hepato-Pancreto-Biliary Association, Presented Virtually due to COVID-19, 2020.
21. Zhang X, **Tsilimigras DI**, Guglielmi A, Aldrighetti L, Weiss M, Bauer TW, Alexandrescu S, Poultsides GA, Maithel SK, Marques HP, Martel G, Pulitano C, Shen F, Soubrane O, Koerkmap BG, Endo I, Pawlik TM. A Modified Eighth AJCC Staging System for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Academic Surgical Congress, Presented Virtually due to COVID-19, 2021.
22. Okunrintemi V, **Tsilimigras DI**, Patrick BA, Gani F, De Nicolas D, Paredes AZ, Olorunsogo TO, Daniel OE, Momoh HO, Leland WJ, Pawlik TM. National Trends in the Attitudes of Adults Towards Health Insurance in the United States. Academic Surgical Congress, Presented Virtually due to COVID-19, 2021.
23. Sweigert PJ, Wang X, Eguia E, Baker MS, Kulshrestha S, **Tsilimigras DI**, Ejaz A, Pawlik TM. Does Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy Increase the Chance of a Textbook Oncologic Outcome? Academic Surgical Congress, Presented Virtually due to COVID-19, 2021.
24. Shah R, Diaz A, Phieffer L, Quatman C, Glassman A, Hyer JM, **Tsilimigras D**, Pawlik TM. Robotic Total Knee Arthroplasty: A Missed Opportunity for Cost Savings in Bundled Payment for Care Improvement (BPCI) initiatives? Academic Surgical Congress, Presented Virtually due to COVID-19, 2021.
25. Paro A, Dalmacy D, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Tsung A, Dillhoff M, Cloyd J, Ejaz A, Pawlik TM. Impact of Racial Integration on Postoperative Outcomes Among Medicare Beneficiaries Undergoing Resection for Cancer. Society of Surgical Oncology, Presented Virtually due to COVID19, 2021.
26. Azap R, Diaz A, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Mirdad R, Tsung A, Dillhoff M, Cloyd J, Aslam E, Pawlik TM. Impact of Race and County-Level Vulnerability on Receipt of Surgery Among Medicare Beneficiaries Diagnosed with Pancreatic Cancer. Society of Surgical Oncology,

- Presented Virtually due to COVID19, 2021.
27. Sahara K, **Tsilimigras DI**, Ethun C, Maithel S, Abbott DE, Poultsides G, Hatzaras I, Fields RC, Weiss M, Scoggins CR, Isom C, Idrees K, Shen P, Matsuyama R, Endo I, Pawlik TM. Early Recurrence Following Curative-Intent Resection and Adjuvant Therapy for Distal Cholangiocarcinoma. Society of Surgical Oncology, Presented Virtually due to COVID19, 2021
  28. Abbas A, Dalmacy D, **Tsilimigras DI**, Hyer JM, Tsung A, Dillhoff M, Cloyd J, Ejaz A, Pawlik TM. Guideline Compliant Disparities Among Patients Undergoing Resection of Cholangiocarcinoma at Minority-Serving Hospitals. Society of Surgical Oncology, Presented Virtually due to COVID19, 2021.
  29. Palmer Kelly E, McGee J, Hyer JM, **Tsilimigras DI**, Pawlik TM. Surgeon Strategies to Patient-centered Decision Making in *the Cancer Care Context*. Society of Surgical Oncology, Presented Virtually due to COVID19, 2021
  30. **Tsilimigras DI**, Bagante F, Sahara K, Moris D, Hyer JM, Wu L, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Paredes AZ, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Prognosis after Resection for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage 0, A and B Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Assessment of the Current BCLC Classification. *OSUCCC-James Annual Scientific Meeting 2019, Columbus, O*
  31. **Tsilimigras DI**, Orlov O, Orlov C, Buckley M, Sicouri S, Plestis K. Minimally Invasive Versus Conventional Aortic Root Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis. *ISMICS (International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery. May 2019, New York, NY*
  32. **Tsilimigras DI**, Patrini D, Panagiotopoulos N, Complete left lung collapse in a cannabis smoker, *11<sup>th</sup> Panhellenic Congress of Thoracic, Cardiac and Vascular Surgery, Thessaloniki, Greece, November 2016*
  33. **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Panagiotopoulos N. The role of BioGlue in the treatment of bronchopleural fistulae, *11<sup>th</sup> Panhellenic Congress of Thoracic, Cardiac and Vascular Surgery, Thessaloniki, Greece, November 2016*

#### **Κεφάλαια σε βιβλία:**

1. **Tsilimigras DI**, Ntanasis-Stathopoulos I, Moris D, Pawlik TM. Liver Tumor Microenvironment. Springer Nature series "Advances in Experimental Medicine and Biology (ISSN:0065-2598)
2. **Tsilimigras DI**, Aznaouridis K, Sigala F. Acute aortic syndromes. *Clinical Cardiology*; in press

### Δημοσιεύσεις σχετικές με τη διατριβή (5):

1. **Tsilimigras DI**<sup>†</sup>, Thanopoulou K, Salagianni M, Siasos G, Oikonomou E, Perrea DD, Nirakis N, Filis K, Tsioufis K, Tousoulis D, Sigala F. Rosuvastatin Attenuates Progression of Atherosclerosis and Reduces Serum IL6 and CCL2 Levels in Apolipoprotein-E-deficient Mice. *In Vivo* 2023;37:994-1002 **(IF=2.3)** <sup>†</sup> **corresponding author**
2. **Tsilimigras DI**<sup>†</sup>, Bibli SI, Siasos G, Oikonomou E, Perrea DN, Filis K, Tousoulis D, Sigala F. Regulation of Long Non-Coding RNAs by Statins in Atherosclerosis. *Biomolecules*. 2021 **(IF =4.1)** <sup>†</sup> **corresponding author**
3. Bibli SI, Hu J, Sigala F, Wittig I, Heidler J, Zukunft S, **Tsilimigras DI**, Randriamboavonjy V, Wittig J, Kojonazarov B, Schurmann C, Siragusa M, Siuda D, Luck B, Abdel Malik R, Filis KA, Zografos G, Chen C, Wang DW, Pfeilschifter J, Brandes RP, Szabo C, Papapetropoulos A, Fleming I. Cystathionine gamma Lyase Sulfhydrates the RNA Binding Protein HuR to Preserve Endothelial Cell Function and Delay Atherogenesis. *Circulation* 2018. **(IF=20)**
4. Bibli SI, Hu J, Leisegang MS, Wittig J, Zukunft S, Kapasakalidi A, Fisstlhaller B, **Tsilimigras D**, Zografos G, Filis K, Brandes RP, Papapetropoulos A, Sigala F, Fleming I. Shear stress regulates cystathionine  $\gamma$  lyase expression to preserve endothelial redox balance and reduce membrane lipid peroxidation *Redox Biology* Nov 2019 **(IF=7.8)**
5. Karageorgiadi DM\*, **Tsilimigras DI**<sup>\*†</sup>, Selemenakis P, Vlachou V, de Lastic AL, Rodi M, Chatziathanasiou D, Savvatakis K, Antoniou N, Deli AC, Papalambros A, Filis KA, Mouzaki A, Varvarigou A, Zografos G, Gorgoulis VG, Pateras IS, Sigala F. Conditioning attenuates kidney and heart injury in rats following transient suprarenal occlusion of the abdominal aorta. *Scientific Reports* **(IF=4.5)**  
**\*equal contribution** <sup>†</sup> **corresponding author**

### Προφορικές ανακοινώσεις σχετικές με τη διατριβή:

1. **Tsilimigras DI**, Bibli SI, Thanopoulou K, Andreacos E, Gaitanis A, Anagnostopoulos C, Siasos G, O, Oikonomou E, Perrea D, Filis K, Tousoulis D, Sigala F. Rosuvastatin attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice through preservation of the endothelial cell phenotype (HSVS 2020, Athens, Greece)



### III. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Τα ποντίκια που στερούνται απολιποπρωτεΐνης E (ApoE<sup>-/-</sup>) αναπτύσσουν αθηροσκληρωτικές πλάκες που μοιάζουν στενά με το μεταβολικό σύνδρομο στους ανθρώπους. Διερευνήσαμε πως η ροσουβαστατίνη αμβλύνει το αθηροσκληρωτικό προφίλ των ApoE<sup>-/-</sup> ποντικών κατά τη διάρκεια του χρόνου και τις επιδράσεις της σε σχέση με συγκεκριμένες φλεγμονώδεις χημειοκίνες.

**Μέθοδοι:** Δεκαοκτώ ApoE<sup>-/-</sup> μύες μοιράστηκαν σε τρεις ομάδες των έξι ποντικών η κάθε μία από τις οποίες λάμβαναν: κανονική δίαιτα (SCD; ομάδα ελέγχου), υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος δίαιτα (HFD) και HFD με ροσουβαστατίνη σε δοσολογία 5 mg/kg/ημέρα από στόματος για 20 εβδομάδες. Η ανάλυση των αορτικών πλακών και της εναπόθεσης λιπιδίων πραγματοποιήθηκε με χρώσεις Sudan IV και Oil Red O. Οι συγκεντρώσεις χοληστερόλης, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL), γλυκόζης και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα καθορίστηκαν στην αρχή και μετά από 20 εβδομάδες αγωγής. Οι συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης 6 (IL6), C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF $\alpha$ ) στο πλάσμα μετρήθηκαν με τη μέθοδο ELISA κατά τη διάρκεια της ευθανασίας.

**Αποτελέσματα:** Το λιπιδαιμικό προφίλ των ApoE<sup>-/-</sup> ποντικών που τρέφονταν με HFD χειροτέρευσε με την πάροδο του χρόνου. Οι ApoE<sup>-/-</sup> ποντικοί που κατανάλωναν HFD ανέπτυξαν αθηροσκληρωτικές πλάκες με την πάροδο του χρόνου. Με τις χρώσεις Sudan IV και Oil Red O στην αορτή παρατηρήθηκε αυξημένη ανάπτυξη πλακών και εναπόθεση λιπιδίων στις πλάκες στους μύες που τρέφονταν με HFD σε σχέση με αυτούς που τρέφονταν με SCD και μειωμένη ανάπτυξη πλακών στους ποντικούς που τρέφονταν με HFD και υποβλήθηκαν σε αγωγή με ροσουβαστατίνη σε σχέση με τους ποντικούς που δεν λάμβαναν ροσουβαστατίνη. Η ανάλυση του ορού αποκάλυψε μειωμένες μεταβολικές παραμέτρους στους ποντικούς που κατανάλωναν HFD και λάμβαναν ροσουβαστατίνη σε σύγκριση με τους ποντικούς που δεν λάμβαναν στατίνη. Την ώρα της ευθανασίας, οι ποντικοί που τρέφονταν με HFD και υποβλήθηκαν σε αγωγή με ροσουβαστατίνη είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα IL6 και CCL2 σε σύγκριση με τους ποντικούς που τρέφονταν με HFD και δεν λάμβαναν ροσουβαστατίνη. Τα επίπεδα TNF $\alpha$  ήταν συγκρίσιμα μεταξύ όλων των ομάδων των ανεξαρτήτως αγωγής. Τα επίπεδα IL6 και

CCL2 συσχετίστηκαν θετικά με την έκταση των αθηροσκληρωτικών πλακών και την εναπόθεση λιπιδίων στις αθηροσκληρωτικές πλάκες.

**Συμπεράσματα:** Η ροσουβαστατίνη μείωσε την πρόοδο των αθηροσκληρωτικών πλακών σε ApoE<sup>-/-</sup> μύες που καταλάωναν HFD και μείωσε τα επίπεδα IL6 και CCL2 στον ορό μετά από 20 εβδομάδες αγωγής. Τα επίπεδα IL6 και CCL2 συσχετίστηκαν με την έκταση των αθηροσκληρωτικών πλακών. Τα επίπεδα IL6 και CCL2 στον ορό μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κλινικοί δείκτες προόδου της αθηροσκλήρωσης κατά τη διάρκεια της αγωγής με στατίνες για την υπερχοληστερολαιμία.

## IV. ABSTRACT

**Background:** Apolipoprotein E-deficient (*ApoE*<sup>-/-</sup>) mice develop atherosclerotic lesions that closely resemble metabolic syndrome in humans. We sought to investigate how rosuvastatin mitigates the atherosclerotic profile of *ApoE*<sup>-/-</sup> mice over time and its effects on certain inflammatory chemokines.

**Methods:** Eighteen *ApoE*<sup>-/-</sup> mice were allocated into three groups of six mice each receiving: standard chow diet (SCD; control group); high-fat diet (HFD); and HFD and rosuvastatin at 5 mg/kg/d *via* intragastric administration for 20 weeks. Analysis of aortic plaques and lipid deposition was conducted by means of en face Sudan IV staining and Oil Red O staining. Serum cholesterol, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, plasma glucose and triglyceride levels were determined at baseline and after 20 weeks of treatment. Serum interleukin 6 (IL6), C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay at the time of euthanasia.

**Results:** The lipidemic profile of *ApoE*<sup>-/-</sup> mice on HFD deteriorated over time. *ApoE*<sup>-/-</sup> mice on HFD developed atherosclerotic lesions over time. Sudan IV and Oil Red O-stained sections of the aorta revealed increased plaque formation and plaque lipid deposition in HFD-fed mice compared with SCD-fed mice and reduced plaque development in HFD-fed mice treated with rosuvastatin compared with mice not receiving statin treatment. Serum analysis revealed reduced metabolic parameters in HFD-fed mice on rosuvastatin compared with non-statin, HFD-fed mice. At the time of euthanasia, HFD-fed mice treated with rosuvastatin had significantly lower IL6 as well as CCL2 levels when compared with HFD-fed mice not receiving rosuvastatin. TNF $\alpha$  levels were comparable among all groups of mice, irrespective of treatment. IL6 and CCL2 positively correlated with the extent of atherosclerotic lesions and lipid deposition in atherosclerotic plaques.

**Conclusion:** Rosuvastatin reduced progression of atherosclerotic lesions in HFD-fed *ApoE*<sup>-/-</sup> mice and reduced serum IL6 and CCL2 levels after 20 weeks of treatment. Serum IL6 and CCL2 levels correlated with the extent of atherosclerotic lesion. Serum IL6 and CCL2 levels might potentially be used as clinical markers of progression of atherosclerosis during statin treatment for hypercholesterolemia.

## **V. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αθηρωματική νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου και μακροχρόνιας αναπηρίας σε ανεπτυγμένες χώρες [1]. Χαρακτηρίζεται από μια σειρά μεταβολών στο ενδοθήλιο των αγγείων, οι οποίες εμφανίζονται τοπικά, συνήθως σε συγκεκριμένες περιοχές του αρτηριακού δένδρου, όπως στα σημεία διακλάδωσης των αρτηριών και σε περιοχές με τυρβώδη ροή του αίματος. Αυτό υποδηλώνει ότι τοπικοί αιμοδυναμικοί παράγοντες συμβάλλουν στην εστιακή κατανομή των βλαβών. Η διαδικασία εξελίσσεται τόσο χρονικά όσο και χωρικά κατά τη διάρκεια πολλών ετών. Η νόσος έχει χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις που εξαρτώνται από το αγγειακό δίκτυο που επηρεάζει και τα χαρακτηριστικά των μεμονωμένων βλαβών, οι οποίες τείνουν να είναι αρκετά ανομοιόμορφες, αναδεικνύοντας την πολυπλοκότητα της νόσου. Εκτός από τις στενωτικές βλάβες που συχνά παρουσιάζονται στις αρτηρίες, η νόσος μπορεί επίσης να οδηγήσει σε διαταραχές στην ελαστικότητα των αγγείων, προκαλώντας εκτασίες ή και ανευρύσματα [1, 2]. Έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεωρίες και υποθέσεις κατά τον καιρό για την αθηρωματογένεση, με τις σημαντικότερες να είναι:

**1. Λιπιδική υπόθεση:** Σύμφωνα με αυτή, η συγκέντρωση λιπιδίων κάτω από το ενδοθήλιο, ειδικά σε καταστάσεις υπερλιπιδαιμίας, είτε ενδογενούς είτε εξωγενούς προέλευσης, θεωρείται κύριος παράγοντας στην αρχή της αθηρωματικής διαδικασίας. Αυτή η υπόθεση στηρίζεται σε διάφορες μελέτες που δείχνουν αυξημένη εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης σε άτομα με υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, καθώς και στην παρατήρηση ότι ορισμένες πρωτεΐνες στο ενδοθηλιακό τοίχωμα είναι αντίστοιχες με αυτές των αιματοκυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών.

**2. Θεωρία τοιχωματικής βλάβης:** Εξαιτίας βλάβης στο ενδοθήλιο, υπάρχει η δυνατότητα εισχώρησης της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), που είναι

γνωστή για την αθηρογόνο δράση της. Ο αυξημένος ρυθμός εισροής συνδέεται με τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων και την ενεργοποίηση των μυοκυττάρων, που μετακινούνται προς το ενδοθήλιο, οδηγώντας στο σχηματισμό τοπικών θρομβωτικών καταστάσεων.

**3. Θεωρία μονοκλωνικής εξέλιξης:** Αυτή η υπόθεση βασίζεται στην πεποίθηση ότι ένα μόνο λείο μυϊκό κύτταρο υφίσταται πολλαπλασιασμό. Αυτό το μιτωτικό φαινόμενο προκαλείται από μεταλλάξεις επηρεαζόμενες από εξωγενείς χημικούς παράγοντες, ενδογενείς μεταβολικές διαδικασίες και ιογενείς παράμετρους.

### **Στάδια αθηρωμάτωσης**

Η διαδικασία της αθηρωμάτωσης μπορεί να χωριστεί 3 στάδια:

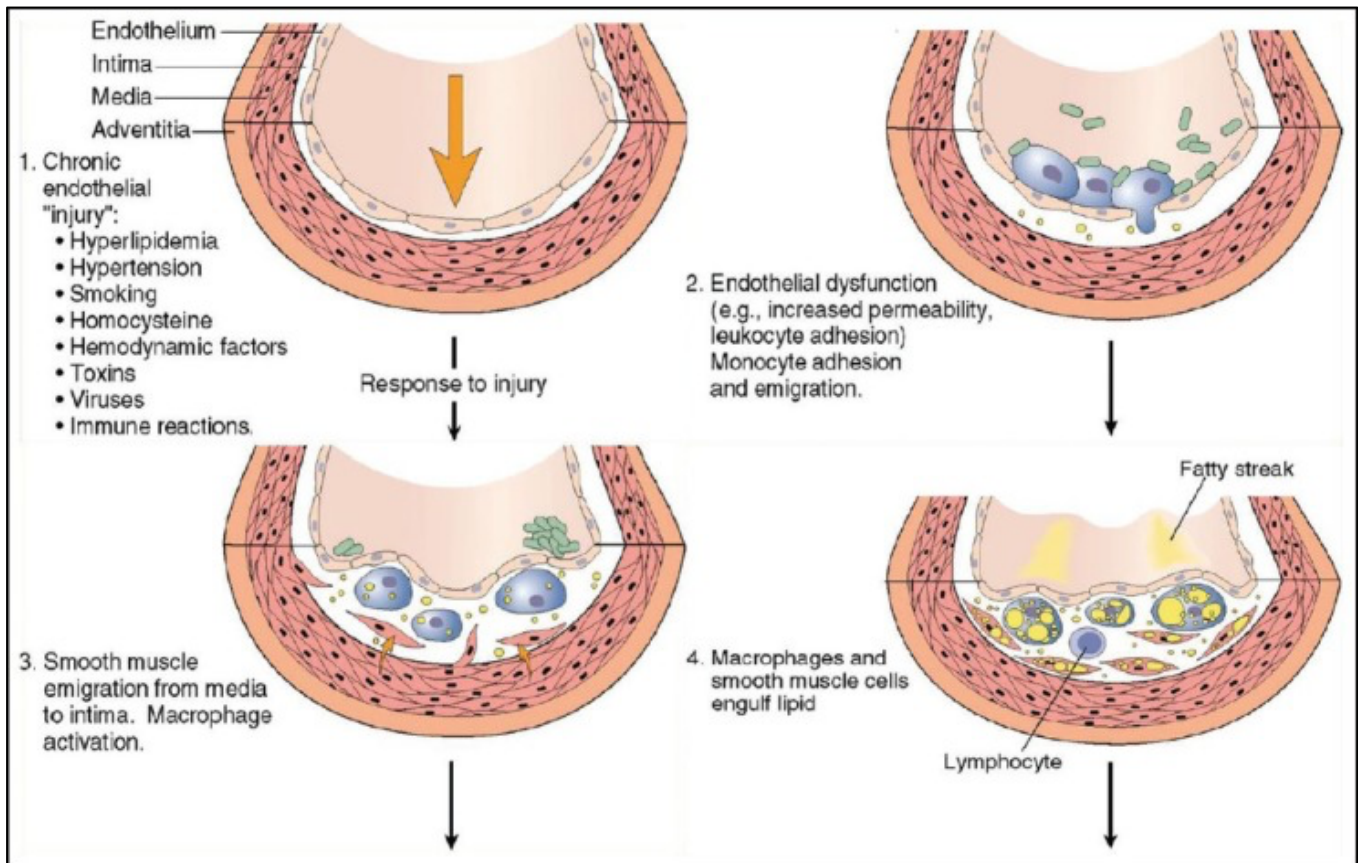
1. Δημιουργία λιπώδους γράμμωσης (fatty streak)
2. Δημιουργία αθηρώματος
3. Δημιουργία αθηρωσκληρυντικής πλάκας

### **Δημιουργία λιπώδους γράμμωσης (fatty streak)**

Τόσο οι μελέτες σε ζώα όσο και στον άνθρωπο δείχνουν ότι οι λιπώδεις γραμμώσεις αποτελούν το πρώτο σημάδι της αθηροσκλήρωσης. Οι αρχικές βλάβες προκαλούνται συνήθως από την τοπική αύξηση των λιποπρωτεϊνών στο εσωτερικό στρώμα των αρτηριών [3]. Τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια αποτελούνται από πρωτεΐνες, φωσφολιπίδια, καθώς και λιπίδια όπως η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια. Ένα από τα πιο σημαντικά αθηρογόνα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια είναι η LDL. Αυτή η λιποπρωτεΐνη μπορεί να συσσωρευτεί στο εσωτερικό του αγγειακού ενδοθηλίου λόγω της ικανότητάς της να διεισδύει στο ενδοθήλιο ή να προσκολλάται σε συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας όπως το πρωτεογλυκάνη [3].

Στις εστίες των βλαβών, η ισορροπία μεταξύ των διάφορων στοιχείων της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας μπορεί να διαταραχθεί. Για παράδειγμα, ανάμεσα στις τρεις κύριες ομάδες πρωτεογλυκανών, η σχετική αύξηση των μορίων της ηπαρίνης σε σύγκριση με την θειική κερατάνη και τη θειική χονδροϊτίνη μπορεί να προκαλέσει την προσκόλληση των λιποπρωτεϊνών, πράγμα που επιβραδύνει τη διαδικασία εξόδου από το ενδοθήλιο, οδηγώντας στην επιταχυνόμενη τους συσσώρευση [4].

Στα αρχικά στάδια του σχηματισμού αθηρώματος, οι πλάκες συνήθως αυξάνονται προς την αντίθετη κατεύθυνση από τη ροή αίματος εντός του αγγείου. Όταν μια πλάκα καλύπτει περισσότερο από το 40% του εσωτερικού ελαστικού στρώματος του αγγείου, θεωρείται ότι το αρτηριακό κανάλι είναι κατελιμμένο. Στο τέλος της διάρκειας ζωής της πλάκας, περιορίζεται η ροή του αίματος. Οι μελέτες δείχνουν ότι η αθηροσκλήρωση είναι αποτέλεσμα της ζημίας του ενδοθηλίου με ορισμένες κυτταρικές αντιδράσεις που εμπλέκουν μονοκύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα και λεμφοκύτταρα. Η αρχική βλάβη αποτελείται από αφρώδη κύτταρα και εξωκυττάρια εναπόθεση λιπιδίων και ένα μικρό αριθμό αιμοπεταλίων. Κατά την πρόοδο της αθηρωμάτωσης, τα λεία μυϊκά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και εισέρχονται στον έσω χιτώνα του αγγείου από το μέσο χιτώνα και μαζί με τα μακροφάγα ενεργοποιούνται αφού παγιδεύσουν τα λιπίδια μέσα στην πλάκα [3, 4] [Εικόνα 1].



**Εικόνα 1** Στάδια σχηματισμού λιπώδους γράμμωσης (fatty streak). Υιοθετήθηκε από πηγή [3].

**Η δημιουργία λιπώδους γράμμωσης περιλαμβάνει τέσσερα επιμέρους στάδια:**

- Παγίδευση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C)
- Ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων
- Ενεργοποίηση λευκοκυττάρων
- Δημιουργία αφρωδών κυττάρων.

**α. Παγίδευση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C)**

Το πρώτο βήμα στην αθηρογένεση είναι η παγίδευση της λιποπρωτεΐνης στον τόπο της βλάβης. Αν και η LDL-C δεν μπορεί να διαπεράσει τις σφικτές ενδοθηλιακές



συνδέσεις, μπορεί γρήγορα να εισέλθει στα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω ενδοκυττάρωσης.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, υπάρχει ισορροπία μεταξύ της LDL πλάσματος και της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης LDL εντός των αρτηριακών τοιχωμάτων. Μαζί με μια αύξηση στα λιπίδια του πλάσματος, πολλά από αυτά τα σωματίδια παγιδεύονται στο ενδοθήλιο (λόγω της αυξημένης εξωκυτταρικής πρωτεογλυκάνης, η οποία έχει υψηλή συγγένεια με την LDL). Λόγω της άμεσης συσχέτισης μεταξύ της συγκέντρωσης της LDL στον ορό και της παγίδευσης λιποπρωτεϊνών στη βλάβη, το επίπεδο του αίματος μπορεί να θεωρηθεί ως δείκτης αθηρογένεσης.

Η παγίδευση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας οδηγεί στην αυξημένη συγκέντρωση LDL στον έσω χιτώνα καθώς και στην αυξημένη διάρκεια παραμονής τους στην εστία της βλάβης. Και οι δύο αυτοί παράγοντες οδηγούν σε κυτταρική οξείδωση των παγιδευμένων σωματιδίων [1, 2].

## **β. Ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων**

Οι κυτοκίνες και τα οξειδωμένα λιπίδια παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Κατά τα πρώτα στάδια της αθηροσκλήρωσης, μονοκύτταρα και T λεμφοκύτταρα διεισδύουν στον έσω χιτώνα των αγγείων [5].

Εν τω μεταξύ, τα παραγόμενα μόρια πρόσδεσης και απορρόφησης παίζουν σημαντικό ρόλο κατά την οξείδωση της LDL [6]. Η διαφοροποίηση μονοκυττάρων σε μακροφάγα προκαλεί την απορρόφηση οξειδωμένων λιπιδίων όπως η οξειδωμένη LDL (Ox-LDL) για τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων [7]. Η Ox-LDL διαδραματίζει ρόλο στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων και λειτουργεί ως αντιγόνο για τα T-κύτταρα που

εκκρίνουν κυτοκίνες για να ενεργοποιήσουν τα μακροφάγα και να αλλάξουν τη λειτουργία των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων [5].

### **γ. Ενεργοποίηση λευκοκυττάρων**

Κατά τα αρχικά στάδια της αθηροσκλήρωσης, μονοπύρρηνα λευκοκύτταρα, μονοκύτταρα και T-κύτταρα εισέρχονται στο ακέραιο ενδοθήλιο μέσω των αγγειακών τοιχωμάτων. Αυτή η διαδικασία απαιτεί την έκφραση μορίων πρόσδεσης λευκοκυττάρων και χημειοκινών των οποίων η μεταγραφή συντελείται από τον παράγοντα NF-αβ. Αυτός ο παράγοντας είναι ένας παράγοντας μεταγραφής και ενεργοποιείται όταν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες δεσμεύονται στους υποδοχείς τους στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Τα μόρια πρόσδεσης λευκοκυττάρων εμπλέκονται στα πρωταρχικά στάδια της αθηροσκλήρωσης. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι σημαντικές πηγές για την παραγωγή μορίων πρόσδεσης στα λευκοκύτταρα [8].

Οι υποδοχείς των μορίων πρόσδεσης εκφράζονται στα συγκεκριμένα λευκοκύτταρα, λεία μυϊκά ή αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Έχει δειχθεί ότι τα μόρια πρόσδεσης έχουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή και απελευθέρωση μορίων προσέλκυσης ή/και χημειοκινών. Οι χημειοκίνες είναι πρωτεΐνες ή προσελκυστικές κυτοκίνες με χαμηλό μοριακό βάρος (8-10 kDa), που έχουν κεντρικό ρόλο στην ενεργοποίηση και μετανάστευση των λευκοκυττάρων [8].

Επιπλέον, συγκεκριμένες χημειοκίνες προκαλούν τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών και των λείων μυϊκών κυττάρων. Μελέτες έχουν δείξει ότι στα πρώτα στάδια της αθηροσκλήρωσης, το MCP-1 εκφράζεται σημαντικά από τα μακροφάγα και σε μικρότερο βαθμό από τα λεία μυϊκά κύτταρα και το ενδοθήλιο. Αυτή η ενίσχυση προκύπτει από την αυξημένη διατροφική χοληστερόλη και προκαλεί τα μονοκύτταρα να

κινηθούν προς τα αγγειακά τοιχώματα και να διεισδύσουν στη βλάβη. Το MCP-1 εκφράζεται σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης [9].

Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι η Ox-LDL ρυθμίζει θετικά τα μόρια πρόσδεσης. Επίσης, εκφράζει το αγγελιοφόρο ριβονουκλεϊκό οξύ (mRNA) MCP στα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα μέσω της λυσοφωσφατιδυλχολίνης που προκύπτει από τη λειτουργία της φωσφολιπάσης A2 στην LDL [10].

#### **δ. Δημιουργία αφρωδών κυττάρων**

Τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα αφού εισέλθουν στο ενδοθήλιο. Τα φαγοκύτταρα μπορεί να συμμετέχουν στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης μέσω της φαγοκυττάρωσης των λιπιδίων από τον εξωκυττάριο χώρο. Ορισμένα μακροφάγα που συσσωρεύουν λιπίδια μπορεί να εγκαταλείψουν το αρτηριακό τοίχωμα και να αφαιρέσουν τα λιπίδια από την αρτηρία. Εάν το επίπεδο εισόδου λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα είναι μεγαλύτερο από την έξοδό τους (μέσω φαγοκυττάρων ή άλλων τρόπων), αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση λιπιδίων και κατά συνέπεια η πιθανότητα για δημιουργία αθηρώματος αυξάνεται. Τα μακροφάγα απορροφούν και συσσωρεύουν Ox-LDL μέσω των υποδοχέων τους, προτού μετατραπούν σε αφρώδη κύτταρα [11]. Η έκφραση αυτών των υποδοχέων αυξάνεται κατά τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα από κυτοκίνες και οξειδωμένα λιπίδια. Η έκφρασή τους διευκολύνεται επίσης από τον παράγοντα διέγερσης αποικιών μακροφάγων [11].

Ορισμένα αφρώδη κύτταρα στην αναπτυσσόμενη ενδοθηλιακή βλάβη πεθαίνουν μέσω απόπτωσης. Αυτή η απόπτωση δημιουργεί ένα λιπιδικό, νεκρωτικό πυρήνα στο κέντρο της πιο αναπτυγμένης αθηροσκληρωτικής πλάκας. Τα μονοκύτταρα, εκτός από την παραγωγή αφρωδών κυττάρων, μπορούν να παράγουν κυτταροτοξικές ουσίες όπως

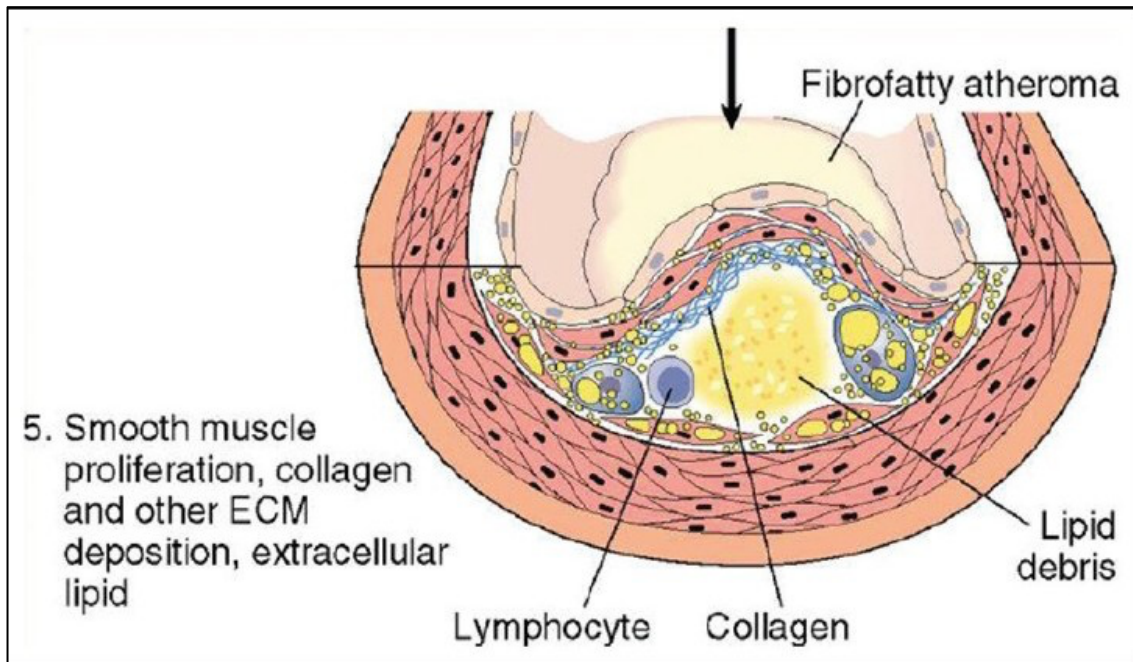
ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF), παράγοντες ανάπτυξης, προ-πηκτικές ουσίες και ελεύθερες ρίζες. Αυτές οι ουσίες μπορούν να προκαλέσουν περισσότερες βλάβες στο ενδοθήλιο καθώς και περισσότερη οξειδωση της LDL, οδηγώντας σε περισσότερες μεταβολικές αλλαγές [12].

## 2. Δημιουργία Αθηρώματος

Σοβαρή βλάβη στους αγγειακούς ιστούς συμβαίνει όταν τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν μικρά πεπτίδια όπως κυτοκίνες και παράγοντες ανάπτυξης όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και ο TNF. Αυτοί οι παράγοντες προκαλούν τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κύτταρα προς τη πλευρά του αυλού του αγγειακού τοιχώματος. Σε αυτή την κατάσταση, η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων και η σύνθεση της εξωκυττάριου ουσίας σχηματίζουν την ινώδη κάψα. Η ινώδης κάψα αποτελείται από ινώδη ιστό πλούσιο σε κολλαγόνο, λεία μυϊκά κύτταρα, μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα. Όλα αυτά σχηματίζουν την ώριμη αθηροσκληρωτική πλάκα και προεξέχουν στον αγγειακό αυλό, μειώνοντας τη ροή του αίματος στα αγγεία [2, 4].

Τα μακροφάγα και τα T λεμφοκύτταρα βρίσκονται στα εξωτερικά όρια της ανεπτυγμένης πλάκας. Τα μακροφάγα εκκρίνουν μεταλοπρωτεϊνάση, η οποία συμβάλλει στη λύση της εξωκυττάριου θεμέλιας ουσίας. Τα T κύτταρα παράγουν TNF-α το οποίο προλαμβάνει τη σύνθεση κολλαγόνου στα λεία μυϊκά κύτταρα.

Αυτές οι διαδικασίες αποδυναμώνουν την ινώδη κάψα της πλάκας και μπορούν να οδηγήσουν στη ρήξη της. Η ρήξη της ινώδους κάψας εκθέτει το κολλαγόνο και τα λιπίδια στη ροή του αίματος, το οποίο συμβάλλει στη συσσώρευση και πρόσδεση αιμοπεταλίων και στον σχηματισμό θρόμβου αίματος που μπορεί να φράξει ξαφνικά τη ροή του αίματος [2, 4][**Εικόνα 2**].



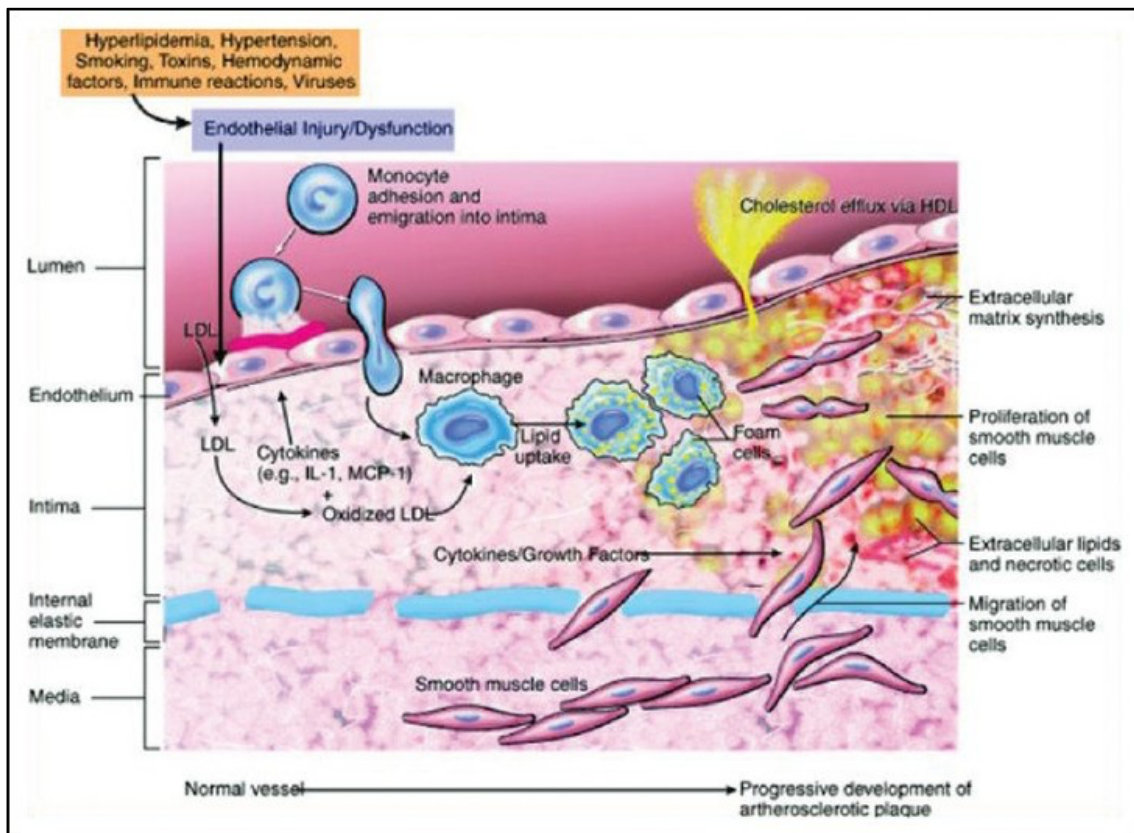
**Εικόνα 2.** Σχηματισμός αθηρώματος αποτελούμενο από λεμφοκύτταρα, κολλαγόνο, λιπίδια, και λεία μυϊκά κύτταρα. Υιοθετήθηκε από πηγή [3].

### 3. Δημιουργία Αθηροσκληρωτικής Πλάκας

Τα συστατικά των αθηροσκληρωτικών πλακών είναι τα εξής:

- Αγγειακό ενδοθήλιο: Το αγγειακό ενδοθήλιο αντιδρά με μακρομόρια και συστατικά του αίματος για να αυξήσει τη μεταφορά πρωτεϊνών στο πλάσμα.
- Λείοι αρτηριακοί μύες: Η συντήρηση της επισκευής του αγγειακού τοιχώματος και ο μεταβολισμός των προϊόντων του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων, και η έκκριση διαφόρων κυτοκινών, είναι ουσιώδης στον έλεγχο του τόνου του αγγειακού τοιχώματος.
- Λεμφοκύτταρα: Μπορεί να συμμετέχουν στις ανοσοαντιδράσεις. Ο πυρήνας της πλάκας αποτελείται από κυτταρικές βλάβες, αφρώδη κύτταρα, ασβέστιο, εστέρες χοληστερόλης

και μια μάζα λιπαρών ουσιών. Ο λιπιδικός πυρήνας είναι μια χλωμοκίτρινη μάζα, το χρώμα της οποίας προκαλείται από καροτενοειδείς χρωστικές [2, 4][**Εικόνα 3**].



**Εικόνα 3** Σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας. Υιοθετήθηκε από πηγή [3].

## **B. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Η αθηρωματική νόσος ή περιφερειακή αρτηριοπάθεια (ΠΑ) αποτελεί μία από τις πιο συχνές ασθένειες των περιφερικών αγγείων και αποτελεί την κυριότερη αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως [13]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, 8-10 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ΠΑ, η οποία συχνά συνδέεται με τη στεφανιαία νόσο [13]. Η αιτία της είναι η βλάβη στη μορφολογία ή τη λειτουργία των αρτηριών που τροφοδοτούν τα κάτω άκρα, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή αιμάτωση και οξυγόνωση αυτών. Οι ασθενείς με ΠΑ έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο να υποστούν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και τριπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), ενώ η πιθανότητα εμφάνισης ΠΑ αυξάνεται 2-4 φορές στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), υπερχοληστερολαιμία και υπέρταση [13, 14].

Μεγάλος αριθμός ερευνητικών μελετών έχουν αποδείξει ότι οι ασθενείς που πάσχουν από ΠΑ παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σε σύγκριση με τα άτομα που ανήκουν στις ομάδες ελέγχου. Σε μια προοπτική μελέτη διάρκειας 10 ετών που διεξήχθη από τους Criqui και συνεργάτες [15], ασθενείς με ΠΑ, είτε με είτε χωρίς προϋπάρχον ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, εμφάνισαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου, είτε λόγω στεφανιαίας νόσου, είτε λόγω άλλης καρδιαγγειακής νόσου, είτε λόγω άλλων αιτιών, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [15]. Η συνολική θνησιμότητα ήταν 3.1 φορές υψηλότερη, ενώ η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν 5.9 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με ΠΑ σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν την πάθηση. Επιπλέον, η μελέτη BARI κατέδειξε ότι οι ασθενείς που πάσχουν από πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο και ΠΑ είχαν 4.9 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο [16].

Επιπλέον, μια συγκεντρική ανάλυση της θνητότητας που πραγματοποιήθηκε σε 8 μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες με συνολική συμμετοχή 19.867 ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, όπου ο Saw και συνεργάτες [17] διεξήγαγαν, έδειξαν ότι τα ποσοστά θανάτου και εμφράγματος του μυοκαρδίου στις 7 ημέρες, 30 ημέρες, 6 μήνες και 1 έτος μετά την παρέμβαση ήταν περισσότερο από 2 φορές υψηλότερα σε ασθενείς με ΠΑ σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν. Μια προοπτική μελέτη από τη Σκωτία, που περιλάμβανε 1.592 ασθενείς, άνδρες και γυναίκες, παρακολούθηθηκαν για πέντε χρόνια [18], έδειξε ότι η συνολική θνησιμότητα ανά έτος ήταν 3.8% στους ασθενείς με ΠΑ και συμπτώματα διαλείπουσας χωλότητας, 6.1% στους ασθενείς με αρτηριοπάθεια χωρίς συμπτώματα, και 2.0% στην ομάδα ελέγχου.

Όλες οι προαναφερθείσες μελέτες αναδεικνύουν τον υψηλό κίνδυνο θανάτου που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ΠΑ. Οι κύριες αιτίες θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς περιλαμβάνουν τη στεφανιαία νόσο σε ποσοστό 55%, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 10%, άλλες μη αγγειακές αιτίες σε 25%, και μόνο το 10% οφείλεται σε επιπλοκές που σχετίζονται απευθείας με τη νόσο αυτή. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ΠΑ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση, η έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας αποτελεί ζωτικής σημασίας για την εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας με σκοπό τη βελτίωση της λειτουργικής ανεπάρκειας και την πρόληψη περαιτέρω επιδείνωσης της κατάστασης των κάτω άκρων [19].



## Γ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Πολλοί τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης έχουν αναγνωριστεί μέσω μεγάλων προοπτικών μελετών και η αιτιολογική σχέση αρκετών παραγόντων κινδύνου είναι πλέον καλά εδραιωμένη. Ευρείες αλλαγές στη συμπεριφορά των ασθενών και στη χρήση θεραπειών για αυτούς τους παράγοντες κινδύνου ευθύνονται για μερικές από τις εντυπωσιακές μειώσεις των ποσοστών θνησιμότητας λόγω αγγειακών παθήσεων σε χώρες υψηλού εισοδήματος τα τελευταία 60 χρόνια [14]. Η σημασία του καπνίσματος, της αρτηριακής πίεσης, των λιπιδίων του αίματος, του σακχαρώδους διαβήτη, της χρόνιας νεφρικής νόσου, και της παχυσαρκίας όσον αφορά τον κίνδυνο αθηροθρομβωτικών συμβάντων περιγράφεται παρακάτω.

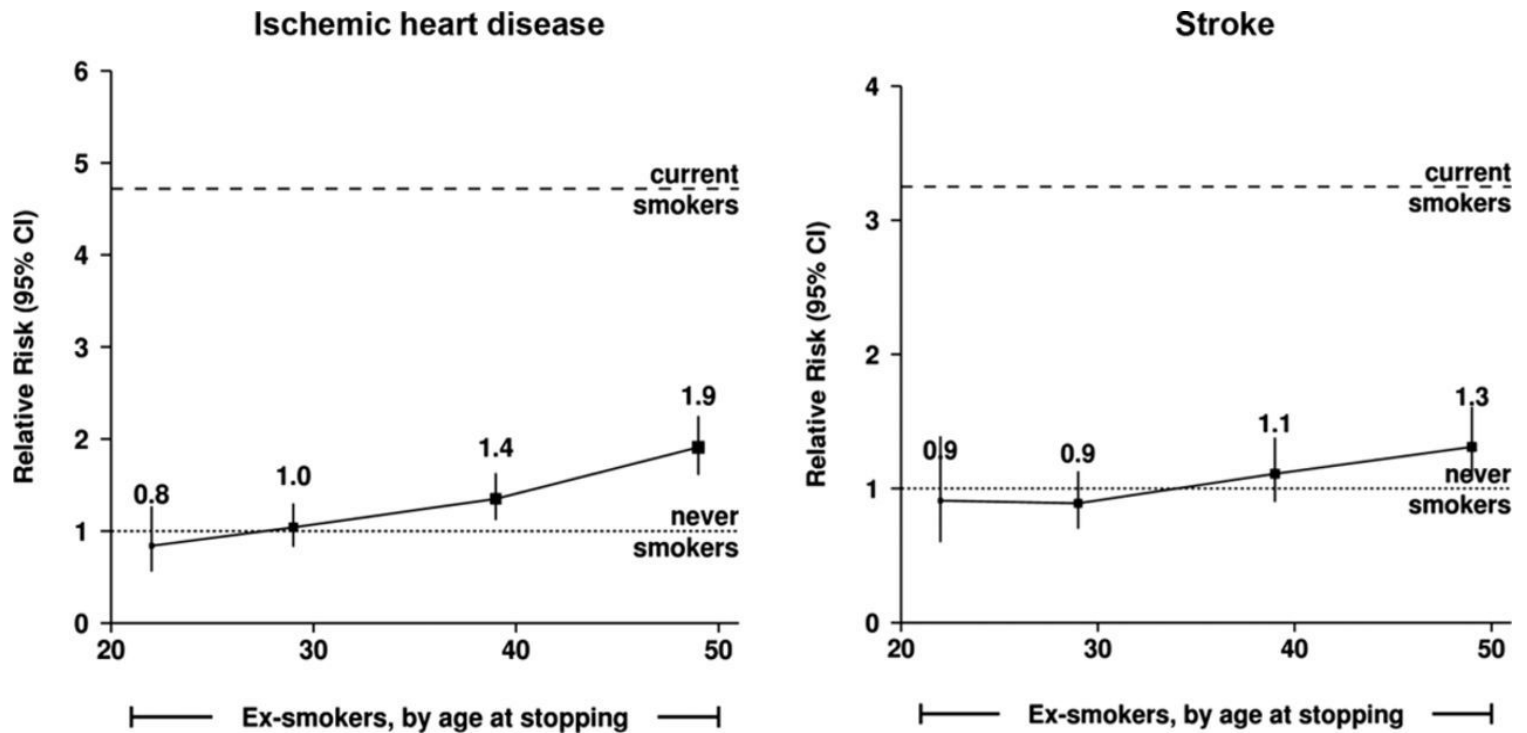
### **Κάπνισμα**

Κατά τις πρώτες δεκαετίες του 20ου αιώνα, η χρήση τσιγάρων αυξήθηκε σημαντικά [20], ενώ οι κίνδυνοι του καπνίσματος παρέμεναν σχεδόν άγνωστοι στο ευρύ κοινό. Ήταν μόνο γύρω στα μέσα του 20ού αιώνα που δημοσιεύτηκαν αρκετές μελέτες για τον καρκίνο του πνεύμονα στη Δυτική Ευρώπη [20, 21] και τη Βόρεια Αμερική [22], οι οποίες οδήγησαν στο συμπέρασμα το 1950 ότι το κάπνισμα ήταν μια αιτία, και μάλιστα σημαντική αιτία του καρκίνου του πνεύμονα. Αυτό το εύρημα οδήγησε σε μια προοπτική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο με 35.000 Βρετανούς γιατρούς, η οποία ξεκίνησε το 1951 [23], καθώς και δύο προοπτικές μελέτες στις Ηνωμένες Πολιτείες που ξεκίνησαν το 1959 και το 1982, καθεμία με πάνω από ένα εκατομμύριο συμμετέχοντες [24, 25].

Η 50ετής παρακολούθηση της μελέτης για τους Βρετανούς γιατρούς επιβεβαίωσε ότι το κάπνισμα προκαλεί περισσότερους θανάτους από άλλες ασθένειες παρά από τον καρκίνο του πνεύμονα και ότι οι μισοί από τους καπνιστές θα καταλήξουν τελικά λόγω

αυτού του εθισμού. Για παράδειγμα, υπήρχε ένας σχετικός κίνδυνος (RR) 1.6 για τη θνησιμότητα από Ισχαιμική Καρδιακή Νόσο (ΙΚΝ) για τους τρέχοντες καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνίζοντες και RR 1.6 για τη θνησιμότητα από εγκεφαλικό επεισόδιο, με υψηλότερους κινδύνους για εκείνους που κάπνιζαν περισσότερα τσιγάρα [26]. Η διακοπή του καπνίσματος στην ηλικία των 50 ετών μείωνε τον κίνδυνο θανάτου στο μισό, και η διακοπή πριν την ηλικία των 30 ετών οδήγησε σχεδόν στην εξάλειψη του κινδύνου.

Μόνο πρόσφατα ήταν δυνατό να παρατηρηθούν άμεσα τα πλήρη αποτελέσματα του καπνίσματος στην πρόωγη θνησιμότητα των γυναικών, διότι τόσο στο Ηνωμένο Βασίλειο όσο και στις Ηνωμένες Πολιτείες, η επιδημία του καπνίσματος στις γυναίκες ξεκίνησε αργότερα, με τις γυναίκες που γεννήθηκαν γύρω στο 1940 να αποτελούν την πρώτη γενιά στην οποία πολλές κάπνιζαν σημαντικές ποσότητες τσιγάρων καθ' όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής τους. Η μελέτη Million Women Study με 1.3 εκατομμύρια γυναίκες ηλικίας 50 έως 65 ετών από το Ηνωμένο Βασίλειο, που συμμετείχαν μεταξύ του 1996 και του 2001 και παρακολούθηθηκαν για 12 χρόνια, έδειξε ότι σε σύγκριση με τις (ποτέ) μη καπνίζουσες, οι τρέχουσες καπνίστριες (που κάπνιζαν μέσα σε μέσο όρο 15 τσιγάρα την ημέρα από την ηλικία των 19 ετών) είχαν 4 φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου από ΙΚΝ (RR 4.5, 95% CI 4.2-4.8) και 3 φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου από εγκεφαλικό επεισόδιο (RR 3.1, 95% CI 2.8-3.3) [27]. Άλλες μελέτες έχουν υποδείξει ότι το κάπνισμα αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο για ΠΑ περισσότερο από τον σχετικό κίνδυνο για ΙΚΝ. Όπως και στους άνδρες, πολλοί από αυτούς τους υπερβολικούς κινδύνους αποφεύγονταν διακόπτοντας το κάπνισμα γύρω στην ηλικία των 40 ετών (και περισσότερο μέσω της πρόωρης διακοπής, **Εικόνα 4**).



**Εικόνα 4.** Σχετικός κίνδυνος για πρώην καπνιστές ανάλογα με την ηλικία διακοπής σε σχέση με τους ποτέ καπνιστές στη μελέτη Million Women. Υιοθετήθηκε από πηγή [53]

### Υπέρταση

Οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την υψηλή αρτηριακή πίεση φαίνεται να είναι η ηλικία (η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) αυξάνεται κατά περίπου 7 mm Hg ανά δεκαετία), η γενική παχυσαρκία (η ΣΑΠ αυξάνεται κατά περίπου 8 mm Hg ανά 5 kg/m<sup>2</sup> αύξηση του δείκτη μάζας σώματος [BMI]) [28] και η πρόσληψη αλατιού (η ΣΑΠ αυξάνεται κατά 1.7 mm Hg ανά γραμμάριο καταναλωμένου νατρίου ανά ημέρα [29]. Επίσης, η θερμοκρασία στον εξωτερικό χώρο, με απουσία κεντρικής θέρμανσης, έχει επιδειχθεί ως ένας ισχυρός παράγοντας καθορισμού της αρτηριακής πίεσης [30].

Τα πρώτα ποσοτικά στοιχεία για τη σύνδεση μεταξύ υπέρτασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων προήλθαν το 1925. Κατά τη δεκαετία του 1950, συσσωρεύθηκαν περισσότερα στοιχεία που έδειξαν ότι η υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο

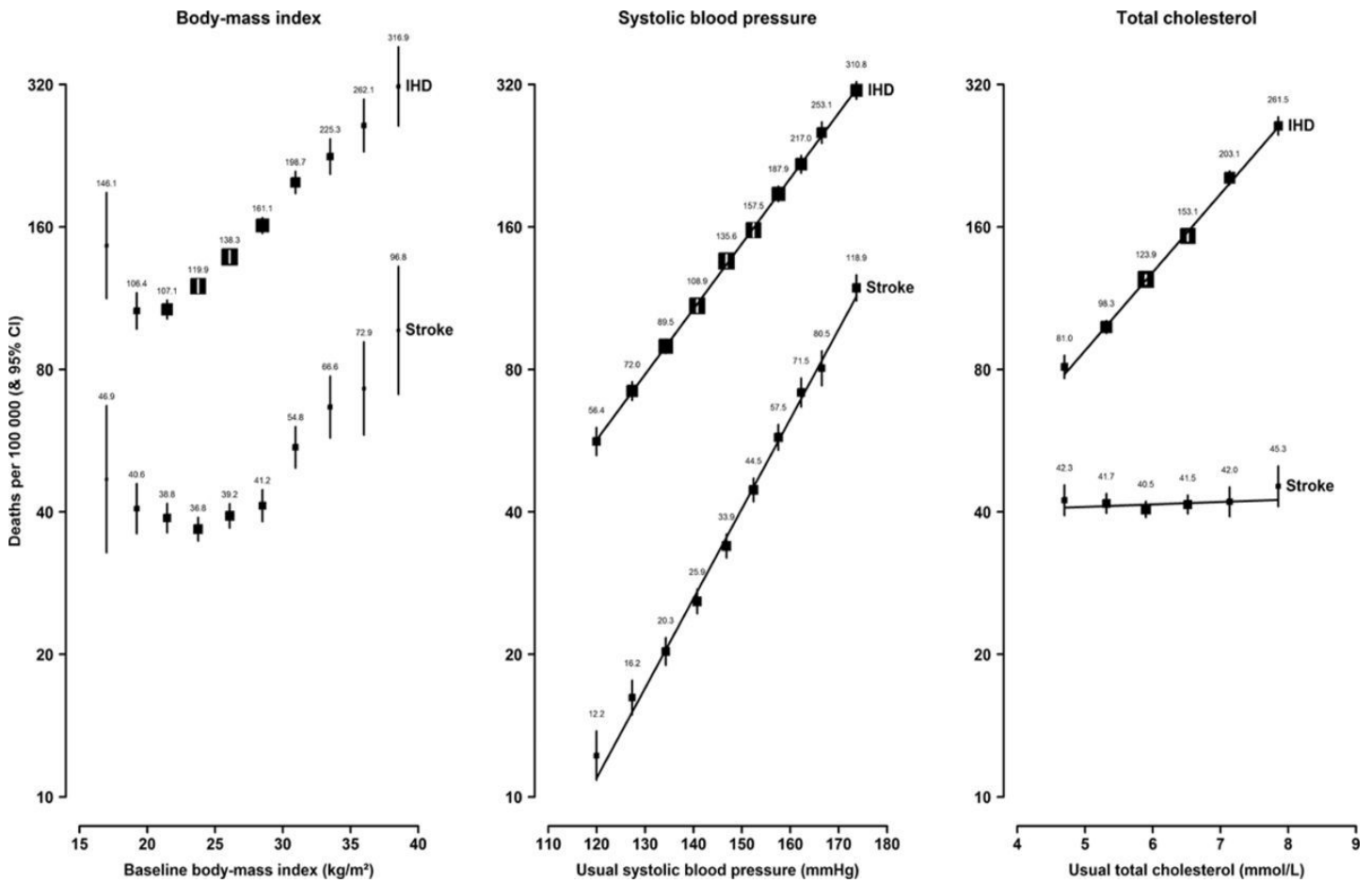
θανάτου, ιδίως από καρδιαγγειακά νοσήματα, και το 1988 [31], η μελέτη Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) με 360.000 άνδρες στις ΗΠΑ διαπίστωσε μια αντίστοιχη σχέση μεταξύ θνησιμότητας και αρτηριακής πίεσης, χωρίς καμία ένδειξη για κατώτατο όριο μέχρι τουλάχιστον 120 mm Hg της ΣΑΠ [32]. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώθηκε το 1990 σε μια επισκόπηση που περιλάμβανε 420.000 συμμετέχοντες από 9 προοπτικές μελέτες, η οποία διαπίστωσε μια συνεχή σχέση μεταξύ της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της ΙΚΝ και του εγκεφαλικού επεισοδίου μέχρι τουλάχιστον 70 mm Hg [33]. Το 2002, η Prospective Studies Collaboration δημοσίευσε μια μετα-ανάλυση που συμπεριλάμβανε ένα εκατομμύριο συμμετέχοντες από 61 μελέτες που διεξήχθησαν κυρίως στην Ευρώπη ή τη Βόρεια Αμερική (περίπου 90%) και περιλάμβανε 34.000 θανάτους από ΙΚΝ και 12.000 θανάτους από εγκεφαλικό επεισόδιο. Παρατηρήθηκε μια συνεχής λογαριθμική σχέση τόσο μεταξύ της κανονικής ΣΑΠ και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της ΙΚΝ όσο και του εγκεφαλικού επεισοδίου [34]. Η Prospective Studies Collaboration εκτίμησε ότι, κατά μέσον όρο, κάθε αύξηση των 20 mm Hg στην κανονική ΣΑΠ και των 10 mm Hg στη διαστολική αρτηριακή πίεση συσχετιζόνταν με διπλασιασμό του αγγειακού κινδύνου, χωρίς κανένα κατώτατο όριο μέχρι τουλάχιστον 115/75 mm Hg.

### **Λιπίδια αίματος**

Οι κυριότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα είναι η διατροφική πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών, πολυακόρεστων λιπαρών και χοληστερόλης [35-37], ενώ οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης στο αίμα επηρεάζονται επίσης από τη μείωση της ενέργειας/απώλεια βάρους, γενετικούς και άλλους παράγοντες [38]. Κάποιο μέρος της διεθνούς

διακύμανσης του ποσοστού αθηροσκληρωτικής νόσου, συνδέεται, συνεπώς, με τις διαφορετικές διατροφές σε όλο τον κόσμο. Πολλά διάφορα διατροφικά μοτίβα έχουν φανεί να συσχετίζονται με οφέλη για την καρδιαγγειακή υγεία [39]: αυτά τα μοτίβα ποικίλουν ως προς την περιεκτικότητα σε λιπαρά, αλλά και άλλους παράγοντες, όπως η κατανάλωση αλατιού, αλκοόλ, ζαχάρων, και ψαριών που ενδέχεται να επηρεάζουν άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις.

Η χοληστερόλη του αίματος (κυρίως η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας [LDL]) αποτελεί αναγνωρισμένο αιτιολογικό παράγοντα κινδύνου για την ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο [40, 41]. Μετα-αναλύσεις έδειξαν θετικές λογαριθμικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων χοληστερόλης, είτε ολικής είτε μη-HDL χοληστερόλης και του κινδύνου ισχαιμικής αγγειακής νόσου. Αντιστρόφως, παρατηρήθηκε σαφής αντίστροφη σχέση με την HDL χοληστερόλη [40-43] **[Εικόνα 5]**.



**Εικόνα 5.** Ρυθμός θνησιμότητας από ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο (IHD) και εγκεφαλικό επεισόδιο σε ηλικίες 40 έως 79 έτη έναντι δείκτη μάζας σώματος (BMI), αρτηριακής πίεσης και ολικής χοληστερόλης. Υιοθετήθηκε από πηγή [43]

### Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι αναγνωρισμένη αιτία μικροαγγειακής νόσου στον οφθαλμό και τον νεφρό, αλλά τα χρόνια υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα προάγουν επίσης μια σειρά ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης της δυσλιπιδαιμίας, υψηλής αρτηριακής πίεσης, αγγειακής φλεγμονής και προθρομβωτικής τάσης [44] που θεωρούνται όλες ότι προάγουν την αθηρογένεση. Μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας

προοπτικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν κυρίως σε χώρες υψηλού εισοδήματος κατά το δεύτερο μισό του 20ού αιώνα, καθόρισε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει τα ποσοστά θνησιμότητας από αγγειακές αιτίες στο διπλάσιο (HR 2.4, 95% CI 2.2–2.6) [45]. Επίσης, επιβεβαιώθηκε ότι η συσχέτιση μεταξύ υψηλής γλυκόζης αίματος και της ΙΚΝ ξεκινά ακόμα και κάτω από το όριο που απαιτείται για τον διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη [46]. Κάθε γενετικά καθορισμένη αύξηση του HbA1c κατά 1% συσχετίζεται με περίπου 50% αυξημένο κίνδυνο ΙΚΝ (OR 1.53, 95% CI 1.14–2.05) [47]. Τα συγκεντρωμένα αποτελέσματα καθορίζουν ότι η μείωση του HbA1c κατά μέσο όρο 0.9% μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου κατά περίπου 15% (RR 0.85, 95% CI 0.77–0.93) [48].

### **Νεφρική νόσος**

Η μειωμένη GFR (glomerular filtration rate) καθορίζει τη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και ανιχνεύεται σε τουλάχιστον 5% του πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών [49]. Η πιο σοβαρή XNN (δηλαδή με μειωμένη σπειραματική διήθηση) συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο: σε σύγκριση με αυτούς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η εκτιμώμενη GFR μεταξύ 45 και 60 mL/min ανά 1,73 m<sup>2</sup> συσχετίζεται με τουλάχιστον 40% αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, και μια εκτιμώμενη GFR κάτω από 30 mL/min ανά 1,73 m<sup>2</sup> οδηγεί σε τουλάχιστον 3 φορές τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια [50]. Η XNN συνήθως προκαλεί υπέρταση και συσχετίζεται με μια αθηρογενική δυσλιπιδαιμία που χαρακτηρίζεται από υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL χοληστερόλη και αυξημένο ποσοστό σωματιδίων LDL που είναι μικρά και οξειδωμένα [51]. Η XNN προκαλεί επίσης την απορρύθμιση της μεταβολής ασβεστίου-φωσφόρου (συνολικά αναφέρεται ως νόσος των νεφρών-

οστών της ΧΝΝ), και το υψηλό επίπεδο φωσφόρου στον ορό που προκύπτει έχει δείξει ότι αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά περίπου 10% ανά 0,3 mmol/L υψηλότερο φωσφόρο (HR 1.10, 95% CI 1.06–1.13) [52].

## **Παχυσαρκία**

Παρά τις επιτυχίες στη μείωση των ποσοστών καπνίσματος σε ορισμένα μέρη του κόσμου [53], παγκοσμίως τα ποσοστά παχυσαρκίας αυξάνονται τις τελευταίες 3 δεκαετίες. Από το 1980, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας μεταξύ των ενηλίκων στις Ηνωμένες Πολιτείες αυξήθηκε από 1 στους 7 σε 1 στους 3. Παγκοσμίως, το μέσο BMI έχει αυξηθεί κατά 0.5 kg/m<sup>2</sup> κάθε δεκαετία, ελαφρώς γρηγορότερα μεταξύ των γυναικών από ό, τι μεταξύ των ανδρών [54] και υπολογίζεται ότι περίπου 600 εκατομμύρια άνθρωποι (11% των αντρών και 15% των γυναικών) είναι παχύσαρκοι [54]. Αυτή η επιδημία της παχυσαρκίας επηρεάζει πολλές περιοχές υψηλού και μέσου εισοδήματος και, ιδιαίτερα, χώρες στη Βόρεια, Κεντρική και Νότια Αμερική, τη Μέση Ανατολή, την Αυστραλία και τα νησιά του Ειρηνικού [54].

Προοπτικές μελέτες, τυχαιοποιημένες δοκιμές και πειράματα Mendelian randomization έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία αυξάνει πολλούς από τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης που περιγράφηκαν προηγουμένως, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη [55-57], υψηλής αρτηριακής πίεσης [28, 55, 57, 58], δυσλιπιδαιμίας [41] και ΧΝΝ [59]. Επιπλέον, η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, εκτός από το να εξαρτάται από αυτά [60]. Η φυσική δραστηριότητα συσχετίζεται αντίστροφα τόσο με το εγκεφαλικό επεισόδιο [61-63] όσο και με τη στεφανιαία νόσο [64-66].



Σε χώρες υψηλού εισοδήματος, οι αιτιώδεις συσχετίσεις μεταξύ του BMI και των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου μεταφράζονται σε σαφείς συσχετίσεις μεταξύ υψηλού BMI και θνησιμότητας από ΙΚΝ και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών με περίπου 0.9 εκατομμύρια ενήλικες έχει δείξει μια περίπου λογαριθμική σχέση με BMI άνω των 25 kg/m<sup>2</sup>, με κάθε αύξηση του 1 kg/m<sup>2</sup> πάνω από αυτό το επίπεδο να συσχετίζεται με περίπου 8% αύξηση στη θνησιμότητα από ΙΚΝ (HR ανά 1 kg/m<sup>2</sup> 1.08, 95% CI 1.06-1.09) και θνησιμότητα από εγκεφαλικό επεισόδιο (HR ανά 1 kg/m<sup>2</sup> 1.08, 95% CI 1.06-1.10) και μια αύξηση 9% στον κίνδυνο της ΠΑ (HR ανά 1 kg/m<sup>2</sup> 1.08, 95% CI 1.07-1.09) [42, 55]. Εφαρμόζοντας αυτούς τους κινδύνους σε ένα ομοιογενές προς την ηλικία ρυθμό θανάτου για άτομα ηλικίας 40 έως 79 ετών από τις Ηνωμένες Πολιτείες το 2010, εκτιμάται ότι μια αύξηση του BMI από 25 σε 40 kg/m<sup>2</sup> (δηλαδή από ιδανικό σε 60% πάνω από το ιδανικό βάρος) αυξάνει το ρυθμό θανάτων από ΙΚΝ κατά σχεδόν 3 φορές, με τους ρυθμούς θανάτου από εγκεφαλικό επεισόδιο να εκτιμώνται να αυξάνονται κατά παρόμοιο ποσοστό.

#### **Δ. ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΚΑΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ**

Υψηλές συγκεντρώσεις ορισμένων λιποπρωτεϊνών πλάσματος σχετίζονται με την αθηρογένεση. Οι αθηροματογενείς λιποπρωτεΐνες περιλαμβάνουν τις VLDL, LDL και τις λιποπρωτεΐνες μεσαίας πυκνότητας. Οι εστέρες χοληστερόλης βρίσκονται στα κύτταρα αθηρωμάτων και στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Μπορούν να προκαλέσουν τις ινοβλάστες να παράγουν κολλαγόνο.

Τα επίπεδα χοληστερόλης δείχνουν την ολική χοληστερόλη συμπεριλαμβανομένης της εστεροποιημένης χοληστερόλης και της ανεστεροποιημένης χοληστερόλης. Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης παρέχουν κάποιες πληροφορίες για τις

λιποπρωτεΐνες ορού. Το αυξημένο επίπεδο πλάσματος χοληστερόλης δείχνει ότι η συγκέντρωση των χυλομικρών ή της VLDL και επίσης της LDL έχει αυξηθεί. Αυξημένη συγκέντρωση πλάσματος VLDL και μειωμένη χοληστερόλη HDL παρατηρούνται σε άτομα με μικρή αλλά υψηλής πυκνότητας σωματίδια LDL. Τέσσερις τύποι κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων, λείων μυϊκών κυττάρων, μακροφάγων και λεμφοκυττάρων είναι ικανοί να οξειδώσουν την LDL. Δεδομένου ότι τα ακόρεστα λιπαρά οξέα που βρίσκονται στις πλευρικές αλυσίδες της εστεροποιημένης χοληστερόλης και των φωσφολιπιδίων της LDL είναι το κύριο συστατικό για την οξείδωση των λιπιδίων της LDL, η ποσότητά τους δείχνει την ικανότητα οξείδωσης της LDL [67].

Υπάρχουν έξι κύριες κατηγορίες και διάφορες υποκατηγορίες απολιποπρωτεϊνών. Οι απολιποπρωτεΐνες B ή ApoB είναι υπεύθυνες στη δημιουργία των LDL, που είναι επίσης γνωστές ως κακή χοληστερόλη. Οι περισσότερες από αυτές τις πρωτεΐνες έχουν δομή β-φύλλου, η οποία συνδέεται αμετάκλητα με τα λιπιδικά σταγονίδια. Η καλή χοληστερόλη ή HDL είναι μια άλλη μορφή απολιποπρωτεϊνών που αποτελούνται από α-έλικες. Σε αντίθεση με την LDL, η HDL συνδέεται αναστρέψιμα με λιπιδικά σταγονίδια. Η τρισδιάστατη δομή αυτών των πρωτεϊνών αλλάζει κατά τη δέσμευση στα λιπίδια [68]. Η ApoB είναι ο κύριος μεταφορέας για τη μεταφορά της LDL. Υψηλά επίπεδα της ApoB μπορούν να δημιουργήσουν πλάκες οδηγώντας σε αθηροσκλήρωση και τελικά σε καρδιακή νόσο. Έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα της ApoB στο πλάσμα δείχνουν πιο ακριβώς τον κίνδυνο καρδιακής νόσου σε σύγκριση με τα επίπεδα της LDL στον ορό ή τη συνολική χοληστερόλη, παρόλο που η αξιολόγηση της συνολικής και της LDL χοληστερόλης παραμένει η πρωταρχική δοκιμασία για τον προσδιορισμό του κινδύνου αθηροσκλήρωσης [69-71].

Η απολιποπρωτεΐνη A-1 (ApoA) είναι μια υδρόφιλη γλυκοπρωτεΐνη, που μοιάζει με το πλασμινογόνο (ένα προένζυμο της πλασμίνης που διαλύει τις ινώδεις ίνες). Μπορεί να αναστέλλει την ινόλυση ανταγωνίζοντας το πλασμινογόνο. Η απολιποπρωτεΐνη A-1 είναι το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό της HDL, και αποτελεί περίπου το 70-80% του πρωτεϊνικού βάρους της HDL. Η ApoA-I μπορεί να συντίθεται τόσο στο ήπαρ όσο και στο λεπτό έντερο και λειτουργεί ως ενεργοποιητής για το ένζυμο λεκιθινοχοληστερολική ακετυλομεταφοράση (LCAT), το οποίο εστεροποιεί την ελεύθερη χοληστερόλη του πλάσματος. Η ApoA-II είναι το δεύτερο απολιποπρωτεϊνικό συστατικό στα σωματίδια HDL, το οποίο μπορεί επίσης να συντίθεται τόσο στο ήπαρ όσο και στο λεπτό έντερο και μπορεί να έχει ενεργοποιητικό ρόλο για το ένζυμο LCAT [69-71].

Η απολιποπρωτεΐνη E (ApoE) παράγεται κυρίως στο ήπαρ αλλά και σε άλλους ιστούς συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου [72, 73]. Η apoE αποτελεί βασικό συστατικό των λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια (χυλομικρά, VLDL, IDL) [72, 73]. Η apoE διευκολύνει την απομάκρυνση των καταλοίπων αυτών των λιποπρωτεϊνών (IDL και κατάλοιπα των χυλομικρών) από την κυκλοφορία, διαμέσου της σύνδεσής της με υποδοχείς των ηπατοκυττάρων (LDL-R) [72, 73].

Η apoC-II αποτελεί συστατικό των χυλομικρών, των VLDL, των LDL, και των HDL [74]. Αυτή η απολιποπρωτεΐνη παράγεται κυρίως στο ήπαρ [75-77]. Σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων, η συγκέντρωσή της είναι περίπου 4 mg/dl και φυσιολογικά ενεργοποιεί την LPL [78]. Αντίθετα, τόσο τα υψηλά επίπεδά της στο πλάσμα όσο και η ανεπάρκειά της συσχετίζονται με μειωμένη ενεργότητα αυτού του ενζύμου. Αυτό το γεγονός έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων [79].

Η apoC-III αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, καθώς αναστέλλει τη λιπόλυση των πλούσιων σε τριγλυκεριδίων λιποπρωτεϊνών

διαμέσου της LPL και μειώνει την πρόσληψη αυτών των σωματιδίων από τους ηπατικούς υποδοχείς [80, 81].

Ο παρακάτω **Πίνακας 1** συνοψίζει τις κύριες κατηγορίες και υποκατηγορίες απολιποπρωτεϊνών, το χρωμόσωμα του γενετικού υλικού από το οποίο παράγονται, το όργανο παραγωγής, τον αριθμό αμινοξέων καθώς και τη λειτουργία τους.

**Πίνακας 1** Κύριες κατηγορίες και υποκατηγορίες απολιποπρωτεϊνών και λειτουργία τους

Τύπος	Χρωμόσωμα	Ιστός	Αριθμός αμινοξέων	Λειτουργία
<b>Apo A-I</b>	11	Ήπαρ, έντερο	243	Δομικός ενεργοποιητής του LCAT, κύριο πρωτεϊνικό συστατικό της HDL
<b>Apo A-II</b>	1	ήπαρ	77	Ενεργοποιητής της ηπατικής λιπάσης, κύριο πρωτεϊνικό συστατικό της HDL
<b>Apo A-IV</b>	11	Ήπαρ, έντερο	377	Ρυθμιστής ενεργότητας της LPL, πρωτεϊνικό συστατικό της HDL και των χυλομικρών
<b>Apo B-100</b>	2	ήπαρ	4536	Δομικό συστατικό της VLDL, προσδέτης της LDL
<b>Apo B-48</b>	2	έντερο	2152	Συστατικό των χυλομικρών
<b>Apo C-I</b>	19	ήπαρ	57	Ενεργοποιητής του LCAT, εμποδίζει την απομάκρυνση των TGRL μέσω LDLR
<b>Apo C-II</b>	19	ήπαρ	79	Ενεργοποιητής της LPL
<b>Apo C-III</b>	11	ήπαρ	79	Εμποδίζει την LPL
<b>Apo D</b>	3	Ήπαρ, έντερο, σπλήνας	169	Πρωτεϊνικό συστατικό της HDL, συσχετίζεται με το LCAT
<b>Apo E</b>	19	Ήπαρ, μακροφάγα, εγκέφαλος	299	Προσδένεται στον LDLR, ApoE4 σχετίζεται με εμφάνιση Alzheimer
<b>Apo F (LTIP)</b>	10	ήπαρ	326	Συστατικό της HDL και της LDL, παρεμποδίζει τη μεταφορά λιπιδίων μεταξύ λιποπρωτεϊνών
<b>Apo H (β2 glycoprotein I)</b>	17	ήπαρ	345	Συστατικό των χυλομικρών, συμμετοχή στο μεταβολισμό των τριακυλογλυκερολών
<b>Apo J (clusterin)</b>	8	Όλα τα βιολογικά υγρά	449	Συστατικό της HDL και VHDL, εμπλέκεται στον καρκίνο και στη γήρανση καθώς και στην ασθένεια Alzheimer
<b>Apo M</b>	6	Ήπαρ, νεφροί	188	Κύριο συστατικό της HDL

## **E. ApoE<sup>-/-</sup> ΜΥΕΣ: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ**

Παρά τους περιορισμούς τους, οι μύες παραμένουν το προτιμώμενο είδος για την έρευνα της αθηροσκλήρωσης. Η ευκολία γενετικής τροποποίησης επιτρέπει τη δημιουργία διαγονιδιακών οργανισμών, την απόκτηση και την εισαγωγή γονιδίων, καθώς και την ειδική υπό όρους αναστολή ή έκφραση γονιδίων. Οι γενετικές τροποποιήσεις που επηρεάζουν είτε το επίπεδο είτε τη λειτουργία συγκεκριμένων κυττάρων της ανοσοποιητικής απόκρισης έχουν παίξει κύριο ρόλο στην ανάλυση του κυτταρικού και μοριακού μηχανισμού του ανοσοποιητικού συστήματος στην αθηρογένεση. Η σχετική ευκολία αναπαραγωγής των ποντικών επιτρέπει την ταυτόχρονη τροποποίηση περισσότερων από ένα γονίδια σε ένα μοντέλο ζώου. Καθώς η αθηρογένεση επηρεάζεται από πολλά γονίδια που συχνά εκφράζονται παράλληλα, το ζωικό αυτό μοντέλο αποτελεί ένα σημαντικό πλεονέκτημα.

Ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μοντέλα της αθηροσκλήρωσης είναι οι ApoE<sup>-/-</sup> μύες. Το 1992, η πρώτη γενιά ποντικών ApoE<sup>-/-</sup> αναπτύχθηκε σχεδόν ταυτόχρονα σε δύο εργαστήρια [82, 83]. Η διαγραφή του γονιδίου ApoE έγινε σε εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα ποντικών μέσω ομολογιακής αναδιάταξης. Οι μύες ApoE<sup>-/-</sup> ήταν υγιείς, είχαν παρόμοιο σωματικό βάρος με τα wild type ποντίκια και γεννήθηκαν με την αναμενόμενη συχνότητα [83, 84]. Ωστόσο, το λιποπρωτεϊνικό τους προφίλ αποκάλυψε σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τους ομότυπους. Η ικανότητα των ποντικών ApoE<sup>-/-</sup> να απομακρύνουν τις λιποπρωτεΐνες πλάσματος είναι σοβαρά μειωμένη, με αποτέλεσμα τα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα να είναι 400-600 mg/dl όταν τρέφονται με κανονική διαίτα, ενώ αντίστοιχα οι wild type ποντικοί έχουν επίπεδα 75-110 mg/dl [83, 85]. Αυτή η δραστική αλλαγή οφείλεται σε αύξηση των σωματιδίων VLDL. Η ανάπτυξη σημαντικής υπερχοληστερολαιμίας, ακόμη και όταν τρέφονται με

κανονική διατροφή, υποδεικνύει ότι στην απουσία ενός περιβαλλοντικού ερεθίσματος, η έλλειψη του ApoE είναι αρκετή για να προκαλέσει τεράστιες αλλαγές στον μεταβολισμό των λιποπρωτεΐνων. Επιπλέον, η έλλειψη του ApoE αυξάνει την ευαισθησία στα διαιτητικά λιπαρά και στη χοληστερόλη. Μετά από αρκετές εβδομάδες διατροφής με δυτικού τύπου διατροφή (που αποτελείται από 21% λίπος και 0.15% χοληστερόλη, που είναι παρόμοια με την καθημερινή διατροφή των Δυτικών χωρών), τα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα διπλασιάζονται στα wild type ποντίκια, ενώ στα ποντίκια με έλλειψη του ApoE παρατηρείται τετραπλασιασμός της συνολικής χοληστερόλης στο πλάσμα [83]. Εκτεταμένη αθηροσκλήρωση φαίνεται στα ποντίκια και με τους δύο τύπους διατροφής σε ηλικία 2-3 μηνών [83]. Από την άλλη πλευρά, τα ετεροζυγωτικά ποντίκια με έλλειψη του ApoE δεν δείχνουν καμία αύξηση στα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα ακόμη και όταν τρέφονται με δυτικού τύπου διατροφή. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα των ποντικών δεν επηρεάζονται από την ηλικία ή το φύλο του ζώου [85].

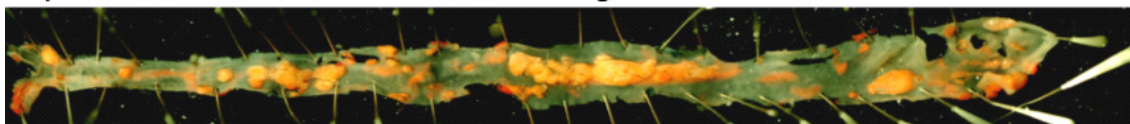
Το πλήρες φάσμα των αθηροσκληρωτικών βλαβών είναι παρόν σε ApoE<sup>-/-</sup> μύες. Η προσκόλληση μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα παρατηρείται από την ηλικία των 6 εβδομάδων, και μετά από 8 εβδομάδες είναι ανιχνεύσιμη η ανάπτυξη βλαβών αφρωδών κυττάρων. Μετά από 15-20 εβδομάδες, παρουσιάζονται ενδιάμεσες βλάβες που περιέχουν κυρίως λεία μυϊκά κύτταρα καθώς και ινώδεις πλάκες αποτελούμενες από λεία μυϊκά κύτταρα, εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και νεκρωτικό πυρήνα καλυμμένο με ινώδη κάψα [85]. Σε πιο προχωρημένες βλάβες, οι ινο-λιπώδεις εστιακές βλάβες αποτελούν εστία για ασβεστοποίηση και οι πλάκες γίνονται πιο ασβεστωμένες με το πέρασμα του χρόνου [86]. Αυτή η χρονολογική σειρά επιταχύνεται με τη δυτικού τύπου διατροφή [84]. Σε σύγκριση με ποντίκια που τρέφονται με δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά, οι

βλάβες είναι 3-4 φορές μεγαλύτερες μέσα στην ίδια χρονική περίοδο. Αυτή η αντίδραση υποδηλώνει ένα μηχανισμό εξαρτώμενο από τη διαίτα, δηλαδή η αύξηση του λίπους οδηγεί σε αύξηση της χοληστερόλης στο πλάσμα, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε αύξηση της αθηροσκλήρωσης, αποτυπώνοντας έτσι την εξάρτηση της αθηροσκληρωτικής καρδιακής νόσου από τη διατροφή που παρατηρείται στους ανθρώπους [83]. Σε σχέση με τα wild type ποντίκια, οι apoE<sup>-/-</sup> μύες εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στις αθηροσκληρυντικές βλάβες που αναπτύσσουν στην ηλικία των 26 εβδομάδων με χορήγηση δυτικού τύπου διαίτας (**Εικόνα 6**).

C57BL6/J mouse aorta – 26 weeks of age



ApoE KO mouse aorta – 26 weeks of age



**Εικόνα 6.** Αθηροσκληρυντικές βλάβες αορτής σε wild type και ApoE<sup>-/-</sup> μύες. Υιοθετήθηκε από πηγή [87]



Τα ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup> τείνουν να αναπτύσσουν αθηροσκληρωτικές πλάκες στα σημεία διακλάδωσης των αγγείων, με προτίμηση στη ρίζα της αορτής, τη μικρότερη καμπυλότητα του τόξου της αορτής, τους κυρίως κλάδους της αορτής καθώς και τις πνευμονικές και τις καρωτιδικές αρτηρίες [85]. Οι διαδοχικές εκδηλώσεις της σχηματισμού των πλακών σε ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup> είναι παρόμοιες με αυτές στους ανθρώπους [85]. Παρόλο που αυτό το πειραματικό μοντέλο χρησιμοποιείται από πολλές ερευνητικές ομάδες, έχει κάποιους περιορισμούς. Για παράδειγμα, η ApoE είναι μια πολυλειτουργική πρωτεΐνη που έχει αντίκτυπο στη φλεγμονή, την οξειδωση, την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης από τα μακροφάγα και την πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων. Αυτές οι λειτουργίες μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη των αθηροσκληρωτικών πλακών σε ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup>, ανεξάρτητα από τα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα [88]. Επιπλέον, ο κύριος περιορισμός ζωικών μοντέλων της αθηροσκλήρωσης είναι η σπανιότητα της ρήξης της πλάκας και της θρόμβωσης [83], ενώ αυτά τα συμβάντα είναι αρκετά συνηθισμένα στους ανθρώπους και μπορεί να οδηγήσουν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό [84].

## **ΣΤ. ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ**

Τις τελευταίες δεκαετίες, έχει αναγνωριστεί ο κρίσιμος ρόλος της φλεγμονής στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Πράγματι, ένα χαρακτηριστικό της αθηροσκλήρωσης είναι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, ή η χρόνια φλεγμονή του ενδοθηλίου, και η συνοδευτική εισβολή ανοσοκυττάρων, όπως τα λευκοκύτταρα και τα μονοκύτταρα, στα εσωτερικά στρώματα του τοιχώματος του αγγείου. Αφού εξέλθουν από την κυκλοφορία, τα νέο-εισαγόμενα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα και αρχίζουν να εκφράζουν υποδοχείς που εσωτερικοποιούν τροποποιημένα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια

που βρίσκονται στον αναπτυσσόμενο αθήρωμα. Ως αποτέλεσμα της εσωτερικοποίησης των λιπιδικών σωματιδίων, τα μακροφάγα αποκτούν πάλι μια νέα ταυτότητα, αφού μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα που περαιτέρω συμβάλλουν στη δημιουργία βλαβών, εκκρίνοντας φλεγμονώδεις κυτοκίνες που συγκεντρώνουν επιπλέον ανοσοκύτταρα στο τοίχωμα του αγγείου. Οι φλεγμονώδεις σηματοδοτικοί οδοί που προωθούν την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και την πρόσδεση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι μερικές από τις πρώτες μοριακές ανταποκρίσεις που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και πρόοδο της αθηροσκλήρωσης.

Παρά τη συνεχή παρουσία τους στο κυκλοφορούν αίμα, τα ανοσοκύτταρα σπάνια προσκολλούνται στο ενδοθήλιο. Σε κανονικές συνθήκες ροής αίματος, τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι κατά κύριο λόγο ανθεκτικά στην πρόσδεση των μονοκυττάρων. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, η πρόσληψη των ανοσοκυττάρων σε εστίες τραυματικής βλάβης είναι κρίσιμο συστατικό της ανοσοαπόκρισης. Αυτή η πρόσληψη διευκολύνεται από την απελευθέρωση δύο τύπων φλεγμονωδών μορίων από τα αγγειακά κύτταρα και τα ανοσοκύτταρα: των χημειοκινών και των κυτοκινών.

### **Χημειοκίνες**

Οι χημειοκίνες αποτελούν μέρος μιας μεγάλης οικογένειας πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους που έχει αποδειχθεί ότι παίζουν πολλούς ρόλους στο αγγειακό σύστημα. Όπως υποδηλώνει το όνομά τους, οι χημειοκίνες λειτουργούν ως χημειοτακτικές κυτοκίνες, συγκεντρώνοντας μονοκύτταρα και άλλα ανοσοκύτταρα στις εστίες φλεγμονής, όπως τις αθηροσκληρωτικές πλάκες. Οι χημειοκίνες μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια, μια διαδικασία που συνδέεται με την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης [89, 90]. Εξαιτίας του ρόλου τους στη συγκέντρωση φλεγμονωδών

κυττάρων στο τοίχωμα του αγγείου, δεν είναι έκπληξη ότι οι χημειοκίνες έχουν έναν καθιερωμένο ρόλο στην έναρξη και την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης. Πράγματι, η έκφραση των κυτοκινών και των υποδοχέων τους αυξάνεται με την πρόοδο της πλάκας σε πειραματικά μοντέλα ποντικών αθηροσκλήρωσης. Καθώς η πρόσληψη των λευκοκυττάρων στους τόπους φλεγμονής και η μετάβασή τους μέσω του ενδοθηλίου στην αναπτυσσόμενη πλάκα είναι κρίσιμο βήμα στην ανάπτυξη και την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης [91], η ταυτοποίηση των μορίων που προσελκύουν λευκοκύτταρα στους τόπους φλεγμονής παραμένει έντονο αντικείμενο έρευνας.

### **MCP-1/CCL2**

Η πιο καλά τεκμηριωμένη χημειοκίνη μέχρι σήμερα είναι η χημειοκίνη MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) ή CCL2. Η MCP-1 είναι μία χημειοκίνη που προσελκύει μονοκύτταρα, μνημονικά T κύτταρα και δενδριτικά κύτταρα σε τόπους φλεγμονής, όπως οι αθηροσκληρωτικές βλάβες. Η MCP-1 είναι αυξημένη σε πρότυπα ποντικών αθηροσκλήρωσης και έχει άμεσα συνδεθεί με την πρόοδο της νόσου [92]. Τα MCP-1 knockout ποντίκια εμφανίζουν μειωμένη ανάπτυξη πλάκας, σε συνδυασμό με μειωμένη διήθηση λευκοκυττάρων σε πειραματικά μοντέλα αθηροσκλήρωσης [93, 94].

### **CCL5/Rantes**

Το CCL5, ή RANTES (regulated and normal T cell expressed and secreted) αποτελεί μία χημειοκίνη που εναποτίθεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια στο ενδοθήλιο [95]. Η έκφραση του CCL5 συσχετίζεται θετικά με την παρουσία αθηροσκληρωτικών πλακών. Όμοια με το MCP-1, το CCL5 λειτουργεί για να προσελκύσει λευκοκύτταρα στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο [96]. Επομένως, η έκφραση

του CCL5 προωθεί την ανάπτυξη βλάβης σε μοντέλα ποντικών αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, η χειραγώγηση της σηματοδότησης CCL5 έχει δείξει κάποια επιτυχία στη μείωση της ανάπτυξης πλακών, καθώς ο ανταγωνισμός του υποδοχέα CCL5, CCR5, μειώνει τη δημιουργία πλακών σε πειραματικό μοντέλο αθηροσκλήρωσης apoE<sup>-/-</sup> [97].

## **Κυτοκίνες**

Μόλις τα ανοσοκύτταρα εισέλθουν στο τοίχωμα του αγγείου, ξεκινούν την απελευθέρωση άλλων προ-φλεγμονωδών παραγόντων, όπως οι κυτοκίνες, που επιταχύνουν την τοπική φλεγμονώδη αντίδραση. Οι κυτοκίνες είναι πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους που λειτουργούν για την διαμεσολάβηση της τοπικής φλεγμονώδους σηματοδότησης. Συγκεκριμένα, οι κυτοκίνες μπορούν να παραχθούν από και να επηρεάζουν όλους τους τύπους κυττάρων που εμπλέκονται στην αθηροσκλήρωση (ενδοθηλιακά κύτταρα, αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, μακροφάγα και T κύτταρα). Τρεις σημαντικές κυτοκίνες έχουν αποδειχθεί ότι προωθούν τη φλεγμονή στο ενδοθήλιο: ιντερλευκίνες (IL), παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) και ιντερφερόνη γ (IFN-γ).

## **Ιντερλευκίνες**

Οι ιντερλευκίνες αποτελούν μια μεγάλη τάξη πρωτεϊνών που συμβάλλουν στη φλεγμονώδη σηματοδότηση σε πολλούς τύπους κυττάρων και σε πολλές νόσους. Στην αθηροσκλήρωση, πολλές ιντερλευκίνες (όπως IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, και IL-20) εκφράζονται στις αθηροσκληρωτικές πλάκες και συμβάλλουν στη φλεγμονώδη σηματοδότηση κατά την πρόοδο της νόσου. Οι ιντερλευκίνες εκφράζονται από όλους τους τύπους κυττάρων μέσα στην πλάκα και έχουν πολλαπλές λειτουργίες στην πρόοδο της νόσου [98]. Ωστόσο, εντός του ενδοθηλίου, οι

ιντερλευκίνες έχουν αποδειχθεί να αυξάνουν την έκφραση των μορίων πρόσδεσης που διευκολύνουν τις σταθερές αλληλεπιδράσεις λευκοκυττάρου-ενδοθηλίου. Ορισμένες ιντερλευκίνες επίσης έχουν τεκμηριωμένες αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις στην αθηροσκλήρωση [99, 100]. Η διευκρίνιση των μοριακών μηχανισμών που διαμεσολαβούνται από μέλη της οικογένειας ιντερλευκινών παραμένει αντικείμενο έρευνας.

### **Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων (TNF $\alpha$ )**

Ο TNF $\alpha$ , που εκκρίνεται από μακροφάγα και αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, έχει έναν σημαντικό προ-φλεγμονώδη ρόλο στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η διέγερση των ενδοθηλιακών κυττάρων με TNF $\alpha$  επηρεάζει την οργάνωση των πρωτεϊνών και οδηγεί στην αποδυνάμωση των κυτταρικών δεσμών του ενδοθηλίου [101, 102]. Αυτές οι επιδράσεις επηρεάζουν τη διαπερατότητα του μονοστρώματος και διευκολύνουν τη δια-ενδοθηλιακή μετανάστευση των λευκοκυττάρων *in vivo*. Επιπλέον, ποντίκια TNF $\alpha$ -/-/apoE-/- αναπτύσσουν μικρότερες αθηροσκληρωτικές πλάκες σε σύγκριση με τα TNF $\alpha$ +/-/apoE-/- [103], σημειώνοντας τη συνεισφορά του TNF $\alpha$  στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών βλαβών.

### **Ιντερφερόνη- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )**

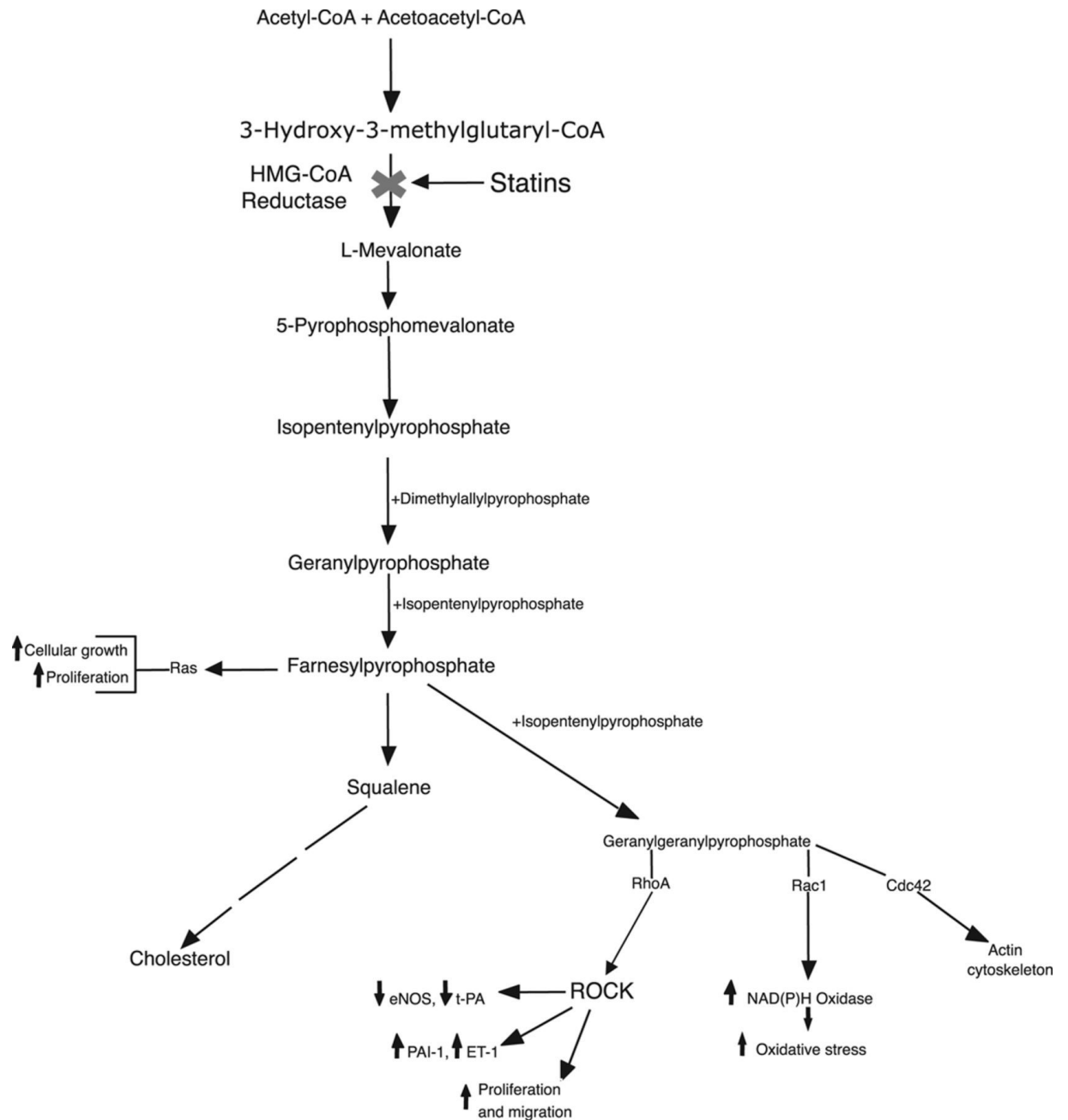
Η IFN- $\gamma$ , που παράγεται από μακροφάγα μέσα στην αθηρωματική πλάκα, επηρεάζει σημαντικά το φαινότυπο των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η θεραπεία των ενδοθηλιακών κυττάρων με IFN- $\gamma$  διαμορφώνει τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου, αλλάζοντας την οργάνωση των συνδεδεμένων πρωτεϊνών, όπως τις καδχερίνες και τις κατενίνες [101]. Η IFN- $\gamma$  συμβάλλει επίσης σε φλεγμονώδεις οδούς που ενεργοποιούνται

σε άλλους τύπους κυττάρων μέσα στην πλάκα. Ο ρόλος της IFN- $\gamma$  στη δημιουργία αφρωδών κυττάρων έχει τεκμηριωθεί, και η IFN- $\gamma$  ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα επηρεάζοντας την πρόσληψη και τη δραστηριότητα των ανοσοκυττάρων, όπως τα μονοκύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα [104, 105]. Η IFN- $\gamma$  όχι μόνο επηρεάζει την ανάπτυξη πλακών, αλλά έχει επίσης δειχθεί ότι επηρεάζει την αστάθεια της πλάκας. Σύμφωνα με τους πολλαπλούς ρόλους της στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, οι θεραπείες που στοχεύουν την IFN- $\gamma$  είναι υποσχόμενες. Ο αποκλεισμός της λειτουργίας της IFN- $\gamma$  σε πειραματικό μοντέλο αθηροσκλήρωσης apoE $^{-/-}$  μείωσε το μέγεθος της πλάκας, ενώ παράλληλα οδήγησε στη σταθεροποίηση των προχωρημένων πλακών [104].

## Z. ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Οι στατίνες λειτουργούν αναστέλλοντας ανταγωνιστικά το ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση, καταστέλλοντας έτσι ένα κρίσιμο στάδιο της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης στα ηπατικά κύτταρα, το οποίο ονομάζεται “μεβαλονικό μονοπάτι” (Εικόνα 7). Με την αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης, μειώνεται η παραγωγή του μεβαλονικού οξέος και, ως εκ τούτου, επηρεάζονται και άλλα ισοπρενοειδή μονοπάτια που συμμετέχουν στη μιτοχondριακή μεταφορά ηλεκτρονίων, απαραίτητη για την ενδοκυττάρια σηματοδότηση.

Η μείωση της χοληστερόλης εντός των κυττάρων οδηγεί σε αύξηση του αριθμού και της ενεργότητας των υποδοχέων LDL στην επιφάνειά τους. Η εν λόγω αύξηση επιφέρει μια ενισχυμένη αποδόμηση των σωματιδίων LDL επιφέροντας μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL ανάλογα με τη θεραπευτική δόση. Παράλληλα, οι στατίνες προκαλούν μια εμφανή μείωση στα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ενώ συμβάλλουν σε μικρές έως μέτριες αυξήσεις στα επίπεδα HDL [106, 107]. Η μείωση των τριγλυκεριδίων οφείλεται στην καταστολή της παραγωγής VLDL από τα ηπατοκύτταρα, καθώς και στην ενίσχυση της αποδόμησης των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνων, που πιθανώς συνδέεται με την αυξημένη παρουσία και ενεργότητα των υποδοχέων LDL. Παράλληλα, οι στατίνες βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου, μειώνουν το οξειδωτικό στρες και την πρόσκληση αιμοπεταλίων και ενισχύουν την σταθερότητα των αθηροσκληρωτικών πλακών [106, 107].



**Εικόνα 7.** Μονοπάτι σύνθεσης χοληστερόλης και ισοπρενοειδών που δείχνει την αναστολή της HMG-CoA αναγωγής από τις στατίνες. Η μείωση στην ισοπρενυλίωση μορίων σήμανσης, όπως τα Ras, Rho, και Rac, οδηγεί στην ρύθμιση διαφόρων μονοπατιών σήμανσης. Υιοθετήθηκε από πηγή [108].



## Υπολιπιδαιμική δράση διαθέσιμων στατινών

Ανάλογα με τις ιδιότητές τους, διάφορες στατίνες (όπως η ατορβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η πραβαστατίνη, η σιμβαστατίνη ή η ροσουβαστατίνη) έχουν διαφορετικές μεταβολικές δράσεις [109]. Όλες είναι αδιαμφισβήτητα σε θέση να μειώσουν αποτελεσματικά τα επίπεδα LDL, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών νοσημάτων [110]. Μέχρι σήμερα, αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα των στατινών στην καθυστέρηση της αθηροσκλήρωσης τόσο σε κλινικό (δηλαδή σε ανθρώπους) όσο και σε προκλινικό (δηλαδή σε πειραματικά μοντέλα ποντικών με ερεθισμό σε εργαστηριακή αθηροσκλήρωση) επίπεδο [111, 112].

Οι διαθέσιμες στατίνες, δοσολογία, καθώς και η αποτελεσματικότητά τους όσον αφορά την υπολιπιδαιμική δράση τους σε σχέση με τη μείωση των LDL-C συνοψίζονται στον παρακάτω **Πίνακα 2**.

**Πίνακας 2.** Διαθέσιμες στατίνες, δοσολογία και αποτελεσματικότητα

Στατίνη	Δοσολογία	Υπολιπιδαιμική δράση (μείωση LDL)
Λοβαστατίνη	10-80 mg σε 1-2 δόσεις	24-40%
Σιμβαστατίνη	10-40 mg σε 1 δόση	35-46%
Πραβαστατίνη	20-80 mg σε 1 δόση	24-34%
Φλουβαστατίνη	20-80 mg σε 1 δόση	18-31%
Ατορβαστατίνη	10-80 mg σε 1 δόση	37-57%
Ροσουβαστατίνη	5-40 mg σε 1 δόση	36-62%

### **Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός στατινών**

Η φαρμακοκινητική των στατινών δεν επηρεάζει σημαντικά την υπολιπιδαιμική τους δράση, όμως είναι πολύ σημαντική σε περιπτώσεις πολυφαρμακίας καθώς και σε περιπτώσεις ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας όπου οι δοσολογίες πρέπει να ρυθμίζονται ανάλογα. Επίσης, η γνώση της φαρμακοκινητικής των στατινών βοηθά στην κατανόηση και πρόβλεψη των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη έχουν το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (>15 ώρες) έναντι περίπου των 2 ωρών που έχει η σιμβαστατίνη. Ενώ ένας παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής ενδεχομένως να βελτιώσει την δραστικότητα σε μη συμμορφούμενους ασθενείς, μερικές μελέτες προτείνουν μια εναλλακτική μορφή χορήγησης [113, 114]. Ο μηχανισμός του φαρμάκου, δηλαδή η αναστολή της αναγωγής του HMG-CoA, θα οδηγήσει, σε αποκλεισμό του ενζύμου με γρήγορη εναλλαγή, πολύ μικρότερη από αυτή που μπορεί να επηρεάζεται από τα επίπεδα του φαρμάκου. Η HMG CoA αναγωγή έχει, στην πραγματικότητα, ένα  $t_{1/2}$  που εκτιμάται περίπου στις 4 ώρες για τα τρωκτικά. Θα πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι η θεραπεία με στατίνες αυξάνει τα μικροσωμικά ένζυμα της HMG-CoA αναγωγής του ήπατος περίπου 6-10 φορές [113, 114].

Τα βασικά βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των στατινών φαίνονται στον παρακάτω **Πίνακα 3**.

**Πίνακας 3.** Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των στατινών

Στατίνη	Διαλυτότητα	Μεταβολισμός	Χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Νεφρική απέκκριση
Λοβαστατίνη	Λιπόφιλη	3A4	2-3	30
Σιμβαστατίνη	Λιπόφιλη	3A4	2-3	13
Πραβαστατίνη	Υδρόφιλη	-	1	60
Φλουβαστατίνη	Υδρόφιλη	2C9, 3A4, 2C8	0.5-2.3	5
Ατορβαστατίνη	Λιπόφιλη	3A4	13-30	2
Ροσουβαστατίνη	Υδρόφιλη	2C9, 2C19	19	10

### Στατίνες και φλεγμονή

Εκτός από τον άμεσο έλεγχο του μεταβολισμού των λιπιδίων, οι στατίνες επίσης έχουν πλειοτροπικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της άμβλυνσης της φλεγμονώδους απάντησης που συμβάλλουν στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης [106, 107].

### Πειραματικά δεδομένα

Πολλές πειραματικές και ζωικές μελέτες έχουν διεξαχθεί για την αξιολόγηση της αντιφλεγμονώδους δράσης των στατινών. Αντίθετα με τις κλινικές ενδείξεις, η οργάνωση των πειραματικών μελετών επέτρεψε την αξιολόγηση της αντιφλεγμονώδους δράσης των στατινών ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα μείωσης των λιπιδίων. Μερικές από τις αρχικές εργασίες χρησιμοποιώντας μοντέλα *in vitro* έχουν δείξει αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και των

λευκοκυττάρων, που χαρακτηρίζουν προ-φλεγμονώδεις δράσεις [115]. Επιπλέον δεδομένα που λήφθηκαν σε πιο πολύπλοκα μοντέλα που περιλάμβαναν την *in vivo* αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης λευκοκυττάρου-ενδοθηλίου έδειξαν αντίθετο αντίκτυπο της χορήγησης στατίνης, όπως π.χ. αναστολή της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο [116]. Η επίδραση στη μετανάστευση των λευκοκυττάρων συνδέθηκε με τη ρύθμιση των χημειοκινών, π.χ. MCP-1 και της κυτοκίνης IL-6 [117]. Μελέτες που περιλαμβάνουν διαφορετικά μόρια στατίνης και διαφορετικά μοντέλα φλεγμονής έχουν παράσχει αποδείξεις που υποστηρίζουν την άμεση δράση καταστολής της φλεγμονής από τις στατίνες, κυρίως μέσω επίδρασης στην ενδοθηλιακή προσκόλληση και την δια-ενδοθηλιακή μετανάστευση των λευκοκυττάρων στα σημεία φλεγμονής [118].

Άλλα πειράματα έχουν δείξει ότι οι στατίνες οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή της συνθετάσης νιτρικού οξειδίου στα ενδοθηλιακά κύτταρα (eNOS) με αποτέλεσμα μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα νιτρικού οξειδίου (NO). Λαμβάνοντας υπόψη τη γνωστή αντιφλεγμονώδη και αγγειοδιασταλτική επίδραση του NO, αυτή η επίδραση μπορεί να θεωρηθεί σημαντικό μέρος της αντιφλεγμονώδους δράσης των στατινών. Μαζί με την παρεμπόδιση της έκφρασης του επαγόμενου NOS (iNOS) από τις στατίνες, που μεσολαβεί την παραγωγή κυττάρων ευαίσθητων σε NO ως φλεγμονώδες σήμα και μείωση της παραγωγής ROS από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η συνολική επίδραση των στατινών στη φλεγμονή φαίνεται ξεκάθαρα θετική [119-121].

## **Κλινικά δεδομένα**

### ***Μείωση φλεγμονωδών δεικτών με θεραπεία στατινών***

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι στατίνες μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα CRP κατά 25–50% [122]. Για παράδειγμα, η μελέτη AFCAPS/TexCAPS που περιλάμβανε άνδρες και γυναίκες χωρίς ιστορικό εμφανούς στεφανιαίας νόσου και με διαφορετικούς λόγους ολικής προς HDL χοληστερόλης (TC/HDL-C) και διαφορετικά επίπεδα υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP) αντίστοιχα, τυχαιοποίησε τον πληθυσμό της μελέτης είτε σε λοβαστατίνη είτε σε εικονικό φάρμακο (placebo). Η χρήση της λοβαστατίνης μείωσε τον κίνδυνο του πρώτου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου κατά μέχρι και 37% σε πενταετή περίοδο. Περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων των ομάδων που κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τον λόγο TC/HDL-C και τα επίπεδα hsCRP έδειξε ότι μόνο οι ασθενείς με χαμηλό λόγο TC/HDL και χαμηλά hsCRP δεν είχαν ωφέλεια από τη θεραπεία με στατίνες [123].

Άλλα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση του CRP ως βιοδείκτη και της στατίνης ως ρυθμιστή του σε σχέση με την αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο παρείχαν οι μελέτες PROVE IT-TIMI 22, PRINCE και JUPITER. Η μελέτη PROVE IT-TIMI 22 κατέγραψε βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων που ακολουθήθηκαν ανεξάρτητα από τα επίπεδα LDL-C σε έναν πληθυσμό ασθενών μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λάμβαναν στατίνες και είχαν χαμηλά επίπεδα hsCRP στην αρχή της μελέτης (σε σύγκριση με αυτούς με υψηλότερες αρχικές τιμές hsCRP) [124]. Στη μελέτη PRINCE, η χορήγηση πραβαστατίνης 40 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων του ορού CRP, ανεξάρτητα από τα επίπεδα LDL-C [125]. Άλλες μικρότερες μελέτες έχουν καταγράψει τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των στατινών, δηλαδή τη

μείωση των επιπέδων CRP και των προφλεγμονωδών κυτοκινών σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδους διαβήτη ή υπερχοληστερολαιμία [124].

Τα αποτελέσματα της μελέτης JUPITER, που εξέτασε την επίδραση της θεραπείας με ροσουβαστατίνη 20 mg σε ασθενείς με LDL-C < 3.36 mmol/l και hsCRP > 2 mg/l, δηλαδή σε ασθενείς με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο που δεν είχαν ένδειξη εκείνη την εποχή για φαρμακευτική αγωγή, ήταν επίσης θετικά. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (placebo) ή ροσουβαστατίνη 20 mg. Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω μιας σημαντικής μείωσης στο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο κατά 44% και μια μείωση κατά 20% στη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία στην ομάδα που λάμβανε στατίνη. Αυτή η συσχέτιση ήταν ανάλογη με τα αυξανόμενα επίπεδα του αρχικού hsCRP, αλλά όχι με το αρχικό LDL-C [126].

#### ***Μείωση δεικτών φλεγμονής και αθηρωματικών πλακών με θεραπεία στατινών***

Ένα άλλο στοιχείο απόδειξης προέρχεται από μελέτες που χρησιμοποιούν μεθόδους απεικόνισης για να περιγράψουν τις αλλαγές στη στεφανιαία αθηροσκλήρωση που προκαλείται από τη θεραπεία με στατίνες. Στη μελέτη REVERSAL, η αλλαγή στις αθηροσκληρωτικές πλάκες σε ασθενείς που λάμβαναν ατορβαστατίνη 80 mg ή πραβαστατίνη 40 mg αξιολογήθηκε με ενδοαγγειακό υπέρηχο (IVUS). Η θεραπεία με ατορβαστατίνη οδήγησε όχι μόνο σε μείωση της CRP κατά 36%, αλλά και σε σημαντική μείωση του όγκου της αθηροσκληρωτικής πλάκας [127]. Παρόμοια δεδομένα λήφθηκαν από τη μελέτη SATURN, η οποία σύγκρινε τη χορήγηση ροσουβαστατίνης 40 mg και ατορβαστατίνης 80 mg. Σημαντικές αλλαγές στην πρόοδο της αθηροσκληρωτικής πλάκας σημειώθηκαν, ανεξάρτητες από τις αλλαγές LDL-C/HDL-C [128]. Ωστόσο, η συσχέτισή τους με διαφορετικά επίπεδα hsCRP έχει τεκμηριωθεί. Στην περίπτωση της

πιταβαστατίνης (μελέτη LAMIS, ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου), βρέθηκε ότι ο όγκος της πλάκας μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς με μείωση του hsCRP πάνω από 1 mg/l σε σύγκριση με εκείνους με μείωση λιγότερο από 1 mg/l [129].

Η πιλοτική μελέτη AQUAMARINE — η οποία αξιολόγησε αθηροσκληρωτικές πλάκες χρησιμοποιώντας μαγνητική τομογραφία (MRI) — έδειξε βελτίωση στα ακτινολογικά ευρήματα στην ομάδα που λάμβανε στατίνες, το οποίο ήταν σύμφωνο με μείωση τόσο της LDL-C (42.1%) όσο και της hsCRP (46.7%) [130].

Η μελέτη EASY-FIT χρησιμοποίησε οπτική τομογραφία συνοχής υψηλής ανάλυσης (OCT) για να χαρακτηρίσει τις πλάκες και για να αξιολογήσει το πάχος της ινώδους κάψας, δηλαδή το πιο ευάλωτο σημείο της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Ο πληθυσμός της μελέτης τυχαιοποιήθηκε σε ατορβαστατίνη 5 mg ή 20 mg καθημερινά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα των 20 mg ατορβαστατίνης, υπήρχε αύξηση στο πάχος της ινώδους κάψας, μείωση στο περιεχόμενο του λιπώδους πυρήνα και, επίσης, έλλειψη παρουσίας μακροφάγων. Επιπλέον, καταγράφηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του πάχους της ινώδους κάψας και του LDL-C, hsCRP, των MMPs, καθώς και μεταξύ του αριθμού των μακροφάγων και του HDL-C, hsCRP και των MMPs [131].

Η μελέτη MIRACL, που τυχαιοποίησε την ατορβαστατίνη με εικονικό φάρμακο (placebo) σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), αξιολόγησε επίσης τη σχέση μεταξύ φλεγμονής και εγκεφαλικού. Οι αρχικές τιμές των δεικτών φλεγμονής — hsCRP και αμυλοειδούς A ορού (SAA) προέβλεψαν ανεξάρτητα τον κίνδυνο για εγκεφαλικό. Ταυτόχρονα, η ατορβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα αυτών των βιοδεικτών, υποδηλώνοντας ότι οι στατίνες μειώνουν τον αυξημένο πρώιμο κίνδυνο για εγκεφαλικό σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έχοντας αντιφλεγμονώδεις δράσεις στις καρωτιδικές, ενδοεγκεφαλικές και αορτικές αθηροσκληρωτικές πλάκες, αντίστοιχα [132].

## **VI. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **A. Σκοπός**

Η ροσουβαστατίνη είναι μια νεότερη γενιά στατινών που είναι ευρέως γνωστή για τις υπολιπιδαιμικές της ιδιότητες [133]. Ωστόσο, λιγότερα είναι γνωστά σχετικά με τις αντιφλεγμονώδεις και ανοσο-διαμορφωτικές της επιδράσεις. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει περαιτέρω την επίδραση της ροσουβαστατίνης σε ένα πείραμα με ποντίκια που τρέφονταν με δίαιτα υψηλή σε λιπαρά και είχαν έλλειψη απολιποπρωτεΐνης E (ApoE<sup>-/-</sup>) και προδιάθεση για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών πλακών. Επιπλέον, εξετάσαμε την επίδραση της ροσουβαστατίνης σε ορισμένες χημειοκίνες, συμπεριλαμβανομένων των IL6, CCL2 και TNFα, καθώς και τη συσχέτιση αυτών των χημειοκινών με την ανάπτυξη και την έκταση των αθηροσκληρωτικών πλακών στα ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup>.

## **B. Υλικά και μέθοδοι**

### **Μοντέλο ζώου**

Συνολικά 18 αρσενικοί ApoE<sup>-/-</sup> μύες αποκτήθηκαν από το Εργαστήριο Jackson, Bar Harbor, ME, ΗΠΑ. Τα ποντίκια διατηρήθηκαν ξεχωριστά στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας (Αθήνα, Ελλάδα) σε έναν ελεγχόμενο χώρο στους 20°C ± 2°C σε κλουβιά που πληρούσαν τα ευρωπαϊκά πρότυπα (Tecniplast, Buguggiate, Ιταλία), με 55% σχετική υγρασία και κεντρική αερισμό (15 αλλαγές αέρα ανά ώρα) και εναλλαγή φωτεινότητας για 12 ώρες - σκοτάδι για 12 ώρες. Τα ποντίκια από όλες τις ομάδες είχαν απρόσκοπτη πρόσβαση σε τροφή και νερό. Όλα τα ζώα λάμβαναν κατάλληλη φροντίδα σύμφωνα με το "Οδηγό για τη Φροντίδα και τη Χρήση των Ζώων του Εργαστηρίου" [134]. Το πειραματικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Φροντίδας και Χρήσης των Ζώων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου

Αθηνών και την Κτηνιατρική Διεύθυνση της Περιφέρειας Αθηνών σύμφωνα με τη νομοθεσία της ΕΕ (ΕΛ 25 ΒΙΟ 05).

### **Ομαδοποίηση και παρεμβάσεις**

Τα ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup> διατηρήθηκαν σε κανονική διαίτα (SCD) (Conigli Svezamento, S.I.V.A.M. Società Italiana Veterinaria Agricola Milano S.P.A., Casalpusterlengo, Ιταλία) μέχρι να φτάσουν την ηλικία των 8 εβδομάδων. Εκείνη τη στιγμή, χωρίστηκαν σε τρεις διακριτές ομάδες των έξι ποντικίων η καθεμία εκ των οποίων λάμβανε: μόνο SCD, εμπορική διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη (HFD) (45% λίπος; Dieta Speciali, Mucedola SRL, Μιλάνο, Ιταλία) και HFD συν ροσουβαστατίνης (AstraZeneca, Αθήνα, Ελλάδα) που δόθηκε από στόματος μέσω με ημερήσια δόση 5 mg/kg για 20 εβδομάδες, όπως περιγράφηκε προηγουμένως [135, 136]. Κάθε ποντίκι αντιστοιχίστηκε με ένα μοναδικό αριθμό και διατηρήθηκε σε ξεχωριστό κλουβί με τον αντίστοιχο αριθμό επάνω. Τα ποντίκια επίσης φορούσαν ετικέτες με τον αριθμό τους. Τα ποντίκια ελέγχονταν καθημερινά από εξειδικευμένο κτηνίατρο. Οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν το πρωί σε συγκεκριμένη ώρα (9:00 π.μ.) μετά από 12ωρη νηστεία. Ειδικά σωληνάκια εισάγονταν στον έσω οπίσθιο οφλαμικό φλεβικό πλέγμα υπό ελαφρά αναισθησία με αιθέρα [137] και συλλέγονταν αίμα σε σωληνάρια Vacutainer (BD Diagnostics, Franklin Lakes, NJ, ΗΠΑ). Το πλάσμα διαχωρίστηκε με χειροκίνητη φυγοκέντρηση στις 1.000-2.000×g για 10 λεπτά και αποθηκεύτηκε στους -20°C μέχρι την επόμενη ανάλυση. Μετά από 20 εβδομάδες παρεμβάσεων, όλα τα ποντίκια ευθανατώθηκαν με αναισθητικό κεταμινοξυλαζίνης, όπως έχει προηγουμένως αναφερθεί [137].

## **Αιματολογικές εξετάσεις και ELISA**

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας (HDL) και της γλυκόζης προσδιορίστηκαν ενζυματικά με εμπορικά διαθέσιμα κιτ (Biosis Biotechnological Applications, Αθήνα, Ελλάδα). Ο υπολογισμός της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας (LDL) πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο Friedewald [138]. Οι σταθμίσεις στο πλάσμα των επιπέδων TNFα, IL6 και CCL2 πραγματοποιήθηκαν με ELISA χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμα κιτ (BioLegend, Άμστερνταμ, Κάτω Χώρες).

## **Ποσοτικοποίηση των αθηροσκληρωτικών πλακών και της εναπόθεσης λιπιδίων**

Μετά την ευθανασία, αφαιρέθηκαν τόσο η καρδιά όσο και ολόκληρη η αορτή. Η θωρακική αορτή ανοίχθηκε επιμήκως και σταθεροποιήθηκε με 10% φορμαλδεΰδη σε φυσιολογικό διάλυμα. Για την ποσοτικοποίηση των αθηροσκληρωτικών πλακών στο αορτικό τόξο, διενεργήθηκε χρώση με Sudan IV, όπως περιγράφηκε προηγουμένως [139]. Οι εικόνες της αορτής καταγράφηκαν με ψηφιακή φωτογραφική μηχανή Nikon και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό ImageJ v1.48 (Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας, Βεθέσδη, MD, ΗΠΑ).

Κάθε καρδιά κοπήκε κατά μήκος μεταξύ των κάτω άκρων του δεξιού και αριστερού κόλπου. Στη συνέχεια, η αορτική ρίζα διατμήθηκε σε σειρά (5-χιλιοστά διαστήματα) από το σημείο όπου οι βαλβίδες της αορτής εμφανίζονταν στην ανιούσα αορτή, μέχρις ότου οι βαλβίδες δεν ήταν πλέον ορατές. Η συσσωρευμένη απόθεση λιπιδίων στον αορτικό κόλπο προσδιορίστηκε με χρήση της χρώσης Oil Red O. Το ποσοστό της επιφάνειας των πλακών υπολογίστηκε ως η συνολική επιφάνεια των πλακών που είχαν βαφεί διαιρεμένη με την συνολική επιφάνεια.

## Στατιστική ανάλυση

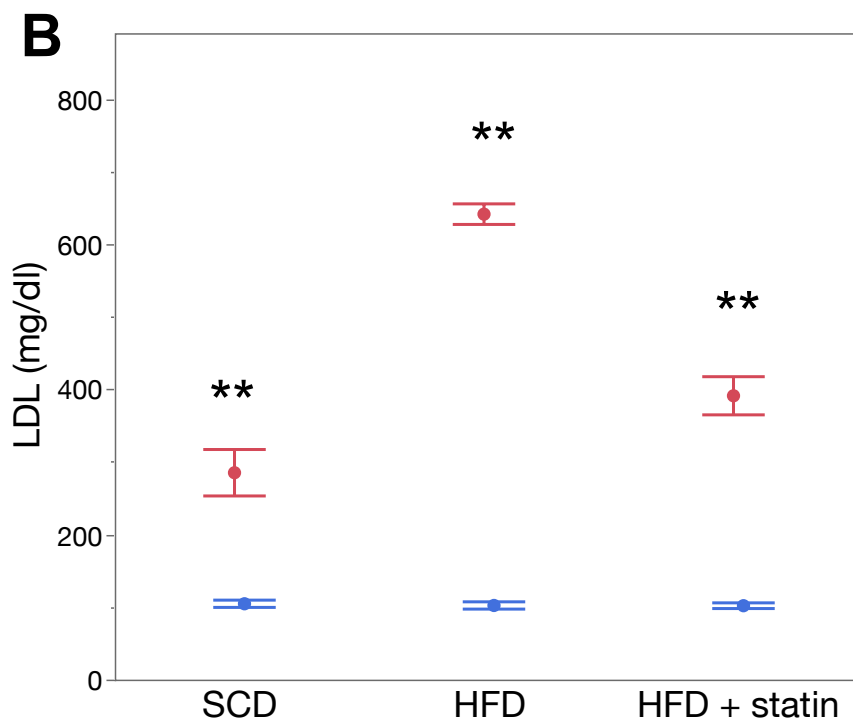
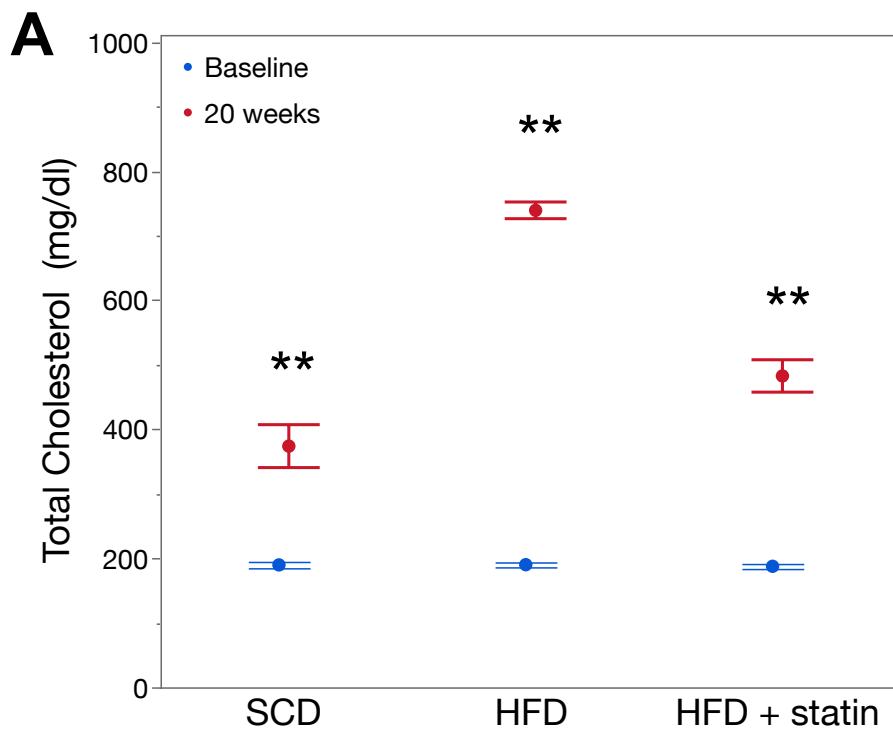
Τα συνεχή δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος  $\pm$  τυπικό σφάλμα του μέσου. Οι στατιστικές αναλύσεις εξαρτημένων δειγμάτων πραγματοποιήθηκαν με το paired t-test και, όταν τα δεδομένα δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή, με το Wilcoxon signed-rank test. Για πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, πραγματοποιήθηκε one way analysis of variance ακολουθούμενη από το Tukey post hoc test. Ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων της ELISA και των αποτελεσμάτων των χρώσεων Sudan IV και Oil Red O αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης Spearman. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις συγκρίσεις τέθηκε στο  $\alpha=0.05$ . Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό Graphpad Prism v4 (Graphpad Prism Inc., La Jolla, CA, ΗΠΑ) ή το λογισμικό JMP v14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, ΗΠΑ).

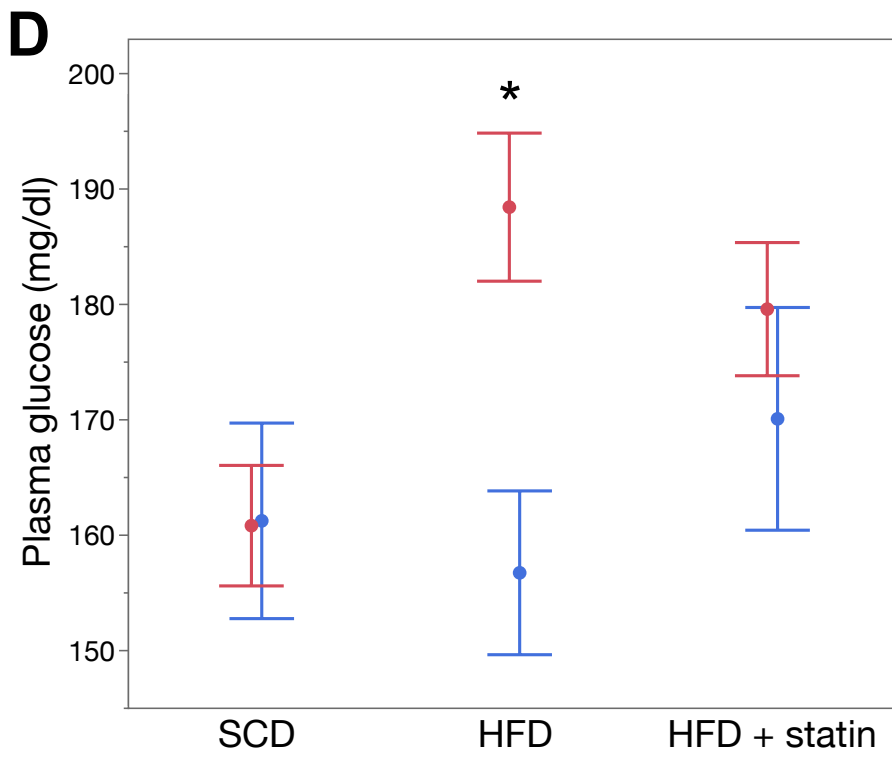
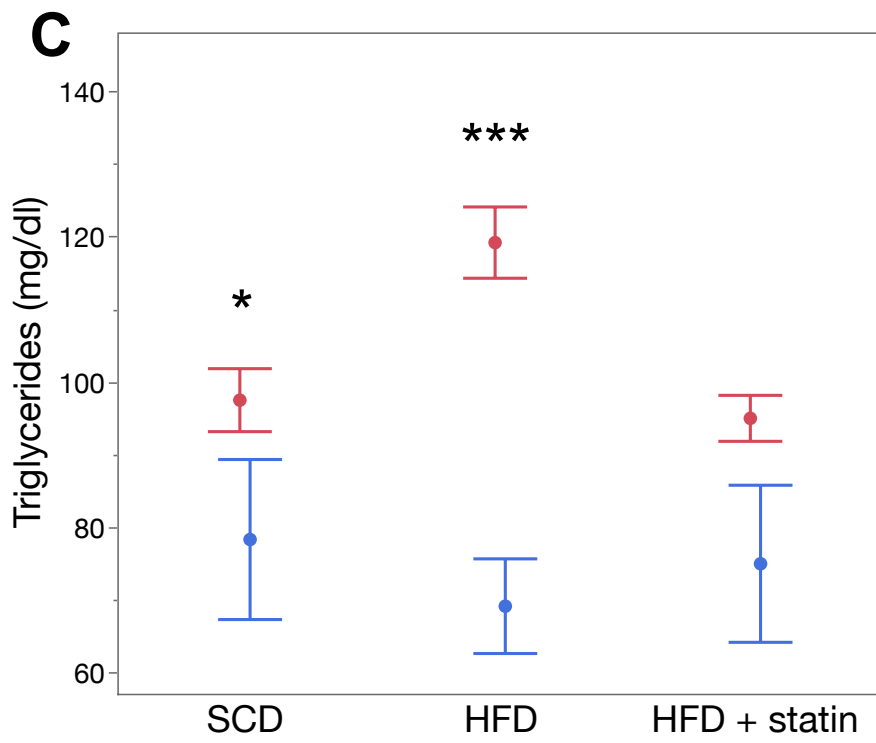
## Γ. Αποτελέσματα

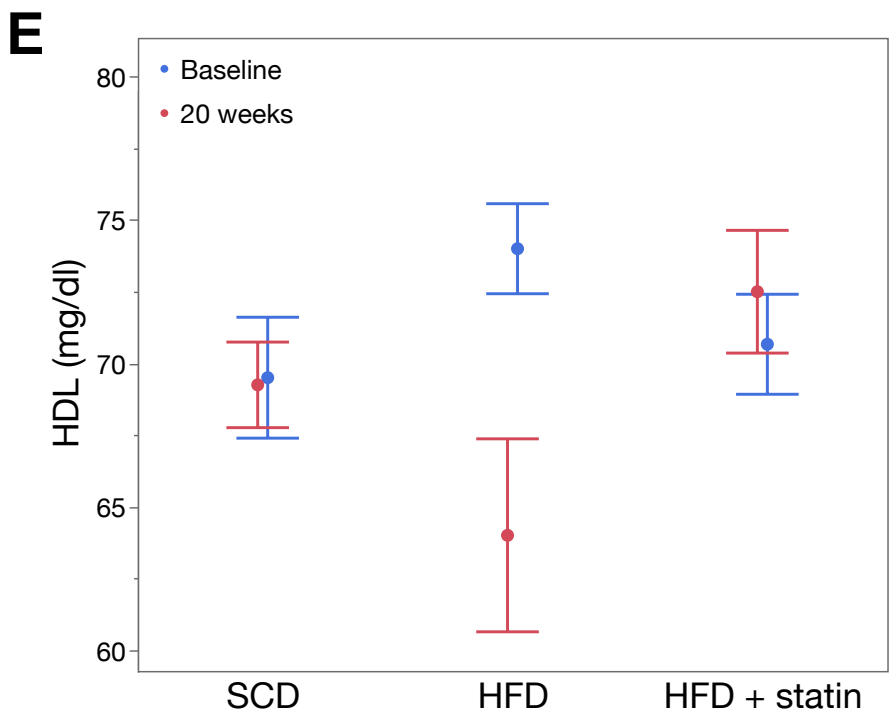
### Η ροσουβαστατίνη βελτίωσε το μεταβολικό προφίλ των ποντικών Apoε<sup>-/-</sup> που τράφηκαν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη (HFD)

Για να εξεταστεί η επίδραση της ροσουβαστατίνης στο βιοχημικό προφίλ των ποντικών Apoε<sup>-/-</sup>, τα ποντίκια τράφηκαν με φυσιολογική τροφή (SCD) ή δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη (HFD) με ή χωρίς ροσουβαστατίνη για 20 εβδομάδες. Οι αρχικές αναλύσεις του βιοχημικού προφίλ (δηλαδή, γλυκόζη στο αίμα, συνολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL και LDL) μεταξύ των τριών ομάδων στην αρχή της μελέτης δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (όλα  $p > 0.05$ ). Οι επαναλαμβανόμενες βιοχημικές αναλύσεις έδειξαν αυξανόμενη συνολική χοληστερόλη και LDL σε όλες τις τρεις ομάδες με την πάροδο του χρόνου (0 έναντι 20 εβδομάδες), αν και οι διαφορές ήταν πιο εμφανείς στα ποντίκια που τρέφονταν μόνο με HFD (όλα  $p < 0.01$ , **Εικόνα 8Α και Β**).

Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων αυξήθηκαν στα ποντίκια που τρέφονταν με SCD ( $p = 0.02$ ) και με HFD χωρίς ροσουβαστατίνη ( $p < 0.001$ ), ενώ τα ποντίκια που τρέφονταν με HFD και πήραν ροσουβαστατίνη δεν εμφάνισαν σημαντική αύξηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων κατά τη διάρκεια του χρόνου ( $p = 0.11$ ) (**Εικόνα 8C**). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα γλυκόζης αίματος κατά τη διάρκεια του χρόνου στα ποντίκια από τις ομάδες SCD ( $p = 0.51$ ) και HFD με ροσουβαστατίνη ( $p = 0.50$ ). Ωστόσο, τα ποντίκια που τρέφονταν με HFD χωρίς ροσουβαστατίνη είχαν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος που αυξήθηκαν στον χρόνο χωρίς την αγωγή με ροσουβαστατίνη ( $p = 0.045$ , **Εικόνα 8D**). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της HDL στον χρόνο, ανεξάρτητα από τη θεραπεία ( $p = 0.79$ ,  $p = 0.07$  και  $p = 0.64$ , αντίστοιχα, **Εικόνα 8E**).







**Εικόνα 8.** Σύγκριση των βασικών και 20-εβδομάδων παραμέτρων στον ορό εντός κάθε ομάδας. Μέτρηση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης (Α), LDL (Β), τριγλυκεριδίων (Γ), γλυκόζης στο πλάσμα (Δ) και HDL (Ε) σε κάθε ομάδα στην αρχή έναντι των 20 εβδομάδων θεραπείας. (Όλες οι ομάδες: n=6) \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P<0.001  
SCD=κανονική διαίτα; HFD=δίαιτα υψηλή σε λίπη



Μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας, η ροσουβαστατίνη έδειξε ότι βελτιώνει τις μεταβολικές παραμέτρους μεταξύ των ποντικών που τράφηκαν με HFD, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL (**Πίνακας 4**). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στα επίπεδα της HDL στον ορό μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο βάρος των ποντικών μεταξύ των τριών ομάδων στο τέλος της περιόδου μελέτης (**Πίνακας 4**).

**Πίνακας 4** Επίδραση της ροσουβαστατίνης στις μεταβολικές παραμέτρους των ποντικών ΑροE-/- μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας

	<b>SCD</b> <b>(n=6)</b>	<b>HFD</b> <b>(n=6)</b>	<b>HFD + ροσουβαστατίνη</b> <b>(n=6)</b>	<b>p-value</b>
<b>Βάρος σώματος, g</b>	28.9 ± 1.2	29.2 ± 1.4	29.0 ± 1.0	0.12
<b>Γλυκόζη πλάσματος, mg/dl</b>	160.7 ± 5.2	188.4 ± 6.4	179.5 ± 5.8	<b>0.03</b>
<b>Ολική χοληστερόλη, mg/dl</b>	373.7 ± 33.2	739.2 ± 12.9	482.5 ± 25.1	<b>&lt;0.001</b>
<b>HDL, mg/dl</b>	69.2 ± 1.5	64.0 ± 3.4	72.5 ± 2.1	0.09
<b>LDL, mg/dl</b>	285.0 ± 32.0	641.2 ± 14.2	391 ± 26.3	<b>&lt;0.001</b>
<b>Τριγλυκερίδια, mg/dl</b>	97.5 ± 4.3	119.2 ± 12.0	95.0 ± 7.7	<b>0.002</b>

Όλες οι τιμές είναι μέση τιμή ± SEM

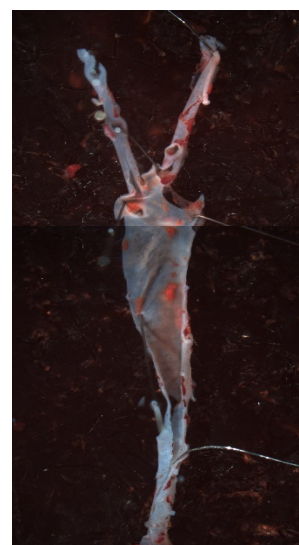
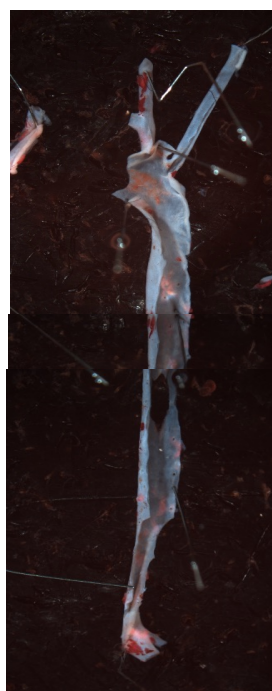
SCD=κανονική διαίτα; HFD=διαίτα υψηλή σε λίπη; HDL=υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

## **Η ροσουβαστατίνη μείωσε την ανάπτυξη των αθηροσκληρωτικών πλακών στα ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup>**

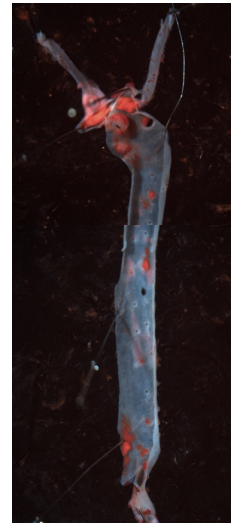
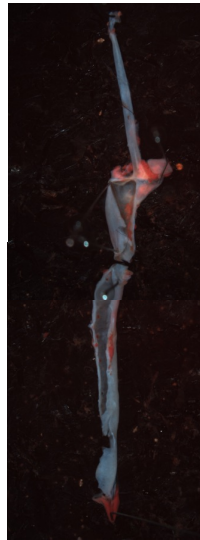
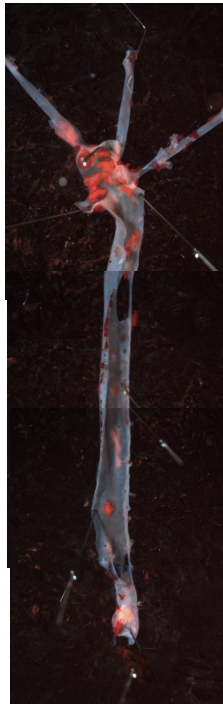
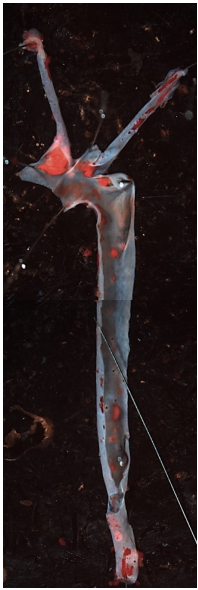
Για να εξεταστεί η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην πρόοδο των αθηροσκληρωτικών πλακών, τα ποντίκια θανατώθηκαν μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας και οι αορτές τους εξετάστηκαν με χρώσεις IV Sudan και Oil Red O. Η ροσουβαστατίνη μείωσε την πρόοδο των αθηροσκληρωτικών πλακών στο αορτικό τόξο των ποντικών που τράφηκαν με HFD, όπως προκύπτει από τη χρώση IV Sudan ( $p < 0.05$ , **Εικόνα 9A**). Η ομάδα που τράφηκε με SCD είχε λιγότερες πλάκες σε σύγκριση με τις ομάδες που τράφηκαν με HFD με ροσουβαστατίνη ή χωρίς ροσουβαστατίνη (και οι δύο  $p < 0.05$ , **Εικόνα 9B**). Η χρώση Oil Red O έδειξε μειωμένη απόθεση λιπιδίων στις αθηροσκληρωτικές πλάκες των ποντικών που τράφηκαν με HFD και λάμβαναν ροσουβαστατίνη σε σύγκριση με τα ποντίκια που τράφηκαν με HFD και δεν έλαβαν ροσουβαστατίνη (**Εικόνα 9B**).

**Εικόνα 9Α.** Σχηματισμός αθηροσκληρωτικών πλακών στις αρτηρίες των ποντικών των ομάδων Α, Β και Γ

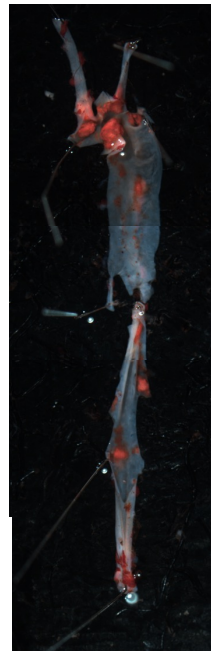
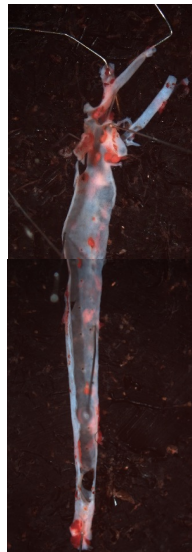
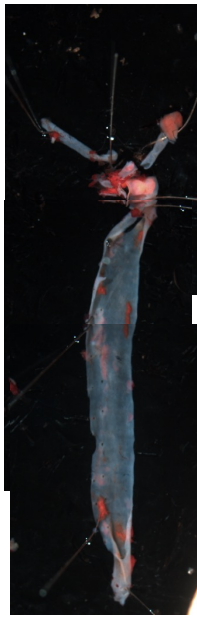
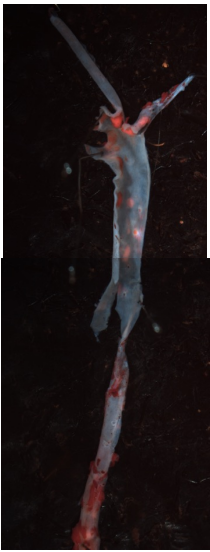
**Ομάδα Α: SCD**

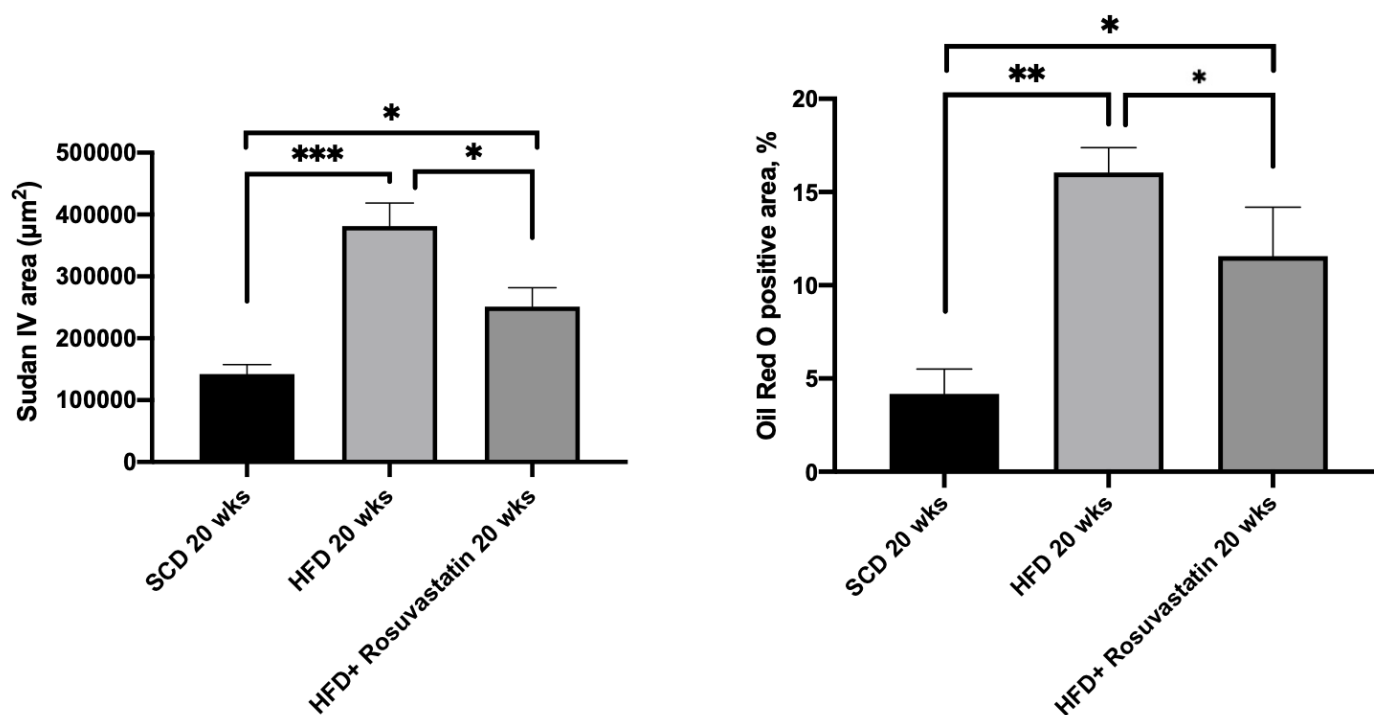


**Ομάδα Β: HFD**



**Ομάδα Γ: HFD + rosuvastatin**

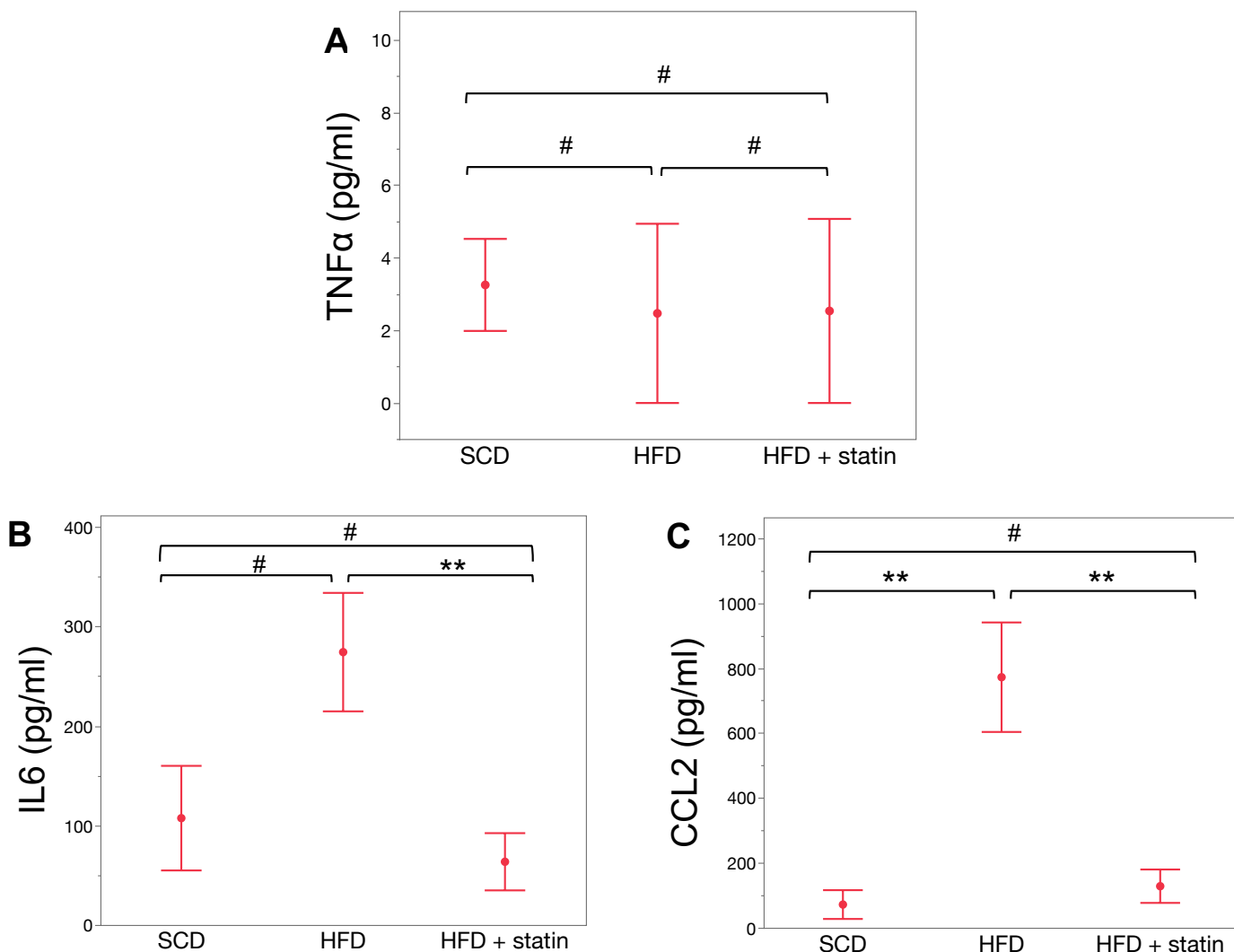


**B**

**Εικόνα 9 Β** Αποτελέσματα χρώσης Sudan IV και Oil red O στις αθηροσκληρωτικές πλάκες στην αορτική ρίζα. Η ροσουβαστατίνη μείωσε την εναπόθεση λιπιδίων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στις πλάκες. (Όλες οι ομάδες: n=6) \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P<0.001

### **Η ροσουβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα του IL6 και του CCL2 στον ορό αλλά όχι του TNFα**

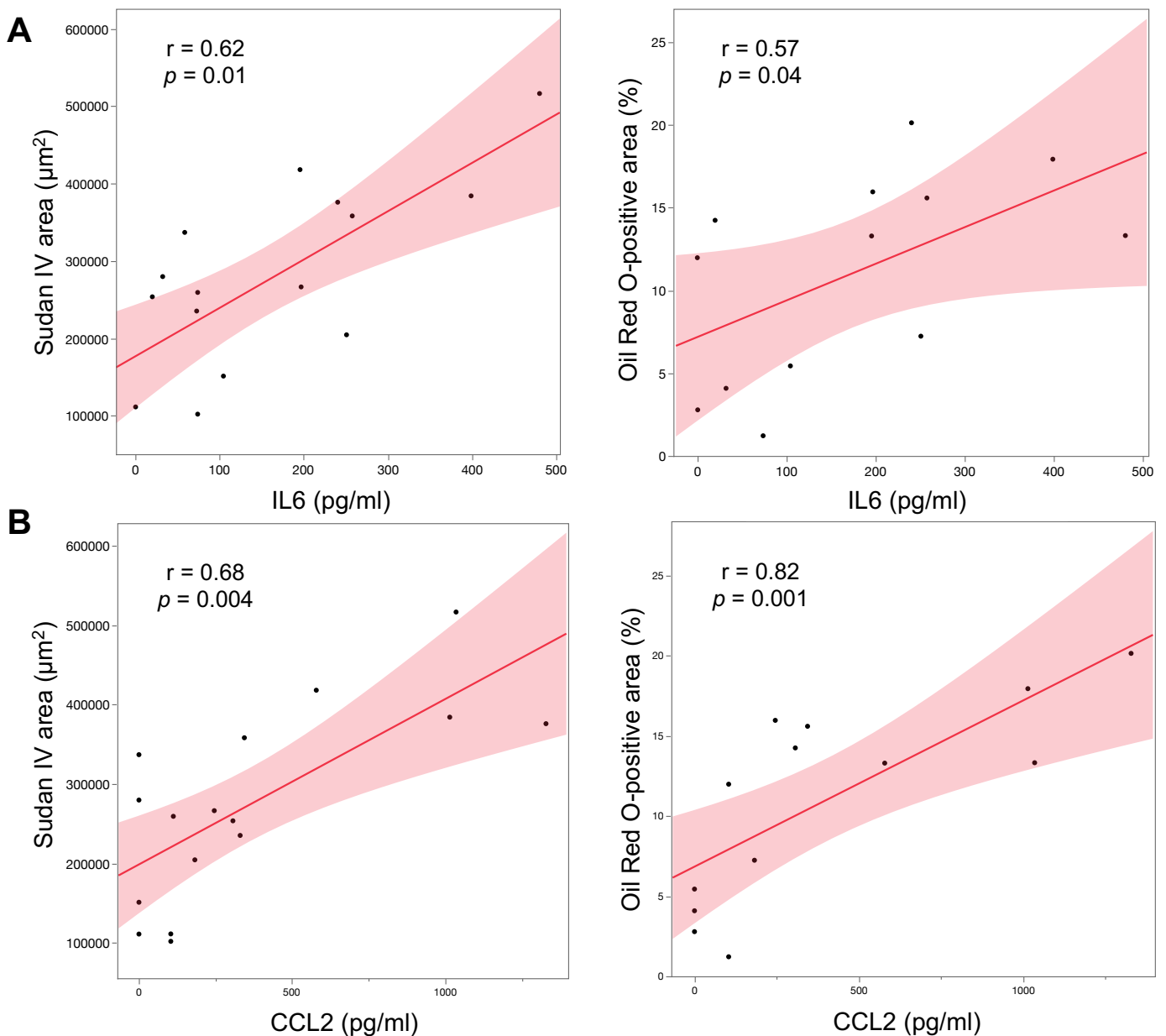
Τα αρχικά επίπεδα του IL6, CCL2 και TNFα στον ορό ήταν συγκρίσιμα μεταξύ όλων των ομάδων (όλες οι τιμές  $p > 0.05$ ). Κατά την ευθανασία (20 εβδομάδες θεραπείας), τα επίπεδα του TNFα εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας τον ορό των ποντικών και διαπιστώθηκε ότι ήταν συγκρίσιμα μεταξύ όλων των ομάδων ανεξαρτήτως θεραπείας ( $p > 0.05$ , **Εικόνα 10A**). Αντιθέτως, την ίδια χρονική στιγμή, τα ποντίκια που τράφηκαν με HFD και έλαβαν ροσουβαστατίνη είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα IL6 καθώς και CCL2 σε σύγκριση με τα ποντίκια που τράφηκαν με HFD και δεν έλαβαν ροσουβαστατίνη ( $p < 0.001$ , **Εικόνα 10B και 10Γ**).



**Εικόνα 10** Διαφορές στα επίπεδα των χημειοκινών TNF-α, IL-6 και CCL2 όπως ανιχνεύθηκαν με τη μέθοδο ELISA στις 20 εβδομάδες μεταξύ των διαφορετικών ομάδων. Στις 20 εβδομάδες της θεραπείας, τα επίπεδα του TNF-α ήταν συγκρίσιμα μεταξύ όλων των ομάδων ανεξαρτήτως θεραπείας. Αντίθετα, οι ποντικοί που τρέφονταν με HFD και τύχαν αγωγής με ροσουβαστατίνη είχαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα IL-6 και CCL2 σε σύγκριση με τους ποντικούς που τρέφονταν με HFD και δεν λάμβαναν ροσουβαστατίνη (Όλες οι ομάδες: n=6) SCD: τυπική διαίτα, HFD: υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος διαίτα. Στατιστικά σημαντικές διαφορές στα \*p<0.05, \*\*p<0.01, and \*\*\*p<0.001 (ANOVA, Tukey's test).



Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της έκτασης των αθηροσκληρωτικών πλακών (περιοχή πλάκας όπως καθορίζεται από την χρώση IV Sudan) (συντελεστής συσχέτισης Spearman  $r=0.62$ ,  $p=0.01$ ) καθώς και την απόθεση λιπιδίων στις πλάκες (χρώση Oil Red O) (συντελεστής συσχέτισης  $r=0.57$ ,  $p=0.04$ ) με τα επίπεδα IL6 κατά την ευθανασία (**Εικόνα 11A**). Επίσης, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της έκτασης των πλακών (συντελεστής συσχέτισης  $r=0.68$ ,  $p=0.004$ ) καθώς και της απόθεσης λιπιδίων (συντελεστής συσχέτισης  $r=0.82$ ,  $p=0.001$ ) με τα επίπεδα CCL2 μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας (**Εικόνα 11B**). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκτασης των αθηροσκληρωτικών πλακών (συντελεστής συσχέτισης  $r=-0.38$ ,  $p=0.14$ ) και της απόθεσης λιπιδίων εντός των πλακών (συντελεστής συσχέτισης  $r=-0.11$ ,  $p=0.71$ ) με τα επίπεδα TNF $\alpha$  κατά την ευθανασία.



**Εικόνα 11** Η συσχέτιση Spearman των επιπέδων IL6 (A) και CCL2 (B) στον ορό ποντικών *Apoe*<sup>-/-</sup> μετά από 20 εβδομάδες της τυπικής διατροφής (SCD), υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη διατροφής (HFD) ή HFD με ροσουβαστατίνης με την επιφάνεια πλακών θετικών σε χρώσεις Sudan IV και Oil red O. Σημαντική θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των επιπέδων του IL6 και του CCL2 και της έκτασης των αθηρωματικών πλακών που εμφανίζονται με τη χρώση Sudan IV, καθώς και την εναπόθεση λιπιδίων στις πλάκες όπως χαρακτηρίζεται από τη χρώση με Oil red O.

#### Δ. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη διαπίστωσε ότι το μεταβολικό προφίλ των ποντικών ApoE<sup>-/-</sup> επιδεινώθηκε με την πάροδο του χρόνου, ιδίως όταν τρέφονταν μόνο με HFD. Η ροσουβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, του LDL και των τριγλυκεριδίων στα ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup> κατά τη διάρκεια της HFD, με αποτέλεσμα τη μείωση των αθηροσκληρωτικών πλακών στην αορτή, καθώς και τη μείωση της εναπόθεσης λιπιδίων στις αθηροσκληρωτικές πλάκες. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η ροσουβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα ορού IL6 και CCL2 στα ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup> που τρέφονταν με HFD, ενώ τα επίπεδα IL6 και CCL2 συσχετίστηκαν θετικά με την έκταση των αθηροσκληρωτικών πλακών και το ποσοστό εναπόθεσης λιπιδίων στις αθηροσκληρωτικές πλάκες.

Το είδος ποντικών ApoE<sup>-/-</sup> είναι ένα καλά εδραιωμένο, γενετικά τροποποιημένο πειραματικό μοντέλο που αναπτύσσει αυτόματα υπερχοληστερολαιμία και αθηροσκληρωτικές πλάκες που μοιάζουν στενά με το σύνδρομο του μεταβολικού συνδρόμου στους ανθρώπους [140]. Ως τέτοια, τα ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup> αποτελούν ένα χρήσιμο πειραματικό μοντέλο που χρησιμοποιείται εδώ και καιρό στον τομέα της καρδιαγγειακής έρευνας. Η τρέχουσα μελέτη χρησιμοποίησε αυτό το μοντέλο ποντικίου για να διευκολύνει την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης σε ποντίκια. Παρατηρήσαμε αυξημένες μεταβολικές παραμέτρους σε όλες τις τρεις ομάδες ποντικών (SCD, HFD μόνο, HFD με ροσουβαστατίνη) με την πάροδο του χρόνου. Αυτό είναι σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές που υποδεικνύουν ότι τα ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup> αναπτύσσουν ινώδεις πλάκες μετά την ηλικία των 20 εβδομάδων ακόμη και υπό κανονική δίαιτα [136]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι χαμηλότερες αυξήσεις στις βιοχημικές παραμέτρους παρατηρήθηκαν στα ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup> που τράφηκαν με SCD, ενώ οι υψηλότερες

διαφορές παρατηρήθηκαν στα ποντίκια που τράφηκαν μόνο με HFD για 20 εβδομάδες. Η θεραπεία με ροσουβαστατίνη μείωσε τις μεταβολικές παραμέτρους των ποντικών που τρέφονταν με HFD, ειδικά την ολική χοληστερόλη και το LDL, αλλά όχι στο επίπεδο των ποντικών που τραφήκαν με SCD. Μέχρι την ηλικία των 28 εβδομάδων (20 εβδομάδες θεραπείας), είχαν αναπτυχθεί αθηροσκληρωτικές πλάκες με διακριτικές διαφορές στον βαθμό των αθηροσκληρωτικών πλακών ανάλογα με τον τύπο της διαίτας και την αντιληπτή θεραπεία με στατίνη. Η τρέχουσα μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση HFD επιτάχυνε την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών πλακών, ενώ η ροσουβαστατίνη φάνηκε να προστατεύει από την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών πλακών στα ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup> που τράφηκαν με HFD.

Η αθηροσκλήρωση είναι μια πολύπλοκη φλεγμονώδης διαδικασία που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μονοκυττάρων, μακροφαγών και T-κυττάρων στην αθηρωματική πλάκα [106]. Είναι πλέον γνωστό ότι η φλεγμονή είναι καθοριστική για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που εκκρίνονται από μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα μπορούν να τροποποιήσουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, τον πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων, την αποσύνθεση του κολλαγόνου και την θρόμβωση [141]. Ένα πρώιμο βήμα στην αθηρογένεση περιλαμβάνει την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο και τη διείσδυσή τους στον υποενδοθήλιο χώρο [141]. Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και μόρια προσκόλλησης έχουν συσχετιστεί με αυτήν τη διαδικασία. Το CCL2, γνωστό επίσης ως μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 (monocyte chemoattractant protein 1), παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης προωθώντας τη μετακίνηση των μονοκυττάρων στο τραυματισμένο ενδοθήλιο, το οποίο είναι καίριο για την ανάπτυξη των αθηροσκληρωτικών πλακών [9]. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση του CCL2 στις

αθηροσκληρωτικές πλάκες, επισημαίνοντας τον ρόλο αυτής της χημειοκίνης στην προσέλκυση των μονοκυττάρων-μακροφάγων κατά την αθηροσκλήρωση [142]. Επιπλέον, το TNF $\alpha$  ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα να εκφράσουν μόρια προσκόλλησης και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, καθιστώντας δυνατή την προσέλκυση ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων σε φλεγμονώδη περιοχή [143, 144]. Το IL6 έχει επίσης δείξει να συσχετίζεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αρτηριακή σκληρόνωση και, ως εκ τούτου, με την έκταση της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης [145].

Η τρέχουσα μελέτη διαπίστωσε ότι οι ApoE $^{-/-}$  ποντικοί που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ροσουβαστατίνη είχαν χαμηλότερα επίπεδα CCL2 και IL6 στον ορό τους, αλλά όχι του TNF $\alpha$ , σε σύγκριση με τους ApoE $^{-/-}$  ποντικούς που τρέφονταν με υψηλά λιπαρά χωρίς ροσουβαστατίνη. Αυτό υποδηλώνει ότι εκτός από την επίδραση της στην μείωση των λιπιδίων, η ροσουβαστατίνη ανακουφίζει επίσης τη φλεγμονώδη διαδικασία που σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση. Τα ευρήματά μας είναι συμβατά με αυτά της μελέτης του Saadat και συνεργατών, οι οποίοι ανέφεραν ότι η ροσουβαστατίνη βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ και μείωσε τη φλεγμονή (όπως φαίνεται από τη μείωση των επιπέδων IL6 και IL10) σε ένα ασθματικό-υπερλιπιδαιμικό μοντέλο κουνελιών [146]. Τα αποτελέσματά μας είναι επίσης σύμφωνα με μια προηγούμενη μελέτη που δείχνει ότι η ροσουβαστατίνη μείωσε σημαντικά την αθηροσκλήρωση σε μεγάλο βαθμό στην περιοχή της αορτής σε διαγονιδιακούς ποντικούς ApoE\*3Leiden [147].

Ίσως ακόμη πιο ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι το IL6 και το CCL2 συσχετίζονταν ισχυρά με τον βαθμό των αθηροσκληρωτικών πλακών και την εναπόθεση λιπιδίων στις αθηροσκληρωτικές πλάκες στα μοντέλα ApoE $^{-/-}$ . Πράγματι, το CCL2 έχει συσχετιστεί με το σχηματισμό πλάκας και έχει προταθεί να είναι ένας άμεσος μεσολαβητής της αστάθειας της πλάκας [145]. Επιπλέον, το IL6 έχει φανεί να

συσχετίζεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αρτηριακή σκλήρυνση και, ως εκ τούτου, τον βαθμό της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης [145]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από το Emerging Risk Factors Collaboration δείχνει ότι για κάθε αύξηση μίας τυπικής απόκλισης στο λογάριθμο του επιπέδου IL6, υπήρχε αύξηση 25% του κινδύνου μελλοντικού αγγειακού συμβάντος (σχετικός κίνδυνος = 1.25, 95% διάστημα εμπιστοσύνης = 1.19-1.32) [148]. Το εύρημα της μελέτης μας που υποδεικνύει θετική συσχέτιση των επιπέδων IL6 και CCL2 στον ορό με τον βαθμό των αθηροσκληρωτικών πλακών είναι σύμφωνο με αυτό. Στη μελέτη μας, οι ποντικοί που τρέφονταν με υψηλά λιπαρά και λάμβαναν ροσουβαστατίνη είχαν χαμηλότερα επίπεδα IL6 από τους ποντικούς που τρέφονταν με υψηλά λιπαρά χωρίς ροσουβαστατίνη, κάτι που επίσης μεταφράστηκε σε μειωμένες αθηροσκληρωτικές πλάκες στην πρώτη ομάδα. Αυτό είναι επίσης σύμφωνο με τη κλινική μελέτη ASTEROID που παρείχε άμεσα υπερηχογραφικά αποδεικτικά στοιχεία αντίστροφης εξέλιξης αθηρώματος σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία υψηλής έντασης με ροσουβαστατίνη [149].

Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Καταρχάς, χρησιμοποιήθηκε ένα μικρό αριθμό ποντίκων σε κάθε ομάδα, πράγμα που περιόρισε τη στατιστική ισχύ της ανάλυσής μας, αν και βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις. Δεύτερον, εξετάσαμε μόνο μια μόνο δόση ροσουβαστατίνης στην προσπάθειά μας να διερευνήσουμε την επίδρασή της στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, αν και η απόφαση αυτή βασίστηκε σε προηγούμενες αναφορές που χρησιμοποίησαν ροσουβαστατίνη σε ποντίκια στη βιβλιογραφία [135]. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη εξέτασε βιοχημικές παραμέτρους και επίπεδα ορού χημειοκινών, και δεν σχεδιάστηκε για να μετρήσει την τοπική έκφραση μορίων, συμπεριλαμβανομένων του IL6, του CCL2 και του TNFα. Ως τέτοια, ο ακριβής φυσιολογικός μηχανισμός πίσω από τη μείωση του σχηματισμού αθηροσκληρωτικών

πλακών με τη θεραπεία της ροσουβαστατίνης δεν ερευνήθηκε στα πλαίσια αυτής της μελέτης. Αντιθέτως, παρατηρήθηκε μια ισχυρή θετική συσχέτιση του IL6 και του CCL2 με το μέγεθος των αθηροσκληρωτικών πλακών, πράγμα που σημαίνει ότι ενδεχομένως θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως δυνητικοί δείκτες της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με στατίνες. Παρ' όλα αυτά, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιώσουν τη χρησιμότητα αυτών των δεικτών στην κλινική πράξη.

## **Ε. Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, η ροσουβαστατίνη μείωσε την πρόοδο των αθηροσκληρωτικών πλακών σε ApoE<sup>-/-</sup> ποντίκια που τρέφονταν με υψηλά λιπαρά (HFD) και μείωσε τα επίπεδα της IL6 και του CCL2 στον ορό μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας. Τα επίπεδα των IL6 και CCL2 στον ορό συσχετίστηκαν με το μέγεθος των αθηροσκληρωτικών πλακών. Επιπλέον μελέτες είναι απαραίτητες για να διαπιστωθεί εάν τα επίπεδα του IL6 και του CCL2 στον ορό θα μπορούσαν πιθανώς να χρησιμοποιηθούν ως κλινικοί δείκτες της πρόοδου της αθηροσκληρωτικής νόσου κατά τη θεραπεία με στατίνες για την υπερχοληστερολαιμία.



## VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2005;352(16):1685-95. Epub 2005/04/22. doi: 10.1056/NEJMra043430. PubMed PMID: 15843671.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9. Epub 1993/04/29. doi: 10.1038/362801a0. PubMed PMID: 8479518.
3. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014;5(8):927-46. Epub 2014/12/10. PubMed PMID: 25489440; PubMed Central PMCID: PMC4258672.
4. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17(11):1410-22. Epub 2011/11/09. doi: 10.1038/nm.2538. PubMed PMID: 22064431.
5. Kume N, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Jr. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest*. 1992;90(3):1138-44. Epub 1992/09/11. doi: 10.1172/JCI115932. PubMed PMID: 1381720; PubMed Central PMCID: PMC329976.
6. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003;170(2):191-203. Epub 2003/11/13. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00097-2. PubMed PMID: 14612198.

7. Burke-Gaffney A, Brooks AV, Bogle RG. Regulation of chemokine expression in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2002;38(5):283-92. Epub 2002/12/19. doi: 10.1016/s1537-1891(02)00253-7. PubMed PMID: 12487033.
8. Erl W, Weber PC, Weber C. Monocytic cell adhesion to endothelial cells stimulated by oxidized low density lipoprotein is mediated by distinct endothelial ligands. *Atherosclerosis.* 1998;136(2):297-303. Epub 1998/05/30. doi: 10.1016/s0021-9150(97)00223-2. PubMed PMID: 9543101.
9. Lin J, Kakkar V, Lu X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2014;20(28):4580-8. Epub 2014/05/28. doi: 10.2174/1381612820666140522115801. PubMed PMID: 24862889.
10. Guyton JR, Black BL, Seidel CL. Focal toxicity of oxysterols in vascular smooth muscle cell culture. A model of the atherosclerotic core region. *The American journal of pathology.* 1990;137(2):425-34. Epub 1990/08/01. PubMed PMID: 2201200; PubMed Central PMCID: PMCPMC1877599.
11. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81(12):3883-7. Epub 1984/06/01. doi: 10.1073/pnas.81.12.3883. PubMed PMID: 6587396; PubMed Central PMCID: PMCPMC345326.
12. Corsini A, Bernini F, Quarato P, Donetti E, Bellosta S, Fumagalli R, et al. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Cardiology.* 1996;87(6):458-68. Epub 1996/11/01. doi: 10.1159/000177139. PubMed PMID: 8904671.

13. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. Epub 2017/01/27. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485. PubMed PMID: 28122885; PubMed Central PMCID: PMC5408160.
14. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016;118(4):535-46. Epub 2016/02/20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611. PubMed PMID: 26892956.
15. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *The New England journal of medicine*. 1992;326(6):381-6. Epub 1992/02/06. doi: 10.1056/NEJM199202063260605. PubMed PMID: 1729621.
16. Srinivas VS, Brooks MM, Detre KM, King SB, 3rd, Jacobs AK, Johnston J, et al. Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease: a comparison of the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) study. *Circulation*. 2002;106(13):1627-33. Epub 2002/09/25. doi: 10.1161/01.cir.0000031570.27023.79. PubMed PMID: 12270854.
17. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, Brener SJ, Steinhubl SR, Lincoff AM, et al. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1567-72. Epub 2006/10/19. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.067. PubMed PMID: 17045889.

18. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1996;25(6):1172-81. Epub 1996/12/01. doi: 10.1093/ije/25.6.1172. PubMed PMID: 9027521.
19. McDermott MM. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Cleve Clin J Med.* 2006;73 Suppl 4:S2-7. Epub 2007/03/28. doi: 10.3949/ccjm.73.suppl\_4.s2. PubMed PMID: 17385385.
20. Doll R. Tobacco: a medical history. *J Urban Health.* 1999;76(3):289-313. Epub 2003/03/01. doi: 10.1007/BF02345669. PubMed PMID: 12607897; PubMed Central PMCID: PMCPMC3456831.
21. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J.* 1950;2(4682):739-48. Epub 1950/09/30. doi: 10.1136/bmj.2.4682.739. PubMed PMID: 14772469; PubMed Central PMCID: PMCPMC2038856.
22. Mills CA, Porter MM. Tobacco smoking habits and cancer of the mouth and respiratory system. *Cancer Res.* 1950;10(9):539-42. Epub 1950/09/01. PubMed PMID: 14772728.
23. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J.* 1954;1(4877):1451-5. Epub 1954/06/26. doi: 10.1136/bmj.1.4877.1451. PubMed PMID: 13160495; PubMed Central PMCID: PMCPMC2085438.
24. Calle EE, Rodriguez C, Jacobs EJ, Almon ML, Chao A, McCullough ML, et al. The American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort: rationale, study design, and baseline characteristics. *Cancer.* 2002;94(9):2490-501. Epub 2002/05/17. doi: 10.1002/cncr.101970. PubMed PMID: 12015775.

25. Garfinkel L. Selection, follow-up, and analysis in the American Cancer Society prospective studies. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1985;67:49-52. Epub 1985/05/01. PubMed PMID: 4047150.
26. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004;328(7455):1519. Epub 2004/06/24. doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE. PubMed PMID: 15213107; PubMed Central PMCID: PMC437139.
27. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V, Million Women Study C. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet (London, England).* 2013;381(9861):133-41. Epub 2012/10/31. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61720-6. PubMed PMID: 23107252; PubMed Central PMCID: PMC3547248.
28. Chen Z, Smith M, Du H, Guo Y, Clarke R, Bian Z, et al. Blood pressure in relation to general and central adiposity among 500 000 adult Chinese men and women. *Int J Epidemiol.* 2015;44(4):1305-19. Epub 2015/03/10. doi: 10.1093/ije/dyv012. PubMed PMID: 25747585; PubMed Central PMCID: PMC4588860.
29. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *The New England journal of medicine.* 2014;371(7):612-23. Epub 2014/08/15. doi: 10.1056/NEJMoa1311889. PubMed PMID: 25119607.
30. Lewington S, Li L, Sherliker P, Guo Y, Millwood I, Bian Z, et al. Seasonal variation in blood pressure and its relationship with outdoor temperature in 10 diverse regions of China: the China Kadoorie Biobank. *J Hypertens.* 2012;30(7):1383-91. Epub

2012/06/13. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835465b5. PubMed PMID: 22688260;

PubMed Central PMCID: PMCPMC4344838.

31. Franklin SS, Wong ND. Hypertension and cardiovascular disease: contributions of the framingham heart study. *Glob Heart*. 2013;8(1):49-57. Epub 2013/03/01. doi: 10.1016/j.gheart.2012.12.004. PubMed PMID: 25690263.

32. Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, Wentworth DN, McDonald RH, Smith WM. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1988;77(3):504-14. Epub 1988/03/01. doi: 10.1161/01.cir.77.3.504. PubMed PMID: 3277736.

33. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet (London, England)*. 1990;335(8692):765-74. Epub 1990/03/31. doi: 10.1016/0140-6736(90)90878-9. PubMed PMID: 1969518.

34. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9349):1903-13. Epub 2002/12/21. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8. PubMed PMID: 12493255.

35. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ*. 1997;314(7074):112-7. Epub 1997/01/11. doi: 10.1136/bmj.314.7074.112. PubMed PMID: 9006469; PubMed Central PMCID: PMCPMC2125600.

36. Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(6):875-83. Epub 1993/06/01. doi: 10.1093/ajcn/57.6.875. PubMed PMID: 8503356.
37. Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet (London, England).* 1957;273(7003):959-66. Epub 1957/11/16. doi: 10.1016/s0140-6736(57)91998-0. PubMed PMID: 13482259.
38. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(2):320-8. Epub 1992/08/01. doi: 10.1093/ajcn/56.2.320. PubMed PMID: 1386186.
39. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation.* 2011;123(24):2870-91. Epub 2011/06/22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968735. PubMed PMID: 21690503; PubMed Central PMCID: PMC6261290.
40. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England).* 2010;376(9753):1670-81. Epub 2010/11/12. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. PubMed PMID: 21067804; PubMed Central PMCID: PMC62988224.
41. Prospective Studies C, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet (London, England).* 2007;370(9602):1829-39. Epub 2007/12/07. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4. PubMed PMID: 18061058.

42. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One*. 2013;8(7):e65174. Epub 2013/08/13. doi: 10.1371/journal.pone.0065174. PubMed PMID: 23935815; PubMed Central PMCID: PMC3728292.
43. Emerging Risk Factors C, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *Jama*. 2009;302(18):1993-2000. Epub 2009/11/12. doi: 10.1001/jama.2009.1619. PubMed PMID: 19903920; PubMed Central PMCID: PMC3284229.
44. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama*. 2002;287(19):2570-81. Epub 2002/05/22. doi: 10.1001/jama.287.19.2570. PubMed PMID: 12020339.
45. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *The New England journal of medicine*. 2011;364(9):829-41. Epub 2011/03/04. doi: 10.1056/NEJMoa1008862. PubMed PMID: 21366474; PubMed Central PMCID: PMC34109980.
46. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9733):2215-22. Epub 2010/07/09. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9. PubMed PMID: 20609967; PubMed Central PMCID: PMC2904878.



47. Ross S, Gerstein HC, Eikelboom J, Anand SS, Yusuf S, Pare G. Mendelian randomization analysis supports the causal role of dysglycaemia and diabetes in the risk of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1454-62. Epub 2015/04/01. doi: 10.1093/eurheartj/ehv083. PubMed PMID: 25825043.
48. Control G, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-98. Epub 2009/08/06. doi: 10.1007/s00125-009-1470-0. PubMed PMID: 19655124.
49. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9811):165-80. Epub 2011/08/16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5. PubMed PMID: 21840587.
50. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9731):2073-81. Epub 2010/05/21. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5. PubMed PMID: 20483451; PubMed Central PMCID: PMC3993088.
51. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85-97. Epub 2007/07/04. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342. PubMed PMID: 17606856.
52. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review

and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(11):1119-27. Epub 2011/03/17. doi:

10.1001/jama.2011.308. PubMed PMID: 21406649.

53. Bilano V, Gilmour S, Moffiet T, d'Espaignet ET, Stevens GA, Commar A, et al.

Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control.

*Lancet* (London, England). 2015;385(9972):966-76. Epub 2015/03/19. doi:

10.1016/S0140-6736(15)60264-1. PubMed PMID: 25784347.

54. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al.

National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* (London, England). 2011;377(9765):557-67.

Epub 2011/02/08. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5. PubMed PMID: 21295846;

PubMed Central PMCID: PMCPMC4472365.

55. Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R,

Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* (London, England).

2009;373(9669):1083-96. Epub 2009/03/21. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.

PubMed PMID: 19299006; PubMed Central PMCID: PMCPMC2662372.

56. Asia Pacific Cohort Studies C, Ni Mhurchu C, Parag V, Nakamura M, Patel A,

Rodgers A, et al. Body mass index and risk of diabetes mellitus in the Asia-Pacific

region. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(2):127-33. Epub 2006/05/05. PubMed PMID:

16672195.

57. Fall T, Hagg S, Magi R, Ploner A, Fischer K, Horikoshi M, et al. The role of

adiposity in cardiometabolic traits: a Mendelian randomization analysis. *PLoS Med*.

2013;10(6):e1001474. Epub 2013/07/05. doi: 10.1371/journal.pmed.1001474. PubMed PMID: 23824655; PubMed Central PMCID: PMC3692470 employees of deCODE Genetics/Amgen, a biotechnology company. OHF is the recipient of a grant from Pfizer Nutrition to establish a new center of ageing research: ErasmusAGE. KH received funding via the Finnish Academy (grant number 129418). JK holds grants from the EU FP7 (funding the present research and other projects), US NIH, the Academy of Finland, and several Finnish Foundations. JK consulted for Pfizer Inc. in 2012 on nicotine dependence. LG, GDS, and MIM are members of the Editorial Board of PLOS Medicine. All other authors have declared that no competing interests exist.

58. Holmes MV, Lange LA, Palmer T, Lanktree MB, North KE, Almoguera B, et al. Causal effects of body mass index on cardiometabolic traits and events: a Mendelian randomization analysis. *Am J Hum Genet.* 2014;94(2):198-208. Epub 2014/01/28. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.12.014. PubMed PMID: 24462370; PubMed Central PMCID: PMC3928659.

59. Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K, et al. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2012;172(21):1644-50. Epub 2012/10/31. doi: 10.1001/2013.jamainternmed.85. PubMed PMID: 23108588; PubMed Central PMCID: PMC3941233.

60. Wareham NJ, Brage S. Commentary: physical activity and obesity; scientific uncertainty and the art of public health messaging. *Int J Epidemiol.* 2013;42(6):1843-5. Epub 2014/01/15. doi: 10.1093/ije/dyt164. PubMed PMID: 24415620.

61. Howard VJ, McDonnell MN. Physical activity in primary stroke prevention: just do it! *Stroke.* 2015;46(6):1735-9. Epub 2015/04/18. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.006317. PubMed PMID: 25882053.

62. Li J, Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease--a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(2):391-407. Epub 2012/04/04. doi: 10.3390/ijerph9020391. PubMed PMID: 22470299; PubMed Central PMCID: PMC3315253.
63. Diep L, Kwagyan J, Kurantsin-Mills J, Weir R, Jayam-Trouth A. Association of physical activity level and stroke outcomes in men and women: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(10):1815-22. Epub 2010/10/12. doi: 10.1089/jwh.2009.1708. PubMed PMID: 20929415; PubMed Central PMCID: PMC32956381.
64. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(7):789-95. Epub 2011/08/04. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710. PubMed PMID: 21810663; PubMed Central PMCID: PMC3158733.
65. Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation*. 2010;122(7):743-52. Epub 2010/08/18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914721. PubMed PMID: 20713909.
66. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):247-57. Epub 2008/06/06. doi: 10.1097/HJR.0b013e3282f232ac. PubMed PMID: 18525378.
67. Saito H, Lund-Katz S, Phillips MC. Contributions of domain structure and lipid interaction to the functionality of exchangeable human apolipoproteins. *Prog Lipid Res*.

2004;43(4):350-80. Epub 2004/07/06. doi: 10.1016/j.plipres.2004.05.002. PubMed PMID: 15234552.

68. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987;330(6144):132-7. Epub 1987/11/12. doi: 10.1038/330132a0. PubMed PMID: 3670400.

69. Alaupovic P. The role of apolipoproteins in lipid transport processes. *Ric Clin Lab*. 1982;12(1):3-21. Epub 1982/01/01. doi: 10.1007/BF02909305. PubMed PMID: 6178147.

70. Brewer HB, Jr., Gregg RE, Hoeg JM, Fojo SS. Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview. *Clin Chem*. 1988;34(8B):B4-8. Epub 1988/01/01. PubMed PMID: 3042198.

71. Calvert GD, Abbey M. Plasma lipoproteins, apolipoproteins, and proteins concerned with lipid metabolism. *Adv Clin Chem*. 1985;24:217-98. Epub 1985/01/01. doi: 10.1016/s0065-2423(08)60274-7. PubMed PMID: 3911751.

72. Havel RJ, Yamada N, Shames DM. Role of apolipoprotein E in lipoprotein metabolism. *Am Heart J*. 1987;113(2 Pt 2):470-4. Epub 1987/02/01. doi: 10.1016/0002-8703(87)90616-8. PubMed PMID: 3544762.

73. Gregg RE, Brewer HB, Jr. The role of apolipoprotein E in modulating the metabolism of apolipoprotein B-48 and apolipoprotein B-100 containing lipoproteins in humans. *Adv Exp Med Biol*. 1986;201:289-98. Epub 1986/01/01. doi: 10.1007/978-1-4684-1262-8\_25. PubMed PMID: 3541520.

74. Jong MC, Havekes LM. Insights into apolipoprotein C metabolism from transgenic and gene-targeted mice. *Int J Tissue React.* 2000;22(2-3):59-66. Epub 2000/08/11. PubMed PMID: 10937355.
75. Lenich C, Brecher P, Makrides S, Chobanian A, Zannis VI. Apolipoprotein gene expression in the rabbit: abundance, size, and distribution of apolipoprotein mRNA species in different tissues. *J Lipid Res.* 1988;29(6):755-64. Epub 1988/06/01. PubMed PMID: 3171395.
76. Zannis VI, Cole FS, Jackson CL, Kurnit DM, Karathanasis SK. Distribution of apolipoprotein A-I, C-II, C-III, and E mRNA in fetal human tissues. Time-dependent induction of apolipoprotein E mRNA by cultures of human monocyte-macrophages. *Biochemistry.* 1985;24(16):4450-5. Epub 1985/07/30. doi: 10.1021/bi00337a028. PubMed PMID: 3931677.
77. Wu AL, Windmueller HG. Relative contributions by liver and intestine to individual plasma apolipoproteins in the rat. *J Biol Chem.* 1979;254(15):7316-22. Epub 1979/08/10. PubMed PMID: 457683.
78. Jong MC, Hofker MH, Havekes LM. Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):472-84. Epub 1999/03/12. doi: 10.1161/01.atv.19.3.472. PubMed PMID: 10073946.
79. Shachter NS, Hayek T, Leff T, Smith JD, Rosenberg DW, Walsh A, et al. Overexpression of apolipoprotein CII causes hypertriglyceridemia in transgenic mice. *J Clin Invest.* 1994;93(4):1683-90. Epub 1994/04/01. doi: 10.1172/JCI117151. PubMed PMID: 8163669; PubMed Central PMCID: PMCPMC294216.

80. Chan DC, Chen MM, Ooi EM, Watts GF. An ABC of apolipoprotein C-III: a clinically useful new cardiovascular risk factor? *Int J Clin Pract.* 2008;62(5):799-809. Epub 2008/01/19. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01678.x. PubMed PMID: 18201179.
81. Jong MC, Rensen PC, Dahlmans VE, van der Boom H, van Berkel TJ, Havekes LM. Apolipoprotein C-III deficiency accelerates triglyceride hydrolysis by lipoprotein lipase in wild-type and apoE knockout mice. *J Lipid Res.* 2001;42(10):1578-85. Epub 2001/10/09. PubMed PMID: 11590213.
82. Piedrahita JA, Zhang SH, Hageman JR, Oliver PM, Maeda N. Generation of mice carrying a mutant apolipoprotein E gene inactivated by gene targeting in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(10):4471-5. Epub 1992/05/15. doi: 10.1073/pnas.89.10.4471. PubMed PMID: 1584779; PubMed Central PMCID: PMC49104.
83. Plump AS, Smith JD, Hayek T, Aalto-Setälä K, Walsh A, Verstuyft JG, et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell.* 1992;71(2):343-53. Epub 1992/10/16. doi: 10.1016/0092-8674(92)90362-g. PubMed PMID: 1423598.
84. Jawien J, Nastalek P, Korbut R. Mouse models of experimental atherosclerosis. *J Physiol Pharmacol.* 2004;55(3):503-17. Epub 2004/09/24. PubMed PMID: 15381823.
85. Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, Breslow JL, Ross R. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(1):133-40. Epub 1994/01/01. doi: 10.1161/01.atv.14.1.133. PubMed PMID: 8274468.
86. Rattazzi M, Bennett BJ, Bea F, Kirk EA, Ricks JL, Speer M, et al. Calcification of advanced atherosclerotic lesions in the innominate arteries of ApoE-deficient mice:

- potential role of chondrocyte-like cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(7):1420-5. Epub 2005/04/23. doi: 10.1161/01.ATV.0000166600.58468.1b. PubMed PMID: 15845913.
87. Behr-Roussel D, Darblade B, Oudot A, Compagnie S, Bernabe J, Alexandre L, et al. Erectile dysfunction in hypercholesterolemic atherosclerotic apolipoprotein E knockout mice. *J Sex Med.* 2006;3(4):596-603. Epub 2006/07/15. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00282.x. PubMed PMID: 16839315.
88. Getz GS, Reardon CA. Animal models of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(5):1104-15. Epub 2012/03/03. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.237693. PubMed PMID: 22383700; PubMed Central PMCID: PMC3331926.
89. Veillard NR, Steffens S, Burger F, Pelli G, Mach F. Differential expression patterns of proinflammatory and antiinflammatory mediators during atherogenesis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(12):2339-44. Epub 2004/10/02. doi: 10.1161/01.ATV.0000146532.98235.e6. PubMed PMID: 15458979.
90. Abi-Younes S, Sauty A, Mach F, Sukhova GK, Libby P, Luster AD. The stromal cell-derived factor-1 chemokine is a potent platelet agonist highly expressed in atherosclerotic plaques. *Circ Res.* 2000;86(2):131-8. Epub 2000/02/10. doi: 10.1161/01.res.86.2.131. PubMed PMID: 10666407.
91. Kowalska MA, Ratajczak MZ, Majka M, Jin J, Kunapuli S, Brass L, et al. Stromal cell-derived factor-1 and macrophage-derived chemokine: 2 chemokines that activate platelets. *Blood.* 2000;96(1):50-7. Epub 2000/07/13. PubMed PMID: 10891429.



92. Veillard NR, Kwak B, Pelli G, Mulhaupt F, James RW, Proudfoot AE, et al. Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice. *Circ Res.* 2004;94(2):253-61. Epub 2003/12/06. doi: 10.1161/01.RES.0000109793.17591.4E. PubMed PMID: 14656931.
93. Gosling J, Slaymaker S, Gu L, Tseng S, Zlot CH, Young SG, et al. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest.* 1999;103(6):773-8. Epub 1999/03/17. doi: 10.1172/JCI5624. PubMed PMID: 10079097; PubMed Central PMCID: PMC408147.
94. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell.* 1998;2(2):275-81. Epub 1998/09/12. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80139-2. PubMed PMID: 9734366.
95. Schober A, Manka D, von Hundelshausen P, Huo Y, Hanrath P, Sarembock IJ, et al. Deposition of platelet RANTES triggering monocyte recruitment requires P-selectin and is involved in neointima formation after arterial injury. *Circulation.* 2002;106(12):1523-9. Epub 2002/09/18. doi: 10.1161/01.cir.0000028590.02477.6f. PubMed PMID: 12234959.
96. Huo Y, Schober A, Forlow SB, Smith DF, Hyman MC, Jung S, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med.* 2003;9(1):61-7. Epub 2002/12/17. doi: 10.1038/nm810. PubMed PMID: 12483207.
97. Braunersreuther V, Steffens S, Arnaud C, Pelli G, Burger F, Proudfoot A, et al. A novel RANTES antagonist prevents progression of established atherosclerotic lesions in

- mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(6):1090-6. Epub 2008/04/05. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.165423. PubMed PMID: 18388327.
98. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res.* 2008;79(3):360-76. Epub 2008/05/20. doi: 10.1093/cvr/cvn120. PubMed PMID: 18487233; PubMed Central PMCID: PMC2492729.
99. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res.* 1999;85(8):e17-24. Epub 1999/10/16. doi: 10.1161/01.res.85.8.e17. PubMed PMID: 10521249.
100. Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, Fishbein MC, Kubo N, Cheroutre H, et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient Mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res.* 2002;90(10):1064-71. Epub 2002/06/01. doi: 10.1161/01.res.0000018941.10726.fa. PubMed PMID: 12039795.
101. Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNFalpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacol Ther.* 2010;127(3):295-314. Epub 2010/07/14. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.05.002. PubMed PMID: 20621692.
102. Komarova Y, Malik AB. Regulation of endothelial permeability via paracellular and transcellular transport pathways. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:463-93. Epub 2010/02/13. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135833. PubMed PMID: 20148685.
103. Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, et al. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2005;180(1):11-7. Epub 2005/04/13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.016. PubMed PMID: 15823270.

104. Harvey EJ, Ramji DP. Interferon-gamma and atherosclerosis: pro- or anti-atherogenic? *Cardiovasc Res.* 2005;67(1):11-20. Epub 2005/05/24. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.04.019. PubMed PMID: 15907820.
105. Koga M, Kai H, Yasukawa H, Kato S, Yamamoto T, Kawai Y, et al. Postnatal blocking of interferon-gamma function prevented atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-knockout mice. *Hypertens Res.* 2007;30(3):259-67. Epub 2007/05/19. doi: 10.1291/hypres.30.259. PubMed PMID: 17510508.
106. Tsilimigras DI, Bibli SI, Siasos G, Oikonomou E, Perrea DN, Filis K, et al. Regulation of Long Non-Coding RNAs by Statins in Atherosclerosis. *Biomolecules.* 2021;11(5). Epub 2021/05/01. doi: 10.3390/biom11050623. PubMed PMID: 33922114; PubMed Central PMCID: PMCPCMC8143454.
107. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:89-118. Epub 2005/04/12. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748. PubMed PMID: 15822172; PubMed Central PMCID: PMCPCMC2694580.
108. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-43. Epub 2017/01/07. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537. PubMed PMID: 28057795; PubMed Central PMCID: PMCPCMC5467317.
109. Koh KK, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis.* 2011;215(1):1-8. Epub 2010/12/07. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.036. PubMed PMID: 21130454.
110. Niazi M, Galehdar N, Jamshidi M, Mohammadi R, Moayyedkazemi A. A Review of the Role of Statins in Heart Failure Treatment. *Curr Clin Pharmacol.*

2020;15(1):30-7. Epub 2019/08/05. doi: 10.2174/1574884714666190802125627.

PubMed PMID: 31376825; PubMed Central PMCID: PMCPMC7366000.

111. Pirro M, Simental-Mendia LE, Bianconi V, Watts GF, Banach M, Sahebkar A. Effect of Statin Therapy on Arterial Wall Inflammation Based on 18F-FDG PET/CT: A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventional Studies. *J Clin Med*. 2019;8(1). Epub 2019/01/24. doi: 10.3390/jcm8010118. PubMed PMID: 30669380; PubMed Central PMCID: PMCPMC6352284.

112. Park KY, Heo TH. Combination therapy with cilostazol and pravastatin improves antiatherogenic effects in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Cardiovasc Ther*. 2018;36(6):e12476. Epub 2018/11/01. doi: 10.1111/1755-5922.12476. PubMed PMID: 30378752.

113. Moghadasian MH, Mancini GB, Frohlich JJ. Pharmacotherapy of hypercholesterolaemia: statins in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(4):683-95. Epub 2001/03/16. doi: 10.1517/14656566.1.4.683. PubMed PMID: 11249510.

114. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 1998;81(4A):66B-9B. Epub 1998/04/04. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00041-1. PubMed PMID: 9526817.

115. Dimitrova Y, Dunoyer-Geindre S, Reber G, Mach F, Kruithof EK, de Moerloose P. Effects of statins on adhesion molecule expression in endothelial cells. *J Thromb Haemost*. 2003;1(11):2290-9. Epub 2003/11/25. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00412.x. PubMed PMID: 14629460.

116. Obama R, Ishida H, Takizawa S, Tsuji C, Nakazawa H, Shinohara Y. Direct inhibition by a statin of TNFalpha-induced leukocyte recruitment in rat pial venules - in

vivo confocal microscopic study. *Pathophysiology*. 2004;11(2):121-8. Epub 2004/09/15. doi: 10.1016/j.pathophys.2004.07.001. PubMed PMID: 15364124.

117. Diomede L, Albani D, Sottocorno M, Donati MB, Bianchi M, Fruscella P, et al. In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(8):1327-32. Epub 2001/08/11. doi: 10.1161/hq0801.094222. PubMed PMID: 11498461.

118. Greenwood J, Mason JC. Statins and the vascular endothelial inflammatory response. *Trends Immunol*. 2007;28(2):88-98. Epub 2007/01/02. doi: 10.1016/j.it.2006.12.003. PubMed PMID: 17197237; PubMed Central PMCID: PMC3839264.

119. Pannu R, Barbosa E, Singh AK, Singh I. Attenuation of acute inflammatory response by atorvastatin after spinal cord injury in rats. *J Neurosci Res*. 2005;79(3):340-50. Epub 2004/12/18. doi: 10.1002/jnr.20345. PubMed PMID: 15605375.

120. Wassmann S, Laufs U, Muller K, Konkol C, Ahlbory K, Baumer AT, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(2):300-5. Epub 2002/02/09. doi: 10.1161/hq0202.104081. PubMed PMID: 11834532.

121. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97(12):1129-35. Epub 1998/04/16. doi: 10.1161/01.cir.97.12.1129. PubMed PMID: 9537338.

122. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(9):435. Epub 2014/07/20. doi: 10.1007/s11883-014-0435-z. PubMed PMID: 25037581.

123. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *The New England journal of medicine*. 2001;344(26):1959-65. Epub 2001/06/30. doi: 10.1056/NEJM200106283442601. PubMed PMID: 11430324.
124. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *The New England journal of medicine*. 2005;352(1):20-8. Epub 2005/01/07. doi: 10.1056/NEJMoa042378. PubMed PMID: 15635109.
125. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, Investigators P. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *Jama*. 2001;286(1):64-70. Epub 2001/07/04. doi: 10.1001/jama.286.1.64. PubMed PMID: 11434828.
126. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England journal of medicine*. 2008;359(21):2195-207. Epub 2008/11/11. doi: 10.1056/NEJMoa0807646. PubMed PMID: 18997196.
127. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(9):1071-80. Epub 2004/03/05. doi: 10.1001/jama.291.9.1071. PubMed PMID: 14996776.
128. Puri R, Nissen SE, Libby P, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy.

Circulation. 2013;128(22):2395-403. Epub 2013/09/18. doi:

10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004243. PubMed PMID: 24043299.

129. Hong YJ, Jeong MH, Ahn Y, Kim SW, Bae JH, Hur SH, et al. Effect of pitavastatin treatment on changes of plaque volume and composition according to the reduction of high-sensitivity C-reactive protein levels. *J Cardiol*. 2012;60(4):277-82. Epub 2012/06/05. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.04.003. PubMed PMID: 22658699.

130. Noguchi T, Tanaka A, Kawasaki T, Goto Y, Morita Y, Asaumi Y, et al. Effect of Intensive Statin Therapy on Coronary High-Intensity Plaques Detected by Noncontrast T1-Weighted Imaging: The AQUAMARINE Pilot Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):245-56. Epub 2015/07/18. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.056. PubMed PMID: 26184618.

131. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, Matsuo Y, Ozaki Y, Takarada S, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2207-17. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.045. PubMed PMID: 25456755.

132. Waters D, Schwartz GG, Olsson AG. The Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering (MIRACL) trial: a new frontier for statins? *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(3):111-4. Epub 2002/01/25. doi: 10.1186/cvm-2-3-111. PubMed PMID: 11806782; PubMed Central PMCID: PMC59635.

133. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD010254. Epub 2014/11/22. doi: 10.1002/14651858.CD010254.pub2. PubMed PMID: 25415541; PubMed Central PMCID: PMC6463960.

134. Clark JD, Gebhart GF, Gonder JC, Keeling ME, Kohn DF. Special Report: The 1996 Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *ILAR J.* 1997;38(1):41-8. Epub 1997/01/01. doi: 10.1093/ilar.38.1.41. PubMed PMID: 11528046.
135. Wang XL, Sun W, Zhou YL, Li L. Rosuvastatin stabilizes atherosclerotic plaques by reducing CD40L overexpression-induced downregulation of P4Halpha 1 in ApoE(-/-) mice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018;105:70-7. Epub 2018/10/20. doi: 10.1016/j.biocel.2018.10.002. PubMed PMID: 30336263.
136. Meir KS, Leitersdorf E. Atherosclerosis in the apolipoprotein-E-deficient mouse: a decade of progress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(6):1006-14. Epub 2004/04/17. doi: 10.1161/01.ATV.0000128849.12617.f4. PubMed PMID: 15087308.
137. Doumouchtsis EK, Tzani A, Doulamis IP, Konstantopoulos P, Laskarina-Maria K, Agrogiannis G, et al. Effect of Saffron on Metabolic Profile and Retina in Apolipoprotein E-Knockout Mice Fed a High-Fat Diet. *J Diet Suppl.* 2018;15(4):471-81. Epub 2017/09/25. doi: 10.1080/19390211.2017.1356417. PubMed PMID: 28937827.
138. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502. Epub 1972/06/01. PubMed PMID: 4337382.
139. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Nishimoto S, et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2015;242(2):639-46. Epub 2015/03/31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023. PubMed PMID: 25817329.



140. Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science*. 1992;258(5081):468-71. Epub 1992/10/16. doi: 10.1126/science.1411543. PubMed PMID: 1411543.
141. Gencer S, Evans BR, van der Vorst EPC, Doring Y, Weber C. Inflammatory Chemokines in Atherosclerosis. *Cells*. 2021;10(2). Epub 2021/01/29. doi: 10.3390/cells10020226. PubMed PMID: 33503867; PubMed Central PMCID: PMC7911854.
142. Yla-Herttuala S, Lipton BA, Rosenfeld ME, Sarkioja T, Yoshimura T, Leonard EJ, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(12):5252-6. Epub 1991/06/15. doi: 10.1073/pnas.88.12.5252. PubMed PMID: 2052604; PubMed Central PMCID: PMC51850.
143. McKellar GE, McCarey DW, Sattar N, McInnes IB. Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(6):410-7. Epub 2009/05/08. doi: 10.1038/nrcardio.2009.57. PubMed PMID: 19421244.
144. Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X, Lee S, Yang J, et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(3):219-30. Epub 2009/01/03. doi: 10.1042/CS20080196. PubMed PMID: 19118493; PubMed Central PMCID: PMC2620341.
145. van der Vorst EP, Doring Y, Weber C. Chemokines and their receptors in Atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(9):963-71. Epub 2015/07/16. doi: 10.1007/s00109-015-1317-8. PubMed PMID: 26175090; PubMed Central PMCID: PMC4577534.

146. Saadat S, Boskabady MH. Anti-inflammatory and Antioxidant Effects of Rosuvastatin on Asthmatic, Hyperlipidemic, and Asthmatic-Hyperlipidemic Rat Models. *Inflammation*. 2021;44(6):2279-90. Epub 2021/07/07. doi: 10.1007/s10753-021-01499-8. PubMed PMID: 34226988.
147. Kleemann R, Princen HM, Emeis JJ, Jukema JW, Fontijn RD, Horrevoets AJ, et al. Rosuvastatin reduces atherosclerosis development beyond and independent of its plasma cholesterol-lowering effect in APOE\*3-Leiden transgenic mice: evidence for antiinflammatory effects of rosuvastatin. *Circulation*. 2003;108(11):1368-74. Epub 2003/08/27. doi: 10.1161/01.CIR.0000086460.55494.AF. PubMed PMID: 12939225.
148. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(9):578-89. Epub 2013/09/13. doi: 10.1093/eurheartj/eh367. PubMed PMID: 24026779; PubMed Central PMCID: PMC3938862.
149. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *Jama*. 2006;295(13):1556-65. Epub 2006/03/15. doi: 10.1001/jama.295.13.jpc60002. PubMed PMID: 16533939.