

Ὁ ρόλος τῆς λιποπρωτεΐνης (a) στὶς μετεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες: ἐκτίμηση καρδιαγγειακοῦ κινδύνου καὶ θεραπευτικὲς ἐπιλογές.

Παναγιώτης Γ. Ἀναγνωστῆς

Διδάκτωρ Ἰατρικῆς Σχολῆς Α.Π.Θ., Ἐνδοκρινολόγος ΕΛ.ΑΣ., Κεντρικὸ Ἰατρεῖο Θεσσαλονίκης

Νήφων Κ. Γκέκας

Ἰατρός ΕΛ.ΑΣ., Κεντρικὸ Ἰατρεῖο Θεσσαλονίκης

Σπυρίδων Ν. Καρράς

Διδάκτωρ Ἰατρικῆς Σχολῆς & Πανεπιστημιακὸς Ὑπότροφος Α.Π.Θ., Ἐνδοκρινολόγος

Εἰρήνη Β. Λαμπρινουδάκη

Ἀν. Καθηγήτρια Γυναικολογικῆς Ἐνδοκρινολογίας Ἰατρικῆς Σχολῆς Παν/μίου Ἀθηνῶν

Δημήτριος Γ. Γουλῆς

Ἀν. Καθηγητῆς Ἐνδοκρινολογίας Ἀναπαραγωγῆς Ἰατρικῆς Σχολῆς Α.Π.Θ.

1. Εἰσαγωγή

Σημαντικὸς ὄγκος δεδομένων ὑποστηρίζει τὴν ἄποψη, ὅτι ἡ μετάβαση στὴν ἐμμηνόπαυση συσχετίζεται μὲ αὐξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακῆς νόσου (ΚΑΝ),^{1, 2} ποὺ ἀποδίδεται κυρίως στὸ ἀθηρογόνον λιπιδαιμικὸ προφίλ, τὸ ὁποῖο συγκλίνει μὲ τὸ ἀντίστοιχο τῶν ἀνδρῶν ἴδιας ἡλικίας.^{3, 4} Εἰδικότερα, στὶς μετεμμηνοπαυσιακὲς σὲ σύγκριση μὲ τὶς προεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες, ἔχει παρατηρηθεῖ αὐξηση τῶν συγκεντρώσεων τῆς ὀλικῆς χοληστερόλης (ΟΧ), τῆς χοληστερόλης χαμηλῆς πυκνότητος λιποπρωτεϊνῶν (LDL-X), τῶν τριγλυκερίδιων, καθὼς καὶ τῆς ἀπολιποπρωτεΐνης Β (ApoB).^{3, 4} Ἐπιπλέον, ἡ ἐμμηνόπαυση μπορεῖ νὰ συσχετίζεται μὲ μείωση τῆς χοληστερόλης ὑψηλῆς πυκνότητος λιποπρωτεϊνῶν (HDL-X),⁴ κυρίως λόγω τῆς μείωσης τοῦ ὑποκλάσματος 2 τῆς HDL-X (HDL2-X),⁴ ἃν καὶ ὀρισμένες μελέτες, ὅπως ἡ Framingham Offspring Study, δὲν βρῆκαν διαφορὰ στὶς συγκεντρώσεις τῆς HDL-X μεταξὺ προ- καὶ μετεμμηνοπαυσιακῶν γυναικῶν.³ Ἐπιπλέον, ἔχει ἀναφερθεῖ ὅτι, σὲ μετεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες, ἡ αὐξηση τοῦ σωματικοῦ λίπους

καὶ ἡ τροποποίηση τῆς κατανομῆς του, σύμφωνα μὲ τὸ ἀνδρικό πρότυπο (ὑψηλότερη ἀναλογία λιπιδίου ἰσοῦ μέσης πρὸς ἰσχίου), συνδέεται μὲ μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακῆς νόσου σὲ σύγκριση μὲ τὶς προεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες.⁵ Δὲν εἶναι σαφές, ἐὰν αὕτη ἡ αὐξηση τοῦ κινδύνου ΚΑΝ (ὀφειλόμενη κυρίως στὶς διαφορὰς τῶν συγκεντρώσεων τῶν λιποπρωτεϊνῶν τοῦ πλάσματος) εἶναι ἀποτέλεσμα τῆς ἐμμηνόπαυσης αὐτῆς καθ' ἑαυτῆς ἢ τῆς διαδικασίας τῆς γήρανσης.⁶

Ἀπὸ τὴν ἄλλη πλευρά, ἡ λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)], ἔχει ἀναγνωρισθεῖ ὡς ἀνεξάρτητος παράγοντας κινδύνου γιὰ ΚΑΝ.^{7, 8} Τὸ μόριο τῆς Lp(a) ἀποτελεῖται ἀπὸ ἓνα LDL-σωματίδιο, συνδεδεμένο μὲ ὁμοιοπολικὸ δεσμὸ μὲ τὴν ἀπολιποπρωτεΐνη (a) [Apo(a)] (συγκεκριμένα μὲ ἓναν δισουλφιδικὸ δεσμὸ σὲ μοριακὴ ἀναλογία 1:1).⁹ Οἱ συγκεντρώσεις τῆς εἶναι γενετικὰ καθορισμένες, κυρίως ἀπὸ τὸ γονίδιο τῆς Apo(a) καὶ ὑπάρχει μεγάλη ἑτερογένεια τόσο σὲ ἐπίπεδο ἀτόμων ὅσο καὶ μεταξὺ τῶν πληθυσμῶν. Οἱ συγκεντρώσεις τῆς Lp(a) στὸν ὄρὸ καθορίζονται ἀπὸ τὴν «de novo» ἥπατική σύνθεση, παρὰ ἀπὸ τὴ σύνδεση μὲ τὸν ἥπατικὸ

LDL-ύποδοχέα.⁹ Η Lp(a) εμπλέκεται σε θρομβωτικές και αθηρογόνες διαδικασίες.¹⁰ Είναι δομικά ομόλογη με το πλασμινογόνο, το οποίο είναι ένας βασικός παράγοντας της ινωδολύσης, αν και δεν χαρακτηρίζεται από ινωδολυτική δραστηριότητα.¹¹ Η υποκείμενη παθογένεια, που συνδέει την Lp(a) με την αθηροσκληρωτική νόσο, περιλαμβάνει τη συσχέτιση των περιοχών kringle (του μορίου της) με τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων [Kringles (6-7)], τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων [Kringles (7-8)] και την αναστολή της αγγειογένεσης [Kringles (9-10)].¹² Επιπλέον, οξειδωτικοί παράγοντες, όπως είναι το οξειδωμένο φωσφολιπίδιο (OxPL), μη-ομοιοπολικά συνδεδεμένο με την ApoB-100, θεωρούνται ως βασικοί διαμεσολαβητές του ρόλου της Lp(a) στην αθηροσκληρωτική διαδικασία.¹² Ωστόσο, παρά την ανεξάρτητη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της Lp(a) με αύξημένο έπιπολασμό ΚΑΝ, λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει το ρόλο της στον σχετιζόμενο με την έμμηνοπαυση καρδιαγγειακό κίνδυνο, εξετάζοντας διαφορές μεταξύ των προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.¹³⁻¹⁹

Ο σκοπός αυτής της αφηγηματικής ανασκόπησης είναι να αναφερθεί στο ρόλο της Lp(a) στην αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, επικεντρώνοντας στις παρελθούσες, τις τρέχουσες και τις άναδυόμενες θεραπευτικές στρατηγικές.

2. **Επιδημιολογικά δεδομένα για την Lp(a) ως παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο**

Σε γενικές γραμμές, υπάρχει μια συνεχής και ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της Lp(a) και του κινδύνου ΚΑΝ. Μία από τις μεγαλύτερες μελέτες, στην οποία συμμετείχαν 2.047 ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ιστορικό θανατηφόρου ή μη εμφράγματος του μυοκαρδίου) και 3.921 μάρτυρες, εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Lp(a) και του ΚΑΝ. Σε σύγκριση με τις χαμηλές συγκεντρώσεις της Lp(a) (δηλαδή <5 mg/dl), ο σχετικός κίνδυνος [Odds Ratio (OR)] για ΚΑΝ ήταν 1,27 [95% διάστημα έμπιστοσύνης (ΔΕ): 1,11-1,45], 1,39 (95% ΔΕ: 1,22-1,57) και 1,77 (95% ΔΕ: 1,57-1,99) για τις μέσες συγκεντρώσεις των 84 mg/dl, 171 mg/dl και 383 mg/dl, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε μικρή ή καθόλου συσχέτιση

μεταξύ της Lp(a) και των κλασικών παραγόντων κινδύνου, όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, ή όλικη χοληστερόλη και η αρτηριακή πίεση.²⁰ Μια προηγούμενη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος [Relative Risk (RR)], για τα άτομα με συγκεντρώσεις Lp(a) στο άνω τρίτημόριο της αρχικής τιμής (~100 mg/dl), ήταν 1,6 (95% ΔΕ: 1.4-1.8) σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν Lp(a) στο κάτω τρίτημόριο (~5 mg/dl). Σε αυτή τη μελέτη, οι συγκεντρώσεις της Lp(a) είχαν εξίσου μικρή συσχέτιση με παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.⁸ Σε μια προηγούμενη αναδρομική μελέτη, οι ασθενείς με συγκεντρώσεις Lp(a) 206,8±47,1 mg/dl διέτρεχαν 6-πλάσιο κίνδυνο για τουλάχιστον ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα, σε σύγκριση με εκείνους που είχαν συγκεντρώσεις Lp(a) 32,2±4,8 mg/dl.²¹ Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των μελετών ασθενών-μαρτύρων και των προοπτικών μελετών έδειξε ότι η Lp(a) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για έγκεφαλικό επεισόδιο, κυρίως σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 55 ετών. Η συνολική εκτίμηση των OR για την ύψηλη σε σύγκριση με τη χαμηλή συγκέντρωση Lp(a) ήταν 1,41 (95% CI 1.26-1.57) για τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 1,29 (95% CI 1,06-1,58) για τις προοπτικές μελέτες.²²

Οι συστάσεις της Ευρωπαϊκής Έταιρείας Άθηροσκληρωσης (EAS) το 2010, που εστιάζουν στο ρόλο της Lp(a) ως παράγοντα κινδύνου για ΚΑΝ, προτείνουν τη μέτρηση της Lp(a), σε ασθενείς με πρώιμη ΚΑΝ, οικογενή υπερχοληστερολαιμία (OY), οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΚΑΝ ή/και αύξημένα επίπεδα Lp(a), υποτροπιάζουσα ΚΑΝ παρά τη θεραπεία με στατίνες και αύξημένο κίνδυνο θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (≥3% σύμφωνα με το SCORE). Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές, ένα επιθυμητό επίπεδο της Lp(a) θεωρείται κάτω από το 80^ο εκατοστημόριο ή λιγότερο από 50 mg/dl.²³ Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Έταιρεία Καρδιολογίας (ESC) και τις κατευθυντήριες οδηγίες της EAS για τη διαχείριση των δυσλιπιδαιμιών, ο έλεγχος για την Lp(a) συνιστάται, επίσης, σε ασθενείς με ύψηλο κίνδυνο ΚΑΝ ή με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΚΑΝ.²⁴ Η Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων (AACE) δεν συνιστά καθολικό προσυμπτωματικό έλεγχο για την Lp(a). Αντ' αυτού, θεωρούν

ότι είναι χρήσιμο σε λευκούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή σε ασθενείς με ανεξήγητο οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΚΑΝ.²⁵ Επιπλέον, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες σε παιδιά και έφηβους με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (ΟΥ) προτείνουν τη μέτρηση της Lp(a) για την αξιολόγηση του κινδύνου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με θετικό οικογενειακό ιστορικό για πρόωρο θάνατο από ΚΑΝ (ακόμη και σε μέτρια υπερχοληστερολαιμία).²⁶

Οι συγκεντρώσεις της Lp(a) φαίνεται να είναι δύο έως τρεις φορές υψηλότερες στους μαύρους σε σύγκριση με τους λευκούς και τους ισπανόφωνους.²⁷⁻²⁹ Όσον αφορά στην επίδραση της εθνικότητας, για τη σύνδεση της Lp(a) με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, υπάρχει μια συνεχής συσχέτιση, τόσο σε μαύρους [σχετικός κίνδυνος (HR) 1,49 (95% ΔΕ: 1,9-2,4)] όσο και σε λευκούς (HR: 1,22, 95% ΔΕ: 1,02-1,45). Όταν το επίπεδο των 50 mg/dl χρησιμοποιείται ως όριο για τον καθορισμό του κινδύνου ΚΑΝ, αυτό μπορεί να συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο σε όλες τις φυλές (HR: 1,67 για τους μαύρους, 1,82 για τους λευκούς και 2,37 για τους Ισπανόφωνους), εκτός από τους Κινέζους. Χαμηλότερα όρια, όπως 30 mg/dl σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ΚΑΝ μόνο στους μαύρους.³⁰ Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί της Apo(a) φαίνεται να εϋθύνονται εν μέρει γι' αυτές τις εθνικές και φυλετικές διαφορές.²⁸

Όσον αφορά στις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, τα δεδομένα από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, όπως η Framingham Offspring, δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών.¹⁸ Ωστόσο, η σχέση μεταξύ των επιπέδων της Lp(a) και του κινδύνου ΚΑΝ παρατηρήθηκε μόνο για τους άνδρες, που δείχνει ότι τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) μπορεί να είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του κινδύνου για στεφανιαία νόσο σε άνδρες.³¹ Η διαπίστωση αυτή επιβεβαιώθηκε και από άλλες μελέτες.³² Η έλλειψη προγνωστικής αξίας της Lp(a) στις γυναίκες μπορεί να οφείλεται στο χαμηλό άριθμο των γυναικών, που εμφάνισαν ΚΑΝ σε σχέση με τους άνδρες στις μελέτες αυτές και ως εκ τούτου μπορεί να αντανάκλα περισσότερο ένα ζήτημα ανάλυσης δύναμης (power analysis) της μελέτης παρά μία πραγματική διαφορά στην προγνωστική αξία. Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα από τη Women's Health Study

(προοπτική μελέτη, 27.791 φαινομενικά υγιών γυναικών, μέσης ηλικίας 54,2 χρόνια), έδειξαν ότι οι γυναίκες με συγκεντρώσεις Lp(a) ≥ 44 mg/dl είχαν 1,5 φορές (95% ΔΕ: 1,21-1,79) περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με αυτές που είχαν Lp(a) $\leq 3,4$ mg/dl. Αυτή η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου ΚΑΝ [ηλικία, φυλή, σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), αρτηριακή πίεση, όλικη χοληστερόλη, HDL-X], αλλά ήταν ισχυρότερη στους ασθενείς με LDL-X > 121 mg/dl.³³ Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με το ρόλο των Apo(a) ισομορφών.^{31,33}

Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν, ότι οι συγκεντρώσεις της Lp(a) δεν επηρεάζονται από την ηλικία,^{18,21} ενώ άλλες έχουν διαπιστώσει ότι αυξάνονται με την ηλικία, πιδ εμφανώς στις γυναίκες από τους άνδρες, ειδικά μετά την ηλικία των 50 ετών.³⁴ Η Lp(a) ακολουθεί την κατανομή των συγκεντρώσεων της OX.³³ Παλαιότερες μελέτες, όπως η Framingham, δεν βρήκαν συσχέτιση με την OX ή LDL-X, ενώ μία μελέτη βρήκε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της Lp(a) και των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στα δύο φύλα.¹⁸ Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), το αλκοόλ και το κάπνισμα δεν επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της Lp(a).¹⁸ Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με την επίδραση του ΣΔ στις συγκεντρώσεις της Lp(a).^{21,31}

3. Έμμηνοπαυση και Lp(a): υπάρχει κάποια σχέση;

Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η μετάβαση στην έμμηνοπαυση συνοδεύεται από μεταβολή σε ένα περισσότερο αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ, το οποίο, εκτός από τις αυξημένες συγκεντρώσεις της OX, LDL-X, ApoB και τριγλυκεριδίων, και πιθανά τη μείωση των επιπέδων της HDL2-X,^{3,4} περιλαμβάνει επίσης την αύξηση των επιπέδων της Lp(a).^{34,36} Αυτό συμβάλλει σε ένα δυνητικά υψηλότερο αθηρωματικό κίνδυνο στις μετεμμηνοπαυσιακές σε σύγκριση με τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.^{18,21,34} Είναι ενδιαφέρον ότι, σε περιπτώσεις χειρουργικής έμμηνοπαύσης, παρατηρείται ήδη σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της Lp(a) τρεις μήνες μετά την ΘΟΥ.³⁶ Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν άμεσα συγκρίνει τις συγκεντρώσεις της

Lp(a) μεταξύ των προ- και μετα-εμμηνοπαυσιακών γυναικών.¹³⁻¹⁹ Στην πλειοψηφία των μελετών, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν υψηλότερα επίπεδα Lp(a) σε σύγκριση με τις προ-εμμηνοπαυσιακές,¹³⁻¹⁷ καθώς και με τις περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.¹³⁻¹⁵ Έχει, επίσης, αναφερθεί μία αύξηση των επιπέδων της Lp(a) κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση.¹³ Σε αυτή τη μελέτη, οι περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με 3-6 μήνες αμηνόρροια είχαν υψηλότερα επίπεδα Lp(a) από τις αντίστοιχες γυναίκες με έμμηνο ρύση.¹³ Οι συγκεντρώσεις της Lp(a) τείνουν να είναι άκομη υψηλότερες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υπερχοληστερολαμία σε σύγκριση με προ- ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που είχαν φυσιολογικές συγκεντρώσεις της LDL-X, γεγονός που δείχνει τη σημασία μέτρησης της Lp(a) στην πρώτη ομάδα.¹⁶ Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μία μελέτη, ο ισχυρότερος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης στις συγκεντρώσεις της Lp(a) ήταν η εμμηνοπαυσιακή κατάσταση στις γυναίκες και η αναλογία μέσης-ισχύων στους άνδρες.³⁷ Πρέπει να τονιστεί ότι τα δεδομένα, για υψηλότερες συγκεντρώσεις Lp(a) στις μετεμμηνοπαυσιακές σε σύγκριση με τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, προέρχονται κυρίως από μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων.

Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν μερικές συγκριτικές μελέτες, οι οποίες δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της Lp(a) μεταξύ προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκαν ελαφρώς (8%) υψηλότερες συγκεντρώσεις Lp(a) μετά την εμμηνόπαυση.¹⁸ Σε μία πιό πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών όσον αφορά στις συγκεντρώσεις της Lp(a).¹⁹ Ειδικότερα, ο σχετικός κίνδυνος (OR) για επίπεδα Lp(a) όρου >35 mg/dl ήταν 5,85 σε προεμμηνοπαυσιακές και 5,08 σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς ΣΔ, μετά από διόρθωση για την ηλικία και το ΔΜΣ.¹⁹

Αυτό που είναι πραγματικά σημαντικό, είναι αν η Lp(a) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ στις γυναίκες μετά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Σε μία μεγάλη μελέτη, που συμπεριέλαβε 2.763 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με στεφανιαία νόσο, ηλικίας κάτω των 80 ετών, ο σχετικός κίνδυνος (HR) για εκείνες στο

δεύτερο (7,1 έως 25,3 mg/dl), τρίτο (25,4 έως 54,9 mg/dl) και τέταρτο (55-236 mg/dl) τεταρτημόριο των συγκεντρώσεων της Lp(a) ήταν 1,01, 1,31 και 1,54 αντίστοιχα, σε σύγκριση με το πρώτο τεταρτημόριο (<7 mg/dl) μετά από πολυπαραγοντική διόρθωση, δείχνοντας ότι η Lp(a) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ύποτροπιάζοντα στεφανιαία συμβάματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.³⁸ Σε άλλη μελέτη, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο, είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις Lp(a), σε σύγκριση με εκείνες χωρίς αγγειακή απόφραξη. Ειδικότερα, ήταν δύο φορές υψηλότερη σε ασθενείς με απόφραξη ενός αγγείου και τρεις φορές υψηλότερη σε αυτές που είχαν απόφραξη πολλαπλών αγγείων.³⁹ Ωστόσο, μια άλλη μελέτη απέτυχε να δείξει συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της Lp(a) και της εμφάνισης επασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία σε άσυμπτωματικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.⁴⁰

Πρέπει να σημειωθεί, ότι οι παραπάνω μελέτες δεν συμπεριέλαβαν ομάδα προεμμηνοπαυσιακών γυναικών για σύγκριση.

4. Οι θεραπευτικές στρατηγικές

Αν και οι συγκεντρώσεις της Lp(a) είναι καθορισμένες γενετικά σε μεγάλο βαθμό [κυρίως από τις Apo(a) ισομορφές] και η παρέμβαση στον τρόπο ζωής δεν έχει καμία επίδραση σε αυτές²⁴ [υπάρχουν αμφιλεγόμενες μελέτες για την επίδραση της άσκησης στα επίπεδα της Lp(a)],^{41,42} παρ' όλα αυτά υπάρχουν αρκετές θεραπευτικές παρεμβάσεις, που μπορούν να τις μειώσουν. Πρέπει να σημειωθεί ότι, παρά τη σημασία της Lp(a) στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης και την ανάπτυξη ΚΑΝ, δεν υπάρχει σήμερα υπολιπιδαιμική αγωγή με αποδεδειγμένη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω μιάς σημαντικής μείωσης των συγκεντρώσεων της Lp(a) (Πίνακας 1).

4.1. Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (ΘΟΥ)

Υπάρχουν δεδομένα, που υποστηρίζουν τη μείωση των επιπέδων της Lp(a) μετά από ΘΟΥ, που κυμαίνεται μεταξύ 19,9% και 44%.^{15,38,43-46} Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησαν συζευγμένα οιστρογόνα [conjugated equine estrogen (CEE)] σε συνδυασμό με μεδροξυπρογεστερόνη [medroxyprogesterone acetate (MPA)] ή

διϋδρογεστερόνη. Οί ασθενείς με αρχικά ύψηλες συγκεντρώσεις Lp(a) φαίνεται να ωφελήθηκαν περισσότερο, σε σύγκριση με εκείνες που είχαν αρχικά χαμηλές τιμές.^{38,43} Ωστόσο, όρισμένες μελέτες δεν έδειξαν καμία επίδραση της ΘΟΥ στις συγκεντρώσεις της Lp(a) και συγκεκριμένα η χρήση της διαδερμικής οιστραδιόλης σε συνδυασμό με MPA.^{15,45} Η υπεροχή της λήψης οιστρογόνων από το στόματος, έναντι της διαδερμικής λήψης στην ελάττωση των επιπέδων της Lp(a), έχει επίσης καταδειχθεί σε προηγούμενες συγκριτικές μελέτες.¹⁵ Μια παλαιότερη μετα-ανάλυση (που συμπεριέλαβε μελέτες ΘΟΥ, που δημοσιεύθηκαν από το 1974 έως το 2000) έδειξε ότι ο τύπος του οιστρογόνου και η όδός χορήγησης επηρεάζει το μέγεθος μείωσης των συγκεντρώσεων της Lp(a), το οποίο είναι μεγαλύτερο με τη λήψη CEE (από το στόματος) και μικρότερο με την διαδερμική οιστραδιόλη. Ειδικότερα, φαίνεται ότι η λήψη CEE συνοδεύεται από μέση μείωση κατά 23,9% (με τη δόση των 0,625 mg/ήμερα) ή 24,3% (με τη δόση των 1,25 mg/ήμερα), ή λήψη 17β-οιστραδιόλης από το στόματος με μείωση κατά 12,9% (με τη δόση των 2 mg/ήμερα) και της διαδερμικής 17β-οιστραδιόλης κατά 6%.⁴⁷ Η προσθήκη του προγεσταγόνου φαίνεται να αυξάνει περαιτέρω αυτές τις μειώσεις (ή μεγαλύτερη επίδραση παρατηρήθηκε με τη νορεθιδρόνη)⁴⁷ ή να μην έχει καμία επίδραση.⁴⁶ Μια άλλη μετα-ανάλυση έδειξε μέση μείωση κατά 25% (95% ΔΕ: 17,1-32,9) των συγκεντρώσεων της Lp(a) με τη ΘΟΥ (γενικά), με τους από το στόματος παράγοντες να έχουν περισσότερο ευεργετικά αποτελέσματα.⁴⁸ Η προκαλούμενη ελάττωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) με τη ΘΟΥ φαίνεται να εξαρτάται από τη δόση του οιστρογόνου, αφού η συμβατική θεραπεία (2 mg 17β-οιστραδιόλης/ήμερα) προκαλεί μεγαλύτερη μείωση σε σύγκριση με τη χαμηλή δόση (1 mg 17β-οιστραδιόλης/ήμερα).^{46,49} Μια πιθανή εξήγηση της επίδρασης της ΘΟΥ επί των συγκεντρώσεων της Lp(a) φαίνεται να είναι η ανασταλτική δράση των οιστρογόνων στην έκφραση του γονιδίου της Apo(a).⁵⁰ Πράγματι, φαίνεται ότι η θεραπεία με οιστρογόνα προκαλεί μείωση στο ρυθμό παραγωγής της Apo(a), χωρίς καμία επίδραση στο ρυθμό καταβολισμού της.⁵¹

Γενικά, δεν έχει αποδειχθεί ότι η μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a), μέσω της ΘΟΥ, μπορεί

να συμβάλει στη μείωση της επίπτωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στοιχεία από τη μελέτη Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), μια τυχαίοποιημένη έλεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη δευτερογενούς πρόληψης, που συμπεριέλαβε 2.763 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέσης ηλικίας 66,7 ετών), έδειξε ότι η ΘΟΥ (0,625 mg CEE σε συνδυασμό με MPA 2,5 mg/ήμερα) οδήγησε σε σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) κατά 15 ± 5 mg/dl.³⁸ Σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο των συγκεντρώσεων της Lp(a) (<7 mg/dl), οι γυναίκες στο υψηλότερο τεταρτημόριο (>55 mg/dl) διέτρεχαν κατά 54% αυξημένο κίνδυνο πρωτογενών στεφανιαίων συμβαμάτων. Η μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (HR: 0,46, 95% ΔΕ: 0,25-0,85), αλλά όχι θανάτου από ΚΑΝ. Είναι ενδιαφέρον ότι η ανάλυση των υποομάδων έδειξε ότι οι αρχικές τιμές των συγκεντρώσεων της Lp(a) τροποποιούσαν την επίδραση της ΘΟΥ επί του κινδύνου ΚΑΝ. Ειδικότερα, οι γυναίκες με επίπεδα Lp(a) στο υψηλότερο τεταρτημόριο ωφελήθηκαν περισσότερο σε σύγκριση με εκείνες που βρίσκονταν στο χαμηλότερο [HR: 0,78 (95% ΔΕ: 0,52-1,18) και 1,49 (95% ΔΕ: 0,97-2,26), αντίστοιχα].³⁸ Στο πλαίσιο αυτό, η ΘΟΥ μπορεί, επίσης, να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία και η βελτίωση αυτή φαίνεται να πραγματοποιείται εν μέρει μέσω της μείωσης των συγκεντρώσεων της Lp(a).⁵² Πρέπει να τονιστεί ότι η αύξηση του ΚΑΝ κινδύνου ανά τεταρτημόριο Lp(a) στη μελέτη HERS παρατηρήθηκε μόνο στις γυναίκες που δεν λάμβαναν ΘΟΥ.³⁸ Αυτό επιβεβαιώθηκε από άλλη μελέτη, στην οποία ο HR για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβαμάτα σε άτομα με συγκεντρώσεις Lp(a) στο υψηλότερο τεταρτημόριο σε σύγκριση με το χαμηλότερο ήταν 1,8 μόνο στις γυναίκες χωρίς ΘΟΥ (χωρίς να φανεί διαφορά σε αυτές που ήταν σε ΘΟΥ), μετά την προσαρμογή για τους κοινούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.⁵³ Τα εύρηματα αυτά δείχνουν ότι η πιθανή συσχέτιση των υψηλών συγκεντρώσεων της Lp(a) με αυξημένο κίνδυνο ΚΑΝ τροποποιείται με την ΘΟΥ.

4.2. Τιμπολόνη

Η τιμπολόνη είναι ένα συνθετικό στεροειδές,

Πίνακας 1. Διαθέσιμες θεραπείες για τη μείωση της Lp(a)

Θεραπευτικές επιλογές	Δοσολογίες	Ποσοστιαία μείωση της Lp(a)	Μηχανισμοί δράσης
Θεραπεία Όρμονικής Υποκατάστασης (ΘΟΥ)	CEE 0,625 mg/ήμερα CEE 1,25 mg/ήμερα Άπο τοῦ στόματος 17β-οιστραδιόλη 2 mg/ήμερα Διαδερμική 17β-οιστραδιόλη	23,9% 24,3% 12,9-44% 6%	<ul style="list-style-type: none"> • Άνασταλτική επίδραση τῶν οιστρογόνων στὴν ἔκφραση τοῦ Apo(a) γονιδίου
Τιμπολόνη	2,5 mg/ήμερα	26-48%	<ul style="list-style-type: none"> • Άμεση επίδραση τοῦ Apo(a) γονιδίου ἐπὶ τοῦ στοιχείου ἀπάντησης στὰ οιστρογόνα (estrogen response element) • Άμεσος ρόλος μέσω τῶν ἀνδρογονικῶν ιδιοτήτων (ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὴν οιστρογονική δράση)
Νιασίνη	1-3 g/ ἡμέρα	7-40%	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση κινητοποίησης ἐλευθέρων λιπαρῶν ὀξέων ἀπὸ τὸν λιπώδη ἰστό, τὸ ὁποῖο ἐξασθενεῖ τὴν ἥπατική σύνθεση τῆς ApoB • Ὑποβάθμιση λιποπρωτεϊνῶν ποὺ περιέχουν ApoB • Άναστολή τῆς διακυλογλυκερόλης ἀκυλοτρανσφεράσης-2
Στατίνες	Ποικιλία σκευασμάτων, συνήθως 10-40 mg/ ἡμέρα	6-22% ἢ καμιά επίδραση	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλή διαθεσιμότητα ὑποστρωμάτων γιὰ σύνθεση Lp(a) μέσω μείωσης τῆς LDL-X καὶ ὡς ἐκ τούτου καὶ τῆς ApoB
Άναστολεῖς PCSK-9 Alirocumab Evolocumab	150 mg/2 ἑβδομάδες 140 mg/2 ἑβδομάδες 420 mg/4 ἑβδομάδες	30% 29,5% 24,5%	<ul style="list-style-type: none"> • Αὔξιμηνη κάθαρση τῆς Lp(a) ἀπὸ τὸν ὑποδοχέα τῆς LDL-X [Ὁμόλογα LDL-X καὶ Lp(a)] • Χαμηλή διαθεσιμότητα ὑποστρωμάτων γιὰ σύνθεση Lp(a) μέσω μείωσης τῆς LDL-X καὶ, ὡς ἐκ τούτου καὶ τοῦ ApoB
Mipomersen	200 mg/ἑβδομάδα	26,4%	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλή διαθεσιμότητα ApoB
Lomitamide	5 - 60 mg/ ἡμέρα	17-19%	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλή διαθεσιμότητα ApoB
Άναστολεῖς-CETP	Anacetrapib 10-300 mg/ήμερα Evacetrapib 30-500 mg/ήμερα	17%	<ul style="list-style-type: none"> • Μειωμένη ροὴ χοληστερόλης στὶς λιποπρωτεΐνες ποὺ περιέχουν ApoB • Μειωμένη ἥπατική ἔκφραση PCSK9 • Αὔξιμηνη περιοριστικότητα LDL ὑποδοχέων στὴν πρωτεΐνη
Eprotirome	25-200 μg/ ἡμέρα	27-43%	<ul style="list-style-type: none"> • Πρὸς τὰ πάνω ρύθμιση τῶν LDL ὑποδοχέων
Lp(a) ἀφαίρεση	Ἑβδομαδιαίως ἢ ἀνά 2 ἑβδομάδες	50-75%	<ul style="list-style-type: none"> • Άφαίρεση τῶν λιποπρωτεϊνῶν ποὺ περιέχουν ApoB

Συντομογραφίες: Apo(a): ἀπολιποπρωτεΐνη(a), ApoB: ἀπολιποπρωτεΐνηB, CEE: συζευγμένο οιστρογόνο, CETP: πρωτεΐνη μεταφοράς χοληστερολιου-ἑστέρα, LDL-X: χοληστερόλη λιποπρωτεϊνῶν χαμηλῆς πυκνότητας, PCSK-9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

πὸν χρησιμοποιεῖται γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση τῶν μετεμμηνοπαυσιακῶν συμπτωμάτων καὶ χαρακτηρίζεται ἀπὸ οἰστρογονικές, προγεσταγονικές καὶ ἀνδρογονικές ιδιότητες.⁵⁴ Ἡ ἐπίδρασή της στὸν μεταβολισμό τῶν λιπιδίων συνίσταται σὲ ἐλάττωση τῶν συγκεντρώσεων τῶν τριγλυκεριδίων καὶ τῆς HDL-X (22% καὶ 25%, ἀντίστοιχα) καὶ σὲ μικρότερο βαθμὸ τῆς OX (7,4%).⁴⁷ Ὅσον ἀφορᾷ στὴν Lp(a), οἱ περισσότερες μελέτες ἔχουν δείξει μείωση τῶν συγκεντρώσεων της στὸ πλάσμα ἀπὸ τὴ χρήση τῆς τιμπολόνης, ἡ ὁποία κυμαίνεται ἀπὸ 26% ἕως 48%.^{44,55,56} Ἡ προαναφερθεῖσα μετα-ἀνάλυση ἔδειξε μιὰ μέση μείωση τῆς τάξεως τοῦ 39,2%.⁴⁷ Μιὰ πὺδ πρόσφατη μετα-ἀνάλυση ἐξέτασε τὴν ἐπίδραση τῆς τιμπολόνης στὶς συγκεντρώσεις τῆς Lp(a) καὶ συμπεριέλαβε δεδομένα ἀπὸ 12 ἐλεγχόμενες μελέτες (τυχαιοποιημένες καὶ μη-τυχαιοποιημένες). Οἱ συγγραφεῖς κατέληξαν στὸ συμπέρασμα, ὅτι ἡ θεραπεία μὲ τιμπολόνη μπορεῖ νὰ ὀδηγήσει σὲ σημαντικὴ μείωση τῶν συγκεντρώσεων τῆς Lp(a) στὶς μετεμμηνοπαυσιακὲς γυναῖκες, ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὴ δόση ἢ τὴ διάρκεια τῆς θεραπείας (μέση μείωση: 25,28%, 95% CI: 36,50-14,06). Πὺδ συγκεκριμένα, ἡ τιμπολόνη στὴ συνήθη δόση τῶν 2,5 mg/ἡμέρα συσχετίστηκε μὲ μιὰ μέση μείωση κατὰ 29% στὶς συγκεντρώσεις τῆς Lp(a), ἐνῶ ἡ ἀντίστοιχη μείωση μὲ δόσεις <2,5 mg/ἡμέρα ἦταν 17%. Ὅσον ἀφορᾷ στὴ διάρκεια τῆς θεραπείας, ἡ λήψη τιμπολόνης γιὰ διάστημα ≥ 24 μηνῶν ἢ <24 μηνῶν ὀδήγησε σὲ συγκρίσιμες μειώσεις στὶς συγκεντρώσεις τῆς Lp(a) (26,8% καὶ 23,1%, ἀντίστοιχα).⁵⁷ Ἄλλες μελέτες ἔχουν δείξει πολὺ χαμηλότερη (-5%)⁵⁸ ἢ καθόλου μείωση.^{59,60} Εἶναι ἐνδιαφέρον, ὅτι ἡ μείωση μπορεῖ νὰ φανεῖ ἤδη ἀπὸ τὴ δευτέρη ἐβδομάδα τῆς ἀγωγῆς.⁴⁹ Οἱ παρατηρούμενες διαφορὲς στὴ μείωση τῆς Lp(a) μπορεῖ νὰ ἀποδοθοῦν στὰ διαφορετικὰ ἐπίπεδα τῆς Lp(a) πρὸ θεραπείας καὶ στὸ γεγονός ὅτι οἱ περισσότερες ἀπὸ αὐτὲς τὶς μελέτες δὲν ἦσαν τυχαιοποιημένες.

Σὲ γενικὲς γραμμὲς, ἡ τιμπολόνη φαίνεται νὰ ἐπάγει μεγαλύτερη ἐλάττωση τῆς Lp(a) σὲ σύγκριση μὲ τὴν ΘΟΥ μὲ διαδερμικὰ οἰστρογόνα (50 mg/ἡμέρα)^{45,61} καὶ παρόμοια⁵⁸ ἢ μεγαλύτερη μείωση ὅταν χρησιμοποιοῦνται οἰστρογόνα ἀπὸ τοῦ στόματος (0,625 mg CEE/ἡμέρα ἢ 2 mg 17β-οιστραδιόλης/ἡμέρα).^{44,45,61} Οἱ ἀκριβεῖς μηχανισμοί, μὲσω τῶν ὁποίων ἡ τιμπολόνη ἐπάγει τὴ μείωση τῆς

Lp(a), δὲν ἔχουν ἀποσαφηνιστεῖ. Μπορεῖ νὰ ὑποθεθεῖ, ὅτι ἡ τιμπολόνη δρᾷ, μὲσω τοῦ στοιχείου ἀπάντησης (response element), στὰ οἰστρογόνα τοῦ γονιδίου τῆς Apo(a), μειώνοντας ἔτσι τὴν ἥπατικὴ παραγωγή τῆς Apo(a).⁶² Μπορεῖ, ἐπίσης, νὰ προταθεῖ ἕνας ἄμεσος ρόλος μὲσω τῶν ἀνδρογονικῶν ιδιοτήτων της (ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὴν οἰστρογονικὴ δράση της), ἀφοῦ πειραματικὲς μελέτες ἔχουν δείξει ὅτι ἡ τεστοστερόνη μειώνει, ἐπίσης, τὴν ἔκφραση τοῦ γονιδίου τῆς Apo(a).⁶³

4.3. Νιασίνη

Ἡ νιασίνη, χορηγούμενη εἴτε ὡς μονοθεραπεία εἴτε ὡς συνδυασμένη θεραπεία μὲ στατίνες, μπορεῖ νὰ προκαλέσει ἐλάττωση τῶν συγκεντρώσεων τῆς Lp(a) τῆς τάξης τῶν 7-40% (20-26% κατὰ μέσο ὄρο), μὲ δοσο-εξαρτώμενο τρόπο (1-3 g/ἡμέρα), ἐκτὸς ἀπὸ τὶς ἄλλες ἐπιδράσεις της στὶς λιπιδαιμικὲς παραμέτρους, κυρίως στὴν HDL-X καὶ τὰ τριγλυκερίδια.^{23,64-68} Τὸ μέγεθος τῆς ἐλάττωσης αὐτῆς ἐξαρτᾶται ἀπὸ τὰ ἐπίπεδα πρὸ θεραπείας καὶ φαίνεται νὰ εἶναι μεγαλύτερο σὲ ὑψηλότερα ἐπίπεδα.⁶⁸ Ἐλάττωση ἀκόμη καὶ κατὰ 88% σὲ μιὰ περίπτωση μὲ πολὺ ἀύξημένα ἐπίπεδα Lp(a) ἔχει ἀναφερθεῖ.⁶⁹ Ὁ φαινότυπος τῆς Apo(a) φαίνεται νὰ καθορίζει τὴν ἀπάντηση τῆς Lp(a) στὴ νιασίνη (εἶναι ὑψηλότερος στὶς περιπτώσεις φαινοτύπου χαμηλοῦ μοριακοῦ βάρους),⁶⁴ ἀν καὶ ἄλλες μελέτες δὲν τὸ ἔχουν ἐπιβεβαιώσει.⁶⁷ Δὲν ἔχουν ἀναφερθεῖ διαφορὲς ὅσον ἀφορᾷ στὴν ἐπίδραση τῆς νιασίνης στὰ ἐπίπεδα τῆς Lp(a) μεταξὺ τῶν δύο φύλων.

Ὁ ἀκριβὴς μηχανισμὸς μείωσης τῆς Lp(a) μὲ νιασίνη δὲν εἶναι γνωστός. Ἡ ἀναστολὴ τῆς κινητοποίησης τῶν ἐλεύθερων λιπαρῶν ὀξέων ἀπὸ τὸν λιπώδη ἰστό, ἡ ὁποία ἐλαττώνει τὴν ἥπατικὴ σύνθεση τῆς ApoB, ἡ ἀποδόμηση τῶν λιποπρωτεϊνῶν πὺδ περιέχουν ApoB καὶ ἡ ἀναστολὴ τῆς ἀκυλτρανσφεράσης-2 τῆς διακυλογλυκερόλης (ἕνα βασικὸ ἔνζυμο γιὰ τὴ σύνθεση τῶν τριγλυκεριδίων), ἀποτελοῦν μερικὸς ἀπὸ τοὺς πιθανοὺς μηχανισμοὺς μείωσης τῆς Lp(a) ἀπὸ τὴ νιασίνη.⁷⁰ Μελέτες κινητικῆς τῆς Apo(a) ἔδειξαν μείωση τόσο στὸ ρυθμὸ παραγωγῆς ὅσο καὶ στὸ ρυθμὸ καταβολῆς της.^{71,72}

Μιὰ μετα-ἀνάλυση τυχαιοποιημένων ἐλεγχόμενων μελετῶν⁷³ ἔδειξε ὅτι ἡ θεραπεία μὲ νιασίνη σχετίζεται μὲ σημαντικὴ ἐλάττωση τοῦ σχετικοῦ

κινδύνου για μείζονα στεφανιαία συμβάματα κατά 25% (95% ΔΕ: 13-35), των αγγειακών έγκεφαλικών επεισοδίων κατά 26% (95% ΔΕ: 8-41) και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 27% (95% ΔΕ: 15-37). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτή η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε μελέτες δευτερογενούς πρόληψης, οι οποίες διεξήχθησαν πριν από την καθιέρωση των στατινών ως βασική ύπολιπιδαιμική θεραπεία. Με βάση τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας μετα-ανάλυσης, η EAS συνιστά νιασίνη σε δόσεις των 1-3 g/ήμερο ως την προτεινόμενη θεραπεία σε ασθενείς με αυξημένες συγκεντρώσεις της Lp(a).²³ Στις κατευθυντήριες οδηγίες της AACE προτείνεται, επίσης, ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα Lp(a), αλλά τονίζεται ότι το κλινικό όφελος αυτής της στρατηγικής δεν έχει αποδειχθεί ακόμα.²⁵

Παρ' όλα αυτά, δύο μελέτες σταθμοί που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα, η Atherosclerosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)⁷⁴ και η Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE),⁷⁵ απέτυχαν να δείξουν σημαντικό κλινικό όφελος με την προσθήκη της νιασίνης (1-2 g/ήμερο) στη θεραπεία μείωσης της LDL-X. Άξιζει να σημειωθεί, ότι και οι δύο μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς υψηλού κινδύνου ΚΑΝ, οι οποίοι είχαν ήδη επιτύχει το στόχο LDL-X <70 mg/dl με τη βέλτιστη δόση στατινής, αλλά είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις HDL-X. Επιπρόσθετα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση της νιασίνης, από το δέρμα, το γαστρεντερικό και το μυοσκελετικό, όπως και η εμφάνιση ΣΔ, είναι αρκετά συχνές και οδηγούν τους ασθενείς στο να διακόψουν τη θεραπεία. Η νιασίνη, ως μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης, συγχορηγείται με Iagoriprant, έναν εκλεκτικό ανταγωνιστή του υποδοχέα της προσταγλανδίνης D2, προκειμένου να μειωθούν οι αντιδράσεις από το δέρμα (όπως οι εξάψεις).⁷⁵ Παρά το μηδενικό αποτέλεσμα στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, η νιασίνη οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) κατά 21% στη μελέτη AIM-HIGH.⁷⁶ Δεν έχουν αναφερθεί στοιχεία σχετικά με αυτή την παράμετρο στη μελέτη HPS2-THRIVE. Πρέπει να σημειωθεί ότι μετά τη δημοσίευση των μελετών AIM-HIGH και HPS2-

THRIVE, ο Ευρωπαϊκός Όργανισμός Φαρμάκων απέσυρε τη νιασίνη από την αγορά.⁷⁷

4.4. Στατίνες

Σε γενικές γραμμές, οι στατίνες έχουν ελάχιστη ή καμία επίδραση στη μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a).⁷⁸⁻⁸⁰ Αυτή φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη, δεδομένου ότι σε μία μελέτη σε ασθενείς με ΟΥ, ή ατορβαστατίνη σε δόση 10 mg οδήγησε σε μείωση κατά 6% των συγκεντρώσεων της Lp(a),⁷⁸ ενώ, σε μια άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε μείωση κατά 22% με 80 mg ατορβαστατίνης και 18,8% με 40 mg συμβαστατίνης.⁷⁹ Στοιχεία από τη μελέτη Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη έλεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία συνέκρινε την επίδραση της θεραπείας με συμβαστατίνη στη θνησιμότητα και νοσηρότητα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της Lp(a) προ θεραπείας παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση της επιβίωσης και των μείζονων στεφανιαίων συμβαμάτων. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς με επίπεδα Lp(a) στο υψηλότερο τεταρτημόριο παρατηρήθηκε σημαντικότερη μείωση του αριθμού των θανάτων από αυτούς που είχαν αντίστοιχα επίπεδα στο χαμηλότερο.⁸¹ Οι ειδικοί στον τομέα των δυσλιπιδαιμιών προτείνουν σε ασθενείς με Lp(a) >30 mg/dl και υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ τη μείωση της LDL-X με τις στατίνες στη χαμηλότερη εφικτή τιμή και, σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ανταπόκρισης, τη χρήση νιασίνης ή την LDL-X πλασμαφαίρεση.⁸²

Επιπλέον, η ανάλυση των δεδομένων από τη μελέτη AIM-HIGH έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της Lp(a) μπορούν να προβλέψουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα τόσο σε ασθενείς που λαμβάνουν συμβαστατίνη όσο και σε αυτούς με συνδυαστική θεραπεία συμβαστατίνης και νιασίνης.⁶⁶ Επιπλέον, εκ των υστέρων (post-hoc) ανάλυση της μελέτης Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin] (JUPITER), η οποία αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας με ροσουβαστατίνη σε ασυμπτωματικά άτομα με LDL-X <130 mg/dl, αλλά με συγκεντρώσεις υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) ≥2 mg/l, έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με την AIM-HIGH σχετικά με την Lp(a). Συγκεκριμένα, παρά τη μηδενική επίδραση της

ροσουβαστατίνης στην Lp(a), τόσο οι συγκεντρώσεις της Lp(a) κατά την έναρξη όσο και κατά τη λήψη στατίνης προσδιορίζουν τον υπολειπόμενο κίνδυνο ΚΑΝ ανεξάρτητα από την LDL-X. Ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (HR) επίπτωσης ΚΑΝ ήταν 1,18 (95% ΔΕ: 1,03-1,34) για κάθε μία τυπική απόκλιση (SD) αύξησης του φυσικού λογαριθμού των συγκεντρώσεων της Lp(a) (που αντιστοιχεί σε αύξηση 2,5 φορές). Ωστόσο, το μέγεθος μείωσης του κινδύνου ΚΑΝ ήταν συγκρίσιμο τόσο σε συμμετέχοντες με υψηλές όσο και με χαμηλές συγκεντρώσεις Lp(a). Σε αυτή τη μελέτη, οι γυναίκες, αποτελούσαν το 33% του πληθυσμού (μέσης ηλικίας 66 έτη) και είχαν υψηλότερα επίπεδα Lp(a) προ θεραπείας από τους άνδρες.²⁹

Ός εκ τούτου, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα, ότι αν και οι στατίνες δεν ασκούν καμία σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της Lp(a), μπορούν να μειώσουν τον σχετιζόμενο με την Lp(a) καρδιαγγειακό κίνδυνο ειδικά σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Με άλλα λόγια, η μέτρηση της Lp(a) μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό των ατόμων υψηλού κινδύνου, όπως τα άτομα με ΟΥ, τα οποία θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την επιθετική θεραπεία. Αυτό μπορεί επίσης να επεκταθεί και στις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι οι άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τη συμβολή της Lp(a) στην ύποστροφη της αθηροσκλήρωσης στους ασθενείς με ΟΥ που λάμβαναν στατίνη.^{79,83}

4.5. Αναστολείς της Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9)

Η PCSK-9 είναι ένα ένζυμο, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων, καθώς μειώνει την πρόσληψη της ηπατικής LDL-X ενισχύοντας την ενδοσωματική και λυσοσωματική αποδόμηση των LDL-υποδοχέων. Οι πρώτες μελέτες έδειξαν ότι οι αδρανοποιητικοί (loss-of-function) γονότυποι της PCSK-9 χαρακτηρίζονται από χαμηλές συγκεντρώσεις LDL-X και χαμηλή επίπτωση ΚΑΝ, ενώ οι ενεργοποιητικές (gain-of-function) μεταλλάξεις της PCSK-9 σχετίζονται με υψηλά επίπεδα LDL-X και πρόωμη αθηροσκλήρωση.⁸⁴ Δύο ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της PCSK-9, το alirocumab και το evolocumab, έχουν δημιουργηθεί για τη μείωση των επιπέδων της LDL-X σε ασθενείς με ανεπαρκή

ρύθμιση ή δυσανεξία στην υπάρχουσα θεραπεία με στατίνες. Δεδομένα τυχαιοποιημένων μελετών φάσης II και III δείχνουν ότι αυτοί οι παράγοντες προκαλούν σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της LDL-X (μέση μείωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: 62%).^{85,86} Φάνηκε, επίσης, σημαντική μείωση στη συχνότητα των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (όπως θάνατος από στεφανιαία νόσο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό έγκεφαλικό επεισόδιο ή άσταθης στηθάγχη) έως 48%, στις 78 εβδομάδες θεραπείας.^{85,86} Η θεραπεία με τους αναστολείς της PCSK-9 ήταν γενικά καλά ανεκτή, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες να περιορίζονται σε ελάχιστες αντιδράσεις του δέρματος.^{85,86}

Εκτός από τη σημαντική επίδρασή τους στις συγκεντρώσεις της LDL-X, τα τρέχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι με αυτούς τους παράγοντες προκαλείται μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a). Συγκεκριμένα, το alirocumab, χορηγούμενο υποδόρια κάθε δύο εβδομάδες στη δόση των 150 mg, προκάλεσε μείωση κατά 30% των συγκεντρώσεων της Lp(a) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, που δεν ελέγχονταν επαρκώς με τη συμβατική υπολιπιδαιμική αγωγή. Μάλιστα, στους ασθενείς με αρχικά υψηλότερες συγκεντρώσεις φάνηκε μεγαλύτερη μείωση. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 58±10 ετών, εκ των οποίων το 54% ήταν γυναίκες. Παρατηρήθηκε, επίσης, ασθενής συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της Lp(a) και του μεγέθους μείωσης της LDL-X.⁸⁷ Ο έτερος αναστολέας της PCSK-9, το evolocumab, μπορεί, επίσης, να προκαλέσει μια δόσοεξαρτώμενη μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a), όταν χορηγείται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΚΑΝ, που θεραπεύονται ανεπαρκώς με στατίνες ή σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες. Ειδικότερα, η ανάλυση των δεδομένων από 1.359 ασθενείς, που συμμετείχαν σε τέσσερις μελέτες φάσης II, έδειξε ότι το μέσο ποσοστό μείωσης των συγκεντρώσεων της Lp(a) με τη δόση των 70, 105 και 140 mg κάθε δύο εβδομάδες ήταν 13,8%, 25,2% και 29,5%, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά με δόσεις των 280 mg, 350 mg και 420 mg ανά τέσσερις εβδομάδες ήταν 18,7%, 21,3% και 24,5%.⁸⁸

Παρά το γεγονός ότι αυτές οι μελέτες δεν περιορίζονταν σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες, τα

στοιχεία δείχνουν ότι οι μειώσεις των επιπέδων της Lp(a) είναι ανεξάρτητες από την ηλικία και το φύλο. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση στατινών συνοδεύεται από μεγαλύτερες μειώσεις.⁸⁸ Αξίζει να σημειωθεί ότι μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της PCSK-9 είναι υψηλότερες στις μετεμμηνοπαυσιακές σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανεξάρτητα από την κατάσταση των οιστρογόνων.⁸⁹ Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν η διαφαινόμενη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου από τους αναστολείς της PCSK-9 μπορεί να αποδοθεί μερικώς και ανεξάρτητα και στην ελάττωση των συγκεντρώσεων της Lp(a). Και τα δύο μονοκλωνικά αντισώματα έχουν πρόσφατα πάρει έγκριση από τον FDA για τη μείωση των επιπέδων της LDL-X σε ασθενείς με ομόζυγη ή ετερόζυγη ΟΥ ή σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, οι οποίοι θεραπεύονται ανεπαρκώς με στατίνες, ως δευτερογενή πρόληψη.^{90,91}

5. Νεότερες θεραπείες

5.1. Mipomersen

Η mipomersen είναι ένα antisense ολιγονουκλεοτίδιο, το οποίο μπορεί να μειώσει τη σύνθεση της ApoB, αναστέλλοντας τη μετάφραση του αγγελιοφόρου ριβονουκλεϊκού όξινου (mRNA).⁹² Σε κλινικές μελέτες φάσης III σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΚΑΝ, κυρίως εκείνων με ομόζυγη ή σοβαρή ετερόζυγη ΟΥ, που δεν ελέγχονται επαρκώς με άλλους παράγοντες, η εβδομαδιαία χορήγηση της mipomersen σε δόση 200 mg οδήγησε σε μέση μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) κατά 26,4%, μαζί με την ευεργετική επίδρασή της στις άλλες λιπιδαιμικές παραμέτρους (μέση μείωση της LDL-X κατά 33,1%, της -non-HDL-X κατά 31,7% και της ApoB κατά 33,3%).^{92,93} Η μέση μεταβολή στις συγκεντρώσεις της Lp(a) σχετίζεται με τις αντίστοιχες μειώσεις των ApoB και LDL-X. Ωστόσο, η mipomersen έχει συσχετιστεί με αύξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, συμπτώματα γρίπης και αύξηση των τρανσαμινασών (πάνω από τρεις φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο). Όσον αφορά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα παραπάνω δεδομένα μπορούν να εφαρμοστούν, αφού η κατανομή των ασθενών ανάλογα με το φύλο ήταν σχεδόν ίση και η ηλικία

τους ήταν 55-60 έτη.⁹⁴

5.2. Lomitapide

Η lomitapide είναι ένας αναστολέας της πρωτεΐνης μικροσωμικής μεταφοράς τριγλυκεριδίων [microsomal triglyceride transfer protein (MTP)]. Η MTP, η οποία βρίσκεται στο ένδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων και των έντεροκυττάρων, ρυθμίζει το σχηματισμό των λιποπρωτεϊνών, που περιέχουν την ApoB, τόσο στο ήπαρ όσο και στο έντερο.⁹⁵ Η αποτελεσματικότητά της στη μείωση των επιπέδων της LDL-X έχει δοκιμαστεί κυρίως σε ασθενείς με ομόζυγη ΟΥ. Σε μια μέση δόση 40 (εύρος 5-60) mg/ημέρα, η lomitapide μπορεί να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων της LDL-X έως και 50%. Η αύξηση των τρανσαμινασών και η στεάτωση του ήπατος είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορούν να περιορίσουν τη χρήση του φαρμάκου αυτού.⁹⁶ Όσον αφορά στην Lp(a), η lomitapide μπορεί να προκαλέσει μείωση της τάξεως του 17-19%, ακόμη και σε ασθενείς με ομόζυγη ΟΥ⁹⁶ και με υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ⁹⁷, αν και αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε στις 26-56 εβδομάδες θεραπείας στην πρώτη μελέτη, αλλά δεν διατηρήθηκε στις 78 εβδομάδες θεραπείας.⁹⁶ Η ηλικία των συμμετεχόντων στην τελευταία μελέτη ήταν 55-57 έτη, με ίση κατανομή μεταξύ των δύο φύλων.⁹⁷

5.3. Αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης [Cholesterol-ester-transfer protein (CETP)]

Αυτοί οι παράγοντες αναπτύχθηκαν αρχικά για την αύξηση της HDL-X, αλλά φάνηκε ότι μπορούν, επίσης, να μειώσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL-X) και της LDL-X.⁹⁸ Ο πρώτος CETP-αναστολέας, που δοκιμάστηκε σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, ήταν το torcetrapib, η χορήγηση του οποίου, όμως, οδήγησε σε αύξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία,⁹⁹ ενώ ο dalcetrapib στον ίδιο πληθυσμό δεν είχε καμία επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα, παρά τη σημαντική αύξηση της HDL-X.¹⁰⁰ Τα τελευταία έτη, έχουν αναπτυχθεί νέοι CETP-αναστολείς, όπως ο anacetrapib και ο evacetrapib, οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις

της HDL-X κατά 129-151% και να μειώσουν τις αντίστοιχες της LDL-X κατά 36-41%, καθώς και της Lp(a) κατά 17%. Η αποτελεσματικότητά τους, όμως, όσον αφορά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί.⁹⁸ Πρόσφατα, η υπεύθυνη εταιρεία για τον evacetrapib ανακοίνωσε τη διακοπή του φαρμάκου λόγω «ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας».¹⁰¹ Ο κύριος μηχανισμός μείωσης της Lp(a) από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να είναι η μειωμένη ροή χοληστερόλης από την HDL-X στις λιποπρωτεΐνες, που περιέχουν ApoB.⁹⁸ Ένας άλλος μηχανισμός μπορεί να είναι, επίσης, η μειωμένη έκφραση της PCSK-9 και η αύξηση της περιεκτικότητας του υποδοχέα της LDL στο ήπαρ.¹⁰²

5.4. Eprotirome

Η eprotirome είναι ένας ήπατο-επιλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων των θυρεοειδικών ορμονών, ο οποίος, μετά την πρόσδεσή του στον υποδοχέα β της τριωδοθυρονίνης, μιμείται την υπολιπιδαιμική της δράση, προκαλώντας μια ρύθμιση προς τα πάνω των υποδοχέων της LDL. Η eprotirome έχει δοκιμαστεί σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΟΥ είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συμπληρωματική θεραπεία με στατίνες. Στις μελέτες αυτές, η eprotirome οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων της LDL-X κατά 12%, 23% και 32% σε δόση 50, 100 ή 200 mg/ήμέρα, με παρόμοιες μειώσεις των non-HDL-X και ApoB.^{103,104} Παρατηρήθηκε, επίσης, μείωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) κατά 27-43% (με 25-100 mg/ήμέρα), η οποία ήταν μεγαλύτερη, όταν τα αρχικά της επίπεδα ήταν υψηλότερα. Μία μικρού βαθμού αύξηση των τρανσαμινασών αποτελεί την πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια.^{103,104}

Συνοψίζοντας, μικρές έως μέτριες μειώσεις των συγκεντρώσεων της Lp(a) έχουν παρατηρηθεί με τις προαναφερθείσες θεραπείες, αν και οι διαθέσιμες μελέτες έχουν γίνει σε μικρό αριθμό ασθενών. Καμία μελέτη δεν έχει ακόμα διεξαχθεί αποκλειστικά σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες. Επιπλέον, το κλινικό όφελος όσον αφορά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν έχει ακόμη αποδειχθεί.

5.5. Πλασμαφαίρεση της Lp(a)

Σε περιπτώσεις υψηλών συγκεντρώσεων Lp(a),

που δεν μπορούν να ελεγχθούν επαρκώς με τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές και σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, η πλασμαφαίρεση της Lp(a) αποτελεί μια πολύ αποτελεσματική επιλογή, η οποία φαίνεται να μειώνει, επίσης, τα καρδιαγγειακά συμβάματα.^{105,106} Σε γενικές γραμμές, η πλασμαφαίρεση των λιποπρωτεϊνών συνιστάται σε ασθενείς με ομόζυγη και ετερόζυγη ΟΥ με ΚΑΝ, η οποία είναι ανθεκτική στην υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή ή σε ασθενείς με ΟΥ που έχουν δυσανεξία στις στατίνες.¹⁰⁶ Η πλασμαφαίρεση των λιποπρωτεϊνών, που γίνεται μία ή δύο φορές την εβδομάδα, απομακρύνει επιλεκτικά τις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν ApoB (αφήνοντας δηλαδή την HDL-X) και μπορεί να επιτύχει μείωση των συγκεντρώσεων της LDL-X και της Lp(a) κατά 50-75%.¹⁰⁵

6. Συμπεράσματα

Η Lp(a), η οποία θεωρείται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΚΑΝ στο γενικό πληθυσμό, μπορεί, επίσης, να παίζει ένα ρόλο στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, με τον οποίο σχετίζεται η μετάβαση της γυναίκας στην έμμηνόπαυση. Από τις διαθέσιμες θεραπείες éλάττωσης των συγκεντρώσεων της Lp(a), μόνο η ΘΟΥ και η τιμπολόνη έχουν μελετηθεί αποκλειστικά σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες και φαίνεται να είναι αποτελεσματικές. Τα αντίστοιχα δεδομένα από τις γνωστές υπολιπιδαιμικές αγωγές, όπως η νιασίνη και οι στατίνες, προέρχονται από μελέτες στο γενικό πληθυσμό. Μεταξύ των θεραπειών, που έχουν λάβει έγκριση για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, οι στατίνες έχουν μηδαμινή ή πολύ μικρή επίδραση στα επίπεδα της Lp(a) και μόνο οι αναστολείς της PCSK-9 φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί. Υποσχόμενες μελλοντικές θεραπείες, όπως mipomersen, lomitapide, CETP-αναστολείς και eprotirome, μπορεί να φανούν χρήσιμες, ειδικά σε ασθενείς με ΟΥ. Θα πρέπει να τονιστεί, ότι δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής μελέτες, που να αποδεικνύουν ότι η éλάττωση των συγκεντρώσεων της Lp(a) μεταφράζεται και σε éλάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Συνεπώς, μία γενική οδηγία μέτρησης των επιπέδων της Lp(a) σε όλες τις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες δεν μπορεί να δικαιολογηθεί από τα υπάρχοντα δεδομένα. Όμως, μπορεί να συμπεριλαμβάνεται ή

μέτρηση αυτή, όταν γίνεται ή έκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε περιπτώσεις ΟΥ καί/ή ύψηλο καρδιαγγειακό κίνδυνο, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες.

Βιβλιογραφία

- Colditz A, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316:1105-10.
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85:447-452.
- Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD, Schaefer MM, Ordovas JM, Castelli WP, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994; 35:779-92.
- Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, Johnston DG, Godsland IF. Effects of menopause, sex and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. *Maturitas* 2015; 81:62-8.
- Park JK, Lim YH, Kim KS, Kim SG, Kim JH, Lim HG, et al. Body fat distribution after menopause and cardiovascular disease risk factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010. *J Womens Health (Larchmt)* 2013; 22:587-94.
- Lökkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006; 53:226-33.
- 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; 302:412-23.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102:1082-5.
- Jacobson TA. Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:1294-1311.
- Kiechl S, Willeit J. The mysteries of lipoprotein(a) and cardiovascular disease revisited. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2168-70.
- McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330:132-7.
- Cai A, Li L, Zhang Y, Mo Y, Mai W, Zhou Y. Lipoprotein(a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment. *Dis Markers* 2013; 35:551-9.
- Kim CJ, Kim TH, Ryu WS, Ryoo UH. Influence of menopause on high density lipoprotein-cholesterol and lipids. *J Korean Med Sci* 2000; 15:380-386.
- Berg G, Mesch V, Boero L, Sayegh F, Prada M, Royer M, et al. Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution. *Horm Metab Res* 2004; 36:215-220.
- Ushioda M, Makita K, Takamatsu K, Horiguchi F, Aoki D. Serum lipoprotein(a) dynamics before/after menopause and long-term effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) levels in middle-aged and older Japanese women. *Horm Metab Res* 2006; 38:581-6.
- Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Kodama I, Tsuda M, Nagai N, et al. Comparison of forearm endothelial function between premenopausal and postmenopausal women with or without hypercholesterolemia. *Maturitas* 2003; 44:307-15.
- Abbey M, Owen A, Suzakawa M, Roach P, Nestel PJ. Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL-receptor activity. *Maturitas* 1999; 33:259-69.
- Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, Schaefer MM, Wilson PW, Castelli WP, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation* 1993; 87:1135-41.
- Nakhjavani M, Morteza A, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Zandieh A, Safari R. Serum lipoprotein(a) levels are greater in female than male patients with type-2 diabetes. *Lipids* 2011; 46:349-56.
- Bennet A, Di AE, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med* 2008; 168: 598-608.
- Tselmin S, Julius U, Muller G, Fischer S, Bornstein SR. Cardiovascular events in patients with increased lipoprotein (a) - retrospective data analysis in an outpatient department of lipid disorders. *Atheroscler Suppl* 2009; 10:79-84.
- Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015; 242:496-503.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31:2844-53.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769-818.
- Jellinger PS, Smith A, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al; AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract* 2012; 18 Suppl 1:1-78.
- Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36:2425-37.
- Marcovina SM, Albers JJ, Jacobs DR Jr, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Lipoprotein[a] concentrations

- and apolipoprotein[a] phenotypes in Caucasians and African Americans. The CARDIA study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1037-1045.
28. Deo RC, Wilson JG, Xing C, Lawson K, Kao WH, Reich D, et al. Single-nucleotide polymorphisms in LPA explain most of the ancestry-specific variation in Lp(a) levels in African Americans. *PLoS One* 2011; 6:e14581.
 29. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgenuth J, Ridker PM, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014; 129:635-42.
 30. Guan W, Cao J, Steffen BT, Post WS, Stein JH, Tattersall MC, et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein(a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:996-1001.
 31. Lamon-Fava S, Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Deluca C, White CC, et al. Lipoprotein(a) levels, apo(a) isoform size, and coronary heart disease risk in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 2011; 52:1181-7.
 32. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM. A prospective case-control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:239-45.
 33. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006; 296:1363-1370.
 34. Yamamoto A, Horibe H, Mabuchi H, Kita T, Matsuzawa Y, Saito Y, et al. Analysis of serum lipid levels in Japanese men and women according to body mass index. Increase in risk of atherosclerosis in postmenopausal women. Research Group on Serum Lipid Survey 1990 in Japan. *Atherosclerosis* 1999; 143:55-73.
 35. Li Z, McNamara JR, Fruchart JC, Luc G, Bard JM, Ordovas JM, et al. Effects of sex and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. *J Lipid Res.* 1996; 37:1886-96.
 36. Bruschi F, Meschia M, Soma M, Perotti D, Paoletti R, Crosignani PG. Lipoprotein(a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:950-4.
 37. Slunga L, Asplund K, Johnson O, Dahlen GH. Lipoprotein (a) in a randomly selected 25-64 year old population: the Northern Sweden Monica Study. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:617-24.
 38. Shlipak MG, Simon A, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283:1845-52.
 39. Sposito AC, Mansur AP, Maranhão RC, Martinez TR, Aldrighi JM, Ramires A. Triglyceride and lipoprotein (a) are markers of coronary artery disease severity among postmenopausal women. *Maturitas* 2001; 39:203-8.
 40. Nishino M, Malloy MJ, Naya-Vigne J, Russell J, Kane JP, Redberg RF. Lack of association of lipoprotein(a) levels with coronary calcium deposits in asymptomatic postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:314-20.
 41. Lobo A, Notelovitz M, Bernstein L, Khan FY, Ross RK, Paul WL. Lp(a) lipoprotein: relationship to cardiovascular disease risk factors, exercise, and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1182-90.
 42. Hamasaki H, Kawashima Y, Tamada Y, Furuta M, Katsuyama H, Sako A, et al. Correction: Associations of Low-Intensity Resistance Training with Body Composition and Lipid Profile in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One* 2015; 10:e0137154.
 43. Bayrak A, Aldemir A, Bayrak T, Corakci A, Dursun P. The effect of hormone replacement therapy on the levels of serum lipids, apolipoprotein AI, apolipoprotein B and lipoprotein (a) in Turkish postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 289-29.
 44. Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Panoulis CP, Papadias A, Kouskouni EE, Creasas GC. Effect of hormone replacement therapy, tibolone and raloxifene on serum lipids, apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipoprotein(a) in Greek postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18:244-57.
 45. Perrone G, Capri O, Galoppi P, Brunelli R, Bevilacqua E, Ceci F, et al. Effects of either tibolone or continuous combined transdermal estradiol with medroxyprogesterone acetate on coagulatory factors and lipoprotein(a) in menopause. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 68:33-9.
 46. Stevenson JC, Rioux JE, Komer L, Gelfand M. 1 and 2 mg 17 β -estradiol combined with sequential hydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women. *Climacteric* 2005; 8:352-59.
 47. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001; 75:898-915.
 48. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:538-54.
 49. Eilertsen AL, Sandvik L, Steinsvik B, Sandset PM. Differential impact of conventional-dose and low-dose postmenopausal hormone therapy, tibolone and raloxifene on C-reactive protein and other inflammatory markers. *J Thromb Haemost* 2008; 6:928-34.
 50. Boffelli D, Zajchowski A, Yang Z, Lawn RM. Estrogen modulation of apolipoprotein(a) expression. Identification of a regulatory element. *J Biol Chem* 1999; 274:15569-74.
 51. Su W, Campos H, Judge H, Walsh BW, Sacks FM. Metabolism of Apo(a) and ApoB100 of lipoprotein(a) in women: effect of postmenopausal estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3267-76.
 52. Ossewaarde ME, Bots ML, van der Schouw YT, de Kleijn MJ, Wilmink HW, Bak AA, et al. Does the beneficial effect of HT on endothelial function depend on lipid changes. *Maturitas* 2003; 45:47-54.
 53. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:124-31.

54. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:16-23.
55. Rymer J, Crook D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC. Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein(a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128:259-62.
56. Haenggi W, Riesen W, Birkhaeuser MH. Postmenopausal hormone replacement therapy with Tibolone decreases serum lipoprotein(a). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31:645-50.
57. Kotani K, Sahebkar A, Serban C, Andrica F, Toth PP, Jones SR, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Tibolone decreases Lipoprotein(a) levels in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of 12 studies with 1009 patients. *Atherosclerosis* 2015; 242:87-96.
58. Doren M, Rubig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: comparative study of tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:575-82.
59. Lloyd G, McGing E, Cooper A, Patel N, Lumb PJ, Wierzbicki AS, et al. A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertens* 2000; 14:99-104.
60. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1752-6.
61. Hänggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkhäuser MH. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:708-17.
62. Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Metabolism* 2013; 62:479-91.
63. Frazer KA, Narla G, Zhang JL, Rubin EM. The apolipoprotein(a) gene is regulated by sex hormones and acute-phase inducers in YAC transgenic mice. *Nature Genetics* 1995; 9:424-31.
64. Artemeva NV, Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, Dmitrieva OA, Pokrovsky SN. Lowering of lipoprotein(a) level under niacin treatment is dependent on apolipoprotein(a) phenotype. *Atheroscler Suppl* 2015; 18:53-8.
65. Kei A, Liberopoulos E, Tellis K, Rizzo M, Elisaf M, et al. Effect of hypolipidemic treatment on emerging risk factors in mixed dyslipidemia: a randomized pilot trial. *Eur J Clin Invest* 2013; 43:698-707.
66. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO Jr, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1575-9.
67. Cenarro A, Puzo J, Ferrando J, Mateo-Gallego R, Bea AM, Calmarza P, et al. Effect of Nicotinic acid/Laropiprant in the lipoprotein(a) concentration with regard to baseline lipoprotein(a) concentration and LPA genotype. *Metabolism* 2014; 63:365-71.
68. Helmbold AF, Slim JN, Morgan J, Castillo-Rojas LM, Shry EA, Slim AM. The Effects of Extended Release Niacin in Combination with Omega 3 Fatty Acid Supplements in the Treatment of Elevated Lipoprotein (a). *Cholesterol* 2010; 2010:306147.
69. Li M, Saeedi R, Rabkin SW, Frohlich J. Dramatic lowering of very high Lp(a) in response to niacin. *J Clin Lipidol* 2014; 8:448-50.
70. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101:20B-26B.
71. Croyal M, Ouguerram K, Passard M, Ferchaud-Roucher V, Chétiveaux M, Billon-Crossouard S, et al. Effects of Extended-Release Nicotinic Acid on Apolipoprotein (a) Kinetics in Hypertriglyceridemic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:2042-7.
72. Ooi EM, Watts GF, Chan DC, Pang J, Tenneti VS, Hamilton SJ, et al. Effects of Extended-Release Niacin on the Postprandial Metabolism of Lp(a) and ApoB-100-Containing Lipoproteins in Statin-Treated Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:2686-93.
73. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210:353-61.
74. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365:2255-67.
75. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013; 34:1279-91.
76. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO Jr, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1575-9.
77. Niacin/Laropiprant Products to Be Withdrawn in EU Next Week. *Medscape.* Jan 18, 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/777870>.
78. Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC, Laouenan H, Doucet C, Chapman MJ, et al. Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2002; 164:305-11.
79. Van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, de Boo T, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Long term statin treatment reduces lipoprotein(a) concentrations in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2003; 89:893-6.
80. Broncel M, Marczyk I, Chojnowska-Jezierska J, Michalska M, Sikora J, Kostka B. The comparison of simvastatin and atorvastatin effects on hemostatic parameters in patients

- with hyperlipidemia type II. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18:380-4.
81. Berg K, Dahlén G, Christophersen B, Cook T, Kjekshus J, Pedersen T. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet* 1997; 52:254-261.
 82. Jacobson TA. Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:1294-1311.
 83. Bos S, Duvekot MH, Touw-Blommesteijn AC, Verhoeven AJ, Mulder MT, Watts GF, et al. Lipoprotein (a) levels are not associated with carotid plaques and carotid intima media thickness in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2015; 242:226-9.
 84. Urban D, 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; 62:1401-8.
 85. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna 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.
 86. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, 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.
 87. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014; 114:711-5.
 88. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1278-88.
 89. Guo W, Fu J, Chen X, Gao B, Fu Z, Fan H, et al. The effects of estrogen on serum level and hepatocyte expression of PCSK9. *Metabolism* 2015; 64:554-60.
 90. Approve PCSK9 Inhibitor Evolocumab, FDA Panel Recommends. *Medscape*. June 10, 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/846236>
 91. FDA Approves New LDL-Lowering Agent Alirocumab (*Praluent*). *Medscape*. July 10, 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/848535>
 92. Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen: a safe and effective antisense therapy adjunct to statins in patients with hypercholesterolemia. *Cardiol Rev* 2012; 20:90-5.
 93. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. 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; 35:689-99.
 94. Li N, Li Q, Tian XQ, Qian HY, Yang YJ. Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14:367-76.
 95. Calandra S, Tarugi P, Speedy HE, Dean AF, Bertolini S, Shoulders CC. Mechanisms and genetic determinants regulating sterol absorption, circulating LDL levels, and sterol elimination: implications for classification and disease risk. *J Lipid Res* 2011; 52:1885-926.
 96. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele A, et al; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381:40-6.
 97. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5:497-505.
 98. Bochem AE, Kuivenhoven A, Stroes ES. The promise of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2013; 19:3143-9.
 99. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-2122.
 100. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367:2089-99.
 101. Lilly Pulls Plug on Its CETP Inhibitor Evacetrapib. October 12, 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/852516>
 102. Van der Tuin SJ, Kühnast S, Berbée JF, Verschuren L, Pieterman EJ, Havekes LM, et al. Anacetrapib reduces (V) LDL-cholesterol by inhibition of CETP activity and reduction of plasma PCSK9. *J Lipid Res*. 2015; 56:2085-93.
 103. Sjouke B, Langslet G, Ceska R, Nicholls SJ, Nissen SE, Öhlander M, et al. Eprotrirome in patients with familial hypercholesterolemia (the AKKA trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:455-63
 104. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotrirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010; 362:906-16.
 105. Sampietro T, Sbrana F, Bigazzi F, Ripoli A, Dal Pino B, Pasanisi EM, et al. The incidence of cardiovascular events is largely reduced in patients with maximally tolerated drug therapy and lipoprotein apheresis. A single-center experience. *Atheroscler Suppl* 2015; 18:268-72.
 106. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34:3478-90a.
- Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων**
- Οί συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων.