ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ
www.atherosclerosis.gr

9ο Θερινό Σχολείο

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υπό την αιγίδα των:

European Atherosclerosis Society

International Atherosclerosis Society



30 Ιουνίου έως 2 Ιουλίου 2016

Ξενοδοχείο
Royal Olympic | Αθήνα



ΤΟΜΟΣ ΕΙΣΗΓΗΣΕΩΝ

Υπό την αιγίδα των:

European Atherosclerosis Society

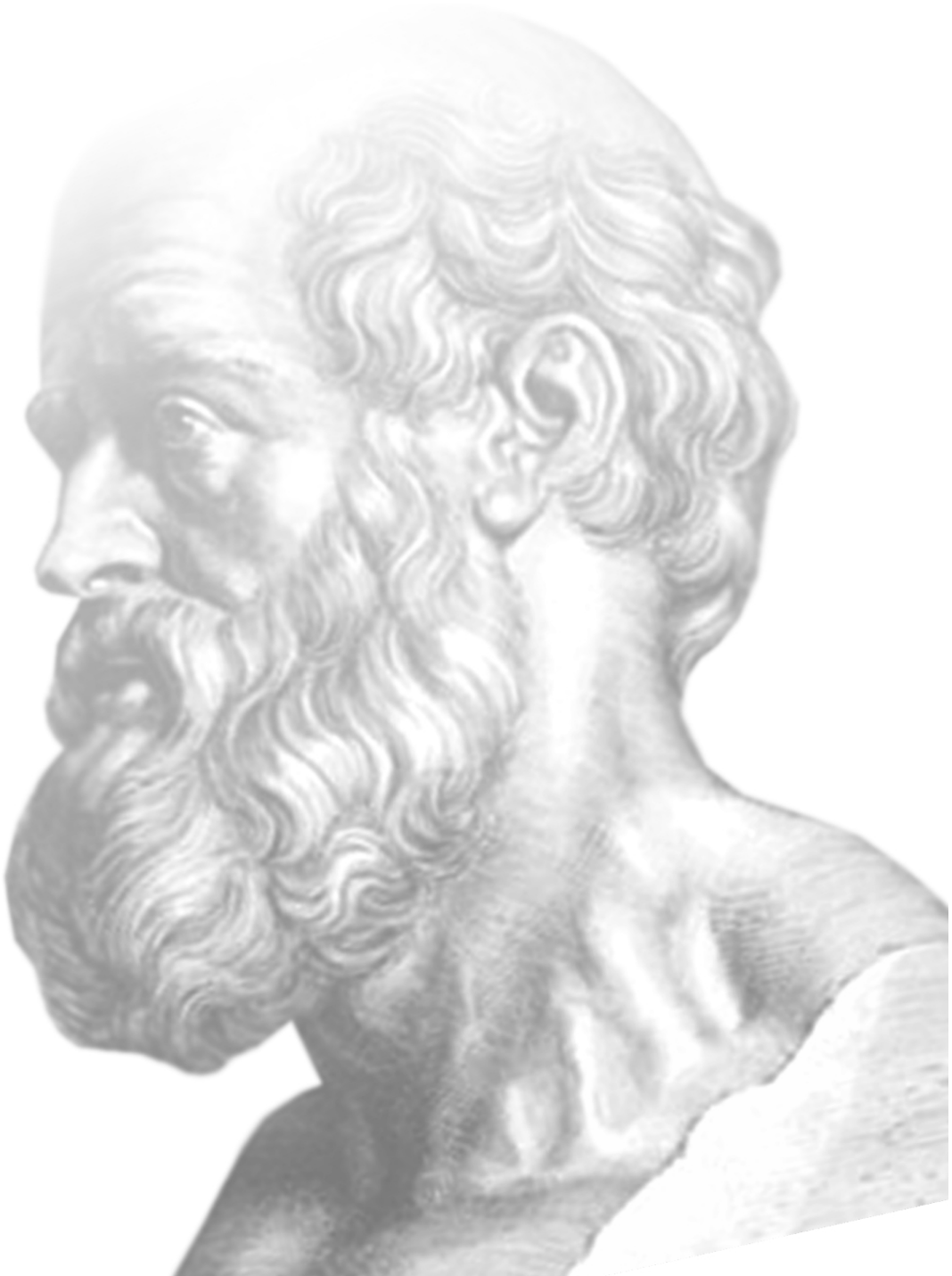
International Atherosclerosis Society

9ο

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ
www.atherosclerosis.gr

Θερινό Σχολείο

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ασθενής 45 ετών με LDL χοληστερόλη 210 mg/dL 5-14
Μ. Ελισάφ

HDL: Ένας συναρπαστικός αιώνας ανακαλύψεων και ανατροπών 15-25
Ε. Παπακώστα, Κ. Κωνσταντίνου, Ε. Καραβία, Ε. Ξεπαπαδάκη, Κ. Κυπραίος

Ο ρόλος της γενετικής στη διάγνωση και αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων 26-32
Μ. Καριόλου (CY)

Ο ρόλος της πρωτεωμικής στη διαγνωστική προσέγγιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων 33-47
Α. Βλάχου

Νεότερες τεχνολογίες στη θεραπευτική αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων: μονοκλωνικά αντισώματα, αντινοηματικά ολιγονουκλεοτίδια, miRNAs 48-55
Α. Τσελέπης

Ασθενής με αρτηριακή πίεση 154/84 mmHg. Διαγνωστική προσέγγιση 56-60
Β. Κώτσης

Ασθενής με νεοδιαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση σταδίου 2 - Θεραπευτική αντιμετώπιση 61-82
Α. Καραγιάννης

Ασθενής με ανθεκτική υπέρταση 83-88
Μ. Δούμας

Έφηβος με αρτηριακή πίεση 154/94 mmHg 89-91
Σ. Σταμπουλή

Ασθενής με στηθάγχη. Διάγνωση και θεραπεία 93-95
Χ. Χρυσοχόου

Is there a need for other cardiovascular risk factors besides the established risk factors? 96-101
Κ. Τζιόμαλος

Ασθενής με LDL χοληστερόλη 130 mg/dL, τριγλυκερίδια 320 mg/dl και σακχαρώδη διαβήτη 102-105
Β. Άθυρος

Τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου και η αντιμετώπισή τους 106-112
Β. Θεοδωρακοπούλου, Ε. Γανωτάκης

Ασθενής με στεφανιαία νόσο και μυαλγίες μετά τη χορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg 113-115
Ν. Κατσίκη

Υπολογισμός μεγέθους δείγματος και επιλογή των κατάλληλων στατιστικών δοκιμασιών 116-123
Δ. Παναγιωτάκος

Ασθενής με δείκτη μάζας σώματος 32 kg/m2. Διαιτητικές επιλογές 124-125
Μ. Γιαννακούλια

Νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης 126-131
Ε. Κλούρας, Ε. Λυμπερόπουλος

Έναρξη ινσουλίνης και εντατικοποίηση ινσουλινοθεραπείας 132-140
Α. Κουτσοβασίλης, Σ. Παππάς

Ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Επιλογές και στόχος αντιδιαβητικής αγωγής 141-144
Ν. Παπάνας

Ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς στηθαγχικά ενοχλήματα. Χρήζει ελέγχου για στεφανιαία νόσο; 145-149
Κ. Μακρυλάκης

Διαταραχές ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας από φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων 150-155
Γ. Λιάμης, Χ. Μηλιώνης, Μ. Ελισάφ

Συστάσεις για τη χρήση των αναστολέων της PCSK9 στην κλινική πράξη 156-160
Ι. Σκούμας

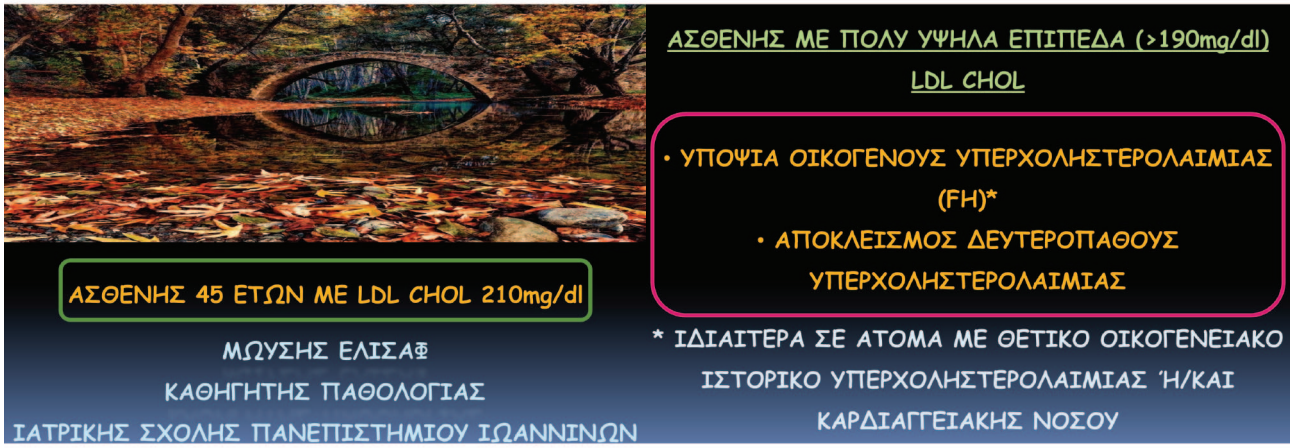
Ασθενής με κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 161-165
Γ. Ντάιος

Ασθενής υπό μετφορμίνη και HbA1c 8% 166-171
Θ. Αλεξανδρίδης

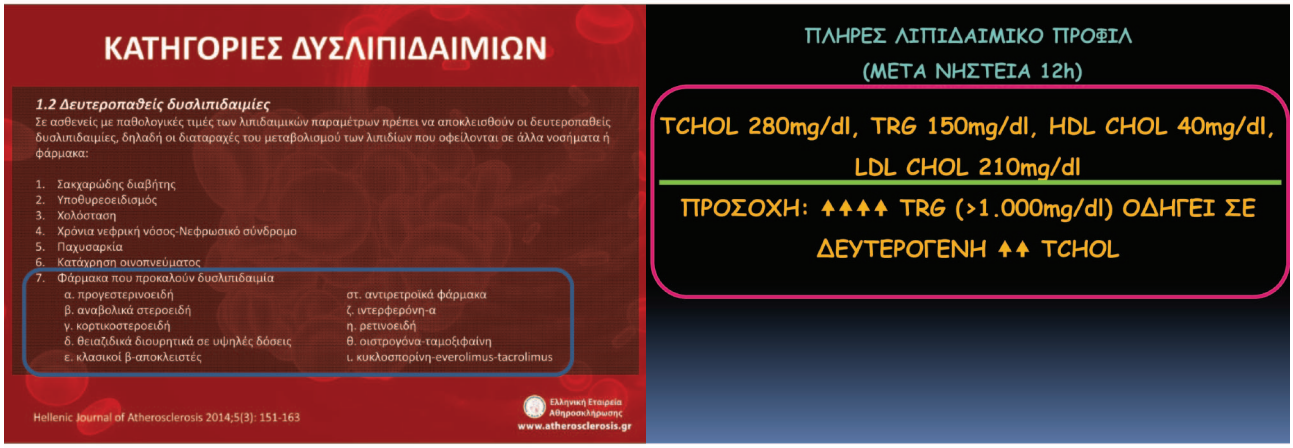
LDL-cholesterol. How low should we go and with which agent(s)? 172-173
D. P. Mikhailidis (UK)

Ασθενής 45 ετών με LDL χοληστερόλη 210mg/dL

Ελισάφ Μωυσής
Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων







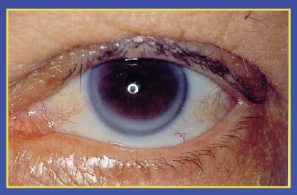
Δ.Δ. ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ LDL CHOL:
ΥΠΟΨΙΑ FH (vs ΠΟΛΥΓΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ)

- ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΩΙΜΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ
- ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΩΙΜΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ
- ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ (ΞΑΝΘΕΛΑΣΜΑΤΑ, ΞΑΝΘΩΜΑΤΑ, ΓΕΡΟΝΤΟΤΟΞΟ)
- ΕΛΕΓΧΟΣ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΤΩΝ ΠΡΩΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΥΓΓΕΝΩΝ
- ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (ΑΝ ΕΙΝΑΙ ΕΦΙΚΤΟ)

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FH)

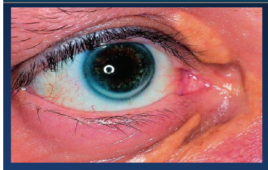
- Συχνότητα ετεροζύγων 1: 300
- Οφείλεται σε δυσλειτουργία των LDL υποδοχέων
- Κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα





Simon Broome Register Group. BMJ 1991;303:893-6

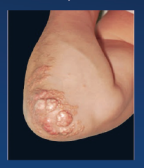
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ





- ΓΕΡΟΝΤΟΤΟΞΟ
- ΞΑΝΘΩΜΑΤΑ (ΕΚΤΕΙΝΟΝΤΕΣ ΤΕΝΟΝΤΕΣ ΑΚΡΩΝ ΚΑΙ ΑΧΙΛΛΕΙΟΙ)
- ΞΑΝΘΕΛΕΣΜΑΤΑ (ΒΛΕΦΑΡΑ)





FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

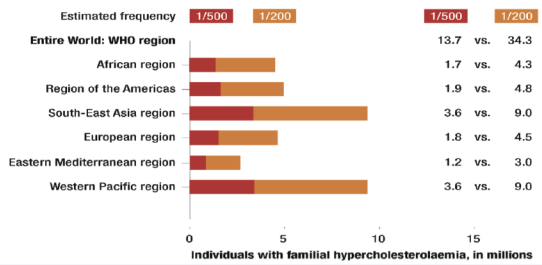
Underdiagnosis & undertreatment

Nordestgaard et al. Eur Heart J 2013; 34: 3478-3490

EAS

FH Prevalence

- Heterozygous FH affects about 1 in 200-250 people
- World-wide nearly 35 million people have FH



Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES)

Sarah D. de Ferranti, MD, MPH; Angie Mae Rodday, PhD, MS; Michael M. Mendelson, MD, SM; John B. Wong, MD; Laurel K. Leslie, MD, MPH; R. Christopher Sheldrick, PhD

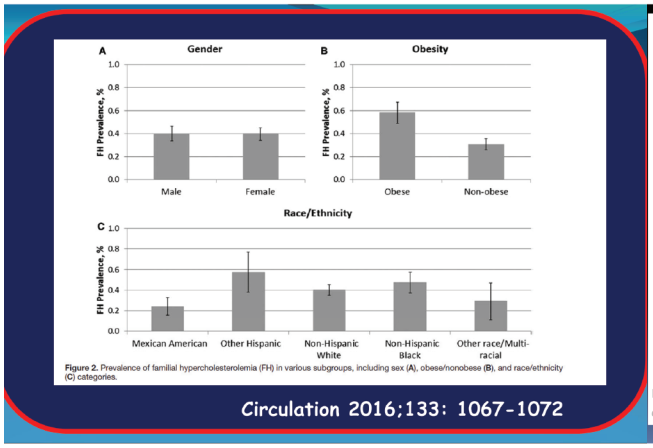
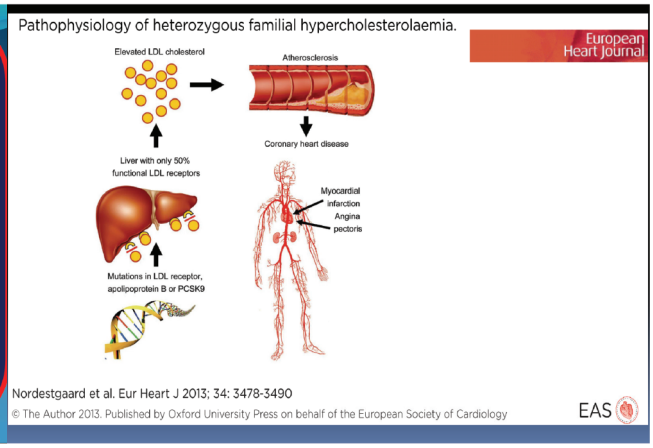


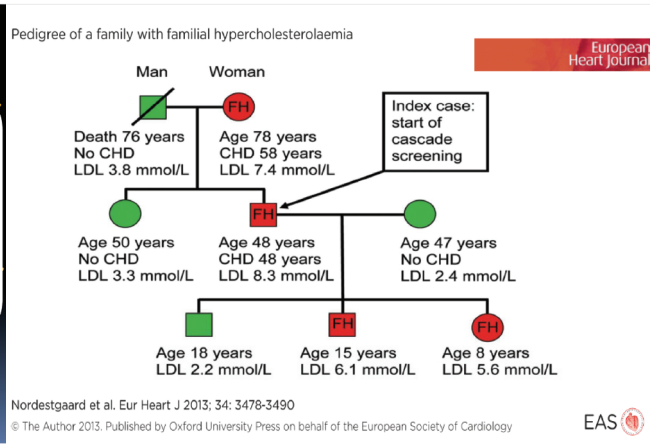
Figure 2. Prevalence of familial hypercholesterolemia (FH) in various subgroups, including sex (A), obese/nonobese (B), and race/ethnicity (C) categories.

Circulation 2016;133: 1067-1072



ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΕΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΠΟΥ ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΕΙ ΤΟΥΣ LDL ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ (95%)
- ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΕΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΠΟΥ ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΕΙ ΤΗΝ APOB
- GAIN OF FUNCTION ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΠΟΥ ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΕΙ ΤΗΝ PCSK9

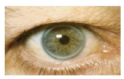


GENETIC CASCADE: A USEFUL TOOL FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF FH

DUTCH ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ FH

CONSIDER FH

Clinical evidence of:



- Premature cardiovascular disease
- Corneal Arcus



- Xanthelasma
- Tendon xanthomas in the hands and Achilles tendons





EAS

Dutch Lipid Clinic Network κριτήρια για τη διάγνωση της ετερόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

Κριτήρια		Score
Οικογενειακό ιστορικό	1ου βαθμού συγγενείς με:	
	•Πρώιμη στεφανιαία ή αγγειακή νόσος (άνδρες <55 ετών; γυναίκες <60 ετών)	1
	•LDL χοληστερόλη > 95ο εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία	1
	•Τενόντια ξανθώματα ή/και γεροντότοξο	2
	•1ου βαθμού συγγενείς <18 ετών με LDL χοληστερόλη >95ο εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία	2
Ατομικό ιστορικό	Ασθενής με ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (ηλικίες όπως αναφέρθηκαν παραπάνω)	2
	Ασθενής με ιστορικό πρώιμης περιφερειακής αγγειακής νόσου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ηλικίες όπως αναφέρθηκαν παραπάνω)	1
Φυσική εξέταση	Τενόντια ξανθώματα	6
	Γεροντότοξο σε ηλικία κάτω των 45 ετών	4
Εργαστηριακός έλεγχος	LDL χοληστερόλη, mg/dL (mmol/L)	
	•330 (≥8.5)	8
	•250-330 (6.5-8.4)	5
	•190-250 (5.0-6.4)	3
	•159-190 (4.0-4.9)	1
DNA ανάλυση	Αποτελέσματα γενετικού ελέγχου που επιβεβαιώνουν λειτουργική μετάλλαξη στα γονίδια του LDL υποδοχέα, της απολιποπρωτεΐνης Β ή της PCSK9	8

Συνολικό score	Διάγνωση
≥8	Βέβαιη οικογενής υπερχοληστερολαιμία
6-7	Πολύ πιθανή οικογενής υπερχοληστερολαιμία
3-5	Πιθανή οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Hellenic Journal of Atherosclerosis 2014;5(3): 151-163

Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης
www.atherosclerosis.gr

Feature	Score
Family history	
First-degree relative with known premature coronary and/or vascular disease (men <55 years, females <60 years) OR First-degree relative with known LDL-C above the 95th percentile for age and sex	1
First-degree relative with tendinous xanthomata and/or arcus cornealis OR Children aged less than 18 years with LDL-C above the 95th percentile for age and sex	2
Clinical history	
Premature coronary artery disease (men <55 years, females < 60 years)	2
Premature cerebral or peripheral vascular disease (men <55 years, females <60 years)	1
Physical examination	
Tendinous xanthomata	6
Arcus cornealis prior to age 45 years	4
LDL-C (mmol/L)	
– [illegible] or higher	8
– 6.5 to 8.4	5
– 5.0 to 6.4	3
– 4.0 to 4.9	1
DNA analysis: functional mutation in the *LDLR*, *APOB* or *PCSK9* gene	8

Stratification of familial hypercholesterolaemia (FH), as determined by total score using the Dutch Lipid Clinic Network Criteria:
· **Definite FH = total score greater than 8** · **Possible FH = total score between 3 and 5**
· **Probable FH = total score between 6 and 8** · **Unlikely FH = total score of less than 3**

European Heart Journal

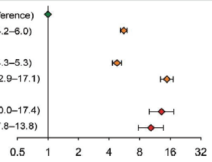
DUTCH FH CRITERIA

EAS

Risk of coronary heart disease as a function of the Dutch Lipid Clinic Network Criteria for a diagnosis of familial hypercholesterolaemia in individuals on or off statin from the general population.

European Heart Journal

	Statin	No. of participants	No. of CHDs	Odds ratio (95% CI)
Unlikely FH	Off	58 158	2592	1 (Reference)
	On	6061	1884	5.6 (5.2–6.0)
Possible FH	Off	3380	604	4.8 (4.3–5.3)
	On	915	406	14.8 (12.9–17.1)
Definite or probable FH	Off	260	84	13.2 (10.0–17.4)
	On	242	84	10.3 (7.8–13.8)



Nordestgaard et al. Eur Heart J 2013; 34: 3478-3490

© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

EAS

We recommend:

European Heart Journal

children, adults, and families should be screened for FH if

- Family member presents with FH
- P-cholesterol in adult ≥8mmol/L (≥310mg/dL)
- P-cholesterol in child ≥6mmol/L (≥230mg/dL)
- Premature CHD
- Tendon xanthomas
- Sudden premature cardiac death

Nordestgaard et al. Eur Heart J 2013; 34: 3478-3490

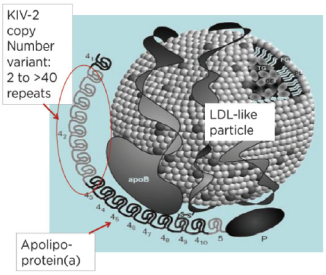
EAS

ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (1)

- ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΙΠΕΔΩΝ Lp(a)
- ΣΥΧΝΑ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΟΥ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΕΠΙΠΕΔΑ Lp(a):42mg/dl

Risk factors: What is lipoprotein(a)?



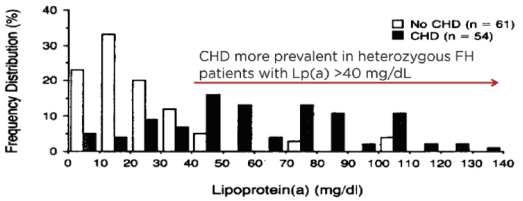
- An LDL-like plasma lipoprotein BUT with an additional protein, apolipoprotein(a)
- Apo(a) comprises a series of loop structures called kringles. Kringle IV type 2 has from 2 to >40 copies
- Elevated Lp(a) ->50 mg/dL (80th percentile) is a cardiovascular risk factor
- FH is associated with elevated Lp(a)

Koschinsky et al. Cur Opin Lipidol 2004;15:167-174; Nordestgaard BG et al. Eur Heart J 2010;31:2844-53

EAS

Lp(a) and FH

- CHD more prevalent in heterozygous FH patients with Lp(a) >40 mg/dL
- Frequency of variant *LPA* allele ~2.5-fold higher in FH patients with CHD than in those without



Seed M et al NEJM 1990;322:1494-9

EAS

Lp(a) and FH

- Retrospective cohort study of 2400 patients with heterozygous FH
- Lp(a) >30 mg/dL was associated with 1.5-fold increase in CVD risk

	Univariate			Multivariate (n = 1956)		
	RR	95% CI	P value	RR	95% CI	P value
Male gender	2.95	2.54–3.43	<0.0001	2.82	2.37–3.36	<0.0001
Smoking (time dependent + lag effect)	1.79	1.55–2.08	<0.0001	1.67	1.40–1.99	<0.0001
Hypertension (time dependent)	1.42	1.15–1.75	0.001	1.36	1.06–1.75	0.02
Diabetes (time dependent)	1.96	1.28–3.01	0.002	2.19	1.36–3.54	0.001
BMI (kg m^{-2})	1.03	1.01–1.05	0.01	–	–	–
HDL risk (males <0.9 mmol L^{-1}; females <1.1 mmol L^{-1})	1.36	1.15–1.62	0.0004	1.37	1.15–1.63	0.0004
Triglycerides (mmol L^{-1})	1.12	1.05–1.20	0.001	–	–	–
Lp(a) risk (>300 mg L^{-1})	1.46	1.23–1.73	<0.0001	1.50	1.20–1.79	0.0001[a]
Homocysteine risk (>15 μmol L^{-1})	1.57	1.24–1.99	0.0002	–	–	–

[a] n = 1698.

Jansen AC et al. J Intern Med 2004;256:482-90

EAS

ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (2)

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ:

ΙΣΤΟΡΙΚΟ / ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ /ΗΚΓ ΚΑΙ ΑΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (3)

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (πχ. ΚΑΠΝΙΣΜΑ, ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ, ΥΠΕΡΤΑΣΗ, ΔΙΑΒΗΤΗΣ)

NEW DATA:

POLYGENIC vs MONOGENIC FH

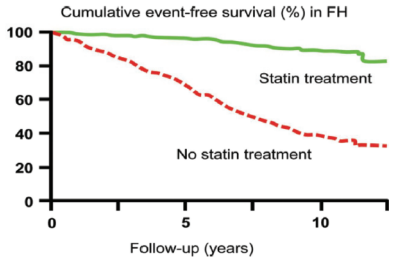
LDL lowering treatment

Nordestgaard et al. Eur Heart J 2013; 34: 3478-3490

EAS

Kaplan-Meier curve estimates of cumulative CHD-free survival among individuals with familial hypercholesterolaemia according to statin treatment (P < 0.001 for difference).

European Heart Journal



Adapted from Vermissen et al. BMJ 2008; 337: a2423
Nordestgaard et al. Eur Heart J 2013; 34: 3478-3490
© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

EAS

European Heart Journal

LDL cholesterol targets: (heterozygous & homozygous FH)

- <3.5mmol/L(<135mg/dL) for children
- <2.5mmol/L(<100mg/dL) for adults
- <1.8mmol/L(<70mg/dL) for adults with known CHD or diabetes

Nordestgaard et al. Eur Heart J 2013; 34: 3478-3490

EAS

In addition to lifestyle and dietary counselling, treatment priorities are

Children (from age 8-10):
1. Statin
2. Ezetimibe
3. Bile acid binding resin
4. Lipoprotein apheresis in homozygotes

Adults:
1. Maximal potent statin dose
2. Ezetimibe
3. Bile acid binding resins
4. Lipoprotein apheresis in homozygotes & treatment-resistant heterozygotes with CHD

Nordestgaard et al. Eur Heart J 2013; 34: 3478-3490

EAS

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (1)

- ΣΤΟΧΟΣ ΑΓΩΓΗΣ: LDL CHOL<100mg/dl
- ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ LDL CHOL ΚΑΤΑ > 52%

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1. HELLENIC SCORE 5-10%
2. Ένας παράγοντας κινδύνου αλλά πολύ αυξημένος (π.χ. βαριά υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα)
3. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
4. Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα

Hellenic Journal of Atherosclerosis 2014;5(3): 151-163

Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης
www.atherosclerosis.gr

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

**ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ:
Η ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ LDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ**

ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ ΑΝ ΔΕΝ ΕΠΙΤΕΥΧΘΕΙ Ο ΣΤΟΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ LDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 3 ΜΗΝΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ

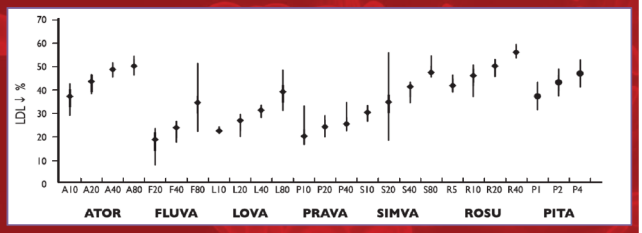
↓

<100 mg/dL

Hellenic Journal of Atherosclerosis 2014;5(3): 151-163

Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης
www.atherosclerosis.gr

Ισοδύναμες δόσεις στατινών όσον αφορά την ελάττωση της LDL χοληστερόλης



Hellenic Journal of Atherosclerosis 2014;5(3): 151-163

Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης
www.atherosclerosis.gr

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (2)

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΩΝ ΠΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΕ ΥΨΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΠΟΥ ΓΙΝΟΝΤΑΙ ΚΑΛΑ ΑΝΕΚΤΕΣ:

- ATORVA 40-80mg/d
- ROSUVA 20-40mg/d

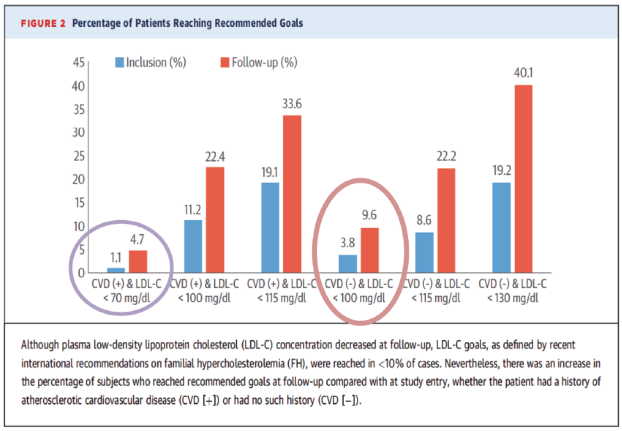
ΜΕΙΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΑΞΗΣ ΤΟΥ 50%

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2016 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER
VOL. 67, NO. 11, 2016
ISSN 0735-1097/$36.00
http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.008

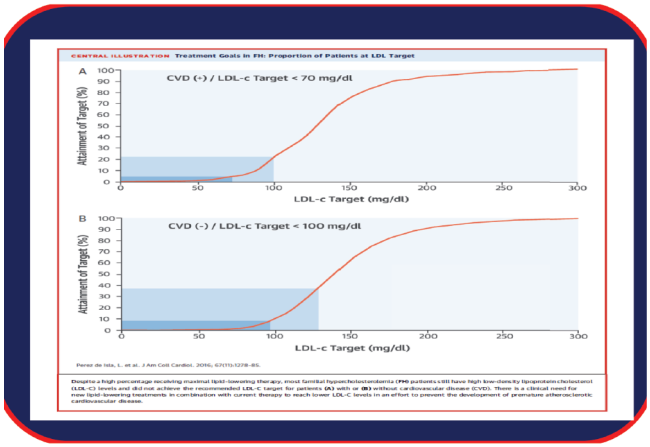
Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia

5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up

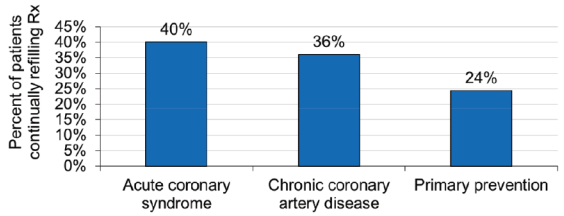
Leopoldo Perez de Isla, MD,[a,b] Rodrigo Alonso, MD,[b,c] Gerald F. Watts, MD,[d,e] Nelva Mata, MD,[b,f] Adriana Saltijeral Cerezo, MD,[b,g] Ovidio Muñiz, MD,[h] Francisco Fuentes, MD,[i] José Luis Diaz-Diaz, MD,[j] Raimundo de Andrés, MD,[k] Daniel Zambón, MD,[l] Patricia Rubio-Marin, MD,[m] Miguel A. Barba-Romero, MD,[n] Pedro Saenz, MD,[o] Juan F. Sanchez Muñoz-Torrero, MD,[p] Ceferino Martinez-Faedo, MD,[q] José P. Miramontes-Gonzalez, MD,[r] Lina Badimón, MD,[a] Pedro Mata, MD,[b] for the SAFEHEART Investigators

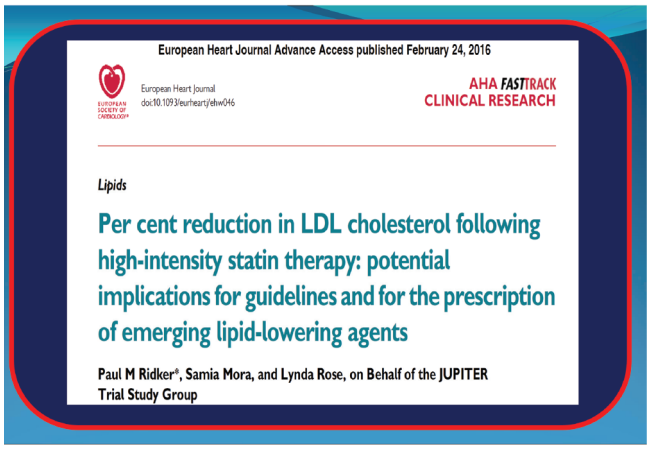


Although plasma low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration decreased at follow-up, LDL-C goals, as defined by recent international recommendations on familial hypercholesterolemia (FH), were reached in <10% of cases. Nevertheless, there was an increase in the percentage of subjects who reached recommended goals at follow-up compared with at study entry, whether the patient had a history of atherosclerotic cardiovascular disease (CVD [+]) or had no such history (CVD [−]).



Συμμόρφωση στις στατίνες μετά από 2 έτη αγωγής





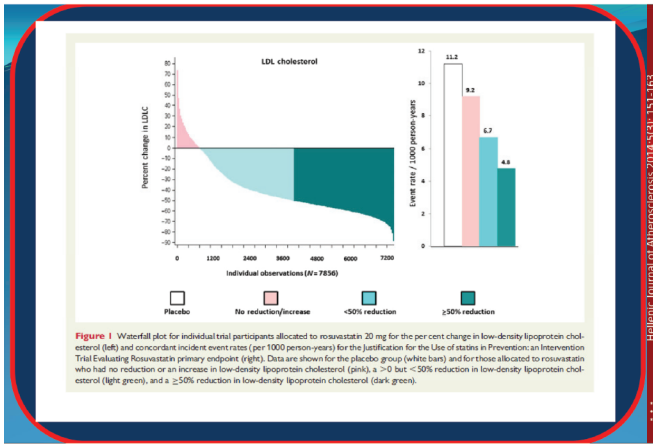


Figure 1 Waterfall plot for individual trial participants allocated to rosuvastatin 20 mg for the per cent change in low-density lipoprotein cholesterol (left) and concordant incident event rates (per 1000 person-years) for the Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin primary endpoint (right). Data are shown for the placebo group (white bars) and for those allocated to rosuvastatin who had no reduction or an increase in low-density lipoprotein cholesterol (pink), a >0 but <50% reduction in low-density lipoprotein cholesterol (light green), and a ≥50% reduction in low-density lipoprotein cholesterol (dark green).



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ (3)

πχ. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ATORVA (40mg/d): LDL CHOL 112mg/dl
ΠΡΟΣΘΗΚΗ EZETIMIBE (10mg/d): ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΚΑΤΑ ~ 20%: LDL CHOL 86mg/dl

(ΥΠΑΡΧΕΙ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΣ ΕΤΟΙΜΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ➡ ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΩΓΗ)

2ο ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΕΝΑΡΙΟ:

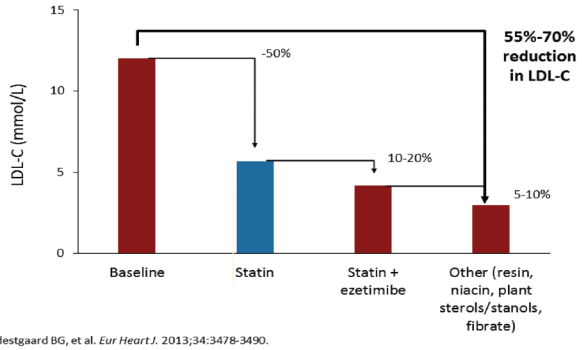
Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ FH ΚΑΙ ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ

ΣΤΟΧΟΣ LDL CHOL < 70mg/dl

ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ: ΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ PCSK9 (EVOLOCUMAB/ALIROCUMAB)

ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ LDL CHOL ΚΑΤΑ ~ 50%

Reduction in LDL-C in FH With Combination Lipid-Lowering Therapy



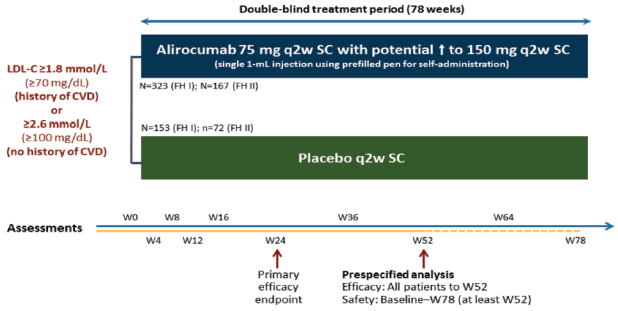
Nordestgaard BG, et al. *Eur Heart J.* 2013;34:3478-3490.

Proportion of FH Patients on LDL-C Targets for Different Treatment Goals

	Attainment of Target
LDL-C <2.5 mmol/L	21%
>50% LDL-C reduction	47%

Pijlman AH, et al. *Atherosclerosis.* 2010;209:189-194.

ODYSSEY FH I and FH II Studies



Kastelein JJ, et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014;28:281-289.

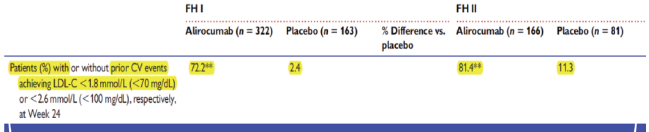
FH I and FH II—Results at Week 24

	LDL Mean (SE) % Change From Baseline to Week 24		LS Mean Difference (SE) vs Placebo
	FH I	FH II	
Alirocumab	-48.8%	-48.7%	-57.9% (2.7%) *P*<.0001
Placebo	9.1%	2.8%	-51.4% (3.4%) *P*<.0001

ITT analysis

Kastelein JJ, et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014;28:281-289.

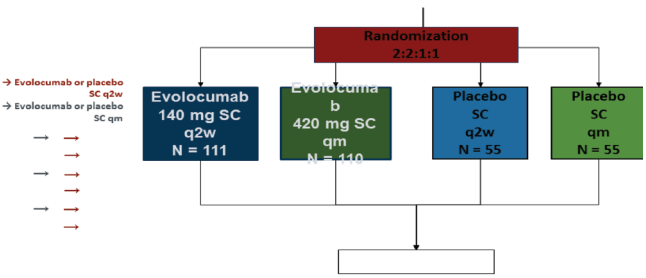
ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia



~5% FH ασθενείς με ΣΝ είχαν LDLχ <70 mg/dl με στατίνη ± εζετιμίμπη
έναντι ~ 75% αυτών που ελάμβαναν στατίνες + alirocumab

Kastelein J. Eur Heart J 2015;36:2996-3003

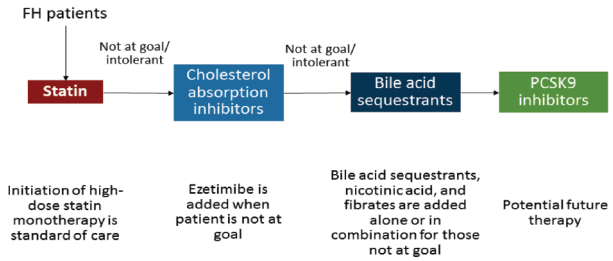
RUTHERFORD-2 Study Design



RUTHERFORD-2
Mean Percentage Change From Baseline in LDL-C in the 4 Groups

Week 12 from baseline (%)	-2.0% (-6.9 to 2.9)	-61.3% (-64.7 to -57.8)	<.0001	5.5% (-0.9 to 12.0)	-55.7% (-60.2 to -51.3)	<.0001

Treatment Algorithm for FH



Adapted from Sniderman A, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1935-1947.

PCSK9 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ: ΚΑΙ ΤΩΡΑ ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ;



Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 6(Συμπλήρωμα):3–8

Συμφωνία (Consensus) ειδικών για την ορθολογική χορήγηση των αναστολέων της PCSK9

Β. Άθυρος,[1] Θ. Αλεξανδρίδης,[2] Δ. Αλεξόπουλος,[3] Α. Αχείμαστος,[4] Π. Βάρδας,[5] Δ. Βλαχάκος,[6] Χ. Βλαχόπουλος,[7] Ε. Γαγωτάκης,[8] Ι. Γουδέβενος,[9] Ευ. Δρογκάρη,[10] Μ. Ελισάφ,[11] Ι. Ιωαννίδης,[12] Γ. Κολοβού,[13] Β. Κώτσης,[14] Ι. Λεκάκης[15] Ευ. Λυμπερόπουλος,[16] Α. Μελιδώνης,[17] Α. Μπαργιώτα,[18] Ε. Μπιλιανού,[19] Β. Νικολάου,[20] Γ. Ντάιος,[21] Ν. Παπάνας,[22] Στ. Παππάς,[23] Χ. Πίτσαρος,[24] Λ. Ραλλίδης,[25] Δ. Ρίχτερ,[26] Ι. Σκούμας,[27] Ν. Τεντολούρης,[28] Δ. Τζιακάς,[29] Κ. Τζιόμαλος,[30] Δ. Τούσουλης,[31] Α. Τσελέπης,[32] Κ. Τσιούφης,[33] Χ. Χρυσοχόου[34]

HELLENIC JOURNAL OF ATHEROSCLEROSIS
Official Publication of the Hellenic Atherosclerosis Society



HDL: Ένας συναρπαστικός αιώνας ανακαλύψεων και ανατροπών

Παπακώστα Ευγενία, Κωνσταντίνου Κατερίνα, Καραβία Α. Ελένη,
Ξεπαπαδάκη Εύα και Κυπραίος Η. Κυριάκος
Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, ΤΚ 265 00

Running Title: Ένας αιώνας έρευνας στην HDL

Διεύθυνση για ανάτυπα και άλλη αλληλογραφία: Κυριάκος Η. Κυπραίος, Καθηγητής Φαρμακολογίας, Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Πατρών, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, ΤΚ 265 00, τηλ: +302610969120, Fax: +302610996103
email: kkypreos@med.upatras.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Διαρκώς αυξανόμενα νέα δεδομένα από την βιβλιογραφία υποστηρίζουν σθεναρά πως αλλαγές στο μεταβολικό μονοπάτι της HDL, οι οποίες οδηγούν σε αλλαγές στο πρωτέωμα και τη λειτουργία της, φαίνεται να έχουν αιτιολογικό αντίκτυπο σε έναν αριθμό μεταβολικών διαταραχών. Παρακάτω, παρέχουμε μια κριτική επισκόπηση των πιο πρόσφατων και καινοτόμων ευρημάτων, συσχετίζοντας τις ιδιότητες και την λειτουργικότητα της HDL με ποικίλες παθοφυσιολογικές διεργασίες και ασθένειες, όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, η φλεγμονή και η σήψη , καθώς και διάφορες νευροεκφυλιστικές νόσοι.

Λέξεις-κλειδιά:
HDL; Cardiovascular disease; obesity; type 2 diabetes mellitus; inflammation; disease

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από την αρχική της ανακάλυψη, το 1929 από τον Michel Macheboeuf *(1)*, η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (High Density Lipoprotein – HDL) υπήρξε ένα ενδιαφέρον μακρομοριακό σύμπλοκο πρωτεϊνών και λιπιδίων, προσφέροντας, διαρκώς, ενθουσιασμό και εκπλήξεις στην βιοϊατρική κοινότητα. Τις τελευταίες δεκαετίες, η HDL έχει προσελκύσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, κυρίως λόγω του σημαντικού ρόλου της στην αθηροπροστασία. Ωστόσο, πιο πρόσφατα ευρήματα προτείνουν έναν πολυλειτουργικό ρόλο της σε πολυάριθμες άλλες παθοφυσιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου, καθώς και της ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης του πλάσματος *(2)*.

Η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL χοληστερόλης (HDL-C) και του κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, η οποία, αρχικά, ταυτοποιήθηκε από τους πρωτοπόρους λιπιδιολόγους John Gofman *(3)* και Richard Havel *(4)* και αργότερα επιβεβαιώθηκε από την κλινική μελέτη Framingham *(5)* και πολυάριθμες άλλες κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες *(2;6-8)*, οδήγησε σε μια αρχή που κυριάρχησε στην λιπιδολογία από τη δεκαετία του 1950 μέχρι και σήμερα: τα υψηλά επίπεδα HDL-C στο πλάσμα έχουν προστατευτικό χαρακτήρα έναντι της ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης. Βασισμένες στην αρχή αυτή, πρόσφατες προσπάθειες φαρμακευτικής αντιμετώπισης του διαρκώς αυξανόμενου επιπολασμού της στεφανιαίας νόσου (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/) επικεντρώθηκαν αποκλειστικά στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C. Ωστόσο, η αποτυχία αυτών των πειραματικών φαρμάκων να μειώσουν την νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της στεφανιαίας νόσου *(2;8)* οδήγησε στο συμπέρασμα πως η αποκλειστική στόχευση της αύξησης των επιπέδων της HDL-C στο πλάσμα ίσως να μην αποτελεί αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη και τη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου *(2;7)*. Επιπλέον, ενισχύθηκε η άποψη πως η λειτουργικότητα των HDL σωματιδίων φέρει πολύ πιο σημαντικό αθηροπροστατευτικό ρόλο, σε σχέση με τα ίδια τα επίπεδα της HDL-C *(2;7)*.

Η λειτουργικότητα της HDL αναφέρεται στις ευεργετικές ιδιότητες του σωματιδίου της HDL, όπως

αυτές καθορίζονται από το πρωτεϊνικό και λιπιδαιμικό περιεχόμενο της HDL, και περιλαμβάνουν την εκροή και την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης, τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις της, τη διέγερση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου, καθώς και τη ρύθμιση των επιπέδων τριγλυκεριδίων στο πλάσμα *(2;7;9)*. Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι, η σημασία της σχέσης πρωτεϊνών και λιπιδίων στην διευκρίνιση της παθογένεσης της αθηροσκλήρωσης και στην έγκαιρη διάγνωσή της, προτάθηκε αρχικά από τον Barr και συνεργ. το 1951 *(10)*.

Η πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών επικεντρώνεται στα επίπεδα της HDL-C. Αυτή η απλουστευμένη προσέγγιση της HDL χρονολογείται από την αρχή της ανακάλυψής της, όταν λίγα ήταν ακόμα γνωστά για τη δομή και την λειτουργία της. Ωστόσο, με την πρόοδο της έρευνας στις λιποπρωτεΐνες, κατέστη εμφανές ότι η HDL είναι πολύ πιο πολύπλοκη δομικά και λειτουργικά από μια "απλή χοληστερόλη" *(2)*. Πράγματι, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η HDL είναι ένα μίγμα διακριτών λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων τα οποία είναι ετερογενή στο μέγεθος και στη σύσταση τους σε λιπίδια και απολιποπρωτεΐνες, με την πυκνότητά τους να κυμαίνεται μεταξύ 1,063 έως 1,210g/ml *(11)*. Η ώριμη σφαιρική HDL περιέχει απολιποπρωτεΐνες σε ποσοστό 45-55% (% επί της μάζας), 26-32% φωσφολιπίδια, 15-20% εστεροποιημένη χοληστερόλη, 3-5% ελεύθερη χοληστερόλη, και τριγλυκερίδια σε ποσοστό περίπου 5% (TG) *(2;7)*. Οι διακυμάνσεις στο απολιποπρωτεϊνικό περιεχόμενο αυτών των σωματιδίων αποτελούν τη βάση της λειτουργικής ετερογένειας της HDL μεταξύ των διαφόρων ατόμων *(11)*, και οι διαφορές στη σύνθεση των λιπιδίων είναι αυτές που προσδίδουν στην HDL είτε δισκοειδές είτε σφαιρικό σχήμα *(2;7)*.

Στη βιογένεση των HDL σωματιδίων εμπλέκονται οι μεταφορείς λιπιδίων όπως οι κασέτες σύνδεσης της ATP A1 και G1 (ATP-binding cassette A1 – abca1, and G1 – ABCG1) και τα ένζυμα του πλάσματος λεκιθινο-χοληστερολική ακυλοτρανσφεράση (Lecithin:Cholesterol Acyl Transferase – LCAT), η πρωτεΐνη μεταφοράς των εστέρων χοληστερόλης (Cholesteryl-ester transfer protein – CEPT), και η πρωτεΐνη μεταφοράς των φωσφολιπιδίων (phospholipid transfer protein - PLTP) *(12-16)*. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ποντικών έδειξαν ότι εκτός από την απολιποπρωτεΐνη A-I (ApoA-I) ίσως και άλλες απολιποπρωτεΐνες, όπως η ApoE *(17)* και η ApoC-III *(18)*, να προάγουν την de novo βιοσύνθεση της HDL ανεξαρτήτως της προϋπάρχουσας κλασσικής HDL που περιέχει κυρίως την ApoA-I *(2)*. Η εστεροποιημένη χοληστερόλη αποτελεί το βασικό φορτίο λιπιδίων των ώριμων HDL σωματιδίων. Τη βιοσύνθεση της στην περιφέρεια ακολουθεί ο καταβολισμός της HDL, κυρίως στο ήπαρ, μέσω του μέλους Ι της κλάσης Β των υποδοχέων περισυλλεκτών (scavenger receptor class B type I – SR-BI), μιας γλυκοπρωτεΐνης της κυτταρικής επιφάνειας η οποία ανήκει στην οικογένεια των CD36 πρωτεϊνών *(19)*. Η βασική λειτουργία του SR-BI είναι η επιλεκτική πρόσληψη εστέρων χοληστερόλης (CE) από την HDL, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο το μέγεθός της *(20-23)*, που είναι και το τελικό βήμα της διαδικασίας η οποία είναι γνωστή ως «αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης».

Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν πως εκτός από την αθηροσκλήρωση και τη στεφανιαία νόσο, η HDL ίσως να παίζει θεμελιώδη ρόλο και στην παθολογία και τη θεραπεία και άλλων ασθενειών, όπως η νοσογόνος παχυσαρκία, η μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, μεταβολικοί νόσοι των οστών, η αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καθώς και πολυάριθμες παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στις επόμενες παραγράφους, παρουσιάζουμε μια επισκόπηση των νέων πληροφοριών, καταθέτοντας, παράλληλα, τη δική μας οπτική γωνία θεώρησης της εξέλιξης της φαρμακολογίας της HDL στο μέλλον.

Ο ρόλος της HDL στην παχυσαρκία και την ηπατική εναπόθεση λιπιδίων

Η συσσώρευση λίπους στο σώμα και η ηπατική εναπόθεση λιπιδίων, που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσανεξία στη γλυκόζη, συνδέονται στενά με την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ). Άτομα με ΜΣ έχουν επίσης δυσλιπιδαιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα και δραστικά μειωμένα επίπεδα HDL-C. Προκειμένου να ερευνήσουμε κάθε ενδεχόμενη συσχέτιση της παχυσαρκίας με την ποιότητα αλλά και λειτουργικότητα της

HDL, αρχικά εστιάσαμε την προσοχή μας στο σχετικό κλινικό παράδειγμα γρήγορης απώλειας βάρους μετά από χειρουργική επέμβαση βαριατρικής, η οποία συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο μετέπειτα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου *(24)*. Η ανάλυση της σύνθεσης των σωματιδίων της HDL έδειξε ότι η γρήγορη απώλεια βάρους συσχετιζόταν με μια σημαντική μεταβολή στη πρωτεϊνική σύσταση των HDL σωματιδίων, τα οποία, έξι μήνες μετά την επέμβαση, αντί για ApoE και ApoC-III απολιποπρωτεΐνες περιείχαν κυρίως την ApoA-I. Αυτή η αλλαγή της σύνθεσης συσχετιζόταν με σημαντική βελτίωση των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της HDL. Επιπλέον, παρατηρήσαμε αξιοσημείωτη βελτίωση της ενζυματικής δράσης των LCAT και CETP. Τα δεδομένα αυτά προσέφεραν μια αρχική ένδειξη ότι η μείωση της ApoA-I που εμπεριέχεται στην HDL συνδέεται με λιγότερο λειτουργική HDL σε παχύσαρκα άτομα.

Ως εκ τούτου, προκειμένου να προσδιορίσουμε εάν η HDL του πλάσματος διαθέτει αιτιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας και στην ηπατική εναπόθεση λιπιδίων, στρέψαμε την προσοχή μας στην μελέτη των επιμέρους μορίων που συμμετέχουν στο μεταβολικό μονοπάτι της HDL, σε πειραματικά μοντέλα ποντικών. Μέσω μιας σειράς πειραμάτων σε μυς με πλήρη έλλειψη είτε του ABCA1 *(abca1$^{-/-}$)*, είτε της ApoA-I *(apoa1$^{-/-}$)*, είτε της LCAT *(lcat$^{-/-}$)* είτε του SR-BI *(scarb1$^{-/-}$)* ανακαλύψαμε πως επιπρόσθετα του κλασικού ρόλου της στον μεταβολισμό της χοληστερόλης του πλάσματος, η HDL διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στον μεταγευματικό μεταβολισμό και την κάθαρση των τριγλυκεριδίων, που σχετίζονται με τον φαινότυπο της παχυσαρκίας *(18)*.

Για να διερευνήσουμε περαιτέρω την μηχανιστική συμμετοχή της βιογένεσης της HDL στην παχυσαρκία χρησιμοποιήσαμε ποντίκια με πλήρη έλλειψη της ApoA-I *(apoa1$^{-/-}$ ποντίκια)*, και οδηγηθήκαμε ξανά στο συμπέρασμα ότι η έλλειψη της κλασικής HDL που περιέχει ApoA-I επηρέασε σημαντικά τον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Τα συγκεκριμένα ποντίκια παρουσίασαν ενισχυμένη εντερική απορρόφηση των τριγλυκεριδίων της διατροφής, επιταχυμένη κάθαρση των μεταγευματικών τριγλυκεριδίων και μειωμένο ρυθμό ηπατικής παραγωγής τριγλυκεριδίων εμπεριεχομένων σε χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικά σωματίδια *(25)*. Αυτές οι μηχανιστικές μεταβολές στο μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων του πλάσματος συσχετίζονται με αύξηση της επαγόμενης από δίαιτα ηπατικής εναπόθεσης τριγλυκεριδίων και διαταραγμένη ηπατική ιστολογία στα *apoa1$^{-/-}$* ποντίκια συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποντίκια αγρίου τύπου, Παράλληλα, τα *apoa1$^{-/-}$* ποντίκια παρουσίασαν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη *(25)*. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως, η υπερέκφραση της ApoA-I$_{Milano}$, ένα μετάλλαγμα της ApoA-I με αυξημένη λειτουργικότητα που βρίσκεται υπό φαρμακευτική ανάπτυξη, και η οποία επιτυγχάνεται με διαμεσολαβούμενη από αδενοϊό μεταφορά του γονιδίου σε *apoa1$^{-/-}$* ποντίκια, οδήγησε σε αξιόλογη μείωση της ηπατικής εναπόθεσης λιπιδίων και της πρόσληψης σωματικού βάρους. Η παρατήρηση αυτή ενίσχυσε περαιτέρω την ιδέα του αιτιολογικού χαρακτήρα της έλλειψης της ApoA-I στην αύξηση του σωματικού βάρους και της ηπατικής εναπόθεσης λιπιδίων.

Παρομοίως με την έλλειψη της ApoA-I, η έλλειψη της λειτουργικής LCAT και επομένως η αναστολή της εστεροποίησης της χοληστερόλης στην δισκοειδή HDL του πλάσματος, συνδέθηκε με τροποποιημένο μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων του πλάσματος *(26)*. Τα *lcat$^{-/-}$* ποντίκια παρουσιάστηκαν, επιπλέον, επιρρεπή στην επαγόμενη από δίαιτα παχυσαρκία και στην ηπατική εναπόθεση λιπιδίων, ενώ ήταν ανθεκτικά στην ανάπτυξη δυσανεξίας στη γλυκόζη. Η μεταφορά, μέσω αδενοϊού, του ανθρώπινου γονιδίου της LCAT σε ποντίκια με πλήρη έλλειψή της, τα οποία τρέφονταν με διατροφή δυτικού τύπου για 12 εβδομάδες, προκάλεσε σημαντική βελτίωση στην ηπατική εναπόθεση λιπιδίων σε συνδυασμό με απώλεια σωματικού βάρους *(26)*. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως ποντίκια τα οποία έχουν ταυτοχρόνως πλήρη έλλειψη της LCAT και του υποδοχέα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης *(ldlr$^{-/-}$)*, εμφανίζουν αντίσταση στην επαγόμενη από δίαιτα παχυσαρκία αλλά, προφανώς το γεγονός αυτό υποδεικνύει τον κυρίαρχο ρόλο του υποδοχέα της LDL στην αύξηση του σωματικού βάρους και στην μεταβολική ενεργοποίηση του λευκού λιπώδους ιστού, όπως παρατηρήσαμε πρόσφατα *(27)*. Σε μια πιο πρόσφατη έρευνα παρατηρήσαμε, επίσης, ότι ο SR-BI, ο τελικός μοριακός παράγοντας του μεταβολικού μονοπατιού της HDL στην κυκλοφορία, ρυθμίζει τα επίπεδα της ApoE

του πλάσματος καθώς και των μεταγευματικών τριγλυκεριδίων στα ποντίκια *(28)*. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της έρευνάς μας έδειξαν ότι, η διατροφή υψηλών λιπαρών για 24 εβδομάδες *scarb1*$^{-/-}$ ποντικών προκαλεί την σταδιακή συσσώρευση σωματιδίων HDL που περιέχουν ApoE, η οποία τελικά οδηγεί σε ανεπαρκή λειτουργία της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LpL) στην κυκλοφορία. Σε απόκριση προς αυτή την αλλαγή, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του πλάσματος αυξάνουν και μαζί τους αυξάνεται και το μέγεθος των πλούσιων σε αυτά λιποπρωτεϊνών, με επακόλουθο την διαταραχή της κάθαρσης τους που διαμεσολαβείται από τον υποδοχέα της LDL, παρά την ταυτόχρονη αύξηση της έκφρασης του στο ήπαρ. Οι ανωτέρω μηχανιστικές μεταβολές οδηγούν σε αναστολή της μετακίνησης των διατροφικών λιπιδίων στο ήπαρ και άρα πρόληψη της ανάπτυξης μη-αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος καθώς και σε αντίσταση στην επαγόμενη από δίαιτα παχυσαρκία *(28)*. Σε συμφωνία με τα ευρήματα αυτά σε ποντικούς, δεδομένα από κλινικές δοκιμές βαριατρικής αναφέρουν ότι η γρήγορη απώλεια βάρους μετά από χειρουργείο συσχετίζεται με αυξημένη, επαγόμενη από τον SR-BI, εκροή εστέρων χοληστερόλης στην HDL, οδηγώντας σε αύξηση των μεγαλύτερων και πλούσιων σε εστέρες χοληστερόλης σωματιδίων της HDL *(29;30)*.

Ο ρόλος της HDL στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί μείζον παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, που επηρεάζει πάνω από 300 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως *(31)*. Πρόσφατα, ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στον ρόλο της HDL στη ρύθμιση της εκκριτικής λειτουργίας των β-κυττάρων και της ευαισθησίας των περιφερειακών ιστών στην ινσουλίνη, ενώ δεδομένα από πολυάριθμες μελέτες υποστηρίζουν ότι το πάγκρεας, καθώς και οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός θα μπορούσαν να επωφεληθούν από την βελτίωση της λειτουργικότητας της HDL *(32)*.

Έχει προταθεί ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL-C και της ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 *(32-34)*. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι η HDL συμβάλλει στην ευγλυκαιμία τόσο μέσω ινσουλινο-εξαρτώμενων όσο και μέσω ινσουλινο-ανεξάρτητων μονοπατιών *(35;36)*, ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη ίσως να αποτελεί αιτία για τα μειωμένα επίπεδα HDL-C στο πλάσμα, μέσω έμμεσων μηχανισμών που περιλαμβάνουν τους υποδοχείς τύπου Toll (Toll-like receptors- TLRs), τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) και διάφορα microRNAs (e.g miR33) *(37)*. Πράγματι, ισχυρά πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν πως η HDL έχει άμεση επίδραση στην περιφερειακή ευαισθησία στην ινσουλίνη και στην επαγόμενη από γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης από τα β-παγκρεατικά κύτταρα. Έγχυση ανασχηματισμένης HDL (rHDL) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μείωσε τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος, μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την πρόσληψη γλυκόζης σε σκελετικούς μυς *(38;39)*. Στην πραγματικότητα, η πρόσληψη γλυκόζης από ανθρώπινα πρωτογενή κύτταρα σκελετικού μυός αυξήθηκε, με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο, όταν αυτά καλλιεργήθηκαν παρουσία rHDL και ApoA-I *(40)*. Εκτός αυτού, σε C57BL/6 ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε ApoA-I, παρατηρήθηκε αύξηση της ικανότητας διάθεσης της γλυκόζης και της επαγόμενης από γλυκόζη έκκρισης ινσουλίνης *(41)*. Έχει προταθεί ότι αυτό ίσως να συμβαίνει μέσω της ενεργοποίησης της κινάσης της 5' μονοφωσφορικής αδενοσίνης (AMPK) *(42;43)* αφού έχει βρεθεί ότι ποντίκια με πλήρη έλλειψη της ApoA-I παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα φωσφορυλιωμένης AMPK και δυσανεξία στη γλυκόζη *(44)*. Το γεγονός αυτό έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενες παρατηρήσεις ότι η HDL αυξάνει τα επίπεδα του ενδοκυτταρικού ασβεστίου στους σκελετικούς μυς και επάγει τις δράσεις της κινάσης που διεγείρεται από το Ca+2/καλμοδουλίνη (Ca2+/calmodulin-stimulated kinase - CaMK) και την AMPK *(38)*. Επιπλέον, ανασυνδυασμένες ApoA-I και rHDL προάγουν την μετατόπιση του υποδοχέα 4 της γλυκόζης (GLUT4) προς την κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων των σκελετικών μυών, δίνοντας έτσι μια πιθανή εξήγηση σχετικά με την αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης *(42)*.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως πρόσφατες μελέτες στο εργαστήριό μας αποκάλυψαν έναν σημαντικό ρόλο της ApoA-I στη ρύθμιση των φαρμακολογικών δράσεων της μετφορμίνης, ενός κοινού φαρμάκου για την θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 *(45)*. Με τη χρήση πειραματικών μοντέλων ποντι-

κών, δείξαμε ότι, η ανεπάρκεια της ApoA-I ακυρώνει τα φαρμακολογικά αποτελέσματα της μετφορμίνης στην ομοιόσταση της γλυκόζης του πλάσματος και στην ηπατική εναπόθεση λιπιδίων. Με βάση αυτά, ενισχύεται περαιτέρω ο σημαντικός ρόλος της ApoA-I στην ανάπτυξη και τη θεραπεία του διαβήτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι επιδράσεις της ανεπάρκειας της ApoA-I στη φαρμακολογική δράση της μετφορμίνης ήταν ανεξάρτητα από την AMPK, αφού τόσο στα C57BL/6 όσο και στα *apoa1*$^{-/-}$ ποντίκια παρατηρήθηκαν παρόμοια επίπεδα φωσφορυλιωμένης AMPK *(45)*.

Σε αντίθεση με την άποψη ότι η δυσλειτουργία της HDL αποτελεί παράγοντα που συμβάλλει στον διαβήτη, μέσω ινσουλινο-εξαρτώμενων και ινσουλινο-ανεξάρτητων μονοπατιών, άλλα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο διαβήτης είναι αυτός που καθιστά την HDL δυσλειτουργική. Πράγματι, υπό συνθήκες υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιναιμίας η πρωτεΐνη που δεσμεύεται στο στοιχείο απόκρισης των υδατανθράκων (carbohydrate-responsive element-binding protein - ChREBP) και η πρωτεΐνη 1c που δεσμεύεται στο ρυθμιστικό στοιχείο απόκρισης των στερολών (sterol regulatory element-binding protein 1c – SREBP1c) ενεργοποιούνται στο ήπαρ *(46-48)* με αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης και της έκκρισης των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL), γεγονός που οδηγεί σε υπερτριγλυκεριδαιμία και ενισχυμένη ενεργοποίηση του CETP *(34;46;49)*. Αυτό με τη σειρά του προάγει τον εμπλουτισμό των σωματιδίων της HDL με τριγλυκερίδια ενώ παράλληλα μειώνει την περιεκτικότητά τους σε εστέρες χοληστερόλης *(46)*. Αυτός ο εμπλουτισμός της HDL την καθιστά ιδανικό υπόστρωμα για την ηπατική λιπάση (HL), η οποία μειώνει περαιτέρω το μέγεθος του πυρήνα της HDL. Σαν αποτέλεσμα, τα επίπεδα της HDL-C μειώνονται, ενώ τα επίπεδα της ελάχιστα λιπιδιωμένης ApoA-I αυξάνονται. Συνεπώς, η μείωση του πυρήνα της HDL, προκαλεί την απελευθέρωση της ApoA-I από την HDL και την απέκκρισή της στα ούρα, εξηγώντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα χαμηλότερα επίπεδα ApoA-I που παρατηρούνται στο πλάσμα ατόμων με διαβήτη τύπου 2 *(49)*. Επιπλέον, κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 μπορεί να γίνει όχι μόνο μέσω των χαμηλών επιπέδων της HDL-C, αλλά και μέσω των λόγων HDL-C προς ApoA-I και HDL-C προς ApoA-II *(39;50)*. Επιπρόσθετα, η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση της ApoA-I, η οποία πραγματοποιείται σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας, συμβάλει στη διαταραχή της εκροής της χοληστερόλης και της αντιοξειδωτικής ικανότητας της HDL, καθώς και στην μειωμένη ενεργοποίηση της LCAT *(51;52)*. Συγκεκριμένα, τα τελικά προϊόντα της γλυκοζυλίωσης έχει δειχθεί πως διαταράσσουν την εκροή της χοληστερόλης μέσω της αλληλεπίδρασής τους όχι μόνο με τα σωματίδια της HDL, αλλά και με τα περιφερειακά κύτταρα, όπου μειώνουν την έκφραση των ABCA1 και SR-B1 *(33;49;53;54)*.

Συνολικά, η τρέχουσα βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι τα υψηλά επίπεδα της λειτουργικής HDL βελτιώνουν τη δυσανεξία στη γλυκόζη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ωστόσο, φαίνεται πως υπάρχει ένας αυτοσυντηρούμενος κύκλος κατά τον οποίο η μειωμένη λειτουργικότητα της HDL προκαλεί μείωση της ευαισθησίας των περιφερειακών ιστών στην ινσουλίνη και μείωση της λειτουργίας των β-παγκρεατικών κυττάρων, γεγονός το οποίο με τη σειρά του προκαλεί περαιτέρω δυσλειτουργία στο μεταβολικό μονοπάτι της HDL. Αυτό επηρεάζει τα επίπεδα της HDL, συμβάλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο σε επιπλέον δυσανεξία στη γλυκόζη και προαγωγή του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Ο ρόλος της HDL στη φλεγμονή και σήψη από gram-αρνητικά βακτήρια

Η βακτηριακή σήψη είναι η κύρια αιτία θανάτου σε νοσηλευόμενους ασθενείς ιδιαιτέρως της εντατικής μονάδας. Η θνησιμότητα σε αυτή την περίπτωση οφείλεται στις κυτταροτοξικές δράσεις του λιποσακχαρίτη (Lipopolysaccharide - LPS), ο οποίος εντοπίζεται στην εξωτερική βακτηριακή μεμβράνη. Αν και ο λιποσακχαρίτης δεν είναι τοξικός όταν ενσωματώνεται στην μεμβράνη, η απελευθέρωσή του στην κυκλοφορία του αίματος κατά την αναπαραγωγή των βακτηρίων, την λύση τους ή τον θάνατό τους, πυροδοτεί φλεγμονώδη αντίδραση. Πιο ειδικά, το λιπίδιο Α, ένα δομικό συστατικό του λιποσακχαρίτη, *(55)*, προάγει την ανάπτυξη έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης η οποία διαμεσολαβείται από την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο παράγοντας-α νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor-α - TNFα), η ιντερλευκίνη-1β (interleukin-1β - IL-1β), και η ιντερλευκίνη-6 (interleukin-

6 - IL-6), οι οποίοι απελευθερώνονται κυρίως από μακροφάγα/μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα *(55)*. Ο πολυσακχαρίτης ταυτοποιήθηκε εξαιτίας της δέσμευσής του στον υποδοχέα 4 τύπου toll (Toll-like receptor 4 - TLR4) σε συνεργασία με άλλες πρωτεΐνες συμπεριλαμβανομένων των MD-2, CD14, και της δεσμευτικής του πολυσακχαρίτη πρωτεΐνης (LPS-binding protein - LBP) *(56)*. Η δεσμευτική του λιποσακχαρίτη πρωτεΐνη καταλύει την μεταφορά του στη CD14, προάγοντας έτσι την επαγόμενη από τον λιποσακχαρίτη κυτταρική ενεργοποίηση *(55;57)*. Προς αποφυγή έντονης ανοσολογικής απόκρισης σε απάντηση προς τον λιποσακχαρίτη, ο ξενιστής έχει αναπτύξει διάφορους μηχανισμούς ελέγχου οι οποίοι συμπεριλαμβάνουν ανασταλτικές της δέσμευσης του λιποσακχαρίτη πρωτεΐνες και τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος *(55)*. Κατά την έναρξη σοβαρής σήψης, η HDL-C της κυκλοφορίας μειώνεται τάχιστα. Ταυτόχρονα, το αμυλοειδές Α του ορού γίνεται το κυρίαρχο πρωτεϊνικό συστατικό της υπάρχουσας HDL (45 %) και σταδιακά, κατά την διάρκεια της αποκατάστασης, αντικαθίσταται από την ApoA-I *(58)*. Έχει δειχθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα HDL-C συσχετίζονται αντίστροφα με την δριμύτητα της σήψης και την ένταση της συστημικής φλεγμονώδους αντίδρασης *(59)*. Επιπλέον, σε υγιή άτομα χαμηλά επίπεδα της HDL-C συσχετίζονται με αυξημένη φλεγμονώδη απόκριση μετά από πρόκληση με ενδοτοξίνη συγκριτικά με άτομα που έχουν φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα HDL-C *(60)*, χωρίς η διαφορά αυτή να συνδέεται με διαφορές στην πρωτεϊνική σύσταση της HDL *(61)*. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις υποδεικνύουν ένα θετικό ρόλο της HDL στην προστασία ενάντια στην σήψη.

Προς αυτή την κατεύθυνση έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί μέσω των οποίων η HDL θα μπορούσε να διαμεσολαβεί στην προστασία ενάντια στην σήψη. Η HDL, όπως και άλλες λιποπρωτεΐνες του πλάσματος [η χαμηλης πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), οι πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες κ.α.], δεσμεύουν και εξουδετερώνουν τον λιποσακχαρίτη που προέρχεται από τα κατά Gram αρνητικά βακτήρια αλλά και το λιποτοιχοϊκό οξύ (lipoteichoic acid - LTA) προερχόμενο από τα κατά Gram θετικά βακτήρια *(62;63)*. Ποντίκια με έλλειψη της ApoA-I, τα οποία στερούνται HDL στην κυκλοφορία τους, επιδεικνύουν μειωμένη εξουδετέρωση του λιποσακχαρίτη στον ορό τους συγκριτικά με τα ζώα ελέγχου *(64)*. Επιπλέον, η υπερέκφραση της ApoA-I σε πειραματόζωα προκαλεί ήπια βελτίωση της επιβίωσής τους μετά από πρόκληση με λιποσακχαρίτη συγκριτικά με τα ζώα ελέγχου, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη HDL ενδέχεται να είναι προστατευτική του επαγόμενου από σήψη θανάτου. Έχει παρατηρηθεί ότι,σε ενδοτοξιναιμικούς αρουραίους, στους οποίους εγχύθηκε λιποσακχαρίτης κατόπιν εξωγενούς χορήγησης HDL, η HDL απέτρεψε την επαγόμενη από τον πολυσακχαρίτη πολυοργανική βλάβη μέσω μείωσης της παραγωγής του παράγοντα-α νέκρωσης των όγκων και του μονοξειδίου του αζώτου *(65)*.

Επιπλέον της εξουδετέρωσης του λιποσακχαρίτη, η HDL ασκεί τις προστατευτικές της δράσεις ενάντια στην σήψη προάγοντας και την κάθαρση του λιποσακχαρίτη. Για την ακρίβεια, έχει παρατηρηθεί ότι όλη η ποσότητα του λιποσακαρίτη στην κυκλοφορία του αίματος είναι προσδεμένη στην HDL *(66;67)*. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι η HDL επάγει την διαμεσολαβούμενη από τον SR-BI πρόσληψη του λιποσακχαρίτη *(68)*. Εξωγενής χορήγηση rHDL αναστέλλει, in vitro, πολύ αποτελεσματικά την επαγόμενη από τον λιποσακχαρίτη απελευθέρωση κυτταροκινών σε δείγματα ολικού αίματος *(56)*. Παρομοίως, παρατηρήθηκε ότι, ενδοφλέβια χορήγηση της rHDL σε υγιείς εθελοντές πριν την έναρξη ενδοτοξιναιμίας μείωσε σημαντικά την ένταση κλινικών συμπτωμάτων και την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-6, IL-8) ενώ, επίσης, εξασθένισε και την επαγόμενη από τον λιποσακχαρίτη ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, κυρίως μέσω καταστολής της έκφρασης του CD14 των μονοκυττάρων, του κύριου, δηλαδή, υποδοχέα του λιποσακχαρίτη *(69)*.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι σε μακροφάγα που ευαισθητοποίηθηκαν με λιποσακχαρίτη, η HDL επιλεκτικά παρεμπόδισε την ενεργοποίηση των αποκρινόμενων στην ιντερφερόνη γονιδίων τύπου Ι (type I interferon (IFN) responsive genes) *(70)*, για τα οποία είναι γνωστό ότι διαδραματίζουν ένα κρίσιμο ρόλο στην αντιϊκή απόκριση των κυττάρων, ενώ πλέον σύγχρονα δεδομένα εμπλέκουν τα αποκρινόμενα στην ιντερφερόνη γονίδια τύπου Ι και στην ανοσολογική απόκριση έναντι βακτηρίων. Η συγκεκριμένη ιδιότητα της HDL δεν απαιτεί την προγενέστερη δέσμευση του λιποσακχαρίτη σε αυτή *(70)*.

Επίσης, έχει δειχθεί ότι η HDL εξασθενεί και την επαγόμενη από τον λιποσακχαρίτη ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων *(71)*. Ένας επιπρόσθετος μηχανισμός μέσω του οποίου η HDL διεξάγει τον προστατευτικό της ρόλο ενάντια στην σήψη αφορά στην επαγωγή πρώιμης φλεγμονώδους απόκρισης στα κατά Gram αρνητικά βακτήρια μέσω καταστολής της ενεργότητας της δεσμευτικής του πολυσακχαρίτη πρωτεΐνης *(72)*, αυξάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ευαισθησία του ξενιστή στον λιποσακχαρίτη.

Πιστεύεται ότι η ApoA-I διακατέχει σημαντικό ρόλο στις αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες της HDL έχοντας προστατευτικές επιδράσεις ενάντια στην σήψη. Για την ακρίβεια, έχει δειχθεί ότι η ApoA-I άμεσα απενεργοποιεί τον λιποσακχαρίτη μέσω αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης *(73)*, οι οποίες διαμεσολαβούνται από τη καρβοξυτελική περιοχή της *(74)*. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η ApoA-I παρεμποδίζει την επαγόμενη από τον λιποσακχαρίτη απελευθέρωση των κυτταροκινών από ανθρώπινα μονοκύτταρα σε καλλιέργεια *(75)* και μειώνει τα επίπεδα του παράγοντα-α νέκρωσης των όγκων στην κυκλοφορία αρουραίων που είχαν ευαισθητοποιηθεί με λιποσακχαρίτη, βελτιώνοντας παράλληλα και την επιβίωσή τους *(76)*. Έχει προταθεί ότι η ApoA-I μπορεί να αναστέλλει τη δέσμευση του λιποσακχαρίτη στα μακροφάγα και μέσω αυτού του μηχανισμού να αναστέλλει την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες συσχετίζονται με την ανάπτυξη και εξέλιξη της σήψης. Στα τρωκτικά, η υπερέκφραση της ApoA-I (γεγονός που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης αυτής αλλά και της HDL στην κυκλοφορία) εξασθενεί την άμεσα επαγόμενη από τον λιποσακχαρίτη βλάβη στους πνεύμονες και στους νεφρούς *(77)*. Πολύ περισσότερο, η μείωση της επαγόμενης από τον λιποσακχαρίτη έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και του CD14 στο ήπαρ και στους πνεύμονες των ανωτέρω πειραματοζώων, υποδεικνύουν έναν προστατευτικό ρόλο της HDL έναντι της συστημικής φλεγμονής και της επακόλουθης πολυοργανικής βλάβης *(77)*. Παρόμοια με τα δεδομένα από τις μελέτες σε τρωκτικά, έχει παρατηρηθεί ότι και σε ανθρώπους τα χαμηλά επίπεδα HDL στην κυκλοφορία (υποαλφαλιποπρωτεϊναιμία) προκαθορίζουν αυξημένη επικράτηση των κλασσικών (φαγοκυτταρικών) $CD14^{++}/CD16^{-}$ και όχι των ενδιάμεσων $CD14^{++}/CD16^{+}$ μονοκυττάρων, ενισχύοντας ακόμη περισσότερο την συσχέτιση της HDL με της διαμεσολαβούμενη από τον λιποσακχαρίτη ανοσολογική απόκριση *(78)*. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η παρατήρηση ότι από την δομή της HDL σηπτικών ασθενών σχεδόν απουσιάζει εντελώς η απολιποπρωτεΐνη C-I (ApoC-I) *(79)*, μια ακόμη απολιποπρωτεΐνη που έχει δειχθεί ότι εμπεριέχει την αμινοξική αλληλουχία πρόσδεσης του λιποσακχαρίτη *(80)*. Όλα τα ανωτέρω επεξηγούν επαρκώς την ανικανότητα της HDL να αναστείλει την επαγόμενη από τον λιποσακχαρίτη ανοσολογική απόκριση αλλά και τον επερχόμενο θάνατο σε τρωκτικά με επαγόμενη από κατά Gram αρνητικά βακτήρια σήψη αλλά και σε σηπτικούς ασθενείς *(80)*.

Πολύ πρόσφατα, το εργαστήριό μας ασχολήθηκε με την διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ της ποιότητας των HDL σωματιδίων και των αντιφλεγμονωδών λειτουργιών αυτής σε συνθήκες επαγόμενης από τον λιποσακχαρίτη φλεγμονής. *(81)*. Καθώς είναι γνωστό ότι η LCAT αποτελεί πολύ σημαντικό ένζυμο στην ωρίμανση της HDL, μελετήσαμε εάν η έλλειψη της LCAT οδηγεί σε τροποποίηση της επαγόμενης από τον λιποσακχαρίτη ανοσολογικής απόκρισης. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η έλλειψη λειτουργικής LCAT ενισχύει σημαντικά αλλά και παρατείνει χρονικά την επαγόμενη από τον λιποσακχαρίτη ανοσολογική απόκριση *in vivo*, μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Αν και, ο ορός και η HDL που προερχόταν από ζώα με πλήρη έλλειψη της LCAT εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα να εξασθενούν in vitro την απόκριση στον παράγοντα-α νέκρωσης των όγκων κατά την επαγόμενη από τον λιποσακχαρίτη φλεγμονή, in vivo, η έλλειψη της LCAT συσχετίζεται με αυξημένο αριθμό μονοκυττάρων, λιγότερα προφλεγμονώδη μονοκύτταρα και εξασθενημένη απόκριση των μακροφάγων της περιτοναϊκή κοιλότητας στον λιποσακχαρίτη. Τα δεδομένα μας υποστηρίζουν ισχυρά ότι, στα τρωκτικά, η διαμεσολαβούμενη από την LCAT ωρίμανση της HDL διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξουδετέρωση του λιποσακχαρίτη της κυκλοφορίας αλλά και στον καθορισμό του αριθμού και του φαινοτύπου των μονοκυττάρων και των μακροφάγων. *(81)*.

Καταληκτικά, είναι φανερό ότι μια επισταμένη αναδρομή και επισκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας ευνοεί σε μεγάλο βαθμό την υπόθεση ότι απλή αύξηση των επιπέδων της HDL-C στο πλάσμα μάλλον δεν αντιπροσωπεύει μια αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση εξασθένισης της σήψης και των επακόλουθων αυτής επιπλοκών. Στο παρελθόν, έχουν δοκιμαστεί αρκετές θεραπευτικές προσεγγίσεις βασιζόμενες στα επίπεδα της HDL-C στην κυκλοφορία, κυρίως in vitro *(82)* ή in vivo σε ζωϊκά μοντέλα *(83;84)* ή στον άνθρωπο *(69;85)*. Ωστόσο, παρά τα όποια ενθαρρυντικά πρώιμα αποτελέσματα, καμία από αυτές τις προσεγγίσεις δεν έφτασε σε κλινική εφαρμογή κυρίως λόγω της δομικής πολυπλοκότητας της HDL, η οποία ενδεχομένως να επηρεάζει και την αντιφλεγμονώδη δράση της.

Μελλοντικές προοπτικές

Συσσωρευμένα νέα στοιχεία στη βιβλιογραφία υποστηρίζουν σθεναρά έναν αιτιολογικό ρόλο της δυσλειτουργικης HDL στην ανάπτυξη ενός συνόλου μεταβολικών και εγκεφαλικών διαταραχών. Πιο ειδικά, αλλαγές στο μεταβολικό μονοπάτι της HDL καθώς και στην πρωτεϊνική της σύσταση φαίνεται να επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τις ιδιότητες και τις λειτουργίες της. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες που εγκαθιδρύουν αυτή τη συσχέτιση δομής και λειτουργίας της HDL έχουν πραγματοποιηθεί είτε σε πειραματικά ζωικά μοντέλα είτε σε κύτταρα σε καλλιέργεια με πολύ λίγη από αυτή την πληροφορία να έχει επιβεβαιωθεί στον άνθρωπο. Ένα άλλο σημαντικό κομμάτι που λείπει από τον γρίφο της HDL, είναι η συσχέτιση μεταξύ του λιπιδικού περιεχομένου της HDL και της λειτουργικότητας των σωματιδίων της δεδομένου ότι οι μέχρι σήμερα μελέτες λιπιδομικής που έχουν πραγματοποιηθεί παρέχουν ασαφείς πληροφορίες *(86-88)*.

Αναμένεται ότι η σωστή κατανόηση της σχέσης δομής-λειτουργίας της HDL θα πυροδοτήσει επανάσταση όχι μόνο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας των ασθενειών που επηρεάζονται από την HDL, αλλά και στην ανάπτυξη περισσότερο αποτελεσματικών φαρμακευτικών προϊόντων που θα έχουν ως στόχο τη λειτουργικότητα της HDL και όχι την ποσότητα της HDL-C στην κυκλοφορία του αίματος. Αν και έως σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα από γονιδιωματικές μελέτες στον άνθρωπο που να συσχετίζουν γενετικούς πολυμορφισμούς με τη λειτουργικότητα της HDL, αποτελεί ισχυρή πεποίθησή μας ότι τέτοιες μελέτες θα υπάρξουν το αμέσως προσεχές διάστημα. Καθώς η έμφαση και το ενδιαφέρον τόσο της βασικής έρευνας όσο και των κλινικών μελετών πλέον μετατοπίζεται από τα επίπεδα της HDL-C στην κυκλοφορία του αίματος προς την λειτουργικότητά της και την συσχέτιση αυτής με διάφορες νόσους, τέτοιοι βιομάρτυρες – πολυμορφισμοί αναμένονται να είναι πολύτιμοι για την πρόβλεψη του κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου αλλά και άλλων, συσχετιζόμενων με την HDL, νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

1. Olson, R. E. (1998) J. Nutr. 128, 439S-443S.
2. Karavia, E. A., Zvintzou, E., Petropoulou, P. I., Xepapadaki, E., Constantinou, C., and Kypreos, K. E. (2014) Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 12, 521-532.
3. GOFMAN, J. W., GLAZIER, F., TAMPLIN, A., STRISOWER, B., and DE, L. O. (1954) Physiol Rev. 34, 589-607.
4. Havel, R. J., Eder, H. A., and BRAGDON, J. H. (1955) J. Clin. Invest 34, 1345-1353.
5. Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kannel, W. B., and Dawber, T. R. (1977) Am. J. Med. 62, 707-714.
6. Miller, G. J. and Miller, N. E. (1975) Lancet 1, 16-19.
7. Tsompanidi, E. M., Brinkmeier, M. S., Fotiadou, E. H., Giakoumi, S. M., and Kypreos, K. E. (2010) Atherosclerosis 208, 3-9.
8. Kypreos, K. E., Gkizas, S., Rallidis, L. S., and Karagiannides, I. (2013) Biochem. Pharmacol. 85, 1575-1578.
9. Rosenson, R. S., Brewer, H. B., Jr., Ansell, B. J., Barter, P., Chapman, M. J., Heinecke, J. W.,

Kontush, A., Tall, A. R., and Webb, N. R. (2015) Nat. Rev. Cardiol.
10. BARR, D. P., RUSS, E. M., and Eder, H. A. (1951) Am. J. Med. 11, 480-493.
11. Marcel, Y. L., Weech, P. K., Nguyen, T. D., Milne, R. W., and McConathy, W. J. (1984) Eur. J Biochem. 143, 467-476.
12. Soutar, A. K., Garner, C. W., Baker, H. N., Sparrow, J. T., Jackson, R. L., Gotto, A. M., and Smith, L. C. (1975) Biochemistry 14, 3057-3064.
13. Chroni, A., Liu, T., Gorshkova, I., Kan, H. Y., Uehara, Y., von Eckardstein, A., and Zannis, V. I. (2003) J. Biol. Chem. 278, 6719-6730.
14. Fitzgerald, M. L., Morris, A. L., Chroni, A., Mendez, A. J., Zannis, V. I., and Freeman, M. W. (2004) J. Lipid Res. 45, 287-294.
15. Kennedy, M. A., Barrera, G. C., Nakamura, K., Baldan, A., Tarr, P., Fishbein, M. C., Frank, J., Francone, O. L., and Edwards, P. A. (2005) Cell Metab 1, 121-131.
16. Gelissen, I. C., Harris, M., Rye, K. A., Quinn, C., Brown, A. J., Kockx, M., Cartland, S., Pack ianathan, M., Kritharides, L., and Jessup, W. (2006) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 26, 534-540.
17. Kypreos, K. E. and Zannis, V. I. (2007) Biochem. J. 403, 359-367.
18. Kypreos, K. E. (2008) Biochemistry 47, 10491-10502.
19. Krieger, M. (1999) Annu. Rev. Biochem. 68, 523-558.
20. Swarnakar, S., Temel, R. E., Connelly, M. A., Azhar, S., and Williams, D. L. (1999) J. Biol. Chem. 274, 29733-29739.
21. de, L. L.-M., Connelly, M. A., Drazul, D., Klein, S. M., Favari, E., Yancey, P. G., Williams, D. L., and Rothblat, G. H. (2001) J. Lipid Res. 42, 1969-1978.
22. Tall, A. R. (2008) J. Intern. Med. 263, 256-273.
23. Berge, K. E., Tian, H., Graf, G. A., Yu, L., Grishin, N. V., Schultz, J., Kwiterovich, P., Shan, B., Barnes, R., and Hobbs, H. H. (2000) Science 290, 1771-1775.
24. Piche, M. E., Martin, J., Cianflone, K., Bastien, M., Marceau, S., Biron, S., Hould, F. S., and Poirier, P. (2013) Metabolism.
25. Karavia, E. A., Papachristou, D. J., Liopeta, K., Triantaphyllidou, I. E., Dimitrakopoulos, O., and Kypreos, K. E. (2012) Mol. Med. 18, 901-912.
26. Karavia, E. A., Papachristou, D. J., Kotsikogianni, I., Triantafyllidou, I. E., and Kypreos, K. E. (2013) J. Nutr. Biochem. 24, 567-577.
27. Constantinou, C., Mpatsoulis, D., Natsos, A., Petropoulou, P. I., Zvintzou, E., Traish, A. M., Voshol, P. J., Karagiannides, I., and Kypreos, K. E. (2014) J. Lipid Res. 55, 1434-1447.
28. Karavia, E. A., Papachristou, N. I., Sakellaropoulos, G. C., Xepapadaki, E., Papamichail, E., Petropoulou, P. I., Papakosta, E. P., Constantinou, C., Habeos, I., Papachristou, D. J., and Kypreos, K. E. (2015) Biochemistry 54, 5605-5616.
29. Aron-Wisnewsky, J., Julia, Z., Poitou, C., Bouillot, J. L., Basdevant, A., Chapman, M. J., Clement, K., and Guerin, M. (2011) J. Clin. Endocrinol. Metab 96, 1151-1159.
30. Zvintzou, E., Skroubis, G., Chroni, A., Petropoulou, P. I., Gkolfinopoulou, C., Sakellaropolos, G., Gantz, D., Mihou, I., Kalfarentzos, F., and Kypreos, K. E. (2014) J. Clin. Lipidol. 8, 408-417.
31. Sun, Y., Zhang, Y., Li, N., Zhang, H., Zhou, L., and Shao, L. (2014) Exp. Ther. Med. 8, 991-997.
32. Morgantini, C., Natali, A., Boldrini, B., Imaizumi, S., Navab, M., Fogelman, A. M., Ferrannini, E., and Reddy, S. T. (2011) Diabetes 60, 2617-2623.
33. Okin, P. M., Hille, D. A., Wiik, B. P., Kjeldsen, S. E., Lindholm, L. H., Dahlof, B., and Devereux, R. B. (2013) Diabet. Med. 30, 1189-1197.
34. Vollenweider, P., von, E. A., and Widmann, C. (2015) Handb. Exp. Pharmacol. 224, 405-421.
35. von, E. A. and Sibler, R. A. (2011) Curr. Opin. Lipidol. 22, 26-32.
36. Drew, B. G., Rye, K. A., Duffy, S. J., Barter, P., and Kingwell, B. A. (2012) Nat. Rev. Endocrinol. 8, 237-245.

37. von, E. A. and Widmann, C. (2014) Cardiovasc. Res. 103, 384-394.
38. Drew, B. G., Duffy, S. J., Formosa, M. F., Natoli, A. K., Henstridge, D. C., Penfold, S. A., Thomas, W. G., Mukhamedova, N., de Court, Forbes, J. M., Yap, F. Y., Kaye, D. M., van, H. G., Febbraio, M. A., Kemp, B. E., Sviridov, D., Steinberg, G. R., and Kingwell, B. A. (2009) Circulation 119, 2103-2111.
39. Hwang, Y. C., Ahn, H. Y., Park, S. W., and Park, C. Y. (2014) Eur. J. Endocrinol. 171, 137-142.
40. Dalla-Riva, J., Stenkula, K. G., Petrlova, J., and Lagerstedt, J. O. (2013) J. Lipid Res. 54, 1275-1282.
41. Stenkula, K. G., Lindahl, M., Petrlova, J., Dalla-Riva, J., Goransson, O., Cushman, S. W., Krupinska, E., Jones, H. A., and Lagerstedt, J. O. (2014) Diabetologia 57, 797-800.
42. Dalla-Riva, J., Stenkula, K. G., Petrlova, J., and Lagerstedt, J. O. (2013) J. Lipid Res. 54, 1275-1282.
43. Song, P., Kwon, Y., Yea, K., Moon, H. Y., Yoon, J. H., Ghim, J., Hyun, H., Kim, D., Koh, A., Berggren, P. O., Suh, P. G., and Ryu, S. H. (2015) Cell Signal. 27, 1873-1881.
44. Han, R., Lai, R., Ding, Q., Wang, Z., Luo, X., Zhang, Y., Cui, G., He, J., Liu, W., and Chen, Y. (2007) Diabetologia 50, 1960-1968.
45. Karavia, E. A., Hatziri, A., Kalogeropoulou, C., Papachristou, N. I., Xepapadaki, E., Constantinou, C., Natsos, A., Petropoulou, P. I., Sasson, S., Papachristou, D. J., and Kypreos, K. E. (2015) Eur. J. Pharmacol. 10.1016/j.ejphar.2015.09.040.
46. Farbstein, D. and Levy, A. P. (2012) Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 10, 353-361.
47. Koo, S. H., Dutcher, A. K., and Towle, H. C. (2001) J. Biol. Chem. 276, 9437-9445.
48. Shimomura, I., Bashmakov, Y., and Horton, J. D. (1999) J. Biol. Chem. 274, 30028-30032.
49. Barter, P. J. (2013) Endocrinol. Metab (Seoul.) 28, 169-177.
50. Abbasi, A., Corpeleijn, E., Gansevoort, R. T., Gans, R. O., Hillege, H. L., Stolk, R. P., Navis, G., Bakker, S. J., and Dullaart, R. P. (2013) J. Clin. Endocrinol. Metab 98, E1352-E1359.
51. Nobecourt, E., Davies, M. J., Brown, B. E., Curtiss, L. K., Bonnet, D. J., Charlton, F., Januszewski, A. S., Jenkins, A. J., Barter, P. J., and Rye, K. A. (2007) Diabetologia 50, 643-653.
52. Santos-Gallego, C. G. and Rosenson, R. S. (2014) Curr. Cardiol. Rep. 16, 512.
53. Hoang, A., Murphy, A. J., Coughlan, M. T., Thomas, M. C., Forbes, J. M., O'Brien, R., Cooper, M. E., Chin-Dusting, J. P., and Sviridov, D. (2007) Diabetologia 50, 1770-1779.
54. Duell, P. B., Oram, J. F., and Bierman, E. L. (1991) Diabetes 40, 377-384.
55. Van Amersfoort, E. S., van Berkel, T. J., and Kuiper, J. (2003) Clin. Microbiol. Rev. 16, 379-414.
56. Parker, T. S., Levine, D. M., Chang, J. C., Laxer, J., Coffin, C. C., and Rubin, A. L. (1995) Infect. Immun. 63, 253-258.
57. Jerala, R. (2007) Int. J. Med. Microbiol. 297, 353-363.
58. van Leeuwen, H. J., Heezius, E. C., Dallinga, G. M., van Strijp, J. A., Verhoef, J., and van Kessel, K. P. (2003) Crit Care Med. 31, 1359-1366.
59. Wendel, M., Paul, R., and Heller, A. R. (2007) Intensive Care Med. 33, 25-35.
60. Birjmohun, R. S., van Leuven, S. I., Levels, J. H., van, '., V, Kuivenhoven, J. A., Meijers, J. C., Levi, M., Kastelein, J. J., van der Poll, T., and Stroes, E. S. (2007) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 27, 1153-1158.
61. Levels, J. H., Geurts, P., Karlsson, H., Maree, R., Ljunggren, S., Fornander, L., Wehenkel, L., Lindahl, M., Stroes, E. S., Kuivenhoven, J. A., and Meijers, J. C. (2011) Proteome. Sci. 9, 34.
62. Grunfeld, C., Marshall, M., Shigenaga, J. K., Moser, A. H., Tobias, P., and Feingold, K. R. (1999) J. Lipid Res. 40, 245-252.
63. Murch, O., Collin, M., Hinds, C. J., and Thiemermann, C. (2007) Intensive Care Med. 33, 13-24.
64. Guo, L., Ai, J., Zheng, Z., Howatt, D. A., Daugherty, A., Huang, B., and Li, X. A. (2013) J. Biol. Chem. 288, 17947-17953.

65. Lee, R. P., Lin, N. T., Chao, Y. F., Lin, C. C., Harn, H. J., and Chen, H. I. (2007) Res. Nurs. Health 30, 250-260.
66. Ulevitch, R. J., Johnston, A. R., and Weinstein, D. B. (1979) J. Clin. Invest 64, 1516-1524.
67. Ulevitch, R. J., Johnston, A. R., and Weinstein, D. B. (1981) J. Clin. Invest 67, 827-837.
68. Vishnyakova, T. G., Bocharov, A. V., Baranova, I. N., Chen, Z., Remaley, A. T., Csako, G., Eggerman, T. L., and Patterson, A. P. (2003) J. Biol. Chem. 278, 22771-22780.
69. Pajkrt, D., Doran, J. E., Koster, F., Lerch, P. G., Arnet, B., van der Poll, T., ten Cate, J. W., and van Deventer, S. J. (1996) J. Exp. Med. 184, 1601-1608.
70. Suzuki, M., Pritchard, D. K., Becker, L., Hoofnagle, A. N., Tanimura, N., Bammler, T. K., Beyer, R. P., Bumgarner, R., Vaisar, T., de Beer, M. C., de Beer, F. C., Miyake, K., Oram, J. F., and Heinecke, J. W. (2010) Circulation 122, 1919-1927.
71. Murphy, A. J., Woollard, K. J., Suhartoyo, A., Stirzaker, R. A., Shaw, J., Sviridov, D., and Chin-Dusting, J. P. (2011) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 31, 1333-1341.
72. Thompson, P. A. and Kitchens, R. L. (2006) J. Immunol. 177, 4880-4887.
73. Emancipator, K., Csako, G., and Elin, R. J. (1992) Infect. Immun. 60, 596-601.
74. Henning, M. F., Herlax, V., and Bakas, L. (2011) Innate. Immun. 17, 327-337.
75. Flegel, W. A., Baumstark, M. W., Weinstock, C., Berg, A., and Northoff, H. (1993) Infect. Immun. 61, 5140-5146.
76. Humphries, S. E., Whittall, R. A., Hubbart, C. S., Maplebeck, S., Cooper, J. A., Soutar, A. K., Naoumova, R., Thompson, G. R., Seed, M., Durrington, P. N., Miller, J. P., Betteridge, D. J., and Neil, H. A. (2006) J. Med. Genet. 43, 943-949.
77. Li, Y., Dong, J. B., and Wu, M. P. (2008) Eur. J. Pharmacol. 590, 417-422.
78. Sala, F., Cutuli, L., Grigore, L., Pirillo, A., Chiesa, G., Catapano, A. L., and Norata, G. D. (2013) Int. J. Cardiol. 168, 2886-2889.
79. Barlage, S., Frohlich, D., Bottcher, A., Jauhiainen, M., Muller, H. P., Noetzel, F., Rothe, G., Schutt, C., Linke, R. P., Lackner, K. J., Ehnholm, C., and Schmitz, G. (2001) J. Lipid Res. 42, 281-290.
80. Berbee, J. F., van der Hoogt, C. C., Kleemann, R., Schippers, E. F., Kitchens, R. L., van Dissel, J. T., Bakker-Woudenberg, I. A., Havekes, L. M., and Rensen, P. C. (2006) FASEB J. 20, 2162-2164.
81. Petropoulou, P. I., Berbee, J. F., Theodoropoulos, V., Hatziri, A., Stamou, P., Karavia, E. A., Spyridonidis, A., Karagiannides, I., and Kypreos, K. E. (2015) Biochim. Biophys. Acta.
82. Gupta, H., Dai, L., Datta, G., Garber, D. W., Grenett, H., Li, Y., Mishra, V., Palgunachari, M. N., Handattu, S., Gianturco, S. H., Bradley, W. A., Anantharamaiah, G. M., and White, C. R. (2005) Circ. Res. 97, 236-243.
83. Datta, G., Gupta, H., Zhang, Z., Mayakonda, P., Anantharamaiah, G. M., and White, C. R. (2011) J. Clin. Exp. Cardiolog. 2.
84. Zhang, Z., Datta, G., Zhang, Y., Miller, A. P., Mochon, P., Chen, Y. F., Chatham, J., Anantharamaiah, G. M., and White, C. R. (2009) Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol 297, H866-H873.
85. Sharifov, O. F., Xu, X., Gaggar, A., Grizzle, W. E., Mishra, V. K., Honavar, J., Litovsky, S. H., Palgunachari, M. N., White, C. R., Anantharamaiah, G. M., and Gupta, H. (2013) PLoS. One. 8, e64486.
86. Kontush, A., Lindahl, M., Lhomme, M., Calabresi, L., Chapman, M. J., and Davidson, W. S. (2015) Handb. Exp. Pharmacol. 224, 3-51.
87. Kontush, A., Lhomme, M., and Chapman, M. J. (2013) J. Lipid Res. 54, 2950-2963.
88. Kontush, A. and Chapman, M. J. (2010) Curr. Opin. Lipidol. 21, 312-318.

Ο ρόλος της γενετικής στη διάγνωση και αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων

Καριόλου Α. Μάριος
Σχολή Μοριακής Ιατρικής Κύπρου
Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου

Στο δυτικό κόσμο και σε όλες τις αναπτυσσόμενες χώρες, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πιο κοινή αιτία ανθρώπινης νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα έξοδα που απαιτούνται συνήθως από τα διάφορα Ευρωπαϊκά συστήματα υγείας, για την θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, θεωρούνται εξαιρετικά υψηλά και μπορεί να φτάνουν μέχρι και το ποσό των 200 δισεκατομμυρίων ευρώ κάθε χρόνο (CRDIS).

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν ένα σημαντικό μέρος των νοσημάτων που η επιστημονική κοινότητα ονομάζει πολυπαραγοντικά με την έννοια ότι για την εκδήλωση ή την έκφραση τους χρειάζεται ένας περίπλοκος συνδυασμός γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι το οικογενειακό ιστορικό, η παχυσαρκία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και διάφοροι άλλοι γνωστοί αλλά και άγνωστοι παράγοντες (Mendis et al., 2011).

Όπως έχει αναφερθεί πιο πάνω, το γενετικό υπόβαθρό μπορεί να διαδραματίσει ένα σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Παρά το γεγονός ότι η αλληλουχία του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι 99,5% ταυτόσημη μεταξύ όλων των ανθρώπων, το υπόλοιπο 0,5% είναι περισσότερο από επαρκές για να προσδώσει, σε κάθε άνθρωπο, το μοναδικό του γονιδίωμα. Η ανάπτυξη της βιοποικιλότητας και της μοναδικότητας του κάθε γονιδιώματος εντός ή μεταξύ διαφορετικών ειδών οφείλεται κυρίως στα “σφάλματα” που γίνονται στη διαδικασία αντιγραφής του γενετικού υλικού. Οι περισσότερες από αυτές τις αλλαγές, κατά την αντιγραφή του DNA, αναφέρονται στην γενετική σαν σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms ή SNPs ή μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί). Οι σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί αντιπροσωπεύουν το 94% των “σφαλμάτων” που γίνονται κατά την αντιγραφή του γενετικού υλικού (Bhangale et al., 2005, Carlson, 2007). Βεβαίως, υπάρχουν και άλλες μορφές αλλαγών που παρατηρούνται στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων και περιλαμβάνουν αναδιατάξεις, διπλασιασμούς, μετατοπίσεις κ.α. Εάν και εφόσον οι αλλαγές στο DNA υπάρξουν και στο DNA των αναπαραγωγικών κυττάρων (σπερματικά κύτταρα και ωοκύτταρα), τότε αυτές περνούν από μία γενεά στην άλλη. Οι αλλαγές (π.χ. μεταλλάξεις) που γίνονται κατά την αντιγραφή του γενετικού υλικού ενός οργανισμού και είναι ευεργετικές ενδέχεται να διατηρηθούν και η συχνότητα τους να αυξηθεί. Αντίθετα, επιβλαβείς μεταλλάξεις θα παραμείνουν σπάνιες ή θα εξαλειφθούν. Σήμερα γνωρίζουμε ότι υπάρχουν περίπου 3,3 εκατομμύρια σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί ανά γονιδίωμα που μπορούν να εξηγήσουν πάνω από 80% την ποικιλότητα που παρατηρείται στον ανθρώπινο φαινότυπο (Stranger et al., 2007). Επίσης, γενετική ποικιλομορφία παρατηρείται και στα εξόνια (περιοχές στο DNA που κωδικοποιούν πρωτεΐνες) του κάθε ανθρώπινου γονιδιώματος που εμπερικλείουν ένα σημαντικό αριθμό αλλαγών που μπορεί να ξεπερνά τις 20.000. Αποτελεί, ως εκ τούτου, μεγάλη πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα να μπορέσει να καθορίσει ποιες από αυτές τις πολλές “αλλαγές” στην αλληλουχία του DNA συσχετίζονται ή ευθύνονται για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων (Ng et al., 2008; Marian και Belmont, 2011).

Τα τελευταία χρόνια, καταβάλλεται προσπάθεια αντί της χρήσης του όρου “μετάλλαξη” ή “πολυμορφισμός” (συμπεριλαμβανομένου και των σημειακών νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών) να χρησιμοποιούνται πιο ουδέτεροι όροι όπως: “παραλλαγή αλληλουχίας” (sequence variant) ή “αλλαγή” (alteration) ή “παραλλαγή αλληλίου” (allelic variant).

Η γενετική έχει δώσει αρκετές πληροφορίες σε σχέση με αλλαγές που παρατηρούνται στο ανθρώπινο γενετικό υλικό και επηρεάζουν την ομαλή λειτουργία γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που έχουν άμεση σχέση με τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Οι αλλαγές αυτές, στο ανθρώπινο γονιδίωμα,

συσχετίζονται με τις κύριες πρωτοπαθείς (οικογενείς) δυσλιπιδαιμές. Το καλύτερο, ίσως παράδειγμα, είναι η οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FH ή Familial Hypercholesterolaemia) που αποτελεί τη πιο συχνή διαταραχή του μεταβολισμού που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης (T CHOL) και χοληστερόλης της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL CHOL) στο πλάσμα. Μέχρι σήμερα έχουν εντοπισθεί 1741-1835 (Angarica et al., 2016) παραλλαγές στην αλληλουχία βάσεων του γονιδίου του υποδοχέα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (LDLR ή Low density lipoprotein receptor) που προκαλούν, κατά κύριο λόγο, την οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Στην περίπτωση αυτή, η συμβολή της γενετικής είναι ότι η κλινική διάγνωση της FH μπορεί να θεωρηθεί βεβαία μετά από την γενετική ή μοριακή επιβεβαίωση της νόσου (Elisaf, 2015). Βεβαίως, πέραν των παραλλαγών στην αλληλουχία του LDLR, η FH μπορεί να παρατηρηθεί και λόγω παραλλαγών στην αλληλουχία των γονιδίων APO-B, PCSK9 and LDLRAP1 (Henderson et al., 2016). Παρομοίως, γονίδια που ενέχονται σε άλλες, κύριες, πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες αναφέρονται στους Πίνακες 1 και 2.

Ο τομέας της φαρμακογονιδιωματικής έχει να προσφέρει σημαντικά στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ των αλλαγών που μπορεί να παρατηρούνται στην αλληλουχία του γενετικού υλικού και της ανταπόκρισης στα φάρμακα που παρασκευάζονται για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μελέτες έχουν δείξει ότι Σημειακοί Νουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί στο γονίδιο που κωδικοποιεί το κυτόχρωμα P450 2C19 μπορεί να επηρεάσουν τον βαθμό στον οποίο η κλοπιδογρέλη (clopidogrel) αναστέλλει την συσσώρευση αιμοπεταλίων. Επίσης, οι μελέτες PLATO (Wallentin et al., 2010) και TRITON-TIMI 38 (Mega et al., 2009) έδειξαν ότι χορήγηση κλοπιδογρέλης στην παρουσία πολυμορφισμού στο γονίδιο του κυτοχρώματος CYP P450 2C19 συσχετίζεται με μείζονα καρδιακά συμβάματα συμπεριλαμβανομένου και της πιθανότητας θρόμβωσης μετά από την τοποθέτηση στέντ. Σημειακοί Νουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί στο κυτόχρωμα P450 2C9 σε συνδυασμό με πολυμορφισμούς στο γονίδιο Vitamin K epoxide reductase (VKORC) μπορεί να μεταβάλουν την ανταπόκριση στην φαρμακευτική αγωγή με βαρφαρίνη (warfarin). Τα τελευταία χρόνια έχουν κατασκευασθεί διάφορα φαρμακογενετικά μοντέλα με αλγόριθμους για την πρόβλεψη των δόσεων βαρφαρίνης που πρέπει να χορηγούνται. Στα μοντέλα αυτά, περιλαμβάνονται και οι πολυμορφισμοί στα γονίδια CYP P450 2C9 και VKORC1, το κάπνισμα, σχετική φαρμακευτική αγωγή, η ηλικία, το φύλο και ο δείκτης μάζας σώματος. Η εφαρμογή αυτών των αλγορίθμων έχει μελετηθεί σε διάφορες μελέτες που δείχνουν την χρησιμότητα τέτοιων προσεγγίσεων (Carlquist and Anderson, 2011, Jiang et al., 2016). Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι επηρεάζουν την ανταπόκριση ασθενών, με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε φαρμακευτική αγωγή στατίνης που τους χορηγείται. Πιο συγκεκριμένα, ετερόζυγοι ασθενείς με τύπου V μετάλλαξη στον υποδοχέα LDL (LDLR) εμφανίζουν υψηλότερη ποσοστιαία μείωση των επιπέδων της LDL-C και Apo-B μετά από θεραπεία με στατίνες σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν τύπου II LDLR μετάλλαξη (Miltiadous et al., 2005). Τα πιο πάνω παραδείγματα δείχνουν ότι μπορεί να υπάρχει συσχέτιση της δράσης των φαρμάκων για καρδειαγγειακά νοσήματα με το γενετικό υπόβαθρο των ασθενών που τα λαμβάνουν. Αντίθετα, τα αποτελέσματα μίας μεγάλης, πρόσφατης, μελέτης έδειξαν ότι κοινοί σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί δεν τροποποιούν το αποτέλεσμα συχνών συνταγογραφούμενων θεραπειών που δίδονται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης σε σχέση με την εμφάνιση περιστατικών εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικών επεισοδίων και αιφνιδίων θανάτων (Bis et al., 2015).

Ένα άλλο καλό παράδειγμα φαρμακογονιδιωματικής προσέγγισης είναι ο δυνατός συσχετισμός που έχει καταγραφεί μεταξύ του σημειακού νουκλεοτιδικού πολυμορφισμού rs4363657 και μυοπάθειας που παρατηρείται σε περίπου 10% των ασθενών στους οποίους χορηγούνται στατίνες (Link et al., 2008, Wilke et al., 2012, Carr et al., 2013). Ο πολυμορφισμός αυτός εντοπίζεται εντός του γονιδίου SLCO1B1 που εδράζεται στο χρωμόσωμα 12 και κωδικοποιεί το organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) το οποίο ρυθμίζει την ηπατική πρόσληψη των στατινών (Link et al., 2008). Αξίζει να σημειωθεί ότι, ο σημειακός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός rs4363657 δεν βρίσκεται σε κωδικοποιούμενη περιοχή του γονιδίου SLCO1B1 αλλά βρίσκεται σχεδόν σε πλήρη ανισορροπία σύνδεσης

με το σημειακό νουκλεοτιδικό πολυμορφισμό rs4149056 που έχει διασυνδεθεί με τον μεταβολισμό των στατινών. Ο πολυμορφισμός rs4149056 (c.T521C, p.V174A) βρίσκεται σε κωδικοποιούμενη περιοχή του εξονίου 5 του γονιδίου SLCO1B1. Οι συχνότητες των πολυμορφισμών του γονιδίου SLCO1B1 διαφέρουν από πληθυσμό σε πληθυσμό έτσι η επίδραση που μπορεί να έχει ο πολυμορφισμός αυτός (rs4149056) στην αγωγή στατινών εξαρτάται από το γενετικό υπόβαθρο του κάθε πληθυσμού που μελετάται (Santos et al., 2011).

Η αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών είναι μία μη χειρουργική επέμβαση που στοχεύει στη διάνοιξη στενωμένων ή αποφραγμένων στεφανιαίων αρτηριών. Η αγγειοπλαστική μπορεί να γίνει με απλή διάνοιξη της στεφανιαίας αρτηρίας που εμφανίζει στένωση με μπαλόνι ή και να συνοδευθεί από τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent). Μία από τις επιπλοκές που μπορεί να παρατηρηθεί, μετά από αγγειοπλαστική, είναι η επαναστένωση του αγγείου που οδηγεί πάλιν στην απόφραξη του αρτηριακού αυλού. Το ποσοστό επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική είναι αρκετά υψηλό, μειώνεται μεν με την τοποθέτηση ενδοστεφανιαίων ενδοπροθέσεων αλλά η διαδικασία αυτή έχει τις δικές της επιπλοκές ακόμη και με την χρήση φαρμακο-εκλυουσών προθέσεων (drug eluting stents ή DES). Παρόλη την πρόοδο που έχει επιτευχθεί στην αγγειοπλαστική και την χρήση φαρμακο-εκλυουσών προθέσεων, η επαναστένωση των αγγείων παραμένει, ακόμη και σήμερα, ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα (Alfonso et al., 2014). Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την επαναστένωση αγγείων. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι αρκετές γενετικές παραλλαγές ή σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί έχουν, στατιστικά, πολύ σημαντικές συσχετίσεις με την πιθανότητα επαναστένωσης των αγγείων μετά από αγγειοπλαστική (Dai et al., 2016). Οι προσπάθειες για να προσδιορισθούν συγκεκριμένοι γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την επαναστένωση συνεχίζονται με αμείωτη προσπάθεια και έχουν σαν, τελικό, στόχο να συμβάλουν στην πρόληψη του εν λόγω φαινομένου.

Τα τελευταία χρόνια έχουν διασυνδεθεί αρκετά επιγενετικά φαινόμενα με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο όρος επιγενετική αναφέρεται σε κληρονομικές αλλαγές στη έκφραση γονιδίων χωρίς να υπάρχουν αλλαγές στην αλληλουχία του μορίου του γενετικού υλικού. Έτσι παρατηρούνται αλλαγές στον φαινότυπο. Επιγενετικά φαινόμενα συμπεριλαμβάνουν την μεθυλίωση του γενετικού υλικού, τροποποίηση των ιστονών και μεταγραφή μη κωδικοποιούμενων μορίων RNA (ncRNAs). Η κατάσταση μεθυλίωσης του DNA ρυθμίζει διάφορους βιολογικούς μηχανισμούς που έχουν σχέση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η αθηροσκλήρωση, η φλεγμονή, υπέρταση και ο διαβήτης (Friso et al., 2008, Turunen et al., 2009, Baccarelli et al., 2010, Duthie, 2011, Voelter-Mahlknecht, 2016). Τροποποίηση των ιστονών μπορεί να επέλθει μέσω μηχανισμών που επηρεάζουν τα ένζυμα HAT (Histone acetyltransferase) και HDAC (Histone deacytylase) (Voelter-Mahlknecht, 2016). Στα μη κωδικοποιούμενα μόρια RNA (ncRNAs) περιλαμβάνονται τα μικρά RNAs (microRNA ή miRNA ή miRs), τα μικρά παρεμβαλλόμενα RNAs (short interfering RNAs ή siRNAs) και τα μακρά μη-κωδικοποιούμενα RNAs (long non-coding RNAs ή lncRNAs). Τα miRNAs είναι μικρές αλληλουχίες ncRNAs με μήκος 20-22 ζεύγη βάσεων που έχουν σημαντικές ρυθμιστικές λειτουργίες στο ανθρώπινο γονιδίωμα που στην συνέχεια επηρεάζουν την εκδήλωση ασθενειών. Τα miRNAs τις περισσότερες φορές ρυθμίζουν μετα-μεταγραφικά την έκφραση γονιδίων με την αναστολή της σύνθεσης πρωτεϊνών ή προωθούν τον κατακερματισμό των mRNA (Sonoki et al., 2015). Η έκφραση των miRNAs μελετάται με την χρήση μικροσυστοιχειών που κατασκευάζονται από διάφορες εταιρείες. Τα siRNAs αποτελούνται από 20-25 ζεύγη βάσεων και ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση, κυρίως μέσω της οδού παρεμβολής του RNA (RNAi) (Agrawal et al., 2003). Τα lncRNAs είναι πάνω από 200 ζεύγη βάσεων, μεταγράφονται από την RNA πολυμεράση II, είναι πολυαδενυλιωμένα, και υποβάλλονται σε αφαίρεση (splicing) τμημάτων του μορίου τους. Τα lncRNAs έχουν δομές υποκινητή και εκφράζονται σε όλο το γονιδίωμα (Mercer et al., 2009). Πρόσφατα, τα lncRNAs έχουν αναδειχθεί ως σημαντικοί παράγοντες στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης.

Τα miRNAs μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν διαγνωστικοί βιοδείκτες αφού εντοπίζονται στον ορό

και το πλάσμα των ανθρώπων και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τέτοια miRNAs, που μπορούν να χαρακτηρισθούν σαν βιοδείκτες, είναι τα miRNA-126 και miRNA-145, τα οποία μειώνονται στον ορό των ασθενών με στεφανιαία νόσο και τα miRNA-1, miRNA-133B, και miRNA-499, τα οποία είναι αυξημένα σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Voelter-Mahlknecht, 2016). Η δυνατότητα που υπάρχει σήμερα να στοχεύσει κάποιος τα miRNAs έτσι ώστε να μεταβάλει την έκφραση των γονιδίων που ρυθμίζονται από αυτά παρέχει διάφορες φαρμακογονιδιωματικές προσεγγίσεις που μπορούν να βοηθήσουν στην ανάπτυξη φαρμάκων που μπορεί να αποδειχθούν πολύ καλύτερα από αυτά που χρησιμοποιούνται σήμερα στην θεραπεία καρδιαγγειακών νοσημάτων (Voelter-Mahlknecht, 2016). Σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί που επηρεάζουν την έκφραση του lncRNA, CDKN2B-AS [επίσης γνωστό σαν ANRIL (antisense non-coding RNA in the INK4 locus)] συσχετίζονται με πολλές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης και της στεφανιαίας νόσου. Πρόσφατα έχουν υπάρξει προσεγγίσεις στην δημιουργία φαρμάκων που ρυθμίζουν το ANRIL που συσχετίζεται με τον γονιδιακό τόπο στο χρωμόσωμα 9p21.3 με προδιάθεση στην αθηροσκλήρωση (Voelter-Mahlknecht, 2016).

Παρόλο που μέχρι σήμερα υπάρχουν πολλές μελέτες που τεκμηριώνουν την συσχέτιση επιγενετικών φαινομένων με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, εντούτοις ακόμη να υπάρξουν οποιεσδήποτε φαρμακευτικές αγωγές που να έχουν εγκριθεί για ανθρώπινη χρήση. Είναι όμως βέβαιο ότι στο εγγύς μέλλον θα υπάρξουν τέτοιες προσεγγίσεις για την θεραπεία καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Σε ότι αφορά την γονιδιακή θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, οι φυσιολογικές αλλά και δομικές διαφορές μεταξύ ζωικών μοντέλων και τον άνθρωπο εξακολουθούν να αποτελούν πρόκληση στην εφαρμογή της ασφαλούς γονιδιακής θεραπείας σε ανθρώπους. Αναμφίβολα, για την επιτυχή εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας στον άνθρωπο, θα πρέπει να υπάρξουν τέτοια συστήματα που να μπορούν να παραδώσουν την θεραπεία με πολύ μεγαλύτερη ακρίβεια αλλά παράλληλα θα πρέπει να υπάρξουν και καλύτεροι μηχανισμοί που να επιτρέπουν την συνεχή έκφραση της θεραπευτικής γονιδιακής παρέμβασης. Όλα τα πιο πάνω προωθούνται σήμερα με διάφορες προσεγγίσεις έτσι ώστε στο μέλλον να μπορούν να γίνουν πραγματικότητα (Rincon et al., 2015).

Η ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας κατά τα τελευταία 5 έτη έχει συμβάλει έτσι ώστε η ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος να μπορεί να γίνει ταχύτερα και φθηνότερα. Σήμερα, χρησιμοποιώντας μεθοδολογίες Αλληλούχισης Επόμενης Γενιάς (Next Generation Sequencing ή NGS), οι επιστήμονες που ασχολούνται με την εξέταση του γενετικού υλικού μπορούν να αναλύσουν ολόκληρο το γονιδίωμα ενός ατόμου, βάση προς βάση, μέσα σε διάστημα λίγων ωρών. Ο αριθμός των πληροφοριών που λαμβάνονται με την εφαρμογή NGS είναι εξαιρετικά τεράστιος και αυτό οδήγησε στην δημιουργία του τομέα της βιοπληροφορικής. Ανεξάρτητα όμως με το γεγονός ότι η πληροφόρηση για την αλληλουχία του ανθρώπινου γενετικού υλικού είναι σήμερα εύκολα προσβάσιμη, παραμένει δύσκολο εγχείρημα να γνωρίζουμε τον ακριβή ρόλο που διαδραματίζει στην λειτουργία του ανθρώπινου σώματος κάθε αλλαγή στην αλληλουχία DNA. Έτσι, ενώ θα ήταν σχετικά εύκολο να μελετηθεί και να προσδιορισθεί η αλληλουχία βάσεων του DNA ενός ασθενή με καρδιαγγειακή νόσο, εξαιρουμένου παραλλαγών στο DNA που είναι γνωστό ότι προκαλούν παθήσεις καρδίας/αγγείων, θα ήταν πολύ πιο δύσκολο να συσχετισθούν οι αλλαγές που θα εντοπισθούν στο DNA με την κλινική εικόνα που παρουσιάζει ο ασθενής. Ανεξάρτητα με το πιο πάνω, οι μεθοδολογίες που στηρίζονται σήμερα στην αλληλούχιση επόμενης γενιάς προσφέρουν τεράστιες δυνατότητες για την εισαγωγή νέων προγραμμάτων πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ενώ στο παρελθόν γινόταν χρήση των όρων “εξατομικευμένη θεραπεία” αλλά έγιναν λίγα προς αυτή την κατεύθυνση, σήμερα η “εξατομικευμένη θεραπεία” βρίσκεται μέσα στα όρια της φαρμακογονιδιωματικής πραγματικότητας. Αναμφίβολα, στο εγγύς μέλλον, θα είναι μέρος της καθημερινής κλινικής πράξης. Στο σημείο αυτό, είναι σωστό, να γίνει αναφορά και στα τεράστια βιοηθικά διλήμματα που προκύπτουν από την εφαρμογή μεθόδων αλληλούχισης επόμενης γενιάς λόγω του ότι, ανάλογα με την προσέγγιση της αλληλούχισης, μπορούν να ληφθούν πολλές πληροφορίες που αφορούν τόσο το άτομο που εξετάζεται όσο και άλλα,

στενά, συγγενικά του πρόσωπα. Επομένως, όλες οι προσεγγίσεις αλληλούχισης επόμενης γενιάς, είναι σωστό να συνοδεύονται με ξεκάθαρη και κατανοητή ενημέρωση, σωστά διαμορφωμένα έντυπα συγκατάθεσης και ορθολογιστικούς μηχανισμούς διαφύλαξης των πολύ εμπιστευτικών δεδομένων που προκύπτουν.

Με δεδομένη την φαινοτυπική πολυπλοκότητα των κοινών καρδιαγγειακών νοσημάτων και ενόψει των δυσκολιών στον εντοπισμό παθογονικών παραλλαγών στο γενετικό υλικό, είναι φρόνιμο να διατηρούμε μία σχετική επιφύλαξη στον βαθμό συσχέτισης και ανάθεσης κλινικών επιπτώσεων με γενετικά δεδομένα. Για να επιτευχθεί αυτό στο μέλλον, χρειάζεται μία άριστη συνεργασία ιατρών, γενετιστών και άλλων επιστημόνων από άλλες ειδικότητες έτσι ώστε η γενετική επιστήμη να δώσει ακόμη πιο πολλές χρήσιμες πληροφορίες για την πρόληψη, καλύτερη και πιο συγκεκριμένη διάγνωση και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

1. Agrawal N, Dasaradhi PVN, Mohmmed A, Malhotra P, Bhatnagar RK, Mukherjee SK. RNA interference: Biology, mechanism, and applications. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2003, 67, 657–685.
2. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current Treatment of In-Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(24):2659-2673 [doi:10.1016/j.jacc.2014.02.545]
3. Angarica VE, Modesto Orozco M, Sancho J. Exploring the complete mutational space of the LDL receptor LA5 domain using molecular dynamics: linking SNPs with disease phenotypes in familial Hypercholesterolemia. Human Molecular Genetics. 2016, Vol. 25, No. 6 1233–1246 [doi: 10.1093/hmg/ddw004]
4. Baccarelli A, Rienstra M, Benjamin EJ. Cardiovascular epigenetics: basic concepts and results from animal and human studies. Circ Cardiovasc Genet. 2010;3(6):567–73. Epub 2010/12/16.
5. Bhangale TR, Rieder MJ, Livingston RJ, Nickerson DA. Comprehensive identification and characterization of diallelic insertion-deletion polymorphisms in 330 human candidate genes. Hum Mol Genet. 2005 Jan 1; 14(1):59–69. [PubMed: 15525656]
6. Bis JC, Sitlani C, Irvin R, Avery CL, Smith AV, Sun F et al. Drug-gene interactions of antihypertensive medications and risk of incident cardiovascular disease: A pharmacogenomics study from the CHARGE consortium. 2015, PLoS ONE 10(10): e0140496 [doi: 10.1371/journal.pone.0140496]
7. Carlson C. Considerations for SNP Selection. In: Michael, P.; Winer, SGJCS., editors. Genetic variation: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2007. p. 263-81.
8. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. Circulation. 2011 Dec 6; 124(23):2554–2559. [PubMed: 22144632]
9.Carr DF, O'Meara H, Jorgensen AL, Campbell J, Hobbs M, McCann G, van Staa T, Pirmohamed M. *SLCO1B1* Genetic Variant Associated With Statin-Induced Myopathy: A Proof-of-Concept Study Using the Clinical Practice Research Datalink. Clin. Pharmacol. Ther. 2013; 94: 695-701
10. CRDIS. Community research and development information service. http://www.cordis.europa.eu/home_en.html
11. Dai X, Wiernek S, Evans JP, Runge MS. Genetics of coronary artery disease and myocardial Infarction. *World J Cardiol* 2016 January 26; 8(1): 1-23
12. Duthie SJ. Epigenetic modifications and human pathologies: cancer and CVD. Proc Nutr Soc. 2011;70(1):47–56. Epub 2010/11/12.
13. Elisaf M. Διαταραχές του μεταβολισμού λιπιδίων: διάγνωση και αντιμετώπιση. Ιατρικές εκδόσεις Γιάννης Β. Παρισιάνος, 2015 [ISBN:978-960-9553-15-5]
14. Friso S, Pizzolo F, Choi SW, Guarini P, Castagna A, Ravagnani V, et al. Epigenetic control of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension. Atherosclerosis. 2008;199(2):323–327. Epub 2008/01/08.
15. Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial Hypercholesterolaemia. Journal of Biomedical Science (2016) 23:39 [DOI 10.1186/s12929-016-

0256-1]
16. Jiang N-X, Ge J-W, Xian Y-Q, Huang S-Y, and Li Y-S. Clinical application of a new warfarin-dosing regimen based on the CYP2C9 and VKORC1 genotypes in atrial fibrillation patients. Biomed Rep. 2016 Apr; 4(4): 453–458. doi:10.3892/br.2016.617.
17. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 789–799
18. Marian AJ, Belmont J. Strategic approaches to unraveling genetic causes of cardiovascular diseases. Circ Res. 2011 May 13; 108(10):1252–1269. [PubMed: 21566222]
19. Mendis S, Puska P, Norrving B (eds). Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. 2011 Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the Word Stroke Organization.
20. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med. 2009 Jan 22; 360(4):354–62. [PubMed: 19106084]
21. Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: Insights into functions. Nat. Rev. Genet. 2009, 10, 155–159.
22. Miltiadous G, Xenophontos S, Bairaktari E, Ganotakis M, Cariolou MA, Elisaf M. Genetic and Environmental Factors affecting the response to statin therapy in patients with molecularly defined familial hypercholesterolaemia. Pharmacogenet Genomics. 2005 Apr;15(4):219-225.
23. Ng PC, Levy S, Huang J, Stockwell TB, et al. Genetic variation in an individual human exome. PLoS Genet. 2008; 4(8):e1000160. [PubMed: 18704161]
24. Rincon MY, VandenDriessche T, Chuah MK. Gene therapy for cardiovascular disease: advances in vector development, targeting, and delivery for clinical translation. Cardiovascular Research. 2015, 108: 4–20
25. Santos PCJL, Soares RAG, Nascimento RM, Machado-Coelho GLL, Mill JG, Krieger JE, Pereira AC. SLCO1B1 rs4149056 polymorphism associated with statin-induced myopathy is differently distributed according to ethnicity in the Brazilian general population: Amerindians as a high risk ethnic group. BMC Medical Genetics. 2011, 12:136
26. Sonoki H, Sato T, Endo S, Matsunaga T, Yamaguchi M, Yamazaki Y, Sugatani J, Ikari A. Quercetin decreases claudin-2 expression mediated by up-regulation of microRNA miR-16 in Lung adenocarcinoma A549 cells. Nutrients 2015, 7, 4578–4592.
27. Stranger BEFM, Dunning M, Ingle CE, et al. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. Science. 2007; 315(5813):848–53. [PubMed: 17289997]
28. Turunen MP, Aavik E, Yla-Herttuala S. Epigenetics and atherosclerosis. Biochim Biophys Acta. 2009;1790(9):886–91. Epub 2009/02/24.
29. Voelter-Mahlknecht S. Epigenetic associations in relation to cardiovascular prevention and therapeutics. Clinical Epigenetics. 2016; 8:4
30. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. Lancet. 2010 Oct 16; 376(9749):1320–1328. [PubMed: 20801498]
31. Wilke, R.A. et al.; Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC). The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. Clin. Pharmacol.
32. Ther. 2012; 92: 112–117

Πίνακας 1. Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες και συσχέτιση τους με τα κύρια γονίδια που τις προκαλούν όταν υπάρξει παραλλαγή στην αλληλουχία τους

Πρωτοπαθείς (οικογενείς) Δυσλιπιδαιμίες	Γονίδια
Οικογενής υπερχοληστερολαιμία (υπερλιπιδαιμία τύπου IIα)	LDLR, APO-B, PCSK9
Οικογενής χυλομικροναιμία (υπερλιπιδαιμία τύπου I)	LPL, APO-C2, APO-A5
Οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία (υπερλιπιδαιμία τύπου III)	APO-E
Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία (υπερλιπιδαιμία τύπου IV)	Ίσως: APO-5, APO-C3, LIPC
Υπερλιπιδαιμία τύπου V	Πολλά γονίδια και περιβαλλοντικοί παράγοντες
Οικογενής μικτή υπερλιπιδαιμία (Υπερλιπιδαιμία τύπου IIβ, IV ή IIα)	LPL, LIPC, APO-A1/APO-C3/APO-A4, MTTP, APO-A5. Ίσως: PCSK9
Οικογενής υποαλφαλιποπρωτεϊναιμία	APO-A1, ABCA1, LCAT
Οικογενής υπεραλφαλιποπρωτεϊναιμία	CETP, LIPC
Αβηταλιποπρωτειναιμία	MTTP
Υποβηταλιποπρωτεϊναιμία	APO-B, PCSK9, 3p21.1-22, NPC1/NPC1L1, ANGPTL3

Πίνακας 2. Συντομογραφίες και πλήρες ονόματα των γονιδίων του Πίνακα 1

Συντομογραφία Γονιδίου	Πλήρες όνομα Γονιδίου
ABCA1	ATP-binding cassette transporter ABCA1 (member 1 of human transporter sub-family ABCA)
ANGPTL3	Angiopoietin like 3
APO-A1	Apolipoprotein A1
APO-A4	Apolipoprotein-A4
APO-A5	Apolipoprotein-A5
APO-B	Apolipoprotein-B
APO-C2	Apolipoprotein-C2
APO-C3	Apolipoprotein-C3
APO-E	Apolipoprotein-E
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
LIPC	Lipase C, hepatic type
LCAT	Lecithin-cholesterol acyltransferase
LDLR	Low density lipoprotein receptor
LPL	Lipoprotein lipase
MTTP	Microsomal triglyceride transfer protein
NPC1	NPC intracellular cholesterol transporter 1
NPC1L1	NPC1 like intracellular cholesterol transporter 1
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

Ο ρόλος της πρωτεωμικής στη διαγνωστική προσέγγιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων

Βλάχου Αντωνία
Ερευνήτρια, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα

American Journal of Epidemiology
© The Author 2015. Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.
Vol. 181, No. 9
DOI: 10.1093/aje/kwu462
Advance Access publication: March 19, 2015

Practice of Epidemiology

Epidemiologic Design and Analysis for Proteomic Studies: A Primer on -Omic Technologies

Harald Mischak, Elena Critselis, Samir Hanash, William M. Gallagher, Antonia Vlahou, and John P. A. Ioannidis*

* Correspondence to Dr. John P. A. Ioannidis, Stanford Prevention Research Center, Stanford University School of Medicine, Medical School Office Building, Room X306, 1265 Welch Road, Stanford, CA 94305 (e-mail: jioannid@stanford.edu).

Initially submitted August 25, 2014; accepted for publication December 15, 2014.

Proteome analysis is increasingly being used in investigations elucidating the molecular basis of disease, identifying diagnostic and prognostic markers, and ultimately improving patient care. We appraised the current status of proteomic investigations using human samples, including the state of the art in proteomic technologies, from sample preparation to data evaluation approaches, as well as key epidemiologic, statistical, and translational issues. We systematically reviewed the most highly cited clinical proteomic studies published between January 2009 and March 2014 that included a minimum of 100 samples, as well as strategies that have been successfully implemented to enhance the translational relevance of proteomic investigations. Limited comparability between studies and lack of specification of biomarker context of use are frequently observed. Nevertheless, there are initial examples of successful biomarker discovery in cross-sectional studies followed by validation in high-risk longitudinal cohorts. Translational potential is currently hindered, as limitations in proteomic investigations are not accounted for. Interdisciplinary communication between proteomics experts, basic researchers, epidemiologists, and clinicians, an orchestrated assimilation of required resources, and a more systematic translational outlook for accumulation of evidence may augment the public health impact of proteomic investigations.

biomarkers; epidemiologic methods; proteomics; research design; statistics; translational medical research

Abbreviations: CE, capillary electrophoresis; LC, liquid chromatography; MS, mass spectrometry; MS/MS, tandem mass spectrometry; PRIORITY, Proteomic Prediction and Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibition Prevention of Early Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients with Normoalbuminuria.

Proteome analysis aims at elucidating the molecular basis of disease, identifying diagnostic and prognostic biomarkers, and discovering novel drug targets (1–4). Proteomic investigations face methodological challenges similar to those of other "-omics" investigations, with additional challenges stemming from the highly compartmentalized, dynamic nature of the proteome and its posttranslational modifications. While the genome is comparably stable, can be assessed with high confidence based on base-pairing, and can be amplified, such approaches do not apply to proteomics. Mining the proteome requires elaborate strategies to either cover the wide, dynamic range of protein abundance or zoom in on particular subsets through fractionation or affinity-based methodologies (5). These challenges, as well as the limited availability of appropriate samples, have affected the translational potential of many proteomic studies.

PROTEOME ANALYSIS

Specimens

The affected tissue is the ideal specimen source (6). However, tissue specimens are not generally available because of the invasive nature of their procurement. Consequently, biological fluids such as blood and urine are typically selected. Although blood probably contains biomarkers for numerous diseases, its vast complexity, low stability, and wide, dynamic range of concentrations create challenges (7, 8). The

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

urine proteome is of higher stability and lower complexity and is particularly informative in urogenital diseases (9, 10).

Protein stability is a major design consideration (11). Sampling affects proteases' activity (12) and the activity of other enzymes that modify proteins, like phosphatases (13). Specimen procurement, storage, and processing protocols should minimize such variability—for example, as implemented in a standard urine collection protocol (14). Proteolysis may be reduced by adding protease inhibitors and/or manipulating and storing blood or tissue samples at very low temperatures; protease activity at ambient conditions does not significantly affect the proteome in urine (14). Further, preanalytical variables, such as ischemia time, can influence posttranslational modifications even if global protein expression appears unaffected (15). Thus, biospecimens must be collected, stored, and processed according to standard operating procedures (16–18).

Protein identification and quantification

Currently available proteomic technologies were recently reviewed (19–24). The choice of methodology depends on the selection of specimen type and study design. Comprehensive assessment of a complete proteome is hindered by differences in protein physiochemical properties (insoluble proteins cannot be analyzed by techniques requiring proteins in solution) and limitations in dynamic ranges. As shown in Web Figure 1 (available at http://aje.oxfordjournals.org/), preanalytical steps (removal of abundant proteins; centrifugation; affinity and other types of chromatography) are applied to enrich a "subproteome." However, these steps also introduce bias and add variability (25).

Subsequently, proteins are separated to reduce complexity. Two-dimensional electrophoresis has now largely been replaced by liquid chromatography (LC) and capillary electrophoresis (CE), both being quite complementary (26, 27). Protein identification and quantification follows, regularly performed by mass spectrometry (MS) (Web Figure 2). While small proteins or peptides (<5,000 Da (atomic mass units)) can be directly analyzed using MS, larger proteins have to be cleaved into defined fragments (typically using the protease trypsin, which efficiently cleaves proteins after lysine and arginine) prior to analysis by MS. MS involves application of one of 2 principal ionization methods (matrix-assisted laser desorption/ionization or electrospray ionization (reviewed by Kolch et al. (22)) in combination with contemporary mass analyzers (ion traps, quadrupole, time-of-flight, Orbitrap (Thermo Fisher, Bremen, Germany), or Fourier transform ion cyclotron resonance, listed here in order of increased resolution and cost). Modern instruments allow the detection of several thousand peptides when coupled with LC or CE.

MS enables sequence-based identification of proteins or peptides (Web Figure 2) (21, 22) and assessment of abundance (Web Figure 1; reviewed in references 28–31). With tandem mass spectrometry (MS/MS) (21, 32), an ion (peptide) is selected on the basis of its mass. Energy is furnished, for example, by enabling collision with gas molecules (collision-induced dissociation) or adding electrons (electron transfer dissociation), which results in ion fragmentation, most frequently at the least flexible bond, the peptide backbone. The derived fragments are then analyzed. The resulting complex spectrum (Web Figure 2) is mapped onto theoretical spectra, based on a protein sequence database. Several software solutions are available for MS/MS data interpretation; their individual strengths and shortcomings are described elsewhere (33). The interpretation of MS/MS spectra is prone to incorrect assignment of sequences to spectra. Moreover, most MS/MS spectra cannot be confidently interpreted, because of moderate spectral quality and posttranslational modifications which interfere with identification. To account for false sequence assignment, protein identification should be based on the detection of at least 2 tryptic peptides.

Protein quantification using MS is performed either label-free, based on the intensity of the MS signal ("ion counting"), or labeled, based on the comparative analysis of labeled proteins/peptides (28). Labeling approaches employ labeled derivatives of peptides that allow for multiplexing quantification, hence reducing technical variability. However, labels are expensive, and proteome coverage may be lower than with label-free approaches. A variation of the label-based strategy and an alternative to enzyme-linked immunosorbent assay is multiple reaction monitoring: A prototypic tryptic peptide, representing a protein, is analyzed using a triple quadrupole MS in the presence of a stable isotope-labeled reference standard (29–31). The signal intensity of a specific fragment ion is assessed in reference to the labeled standard, permitting absolute quantitation.

Emerging new approaches, independent of MS, include the use of specific probes (e.g., antibodies or aptamers) (34, 35). These approaches are limited by their requirement for a hypothesis, while MS-based analyses allow a hypothesis-free approach. Limitations in the sensitivity and specificity of the antibodies or probes may result in incorrect assessments. However, analysis can be performed in parallel for thousands of antigens. Recent developments in high-throughput production of antibodies (36) and approaches performing repeated, serial assessment of the same tissues for multiple antigens (37) merit attention.

Irrespective of the approach, identification of markers or well-defined signatures (consisting of defined markers) in a baseline "discovery" set of samples must be followed by subsequent validation in a second, independent study population (4, 33). A report on "discovery" only is of limited, if any, value. Discovery and validation may be performed either using the same platform (e.g., CE-MS) or using different platforms (e.g., LC-MS/MS for discovery and multiple reaction monitoring for validation). In the latter approach (employing 2 different platforms), the performance of the second platform should be established first. Otherwise, a negative result cannot be interpreted: It may reflect failure of either the biomarker or the platform.

Data evaluation, interpretation, and utilization

Single-protein biomarkers frequently display high biological variability and may not be very informative. Therefore, simultaneous assessment of multiple markers is frequently employed (38). Multimarker-based approaches were initially welcomed with enthusiasm (39). However, early applications were mostly flawed (40) as a result of technical/conceptual errors and data overfitting. Multiparametric classifiers allow

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

the classification of a few samples with apparently enhanced accuracy, but overfitting is common. Dakna et al. (41) explored the performance of multimarker classifiers using as a paradigm urinary peptides to assess sex. The study demonstrated that statistical testing, including adjustment for multiple testing, is essential; multiple biomarkers can be combined in a classifier that outperforms single biomarkers; and validation in an independent sample is imperative. Failures of small studies to detect biomarkers often result from variability that interferes with determining effect sizes. Increases in both samples and biomarkers contribute to the development of multimarker classifiers with enhanced accuracy. Of the different algorithms available, high-dimensional classifiers (e.g., support vector machines, artificial neural networks, or random forests (41, 42)) perform similarly, outperforming linear combinations. Sampson et al. (43) have claimed that overall, support vector machines seem to perform best.

SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL PROTEOMIC INVESTIGATIONS

To review the current status of clinical proteomic investigations, we conducted a literature search in Medline (National Library of Medicine, Bethesda, Maryland) and the Web of Science Expanded Core Collection (Thomson Reuters, New York, New York) for material published during the last 5 years (January 1, 2009–March 7, 2014). The search query included: ["proteom*"] AND ["biological marker" OR "biomarker"]. Given the expanse of published studies, we decided a priori to focus on the largest studies which have exhibited the greatest impact—those having more than 100 independent samples in discovery and test sets and more than 5 citations per year. Of 1,186 initially retrieved items, 32 studies met inclusion criteria (Figure 1). The reviewed evidence is presented according to the technological platform employed.

Capillary electrophoresis–mass spectrometry

Nine eligible studies employed CE-MS for discovery and validation of biomarkers in urine ($n = 7$), bile ($n = 1$), and cerebrospinal fluid ($n = 1$) (44–52). Eight were case-control studies, while 1 cross-sectional study evaluated urinary peptides associated with aging (Table 1). Some studies report high classification accuracy—for example, with an area under the curve exceeding 0.90 (2, 18, 53–55).

For chronic conditions like chronic kidney disease, coronary artery disease, autosomal dominant polycystic kidney disease, and aging (45, 46, 48, 51), hundreds of disease-associated urinary peptides may be relevant, potentially displaying the systemic multiorgan changes occurring in disease development. In contrast, relationships between acute diseases (acute kidney injury and preeclampsia) and fewer disease-associated urinary peptides have been observed (44, 49).

Most studies have employed correction for multiple testing, including false discovery rate approaches (44, 46, 48, 49) or the Westfall and Young maxT procedure (50, 51). Control groups were often related to the clinical query being investigated. For example, controls for invasive bladder cancer

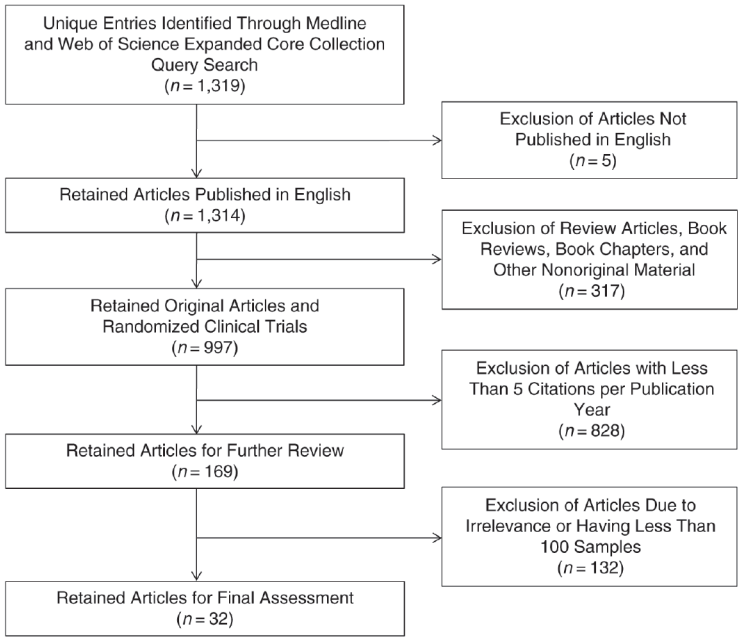


Figure 1. Search process used to select clinical proteomic investigations for a systematic review, January 2009–March 2014.

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

Table 1. Characteristics of Clinical Proteomic Investigations Based on Capillary Electrophoresis–Mass Spectrometry, January 2009–March 2014

First Author, Year (Reference No.)	Disease	Biomarker Type	Primary Platform	Specimen Type	Discovery Phase		Validation Phase		Biomarker/Protein Signature	Author Claims of Clinical Use
					Study Design	No. of Samples	Study Design	No. of Samples		
Carty, 2011 (44)	Preeclampsia	Diagnostic	CE-MS	Urine	Case-control	35	Case-control	230	Fibrinogen α chain, collagen α chain, and uromodulin fragments	Biomarkers may improve the diagnosis of late-onset preeclampsia.
Delles, 2010 (45)	Coronary artery disease	Diagnostic	CE-MS	Urine	Case-control	408	Case-control	138	238 markers, including fragments of α_1-antitrypsin, collagen types 1 and 3, etc.	Urinary polypeptide panel based on 238 biomarkers is highly predictive of coronary artery disease.
Good, 2010 (46)	Chronic kidney disease	Diagnostic	CE-MS	Urine	Case-control	748	Case-control	144	Fragments of collagens, blood proteins, kidney-specific proteins, and secreted proteins	Biomarker classifier correctly identified chronic kidney disease with 85.5% (95% CI: 77.5, 91.4) sensitivity and 100% (95% CI: 89.6, 100.0) specificity.
Jahn, 2011 (47)	Alzheimer's disease	Diagnostic	CE-MS	CSF	Case-control	76	Prospective cohort	100	Granin-like neuroendocrine peptide precursor, apolipoprotein J, neurosecretory protein VGF, phospholemman, and chromogranin A	CSF amyloid β (1–42), total τ protein, and phospho-τ 181 correctly detected Alzheimer's disease with 88% sensitivity and 67% specificity.
Kistler, 2009 (48)	Autosomal dominant polycystic kidney disease	Diagnostic	CE-MS	Urine	Case-control	103	Case-control	750	38 sequenced peptides, including collagen type I α1, collagen type I α3, Na/K-ATPase γ chain, and uromodulin	Urine proteome profile distinguishes autosomal dominant polycystic kidney disease from healthy controls and other forms of urinary tract pathology.
Metzger, 2010 (49)	Acute kidney injury	Diagnostic	CE-MS	Urine	Case-control	30	Case-control	79	Albumin, α_1-antitrypsin, β_2-microglobulin, fibrinogen α, collagen type I α1, and collagen type I α3	Acute kidney injury-specific biomarker pattern (20 urinary polypeptides) detects disease up to 5 days earlier than serum creatinine (AUC: 0.91).
Schiffer, 2009 (50)	Urinary bladder cancer	Biomarker panel	CE-MS	Urine	Case-control	424	Cohort	130	Uromodulin, collagen type I α1, collagen type III α1, and membrane-associated progesterone receptor component 1	Developed panel of 4 urinary polypeptides detects muscle-invasive bladder cancer (negative predictive value: 77%; positive predictive value: 90%).
Zürbig, 2009 (51)	Aging	Diagnostic	CE-MS	Urine	Cross-sectional	324	Cross-sectional	144	325 urinary peptides, the majority of the identified peptides collagen type I α1 and collagen type I α3	High similarity between aging and chronic kidney disease.

Abbreviations: ATPase, adenosine triphosphatase; AUC, area under the curve; CE, capillary electrophoresis; CI, confidence interval; CSF, cerebrospinal fluid; MS, mass spectrometry.

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

Υπό την αιγίδα των:
European Atherosclerosis Society
International Atherosclerosis Society
ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
9ο Θερινό Σχολείο
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ
www.atherosclerosis.gr

were persons with noninvasive cancers, cholangiocarcinoma controls were persons with primary sclerosing cholangitis without cholangiocarcinoma, and controls for intensive care unit patients with acute kidney injury were either intensive care unit patients or hematopoietic stem-cell transplant recipients without acute kidney injury (49, 50, 52).

A major advantage of the CE-MS approach is that a single platform (56) is employed for initial identification and subsequent verification. Additionally, more than 20,000 independent CE-MS data sets from controls and persons with various diseases are available (57).

Two-dimensional electrophoresis–mass spectrometry

Eleven studies employed 2-dimensional electrophoresis–MS for biomarker discovery (58–68). For validation, 7 were case-control studies (60, 61, 63, 64, 66–68), 3 were cohort studies (58, 59, 62), and 1 used a cross-sectional design for investigating cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease (Table 2). In the latter study (65), neuronal cell adhesion molecule, chitinase-3-like 1 protein, chromogranin A, carnosinase I, transthyretin, and cystatin C were confirmed as being significantly associated with Alzheimer's disease, with 4 improving the diagnostic accuracy of amyloid β peptide and τ protein in an independent cohort (65).

The case-control studies identified diagnostic biomarkers for various diseases, including chronic obstructive pulmonary disease, multiple sclerosis, and cancer (e.g., breast, prostate, and colorectal cancer), in diverse specimen types, including tissue (60, 61, 64, 68), plasma/serum (60, 64, 66, 68), cerebrospinal fluid (63), and saliva (67). Several studies encompassed control groups relevant for current diagnostic dilemmas: The control group for identifying diagnostic biomarkers of hepatitis C cirrhosis included patients with either alcoholic cirrhosis or hepatitis B cirrhosis (61), and the control group for colorectal cancer consisted of colorectal adenoma patients (68). Controls for disseminated prostate cancer included patients with either nondisseminated disease or benign prostatic hyperplasia (64). The translational potential of findings is augmented with multimarker panels, as exemplified by Verrills et al. (66), who assessed a panel of plasma biomarkers (including α_2-macroglobulin, haptoglobin, ceruloplasmin, and hemopexin) for detecting nonsmoking asthma and chronic obstructive pulmonary disease (area under the curve: 0.80–0.96).

All cohort studies employing 2-dimensional gel approaches investigated prognostic biomarkers in tissue specimens for oncological diseases (58, 59, 62). Justification for biomarker selection was not always evident: Cheng et al. (58) found 141 apparently different protein spots for hepatocellular carcinoma, identified 89, and selected one of them, N-myc downstream regulated gene 1, for further investigation.

Liquid chromatography–mass spectrometry

Five studies employed LC-MS–based approaches to identify biomarkers (Table 3) for multiple sclerosis and different malignancies (69–73). Three studies were case-control investigations (70–72), while 2 were cohort studies (69, 73).

Comabella et al. (70) investigated pooled cerebrospinal fluid samples from patients progressing to multiple sclerosis and controls, using iTRAQ (AB SCIEX, Framingham, Massachusetts) labeling followed by LC-MS/MS. Among several candidates, chitinase-3-like 1 protein was found to be associated with progression to multiple sclerosis in an independent high-risk cohort of patients with clinically isolated syndrome.

Evaluation of biomarker-added value is pivotal for translational potential but is often hindered by limited statistical power or a questionable rationale for selecting a specific biomarker. For example, Shang et al. (71) claimed improvement in the diagnosis of hepatocellular carcinoma based on α-fetoprotein only, but the study population was small and added value was not demonstrated. Wang et al. (72) investigated the relationship between the previously identified retinoblastoma-associated binding protein 46 and non-small-cell lung carcinoma. While its association with distant metastasis was established in a small cohort, it may have been advantageous to test not the sole novel biomarker but rather the best-performing biomarkers (72).

The 2 cohort studies employing LC-MS both investigated prognostic markers for oncological diseases, that is, hepatocellular carcinoma and colorectal cancer. Selection of biomarkers for further evaluation may be particularly challenging within this context. Xue et al. (73) investigated the secretome of colorectal cancer cell lines using LC-MS/MS and identified 145 biomarker candidates. Two biomarkers (trefoil factor 3 and growth/differentiation factor 15) were selected (for unclear reasons) for verification in human plasma. Bai et al. (69) initially identified 149 tentative biomarkers. Following additional experiments in independent samples and cell lines, 1 protein (calpain, small subunit 1) was selected as a promising candidate and was then also evaluated in an independent cohort (69).

Immunological approaches

Fifty-seven primarily immunomodulatory proteins were assessed for their ability to distinguish between pancreatic cancer and controls. A 25-protein signature facilitated diagnosis with 88% accuracy (74). Farlow et al. (75) used 2-dimensional gel immunoblots to identify autoantigens associated with non-small-cell lung carcinoma (area under the curve: 93.4%). Controls included patients with osteoarthritis, chronic obstructive pulmonary disease/asthma, and nonneoplastic pulmonary disorders.

Testing of previously reported biomarkers

In 3 studies, investigators evaluated the added value of previously identified diagnostic biomarkers (Table 3) (76–78). Moore et al. (77) and Zhu et al. (78) examined the added value of 7 and 28 additional biomarkers, respectively, as opposed to cancer antigen 125 alone, in detecting ovarian cancer. Neither investigation detected any significant improvement in diagnosis. Notably, all biomarkers were discovered using surface-enhanced laser desorption/ionization (SELDI) technology, which was subsequently found to be of poor accuracy and is essentially no longer being used (25). Dieplinger et al. (76) tested the added value of apolipoprotein A-IV and afamin, in addition to cancer antigen 125, in diagnosing ovarian cancer in a cohort of 757 subjects. While both biomarkers were significantly

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

Table 2. Characteristics of Clinical Proteomic Investigations Based on 2-Dimensional Electrophoresis–Mass Spectrometry, January 2009–March 2014

First Author, Year (Reference No.)	Disease	Biomarker Type	Primary Platform	Specimen Type	Discovery Phase		Validation Phase		Biomarker/Protein Signature	Author Claims of Clinical Use
					Design	No. of Samples	Design	No. of Samples		
Cheng, 2011 (58)	HCC	Prognostic	2DE-MS	Tissue	NA	NA	Retrospective cohort	161	NDRG1	NDRG1 predicts recurrence and outcome for patients with HCC.
Kim, 2009 (68)	Colorectal cancer	Diagnostic	2DE-MS	Plasma	1) Cell line; 2) case-control	6	Case-control	109	S100A8 and S100A9	Serum levels of S100A8 and S100A9 were significantly higher in CRC patients than in healthy controls.
Liu, 2009 (59)	Lung adenocarcinoma	Prognostic	2DE-MS	Tissue	Case-control	21	Cohort	125	ANXA3	ANXA3 predicts lymph node metastasis and prognosis in lung adenocarcinoma.
Ma, 2009 (60)	Colorectal cancer	Prognostic	2DE-MS	Tissue/ blood	Case-control	44	Case-control	380	Desmin	Expression of desmin was significantly higher in CRC tissues than in normal colorectal tissues.
Mölleken, 2009 (61)	Hepatitis C cirrhosis	Prognostic	2DE-MS	Serum	Case series	7	a) Case-control; b) cross-sectional	208	MFAP-4	MFAP-4 has high diagnostic accuracy for predicting nondiseased liver versus cirrhosis (AUC: 0.97).
O'Dwyer, 2011 (62)	Colorectal cancer	Prognostic	2DE-MS	Tissue	Case-control	28	Cohort	515	HSP60, S100A9, TCTP	HSP60, S100A9, and TCTP were elevated in primary CRC.
Ottervald, 2010 (63)	Multiple sclerosis	Diagnostic	2DE-MS	CSF	Case-control	112	Case-control	209	10 proteins, including α_1 antichymotrypsin, α_1 macroglobulin, fibulin 1, contactin 1, fetuin A, vitamin D binding protein, and angiotensinogen	The developed panel of 10 proteins in CSF identified 70% of relapsing-remitting multiple sclerosis patients.
Pang, 2010 (64)	Metastatic prostate cancer	Prognostic	2DE-MS	Tissue/ serum	Case-control	27	Case-control	158	e-FABP5, MCCC2, PPA2, ezrin, SLP2, and SM22	Levels of e-FABP5, MCCC2, PPA2, SLP2, and ezrin were significantly increased in patients with lymph node metastatic prostate cancer, while SM22 level was decreased.

Table continues

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

Table 2. Continued

First Author, Year (Reference No.)	Disease	Biomarker Type	Primary Platform	Specimen Type	Discovery Phase		Validation Phase		Biomarker/Protein Signature	Author Claims of Clinical Use
					Design	No. of Samples	Design	No. of Samples		
Perrin, 2011 (65)	Alzheimer's disease	Diagnostic	2DE-MS	CSF	Cross-sectional	48	Cross-sectional	292	NrCAM, CHI3L1, chromogranin A, carnosinase I, transthyretin, cystatin C	CSF biomarkers NrCAM, CHI3L1, chromogranin A, and carnosinase I improve the diagnostic accuracy of amyloid β 42 protein and τ protein in Alzheimer's disease.
Verrills, 2011 (66)	COPD/asthma	Biomarker panel	2DE-MS	Plasma	Case-control	43	Case-control	108	α_2-macroglobulin, haptoglobin, ceruloplasmin, and hemopexin	Panel of 4 serum biomarkers (ceruloplasmin, haptoglobin, hemopexin, and α_2-macroglobulin) accurately identifies asthma and COPD.

Abbreviations: ANXA3, annexin A3; AUC, area under the curve; CHI3L1, chitinase-3-like 1 protein; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRC, colorectal cancer; CSF, cerebrospinal fluid; 2DE, 2-dimensional electrophoresis; e-FABP5, epidermal fatty binding protein 5; HCC, hepatocellular carcinoma; HSP60, heat shock protein 60; MCCC2, methylcrotonoyl-coenzyme A carboxylase 2; MPFAP-4, human microfibril-associated protein 4; MS, mass spectrometry; NA, not applicable; NDRG1, N-myc downstream regulated gene 1; NrCAM, neuronal cell adhesion molecule; PPA2, inorganic pyrophosphatase 2 isoform 1 precursor; S100A8, calgranulin A; S100A9, calgranulin B; SLP2, stomatin-like protein 2; SM22, antitransgelin; TCTP, translationally controlled tumor protein.

associated with ovarian cancer, there was no improvement in diagnostic performance.

CONCLUSIONS

Statistical issues

Clinical proteomic investigations are often "high p, small n" studies, involving high-dimensional, non-normally distributed data (79) which often cannot be analyzed with conventional statistical approaches (80). This problem becomes more pronounced because of the lack of data comparability between different studies, originating from the use of different experimental workflows and platforms. Statistical assessments of proteomic data sets, including approaches for avoiding bias, were recently reviewed (81). Specific adjustments may be required as a result of the analytical platform, such as the employment of a likelihood framework to account for undetected proteins in proteomic experiments (82). Distributions are typically tested for normality with either the Shapiro-Wilk test or the Kolmogorov-Smirnov test (83), corrected with log transformation when applicable (84). Normally distributed and non-normally distributed variables are compared using parametric (e.g., Student's t test or analysis of variance) or nonparametric (e.g., Wilcoxon-Mann-Whitney test) tests, respectively (83, 85). Depending on the study design, linear, logistic, or Cox regression models are used to assess continuous, binary, and time-to-event outcomes, respectively. These approaches allow adjustment for potential covariates.

Proteomic investigations generally employ multiple hypothesis testing (84). Multiple testing correction methods (e.g., Bonferroni correction) or adoption of false discovery rate approaches may improve interpretation of results (85). The false discovery rate is overly optimistic, resulting in biomarker discoveries which fail validation, as exemplified in an investigation of plasma biomarkers for Alzheimer's disease (86).

Besides false-positive findings, false-negative findings may also be encountered, particularly in small, underpowered studies (4). Appropriate power calculations, with adjustment for the number of proteins tested, denote the minimal sample size required (84), and tools specifically for proteomic applications are available (87). Overly optimistic assumptions in power calculations should be avoided. Although even recent publications suggest that a sample of 6 is sufficient to detect significant proteomic biomarkers (88), the large number of false-positive reports indicates that such studies are probably underpowered and results are not reproducible. Pooling of disparate samples for enhancing statistical power may cause problems because of Simpson's paradox (4).

Epidemiologic issues

The authors of previous reviews have made suggestions on improving the epidemiologic design and translational potential of clinical proteomic investigations (80, 89). Many current studies still have cross-sectional designs (including point-prevalence studies). However, methodological challenges in establishing biomarker-disease associations are frequently encountered (90). Consequently, (nested) case-control studies are often employed instead.

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

Table 3. Characteristics of Clinical Proteomic Investigations Based on Liquid Chromatography–Mass Spectrometry, Antibody-Based Technologies, and Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization, January 2009–March 2014

First Author, Year (Reference No.)	Disease	Biomarker Type	Primary Platform	Specimen Type	Discovery Phase		Validation Phase		Biomarker/Protein Signature	Author Claims of Clinical Use
					Study Design	No. of Samples	Study Design	No. of Samples		
Bai, 2009 (69)	HCC	Prognostic	LC-MS	Tissue	NA	NA	Cohort	232	Capn4	Capn4 predicted recurrence and prognosis in HCC patients.
Comabella, 2010 (70)	Multiple sclerosis	Diagnostic	LC-MS	Cerebrospinal fluid	Cohort	60	Case-control	188	CHI3L1	CHI3L1 is a prognostic marker for progression to clinically definite multiple sclerosis.
Shang, 2012 (71)	HCC	Diagnostic	LC-MS	Plasma	Case-control	35	Case-control	312	Osteopontin	Plasma osteopontin level is higher in patients with HCC.
Wang, 2009 (72)	Non-small-cell lung carcinoma	Prognostic	LC-MS	Tissue/serum	1) Cell line; 2) case-control	154	Case-control	179	RbAp46	RbAp46 predicts distal metastasis in non-small-cell lung cancer.
Xue, 2010 (73)	Colorectal cancer	Prognostic	LC-MS	Tissue/serum	1) Cell line; 2) case-control	300	Cohort	69	TFF3 and GDF15	TFF3 and GDF15 predict colorectal cancer metastasis.
Farlow, 2010 (75)	Lung adenocarcinoma	Diagnostic	Antibody (MALDI MS/MS)	Blood	1) Cell line; 2) case-control	20	Case-control	196	MTAP, fumarate hydratase, ERp29	MTAP, fumarate hydratase, and ERp29 are new autoantigen targets for detecting non-small-cell lung carcinoma.
Wingren, 2012 (74)	Pancreatic cancer	Diagnostic	Antibody	Serum	Case-control	103	Case-control	45	25-serum biomarker signature	The biomarker signatures developed have high diagnostic power for pancreatic cancer (AUC: 0.88).
Dieplinger, 2009 (76)	Ovarian cancer	Diagnostic	Other (ELISA)	Plasma	NA	NA	Case-control	757	ApoA4 and afamin	Afamin and ApoA4 levels were lower in ovarian cancer, but their sensitivity was inferior to CA-125.
Moore, 2012 (77)	Ovarian cancer	Biomarker panel	Other (MS)	Serum	NA	NA	Case-control	1,069	ApoA1, β_2-microglobulin, connective tissue-activating peptide III, hepcidin 25, inter-α-trypsin inhibitor heavy chain 4, transferrin, transthyretin	The addition of 7 biomarkers to CA-125 did not improve sensitivity for diagnosing ovarian cancer.

Table continues

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

Table 3. Continued

First Author, Year (Reference No.)	Disease	Biomarker Type	Primary Platform	Specimen Type	Discovery Phase		Validation Phase		Biomarker/Protein Signature	Author Claims of Clinical Use
					Study Design	No. of Samples	Study Design	No. of Samples		
Zhu, 2011 (78)	Ovarian cancer	Biomarker panel	Other (MS)	Serum	Nested case-control	536	Nested case-control	1,069	5 biomarker panels (28 biomarkers)	Inclusion of biomarkers added little to the diagnostic value of CA-125 in ovarian cancer.
Cho, 2010 (109)	Lung cancer	Prognostic	SELDI	Serum	Case-control	189	Case-control	72	SAA	Elevated SAA levels predict lung cancer prognosis.
Ng, 2010 (110)	Sepsis/necrotizing enterocolitis	Diagnostic	SELDI	Plasma	Case-control	74	1) Case-control; 2) cohort	140	Pro-apoC2 and a des-arginine variant of SAA	Pro-apoC2 and a des-arginine variant of SAA detect neonatal septicemia/ necrotizing enterocolitis.

Abbreviations: ApoA1, apolipoprotein A-I; ApoA4, apolipoprotein A-IV; AUC, area under the curve; CA-125, cancer antigen 125; Capn4, calpain, small subunit 1; CHI3L1, chitinase-3-like 1 protein; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; ERp29, endoplasmic reticulum protein 29; GDF15, growth differentiation factor 15; HCC, hepatocellular carcinoma; LC, liquid chromatography; MALDI, matrix-assisted laser desorption/ionization; MS, mass spectrometry; MTAP, methylthioadenosine phosphorylase; NA, not applicable; Pro-apoC2, proapolipoprotein CII; RbAp46, retinoblastoma-associated binding protein 46; SAA, serum amyloid A; SELDI, surface-enhanced laser desorption/ionization; TFF3, trefoil factor 3.

Putative prognostic biomarkers are optimally assessed in longitudinal cohort studies, like the evaluation of biomarker panels for ovarian cancer (78). The Food and Drug Administration has approved use of the assay (91); nevertheless, its value is deemed questionable (92–94). A link of the markers (the highly abundant plasma proteins transthyretin, apolipoprotein A-I, β_2-microglobulin, and transferrin) to the biology of ovarian cancer is not evident.

An example of a successful proteomic application tested in both cross-sectional and longitudinal epidemiologic studies is the PRIORITY [Proteomic Prediction and Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibition Prevention of Early Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients with Normoalbuminuria] Trial (18) (also described below), a prospective study that used a proteomic profile to stratify diabetic patients and guide initiation of treatment to prevent progression of diabetic nephropathy. A 273-urinary-peptide classifier was developed in a cross-sectional study ($n = 748$) (46); its predictive value was subsequently evaluated in smaller longitudinal cohorts (18, 53–55) and ultimately in the general population (95). Biomarkers have also been studied in high-risk cohorts, with expected curtailed latency periods and elevated incidence rates. This was demonstrated by Huber et al. (96), who evaluated the prognostic value of nuclear matrix protein 22 for urinary bladder cancer in a cohort of chemical workers who had an elevated disease risk due to occupational aromatic amine exposure. Similar validation studies of additional proteomic markers during surveillance for bladder cancer are in progress in the context of TransBioBC (www.transbiobc.org). However, longitudinal, population-based proteomic investigations are often impracticable, as they require collecting many longitudinal specimens, particularly from healthy volunteers. Additionally, when investigating chronic conditions with extended disease latency, use of hard endpoints (as opposed to surrogate outcomes) may require long study intervals (>10 years) and high cost (4). Finally, biological specimens are often affected by extraneous patient and environmental factors (concomitant therapies, adjuvant tests and treatments, etc.) which may alter blood protein composition and, consequently, biomarker assay values (97). Concomitant assessment of such confounding and/or mediating factors, especially in population studies, is difficult and introduces bias, hindering the interpretation of clinical proteomic findings (98). Even more so, additional practical and ethical challenges are posed by the collection of bodily specimens requiring invasive procedures (e.g., tissue samples) in the general population. In most implemented proteomic investigations, these challenges are often circumvented by evaluating hospital-based and/or high-risk population groups.

Testing of already collected biobank samples could overcome some obstacles (80). However, often accessible biobanked samples are not available to the scientific community, and their utility is often impeded by insufficient clinical information for assessing confounding effects. Suggestions for improvement were recently made (99, 100).

Translational issues

The biomarker context of use frequently remains unspecified and unaddressed by the study design employed. The

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

Table 2. Characteristics of Clinical Proteomic Investigations Based on 2-Dimensional Electrophoresis–Mass Spectrometry, January 2009–March 2014

First Author, Year (Reference No.)	Disease	Biomarker Type	Primary Platform	Specimen Type	Discovery Phase		Validation Phase		Biomarker/Protein Signature	Author Claims of Clinical Use
					Design	No. of Samples	Design	No. of Samples		
Cheng, 2011 (58)	HCC	Prognostic	2DE-MS	Tissue	NA	NA	Retrospective cohort	161	NDRG1	NDRG1 predicts recurrence and outcome for patients with HCC.
Kim, 2009 (68)	Colorectal cancer	Diagnostic	2DE-MS	Plasma	1) Cell line; 2) case-control	6	Case-control	109	S100A8 and S100A9	Serum levels of S100A8 and S100A9 were significantly higher in CRC patients than in healthy controls.
Liu, 2009 (59)	Lung adenocarcinoma	Prognostic	2DE-MS	Tissue	Case-control	21	Cohort	125	ANXA3	ANXA3 predicts lymph node metastasis and prognosis in lung adenocarcinoma.
Ma, 2009 (60)	Colorectal cancer	Prognostic	2DE-MS	Tissue/ blood	Case-control	44	Case-control	380	Desmin	Expression of desmin was significantly higher in CRC tissues than in normal colorectal tissues.
Mölleken, 2009 (61)	Hepatitis C cirrhosis	Prognostic	2DE-MS	Serum	Case series	7	a) Case-control; b) cross-sectional	208	MFAP-4	MFAP-4 has high diagnostic accuracy for predicting nondiseased liver versus cirrhosis (AUC: 0.97).
O'Dwyer, 2011 (62)	Colorectal cancer	Prognostic	2DE-MS	Tissue	Case-control	28	Cohort	515	HSP60, S100A9, TCTP	HSP60, S100A9, and TCTP were elevated in primary CRC.
Ottervald, 2010 (63)	Multiple sclerosis	Diagnostic	2DE-MS	CSF	Case-control	112	Case-control	209	10 proteins, including α_1 antichymotrypsin, α_1 macroglobulin, fibulin 1, contactin 1, fetuin A, vitamin D binding protein, and angiotensinogen	The developed panel of 10 proteins in CSF identified 70% of relapsing-remitting multiple sclerosis patients.
Pang, 2010 (64)	Metastatic prostate cancer	Prognostic	2DE-MS	Tissue/ serum	Case-control	27	Case-control	158	e-FABP5, MCCC2, PPA2, ezrin, SLP2, and SM22	Levels of e-FABP5, MCCC2, PPA2, SLP2, and ezrin were significantly increased in patients with lymph node metastatic prostate cancer, while SM22 level was decreased.

Table continues

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

Υπό την αιγίδα των:
European Atherosclerosis Society
International Atherosclerosis Society
ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
9ο Θερινό Σχολείο
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ
www.atherosclerosis.gr

Table 2. Continued

First Author, Year (Reference No.)	Disease	Biomarker Type	Primary Platform	Specimen Type	Discovery Phase		Validation Phase		Biomarker/Protein Signature	Author Claims of Clinical Use
					Design	No. of Samples	Design	No. of Samples		
Perrin, 2011 (65)	Alzheimer's disease	Diagnostic	2DE-MS	CSF	Cross-sectional	48	Cross-sectional	292	NrCAM, CHI3L1, chromogranin A, carnosinase I, transthyretin, cystatin C	CSF biomarkers NrCAM, CHI3L1, chromogranin A, and carnosinase I improve the diagnostic accuracy of amyloid β 42 protein and τ protein in Alzheimer's disease.
Verrills, 2011 (66)	COPD/asthma	Biomarker panel	2DE-MS	Plasma	Case-control	43	Case-control	108	α_2-macroglobulin, haptoglobin, ceruloplasmin, and hemopexin	Panel of 4 serum biomarkers (ceruloplasmin, haptoglobin, hemopexin, and α_2-macroglobulin) accurately identifies asthma and COPD.

Abbreviations: ANXA3, annexin A3; AUC, area under the curve; CHI3L1, chitinase-3-like 1 protein; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRC, colorectal cancer; CSF, cerebrospinal fluid; 2DE, 2-dimensional electrophoresis; e-FABP5, epidermal fatty binding protein 5; HCC, hepatocellular carcinoma; HSP60, heat shock protein 60; MCCC2, methylcrotonoyl-coenzyme A carboxylase 2; MPFAP-4, human microfibril-associated protein 4; MS, mass spectrometry; NA, not applicable; NDRG1, N-myc downstream regulated gene 1; NrCAM, neuronal cell adhesion molecule; PPA2, inorganic pyrophosphatase 2 isoform 1 precursor; S100A8, calgranulin A; S100A9, calgranulin B; SLP2, stomatin-like protein 2; SM22, antitransgelin; TCTP, translationally controlled tumor protein.

associated with ovarian cancer, there was no improvement in diagnostic performance.

CONCLUSIONS

Statistical issues

Clinical proteomic investigations are often "high p, small n" studies, involving high-dimensional, non-normally distributed data (79) which often cannot be analyzed with conventional statistical approaches (80). This problem becomes more pronounced because of the lack of data comparability between different studies, originating from the use of different experimental workflows and platforms. Statistical assessments of proteomic data sets, including approaches for avoiding bias, were recently reviewed (81). Specific adjustments may be required as a result of the analytical platform, such as the employment of a likelihood framework to account for undetected proteins in proteomic experiments (82). Distributions are typically tested for normality with either the Shapiro-Wilk test or the Kolmogorov-Smirnov test (83), corrected with log transformation when applicable (84). Normally distributed and non-normally distributed variables are compared using parametric (e.g., Student's t test or analysis of variance) or nonparametric (e.g., Wilcoxon-Mann-Whitney test) tests, respectively (83, 85). Depending on the study design, linear, logistic, or Cox regression models are used to assess continuous, binary, and time-to-event outcomes, respectively. These approaches allow adjustment for potential covariates.

Proteomic investigations generally employ multiple hypothesis testing (84). Multiple testing correction methods (e.g., Bonferroni correction) or adoption of false discovery rate approaches may improve interpretation of results (85). The false discovery rate is overly optimistic, resulting in biomarker discoveries which fail validation, as exemplified in an investigation of plasma biomarkers for Alzheimer's disease (86).

Besides false-positive findings, false-negative findings may also be encountered, particularly in small, underpowered studies (4). Appropriate power calculations, with adjustment for the number of proteins tested, denote the minimal sample size required (84), and tools specifically for proteomic applications are available (87). Overly optimistic assumptions in power calculations should be avoided. Although even recent publications suggest that a sample of 6 is sufficient to detect significant proteomic biomarkers (88), the large number of false-positive reports indicates that such studies are probably underpowered and results are not reproducible. Pooling of disparate samples for enhancing statistical power may cause problems because of Simpson's paradox (4).

Epidemiologic issues

The authors of previous reviews have made suggestions on improving the epidemiologic design and translational potential of clinical proteomic investigations (80, 89). Many current studies still have cross-sectional designs (including point-prevalence studies). However, methodological challenges in establishing biomarker-disease associations are frequently encountered (90). Consequently, (nested) case-control studies are often employed instead.

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

ability of biomarkers to add value to current clinical standards is rarely assessed. Most investigations primarily address diagnostic performance (discrimination), rather than clinical utility. However, eventual uptake of proteomic biomarkers in clinical practice will require demonstration of added value (89). Improved discrimination (84) does not necessarily translate to clinical utility. Positive and negative predictive values can offer some hints about the potential applicability of proteomic biomarkers in clinical settings. The gold standard for adopting biomarkers is randomized clinical trials, but these remain rare (101). As mentioned above, the PRIORITY Trial is a large, multicenter, randomized prospective study aiming to examine the value of a proteomic biomarker, CKD273, in combination with therapeutic intervention (18). A total of 3,280 diabetic patients will be investigated for early-stage chronic kidney disease, using CE-MS–based urinary proteomics to assess 273 urinary biomarkers that are combined in the support vector machine–driven CKD273 classifier. This urinary proteomic classifier was developed and evaluated in several studies (46, 53–55, 95), and recently its validity was confirmed in a large, multicenter study of almost 2,000 subjects (102). Patients with positive test findings will be randomized for therapy with either spironolactone or placebo. The endpoint (albuminuria) will be evaluated after a 3-year follow-up.

Finally, the adoption of biomarkers or classifiers at the public health level requires evidence in support of their cost-effectiveness (99, 103, 104). Cost-effectiveness analyses account for health-care costs, patient outcomes, and quality of life (89, 105). This is exemplified by Schiffer et al. (106), who demonstrated a benefit in the cost-effectiveness of urinary biomarkers, as compared with prostate-specific antigen and biopsy, for diagnosing prostate cancer. Such cost-effectiveness analyses are rare to date, since few biomarkers have successfully progressed through the research pipeline (2, 89).

OUTLOOK

Hopefully, proteomic investigations will move from discovery studies with small sample sizes to larger studies with proper validation and evaluation of clinical utility, including randomized trials. Validation of evidence requires the implementation of proper epidemiologic approaches tailored for proteomic investigations. Combinations of multiple -omics platforms are currently being pursued in the context of large collaborative studies—for example, sysVASC for cardiovascular disease (http://www.sysvasc.eu/) and iMODE-CKD for chronic kidney disease progression (http://imodeckd.org/). Interdisciplinary communication between basic researchers, epidemiologists, and clinicians, in combination with an orchestrated assimilation of required resources, is needed to enhance the translational potential of clinical proteomic investigations. The disparity between the large number of clinical proteomic studies published and the few studies that have really indicated clinical potential suggests that a change in the field is required. As outlined recently (107, 108), a shift from discovery towards verification in large studies is needed. The biomarker should have a clear context of use, be verified in an independent cohort, and be tested in samples reflecting the typical clinical situation. These principles are increasingly being taken up by funding agencies; hence, we expect to see better demonstration of the true impact of clinical proteomics in appropriately powered studies in the near future.

ACKNOWLEDGMENTS

Author affiliations: British Heart Foundation Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom (Harald Mischak); Mosaiques Diagnostics GmbH, Hannover, Germany (Harald Mischak); Center for Basic Research, Biomedical Research Foundation Academy of Athens, Athens, Greece (Antonia Vlahou, Elena Critselis); School of Biomedical and Healthcare Sciences, Plymouth University, Plymouth, United Kingdom (Antonia Vlahou); Center for Global Cancer Early Detection, McCombs Institute for the Early Detection and Treatment of Cancer, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas (Samir Hanash); Department of Clinical Cancer Prevention, Division of Cancer Prevention and Population Sciences, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas (Samir Hanash); UCD School of Biomolecular and Biomedical Science, UCD Conway Institute, University College Dublin, Dublin, Ireland (William M. Gallagher); OncoMark Ltd., NovaUCD, Belfield Innovation Park, Dublin, Ireland (William M. Gallagher); Stanford Prevention Research Center, Department of Medicine, School of Medicine, Stanford University, Stanford, California (John P. A. Ioannidis); Department of Health Research and Policy, School of Medicine, Stanford University, Stanford, California (John P. A. Ioannidis); Department of Statistics, School of Humanities and Sciences, Stanford University, Stanford, California (John P. A. Ioannidis); and Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS), Stanford University, Stanford, California (John P. A. Ioannidis).

This research was funded in part by the European Commission Seventh Framework Programme (TransBioBC [Translation of Novel Biomarkers for Bladder Cancer for Clinical Outcome Prediction] grants FP7-HEALTH-INNOVATION-2013-2 and GA 601933; iMODE-CKD [Clinical and System -Omics for the Identification of the Molecular Determinants of Established Chronic Kidney Disease] grant PEOPLE-ITN-GA-2013-608332; BCMolMed [Molecular Medicine for Bladder Cancer] grant PITN-GA-2012-317450-BCMolMed; RATHER [Rational Therapy for Breast Cancer: Individualized Treatment for Difficult-to-Treat Breast Cancer Subtypes] grant FP7-HEALTH-2010-258967; and SYS-MEL [Systems-Based View of Melanoma Progression: Towards Novel Diagnostic (and Therapeutic) Applications] grant FP7-PEOPLE-2013-IAPP-611107). The Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS) is supported by a grant from the Laura and John Arnold Foundation (Houston, Texas). Additional support was provided by BREAST-PREDICT (an Irish Cancer Society Collaborative Cancer Research Centre) (grant CCRC13GAL) and Science Foundation Ireland (Strategic Research Cluster Award 08/SRC/B1410 to Molecular Therapeutics for Cancer Ireland).

H.M. is the cofounder and co-owner of Mosaiques Diagnostics GmbH (Hannover, Germany) and DiaPat Ltd. (Glasgow,

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

United Kingdom). W.M.G. is the cofounder, co-owner, and chief scientific officer of OncoMark Ltd. (Dublin, Ireland). The other authors have no potential conflicts to report.

REFERENCES

1. Decramer S, Gonzalez de Peredo A, Breuil B, et al. Urine in clinical proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2008;7(10):1850–1862.
2. Anderson NL. The clinical plasma proteome: a survey of clinical assays for proteins in plasma and serum. *Clin Chem*. 2010;56(2):177–185.
3. Molina F, Dehmer M, Perco P, et al. Systems biology: opening new avenues in clinical research. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1015–1018.
4. Mischak H, Allmaier G, Apweiler R, et al. Recommendations for biomarker identification and qualification in clinical proteomics. *Sci Transl Med*. 2010;2(46):46ps42.
5. Baker ES, Liu T, Petyuk VA, et al. Mass spectrometry for translational proteomics: progress and clinical implications. *Genome Med*. 2012;4(8):63.
6. Lescuyer P, Hochstrasser D, Rabilloud T. How shall we use the proteomics toolbox for biomarker discovery? *J Proteome Res*. 2007;6(9):3371–3376.
7. Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteomics*. 2002;1(11):845–867.
8. Omenn GS, States DJ, Adamski M, et al. Overview of the HUPO Plasma Proteome Project: results from the pilot phase with 35 collaborating laboratories and multiple analytical groups, generating a core dataset of 3020 proteins and a publicly available database. *Proteomics*. 2005;5(13):3226–3245.
9. Metzger J, Schanstra JP, Mischak H. Capillary electrophoresis-mass spectrometry in urinary proteome analysis: current applications and future developments. *Anal Bioanal Chem*. 2009;393(5):1431–1442.
10. Rodríguez-Suárez E, Siwy J, Zürbig P, et al. Urine as a source for clinical proteome analysis: from discovery to clinical application. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1844(5):884–898.
11. Skold K, Alm H, Scholz B. The impact of biosampling procedures on molecular data interpretation. *Mol Cell Proteomics*. 2013;12(6):1489–1501.
12. Kolch W, Neusüss C, Pelzing M, et al. Capillary electrophoresis-mass spectrometry as a powerful tool in clinical diagnosis and biomarker discovery. *Mass Spectrom Rev*. 2005;24(6):959–977.
13. Bowen RA, Hortin GL, Csako G, et al. Impact of blood collection devices on clinical chemistry assays. *Clin Biochem*. 2010;43(1-2):4–25.
14. Mischak H, Kolch W, Aivaliotis M, et al. Comprehensive human urine standards for comparability and standardization in clinical proteome analysis. *Proteomics Clin Appl*. 2010;4(4):464–478.
15. Mertins P, Yang F, Liu T, et al. Ischemia in tumors induces early and sustained phosphorylation changes in stress kinase pathways but does not affect global protein levels. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13(7):1690–1704.
16. Alkhalaf A, Zürbig P, Bakker SJ, et al. Multicentric validation of proteomic biomarkers in urine specific for diabetic nephropathy. *PLoS One*. 2010;5(10):e13421.
17. Wiesner C, Hannum C, Reckamp K, et al. Consistency of a two clinical site sample collection: a proteomics study. *Proteomics Clin Appl*. 2010;4(8-9):726–738.
18. Siwy J, Schanstra JP, Argiles A, et al. Multicentre prospective validation of a urinary peptidome-based classifier for the diagnosis of type 2 diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1563–1570.
19. Dakna M, He Z, Yu WC, et al. Technical, bioinformatical and statistical aspects of liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) and capillary electrophoresis-mass spectrometry (CE-MS) based clinical proteomics: a critical assessment. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009;877(13):1250–1258.
20. Fliser D, Novak J, Thongboonkerd V, et al. Advances in urinary proteome analysis and biomarker discovery. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1057–1071.
21. Maryáš J, Faktor J, Dvořáková M, et al. Proteomics in investigation of cancer metastasis: functional and clinical consequences and methodological challenges. *Proteomics*. 2014;14(4-5):426–440.
22. Kolch W, Mischak H, Pitt AR. The molecular make-up of a tumour: proteomics in cancer research. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108(5):369–383.
23. Valledor L, Jorrín J. Back to the basics: maximizing the information obtained by quantitative two dimensional gel electrophoresis analyses by an appropriate experimental design and statistical analyses. *J Proteomics*. 2011;74(1):1–18.
24. Wood SL, Westbrook JA, Brown JE. Omic-profiling in breast cancer metastasis to bone: implications for mechanisms, biomarkers and treatment. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(1):139–152.
25. Mischak H, Coon JJ, Novak J, et al. Capillary electrophoresis-mass spectrometry as a powerful tool in biomarker discovery and clinical diagnosis: an update of recent developments. *Mass Spectrom Rev*. 2009;28(5):703–724.
26. Klein J, Papadopoulos T, Mischak H, et al. Comparison of CE-MS/MS and LC-MS/MS sequencing demonstrates significant complementarity in natural peptide identification in human urine. *Electrophoresis*. 2014;35(7):1060–1064.
27. Mullen W, Albalat A, Gonzalez J, et al. Performance of different separation methods interfaced in the same MS-reflection TOF detector: a comparison of performance between CE versus HPLC for biomarker analysis. *Electrophoresis*. 2012;33(4):567–574.
28. Matzke MM, Brown JN, Gritsenko MA, et al. A comparative analysis of computational approaches to relative protein quantification using peptide peak intensities in label-free LC-MS proteomics experiments. *Proteomics*. 2013;13(3-4):493–503.
29. Pan S, Aebersold R, Chen R, et al. Mass spectrometry based targeted protein quantification: methods and applications. *J Proteome Res*. 2009;8(2):787–797.
30. Percy AJ, Parker CE, Borchers CH. Pre-analytical and analytical variability in absolute quantitative MRM-based plasma proteomic studies. *Bioanalysis*. 2013;5(22):2837–2856.
31. Chambers AG, Percy AJ, Simon R, et al. MRM for the verification of cancer biomarker proteins: recent applications to human plasma and serum. *Expert Rev Proteomics*. 2014;11(2):137–148.
32. McDonnell LA, Corthals GL, Willems SM, et al. Peptide and protein imaging mass spectrometry in cancer research. *J Proteomics*. 2010;73(10):1921–1944.

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

33. Mischak H, Apweiler R, Banks RE, et al. Clinical proteomics: a need to define the field and to begin to set adequate standards. *Proteomics Clin Appl*. 2007;1(2):148–156.
34. Gold L, Ayers D, Bertino J, et al. Aptamer-based multiplexed proteomic technology for biomarker discovery. *PLoS One*. 2010;5(12):e15004.
35. Neiman M, Hedberg JJ, Dönnes PR, et al. Plasma profiling reveals human fibulin-1 as candidate marker for renal impairment. *J Proteome Res*. 2011;10(11):4925–4934.
36. Babel I, Barderas R, Peláez-García A, et al. Antibodies on demand: a fast method for the production of human scFvs with minimal amounts of antigen. *BMC Biotechnol*. 2011;11:61.
37. Gerdes MJ, Sevinsky CJ, Sood A, et al. Highly multiplexed single-cell analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded cancer tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(29): 11982–11987.
38. Vitzthum F, Behrens F, Anderson NL, et al. Proteomics: from basic research to diagnostic application. A review of requirements & needs. *J Proteome Res*. 2005;4(4):1086–1097.
39. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet*. 2002; 359(9306):572–577.
40. Check E. Proteomics and cancer: running before we can walk? *Nature*. 2004;429(6991):496–497.
41. Dakna M, Harris K, Kalousis A, et al. Addressing the challenge of defining valid proteomic biomarkers and classifiers. *BMC Bioinformatics*. 2010;11:594.
42. Larrañaga P, Calvo B, Santana R, et al. Machine learning in bioinformatics. *Brief Bioinform*. 2006;7(1):86–112.
43. Sampson DL, Parker TJ, Upton Z, et al. A comparison of methods for classifying clinical samples based on proteomics data: a case study for statistical and machine learning approaches. *PLoS One*. 2011;6(9):e24973.
44. Carty DM, Siwy J, Brennand JE, et al. Urinary proteomics for prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2011;57(3): 561–569.
45. Delles C, Schiffer E, von Zur Muhlen C, et al. Urinary proteomic diagnosis of coronary artery disease: identification and clinical validation in 623 individuals. *J Hypertens*. 2010; 28(11):2316–2322.
46. Good DM, Zürbig P, Argilés A, et al. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics*. 2010;9(11):2424–2437.
47. Jahn H, Wittke S, Zürbig P, et al. Peptide fingerprinting of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: identification and prospective evaluation of new synaptic biomarkers. *PLoS One*. 2011;6(10):e26540.
48. Kistler AD, Mischak H, Poster D, et al. Identification of a unique urinary biomarker profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;76(1): 89–96.
49. Metzger J, Kirsch T, Schiffer E, et al. Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic pattern of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2010;78(12): 1252–1262.
50. Schiffer E, Vlahou A, Petrolekas A, et al. Prediction of muscle-invasive bladder cancer using urinary proteomics. *Clin Cancer Res*. 2009;15(15):4935–4943.
51. Zürbig P, Decramer S, Dakna M, et al. The human urinary proteome reveals high similarity between kidney aging and chronic kidney disease. *Proteomics*. 2009;9(8):2108–2117.
52. Lankisch TO, Metzger J, Negm AA, et al. Bile proteomic profiles differentiate cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and choledocholithiasis. *Hepatology*. 2011;53(3):875–884.
53. Zürbig P, Jerums G, Hovind P, et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2012; 61(12):3304–3313.
54. Roscioni SS, de Zeeuw D, Hellemons ME, et al. A urinary peptide biomarker set predicts worsening of albuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2013;56(2):259–267.
55. Argilés Á, Siwy J, Duranton F, et al. CKD273, a new proteomics classifier assessing CKD and its prognosis. *PLoS One*. 2013;8(5):e62837.
56. Mischak H, Vlahou A, Ioannidis JP. Technical aspects and inter-laboratory variability in native peptide profiling: the CE-MS experience. *Clin Biochem*. 2013;46(6):432–443.
57. Stalmach A, Albalat A, Mullen W, et al. Recent advances in capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry for clinical proteomic applications. *Electrophoresis*. 2013;34(11): 1452–1464.
58. Cheng J, Xie HY, Xu X, et al. NDRG1 as a biomarker for metastasis, recurrence and of poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2011;310(1):35–45.
59. Liu YF, Xiao ZQ, Li MX, et al. Quantitative proteome analysis reveals annexin A3 as a novel biomarker in lung adenocarcinoma. *J Pathol*. 2009;217(1):54–64.
60. Ma Y, Peng J, Liu W, et al. Proteomics identification of desmin as a potential oncofetal diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *Mol Cell Proteomics*. 2009;8(8): 1878–1890.
61. Mölleken C, Sitek B, Henkel C, et al. Detection of novel biomarkers of liver cirrhosis by proteomic analysis. *Hepatology*. 2009;49(4):1257–1266.
62. O'Dwyer D, Ralton LD, O'Shea A, et al. The proteomics of colorectal cancer: identification of a protein signature associated with prognosis. *PLoS One*. 2011;6(11):e27718.
63. Ottervald J, Franzén B, Nilsson K, et al. Multiple sclerosis: identification and clinical evaluation of novel CSF biomarkers. *J Proteomics*. 2010;73(6):1117–1132.
64. Pang J, Liu WP, Liu XP, et al. Profiling protein markers associated with lymph node metastasis in prostate cancer by DIGE-based proteomics analysis. *J Proteome Res*. 2010;9(1): 216–226.
65. Perrin RJ, Craig-Schapiro R, Malone JP, et al. Identification and validation of novel cerebrospinal fluid biomarkers for staging early Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2011;6(1): e16032.
66. Verrills NM, Irwin JA, He XY, et al. Identification of novel diagnostic biomarkers for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(12):1633–1643.
67. Zhang L, Xiao H, Karlan S, et al. Discovery and preclinical validation of salivary transcriptomic and proteomic biomarkers for the non-invasive detection of breast cancer. *PLoS One*. 2010;5(12):e15573.
68. Kim HJ, Kang HJ, Lee H, et al. Identification of S100A8 and S100A9 as serological markers for colorectal cancer. *J Proteome Res*. 2009;8(3):1368–1379.
69. Bai DS, Dai Z, Zhou J, et al. Capn4 overexpression underlies tumor invasion and metastasis after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2009;49(2):460–470.
70. Comabella M, Fernández M, Martin R, et al. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133(4):1082–1093.
71. Shang S, Plymoth A, Ge S, et al. Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2012;55(2):483–490.
72. Wang CL, Wang CI, Liao PC, et al. Discovery of retinoblastoma-associated binding protein 46 as a novel

Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

prognostic marker for distant metastasis in nonsmall cell lung cancer by combined analysis of cancer cell secretome and pleural effusion proteome. *J Proteome Res*. 2009;8(10):4428–4440.
73. Xue H, Lü B, Zhang J, et al. Identification of serum biomarkers for colorectal cancer metastasis using a differential secretome approach. *J Proteome Res*. 2010;9(1):545–555.
74. Wingren C, Sandström A, Segersvärd R, et al. Identification of serum biomarker signatures associated with pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2012;72(10):2481–2490.
75. Farlow EC, Patel K, Basu S, et al. Development of a multiplexed tumor-associated autoantibody-based blood test for the detection of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(13):3452–3462.
76. Dieplinger H, Ankerst DP, Burges A, et al. Afamin and apolipoprotein A-IV: novel protein markers for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1127–1133.
77. Moore LE, Pfeiffer RM, Zhang Z, et al. Proteomic biomarkers in combination with CA 125 for detection of epithelial ovarian cancer using prediagnostic serum samples from the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Cancer*. 2012;118(1):91–100.
78. Zhu CS, Pinsky PF, Cramer DW, et al. A framework for evaluating biomarkers for early detection: validation of biomarker panels for ovarian cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(3):375–383.
79. Chadeau-Hyam M, Campanella G, Jombart T, et al. Deciphering the complex: methodological overview of statistical models to derive OMICS-based biomarkers. *Environ Mol Mutagen*. 2013;54(7):542–557.
80. Bonassi S, Taioli E, Vermeulen R. Omics in population studies: a molecular epidemiology perspective. *Environ Mol Mutagen*. 2013;54(7):455–460.
81. Oberg AL, Vitek O. Statistical design of quantitative mass spectrometry-based proteomic experiments. *J Proteome Res*. 2009;8(5):2144–2156.
82. Wu SH, Black MA, North RA, et al. A statistical model to identify differentially expressed proteins in 2D PAGE gels. *PLoS Comput Biol*. 2009;5(9):e1000509.
83. Biron DG, Brun C, Lefevre T, et al. The pitfalls of proteomics experiments without the correct use of bioinformatics tools. *Proteomics*. 2006;6(20):5577–5596.
84. Urfer W, Grzegorczyk M, Jung K. Statistics for proteomics: a review of tools for analyzing experimental data. *Proteomics*. 2006;6(suppl 2):48–55.
85. Cairns DA. Statistical issues in quality control of proteomic analyses: good experimental design and planning. *Proteomics*. 2011;11(6):1037–1048.
86. Ray S, Britschgi M, Herbert C, et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med*. 2007;13(11):1359–1362.
87. Levin Y. The role of statistical power analysis in quantitative proteomics. *Proteomics*. 2011;11(12):2565–2567.
88. Zhou C, Simpson KL, Lancashire LJ, et al. Statistical considerations of optimal study design for human plasma proteomics and biomarker discovery. *J Proteome Res*. 2012;11(4):2103–2113.
89. Ioannidis JP. A roadmap for successful applications of clinical proteomics. *Proteomics Clin Appl*. 2011;5(5-6):241–247.
90. Ransohoff DF. Challenges and opportunities in evaluating diagnostic tests. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(12):1178–1182.
91. Fung ET. A recipe for proteomics diagnostic test development: the OVA1 test, from biomarker discovery to FDA clearance. *Clin Chem*. 2010;56(2):327–329.
92. Ransohoff DF. Lessons from controversy: ovarian cancer screening and serum proteomics. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(4):315–319.
93. Diamandis EP. Cancer biomarkers: can we turn recent failures into success? *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(19):1462–1467.
94. Füzéry AK, Levin J, Chan MM, et al. Translation of proteomic biomarkers into FDA approved cancer diagnostics: issues and challenges. *Clin Proteomics*. 2013;10:13.
95. Gu YM, Thijs L, Liu YP, et al. The urinary proteome as correlate and predictor of renal function in a population study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(12):2260–2268.
96. Huber S, Schwentner C, Taeger D, et al. Nuclear matrix protein-22: a prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer. Results from the UroScreen study. *BJU Int*. 2012;110(5):699–708.
97. Ransohoff DF. How to improve reliability and efficiency of research about molecular markers: roles of phases, guidelines, and study design. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(12):1205–1219.
98. Ransohoff DF. Bias as a threat to the validity of cancer molecular-marker research. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(2):142–149.
99. Mischak H, Ioannidis JP, Argiles A, et al. Implementation of proteomic biomarkers: making it work. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(9):1027–1036.
100. LaBaer J. Improving international research with clinical specimens: 5 achievable objectives. *J Proteome Res*. 2012;11(12):5592–5601.
101. Siontis KC, Siontis GC, Contopoulos-Ioannidis DG, et al. Diagnostic tests often fail to lead to changes in patient outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(6):612–621.
102. Schanstra JP, Zürbig P, Alkhalaf A, et al. Diagnosis and prediction of CKD progression by assessment of urinary peptides [published online ahead of print January 14, 2015]. *J Am Soc Nephrol*. (doi:10.1681/ASN.2014050423).
103. Horvath AR, Lord SJ, StJohn A, et al. From biomarkers to medical tests: the changing landscape of test evaluation. *Clin Chim Acta*. 2014;427:49–57.
104. Karanikolos M, Mladovsky P, Cylus J, et al. Financial crisis, austerity, and health in Europe. *Lancet*. 2013;381(9874):1323–1331.
105. Ioannidis JP, Khoury MJ. Improving validation practices in "omics" research. *Science*. 2011;334(6060):1230–1232.
106. Schiffer E, Bick C, Grizelj B, et al. Urinary proteome analysis for prostate cancer diagnosis: cost-effective application in routine clinical practice in Germany. *Int J Urol*. 2012;19(2):118–125.
107. Mischak H, Vlahou A, Righetti PG, et al. Putting value in biomarker research and reporting. *J Proteomics*. 2014;96:A1–A3.
108. Vlahou A. Back to the future in bladder cancer research. *Expert Rev Proteomics*. 2011;8(3):295–297.
109. Cho WC, Yip TT, Cheng WW, et al. Serum amyloid A is elevated in the serum of lung cancer patients with poor prognosis. *Br J Cancer*. 2010;102(12):1731–1735.
110. Ng PC, Ang IL, Chiu RW, et al. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Clin Invest*. 2010;120(8):2989–3000.

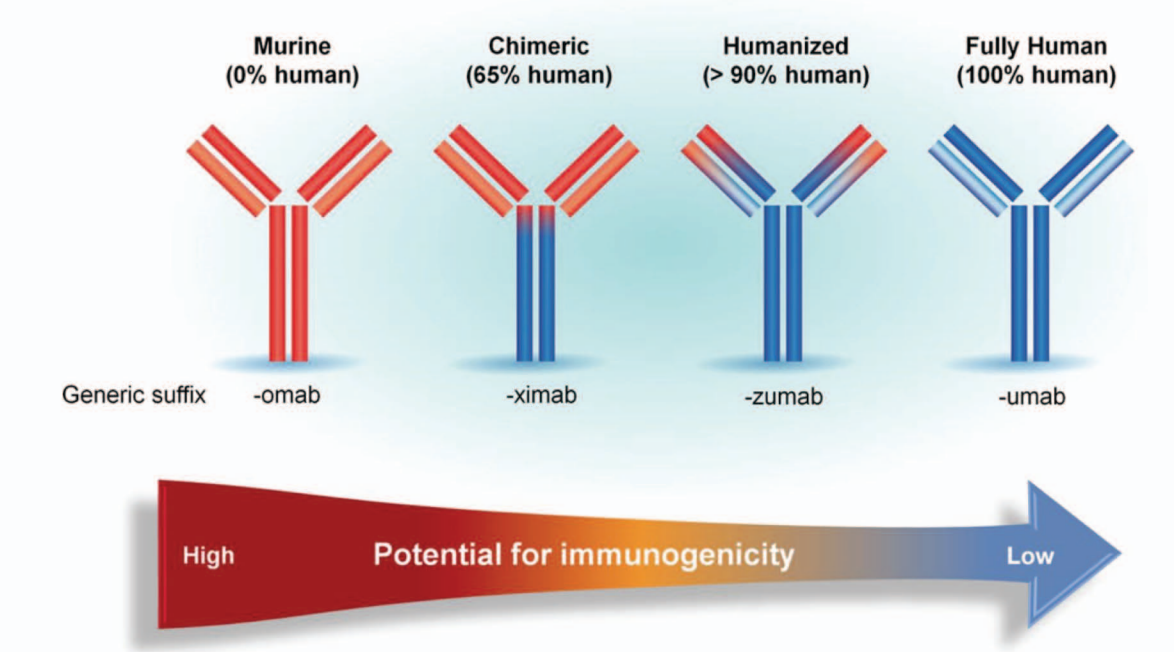
Downloaded from http://aje.oxfordjournals.org/ by guest on June 24, 2016

Νεότερες τεχνολογίες στη θεραπευτική αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων: μονοκλωνικά αντισώματα, αντινοηματικά ολιγονουκλεοτίδια, miRNAs

Τσελέπης Δ. Αλέξανδρος
MD, PhD, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας,
Ερευνητικό Κέντρο Αθηροθρόμβωσης / Εργαστήριο Βιοχημείας,
Τμήμα Χημείας Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 45110 Ιωάννινα

Μονοκλωνικά αντισώματα

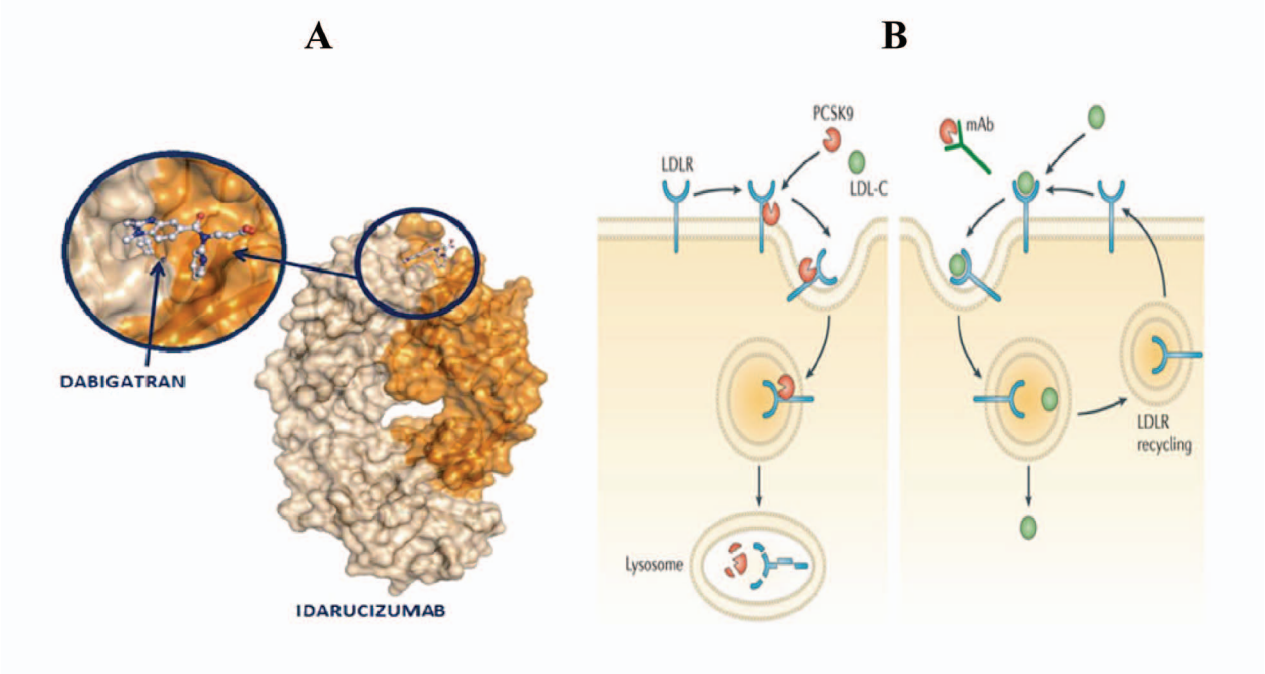
Τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) είναι ομοιογενείς ανοσοσφαιρίνες που εμφανίζουν υψηλή εξειδίκευση ως προς ένα συγκεκριμένο σημείο (αντιγονικός επίτοπος) μιας ουσίας, συνήθως πρωτεΐνης, στο οποίο συνδέονται οδηγώντας στην αδρανοποίηση και καταστροφή της συγκεκριμένης ουσίας. Η βασική τεχνολογία παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων στο εργαστήριο αναπτύχθηκε από τους Kohler και Milstein (βραβείο Νόμπελ 1984) και βασίζεται στη σύντηξη σπληνικών κυττάρων ποντικού (στον οποίο νωρίτερα έχει γίνει ένεση συγκεκριμένου αντιγόνου για την παραγωγή του αντίστοιχου αντισώματος) με καρκινικά κύτταρα (κύτταρα που προέρχονται από μυέλωμα). Με τη σύντηξη αυτή παράγονται υβριδικά κύτταρα, που έχουν πάρει από τα σπληνικά κύτταρα την ικανότητα να παράγουν αντισώματα, ενώ από τα κύτταρα του μυελώματος την ιδιότητα να πολλαπλασιάζονται γρήγορα και να διατηρούνται σε κυτταρική σειρά (αθάνατα κύτταρα). Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν το συγκεκριμένο mab έναντι του αντιγόνου που χορηγήθηκε στο πειραματόζωο. Η χορήγηση αυτών των mabs στον άνθρωπο είχε σοβαρές παρενέργειες, κυρίως ανοσογονικότητα (διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος), εξαιτίας της ισχυρής αντίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι τμημάτων του αντισώματος-πρωτεΐνη του ποντικού. Η εξέλιξη των επιστημών χημείας, μοριακής βιολογίας και βιοτεχνολογίας συνέβαλε σημαντικά στη βελτίωση της ποιότητας των mabs που παράγονται στο εργαστήριο. Έτσι, από τα αρχικά mabs ποντικού που εμφάνιζαν σημαντικές παρενέργειες όπως αναφέρεται παραπάνω, κατέστη δυνατός ο σχεδιασμός και η παραγωγή των χιμαιρικών αντισωμάτων τα οποία έχουν μεγαλύτερο ποσοστό ανθρώπινης πρωτεΐνης και αποτελούνται από τη μεταβλητή περιοχή Fab (antigen–binding Fragment) ενός μονοκλωνικού αντισώματος ποντικού συνδεδεμένη με μία ανθρώπινης προέλευσης σταθερή περιοχή Fc (constant Fragment). Στοχεύοντας ακόμη περισσότερο στη μείωση της αντιγονικότητας, δημιουργήθηκαν τα ανθρωποποιημένα (humanized) και στη συνέχεια τα αποκλειστικά ανθρώπινης προέλευσης (fully human) mabs με τη χρήση πεπτιδικών βιβλιοθηκών βακτηριοφάγων και διαγονιδιακών ποντικών που εκφράζουν γονίδια ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης (Εικ. 1).



Εικόνα 1. Η εξέλιξη της επιστήμης των μονοκλωνικών αντισωμάτων οδήγησε στην παραγωγή αποκλειστικά ανθρώπινης προέλευσης (fully human) mabs που εμφανίζουν πολύ χαμηλή ανοσογονικότητα.

Τα mabs χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά στην κλινική πράξη το 1986, ενώ σήμερα περισσότερα από 30 mAbs χρησιμοποιούνται θεραπευτικά σε διάφορα νοσήματα όπως ο καρκίνος, τα αυτοάνοσα νοσήματα, διάφορα φλεγμονώδη νοσήματα, κλπ. Τα πλεονεκτήματα που καθιέρωσαν τα mabs ως μια καινοτόμο θεραπευτική παρέμβαση είναι η υψηλή εξειδίκευση, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε σχέση με τις κλασικές θεραπευτικές μεθόδους στις οποίες χρησιμοποιούνται συνθετικά μικρά φαρμακευτικά μόρια. Επίσης τα mabs δεν αλληλεπιδρούν με τις ισομορφές του κυτοχρώματος P450 ή τις πρωτεΐνες μεταφοράς, συνεπώς εμφανίζουν ελάχιστες αλληλεπιδράσεις με άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα. Μπορεί όμως να εμφανίσουν παρενέργειες που οφείλονται στην τροποποίηση της λειτουργικότητας διαφορετικών ιστών που επίσης περιέχουν τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη-στόχο, εξαιτίας της καταστολής της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης που δεσμεύουν. Μέχρι σήμερα περισσότερα από 30 mAbs έχουν πάρει έγκριση για θεραπευτική χρήση στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α. ενώ περισσότερα από 200 είναι υπό διερεύνηση σε προκλινικές και κλινικές μελέτες. Ως προς τα καρδιαγγειακά νοσήματα, μόνο ένα mab (το αντιαιμοπεταλιακό abciximab) έχει μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη, ενώ πρόσφατα εγκρίθηκε η χρήση του Fab τμήματος ενός ανθρωποποιημένου mab (idarusizumab), ως εξειδικευμένου αντιδότου έναντι του άμεσου από του στόματος χορηγούμενου αντιπηκτικού dabigatran (Εικ. 2A). Τα τελευταία χρόνια μια νέα κατηγορία πλήρως ανθρώπινων mabs που στοχεύουν στην πρωτεΐνη-ένζυμο PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9), έχει αναπτυχθεί. Η ανάπτυξή τους βασίστηκε την παρατήρηση ότι η PCSK9 του πλάσματος συνδέεται με τους υποδοχείς της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου και τους καταστρέφει ενδοκυττάρια, παρεμποδίζοντας έτσι την πρόσληψη από τους υποδοχείς αυτούς, της LDL-χοληστερόλης που αποτελεί τη φυσιολογική οδό μείωσης των επιπέδων της στο πλάσμα. Συνεπώς όταν χορηγηθούν στον οργανισμό αυτά τα mabs, δεσμεύονται εξειδικευμένα στην PCSK9 και δεν της επιτρέπουν να συνδεθεί στους υποδοχείς της LDL. Ως συνέπεια αυτού, οι υποδοχείς μπορούν να λειτουργήσουν φυσιολογικά, δηλαδή να συνδέσουν την LDL-χοληστερόλη να την βάλουν μέσα στο ηπατοκύτταρο επανερχόμενοι στη συνέχεια στην επιφάνεια του κυττάρου για να προσλάβουν επιπλέον LDL-χοληστερόλη (Εικ. 2B). Η χορήγηση αυτών των mabs σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία οδηγεί σε πολύ μεγάλη μείωση (>50%) των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης και συνοδεύεται από σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων στους ασθενείς αυτούς, ενώ

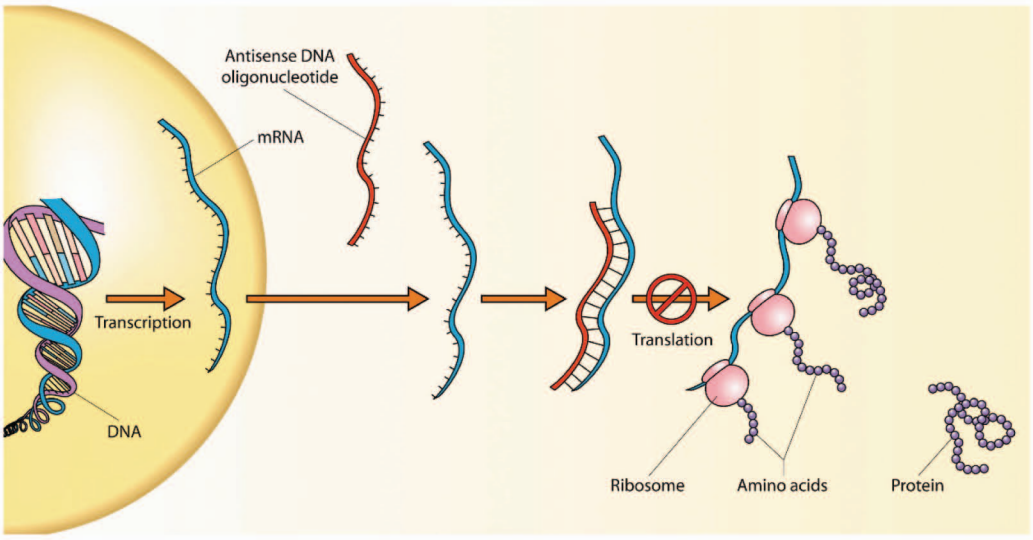
παράλληλα δεν συνοδεύεται από αξιοσημείωτες παρενέργειες. Συνεπώς, τα mabs έναντι της PCSK9 αποτελούν σήμερα μια επαναστατική μέθοδο αντιμετώπισης της υπερχοληστερολαιμίας και της πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου.



Εικόνα 2. Α. Το Fab τμήμα ενός ανθρωποποιημένου mab (εξειδικευμένο αντίδοτο) έναντι του άμεσου από του στόματος χορηγούμενου αντιπηκτικού dabigatran. **Β.** Το αποκλειστικά ανθρώπινης προέλευσης mab έναντι της PCSK9 διατηρούν τα επίπεδα και τη φυσιολογική λειτουργία των LDL υποδοχέων.

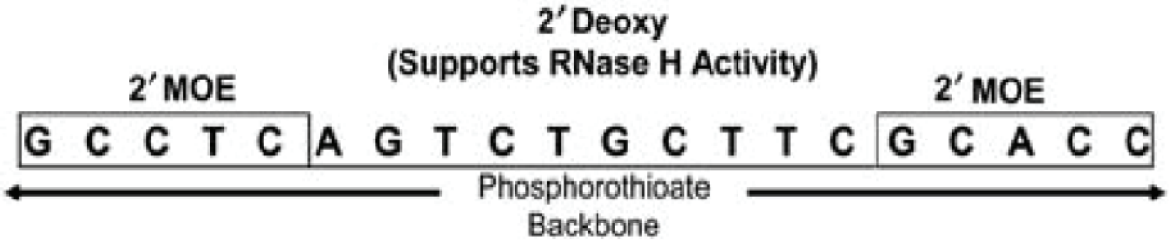
Αντινοηματικά ολιγονουκλεοτίδια

Τα αντινοηματικά ολιγονουκλεοτίδια (antisense oligonucleotides) είναι μικρά (13–25 νουκλεοτίδια), μονής αλυσίδας συνθετικά ανάλογα νουκλεϊνικών οξέων που έχουν κατάλληλα σχεδιαστεί ώστε να συνδέονται με υψηλή εξειδίκευση σε μόρια αγγελιοφόρου RNA (mRNA) ακολουθώντας τον κανόνα συμπληρωματικότητας των Watson–Crick. Με δεδομένο ότι τα φυσικά φωσφοδιεστερικά ολιγονουκεοτίδια είναι πολύ ευαίσθητα στη δράση των ενδονουκλεασών και εξωνουκλεασών, τα αντινοηματικά ολιγονουκλεοτίδια υφίστανται χημική τροποποίηση η οποία τα μετατρέπει σε σταθερά μόρια κατάλληλα για θεραπευτική χρήση. Ανάλογα με το σχεδιασμό και τη χημική σύσταση, η εξειδικευμένης αλληλουχίας υβριδοποίηση ενός αντινοηματικού ολιγονουκλεοτιδίου προς το mRNA στόχο, έχει ως αποτέλεσμα είτε την εκλεκτική αποικοδόμησή του από ενδογενείς ενδονουκλεάσες (ολιγονουκλεοτίδια εξαρτώμενα από την RNase H) είτε την εκλεκτική αναστολή της λειτουργικότητας του mRNA (steric-blocker ολιγονουκλεοτίδια). Και οι 2 παραπάνω μηχανισμοί δράσης έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή της μετάφρασης και συνεπώς την αναστολή του σχηματισμού μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης (Εικ. 3). Η πλειοψηφία των που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη δρουν ενεργοποιώντας την αποικοδόμηση του mRNA στόχου διαμέσου της RNase H. Η είσοδος ενός αντινοηματικού ολιγονουκλεοτιδίου στο κύτταρο προκειμένου να δράσει, γίνεται πιθανώς με μηχανισμό ενεργητικής μεταφοράς (πινοκύτωση) ο οποίος εξαρτάται από τη θερμοκρασία, τη δομή και τη συγκέντρωση του ολιγονουκλεοτιδίου. Επειδή το ποσοστό ενδοκύτωσης ενός αντινοηματικού ολιγονουκλεοτιδίου διαμέσου του παραπάνω μηχανισμού είναι σχετικά μικρό, έχουν δημιουργηθεί ειδικοί μεταφορείς διαμέσου των οποίων επιτυγχάνεται αυξημένη είσοδος του ολιγονουκλεοτιδίου στο κύτταρο, ενώ παράλληλα αποφεύγεται η κατανάλωσή του στα ενδοσώματα/λυσοσώματα.



Εικόνα 3. Τα αντινοηματικά ολιγονουκλεοτίδια συνδέονται με υψηλή εξειδίκευση σε μόρια mRNA ακολουθώντας τον κανόνα συμπληρωματικότητας των Watson–Crick και αναστέλλουν τη μετάφραση και συνεπώς το σχηματισμό μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης.

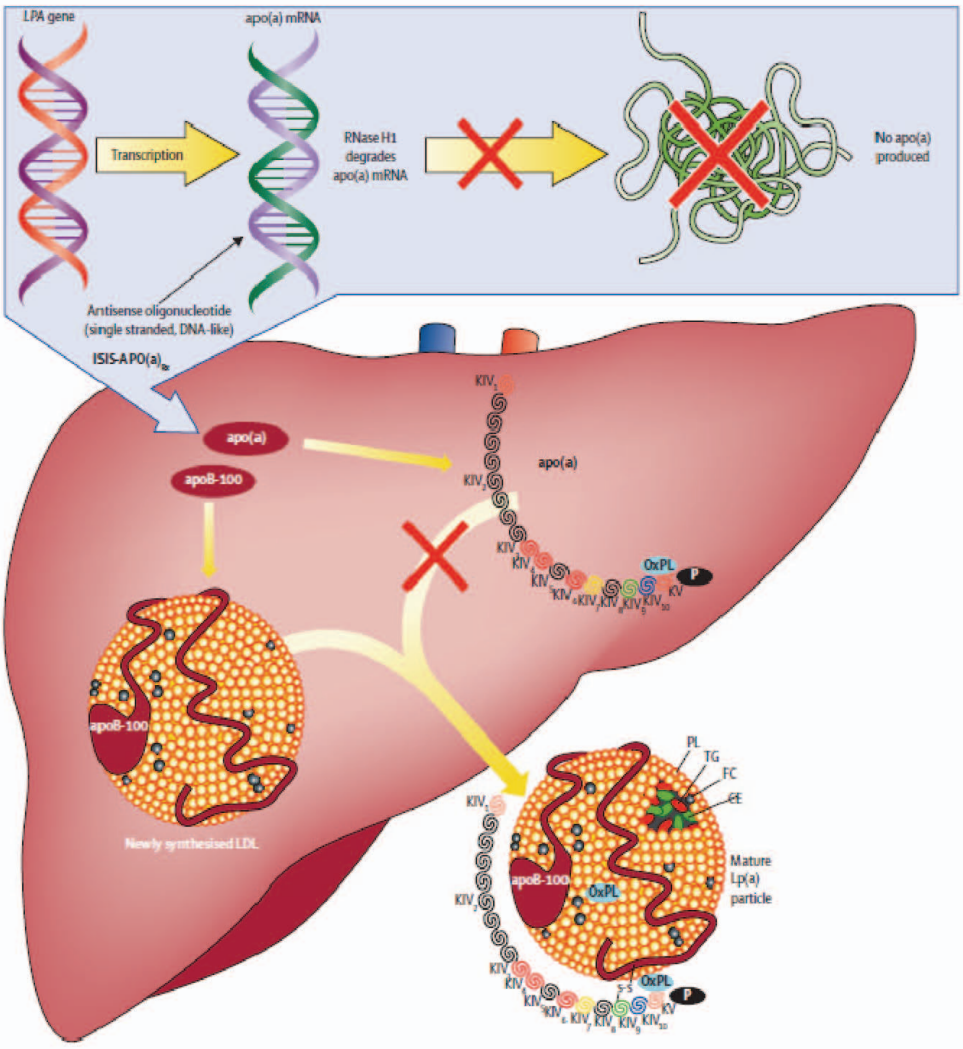
Η τεχνολογία των αντινοηματικών ολιγονουκλεοτιδίων έχει βρει εφαρμογή στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας διαμέσου της στόχευσης του mRNA της απολιποπρωτεΐνης Β-100 (apoB-100). Το εξειδικευμένο αντινοηματικό ολιγονουκλεοτίδιο που δημιουργήθηκε (Mipomersen; ISIS 301012), αναγνωρίζει μια αλληλουχία 20 βάσεων της κωδικοποιητικής περιοχής του mRNA της apoB-100 ανθρώπου. Αποτελείται από μια κεντρική περιοχή δέκα 2-Ο-δεσοξυριβονουκλεοσιδίων των οποίων οι φωσφορικές ομάδες έχουν αντικατασταθεί από θειοφωσφορικές ομάδες, και η οποία είναι απαραίτητη για την αποικοδόμηση του mRNA στόχου από την RNase H. Επίσης περιλαμβάνει δύο συνοδευτικές περιοχές τροποποιημένες με 2'-*O*-(2-μεθοξυαιθυλο) ομάδες (2'MOE) οι οποίες προστατεύουν το αντινοηματικό ολιγονουκλεοτίδιο από την αποικοδόμηση αυξάνοντας το χρόνο ημιζωής και τη φαρμακοδυναμική του ισχύ (Εικ. 4). Σε κλινική μελέτες φάσης 3, η υποδόρια χορήγηση 200mg Mipomersen εβδομαδιαίως για 26 εβδομάδες σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης κατά 24,7%, ενώ σημαντική μείωση παρατηρήθηκε και σε άλλες λιπιδαιμικές παραμέτρους όπως apoB, τριγλυκερίδια, VLDL-χοληστερόλη, Lp(a), κλπ. Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν και σε ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Ο FDA έχει εγκρίνει τη χορήγηση Mipomersen σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία με την προειδοποίηση όμως ότι μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα και αύξηση των αμινοτρανσφερασών.



Εικόνα 4. Δομικά χαρακτηριστικά του αντινοηματικού ολιγονουκλεοτιδίου Mipomersen έναντι του mRNA της apoB-100.

Πρόσφατα, ένα άλλο αντινοηματικό ολιγονουκλεοτίδιο έναντι της apo(a) χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη φάσης 1 με πολύ καλά αποτελέσματα. Πρόκειται για το ISIS-APO(a)Rx, ένα 2ης γενιάς αντινοηματικό

ολιγονουκλεοτίδιο με αλληλουχία 5'-TGCTCCGTTGGTGCTTGTTC-3' που περιέχει στο κέντρο δέκα 2-O-δεσοξυριβονουκλεοσίδια των οποίων οι φωσφορικές ομάδες έχουν αντικατασταθεί από θειοφωσφορικές ομάδες καθώς και πέντε ριβονουκλεοσίδια στα 5' and 3' άκρα τροποποιημένα με 2'-MOE. Οι τροποποιήσεις αυτές προσδίδουν στο ISIS-APO(a)Rx σημαντική σταθερότητα και αυξημένη δραστικότητα. Το ISIS-APO(a)Rx μειώνει τη σύνθεση της apo(a) στο ηπατοκύτταρο και συνεπώς τα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα (Εικ. 5). Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων 300mg του αντινοηματικού ολιγονουκλεοτιδίου για διάστημα 36 ημερών, η μέγιστη μείωση της Lp(a) στο πλάσμα ήταν 88,8%.



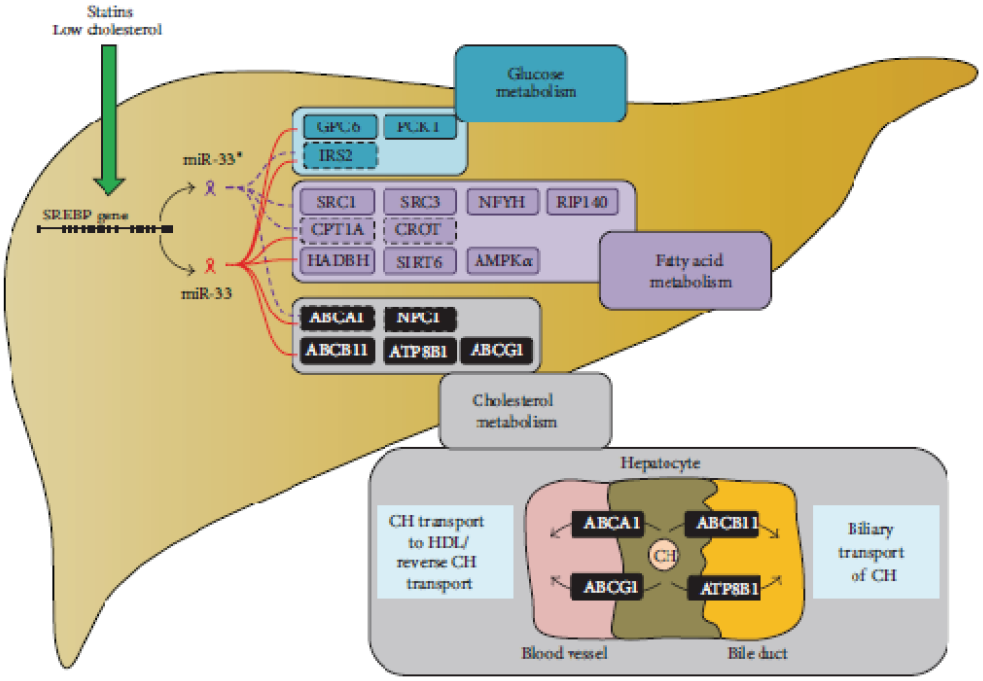
Εικόνα 5. Μηχανισμός μείωσης την πρωτεϊνοσύνθεσης της apo(a) από το αντινοηματικό ολιγονουκλεοτίδιο ISIS-APO(a)Rx.

microRNAs

Τα microRNAs (miRNAs ή miRs) είναι μικρά καλώς συντηρημένα μόρια που αποτελούνται από 16-

35 νουκλεοτίδια μη κωδικοποιητικού RNA, τα οποία εντοπίζονται στα ευκαρυωτικά κύτταρα. Τα miRNAs συμβολίζονται με το πρόθεμα “miR” το οποίο ακολουθείται από μία παύλα και έναν αριθμό ο οποίος υποδεικνύει συνήθως τη χρονολογική σειρά ονοματοδοσίας. Για παράδειγμα, το miR-126 ανακαλύφθηκε πριν από το miR-424. Τα miRs λειτουργούν ως ρυθμιστικοί παράγοντες της γονιδιακής έκφρασης καθότι δρουν στοχεύοντας μόρια mRNA, σύμφωνα με την αρχή της συμπληρωματικότητας κατά Watson-Crick. Ανάλογα με την συμπληρωματικότητα που έχουν με το κάθε mRNA-στόχο τους, επάγουν είτε τη μεταφραστική καταστολή της έκφρασης του, είτε την αποικοδόμησή του με αποτέλεσμα να περιορίζονται σημαντικά και στις δύο περιπτώσεις τα επίπεδα της έκφρασής του. Συνεπώς, επιτελούν μια μετα-μεταγραφική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Στο ανθρώπινο γονιδίωμα κωδικοποιούνται περισσότερασ από 1.000 miRNAs τα οποία στοχεύουν δυνητικά περίπου το 60% των γονιδίων στα θηλαστικά και είναι σε αφθονία σε πολλά ανθρώπινα είδη κυττάρων. Η περιοχή συμπληρωματικότητας miRNA : mRNA τυπικά συνοψίζεται σε 2-7 βάσεις στο 5’ άκρο του miRNA (γνωστή ως seed region) ενώ ένα miRNA μπορεί να έχει πολλαπλούς διαφορετικούς στόχους που ανήκουν στο ίδιο ή σε διαφορετικά mRNAs. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι miRNA περιοχές-στόχοι εδράζονται στην 3’ αμετάφραστη περιοχή (3’ UTR) των διαφόρων mRNA-στόχων. Τα miRNAs κυκλοφορούν στο πλάσμα ως συστατικά εξωσωμάτων, κυτταρικών μικροσωματιδίων, λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων (LDL και HDL), είτε ως ελεύθερα μόρια. Τα ελεύθερα miRNAs επιδεικνύουν μια εντυπωσιακή ανθεκτικότητα στα ένζυμα αποικοδόμησης ριβονουκλεοτιδίων (RNAάσες) που αφθονούν στο αίμα, συνεπώς δύνανται να αξιοποιηθούν ως σημαντικοί βιοδείκτες νοσημάτων. Η ανθεκτικότητα αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι αυτά τα miRNAs σχηματίζουν σύμπλοκα με ριβονουκλεοτιδικές πρωτεΐνες, τα οποία είναι ανθεκτικά στη δράση RNAασών. Σήμερα, χιλιάδες miRNAs έχουν ταυτοποιηθεί, καθιστώντας τα ως μία από τις μεγαλύτερες κατηγορίες γονιδιο-ρυθμιστικών μορίων στους πολυκυττάριους οργανισμούς. Σήμερα είναι γνωστό ότι τα miRNAs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε μια μεγάλη ποικιλία φυσιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της απόπτωσης, και της ιστικής διαφοροποίησης. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι διαταραχές στη σύνθεση και τη λειτουργία των miRNAs μπορεί να συνεισφέρουν στην παθογένεια διαφόρων ασθενειών στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένου της αθηροσκλήρωσης, του σακχαρώδη διαβήτη και της καρδιαγγειακής νόσου. Αναφορικά με τον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης καθώς και την παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης, πολλές μελέτες έχουν αποδείξει το ρόλο πολλών miRs, όπως είναι τα miR-9, miR-21, miR-27a/b, miR-29a, miR-30c, miR-33, miR-122, miR-155, miR-181b, κλπ. Στην εικόνα 6 φαίνονται οι πολλαπλές δράσεις του miR 33/33* στο μεταβολισμό της χοληστερόλης των λιπαρών οξέων και της γλυκόζης καθώς και στη μεταφορά χοληστερόλης στο ήπαρ.

Με δεδομένο την πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας της αθηροσκλήρωσης, και των πολλών παραγόντων κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου, η στόχευση πολλαπλών γονιδίων με τα miRNAs, με σκοπό τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, τη μείωση της φλεγμονώδους διαδικασίας και του οξειδωτικού στρες, την άρση της αντίστασης στην ινσουλίνη και τη βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων, τη βελτίωση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου, κλπ, θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Σήμερα υπάρχουν 2 προσεγγίσεις στη θεραπευτική χρήση των miRs. Η αναστολή της δράσης των miRs χρησιμοποιώντας αλληλουχίες RNA (antagomiRs) που συνδέονται εξειδικευμένα σε συγκεκριμένα miRs και αναστέλλουν τις δράσεις τους, και οι θεραπείες αντικατάστασης στις οποίες χρησιμοποιούνται μιμητικά μόρια miRs με στόχο την αύξηση της δραστικότητας συγκεκριμένων miRs. Προς το παρόν οι περισσότερες μελέτες ως προς τα καρδιομεταβολικά νοσήματα έχουν εστιαστεί στο miR-33. Με δεδομένο ότι οι δράσεις αυτού του miR είναι προαθηρογόνες,, όπως φαίνεται στην εικόνα 6, η θεραπευτική προσέγγιση αφορά στην παραγωγή εξειδικευμένων antagomiRs έναντι του miR-33. Μελέτες σε πειραματόζωα με anti-miRs-33 έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα αφού φαίνεται ότι αυτά μειώνουν τα τριγλυκερίδια, αυξάνουν την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης και τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης και περιορίζουν την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας. Τέλος, άλλο miR στόχος μπορεί να είναι το miR-122 για την βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και τη μείωση των αθηρωματικών πλακών, ενώ το miR-30c μπορεί να αποτελέσει ένα υποψήφιο miR για θεραπείες αντικατάστασης χρησιμοποιώντας εξειδικευμένα μιμητικά miRs-30c.



Εικόνα 6. Ο ρόλος του miR 33/33* στο μεταβολισμό της χοληστερόλης, των λιπαρών οξέων και της γλυκόζης καθώς και στη μεταφορά χοληστερόλης στο ήπαρ.

Συμπέρασμα

Με βάση τα όσα προαναφέρθηκαν, η βελτίωση της τεχνολογίας παραγωγής αποκλειστικά ανθρώπινης προέλευσης μονοκλωνικών αντισωμάτων, η ανάπτυξη των αντινοηματικών ολιγονουκλεοτιδίων, η ανακάλυψη των miRNAs καθώς και η κατανόηση του παθοφυσιολογικού τους ρόλου, αποτελούν σημαντικές επιστημονικές εξελίξεις και έχουν δημιουργήσει πλέον ισχυρή βάση για την ανάπτυξη νέων καινοτόμων φαρμάκων για τη θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολικών νοσημάτων, της αθηροσκλήρωσης και της καρδιαγγειακής νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Ambros V. The functions of animal microrna. Nature 2004, 431:350-355.
2. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microrna independent of vesicles in human plasma. Proc Natl Acad Sci USA 2011, 108:5003-5008.
3. Bartel DP. Microrna: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004, 116:281-297.
4. Bentwich I, Avniel A, Karov Y, et al. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microrna. Nat Genet 2005, 37:766-770.
5. Dias N, Stein CA. Antisense Oligonucleotides: Basic Concepts and Mechanisms. Molecular Cancer Therapeutics 2002, 1:347-355.
6. Merki E, Graham M, Taleb A, et al. Antisense Oligonucleotide Lowers Plasma Levels of Apolipoprotein (a) and Lipoprotein (a) in Transgenic Mice. J Am Coll Cardiol 2011, 57:1611–1621.
7. Novák J, Bienertová-Vašk J, Kára T, Novák M. MicroRNAs Involved in the Lipid Metabolism and Their Possible Implications for Atherosclerosis Development and Treatment. Mediators Inflamm 8. 2014, Article ID 275867.
9. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for

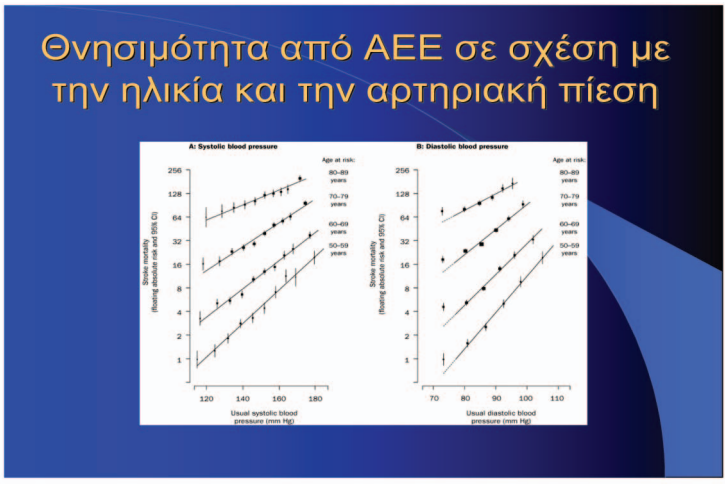
lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet 2010, 375:998-1006.
10. Rayner KJ, Fernández-Hernando C, Moore KJ. MicroRNAs regulate lipid metabolism in atherogenesis. Thromb Haemost 2012, 107:642–647.
11. Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen: A safe and effective antisense therapy adjunct to statins in patients with hypercholesterolemia. Cardiol Rev 2012, 20:90–95.
12. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015, 35:689-699.
13. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. Lancet 2015, 386:1472-1483.
14. Viney NJ, Graham M, Crooke R, et al. Evaluation of Isis apo(a)Rx, an antisense inhibitor to apolipoprotein(a), in healthy volunteers. Circulation 2013, 128:A14196.
15. Visser ME, Witztum JL, Stroes ESG, Kastelein JJP. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. Europ Heart J 2012, 33:1451-1458.

Ασθενής με αρτηριακή πίεση 154/84 mmHg. Διαγνωστική προσέγγιση

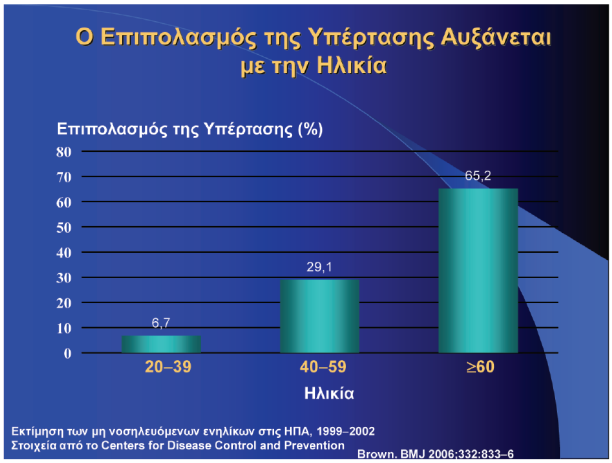
Κώτσης Βασίλειος
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΘ
Υπεύθυνος ιατρείου Υπερτασης-24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης
Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Ένας μεγάλος αριθμός από μελέτες παρατήρησης έχουν αποδείξει ότι η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα παρουσιάζουν γραμμική συσχέτιση με τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Η σχέση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής για τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, που για αυτό το λόγο έχουν χαρακτηριστεί ως η σημαντικότερη σχετιζόμενη με την υπέρταση επιπλοκή και λιγότερο για τα στεφανιαία επεισόδια.



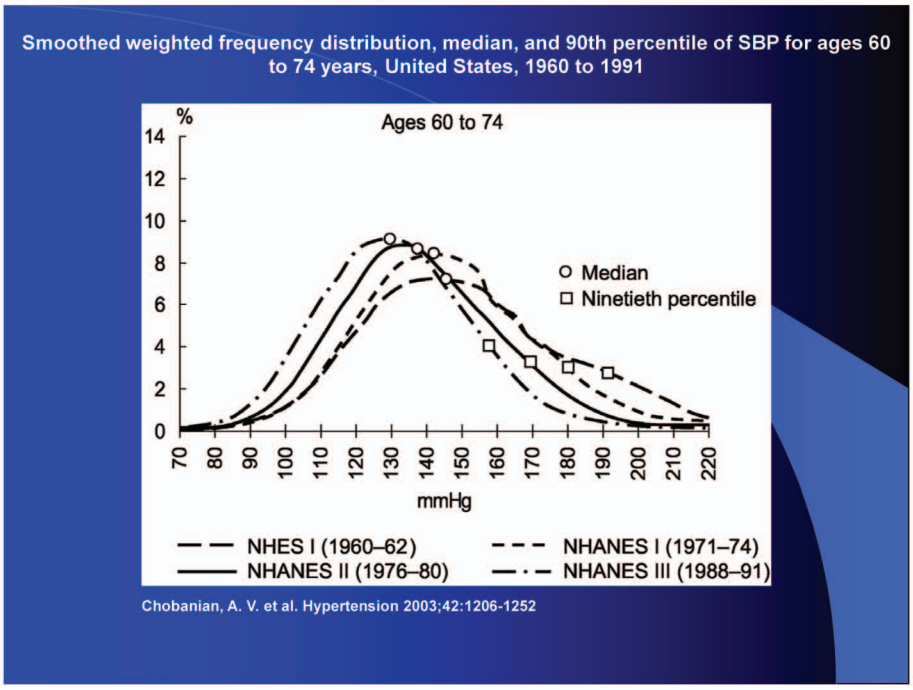
Τόσο η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σχετίζονται θετικά με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, περιφερικής αρτηριακής νόσου και νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Η υπέρταση θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μια σειρά από καρδιαγγειακές ασθένειες και η αυξημένη επίπτωση της εμφάνισης υψηλής αρτηριακής πίεσης στον πληθυσμό, μπορεί να εξηγήσει γιατί ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας θεωρεί ότι η υψηλή αρτηριακή πίεση αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως.





Ταξινόμηση της υπέρτασης

Η αρτηριακή πίεση έχει κανονική κατανομή στον πληθυσμό. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης έως και τα επίπεδα των 120-130 mmHg για την συστολική και 70-75 mmHg για την διαστολική, αντίστοιχα σχετίζεται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.



Το γεγονός αυτό καθιστά τα όρια της υπέρταση πάνω από συγκεκριμένες τιμές (διχοτόμηση σε τιμές πάνω και κάτω από 140/90 mmHg) σχετικά αυθαίρετη. Ωστόσο, οι αλλαγές από μια ευρέως γνωστή και αποδεκτή ορολογία μπορεί να δημιουργήσει σύγχυση, ενώ η χρήση των τιμών 140/80 mmHg απλοποιεί διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις στην καθημερινή πρακτική.



Παρατηρήσεις

• Όταν συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση του ασθενούς εμπίπτουν σε διαφορετικές κατηγορίες, η υψηλότερη κατηγορία πρέπει να χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

• Σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών η χαμηλή διαστολική αρτηριακή πίεση (π.χ. 60-70 mmHg), πρέπει να θεωρηθεί ως πρόσθετος κίνδυνος.

• Το ανώτατο και κατώτατο όριο για την υπέρταση (και η ανάγκη θεραπείας) θα πρέπει να θεωρηθούν ευέλικτα με βάση το επίπεδο και το προφίλ του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

• Οι Αμερικανοί, στην εθνική επιτροπή κατευθυντήριων οδηγιών τους (JNC 7) σχετικά με υπέρταση, ενώνουν τις ομάδες με την φυσιολογική και υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση σε μια ενιαία ομάδα που ονομάζεται προυπέρταση. Αυτό βασίστηκε σε στοιχεία από τη μελέτη Framingham ότι, τέτοια άτομα αναπτύσσουν υπέρταση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση από ό, τι ασθενείς με αρτηριακή πίεση <120/80 mmHg σε όλες τις ηλικίες. Η ESH αποφάσισε να μην χρησιμοποιήσει αυτή την ορολογία για τους εξής λόγους: 1) ακόμη και στη μελέτη Framingham ο κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης ήταν σίγουρα μεγαλύτερος σε άτομα με υψηλή φυσιολογική (130-139/85-89 mmHg) σε σχέση με άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (120-129/80-84 mmHg) και ως εκ τούτου δεν υπάρχει λόγος να συνενωθούν οι δύο ομάδες 2) ο όρος προυπέρταση εμπεριέχει τον όρο υπέρταση, ο οποίος μπορεί να δημιουργήσει άγχος και αίτημα για περιττές ιατρικές επισκέψεις και εξετάσεις στον ασθενή 3) πιο σημαντικό είναι ίσως το γεγονός ότι η κατηγορία αυτή είναι ετερογενής ιδιαίτερα στις ακραίες τιμές της. Αν και οι αλλαγές στον τρόπο ζωής που συνιστώνται από την JNC 7 για όλα τα προυπερτασικά άτομα μπορεί να αποτελέσει αξιόλογη στρατηγική υγείας στον πληθυσμό, πιθανόν να μην είναι σωστή προσέγγιση για όλα τα άτομα της ομάδας. Ένα ηλικιωμένο άτομο με αρτηριακή πίεση 120/80 mmHg σε καμία περίπτωση δεν χρειάζεται ιατρική παρέμβαση, ενώ αντίθετα ένας ασθενής με αρτηριακή πίεση 135/90 μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο ή με διαβήτη πιθανόν να χρειάζεται φαρμακευτική αγωγή.

• Η επιβεβαίωση της διάγνωσης της υπέρτασης σε ασθενείς με αυξημένη ΑΠ ιατρείου γίνεται με μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης εκτός ιατρείου. Υπάρχουν ειδικά μηχανήματα για την μέτρηση της στο σπίτι (ο μέσος όρος 7 ημερών με δυο μετρήσεις πρωί και βράδυ, αφού αφαιρεθεί η πρώτη μέρα των μετρήσεων, με ειδικό μηχάνημα που μετρά την πρωινή πίεση 6-9 το πρωί και την απογευματινή 18:00 έως 21:00 το απόγευμα) και μετρήσεις πάλι με ειδικά μηχανήματα 24ωρης περιπατητικής καταγραφής που μετρούν την πίεση για 24ωρες με μετρήσεις κάθε 15 έως 20 λεπτά.

Συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος

• Δισλιπιδαιμία ή άλλοι μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου και υποκλινική βλάβη οργάνων στόχων είναι συχνές σε υπερτασικούς ασθενείς.

• Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να κατατάσσονται όχι μόνο σε σχέση με ταξινόμηση της αρτηριακής πίεσης, αλλά και από την άποψη του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, που προκύπτει από τη συνύπαρξη διαφόρων παραγόντων κινδύνου, τη βλάβη των οργάνων στόχων και άλλων συνυπαρχόντων ασθενειών.

• Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι με τις οποίες μπορεί να εκτιμηθεί ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος με πλεονεκτήματα αλλά και περιορισμούς. Η κατηγοριοποίηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε τέσσερις ομάδες κινδύνου τον οποίο προτείνει η ESH έχει το προσόν της απλότητας. Οι τέσσερις ομάδες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ο χαμηλός, μέτριος, υψηλός, και πολύ υψηλός επιπρόσθετος καρδιαγγειακός κίνδυνος. Ο όρος «επιπρόσθετος κίνδυνος» αναφέρεται στον κίνδυνο, επιπροσθέτως προς τη μέση τιμή.

• Συνολικός κίνδυνος είναι ο απόλυτος κίνδυνος της εμφάνισης ενός καρδιαγγειακού επεισοδίου μέσα σε 10 χρόνια.



Εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου

Η εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι απλή, ιδίως σε υποομάδες ασθενών, όπως άτομα με 1) μια προγενέστερη διάγνωση των καρδιαγγειακών παθήσεων, 2) ο διαβήτης τύπου ΙΙ, 3) διαβήτη τύπου Ι, και 4) τα άτομα με σοβαρά αυξημένους μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου. Σε όλες αυτές τις ομάδες ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υψηλός.

Ωστόσο, μεγάλος αριθμός των υπερτασικών ασθενών δεν ανήκει σε καμία από τις παραπάνω κατηγορίες και η εκτίμηση όσων διατρέχουν υψηλό κίνδυνο απαιτεί τη χρήση μαθηματικών μοντέλων για να εκτιμηθεί ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος. Πολλοί ηλεκτρονικοί μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, δηλαδή την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου τα επόμενα 10 χρόνια. Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές βασίζονται σε δεδομένα της μελέτης Framingham, τα οποία δεν είναι δυνατόν να εφαρμοστούν σε όλους τους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς λόγω των σημαντικών διαφορών στη συχνότητα των στεφανιαίων και εγκεφαλικών επεισοδίων σε σύγκριση με τον Αμερικανικό πληθυσμό της μελέτης Framingham. Ένα ευρωπαϊκό μοντέλο έχει καταστεί διαθέσιμο με βάση την μεγάλη βάση δεδομένων από τη μελέτη SCORE. Γραφήματα είναι διαθέσιμα για τις χώρες υψηλού και χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου στην Ευρώπη. Προβαίνουν σε εκτίμηση του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακή (όχι μόνο στεφανιαία) νόσο. Αυτές είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας (www.escardio.org). Το ελληνικό SCORE έχει αναπτυχτεί από την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης (Παναγιωτάκος και συνεργάτες)

Οι κλινικές μεταβλητές που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου στηρίζονται σε κλασσικούς παράγοντες κινδύνου (δημογραφικά, ανθρωπομετρικά στοιχεία, οικογενειακό ιστορικό πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου, η αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, η γλυκόζη και τα λιπιδίων), την ύπαρξη βλαβών σε όργανα-στόχους και τη διάγνωση του διαβήτη. Σημεία που πρέπει να τονιστούν:

1. Το μεταβολικό σύνδρομο έχει αναφερθεί διότι αποτελεί ένα σύμπλεγμα παραγόντων κινδύνου και συχνά συνδέεται με την υψηλή αρτηριακή πίεση και δυσλιπιδαιμία.

2. Περαιτέρω έμφαση έχει δοθεί στην αναγνώριση βλαβών οργάνων-στόχων, δεδομένου ότι η υπέρταση σχετίζονται με υποκλινική αλλοιώσεις σε διάφορα όργανα μέχρι τελικά την εμφάνιση κλινικής εκδήλωσης της καρδιαγγειακής νόσου

3. Ο κατάλογος των δεικτών νεφρικής βλάβης έχει επεκταθεί, ώστε να συμπεριλάβει εκτιμήσεις της κάθαρσης κρεατινίνης από τον τύπο Cockroft-Gault ή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης από τον τύπο MDRD

4. Η μικρολευκωματινουρία πλέον θεωρείται ως ένα ουσιαστικό στοιχείο για την εκτίμηση των βλαβών οργάνων-στόχων, διότι η ανίχνευση της είναι εύκολη και σχετικά φθηνή.

5. Η συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας έχει χαρακτηριστεί ως η καρδιακή παράμετρος που αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

6. Όποτε είναι δυνατόν γίνεται μέτρηση βλαβών οργάνων-στόχων σε διαφορετικούς ιστούς (π.χ. καρδιά, αγγεία, νεφροί, εγκέφαλος), επειδή βλάβη σε πολλά όργανα-στόχους σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση.

7. Η αυξημένη ταχύτητα κύματος παλμού προστίθεται στον κατάλογο των παραγόντων που επηρεάζουν την πρόγνωση ως πρώιμος δείκτης αρτηριακής σκληρίας των μεγάλων αρτηριών.

8. Ο δείκτης ABI (ankle/brachial BP ratio) <0,9 αποτελεί ένα εύκολο τρόπο αδρής εκτίμησης της περιφερικής αρτηριακής νόσου και όταν είναι χαμηλός προκαλεί αύξηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

9. Η εκτίμηση των βλαβών οργάνων-στόχων πρέπει να γίνεται και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, γιατί η ελάττωση της υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και τη μείωση της πρωτεϊνουρίας εξαιτίας της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

10. Οι αποφάσεις σχετικά με τις στρατηγικές θεραπείας (έναρξη της θεραπείας, η πίεση στόχος μετά από θεραπεία, η χρήση συνδυαστικής θεραπείας, η ανάγκη για χορήγηση στατίνης ή άλλων μη-αντιυπερτασικών φαρμάκων) εξαρτώνται από το αρχικό επίπεδο του καρδιαγγειακού κινδύνου.

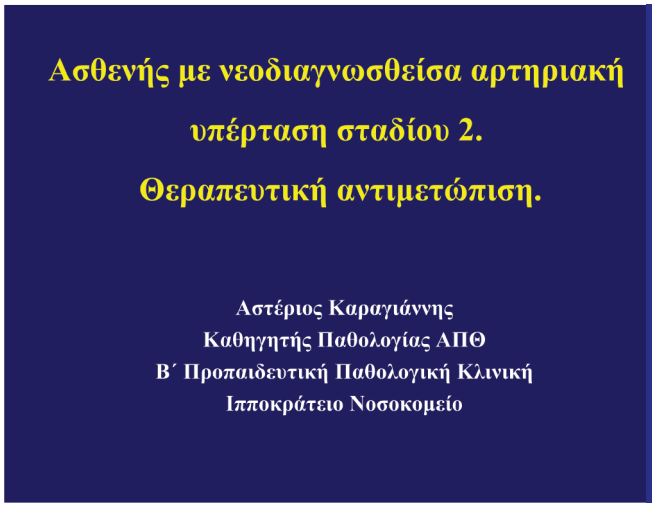
Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Υπερτασικής Εταιρίας για την Θεραπεία της Υπέρτασης

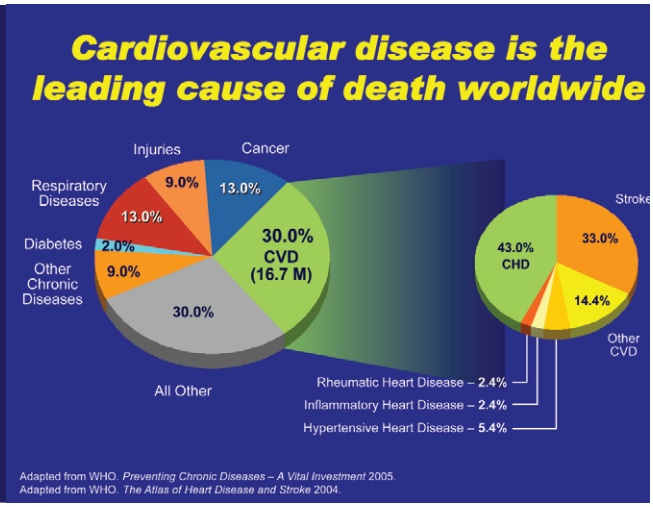
Απόλυτος κίνδυνος	ΣΑΠ 130–139 ΔΑΠ 85–89	ΣΑΠ 140–179 ΔΑΠ 90–109	ΣΑΠ ? 180 ΔΑΠ ? 110
Χαμηλός	Όχι παρέμβαση στην ΑΠ	Ίσως φαρμακοθεραπεία αν η ΑΠ παραμένει υψηλή	Άμεση έναρξη φαρμακοθεραπείας
Μέτριος	Συχνή παρακολούθηση της ΑΠ	Έναρξη φαρμακοθεραπείας αν η ΑΠ παραμένει υψηλή	Άμεση έναρξη φαρμακοθεραπείας
Υψηλός	Άμεση έναρξη φαρμακοθεραπείας	Άμεση έναρξη φαρμακοθεραπείας	Άμεση έναρξη φαρμακοθεραπείας
Πολύ υψηλός	Άμεση έναρξη φαρμακοθεραπείας	Άμεση έναρξη φαρμακοθεραπείας	Άμεση έναρξη φαρμακοθεραπείας

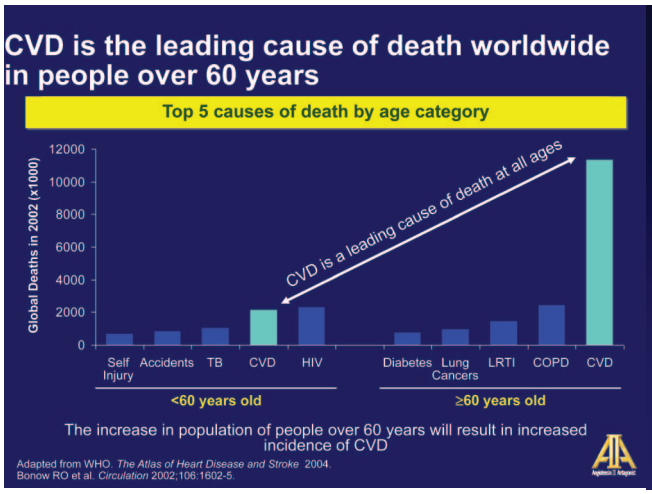
ESH-ESC Hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53

Ασθενής με νεοδιαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση σταδίου 2. Θεραπευτική αντιμετώπιση.

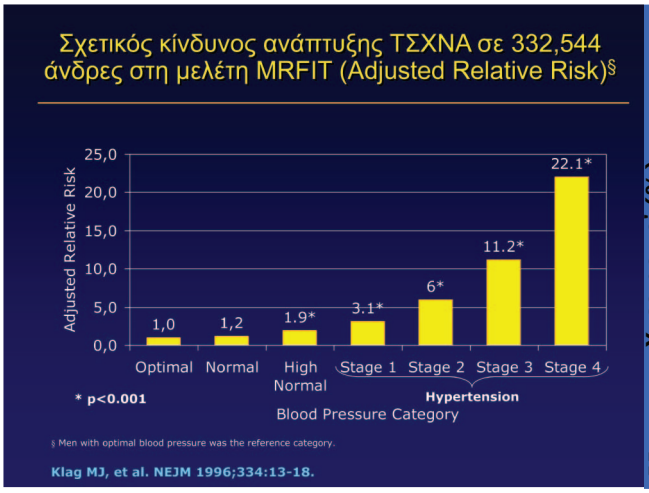
Καραγιάννης Αστέριος
Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΘ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

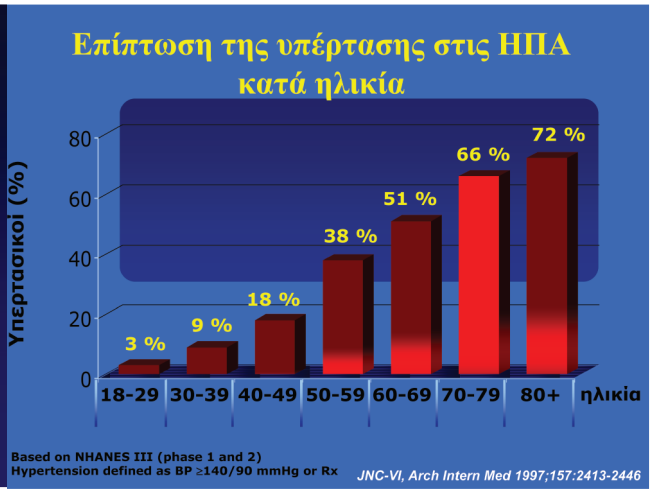




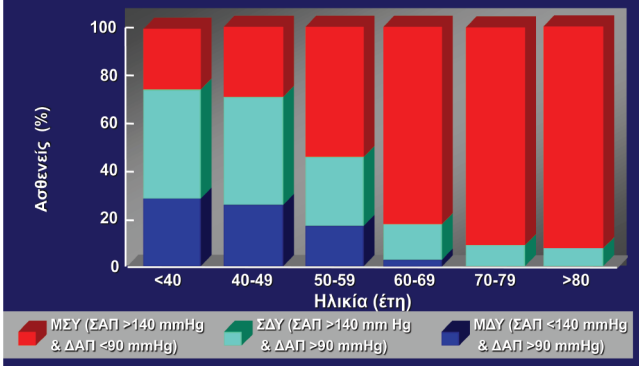






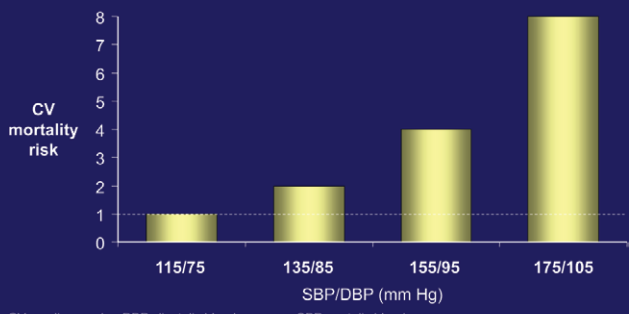


Κατανομή είδους υπέρτασης
NHANES III με βάση την ηλικία



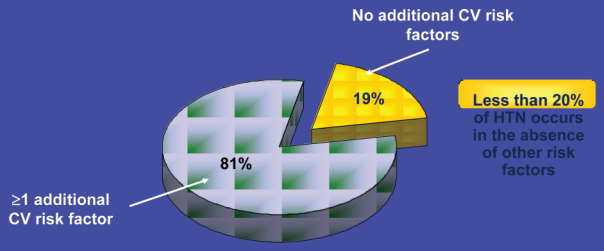
Franklin SS, Jacobs M, Wong ND, *et al. JACC.* 2000; 35: 334A

Prospective Studies Collaboration
CV Mortality Risk Doubles With Each 20/10 mm Hg BP Increment*



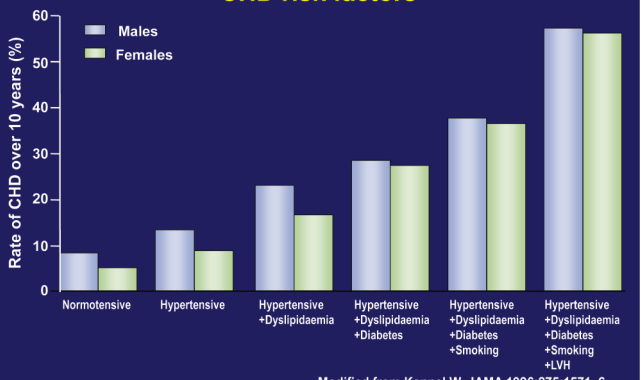
CV, cardiovascular; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.
*Individuals aged 40-69 years, starting at BP 115/75 mm Hg.
Lewington S et al. *Lancet.* 2002;360:1903-1913.

Most HTN Patients Have Multiple Risk Factors
Framingham Offspring Study: Men aged 18–74



Kannel WB. *Am J Hypertens.* 2000;13:3S-10S.

CHD risk factors



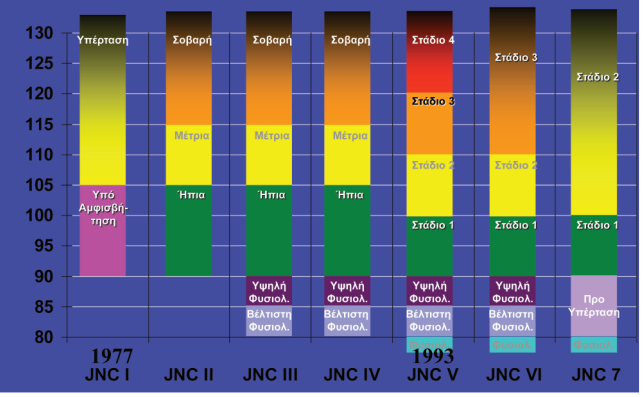
Modified from Kannel W. JAMA 1996;275:1571–6.

ΟΡΙΣΜΟΙ

"Δεν υπάρχει διαχωριστική γραμμή. Η σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και καρδιαγγειακής θνητότητας είναι ποσοτική· όσο υψηλότερη η πίεση τόσο χειρότερη η πρόγνωση".

Sir George Pickering, 1972

Ταξινόμηση της ΑΥ κατά *JNC*
Διαστολική αρτηριακή πίεση



Ορισμός και ταξινόμηση της ΑΠ (mmHg)

Στάδιο	ΣΑΠ		ΔΑΠ
Φυσιολογική	< 120	και	< 80
Προϋπέρταση	120-139	ή	80-89
Στάδιο 1 ΑΥ	140-159	ή	90-99
Στάδιο 2 ΑΥ	≥ 160	ή	≥ 100
Μεμονωμένη συστολική ΑΥ	≥ 140		< 90

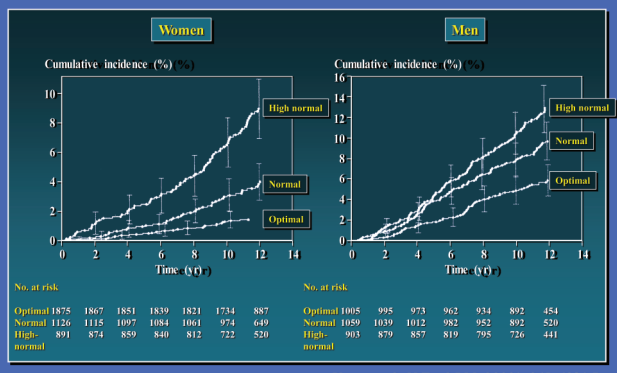
JNC 7/JNC 8

Ορισμός και ταξινόμηση της ΑΠ (mmHg)

Στάδιο	ΣΑΠ	ΔΑΠ
Ιδανική	< 120	< 80
Φυσιολογική	120-129	80-84
Υψηλή Φυσιολογική	130-139	85-89
Στάδιο 1 ΑΥ (ήπια)	140-159	90-99
Στάδιο 2 ΑΥ (μέτρια)	160-179	100-109
Στάδιο 3 ΑΥ (σοβαρή)	≥ 180	≥ 110
Μεμονωμένη συστολική ΑΥ	≥ 140	< 90

ESC/ESH 2003/2007/2013

Cumulative Incidence of Cardiovascular Events in Women and Men Without Hypertension, According to BP Category at Baseline

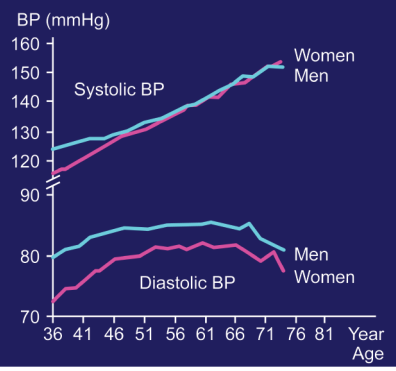


Vasan et al., N Engl J Med 2001; 345: 1291-7

ΟΡΙΣΜΟΙ

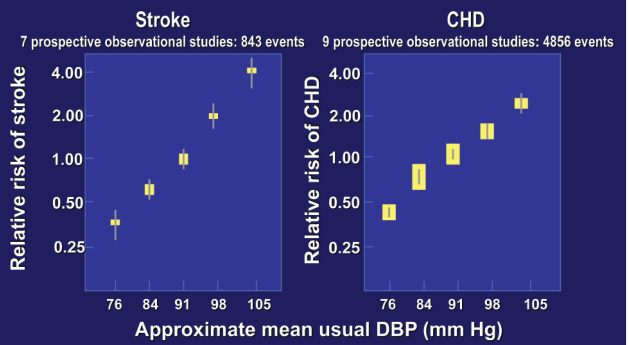
140/90 mmHg

Framingham – Study
Blood pressure and age

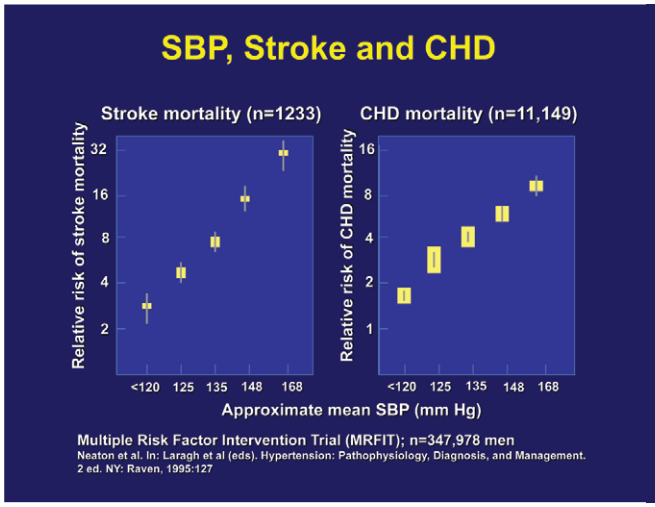


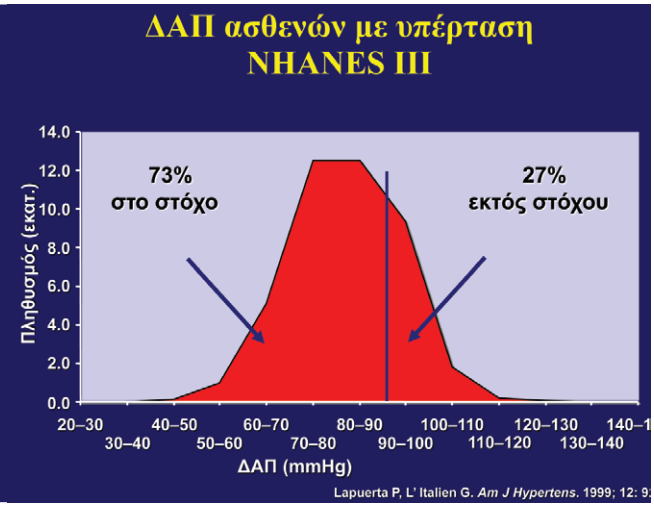
Kannel et al., 1978

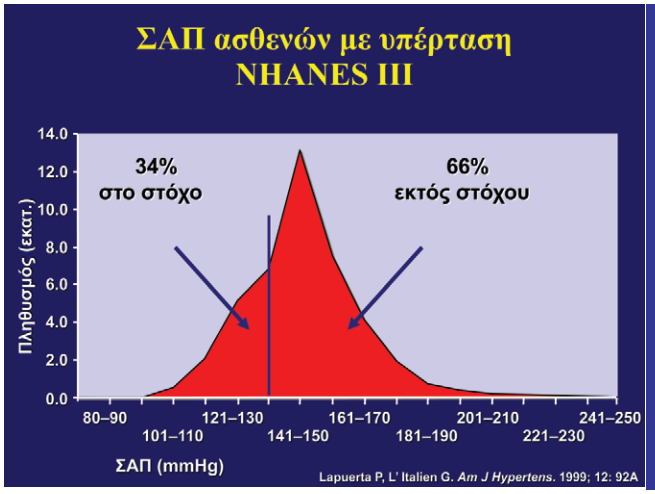
DBP, Stroke and CHD

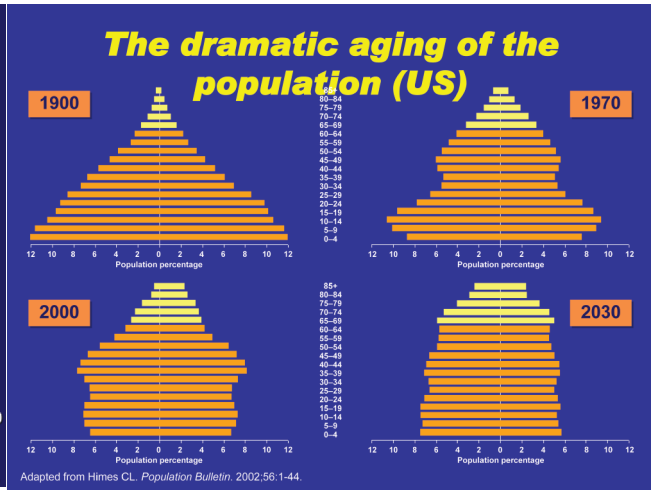


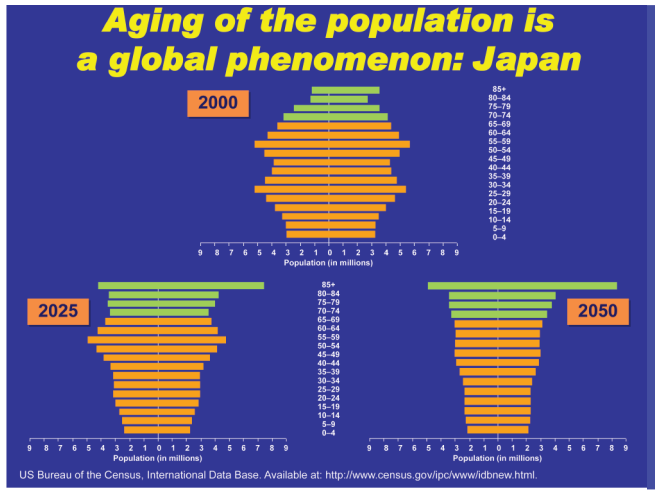
n=420,000
Mean follow up 10 yr
MacMahon et al. Lancet 1990;335:765

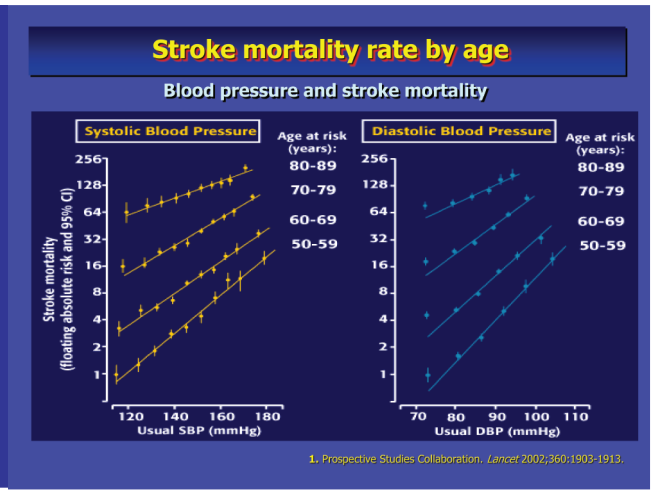

SBP, Stroke and CHD
Stroke mortality (n=1233)
CHD mortality (n=11,149)
Relative risk of stroke mortality
Relative risk of CHD mortality
32
16
8
4
2
16
8
4
2
1
<120 125 135 148 168
<120 125 135 148 168
Approximate mean SBP (mm Hg)
Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT); n=347,978 men
Neaton et al. In: Laragh et al (eds). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 2 ed. NY: Raven, 1995:127


ΔΑΠ ασθενών με υπέρταση
NHANES III
73%
στο στόχο
27%
εκτός στόχου
Πληθυσμός (εκατ.)
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
20–30 30–40 40–50 50–60 60–70 70–80 80–90 90–100 100–110 110–120 120–130 130–140 140–1
ΔΑΠ (mmHg)
Lapuerta P, L' Italien G. Am J Hypertens. 1999; 12: 9

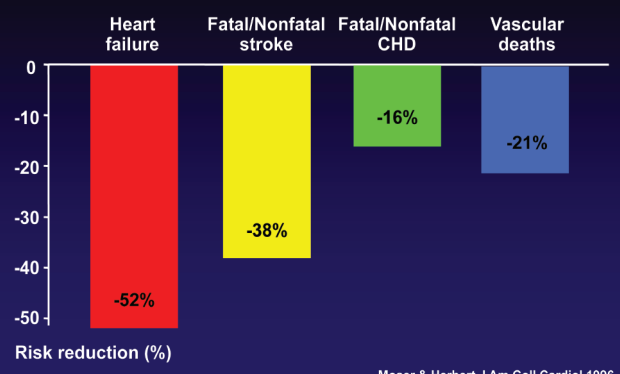

ΣΑΠ ασθενών με υπέρταση
NHANES III
34%
στο στόχο
66%
εκτός στόχου
Πληθυσμός (εκατ.)
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
80–90 101–110 121–130 141–150 161–170 181–190 201–210 221–230 241–250
ΣΑΠ (mmHg)
Lapuerta P, L' Italien G. Am J Hypertens. 1999; 12: 92A


The dramatic aging of the population (US)
1900
1970
2000
2030
Population percentage
Adapted from Himes CL. Population Bulletin. 2002;56:1-44.


Aging of the population is a global phenomenon: Japan
2000
2025
2050
Population (in millions)
US Bureau of the Census, International Data Base. Available at: http://www.census.gov/ipc/www/idbnew.html.


Stroke mortality rate by age
Blood pressure and stroke mortality
Systolic Blood Pressure
Diastolic Blood Pressure
Age at risk (years):
80-89
70-79
60-69
50-59
Stroke mortality (floating absolute risk and 95% CI)
256
128
64
32
16
8
4
2
1
120 140 160 180
Usual SBP (mmHg)
70 80 90 100 110
Usual DBP (mmHg)
1. Prospective Studies Collaboration. Lancet 2002;360:1903-1913.

Results of randomised trials of antihypertensive drug therapy



Moser & Herbert J Am Coll Cardiol 1996
Collins R et al Lancet 1990

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ 1

ΣΑΠ 140-159 και/ή ΔΑΠ 90-99 mmHg

ΜΙΚΡΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	Παρακολούθηση - αλλαγή τρόπου ζωής για 6-12 μήνες. Κατόπιν, έναρξη θεραπείας.
ΜΕΣΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	Παρακολούθηση - αλλαγή τρόπου ζωής για 3-6 μήνες. Κατόπιν, έναρξη θεραπείας.
ΜΕΓΑΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	Επιβεβαίωση σε 2-3 επισκέψεις σε μερικές εβδομάδες και έναρξη θεραπείας

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ 2

ΣΑΠ ≥ 160 και/ή ΔΑΠ ≥ 100 mmHg

ΜΕΣΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	Παρακολούθηση - αλλαγή τρόπου ζωής για 3-6 μήνες. Κατόπιν, έναρξη θεραπείας.
ΜΕΓΑΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	Επιβεβαίωση σε 2-3 επισκέψεις σε μερικές εβδομάδες και έναρξη θεραπείας.

Στόχοι της αντιυπερτασικής θεραπείας

- Κύριος στόχος της θεραπείας είναι η μακροχρόνια, μεγαλύτερη δυνατή ελάττωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.
- Απαιτείται ελάττωση της ΑΠ αυτής καθαυτής, αλλά και όλων των συνοδών, δυνητικά αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου.
- Η ΑΠ θα πρέπει να ελαττώνεται σε επίπεδα **≤140/90 mmHg** (ΣΑΠ/ΔΑΠ) και όσο το δυνατό χαμηλότερα αν είναι ανεκτά από τους υπερτασικούς ασθενείς.

ESH/ESC Guidelines J Hypertension 2013; 31:1281–1357

Θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης

1. **Μη φαρμακευτική**
2. **Φαρμακευτική**

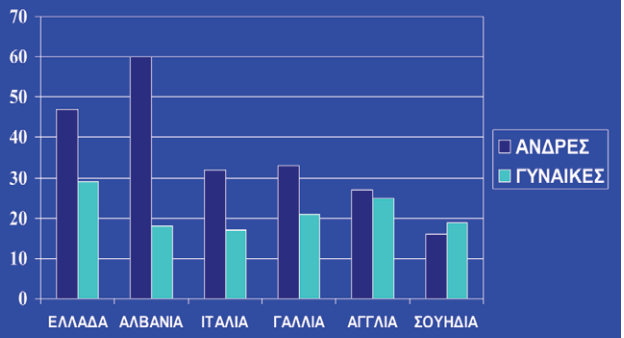
ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

1. Διακοπή καπνίσματος
2. Ελάττωση του σωματικού βάρους
3. Σωματική άσκηση
4. Περιορισμός της πρόσληψης νατρίου
5. Περιορισμός της χρήσης αλκοόλ
6. Επαρκής πρόσληψη καλίου και ασβεστίου
7. Ελάττωση του stress

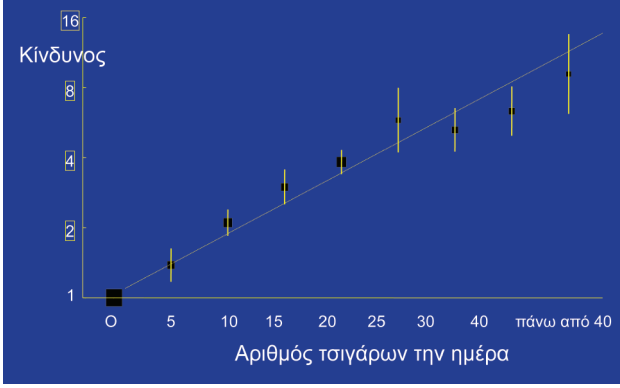
Το κάπνισμα είναι νόσος

- Προσβάλλει όργανα-στόχους
  - αγγεία: αθηρωμάτωση
  - πνεύμονες: καρκίνο, βρογχίτιδες, ΧΑΠ
  - άλλα όργανα: καρκίνος, πεπτικό έλκος, ρυτίδες, οστεοπόρωση, περιγεννητικά προβλήματα, πρόωρη γήρανση
- Προκαλεί εθισμό
- Επιφέρει το θάνατο

Συχνότητα καπνίσματος στην Ευρώπη



Κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σχέση με αριθμό τσιγάρων



Επίδραση του καπνίσματος στην ΑΠ

1. Αυξάνει οξέως την αρτηριακή πίεση.
2. Η δράση είναι παροδική και εξαφανίζεται σε 30 min.
3. Συνδέεται με αύξηση των επιπέδων της ενδοθηλίνης, με ελάττωση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου και με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Διακοπή καπνίσματος: μέτρα που μπορεί να βοηθήσουν

5 A's

- **Ερώτηση (Ask):** Σε κάθε ευκαιρία για εντοπισμό καπνιζόντων
- **Εκτίμηση (Assess):** Βαθμού εθισμού και επιθυμίας διακοπής
- **Συμβουλή (Advise):** Με κάθε πειστικότητα για διακοπή
- **Βοήθεια (Assist):** Ψυχολογική και φαρμακευτική υποστήριξη
- **Προγραμματισμός (Arrange):** Επισκέψεις παρακολούθησης

Επίδραση του αλκοόλ στην ΑΠ

1. Μετά από χρήση αλκοόλ προκαλείται αγγειοδιαστολή και ελάττωση της ΑΠ.
2. Η χρόνια χρήση αυξάνει την ΑΠ.
3. Η υπερβολική χρήση αλκοόλ ευθύνεται για την αρτηριακή υπέρταση σε ποσοστό 10% των ασθενών.
4. Η μέτρια χρήση ελαττώνει τη συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης και της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο.

Η επίδραση του νατρίου στην ΑΠ

Επιδημιολογικά στοιχεία

1. Άτομα που διαβιούν σε «πρωτόγονες» συνθήκες και δεν καταναλώνουν αλάτι δεν έχουν αρτηριακή υπέρταση και ακόμη η ΑΠ δεν αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, όπως συμβαίνει στις Δυτικές κοινωνίες.

2. Τα ίδια άτομα, όταν μεταναστεύουν και υιοθετούν το σύγχρονο τρόπο ζωής, εμφανίζουν αύξηση της αρτηριακής τους πίεσης, αλλά και αρτηριακή υπέρταση.

Η επίδραση του νατρίου στην ΑΠ

1. Η συνήθης δίαιτα περιέχει 150 mmol νατρίου/ημερ. (3.5g νατρίου ή 8.7g χλωριούχου νατρίου).

1. Συνιστάται περιορισμός τουλάχιστον σε 100 mmol νατρίου/ημερ. (2.3g νατρίου ή 5.8g χλωριούχου νατρίου).

ΝΑΤΡΙΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Στο Δυτικό κόσμο όλοι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες νατρίου, όμως ένα ποσοστό αναπτύσσει υπέρταση, γεγονός που δείχνει ότι υπάρχει διαφορετικός βαθμός ευαισθησίας από άτομο σε άτομο.

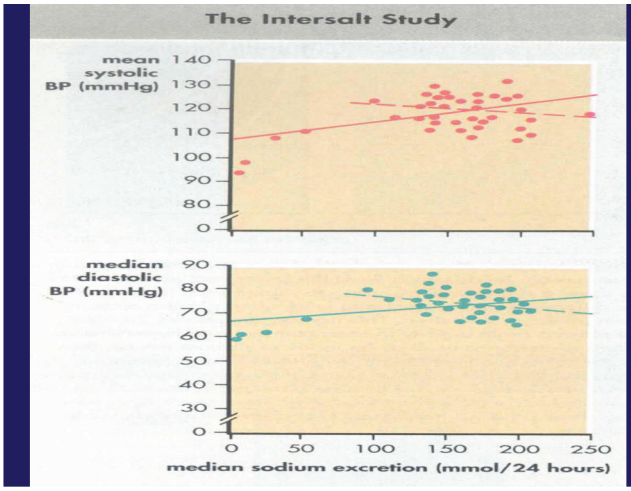
Κύριοι μηχανισμοί της νατριοευαισθησίας είναι:
1. Διαταραχή στην απέκκριση του νατρίου από τους νεφρούς.
2. Αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ.
3. Αύξηση της εισόδου ασβεστίου στις λείες μυϊκές ίνες.

Intersalt study

Μέτρηση της ΑΠ και των ηλεκτρολυτών σε ούρα 24ώρου σε 10.079 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 20-59 ετών, σε 52 χώρες, σε όλο τον κόσμο.

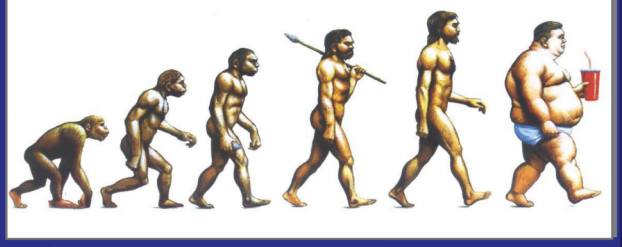
Και στις 52 χώρες, υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ της αποβολής του νατρίου στα ούρα και της συστολικής και διαστολικής ΑΠ.

Intersalt Cooperative Research Group Br Med J 1988; 297: 319-328



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

The shape of things to come



The cover of "The Economist", Dec. 13-19, 2003.

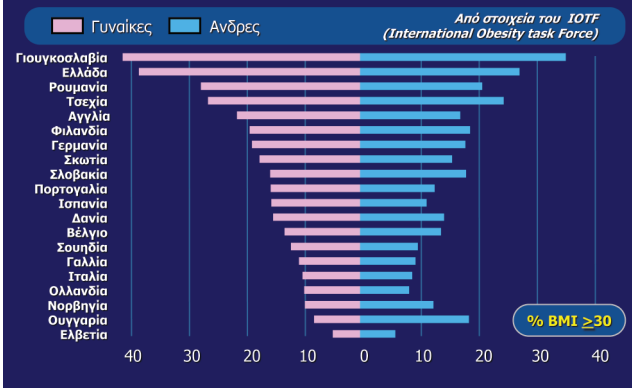
Abdominal obesity has reached epidemic proportions worldwide

Prevalence of abdominal obesity by region

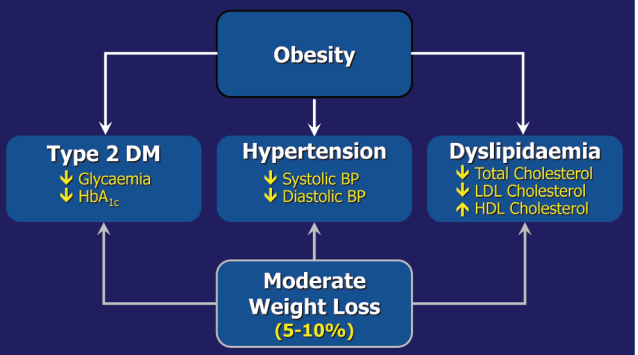
	Men (%)	Women (%)	Total (%)
US[1]	36.9	55.1	**46.0**
South Europe[2]	33.2	43.8	**38.5**
South Korea[3]	21.0	42.4	**32.5**
Australia[4]	26.8	34.1	**30.5**
South Africa[5]	9.2	42.0	**27.3**
North Europe[2]	22.8	25.9	**24.4**

1. Ford ES et al, 2003; 2 Haftenberger M et al, 2002; 3. Kim MH et al 2004; 4. Cameron AJ et al, 2003; 5. Puoane T et al, 2002

Ποσοστά παχυσαρκίας στην Ευρώπη



Weight loss and cardiovascular risk



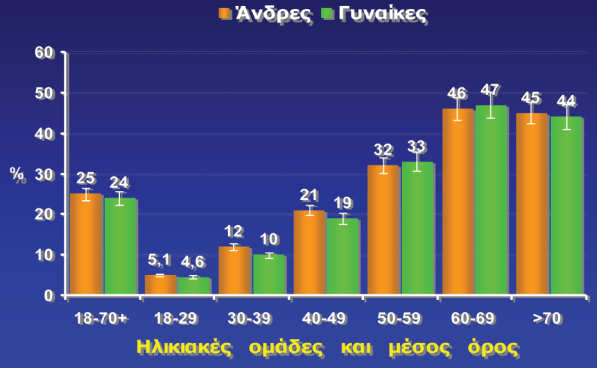
Abdominal obesity is linked to multiple cardiometabolic risk factors

Patients with abdominal obesity often present with one or more additional CV risk factors (NCEP ATP III criteria)

CV risk factor	Parameters	
Increased waist circumference	Men Women	≥ 94 (102) cm ≥ 80 (88) cm
Elevated triglycerides		>150 mg/dL
Low HDL-cholesterol	Men Women	<40 mg/dL <50 mg/dL
Hypertension	BP	≥130/85 mm Hg
Elevated fasting glucose		≥ 100 mg/dL

Alberti KG et al., . Metabolic syndrome a new world-wide definition. Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23:469-80

Μεταβολικό σύνδρομο-ΕΛΛΑΔΑ



Athyros et al Diabetes Obesity and Metabolism 2005

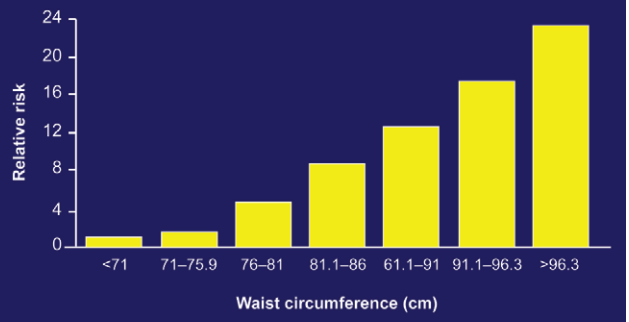
Mortality, especially cardiovascular mortality, is increased in subjects with MetS



Results of a 7-year follow-up
*p<0.001 vs. subjects without MS

Isomaa et al. Diabetes Care 2001; 24: 683

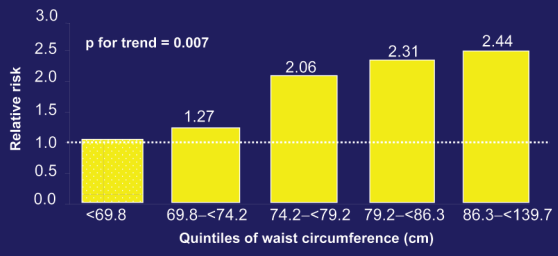
Abdominal obesity increases the risk of developing type 2 diabetes



Carey VJ et al, 19

Abdominal obesity is linked to an increased risk of CHD

Waist circumference has been shown to be independently associated with increased age-adjusted risk of CHD, even after adjusting for BMI and other CV risk factors



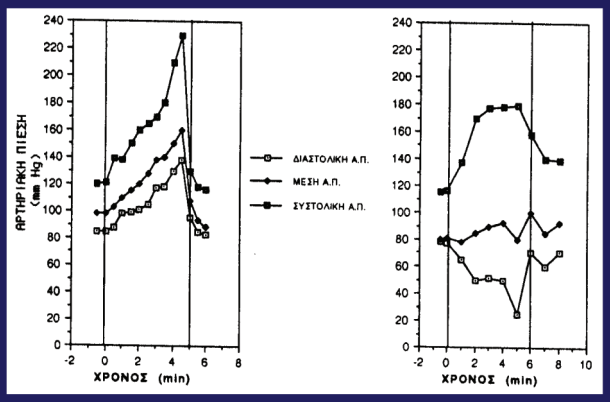
Rexrode KM et al, 1998

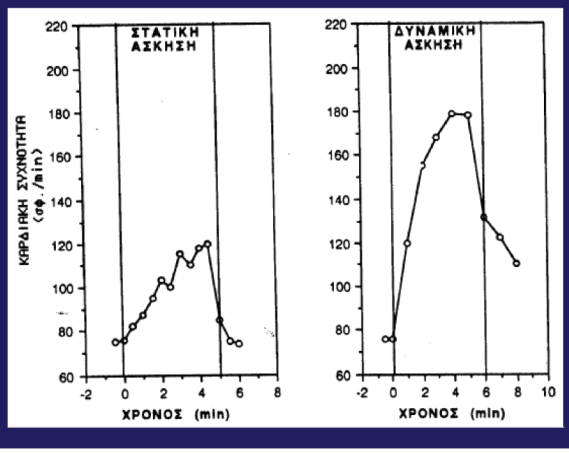
ΤΥΠΟΙ ΑΣΚΗΣΗΣ

1. Δυναμική ή ισοτονική άσκηση (βάδισμα, κολύμπι, ποδηλασία, τρέξιμο).

2. Στατική ή ισομετρική άσκηση (άρση βαρών, wrestling)

Στατική άσκηση Δυναμική άσκηση





Μηχανισμοί επίδρασης της άσκησης στην ΑΠ

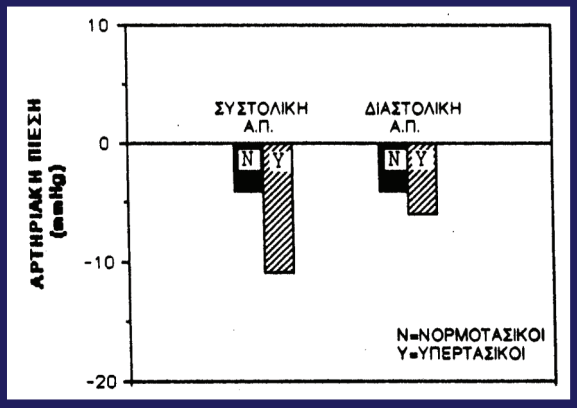
1. Ελάττωση της δραστηριότητας του ΣΝΣ και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης .
2. Ελάττωση της σκλήρυνσης των αρτηριών.
3. Αύξηση της απελευθέρωσης NO από το ενδοθήλιο.
4. Αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

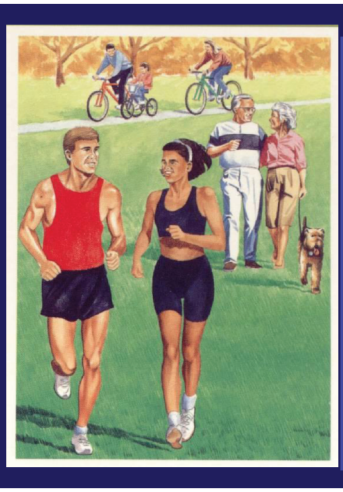
Επίδραση της άσκησης στην ΑΠ

1. Απαιτείται άσκηση καθημερινά ή τουλάχιστον πέντε φορές / εβδομάδα.

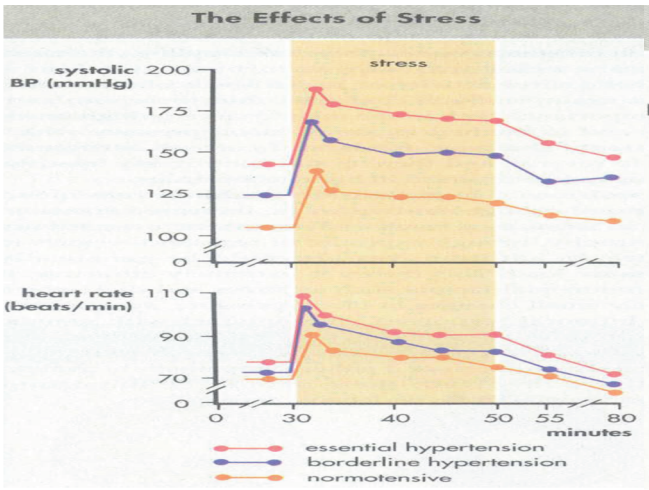
2. Η χρονική διάρκεια θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 30 min κάθε φορά, με επιπρόσθετα 5–7min προθέρμανσης και ψύχρανσης.

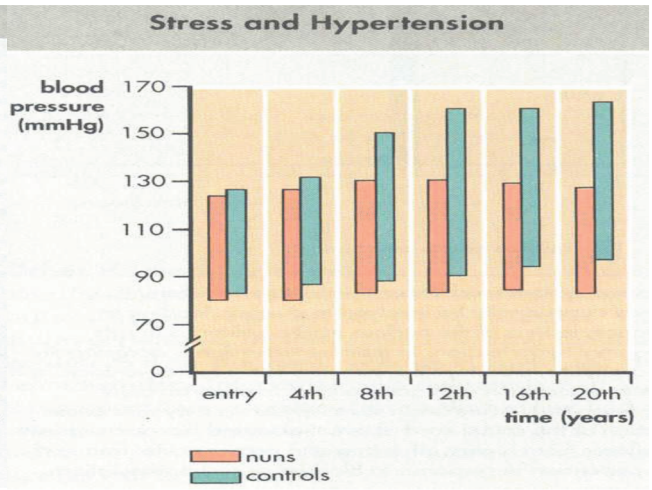
3. Η έντασή της θα πρέπει να φθάνει το 60-70% της μέγιστης ικανότητας για άσκηση.





Η επιλογή της φυσικής δραστηριότητας να είναι τέτοια που να ταιριάζει στις προτιμήσεις και τις δυνατότητες του ατόμου *(ηλικία, φύλο, εργασία, κοινωνικοοικονομική θέση κλπ)*





Relative risk of new CHD reports by effort-reward imbalance

	Angina pectoris	Diagnosed ischemia	Any CHD outcome
Low effort and high reward	1.00	1.00	1.00
High effort or low reward	2.06	2.00	2.17
High effort and low reward	2.78	3.55	3.14

Bosma H *et al. Am J Publ Health* 1998; 88: 68-74.

The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial

Η δίαιτα DASH:

1. Συνιστά πολλά φρούτα, λαχανικά και γαλακτοκομικά χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπη.
2. Περιέχει δημητριακά, ψάρια, πουλερικά.
3. Συνιστά μικρές ποσότητες κόκκινου κρέατος, γλυκών και ποτών πλούσιων σε ζάχαρη.
4. Συνιστά μικρές ποσότητες ολικών και κεκορεσμένων λιπών και χοληστερίνης.

Appel et al., N Engl J Med 1997; 336: 1117-1124

The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial

Η δίαιτα DASH, σε σύγκριση με την τυπική δίαιτα που ακολουθείται στις ΗΠΑ, ελάττωσε στατιστικά σημαντικά την αρτηριακή πίεση, τόσο σε νορμοτασικούς όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς.

Η δίαιτα DASH συνιστάται σήμερα στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και των νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος.



Lifestyle Modification

Modification	Approximate SBP reduction (range)
Weight reduction	5–20 mmHg/10 kg weight loss
Adopt DASH eating plan	8–14 mmHg
Dietary sodium reduction	2–8 mmHg
Physical activity	4–9 mmHg
Moderation of alcohol consumption	2–4 mmHg

ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

JNC-8

Θειαζιδικά διουρητικά
Αναστολείς ΜΕΑ
Αντ. αγγειοτενσίνης
Αντ. ασβεστίου

ESH/ESC

Θειαζιδικά διουρητικά
Αναστολείς ΜΕΑ
Αντ. αγγειοτενσίνης
Αντ. ασβεστίου
β-Αποκλειστές

ΑΙΤΙΑ ΓΙΑ ΜΗ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΑΠ

Συμμόρφωση του ασθενούς

• Όταν ζητείται από τους ιατρούς να ερμηνεύσουν τη μη ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ, αναφέρουν την ελλιπή συμμόρφωση των ασθενών.

• Φάρμακα καλώς ανεκτά, που χορηγούνται μία φορά ημερησίως βελτιώνουν το βαθμό συμμόρφωσης.

ΑΙΤΙΑ ΓΙΑ ΜΗ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΑΠ

Απροθυμία των ιατρών για τιτλοποίηση της αγωγής

Σε 11.613 υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία:

- το 37% είχε ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ.
- στο 82% από τους υπόλοιπους καμία επιπλέον θεραπευτική παρέμβαση δεν πραγματοποιήθηκε (ο μη ικανοποιητικός έλεγχος της ΑΠ ήταν αποδεκτός από τους ιατρούς).

Taylor Nelson Healthcare, England, 1999

ΑΙΤΙΑ ΜΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ

Ανησυχία για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες ή αρνητικές μεταβολικές συνέπειες

1. Η αύξηση της δόσης του αρχικού φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερο έλεγχο της ΑΠ, αλλά πολύ συχνά σχετίζεται με σημαντική αύξηση των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.
2. Σε πολλές περιπτώσεις, ο μη ικανοποιητικός έλεγχος θεωρείται προτιμητέος.

ΑΙΤΙΑ ΓΙΑ ΜΗ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΑΠ

Ανάμιξη των ασθενών στη θεραπεία

Οι ασθενείς έχουν την τάση να αποδίδουν τη χαμηλή συμμόρφωσή τους στη θεραπεία στο γεγονός ότι ξεχνούν να λαμβάνουν το φάρμακό τους, αλλά και στο φόβο για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΑΙΤΙΑ ΓΙΑ ΜΗ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΑΠ

Ανάμιξη των ασθενών στη θεραπεία

1. Οι ασθενείς καθυστερούν να εφαρμόσουν τυχόν αλλαγές στη θεραπεία τους με βάση τις οδηγίες του ιατρού διότι πολλές φορές προγραμματίζουν να χάσουν βάρος ή να αρχίσουν σωματική άσκηση.
2. Οι ασθενείς αλλάζουν θεράποντα ιατρό ή δεν προσέρχονται στα προκαθορισμένα ραντεβού τους.

ΑΙΤΙΑ ΓΙΑ ΜΗ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΑΠ

Κόστος θεραπείας

Οι ιατροί συχνά αρκούνται σε μη ικανοποιητικό έλεγχο της ΑΠ, αντί να αυξήσουν τη δοσολογία των φαρμάκων στους ασθενείς εκείνους όπου θεωρούν ότι το κόστος αποτελεί σημαντικό ανασταλτικό παράγοντα.

Stratification of risk

ESH/ESC Guidelines J Hypertension 2013; 31:1281–1357

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF		Low risk	Moderate risk	High risk
1–2 RF	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
≥3 RF	Low to moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
OD, CKD stage 3 or diabetes	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Symptomatic CVD, CKD stage ≥ 4 or diabetes with OD/RFs	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.

Μονοθεραπεία ή συνδυασμένη θεραπεία;

Μονοθεραπεία έναντι συνδυασμένης θεραπείας

1. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να αποτελούν την αρχική θεραπεία για τους περισσότερους ασθενείς, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με φάρμακα άλλων κατηγοριών.

2. Οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται 2 ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα για να επιτευχθούν οι στόχοι.

3. Αν η **ΑΠ είναι >20/10mmHg από το στόχο**, χορηγούνται 2 φάρμακα, το ένα από τα οποία είναι θειαζιδικό διουρητικό.

JNC 7 Hypertension 2003; 42: 1206-1252

Μονοθεραπεία έναντι συνδυασμένης θεραπείας

- Ανεξάρτητα από το φάρμακο που θα επιλεγεί, η μονοθεραπεία επιτυγχάνει τη ρύθμιση της ΑΠ σε περιορισμένο αριθμό ασθενών.
- Ο σταθερός συνδυασμός δύο φαρμάκων απλοποιεί το δοσολογικό σχήμα και ευνοεί τη συμμόρφωση του ασθενή.
- Σε πολλούς ασθενείς απαιτείται ο συνδυασμός τριών ή και περισσοτέρων φαρμάκων.

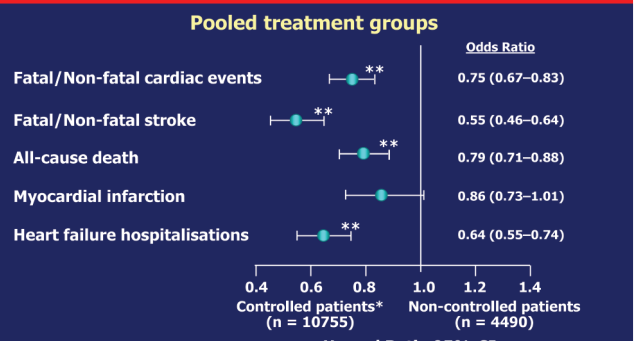
ESH/ESC Guidelines J Hypertension 2013; 31:1281–1357

Μονοθεραπεία έναντι συνδυασμένης θεραπείας

- Σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη αρτηριακή υπέρταση και στους ηλικιωμένους, η αντιυπερτασική θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται σταδιακά.
- Όμως, σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο η αντιυπερτασική θεραπεία θα πρέπει είναι επιθετική, συνήθως με συνδυασμό φαρμάκων, διότι έχει αποδειχθεί ότι η όσο το δυνατό γρηγορότερη ρύθμιση της ΑΠ προσφέρει μακροχρόνια προστασία από την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

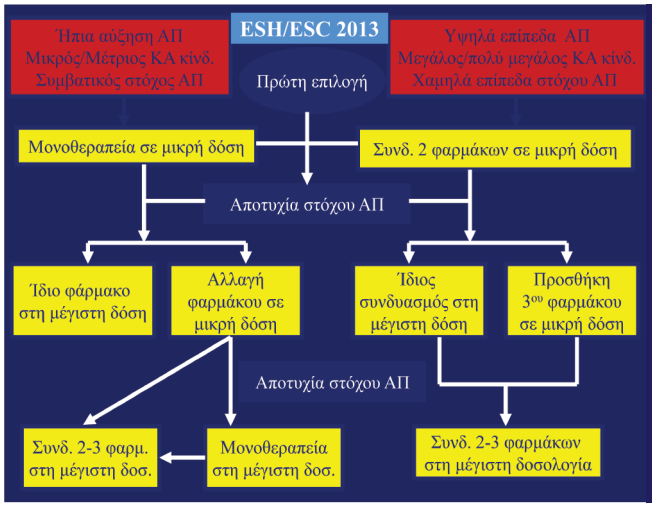
ESH/ESC Guidelines J Hypertension 2013; 31:1281–1357

VALUE: αποτελέσματα ανάλογα με τη ρύθμιση της ΑΠ τους πρώτους 6 μήνες



*SBP < 140 mmHg at 6 months.
** *P* < 0.01.

Weber MA, et al. Lancet 2004; 363: 2047–49



Επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου

- Τα κύρια οφέλη της αντιυπερτασικής αγωγής οφείλονται στην ελάττωση της ΑΠ αυτής καθαυτής.
- Οι β-αποκλειστές, ειδικά σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη.

ESH/ESC Guidelines J Hypertension 2013; 31:1281–1357

Επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου

- Η απόφαση για την επιλογή ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη:

1. Την προηγούμενη γνωστή ανοχή από τον ασθενή μίας συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων.
2. Την επίδραση του φαρμάκου σε συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.
3. Τη συνύπαρξη υποκλινικής βλάβης σε όργανα-στόχους, καρδιαγγειακού νοσήματος, σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρικής προσβολής.

ESH/ESC Guidelines J Hypertension 2007; 25:1105–1187

Επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου

- Η απόφαση για την επιλογή ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη:

4. Τη συνύπαρξη καταστάσεων για τις οποίες αντενδείκνυνται ορισμένα φάρμακα.
5. Την πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα που χορηγούνται για συνυπάρχουσες παθήσεις.
6. Το κόστος των φαρμάκων, χωρίς όμως σε καμία περίπτωση το κόστος να τίθεται υπεράνω της προστασίας της υγείας ενός συγκεκριμένου ασθενή.

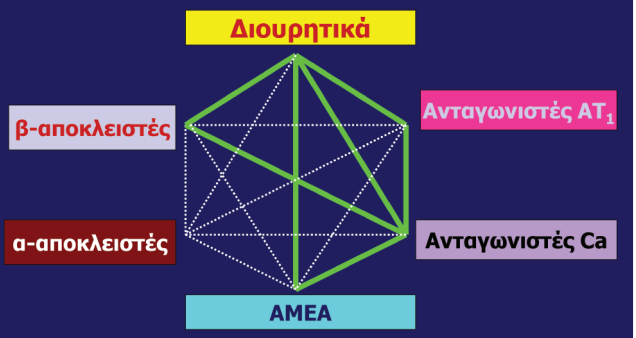
ESH/ESC Guidelines J Hypertension 2007; 25:1105–1187

Επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου

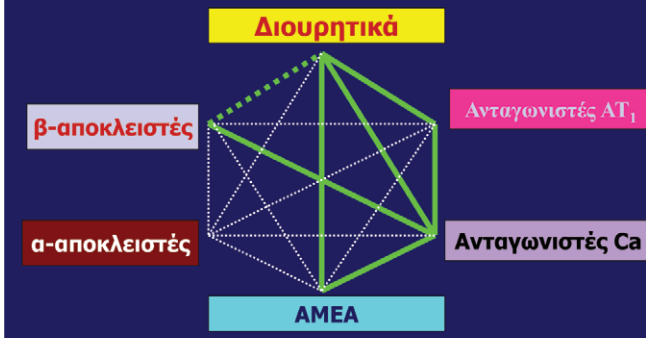
- Η επιλογή του πρώτου φαρμάκου από τις πέντε κύριες κατηγορίες δεν έχει ιδιαίτερη σημασία, διότι οι περισσότεροι ασθενείς θα χρειασθούν συνδυασμό δύο ή και περισσότερων φαρμάκων.
- Όμως, υπάρχουν συνοδές με την υπέρταση κλινικές καταστάσεις, στις οποίες ορισμένα φάρμακα υπερτερούν έναντι άλλων ως πρώτη επιλογή ή ως μέρος του συνδυασμού.

ESH/ESC Guidelines J Hypertension 2013; 31:1281–1357

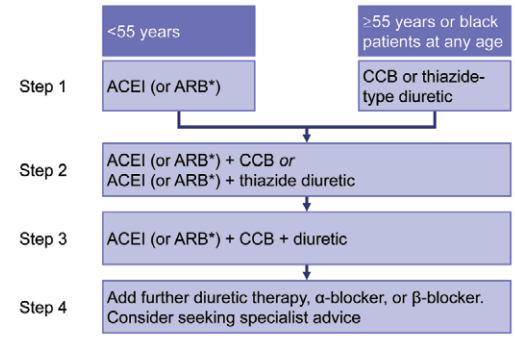
ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ESH/ESC 2003)



ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ESH/ESC 2007/2013)



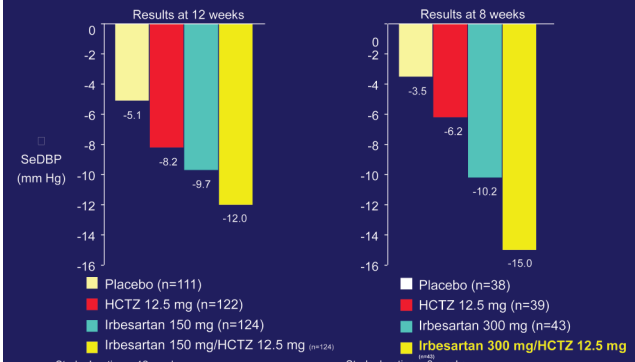
Updated UK NICE Guidelines for the Treatment of Newly Diagnosed Hypertension



*If ACE inhibitor (ACEI) not tolerated

http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=CG034fullguidelir
Accessed June 200

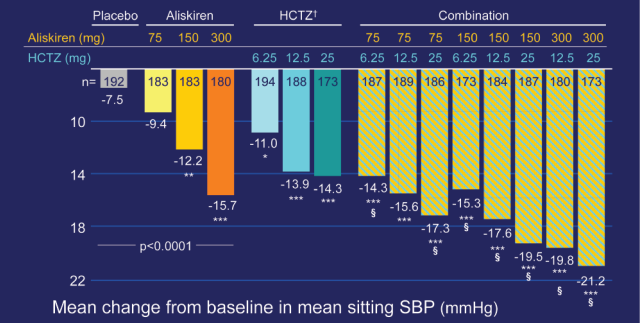
Dose response with irbesartan/HCTZ combination therapy and components



Study duration = 12 weeks
Weber M et al. *J Hypertens.* 1998;16(suppl 2):S129.

Study duration = 8 weeks
Kochar M et al. *Am J Hypertens.* 1999;12:797-805.

Aliskiren provides additional SBP lowering when combined with HCTZ



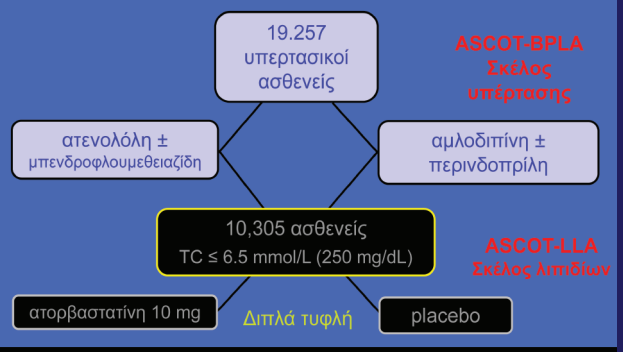
†Overall significance of HCTZ effect not tested
Pairwise comparisons:*p<0.05; **p<0.001; ***p<0.0001 vs. placebo;
§p<0.05 vs. each component monotherapy

Villamil A, *et al.* 2006 (Study 2204)

ΑΜΕΑ ή ARB με διουρητικό ή με ανταγωνιστή ασβεστίου;



Σχεδιασμός της μελέτης



ASCOT-BPLA: Σχεδιασμός

1. Υπερτασικοί ασθενείς, ηλικίας 40-79 ετών (n=19527)
   ΣΑΠ≥160mmHg και/ή ΔΑΠ≥100mmHg
2. Συνύπαρξη 3 τουλάχιστον από τους παρακάτω καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου:

- Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
- Περιφερική αγγειακή νόσος
- Ιστορικό ΑΕΕ ή ΤΙΑ
- Μικρολευκωματινουρία ή πρωτεϊνουρία
- Ολική χοληστερόλη / HDL-C ≥ 6
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμου καρδιαγγειακού θανάτου
- Άρρεν φύλο
- Κάπνισμα
- Ηλικία ≥ 55

ASCOT: κύριο τελικό σημείο

Σύνθετο τελικό σημείο:

1. Μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου (και το σιωπηρό)
2. Θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμβαμα

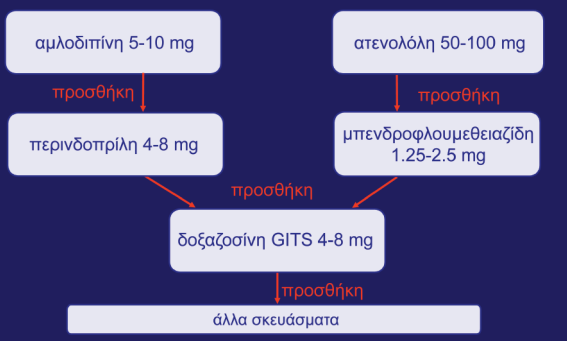
Dahlöf et al, Lancet 2005; 366: 895-906

ASCOT: δευτερογενή τελικά σημεία

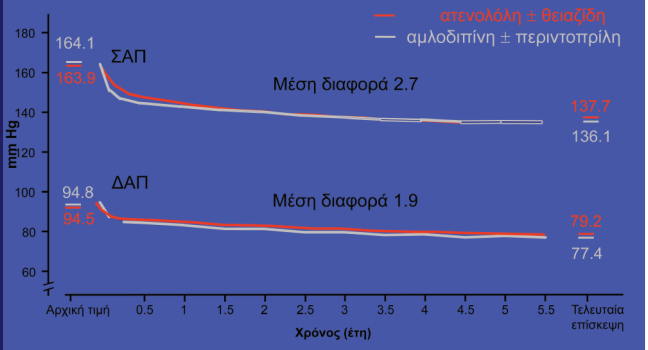
1. **Θανατηφόρα και μη ΑΕΕ**
2. **Ολικά καρδιαγγειακά συμβάματα και επεμβάσεις**
3. **Καρδιαγγειακή θνησιμότητα**
4. **Ολική θνησιμότητα**
5. **Περιφερική αγγειακή νόσος**

Dahlöf et al, Lancet 2005; 366: 895-906

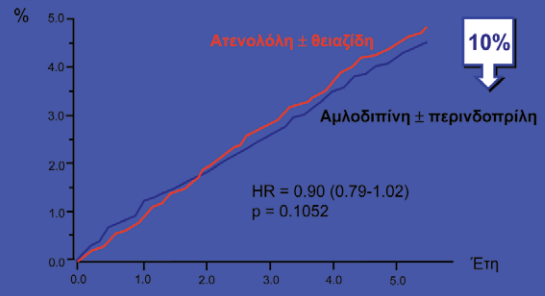
Θεραπευτικός αλγόριθμος για στόχο ΑΠ < 140/90 mmHg ή < 130/80 mmHg για ασθενείς με διαβήτη



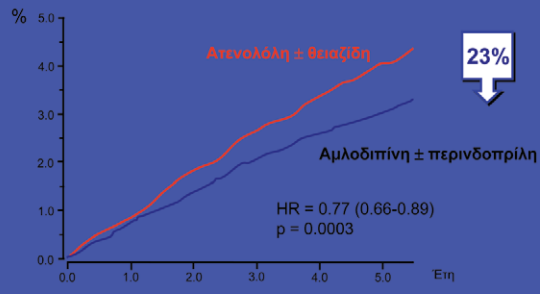
ASCOT: Συστολική και διαστολική ΑΠ



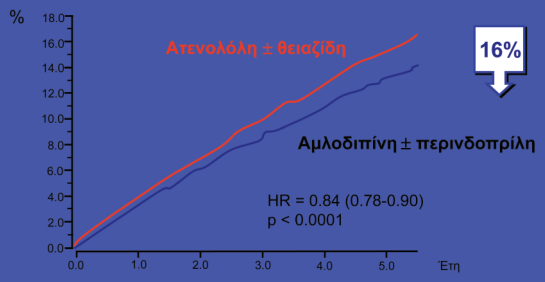
ASCOT: Πρωτεύον τελικό σημείο: Μη θανατηφόρο ΕΜ, θανατηφόρος ΣΝ



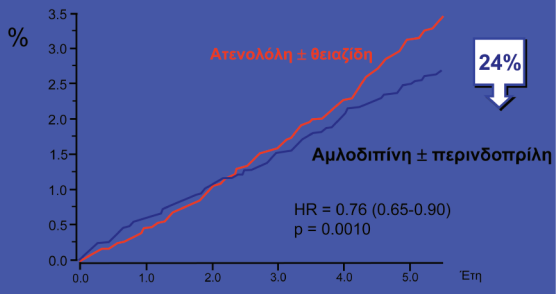
ASCOT: Θανατηφόρα και μη ΑΕΕ



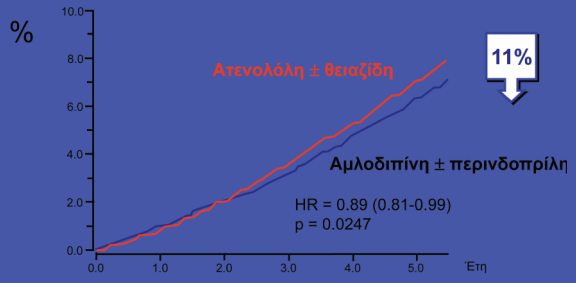
ASCOT: Ολικά ΚΑ συμβάματα και επεμβάσεις



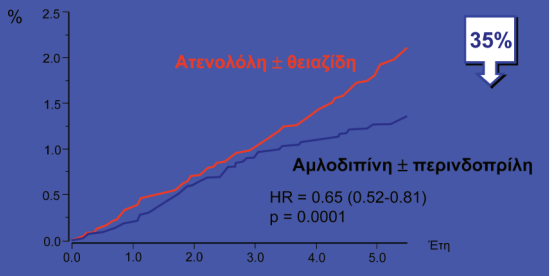
ASCOT: Καρδιαγγειακή θνησιμότητα



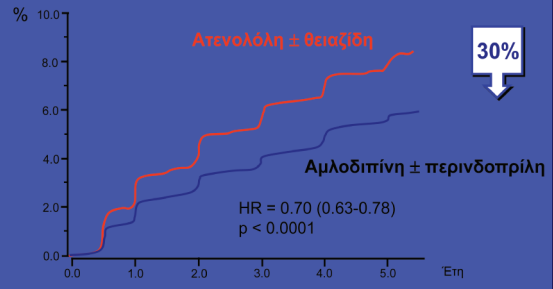
ASCOT: Ολική θνησιμότητα



ASCOT: Περιφερική αγγειακή νόσος



ASCOT
Νέα περιστατικά σακχαρώδη διαβήτη

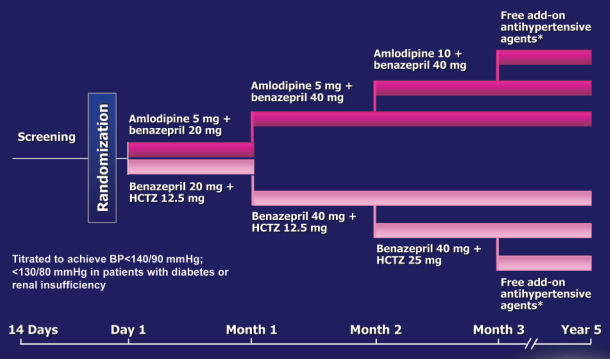


ACCOMPLISH Hypothesis

ACCOMPLISH will test a new strategy for the treatment of hypertension – the first outcomes trial to compare initial therapy with two different combinations

The combination of benazepril and amlodipine will reduce cardiovascular morbidity and mortality in patients with high-risk hypertension by 15% when compared to the combination of benazepril and HCTZ

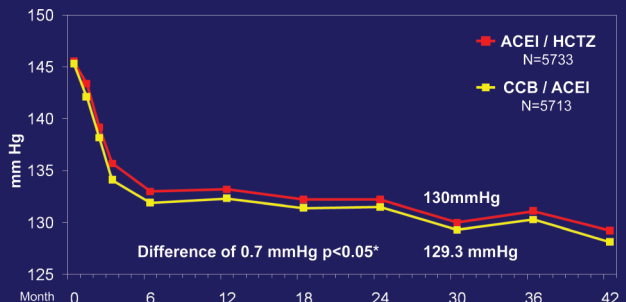
ACCOMPLISH: Design



*Beta blockers; alpha blockers; clonidine; (loop diuretics).

Jamerson KA et al. *Am J Hypertens.* 2003;16(part2)193A

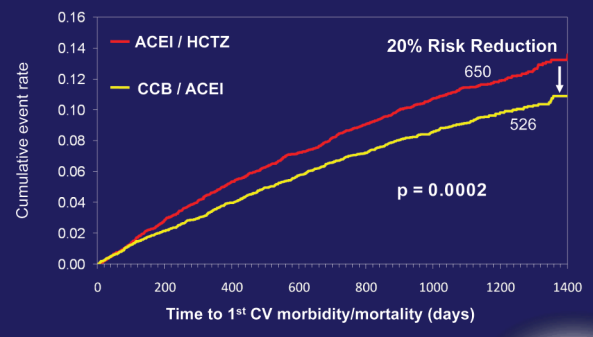
Systolic Blood Pressure Over Time



*Mean values are taken at 30 months F/U visit

DBP: 71.1 DBP: 72.8

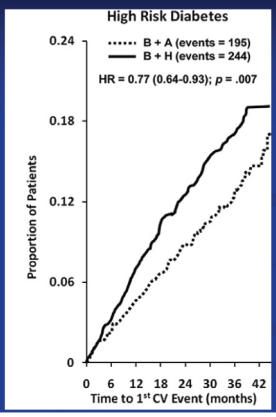
Kaplan Meier for Primary Endpoint



HR (95% CI): 0.80 (0.72, 0.90)

INTERIM RESULTS Mar 08

ACCOMPLISH – High risk Diabetics



23%

n=2,842

Weber, JACC 2010

ACCOMPLISH – Renal outcome

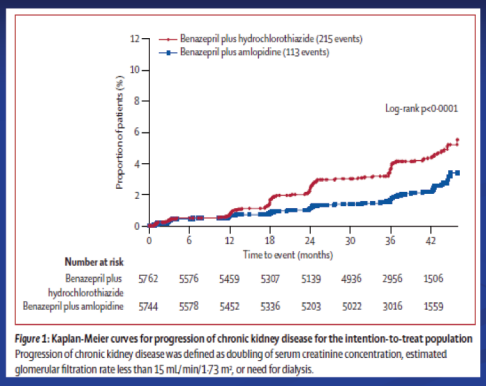


Figure 1: **Kaplan-Meier curves for progression of chronic kidney disease for the intention-to-treat population**
Progression of chronic kidney disease was defined as doubling of serum creatinine concentration, estimated glomerular filtration rate less than 15 mL/min/1·73 m², or need for dialysis.

48%

Lancet, Feb 2010

ONTARGET

The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial

N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559

ONTARGET

Questions:

1. Is telmisartan "non-inferior" to ramipril?
2. Is the combination superior to ramipril?

Design:

Randomized, double blind study in 25.620 patients with coronary, peripheral or cerebrovascular disease or diabetes with end-organ damage

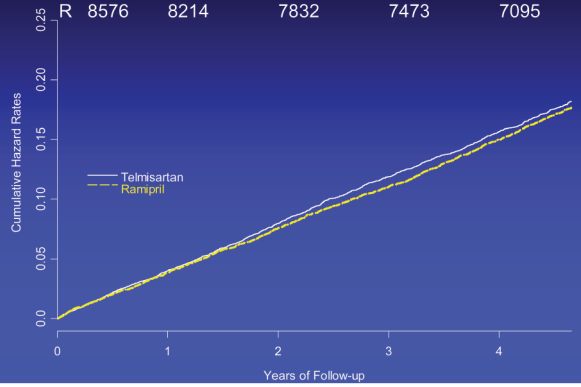
Follow-up: 56 months

Outcome:

1. Primary: CV death, MI, stroke, CHF hosp.
2. Key secondary: CV death, MI, stroke (HOPE trial outcome)

ONTARGET Time to Primary Outcome

	# at Risk	Yr 1	Yr 2	Yr 3	Yr 4
T	8542	8176	7778	7420	7051
R	8576	8214	7832	7473	7095



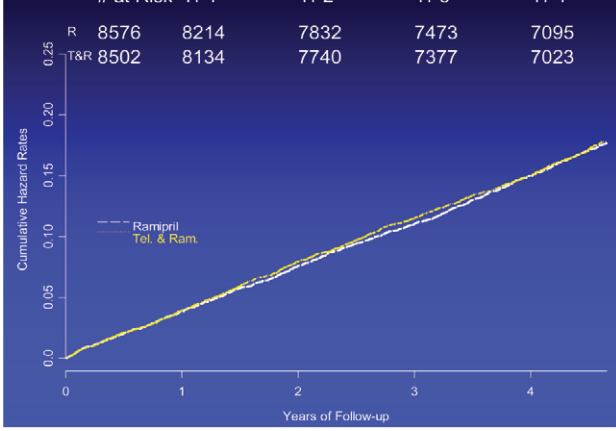
ONTARGET Reasons for Permanently Stopping Study Medications

	Ram N=8576	Tel N=8542	Tel vs. Ram RR	P
Hypotension	149	229	1.54	0.0001
Syncope	15	19	1.27	0.4850
Cough	360	93	0.26	<0.0001
Diarrhea	12	19	1.59	0.20
Angioedema	25	10	0.40	0.0115
Renal Impairment	60	68	1.14	0.46
Any Discontinuation	2099	1962	0.94	0.02

ONTARGET

Combination vs Ramipril

ONTARGET Time to Primary Outcome



ONTARGET Reasons for Permanently Stopping Study Medications

	Ram N=8576	Ram + Tel N=8502	Ram + Tel vs. Ram RR	P
Hypotension	149	406	2.75	<0.0001
Syncope	15	29	1.95	0.032
Cough	360	392	1.10	0.1885
Diarrhea	12	39	3.28	0.0001
Angioedema	25	18	0.73	0.30
Renal Impairment	60	94	1.58	0.005
Any Discontinuation	2099	2495	1.20	<0.0001

Είναι δόκιμος ο συνδυασμός ACEI ήARB με αναστολέα ρενίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου;

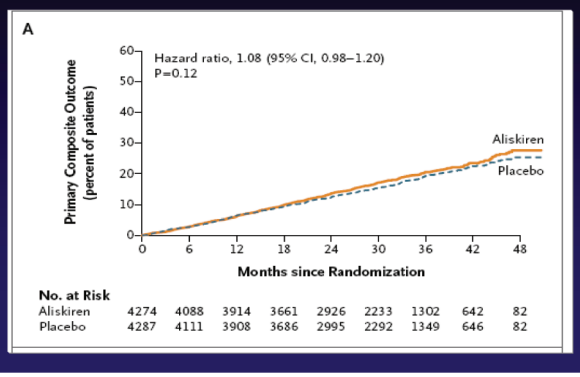
ALTITUDE

Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes

Parving et al. N Engl J Med 2012; 367: 2204-13

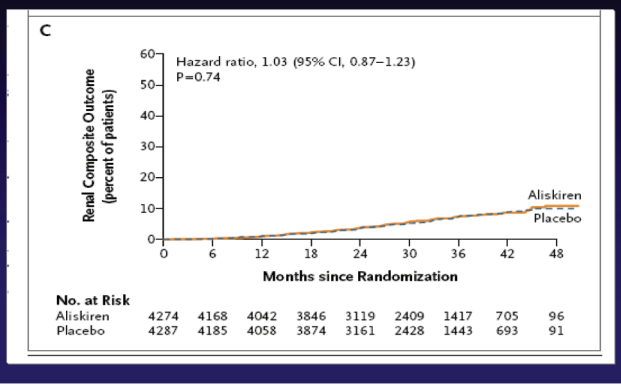
ALTITUDE STUDY

Parving et al. NEJM 2012; 367: 2204-13



ALTITUDE STUDY

Parving et al. NEJM 2012; 367: 2204-13



Η θέση του τριπλού συνδυασμού στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης

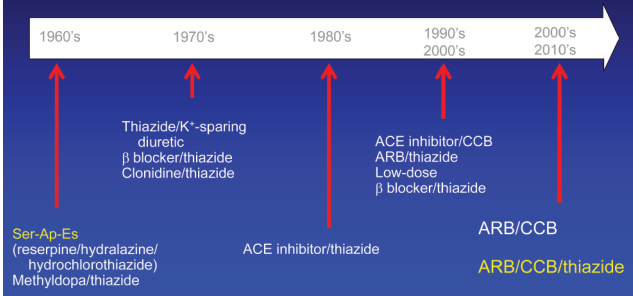
A Good Proportion of Patients Need >2 Antihypertensive Agents to Achieve BP Control



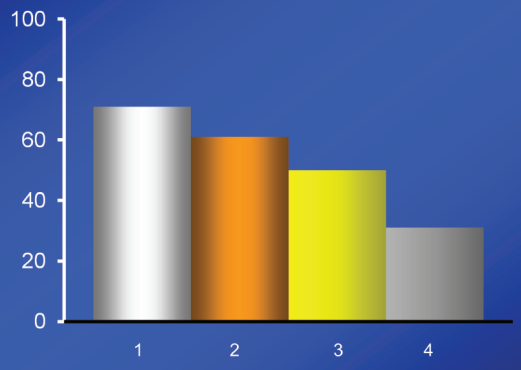
*at 5 years follow up
†at 9 years follow up in patients achieving tight BP control (<150/85 mmHg)
‡73% of patients had BP controlled at 6 months

[1]UKPDS BMJ 1998;317:703–13;
[2]Cushman et al. J Clin Hypertens 2002;4:393–404;
[3]Jamerson et al. Blood Press 2007;16:80–86

Combination Antihypertensive Therapies



Συμμόρφωση ασθενών



Dunbar-Jacob, NHLBI 2009

ESH guidelines re-appraisal

"When three drugs are required,

the most rational combination appears to be

a blocker of the renin-angiotensin system,

a calcium antagonist,

and a diuretic

at effective doses."

ESH, J Hypertens 2009

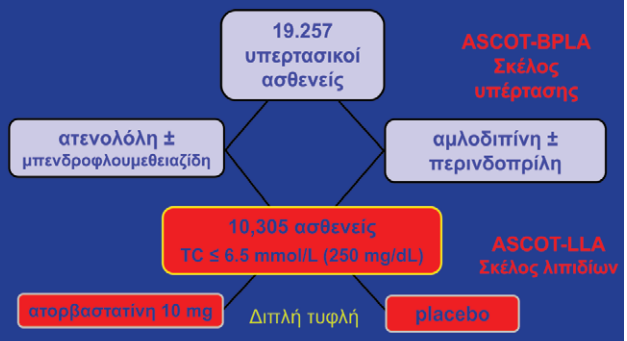
Αντιμετώπιση των συνοδών παραγόντων κινδύνου

Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

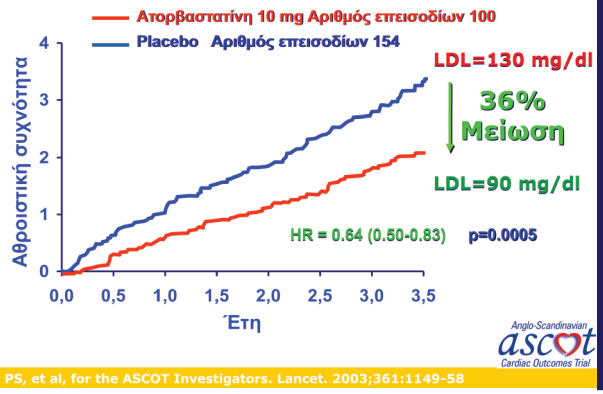
- Όλοι οι υπερτασικοί ασθενείς με επιβεβαιωμένη καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να λαμβάνουν στατίνη, με στόχο την επίτευξη επιπέδων LDL-χοληστερόλης <115mg/dl.
- Οι υπερτασικοί ασθενείς χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο, αλλά με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (≥20% κίνδυνος για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε 10 έτη) θα πρέπει να λαμβάνουν στατίνη, ακόμη και όταν τα βασικά επίπεδα ολικής και LDL-χοληστερόλης δεν είναι αυξημένα.

ESH/ESC Guidelines J Hypertension 2013; 31:1281–1357

ASCOT: σχεδιασμός της μελέτης



ASCOT-LLA:
Μη θανατηφόρα ΜΙ - Θανατηφόρα στεφανιαία συμβάματα



Sever PS, et al, for the ASCOT Investigators. Lancet. 2003;361:1149-58

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

- Μικρή δόση ασπιρίνης συνιστάται σε υπερτασικούς ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.
- Μικρή δόση ασπιρίνης συνιστάται και σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, που είναι όμως μεγαλύτεροι από 50 χρόνων ή έχουν μικρή αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού ή εμφανίζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα πρέπει να χορηγείται μετά από καλή ρύθμιση της ΑΠ, με σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου.

ESH/ESC Guidelines J Hypertension 2013; 31:1281–1357

Υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης

- Η διαιτητική και φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να αποσκοπούν σε:

Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη <7.0%

ESH/ESC Guidelines J Hypertension 2013; 31:1281–1357

Annual acute management costs of inadequately treated hypertension

Cost model based on 29 million adults in 5 EU countries (13% of population) with BP >160/95 mm Hg and a further 46 million (21%) with BP 140/90-160/95 mm Hg

CV event	Cost associated with uncontrolled BP		Cost saving if BP target attained	
	Events (000s)	Costs (billion Euros)	Events (000s)	Costs (billion Euros)
Acute MI	442	2.22	19	0.09
Heart failure	815	2.99	122	0.45
Stroke	964	5.09	141	0.72
All (95% CI)	2220	10.3 (9.8,10.8)	281	1.26 (0.80,1.90)

Hansson et al Blood Press 2002

Ανθεκτική υπέρταση

Μιχαήλ Δούμας
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης "Ιπποκράτειο", Θεσσαλονίκη

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα εξακολουθούν να αποτελούν την πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παρά τις μεγάλες προόδους που έχουν επιτελεσθεί τις τελευταίες δεκαετίες [1,2]. Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και εμφανίζεται σε μεγάλο τμήμα (>30%) του ενήλικου πληθυσμού. Η αντιυπερτασική θεραπεία έχει ελαττώσει σημαντικά τα καρδιαγγειακά επεισόδια, αλλά παρά την ύπαρξη περισσοτέρων από 100 αντιυπερτασικών φαρμάκων, περίπου 8 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως σε όλον τον κόσμο αποδίδονται στην αρτηριακή υπέρταση [3].

Η ανθεκτική υπέρταση ορίζεται ως αρρύθμιστη αρτηριακή πίεση (>140/90 mmHg) παρά τη λήψη τουλάχιστον τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων (ένα από τα οποία είναι διουρητικό) στις μέγιστες ανεκτές δόσεις [4]. Η Αμερικανική καρδιολογική Εταιρεία χρησιμοποιεί έναν ευρύτερο ορισμό που συμπεριλαμβάνει και τις περιπτώσεις ασθενών στους οποίους έχει επιτευχθεί ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με 4 ή περισσότερα φάρμακα [5].

Επιπολασμός και πρόγνωση

Ο επιπολασμός και η πρόγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης δεν είναι επακριβώς διευκρινισμένοι, πιθανώς λόγω του περιορισμένου ερευνητικού ενδιαφέροντος για το θέμα αυτό τις προηγούμενες δεκαετίες. Η ανθεκτική υπέρταση προσέλκυσε ευρύ ενδιαφέρον μόνον την τελευταία δεκαετία λόγω της ανακάλυψης επεμβατικών μεθόδων για την αντιμετώπισή της.
Ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης κυμαίνεται από 5% έως 50% στις διάφορες μελέτες, ανάλογα με την εξειδίκευση του κέντρου από το οποίο προέρχονται [6]. Τα πλέον αξιόπιστα επιδημιολογικά στοιχεία από τις ΗΠΑ και την Ισπανία αναφέρουν έναν επιπολασμό της τάξης του 10% στον υπερτασικό πληθυσμό [7,8], αλλά οι μελέτες αυτές έχουν αρκετά μεθοδολογικά προβλήματα και πιθανώς υπερεκτιμούν τον επιπολασμό.
Η πρόγνωση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση παραμένει επίσης αδιευκρίνιστη. Εάν βέβαια ληφθούν υπόψη ότι η αρτηριακή πίεση παραμένει αρρύθμιστη στους ασθενείς αυτούς και ότι εμφανίζουν συχνά σημαντικές βλάβες στα όργανα-στόχους και περισσότερες συν-νοσηρότητες, μπορεί βάσιμα να υποτεθεί ότι η ανθεκτική υπέρταση συνοδεύεται από αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα [9]. Δύο πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν την υπόθεση αυτή. Σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη περισσοτέρων από 200.000 ασθενών στις ΗΠΑ φάνηκε ότι οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση είχαν 50% περισσότερα καρδιαγγειακά επεισόδια σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είχαν ανθεκτική υπέρταση [10], αλλά η μελέτη βασίστηκε σε ανάλυση στοιχείων από βάση δεδομένων και επομένως δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Καλύτερης ποιότητας δεδομένα προέρχονται από μία προοπτική Ελληνική μελέτη περίπου 2.000 ασθενών, όπου φάνηκε ότι η ανθεκτική υπέρταση υπερδιπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με ασθενείς που έχουν ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση [11].

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση θα πρέπει να αποβλέπει σε τρεις στόχους: α) την επιβεβαίωση της διάγνωσης, β) τον αποκλεισμό των αναστρέψιμων αιτίων, και

γ) την επιτυχή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Θα ακολουθήσει η ανάλυση του κάθε στόχου, βήμα προς βήμα, ώστε να σκιαγραφηθεί μία συστηματοποιημένη μέθοδος αντιμετώπισης της ανθεκτικής υπέρτασης.

Επιβεβαίωση της διάγνωσης

Η επιβεβαίωση της ανθεκτικής υπέρτασης είναι το πρώτο απαραίτητο βήμα και περιλαμβάνει τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο και εκτός ιατρείου.

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο θα πρέπει να γίνεται με ορθό τρόπο, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες [4], κάτι που δυστυχώς παραλείπεται συχνά στην καθημέρα κλινική πράξη. Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στα ηλικιωμένα άτομα που μπορεί να εμφανίζουν συχνά «ψευδο-υπέρταση», λόγω εκσεσημασμένης αρτηριοσκλήρωσης, οπότε πρέπει να εφαρμόζεται η δοκιμασία Osler [12].

Οι μετρήσεις εκτός ιατρείου θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς, ώστε να αποκλεισθεί η «ψευδο-ανθεκτική υπέρταση» που οφείλεται στο φαινόμενο της λευκής μπλούζας. Σε μία μεγάλη Ισπανική μελέτη περισσοτέρων από 8.000 ασθενών που είχαν ανθεκτική υπέρταση με βάση τις μετρήσεις ιατρείου, η χρήση της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης αποκάλυψε ότι το 37,5% είχαν υπέρταση της λευκής μπλούζας και μόνο στο 62,5% επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη ανθεκτικής υπέρτασης [8]. Εναλλακτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι μετρήσεις στο σπίτι, καθώς είναι εξίσου αξιόπιστες με την 24ωρη καταγραφή, όπως φάνηκε σε μία μεγάλη υπερ-εικοσαετή μελέτη παρακολούθησης περισσοτέρων από 2.300 ασθενών στο κέντρο μας [13].

Αποκλεισμός αναστρέψιμων αιτίων

Υπάρχει πληθώρα παραγόντων που συμβάλλουν στην εμφάνιση ανθεκτικής υπέρτασης και θα πρέπει να αποκλεισθούν πριν από την εντατικοποίηση της θεραπείας στους ασθενείς που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στη φαρμακευτική αγωγή. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται η πτωχή συμμόρφωση στη θεραπεία, η λήψη φαρμάκων που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση και τα δευτεροπαθή αίτια υπέρτασης.

Η πτωχή συμμόρφωση στη θεραπεία αποτελεί ίσως το κυριότερο πρόβλημα στην αντιμετώπιση της υπέρτασης. Σε μία πληθυσμιακή μελέτη σχεδόν μισού εκατομμυρίου ασθενών στην Λομβαρδία φάνηκε ότι το 33% των ασθενών διακόπτει τα αντιυπερτασικά φάρμακα εντός εξαμήνου από την έναρξή τους, ενώ το ποσοστό διακοπής φθάνει στο 50% στα 5 έτη [14]. Η συνέχιση της αντιυπερτασικής αγωγής είναι κομβικής σημασίας, καθώς συνοδεύεται από ελάττωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 37% [15]. Το πρόβλημα της πτωχής συμμόρφωσης στη θεραπεία είναι ακόμη εντονότερο στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Δύο πρόσφατες μελέτες εξέτασαν με πολύ αξιόπιστο τρόπο τη συμμόρφωση στη θεραπεία ασθενών με ανθεκτική υπέρταση. Στην πρώτη μελέτη αναλύθηκαν οι μεταβολίτες των αντιυπερτασικών φαρμάκων στα ούρα 108 ασθενών και φάνηκε ότι το 30% των ασθενών δεν ελάμβανε καθόλου τα φάρμακα και το 56% ελάμβανε μόνο τα μισά φάρμακα [16]. Στη δεύτερη μελέτη αναλύθηκαν τα επίπεδα των φαρμάκων στο αίμα σε 339 ασθενείς και επιβεβαιώθηκε ότι σχεδόν οι μισοί ασθενείς δεν λαμβάνουν κανονικά τα φάρμακά τους [17].

Υπάρχει μία μακρά λίστα φαρμάκων που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση, είτε συνταγογραφούμενα είτε όχι [18]. Η μερίδα του λέοντος ανήκει στα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που καταναλώνονται από μεγάλη μερίδα του πληθυσμού, συνήθως χωρίς συνταγή

ιατρού. Άλλα φάρμακα που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση είναι τα αντισυλληπτικά και η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης στις γυναίκες, τα συμπαθητικο-μιμητικά (ιδιαίτερη προσοχή στα ρινικά αποσυμφορητικά), τα γλυκοκορτικοειδή, τα αλατοκορτικοειδή, η κυκλοσπορίνη και η ερυθροποιητίνη. Αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να προκληθεί και από τη χρήση απαγορευμένων ουσιών (κοκαΐνη, αμφεταμίνες), καθώς και από διάφορα φυτικά υποκατάστατα (βότανα). Τέλος, η αρτηριακή πίεση μπορεί να αυξηθεί και από φάρμακα που κυκλοφόρησαν πρόσφατα, όπως οι αναστολείς του VEGF και της τυροσινικής κινάσης (αντινεοπλασματικά) και οι αγωνιστές των β_3-αδρενεργικών υποδοχέων (μιραμπεγρόνη για υπερδραστήρια κύστη).

Τα αίτια της δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι πάρα πολλά [19] και η εκτενής παρουσίασή τους είναι εκτός των σκοπών αυτού του άρθρου. Ιδιαίτερη προσοχή όμως θα πρέπει να δίνεται στην αναγνώριση σημείων και συμπτωμάτων που εγείρουν την υπόνοια δευτεροπαθούς υπέρτασης. Τα συχνότερα αίτια είναι νεφρικά (νεφροπαρεγχυματική και νεφραγγειακή υπέρταση), ενώ θα πρέπει να αναζητείται επιμελώς η ύπαρξη συνδρόμου υπνικής άπνοιας [18]. Τέλος, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός είναι το συχνότερο αίτιο ενδοκρινικής υπέρτασης και ανιχνεύεται σε περισσότερο από το 10% των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση [13].

Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης

Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση μπορεί να επιτευχθεί με αλλαγή του τρόπου ζωής, με φαρμακευτική αγωγή και τέλος με επεμβατικές μεθόδους [20]. Πρώτα όμως θα πρέπει να αντιμετωπισθεί η «κλινική αδράνεια» των ιατρών.

Η κλινική αδράνεια στην αντιμετώπιση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση αποτελεί σημαντικό πρόβλημα και αφορά στην απροθυμία των ιατρών να εντατικοποιήσουν το θεραπευτικό σχήμα παρά τη διαπίστωση αυξημένης πίεσης [21]. Σε μία πρόσφατη μελέτη περισσοτέρων από 3.500 ασθενών με ανθεκτική υπέρταση φάνηκε ότι εντατικοποίηση της αγωγής (αύξηση δοσολογίας ή προσθήκη φαρμάκου) έγινε μόνο στο 20% των επισκέψεων όπου διαπιστώθηκε αυξημένη αρτηριακή πίεση [22].

Η αλλαγή του τρόπου ζωής αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης [4] και συνίσταται στην απώλεια βάρους, την τακτική άσκηση, τον περιορισμό του προσλαμβανόμενου νατρίου, τη διακοπή του καπνίσματος και το μετριασμό του αλκοόλ. Στην ανθεκτική υπέρταση φαίνεται ότι τον κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζει ο περιορισμός του άλατος, καθώς φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική κατακράτηση νατρίου και ύδατος. Χαρακτηριστικά, σε μία πρόσφατη Αμερικανική μελέτη φάνηκε ότι η πολύ χαμηλή σε νάτριο δίαιτα οδήγησε σε εντυπωσιακή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά 20/10 mmHg [23].

Οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση λαμβάνουν συνήθως ήδη τις 3 βασικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων: διουρητικό, ανταγωνιστή ασβεστίου και αποκλειστή του άξονα (α-ΜΕΑ ή ARB). Στους ασθενείς αυτούς μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αντιυπερτασικά φάρμακα δεύτερης γραμμής: β-αποκλειστές, α-αποκλειστές, άμεσα αγγειοδιασταλτικά, κεντρικώς δρώντα και ανταγωνιστές αλδοστερόνης. Ο θεράπων ιατρός αποφασίζει ποια κατηγορία θα επιλέξει με βάση τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τα συνυπάρχοντα νοσήματα. Ιδιαίτερη μνεία απαιτείται για δύο φαρμακευτικές κατηγορίες: τα διουρητικά και τους ανταγωνιστές αλδοστερόνης.

Το πλέον χρησιμοποιούμενο θειαζιδικό διουρητικό στην Ελλάδα είναι η υδροχλωροθειαζίδη που ενυπάρχει σε σταθερούς συνδυασμούς με φάρμακα του άξονα, συνήθως σε πολύ χαμηλές δόσεις (12,5 mg) για την αποφυγή ανεπιθυμήτων ενεργειών. Η αύξηση της δόσης των διουρητικών είναι κεφαλαιώδους σημασίας στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση λόγω της υπερφόρτωσης όγκου. Η χλωρθαλιδόνη φαίνεται να υπερέχει της υδρο-χλωροθειαζίδης στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και πιθανόν και στην ελάττωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων [24-26]. Τέλος, όταν η νεφρική λειτουργία είναι σοβαρά επηρεασμένη (eGFR <40 ml/min/1.73m^2) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται διουρητικά της αγκύλης.

Πολλές μικρές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη, επλερενόνη) είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση [27,28]. Η αποτελεσματικότητά τους επιβεβαιώθηκε τόσο σε μεγάλες κλινικές μελέτες, όπως η ASCOT [29], όσο και σε μετα-αναλύσεις [30]. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η μελέτη PATHWAY-2 που δημοσιεύθηκε πρόσφατα και έδειξε ότι σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση που λαμβάνουν την κλασική τριπλή θεραπεία, η σπιρονολακτόνη είναι πολύ πιο αποτελεσματική από τους α- και β-αποκλειστές [31].

Η επεμβατική αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης εισέβαλλε στην κλινική πράξη την τελευταία δεκαετία με δύο μεθόδους: τη διέγερση των καρωτιδικών ταση ευποδοχέων και τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση [32]. Η διέγερση των καρωτιδικών ταση ευποδοχέων γέννησε πολλές προσδοκίες [33,34], αλλά η αποτυχία της πρώτης μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης [35] σε συνδυασμό με τις αρκετές και κάποιες φορές σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της σχετικά εκτεταμένης επέμβασης που απαιτείται, θέτουν εν αμφιβόλω τη μελλοντική της χρήση σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση είναι μία ελάχιστα επεμβατική μέθοδος που γέννησε ενθουσιασμό και έδωσε πολλές υποσχέσεις [36-38]. Η αποτυχία όμως της τυχαιοποιημένης και ελεγχόμενης μελέτης Symplicity-3 [39], επιβεβαίωσε τους προβληματισμούς που είχαν διατυπωθεί [40]. Το μέλλον της τεχνικής αυτής δεν φαίνεται ιδιαίτερα ευοίωνο [41,42] και μόνο εάν οι κλινικές μελέτες που είναι σε εξέλιξη αποβούν θετικές θα αναστραφεί η αρνητική εντύπωση που έχει επικρατήσει.

Βιβλιογραφία

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365:217-223
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. Cirtculation 2014; 129:e28-e292
3. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet 2008; 371:1513-1518.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al: 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2013; 31: 1925-1938
5. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High BP Research. Hypertension 2008; 51: 1403–1419
6. Kaplan NM. Resistant hypertension. J Hypertens 2005; 23: 1441–1444

Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. Hypertension 2011; 57: 1076–1080
8. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory BP monitoring. Hypertension 2011; 57: 898–902
9. Doumas M, Papademetriou V, Douma S, et al. Benefits from treatment and control of patients with resistant hypertension. Int J Hypertens 2010 Dec 22; 2011
10.Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation 2012; 125: 1635–1642
11. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. J Hypertens 2014; 32(2): 415-22
12. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudo-hypertension. N Engl J Med 1985; 312:1548-1551.
13. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. Lancet 2008; 371: 1921–1926
14. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. J Hypertens 2008; 26: 819-824
15. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. J Hypertens 2011; 29: 610-618
16. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. J Hypertens 2013; 31: 766-774
17. Strauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. J Hypertens 2013; 31: 2455-2461
18. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common secondary causes of resistant hypertension and rational for treatment. Int J Hypertens 2011; 236239: 1-17
19. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J 2013 Dec 23
20. Doumas M, Tsioufis C, Faselis C, et al. Non-interventional management of resistant hypertension. World J Cardiol 2014; 6:1080-1090.
21. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. N Engl J Med 1998; 339: 1957–1963
22. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. The association between medication adherence and treatment intensification with blood pressure control in resistant hypertension. Hypertension 2012; 60: 303-309
23. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension. Hypertension 2009; 54: 475-481
24. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office BP. Hypertension 2006; 47: 352–358
25. Ernst ME, Carter BL, Zheng S, et al. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. Am J Hypertens 2010; 23: 440-446
26. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. Hypertension

2011; 57:689–694
27. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. Am J Hypertens 2003; 16: 925-930
28. Nishizaka MK, Calhoun DA. The role of aldosterone antagonists in the management of resistant hypertension. Curr Hypertens Rep 2005; 7: 343-347
29. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on BP in subjects with resistant hypertension. Hypertension 2007; 49: 839–845
30. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and non-randomized studies. Am J Hypertens 2015; 28:1376-1385.
31. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2). Lancet 2015; 386:2059-2068.
32. Doumas M, Douma S. Interventional management of resistant hypertension. Lancet 2009; 373: 1228-1230
33. Doumas M, Guo D, Papademetriou V. Carotid baroreceptor stimulation as a therapeutic target in hypertension and other cardiovascular conditions. Expert Opin Ther Targets 2009; 13: 413-425
34. Doumas M, Faselis C, Tsioufis C, et al. Carotid baroreceptor activation for the treatment of resistant hypertension and heart failure. Curr Hypertens Rep 2012; 14: 238-246
35. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. J Am Coll Cardiol 2011; 58:765-773.
36. Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. Am J Cardiol 2010; 105: 570-576
37. Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20: 647-653
38. Papademetriou V, Doumas M, Tsioufis C. Renal sympathetic denervation for the treatment of difficult to control or resistant hypertension. Int J Hypertens 2011;2011:196518
39. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. Symplicity HTN-3 investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med 2014;370:1393-1401
40. Doumas M, Faselis C, Kokkinos P, Tsioufis C, Papademetriou V: Clinical studies of renal nerve ablation. Unanswered questions for its efficacy and safety. Curr Clin Pharmacol 2013;8:212-216
41. Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M: Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status and future directions. Circulation 2014;129:1440-1451
42. Papademetriou V, Tsioufis C, Doumas M. Renal denervation and Symplicity HTN-3: "Dubium sapientiae initium" (doubt is the beginning of wisdom). Circ Res 2014;115:211-214

Έφηβος με αρτηριακή πίεση 154/94 mmHg

Σταμπουλή Στυλιανή
Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής,
Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Α' Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης "Ιπποκράτειο"

Έφηβος ηλικίας 15 ετών με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης, προσέρχεται στο υπερτασικό ιατρείο για περαιτέρω έλεγχο λόγω αυξημένων τιμών ΑΠ σε επανειλημμένες μετρήσεις στο ιατρείο.

Η ιδιοπαθής υπέρταση είναι σήμερα συχνή στα παιδιά και τους εφήβους, ιδίως σε αυτά με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης και παχυσαρκία. Λίγα ήταν γνωστά για την επιδημιολογία της υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους πριν τη δεκαετία του 70. Ωστόσο, τις τελευταίες 2 δεκαετίες η εισαγωγή της μέτρησης της ΑΠ στην καθημερινή κλινική πράξη και η έκδοση Κατευθυντήριων Οδηγίων από Επιστημονικές Εταιρείες όπως το NHBLI των ΗΠΑ και η Ευρωπαική Εταιρεία Υπέρτασης οδήγησε στην επίγνωση ότι τα στα παιδιά και οι έφηβοι εμφανίζουν συχνά παθολογικές τιμές ΑΠ για την ηλικία και το φύλο τους.

Η αναφερόμενη συχνότητα της ιδιοπαθούς υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους κυμαίνεται από <1% έως και 5.1% παγκοσμίως και φτάνει έως 30% μεταξύ υπέρβαρων παιδιών σε επιδημιολογικές μελέτες σε σχολεία. Η συστολική υπέρταση ανευρίσκεται πιο συχνά στα παιδιά και τους εφήβους. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα παιδιά και οι έφηβοι με υψηλές τιμές ΑΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν υπέρταση ως ενήλικες, ενώ οι αυξημένες τιμές ΑΠ κατά την παιδική ηλικία έχουν συσχετιστεί με δυσμενές καρδιαγγειακό προφίλ στη ενήλικο ζωή. Παρότι η νοσηρότητα και η θνητότητα από επιπλοκές της νόσου είναι σπάνιες στην παιδική και εφηβική ηλικία, έμμεσοι δείκτες ασυμπτωματικής καρδιαγγειακής νόσου, βλάβες σε όργανα στόχους, όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η πάχυνση του τοιχώματος των καρωτίδων αρτηριών, η μικροαλβουμινουρία και οι αλλοιώσεις των αγγείων του αμφιβληστροειδή, ανευρίσκονται συχνά στα παιδιά και τους εφήβους.

Πως θα αξιολογήσουμε τις τιμές της ΑΠ στον έφηβο; Πως ορίζεται η υπέρταση στα παιδιά και τους εφήβους*;*

Τα παιδιά και οι έφηβοι παρουσιάζουν μεταβολές στις τιμές της ΑΠ, με την αύξηση της ηλικίας και του ύψους και επομένως οι φυσιολογικές τιμές της ΑΠ πρέπει να αναπροσαρμόζονται ανάλογα με την ηλικία και το ύψος στην παιδική και εφηβική ηλικία. Κατά αυτό τον τρόπο, γίνεται πιο ακριβής εκτίμηση της ΑΠ και αποφεύγεται η λανθασμένη κατάταξη των πολύ κοντών ή ψηλών παιδιών και εφήβων. Επίσης, ο ορισμός της υπέρτασης στα παιδιά είναι επιδημιολογικός, βασίζεται σε στατιστικές βάσεις δεδομένων των τιμών της ΑΠ σε υγιή παιδιά και εφήβους, σε αντίθεση με τους ενήλικες, όπου τα όρια της φυσιολογικής ΑΠ βασίζονται σε μελέτες νοσηρότητας και θνησιμότητας. Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες έδειξαν ότι η επίπτωση νοσημάτων, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, παρουσιάζει γραμμική αύξηση σε τιμές ΑΠ πάνω από 120/80 mmHg. Δεδομένου ότι η νοσηρότητα και η θνησιμότητα των παθήσεων αυτών είναι πολύ σπάνια στα παιδιά και τους εφήβους, με την εξαίρεση περιπτώσεων πολύ σοβαρής υπέρτασης, ανάλογες συσχετίσεις με τις τιμές της ΑΠ δεν υπάρχουν στον παιδικό πληθυσμό.

Το σχήμα κατάταξης της υπέρτασης στα παιδιά και τους έφηβους σύμφωνα με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαικής Εταιρείας Υπέρτασης (2016) για την υψηλή ΑΠ στα παιδιά και τους εφήβους περιγράφεται στον Πίνακα 1. *Το όριο για τον ορισμό της φυσιολογικής ΑΠ στα παιδιά και τους έφηβους ηλικίας 1-15 ετών είναι η τιμή της ΑΠ που υπερβαίνει την 95η ΕΘ της ΑΠ για την ηλικία, το φύλο και το ύψος, ενώ τα όρια των ενηλίκων ισχύουν για εφήβους ≥ 16 ετών.* Οι πίνακες αναφοράς των φυσιολογικών τιμών της ΑΠ με βάση την ηλικία, το φύλο και το ύψος που έχουν δημοσιευτεί από το

NHBLI των ΗΠΑ (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/child_tbl.pdf)χρησιμοποιούνται για την κατάταξη της υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους έως 15 ετών, καθώς αποτελούν τη μεγαλύτερη βάση δεδομένων μέχρι σήμερα.

Ποιος ο ρόλος των μετρήσεων της ΑΠ εκτός ιατρείου στα παιδιά και τους εφήβους;

Η ΑΠ είναι μια παράμετρος που μεταβάλλεται συνεχώς υπό την επίδραση μιας ποικιλίας σωματικών και περιβαντολλογικών ερεθισμάτων. Η μέτρηση της ΑΠ με σφυγμομανόμετρο στο ιατρείο αποτελεί τον παραδοσιακό τρόπο για τη διάγνωση της υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους. Ωστόσο, λίγες μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο, ίσως να μην αντικατοπτρίζουν την πραγματική ΑΠ του παιδιού ή του εφήβου, λόγω των ευρέων διακυμάνσεων της ΑΠ στην παιδική και την εφηβική ηλικία. Επιπλέον, τα παιδιά συχνά δεν συνεργάζονται κατά τη μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο και οι μετρήσεις αυτές μπορεί να επηρεάζονται από το φαινόμενο της λευκής μπλούζας (υψηλή ΑΠ ιατρείου με φυσιολογική ΑΠ στο σπίτι ή στην 24ωρη καταγραφή της ΑΠ). Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ είναι μια μη επεμβατική, πλήρως αυτόματη τεχνική, κατά την οποία η αρτηριακή πίεση καταγράφεται για παρατεταμένη χρονική περίοδο, συνήθως 24 ώρες, με ελάχιστη επίδραση στις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενή. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης γίνεται καλά ανεκτή και δίνει αναπαραγώγιμα αποτελέσματα σε παιδιά και εφήβους όλων των ηλικιών. Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ αποτελεί πλέον αναπόσπαστο κομμάτι της κλινικής διερεύνησης της υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαικής Εταιρείας Υπέρτασης (2016) για την υψηλή ΑΠ στα παιδιά και τους εφήβους, 24ωρη καταγραφή της ΑΠ πρέπει να διενεργείται σε όλα τα παιδιά πριν την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τον αποικλεισμό της υπέρτασης της λευκής μπλούζας.

Χρειάζεται να γίνει διερεύνηση για ιδιοπαθή υπέρταση ή βλάβες σε όργανα στόχους;

Η ιδιοπαθής υπέρταση σπάνια ανευρίσκεται στην βρεφική και νεαρή παιδική ηλικία, αλλά η επίπτωση της αυξάνει σημαντικά στην εφηβεία. Η πιθανότητα δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι πολύ μεγαλύτερη στις μικρότερες ηλικίες. Σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών η υπέρταση συχνότερα οφείλεται σε νεφρικές παρεγχυματικές νόσους, όπως οι σπειραματονεφρίτιδες, και οι συγγενείς νεφρικές δυσπλασίες. Η στένωση της νεφρικής αρτηρίας και η στένωση της αορτής ανιχνεύονται συνήθως εντός της πρώτης δεκαετίας της ζωής. Κατά την δεύτερη δεκαετία της ζωής και την εφηβεία η υπέρταση είναι πιο συχνά ιδιοπαθής ειδικά σε παιδιά με ήπια ασυμπτωματική νόσο.

Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας είναι η πιο συχνή βλάβη σε όργανο στόχο στα παιδιά και τους εφήβους. Η συχνότητα της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σε υπερτασικά παιδιά και εφήβους είναι 20-40%. Η εμφάνιση υπερτροφίας της αριστερή κοιλίας μπορεί να συσχετίζεται με τη βαρύτητα της υπέρτασης, αν και υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αυξημένη μάζα αριστερής κοιλίας σε παιδιά με χαμηλότερες τιμές ΑΠ όπως προυπερτασικά παιδιά και παιδιά με υπέρταση της λευκής μπλούζας. Οι οδηγίες της Ευρωπαικής Εταιρείας Υπέρτασης για την Υπέρταση στα παιδιά και τους εφήβους (2016) επισημαίνουν ότι κάθε αύξηση της ΑΠ στην παιδική ηλικία είναι σημαντική και είναι απαραίτητη η διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφίας σε παιδιά και εφήβους με αυξημένες τιμές ΑΠ. Υπάρχουν λιγότερα δεδομένα που να τεκμηριώνουν τη μέτρηση του πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών και της αρτηριακής σκληρίας στην καθημερινή κλινική πράξη σε υπερτασικά παιδιά και εφήβους. Η μικροαλβουμινουρία σπάνια ανευρίσκεται σε παιδιά και εφήβους με μεμονωμένη υπέρταση, ενώ είναι συχνή σε υπερτασικά παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη. Περαιτέρω δεδομένα για την επίδραση της υψηλής ΑΠ στα αγγεία προκύπτουν από μία μελέτη βαθμονόμησης των αγγείων του αμφιβληστροειδή σε παιδιά 6-8 ετών, στην οποία το μέγεθος των αγγείων του αμφιβληστροειδή συσχετιζόταν με τα επίπεδα της συστολική ΑΠ και τα παιδιά με την υψηλότερη ΑΠ είχαν τη στενότερη διάμετρο αρτηριολίων. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα και η βυθοσκόπηση πρέπει να περιορίζεται στην αναγνώριση της υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας ή της κακοήθους υπέρτασης.

Πότε και πως θα αρχίσουμε αντιυπερτασική αγωγή στον έφηβο;

Η θεραπεία της υπέρτασης στα παιδιά και τους έφηβους έχει ιδιαίτερη σημασία και στοχεύει στην πρόληψη ή την μείωση των επιπτώσεων της υπέρτασης σε όργανα στόχους όπως η καρδιά, τα αγγεία και οι νεφροί. Σε περίπτωση δευτεροπαθούς υπέρτασης γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισης του αίτιου που προκαλεί την υπέρταση, ενώ στην ιδιοπαθή το πρώτο βήμα είναι η αλλαγή του τρόπου ζωής με μείωση σωματικού βάρους, συστηματική άσκηση και ελάττωση της πρόσληψης αλατιού. *Οι ενδείξεις έναρξης φαρμακευτικής θεραπείας είναι η συμπτωματική υπέρταση, η δευτερογενής υπέρταση, η ύπαρξη βλαβών σε όργανα στόχους π.χ. υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, νεφρική βλάβη, ο διαβήτης και η εμμένουσα υπέρταση παρόλα τα μη φαρμακευτικά μέτρα.* Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης, οι ανταγωνιστές του ασβεστίου, οι βήτα-αποκλειστές και τα διουρητικά έχουν θέση στη θεραπεία της υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους. Λίγες συγκριτικές κλινικές μελέτες με εικονικό φάρμακο για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αντιυπερτασικών φαρμάκων υπάρχουν στα παιδιά. Δεν έχει βρεθεί κάποια κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων να υπερτερεί έναντι των άλλων στην αποτελεσματικότητα όσον αφόρα την ελάττωση των τιμών της ΑΠ σε παιδιά. Η επιλογή του φάρμακου πρέπει να λαμβάνει υπόψη την πιθανή υποκείμενη αιτία της υπέρτασης, τη συχνότητα (άπαξ ημερησίως είναι προτιμότερο), τη διαθεσιμότητα της δοσολογίας, την ευκολία της χορήγησης σε ένα παιδί πχ πιο εύκολο μπορεί να χορηγηθεί ένα σιρόπι από μια κάψουλα, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και το κόστος. Η χορήγηση των φαρμάκων ξεκίνα με την χορήγηση μιας δραστικής ουσίας σε χαμηλή δόση έναρξης και εφόσον μετά τη τιτλοποίηση του δεν επιτευχτεί ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης είναι δυνατόν να προστεθεί και δεύτερη δραστική ουσία ακολουθώντας τις οδηγίες του 2016 από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης για την Υπέρταση σε παιδιά και έφηβους. Στόχος της θεραπείας σε παιδιά χωρίς νεφροπάθεια ή διαβήτη είναι τιμές κάτω από την 95η ΕΘ για την ηλικία, το φύλο και το ύψος, αν και τιμές κάτω της 90ης ΕΘ είναι προτιμότερες με βάση πρόσφατες μελέτες που δείχνουν την ύπαρξη βλαβών σε όργανα στόχους σε παιδιά με προυπέρταση. Στα παιδιά με προυπέρταση συστήνεται μη φαρμακευτική θεραπεία με αλλαγή του τρόπου ζωή και επανέλεγχος σε 6 μήνες.

Βιβλιογραφία

1. 2016 European Society of Hypertension Guidelines for the Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. ESH Meeting, Paris 2016, In Press.
2. American Academy of Pediatrics, National High Blood Pressure Educational Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004; 114: 555-576.
3. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. J Pediatr. 2007;150:640-4.
4. Sorof JM. Prevalence and consequence of systolic hypertension in children. Am J Hypertens 2002;15 (2 Pt 2): 57S-60S.
5. Stabouli S, Kotsis V, Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring and target organ damage in pediatrics. J Hypertens. 2007; 25: 1979-86.
6. Stabouli S, Kotsis V, Toumanidis S, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. Pediatr Nephrol. 2005; 20:1151-5.

Πίνακας 1.

Ορισμός και ταξινόμηση της υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους

	Παιδιά και έφηβοι έως 15 ετών ΕΘ ΣΑΠ ή/και ΔΑΠ για την ηλικία, το φύλο και το ύψος	Έφηβοι ≥ 16 ετών
Φυσιολογική	<90η ΕΘ	<130/85 mmHg
Υψηλή φυσιολογική ΑΠ	≥ 90η ΕΘ και <95η ΕΘ	130-139/85-89 mmHg
Υπέρταση	> 95η ΕΘ	> 140/90 mmHg

ESH recommendations for the management of high blood pressure in children and adolescents 2016

Ασθενής με στηθάγχη. Διάγνωση και θεραπεία

Χρυσοχόου Χριστίνα
Επιμ. Α Καρδιολογίας, Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΙΓΝΑ

Η στηθάγχη αποτελεί ένα σημαντικό φορτίο υγείας στην Ευρώπη, καθώς εμφανίζει ετήσια επίπτωση 20.000 – 40.000 ασθενείς ανά εκατομμύριο κατοίκων, και καταλαμβάνει το 2.6% του κόστους υγείας για την Ευρωπαϊκή Ένωση. Καθώς η χρόνια στηθάγχη αποτελεί ένα πολύ συχνό ιατρικό πρόβλημα, με 60-80% των ασθενών μετά από επέμβαση επαναιμάτωσης να λαμβάνουν αντιστηθαγχική θεραπεία και το 10-20% αυτών να εμφανίζει εμμένουσα στηθάγχη, η αναζήτηση νέων θεραπευτικών λύσεων αποτελεί επιτακτική θεραπεία για τη μείωση του κόστους νοσηλείας και την βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Η στηθ'αγχη μπορεί να έχει χαρακτήρα τυπικής μορφής, άτυπης ή θωρακικού πόνου. Στη διάγνωση της συνιστάται η διενέργεια μέτρησης τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας, γενικής αίματος, βασικού βιοχημικού ελέγχου συμπεριλαμβανομένων της μέτρησης λιπιδίων ορού. Η μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων έχει χαμηλότερη ένδειξη IIa και μόνο εφόσον ο ασθενής είναι πιθανό να εμφανίζει καρδιακή ανεπάρκεια. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας είναι απαραίτητη εξέταση ενώ σημαντικές πληροφορίες παρέχει η διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος για την αποτίμηση του κλάσμα τος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, την παρουσία τμηματικών υποκινησιών-ακινησιών που δηλώνουν σχαιμία ή νεκρωτική περιοχή και την μελέτη της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. ιδιαίτερα το τελευταίο έχει σημαντική αξία καθώς στον ισχαιμικό καταρράκτη με την πρόκληση ισχαιμίας (όπως πειραματικά με την απόφραξη κλάδου στεφανιαίας αρτηρίας) προκαούνται αρχικά τοπικές μεταβολικές διαταραχές, ακολουθεί η διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας και τέλος οι αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογραμα, η παρατηρούμενη ενζυμική κίνηση στην περιφερική κυκλοφορία και το κλινικό σύνδρομο. Οι κύριες διαγνωστικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση στεφανιαίας νόσου αναφέρονται στον Πίνακα 1

	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
ΗΚΓ άσκησης	45-50	85-90
Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με άσκηση	80-85	80-88
Σπινθηρογράφημα	73-92	63-87
Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφλια με δοβουταμίνη	79-83	82-86
Μαγνητική τομογραφία με δοβουταμίνη	79-88	81-91
Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με αδενοσίνη	72-79	92-95
Σπινθηρογράφημα με αδενοσίνη	90-91	75-84
Μαγνητική τομογραφία με αδενοσίνη	67-94	61-85
Αξονική στεφανιογραφία	95-99	64-83
PET	81-97	74-91

Πίνακας 1. Ευαισθησία και ειδικότητα των κυριότερων διαγνωστικων εξετάσεων

Εχει σημαντική αξία ο καθορισμός της προ-δοκιμασίας κλιν ική πιθανότητας ύπαρξης νόοσυ (pre test probability) η οποία αυξάνει με την ηλικία, τον τύπο του στηθαγχικού συνδρόμου (τυπικό, άτυπο) και

στα δύο φύλα. Ετσι αν ο ασθενής έχει χαμηλή πιθανότητα και δεν έχει χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας μπορεί να ακολουθήσει μια απεικονιστική μέθοδο ανάλογα με τα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά του (δηλαδή ασθενής με αποκλεισμό αριστεροπύ σκέλους ή παρουσία βηματοδότη δεν ε.ίναι κατάλληλος για δοκιμασία κόπωσης αλλά είναι κατάλληλος για φαρμακευτική δοκιμασία). Αλλη απεικονιστιοκή τεχνική αποτελέι ο ενδοστεφανιαίος υπέρηχος, Ο Ενδοστεφανιαίος υπέρηχος (IVUS) επιτρέπει την άμεση απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο του στεφανιαίου αυλού. Οι κύριες διαγνωστικές ενδείξεις είναι η αναγνώριση στεφανιαίας νόσου που δεν απεικονίζεται στην στεφανιογραφία, η αναγνώριση μετρίου ή απροσδιόριστου βαθμού στενώσεων (40%-75%) και η σταδιοποίηση κινδύνου των αθηρωματικών βλαβών κατά την επεμβατική αντιμετώπισηΑν η δοκιμασία επιβεβαιώσει την παρουσία στεφανιάις νόσου αλλα είναι ιδάιτερα μικρής έκτασης σε ασθενή χαμηλού κινδύνου (ετήσια θνητότητα <1%) συνιστάται ενατικοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής. Το ίδιο συνιστάται και σε ασθενείς μέσου κινδύνου που έχουν και ως εναλλακτική λύση την διενέργεια στεφανιογραφικού ελέγχου. Ο ασθενής υψηλού κινδύνου (ετήσια θνητότητα >3%) θα υποβληθεί σε στεφανιογραφία και ακολουθη επαναιμάτωση. Οι νεότερες απεικονιστικές τεχνικές μπορούν να βοηθήσουν σε υβριδική απεικόνιση με ταυτόχρονη εκτίμηση παρουσίας ισχαιμίας και ανατομικής εντόπισης στενώσεων των στεφανιαίων αγγείων.

Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2013, θέτουν ως στόχο στη σταθερή στηθάγχη την βελτίωση της πρόγνωσης και τη μείωση έως εξαφάνιση των συμπτωμάτων, ενώ επιμένουν στην εξάντληση των περιθωρίων της φαρμακευτικής αγωγής και συνιστούν την επαναιμάτωση σε κατάλληλη στεφανιαία ανατομία που θα ευεργετηθεί εμφανώς μετά την αποτυχία της συντηρητικής αντιμετώπισης για ασθενείς χαμηλού ή μέσου κινδύνου με βάση το κλινικό ιστορικό και τους παράγοντες κινδύνου. Η θεραπεία της στηθάγχης έγκειται στην μείωση της ζήτησης και στην αύξηση της προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο με στόχο την βελτίωση της στεφανιαίας ροής και την μείωση της τελοδιαστολικής πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Τα νεότερα αντιστηθαγχικά φάρμακα έχουν καταταχθεί ως διεγέρτες των δίαυλων K(Nicorandil), If αναστολείς (Ivabradine), μεταβολικώς δρώντα (Trimetazidine, Ranolazine) και αναστολείς όψιμης εισόδου Na (Ranolazine). Οι μελέτες MERLIN TIMI-36, CARISA, ERICA, MARISA ανέδειξαν τον καρδιοπροστατευτικό ρόλο της ρανολαζίνης σε ασθενείς με στηθάγχη και βραδυκαρδία, υπόταση ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ φαίνεται να έχει ευεργετική δράση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακές αρρυθμίες. Σημαντική θέση στην ανριισχαιμική θεραπεία έχει η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου (υπερλιπιδαιμίας με στόχο LDL<70 mg/dl) η αποφυγή καθιστικής ζωής, η διατροφή και η αντιαιμοπεταλικαή θεραπεία. Η απεικόνιση έχει σημαντική θέση και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία καθώς μπορεί να απεικονιστεί μείωση του ισχαιμικού φορτίου με την χορηγούμενη αγωγή σε ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε επέμβαση επαναιμάτωσης.

Βιβλιογραφία

1. Heart disease and stroke statistics —2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007;115(5):e69-e171.
2. Feldman DN, Gade CL, Slotwiner AJ, et al. Comparison of outcomes of percutaneous coronary interventions in patients of three age groups (<60, 60 to 80, and >80 years) (from the New York State Angioplasty Registry). Am J Cardiol 2006;98:1334-9.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease.N Engl J Med 2005;352:1425-35.
5. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502. [Errata, N Engl J Med 2001;345:1506, 1716.]
6. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional

risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation1999;99:779-85.
7. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. Circulation 1989;80:234-44.
8. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Dru G Evaluation (COURAGE) trial Veterans Affairs Cooperative Studies Programno. 424. Am Heart J 2006;151:1173-9.
9. Weintraub WS, Barnett P, Chen S, et al Economics methods in the Clinical Outcomes Utilizing percutaneous coronary Revascularization and Aggressive Guideline-driven drug Evaluation (COURAGE) trial. Am Heart J 2006;151:1180-5.
10. Shih JH. Sample size calculation for complex clinical trials with survival endpoints. Control Clin Trials 1995;16:395-407.
11. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations.J Am Stat Assoc 1958;53:457-81.
12. Schoenfeld DA, Tsiatis AA. A modified log rank test for highly stratified data.Biometrika 1987;74:167-75.
13. Cox DR. Regression models and lifetables.J R Stat Soc [B] 1972;34:187-220.
14. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, etal. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation (COURAGE) trial. Am J Cardiol 2007;99:208-12.
15. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Circulation 2003;108:1664-72.
16. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1988;12:56-62.
17. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-tomoderate coronary artery disease? Circulation 1988;78:1157-66.
18. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med 2006;355:2395-407.
19. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med 2005;353:1095-104.
20. Curfman GD, Morrissey S, Jarcho JA, Drazen JM. Drug-eluting coronary stents:promise and uncertainty. N Engl J Med 2007;356:1059-60.
21. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007;356:989-97.
22. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med 2007;356:998-1008.
23. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimuseluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007;356:1030-9.
24. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. Longterm outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. N Engl J Med 2007;356:1009-19.
25. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drugeluting stents. N Engl J Med 2007;356:1020-9.
26. G, Komajda M, Mugelli A, Lopez-Sendón J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. Eur J Prev Cardiol. 2016 May 24. pii: 2047487316648475.
27. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons *Circulation*. 2014;130: 1749-1767.

Is there a need for other cardiovascular risk factors besides the established risk factors?

Tziomalos Konstantinos
First Propedeutic Department of Internal Medicine, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece

Cardiovascular disease (CVD) represents the leading cause of mortality in high-income countries [1]. The cornerstone of both primary and secondary prevention of CVD (i.e. prevention of cardiovascular events in patients without and with established CVD, respectively) is the multifactorial management of all cardiovascular risk factors. In turn, the aggressiveness of management of cardiovascular risk factors is based on the cardiovascular risk. Patients with established CVD are at very high cardiovascular risk. Patients with chronic kidney disease (CKD, i.e. with estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 ml/min/1.73 m^2) and/or type 2 diabetes mellitus (T2DM) are also considered to have cardiovascular risk comparable to those with established CVD and should therefore be treated as aggressively as those with established CVD [2,3]. In all other patients, estimation of cardiovascular risk is essential for determining the targets of lipid-lowering, antihypertensive and antidiabetic treatment and to decide whether antiplatelet treatment is required.

Regarding lipid-lowering treatment, European guidelines recommend the use of SCORE to estimate cardiovascular risk in primary prevention. SCORE provides the 10-year risk for a fatal cardiovascular event based on age, gender, systolic blood pressure (SBP), total cholesterol and on whether the subject is a current smoker or not [4]. On the other hand, US guidelines recommend the use of the Pooled Cohort Risk Assessment Equations, which estimates the 10-year risk for a cardiovascular event (nonfatal and fatal myocardial infarction (MI) and nonfatal and fatal stroke) based on age, gender, race, SBP, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, presence of T2DM and on whether the subject is current smoker or not and on whether the patient is receiving antihypertensive treatment or not [5]. However, it has been reported that the Pooled Cohort Risk Assessment Equations overestimate cardiovascular risk [6]. Moreover, these Equations were derived from the US population, which is different from the European populations in the prevalence of many cardiovascular risk factors, including obesity, hypertension and smoking [6]. Therefore, it is unclear whether the Pooled Cohort Risk Assessment Equations can be applied in non-US populations. On the other hand, it should also be mentioned that the SCORE also appears to overestimate cardiovascular risk in contemporary European populations [6].

Regarding antihypertensive treatment, current European guidelines recommend that blood pressure target should be < 140/90 mmHg in all hypertensive patients, except in those with T2DM, in whom a target of < 140/85 mmHg is proposed [7]. However, the recently published Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) showed that targeting a SBP < 120 mmHg compared with a SBP < 140 mmHg reduces cardiovascular and all-cause mortality by 43 and 27%, respectively [8]. The SPRINT trial included patients with clinical or subclinical CVD other than stroke, CKD (eGFR 20-60 ml/min/1.73 m^2), an age of 75 years or older or a 10-year risk of CVD ≥ 15% on the basis of the Framingham risk score [8]. Therefore, the SPRINT also suggested that hypertension should be managed more aggressively in high-risk patients [8]. However, this trial used the Framingham risk score to estimate cardiovascular risk, which is also based on a US population and does not appear to predict

cardiovascular risk accurately in European populations [9]. Therefore, it is unclear which patients younger than 75 years without CVD or CKD should be managed more aggressively outside US.

Regarding antiplatelet treatment, European guidelines recommend against using antiplatelet agents in patients without established CVD [10]. However, according to recent US guidelines, the choice whether to administer antiplatelet agents in primary prevention should depend on the cardiovascular risk [11]. Subjects aged 50-59 years with estimated 10-year risk for CVD ≥ 10%, without increased risk for bleeding and with a life expectancy ≥ 10 years should receive low-dose aspirin [11]. In subjects 60-69 years and 10-year risk for CVD ≥ 10%, the decision to administer aspirin should be individualized [11]. On the other hand, in subjects older than 70 years or younger than 50 years, there is insufficient evidence to recommend aspirin treatment [11]. However, the estimation of 10-year cardiovascular risk is also based on the Pooled Cohort Risk Assessment Equations, with all the limitations detailed above.

Finally, regarding antidiabetic treatment, current guidelines mention that patients with established CVD should have less stringent HbA_{1c} targets [12].

Despite the limitations of current algorithms for estimating cardiovascular risk, there is a clear rationale for using them in clinical practice. These algorithms incorporate the most important cardiovascular risk factors, including age, gender, blood pressure, lipid profile, smoking and/or T2DM, which are responsible for the vast majority of cardiovascular events. Indeed, in the INTERHEART study (n = 15,152 patients with MI and 14,820 controls from 52 countries), blood pressure, lipid profile, smoking and T2DM accounted for more than 90% of cases of MI in both genders and at all ages [13]. In the INTERSTROKE study (n = 2,337 patients with ischemic stroke and 3,000 controls from 22 countries), blood pressure, lipid profile and smoking also accounted for more than 90% of cases of ischemic stroke in both genders and at all ages [14]. In a more recent meta-analysis of 18 cohort studies (n = 257,384), subjects 55 years-old with optimal blood pressure (< 120/80 mmHg) and lipid levels (total cholesterol < 180 mg/dl) who did not smoke and did not have T2DM, had extremely low lifetime risk for cardiovascular events [15].

In the last decades, several novel cardiovascular risk factors have been identified. Many of these risk factors predict cardiovascular events independently of the established risk factors (i.e. age, gender, blood pressure, lipid profile and smoking) that are included in the SCORE and Pooled Cohort Risk Assessment Equations. However, most of these novel risk factors do not appear to be able to affect the management of patients without established CVD. Indeed, the addition of these risk factors to the cardiovascular risk estimation equations does not appear to increase the ability of these equations to discriminate risk and does not reclassify patients to a different risk category (low, intermediate or high-risk). This is particularly relevant for patients who are at intermediate cardiovascular risk and for which it is difficult to decide on the targets of antihypertensive and lipid-lowering treatment and on whether antiplatelet agents are recommended. None of these novel risk factors appear to be able to reclassify a clinically meaningful proportion of intermediate risk patients to the higher risk category.

Elevated high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels are a marker of subclinical in-

flammation and are independently associated with increased cardiovascular risk [16]. However, in a recent analysis of 52 prospective studies (n = 246,699 subjects without a history of CVD), the addition of hs-CRP levels to the traditional cardiovascular risk factors improved the C-statistic, a marker of risk discrimination, by only 0.004 and resulted in a net reclassification improvement of only 1.5% [17]. The same analysis showed that measuring hsCRP levels in intermediate risk patients would help prevent only one CVD event over a period of 10 years for every 440 patients screened [17].

Several other circulating biomarkers have been associated with increased cardiovascular risk, e.g. brain natriuretic peptide and lipoprotein(a) [18,19]. However, evaluating several biomarkers in the same subject also does not appear to improve risk discrimination. In the Framingham Heart Study (n = 3,209), the addition of 10 biomarkers, including hsCRP, brain natriuretic peptide, and fibrinogen levels and the urinary albumin/creatinine ratio did not affect risk classification over that provided from traditional cardiovascular risk factors [20]. In the Cardiovascular Health study (n = 5,808), the evaluation of 6 biomarkers, including hsCRP, interleukin 6 and lipoprotein(a), also did not improve risk stratification [21].

Increased carotid intima-media thickness (cIMT) is a marker of subclinical atherosclerosis and is independently associated with increased cardiovascular risk [22]. However, in a recent meta-analysis of 14 population-based cohorts (n = 45,828), the addition of cIMT to the Framingham risk score did not change the C-statistic [23]. Moreover, in intermediate risk patients, measuring cIMT resulted in a net reclassification improvement of only 3.8% [23].

Coronary artery calcification (CAC) is another marker of subclinical atherosclerosis that independently predicts cardiovascular risk [24]. In a recent systematic review of 9 studies (total n = 31,397), it was reported that adding CAC to a cardiovascular risk prediction equation improved the C-statistic by 0.04 to 0.09 [25]. In addition, in 4 studies that evaluated the net reclassification improvement conferred by measuring CAC (total n = 13,969), this improvement ranged between 14 and 24% [25]. Therefore, CAC appears to be more promising than other cardiovascular risk factors in improving risk discrimination. However, measurement of CAC incurs the risk of radiation exposure and is expensive [26]. Moreover, CAC represents a later stage of atherosclerosis and is frequently absent in young subjects, limiting its value in this age group [26].

In view of these data, recent guidelines issued by the American College of Cardiology and the American Heart Association state that if treatment decision is uncertain after estimating cardiovascular risk with the Pooled Cohort Risk Assessment Equations, measurement of hsCRP or CAC score may be considered (Grade E (expert opinion), Class of recommendation IIb (usefulness less well established), level of evidence B (limited populations evaluated) [26]. In contrast, routine measurement of cIMT is not recommended in patients without established CVD (level of evidence B (limited populations evaluated) [26].

In conclusion, estimation of cardiovascular risk is essential for deciding whether to administer antihypertensive, lipid-lowering and antiplatelet treatment and to define treatment targets. The traditional cardiovascular risk factors, i.e. age, gender, blood pressure, lipid profile, smoking and T2DM are present in almost all patients who suffer a cardiovascular event. Therefore, risk prediction equations that incorporate these risk factors and are derived from the popu-

lation in question should be used to estimate cardiovascular risk. On the other hand, other cardiovascular risk factors and markers of subclinical atherosclerosis do not appear to be useful in risk discrimination despite their independent association with cardiovascular events.

References

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015, 36:2696-2705
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015, 314:52-60
3. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N et al; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012, 380:807-814
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011, 217:3-46
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014, 129(25 Suppl 2):S1-45
6. Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, Greenland P, Graham IM, Steyerberg EW et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA* 2014, 311:1416-1423
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013, 31:1281-1357
8. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015, 373:2103-2116
9. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006, 92:1752-1759
10. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012, 33:1635-1701
11. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary

Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016 Apr 12 [Epub ahead of print]

12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015, 38:140-149

13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364:937-952

14. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P et al; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010, 376:112-123

15. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012, 366:321-329

16. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet 2010, 375:132-140

17. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012, 367:1310-1320

18. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009, 302:412-423

19. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation* 2009, 120:2177-2187

20. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006, 355:2631-2639

21. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005, 293:1737-1745

22. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007, 115:459-467

23. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012, 308:796-803

24. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM et al; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/AHA 2007 clinical expert con-

sensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49:378-402

25. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012, 98:177-184

26. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014, 129(25 Suppl 2):S49-73

Ασθενής με 130 mg/dl LDL-C, 320 mg/dl και σακχαρώδη διαβήτη. Αντιμετώπιση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου.

Άθυρος Βασίλειος
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Α.Π.Θ

Άνδρας 62 ετών πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 από 20ετίας και προσέρχεται στο ιατρείο για έλεγχο. Ο ασθενής είναι καπνιστής (15 τσιγάρα/ημέρα Χ 30 έτη), έχει δείκτη μάζας σώματος (BMI) = 32 Kg/m2, περίμετρο μέσης 115 cm και αρτηριακή πίεση 150/90 mmHg. Το οικογενειακό ιστορικό του είναι θετικό για πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο.

Πριν 2 χρόνια: T-CHOL 202 mg/dL, LDL-CHOL 130 mg/dL, τριγλυκερίδια 320 mg/dL, HDL-CHOL 33 mg/dL. Ο ασθενής τέθηκε σε υγιεινοδιαιτητικά μέτρα + simvastatin 20 mg.

Πρόσφατα εργαστηριακά
Γλυκόζη 139 mg/dL, Κρεατινίνη 1.0 mg/dL, e-GFR 75 mL/min/1,73 m^2, LDL-C 76 mg/dL, τριγλυκερίδια 273 mg/dL , HDL-C 35 mg/dL, TSH=2,4, γεν. ούρων μικρολεκωματινουρία, ουρικό οξύ 9.2 mg/dL. Χορηγήθηκε συνδυασμός στατίνης και φαινοφιμπράτης. Τα αποτελέσματα στην εικόνα 1.

Εικόνα 1

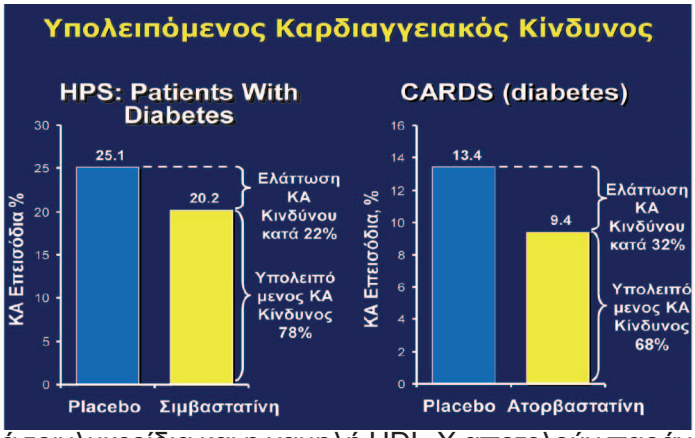
Χορήγηση συνδυασμού στατίνης φιμπράτης

Μετά από 3 μήνες θεραπεία

	Αρχικές Τιμές	Μετά τη χορήγηση Simva 20mg	Μετά τη χορήγηση Στατινη 40 +Φαίνοφιμ ράτη	Διαφορά
LDL CHOL	130 mg/dL	75 mg/dL	70 mg/dL	-7%
HDL CHOL	33 mg/dL	35 mg/dL	38 mg/dL	+11%
TGs	320 mg/dL	273 mg/dL	149 mg/dL	-43%
Ουρικό	9,1 mg/dL	9,2 mg/dL	6,6 mg/dL	-28%

Παρά την επίτευξη των στόχων για τη χαμηλής-πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) χοληστερόλη, και τη ρύθμιση των άλλων αναστρέψιμων παραγόντων καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, Σ. Διαβήτης, παχυσαρκία, κάπνισμα, έλλειψη άσκησης) σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, οι ασθενείς εξακολουθούν να διατρέχουν υψηλό υπολειπόμενο κίνδυνο εμφραγμάτων ή αγγειακών επεισοδίων (εικόνα 1). Δηλαδή για κάθε 100 άτομα που θα εμφάνιζαν ένα ΚΑ σύμβαμα (όπως αυτοί που έπαιρναν εικονικό φάρμακο στη μελέτη CARDS) γλιτώνουμε τους 37, αλλά οι 63, παρά την άριστη ρύθμιση όλων των μειζόνων μεταβλητών παραγόντων κινδύνου, παθαίνουν ένα έμφραγμα ή ένα εγκεφαλικό ή πεθαίνουν (υπολειπόμενος ΚΑ κίνδυνος). Βέβαια δεν είναι δυνατό να γίνουμε αθάνατοι, γιατί υπάρχουν και οι μη αναστρέψιμοι παράγοντες ΚΑ κινδύνου, αλλά φαίνεται ότι ρυθμίζοντας αποτελεσματικά τους υπόλοιπους (πλην της LDL-Χ) λιπιδαιμικούς παράγοντες κινδύνου (υψηλά τριγλυκερίδια και χαμηλή HDL-Χ) μπορεί να έχουμε ένα καλύτερο αποτέλεσμα και να ελαττώσουμε περαιτέρω τα ΚΑ συμβάματα, γιατί ο υπολειπόμενος ΚΑ κίνδυνος θεωρείται ότι οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία [υψηλή LDL-Χ, υψηλά τριγλυκερίδια, αυξημένη αποπρωτεΐνη Β (μικρά πυκνά αθηρογόνα σωματίδια LDL) και χαμηλή HDL-Χ].

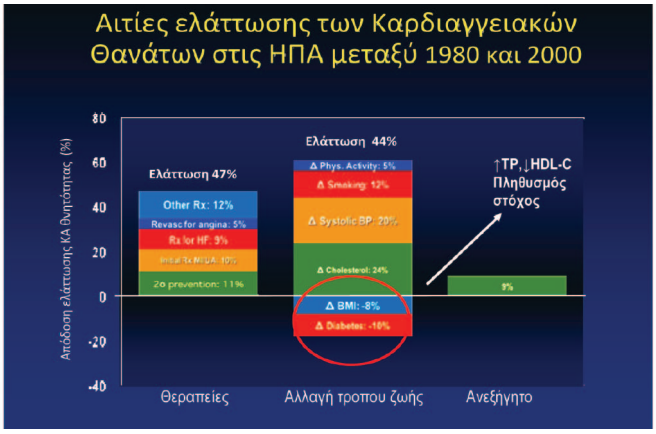
Εικόνα 2



Τα στοιχεία ότι τα υψηλά τριγλυκερίδια και η χαμηλή HDL-X αποτελούν παράγοντες ΚΑ κινδύνου προέρχονται από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες όπως η Framingham (70 χρόνια παρακολούθησης 4 γενεών Αμερικανών) και η PROCAM (12 χρόνια παρακολούθηση 12.000 βιομηχανικών εργατών στη Γερμανία). Αυτό που καθιστά τα δεδομένα των επιδημιολογικών μελετών περισσότερο έγκυρα είναι η επιβεβαίωσή τους από μελέτες παρέμβασης με στατίνες. Π.χ η μελέτη Treating to New Targets (TNT-ατορβαστατίνη 80 mg/ημ. έναντι 10mg/ημ. σε 10.001 στεφανιαίους ασθενείς) έδειξε ότι για την ίδια (καλή) τιμή LDL-X (<70 mg/dl), και χωρίς να διαφέρουν άλλοι παράμετροι, όσοι είχαν HDL-X <37 mg/dl είχαν διπλάσια πιθανότητα να πάθουν ένα ΚΑ σύμβαμα σε σύγκριση με αυτούς που είχαν >55 mg/dl. Η μελέτη PROVE IT TIMI 22 (40 mg πραβαστατίνης έναντι 80 mg ατορβαστατίνης σε 4.162 ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα) έδειξε ότι παρά την επίτευξη τιμών LDL-X <70 mg/dL με υψηλές δόσεις στατινών, οι ασθενείς με τιμές τριγλυκεριδίων ≥200 mg/dL παρουσίαζαν 56% αύξηση στην πιθανότητα θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή νέου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε σύγκριση με αυτούς που είχαν τριγλυκεριδίων ≤200 mg/dL. Τέλος στη μελέτη ACCORD Lipid (5.518 διαβητικοί ασθενείς) αυτοί που είχαν αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, παρά την επίτευξη του στόχου για την LDL-X παρουσίαζαν 70% παραπάνω κίνδυνο για ΚΑ σύμβαμα στα 5 χρόνια που διήρκεσε η μελέτη.

Αυτά σε επίπεδα μελετών. Σε πληθυσμιακό επίπεδο η κατάσταση είναι πολύ σοβαρότερη. Στον ενήλικα πληθυσμό των ΗΠΑ, 200 περίπου εκατομμύρια άνδρες και γυναίκες, από το 1980 - 2000 συνέβη μια σημαντική ελάττωση της ΚΑ θνητότητας (οι θάνατοι ελαττώθηκαν κατά 340.000 το 2000 σε σύγκριση με 20 χρόνια πριν). Αυτό αποδόθηκε κατά 47% σε φαρμακευτική αγωγή για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των ΚΑ επεισοδίων και στην επεμβατική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου και κατά 44% σε τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου από αλλαγή του τρόπου ζωής (ελάττωση του καπνίσματος, αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και της χοληστερίνης) (εικόνα 2).

Εικόνα 3



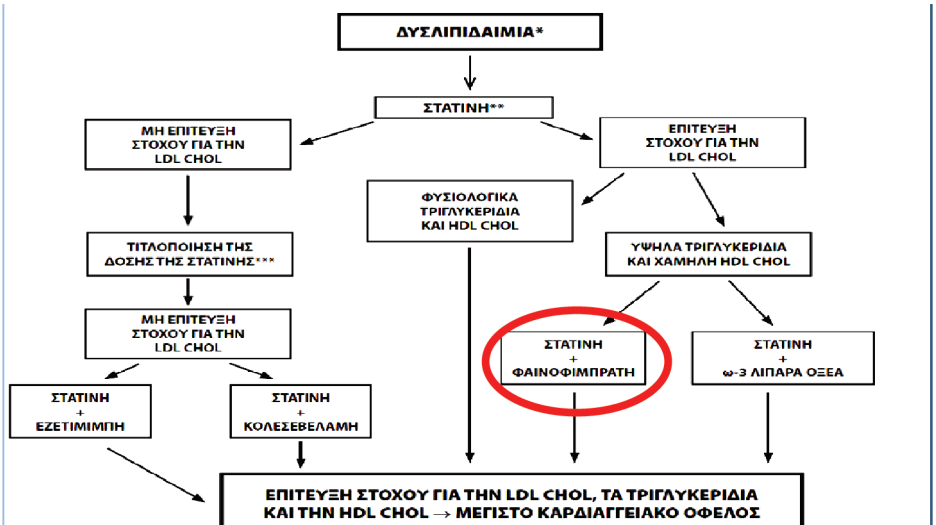
Η μείωση των θανάτων από αλλαγή του τρόπου ζωής θα ήταν πολύ μεγαλύτερη εάν δεν υπήρχε μια αντίρροπη τάση για αύξηση της θνητότητας κατά 8% από αύξηση της παχυσαρκίας και κατά 10% από αύξηση του διαβήτη τύπου 2. Αυτές όμως είναι οι δύο κατηγορίες ασθενών που παρουσιάζουν αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία και έχουν υψηλό υπολειπόμενο ΚΑ κίνδυνο. Δεν ελήφθη αυτό υπόψη και κατεβλήθη το τίμημα της αύξησης της ΚΑ θνητότητας κατά 18% αθροιστικά.

Για να αποφύγουμε το δυσάρεστο αυτό γεγονός στο μέλλον δημιουργήθηκε η Πρωτοβουλία Μείωσης του Υπολειπόμενου ΚΑ κινδύνου (Relative Risk Reduction initiative - R3i), η οποία είναι ένας παγκόσμιος επιστημονικός μη κερδοσκοπικός οργανισμός που συστάθηκε για να αντιμετωπίσει αυτό το ιδιαίτερα σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Η τροποποίηση του τρόπου ζωής με τη διατροφή και άσκηση είναι ένα σημαντικό και αποτελεσματικό, όταν υλοποιείται, πρώτο βήμα για τη μείωση του υπολειπόμενου ΚΑ κινδύνου. Το επόμενο βήμα είναι η φαρμακευτική θεραπευτική παρέμβαση με στόχο την επίτευξη όλων των στόχων των λιπιδίων. Συχνά αυτή είναι απολύτως απαραίτητη.

Σύμφωνα με το θεραπευτικό αλγόριθμο της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (εικόνα 3) τη βάση οποιασδήποτε υπολιπιδαιμικής θεραπευτικής αγωγής αποτελούν οι στατίνες. Εάν επιτευχθεί ο στόχος της LDL-X με στατίνη και παραμένουν εκτός στόχων τα τριγλυκερίδια και η HDL-X τότε πηγαίνουμε σε θεραπείες συνδυασμού στατίνης με την προσθήκη ωμέγα- 3 λιπαρών οξέων (Ω3ΛΟ) ή φιμπράτης.

Εικόνα 4

Θεραπευτικός αλγόριθμος από τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης



*Αν τριγλυκερίδια νηστείας >500 mg/dL συνιστάται η άμεση χορήγηση μίας φιμπράτης ή/και ω-3 λιπαρών οξέων
**Για την επίτευξη του στόχου της αγωγής συνιστάται η χορήγηση μιας στατίνης σε δόση που αναμένεται να επιτύχει το στόχο της θεραπείας
***Κάθε διπλασιασμός της δόσης μίας στατίνης οδηγεί σε 6% περαιτέρω ελάττωση της LDL CHOL
LDL CHOL=LDL χοληστερόλη, HDL CHOL=HDL χοληστερόλη, TRG = τριγλυκερίδια

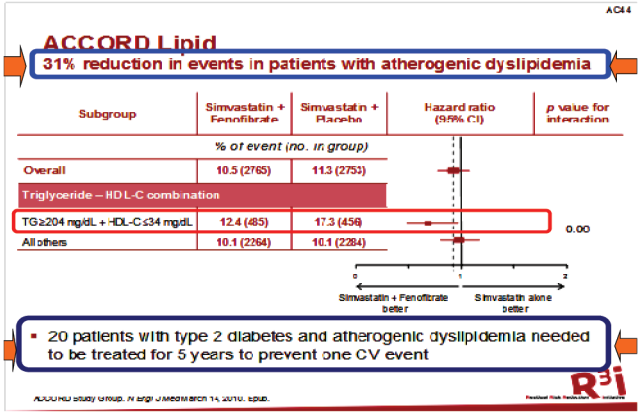
Σχήμα 2. Αλγόριθμος φαρμακευτικής θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με δυσλιπιδαιμία.

1. Τα Ω3ΛΟ. Τα κεκαθαρμένα είναι χρήσιμα για την αντιμετώπιση του υπολειπόμενου ΚΑ κινδύνου, κυρίως της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Μπορούν με ασφάλεια να συνδυαστούν με στατίνες και είναι ιδιαίτερα χρήσιμα σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (πολύ συχνή στο μεταβολικό σύνδρομο ή/και Σ. Διαβήτη). Τα Ω3ΛΟ απεδείχθησαν σε στεφανιαίους ασθενείς ότι ελαττώνουν την ολική θνητότητα, κυρίως από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

2. Οι φιμπράτες (μόνο φαινοφιμπράτη σε συνδυασμό με στατίνη) μειώνουν τα τριγλυκερίδια και αυξάνουν την HDL-X. Χορηγούνται ως μονοθεραπεία σε άτομα με πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (>500mg/dl), ίσως και σε συνδυασμό με Ω3ΛΟ, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας. Σε συνδυασμό με στατίνες προτείνεται η χρησιμοποίηση μόνο της φαινοφιμπράτης που δεν εμφανίζει σημαντικού βαθμού αλληλεπίδραση με τις στατίνες και για αυτό το λόγο δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. αύξηση τρανσαμινασών ή πρόκληση μυοσίτιδας), ένα εύρημα που επιβεβαιώθηκε από αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών (ACCORD). Η ασφάλεια αυτή του συνδυασμού συνδυάζεται και με υψηλή αποτελεσματικότητα στη συνολική ρύθμιση του λιπιδαιμικού προφίλ.

Ο συνδυασμός στατίνης-φιμπράτης είναι πρακτικά το μόνο όπλο που έχουμε στη διάθεσή μας για τη αντιμετώπιση του υπολειπόμενου ΚΑ κινδύνου. Στην μελέτη ACCORD δοκιμάστηκε μια θεραπευτική στρατηγική που χρησιμοποιεί την φαινοφιμπράτη για την αύξηση της HDL-X και την ελάττωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων μαζί με στατίνη για να μειωθεί το ποσοστό των ΚΑ παθήσεων σε σύγκριση με την στρατηγική που χρησιμοποιεί μόνο στατίνη.

Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στα ΚΑ συμβάματα στο σύνολο του πληθυσμού με την επιπρόσθετη λήψη φιμπράτης. Βρέθηκε όμως ότι η ομάδα της μικτής (αθηρογόνου) δυσλιπιδαιμίας είχε αυξημένο ΚΑ κίνδυνο μέχρι και 70%. Σε αυτή ακριβώς την ομάδα η προσθήκη φαινοφιμπράτης στη σιμβαστατίνη μείωσε τον ΚΑ κίνδυνο κατά 31% απ' ότι η στατίνη μόνη της (Εικόνα 4).



Εικόνα 5

Εάν λάβει κανείς υπόψη του ότι η φαινοφιμπράτη ελάττωσε και την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (πρώτη αιτία τύφλωσης παγκοσμίως), τη νεφροπάθεια και τους ακρωτηριασμούς από διαβήτη (πρώτη αιτία ακρωτηριασμού παγκοσμίως) έχουμε κλινικό όφελος και από την ελάττωση του υπολειπόμενου μικρο-αγγειοπαθητικού ΚΑ κινδύνου.
Σήμερα έχουν κυκλοφορήσει στη χώρα μας δυο σταθεροί συνδυασμοί στατίνης φαινοφιμπράτης. Ένας με 20 ή 40 mg σιμβαστατίνης και 145 mg φαινοφιμπράτης και ένας άλλος με 40 mg πραβαστατίνης και 160 mg φαινοφιμπράτης, με στόχο την βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών στην υπολιπιδαιμική αγωγή και την ελάττωση του υπολειπόμενου ΚΑ κινδύνου.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η αθηρογόνος (μικτή) (δυσ-)υπερ-λιπιδαιμία που σχετίζεται με τον υπολειπόμενο ΚΑ κίνδυνο αυξάνει σημαντικά τα ΚΑ συμβάματα (μέχρι και 70% μέσα σε μια 5-ετία) και ότι η χορήγηση συνδυασμού στατίνης-φιμπράτης μπορεί να τα ελαττώσει σημαντικά, πέραν του επιπέδου που τα ελαττώνει η μονοθεραπεία με στατίνη. Λαμβάνοντας υπόψη και τα μικρο-αγγειοπαθητικά οφέλη (κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς) ο συνδυασμός στατίνης φιμπράτης είναι ιδανικός για την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία και αποτελεί μια (μακροχρόνια) ασφαλή θεραπευτική επιλογή.

Τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου και η αντιμετώπισή τους

Θεοδωρακοπούλου Βασιλική, Γανωτάκης Εμμανουήλ
Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης

Εισαγωγή

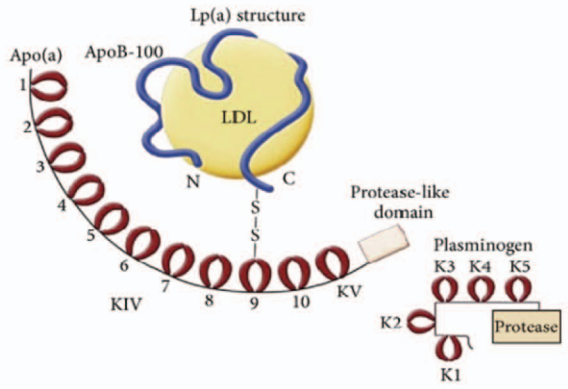
Η λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)] είναι μια τροποποιημένη μορφή της LDL-χοληστερόλης ηπατικής προέλευσης.[1], Τα επίπεδά της στη πειοψηφία του γενικού πληθυσμού είναι χαμηλά, καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό γενετικά με αυτοσωμικό επικρατή τύπο, δεν σχετίζονται με το φύλο, την ηλικία ή με άλλους παράγοντες κινδύνου και επιπλέον δεν επηρεάζονται από τη διατροφή, την άσκηση ή άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. [2] Ο φυσιολογικός ρόλος της δεν είναι απολύτως σαφής, όπως επίσης δεν είναι απολύτως εξακριβωμένος και ο μηχανισμός καταβολισμού της, αλλά έχει αποδειχτεί ότι συμμετέχει ο νεφρικός ιστός.[2,3]

Οι επιδράσεις της στο αγγειακό σύστημα δεν είναι επακριβώς γνωστές. Μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η Lp(a) εισέρχεται στον έσω χιτώνα των αρτηριών και φαίνεται να συμμετέχει στις διεργασίες της αθηροσκλήρωσης όπως τη φλεγμονή, τη θρόμβωση και το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων.[4]

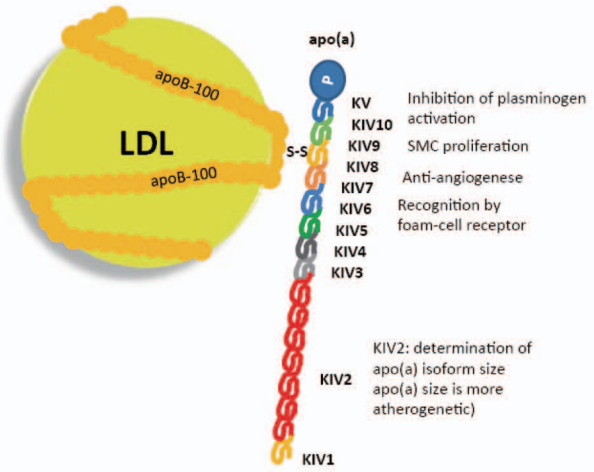
Υπάρχουν σημαντικά δεδομένα που δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα αποτελούν έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (**KAN**) [επίπεδα >50 mg/dl, σχετίζονται με τουλάχιστον 50% μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο], ιδιαίτερα σε άτομα με αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και επιπλέον σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών νοσημάτων.[5-7]

Δομή της Lp(a) και της απολιποπρωτεΐνης (a).

Η Lp(a) αποτελείται από ένα μόριο LDL-χοληστερόλης, στο οποίο μια γλυκοπρωτεΐνη μεγάλου ΜΒ, η απολιποπρωτεΐνη (a) [apo(a)], συνδέεται ομοιοπολικά με την απολιποπρωτεΐνη B-100 με δισουλφιδικό δεσμό. Η apo(a), η χαρακτηριστική λιποπρωτεΐνη της Lp(a), παρουσιάζει ομολογία κατά 80% με το πλασμινογόνο (μια πρωτεΐνη του πλάσματος που όταν ενεργοποιείται διαλύει τους θρόμβους) και ειδικότερα με τις επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες των αμινοξέων, τα χαρακτηριστικά "*kringles*" του μορίου (**Σχήμα** 1).[**8**] Λόγω αυτής της δομικής ομοιότητας, η Lp(a) παρεμβαίνει στην ινωδόλυση. Ανταγωνίζεται το πλασμινογόνο στη σύνδεσή του με το ινώδες ή το ενδοθήλιο με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η ινωδόλυση και να στρέφεται ο μηχανισμός πήξεως προς τη θρόμβωση. Το μόριο της apo(a) περιέχει πολλαπλά αντίγραφα του *kringle*-IV (K-IV) εμφανίζοντας σημαντική ετερογένεια μεγέθους (πολυμορφισμό) καθώς και ένα αντίγραφο K-V (**Σχήμα** 2).[**9**]



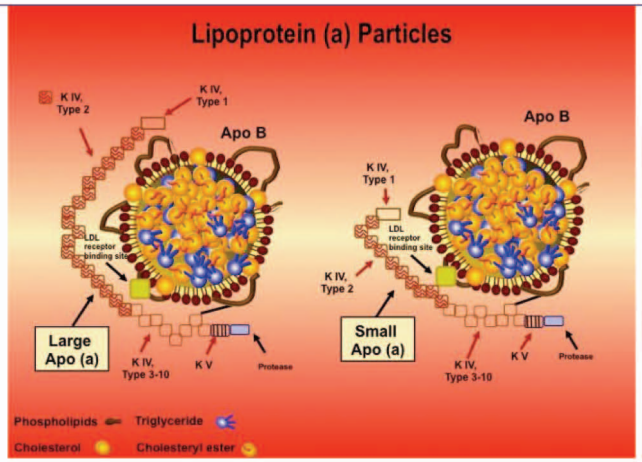
Σχήμα 1: Η apo(a) έχει σημαντική ομοιότητα με το πλασμινογόνο. Αποτελείται από ένα αδρανές τμήμα πρωτεάσης και πολλές επαναλήψεις τμημάτων *kringle* (*1 kringle-V* και *10 διαφορετικούς τύπους kringle-IV*, με τον τύπο 2 (K-IV2) να επικρατεί.



Σχήμα 2: Lp(a): ένα μόριο LDL συνδέεται με δισουλφιδικό δεσμό με την apo(a), η οποία σχηματίζεται από διαφορετικούς τύπους των αποκαλούμενων "*kringles*" (*K*). Ο αριθμός των K-IV τύπου 2 (K-IV2) καθορίζουν το μέγεθος των ισομορφών της apo(a) και φαίνεται να είναι ζωτικής σημασίας για τις αθηρογόνες ιδιότητες της.[**9**]

Γενετικοί και μη παράγοντες που επηρεάζουν την Lp(a):

(α) ***Γενετικοί παράγοντες***: Η Lp(a) του πλάσματος ελέγχεται πρωτίστως γενετικά. Σε οικογένειες χωρίς οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ο πολυμορφισμός στο γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα 6 και κωδικοποιεί την apo(a) [LPA γονίδιο] (Online Mendelian Inheritance in Man [MIM] 152200), μπορεί να εξηγήσει τη μεταβλητότητα των επιπέδων της Lp(a) σε ποσοστό >90%.[**10**] Ένας σημαντικός πολυμορφισμός του LPA γονιδίου είναι ο πολυμορφισμός του μεγέθους του K-IV τύπου 2 (K-IV2), ο οποίος έχει σαν αποτέλεσμα μεγάλο αριθμό διαφορετικού μεγέθους ισομορφών της apo(a).[11-13] (**Σχήμα** 3) Υπάρχει μια ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους της apo(a) και των επιπέδων της Lp(a). [14-16] Στον γενικό πληθυσμό, η διακύμανση των επιπέδων της Lp(a) καθορίζεται σε μεγάλο ποσοστό (30%-60%) από αυτούς τους πολυμορφισμούς.[**17**]



Σχήμα 3: Δυο σωματίδια Lp(a) με διαφορετικά μεγέθη της apo(a). [**13**]

(β) **Μη γενετικοί παράγοντες:** Παθήσεις των νεφρών, του ήπατος, οι ορμόνες καθώς και φάρμακα επηρεάζουν τα επίπεδα της Lp(a).

Ο ρόλος των νεφρών: τόσο το νεφρωσικό σύνδρομο, όσο και η τελικού σταδίου νεφρική νόσος αυξάνουν τα επίπεδα της Lp(a) κατά 2-3 φορές, πιθανώς με διαφορετικούς μηχανισμούς.[**18**] Στο μεν

νεφρωσικό σύνδρομο φαίνεται να αυξάνει η βιοσύνθεση, ενώ στα τελικά στάδια της νεφρικής νόσου μειώνεται ο καταβολισμός της. Επιπλέον, στη χρόνια νεφρική νόσο (σπειραματική διήθηση <70 ml/min), η apo(a) των ούρων μειώνεται σημαντικά, με αποτέλεσμα αυξάνουν τα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα.[**19**].

Ηπατικά νοσήματα: το ήπαρ αποτελεί το κύριο όργανο σύνθεσης της Lp(a). Δεν εκπλήσσει λοιπόν το γεγονός ότι σε ηπατικά νοσήματα (π.χ. χολόσταση) η Lp(a) είναι μειωμένη. Τοξικές επίσης στο ήπαρ ουσίες ήπαρ π.χ. οινόπνευμα, διάφορα φάρμακα, έχουν επίσης αποδειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα της Lp(a).
Συνοπτικά οι επιπτώσεις των γενετικών και μη παραγόντων φαίνονται στους **πίνακες 1, 2, 3**. [**9**]

Η Lp(a) στον σακχαρώδη διαβήτη: τα δεδομένα για την Lp(a) στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) είναι αντικρουόμενα. Σε νεαρά παιδιά με ΣΔτ1 δεν βρέθηκε συσχέτιση, ενώ η θετική συσχέτιση σε ενήλικες με ΣΔτ1 φαίνεται να είναι έμμεση, επειδή πολλοί από τους ασθενείς παρουσίαζαν ταυτόχρονα νεφρική νόσο.[**20**] Στο ΣΔτ2 έχουν αναφερθεί υψηλά και χαμηλά επίπεδα Lp(a) πιθανόν λόγω του ότι η παθογένεια του ΣΔτ2 είναι πολύπλοκη. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι άτομα με χαμηλά επίπεδα Lp(a) σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ και αντίστροφα, αλλά η συσχέτιση αυτή δεν φαίνεται να είναι αιτιολογική.[**21**]

Μέτρηση της Lp(a) του πλάσματος:
Για τη μέτρηση της Lp(a) έχουν χρησιμοποιηθεί όλα τα είδη των ανοσοχημικών μεθόδων. Το κύριο πρόβλημα για την ακριβή μέτρηση των επιπέδων της είναι η ετερογένεια του μεγέθους της apo(a), η οποία οφείλεται σε σειρά επαναλήψεων των kringle-IV (11-52). Έτσι, αρκετές από αυτές δεν είναι ευαίσθητες γιατί δεν μπορούν να διακρίνουν τις ισομορφές της apo(a) και εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με το πλασμινογόνο, με αποτέλεσμα να υπερ- ή υποεκτιμούν τα επίπεδα της Lp(a).[**22,23**]
Είναι αναγκαία η καθιέρωση διεθνούς προτύπου συστήματος αναφοράς η οποία θα επιτρέψει την εναρμόνιση των προσδιορισμών της Lp(a) μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων.
Ως μέθοδος επιλογής θεωρείται η ανοσοθολοσιμετρική ανάλυση με χρήση σωματιδίων. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων της Lp(a) με τη μέθοδο αυτή είναι ανεξάρτητα από το μέγεθος της apo(a) και των επαναλήψεων των *kringle*-IV.[**24**]

Καρδιαγγειακός κίνδυνος:
Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ αυξημένων επιπέδων Lp(a) και ΚΑΝ και ιδιαίτερα της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), φάνηκε αρχικά από σχετικά μικρές συγχρονικές (cross-sectional) και αναδρομικές επιδημιολογικές μελέτες. Η μεγαλύτερη προοπτική ανάλυση της σχέσης μεταξύ αυξημένης Lp(a) και ΣΝ σε 2.047 ασθενείς και 3.921 μάρτυρες, βρήκε σχετικό κίνδυνο [odds ratio] 1.60 (95% CI 1.38-1.85) μεταξύ του ανώτερου και κατώτερου τριτημορίου των επιπέδων της Lp(a) έναρξης, μετά την προσαρμογή στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου.[**25**]

Τα καλύτερα όμως στοιχεία που συνοψίζουν την συσχέτιση μεταξύ Lp(a) και ΚΑΝ προέρχονται από μετα-ανάλυση 36 προοπτικών μελετών με >120.000 συμμετέχοντες και δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου τόσο για την εμφάνιση ΣΝ (σχετικός κίνδυνος 1.13 για κάθε κατά μια σταθερή απόκλιση αύξηση της Lp(a), όσο και για την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ (σχετικός κίνδυνος 1.10 για κάθε αύξηση της Lp(a) κατά 1 σταθερή απόκλιση). Στη μελέτη αυτή η σχέση μεταξύ Lp(a) και κινδύνου ΣΝ είναι συνεχής.[**26**] Η συνεχής και ισχυρή συσχέτιση επιβεβαιώνεται και σε μελέτες γενετικής τυχαιοποίησης.[**27-29**] Αυξημένα επίπεδα Lp(a) ανευρίσκονται συχνότερα σε ασθενείς με πρώιμη ΣΝ. Μια μελέτη έδειξε ότι 18.6% των ασθενών με πρώιμη ΣΝ είχαν αυξημένα επίπεδα Lp(a) και εξ αυτών, 12.7% δεν είχαν άλλη διαταραχή των λιπιδίων.[**30**] Η Lp(a) σχετίζεται επίσης με ασταθή στηθάγχη [**31**], ενώ σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο συμβάν τα επίπεδα της Lp(a) αποτελούν προγνωστικό δείκτη καρδιακού θανάτου.[**32**] Τέλος συστηματική ανασκόπηση 40 μελετών με 58.000 συμμετέχοντες, έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος ΣΝ σε εκείνους με μικρές ισο-

μορφές apo(a) (≤22 επαναλήψεις KIV2) ήταν 2.08 (95% CI 1.67-2.58) συγκριτικά με εκείνους με μεγάλες ισομοφές.[**33**]

Θεραπεία:
Δεν υπάρχει αποτελεσματική, μακροπρόθεσμη φαρμακευτική θεραπεία που να μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της Lp(a) με εξαίρεση το νικοτινικό οξύ και τη χρήση ορμονικής υποκατάστασης στις μετεμμηνοπαυστικές γυναίκες. Σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό μπορεί επίσης να μειωθούν τα επίπεδα της Lp(a) μετά από επαρκή υποκατάσταση (**Πίνακας** 4). Η μονοθεραπεία με στατίνες δεν μειώνει τον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο από τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a), ενώ τα νεότερα υπολιπιδαιμικά φάρμακα όπως οι αναστολείς της CETP, το antisense ολιγονουκλεοτίδιο mipomersen, οι αναστολείς της PCSK9 και η λομιταπίδη φαίνεται ότι μειώνουν σημαντικά τα επίπεδά της.[**9**]
Προς το παρόν αποτελεσματική μείωση των επιπέδων της Lp(a) επιτυγχάνεται με αφαίρεση [LDL/Lp(a)-αφαίρεση], η οποία μειώνει τα επίπεδα της Lp(a) κατά 50-60%.[**34**] Πρόσφατη μελέτη σε 120 ασθενείς, έδειξε ότι η μείωση των πολύ υψηλών επιπέδων της Lp(a) με αφαίρεση σε άτομα υψηλού κινδύνου υπό επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή μπορεί να μειώσει σημαντικά και με ασφάλεια τα επίπεδα όχι μόνο της Lp(a) αλλά και την επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων.[**35**] Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή είναι επεμβατική, δαπανηρή και χρονοβόρα.

Πότε θα πρέπει να μετριέται η Lp(a)
Ακόμη και σήμερα δεν υπάρχει ομοφωνία για το πότε θα πρέπει να μετριέται και πως πρέπει να αντιμετωπίζονται τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a). Και τούτο γιατί αφ' ενός δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτή μέθοδος μέτρησης και αφ΄ ετέρου λόγω έλλειψης αποτελεσματικών φαρμάκων για τη μείωση της Lp(a) σε μεγάλες ομάδες πληθυσμού. Σύμφωνα με τις με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, ο προσδιορισμός της Lp(a) με αξιόπιστες μεθόδους (ανοσοθολοσιμετρία ή ELISA) συνιστάται σε άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε άτομα ενδιάμεσου και υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, σε άτομα με κληρονομικό αναμνηστικό πρώιμης ΚΑΝ, και τέλος σε ασθενείς με 10-ετή κίνδυνο θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων >3%. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε αιμοκαθαρόμενους και ασθενείς με νεφρική νόσο.[**2**]

Συμπερασματικά: η Lp(a) παραμένει μια από τις πλέον αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες και ίσως ο ισχυρότερος γενετικός παράγοντας κινδύνου αγγειακής νόσου. Τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) προάγουν την αθηροσκλήρωση και τη θρόμβωση. Βάσει των μέχρι σήμερα διαθέσιμων δεδομένων προτείνεται ότι η μέτρησή της θα πρέπει να γίνεται σε ειδικές ομάδες ασθενών και όχι ως έλεγχος ρουτίνας. Η ανεύρεση επιπέδων Lp(a) >50mg/dl σε άτομα ενδιάμεσου κινδύνου τα μετακινεί σε υψηλότερου κινδύνου. Επιθυμητά θεωρούνται επίπεδα Lp(a)<50mg/dl. Η νιασίνη και η LDL-αφαίρεση αποτελούν τους πλέον αποτελεσματικούς τρόπους που διατίθενται για τη μείωση των επιπέδων της. Νέες φαρμακευτικές ουσίες δείχνουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα στη μείωση των επιπέδων της Lp(a), αλλά δεν υπάρχουν μελέτες σχεδιασμένες να διερευνήσουν την επίδρασή τους στα καρδιαγγειακά συμβάντα. Προς το παρόν η μόνη πρακτική θεραπευτική επιλογή είναι η επιθετική μείωση της LDL-χοληστερόλης.

Βιβλιογραφία
1. Ganotakis ES, Vrentzos GE, Gazi IF, Papadakis JA, Jagroop A, Paraskevas KI, Nair DR, Mikhailidis DP. Fibrinogen, lipoprotein (a), albumin and bilirubin (F-L-A-B) levels and cardiovascular risk calculated using the Framingham equation. *In Vivo*. 2007;21(4):685-94.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844–53.
3. Rosenson RS, Stein JH, Durrington P Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *UpToDate* 21.2.
4. Saeedi R, Frohlich J. Lipoprotein (a), an independent cardiovascular risk marker. *Clinical Diabetes* and *Endocrinology* 2016;2:1-6.

5. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentrations and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.
6. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008;117:176-84.
7. Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Lipoprotein a: where are we now? *Curr Opin Cardiol.* 2009;24:351–357.
8. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987;330(6144):132-7.
9. Kurt B, Soufi M, Sattler A, Schaefer JR. Lipoprotein(a): clinical aspects and future challenges. *Clin Res Cardiol Suppl* 2015;(Suppl)10:26–32.
10. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest.*1992;90:52-60.
11. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009;301:2331-39.
12. Witztum JL, Ginsberg HN. Lipoprotein (a): Coming of Age at Last. *J Lipid Research.* 2016;57:336-339.
13. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a). An Elusive Cardiovascular Risk Factor *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:2219-2226.
14. Bowden JF, Pritchard PH, Hill JS, Frohlich JJ. Lp(a) concentration and apo(a) isoform size. Relation to the presence of coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1561-68.
15. Kraft HG, Lingenhel A, Köchl S, et al. Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:713-19.
16. Sandholzer C, Saha N, Kark JD, et al. Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:1214-26.
17. Thanassoulis G, O'Donnell CJ. Mendelian randomization: nature's randomized trial in the post-genome era. *JAMA.* 2009;301:2386-88.
18. Kostner KM, Marz W, Kostner GM. When should we measure lipoprotein (a)? *Eur Heart J.* 2013;34:3268–3276.
19. Kostner KM, Clodi M, Bodlaj G, Watschinger B, et al. Decreased urinary apolipoprotein (a) excretion in patients with impaired renal function. *Eur J Clin Invest.*1998;28:447–52.
20. Kollerits B, Auinger M, Reisig V, Kastenbauer T, Lingenhel A, Irsigler K, Prager R, Kronenberg F. Lipoprotein(a) as a predictor of cardiovascular disease in a prospectively followed cohort of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.*2006;29:1661–63.
21. Tsimikas S. Lipoprotein(a): novel target and emergence of novel therapies to lower cardiovascular disease risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*2016;23(2):157-64.
22. Marcovina SM, Albers JJ, Wijsman E, Zhang Z, et al. Differences in Lp[a] concentrations and apo[a] polymorphs between black and white Americans. *J Lipid Res.*1996;37:2569-85.
23. Superko HR. Beyond LDL cholesterol reduction. *Circulation.*1996;94:2351-54.
24. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem.*2003;49:1785-96.
25. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, Sigurdsson G, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med.* 2008;168:598-608.
26. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009;302:412-23.
27. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, et al . Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.2009;*361:2518–28.
28. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, and Nordestgaard BG. Genetically elevated

lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.2009;*301:2331-39.
29. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, and Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis . *Arterioscler.Thromb. Vasc. Biol.2012;*32:1732–41.
30. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation.*1992;85:2025-33.
31. Dangas G, Ambrose JA, D'Agate DJ, Shao JH, et al. Correlation of serum lipoprotein(a) with the angiographic and clinical presentation of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1999;83:583-5.
32. Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, et al. Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.*1998;19:1355-64.
33. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, Saleheen D, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol.*2010;55:2160-7.
34. Leebman J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a) hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease. *Circulation* 2013;128:2567-76.
35. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6(3):229–39.

Πίνακας 1: Επίπτωση γενετικών παραγόντων στα επίπεδα της Lp(a).[9]

Γονίδια	Επίδραση στα επίπεδα της Lp(a) (μέγιστη αναφερόμενη τιμή)
Apo(a)	↑ έως 90%
LDL-R	↑ 2-3x
MODY (HNF-4a)	↓ 3.3%

Πίνακας 2: Επίπτωση μη γενετικών παραγόντων στα επίπεδα της Lp(a).[9]

Μη γενετικοί παράγοντες	Επίδραση στα επίπεδα της Lp(a) (μέγιστη αναφερόμενη τιμή)
Οξεία φάση	↑ έως 2x
Νεφρική νόσος	↑ 3x
Ηπατικές νόσοι	↓ έως 90%
Αλκοόλ	↓ 20–57%

Πίνακας 3: Επίπτωση ορμονών στα επίπεδα της Lp(a).[9]

Ορμόνες	Επίδραση στα επίπεδα της Lp(a) (μέγιστη αναφερόμενη τιμή)
Θυροξίνη	↓ 10–25 %
Εγκυμοσύνη	↑ 2.5x–3x
Οιστρογόνα	↓ 37 %
Προγεστερόνη	↓ 3–5 %
Ταμοξιφένη	↓ 35 %
Τιμπολόνη	↓ 35 %
Ραλοξιφένη	↓ 18 %
Τεστοστερόνη	↓ 30–40 %

Αναβολικά στεροειδή	↓ 60–70 %
ACTH	↓ 30–40 %

Πίνακας 4: Επίπτωση διαφόρων φαρμάκων στα επίπεδα της Lp(a).[9]

Φάρμακο	**Επίδραση στα επίπεδα της Lp(a) (μέγιστη αναφερόμενη τιμή)**
Νικοτινικό οξύ	↓ 30–35 %
Βεζαφιμπράτη	↓ έως 39%
Στατίνες	Ασυνεπής
L-καρνιτίνη	↓ 10–20 %
N-ακετυλο- κυστεΐνη	Αμφιλεγόμενη
Ασπιρίνη	↓ 10–20 %
LDL/Lp(a) αφαίρεση	↓ 50–80 %

A patient with coronary heart disease presenting with myalgia following the initiation of atorvastatin 40 mg

Katsiki Niki
MSc PhD MD FRSPH, AHEPA University Hospital of Thessaloniki

Based on the current guidelines of the European Atherosclerosis Society (EAS)/European Society of Cardiology (ESC) and the Hellenic Atherosclerosis Society (HAS), a patient with coronary heart disease is at a very high cardiovascular (CV) risk. In these patients, intensive lifestyle measures including smoking cessation, weight loss (10% within 6 months), physical exercise (e.g. intense walking for 30-60 min per day, most of the days per week), plant stanols/sterols intake and a hypolipidemic diet rich in fibers and poor in trans fatty acids, should be implemented. Furthermore, statin therapy should be immediately initiated targeting at a > 50% reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels or at achieving LDL-C < 70 mg/dl. For this reason, a high dose of a high-intensity statin (e.g. atorvastatin 40 mg) should be selected, according to baseline LDL-C levels.

Statins are the cornerstone of hyperlipidemia treatment, also presenting several beneficial pleiotropic effects. However, some patients may develop side effects that limit the clinical use of statins. Muscle-related adverse events are the most common statin-induced side effects. Several definitions have been used to describe these events including myalgia, myopathy or statin-associated muscle symptoms (SAMS) as recently reviewed by the EAS and other international expert panels and working groups. If a patient on a statin presents with myalgia, a detailed history of both risk factors predisposing to myalgia and symptoms should be obtained followed by a biochemical and physical examination in order to exclude any secondary causes e.g. comorbidities, drug-drug interactions and dietary deficiencies. This process will help the physician to document that this side effect is truly attributable to the statin used. It should be noted that if creatine kinase levels are > 10 x upper normal limit and there is a high clinical suspicion of rhabdomyolysis (e.g. if the patient mentions weakness, severe myalgia or dark urine), the patient should be referred to a hospital.

Statin intolerance may be partial (when the patient tolerates a statin at some dose) or complete (when the patient cannot use any statin at any dose). Statin therapy should be discontinued and if myalgia resolves, either the same statin could be re-administered at the lowest dose or another, less potent, statin could be initiated at the lowest dose. The statin-intolerant patient should try 2 or 3 different statins. Alternate day or once/twice per week statin dosing may be also helpful. Vitamin D, CoQ10 and nutraceuticals supplementation have been suggested as options to improve myopathy but further evidence is required to establish their use in clinical practice.

Adding a non-statin lipid-lowering drug either in combination with a low dose of a statin or as monotherapy represents another therapeutic option. In this context, ezetimibe (10 mg/day)/simvastatin (40 mg/day) combination was shown to significantly further reduce both LDL-C levels and CV risk compared with simvastatin monotherapy (40 mg/day) in 18,144 patients with a very recent (≤ 10 days) acute coronary syndrome, as reported in the IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT). The combination therapy was also very safe. Of note, the fixed-dose combination of atorvastatin/ezetimibe has been recently available. Therefore, in a patient with coronary heart disease presenting with myalgia following the initiation of atorvastatin 40 mg, the ezetimibe (10 mg/day)/simvastatin (40 mg/day) combination or the ezetimibe (10 mg/day)/atorvastatin (20 mg/day) may be proven both effective and safe in order to achieve LDL-C targets.

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors are novel hypolipidemic drugs that inhibit the degradation of the LDL receptor in the hepatocytes, thus enhancing the clearance of LDL particles from the circulation. These agents are administered subcutaneously every 2 weeks or every month. PCSK9 inhibitors lead to significant LDL-C reductions (up to 70%). PCSK9 inhibitor efficacy

and safety have also been shown in patients with statin-intolerance or familial hypercholesterolemia (FH). Last year, the use of two PCSK9 inhibitors, evolocumab and alirocumab, was approved by both the European Medicines Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA) for FH patients or patients with proven clinical CV disease that cannot attain lipid targets with statins or are statin intolerant. Similarly, a Greek expert consensus on the rationale regarding the clinical use of PCSK9 inhibitors, recommends their administration in statin intolerant patients on any tolerated hypolipidemic drugs not achieving LDL-C goals. Of note, there are studies reporting significant CV benefits following PCSK9 inhibitors treatment. The results of on-going CV outcome trials with these drugs will further elucidate their effects on CV risk. Therefore, in a patient with coronary heart disease presenting with myalgia following the initiation of atorvastatin 40 mg, the use of a PCSK9 inhibitor represents an effective and safe alternative therapeutic option to attain LDL-C targets. We should note that the cost of PCSK9 inhibitors may limit their use.

References

1. http://www.bpath.gr/files/HELLENIC_GUIDELINES_2014_FINAL.pdf
2. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01764633
3. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402
4. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975376
5. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975389
6. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32:1769-818.
7. Achimastos A, Alexandrides T, Alexopoulos D, et al. Expert consensus on the rational clinical use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors. Hormones (Athens). 2016;15:8-14.
8. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci. 2015;11:1-23.
9. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(6):935-55.
10. Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA. The National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014update. J Clin Lipidol 2014;8:S72-81.
11. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol 2014;8:S58-71.
12. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. Can J Cardiol 2013;29:1553-68.
13. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015;36:1012-22.
14. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A. Exploring the management of statin intolerant patients: 2016 and beyond. Curr Vasc Pharmacol. 2016 Feb 26. [Epub ahead of print]
15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.

16. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al.; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am CollCardiol 2014;63:2541-8.
17. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al.; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J ClinLipidol 2015;9:758-69.
18. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al.ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2015;36:2996-3003.
19. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al.; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385(9965):341-50.
20. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al.; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385(9965):331-40.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1500-9.
22. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1489-99.
23. Giunzioni I, Tavori H. New developments in atherosclerosis: clinical potential of PCSK9 inhibition. Vasc Health Risk Manag 2015;11:493-501.
24. Whayne TF Jr. Defining the Role of PCSK9 Inhibitors in the Treatment of Hyperlipidemia. Am J Cardiovasc Drugs. 2015 Nov 23. [Epub ahead of print]
25. Whayne TF Jr. Defining the Role of PCSK9 Inhibitors in the Treatment of Hyperlipidemia. Am J Cardiovasc Drugs. 2016;16:83-92.
26. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Efficacy and tolerability of once-weekly rosuvastatin in patients with previous statin intolerance. J Clin Lipidol. 2012;6:93.

Υπολογισμός μεγέθους δείγματος και επιλογή των κατάλληλων στατιστικών δοκιμασιών

Παναγιωτάκος Β. Δημοσθένης
Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΚΑΤΑΛΛΗΛΩΝ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ Β. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής
ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Ο υπολογισμός του αναγκαίου μεγέθους του δείγματος που θα χρησιμοποιηθεί σε μια έρευνα, αποτελεί «πονοκέφαλο» για πολλούς επιστήμονες, εδώ και πολλά χρόνια ...



Γιατί η επιλογή του μεγέθους το δείγματος είναι τόσο σημαντική ...

Οι βασικές αρχές δειγματοληψίας συνοψίζονται στα κάτωθι ...

- **ΣΩΣΤΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ**
  - Σε μια δειγματοληπτική έρευνα ιδιαίτερο ρόλο παίζει η εκλογή του κατάλληλου **πληθυσμού αναφοράς**, δηλαδή να αποφασιστεί αν ο πληθυσμός θα είναι ατόμων, οικογενειών, επιχειρήσεων ή κάτι άλλο.
- **ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ**
  - τα στοιχεία εκείνα του πληθυσμού τα οποία πρέπει να έχει και το δείγμα έτσι ώστε να θεωρηθεί **αντιπροσωπευτικό**. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται με τη διαστρωμάτωση ως προς διάφορα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού, π.χ. φύλο, ηλικιακή κατανομή, κοινωνικό – οικονομικά χαρακτηριστικά.
  - Με τον τρόπο αυτό η στατιστική ανάλυση του δείγματος που θα ακολουθήσει θα δώσει **ακριβέστερες πληροφορίες** και για ολόκληρο τον πληθυσμό (επαγωγική στατιστική).
- **ΤΥΧΑΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗ**
  - Με την τυχαία επιλογή διασφαλίζεται ο περιορισμός της **μεροληψίας στην επιλογή**.
- **ΕΠΑΡΚΕΙΑ**

Επάρκεια του δείγματος

Πόσα άτομα χρειάζονται σε μια έρευνα;

- Το μέγεθος του δείγματος είναι θέμα **κρίσιμης σημασίας** κατά το σχεδιασμό μιας έρευνας (κλινικής δοκιμής, επιδημιολογικής μελέτης),
  - **γιατί συνδέεται άμεσα με τη ισχύ των στατιστικών ελέγχων που θα πραγματοποιηθούν ...**

Σφάλματα στη λήψη απόφασης

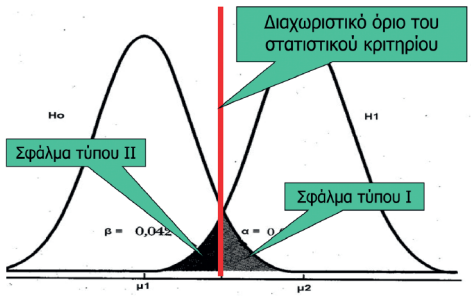


	Απόφαση ενόρκων: ΕΝΟΧΟΣ	Απόφαση ενόρκων: ΑΘΩΩΣ
Διέπραξε το έγκλημα	✓	Σφάλμα
ΔΕΝ Διέπραξε το έγκλημα	Σφάλμα	✓

Σφάλματα στις στοχαστικές αποφάσεις

πληθυσμός	δείγμα: Αποδοχή υπόθεσης	δείγμα: Απόρριψη υπόθεσης
Υπόθεση πραγματικά αληθής	✓	Σφάλμα τύπου I
Υπόθεση πραγματικά ψευδής	Σφάλμα τύπου II	✓ Στατιστική ισχύς

Σφάλματα στη λήψη απόφασης



Ho αληθής H1 αληθής

Παράγοντες που καθορίζουν το μέγεθος του δείγματος μιας μελέτης...

- Το μέγεθος του δείγματος καθορίζεται, κυρίως, από:
  1. το μέγεθος της αναζητούμενης διαφοράς, Δ
  2. το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας των ελέγχων, α
  3. τη στατιστική ισχύ των ελέγχων, γ

Παράγοντες που καθορίζουν το μέγεθος του δείγματος μιας μελέτης...

$$Z_{power} = \frac{\Delta}{SE(\Delta E_v)} - Z_{\alpha/2}$$

Στατιστική Ισχύς ⟺ **Διερευνούμενη (επιθυμητή) διαφορά**

Μέγεθος δείγματος ⟺ **Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας**

Το παραπάνω μοντέλο μπορεί να επιλυθεί ως προς οποιαδήποτε παράμετρο, δλδ., γνωρίζοντας το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε, το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας και τη παρατηρηθείσα Δ, μπορεί να υπολογιστεί ... η στατιστική ισχύς.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας των ελέγχων

- Συμβολίζεται με ***α*** και εκφράζει την πιθανότητα
  - Ρ[απόρριψη της H_o / H_o είναι αληθής]
    - Συνήθως θέλουμε να είναι <5%.

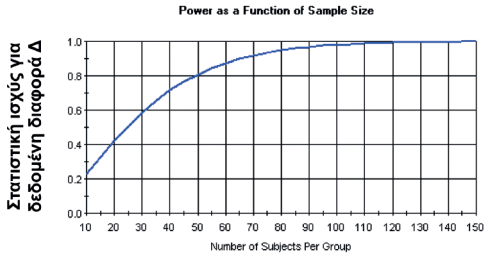
Το μέγεθος της αναζητούμενης διαφοράς

π.χ. πόσο μεγάλη θα **πρέπει να είναι** η διαφορά Δ στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης μεταξύ της θεραπευτικής αγωγής Α και της θεραπευτικής αγωγής Β
- έτσι ώστε να **θεωρείται κλινικά αξιόλογη**
  - (π.χ. 20%).

Η στατιστική ισχύς των ελέγχων

- Συμβολίζεται με ***γ*** και εκφράζει την πιθανότητα
  - Ρ[απόρριψη της H_o / H_o είναι ψευδής]
    - Συνήθως θέλουμε να είναι >80%.

Η στατιστική ισχύς είναι συνάρτηση του μεγέθους του δείγματος



Πόσα λοιπόν άτομα χρειάζονται σε μια μελέτη;

Με παραδείγματα ...

Πόσα άτομα χρειάζονται σε μια μελέτη «απλής» καταγραφής;

- Σύμφωνα με τους Neuman & Bacon (1997),
  - Για πληθυσμό < 1000-2000 άτομα, αρκεί το 30% του πληθυσμού
  - Για πληθυσμό 10000 – 100.000 άτομα, αρκεί το 10% του πληθυσμού
  - Για πληθυσμό 100.000 – 1.000.000 άτομα, αρκεί το 1% του πληθυσμού
  - Για πληθυσμό >1.000.000 άτομα, αρκεί το 0,025% του πληθυσμού

Πόσα άτομα χρειάζονται;

- Σύγκριση ενός ποσοτικού χαρακτηριστικού μεταξύ 2 ομάδων για τον έλεγχο διαφοράς *d*

$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$
$H_1: \mu_1 - \mu_2 = d$

$$n = \frac{2\sigma^2(z_{\alpha/2} + z_\beta)^2}{d^2}$$ Ίσες υποομάδες.

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/r)(z_{\alpha/2} + z_\beta)^2}{d^2}$$ Άνισες υποομάδες.

$$n_2 = rn_1$$

Συνήθως Z_α=1,96 για α=0,05 και Z_β=1,64 για ισχύ 90%.

Παρατηρήσεις ...

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/r)(z_{\alpha/2} + z_\beta)^2}{d^2}$$

- Το μέγεθος του δείγματος είναι ανάλογο της μεταβλητότητας του παράγοντα ενδιαφέροντος
- Το μέγεθος του δείγματος είναι αντιστρόφως ανάλογο της αναλογίας μεταξύ των ομάδων
- Το μέγεθος του δείγματος είναι αντιστρόφως ανάλογο της επιθυμητής διαφοράς

Πόσα άτομα χρειάζονται;

- Σύγκριση ενός ποιοτικού χαρακτηριστικού μεταξύ 2 ίσων ομάδων για τον έλεγχο διαφοράς *d*

$H_0: p_1 - p_2 = 0$
$H_1: p_1 - p_2 = d$

$$n = \frac{2(\overline{p})(1-\overline{p})(Z_\beta + Z_{\alpha/2})^2}{d^2}$$

Συνήθως Z_α=1,96 για α=0,05 και Z_β=1,64 για ισχύ 90%.

Πόσα άτομα χρειάζονται;

- Σύγκριση ενός ποιοτικού χαρακτηριστικού μεταξύ 2 άνισων ομάδων

$$n_1' = \frac{\{z_{\alpha/2}\sqrt{(r+1)\bar{p}\,\bar{q}} + z_\beta\sqrt{rp_1q_1 + p_2q_2}\}^2}{rd^2}$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + rp_2}{r+1} \Rightarrow n = n'/4\left(1 + \sqrt{1 + 4/n'|d|}\right)^2$$

$$\Rightarrow n_2 = rn_1$$

Πόσα άτομα χρειάζονται;
ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

Πόσα άτομα χρειάζονται για να αξιολογήσουμε π.χ., την απόκριση στη θεραπεία με ένα νέο αντιυπερτασικό φάρμακο, αν γνωρίζουμε ότι

- στο γενικό πληθυσμό η απόκριση παρόμοιων φαρμάκων είναι συνήθως 25% (δλδ., p1=0,25),
- ενώ στο νέο φάρμακο ευελπιστούμε να είναι 40% (δλδ., p2=0,40),
  - σε επίπεδο σημαντικότητας α = 0,05
  - και ισχύ γ = 95%
  - αν ο σχεδιασμός προβλέπει αναλογία 1-προς-2 μεταξύ των ομάδων

Πόσα άτομα χρειάζονται;
ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

$$\bar{p} = \frac{p_1 + rp_2}{r+1} = \frac{.25 + .5(.40)}{1.5} = 0.30$$

r = 0,5 → κατανομή 1-προς-2 μεταξύ των ομάδων

$$\Rightarrow n_1' = \frac{[2.576\sqrt{1.5(.3)(.7)} + 1.645\sqrt{.5(.25)(.75) + .4(.6)}]^2}{0.5(.15)^2}$$

$$= 510.34$$

$$n_1 = \frac{510.34}{4}\left(1 + \sqrt{1 + \frac{2(1.5)}{510.34(0.5)(0.15)}}\right)^2 = 530$$

$$n_2 = 0.5(530) = 265$$

Πόσα άτομα χρειάζονται;

- Σε μια **προοπτική μελέτη** παρακολούθησης για να υπολογιστεί ο αριθμός των ατόμων χρειάζεται να γνωρίζουμε εκ των προτέρων:
  - Την ***επίπτωση*** στην κάθε κατηγορία του παράγοντα που μας ενδιαφέρει,

  ή
  - το ***σχετικό κίνδυνο*** και την πιθανότητα επιβίωσης της ομάδας ελέγχου,

  ή
  - τη ***διάμεση πιθανότητα επιβίωσης*** στην κάθε κατηγορία του παράγοντα που μας ενδιαφέρει.

Πόσα άτομα χρειάζονται;
Συμπλήρωμα

- Στον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος μιας **προοπτικής μελέτης** παρακολούθησης πρέπει να ληφθεί υπόψη
  - ... το ποσοστό των πιθανών απωλειών σε άτομα.
- Επίσης, θεωρείται ότι ο κίνδυνος είναι σταθερός μεταξύ των ομάδων σε όλη τη διάρκεια της έρευνας, αλλιώς ...

Πόσα άτομα χρειάζονται?

- Αν λοιπόν p1, p2 οι πιθανότητες επιβίωσης ή η επίπτωση της κάθε ομάδας, στο τέλος της παρακολούθησης, τότε:

$$h = \frac{\ln(p_1)}{\ln(p_2)} \Rightarrow n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_\beta)^2(h+1)^2}{(2 - p_1 - p_2)(h-1)^2}$$

Πόσα άτομα χρειάζονται;
ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

Πόσα άτομα χρειάζονται για να αξιολογήσουμε έναν παράγοντα σε μια προοπτική έρευνα όταν ο *πιθανολογούμενος* σχετικός κίνδυνος μεταξύ των ομάδων είναι h=1,5,

- η πιθανότητα επιβίωσης στην μία ομάδα p1=0,25,
- σε επίπεδο σημαντικότητας α = 0,05 και με επιθυμητή στατιστική ισχύ γ = 0,90;

Πόσα άτομα χρειάζονται;
ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

$$h = 1.5 = \frac{\ln(.25)}{\ln(p_2)} \quad \Rightarrow \quad p_2 = 0.397.$$

$$n = \frac{(1.96 + 1.28)^2 (1.5 + 1)^2}{(2 - .25 - .397)(1.5 - 1)^2} = 195.$$

Πόσα άτομα χρειάζονται;

Υπολογισμός μεγέθους δείγματος σε προοπτική μελέτη, **όταν ο κίνδυνος διαφέρει μεταξύ των ομάδων.**

$$n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_\beta)^2 [\phi(\lambda_1) + \phi(\lambda_2)]}{(\lambda_1 - \lambda_2)^2}$$

$$\phi(\lambda) = \frac{\lambda^3 t}{\lambda t + e^{-\lambda t} - 1}$$

Πόσα άτομα χρειάζονται;

- Στον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος μιας προοπτικής μελέτης παρακολούθησης, όταν ο παράγοντας ενδιαφέροντος είναι ποσοτική μεταβλητή (π.χ. μεταβολές στην ολική χοληστερόλη ορού).

$H_0: \beta_{12} - \beta_{11} = 0$
$H_1: \beta_{12} - \beta_{11} = d$

$V(Y_{ijk}) = \sigma^2$
$\text{corr}(Y_{ijk}, Y_{ij'k}) = \rho$
$s_x^2 = \sum_{j=1}^{m} (x_j - \bar{x})^2 / m$

$$n = \frac{2\sigma^2(1-\rho)(z_{\alpha/2} + z_\beta)^2}{m s_x^2 d^2}$$

Όπου χ είναι ο χρόνος παρακολούθησης του κάθε ατόμου...

Πόσα άτομα χρειάζονται;

- Ένα νέο φάρμακο θα ελεγχθεί για την αποτελεσματικότητα του να μειώσει τη ΣΑΠ κατά 0,5 mmHg το έτος, σε μια κλινική δοκιμή που θα διαρκέσει 5 έτη. Ποιο το μέγεθος του δείγματος για α=0,05 και β=0,20 (έστω σ^2 = 100);

$$s_x^2 = \frac{(0 - 2.33)^2 + (2 - 2.33)^2 + (5 - 2.33)^2}{3} = 4.22$$

Υποθέτουμε διάφορα επίπεδα για την αυτοσυσχέτιση ... ρ = 0,2 ή 0,5 ή 0,8

$n = 313$ if $\rho = 0.2$
$n = 195$ if $\rho = 0.5$
$n = 79$ if $\rho = 0.8$

Δευτερεύοντες παράγοντες
που επηρεάζουν το μέγεθος του δείγματος

- Το επίπεδο **ακρίβειας** στις μετρήσεις,
  - το οποίο εξαρτάται
    - από την συνείδηση και την ικανότητα των ερευνητών που διεξάγουν την έρευνα,
      - Ελέγχεται με την επαναληψιμότητα.
    - αλλά και το εργαστηριακό σφάλμα.
      - Συνήθως θέλουμε τα εργαστηριακά στοιχεία να έχουν μικρό ενδογενές σφάλμα (CV<10%).

Δευτερεύοντες παράγοντες

- Το μέγεθος του **πληθυσμού αναφοράς**
  - Ιδιαίτερα όταν εστιάζεται η έρευνα στην αποτίμηση του επιπολασμού ενός χαρακτηριστικού

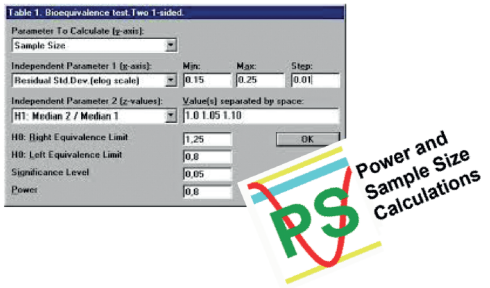
Δευτερεύοντες παράγοντες

- Η **διακύμανση** στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, η οποία αν είναι μεγάλη συνεπάγεται και ανάλογη αύξηση του μεγέθους του δείγματος
  - Ιδιαίτερα στις επιδημιολογικές έρευνες

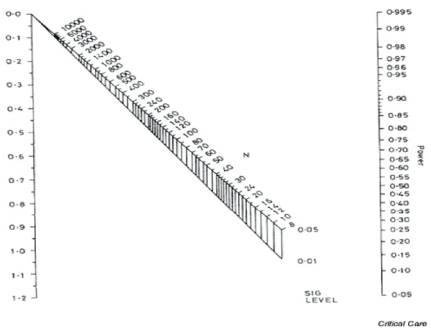
Δευτερεύοντες παράγοντες

- Το διαθέσιμο **χρηματικό ποσό** για την έρευνα.

Πως υπολογίζεται το μέγεθος του δείγματος με τη χρήση ειδικού λογισμικού ...

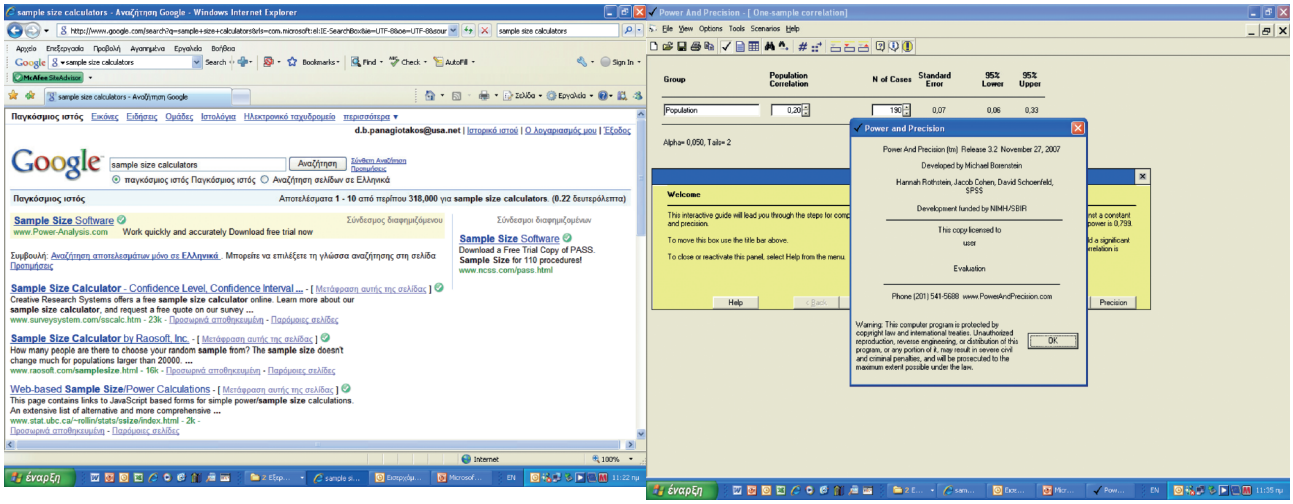


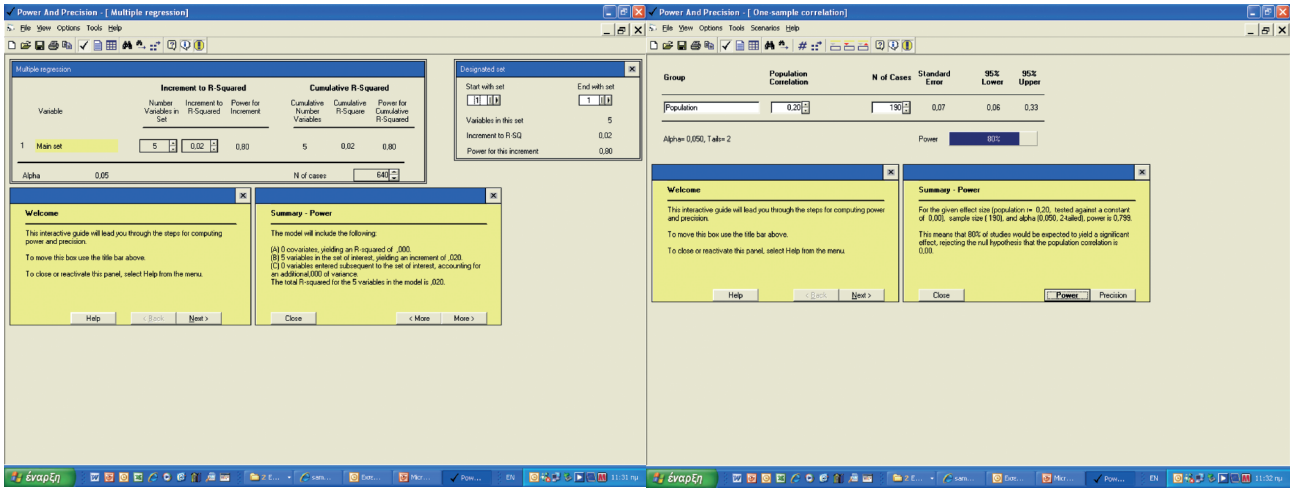
Νομόγραμμα για τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος ή της στατιστικής ισχύος

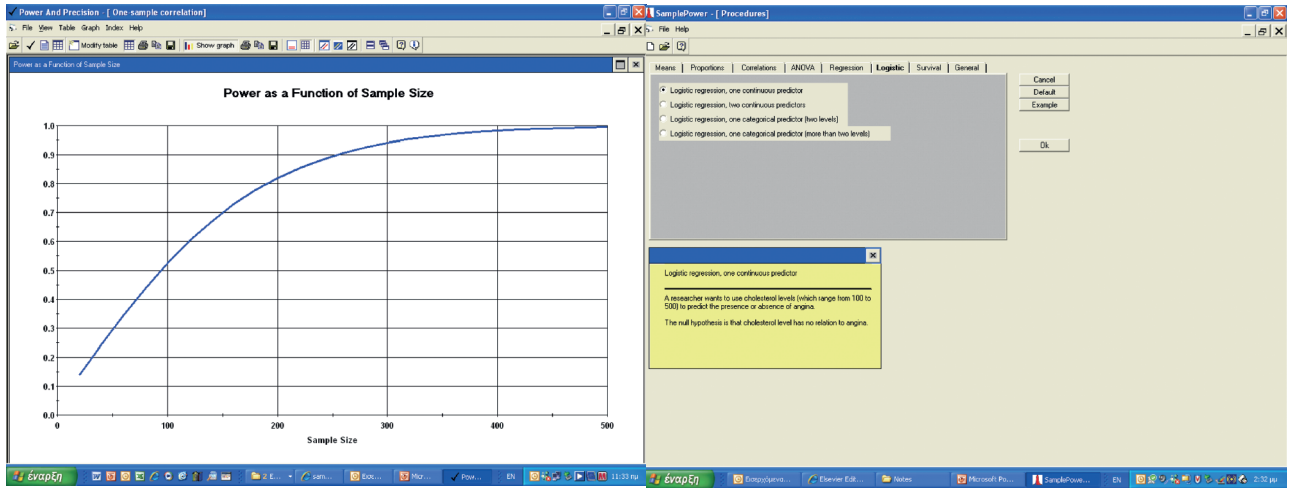


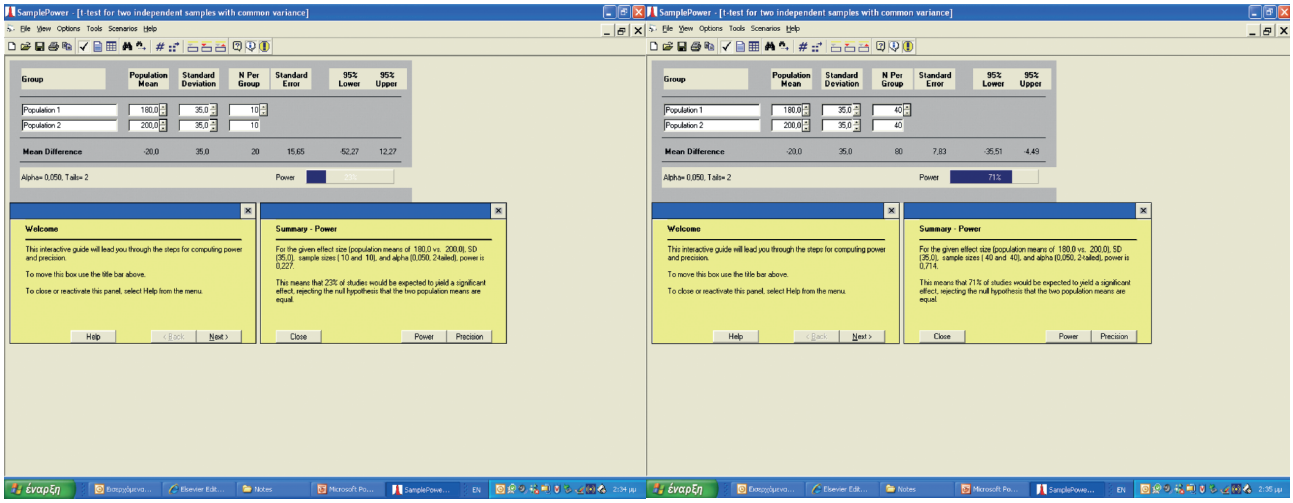
Στατιστικά προγράμματα

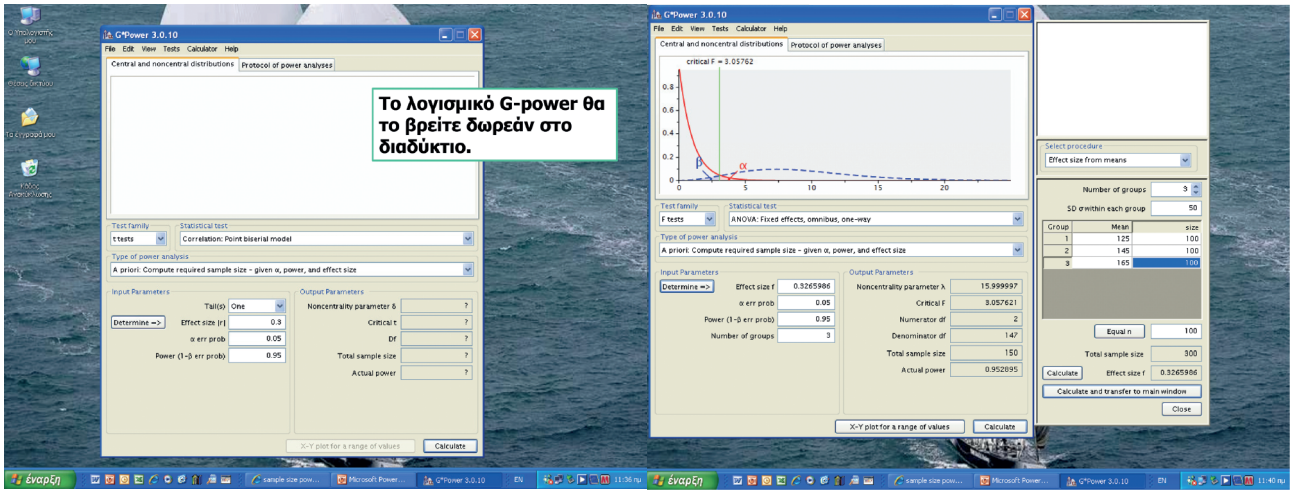
- Υπάρχουν ακόμα και δωρεάν προγράμματα στο διαδίκτυο που υπολογίζουν το μέγεθος του δείγματος.

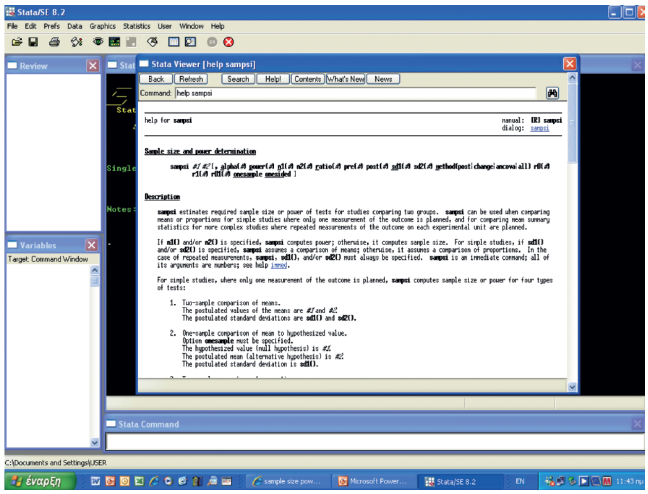

sample size calculators - Αναζήτηση Google - Windows Internet Explorer
Google
sample size calculators
Sample Size Software
Sample Size Calculator - Confidence Level, Confidence Interval ...
Sample Size Calculator by Raosoft, Inc.
Web-based Sample Size/Power Calculations
Power And Precision - [One-sample correlation]
Power and Precision
Power And Precision (tm) Release 3.2 November 27, 2007
Developed by Michael Borenstein
Hannah Rothstein, Jacob Cohen, David Schoenfeld, SPSS
Development funded by NIMH/SBIR
Evaluation
Phone (201) 541-5688 www.PowerAndPrecision.com
Welcome
Precision


Power And Precision - [Multiple regression]
Multiple regression
Increment to R-Squared
Cumulative R-Squared
Designated set
Power And Precision - [One-sample correlation]
Welcome
Summary - Power
Help
Next >
Close
Power
Precision


Power And Precision - [One-sample correlation]
Power as a Function of Sample Size
Sample Size
SamplePower - [Procedures]
Logistic regression, one continuous predictor
Logistic regression, two continuous predictors
Logistic regression, one categorical predictor (two levels)
Logistic regression, one categorical predictor (more than two levels)
Cancel
Default
Example
Ok







Συμπερασματικά

- Το μέγεθος του δείγματος είναι μεγίστης σημασίας σε μια έρευνα.
  - Η μη-δημοσιοποίηση του μπορεί να οδηγήσει σε αμφισβήτηση των συμπερασμάτων της μελέτης
    - ... και σε απόρριψη της εργασίας από κάποιο περιοδικό (ICMJE)
- Ο αρχικός υπολογισμός του επιτρέπει την ασφαλή γενίκευση των ευρημάτων στον πληθυσμό.

Ασθενής με δείκτη μάζας σώματος 32 kg/m^2. Διαιτητικές επιλογές

Γιαννακούλια Μαρία
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η διαδικασία διατροφικής φροντίδας σε έναν παχύσαρκο ακολουθεί τα βήματα της διατροφικής υποστήριξης που ισχύουν για όλους τους ασθενείς (Lacey and Pritchett 2003). Πιο συγκεκριμένα, η διατροφική αξιολόγηση περιλαμβάνει ανθρωπομετρία και πιθανόν αξιολόγηση σύστασης σώματος, λήψη αδρού ιατρικού ιστορικού και λεπτομερούς ιστορικού βάρους, αξιολόγηση μεταβολικών και άλλων επιπτώσεων της παχυσαρκίας, αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης και σωματικής δραστηριότητας, καθώς και εκτίμηση της κινητοποίησης/διάθεσης του ασθενούς για αλλαγή (Seagle, Strain et al. 2009). Όσον αφορά την αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης, οι διατροφικοί παράγοντες που απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή κατά την αξιολόγηση του παχύσαρκου ατόμου είναι το μέγεθος των μερίδων, η συχνότητα γευμάτων, οι συνθήκες σίτισης και τα γεύματα εκτός σπιτιού, η συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων που μπορεί να οδηγήσουν σε υπερκατανάλωση ενέργειας, η ενεργειακή πυκνότητα της δίαιτας και ο τρόπος παρασκευής του φαγητού, ενώ στη σωματική δραστηριότητα πρέπει να αξιολογηθεί τόσο η οργανωμένη όσο και η μη οργανωμένη άσκηση, η σωματική δραστηριότητα από και προς την εργασία, η σωματική δραστηριότητα κατά την εργασία και οι ώρες τηλεθέασης και Η/Υ.

Στη συνέχεια γίνεται η εκτίμηση των διατροφικών προβλημάτων, ο καθορισμός των στόχων της παρέμβασης και ο σχεδιασμός αυτής. Σχετικά με το τελευταίο, οι πιο πρόσφατες συστάσεις της American Heart Association (Jensen, Ryan et al. 2014) προτείνουν ως γενική σύσταση (ισχυρή ένδειξη με υψηλού βαθμού αξιοπιστία) να εφαρμοσθεί ένα 6μηνης διάρκειας πρόγραμμα «τρόπου ζωής» (lifestyle program) το οποίο θα βοηθήσει άτομα να προσκολληθούν σε μία υποθερμιδική δίαιτα και να αυξήσουν τη σωματική τους δραστηριότητα, με τη χρήση στρατηγικών τροποποίησης συμπεριφοράς. Προς αυτήν την κατεύθυνση, και για την επίτευξη αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας, προτείνονται διάφορες προσεγγίσεις, μεταξύ των οποίων και κατά βούληση προσεγγίσεις (χωρίς συγκεκριμένο ενεργειακό στόχο, που δημιουργούν έλλειμμα ενέργειας περιορίζοντας/αποκλείοντας συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων ή παρέχοντας συγκεκριμένα τρόφιμα), και σχεδόν όλα τα υγιεινά διαιτητικά σχήματα (ενδεικτικά αναφέρονται δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια, δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού φορτίου, δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος και πλούσια σε γαλακτοκομικά προϊόντα, δίαιτα μεσογειακού τύπου), αρκεί η παρέμβαση να είναι εξατομικευμένη ώστε να εξασφαλισθεί η μεγαλύτερη δυνατή προσκόλληση του ασθενούς. Από την άλλη, η παρέμβαση στη σωματική δραστηριότητα θα πρέπει να περιλαμβάνει εξατομίκευση με σκοπό την αύξηση της αερόβιας άσκησης (π.χ. γρήγορο περπάτημα) ≥ 150 λεπτά/εβδομάδα (ή 30 λεπτά/ημέρα τις περισσότερες μέρες της εβδομάδας).

Μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης για τη μείωση του βάρους, πρέπει να διαμορφωθεί κατάλληλη στρατηγική για τη διατήρηση του μεγαλύτερου μέρους της απώλειας. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, διεθνή αλλά και ελληνικά δεδομένα (Klem, Wing et al. 1997; Stubbs, Whybrow et al. 2011; Anastasiou, Karfopoulou et al. 2015; Brikou, Zannidi et al. 2016; Karfopoulou, Brikou et al. 2016), υποδεικνύουν ότι σημαντικές στρατηγικές είναι η συνεχής αυτοπαρακαλούθηση του βάρους από τον ίδιο τον ασθενή (τακτική αυτοζύγιση), η πρόσθετη αύξηση της σωματικής δραστηριότητας σε 200-300 λεπτά/εβδομάδα και η εφόρου ζωής διατήρηση ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου, στο οποίο να περιορίζονται τα τρόφιμα που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην επανάκτηση του βάρους. Στην παρουσίαση θα γίνει εφαρμογή αυτών σε ένα περιστατικό ασθενούς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και ΔΜΣ 32kg/m^2.

Βιβλιογραφία

1. Anastasiou, C. A., E. Karfopoulou, et al. (2015). “Weight regaining: From statistics and behaviors to physiology and metabolism.” Metabolism **64**(11): 1395-1407.
2. Brikou, D., D. Zannidi, et al. (2016). “Breakfast consumption and weight-loss maintenance: re-

sults from the MedWeight study." Br J Nutr **115**(12): 2246-2251.
3. Jensen, M. D., D. H. Ryan, et al. (2014). "2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society." Circulation **129**(25 Suppl 2): S102-138.
4. Karfopoulou, E., D. Brikou, et al. (2016). "Dietary patterns in weight loss maintenance: results from the MedWeight study." Eur J Nutr.
5. Klem, M. L., R. R. Wing, et al. (1997). "A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss." Am J Clin Nutr **66**(2): 239-246.
6. Lacey, K. and E. Pritchett (2003). "Nutrition Care Process and Model: ADA adopts road map to quality care and outcomes management." J Am Diet Assoc **103**(8): 1061-1072.
7. Seagle, H. M., G. W. Strain, et al. (2009). "Position of the American Dietetic Association: weight management." J Am Diet Assoc **109**(2): 330-346.
8. Stubbs, J., S. Whybrow, et al. (2011). "Problems in identifying predictors and correlates of weight loss and maintenance: implications for weight control therapies based on behaviour change." Obes Rev **12**(9): 688-708.

Νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης

Κλούρας Ελευθέριος
Ειδ/νος Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ Ιωαννίνων
Λυμπερόπουλος Ευάγγελος
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων

Εισαγωγή

Για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (ΕΒΦΘ) κατά τη διάρκεια των περασμένων έξι δεκαετιών χρησιμοποιήθηκαν αντιπηκτικά φάρμακα που χαρακτηρίζονταν από έμμεσο τρόπο δράσης (όπως οι ηπαρίνες) ή αντιπηκτικά που στόχευαν κάποιους παράγοντες πήξης (ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ). Τα νεότερα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά διαφέρουν σε πολλές παραμέτρους, όπως η σταθερή δοσολογία, η ταχεία έναρξη δράσης, οι λιγότερες αλληλεπιδράσεις με τροφές ή φάρμακα και η έλλειψη ανάγκης για εργαστηριακή παρακολούθηση της πήξης.

Τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (νεότερα αντιπηκτικά) μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (παράγοντας IIa) (dabigatran) και σε άμεσους αναστολείς του παράγοντα Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης προσδένονται σε αυτή κατά την πρώιμη φάση της παραγωγής της και αναστέλλουν την επακόλουθη ενεργοποίηση των παραγόντων V, VIII και XI που συμμετέχουν στην αλματώδη αύξηση της παραγωγής της θρομβίνης. Αναστέλλουν επίσης την κύρια λειτουργία της θρομβίνης, τη μετατροπή του διαλυτού ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες. Οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa στοχεύουν την ενεργό θέση του παράγοντα Xa και έτσι αναστέλλουν το σύμπλοκο της προθρομβινάσης που οδηγεί στο σχηματισμό της θρομβίνης.

Τα από του στόματος άμεσα αντιπηκτικά μοιράζονται κοινές φαρμακολογικές ιδιότητες (Πίνακας). Η έναρξη της δράσης τους είναι παρόμοια για όλα τα μόρια και κυμαίνεται από δύο έως τέσσερις ώρες με μέσο χρόνο ημιζωής τις δέκα ώρες. Ο σχετικά βραχύς χρόνος ημιζωής των από του στόματος άμεσων αντιπηκτικών σχετίζεται με μεγάλη ημερήσια ποικιλομορφία του φαρμακοκινητικού προφίλ. Για παράδειγμα, ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο βασισμένο στις δοκιμές φάσης 2 του rivaroxaban έδειξε ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα μετά τη χορήγηση 20 mg μπορεί να κυμαίνεται από >400 ng/mL στην αιχμή της συγκέντρωσης έως <30 ng/mL 24 ώρες μετά.

Δύο σημαντικές παράμετροι διαφοροποιούν τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά. Πρώτον, η νεφρική δυσλειτουργία έχει ισχυρή επίπτωση στο φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ του dabigatran, ενώ τα apixaban και το rivaroxaban φαίνεται να επηρεάζονται λιγότερο από τη μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Δεύτερον, τα νεότερα αντιπηκτικά έχουν διαφορετικό μεταβολισμό, ειδικά σε ό,τι αφορά την εμπλοκή του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4. Έτσι, ενώ και τα τέσσερα νεότερα αντιπηκτικά απομακρύνονται διαμέσου του μεταφορέα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) μετά την απορρόφησή τους, η δραστικότητα του CYP 3A4 εμπλέκεται στον μεταβολισμό των rivaroxaban, apixaban και edoxaban αλλά δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική του dabigatran. Αυτή η σημαντική παράμετρος μπορεί θεωρητικά να συνδέεται με δυνητικά λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Ωστόσο, η πλειοψηφία των φαρμάκων που επηρεάζουν τη λειτουργία του CYP3A4 επηρεάζουν και την P-gp,

αφού το CYP3A4 και η P-gp μοιράζονται πολλά υποστρώματα και αναστολείς και έχουν κοινή ιστική κατανομή.

Οξεία και μακροχρόνια θεραπεία της φλεβοθρόμβωσης

Η συμβατική αντιπηκτική αγωγή για την οξεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ) συνίσταται στην αρχική παρεντερική (συνήθως υποδόρια) χορήγηση για τουλάχιστον πέντε ημέρες μη κλασματοποιημένης ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (ΧΜΒΗ) ή fondaparinux με ταυτόχρονη έναρξη χορήγησης αναστολέων της βιταμίνης Κ (όπως η βαρφαρίνη) για τουλάχιστον τρεις μήνες. Αυτή η συμβατική θεραπεία έχει συγκριθεί με διάφορα σχήματα νεότερων φαρμάκων.

Οι δοκιμές φάσης 3 που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των rivaroxaban, apixaban και dabigatran στην οξεία και μακροχρόνια θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης είχαν σχήματα μιας δόσης. Μεταξύ των τεσσάρων βασικών μελετών των νεότερων αντιπηκτικών για την πρόληψη των εγκεφαλικών στην κολπική μαρμαρυγή, υπήρχε διαθέσιμη η επιλογή μειωμένης δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, όπως και στην περίπτωση του edoxaban στη μελέτη για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.

Dabigatran
Η χορήγηση του dabigatran etexilate (150 mg δις ημερησίως) έχει συγκριθεί με τη συμβατική αντιπηκτική αγωγή στις μελέτες RE-COVER και RE-COVER II. Οι ασθενείς μπορούσαν να συμπεριληφθούν εάν εμφάνιζαν συμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και/ή πνευμονική εμβολή. Και στις δύο μελέτες προηγούνταν της τυχαιοποίησης μια υποχρεωτική φάση χορήγησης ΗΧΜΒ για τουλάχιστον πέντε ημέρες. Οι δύο μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές και στόχευαν στην ανάδειξη μη κατωτερότητας. Η μελέτη RE-COVER συμπεριέλαβε 2564 ασθενείς και η ακόμη αδημοσίευτη μελέτη RE-COVER II (NCT 00680186) συμπεριέλαβε 2589 ασθενείς. Στη μελέτη RE-COVER συμπτωματική ΕΒΦΘ ή θάνατος εμφανίσθηκε στο 2.4% των ασθενών υπό θεραπεία με dabigatran σε σύγκριση με το 2.1% των ασθενών που λάμβαναν τη συμβατική θεραπεία. Το ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες (1.6 και 1.9%, αντίστοιχα). Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος του dabigatran (9.0%) σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου (6.8%) κυρίως εξαιτίας της δυσπεψίας που αποδόθηκε στο dabigatran στο 3% των ασθενών. Στη μελέτη RE-COVER II αναδείχθηκε η μη κατωτερότητα του dabigatran με βάση την αποτελεσματικότητα (2.4% υποτροπή της ΕΒΦΘ συγκριτικά με 2.2% με τη συμβατική αγωγή και μείζονες αιμορραγίες 1.2% έναντι 1.7%, αντίστοιχα). Συνολικά, οι μελέτες RE-COVER έδειξαν μη κατωτερότητα του dabigatran στην αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τη συμβατική θεραπεία και παρόμοια ασφάλεια.

Rivaroxaban
Η χορήγηση του rivaroxaban (15 mg δις ημερησίως για τις πρώτες τρεις εβδομάδες και μετά 20 mg ημερησίως) συγκρίθηκε με τη συμβατική θεραπεία στις μελέτες EINSTEIN-DVT και EINSTEIN-PE. Στην πρώτη μελέτη οι ασθενείς συμπεριλαμβάνονταν αν είχαν συμπτωματική ΕΒΦΘ με ή χωρίς ασυμπτωματική ΠΕ ενώ στη δεύτερη οι ασθενείς έπρεπε να έχουν συμπτωματική ΠΕ με ή χωρίς ΕΒΦΘ. Οι δύο μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες, ανοιχτές και στόχευαν στην ανάδειξη μη κατωτερότητας του rivaroxaban. Τα αποτελέσματά τους εξετάσθηκαν σε μια ανάλυση 8281 ασθενών που επέτρεψε τη μελέτη υψηλού κινδύνου υποομάδων, όπως

οι επιβαρυμένοι ασθενείς, οι καρκινοπαθείς, οι ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, υποτροπιάζοντα επεισόδια ΕΒΦΘ ή εκτεταμένους θρόμβους. Παρ' όλο που αυτοί οι ασθενείς είχαν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της ΕΒΦΘ και μείζονος αιμορραγίας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του rivaroxaban ήταν τουλάχιστον ίδιες με της συμβατικής θεραπείας. Το rivaroxaban μπορούσε να χορηγηθεί άμεσα χωρίς την αρχική χορήγηση ΗΧΜΒ και στις δύο μελέτες που συμπεριέλαβαν 3449 ασθενείς (EINSTEIN-DVT) και 4832 ασθενείς (EINSTEIN-PE). Στην EINSTEIN-DVT συμπτωματική ΕΒΦΘ ή θάνατος που σχετίζονταν με ΕΒΦΘ εμφανίσθηκε στο 2.1% των ασθενών υπό rivaroxaban συγκριτικά με το 3.0% στην ομάδα ελέγχου. Τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 2.1% και 1.8% στη μελέτη EINSTEIN-PE. Στη μελέτη EINSTEIN-DVT η κύρια έκβαση ασφαλείας (μείζονα αιμορραγία και κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία) παρατηρήθηκε στο 8.1% των ασθενών και στα δύο σκέλη. Στη μελέτη EINSTEIN-PE τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 10.3% (ασθενείς υπό rivaroxaban) και 11.4% (ομάδα ελέγχου). Στη σταθμισμένη ανάλυση η μείωση των μειζόνων αιμορραγιών υπέρ του rivaroxaban ήταν περισσότερο εμφανής στους ασθενείς άνω των 75 ετών (1.2% και 4.5% στους ασθενείς υπό rivaroxaban και την ομάδα ελέγχου αντίστοιχα, $p<0.05$), καθώς και στους ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια με κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min (0.9% και 4.1% στους ασθενείς υπό rivaroxaban και στην ομάδα ελέγχου αντίστοιχα, $p<0.05$). Συνολικά, οι μελέτες EINSTEIN-DVT και EINSTEIN-PE έδειξαν μη κατωτερότητα με όρους αποτελεσματικότητας του rivaroxaban συγκριτικά με τη συμβατική θεραπεία με παρόμοια ασφάλεια.

Apixaban

Η χορήγηση του apixaban (10 mg δις ημερησίως για τις πρώτες επτά ημέρες και ακολούθως 5 mg δις ημερησίως) συγκρίθηκε με τη συμβατική αντιπηκτική θεραπεία στη μελέτη AMPLIFY. Οι ασθενείς συμπεριλαμβάνονταν στη μελέτη αν είχαν συμπτωματική ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ και το apixaban μπορούσε να δοθεί εξαρχής χωρίς αρχική χορήγηση ΧΜΒΗ. Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή και στόχευε στην ανάδειξη μη κατωτερότητας του apixaban. Η μελέτη συμπεριέλαβε 5395 ασθενείς. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συμπτωματική υποτροπή της ΕΒΦΘ ή θάνατος σχετιζόμενος με ΕΒΦΘ εμφανίσθηκε στο 2.3% των ασθενών υπό apixaban και το 2.7% των ασθενών υπό συμβατική θεραπεία. Μείζονες αιμορραγίες ήταν λιγότερο συχνές μεταξύ των ασθενών στην ομάδα του apixaban (0.6%) συγκριτικά με το 1.8% των ασθενών στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας ($p<0.001$). Παρόμοια, η συνδυασμένη έκβαση μείζονος και κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας ήταν λιγότερο συχνή στο σκέλος του apixaban (4.3%) σε σύγκριση με το σκέλος της συμβατικής θεραπείας (9.7%, $p<0.001$). Συνολικά, η μελέτη AMPIFY έδειξε ότι το apixaban δεν είναι κατώτερο της συμβατικής αντιπηκτικής αγωγής με σημαντικά λιγότερες αιμορραγίες.

Edoxaban

Η χορήγηση του edoxaban (60 mg άπαξ ημερησίως) έχει συγκριθεί με τη συμβατική θεραπεία της ΕΒΦΘ στη μελέτη HOKUSAI-VTE, τη μεγαλύτερη μελέτη που έγινε ποτέ για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ. Οι ασθενείς συμπεριλαμβάνονταν στη μελέτη εάν εμφάνιζαν συμπτωματική ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ. Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή και στόχευε στην ανάδειξη μη κατωτερότητας του edoxaban. Και στα δύο σκέλη ήταν υποχρεωτική μια αρχική, τουλάχιστον πενθήμερη, περίοδος παρεντερικής χορήγησης ΧΜΒΗ. Η μελέτη HOKUSAI-VTE συμπεριέλαβε 8292 ασθενείς. Υποτροπιάζουσα ΕΒΦΘ κατά τη διάρκεια της μελέτης εμφανίσθηκε σε 130 από τους 4118 ασθενείς (3.2%) στην ομάδα του edoxaban και 146 από τους 4122 ασθενείς (3.5%) στην ομάδα της βαρφαρίνης. Μεταξύ της προκαθορισμένης υποομάδας των ασθενών με ΠΕ και ενδείξεις δεξιάς κοιλιακής δυσλειτουργίας (επίπεδα NT-pro-BNP ≥500

pg/mL), υποτροπή της ΕΒΦΘ εμφανίσθηκε σε 15 από τους 454 ασθενείς (3.3%) στην ομάδα του edoxaban και σε 30 από τους 484 ασθενείς (6.2%) στην ομάδα της βαρφαρίνης (σχετικός κίνδυνος 0.52, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.28-0.98). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και μεταξύ των ασθενών με δεξιά κοιλιακή δυσλειτουργία, όπως αυτή αξιολογήθηκε με αξονική τομογραφία. Οι μείζονες αιμορραγίες δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων (1.4% στους ασθενείς υπό edoxaban και 1.6% στην ομάδα υπό βαρφαρίνη, p=0.35). Η πρωτογενής έκβαση ασφαλείας της μείζονος και κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας ήταν λιγότερο συχνή στο σκέλος του edoxaban (8.5%) συγκριτικά με το 10.3% στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας (p=0.004).

Μακροχρόνια θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης

Μετά την πάροδο των πρώτων τριών μηνών της αντιπηκτικής θεραπείας είναι συχνά δύσκολο να αποφασισθεί αν πρέπει να συνεχισθεί η αγωγή. Έτσι, πραγματοποιήθηκαν μελέτες επέκτασης στις οποίες τα νεότερα αντιπηκτικά συγκρίθηκαν με εικονικό φάρμακο (εκτός από μία περίπτωση σύγκρισης με βαρφαρίνη). Αυτές οι μελέτες επέκτασης ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές και στόχευαν στην ανάδειξη ανωτερότητας των νεότερων αντιπηκτικών (μη κατωτερότητας στη μελέτη RE-MEDY η οποία χρησιμοποιούσε τη βαρφαρίνη για σύγκριση), μετά από μια αρχική περίοδο τουλάχιστον τριών μηνών θεραπείας με ένα εγκεκριμένο αντιπηκτικό σχήμα.

Dabigatran
Η μελέτη RE-MEDY (n=2856) αξιολόγησε το dabigatran (150 mg δις ημερησίως) έναντι της βαρφαρίνης και η μελέτη RE-SONATE (n=1343) αξιολόγησε το dabigatran έναντι εικονικού φαρμάκου σε ξεχωριστές μελέτες επέκτασης που δημοσιεύθηκαν μαζί στο ίδιο άρθρο. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν έπρεπε να έχουν λάβει αντιπηκτική θεραπεία για μια αρχική περίοδο τουλάχιστον τριών (RE-MEDY) ή έξι (RE-SONATE) μηνών. Στα σκέλη του dabigatran και της βαρφαρίνης της μελέτης RE-MEDY η συχνότητα του κύριου καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας ήταν 1.8% και 1.3%, αντίστοιχα (p=0.01 για μη κατωτερότητα). Τα αντίστοιχα ποσοστά στη RE-SONATE ήταν 0.4% και 5.6% στους ασθενείς υπό dabigatran και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (p<0.001 για ανωτερότητα). Μείζονες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν στο 0.9% των ασθενών υπό dabigatran και 1.8% στην ομάδα της βαρφαρίνης (p=0.06) στη μελέτη RE-MEDY και στο 0.3% των ασθενών υπό dabigatran και 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) στη μελέτη RE-SONATE. Μείζονες και κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες καταγράφηκαν στο 5.2% των ασθενών υπό dabigatran συγκριτικά με το 10.6% των ασθενών υπό βαρφαρίνη στη μελέτη RE-MEDY (p<0.001). Στη μελέτη RE-SONATE τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 5.3% (στους ασθενείς υπό dabigatran) και 1.8% (στην ομάδα ελέγχου υπό εικονικό φάρμακο, p<0.001). Στη RE-MEDY 0.9% των ασθενών υπό dabigatran εμφάνισαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σύγκριση με 0.2% των ασθενών υπό βαρφαρίνη (p<0.02). Συνολικά, το dabigatran ήταν αποτελεσματικό και ασφαλές στην παρατεταμένη θεραπεία της ΕΒΦΘ.

Rivaroxaban
Η μελέτη EINSTEIN-Extension (n = 1197) ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη ανωτερότητας, η οποία δημοσιεύθηκε μαζί με τη μελέτη EINSTEIN-DVT. Οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη εάν είχαν συμπληρώσει μια αρχική φάση αντιπηκτικής θεραπείας τουλάχιστον έξι μηνών και ο θεράπων ιατρός αμφιταλαντευόταν για το αν έπρεπε να συνεχισθεί η αντι-

πηκτική θεραπεία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε rivaroxaban (20 mg άπαξ ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο για έξι έως δώδεκα μήνες. Υποτροπιάζουσα συμπτωματική ΕΒΦΘ εμφανίσθηκε στο 1.3% των ασθενών υπό rivaroxaban συγκριτικά με 7.1% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο (p <0.0001) που αντιστοιχεί σε μία μείωση κατά 82% του σχετικού και 5.8% του απόλυτου κινδύνου. Μείζονες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν στο 0.7% των ασθενών υπό θεραπεία με rivaroxaban και σε κανέναν από τους ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο (p=0.106). Κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες ήταν πιο συχνές με το rivaroxaban (5.4%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1.2%). Συνολικά, το rivaroxaban ήταν αποτελεσματικό στην παρατεταμένη θεραπεία της ΕΒΦΘ αλλά εμφάνισε υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγιών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Apixaban
Η μελέτη AMPLIFY-Extension συμπεριέλαβε 2486 ασθενείς οι οποίοι είχαν συμπληρώσει μια αρχική περίοδο τουλάχιστον έξι μηνών αντιπηκτικής αγωγής. Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή και είχε ομάδα ελέγχου με εικονικό φάρμακο. Δύο ομάδες παρέμβασης συγκρίθηκαν με το εικονικό φάρμακο: apixaban 2.5 και 5 mg δις ημερησίως για δώδεκα μήνες. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, υποτροπιάζουσα συμπτωματική ΕΒΦΘ εμφανίσθηκε στο 1.7% (apixaban 2.5 mg), 1.7% (apixaban 5 mg) και 8.8% (εικονικό φάρμακο) των ασθενών: σχετικός κίνδυνος υποτροπής 0.33 (apixaban 2.5 mg) και 0.36 (apixaban 5 mg) έναντι του εικονικού φαρμάκου. Τα αντίστοιχα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας ήταν 0.2% (apixaban 2.5 mg), 0.1% (apixaban 5 mg) και 0.5% (εικονικό φάρμακο). Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στις κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και της χαμηλότερης δόσης του apixaban. Συνολικά, το apixaban ήταν αποτελεσματικό στην παρατεταμένη θεραπεία της ΕΒΦΘ με τη δόση των 2.5 mg δις ημερησίως να εμφανίζει πλεονέκτημα σε σχέση με τη δόση των 5 mg δις ημερησίως όσον αφορά στην ασφάλεια.

Μαθήματα από το πρόγραμμα ανάπτυξης των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών στην ΕΒΦΘ

Μια μετα-ανάλυση μελέτησε τα δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες των νεότερων αντιπηκτικών συγκριτικά με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ για την οξεία αγωγή της ΕΒΦΘ (>16.000 ασθενείς) αλλά χωρίς να συμπεριλαμβάνει τη μελέτη HOKUSAI-VTE. Το συμπέρασμα ήταν ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα όταν συγκρίθηκαν τα νεότερα αντιπηκτικά με τη συμβατική θεραπεία. Τα rivaroxaban και apixaban μείωσαν, ενώ το dabigatran όχι τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας συγκριτικά με τη συμβατική αγωγή.

Δεδομένα για την παρατεταμένη θεραπεία της ΕΒΦΘ έδειξαν ότι τα νεότερα αντιπηκτικά συσχετίσθηκαν με ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας, ακόμη κι όταν συγκρίθηκαν με το εικονικό φάρμακο, εκτός από το dabigatran στη δόση των 150 mg δις ημερησίως. Τα δύο υπό μελέτη δοσολογικά σχήματα του apixaban (2.5 και 5 mg δις ημερησίως) ήταν εξίσου ασφαλή με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τις μείζονες αιμορραγίες και η χαμηλότερη δόση ήταν εξίσου ασφαλής με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τις μη μείζονες κλινικά σημαντικές αιμορραγίες. Ο όρος «κλινικά σημαντικές αιμορραγίες» συνήθως συμπεριλαμβάνει μείζονες αιμορραγίες που έχουν ορισθεί με τον ίδιο τρόπο στις μελέτες ακολουθώντας τις οδηγίες της International Society of Thrombosis and Haemostasis, επιτρέποντας έτσι τη σύγκριση των μελετών. Η πα-

ράμετρος των μη μειζόνων αιμορραγιών ορίζεται λιγότερο αυστηρά και κατά συνέπεια, η σύγκριση μεταξύ των μελετών γίνεται πιο προβληματική.

Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά για τον επόμενο ασθενή μου με ΕΒΦΘ;

Πέρα από τα δεδομένα που ευνοούν τα νεότερα αντιπηκτικά, κάποιες πρακτικές διαφορές μπορούν να ληφθούν υπ' όψιν όταν επιλέγονται τα νεότερα αντιπηκτικά στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Αυτές περιλαμβάνουν την ανάγκη αρχικής χορήγησης ΧΜΒΗ (dabigatran και edoxaban), την ύπαρξη δύο δόσεων ημερησίως (dabigatran και apixaban) και την αλλαγή της δοσολογίας του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (rivaroxaban και apixaban), η οποία μπορεί να επηρεάσει τη συμμόρφωση των ασθενών και την αποδοχή από τους γιατρούς. Η απουσία παρακολούθησης της αντιπηκτικής δράσης του φαρμάκου μπορεί επίσης να επηρεάσει τη συμμόρφωση στη θεραπεία.
Μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας λείπουν πράγματι όσον αφορά τη θεραπεία της ΕΒΦΘ με τα περισσότερα από τα νεότερα αντιπηκτικά. Ωστόσο, μία αξιολόγηση του rivaroxaban που βασίζεται στα δεδομένα των μελετών EINSTEIN και σε μελέτες του συστήματος υγείας των ΗΠΑ υποδεικνύουν ότι το rivaroxaban έχει καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Η σχετική βαρύτητα ενός συχνά αναστρέψιμου αιμορραγικού επεισοδίου συγκριτικά με την υποτροπή ενός θρομβωτικού επεισοδίου, το οποίο μπορεί να συσχετίζεται με μακροχρόνιες συνέπειες πρέπει να συνεκτιμάται. Τέλος, ένας ασθενής υπό αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και άριστο έλεγχο του INR έχει προφανώς λίγα να κερδίσει από μια αλλαγή σε νεότερα αντιπηκτικά.

Πίνακας Φαρμακολογικές ιδιότητες των από του στόματος άμεσων αντιπηκτικών

	Dabigatran	**Rivaroxaban**	**Apixaban**	**Edoxaban**
Στόχος	Παράγοντας IIa	Παράγοντας Xa	Παράγοντας Xa	Παράγοντας Xa
Έναρξη δράσης	2 h	2.5-4.0 h	3 h	1-5 h
Χρόνος ημιζωής	12-14 h	9-13 h	8-11 h	8-10 h
Νεφρική κάθαρση (%)	80	60	25	50
Μεταβολισμός	P-gp	P-gp/CYP3A4	P-gp/CYP3A4	P-gp/CYP3A4
Δοσολογία	b.i.d.	b.i.d./qd	b.i.d.	b.i.d./qd

h: ώρες, P-gp: P γλυκοπρωτεΐνη, CYP: κυτόχρωμα P 450, b.i.d.: δις ημερησίως, qd: άπαξ ημερησίως

Βιβλιογραφία

1. Fontana, P. et al., *Direct oral anticoagulants in the treatment and long-term prevention of venous thrombo-embolism.* Eur Heart J, 2014 Feb 7. [Epub ahead of print]
2. Franchini, M. et al., *New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism.* Eur J Intern Med, 2012 Dec;23(8):692-5.
3. Pudusseri, A. et al., *A new paradigm shift in antithrombotic therapy.* Front Pharmacol, 2013 Oct 21;4:133.
4. Kumar, S. et al., *Recent pharmacological advances for treating venous thromboembolism: are we witnessing the demise of warfarin?* J R Soc Med, 2013 Nov;106(11):441-6.
5. Angelli, G., et al., *New oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism.* Best Pract Res Clin Haematol, 2013 Jun;26(2):151-61.

Έναρξη ινσουλίνης και εντατικοποίηση ινσουλινοθεραπείας

Κουτσοβασίλης Αναστάσιος
Παθολόγος - Διαβητολόγος - Επιμελητής
Β' Γ.Παθ.Κλινικής & Διαβητολογικού Κέντρου, Γεν. Νοσ. Νίκαιας

Παππάς Ι. Σταύρος
Παθολόγος - Διαβητολόγος
Πρόεδρος Ινστιτούτου Μελέτης ,Έρευνας & Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη και τα Μεταβολικά Νοσήματα

Εισαγωγή

Η ανακάλυψη της ινσουλίνης το 1922 άνοιξε νέους δρόμους στην αντιμέτωπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ). Η ινσουλίνη σήμερα με την προσθήκη στην θεραπευτική αντιμετώπιση των ατόμων με ΣΔτ2 και τών σύγχρονων αναλόγων αποτελέι την καλύτερη επιλογή συγκεντρώνοντας μια πλειάδα θετικών σημείων. Τα τελευταία χρόνια με την ευρεία χρήση των αναλόγων της ινσουλίνης, τόσο της ταχείας όσο και παρατεταμένης δράσης, η ρύθμιση του ΣΔ έχει βελτιωθεί σημαντικά σε σημείο που να πλησιάζει το φυσιο- λογικό πρότυπο με αποτέλεσμα αφενός μεν την έγκαιρη πρόληψη των επιπλοκών, γεγονός που αποτελεί και έναν από τους κύριους στόχους της θεραπείας αφετέρου δε τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Ανάλογα ινσουλίνης

Τα ανάλογα της ινσουλίνης δημιουργήθηκαν τη δεκαετία του 1990 και ήταν το αποτέλεσμα μια τεράστιας ερευνητικής προσπάθειας. Προέξυψαν από την ανάγκη για καλύτερη ρύθμιση του ΣΔ όσον το δυνατόν πλησιέστερα στο φυσιολογικό πρότυπο μετά την διαπίστωση ότι οι ανθρώπινες ινσουλίνες αδυνατούν πρακτικά να πετύχουν τη βέλτιστη ρύθμιση. Τα ανάλογα αυτά προέκυψαν από την προσθαφαίρεση αμινοξέων στο μόριο της ανθρώπινης ινσουλίνης με αποτέλεσμα τη διαφορετική βιολογική συμπεριφορά. Παρουσιάζουν σημαντικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές διαφορές από τις ανθρωπινου τύπου ινσουλίνες γεγονός που καθιστά τη χρήση τους πιο εύκολη και οδηγούν σε καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης

Η ανθρώπινη ινσουλίνη όταν πρόκειται να ενεθεί βρίσκεται με τη μορφή εξαμερούς. Προκειμένου να απορροφηθεί αποτελεσματικά στην κυκλοφορία πρέπει να διασπασθεί σε διμερές και μονομερές, διαδικασία που διαρκεί 30-60 λεπτά. Το φαινόμενο αυτό έχει άμεση σχέση με το χρονολογικό πρότυπο δράσης της ινσουλίνης. Η ανθρώπινη ινσουλίνη ταχείας δράσης (Regular, Actrapid) έχει έναρξη δράσης στα 30-45 λεπτά, κορύφωση στις 2-3 ώρες και διάρκεια 5-8 ώρες. Τα χαρακτηριστικά αυτά επιβάλλουν τη λήψη γεύματος περίπου 30-45 λεπτά (κατά μερικούς ερευνητές περισσότερο ιδίως όταν υπάρχει ινσουλινοαντίσταση) μετά τη χορήγηση της ινσουλίνης. Η καθυστέρηση αυτή στην έναρξη του γεύματος δη μιουργεί πρακτικές δυσκολίες στην καθημερινή πράξη, η μη τήρησή της δε έχει ως αποτέλεσμα τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία με επακόλουθο την αύξηση της HbAIc. Οι αλλαγές των αμινοξέων σε σχέση με την ανθρώπινη που υφίστανται στα ανάλογα υπερταχείας δράσης έχουν προκαλέσει μικρές διαφοροποιήσεις στην τρισδιάστατη δομή του εξαμερούς μορίου της ινσουλίνης. Ως αποτέλεσμα προκύπτει η ταχύτερη διάσπαση του εξαμερούς, γεγονός που θεωρείται υπεύθυνο για τις διαφορετικές χρονολογικά ιδιότητες των αναλόγων. Ετσι, τα ανάλογα υπερταχείας δράσης Lispro (Humalog®), Aspart (Novorapid®), Glulisine (Apidra®) έχουν έναρξη δράσης στα 5-15 λεπτά, κορύφωση στις 1-2 ώρες και διάρκεια δράσης 4 ώρες.

Τα χαρακτηριστικά αυτά επιτρέπουν τη χορήγηση ινσουλίνης αμέσως πριν από την έναρξη του γεύματος, γεγονός που έχει πρακτική σημασία στην καθημερινότητα των διαβητικών (ή ένεση μπορεί να γίνει μέχρι και αμέσως μετά το γεύμα). Η μικρότερη διάρκεια δράσης έχει ως συνέπεια τη μείωση της πιθανότητας συμβάντος υπογλυκαιμίας άρα και τη μείωση της ανάγκης για λήψη μικρού γεύματος πρίν από το. επόμενο γεύμα. Οι ιδιότητες αυτές των αναλόγων υπερταχείας δράσης επιτρέπουν αφε-

νός μεν καλύτερη ρύθμιση (βελτίωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και της HbA1c) αφετέρου δε μεγαλύτερη ευελιξία στο ωράριο των γευμάτων. Επιπλέον, τα ανάλογα δεν φαίνεται, προς το παρόν, να παρουσιάζουν κάποιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή σοβαρή αντιγονική δράση. Βέβαια, η μικρότερη, σε σχέση με την ανθρώπινη, διάρκεια δράσης, έχει ως αποτέλεσμα την επανεμφάνιση υπεργλυκαιμίας μετά τις 4 ώρες εφόσον το επόμενο γεύμα καθυστερήσει περισσότερο από 4 με 5 ώρες, φαινόμενο που καλείται να καλύψει η δράση του αναλόγου ινσουλίνης βραδείας δράσης. Η κατηγορία αυτή με τα ταχείας δράσης ανάλογα απέκτησε πρόσφατα ακόμα ένα μέλος την ινσουλίνη Lispro U 200/ml. Η συγεκριμένη ινσουλίνη αποτελεί μία ακόμη επιλογή για τους επαγγελματίες υγείας και τις διαφορετικές ανάγκες των διαβητικών ασθενών.

Συγκεκριμένα η ινσουλίνη Lispro U 200/ ml ενδείκνυται για ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), που λαμβάνουν πάνω από 20 μονάδες συνολική ημερήσια δόση ταχείας δράσης ινσουλίνης και βοηθά τους ασθενείς να αντιμετωπίσουν τις προσκλήσεις, που σχετίζονται με τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων ινσουλίνης.

Η ένδειξή της περιλαμβάνει τη θεραπεία ενηλίκων με ΣΔ, στους οποίους απαιτείται χορήγηση ινσουλίνης για τη διατήρηση της φυσιολογικής ομοιοστασίας της γλυκόζης και την αρχική σταθεροποίηση του διαβήτη.

Διατίθεται μόνο σε προγεμισμένη πένα η οποία χορηγεί την ίδια ποσότητα ινσουλίνης με την ινσουλίνη Lispro 100 units/ml, αλλά στο μισό όγκο.

Ανάλογα βραδείας δράσης (βασικές ινσουλίνες)

Ο ΣΔτ2 αφορά περισσότερους από το 90% των ατόμων με διαβήτη και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας, λόγω σχετικής ή απόλυτης έλλειψης ινσουλίνης. Η χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης, αν και αποτελεί μια φυσιολογική εξέλιξη στη θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών, εξακολουθεί να αποτελεί ένα είδος «ταμπού» για πολλούς ιατρούς και ασθενείς. Τα στοιχεία το επιβεβαιώνουν: Μόλις ένας στους πέντε ασθενείς με ΣΔτ2 λαμβάνει ινσουλίνη, αν και οι πλειονότητα παραμένει αρρύθμιστη, η έναρξη της αγωγής μπορεί να καθυστερήσει για πολλά χρόνια και η ινσουλίνη συνήθως ξεκινά με απαράδεκτα υψηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης

Μερικές από τις αιτίες αυτής της καθυστερήσης μπορούν να αποδοθούν, τουλάχιστον ως ένα σημείο, στο γεγονός ότι τα προϊόντα βασικής ινσουλίνης που ήταν διαθεσιμα μέχρι πρότινος δεν έχουν κατορθώσει να καλύψουν επαρκώς μια σειρά από ανεκπλήρωτες ανάγκες που σχετίζονται με την ινσουλινοθεραπεία. Τα μέχρι πρότινος διαθέσιμα προϊόντα βασικής ινσουλίνης ήταν η ινσουλίνη **Glargine 100 U/ml και η ινσουλίνη Detemir**. Τα ανάλογα αυτά και έχουν έναρξη δράσης περίπου στις 2 ώρες και συνολική διάρκεια δράσης περίπου 24 ώρες χωρίς σημαντική κορύφωση. Χορηγούνται μία φορά την ημέρα (και σε ορισμένες περιπτώσεις δύο εάν η τιμή της γλυκόζης είναι υψηλή πριν από την επόμενη ένεση) οποιαδήποτε ώρα, κατά προτίμηση πρίν από τη βραδυνή κατάκλιση με στόχο αφενός μεν την κάλυψη των βασικών αναγκών σε ινσουλίνη ανάμεσα στα γεύματα αφετέρου δε την καταστολή της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ. Η έλλειψη κορύφωσης συνεπάγεται μικρότερη πιθανότητα για υπογλυκαιμίες (ιδίως τις νυχτερινές) και σχετικά σταθερότερα επίπεδα ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του 24ωρου σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης (NPH). Η ινσουλίνη Glargine οφείλει τη μακρά διάρκεια δράσης στη δημιουργία μικροϊζημάτων, τα οποία μετά την ένεση απορροφώνται βραδέως για 24 περίπου ώρες. Σε αντίθεση με τις ανθρώπινες ινσουλίνες και λόγω του όξινου PH δεν μπορεί να αναμιχθεί με άλλες ινσουλίνες κατά την ένεση. Η ινσουλίνη Detemir απορροφάται από τον υποδόριο ιστό όπως και η ανθρώπινη αλλά η μετατροπή που έχει υποστεί το μόριό της επιβραδύνει το μεταβολισμό και την απομάκρυνση της από την κυκλοφορία με τελικό αποτέλεσμα τη μακρύτερη (σε σχέση με την NPH) διάρκεια δράσης. Η εμφάνιση υπογλυκαιμιών, η έλλειψη συνεχούς 24ωρης κάλυψης και τα μη ευέλικτα, «άκαμπτα» θεραπευτικά σχήματα, αποτελούν μερικές από τις αδυναμίες των βασικών ινσουλινών που κυκλοφορούν στην αγορά σή-

μερα. Το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση μεταβλητότητας, όσον αφορά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα, αρκετές φορές σε καθημερινή βάση και η ανάγκη, από την πλευρά του ασθενούς, να βρίσκεται σε μια συνεχή εγρήγορση, προσπαθώντας να προσαρμόσει τις μονάδες της ινσουλίνης στον τρόπο ζωής του. Η τελική έκβαση είναι η μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Έτσι, παρά τις πρόσφατες προόδους στην θεραπεία με ινσουλίνη, εξακολουθεί να υπάρχει μία ανάγκη για ένα επόμενης γενιάς προϊόν βασικής ινσουλίνης που θα λύσει αυτά τα ζητήματα.

Σύγχρονα ανάλογα βασικής ινσουλίνης με καλύτερα χαρακτηριστικά ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αποτελούν η ινσολυίνη Degludec και η ινσουλίνη Glargine 300 U/ml. **Η ινσουλίνη degludec** είναι μιας νέας γενιάς ινσουλίνη με έναν μοναδικό μηχανισμό παράτασης της δράσης της. Η δομή του μορίου της επιτρέπει στην ινσουλίνη degludec να σχηματίσει ένα ευδιάλυτο και σταθερό πολυεξαμερές όταν εγχέεται υποδορίως στους ιστούς. Αυτές οι μακρές αλυσίδες ινσουλίνης που σχηματίζονται στον υποδόριο ιστό, δημιουργούν ένα είδος θεραπευτικής αποθήκης, από την οποία τα μονομερή της ινσουλίνης degludec σταδιακά διαχωρίζονται, μπαίνουν στην κυκλοφορία και παρέχουν μια αργή και συνεχή παροχή ινσουλίνης καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου. Με χρόνο ημίσειας ζωής μεγαλύτερο των 24 ωρών, η δράση της ινσουλίνης degludec επεκτείνεται πέραν των 40 ωρών, το δε εντελώς επίπεδο, χωρίς αιχμές, φαρμακοκινητικό της προφίλ, προσφέρει το γνωστό, ικανοποιητικό μεταβολικό έλεγχο των ινσουλινών, αλλά με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας και ιδίως νυχτερινής υπογλυκαιμίας συγκριτικά με άλλα προϊόντα.

Τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά επιτρέπουν την ευελιξία στην ώρα χορήγησης. Ο ασθενής αποδεσμεύεται από την τυπική, προ της κατάκλισης, χορήγηση και μπορεί να την προσαρμόσει στον τρόπο ζωής του. Επιπροσθέτως, η ινσουλίνη degludec μπορεί να χορηγηθεί σε ένα χρονικό εύρος μεταξύ 8 και 40 ωρών, επιτρέπει στους ασθενείς που ξεχνούν μια δόση, να συνεχίσουν τη θεραπεία τους μέσα σε αυτό το χρονικό εύρος, χωρίς να επηρεαστεί η γλυκαιμική τους ρύθμιση. Το γεγονός δε, ότι η διακύμανσή της κατά τη διάρκεια του 24ώρου είναι έως και 4 φορές μικρότερη από τη γλαργινική ινσουλίνη, εξασφαλίζει την ομοιομορφία και του θεραπευτικού αποτελέσματος και την απουσία ανεπιθύμητων, όσο και ανεξήγητων αυξομειώσεων στις πρωινές τιμές γλυκόζης.

Τα σύγχρονα ανάλογα βασικής ινσουλίνης πρόσφατα απέκτησαν ακόμα ένα μέλος **την ινσουλίνη Glargine 300 U/ml**. Ο όγκος του υγρού έγχυσης της ινσουλίνης Glargine 300 U/ml είναι το 1/3 του όγκου έγχυσης για τον ίδιο αριθμό μονάδων ινσουλίνης της ινσουλίνης Glargine 100 U/ml.

Η απορρόφηση της συγκεκριμένης ινσουλίνης από τον υποδόριο ιστό πραγματοποιείται με πιο σταθερό ρυθμό και οδηγεί σε μια πιο παρατεταμένη δράση, σε σύγκριση με την ινσουλίνη Glargine 100 U/ml. Ο χρόνος αυτός αγγίζει τις 30 ώρες, προσδίδοντας ευελιξία στην ώρα της χορήγησής της (3 ώρες πριν ή μετά την καθορισμένη ώρα του 24ώρου), με χαμηλή από άτομο σε άτομο και εντός της ημέρας, μεταβλητότητα της γλυκόζης στο αίμα, προσδίδοντάς της έτσι ένα μοναδικό φαρμακοδυναμικό/φαρμακοκινητικό προφίλ.

Η έγκριση της ινσουλίνης Glargine 300 U/ml L βασίστηκε στα αποτελέσματα του κλινικού προγράμματος EDITION. Το πρόγραμμα EDITION αποτελείτο από μια σειρά διεθνών μελετών φάσης III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ινσουλίνης Glargine 300 U/ml σε περισσότερους από 3.500 ενήλικες με ΣΔ τύπου 1 (ΣΔτ1) και τύπου 2 (ΣΔτ2).

Στο πρόγραμμα των κλινικών μελετών που οδήγησαν στην έγκριση, η ινσουλίνη Glargine 300 U/ml, χορηγούμενη άπαξ ημερησίως, συγκρίθηκε με την ινσουλίνη Glargine 100 U/ml, επίσης χορηγούμενη άπαξ ημερησίως, σε ανοικτού σχεδιασμού, παράλληλων ομάδων, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, που διήρκεσαν μέχρι και 26 εβδομάδες, με 6 μήνες παράταση ασφάλειας.

Όλες οι μελέτες του προγράμματος EDITION πέτυχαν τα κύρια τελικά σημεία των μελετών, καθώς

τόσο η ινσουλίνη Glargine 300 U/ml, όσο και η ινσουλίνη Glargine 100 U/ml, πέτυχαν παρόμοιο γλυκαιμικό έλεγχο, με λιγότερους όμως ασθενείς στην ομάδα της ινσουλίνης Glargine 300 U/ml να εμφανίζουν υπογλυκαιμικά επεισόδια, σε όλη τη διάρκεια του 24ώρου και τις νυκτερινές ώρες, ιδιαίτερα στη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης, τις πρώτες 8 εβδομάδες.

Πρόσφατα εχουμε στην διαθεσή μας ,το πρώτο Βιο-ομοειδές της γλαργινικής ινσουλίνης,την **Ινσουλίνη Abasaglar.** Τα βιο-ομοειδή φάρμακα είναι σύνθετα (όχι γενόσημα)που είναι ταυτόσημα ,με τα αντίστοιχα βιολογικά ,και έχουν ακριβώς ίδιες ιδιότητες. Η **Ινσουλίνη Abasaglar,έχει κλινικές ιδιότητες ιδιες (Αποτελεσματικότητα ,διάρκεια δράσης)με την ινσουλίνη Glargine**, όπως απεδείχθει σε κλινικές μαλέτες μα Διαβητικούς τύπου 1 & 2. Στην χώρα μας κυκλοφόρησε πρόσφατα σε μικρότερη οικονομικά τιμή.

Μείγματα ινσουλίνης

Τα μείγματα ινσουλίνης περιλαμβάνουν προγεμισμένες ενέσεις με συγκεκριμένη αναλογία (30/70, 25/75 ή 50/50) ταχείας ή υπερταχείας δρασης με ενδιάμεσης ή βραδείας δράσης ινσουλίνη. Χρησιμοποιούνται κυρίως στο ΣΔ2 συνήθως δύο φορές την ημέρα (πριν το πρωινό και πριν το δείπνο) είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με δισκία (κυρίως μετφορμίνη) ή μία δόση ταχείας ή υπερταχείας δράσης ινσουλίνη πριν το μεσημεριανό γεύμα. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές το θεραπευτικό σχήμα αυτό είναι απλό και καλύπτει τις ανάγκες σε ινσουλίνη με δύο μόνο δόσεις την ημέρα ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς. Το μειονέκτημά του είναι ότι περιορίζει την ευελιξία στο ωράριο των γευμάτων ενώ φαίνεται να μειονεκτεί και στη ρύθμιση του ΣΔ σε σχέση με το ενταντικοποιημένο σχήμα.
Πολλές επιλογές ινσουλίνης σε διάφορες κατηγορίες οι οποίες καλύπτουν το σύνολο των ατόμων με ΣΔ και καθιστούν την θεραπεία με ινσουλίνη εύκολη και αποτελεσματική (Πίνακας 1).

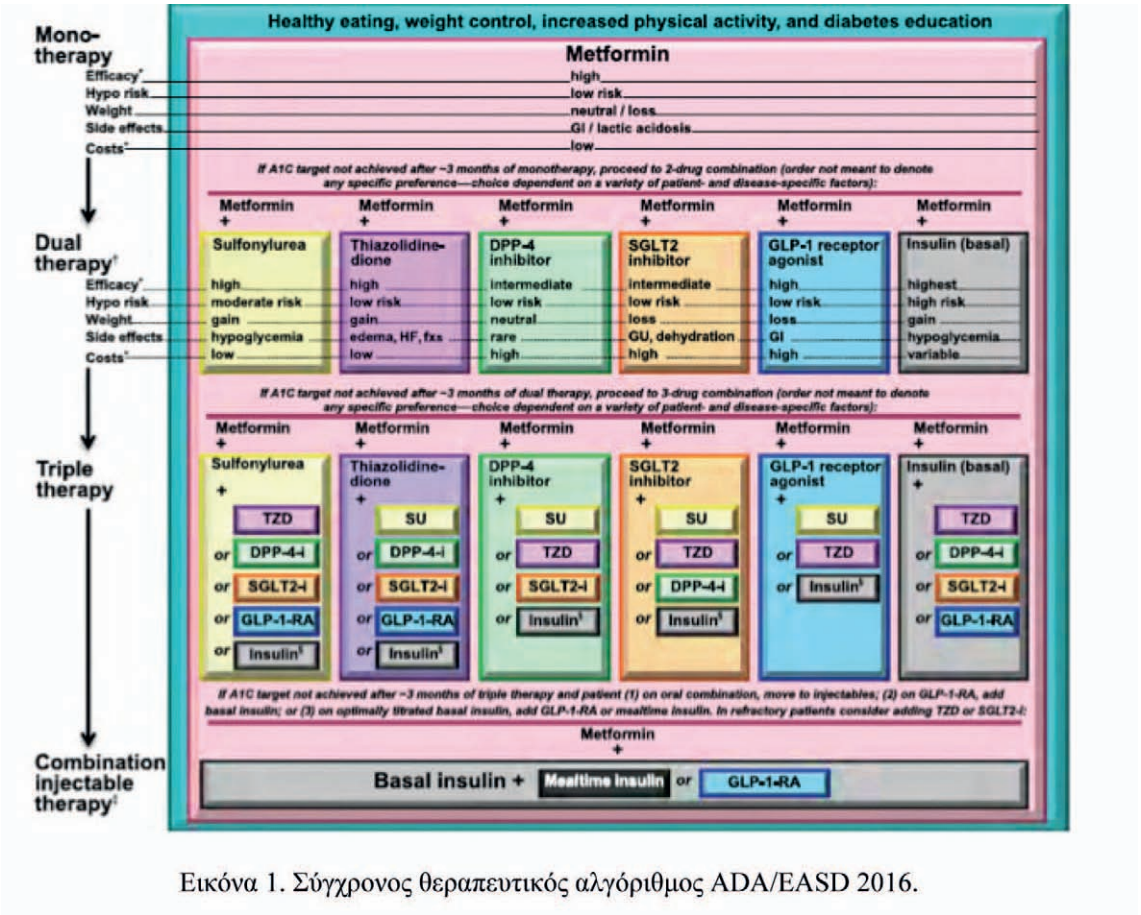
	Σκεύασμα ινσουλίνης	Έναρξη δράσης (Αιχμή)	Μέγιστη δράση	Διάρκεια δράσης	Εμφάνιση
ΤΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ	**Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες**				
	Διαλυτή ινσουλίνη ή «κρυσταλλική»				
	– Ινσουλίνη **Humulin Regular**	30-45 min	1-3 ώρες	5-7 ώρες	Διαυγής
	– Ινσουλίνη **Actrapid**	30 min	1-3 ώρες	6-8 ώρες	Διαυγής
	Ανάλογα ινσουλίνης				
	– Ινσουλίνη (Lispro), **Humalog**	0-15 min	1 ώρα	3-4 ώρες	Διαυγής
	– Ινσουλίνη (Aspart) **Novorapid**	10 min	1-3 ώρες	3-5 ώρες	Διαυγής
	– Ινσουλίνη (Glulisine) **Apidra**	10-20 min	½-1½ ώρες	3-4 ώρες	Διαυγής
ΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ	**Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες** (Ισοφανική)				
	– Ινσουλίνη **Humulin NPH**	1 ώρα	2-8 ώρες	16-18 ώρες	Θολή
	– Ινσουλίνη **Protaphane**	1.5 ώρα	4-12 ώρες	Έως 24 ώρες	Θολή
ΜΑΚΡΑΣ ΔΡΑΣΗΣ	Ινσουλίνη (glargine – biosimilar) **Abasaglar**	1-4 ώρες	-	≈ 24 ώρες	Διαυγής
	Ινσουλίνη (glargine U-300) **Toujeo**	1-4 ώρες	-	> 24 ώρες	Διαυγής
	Ανάλογα ινσουλίνης				
	– Ινσουλίνη (Glargine) **Lantus**	1-4 ώρες	–	≈ 24 ώρες	Διαυγής
	– Ινσουλίνη (Detemir) **Levemir**	1-4 ώρες	–	≈ 24 ώρες	Διαυγής
	-Ινσουλίνη (Degludec) **Tresiba**	1-4 ώρες	–	>24 ώρες	Διαυγής
ΜΕΙΓΜΑΤΑ	**Διφασικά μείγματα ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης**				
	– 30/70 (30% ταχείας-70% μέσης), **Mixtard 30**	30 min	2-8 ώρες	Έως 24 ώρες	Θολή
	– 30/70 (30% ταχείας-70% μέσης), **Humulin M$_3$**	30-45 min	1-8 ώρες	14-15 ώρες	Θολή
	– 40/60 (40% ταχείας-60% μέσης), **Mixtard 40**	30 min	2-8 ώρες	Έως 24 ώρες	Θολή
	– 50/50 (50% ταχείας-50% μέσης), **Mixtard 50**	30 min	2-8 ώρες	Έως 24 ώρες	Θολή
	Διφασικά μείγματα αναλόγων ινσουλίνης				
	– Διφασική ινσουλίνη Aspart 30/70, **Novomix 30**	10 min	1-8 ώρες	Έως 24 ώρες	Θολή
	– Διφασική ινσουλίνη Lispro 25/75, **Humalog^{mix} 25**	0-15 min	1 ώρα	14-16 ώρες	Θολή
	– Διφασική ινσουλίνη Lispro 50/50, **Humalog^{mix} 50**	0-15 min	1 ώρα	14-16 ώρες	Θολή

*Σύμφωνα με τις περιλήψεις χαρακτηριστικών των προϊόντων (SPC)

Πίνακας 1. Διαθέσιμα σκευάσματα ινσουλίνης

Έναρξη και εντατικοποίηση ινσουλινοθεραπείας

Υπάρχουν συγκεκριμένα ερωτήματα που σχετίζονται με την έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη σε άτομα με ΣΔτ2. Αυτά είναι: 1) Γιατί 2) Πότε 3) Ποιό θεραπευτικό σχήμα είναι το καταλληλότερο; Η απάντηση στο πρώτο ερώτημα φαίνεται προφανής. Τα αντιδιαβητικά δισκία, συνήθως λόγω της χρονιότητας της νόσου και ενδεχομένως της εμφάνισης επιπλοκών, αδυνατούν να διατηρήσουν ικανοποιητική ρύθμιση (δευτεροπαθής αστοχία). Η απάντηση στο δεύτερο ερώτημα είναι περισσότερο πολύπλοκη. Μόλις μέχρι πριν από τρία χρόνια η έναρξη της ινσουλίνης συστηνόταν στο τρίτο ή και τέταρτο βήμα στο θεραπευτικό αλγόριθμο του ΣΔ2. Το 2006 μετά από κοινή απόφαση της EASD και της ADA η χρήση της ινσουλίνης συστήνεται ως εναλλακτική λύση από το δεύτερο κιόλας βήμα του θεραπευτικού αλγορίθμου, γεγονός που δεν έχει αλλάξει και στον τελευταίο θεραπευτικό αλγόριθμο (Εικόνα 1).



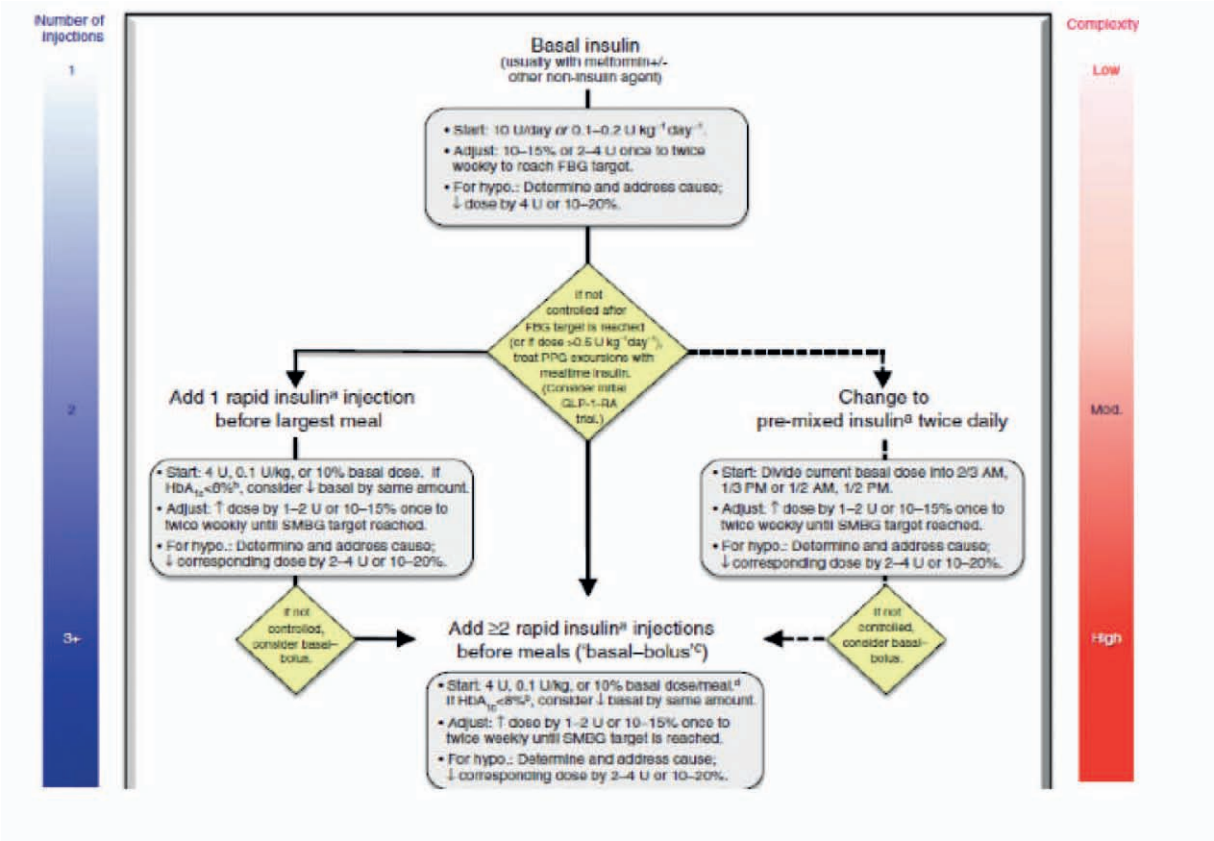
Εικόνα 1. Σύγχρονος θεραπευτικός αλγόριθμος ADA/EASD 2016.

Εικόνα 1. Σύγχρονος θεραπευτικός αλγόριθμος ADA/EASD 2016.

Η εγκαιρότερη χρήση της ινσουλίνης φαίνεται ότι έχει να κάνει με την επίτευξη, όσον το δυνατόν νωρίτερα, καλύτερης ρύθμισης. Παρά όμως τις διεθνείς οδηγίες των εγκυρότερων επιστημονικών εταιρειών για το ΣΔ2, παγκοσμίως παρατηρείται μία καθυστέρηση στην έναρξη χορήγησης της ινσουλίνης. Μερίδιο της ευθύνης για την καθυστέρηση αυτή έχουν κυρίως οι γιατροί αλλά και οι ασθενείς. Οι πρώτοι διστάζουν λόγω της αναμενόμενης αύξησης βάρους και του φόβου σοβαρών υπογλυκαιμιών, ενώ οι ασθενείς επιπρόσθετα έχουν και τον ψυχολογικό φόβο της βελόνας.

Η απάντηση στο τρίτο ερώτημα φαίνεται ότι εξατομικεύεται ανάλογα με τη γενικότερη κατάσταση του ασθενούς και το γλυκαιμικό στόχο που έχει. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο γλυκαιμικός στόχος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και είναι διαφορετικός για κάθε ασθενή.

Αρχικά ο ασθενής λαμβάνει ένα αντιδιαβητικο δισκίο (συνήθως μετφορμίνη) και στη συνέχεια η αποτελεσματικότητα της θεραπείας επαναξιολογείται κάθε 2-3 μήνες με HbA1c. Επί αποτυχίας της υπαρχούσης θεραπείας προστίθεται δεύτερο αντιδιαβητικό δισκίο ή μικρή δόση βασικής ινσουλίνης (συνήθως αναλόγου ινσουλίνης βραδείας δράσης) στο ήδη υπάρχον θεραπευτικό σχήμα με τα αντιδιαβητικά δισκία. Ως δόση έναρξης προτείνεται 0.1-0.2 UI/kg συνήθως πριν από τη βραδυνή κατάκλιση. Η αναπροσαρμογή της δόσης γίνεται κάθε 4-7 ημέρες (αύξηση κατά 2-5 μονάδες) με στόχο τιμές γλυκόζης νηστείας γύρω στο 80-120mg/dl. Στη συνέχεια συστήνεται η διακοπή χορήγησης της σουλφονυλουρίας και της θειαζολιδινεδιόνης και ενώ ο περισσότερο δόκιμος συνδυασμός φαίνεται ότι είναι ινσουλίνη με μετφορμίνη (ο συνδυασμός ινσουλίνης με τις νεότερες κατηγορίες σκευασμάτων, όπως οι αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1 και οι αναστολείς της διπεπτιδυλπεπτιδάσης 4 δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί επαρκώς). Σε περίπτωση που απαιτηθεί ενρατικοποίηση της αγωγής με ινσουλίνη οι σύγχρονοι θεραπευτικοί αλγόριθμοι έχουν συγκεκριμένες θεραπευτικές διαδρομές (Σχήμα 1). Επί αδυναμίας επίτευξης ικανοποιητικής ρύθμισης το επόμενο βήμα είναι το ενταντικοποιημένο σχήμα (όπως και στο ΣΔ1) με μία ή δύο δόσεις βασικής ινσουλίνης την ημέρα και πολλαπλές δόσεις υπερταχείας δράσης αναλόγου ινσουλίνης πριν από τα κύρια γεύματα.Εναλλακτικά, δόκιμη θεωρείται και η χρήση έτοιμων μειγμάτων αναλόγων (με προκαθορισμένη σύσταση μείγματος υπερταχείας και βραδείας δράσης ινσουλίνης) δύο φορές ημερησίως πρωί και βράδυ με ενδεχόμενη προσθήκη μετφορμίνης ή μιάς δόσης υπερταχείας δράσης αναλόγου πριν από το μεσημεριανό γεύμα. Ως δόση έναρξης προτείνεται 0.3-0.5 UI/kg (2/3 το πρωί και 1/3 το βράδυ). Κεντρική θέση όμως στους σύγχρονους αλγόριθμους εντατικοποίησης κατέχει ο συνδυασμός βασικής ινσουλινης και GLP-1 αγωνιστή.



Σχήμα 1. Αλγόριθμος εντατικοποίησης θεραπείας με ινσουλίνη της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA 2016).

Η χρήση των αγωνιστών του GLP-1 υποδοχέα (GLP-1 RAs), έχει συγκεντρώσει σημαντική κλινική εμπειρία στα χρόνια της κυκλοφορίας τους, παρέχοντας σημαντικά αποτελέσματα στη γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών με ΣΔτ2, καθώς και στη μείωση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, λόγω της

ενέσιμης φαρμακοτεχνικής μορφής τους, λόγοι συμμόρφωσης στη θεραπεία, οδηγούν επιτακτικά στην ανάπτυξη και εισαγωγή στη θεραπευτική νέων σκευασμάτων, που θα διευκολύνουν την καθημερινότητα των ασθενών, αυξάνοντας την αποδοχή, αλλά και την αποτελεσματικότητα αυτής της κατηγορίας.

Πέραν των ορμονών που εκκρίνονται από το πάγκρεας, το ορμονικό σύστημα των ινκρετινών, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος. Πρόκειται για τις GLP-1 (Glucagon-like peptide- 1) και GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide).
Το GIP και η GLP-1 απελευθερώνονται από το K- και L- κύτταρα του λεπτού εντέρου, αντίστοιχα, μετά τη λήψη λιπαρού και πλούσιου σε υδατάνθρακες γεύματος. Οι ινκρετίνες προσδένονται σε συγκεκριμένους υποδοχείς, που εντοπίζονται παγκρεατικά κύτταρα και σε πλήθος άλλων κυττάρων, όπου και ασκούν τη δράση τους.

Το GLP-1 και το GIP διεγείρουν, με γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο, την έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρα του παγκρέατος, βελτιώνοντας σημαντικά και την πρώτη φάση έκκρισης αυτής. Ταυτόχρονα, το GLP-1 μειώνει τη μεταγευματική έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος, επιδρώντας έτσι στη μεταγευματική ηπατική παροχή γλυκόζης (μείωση). Επιπρόσθετα, διευκολύνουν και αποφορτίζουν τη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, καθώς επιβραδύνοντας το ρυθμό γαστρικής κένωσης, βοηθούν τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας, αυξάνουν το αίσθημα κορεσμού και μειώνουν την όρεξη και τη λήψη τροφής.

Τόσο το GLP-1, όσο και το GIP, έχουν χρόνο ημίσειας ζωής στο αίμα, περίπου 2 min και αποδομούνται πολύ γρήγορα από το ένζυμο της διπεπτιδυλική πεπτιδάσης 4 (DPP-4), με αποτέλεσμα η επίδρασή τους να έχει περιορισμένη διάρκεια, γεγονός που οδήγησε στην έρευνα των DPP-4 αναστολέων για τη θεραπεία του διαβήτη.

Σε ασθενείς με ΣΔτ2 η μεταγευματική ανταπόκριση του GLP-1 είναι μειωμένη συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Πληθυσμός με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) έχει φανεί να παρουσιάζει ενδιάμεσες τιμές, με παρόμοια, αλλά μικρότερη επίδραση στην έκκριση του GLP-1 με τους ασθενείς με ΣΔτ2.

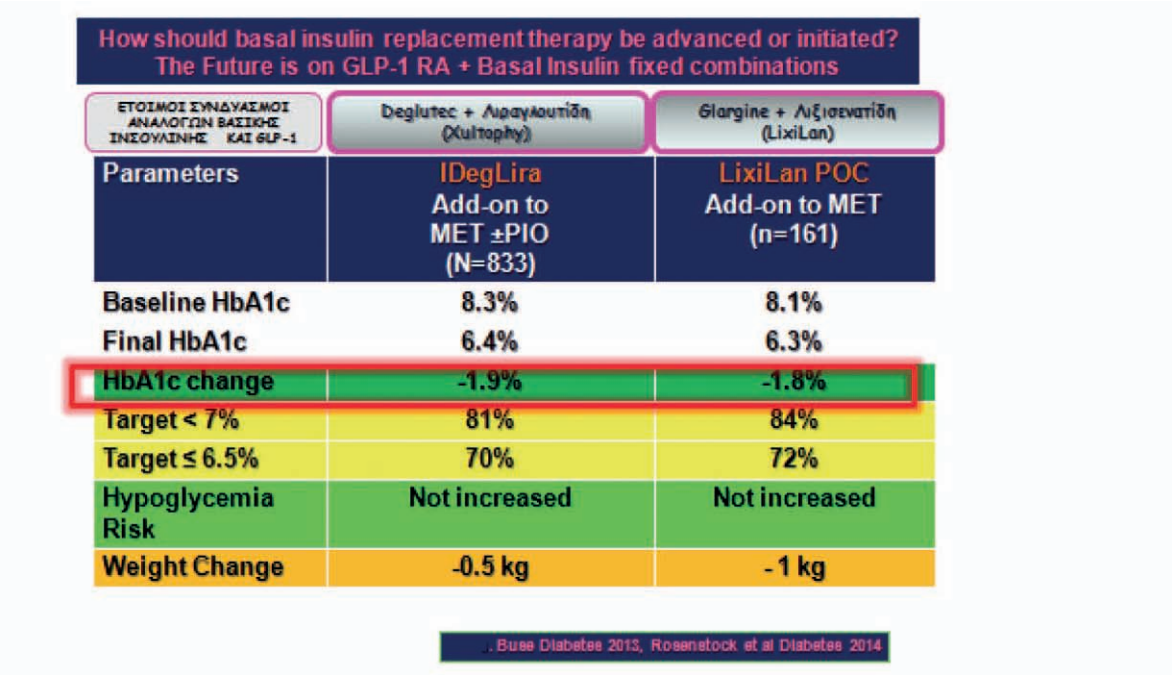
Ήδη από το 1992 αποκαλύφθηκε ότι η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση GLP-1 (για 30 έως 210 min), μείωσε τα προγευματικά επίπεδα γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔτ2. Στην πορεία των χρόνων φάνηκε να έχει επίδραση και στη μείωση των επιπέδων της HbA1c και του σωματικού βάρους, βελτιώνοντας ταυτόχρονα και την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Δεδομένης της ταχείας αποδόμησης του φυσιολογικού GLP-1 από το DPP-4, ξεκίνησε η ανάπτυξη των αναλόγων του GLP-1. Αυτά περιλαμβάνουν φυσικά και συνθετικά ανάλογα του GLP-1, καθώς και GLP-1 ανάλογα προσδεμένα σε μεγάλα μόρια, προστατεύοντάς τα έτσι από το σημείο διάσπασης του DPP-4.

Η συγχορήγηση ινσουλίνης και GLP-1 αγωνιστή έχει μια μεγάλη σειρά πλεονεκτημάτων. Αντιμετωπίζονται επαρκώς στις περισσότερες φορές η υπεργλυκαιμία νηστείας και η μεταγευματική υπεργλυκαιμία, μειώνεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, μικρότερος κίνδυνος αύξησης του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο βασικής ινσουλίνης, λιγότερες μονάδες ινσουλίνης και καλύτερη ποιότητα ζωής για τα άτομα με διαβήτη.

Σε αυτή την κατεύθυνση υπάρχει πλέον και έτοιμος συνδυασμός βασικής ισνουλίνης (Degludec) και GLP-1 αγωνιστή (Liraglutide). Σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με θεραπεία βασικής ινσουλίνης, ο συνδυασμός Degludec/Liraglutide επέδειξε σημαντική μείωση της τιμής της HbA1c κατά 1,9% με μέση απώλεια βάρους 2,7 kg και με χαμηλό ποσοστό εμφάνισης υπογλυκαιμίας (χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα) συγκρίσιμο με εκείνο της θεραπείας

με ινσουλίνη degludec. Επιπλέον, ο συγκεκριμένος έτοιμος συνδυασμός οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, με σημαντικά περισσότερους ασθενείς να πετυχαίνουν το γλυκαιμικό στόχο και με σημαντικά λιγότερες υπογλυκαιμίες, σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine U100 σε ασθενείς μη ελεγχόμενους με βασική ινσουλίνη που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με έτοιμο συνδυασμό Degludec/Liraglutide ή σε αύξηση της δόσης της βασικής ινσουλίνης τους (**glargine** U100). Ταυτόχρονα, οι ασθενείς υπό Degludec/liraglutide σε έτοιμο συνδυασμό έχασαν κατά μέσο όρο 1,4Kg βάρους σώματος, έναντι αύξησης του βάρους τους κατά 1,8Kg με την ινσουλίνη glargine U100.

Αντίστοιχα καλά αποτελέσματα είχαμε στις μελέτες Ασθενών με ΣΔτ2, του έτοιμου συνδυασμού **Λιξισενατίδη+ινσουλίνη glargine.(Lixilan).**



Σχήμα 2.Αποτελέσματα έτοιμων συνδυασμών Βασικής ινσουλίνης και GLP-1 agpnist.

Συμπεράσματα

Τα κριτήρια χορήγησης του κάθε σχήματος χορήγησης ινσουλίνης εξατομικεύονται ανάλογα με το γλυκαιμικό στόχο, το ιατρικό ιστορικό και τη γενικότερη κατάσταση του κάθε ασθενούς. Βασικοί στόχοι παραμένουν η πρόληψη ή τουλάχιστον η επιβράδυνση της εξέλιξης των επιπλοκών του ΣΔ, η αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων και τελικά η βελτίωση της ποιότητας ζωής. Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας με ινσουλίνη παραμένει η έγκαιρη έναρξη βασικής ινσουλίνης και η εγκαιρη και επαρκής εντατικοποίηση της θεραπείας όταν αύτη απαιτείται. Κεντρικό ρόλο σε όλους τους σύγχρονους αλγόριθμους εντατικοποίησης της θεραπείας με ινσουλίνη κατέχει πλεον ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και GLP-1 αγωνιστή όπου η συγχορήγηση τους οδηγεί σε ακλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα με σύγκριση με τη παλιότερη θεώρηση της προσθήκης μιας γευματικής ισνουλίνης βελτιώνοντας συνολικά το μεταβολικό προφίλ των ατόμων με ΣΔτ2 και την ποιότητας ζωής τους.

Βιβλιογραφία

1. Personalized intensification of insulin therapy in type 2 diabetes - does a basal-bolus regimen suit all patients? Giugliano D, Sieradzki J, Stefanski A, Gentilella R.
Curr Med Res Opin. 2016 Apr 29:1-61
2. BeAM value: an indicator of the need to initiate and intensify prandial therapy in patients with

type 2 diabetes mellitus receiving basal insulin. Zisman A, Morales F, Stewart J, Stuhr A, Vlajnic A, Zhou R. BMJ Open Diabetes Res Care. 2016 Apr 13;4(1)

3. Effects of biphasic, basal-bolus or basal insulin analogue treatments on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus: the randomised Copenhagen Insulin and Metformin Therapy (CIMT) trial.
Lundby-Christensen L, Vaag A, Tarnow L, Almdal TP, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Boesgaard TW, Wiinberg N, Perrild H, Krarup T, Snorgaard O, Gade-Rasmussen B, Thorsteinsson B, Røder M, Mathiesen ER, Jensen T, Vestergaard H, Hedetoft C, Breum L, Duun E, Sneppen SB, Pedersen O, Hemmingsen B, Carstensen B, Madsbad S. BMJ Open. 2016 Feb 25;6(2):e008377

4. Hypoglycemia Event Rates: A Comparison Between Real-World Data and Randomized Controlled Trial Populations in Insulin-Treated Diabetes.
Elliott L, Fidler C, Ditchfield A, Stissing T. Diabetes Ther. 2016 Mar;7(1):45-60

5. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials.
Hanefeld M, Monnier L, Schnell O, Owens D. Diabetes Ther. 2016 Feb 10.

6. Insulin Glargine 300 U/mL: A Review in Diabetes Mellitus.
Blair HA, Keating GM. Drugs. 2016 Mar;76(3):363-74.

7. Metabolic control and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes and conventional or intensified insulin therapy: a retrospective single centre survey over a period of 22 years. Kramer G, Kuniss N, Kloos C, Lehmann T, Müller N, Sämann A, Wolf G, Müller UA. Diabetes Metab Res Rev. 2016 Jan 20.

8. linical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin.
Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ, Paul SK. Diabetes Obes Metab. 2016 Apr;18(4):401-9.

9. IDegLira: Redefining insulin optimisation using a single injection in patients with type 2 diabetes.
Hughes E. Prim Care Diabetes. 2016 Jun;10(3):202-9.

10. Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis.
Freemantle N, Chou E, Frois C, Zhuo D, Lehmacher W, Vlajnic A, Wang H, Chung HW, Zhang Q, Wu E, Gerrits C. BMJ Open. 2016 Feb 15;6(2):e009421.

11. Επίδραση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης και ενός γευματικού glp1 αγωνιστή στη γλυκαιμική ρύθμιση τις επιπλοκές και την ποιότητα ζωής των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.
Μ. Παππά, Α. Κουτσοβασίλης, Α. Σωτηρόπουλος, Χ. Ταμβάκος, Δ. Ντιώνιας, Β. Κορδίνας, Ι. Μπινίκος, Ά. Μπούσμπουλα, Δ. Παπαδάκη, Η. Ταμβάκος, Σ. Μπούσμπουλας, Σ. Παππάς. Ανακοίνωση –βράβευση 6ο Συνέδριο Ινστ. Μελέτης, Ερευνας & Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη και τα Μεταβολικά νοσήματα. 8-10/4/2016.

Ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο: Επιλογές και στόχοι της αντιδιαβητικής αγωγής

Παπάνας Νικόλαος
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας,
Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου - Ιατρείου Διαβητικού Ποδιού,
Β΄ Παθολογική Κλινική Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Εισαγωγή

Ο ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Τ2ΣΔ) και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο παρουσιάζει υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Για το λόγο αυτό χρειάζεται σχολαστική αλλά όχι υπερβολικά ταχεία επίτευξη της γλυκαιμικής ρύθμισης, καθώς και αντιμετώπιση των λοιπών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Στο πνεύμα αυτό έχει γίνει συζήτηση σχετικά με τους γλυκαιμικούς στόχους σε τέτοιους ασθενείς. Παράλληλα όμως έχει ξεκινήσει μια σημαντική προσπάθεια να διευκρινιστούν οι τυχόν καρδιαγγειακές επιδράσεις της αντιδιαβητικής αγωγής. Οι τελευταίες στην ιδανική περίπτωση θα όφειλαν να είναι ευεργετικές. Ωστόσο, ρεαλιστικότερα, αν αυτό δεν μπορεί να επιτευχθεί, πρέπει τουλάχιστον να είναι ουδέτερες υπό την έννοια ότι δεν επιβαρύνουν την καρδιαγγειακή νόσο και με αυτό το πνεύμα θα αναφερθούν με συντομία στη συνέχεια.

Οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης

Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία και την Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρεία, η κλινικά έκδηλη καρδιαγγειακή νόσος, όπως βέβαια και οι λοιπές συννοσηρότητες και το προσδόκιμο επιβίωσης, επηρεάζουν την επιλογή του γλυκαιμικού στόχου του ασθενούς. Σε γενικές γραμμές, όσο σοβαρότερη είναι η καρδιαγγειακή νόσος, τόσο ο στόχος για τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη του ασθενούς τείνει να είναι λιγότερο αυστηρός. Με αριθμητικά δεδομένα αυτό σημαίνει τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης της τάξης του περίπου 7.5%, ενώ επιτρέπεται η εξατομίκευση. Επίσης η επίτευξη της ευγλυκαιμίας πρέπει να επιδιώκεται βαθμιαία και όχι απότομα.

Η μετφορμίνη

Ήδη από το 1998, στη μελέτη UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), και συγκεκριμένα σε μια υπο-ομάδα υπέρβαρων ασθενών, η εντατική θεραπεία με μετφορμίνη πέτυχε μείωση στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (p=0.032), στη συνολική θνησιμότητα (p=0.021) και σε κάθε σχετιζόμενο με το διαβήτη καταληκτικό σημείο (p=0.0034). Δέκα χρόνια μετά τη λήξη της τυχαιοποιημένης παρέμβασης, διατηρήθηκαν τα ανωτέρω ευεργετικά αποτελέσματα: 27% μείωση στη συνολική θνησιμότητα (p=0.002), 21% μείωση σε κάθε σχετιζόμενο με το διαβήτη καταληκτικό σημείο (p=0.01) και 33% μείωση στο έμφραγμα του μυοκαρδίου (p=0.005). Αξίζει να προστεθεί ότι η καρδιακή ανεπάρκεια δεν αποτελεί πλέον αντένδειξη για τη χορήγηση του φαρμάκου.

Η πιογλιταζόνη

Η πιογλιταζόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω αύξησης του ενδαγγειακού όγκου. Ωστόσο παρουσιάζει μια σειρά ευεργετικών δράσεων, ήτοι: α) μείωση της αρτηριακής πίεσης, β) βελτίωση των λιπιδίων του ορού, γ) μείωση του σπλαγχνικού λίπους, δ) βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ε) μείωση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, στ) μείωση της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης. Το πιο σημαντικό είναι ότι δύο προκαθορισμένες υποαναλύσεις δευτερογενούς πρόληψης της μελέτης PROACTIVE (Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events) κατέδειξαν: α) μείωση του νέου θανατηφόρου/μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 12% (p=0.045), β) μείωση του νέου θανατηφόρου/μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 49% (p=0.009) σε ασθενείς με προηγηθέντα αντίστοιχα επεισόδια.

Η ινσουλίνη

Η χρήση της ινσουλίνης δεν αποθαρρύνεται σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Αξίζει π.χ. να ανα-

φερθεί ότι η γλαργινική ινσουλίνη στη μελέτη ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention) απέδειξε καρδιαγγειακή ασφάλεια. Ωστόσο, αξίζει να επισημανθεί ότι, ιδιαίτερα σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, χρειάζεται προσοχή για την αύξηση του σωματικού βάρους. Επίσης, χρειάζεται προσοχή για την αποφυγή υπογλυκαιμιών, οι οποίες ενοχοποιούνται για ταχυκαρδίες και αρρυθμίες, που με τη σειρά τους καθίστανται επικίνδυνες σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Η εμπαγλιφλοζίνη

Στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes), η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με Τ2ΣΔ και καρδιαγγειακή νόσο είχε θριαμβευτικά αποτελέσματα. Ειδικότερα συνδεόταν με 14% μείωση του κύριου καταληκτικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (p=0.004 για ανωτερότητα). Επίσης οδήγησε σε 38% μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων (p<0.001), 32% μείωση της θνησιμότητας κάθε αιτιολογίας (p<0.001), 11% μείωση της νοσηλείας κάθε αιτίου (p=0.003), και 35% μείωση της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (p=0.002). Οι διαφορές μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και εικονικού φαρμάκου σημειώθηκαν πολύ γρήγορα στην πορεία της μελέτης. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι ακριβώς γνωστοί και έχουν αποτελέσει αντικείμενο υποθέσεων. Γεγονός πάντως είναι ότι η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία πολύ πρόσφατα αναγνώρισε τη σημασία της εμπαγλιφλοζίνης στη μείωση της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, επισημαίνοντας ότι δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα για άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα.

Η δαπαγλιφλοζίνη

Συνεχίζεται η διεξαγωγή της μελέτης DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction) με τη δαπαγλιφλοζίνη. Από τη μελέτη αυτήν προσδοκούμε σημαντικά αποτελέσματα για τις καρδιαγγειακές επιδράσεις του φαρμάκου αυτού, και ιδιαίτερα για την τυχόν βελτίωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Στο μεταξύ υπάρχουν διαθέσιμα τα δεδομένα μετανάλυσης, τα οποία δημιουργούν μια πρώτη αισιοδοξία σχετικά με την καρδιαγγειακή του ασφάλεια και το όφελος στη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά βεβαίως χρειάζεται στάση αναμονής μέχρι την πλήρη δημοσίευση αυτών και την ολοκλήρωση της μελέτης DECLARE-TIMI 58.

Οι DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) αναστολείς

Για τη σαξαγλιπτίνη, την αλογλιπτίνη και τη σιταγλιπτίνη υπάρχουν πλέον οι αντίστοιχες μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας έναντι εικονικού φαρμάκου: SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction), EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) και TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin). Και οι τρεις, παρά τις διαφορές στο σχεδιασμό και τα χαρακτηριστικά των ασθενών, έχουν δείξει ουδετερότητα ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ± νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη). Ωστόσο, με τη σαξαγλιπτίνη διαπιστώθηκε σημαντική 27% αύξηση της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (p=0.007), με την αλογλιπτίνη μη σημαντική 19% αύξηση της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (p=0.220), ενώ με τη σιταγλίπτίνη δε διαπιστώθηκε καμία παρόμοια αύξηση. Πολύ πρόσφατα ο αμερικανικός οργανισμός FDA (Food and Drug Administration) εξέδωσε ανακοίνωση ότι με τη σαξαγλιπτίνη και την αλογλιπτίνη ενδέχεται να αυξάνεται ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας, ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική νόσο.

Για τη βιλνταγλιπτίνη δεν υπάρχει πλήρης δημοσίευση μελέτης καρδιαγγειακής ασφάλειας. Ωστόσο το 2015 δημοσιεύτηκε μια μετανάλυση που συμπεριέλαβε > 17000 ασθενείς. Σύμφωνα με αυτήν, το φάρμακο δεν έχει δυσμενείς επιδράσεις στην καρδία, τα αγγεία και τον εγκέφαλο, και επίσης δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.

Την τελευταία διετία συνεχίζεται το ενδιαφέρον για το ρόλο και τη θέση των DPP4 αναστολέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και εξακολουθεί η ολοένα ευρύτερη συλλογή δεδομένων παρατήρησης για συγκεντρωτικές αναλύσεις.

Οι GLP-1 (glucagon-like peptide-1) αγωνιστές

Η μελέτη ELIXA (Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes after Acute Coronary Syndrome During Treatment with Lixisenatide) με τη χορήγηση λιξισενατίδης έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με Τ2ΣΔ και πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη έδειξε ουδετερότητα του φαρμάκου στο σύνθετο καρδιαγγειακό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη) όπως και στη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μερικές εβδομάδες θα παρουσιαστούν τα δεδομένα της μελέτης LEADER (Liraglutide Effect And Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results-a Long-term Evaluation) με τη λιραγλουτίδη. Εξ αυτών είναι μέχρι στιγμής γνωστή μόνον η προκαταρκτική ανακοίνωση ότι το φάρμακο δείχνει ανωτερότητα στη μείωση των κύριων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ανάλογα από τη μελέτη SUSTAIN6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) με τη σεμαγλουτίδη είναι μέχρι στιγμής γνωστή μονάχα η προκαταρκτική ανακοίνωση ότι το φάρμακο πετυχαίνει σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με Τ2ΣΔ και καρδιαγγειακή νόσο χρειάζεται προσοχή στην επίτευξη ευγλυκαιμίας με την αποφυγή τόσο της απότομης γλυκαιμικής ρύθμισης όσο και των αυστηρών θεραπευτικών στόχων. Η πιογλιταζόνη έχει αντένδειξη στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ έχει δείξει ευεργετικό αποτέλεσμα στη δευτερογενή πρόληψη εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η ινσουλίνη είναι ασφαλής αλλά με την ανάγκη προσοχής για την αποφυγή των υπογλυκαιμιών και της αύξησης του σωματικού βάρους. Σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου, η εμπαγλιφλοζίνη πέτυχε μείωση της καρδιαγγειακής και της συνολικής θνησιμότητας, όπως και των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και για κάθε αίτιο. Συνολική καρδιαγγειακή ασφάλεια αλλά κάποιου βαθμού αύξηση νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια (σε πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς) παρουσίασαν η σαξαγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη. Ουδετερότητα ως προς τις καρδιαγγειακές επιδράσεις παρουσίασαν η σιταγλιπτίνη και η λιξισενατίδη. Υπάρχουν αρχικές πληροφορίες σχετικά με κάποιου βαθμού ευεργετική δράση της λιραγλουτίδης και της σεμαγλουτίδης, αλλά τονίζεται ότι πρέπει να περιμένουμε τη δημοσίευση των αντίστοιχων κλινικών δοκιμών για την τελική αποτίμηση των αποτελεσμάτων και της σημασίας τους. Στο μεταξύ η σχολαστική κλινική εκτίμηση του ασθενούς, η εξατομίκευση και η λελογισμένη ιατρική κρίση παραμένουν ως θεραπευτικές προτεραιότητες.

Βιβλιογραφία

1. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. Diabetes Care 2015;38:1218-27.
2. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. J Am Coll Cardiol 2007;49:1772-80.
3. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-42.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes As-

sociation and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140-9.
6. Matthews DR, Tsapas A. Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res 2008;5:216-8.
7. McInnes G, Evans M, Del Prato S et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. Diabetes Obes Metab 2015;17:1085-92.
8. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28.
9. Papanas N, Maltezos E. Antidiabetic treatment: Though lovers be lost, love shall not. World J Diabetes 2012;3:158-60.
10. Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP. Metformin and heart failure: never say never again. Expert Opin Pharmacother 2012;13:1-8.
11. Pafili K, Papanas N, Maltezos E. Treatment of diabetic complications: how can we learn by seeking and blundering? Angiology 2015;66:301-3.
12. Pafili K, Papanas N. Luseogliflozin and other sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: no enemy but time? Expert Opin Pharmacother 2015;16:453-6.
13. Papanas N, Tsioufis C, Maltezos E. Editorial: The New Trial EMPAREG-OUTCOMES in Type 2 Diabetes: “and Death Shall Have no Dominion”? Curr Vasc Pharmacol 2016 Feb 29. [Epub ahead of print].
14. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-57.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016 May 20. [Epub ahead of print].
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-26.
17. Sonesson C, Frederich R, Johansson P, Gause-Nilsson I, Langkilde A, List J. Cardiovascular safety of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with various degrees of cardiovascular risk [Abstract nop. P6094]. Eur Heart J 2014;35:1072.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:854-65.
19. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-35.
20. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke 2007;38:865-73.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.

Ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς στηθαγχικά ενοχλήματα. Χρήζει ελέγχου για στεφανιαία νόσο;

Μακρυλάκης Κωνσταντίνος
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο
ΓΝΑ Λαϊκό, Αγ. Θωμά 17, 11527 Αθήνα

Ως στεφανιαία νόσος (ΣΝ) ορίζεται η αθηροσκληρυντική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών, των αρτηριών δηλαδή που αιματώνουν τον καρδιακό μυ. Η κλινική εκδήλωση της νόσου μπορεί να είναι η σταθερή στηθάγχη, η ασταθής στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ο αιφνίδιος θάνατος.

Η ΣΝ αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των διαβητικών, καθώς ενοχοποιείται για το 60%-80% των θανάτων των ασθενών αυτών, ενώ εμφανίζει 2-4 φορές μεγαλύτερη συχνότητα στον διαβητικό σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [1]. Η αυξημένη αυτή συχνότητα εμφάνισης της ΣΝ αφορά και τους δύο τύπους ΣΔ (Τύπο 1 και 2), και μάλιστα θεωρείται περισσότερο αυξημένη για τον τύπο 1 ΣΔ, στον οποίο ο κίνδυνος καρδιαγγειακής θνησιμότητας αυξάνει μετά από 10 έτη νόσου και ευθύνεται για το 40% των θανάτων μετά από 20 έτη διαβήτη [2].

Η ΣΝ έχει ορισμένα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στους διαβητικούς ασθενείς, που την καθιστούν περισσότερο σοβαρή και επιθετική [3]. Είναι συχνά πιο εκτεταμένη, πολυαγγειακή νόσος, και προσβάλλει συχνότερα περιφερικότερα, μικρότερα αγγεία (με αποτέλεσμα να είναι και πιο δύσκολες οι επεμβάσεις επαναγγείωσης, σε σχέση με μη διαβητικά άτομα). Η αθηροσκληρυντική πλάκα της ΣΝ των διαβητικών ασθενών παρουσιάζει μεγαλύτερη διήθηση από μακροφάγα και έχει περισσότερα λιπαρά συστατικά, πράγμα που την καθιστά πιο ασταθή και αυξάνει τον κίνδυνο για ρήξη της και εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάματος. Επιπρόσθετα, οι στεφανιαίες αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις των διαβητικών είναι περισσότερο διάχυτες και πολυεστιακές, συνοδεύονται δε από γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας στο μυοκάρδιο. Η ΣΝ στο διαβήτη εμφανίζεται σε νεαρότερη ηλικία απ' ότι στους μη διαβητικούς (περίπου 15 χρόνια νωρίτερα) και είναι πιο συχνή στις διαβητικές γυναίκες (πληθυσμιακές μελέτες [π.χ. Framingham Study, Strong Heart Study, κ.α], δείχνουν διπλάσιο έως τριπλάσιο σχετικό κίνδυνο θανάτου από ΣΝ για τους διαβητικούς άνδρες και πενταπλάσιο για τις διαβητικές γυναίκες). Επίσης η ΣΝ στον διαβήτη είναι συχνότερα σιωπηλή (δεν δίνει δηλαδή κλινικά υποκειμενικά συμπτώματα), πράγμα που δυσκολεύει την έγκαιρη διάγνωση. Πιθανολογείται ότι το γεγονός αυτό - η μη αντίληψη του πόνου δηλαδή, που καταλήγει σε σιωπηρή ισχαιμία, άτυπα συμπτώματα ή ακόμα και σιωπηλά εμφράγματα – οφείλεται, μερικώς τουλάχιστον, σε βλάβη του αυτόνομου νευρικού συστήματος εξαιτίας του διαβήτη.

Λόγω όλων αυτών των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών, η πρόγνωση της ΣΝ στους διαβητικούς ασθενείς είναι χειρότερη απ' ότι στους μη διαβητικούς (ακόμα και μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης του μυοκαρδίου [αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent] τα ποσοστά επαναστένωσης και η περιεγχειρητική ή μακροχρόνια έκβαση είναι χειρότερη στους διαβητικούς ασθενείς) [4]. Συνολικά, μόνο το ένα τρίτο των διαβητικών ασθενών επιβιώνουν του πρώτου εμφράγματος μυοκαρδίου, έναντι του 50% των μη διαβητικών ασθενών που επιβιώνουν τον πρώτο μήνα μετά το πρώτο έμφραγμα. Έτσι, θεωρείται από πολλούς ότι ο ΣΔ είναι ισοδύναμος με τη ΣΝ όσον αφορά την καρδιαγγειακή πρόγνωση, δηλαδή ότι οι διαβητικοί που δεν έχουν ιστορικό ΣΝ έχουν τον ίδιο κίνδυνο να αναπτύξουν ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα στο μέλλον με τους μη-διαβητικούς που έχουν ήδη εκδήλωση ΣΝ [5]. Παρόλο που αυτό έχει δειχτεί ότι δεν ισχύει για όλους τους διαβητικούς (εξαρτάται από τη διάρκεια της νόσου, τη ρύθμιση του διαβήτη και την ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά [υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, καθιστική ζωή, κλπ]), δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι διαβητικοί έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τους μη διαβητικούς, σε όλα τα στάδια της νόσου. Ο κίνδυνος αυτός θεωρείται ότι εξισώνεται με τους στεφανιαίους,

μη- διαβητικούς ασθενείς, μετά από 12-15 έτη διαβήτη [6].

Ο κίνδυνος μάλιστα ανάπτυξης ΣΝ αρχίζει να αυξάνει ήδη από τη φάση του προδιαβήτη, πριν την κλινική εκδήλωση δηλαδή του ΣΔ. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι στα άτομα που εισάγονται στο νοσοκομείο με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου γίνονται εξετάσεις αίματος και έτσι μπορεί να διαγνωσθεί προϋπάρχων, προηγουμένως μη αναγνωρισμένος ΣΔ, ή ότι το στρες του εμφράγματος μπορεί να αποκαλύψει ή να επιδεινώσει την επιρρέπεια προς υπεργλυκαιμία. Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν γενικά μεγαλύτερο φορτίο αθηρογόνων παραγόντων κινδύνου σε σχέση με τους μη διαβητικούς (υπέρταση, δυσλιπιδιαμία, παχυσαρκία, καθιστική ζωή, υπερπηκτικότητα, κλπ). Πολλοί από τους παράγοντες αυτούς είναι παρόντες ήδη από την προδιαβητική φάση, δεδομένου ότι οι περισσότεροι διαβητικοί παρουσιάζουν χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου (συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη), που αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών.

Προσυμπτωματικός έλεγχος διαβητικών ασθενών για ΣΝ

Ως προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) ορίζεται η προσπάθεια αναγνώρισης κάποιας νόσου ή των παραγόντων κινδύνου της νόσου αυτής, προτού εμφανιστούν οι αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις. Αυτό μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της πρωτογενούς πρόληψης, η οποία αποσκοπεί στην πρόληψη εμφάνισης της νόσου σε ασθενείς χωρίς ανάλογες κλινικές ενδείξεις, μέσω της ταυτοποίησης των ατόμων υψηλού κινδύνου, τα οποία είναι πιθανό να ωφεληθούν από την έγκαιρη διάγνωση της νόσου.

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος όμως **έχει νόημα στις περιπτώσεις που η έγκαιρη διάγνωση (κατά την προσυμπτωματική φάση της νόσου) βελτιώνει την κλινική έκβαση της νόσου, συγκριτικά με το αν η διάγνωση θα γινόταν μετά την έναρξη της συμπτωματολογίας**. Με άλλα λόγια, στην προκειμένη περίπτωση των ασυμπτωματικών διαβητικών ασθενών, δεν αρκεί να βρεθεί πρώιμα ότι πάσχουν από ασυμπτωματική ΣΝ, αλλά και να αποδειχθεί ότι η πρώιμη διάγνωση θα οδηγήσει (με κάποια παρέμβαση) σε μείωση της νοσηρότητας ή θνησιμότητας των ατόμων αυτών (δηλαδή θα οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης π.χ. εμφραγμάτων μυοκαρδίου ή θανάτου από καρδιαγγειακά). Στη μεγαλύτερη μελέτη που έχει διεξαχθεί για το θέμα αυτό μέχρι σήμερα (μελέτη DIAD) [7], ο προσυμπτωματικός έλεγχος για ύπαρξη ΣΝ σε 1123 διαβητικούς Τύπου 2 χωρίς συμπτώματα ΣΝ, που τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε φαρμακευτική δοκιμασία κόπωσης με αδενοσίνη με παράλληλη ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση (σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου μετά φαρμακευτική κόπωση με αδενοσίνη), σε σύγκριση με κανένα προσυμπτωματικό έλεγχο, δεν έδειξε κανένα όφελος μείωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή θανάτων στην ομάδα που τυχαιοποιήθηκε να ελεγχθεί προσυμπτωματικά. Το ίδιο αρνητικό αποτέλεσμα είχε μια παρόμοια μικρότερη μελέτη από τη Γαλλία σε 631 διαβητικούς (μελέτη DYNAMIT) [8], καθώς και μια τρίτη Αμερικάνικη μελέτη, που εξέτασε το όφελος του προσυμπτωματικού ελέγχου για ΣΝ 900 διαβητικών ασθενών (τύπου 1 ή 2) χωρίς προηγούμενο καρδιαγγειακό νόσημα, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν προληπτικά σε αξονική στεφανιογραφία (και να πάρουν θεραπεία ανάλογα με τα ευρήματα) ή απλά να παρακολουθηθούν χωρίς προληπτική στεφανιογραφία (μελέτη FACTOR-64) [9]. Τα άτομα που ελέγχθησαν προληπτικά με αξονική στεφανιογραφία δεν είχαν κανένα όφελος όσον αφορά τη μείωση εμφραγμάτων ή θνητότητας από καρδιαγγειακά.

Αλλά και μελέτες οι οποίες εξέτασαν το όφελος επεμβατικής προσέγγισης (με αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη [by-pass]) μαζί με βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, διαβητικών ασθενών με σταθεροποιημένη ή ασυμπτωματική ΣΝ, σε σύγκριση με μόνο βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, απέτυχαν και αυτές να δείξουν όφελος για την επεμβατική προσέγγιση (μελέτες COURAGE και BARI-2D) [10, 11]. Ο λόγος προφανώς είναι ότι η ΣΝ είναι μια πολυεστιακή, πολυαγγειακή, συστηματική νόσος και δεν περιορίζεται σε ένα μόνο σημείο του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου. Έτσι η διάνοιξη ενός μόνο τμήματος μιας στεφανιαίας αρτηρίας δεν επιφέρει σπουδαία μείωση του κινδύνου για μελλοντικά συμβάματα ή θανάτους, ανεξάρτητα από τη βέλτιστη φαρμακευτική

αγωγή θεραπείας των γνωστών παραγόντων κινδύνου ΣΝ (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή).

Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, δεν συνιστάται από τους επιστημονικούς Οργανισμούς (Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, κλπ) [12] ο προσυμπτωματικός έλεγχος για ύπαρξη ΣΝ σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς (παρά μόνο αν παρουσιάζουν παθολογικό ΗΚΓ ηρεμίας ή άτυπα συμπτώματα ΣΝ). Αντίθετα δίδεται έμφαση στην αντιμετώπιση-θεραπεία των γνωστών παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου με βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή (για ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, των λιπιδίων, της υπεργλυκαιμίας, αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα), διακοπή του καπνίσματος και βέλτιστη υγιεινοδιαιτητική προσέγγιση για απώλεια βάρους και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας.

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία (AHA) και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας (ACC) προτείνουν έλεγχο με δοκιμασία κοπώσεως σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς μόνο όταν πρόκειται να ξεκινήσουν πρόγραμμα μέτριας ή αυξημένης έντασης άσκησης και εντάσσονται τουλάχιστον σε μία από τις παρακάτω κατηγορίες [13]:
• έχουν ηλικία μεγαλύτερη από 35 έτη,
• έχουν διάρκεια ΣΔ τύπου 2 που ξεπερνά τη δεκαετία,
• έχουν ΣΔ τύπου 1 τουλάχιστον από 15ετίας,
• έχουν οποιονδήποτε επιπλέον παράγοντα για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου,
• παρουσιάζουν μικροαγγειακές επιπλοκές (αμφιβληστροειδοπάθεια ή νεφροπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της μικροαλβουμινουρίας),
• περιφερειακή αγγειακή νόσο ή
• αυτόνομη νευροπάθεια.

Συμπερασματικά λοιπόν, ο ευρύτερος καρδιολογικός έλεγχος ασυμπτωματικών ασθενών με φυσιολογικό ΗΚΓ ηρεμίας δεν έχει δειχθεί ότι οδηγεί στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων με κλινικό όφελος μεγαλύτερο από εκείνο που προσφέρει η επιβαλλόμενη αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου. Τούτο στηρίζεται στο ότι ακόμη και με την ανεύρεση βλαβών που οδηγούν σε επεμβατική θεραπευτική παρέμβαση, δεν φαίνεται να αποκομίζουν οι ασυμπτωματικοί ασθενείς πρόσθετα οφέλη σε σχέση με εκείνα που θα είχαν χωρίς παρέμβαση, αλλά με επιθετική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η διενέργεια προληπτικών καρδιολογικών εξετάσεων (π.χ. προληπτικών τεστ κοπώσεως, μέτρηση σκορ ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών, ή ακόμα και αξονικών στεφανιογραφιών) σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, που δυστυχώς γίνονται μερικές φορές άσκοπα για την προσυμπτωματική διάγνωση της στεφανιαίας νόσου.

Πρόληψη και αντιμετώπιση
Δεδομένου ότι οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΝ στον διαβήτη είναι οι ίδιοι με τους μη-διαβητικούς ασθενείς (ηλικία, κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, καθιστική ζωή, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΣΝ, υπερπηκτικότητα, κλπ), μαζί με τη συμβολή επιπροσθέτως της υπεργλυκαιμίας, η πρόληψη ανάπτυξης της στεφανιαίας νόσου στηρίζεται στην αντιμετώπιση/ρύθμιση όλων των παραγόντων αυτών. Ειδικά για την υπεργλυκαιμία, η επίδρασή της στην εμφάνιση και εξέλιξη της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας έχει καταδειχθεί επιδημιολογικά, αλλά σε μελέτες παρέμβασης, η μείωση της HbA1c δεν συνοδευόταν από ανάλογη μείωση της συχνότητας των μακροαγγειοπαθητικών εκδηλώσεων [14-16]. Μόνο στη μελέτη UKPDS, η πολύ πρώιμη ρύθμιση του σακχάρου σε νοεδιαγνωσμένους διαβητικούς μείωσε τις μακροαγγειακές επιπλοκές και τη θνησιμότητα, αλλά σε βάθος 25-ετίας [17]. Γενικά για την πρόληψη ανάπτυξης αλλά και εξέλιξης της ΣΝ στους διαβητικούς ασθενείς συνιστώνται σε γενικές γραμμές τα ακόλουθα:
• Υγιεινοδιαιτητική αγωγή, άσκηση, ρύθμιση του σωματικού βάρους
• Διακοπή του καπνίσματος
• Αυστηρή ρύθμιση της γλυκαιμίας στα ενδεικνυόμενα επίπεδα

• Αντιυπερτασική και υπολιπιδαιμική αγωγή, όπως αυτές ορίζονται για τη θεραπεία της υπέρτασης και των διαταραχών των λιπιδίων στο ΣΔ
• Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η οποία συνίσταται στη χορήγηση ασπιρίνης σε διαβητικά άτομα υψηλού κινδύνου για ΣΝ, ή σε διαβητικά άτομα με γνωστή ΣΝ.

Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΝ και μακροπρόθεσμα και τη θνησιμότητα στους διαβητικούς ασθενείς, όπως απεδείχθη στη Δανέζικη μελέτη Steno-2, σε 160 διαβητικούς τύπου 2 με μικρολευκωματινουρία [18].

Επί κλινικής εκδήλωσης ΣΝ (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου), συνιστάται η αντιμετώπισή τους με αντιστηθαγχικά, αντιαιμοπεταλιακά, αντιπηκτικά, θρομβολυτικά, κλπ φάρμακα ή επεμβάσεις (π.χ. αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, κλπ) όπως και στους μη διαβητικούς ασθενείς.

Συμπερασματικά λοιπόν, η στρατηγική αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου στον σακχαρώδη διαβήτη είναι πολυεπίπεδη και πολυπαραγοντική. Δεν εξαντλείται μόνο στην άριστη γλυκαιμική ρύθμιση, αλλά περιλαμβάνει οδηγίες, συμβουλές και εκπαίδευση του διαβητικού ασθενούς, όπως επίσης και ορθά επιλεγμένη φαρμακευτική – και όχι μόνο - αντιμετώπιση των διαφόρων παραγόντων κινδύνου και των πιθανών επιπλοκών που προκαλούνται από τη στεφανιαία νόσο.

Βιβλιογραφία

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375(9733):2215-2222
2. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, Laporte RE, Orchard TJ. Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. Diabetes 2010;59:3216-22
3. Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis E, Hatzissavas J, Kouvaras G, Stefanidis A, Foussas S. Angiographic study of coronary artery disease in diabetic patients in comparison with nondiabetic patients. Angiology 1999; 50: 997-1006
4. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. J Am Coll Cardiol 1993;21:920-925
5. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, PyöräläK, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339:229-234
6. Sattar N. Revisiting the links between glycemia, diabetes and cardiovascular disease. Diabetologia 2013;56:686-695
7. Lawrence H. Young; Frans J. Th. Wackers; Deborah A. Chyun; et al. Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes. The DIAD Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2009;301:1547-1555
8. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, Pradignac A, Ovize M, DYNAMIT investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. Trials. 2011;12:23. Epub 2011 Jan 26.
9. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima J, et al. Effect of Screening for Coronary Artery Disease Using CT Angiography on Mortality and Cardiac Events in High-Risk Patients With Diabetes. The FACTOR-64 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014;312:2234-2243
10. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal

Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2007;356:1503-16.
11. The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2009; 360:2503-15
12. American Diabetes Association, Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care 2015;38 (Suppl 1): S49-S57
13. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Philippides G, Rocchini A. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2009;119:3244–3262
14. Advance Collaborative Group. Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560–72
15. Duckworth W., Abraira, C., Moritz, T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360;129–39.
16. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545–2559
17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577–89
18. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen ON. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.

Acid- base and electrolyte disorders related to antihypertensive therapy

Abstract

Liamis George, Milionis Haralampos, Elisaf Moses
Department of Internal Medicine, School of Medicine,
University of Ioannina, Ioannina, Greece

Antihypertensive pharmacologic treatment may be associated with diverse disturbances of acid-base and electrolyte homeostasis. These drug-induced disorders are relatively common, typically including hyponatraemia, hypokalaemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia, hypophosphataemia and hypercalcaemia as well as metabolic acidosis and alkalosis. Diuretics, β-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are particularly likely to cause these complications. Recognised risk factors include high-dosage regimens (especially diuretics), old age, diabetes and impairment of renal function. Strategies to prevent these adverse drug reactions involve careful consideration of risk factors and clinical and laboratory evaluation in the course of treatment

Introduction

Hypertension is a major health problem throughout the industrialised world because of its high prevalence and its association with increased risk of cardiovascular disease. The control of hypertension remains poor worldwide particularly in the elderly and the diabetic patients. In line with clinical practice, evidence from clinical trials indicate that most hypertensive patients need two or more drugs for adequate BP control. On the other hand, complex medication regimens may have adverse consequences because of the increased potential for adverse multi-drug interactions.

Adverse effects of antihypertensive therapy are recognised as the most important cause of non-compliance affecting the quality of life and have been associated with increased morbidity or even mortality. The disturbances of acid – base and electrolyte homeostasis induced by antihypertensive agents in relation to underlying pathophysiology and their therapeutic implications are reviewed here.

Electrolyte disorders related to antihypertensive therapy

Hyponatraemia

Diuretics are one of the most common causes of drug-induced hyponatraemia, especially in outpatients (1-4). Virtually, all cases of diuretic-induced hyponatraemia are caused by thiazide or thiazide-like agents. Loop diuretics are occasionally associated with hyponatraemia because they impair both the renal concentrating and diluting mechanisms. Loop diuretics reduce the osmolarity of the medullary interstitium by inhibiting NaCl reabsorption in the thick ascending limb of the loop of Henle. On the contrary, thiazide diuretics acting solely in the distal tubules do not interfere with urinary concentration and the ability of antidiuretic hormone (ADH) to promote water retention, which is the critical point for the development of hyponatraemia. It is worth mentioning that indapamide as well as the combination of hydrochlorothiazide and amiloride can also cause hyponatraemia. Indeed, the hydrochlorothiazide and amiloride combination appears to increase the risk of hyponatraemia. This increment is probably because of the additional effect of amiloride on the renal handling of sodium. Amiloride has a direct effect on the collecting tubule increasing sodium loss. The effects of thiazides are mainly on the distal tubule so the combination compounds the urinary loss of sodium. Moreover, amiloride, which spares potassium, aggravates thiazide-induced hyponatraemia as a consequence of potassium retainment by exchanging it for sodium in the distal tubule.

The most important implicated mechanisms of diuretic-related hyponatraemia are as follows: (i) excess renal loss of effective solutes (K^+ + Na^+) compared with water losses resulting both from diuretic-induced electrolytes losses and ADH-induced water retention, (ii) appropriate stimulation of the ADH secretion because of diuretic-induced volume depletion, (iii) the coexistent hypokalaemia

that leads to a transcellular cation exchange in which K+ leaves the cells while Na+ moves into the cells, (iv) the direct inhibition of urinary dilution by diminishing NaCl reabsorption in the renal tubules, (v) stimulation of thirst and (vi) excessive (ADH) secretion.

Most cases of thiazide- induced hyponatraemia have occurred in elderly patients with a female predominance. Hyponatraemia produces brain oedema which potentially leads to subsequent neuropathological sequelae or death. On the other hand, rapid correction of hyponatraemia is associated with increased morbidity and mortality. Elderly women exhibit an increased risk for neurologic complications following rapid correction of the hyponatraemia. There is also some evidence in animals and in man that hypokalemia when present in the hyponatraemic state could predispose to the development of demyelination during correction of the hyponatraemia (1-4).

Potassium homeostasis

Hypokalaemia

Diuretic therapy may lead to potassium, magnesium and phosphate depletion as a result of urinary losses, which reflect a direct effect of diuretics on the homeostasis of these electrolytes (3-5). Furthermore, experimental and clinical observations have demonstrated a close link among potassium, magnesium and phosphate concentrations. Indeed, potassium depletion is associated with increased urinary excretion of magnesium, calcium and phosphate, while magnesium depletion causes kaliuresis and potassium depletion. Moreover, magnesium depletion leads to renal phosphate wasting and phosphate depletion, although hypophosphataemia only rarely develops. The potassium wasting observed in diuretic therapy can be attributed to increased flow to the distal secretory site, as a result of inhibition of NaCl and water reabsorption in the loop of Henle or distal tubule, as well as to increased secretion of aldosterone because of diuretic-induced volume contraction. The incidence and severity of diuretic-induced hypokalaemia are dose dependent. In fact, mild hypokalaemia (serum potassium levels between 3 and 3.5 mmol/l) is relatively often encountered in hypertensive patients on diuretics, while severe hypokalaemia (serum potassium levels < 2.5 mmol/l) is rarely observed especially in those receiving high doses of diuretics (higher than 25 mg/day of hydrochlorothiazide or an equivalent dose of another thiazide). When the recommended low-dose regimens with diuretics (equivalent to 12.5–25 mg/day of hydrochlorothiazide) are used, the incidence of hypokalaemia is relatively low. It should be noticed that a prolonged daily administration of 50 mg of hydrochlorothiazide causes a reduction in the serum potassium concentration up to 0.5 mmol/l, while the same dose of long-acting chlorthalidone has a greater hypokalaemic effect (up to 0.8 mmol/l). The use of long-acting diuretics at low doses or a combination of diuretics with ACE inhibitors, ARBs or b-blockers minimizes the incidence of hypokalaemia, as the second drug tends to reduce the renal excretion of potassium. Thiazide-induced hypokalaemia is associated with increased blood glucose by reducing insulin secretion and sensitivity.

Diuretic-induced hypokalemia may be associated with an increase the risk for sudden death and cardiovascular events abolishing potentially the benefit of treatment in patients with isolated systolic hypertension (4-5).

Efforts to increase potassium intake are appropriate in certain populations who are vulnerable to cardiac arrhythmias (such as patients with heart failure,
those taking digoxin, and patients with a history of myocardial infarction or ischaemic heart disease). When the serum potassium level is below 3.5 mmol/l, potassium supplementation may be warranted even in asymptomatic patients with mild-to moderate hypertension. Strategies to minimize the risk of potassium depletion include minimizing the dosage of non-potassium-sparing diuretics and restricting sodium intake. Increasing dietary potassium is the most straightforward means of enhancing potassium intake. For patients receiving diuretic therapy, an attempt should be made to reduce the dose

or to discontinue therapy. When diuretic therapy is necessary, potassium balance should be protected by using low-dose diuretics and by using diuretics in combination with drugs that have the potential for sparing potassium (such as b-blockers, potassium-sparing diuretics, ACE inhibitors or ARBs) (3-5).

Hyperkalaemia

Hyperkalaemia induced by potassium sparing diuretics.

Hyperkalaemia is a well-known complication of potassium-retaining diuretics (4, 6-8). In fact, moderate-to-severe hyperkalaemia has been reported in 4–19% of patients treated with these medications. The problem may become more important in patients with potassium excretion disorders. Recent reports have suggested that aldosterone antagonists provide an efficacious adjunct in the therapeutic arsenal against resistant hypertension. However, the addition of these drugs in a regimen already including one or more agents with hyperkalaemic effects (ARBs, ACE inhibitors and b-blockers) increases considerably the risk for the development of hyperkalaemia.

Hyperkalaemia induced by β-blockers.

It is known that catecholamines stimulating the β2-receptors promote the movement of extracellular potassium into the cells, thus they tend to lower the serum potassium concentration. These effects on potassium homeostasis can be reversed by β-adrenergic blockers that inhibit the cellular uptake of potassium thereby increasing the serum potassium levels after a potassium load. This is more possible to take place with the non-selective β-blockers (such as propranolol or labetalol). On the contrary, the β1-selective agents, such as atenolol, leaving intact the β2 receptors have little hyperkalaemic effect (4). Moreover, b-blockers can cause hyperkalaemia by suppressing the catecholamine-stimulated renin secretion, thereby decreasing aldosterone production. After the administration of β-blockers the true hyperkalaemia is rare given that, in the majority of cases, an elevation in the serum potassium concentration of < 0.5 mmol/l is occurred. Consequently, b-blockers should be considered as contributory factors of hyperkalaemia in cases such as administration of drugs that impair the potassium excretion, hypoaldosteronism, end-stage renal disease, marked potassium load or severe exercise [in which an increased release of potassium from the cells into the extracellular fluid takes place.

Hyperkalaemia induced by renin–angiotensin–aldosterone system blockade.

It is established that ACE inhibitors and ARBs increase serum potassium levels by inducing a state of hypoaldosteronism. ACE inhibitors are responsible for 10–38% of cases of hyperkalaemia developed in hospitalised patients (4,7). Hyperkalaemia occurs in almost 10% of outpatients within a year after these agents are administered. It should be emphasised, however, that in low-risk patients, the reported rates of hyperkalaemia because of ACE inhibitors and ARBs are 1.3% and 1.5% respectively. Indeed, these agents generally raise the serum potassium concentration by < 0.5 mmol/l in patients with relatively normal renal function. Consequently, hyperkalaemia is an infrequent adverse effect of treatment with ACE inhibitors and ARBs in patients without other risk factors. On the contrary, hyperkalaemia takes place at higher rates in patients with impaired renal function [estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 ml/min], in diabetic patients and among the elderly patients. Furthermore, hypoaldosteronism, the effective circulating volume depletion (e.g. in heart failure), as well as the concurrent use of a drug-promoting potassium retention, such as a potassium-sparing diuretic or a non-steroidal anti-inflammatory drug, are also important risk factorsfor ACE inhibitors/ARBs-induced hyperkalaemia. Hyporeninaemic hypoaldosteronism is more frequently observed in diabetic or elderly patients as well as in those with chronic renal impairment. Diabetic nephropathy accounts for 43–63% of cases comprising the most common cause of hyporeninaemic hypoaldosteronism (9). The insufficient or deficient action of insulin further increases the risk of hyperkalaemia in diabetic patients taking into consideration that extracellular potassium is taken up intracellularly by insulin action. Normal ageing process is associated with a decline in rennin production beyond the sixth decade. More-

over, the elderly patients can have a decreased renal function even without significant elevations in serum creatinine levels (< 1.2 mg/dl). In addition, they are usually on multiple medications known to interfere with the potassium homeostasis placing older individuals at increased risk for hyperkalaemia(4).

Finally, a meta-analysis of randomised controlled trials in patients with symptomatic left ventricular dysfunction showed that the combination therapy with an ACE inhibitor and an ARB vs. control treatment that included ACE inhibitors was associated with a significant increase in the risk of hyperkalaemia with serum potassium level of 5.5 mmol/l or greater (3.5% vs. 0.7%) (4). The addition to this combination of an aldosterone antagonist (spironolactone or eplerenone) and/or a β-blocker as well as the decreased renal perfusion because of the fall in cardiac output can contribute to the development of hyperkalaemia (4).

Disorders of magnesium, phosphate and calcium

It is generally accepted that thiazide and loop diuretics can cause hypomagnesaemia-inhibiting magnesium reabsorption. (3,4,10,11) However, this electrolyte disturbance is usually mild because of increased proximal tubular reabsorption of magnesium induced by the volume depletion. Filtered magnesium is reabsorbed throughout the nephron, particularly in the proximal tubule (25–35%) as well as in the loop of Henle (50–60%) a process that is directly inhibited with loop diuretics. In contrast, thiazides have little acute effect on magnesium homeostasis, whereas, chronic administration tends to increase magnesium excretion possibly through hypokalaemia or secondary hyperaldosteronism. It is worth mentioning that the diuretic-induced hypomagnesaemia is dose dependent and it occurs mainly with the high doses formerly prescribed. Finally, potassium-conserving diuretics tend to retain magnesium exerting magnesium-sparing properties (4,10). In patients receiving drugs with a mild hypomagnesaemic effect, including furosemide and hydrochlorothiazide, routine monitoring and treatment are not required. However, magnesium is an important cofactor for potassium uptake and for the maintenance of intracellular potassium levels. Many patients with potassium depletion may also have magnesium deficiency (4). It has been demonstrated that coexisting magnesium and potassium depletion could lead to refractory potassium repletion, which is the inability to replete potassium in the presence of unrecognised and continuing magnesium deficiency. Routine determination of serum magnesium levels should be considered whenever the measurements of serum electrolytes are necessary in a patient. Whang et al. recommend considering the repletion of both magnesium and potassium for patients with hypokalaemia. (4) Dietary sources of magnesium include whole-grain cereals, peas, beans, nuts, cocoa, seafood and dark green vegetables.

Phosphate is freely filtered in the glomerulus. More than 80% of the filtered load is reabsorbed in the proximal tubule and a small amount in the distal tubule. Hypophosphataemia because of renal losses is observed after inhibition of carbonic anhydrase with acetazolamide. Thiazides and indapamide can produce an increase in the renal clearance of inorganic phosphate and hypophosphataemia (4,12). The underlying mechanisms may involve a direct effect of the diuretic on distal renal tubular reabsorption of phosphate, as well changes in potassium and/or magnesium homeostasis. Thiazide diuretics tend to produce hypercalcaemia, a process that is mediated by several mechanisms. Volume contraction may increase renal reabsorption of calcium while the associated hyperproteinaemia can increase the bound calcium concentration (4). Studies have also shown a direct effect of thiazides on distal tubular calcium reabsorption. Thiazide-related hypercalcaemia is usually mild because even slight increase in the serum calcium concentration tends to suppress further secretion of parathyroid hormone (PTH). Withdrawal of diuretics leads to rapid restoration of the serum calcium levels. On the other hand, persistent hypercalcaemia after ceasing the diuretic therapy or an initial serum calcium concentration above 12 mg/dl strongly suggests that there is another underlying hypercalcaemic state (e.g. primary hyperparathyroidism). The potassium sparing diuretic amiloride also can cause mild hypercalcaemia increasing the distal

calcium reabsorption. Finally, loop diuretics increase the calcium excretion, an effect that is exploited in the treatment of hypercalcaemia (13). Hypomagnesaemia (of any cause, including diuretic therapy) can also cause hypocalcaemia because of either decreased release of PTH or decreased postreceptor action of PTH (4).

Acid- base disorders related to antihypertensive therapy

Metabolic Acidosis

Type IV Renal Tubular Acidosis (RTA) is characterized by hyperkalaemic, hyperchloraemic and normal anion gap metabolic acidosis. The defect is aldosterone deficiency or antagonism (hypoaldosteronism), which impairs distal renal Na^+ reabsorption and K^+ and H^+ excretion. The metabolic acidosis is also due in part to hyperkalaemia, as evidenced by correction of the acidaemia when the serum K^+ concentration is normalized. Indeed, in hyperkalaemic states, K^+ moves into cells and H^+ moves out. The ensuing intracellular alkalosis may then account for the associated reductions in HCO_3^- reabsorption and $NH4^+$ excretion by the renal tubular cells. Thus, a reduction in net acid excretion takes place, leading to retention of some of the daily acid load and subsequent development of metabolic acidosis. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, spironolactone and eplerenone have been implicated as culprits of hypoaldosteronism and hyperkalaemia. (14) Furthermore,K^+-sparing diuretics, such as amiloride and triamterene, interfere with the reabsorption of Na^+ and the excretion of K^+ and H^+ that occur in the late distal tubule, the connecting tubule and the cortical-collecting duct by closing the Na^+ channels, leading to hyperkalaemia and acidosis. (14)

Metabolic Alkalosis

Loop or thiazide-induced hypokalemia is also accompanied by metabolic alkalosis. (15) Two factors contribute to this problem: increased urinary H^+ loss, due in part to secondary hyperaldosteronism, and, to a lesser degree, contraction of the extracellular volume around a constant amount of HCO_3^- (called a contraction alkalosis)

Concluding remarks

Acid-base and electrolyte disturbances are frequently observed in relation to antihypertensive therapy. These treatment-related complications are clinically significant and should be considered in the optimal selection and modification of the treatment. Particular attention should be given in the elderly and the diabetic patients who comprise the majority of hypertensive individuals. Of note, hyponatraemia, hypokalaemia and metabolic alkalosis are among the commonest side effects when loop or thiazide diuretics are used. The occurrence of diuretic-induced hypokalemia is dose dependent, while the risk of hyperkalaemia in subjects receiving potassium-sparing diuretics, β-blockers, ACE inhibitors and ARBs, increases when renal function is impaired, especially in the elderly patients and in patients with diabetes and/or those receiving drugs affecting potassium homeostasis (e.g. heparin, non-steroidal anti-inflammatory drugs and trimethoprim). On the whole, these adverse effects may be mitigated with careful monitoring, dosage adjustment and replacement of electrolyte losses.

References

1. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis 2008; 52: 144–53.
2. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide–associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. J Geriatr Cardiol. 2016 Feb;13(2):175-82
3. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. Am J Med. 2013 Mar;126(3):256-63
4. Liamis G , Milionis H,.Elisaf M. Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances. Int J Clin Pract. 2008;62(10):1572-80
5. Rodenburg EM, Visser LE, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker

BH.Thiazides and the risk of hypokalemia in the general population. J Hypertens. 2014 Oct;32(10):2092-7;
6. Chapman N, Dobson J, Wilson S et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. Hypertension 2007; 49: 839–45.
7. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin–angiotensin–aldosterone system. N Engl J Med 2004; 351: 585–92.
8. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 2004; 351: 543–51.
9. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. World J Clin Cases. 2014 Oct 16;2(10):488-96
10. Atsmon J, Dolev E. Drug-induced hypomagnesaemia: scope and management. Drug Saf 2005; 28: 763–88.
11. Liamis G, Liberopoulos E, Alexandridis G, Elisaf M. Hypomagnesemia in a department of internal medicine. Magnes Res. 2012 Dec;25(4):149-58
12. Liamis G , Milionis H,.Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. QJM. 2010 Jul;103(7):449-59
13. Liamis G , Milionis H,.Elisaf M. Drug induced hypocalcemia. J Bone Minel Metab 2009;27(6):635-642
14. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M Pharmacologically-induced metabolic acidosis: a review. Drug Saf. 2010 May 1;33(5):371-91.
15. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis. J Nephrol. 2006 Mar-Apr;19 Suppl 9:S86-96. Review.

Μονοκλωνικά αντισώματα κατά της PCSK 9. Συστάσεις για χρήση στην κλινική πράξη.

Σκούμας Ν. Ιωάννης
Καρδιολόγος, Διευθυντής. Υπεύθυνος μονάδας λιπιδίων Α' πανεπιστημιακής καρδιολογικής κλινικής, "Ιπποκράτειο" Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Οι στατίνες έφεραν επανάσταση τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου ,μειώνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέχρι και 40%. Βέβαια ένα 16 έως 53% των ασθενών υπό στατίνη δεν επιτυγχάνει τον στόχο της LDL-C (LDL χοληστερόλης) (1), επίσης δεν επιτυγχάνει τον στόχο το 79% των ασθενών με h FH (2) και επί πλέον όπως αναφέρει η PRIMO study(3) το 10-20 % των ασθενών δεν ανέχεται τις υψηλές δόσεις στατίνης. Είναι εμφανές ως εκ τούτου το μεγάλο ποσοστό του υπολειπομένου καρδιαγγειακού κινδύνου που παραμένει και το οποίο η ιατρική κοινότητα προσπάθησε να καλύψει αφ ενός στρεφόμενη προς την HDL-C , τροποποιώντας περαιτέρω τα λιπίδια ,και αφ ετέρου βελτιώνοντας τους άλλους παράγοντες κινδύνου. Η προσπάθεια όμως , παρά την φαρμακευτική αύξησή της HDL-C, απέτυχε να μειώσει περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, πράγμα που ώθησε την έρευνα σε ανάπτυξη νέων φαρμάκων, πέραν των στατινών, για περαιτέρω μείωση της LDL-C, όπως είναι οι αναστολείς της PCSK 9.

Τι είναι η PCSK 9

Ο Seidah NG και συν το 2003 ανακάλυψαν στο χρωματόσωμα 1p 32, το γονίδιο της PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin 9) , το ένατο και τελευταίο μέλος της οικογενείας που περιέχει άλλες 8 PCs (proprotein convertases) των θηλαστικών. (4) Η PCSK 9 είναι μια πρωτείνη που συντίθεται στον πυρήνα του ηπατοκυττάρου ,εκφράζεται επιπλέον στο έντερο ,στο ΚΝΣ (κεντρικό νευρικό σύστημα) και στον νεφρό. Η παραμονή της στο πλάσμα είναι βραχεία ,μικρότερη των 10 λεπτών, και αποσύρεται κυρίως μέσω των LDL-R (LDL υποδοχέων) . Ο ρόλος αυτής της πρωτείνης δεν είναι πλήρως γνωστός. Εκείνο το οποίο γνωρίζουμε, είναι ο σημαντικός της ρόλος στην ρύθμιση των LDL-R στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου και ως εκ τούτου στον καθορισμό των επιπέδων της LDL-C στο πλάσμα.(5). Είναι γνωστό ότι στους υγιείς το 70% των σωματιδίων της LDL μετακινούνται από την κυκλοφορία μέσω της ηπατικής πρόσληψης. Η διαδικασία αυτή σε ποσοστό άνω του 90% λαμβάνει χώρα μέσω των LDL-R ,(6) ο αριθμός και η δραστικότης των οποίων αποτελούν κυρίαρχο παράγοντα στον διακανονισμό της συγκέντρωσης της LDL στο πλάσμα.

Η PCSK 9 στην πρόδρομη μορφή της παράγεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ), ωριμάζει στην συσκευή Golgi και εξέρχεται του κυττάρου. Η PCSK9 ευρισκόμενη εξωκυτταρίως συνδέεται με την περιοχή του epidermal growth factor repeat A (EGF-A) του LDL-R. Η σύνδεση της LDL-C μέσω της apo B 100 στον LDL-R δημιουργεί το σύμπλεγμα [LDLR≡ LDL-C] , το οποίο εισέρχεται στο κύτταρο περιβαλλόμενο από κλαθρίνη και την πρωτείνη LDLRAP1(ARH). Το όξινο pH του ενδοσώματος προκαλεί διαχωρισμό του LDL-R από την LDL-C, με αποτέλεσμα ο υποδοχέας να ξαναβγαίνει στην κυτταρική επιφάνεια , ενώ η LDL-C να κατευθύνεται στα λυσοσώματα. Εκεί αποδομείται και παράγεται χοληστερόλη μετά την υδρόλυση των εστέρων χοληστερόλης, η οποία εναποτίθεται στο κύτταρο και χρησιμοποιείται για διάφορες κυτταρικές λειτουργίες ,οι οποίες εν προκειμένω για τα ηπατοκύτταρα είναι κυρίως η παραγωγή χολικών οξέων και VLDL(7) . Η διαδικασία να προσληφθεί η LDLαπό τον υποδοχέα ,το σύμπλεγμα να οδηγηθεί ενδοκυτταρίως, να απελευθερωθεί η χοληστερόλη και ο υποδοχέας να επανέλθει στη κυτταρική επιφάνεια, διαρκεί περίπου 12 min , ο δε υποδοχέας έχει χρόνο ζωής περίπου 30 ώρες και ως εκ τούτου αυτή η διαδικασία λαμβάνει χώρα περίπου 150 φορές.(8) Όταν η PCSK 9 είναι πολύ δραστική, δεν διαχωρίζεται ο LDL-R από την LDL-C, με αποτέλεσμα το σύμπλεγμα LDLR≡ LDL-C να οδηγείται στα λυσοσώματα, όπου καταστρέφεται ο υποδοχέας.(7)

Επιπλέον η PCSK 9 έχει κυρίαρχο ρόλο στην ομοιόσταση της ενδοκυττάριας χοληστερόλης. Τα χαμηλά επίπεδα ενδοκυττάριας χοληστερόλης διεγείρουν την έκφραση της πρωτείνης SREBP-2 , η

οποία αυξάνει, αφενός την έκφραση των LDL-R, αφ ετέρου την έκφραση της PCSK9, η οποία διακανονίζει την αποδόμηση των LDL-R, προλαμβάνοντας έτσι την πρόσληψη υπερβολικής ποσότητος χοληστερόλης ενδοκυτταρίως.(9) Οι στατίνες αναστέλλοντας την ενδοκυττάρια σύνθεση χοληστερόλης, διεγείρουν την έκφραση της πρωτεΐνης SREBP-2 με αποτέλεσμα την αύξηση της έκφρασης των LDL-R, αλλά και της PCSK9, την οποία η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη αυξάνουν μέχρι και 40%. (10,11) Στους ενήλικες μία αύξηση της PCSK9 πλάσματος κατά 100 ng/ml έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση της LDL-C κατά 8-10 mg/dl. Η συγκέντρωση στο πλάσμα της PCSK 9 ακολουθεί ημερήσια διακύμανση όμοια με αυτή της χοληστερόλης, ηυξημένη τιμή συγκέντρωσης τις πρωινές ώρες και χαμηλότερη τις απογευματινές. Η τιμή της είναι υψηλότερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, στους οποίους μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, ενώ στις γυναίκες αυξάνει με την ηλικία, πιθανότατα λόγω της έλλειψης οιστρογόνων τα οποία μειώνουν την έκφραση της PCSK 9.(7)

Η PCSK 9 σαν στόχος θεραπείας

Υπάρχει γενετική ποικιλομορφία της PCSK 9. Μεταλλάξεις που οδηγούν σε έντονη δραστικότητα της PCSK 9 (gain of function (GOF) mutations) έχουν σαν αποτέλεσμα ηυξημένη LDL-C πλάσματος όπως οι μεταλλάξεις ser.127 to arg, F216L, D374Y και σχετίζονται με Αυτοσωματική επικρατούσα υπερχοληστερολαιμία.(5) Αντίθετα μεταλλάξεις που συνεπάγονται απώλεια της δραστικότητας της PCSK 9 (loss of function (LOF) mutations) συνοδεύονται από χαμηλή LDL-C πλάσματος.(7) Πράγματι Αφροαμερικανοί με " loss- of – function" μεταλλάξεις παρουσίαζαν χαμηλές τιμές LDL-C. (12) Μάλιστα οι μεταλλάξεις " loss- of – function" (Y142X και G679X) στους αφροαμερικανούς ,σχετίζονται με χαμηλότερη LDL-C κατά 28% και μείωση ΣΝ κατά 88%. Το ίδιο εδείχθει και στους λευκούς με την μετάλλαξη R46L, η οποία σχετίζεται με 15% χαμηλότερη LDL-C και 47% μείωση ΣΝ. (13) Βασιζόμενη σε αυτά τα δεδομένα η επιστημονική κοινότητα ανέπτυξε μονοκλωνικά αντισώματα (mAb) κατά της PCSK 9,όπως το evolocumab (Repatha) και το alirocumab (Praluent), τα οποία είναι πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα και παρασκευάσθηκαν από την AMGEN και SANOFI αντίστοιχα. Τα δύο αυτά μονοκλωνικά αντισώματα έλαβαν την έγκριση για την κυκλοφορία τους ,από την ευρωπαϊκή EMA και από το FDA το καλοκαίρι του 2015. Επίσης σε φάση 3 έρευνας ευρίσκεται και ένα άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα της PHIZER ,το Bococizumab το οποίο δεν είναι πλήρως ανθρώπινο, αλλά εξανθρωπισμένο έχοντας και μικρό τμήμα ποντικιού. Τα πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντίσωμα κατά της PCSK9 παρουσιάζουν λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το ανοσοποιητικό, όπως ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η δόση του evolocumab είναι 140 mg ανά 14 ημέρες η 420 mg μία φορά τον μήνα, του δε alirocumab 75 mg η 150 mg ανά δύο εβδομάδες. Τα μονοκλωνικά αντισώματα χορηγούνται υποδόρια και επιτυγχάνουν την μέγιστη δράση τους στο μήνα. Είναι φάρμακα κατά της LDL-C, την οποία μειώνουν 50%-60%. Η μετάβαση στη μεγαλύτερη δόση επιτυγχάνει 10% επιπλέον μείωση της LDL-C.

Το πρόγραμμα ανάπτυξης αυτών των φαρμάκων περιέλαβε αρκετές χιλιάδες άτομα παγκοσμίως, άτομα με υψηλό και πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ,άτομα με οικογενή υπεχοληστερολαιμία και άτομα με δυσανεξία στις στατίνες. Ο Navarese et al (14) θέλοντας να εκτιμήσει την δραστικότητα και την ασφάλεια αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, συγκέντρωσε σε μία μετανάλυση 24 τυχαιοποιημένων μελετών με διάρκεια από μικρότερη των 6 μηνών έως 104 εβδομάδων, 10159 ασθενείς, που έλαβαν μονοκλωνικά αντισώματα κατά της PCSK9 η εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα της θεραπείας με μεγίστη ανεκτή δόση στατίνης η και εζετιμίμπης .Το πρωταρχικό τελικό σημείο της μελέτης ήταν ο θάνατος κάθε αιτιολογίας και η καρδιαγγειακή θνητότητα ενώ δευτερογενές τελικό σημείο ήταν το έμφραγμα μυοκαρδίου ,η ασταθής στηθάγχη, η αύξηση της CPK και οι σοβαρές παρενέργειες. Καταγράφηκε επίσης το ποσοστό μείωσης της LDL-C, όπως και η μεταβολή της ολικής χοληστερόλης, της HDL-C και της Lp(a). Τα μονοκλωνικά αντισώματα προστιθέμενα στην κλασσική υπολιπιδαιμική αγωγή σε σχέση με μόνο αυτή ,μείωσαν την ολική θνησιμότητα , 0,31%, 19 θάνατοι στους 6187ασθενείς με το φάρμακο, έναντι 0,53%, 21 θάνατοι στους 3971 ασθενείς με το εικονικό, OR:0,45 ,P=0,015 και το έμφραγμα μυοκαρδίου, 0,58% ,19 εμφράγματα στους 3289 ασθενείς, έναντι

1,00%, 19 εμφράγματα στους 1909 ασθενείς αντίστοιχα, OR:0,49 ,P=0,030. Τα αποτελέσματα, όσον αφορά την ασταθή στηθάγχη, ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Τα μονοκλωνικά αντισώματα αύξησαν την CPK στο 1,96% των ασθενών ενώ χωρίς αυτά η CPK αυξήθηκε στο 2,31%. Τέλος οι ανεπιθύμητες ενέργειες των δυο υπολιπιδαιμικών θεραπειών ήταν 9,26% με τα μονοκλωνικά αντισώματα , έναντι 7,73% χωρίς αυτά ,OR:1,01 P=0,879. Όσον αφορά τις λιπιδαιμικές παραμέτρους τα μονοκλωνικά αντισώματα μείωσαν την LDL-C κατά 50%(P< 0,001) , την ολική χοληστερόλη κατά31% (P< 0,001) και αύξησαν την HDL-C κατά 6,3% (P< 0,001). Τέλος σε 12 μελέτες που μετρήθηκε η Lp(a), η μείωσή της με τα αντισώματα ήταν μεγαλύτερη από 25% (P<0,001 στη σύγκριση με την κλασσική υπολιπιδαιμική αγωγή). Αξιοσημείωτο επίσης επίτευγμα είναι ότι η προσθήκη μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά της PCSK9 στην κλασσική υπολιπιδαιμική αγωγή οδήγησε περίου το 80% των h FH στην επίτευξη του στόχου της LDL-C.(15)

Ένα άλλο πρόγραμμα ανάπτυξης του evolocumab ,το πρόγραμμα OSLER(16) , περιέλαβε 4465 ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου μεταξύ των οποίων περιελήφθησαν ασθενείς με μη ανοχή στις στατίνες και ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι έλαβαν μέρος σε μελέτες φάσης 1 και 2. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ποσοστό 2 προς 1σε αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα κατά της PCSK9 επιπρόσθετα της άλλης υπολιπιδαιμικής αγωγής (2976 pts) και σε κλασσική αγωγή (1489 pts). Η παρακολούθηση ήταν για 11,1 μήνες. Το μονοκλωνικό αντίσωμα μείωσε επιπλέον την LDL-C κατά 61% στις 12 εβδομάδες καθώς και τα καρδιαγγειακά επεισόδια κατά 53 % στο έτος. Ήταν καλά ανεκτό και δεν αύξησε καμία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες ,όπως τις σχετικές με τους μύες, τις νευρογνωσιακές και την αύξηση των τρανσαμινασών, ακόμη και στους ασθενείς στους οποίους η LDL-C μειώθηκε <25 mg/dl. Αντίθετα σε άλλη μετανάλυση 17 RCT , 13083 ασθενών (8250 pts με PCSK9 αντισώματα ,και 3957 pts χωρίς), τα μονοκλωνικά αντισώματα αύξησαν τις νευρογνωσιακές διαταραχές σε σχέση με το εικονικό φάρμακο . (OR:2.34 P=0,02)(17) Η μείωση της PCSK9 στον εγκέφαλο που προκαλούν τα μονοκλωνικά αντισώματα ενδέχεται να ευθύνεται για αγγειακή άνοια και νόσο Alzheimer, μέσω της εμπλοκής της στον μεταβολισμό του αμυλοειδούς Β. Βέβαια πρέπει να τονισθεί ότι αναμένονται τα αποτελέσματα των μεγάλων μελετών, της Fourier με το evolocumab με 27564 pts και της ODYSSEY με το alirocumab με 18000 pts, ώστε να τεκμηριωθεί η δράση τους στην ολική θνησιμότητα και στην καρδιαγγειακή θνητότητα ,και να εκτιμηθούν οι πιθανές παρενέργειες του φαρμάκου.

Θεραπευτικές ενδείξεις των μονοκλονικών αντιισωμάτων κατά της PCSK 9

Όπως αναφέρθηκε τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά της PCSK 9 , evolocumab και alirocumab, το καλοκαίρι του 2015 πήραν έγκριση από την EMA για χορήγηση σε δυσλιπιδαιμικούς . Αναλυτικότερα, το evolocumab και alirocumab ενδείκνυνται σε ενήλικες με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) ή μεικτή δυσλιπιδαιμία, ως συμπληρωματική θεραπεία σε υγιεινοδιαιτητική αγωγή.

1. σε συνδυασμό με μία στατίνη ή στατίνη και άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες σε ασθενείς που δεν μπορούν να επιτύχουν το στόχο για την LDL-C με την μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης. ή

2.μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν δυσανεξία στις στατίνες ή στους οποίους η χρήση στατίνης αντενδείκνυται.

3. Σε ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, όπου μόνο το evolocumab ενδείκνυται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες. Πρέπει να σημειωθεί ότι μελέτες με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία αφορούν μόνο το evolocumab ,το οποίο μείωσε περαιτέρω την LDL-C, κατά 31% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, στα άτομα που είχαν μεταλλάξεις και των δύο γονιδίων που προκαλούσαν ελαττωματική έκφραση των LDL-R (ελαττωματική/ ελαττωματική). Η μείωση της LDL-C ,ήταν μικρότερη στους FH με μία ελαττωματική και μία αρνητική μετάλλαξη (ελαττωματική/αρνητική).

Τέλος στην περίπτωση με δυο γονίδια που προκαλούν αρνητική έκφραση υποδοχέων δεν ενδείκνυται το μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της PCSK 9.(18) Διεξοδικότερα στην συμφωνία των Ελλήνων ειδικών για την ορθολογική χορήγηση των αναστολέων της PCSK 9 (Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 6 (συμπλήρωμα) :3-8) τα φάρμακα αυτά ενδείκνυνται :

1α. Σε ενηλίκους ασθενείς με εγκατεστημένη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο, (στεφανιαίων αγγείων,καρωτίδων, η περιφερικών αγγείων) στους οποίους παρά την κατάλληλη υγιεινοδιαιτητική και φαρμακευτική αγωγή με μέγιστη ανεκτή δόση αποτελεσματικής στατίνης (ατορβαστατίνη 40 η 80 mg , η ροσουβαστατίνη 20 η 40 mg) μαζί με εζετιμίμπη, η LDL-C παραμένει ≥ 100 mg/dl

1β. Σε διαβητικούς ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο η χρόνια νεφρική νόσο η άλλη βλάβη οργάνου, στους οποίους, παρά την θεραπεία με αποτελασματική στατίνη και εζετιμίμπη (όπως περιγράφεται ανωτέρω), η LDL-C παραμένει ≥ 100 mg/dl

2. Σε ενήλικες με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία χωρίς γνωστή αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο, στους οποίους παρόλη την αγωγή με αποτελεσματική στατίνη και εζετιμίμπη όπως περιγράφεται ανωτέρω, η LDL-C παραμένει ≥ 130 mg/dl

3. Σε ασθενείς υψηλού η πολύ υψηλού κινδύνου (HELLENIC SCORE > 5% η >10% αντίστοιχα) που εμφανίζουν δυσανεξία στις στατίνες και υπό οποιαδήποτε ανεκτή υπολιπιδαιμικη αγωγή η LDL-C παραμένει ≥ 130 η >100 mg/dl αντίστοιχα.

Φαίνεται ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά της PCSK9 , εάν βέβαια τα αποτελέσματα των μεγάλων μελετών της FOURIER και της ODYSSEY αποβούν ευνοικά, όπως άλλωστε αναμένετε, θα αποτελέσουν την δεύτερη επανάσταση στην θεραπεία των λιπιδίων μετά αυτή των στατινών.

Βιβλιογραφία

1. Ford ES, Li C, Pearson WS, Zhao G, Mokdad AH.
2. Trends in hypercholesterolemia, treatment and control among United States adults. Int J Cardiol. 2010;140(2):226-35
3. Pijlman AH[1], Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, Abbink EJ, Stalenhoef AF, Visseren FL Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands Atherosclerosis. 2010;209(1):189-94.
4. **Bruckert E**[1], **Hayem G**, **Dejager S**, **Yau C**, **Bégaud B**. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. **Cardiovasc Drugs Ther.** 2005;19(6):403-14.
5. Seidah NG[1], Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, Prat A, Chretien M The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Feb 4;100(3):928-33.
6. Abifadel M[1], Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I,Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34(2):154-6.
7. Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. J Lipid Res 1993;34:1637e59.
8. Nabil G. Seidah, Zuhier Awan, Michel Chrıtien, Majambu Mbikay . PCSK9.A Key Modulator of Cardiovascular Health *Circ Res*. 2014;114:1022-1036.
9. Goldstein JL, Anderson RGW, Brown MS. Receptor-mediated endocytosis and the cellular uptake of low density lipoprotein. Membrane recycling. London: Pitman Books; 1982. p. 77e95.

10. Urban D[1], Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):1401-8.
11. Welder G[1], Zineh I, Pacanowski MA, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. **J Lipid Res. 2010;51**(9):2714-21.
12. Awan Z[1], Seidah NG, MacFadyen JG, Benjannet S, Chasman DI, Ridker PM, Genest J. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. **Clin Chem. 2012** Jan;**58**(1):183-9.
13. **Cohen J**[1], Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. **Nat Genet.** 2005;37(2):161-5.
14. Cohen JC[1], Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart diseaseN Engl J Med. 2006;354(12):1264-72.
15. Navarese EP MD,PHD, Kolodziejczak M, Schulze V ,MD. Et al . Effects of PCSK 9 antibodiesin adults with hypercholesterolemia. A systematic reviewand meta-analysis. Ann Intern Med 2015;163:40-51
16. Kastelein JJ[1], Ginsberg HN[2], Langslet G[3], Hovingh GK[4], Ceska R[5], Dufour R[6], Blom D[7], Civeira F[8], Krempf M[9], Lorenzato C[10], Zhao J[11], Pordy R[12],Baccara-Dinet MT[13], Gipe DA[12], Geiger MJ[12], Farnier M[14]. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2015;36(43):2996-3003.
17. Osler program (AMGEN). Presented at American College of Cardiology 64th Annual Scientific Session. March 15 / 2015.
18. Lipinski MJ[1], Benedetto U[2], Escarcega RO[1], Biondi-Zoccai G[3], Lhermusier T[1], Baker NC[1], Torguson R[1], Brewer HB Jr[1], Waksman R[4] The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. Eur Heart J. 2016;37(6):536-45.
19. **Raal FJ**[1], Honarpour N[2], Blom DJ[3], Hovingh GK[4], Xu F[2], Scott R[2], Wasserman SM[2], Stein EA[5]; TESLA Investigators. . Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet.** 2015;385(9965):341-50.

Ασθενής με κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ντάιος Γεώργιος
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας
Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Αντί περίληψης

Ένας 74χρονος ασθενής διακομίζεται στο νοσοκομείο 8 ώρες μετά την αιφνίδια έναρξη αριστερής ημιπληγίας και δυσαρθρίας. Από την επείγουσα αξονική τομογραφία εγκεφάλου διαπιστώνεται υπόπυκνη απεικόνιση στην κατανομή της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Στο ιστορικό του περιλαμβάνεται αρτηριακή υπέρταση από 20ετίας υπό αμλοδιπίνη, σακχαρώδης διαβήτης από 15ετίας υπό μετφορμίνη, ενώ ο ασθενής είναι ενεργός καπνιστής με 50 pack-years. Στην ακτινογραφία θώρακος είναι ευδιάκριτη η επασβέστωση του αορτικού τόξου, ενώ στο πλαίσιο διερεύνησης της υποκείμενης αιτιολογίας υποβάλλεται σε triplex καρωτίδων όπου διαπιστώνεται εξελκωμένη αθηρωματική πλάκα της δεξιάς κοινής καρωτίδας η οποία προκαλεί στένωση κατά 40%. Στο υπερηχοκαρδιογράφημα διαπιστώνεται διατεταμένος αριστερός κόλπος με διάμετρο στα 4.4 εκατοστά, ενώ υποβάλλεται σε Holter ρυθμού 24ώρου όπου δεν διαπιστώνεται κολπική μαρμαρυγή, ωστόσο διαπιστώνονται συχνές έκτακτες κολπικές συστολές.

Ποια θα ήταν η επιλογή σας σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή σε αυτόν τον ασθενή στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης της υποτροπής του επεισοδίου;

Κρυπτογενή εγκεφαλικά

Στα τέλη της δεκαετίας του ’80 και στις αρχές της δεκαετίας του ’90 πραγματοποιήθηκε η τυχαιοποιημένη μελέτη TOAST, η οποία είχε σκοπό να ελέγξει την αποτελεσματικότητα ενός ενδοφλεβίως χορηγούμενου αντιπηκτικού σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο[1]. Η μελέτη ολοκληρώθηκε το 1999 με αρνητικά αποτελέσματα δυστυχώς[2]. Ωστόσο η συγκεκριμένη μελέτη έμελε να μείνει στην ιστορία των εγκεφαλικών επεισοδίων καθώς ήταν αυτή η οποία εισήγαγε μια νέα αιτιολογική ταξινόμηση των ισχαιμικών εγκεφαλικών, την ταξινόμηση TOAST, η οποία είναι η κυρίαρχη αιτιολογική ταξινόμηση μέχρι και σήμερα[3].

Η ταξινόμηση TOAST διακρίνει πέντε βασικούς τύπους ισχαιμικών εγκεφαλικών: τα εγκεφαλικά που οφείλονται σε αθηροσκλήρωση των μεγάλων αρτηριών που αρδεύουν τον εγκέφαλο η οποία προκαλεί στένωση >50%, τα εγκεφαλικά που οφείλονται σε νόσο των μικρών αρτηριών του εγκεφάλου, τα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά, τα εγκεφαλικά τα οποία οφείλονται σε κάποια άλλη καθορισμένη αιτιολογία, και τέλος, τα εγκεφαλικά στα οποία δεν μπορεί να αναγνωριστεί ο αιτιολογικός παράγοντας (ή αλλιώς κρυπτογενή)[3].

Τα κρυπτογενή εγκεφαλικά δεν είναι καθόλου σπάνια: η συχνότητά τους ποικίλει μεταξύ διαφόρων σειρών ασθενών και κυμαίνεται από 12% έως 39%, το οποίο προφανώς εξαρτάται από την δυνατότητα και τις υποδομές του κέντρου να προχωρήσει στον απαραίτητο διαγνωστικό έλεγχο[4-6]. Η μακροχρόνια έκβαση των ασθενών με κρυπτογενές εγκεφαλικό δεν είναι ιδιαίτερα καλή καθώς περίπου στο 8-10% των ασθενών το επεισόδιο θα υποτροπιάσει μέσα στην επόμενη δεκαετία[7], ενώ η δεκαετής αθροιστική πιθανότητα θανάτου ανέρχεται στο 66% [8].

Τι εννοούμε όμως στην ουσία όταν χρησιμοποιούμε τον όρο κρυπτογενή; Ουσιαστικά ο όρος περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές περιπτώσεις[4]: καταρχήν, αναφέρεται σε ασθενείς στους οποίους δεν καθορίστηκε η υποκείμενη αιτιολογία διότι δεν ολοκληρώθηκε ο απαραίτητος έλεγχος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν ασθενείς με βαρύ εγκεφαλικό επεισόδιο οι οποίοι πεθαίνουν σύντομα μετά την εισαγωγή τους με αποτέλεσμα να μην ολοκληρωθεί ο απαραίτητος διαγνωστικός έλεγχος, καθώς και υπερήλικες ασθενείς με βαρύ εγκεφαλικό για τους οποίους κρίνεται από τους συνοδούς μη σκόπιμο να διενεργηθεί ο προβλεπόμενος διαγνωστικός έλεγχος για την ανάδειξη της υποκείμενης αιτίας.

Μια δεύτερη περίπτωση η οποία περιλαμβάνεται στον όρο «κρυπτογενή» αφορά σε ασθενείς στους οποίους διαπιστώνονται δύο (ή και περισσότερες) πιθανές αιτίες του εγκεφαλικού, για παράδειγμα ασθενής με χρόνια κολπική μαρμαρυγή και στένωση της σύστοιχης με την εγκεφαλική βλάβη καρωτίδας σε βαθμό >80%. Σε αυτή την περίπτωση, το ερώτημα «ποια από τις δύο βλάβες προκάλεσε το εγκεφαλικό» μπορεί να παραμένει αναπάντητο, ωστόσο έχουν αναγνωριστεί οι παράγοντες κινδύνου του ασθενούς και μπορούν να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα δευτερογενούς πρόληψης ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υποτροπής του επεισοδίου. Η τελευταία περίπτωση που περιλαμβάνεται στον όρο κρυπτογενή είναι αυτά που είναι πραγματικά κρυπτογενή, δηλαδή αυτά στα οποία ολοκληρώθηκε ο διαγνωστικός έλεγχος και δεν διαπιστώθηκε κανένας αιτιολογικός παράγοντας[4].

Τις τελευταίες δεκαετίες, η έρευνα στα ισχαιμικά εγκεφαλικά εστιάστηκε κατά κύριο λόγο σε νοσολογικές οντότητες όπως η καρωτιδική νόσος[9], η δυσλιπιδαιμία[10, 11], η κολπική μαρμαρυγή[12-16], και αρκετά λιγότερο στα κρυπτογενή εγκεφαλικά. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν σημαντικές εξελίξεις και σε αυτό το πεδίο.

Εμβόλια εγκεφαλικά απροσδιόριστης προέλευσης (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS)

Ίσως η βασική εξέλιξη ήταν η εισαγωγή ενός νέου όρου, του εμβολικού εγκεφαλικού απροσδιόριστης προέλευσης (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS), για την περιγραφή ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο το οποίο δεν οφείλεται σε νόσο των μικρών αρτηριών και στους οποίους δεν διαπιστώνεται στένωση ≥50% των αρτηριών που αρδεύουν τον εγκέφαλο, κάποια μείζονα καρδιοεμβολική πηγή ή κάποια άλλη αιτιολογία[4]. Επομένως, για να ταξινομηθεί ένας ασθενής ως ESUS χρειάζεται να διενεργηθεί απεικονιστικός έλεγχος εγκεφάλου με αξονική ή μαγνητική τομογραφία, απεικόνιση των αρτηριών που αρδεύουν τον εγκέφαλο με triplex ή αγγειογραφία, διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα και, τέλος, ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών και Holter ρυθμού 24ώρου[4]. Οι πιθανές αιτίες των ESUS είναι πολλές[4]: καταρχήν, ένα ποσοστό (ίσως το μεγαλύτερο) των ESUS μπορεί να οφείλεται σε κολπική μαρμαρυγή η οποία δεν έχει ανιχνευθεί. Κατά δεύτερο λόγο, μπορεί να προκαλούνται από καρδιακές νοσολογικές οντότητες οι οποίες έχουν συσχετιστεί με χαμηλό κίνδυνο εμβολής. Για παράδειγμα, το ανοικτό ωοειδές τρήμα (patent foramen ovale, PFO) ανευρίσκεται περίπου στο 25% του πληθυσμού και δεν θεωρείται παράγοντας κινδύνου στον γενικό πληθυσμό[17-21]. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς με εγκεφαλικό αποτελεί ξεκάθαρα την οδό μέσω της οποίας θρόμβος από τις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων μπορεί να εμβολίσει κάποια από τις αρτηρίες που αρδεύουν τον εγκέφαλο. Άλλες πιθανές αιτίες καρδιοεμβολής – οι οποίες ωστόσο μέχρι σήμερα δεν θεωρούνται υψηλού κινδύνου - είναι η πρόπτωση της μιτροειδούς, επασβέστωση της μιτροειδούς ή της αορτικής βαλβίδας, η στένωση της αορτικής βαλβίδας, η νόσος του φλεβοκόμβου, η μειωμένη ροή στο ωτίο του αριστερού κόλπου, η συστολική και η διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, η πνευμονική αρτηριοφλεβική επικοινωνία, και άλλες[4].

Άλλες πιθανές υποκείμενες αιτίες των ESUS μπορεί επίσης να αφορούν σε αθηρωματική νόσο η οποία δεν προκαλεί σημαντικού βαθμού στένωση, όπως για παράδειγμα η αθηρωμάτωση του αορτικού τόξου και οι στενώσεις των καρωτίδων ή του σπονδυλοβασικού συστήματος σε βαθμό <50%, ιδιαίτερα όταν η αθηρωματική πλάκα είναι εξελκωμένη ή ανώμαλη[4].

Οι παραπάνω νοσολογικές οντότητες δεν θεωρούνται ιδιαίτερου υψηλού εμβολικού κινδύνου, και για το λόγο αυτό στις περισσότερες εξ αυτών δεν έχει διερευνηθεί με καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ποια είναι η ενδεικνυόμενη αντιθρομβωτική αγωγή: τα αντιαιμοπεταλιακά ή τα αντιπηκτικά;

Χαρακτηριστικά & έκβαση των ασθενών με ESUS

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν στοιχεία από την Athens Stroke Registry σχετικά με τους ασθενείς με ESUS[22]. Μεταξύ 2735 ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, 275 (10%) ταξινομήθηκαν ως

ESUS. Τα επεισόδια αυτά ήταν γενικά μέσης βαρύτητας (διάμεσο NIHSS score: 5) και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (74.2%) η έναρξη των συμπτωμάτων ήταν μέγιστη κατά την έναρξη του επεισοδίου. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (64.7%) και δυσλιπιδαιμίας (50.9%). Η πλειοψηφία των ασθενών με ESUS έλαβαν αντιαιμοπεταλιακό στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης. Σχετικά με τις πιθανές αιτίες των επεισοδίων, η κολπική μαρμαρυγή φάνηκε να είναι η πιο συχνή (πιθανή) αιτία καθώς ανιχνεύθηκε στη διάρκεια του follow-up σε ποσοστό 29.1% των ασθενών, κάτι το οποίο είναι συμβατό με τα πρόσφατα αποτελέσματα των μελετών EMBRACE και CRYSTAL-AF οι οποίες έδειξαν ότι η πιθανότητα ανίχνευσης κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό αυξάνεται όσο περισσότερο καταγράφεται ο καρδιακός ρυθμός[23, 24].

Η μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με ESUS δεν είναι ιδιαίτερα καλή, όπως διαπιστώνεται και πάλι από δεδομένα της Athens Stroke Registry: μετά από ένα follow-up διάρκειας 30.5 μηνών των 275 ασθενών που περιγράφηκαν παραπάνω, διαπιστώθηκαν 73 (26.5%) θάνατοι και 60 (21.8%) υποτροπές του εγκεφαλικού επεισοδίου. Η αθροιστική πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με ESUS ήταν 65.6% (95% όρια εμπιστοσύνης, 58.9%–72.2%), σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά (38.8%, 34.9%–42.7%). Η αθροιστική πιθανότητα υποτροπής του επεισοδίου στους ασθενείς με ESUS ήταν 29.0% (95%, 22.3%–35.7%), παρόμοια με τα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά (26.8%, 95% CI, 22.1%–31.5%), αλλά σημαντικά υψηλότερη από τους υπόλοιπους τύπους μη-καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού. 172 ασθενείς με ESUS (62.5%) είχαν καλή λειτουργική έκβαση σε σύγκριση με 280 (32.2%) ασθενείς με καρδιοεμβολικό και 303 (60.9%) με εγκεφαλικό λόγω αθηροσκλήρωσης των μεγάλων αρτηριών. Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι η μακροπρόθεσμη θνητότητα των ασθενών με ESUS είναι μικρότερη σε σχέση με τους ασθενείς με καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό, παρά την παρόμοιο κίνδυνο υποτροπής του επεισοδίου. Επίσης, ο αυξημένος κίνδυνος υποτροπής στους ασθενείς με ESUS σε σχέση με τους ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό ίσως υποδηλώνει ότι η τρέχουσα συνήθης επιλογή αντιαιμοπεταλιακού ως αντιθρομβωτική αγωγή στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης ίσως δεν είναι η ιδανική επιλογή.

Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ESUS

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στο 29.1% των ασθενών με ESUS διαπιστώθηκε κολπική μαρμαρυγή στη διάρκεια του follow-up, καθιστώντας την κολπική μαρμαρυγή ως την πιθανή αιτία του επεισοδίου στους συγκεκριμένους ασθενείς. Ωστόσο είναι δύσκολο να αποδειχθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ ενός εγκεφαλικού επεισοδίου και της διάγνωσης της κολπικής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια του follow-up: δεν αποκλείεται η ανίχνευση κολπικής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια του follow-up να είναι απλώς ένα τυχαίο εύρημα και η πραγματική αιτία του επεισοδίου να είναι κάποια άλλη, π.χ. αθηρωμάτωση του αορτικού τόξου. Αν όντως η ανίχνευση κολπικής μαρμαρυγής στη διάρκεια του follow-up ήταν αιτιολογικά συσχετισμένη με το εγκεφαλικό επεισόδιο, θα περίμενε κανείς ότι η βαρύτητα του εγκεφαλικού στους ασθενείς με ESUS στους οποίους διεγνώσθη κολπική μαρμαρυγή στο follow-up θα ήταν μεγαλύτερη από την βαρύτητα του εγκεφαλικού στους ασθενείς με ESUS στους οποίους δεν διεγνώσθη κολπική μαρμαρυγή στο follow-up (δεδομένου ότι τα εγκεφαλικά επεισόδια που οφείλονται σε κολπική μαρμαρυγή είναι συνήθως βαρύτερα). Ωστόσο κάτι τέτοιο δεν διαπιστώθηκε στην Athens Stroke Registry (μη δημοσιευμένα στοιχεία), όπου η βαρύτητα του εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν παρόμοια (διάμεσο NIHSS score: 5) μεταξύ των δύο παραπάνω ομάδων ασθενών, ένα εύρημα το οποίο εγείρει αμφιβολίες κατά πόσο η ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ της διάγνωσης κολπικής μαρμαρυγής στη διάρκεια του follow-up και του εγκεφαλικού επεισοδίου είναι τόσο συχνή όσο θεωρούμε ότι είναι. Σε αυτό το πλαίσιο, είναι πιθανό η κολπική μαρμαρυγή να υπερεκτιμάται ως αιτία του εγκεφαλικού επεισοδίου, τουλάχιστον σε ασθενείς με ESUS.

Προς το παρόν και με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα (ή μάλλον, την έλλειψη σχετικών αξιόπιστων δεδομένων) και τις κατευθυντήριες οδηγίες[25], η ενδεικνυόμενη αντιθρομβωτική αγωγή στο πλαίσιο δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς με ESUS είναι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ωστόσο, όπως διαπιστώνεται με βάση τα παραπάνω, υπάρχουν ερωτήματα αν όντως αυτή είναι η ιδανική επιλογή.

Στο πλαίσιο αυτό, διενεργούνται δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες με σκοπό να διερευνήσουν εάν η αντιαιμοπεταλιακή ή η αντιπηκτική αγωγή είναι η ιδανική επιλογή στους ασθενείς αυτούς. Συγκεκριμένα, η μελέτη NAVIGATE-ESUS (στην οποία θα συμμετέχουν και ερευνητικά κέντρα στην Ελλάδα) φιλοδοξεί να τυχαιοποιήσει 7000 ασθενείς με ESUS σε ασπιρίνη (100mg ημερησίως) ή ριβαροξαμπάνη (15mg ημερησίως) για τρία χρόνια, ενώ η μελέτη RE-SPECT ESUS φιλοδοξεί να τυχαιοποιήσει 6000 ασθενείς σε ασπιρίνη (100mg ημερησίως) ή νταμπιγκαντράνη (110 ή 150mg δις ημερησίως) για τρία χρόνια [26, 27].

Στον επίλογο αυτού του κειμένου, ας επιστρέψουμε στον ασθενή ο οποίος παρουσιάστηκε παραπάνω και ας συλλογιστούμε την επιλογή μας σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή την οποία θα του συνιστούσαμε στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης της υποτροπής του επεισοδίου. Ο ασθενής έχει σαφώς βαρύ αθηρωματικό φορτίο καθώς έχει τους αντίστοιχους παράγοντες κινδύνου (διαβητικός, υπερτασικός, καπνιστής) και τα αντίστοιχα απεικονιστικά ευρήματα (επασβεστωμένο αορτικό τόξο και εξελκωμένη καρωτιδική πλάκα), κάτι το οποίο καθιστά πιθανή την αθηρωμάτωση ως πιθανή αιτία του εγκεφαλικού και προκρίνει την επιλογή ενός αντιαιμοπεταλιακού. Την ίδια στιγμή, ο ασθενής έχει διατεταμένο αριστερό κόλπο και συχνές έκτακτες κολπικές συστολές, ευρήματα τα οποία θέτουν την υπόνοια ύπαρξης παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής και προκρίνουν την επιλογή ενός αντιπηκτικού. Καμία από τις δύο επιλογές δε φαίνεται να είναι λανθασμένη, αλλά την ίδια στιγμή καμία από τις επιλογές δεν είναι αποδεδειγμένα η ιδανική.

Προσωπικά, η επιλογή μου θα ήταν να εντάξω αυτόν τον ασθενή σε μια από τις δύο παραπάνω μελέτες (και συγκεκριμένα στην NAVIGATE-ESUS η οποία διενεργείται και στην Ελλάδα), κάτι το οποίο θα επέτρεπε τη συλλογή των απαραίτητων πληροφοριών ώστε στο εγγύς μέλλον να έχουμε διαθέσιμες τις κατάλληλες αποδείξεις (evidence) ώστε να λαμβάνουμε τις πιο ορθά τεκμηριωμένες επιλογές για τους ασθενείς μας.

Βιβλιογραφία

1. Adams HP, Jr., Woolson RF, Clarke WR, Davis PH, Bendixen BH, Love BB, et al. Design of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (toast). *Controlled clinical trials*. 1997;18:358-377
2. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Leira E, Chang KC, Davis PH, Woolson RF, et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery: A report of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (toast). *Neurology*. 1999;53:122-125
3. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24:35-41
4. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet neurology*. 2014;13:429-438
5. Michel P, Odier C, Rutgers M, Reichhart M, Maeder P, Meuli R, et al. The acute stroke registry and analysis of lausanne (astral): Design and baseline analysis of an ischemic stroke registry including acute multimodal imaging. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41:2491-2498
6. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, et al. The athens stroke registry: Results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovascular diseases*. 2000;10:133-141
7. Ntaios G, Michel P. Temporal distribution and magnitude of the vulnerability period around stroke depend on stroke subtype. *Cerebrovascular diseases*. 2011;32:246-253
8. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Milionis H, Michel P, Vemmos K. Association of ischaemic stroke subtype with long-term cardiovascular events. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2014
9. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North american sympto-

matic carotid endarterectomy trial collaborators. *The New England journal of medicine*. 1998;339:1415-1425
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2006;355:549-559
11. 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;359:2195-2207
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361:1139-1151
13. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013;369:2093-2104
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365:981-992
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365:883-891
16. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-k-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43:3298-3304
17. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*. 1984;59:17-20
18. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Michel P. Pfo closure vs. Medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013
19. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368:1092-1100
20. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *The New England journal of medicine*. 2012;366:991-999
21. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368:1083-1091
22. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Manios E, Spengos K, et al. Embolic strokes of undetermined source in the athens stroke registry: A descriptive analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46:176-181
23. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2014;370:2478-2486
24. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *The New England journal of medicine*. 2014;370:2467-2477
25. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42:227-276
26. Navigate esus. Https://clinicaltrials.Gov/ct2/show/nct02313909. Accessed on 02/01/2015.
27. Diener HC, Connolly S, Easton J, Smith J, Duffy C, Bruckmann M. Cerebrovascular diseases 2014; 37(suppl 1):261.

Ασθενής υπό μετφορμίνη και HbA1c 8%

Αλεξανδρίδης Θεόδωρος
Καθηγητής Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας
Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος
Πανεπιστημίου Πατρών

Παθοφυσιολογικές διαταραχές στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
Η επιλογή της προσθήκης δεύτερου ή και τρίτου φαρμάκου θα πρέπει να βασιστεί στην παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) και στα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς.

Οι δυο κύριες διαταραχές στην παθογένεια του ΣΔτ2 είναι η μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης και η χαμηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η διαταραχή της έκκρισης υπάρχει σε όλα τα άτομα με ΣΔτ2, οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες και επιδεινώνεται προοδευτικά από την παρουσία της αντίστασης στην ινσουλίνη η οποία οδηγεί σε πολύ αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη χρονίως. Αυτό συνεπάγεται χρόνια υπερλειτουργία των β-κυττάρων με αποτέλεσμα την ταχύτερη απόπτωση τους λόγω αυξημένου οξειδωτικού stress, αύξησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία λόγω αυξημένης λιπόλυσης καθώς και φλεγμονωδών κυτταροκινών . Τέλος, η ίδια η υπεργλυκαιμία από την ώρα που θα εμφανιστεί δρα τοξικά στα β-κύτταρα και επιταχύνει την απόπτωση. Η έκκριση της ινσουλίνης γίνεται με μεγάλη καθυστέρηση στα άτομα με ΣΔτ2 και είναι ανεπαρκής για τις ανάγκες τους.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη κληρονομείται, είναι παρούσα από νεαρή ηλικία και είναι μεγαλύτερου βαθμού από αυτή των παχύσαρκων. Επιδεινώνεται με την πρόοδο της ηλικίας, με την παχυσαρκία, την καθιστική ζωή, στην εφηβεία και την κύηση, σε φλεγμονώδη νοσήματα και από φάρμακα.

Τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης και η απουσία καταστολής της έκκρισης της μεταγευματικά είναι μία ακόμη διαταραχή που συμβάλει στην επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας. Ήδη πριν από το στάδιο της παθολογικής ανοχής της γλυκόζης τα α-κύτταρα του παγκρέατος εμφανίζουν μειωμένη καταστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης στην δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη. Στον ΣΔτ2 λόγω της ανεπαρκούς έκκρισης ινσουλίνης, της συνυπάρχουσας αντίστασης στην ινσουλίνη και των αυξημένων επιπέδων γλυκαγόνης αυξάνει και η ηπατική παραγωγή γλυκόζης η οποία συσχετίζεται πολύ καλά με την γλυκόζη νηστείας.

Με την πρόσληψη της τροφής εκκρίνονται από το έντερο το GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1), που παράγεται από τα L-κύτταρα, και το GIP (Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide), που παράγεται από τα K-κύτταρα και ενισχύουν κατά πολύ την μεταγευματική έκκριση της ινσουλίνης με γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο, ανάλογα με την ποιότητα και το μέγεθος του γεύματος. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ινκρετινικό φαινόμενο και είναι σοβαρά μειωμένο στον ΣΔτ2, διότι το GIP παρότι μπορεί να είναι αυξημένα τα επίπεδα του δεν είναι δραστικό όταν υπάρχει υπεργλυκαιμία, ενώ το GLP-1 που διατηρεί μάλλον καλή βιολογική δράση εμφανίζει μείωση της έκκρισης στον ΣΔτ2. Η υπεργλυκαιμία είναι ο κύριος παράγων για τις μικροαγγειακές επιπλοκές και για κάθε 1% μείωση της HbA1c παρατηρείται μείωση του κινδύνου εμφάνισης μικροαγγειακών επιπλοκών κατά ~35%. Διατήρηση της HbA1c σε επίπεδα <6% εμποδίζει την εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας, γεγονός που αναδεικνύει την σημασία της γλυκαιμικής ρύθμισης για την πρόληψη των μικροαγγειακών επιπλοκών στον ΣΔ. Μείζονα εμπόδια στην επίτευξη αυτού του στόχου είναι η προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου και η υπογλυκαιμία. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι υπογλυκαιμίες αυξάνουν την θνησιμότητα. Αυτό αποτελεί ένα εμπόδιο στο να μειώσουμε την HbA1c για να προλάβουμε τις μικροαγγειακές επιπλοκές. Η American Diabetes Association (ADA) και η European Association for the Study of Diabetes (EASD) συνιστούν επίπεδα HbA1c <7% στην πλειοψηφία των ασθενών και πιο αυστηρούς στόχους (6.0–6.5%) σε επιλεγμένους ασθενείς εάν μπορούν να επιτευχθούν χωρίς υπογλυκαιμία.

Αντιδιαβητικά φάρμακα

Η **μετφορμίνη** συνιστάται σαν πρώτη επιλογή στην θεραπεία του ΣΔτ2. Μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, μειώνει ελαφρώς την απορρόφηση των υδατανθράκων από το έντερο και δρα συνεργικά με τους αναστολείς της DPP-4 στην μεταγευματική αύξηση του GLP-1. Προκαλεί μικρή απώλεια βάρους, περίπου 0-4kg. Σπανιότατα μπορεί να προκαλέσει γαλακτική οξέωση όταν υπάρχει ιστική υποξία. Δεν πρέπει να χορηγείται σε υπερήλικες, σε άτομα με νεφρική (eGFR<30 ml/min), καρδιακή, αναπνευστική ή ηπατική ανεπάρκεια. Δεν προκαλεί υπογλυκαιμία. Στην μελέτη UKPDS χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε 342 παχύσαρκους ασθενείς και μείωσε σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Οι σουλφονυλουρίες προάγουν την έκκριση ινσουλίνης μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων τους στα β-κύτταρα και είναι αποτελεσματικά φάρμακα τον πρώτο καιρό της θεραπείας αλλά στην συνέχεια χάνουν την επίδραση τους στον γλυκαιμικό έλεγχο. Προκαλούν σοβαρές υπογλυκαιμίες και αύξηση του σωματικού βάρους. Χρειάζεται προσοχή στην χορήγηση τους σε άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια λόγω πιθανών σοβαρών υπογλυκαιμιών, οι οποίες είναι επίμονες και υποτροπιάζουν. Υπάρχουν ενδείξεις ότι επιταχύνουν την απόπτωση των β-κυττάρων και ότι μειώνουν την ικανότητα αντίληψης της υπογλυκαιμίας. Για τις παλαιότερες υπάρχουν ενδείξεις, λόγω έκφρασης των υποδοχέων τους και στα κύτταρα του μυοκαρδίου, ότι εμποδίζουν την προσαρμογή του μυοκαρδίου στην ισχαιμία (ισχαιμική προπόνηση, ischemic preconditioning). Ο συνδυασμός τους με μετφορμίνη στην μελέτη UKPDS οδήγησε σε μεγάλη αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η πιογλιταζόνη, η μοναδική διαθέσιμη σήμερα γλιταζόνη, μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη τόσο στους περιφερικούς ιστούς (λιπώδη και μυϊκό) όσο και στο ήπαρ. Βελτιώνει έμμεσα την λειτουργία των β-κυττάρων αυξάνοντας έτσι περισσότερο από κάθε αντιδιαβητικό παράγοντα τον λόγο έκκρισης ινσουλίνης προς την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μειώνει την αρτηριακή πίεση και τα τριγλυκερίδια, αυξάνει την HDL-χοληστερόλη και μετατρέπει τα μικρά και πυκνά LDL σωματίδια σε μεγαλύτερα και λιγότερο πυκνά και αθηρωματογόνα. Μειώνει την παραγωγή TNFα και ιντερλευκίνης-6 και άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών που συμβάλλουν στην αθηρογένεση και την απόπτωση των β-κυττάρων. Είναι μάλλον το πιο αποτελεσματικό από του στόματος αντιδιαβητικό και αυτό που διατηρεί για μακρότερο χρονικό διάστημα το θεραπευτικό αποτέλεσμα διότι ελαττώνει το απαιτούμενο έργο των β-κυττάρων και τα προστατεύει από την τοξική δράση της υπεργλυκαιμίας, των φλεγμονωδών κυτταροκινών και του οξειδωτικού stress. Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι επιτυγχάνουν σταθερή μείωση της HbA1c την οποία διατηρούν μακροχρόνια σε αντίθεση με την μετφορμίνη και τις σουλφονυλουρίες. Στην μελέτη PROactive μείωσε σημαντικά το κύριο δευτερεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (θάνατοι, ΟΕΜ, ΑΕΕ). Δεν προκαλεί υπογλυκαιμία. Αυξάνει το ΒΣ κατά ~4%. Προκαλεί οίδημα και αντενδείκνυται στην καρδιακή ανεπάρκεια. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χρειάζεται προσοχή διότι αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καταγμάτων.

Νεώτερα ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα είναι οι εκλεκτικοί **αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης (DPP-4)**. Η DPP-4 διασπά το GLP-1 και το GIP με αποτέλεσμα η αναστολή της να παρατείνει το χρόνο ημιζωής τους και να αυξάνει τα επίπεδα τους. Το GLP-1 ενισχύει την έκκριση της ινσουλίνης και αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης, ενώ το GIP δεν δρα στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Το GLP-1 προκαλεί έκκριση ινσουλίνης μόνο όταν τα επίπεδα της γλυκόζης και άρα και της ATP του β-κυττάρου αυξάνουν, ενώ δεν προκαλεί έκκριση ινσουλίνης όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι φυσιολογικά και επομένως δεν προκαλεί υπογλυκαιμία ούτε οξειδωτικό stress στο β-κύτταρο. Είναι πολύ καλά ανεκτά φάρμακα, δεν αυξάνουν το σωματικό βάρος και μειώνουν σημαντικά τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης.

Οι **αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1** βελτιώνουν την λειτουργία των β-κυττάρων, ένα αποτέλεσμα που διατηρείται για πολλά έτη εάν αρχίσει έγκαιρα η θεραπεία. Μια ένεση λιραγλουτίδης επαναφέρει οξέως στο φυσιολογικό την ευαισθησία του β-κυττάρου στην γλυκόζη σε ασθενείς με ΣΔτ2.

Σε συμφωνία με τα παραπάνω, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η εξενατίδη ήταν ανώτερη της γλιμεπιρίδης στην επίτευξη σταθερής μείωσης της HbA1c σε ασθενείς με ΣΔτ2 για διάστημα 4 ετών. Επίσης μετά ένα έτος θεραπείας η εξενατίδη βελτίωσε 2.5 φορές περισσότερο την λειτουργία των β-κυττάρων σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine. Μειώνουν σημαντικά το βάρος. Στην αρχή της θεραπείας προκαλούν ναυτία και εμέτους σε ένα ποσοστό των ασθενών το οποίο μειώνεται πολύ με την πρόοδο της θεραπείας και με την σταδιακή αύξηση της δόσης του φαρμάκου.

Σημαντικό είναι ότι οι γλιταζόνες και οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 καθώς και η μετφορμίνη μειώνουν την HbA1c χωρίς να προκαλούν υπογλυκαιμίες. Η ανεπάρκεια των β-κυττάρων είναι εμφανής πολύ χρόνο πριν από την εκδήλωση του ΣΔτ2. Έχει δειχθεί ότι άτομα που βρίσκονται στο ανώτερο τριτημόριο της φυσιολογικής ανοχής στην γλυκόζη (γλυκόζη 2ώρου 120-139 mg/dl) έχουν χάσει περισσότερο από το μισό της λειτουργικότητας των β-κυττάρων σε σύγκριση με αυτούς που είχαν γλυκόζη 2ώρου <100 mg/dl. Κατά την διάγνωση του ΣΔτ2 >80% της λειτουργικότητας των β-κυττάρων έχει χαθεί. Αν και η αρχική μείωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων είναι κυρίως λειτουργική, η μείωση του αριθμού τους στην συνέχεια είναι προοδευτικά επιταχυνόμενη κατά την διάρκεια της νόσου. Αυτό σημαίνει ότι η θεραπευτική παρέμβαση με παράγοντες που διατηρούν την λειτουργία των β-κυττάρων μπορεί να έχει ισχυρό θετικό αποτέλεσμα στην γλυκαιμική ρύθμιση σε ασθενείς με νέο-διαγνωσμένο ΣΔτ2 οι οποίοι διατηρούν ακόμα σημαντική λειτουργία των β-κυττάρων.

Η πιο νέα κατηγορία αντιδιαβητικών είναι οι **αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου – γλυκόζης (SGLT-2)** οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την επαναρρόφηση του 90% της γλυκόζης που διηθείται στο πρόουρο και επαναρροφάται στα εγγύς εσπειραμένα νεφρικά σωληνάρια. Οι αναστολείς των SGLT-2 αυξάνουν την αποβολή της γλυκόζης στα ούρα και μειώνουν έτσι την γλυκόζη στο αίμα. Μειώνουν το σωματικό βάρος 2-4 kg λόγω της σακχαρουρίας και την αρτηριακή πίεση κατά περίπου 4-5 mmHg λόγω της ταυτόχρονης αποβολής νατρίου στα ούρα. Σε ασθενείς με eGFR<60ml/min η αποτελεσματικότητα τους μειώνεται σημαντικά και δεν συνιστάται η χρήση τους. Λόγω της γλυκοζουρίας έχουμε συχνότερη εμφάνιση λοιμώξεων από το γεννητικό σύστημα, κυρίως μυκητιάσεων. Λιγότερο συχνές είναι οι λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού. Τα φάρμακα αυτά έχουν συσχετισθεί, ιδιαίτερα στο ΣΔτ1, με την εκδήλωση μεταβολικής οξέωσης χωρίς σημαντική υπεργλυκαιμία. Πρόσφατη μεγάλη προοπτική ελεγχόμενη μελέτη (EMPA-REG) με την εμπαγλιφλοζίνη έδειξε εντυπωσιακή μείωση της ολικής και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

Θεραπευτική προσέγγιση

Κατά μέσον όρο από μετα-ανάλυση πολλών μελετών τα αντιδιαβητικά φάρμακα μειώνουν την HbA1c κατά 0.8%, με εξαίρεση την πιογλιταζόνη που την μειώνει ~1% και τους GLP-1 αγωνιστές που την μειώνουν 1.3-1.5%. Επομένως ο ασθενής μας εάν ο στόχος είναι <7% ή και <6.5% εάν είναι σχετικά νέος χωρίς σημαντικές συννοσηρότητες θα χρειαστεί να λάβει τουλάχιστον δυο επιπλέον φάρμακα. Με δεδομένο ότι η αποτελεσματική θεραπεία του ΣΔτ2 χρειάζεται συνδυασμό φαρμάκων που να διορθώνει τις περισσότερες κατά το δυνατόν παθοφυσιολογικές διαταραχές θα πρέπει να προστεθούν φάρμακα με συμπληρωματική προς την μεταφορμίνη δράση.

Σύμφωνα με τις συστάσεις και της ADA και της EASD με την διάγνωση του ΣΔτ2 μαζί με την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση αρχίζουμε θεραπεία με μετφορμίνη και εφόσον δεν επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος προσθέτουμε δεύτερο θεραπευτικό παράγοντα, ο οποίος μέχρι σήμερα σαν συχνότερη επιλογή είναι οι σουλφονυλουρίες. Είναι βέβαια γνωστό από την μελέτη UKPDS ότι αυτή η θεραπευτική προσέγγιση είχε πολύ προσωρινά αποτελέσματα ως προς την επίτευξη του στόχου για την HbA1c και στην συνέχεια υπήρχε αδυναμία διατήρησης του αποτελέσματος ακόμα και μετά την προσθήκη ινσουλίνης.

Οι γλιταζόνες είναι ένα από τα φάρμακα που διατηρούν το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ενώ ασκούν προστατευτική δράση στα β-κύτταρα. Η μελέτη ADOPT έδειξε

σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με ΣΔτ2 ότι η μονοθεραπεία με ροσιγλιταζόνη διατήρησε την HbA1c < 7% για μεγαλύτερο διάστημα σε σύγκριση με την μετφορμίνη και την γλιβενκλαμίδη. Ο ρυθμός έκπτωσης της λειτουργίας των β-κυττάρων ήταν 3.5 φορές ταχύτερος στους ασθενείς που ελάμβαναν γλιβενκλαμίδη σε σύγκριση με αυτούς που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη.

Θα ήταν επομένως λογικό να προστεθεί πιογλιταζόνη στοχεύοντας ταυτόχρονα στην αντιμετώπιση τουλάχιστον τριών διαταραχών στην παθοφυσιολογία του ΣΔτ2, δηλαδή την αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης, την αυξημένη λιπόλυση και την αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Πέραν της αναστολής της λιπόλυσης οι γλιταζόνες κινητοποιούν την απομάκρυνση του λίπους από τους μυς, το ήπαρ και το πάγκρεας προστατεύοντας έτσι από την λιποτοξικότητα. Εφόσον οι γλιταζόνες δρουν ως ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης μέσω της κλασσικής οδού σηματοδότησης της ινσουλίνης και η μετφορμίνη μέσω της οδού της AMP-κινάσης το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι αθροιστικό. Επιπλέον οι γλιταζόνες είναι τα φάρμακα τα οποία βελτιώνουν περισσότερο από τα άλλα αντιδιαβητικά δισκία τον λόγο της έκκρισης ινσουλίνης προς την αντίσταση στην ινσουλίνη. Άρα με τον συνδυασμό αυτό διορθώνουμε πολλές διαταραχές ταυτόχρονα, χωρίς υπογλυκαιμία και διατηρούμε μακροχρόνια την γλυκαιμική ρύθμιση και αυτό με πολύ μικρή αύξηση του βάρους.

Συμπληρωματικά στον ασθενή μας μπορούμε να προσθέσουμε αναστολέα της DPP-4, μαζί με την πιογλιταζόνη, με στόχο την βελτίωση του ινκρετινικού φαινομένου και της ινσουλινοέκκρισης με ταυτόχρονη αναστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μετφορμίνη δρα συνεργικά με τους αναστολείς της DPP-4 στην ενίσχυση της έκκρισης του GLP-1. Ο συνδυασμός αυτός δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες και επομένως θα μπορούσαμε εκ του ασφαλούς να στοχεύσουμε σε HbA1c <6.5% ή και <6%.

Σε παχύσαρκους ασθενείς μια καλή επιλογή είναι η προσθήκη GLP-1 αγωνιστή στοχεύοντας στην βελτίωση της έκκρισης της ινσουλίνης, την μείωση της έκκρισης της γλυκαγόνης και την μείωση του βάρους και άρα της ινσουλινοαντοχής. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις ότι οι GLP-1 αγωνιστές ασκούν προστατευτική δράση στα β-κύτταρα. Ο τριπλός συνδυασμός μετφορμίνης, πιογλιταζόνης και εξενατίδης από την αρχή της θεραπείας σε σύγκριση με την έναρξη αγωγής με μετφορμίνη και την διαδοχική προσθήκη στην συνέχεια σουλφονυλουρίας και ακολούθως ινσουλίνης πέτυχε σημαντικά χαμηλότερη HbA1c και αρτηριακή πίεση, υψηλότερη HDL-χοληστερόλη, 5.3 kg χαμηλότερο βάρος και 7.5 φορές λιγότερες υπογλυκαιμίες σε σύγκριση με την δεύτερη ομάδα ενώ 4 φορές λιγότεροι ασθενείς σε σχέση με την άλλη ομάδα υπερέβησαν τον στόχο της HbA1c <6.5% στους 24 μήνες θεραπείας.

Σε παχύσαρκους ασθενείς επίσης καλή επιλογή μαζί με την μετφορμίνη ή / και GLP-1 αγωνιστή είναι η προσθήκη αναστολέα των SGLT-2 ο οποίος θα συνέβαλε σε επιπλέον μείωση του βάρους και της αρτηριακής πίεσης. Η χρησιμοποίηση τους αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη αλλά και την έκκριση γλυκαγόνης και την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η χορήγηση τους επομένως μαζί με μετφορμίνη και GLP-1 αγωνιστή που εξουδετερώνουν τις επιδράσεις στη γλυκαγόνη και την ηπατική παραγωγή γλυκόζης έχει νόημα από πλευράς παθοφυσιολογίας.

Περιορισμοί στην χρησιμοποίηση των αντιδιαβητικών φαρμάκων

Στην επιλογή των φαρμάκων και των θεραπευτικών στόχων είναι ζωτικής σημασίας να ληφθούν υπ' όψιν η ηλικία του ασθενούς, η νεφρική, η ηπατική και η καρδιακή λειτουργία καθώς και τα άλλα προβλήματα υγείας που μπορεί να υπάρχουν. Έτσι τίθενται περιορισμοί στην δυνατότητα επιλογής που έχουμε για κάθε ασθενή. Ηλικιωμένοι ασθενείς συνήθως έχουν συνοδά νοσήματα όπως μειωμένη νεφρική λειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, νευρολογικές διαταραχές, παίρνουν πολλά φάρμακα και είναι ευάλωτοι στην υπογλυκαιμία. Υπογλυκαιμία προκαλούν οι σουλφονυλουρίες, οι γλινίδες και η ινσουλίνη και χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή τόσο στους ηλικιωμένους όσο και στα άτομα με χρόνια νεφρική νόσο λόγω του αυξημένου κινδύνου για υπογλυκαιμίες. Επίσης στους στεφανιαίους ασθενείς

θα πρέπει να αποφευχθούν οι υπογλυκαιμίες ενώ υπάρχουν στοιχεία ότι οι παλαιότερες σουλφονυλουρίες εμποδίζουν την ισχαιμική προπόνηση. Αντίθετα η πιογλιταζόνη στην μελέτη PROACTIVE μείωσε σημαντικά την επανεμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος και η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε δραματικά τη καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου στην μελέτη EMPA-REG.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν χρησιμοποιείται η πιογλιταζόνη ενώ η μετφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν είναι σταθερή η κατάσταση. Αντίθετα οι αναστολείς των SGLT-2 έχουν ευνοϊκή επίδραση. Η σαξαγλιπτίνη στην μελέτη SAVOR-TIMI προκάλεσε περισσότερες νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια, αντίθετα η σιταγλιπτίνη στην μελέτη TECOS ήταν απολύτως ασφαλής. Η μετα-ανάλυση των μελετών SAVOR-TIMI με σαξαγλιπτίνη και EXAMINE με αλογλιπτίνη από τον FDA οδήγησε σε έκδοση προειδοποίησης ότι μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας ιδιαίτερα σε άτομα που έχουν ήδη καρδιακή ή νεφρική νόσο.

Στην χρόνια νεφρική νόσο η πιογλιταζόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέχρι πρακτικά το τελικό στάδιο και μειώνει την λευκωματινουρία και τα καρδιαγγειακά σε αυτή την υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου κατηγορία ασθενών. Η μετφορμίνη χρησιμοποιείται σε μειωμένη δόση επί eGFR<60ml/min και διακόπτεται επί eGFR<30ml/min. Οι αναστολείς της DPP-4 χρησιμοποιούνται στη μισή δόση σε eGFR<45ml/min και στο τέταρτο της δόσης επί eGFR<15ml/min, με εξαίρεση την λιναγλιπτίνη που χρησιμοποιείται και σε τελικού σταδίου νόσο. Στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες η πιογλιταζόνη χρειάζεται προσοχή γιατί αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων, οπότε πρέπει να προηγείται έλεγχος για οστεοπόρωση.

Συμπεράσματα

Ο συνδυασμός αντιδιαβητικών φαρμάκων που έχουν διαφορετικό τρόπο δράσης στοχεύοντας στην ταυτόχρονη διόρθωση πολλών παθοφυσιολογικών διαταραχών αποτελεί την πιο αιτιολογημένη αντιμετώπιση της νόσου. Ο συνδυασμός μετφορμίνης, πιογλιταζόνης και GLP-1 αγωνιστή ή αναστολέα της DPP-4 προσφέρει τα περισσότερα πλεονεκτήματα και την πιο μακροχρόνια διατήρηση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων χωρίς υπογλυκαιμίες και με άριστη ποιότητα ζωής. Στους παχύσαρκους ασθενείς η προσθήκη GLP-1 αγωνιστών ή αναστολέων των SGLT-2 είναι μια καλή επιλογή. Σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια δεν χρησιμοποιείται η πιογλιταζόνη, ενώ σε άτομα με eGFR<60ml/min οι αναστολείς των SGLT-2 χάνουν σημαντικό μέρος της αποτελεσματικότητας. Σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή ΑΕΕ η πιογλιταζόνη μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ οι αναστολείς των SGLT-2 μειώνουν την ολική και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Σκόπιμη είναι η στόχευση σε HbA1c <6.5 ή 6.0%, αφού οι αντι-υπεργλυκαιμικοί αυτοί παράγοντες δεν προκαλούν υπογλυκαιμία αποτρέποντας έτσι και την εμφάνιση μικροαγγειακών επιπλοκών.

Βιβλιογραφία

1. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58: 773–795.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977–986.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–853.
4. Nakagami T, Kawahara R, Hori S, Omori Y. Glycemic control and prevention of retinopathy in Japanese NIDDM patients. A 10-year follow-up study. Diabetes Care 1997; 20: 621–622.
5. Seaquist ER, Anderson J, Childs B et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care 2013; 36: 1384–

1395.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364–1379.
7. DeFronzo RA, Goodman AM, The Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995; 333: 541–549.
8. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. BMJ 1995; 310: 83–88.
9. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. Clin Ther 2000;22:1395–140
10. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2011; 364: 1104–1115.
11. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 292: E871–883.
12. Hanefeld M, Pfutzner A, Forst T, Lubben G. Glycemic control and treatment failure with pioglitazone versus glibenclamide in type 2 diabetes mellitus: a 42-month, open-label, observational, primary care study. Cur Med Res Opin 2006; 22: 1211–1215.
13. Bunck MC, Cornır A, Eliasson B et al. Effects of exenatide on measures of β-cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 2041–2047.
14. Chang AM, Jakobsen G, Sturis J et al. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. Diabetes 2003; 52: 1786–1791.
15. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 2270–2278.
16 Zhao Y, Campbell CR, Fonseca V, Shi L. Impact of hypoglycemia associated with antihyperglycemic medications on vascular risks in veterans with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012 May;35(5):1126-32.
17. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.
18. Abdul-Ghani M, Jenkinson C, Richardson D, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). Diabetes 2006; 55: 1430–1435.
19. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, DeFronzo RA. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2015 Mar;17(3):268-75.
20. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
21. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):232-42.
22. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest. 2014 Feb;124(2):499-508.
23. Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.

How low should we go for cholesterol and with which drugs?

Mikhailidis P. Dimitrios
BSc MSc MD FCPP FCP FRSPH FFPM FRCP FRCPath
Department of Clinical Biochemistry, Royal Free Hospital Campus,
University College London Medical School, University College London (UCL),
Pond Street, London NW3 2QG, UK
E-mail: MIKHAILIDIS@aol.com

The 2016 European Society of Cardiology (ESC) guidelines (written jointly with other professional societies) recommend a low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 1.8 mmol/L (70 mg/dL) goal for the prevention of recurrent cardiovascular disease (CVD) events in very-high-risk patients. A goal of LDL-C reduction of at least 50% is also another option if the baseline LDL-C level is 1.8 - 3.5 mmol/L (70 - 135 mg/dL). Non-High density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) target values are suggested as an alternate target if non-fasting samples are available; goals should be <2.6, <3.3 and <3.8 mmol/L (<100, <130 and <145 mg/dL) for very high, high and low to moderate CV risk, respectively. Statins are the main class of drug recommended by the 2016 ESC guidelines. Ezetimibe is not recommended as monotherapy, unless statins cannot be tolerated. Fibrates and niacin should be primarily used for lowering triglyceride (TG) and increasing high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels. These drugs have limited evidence regarding CVD event reduction. Furthermore, niacin is no longer available in many countries. Fish oils (n-3 fatty acids) (2 - 4 g/day) can be used for TG lowering but there is limited evidence regarding CVD event reduction. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) inhibitors (specific antibodies) are a new class of lipid lowering agents that can be used to reach LDL-C targets if this has not been achieved by statin monotherapy or statin + ezetimibe combination therapy. There is limited evidence regarding CVD event reduction for PCSK9 inhibitors and the cost of these new drugs is high. Surprisingly, apheresis is not mentioned!

Combination therapy with statin + ezetimibe is an option as is fenofibrate + statin. However, the latter combination should be accompanied by several precautions.

The 2016 ESC guidelines also consider knowledge gaps. These include the role of modifying, TG, HDL-C and lipoprotein (a) levels.

The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) assessed the effect of simvastatin monotherapy vs simvastatin + ezetimibe in 18,144 patients, post-acute coronary syndrome (ACS). The combination therapy group had significantly fewer events over about 7 years. The decrease in events was similar to what is expected from meta-analyses of the statin trials. The more recent analysis of IMPROVE-IT that included all events (instead of just the first event) shows even more significant differences.

The results of IMPROVE-IT are supported by surveys where carriers of genes representing a less efficient variant of the Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) enteric cholesterol transporter have lower LDL-C levels risk and fewer CVD events.

PCSK9 inhibitors (specific antibodies) look very promising but their use may be limited by high costs and the current lack of substantial evidence regarding reducing CVD events. This evidence is likely to be available soon. There are also other promising treatment options that relate to PCSK9 function but these are still at an early stage of development.

References

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016 May 23. pii: ehw106. [Epub ahead of print] PubMed PMID:

27222591.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372: 2387-97.
3. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 353-61.
4. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. N Engl J Med 2014;371:2072-82.
5. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1552-61.
6. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. Eur Heart J. 2016;37(6):536-45.

www.atherosclerosis.gr

Με την ευγενική χορηγία της

AMGEN®