

Επιδράσεις της χορήγησης μονοθεραπείας με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης ή συνδυασμού χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη ή ω-3 λιπαρά οξέα στις μη λιπιδαιμικές παραμέτρους του ορού σε ασθενείς με σοβαρή μικτή δυσλιπιδαιμία

Effects of monotherapy with high-dose rosuvastatin compared with the combination of low-dose rosuvastatin with fenofibrate or n-3 fatty acids on non-lipid serum parameters in patients with severe mixed dyslipidemia

A.Π. Αγγουρίδης,¹ Θ.Δ. Φιλιππάτος,¹
M. Κωσταπάνος,¹ B. Τσιμιχόδημος,¹
D.P. Mikhailidis,² A. Τσελέπης,³ M. Ελισάφ¹

A.P. Agouridis,¹ T.D. Filippatos,¹
M. Kostapanos,¹ V. Tsimihodimos,¹
D.P. Mikhailidis,² A. Tselepis,³ M. Elisaf¹

¹Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα,

¹Department of Internal Medicine, School of Medicine,
University of Ioannina, Ioannina, Greece,

²Department of Clinical Biochemistry,

²Department of Clinical Biochemistry,

Royal Free Hospital Campus, University College London,
Medical School, University College London (UCL), UK,

Royal Free Hospital Campus, University College London,
Medical School, University College London (UCL), UK,

³Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

³Laboratory of Biochemistry, Department of Chemistry,
University of Ioannina, Ioannina, Greece

Η παρούσα έρευνα αποτελεί υπο-ανάλυση προηγούμενης τυχαιοποιημένης μελέτης, η οποία εκτίμησε τις μεταβολές του λιπιδαιμικού προφίλ σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία κατά τη χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής. Η ταυτόχρονη αντιμετώπιση όλων των διαταραχών του μεταβολισμού έχει ιδιαίτερη σημασία σε άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία και συνυπάρχουσες μεταβολικές διαταραχές.

The present study is a post-hoc analysis of a study that investigated the effects of hypolipidemic treatment on lipid variables in patients with mixed dyslipidemia. These patients need an overall improvement of lipid profile in order to reduce their cardiovascular risk.

AIM: This study investigated the efficacy of high-dose rosuvastatin monotherapy or low-dose rosuvastatin combined with fenofibrate or omega-3 fatty

Μωσής Ελισάφ, MD FRSH FASA
Καθηγητής Παθολογίας, Τομέας Παθολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα
Τηλ: 26510-07 509, Fax: 26510-07 016
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

Moses Elisaf, MD FRSH FASA,
Professor of Internal Medicine,
Department of Internal Medicine, Medical School,
University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece
Tel: (+30) 26510-07 509, Fax: (+30) 26510-07 016
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης της μονοθεραπείας με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης ή του συνδυασμού χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη ή ω-3 λιπαρά οξέα στις μη λιπιδαιμικές μεταβολικές παραμέτρους του ορού σε ασθενείς με σοβαρή μικτή δυσλιπιδαιμία και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων του ορού. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ:** Στη μελέτη συμμετείχαν 44 ασθενείς με τριγλυκερίδια >220 mg/dL και non-HDL χοληστερόλη >160 mg/dL. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 40 mg/ημέρα (ομάδα P, n=15), σε συνδυασμό ροσουβαστατίνης 10 mg με φαινοφιμπράτη 200 mg/ημέρα (ομάδα PΦ, n=15) ή σε συνδυασμό ροσουβαστατίνης 10 mg με ω-3 λιπαρά οξέα 2 g/ημέρα (ομάδα ΡΩ, n=14). **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA) αυξήθηκε στην ομάδα P (+29%, p<0,01 έναντι των αρχικών επιπέδων) και στην ομάδα ΡΩ (+7%, p<0,05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα), ενώ η χορήγηση του συνδυασμού PΦ είχε ως αποτέλεσμα μείωση του δείκτη HOMA (-42%, p<0,05 σε σύγκριση με τις ομάδες P και ΡΩ). Ο συνδυασμός PΦ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος του ορού σε σύγκριση με τη χορήγηση της P και του συνδυασμού ΡΩ (p<0,05 για όλες τις συγκρίσεις). Επιπρόσθετα, η χορήγηση του συνδυασμού PΦ είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες θεραπείας (p<0,05 για όλες τις συγκρίσεις). Τα επίπεδα της γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης και της αλκαλικής φωσφατάσης μειώθηκαν σημαντικά στις ομάδες P και PΦ (p<0,05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Ο συνδυασμός χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη έχει ευνοϊκότερη επίδραση στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στα επίπεδα του ουρικού οξέος σε ασθενείς με σοβαρή μικτή δυσλιπιδαιμία σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης ή τον συνδυασμό χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με ω-3 λιπαρά οξέα.

Λέξεις ευρετηρίου: Δυσλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, ροσουβαστατίνη, φαινοφιμπράτη, ω-3 λιπαρά οξέα, ουρικό οξύ.

acids on non-lipid metabolic parameters in patients with severe mixed dyslipidemia and increased triglyceride levels. **MATERIAL-METHODS:** Study participants (n=44) had triglyceride levels >220 mg/dL and non-HDL cholesterol >160 mg/dL and were randomized to rosuvastatin 40 mg/day (n=15, R group), rosuvastatin 10 mg plus fenofibrate 200 mg/day (n=15, RF group) or rosuvastatin 10 mg plus omega-3 fatty acids 2 g/day (n=14, RΩ group). **RESULTS:** Homeostasis model assessment (HOMA) index was significantly increased in the R (+29%, p<0.01 compared with baseline) and RΩ groups (+7%, p<0.05 compared with baseline), whereas a significant decrease (-42%, p<0.05 compared with groups R and RF) was noted in the RF group. A significantly greater reduction in serum uric acid levels was observed in the RF group compared with the R and RΩ groups (p<0.05 for both comparisons). A significant increase in serum creatinine concentration was observed in the RF group compared with R and RΩ groups (p<0.05). Additionally, a significant decrease of gamma-glutamyl-transpeptidase and alkaline phosphatase (p<0.05 compared with baseline) was observed in groups R and RF. **CONCLUSIONS:** The combination of low-dose rosuvastatin plus fenofibrate seems to have more potent effects on HOMA index and serum uric acid levels than high doses of rosuvastatin and small doses of rosuvastatin plus omega-3 fatty acids in individuals with severe mixed dyslipidemia and increased triglycerides.

Key words: Dyslipidemia, hypertriglyceridemia, rosuvastatin, fenofibrate, omega-3 fatty acids, uric acid.

1. Εισαγωγή

Η μικτή δυσλιπιδαιμία είναι μια συχνή μεταβολική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων.¹ Συγκεκριμένα, τα άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία έχουν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, καθώς και μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C). Είναι γνωστό ότι τα άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (KAN).¹ Οι στατίνες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας.^{1,2} Η χορήγηση στατινών οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της LDL-C, η οποία αποτελεί πρωταρχικό στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής.³ Ωστόσο, υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι η υπερτριγλυκεριδαιμία και η μείωση των επιπέδων της HDL-C αποτελούν επίσης ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση KAN.^{4,5} Η χορήγηση στατινών σε άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία δεν εξαλείφει τον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο που παραμένει μετά την επίτευξη των στόχων της αγωγής όσον αφορά στην LDL-C και αποδίδεται κυρίως στις συνυπάρχουσες διαταραχές των τριγλυκεριδίων και της HDL-C.^{6,7} Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, η μείωση της non-HDL-C αποτελεί δευτερεύοντα στόχο της υπολιπιδαιμικής θεραπείας σε άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία.⁸ Επιπρόσθετα, αυτοί οι ασθενείς σε μεγάλο ποσοστό έχουν μεταβολικό σύνδρομο και άλλες μεταβολικές διαταραχές, όπως διαταραχές της ομοιοστασίας των υδατανθράκων, λιπώδη διήθηση του ήπατος και αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος (SUA) του ορού. Επομένως, έχει ιδιαίτερη σημασία η ταυτόχρονη αντιμετώπιση όλων των διαταραχών του μεταβολισμού σε άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία και συνυπάρχουσες μεταβολικές διαταραχές.^{9,10}

Μεγάλες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η ροσουβαστατίνη (P) σε υψηλές δόσεις (40 mg/ημέρα) αποτελεί την πιο ισχυρή στατίνη όσον αφορά στην αύξηση των επιπέδων της HDL-C, αφού φαίνεται ότι αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C κατά 8–15%.^{11,12} Επιπλέον, η ροσουβαστατίνη μειώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων περίπου κατά 30% σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία (κυρίως σε άτομα με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων).¹³ Επομένως η μονοθεραπεία με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης αποτελεί μια καλή θεραπευτική επιλογή σε άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία. Μια εναλλακτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση της μικτής δυσλιπιδαιμίας είναι ο συνδυασμός στα-

τίνης με φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ή/και αυξάνουν τα επίπεδα της HDL-C, όπως είναι η φαινοφιμπράτη (Φ) και τα ω-3 λιπαρά οξέα (Ω). Η Φ δρα διαμέσου ειδικών πυρηνικών υποδοχέων, των peroxisome proliferated activated receptors α (PPAR-α), με αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά 30–50% και αύξηση των επιπέδων της HDL-C κατά 2–20%.^{14,15} Τα Ω μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μειώνοντας την ηπατική τους παραγωγή και αυξάνοντας τον καταβολισμό τους.¹⁶ Η προτεινόμενη δόση για την αποτελεσματική μείωση των τριγλυκεριδίων (κατά 20–30%) είναι 2–4 g/ημέρα (δηλαδή 2–4 δισκία κεκαθαρμένων λιπαρών οξέων που περιέχουν 465 mg περίπου εικοσιπενταενοϊκού οξέος και 375 mg εικοσιδιεξαενοϊκού οξέος).¹⁷

Δεν έχει εξακριβωθεί ποια είναι η πιο δόκιμη θεραπεία για την αντιμετώπιση του υπολειπόμενου κινδύνου εμφάνισης KAN σε άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία. Σε προηγούμενες μελέτες της ερευνητικής μας ομάδας διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα τριών διαφορετικών θεραπευτικών υπολιπιδαιμικών σχημάτων [συγκεκριμένα, μέγιστη δόση P, μικρή δόση P+Φ (PΦ), μικρή δόση P+Ω (PΩ)] σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία.^{18–20} Όσον αφορά στο λιπιδαιμικό προφίλ, η χορήγηση της P προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση της ολικής, της LDL και της non-HDL χοληστερόλης σε σύγκριση με τον συνδυασμό PΦ και τον συνδυασμό PΩ (p<0,05 για όλες τις συγκρίσεις). Ωστόσο, η χορήγηση του συνδυασμού PΦ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με P και με τον συνδυασμό PΩ (p<0,05 για όλες τις συγκρίσεις).

2. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης είναι η εκτίμηση της επίδρασης της μονοθεραπείας με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με τον συνδυασμό χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη ή με ω-3 λιπαρά οξέα στα επίπεδα των μη λιπιδαιμικών μεταβολικών παραμέτρων του ορού σε ασθενείς με σημαντικό βαθμού μικτή δυσλιπιδαιμία και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων του ορού, δηλαδή ασθενείς στους οποίους επιδιώκεται η συνολική βελτίωση του μεταβολικού προφίλ.

3. Υλικό και μέθοδος

3.1. Πληθυσμός της μελέτης

Όπως έχει ήδη περιγραφεί, ασθενείς του εξωτερικού ιατρείου Λιπιδίων και Παχυσαρκίας του Πανε-

πιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με μικτή δυσλιπιδαιμία (LDL-C>160 mg/dL και τριγλυκερίδια >200 mg/dL σε 2 διαδοχικές επισκέψεις) στρατολογήθηκαν στη μελέτη.¹⁸

Στη συγκεκριμένη υπο-ανάλυση μελετήθηκαν οι ασθενείς με σοβαρή μικτή δυσλιπιδαιμία και υψηλά επίπεδα τριγλυκερίδιων, δηλαδή οι ασθενείς που είχαν τριγλυκερίδια >220 mg/dL και non-HDL-C>160 mg/dL.

Η ένταξη των ασθενών στη μελέτη έγινε υπό την προϋπόθεση ότι δεν ελάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή ή την είχαν διακόψει για 4 τουλάχιστον εβδομάδες. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, τριγλυκερίδια >500 mg/dL, νεφρικά νοσήματα (κρεατινίνη ορού >1,6 mg/dL), υποθυρεοειδισμό [θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)>5 UI/mL] και νοσήματα του ήπατος [τιμές ασπαρτικής αμινοτρασφεράσης (AST) ή αμινοτρασφεράσης της αλανίνης (ALT) >3 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια σε 2 διαδοχικές μετρήσεις]. Ασθενείς με υπέρταση έλαβαν μέρος στη μελέτη εφόσον η αρτηριακή πίεση ήταν ρυθμισμένη και η αντιυπερτασική αγωγή ήταν σταθερή τους τελευταίους 3 μήνες. Η αντιυπερτασική αγωγή παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες να ακολουθήσουν υπολιπιδαιμική δίαιτα σύμφωνη με τις οδηγίες της NCEP ATP III.²¹ Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια για ένταξη στη συγκεκριμένη υπο-ανάλυση, έλαβαν με βάση το πρωτόκολλο της μελέτης:

1. Ροσουβαστατίνη (40 mg/ημέρα) (n=15, ομάδα P).
2. Ροσουβαστατίνη (10 mg/ημέρα)+φαινοφιμπράτη (200 mg/ημέρα) (n=15, ομάδα PΦ).
3. Ροσουβαστατίνη (10 mg/ημέρα)+ω-3 λιπαρά οξέα (2 g/ημέρα) (n=14, ομάδα ΡΩ).

Η διάρκεια της μελέτης ήταν 3 μήνες. Η μελέτη είχε την έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, ενώ οι ασθενείς ενημερώθηκαν λεπτομερώς για την ένταξή τους στη μελέτη και υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης.

3.2. Προσδιορισμός εργαστηριακών παραμέτρων ρουτίνας

Ο προσδιορισμός των βιοχημικών παραμέτρων του ορού [ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL-C, κρεατινίνη (SCr), SUA, AST, ALT, γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση (γGT), αλκαλική φωσφατάση (ALP)] πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με τη χρήση του αναλυτή Olympus AU 600 (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg Germany). Η συ-

γκέντρωση της LDL-C υπολογίστηκε με τον τύπο του Friedewald (με την προϋπόθεση ότι τα τριγλυκερίδια του ορού ήταν <350 mg/dL).²² Η γλυκόζη μετρήθηκε με τη μέθοδο της εξοκινάσης και τα επίπεδα ινσουλίνης του ορού με τη μέθοδο AxSYM, η οποία βασίζεται στην τεχνολογία ενζυμικής ανοσομέτρησης μικροσωματιδίων (Microparticle Enzyme Immunoassay technology, Abbot Laboratories, Diagnostic Division, Abbot Park, IL, USA). Ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA) υπολογίστηκε με την εξίσωση του Matthews: ινσουλίνη νηστείας (mU/L) x γλυκόζη νηστείας (mg/dL)/405.²³

3.3. Στατιστική ανάλυση

Οι αριθμητικές τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση (SD) και ως διάμεση τιμή (εύρος) για τα παραμετρικά και τα μη παραμετρικά μεγέθη, αντίστοιχα. Το τεστ Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών. Η δοκιμασία paired-samples t-test χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της επίδρασης κάθε θεραπευτικού σχήματος στις μεταβολικές παραμέτρους. Για τη σύγκριση μεταξύ των τριών θεραπευτικών σχημάτων χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση της συνδιακύμανσης (Analysis Of Covariance, ANCOVA), με την οποία έγινε προσαρμογή των αποτελεσμάτων ως προς τα αρχικά επίπεδα των παραμέτρων. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το $p<0,05$. Το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 19.0 (SPSS Inc.) χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων.

4. Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμμετείχαν 44 ασθενείς, 15 από τους οποίους τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα P, 15 στην ομάδα PΦ και 14 στην ομάδα ΡΩ. Τα κλινικά και δημογραφικά στοιχεία των ασθενών της μελέτης κατά την ένταξή τους στη μελέτη απεικονίζονται στον πίνακα 1.

Δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή των επιπέδων της συστολικής, και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε καμία από τις 3 ομάδες ασθενών.

Η επίδραση της θεραπείας με P, PΦ, ΡΩ στα επίπεδα των μη λιπιδαιμικών μεταβολικών παραμέτρων του ορού φαίνεται στον πίνακα 2. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων όσον αφορά τα επίπεδα του SUA και της SCr κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη. Η χορήγηση του συνδυασμού PΦ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων του SUA (-21%, $p<0,01$ σε σύγκριση με τα αρχικά επί-

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξή τους στη μελέτη.

| Χαρακτηριστικά | Ομάδα P | Ομάδα ΡΦ | Ομάδα ΡΩ | p |
|------------------------|----------|----------|----------|----|
| N (άνδρες/γυναίκες) | 15 (7/8) | 15 (8/7) | 14 (8/6) | NS |
| Ηλικία, έτη | 57±9 | 55±12 | 54±10 | NS |
| BMI, kg/m ² | 28±5 | 29±6 | 29±4 | NS |
| Περίμετρος μέσης, cm | 101±10 | 103±10 | 102±9 | NS |
| Διαστολική ΑΠ, mmHg | 81±9 | 83 ±10 | 82±9 | NS |
| Συστολική ΑΠ, mmHg | 131±16 | 128±11 | 130±12 | NS |

Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση.

P=ροσουβαστατίνη, ΡΦ=ροσουβαστατίνη+φαινοφιμπράτη, ΡΩ=ροσουβαστατίνη+ω-3 λιπαρά οξέα, BMI=δείκτης μάζας σώματος, ΑΠ=αρτηριακή πίεση, NS=μη στατιστικά σημαντικό

πεδα) σε σύγκριση με τη χορήγηση της P (-9%, $p < 0,05$ σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ) και του συνδυασμού ΡΩ (-5%, $p < 0,05$ σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ). Στην ομάδα ΡΦ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της μείωσης των επιπέδων του SUA και των μεταβολών των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Επτά άτομα στην ομάδα ΡΦ είχαν τιμές SUA μεγαλύτερα από 6,2 mg/dL και από αυτά τα άτομα πέντε ομαλοποίησαν τις τιμές του SUA. Επίσης, παρατηρήθηκε ομαλοποίηση των τιμών του SUA σε δύο από πέντε άτομα στην ομάδα P και σε δύο από 6 άτομα στην ομάδα ΡΩ που είχαν επίπεδα SUA μεγαλύτερα από 6,2 mg/dL.

Η χορήγηση του συνδυασμού ΡΦ είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της SCr σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες. Συγκεκριμένα, η SCr αυξήθηκε κατά 11% στην ομάδα ΡΦ ($p < 0,001$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα), ενώ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά στις ομάδες P και ΡΩ ($p < 0,05$ σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας σε καμία από τις ομάδες της μελέτης. Ωστόσο, ο δείκτης HOMA μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα ΡΦ (-42%, $p < 0,01$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα), ενώ παρατηρήθηκε αύξηση στην ομάδα P (+29%, $p < 0,01$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και $p < 0,05$ σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ) και στην ομάδα ΡΩ (+7%, $p < 0,05$ σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και την ομάδα ΡΦ). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και όσον αφορά στα επίπεδα της ινσουλίνης του ορού (πίνακας 2).

Η AST και η ALT δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία από τις ομάδες της μελέτης. Ωστόσο, η γGT και η ALP μειώθηκαν σε όλες τις ομάδες της μελέτης, όμως μόνο στις ομάδες P και ΡΦ η μείωση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$ σε σύγκριση με τα αρχικά

επίπεδα, πίνακας 3). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στη μείωση της γGT και της ALP μεταξύ των ομάδων. Επτά ασθενείς στην ομάδα P είχαν επίπεδα γGT μεγαλύτερα από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές (52 IU/L), από τους οποίους τέσσερεις ασθενείς ομαλοποίησαν τις τιμές της γGT. Επιπρόσθετα, τρία άτομα στην ομάδα P είχαν επίπεδα ALP μεγαλύτερα από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές (125 IU/L) και από αυτά δύο ομαλοποίησαν τις τιμές της ALP. Αντίστοιχα, πέντε από οκτώ άτομα στην ομάδα ΡΦ με επίπεδα γGT μεγαλύτερα από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές ομαλοποίησαν τις τιμές της γGT, και ένα από δύο άτομα με επίπεδα ALP μεγαλύτερα από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές ομαλοποίησαν τις τιμές της ALP.

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι ο στόχος για την LDL-C, ο οποίος προκύπτει από τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών, επιτεύχθηκε στο 80% των ασθενών της ομάδας P, στο 73% των ασθενών της ομάδας ΡΦ και στο 71% των ασθενών της ομάδας ΡΩ. Ο στόχος για τη non-HDL-C επιτεύχθηκε στο 87% των ασθενών της ομάδας P, στο 80% των ασθενών της ομάδας ΡΦ και στο 79% των ασθενών της ομάδας ΡΩ.

5. Συζήτηση

Σε αυτή τη μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση της χορήγησης μονοθεραπείας με υψηλή δόση P ή συνδυασμού χαμηλής δόσης P σε συνδυασμό με Φ ή Ω στις μη λιπιδαιμικές παραμέτρους του ορού σε ασθενείς με σοβαρή μικτή δυσλιπιδαιμία και υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων. Σε αυτούς τους ασθενείς κρίνεται σκόπιμη η επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή και η ρύθμιση του συνολικού μεταβολικού προφίλ με στόχο τη μείωση του υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Πίνακας 2. Μεταβολές των μη λιπιδαιμικών μεταβολικών παραμέτρων του πληθυσμού της μελέτης.

| Παράμετρος | Ομάδα Ρ | | Ομάδα ΡΦ | | Ομάδα ΡΩ | |
|------------|----------------|------------------------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------------|
| | Αρχικά επίπεδα | 3 μήνες (% μεταβολή) | Αρχικά επίπεδα | 3 μήνες (% μεταβολή) | Αρχικά επίπεδα | 3 μήνες (% μεταβολή) |
| SUA, mg/dL | 5,7±1,6 | 5,2±1,5 (-9) ⁵ | 6,3±1,5 | 5,0±1,3 (-21) ^{2,6} | 6,3±1,7 | 6,0±1,5 (-5) ⁵ |
| SCr, mg/dL | 0,95±0,20 | 0,96±0,10 (+1) ⁵ | 0,97±0,19 | 1,08±0,18 (+11) ^{3,4,6} | 1,05±0,20 | 1,00±0,20 (-5) ⁵ |
| Glu, mg/dL | 97±12 | 98±11 (+1) | 96±12 | 95±11 (-1) | 98±11 | 98±12 (0) |
| Ins, μU/L | 7 (2-17) | 9 (2-26) (+42) ² | 12 (2-54) | 7 (2-28) (-42) ^{2,4,6} | 11 (6-18) | 12 (7-26) (+10) ⁵ |
| HOMA | 1,7 (0,4-4,5) | 2,2 (0,4-6,9) (+29) ^{2,5} | 2,8 (0,5-12,6) | 1,6 (0,5-4,4) (-42) ^{2,4,6} | 2,7 (1,1-4,1) | 2,9 (0,9-6,4) (+7) ^{1,5} |

Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (εύρος τιμών)

P=ροσοουβασατινή, ΡΦ=ροσοουβασατινή+φαινοφιμπράτη, ΡΩ=ροσοουβασατινή+ω-3 λιπαρά οξέα, SCr=κρεατινίνη ορού, SUA=ουρικό οξύ ορού, Glu=γλυκόζη νηστείας, Ins=ινσουλίνη νηστείας, HOMA=δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA (homeostasis model assessment-insulin resistance)

¹p<0,05 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ²p<0,01 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ³p<0,001 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, ⁴p<0,05 σε σύγκριση με την ομάδα Ρ, ⁵p<0,05 σε σύγκριση με την ομάδα ΡΦ, ⁶p<0,05 σε σύγκριση με την ομάδα ΡΩ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι ο συνδυασμός ΡΦ έχει ευνοϊκότερη επίδραση στα επίπεδα του SUA σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με Ρ ή με τον συνδυασμό ΡΩ σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία και αυξημένα τριγλυκερίδια. Πράγματι, είναι γνωστό από προηγούμενες μελέτες ότι η χορήγηση της Φ μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του SUA.¹⁵ Η μείωση αυτή του SUA με τη Φ είναι ανεξάρτητη από την επίδραση του φαρμάκου στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, ένα εύρημα που υποδεικνύει άμεση ουρικοζουρική και υποουριχαιμική δράση του φαρμάκου.²⁴

Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της SCr με τη χορήγηση της Φ.²⁵ Ωστόσο, υπάρχει διχονομία ως προς το εάν αυτή η αύξηση αντιπροσωπεύει μια πραγματική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή υποδηλώνει αύξηση του ρυθμού της μεταβολικής παραγωγής της κρεατινίνης ή μείωσης της νεφρικής απέκκρισης.^{26,27}

Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση της Ρ πιθανώς επιδεινώνει την ομοιοστασία των υδατανθράκων, όπως φαίνεται από την αύξηση του δείκτη HOMA.^{28,29} Συγκεκριμένα, οι υψηλές δόσεις Ρ (40 mg) οδήγησαν σε μεγαλύτερη αύξηση του δείκτη HOMA σε σύγκριση με τη χαμηλότερη δόση (10 mg), ένα εύρημα που υποδεικνύει πιθανή δόσοεξαρτώμενη επίδραση του φαρμάκου στον μεταβολισμό των υδατανθράκων.²⁹ Πρέπει να σημειωθεί ότι τα Ω πιθανώς επηρεάζουν ευνοϊκά τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και η επίδραση αυτή μπορεί να συμβάλει στη μικρότερη αύξηση του δείκτη HOMA που παρατηρήθηκε στην ομάδα ΡΩ σε σύγκριση με την ομάδα Ρ.^{30,31} Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η Φ βελτιώνει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία, πιθανώς διαμέσου της μείωσης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και της βελτίωσης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης.^{24,26,32} Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνονται και στη μελέτη μας, στην οποία η χορήγηση της Φ είχε ως αποτέλεσμα μείωση του δείκτη HOMA κατά 42%.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι στατίνες και κυρίως οι φιμπράτες ασκούν ευνοϊκή επίδραση στις παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας.^{24,26,32,33} Πράγματι, στη μελέτη μας παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της γGT και της ALP με τη χορήγηση υψηλής δόσης Ρ (40 mg) και του συνδυασμού ΡΦ.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη ο συνδυασμός χαμηλής δόσης Ρ με Φ οδήγησε σε μείωση των επιπέδων του SUA και του δείκτη HOMA σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες θεραπείας σε ασθενείς με μικτή δυσλι-

Πίνακας 3. Ενεργότητες ηπατικών ενζύμων πριν και μετά τη χορήγηση της θεραπευτικής αγωγής.

| | Αρχικά επίπεδα | 3 μήνες | Μεταβολή (%) |
|----------|----------------|------------|--------------|
| AST, U/L | | | |
| Ομάδα Ρ | 24±5 | 26±5 | +8 |
| Ομάδα ΡΦ | 25±5 | 26±5 | +4 |
| Ομάδα ΡΩ | 26±6 | 27±8 | +4 |
| ALT, U/L | | | |
| Ομάδα Ρ | 24±12 | 23±12 | -4 |
| Ομάδα ΡΦ | 29±13 | 27±10 | -7 |
| Ομάδα ΡΩ | 32±17 | 31±26 | -3 |
| γGT, U/L | | | |
| Ομάδα Ρ | 36 (14-158) | 32 (10-94) | -11* |
| Ομάδα ΡΦ | 40 (10-191) | 36 (8-87) | -10* |
| Ομάδα ΡΩ | 34 (8-103) | 32 (9-81) | -6 |
| ALP, U/L | | | |
| Ομάδα Ρ | 67±14 | 61±15 | -9* |
| Ομάδα ΡΦ | 63±13 | 56±16 | -11* |
| Ομάδα ΡΩ | 73±25 | 70±20 | -4 |

Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (εύρος τιμών).

Ρ=ροσουβαστατίνη, ΡΦ=ροσουβαστατίνη+φαινοφιμπράτη, ΡΩ=ροσουβαστατίνη+ω-3 λιπαρά οξέα, AST=ασπαρτική αμινοτρασφεράση, ALT=αμινοτρασφεράση της αλανίνης, γGT=γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση, ALP=αλκαλική φωσφατάση

*p<0,05 έναντι των αρχικών επιπέδων

πιδαιμία και αυξημένα τριγλυκερίδια. Επιπρόσθετα, η χορήγηση υψηλής δόσης Ρ και του συνδυασμού χαμηλής δόσης Ρ με Φ μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της γGT και της ALP. Απαιτούνται μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές για την επιβεβαίωση των παραπάνω ευρημάτων, καθώς και για να αποσαφηνισθεί η σημασία τους για την αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή μικτή δυσλιπιδαιμία και υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων.

Βιβλιογραφία

- Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003, 362:717-731
- Ong H. The statin studies: from targeting hypercholesterolaemia to targeting the high-risk patient. *QJM* 2005, 98:599-614
- Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005, 366:1267-1278
- Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992, 70:3H-9H
- Kannel WB. High-density lipoproteins: epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983, 52:9B-12B
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007, 357:1301-1310
- Liu J, Zeng FF, Liu ZM et al. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis* 2013, 12:159
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. 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
- Gruben N, Shiri-Sverdlov R, Koonen DP et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A main driver of insulin resistance or a dangerous liaison? *Biochim Biophys Acta* 2014, 1842:2329-2343
- Billiet L, Doaty S, Katz JD et al. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol* 2014, 2014: 852954
- Crouse JR r, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007, 297:1344-1353
- Nissen SE NS, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006, 295:1556-1565
- Milionis HJ RE, Kostapanos M et al. Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: comparison of the effects of ATOrvastatin and ROSuvastatin (the ATOROS study). *Curr Med Res Opin* 2006, 22:1123-1131
- Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002, 18:269-276

15. Filippatos T, Milionis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs* 2008, 17:1599–1614
16. Harris WS, Miller M, Tighe AP et al. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2008, 197:12–24
17. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002, 106:2747–2757
18. Agouridis AP, Tsimihodimos V, Filippatos TD et al. High doses of rosuvastatin are superior to low doses of rosuvastatin plus fenofibrate or n-3 fatty acids in mixed dyslipidemia. *Lipids* 2011, 46:521–528
19. Agouridis AP, Tsimihodimos V, Filippatos TD et al. The effects of rosuvastatin alone or in combination with fenofibrate or omega 3 fatty acids on inflammation and oxidative stress in patients with mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12:2605–2611
20. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V et al. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or omega-3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome. *Int J Clin Pract*. 2012, 66:843–853
21. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44:720–732
22. Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. Evaluation of methods for the measurement of low-density lipoprotein cholesterol. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005, 10:45–54
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28:412–419
24. Tsimihodimos V, Miltiados G, Daskalopoulou SS et al. Fenofibrate: metabolic and pleiotropic effects. *Curr Vasc Pharmacol* 2005, 3:87–98
25. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366:1849–1861
26. Tsimihodimos V, Liberopoulos E, Elisaf M. Pleiotropic effects of fenofibrate. *Curr Pharm Des* 2009, 15:517–528
27. Filippatos TD, Elisaf MS. Fenofibrate plus simvastatin (fixed-dose combination) for the treatment of dyslipidaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12:1945–1958
28. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008, 359:2195–2207
29. Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD, Rizos CV, Elisaf MS. Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. *Int J Clin Pract* 2009, 63:1308–1313
30. Lankinen M, Schwab U, Erkkila A et al. Fatty fish intake decreases lipids related to inflammation and insulin signaling - a lipidomics approach. *PLoS One* 2009, 4:e5258
31. Kuda O, Jelenik T, Jilkova Z et al. n-3 fatty acids and rosiglitazone improve insulin sensitivity through additive stimulatory effects on muscle glycogen synthesis in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia* 2009, 52:941–951
32. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN et al. Effect of orlistat, micronised fenofibrate and their combination on metabolic parameters in overweight and obese patients with the metabolic syndrome: the FenOrli study. *Curr Med Res Opin* 2005, 21:1997–2006
33. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010, 376:1916–1922

Ημερομηνία Υποβολής 11/1/2015
 Ημερομηνία Έγκρισης 27/2/2015