

## Δυσλιπιδαιμία και αθηροσκλήρωση στον διαβήτη και στη διαβητική νεφροπάθεια

Θ. Γκόσιος<sup>1</sup>

Θ. Γρίβα<sup>2</sup>

Β. Άθυρος<sup>2</sup>

### Περίληψη

Η δυσλιπιδαιμία του σακχαρώδους διαβήτη και της διαβητικής νεφροπάθειας χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ελαττωμένα επίπεδα High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-X) και μικρά πυκνά (αθηρογόνα) σωματίδια Low Density Lipoprotein (LDL). Η LDL-X μπορεί να είναι αυξημένη αλλά και φυσιολογική. Η δυσλιπιδαιμία αυτή, μαζί με άλλους παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ), αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο των διαβητικών ασθενών για καρδιαγγειακά (ΚΑ) συμβάματα (κατά 2-4 φορές) ή θάνατο (κατά 3 φορές) από ΚΑΝ σε σύγκριση με άτομα της ίδιας ηλικίας και φύλου, χωρίς όμως διαβήτη. Η διαβητική νεφροπάθεια αυξάνει ακόμη περισσότερο αυτό τον κίνδυνο. Η θεραπεία της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας με στατίνες μπορεί να ελαττώσει δραματικά την ΚΑ νοσηρότητα και θνητότητα και να επιβραδύνει την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Σε μερικές περιπτώσεις ασθενών με ελαφρά ή μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ορισμένες στατίνες σε συγκεκριμένες δόσεις μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά τη νεφρική λειτουργία σε διαβητικούς ασθενείς. Αυτό μπορεί να συνδέεται με μεγαλύτερη ελάττωση των ΚΑ συμβαμάτων, δεδομένου ότι η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ΚΑΝ. Οι συνδυασμοί υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (στατίνη με ω3 λιπαρά οξέα, στατίνη με φιμπράτη ή στατίνη με νιασίνη) εφόσον είναι ασφαλείς μπορούν να συμβάλουν στην αντιμετώπιση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου που είναι πολύ σημαντικός στους διαβητικούς ασθενείς.

### Εισαγωγή

Η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (Τ2ΣΔ) αυξάνεται αλματωδώς, ακόμη και στον Τρίτο Κόσμο. Το 2030 αναμένεται να έχουμε περισσότερους από 350 εκατομμύρια διαβητικούς ασθενείς παγκοσμίως<sup>1</sup>. Ο Τ2ΣΔ αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως<sup>1</sup>, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο τύφλωσης, τελικού σταδίου νεφροπάθειας, ακρωτηριασμού και καρδιαγγειακής νόσου<sup>2</sup>. Χαρακτηριστικό είναι ότι ασθενείς με Τ2ΣΔ έχουν 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιαγγειακή νόσο (ΚΑΝ) συγκρινόμενοι με μη διαβητικούς<sup>2</sup>, ενώ τα 2/3 περίπου των ασθενών με Τ2ΣΔ θα καταλήξουν είτε εξαιτίας στεφανιαίας νόσου, είτε εξαιτίας αγγειακού εγκε-

<sup>1</sup> Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup> Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

φαλικού επεισοδίου<sup>2</sup>. Πρόσφατα δεδομένα από 15 ευρωπαϊκές χώρες καταδεικνύουν μια αύξηση κατά 60% της συχνότητας του Τ2ΣΔ (από 17,4 σε 28,0%) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) μέσα σε μόλις μια δεκαετία<sup>3</sup>. Η ελληνική μελέτη HELIOS (Hellenic Infarction Observation Study) έδειξε παρόμοια ευρήματα και πιο συγκεκριμένα ότι ποσοστό 31% ασθενών με ΣΝ πάσχει και από Τ2ΣΔ<sup>4</sup>. Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν υπέρ μιας σημαντικής αύξησης του επιπολασμού του Τ2ΣΔ στον γενικό πληθυσμό, καθώς και αύξησης της επίπτωσης της ΣΝ, ιδιαίτερα του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM), σε διαβητικούς ασθενείς.

### **1. Δυσλιπιδαιμία και κλινική εκδήλωση της αθηροσκλήρωσης στον Τ2ΣΔ**

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων είκοσι χρόνων παρατηρήθηκε στις Η.Π.Α. ελάττωση της ολικής θνητότητας τόσο σε άρρενες ασθενείς με Τ2ΣΔ, όσο και στο σύνολο των ασθενών χωρίς Τ2ΣΔ<sup>5</sup>. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη ελάττωση της ολικής θνητότητας στον γυναικείο πληθυσμό των ασθενών με Τ2ΣΔ<sup>5</sup>. Επίσης στη σουηδική μελέτη MONICA επισημάνθηκαν θετικά αποτελέσματα, που αφορούσαν στη συχνότητα και στην έκβαση του OEM σε μη διαβητικά άτομα, όχι όμως και σε διαβητικούς ασθενείς<sup>6</sup>. Η έκβαση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) σε διαβητικούς ασθενείς είναι χειρότερη (υψηλότερη θνητότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας καθώς και μέχρι 6 μήνες μετά το ΟΣΣ)<sup>4</sup>. Διαβητικοί ασθενείς, που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών, ενώ τα ποσοστά επιβίωσης μετά επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είναι σαφώς χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά των μη διαβητικών ασθενών<sup>7</sup>.

#### **A. Παθοφυσιολογία διαβητικής δυσλιπιδαιμίας**

Η δυσλιπιδαιμία του ΣΔ χαρακτηρίζεται από α) Αύξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων προς το ήπαρ, β) Αύξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, γ) Αύξημένη συγκέντρωση μικρών πυκνών μορίων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), δ) Μειωμένη συγκέντρωση μικρών πυκνών μορίων υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) χοληστερόλης<sup>8-10</sup>.

Τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων, που παρατηρούνται στη διαταραχή αυτή, οφείλονται στην αδυναμία ενσωμάτωσης και κατά συνέπεια τη μειωμένη δέσμευση και συγκράτηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ι-

στό. Η αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων από την περιφέρεια προς το ήπαρ υπό συνθήκες αντίστασης στην ινσουλίνη οδηγεί σε ηπατική σύνθεση τριγλυκεριδίων, η οποία με τη σειρά της προκαλεί τη σύνθεση και «έκκριση» προς το αίμα μορίων πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL), τα οποία περιέχουν τριγλυκερίδια. Επιπλέον, η αυξημένη διαθεσιμότητα ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ, που παρατηρείται στη διαβητική δυσλιπιδαιμία, προκαλεί τοξικότητα στο πάγκρεας, η οποία εμποδίζει την προκαλούμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης και επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Είναι πιθανόν ότι η αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στον ΣΔ έχει πολλαπλές αιτίες και δεν προκαλείται απλώς από την αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων προς το ήπαρ. Μπορεί δηλαδή αυτή να αιτιολογείται εν μέρει από την αύξηση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης C-III, η οποία είναι αναστολέας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, η οποία προκαλεί την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων<sup>11</sup>.

Τα μόρια VLDL που περιέχουν τριγλυκερίδια υδρολύονται στο πλάσμα από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση και παράγουν μέσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες. Τα τριγλυκερίδια στις μέσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες υδρολύονται περαιτέρω, σχηματίζοντας έτσι τα LDL μόρια. Οι εστέρες της χοληστερόλης των HDL μορίων ανταλλάσσονται με τριγλυκερίδια των VLDL και των LDL μορίων, μέσω της πρωτεΐνης μεταφοράς του εστέρα της χοληστερόλης (CETP)<sup>12</sup> και τελικά σχηματίζονται μικρά-πυκνά μόρια LDL αλλά και μικρά-πυκνά μόρια HDL, αφού τα τριγλυκερίδια τους μεταβολιστούν από την ηπατική τριγλυκεριδική λιπάση. Τα μικρά-πυκνά μόρια LDL, τα πλέον αθηρογόνα, σχετίζονται με αυξημένο ΚΑ κίνδυνο<sup>13</sup>. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη αθηρογενητικότητά τους οφείλεται σε: α) Μειωμένο ρυθμό απομάκρυνσης από την κυκλοφορία μέσω των LDL υποδοχέων, β) Αύξημένη δέσμευση από το αρτηριακό τοίχωμα, γ) Αύξημένη τάση προς οξειδωση<sup>8-10,12,13</sup>.

Η χαμηλή συγκέντρωση HDL-χοληστερόλης (HDL-X) στους ασθενείς με ΣΔ συχνά θεωρείται συνέπεια των αυξημένων τριγλυκεριδίων (αντιστροφώς ανάλογα μεγέθη). Μέσω της CETP γίνεται ετεροανταλλαγή τριγλυκεριδίων και εστέρων της χοληστερόλης μεταξύ VLDL και HDL μορίων, γεγονός που οδηγεί σε παραγωγή μορίων HDL πλούσιων σε τριγλυκερίδια. Αυτά τα πλούσια σε τριγλυκερίδια μόρια HDL είναι πιο επιρρεπή στον καταβολισμό και οδηγούν στα μικρά-πυκνά HDL

σωματίδια και στη χαμηλή συγκέντρωση HDL-X. Μία άλλη πιθανή εξήγηση για τη διαμόρφωση χαμηλών επιπέδων HDL χοληστερόλης, είναι ότι η αυξημένη ροή τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, που οφείλεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, μπορεί να μειώσει την ηπατική παραγωγή απολιποπρωτεΐνης A<sup>11-15</sup>, την κύρια συστατική πρωτεΐνη της HDL. Σε κάθε περίπτωση τα μειωμένα ή δυσλειτουργικά HDL σωματίδια επιτελούν ελαττωμένη ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης, η οποία συμβάλλει στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης<sup>8-10</sup>.

Τα άτομα που πάσχουν από ΣΔ, ακόμα και αν έχουν φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας, συχνά παρουσιάζουν παθολογική απάντηση σε λιπαρό γεύμα. Υπό συνθήκες αντίστασης στην ινσουλίνη, η αντιλιπολυτική δράση της ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό είναι πολύ ασθενής. Επίσης, η αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνει την έκφραση των LDL υποδοχέων και αυξάνει τη σύνθεση χοληστερόλης και την έκκριση VLDL από το ήπαρ. Τα γεγονότα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του ανταγωνισμού μεταξύ των χυλομικρών και των υπολειμμάτων VLDL για τους ηπατικούς υποδοχείς. Με τον τρόπο αυτό ελαττώνεται η αναρρόφηση των καταλοίπων των χυλομικρών, τα οποία αποτελούν τις λιποπρωτεΐνες που κυρίως σχηματίζονται μεταγευματικά<sup>8-10</sup>. Η μεταγευματική υπερλιπιδαιμία είναι εξαιρετικά αθηρογόνος<sup>11</sup>.

### *B. Διαβήτης και διαβητική νεφροπάθεια*

Οι ασθενείς που έχουν ΣΔ διατρέχουν κατά 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιοαγγειακά συμβάματα [OEM ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)] σε σύγκριση με εκείνους που δεν έχουν ΣΔ. Για τον λόγο αυτό ο ΣΔ χαρακτηρίζεται κατάσταση υψηλού κινδύνου για ΚΑΝ, δηλαδή ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου<sup>8</sup>. Ο υψηλός αυτός ΚΑ κίνδυνος συσχετίζεται εν μέρει με υψηλή επίπτωση πολλών μειζόνων ΚΑ παραγόντων κινδύνου, όπως δυσγλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση κ.ά. Όλα αυτά οδηγούν συνεργικά και στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, που θεωρείται μια από τις μικρο-αγγειοπαθητικές επιπλοκές του Τ2ΣΔ, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή ολική θνητότητα, αυξημένο αριθμό ΚΑ συμβαμάτων και πολλές νοσηλείες στο νοσοκομείο<sup>16</sup>.

Η συχνότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) στις ΗΠΑ<sup>16,17</sup> και την Ευρώπη<sup>18</sup> εμφανίζει τα τελευταία έτη πολλή αύξηση. Αυτή τη στιγμή υπολογίζεται πως στις ΗΠΑ 11% των ανδρών και 15% των γυναικών πάσχει από XNN<sup>16</sup>. Η αύξηση

αυτή μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από την ταυτόχρονη αύξηση της επίπτωσης του Τ2ΣΔ<sup>19</sup>, αν ληφθεί υπόψη ότι το 40% των διαβητικών ασθενών εμφανίζει συγχρόνως και XNN<sup>20</sup> και ότι ο Τ2ΣΔ αποτελεί την αιτία της νεφρικής βλάβης στο 45% των ασθενών που υποβάλλονται σε τεχνητό νεφρό<sup>21</sup>. Ο πολύ αυξημένος κίνδυνος για ΚΑΝ του Τ2ΣΔ (2-4 φορές υψηλότερος κίνδυνος για μη θανατηφόρο ΚΑΝ και 3 φορές υψηλότερος για θανατηφόρο ΚΑΝ, σε σύγκριση με μη διαβητικούς)<sup>22</sup> αυξάνεται ακόμη περισσότερο όταν εμφανιστεί διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) τελικού σταδίου (σταδίου 5 XNN, σπειραματική διήθηση  $\leq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος). Αυτή σχετίζεται με ακόμη πιο αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας, όπως προκύπτει από στοιχεία διορθωμένα ως προς την ηλικία και το φύλο<sup>23-24</sup> και θεωρείται η υψηλότερου ΚΑ αλλά και ολικού κινδύνου χρόνια νόσος. Ασθενείς με Τ2ΣΔ και ταυτόχρονη νεφρική βλάβη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου ή εκδήλωσης ΚΑΝ, σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι πάσχουν είτε από Τ2ΣΔ είτε από XNN<sup>24-26</sup> μόνο, και ο κίνδυνος αυτός αυξάνει δραματικά όσο επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία<sup>24,27</sup>. Δεδομένου ότι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης των διαβητικών ασθενών ελαττώνεται ως και 12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ανά έτος, ασθενείς με αργόθμιστο Τ2ΣΔ και μη ελεγχόμενα συνυπάρχοντα νοσήματα (αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) ενδεχομένως να εκδηλώσουν τελικού σταδίου XNN σε διάστημα λίγων μόνο ετών<sup>27</sup>. Η πιθανότητα ταχείας εξέλιξης της νεφρικής νόσου και η κλινική επίπτωση αυτού του γεγονότος υπογραμμίζει τη σημασία της πρώιμης αποτελεσματικής αντιμετώπισης των μικρο- και μακρο-αγγειακών επιπλοκών του Τ2ΣΔ, ώστε να επιτευχθεί σημαντικού βαθμού ελάττωση της νοσηρότητας και θνητότητας που αποδίδεται στον Τ2ΣΔ και τη XNN<sup>28</sup>.

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί μείζονα αναστρέψιμο παράγοντα ΚΑ κινδύνου σε Τ2ΣΔ, όπως και σε ασθενείς με XNN<sup>27</sup>. Παρόλα αυτά, πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν πως μετρίου βαθμού υπολιπιδαιμικές παρεμβάσεις σε διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ταυτόχρονα και XNN δεν αρκούν ώστε να ελαττωθεί ο ολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος<sup>29</sup>. Επιπλέον, φαίνεται πως τα ευεργετικά αποτελέσματα στον ΚΑ κίνδυνο από τη χορήγηση στατινών σε διαβητικούς ασθενείς με μικρού ή μετρίου βαθμού XNN, δεν είναι ίδια με όλες τις στατίνες στις διάφορες δόσεις τους ή στα διάφορα στάδια νεφροπάθειας<sup>30</sup>.

## 2. Θεραπεία της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας

### A. Θεραπεία με φιμπράτες

Στη μελέτη Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), περισσότεροι από 9.700 ασθενείς με Τ2ΣΔ και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού <0.9 mg/dl), οι οποίοι δεν ελάμβαναν στατίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ή εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα 5 ετών<sup>31</sup>. Η συχνότητα του πρωτεύοντος τελικού σημείου (συνδυασμός θανάτου λόγω ΣΝ και του μη θανατηφόρου OEM στα 5 έτη) ήταν ίδια στις δύο ομάδες ( $p=0,16$ )<sup>31</sup>. Παρόλα αυτά, τα μη θανατηφόρα αγγειακά συμβάματα ήταν σημαντικά λιγότερα στην ομάδα που ελάμβανε φιμπράτη<sup>32</sup>. Τα οφέλη ήταν εμφανέστερα στις μικρο-αγγειοπαθητικές επιπλοκές του Τ2ΣΔ, ελάττωση της ανάγκης για διόρθωση αμφιβληστροειδοπάθειας με laser (κατά 30%,  $p>0,001$ ), ελάττωση του μη τραυματικού ακρωτηριασμού (κατά 38%,  $p=0,011$ ) καθώς και ελάττωση της επιδείνωσης της αλβουμινουρίας ( $p>0,002$ )<sup>32</sup>. Κατά τη διάρκεια της μελέτης η κρεατινίνη ορού των ασθενών που έλαβαν φιμπράτη αυξήθηκε (μέση τιμή 1.03 mg/dl κατά το τέλος της μελέτης), οι τιμές της όμως αποκαταστάθηκαν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή χορήγησης της φαινοφιμπράτης (μέση τιμή 0.89 mg/dl). Η πιθανή αιτία αυτής της αύξησης των τιμών της κρεατινίνης ορού είναι η παραγωγή αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών ή η αύξηση της παραγωγής της κρεατινίνης χωρίς ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης<sup>33</sup>. Η φαινοφιμπράτη, όπως όλες οι φιμπράτες, απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς και μελέτες σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ΧΝΝ κατέδειξαν ελαττωμένη απέκκριση φαινοφιμπράτης και διακύμανση των τιμών της στον ορό των ασθενών<sup>34</sup>. Η μονοθεραπεία με φαινοφιμπράτη είναι δυνητικά επωφελής σε ασθενείς με Τ2ΣΔ. Παρόλα αυτά συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση φιμπράτης σε ασθενείς με ΧΝΝ<sup>34</sup>.

### B. Θεραπεία με νικοτινικό οξύ (νιασίνη)

Η νιασίνη αυξάνει την HDL-X και ελαττώνει τη λιποπρωτεΐνη (a), καθώς και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της LDL-X<sup>35</sup>. Η κρυσταλλική της μορφή ήταν δύσκολα ανεκτή κυρίως λόγω του ερυθήματος - έξαψης που προκαλεί. Ένας νέος συνδυασμός ελεγχόμενης αποδέσμευσης νιασίνης και λαροπιπράντης (αναστολέας των υποδοχέων της προσταγλανδίνης D2 που προκαλεί την έξαψη) δείχνει να είναι πολύ καλύτερα ανεκτός και η χο-

ρήγησή του, ιδίως σε συνδυασμό με στατίνη, φαίνεται πολλά υποσχόμενη<sup>35</sup>. Μικρές ως σήμερα έρευνες μελέτησαν τη δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα της νιασίνης σε ασθενείς με Τ2ΣΔ, ενώ τα δεδομένα σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι ακόμη περιορισμένα. Μελέτες φαρμακοκινητικής της νιασίνης έδειξαν πως 34% της απέκκρισής της γίνεται μέσω των νεφρών<sup>11</sup>. Σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης <15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> πρέπει η δόση της νιασίνης να υποδιπλασιάζεται<sup>11</sup>.

### Γ. Θεραπεία με ρητίνες

Οι ρητίνες, όπως η κοβεσεβέλამη και η χολεστουραμίνη, είναι γενικά ασφαλείς όταν χορηγούνται σε ασθενείς με ή χωρίς ΧΝΝ, λόγω της μηδενικής συστηματικής απορρόφησής τους, αντενδείκνυνται όμως σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία, λόγω της αύξησης των τιμών τριγλυκεριδίων ορού που προκαλούν<sup>36</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη η χορήγηση κοβεσεβέλამης 1,5 g ημερησίως ελάττωσε τα επίπεδα του μη-HDL κλάσματος της χοληστερόλης και της CRP κατά 20% και 63% αντιστοίχως<sup>37</sup>. Η κοβεσεβέλამη έχει επίσης ευεργετική επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο<sup>38</sup>. Παρόλα αυτά, οι ρητίνες έχουν ένδειξη ιδίως σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανέχονται τις στατίνες ή δεν επιτυγχάνουν τον στόχο της LDL-C με χορήγηση μονοθεραπείας με στατίνες.

### Δ. Θεραπεία με ω3 λιπαρά οξέα

Η χορήγηση ω3 λιπαρών οξέων σε δόση 2-4 g ημερησίως ελαττώνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, αλλά δεν έχει επίδραση στα επίπεδα της LDL-C και HDL-C<sup>39</sup>. Τα ω3 λιπαρά οξέα είναι ιδιαίτερος χρήσιμα όταν συγχωρηγούνται με στατίνες (έλλειψη ανεπιθύμητων ενεργειών). Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για τη χορήγησή τους σε ασθενείς με ΧΝΝ, τα ω3 λιπαρά οξέα δεν εμφανίζουν αλληλεπιδράσεις με τις στατίνες, ενώ η δοσολογία τους δεν χρειάζεται τροποποίηση σε ασθενείς με νεφρική βλάβη<sup>11,39</sup>.

### Ε. Θεραπεία με εξετιμίμπη

Μικρές έως τώρα μελέτες υποστηρίζουν πως η χορήγηση της εξετιμίμπης σε ασθενείς με μετρίου έως σοβαρού βαθμού νεφρική βλάβη είναι ασφαλής και καλώς ανεκτή, χωρίς να απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας. Κύρια ένδειξη για χορήγηση εξετιμίμπης έχουν ασθενείς οι οποίοι είτε δεν μπορούν να λάβουν στατίνη, είτε δεν επιτυγχάνουν στόχο LDL-X λαμβάνοντας μονοθεραπεία με στατίνη. Στη

μελέτη UK-HARP II (United Kingdom Heart And Renal Protection II), 203 ασθενείς έλαβαν 20 mg σιμβαστατίνης ημερησίως μόνη ή σε συνδυασμό με εξετιμίμπη και είχαν παρακολούθηση 6 μηνών<sup>40</sup>. Ο συνδυασμός σιμβαστατίνης/εξετιμίμπης ήταν ασφαλής και οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-X σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία κατά 21% ( $p < 0,0001$ ). Στη μελέτη Study of Heart and Renal Protection (SHARP) η οποία είναι σε εξέλιξη, θα μελετηθούν η επίδραση της χορήγησης 20 mg σιμβαστατίνης ημερησίως, ως μονοθεραπείας και του συνδυασμού της με εξετιμίμπη 10 mg σε ΚΑ συμβάματα σε 9.000 περίπου ασθενείς με ΧΝΝ (3.000 εκ των οποίων υποβάλλονται σε τεχνητό νεφρό)<sup>41</sup>. Στη μελέτη SHARP πρέπει να σημειωθεί πως θα συμπεριλαμβάνονται και ασθενείς με Τ2ΣΔ.

### ΣΤ. Θεραπεία με στατίνες

#### *α) Θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς εμφανή στεφανιαία νόσο και φυσιολογική ή ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία*

Η μελέτη CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)<sup>42</sup> ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 2.838 ασθενείς με Τ2ΣΔ, χωρίς ιστορικό ΚΑΝ. Κατά την ένταξή τους, 34% των ασθενών εμφάνιζε υπολογιζόμενο ρυθμό σπειρωματικής διήθησης (eGFR) 30 έως 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Η χορήγηση ατορβαστατίνης 20 mg ημερησίως συσχετίστηκε με βελτίωση της eGFR [μέσος όρος, 0,18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/έτος; 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) 0,04-0,32,  $p = 0,01$ ], ιδίως σε ασθενείς με αλβουμινουρία<sup>42</sup>. Στην ομάδα της ατορβαστατίνης της CARDS που αποτελείτο από ασθενείς της με μετρίου ελαττωμένη eGFR (30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=970) παρατηρήθηκε ελάττωση των μειζόνων ΚΑ συμβαμάτων κατά 42% καθώς και των ΑΕΕ κατά 61%<sup>42</sup>. Η σχέση κόστους / αποτελεσματικότητας ήταν πολύ επωφελής και ανήλθε στις 4.896 € ανά έτος ελεύθερο ΚΑ τελικού σημείου και 4.120 € ανά έτος ελεύθερο οποιουδήποτε τελικού σημείου της μελέτης<sup>42</sup>.

Στο υπολιπιδαιμικό σκέλος της ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) 10.305 υπερτασικοί ασθενείς, χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΚΑΝ, οι οποίοι όμως παρουσίαζαν τουλάχιστον τρεις παράγοντες κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν 10 mg ατορβαστατίνης ή εικονικό φάρμακο. Από αυτούς, οι 2.532 ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν Τ2ΣΔ κατά την ένταξη και έλαβαν ατορβαστατίνη, παρουσίασαν ελάττωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 23%

( $p = 0,036$ ), σε σύγκριση με το σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο μετά από μέση παρακολούθηση 3,3 ετών<sup>43</sup>. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της ευεργετικής δράσης των στατινών σε υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς με μέσες τιμές κρεατινίνης ορού 1,06 mg/dl<sup>43</sup>.

Στη μελέτη ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) τυχαιοποιήθηκαν 2.410 άτομα με Τ2ΣΔ και έλαβαν 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως ή εικονικό φάρμακο<sup>44</sup>. Η μείωση που παρατηρήθηκε στο σύνθετο τελικό σημείο (θάνατος ΚΑ αιτιολογίας, μη θανατηφόρο OEM, μη θανατηφόρο ΑΕΕ, επαναμάτωση, αρτο-στεφανιαία παράκαμψη, αναταχθείσα καρδιακή ανακοπή και νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη) με χορήγηση μικρής δόσης ατορβαστατίνης δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Το εύρημα αυτό ενδεχομένως σχετίζεται με τον συνολικό σχεδιασμό της μελέτης, τον πληθυσμό που εντάχθηκε, τη φύση του πρωτεύοντος τελικού σημείου και τις μεταβολές πρωτοκόλλου που απαιτήθηκαν, λόγω μεταβολής των οδηγιών κατά τη διενέργεια της μελέτης<sup>44,45</sup>. Η μέση eGFR των συμμετεχόντων στη μελέτη κυμαινόταν μεταξύ 62,6 και 66,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, γεγονός που υποδηλώνει πως σημαντικός αριθμός ασθενών εμφάνιζαν μικρού προς μετρίου βαθμού ΧΝΝ. Παρόλα αυτά μεταβολές στην eGFR ή συσχέτιση με καρδιαγγειακά συμβάματα δεν παρατηρήθηκαν<sup>44</sup>.

Από την ALLHAT-LLT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial) αναφέρθηκαν ποικίλα ευρήματα<sup>46</sup>. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 10.060 υπερτασικοί ασθενείς με μέτριας βαρύτητας δυσλιπιδαιμία και κατανεμήθηκαν βάσει eGFR κατά την ένταξη: <60, 60-90 και >90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Η χορήγηση πραβαστατίνης 40 mg ημερησίως δεν αποδείχθηκε ανώτερη της «συνήθους θεραπείας» στην πρόληψη ΚΑΝ ή νεφρικών συμβαμάτων. Το εύρημα αυτό παρατηρήθηκε καθ' όλο το εύρος της αρχικής eGFR<sup>46</sup>. Μελετώντας τον υποπληθυσμό των διαβητικών ασθενών της ALLHAT-LLT (n=3.638), η χορήγηση πραβαστατίνης συσχετίστηκε με μη στατιστικά σημαντική ελάττωση κατά 11% της θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου και μη θανατηφόρου OEM. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως, ακόμη και σε ασθενείς της ALLHAT οι οποίοι πέτυχαν καλό έλεγχο αρτηριακής πίεσης, η eGFR ελαττώθηκε κατά 2,9-7,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> σε χρονικό διάστημα 4 ετών, πιθανώς λόγω περιορισμένης ελάττωσης της LDL-C<sup>47</sup>.

**β) Θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου με εμφανή καρδιαγγειακή νόσο και φυσιολογική, ελαφρά ή μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία**

Κατά την ανάλυση μιας υποομάδας της MRC/BHF Heart Protection Study (HPS) (n=20.000) φάνηκε πως η σιμβαστατίνη (40 mg) επιβράδυνε σημαντικά την ελάττωση της eGFR σε ασθενείς με Τ2ΣΔ (n=5.963)<sup>48</sup>. Το κατά πόσον όμως η επίδραση αυτή στη νεφρική λειτουργία συσχετίζεται με σημαντική ελάττωση ΚΑ κινδύνου δεν διασαφηνίστηκε.

Στη μελέτη GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation)<sup>49,50</sup>, η εντατική παρακολούθηση όλων των παραγόντων κινδύνου ΣΝ σε συνδυασμό με χορήγηση ατορβαστατίνης (μέση ημερήσια δόση 24 mg) σε Τ2ΣΔ ασθενείς με ΣΝ ελάττωσε το σύνθετο τελικό σημείο (θάνατος και όλα τα αγγειακά συμβάματα) κατά 59% (p<0,0001) σε 3 χρόνια, σε σύγκριση με τη «συνήθη φροντίδα». Οι Τ2ΣΔ ασθενείς της μελέτης που έλαβαν ατορβαστατίνη (n=161) εμφάνισαν αύξηση της eGFR της τάξης του 10,9% (77,6±5 ml/min - 86,2±4 ml/min, p=0,0003). Η αύξηση αυτή ήταν παραπλήσια με την αύξηση κατά 12,2% της eGFR που παρατηρήθηκε σε 622 μη διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν επίσης ατορβαστατίνη (p<0,0001). Επίσης, η αύξηση αυτή της eGFR συνοδευόταν από ανάλογα ΚΑ όφελι. Οι μεταβολές στα επίπεδα ουρικού οξέος ορού συσχετιζόνταν με τις μεταβολές της eGFR (r= 0,77, p<0,0001). Στη μελέτη GREACE, 6 διαβητικοί ασθενείς με ΣΝ υπό εντατική παρακολούθηση έπρεπε να λάβουν αγωγή επί 3 έτη, ώστε να αποφευχθεί ένα θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμβαμα, 8 ασθενείς για ένα μη θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμβαμα και 26 ασθενείς για έναν θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Σε μια εκ των υστέρων ανάλυση της GREACE συμπεριελήφθησαν 702 ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο<sup>51</sup>. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν άλλοτε άλλου βαθμού διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης (συμπεριλαμβανόμενου και Τ2ΣΔ), καθώς και σταδίου 2 έως 4 νεφρική ανεπάρκεια, ενώ στους ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο η νεφρική ανεπάρκεια περιοριζόταν σε στάδια 1 και 2. Οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο που έλαβαν ατορβαστατίνη εμφάνιζαν μεγαλύτερο όφελος ως προς τον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Το όφελος αυτό συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη

βελτίωση της eGFR [σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) 0,82 για κάθε 5% αύξηση της eGFR σχετιζόμενη με λήψη ατορβαστατίνης; 95% ΔΕ 0,70-0,93; p=0,001]<sup>51</sup>. Η συσχέτιση αυτή παρατηρήθηκε σε όλο τον πληθυσμό της GREACE σε ελαφρώς μικρότερο βαθμό (ΣΚ 0,84 για κάθε 5% αύξηση της eGFR σχετιζόμενη με λήψη ατορβαστατίνης; 95% ΔΕ 0,73-0,95; p=0,001)<sup>52</sup>. Μια άλλη ενδιαφέρουσα παρατήρηση στην GREACE ήταν πως η αύξηση της eGFR συσχετίστηκε με την αύξηση των επιπέδων HDL-C που προκάλεσε η λήψη ατορβαστατίνης<sup>53</sup>.

Στη μελέτη TNT (Treating to New Targets) οι ασθενείς με ΚΑΝ και ΧΝΝ (eGFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=3.107) εμφάνιζαν μεγαλύτερη ΚΑ νοσηρότητα σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΧΝΝ (n=9.549)<sup>54</sup>. Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 5 ετών, τα μείζονα ΚΑ συμβάματα ήταν 35% περισσότερα στους ασθενείς με ΧΝΝ σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ανεξάρτητα από τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής (11,3 έναντι 8,6% αντίστοιχα: p<0,0001)<sup>24,55</sup>. Σε σχέση με την ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως, η χορήγηση ατορβαστατίνης 80 mg/ημέρα ελάττωσε τον σχετικό κίνδυνο ΚΑ συμβαμάτων κατά 32% σε ασθενείς με ΧΝΝ (p=0,0003) και κατά 15% σε ασθενείς με φυσιολογική eGFR (p=0,049), ενώ σε όλη τη μελέτη η μέση μείωση του σχετικού κινδύνου ανήλθε στο 22% (p<0,001). Εμφανίστηκε επίσης δοσοεξαρτώμενη βελτίωση της eGFR σε σχέση με τις τιμές ένταξης στη μελέτη των ασθενών με ΧΝΝ (9,9% έναντι 6,6% σε ασθενείς που έλαβαν 80 και 10 mg ατορβαστατίνης ανά ημέρα αντιστοίχως, p<0,0001). Η ίδια παρατήρηση έγινε και για ασθενείς με φυσιολογική eGFR (7,6% έναντι 5,2% αντίστοιχα για ατορβαστατίνη 80 και 10 mg ημερησίως, p<0,0001)<sup>54</sup>.

Μια ανάλυση υποομάδων της TNT μελέτησε 1.501 ασθενείς με Τ2ΣΔ με ή χωρίς ΧΝΝ κατά την ένταξη. Από αυτούς, οι 1.431 ασθενείς είχαν πλήρη στοιχεία για τη νεφρική τους λειτουργία<sup>56</sup>. Στην ένταξη στη μελέτη, 546 διαβητικοί ασθενείς (38,1%) εμφάνιζαν ΧΝΝ, σχεδόν αποκλειστικά σταδίου 3 (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=536). Μετά από μέση παρακολούθηση 5 ετών, 17,4% των 546 Τ2ΣΔ ασθενών με ΧΝΝ παρουσίασαν μείζον ΚΑ σύμβαμα σε σύγκριση με 13,4% των 885 διαβητικών ασθενών χωρίς ΧΝΝ, ανεξαρτήτως αγωγής. Αυτό αντιπροσωπεύει 32% υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο (p<0,05) στους Τ2ΣΔ ασθενείς με ΧΝΝ. Συγκρινόμενη με ημερήσια δόση ατορβαστατίνης 10 mg, η χορήγηση 80 mg/ημέρα οδήγησε σε ελάττωση του σχετικού κινδύνου κατά 35% σε Τ2ΣΔ

ασθενείς με ΧΝΝ ( $p=0,04$ ) και κατά 10% σε διαβητικούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ( $p=0,56$ ), ενώ η μέση ελάττωση του σχετικού κινδύνου σε όλον τον διαβητικό πληθυσμό ( $n=1.501$ ) της μελέτης ήταν 25% ( $p=0,026$ )<sup>56</sup>. Συμπεραίνεται λοιπόν πως το όφελος στην ελάττωση των ΚΑ συμβαμάτων ήταν εμφανέστερο στους διαβητικούς ασθενείς με συνυπάρχουσα ΧΝΝ και ότι αυτοί διαμόρφωσαν το συνολικό όφελος της ομάδος των διαβητικών της μελέτης TNT. Σε αυτήν την υπομελέτη της TNT, η απόλυτη ελάττωση του κινδύνου σε διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ ήταν αξιωματική. Φαίνεται ότι απαιτείται να λάβουν αγωγή μόνο 14 ασθενείς για 4,8 έτη ώστε να προληφθεί 1 μείζον ΚΑ σύμβαμα<sup>56</sup>. Συμπερασματικά, η αγωγή με στατίνες (κυρίως ατορβαστατίνη) φαίνεται πως παρέχει πολύ σημαντικό όφελος σε διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 και 4.

#### γ) Θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με Τ2ΣΔ και ΧΝΝ τελικού σταδίου

H 4D (German Diabetes and Dialysis Study Investigators) ήταν μια προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη 1.255 ασθενών με Τ2ΣΔ σε μηχανική υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, στους οποίους έγινε τυχαιοποιημένα έναρξη ατορβαστατίνης 20 mg ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου<sup>29</sup>. Η χορήγηση ατορβαστατίνης ελάττωσε σημαντικά τα επίπεδα LDL-C (-42% έναντι των αρχικών) σε μέση τιμή 72 mg/dl από τον πρώτο μήνα, γεγονός όμως που δεν είχε επίδραση στα πρωτογενή τελικά σημεία (θάνατος από καρδιακά αίτια, μη θανατηφόρο OEM και AEE). Μετά από μέση παρακολούθηση 4 ετών, 469 ασθενείς (37%) εμφάνισαν πρωτογενές τελικό σημείο, και από αυτούς 226 ελάμβαναν ατορβαστατίνη και 243 εικονικό φάρμακο (ΣΚ 0,92; 95% ΔΕ, 0,77 έως 1,10,  $p=0,37$ ). Η χορήγηση ατορβαστατίνης επίσης δεν είχε επίδραση στα επιμέρους στοιχεία του πρωτογενούς τελικού σημείου με εξαίρεση την αύξηση του κινδύνου για θανατηφόρο AEE (95% ΔΕ, 1,05 έως 3,93,  $p=0,04$ ). Η ατορβαστατίνη ελάττωσε όλα τα ΚΑ συμβάματα κατά 18% ( $p=0,03$ ), όχι όμως και τα αγγειακά εγκεφαλικά (12% αύξηση,  $p=0,49$ ) ή την ολική θνητότητα (ελάττωση κατά 7%,  $p=0,33$ ). Οι ερευνητές της 4D θεώρησαν πως, εν μέρει τουλάχιστον, η παθογένεση των αγγειακών συμβαμάτων στους διαβητικούς ασθενείς σε αιμοδιύλιση είναι διαφορετική απ' ό,τι στους διαβητικούς χωρίς ΧΝΝ τελικού σταδίου<sup>29</sup>. Το παραπάνω εύρημα, ότι δηλαδή ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ, ιδίως αυτοί σε αι-

μοδιύλιση, ωφελούνται λιγότερο από την αγωγή με ατορβαστατίνη, επαναλήφθηκε και σε άλλη μελέτη<sup>57</sup>. Σ' αυτήν τη μικρού μεγέθους μελέτη ( $n=143$ , 130 υπό τεχνητό νεφρό ή περιτοναϊκή κάθαρση) σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ χορηγήθηκε ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Παρά τη σημαντική ελάττωση της LDL-C (35%), μακροπρόθεσμο όφελος σε ΚΑ συμβάματα ή ολική επιβίωση δεν καταγράφηκε<sup>57</sup>.

Στη μελέτη AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) τυχαιοποιήθηκαν 2.776 ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ και έλαβαν 10 mg ροσουβαστατίνης ημερησίως ή εικονικό φάρμακο<sup>58</sup>. Στην ομάδα της ροσουβαστατίνης 286 ασθενείς (20,6%) θεωρήθηκε πως είχαν ΧΝΝ κατά κύριο λόγο εξαιτίας Τ2ΣΔ, ενώ στην ομάδα ελέγχου ο αριθμός αυτός ανερχόταν στους 249 (18%). Επιπλέον, 388 ασθενείς από την ομάδα της ροσουβαστατίνης (27,9%) και 343 από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (24,8%) είχαν ιστορικό Τ2ΣΔ. Μετά από 3-μηνη παρακολούθηση, τα επίπεδα της LDL-C είχαν ελαττωθεί στο επίπεδο των 57 mg/dl (-42,9% σε σχέση με τα αρχικά) στην ομάδα της ροσουβαστατίνης. Τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας CRP (high sensitivity C reactive protein – hsCRP), τα οποία αρχικά ήταν αυξημένα (μέση τιμή 5,0 mg/dl), ελαττώθηκαν κατά 11,5% από τη λήψη ροσουβαστατίνης στους 3 μήνες ( $p<0,001$ ). Σε μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 3,8 ετών, 396 ασθενείς από την ομάδα της ροσουβαστατίνης και 408 από αυτήν του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν πρωτογενές τελικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο OEM, μη θανατηφόρο AEE), αντικατοπτρίζοντας μη στατιστικά σημαντική ελάττωση του κινδύνου στο σκέλος της ροσουβαστατίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου (-4%, ΣΚ 0,96,  $p=0,59$ ). Επιπλέον η ροσουβαστατίνη δεν είχε επίδραση στα επιμέρους στοιχεία του πρωτογενούς τελικού σημείου ή τη θνητότητα από οποιοδήποτε αίτιο<sup>58</sup>. Τα ευρήματα αυτά της AURORA ενισχύουν την υπόθεση πως η δυσλιπιδαιμία πιθανόν να μην αποτελεί τον μείζονα παράγοντα ΚΑ κινδύνου σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, είτε αυτή σχετίζεται με διαβήτη είτε όχι. Ίσως σ' αυτήν την περίπτωση άλλοι παράγοντες (όπως η υπερφωσφαταιμία, η οξειδωτική καταπόνηση, η επασβέσωση των αγγείων) να έχουν πιο σημαντικό ρόλο ως παράγοντες κινδύνου και αυτοί πρέπει να αντιμετωπισθούν<sup>59-61</sup>.

**δ) Θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με Τ2ΣΔ και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας που οφείλεται σε χορήγηση σκιαστικών ουσιών**

Η νεφροπάθεια που επάγεται από τη χορήγηση σκιαστικών ουσιών αποτελεί αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειογραφία<sup>62-64</sup> και ως εκ τούτου η πρόληψη μιας τέτοιας επιπλοκής από μια εξέταση ρουτίνας έχει κλινική αξία.

Σε μια μελέτη<sup>62</sup> 228 ασθενείς με ΟΣΣ που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων τυχαίοποιήθηκαν και έλαβαν είτε σιμβαστατίνη 20 mg (n=115,4% με ΧΝΝ, 22% με Τ2ΣΔ) ή σιμβαστατίνη 80 mg (n=113,5% με ΧΝΝ, 20% με Τ2ΣΔ). Η υψηλότερη δόση σιμβαστατίνης αποδείχθηκε αποτελεσματικότερη στην πρόληψη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας στις 24 και 48 ώρες μετά την επεμβατική επανααιμάτωση παρεμβάση (όπως αυτή εκτιμήθηκε από τα επίπεδα κρεατινίνης ορού και eGFR). Μετά την αγγειοπλαστική παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων hsCRP, Ρ σελεκτίνης και του μορίου συγκόλλησης-1, η οποία ήταν σαφώς μικρότερη στην ομάδα που έλαβε 80 mg σιμβαστατίνης (p<0,001). Το αν το αποτέλεσμα αυτό συνέβαλε στο όφελος που παρατηρήθηκε μένει να μελετηθεί. Είναι πιθανό η αντιοξειδωτική δράση των στατινών να έπαιξε ρόλο στη διαμόρφωση των παραπάνω αποτελεσμάτων<sup>63</sup>.

Μια άλλη μελέτη<sup>64</sup> συμπεριέλαβε ασθενείς (260 που ελάμβαναν στατίνη ήδη, 174 δεν είχαν λάβει ποτέ στατίνη), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων. Και στις δύο ομάδες το 37% των ασθενών ήταν διαβητικοί ενώ από ΧΝΝ έπασχε το 15% και 17% αντιστοίχως. Ατορβαστατίνη ελάμβανε το 59%, σιμβαστατίνη το 30%, ροσουβαστατίνη το 7% και πραβαστατίνη το 4%. Ως νεφροπάθεια από σκιαστικό θεωρήθηκε αύξηση της κρεατινίνης ορού  $\geq 0,5$  mg/dl ή >25% της αρχικής της τιμής. Οι ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη εμφάνισαν σημαντικά ελαττωμένη συχνότητα νεφροπάθειας από σκιαστικό (3% έναντι 27%, p<0,0001) καθώς και καλύτερη μετά την αγγειοπλαστική eGFR ( $80 \pm 20$  έναντι  $65 \pm 16$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, p<0,0001). Αυτό το όφελος παρατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες πλην των ασθενών με αρχική eGFR<40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>64</sup>. Στα 4 έτη που διήρκεσε η παρακολούθησή τους, επιβίωση ελεύθερη ΚΑ συμβαμάτων παρατηρήθηκε σε υψηλότερο ποσοστό στους ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη και δεν εμφάνισαν νεφροπάθεια από σκιαστικό (95%, p=0,015), ενώ ήταν χαμηλότερη σε όσους δεν ε-

λάμβαναν στατίνη και εμφάνισαν νεφροπάθεια από σκιαστικό (53%, p=0,018).

Παρά το γεγονός ότι τα παραπάνω στοιχεία υποστηρίζουν τη λογική της χορήγησης στατινών προ της χορήγησης σκιαστικών ουσιών απαιτείται περαιτέρω μελέτη. Παραδείγματος χάριν, απαιτείται να διασαφηνισθεί ο ρόλος των στατινών σε ασθενείς με ΧΝΝ και Τ2ΣΔ που υποβάλλονται σε αγγειογραφία. Επιπλέον, απαιτείται να διερευνηθεί αν διαφορετικά σκευάσματα ή δοσολογίες στατινών, ή ακόμη και αν άλλοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες (ή και γενικότερα άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες) εμφανίζουν προστατευτική δράση. Θα πρέπει εξάλλου να ληφθεί υπόψη πως οι ασθενείς με ΣΔ ή/και ΧΝΝ αποτελούν συχνούς υποψηφίους για τη διενέργεια αγγειογραφικών μελετών ή παρεμβάσεων (στεφανιαία, καρωτιδική ή περιφερική αρτηριακή νόσος).

### Συμπεράσματα

Σε διαβητικούς ασθενείς, η χορήγηση στατινών οδηγεί σε σημαντικό βαθμό βελτίωση ή καθυστέρηση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με συνοδό ελάττωση της ΚΑ νοσηρότητας και θνητότητας. Φαίνεται πιθανό η αγωγή αυτή (σε συνδυασμό με επιπρόσθετα μέτρα) να επιφέρει μελλοντικά ελάττωση των ασθενών που οδηγούνται σε τελικού σταδίου ΧΝΝ και κατ' επέκταση να εντάσσονται σε προγράμματα τεχνητού νεφρού, περιτοναϊκής κάθαρσης ή μεταμόσχευσης νεφρού. Για τον λόγο αυτό, η εκπαίδευση των διαβητικών ασθενών με φυσιολογική ή ελαφρώς επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, καθώς και των θεραπόντων ιατρών τους, θα έχει ως αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση του ΚΑ κινδύνου<sup>65</sup>. Πρέπει όμως να σημειωθεί η ανάγκη για έγκαιρη έναρξη αγωγής, όσο ακόμη η νεφρική λειτουργία είναι ανεπηρεάστη ή ελαφρώς ή μέτρια επηρεασμένη, καθώς οι ασθενείς με τελικού σταδίου (5<sup>ου</sup>) ΧΝΝ δεν φαίνεται να ωφελούνται. Λίγα είναι ακόμη γνωστά για την επίδραση άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στα αγγειακά και νεφρικά συμβάματα ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια. Υπάρχουν στοιχεία όμως πως, πέρα από την LDL-X, και άλλα κλάσματα των λιπιδίων (π.χ., HDL-X, υποομάδες της LDL-X, τριγλυκερίδια) μπορούν να εμφανίσουν αρνητικές επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία<sup>66,67</sup>. Σε ασθενείς με ΣΔ ή/και ΧΝΝ απαντούν παθολογικές συγκεντρώσεις των κλασμάτων αυτών<sup>66,67</sup>, τα οποία μπορεί να μεταβάλλονται περισσότερο μετά από θεραπεία με φιμπράτες ή νικοτινικό οξύ σε συγχορήγηση με στα-



τίνες) όταν το επιτρέπει η ασφάλεια του συνδυασμού. Για τον λόγο αυτό, η συνδυασμένη υπολιπιδαιμική θεραπεία ενδεχομένως να είναι περισσότερο αποτελεσματική στη μείωση των ΚΑ συμβαμάτων από τη μονοθεραπεία με στατίνες και να αντιμετωπίζει έτσι τον «υπολειπόμενο ΚΑ κίνδυνο» μετά από θεραπεία με στατίνες<sup>68-70</sup>, ο οποίος στους διαβητικούς ασθενείς είναι πολύ σημαντικός.

## Abstract

**Gosios Th, Griva Th, Athiros V. Dyslipidaemia and atherosclerosis in diabetes and diabetic nephropathy. *Hellen Diabetol Chron* 2010; 2: 149-159.**

Dyslipidaemia of diabetes mellitus (DM) and diabetic nephropathy (DN) is characterized by increased triglyceride levels, decreased levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and small dense (atherogenic) low density lipoprotein (LDL) particles. LDL-C may be increased or within normal range. This dyslipidaemia, along with other cardiovascular disease (CVD) risk factors, increases considerably the risk of diabetic patients for CVD events (by 2-4 times) or CVD death (by 3 times) compared with individuals of same age and sex, without, however, DM. DN further increases the CVD risk. Treatment of diabetic dyslipidaemia with statins may dramatically decrease the risk for CVD events and total mortality as well as to slow down the development of DN. In certain cases of certain patients with light or moderate reduction of renal function statins may substantially improve renal function in DM patients. The latter may be related to further reduction in CVD event rates, given that DN constitutes independently to CVD risk. Combinations of hypolipidaemic drugs (statins with  $\Omega$ -3 fatty acids, statins with fibrates or statins with niacin) provided that they are safe may contribute to the reduction in residual CVD, which is very significant in diabetic patients.

## Βιβλιογραφία

1. Farmer JA. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: evidence from clinical trials. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 71-7.
2. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322: 1389-93.
3. Kotseva K, Wood D, DeBacker G, DeBacquer D, Pyörälä K, Keil U; for the EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929-40.
4. Andrikopoulos G, Pipilis A, Goudevenos J, et al. HELIOS Study Investigators. Epidemiological characteristics, management and early outcome of acute myocardial infarction in Greece: the Hellenic Infarction Observation Study. *Hellenic J Cardiol* 2007; 48: 325-34.
5. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KM, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* 2007; 147: 149-55.
6. Rautio A, Lundberg V, Messner T, Nasic S, Stegmayr B, Eliasson M. Favourable trends in the incidence and outcome of myocardial infarction in nondiabetic, but not in diabetic, subjects: findings from the MONICA myocardial infarction registry in northern Sweden in 1989-2000. *J Intern Med* 2005; 258: 369-77.
7. Pissimissis EG, Garoufalos SE. Prognosis and management of diabetic patients with acute coronary syndrome. *Hellenic J Cardiol* 2005; 46: 139-47.
8. Expert Panel on Detection, Treatment, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
9. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *JACC* 2004; 44: 2293-300.
10. Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2003; 16 (Suppl 11): 41-5.
11. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2375-84.
12. Austin MA, Edwards KL. Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 167-71.
13. Hatziolios AI, Athyros VG, Karagiannis A, et al. IMPROVE Collaborative Group. Implementation of strategy for the management of overt dyslipidemia: The IMPROVE-dyslipidemia study. *Int J Cardiol* 2009; 134: 322-9.
14. Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 153-69.
15. Vaziri ND, Deng G, Liang K. Hepatic HDL receptor, SR-B1 and Apo A-I expression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1462-6.
16. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
17. US Renal Data System. USRDS. Annual Data Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2003.
18. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1824-33.
19. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25-e146.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors. United States, 1999-2004. *Morb Mortal*

- Wkly Rep 2007; 56: 161-5.
21. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2006 Annual Data Report. Am J Kidney Dis 2007; 49 (suppl 1): A6-A7, S1-S296.
  22. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the framingham heart study, 1950 to 2005. Circulation 2009; 119: 1728-35.
  23. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Am J Kidney Dis 1998; 32: 853-906.
  24. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351: 1296-305.
  25. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3748-54.
  26. Shepherd J, Kastelein JP, Bittner VA, et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. Mayo Clin Proc 2008; 83: 870-9.
  27. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 489-95.
  28. Athyros VG, Karagiannis A, Kakafika A, Elisaf M, Mikhailidis DP. Statins and renal function. Is the compound and dose making a difference? Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 963-4.
  29. Wanner C, Krane V, März W, et al, German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005; 353: 238-48.
  30. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Statins and cardiovascular events in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. The AURORA results suggest the need for earlier intervention. Curr Vasc Pharmacol 2009; 7: 264-6.
  31. 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: 1849-61.
  32. Fazio S. More clinical lessons from the FIELD study. Cardiovasc Drugs Ther 2009; 23: 235-41.
  33. Hottelart C, el Esper N, Achard JM, Pruna A, Fournier A. Fenofibrate increases blood creatinine, but does not change the glomerular filtration rate in patients with mild renal insufficiency. Nephrologie 1999; 20 :41-4.
  34. Chapman MJ. Pharmacology of fenofibrate. Am J Med 1987; 83: 21-5.
  35. Cheng K, Wu TJ, Wu KK, et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 6682-7.
  36. Jacobson TA, Armani A, McKenney JM, Guyton JR. Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs. Am J Cardiol 2007; 99: 47C-55C.
  37. Yamada K, Fujimoto S, Tokura T, et al. Effect of sevelamer on dyslipidemia and chronic inflammation in maintenance hemodialysis patients. Ren Fail 2005; 27: 361-5.
  38. Tziomalos K, Athyros VG, Mikhailidis DP. Colesevelam improves glycemic control and lipid management in inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2009; 5: 16-7.
  39. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Omega-3 fatty acids: how can they be used in secondary prevention? Curr Atheroscler Rep 2008; 10: 510-7.
  40. Landray M, Baigent C, Leaper C, et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. Am J Kidney Dis 2006; 47: 385-95.
  41. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). Kidney Int 2003; 63 Suppl: S207-10.
  42. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al, and CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Am J Kidney Dis 2009; 54: 810-9.
  43. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al, for the ASCOT Investigators. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). Diabetes Care 2005; 28: 1151-7.
  44. Knopp RH, D'Emden M, Smilde JH, Pocock SJ on behalf of the ASPEN Study Group. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular and points in subjects with type 2 diabetes. The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). Diabetes Care 2006; 29: 1478-85.
  45. Gazi IF, Mikhailidis DP. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN): response to Knopp. Diabetes Care 2006; 29: 2561.
  46. Rahman M, Baimbridge C, Davis BR, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Am J Kidney Dis 2008; 52: 412-24.
  47. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care. JAMA 2002; 288: 2998-3007.
  48. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF

- Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
49. *Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, et al.* GREACE Study Collaborative Group. Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Angiology* 2003; 54: 679-90.
  50. *Athyros VG, Papageorgiou AA, Elisaf M, Mikhailidis DP.* GREACE Study Collaborative Group. Statins and renal function in patients with diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 615-7.
  51. *Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, et al.* Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 118-27.
  52. *Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al.* The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol.* 2004; 57: 728-34.
  53. *Athyros VG, Kakafika AI, Papageorgiou AA, et al.* Statin-Induced Increase in HDL-C and Renal Function in Coronary Heart Disease Patients. *Open Cardiovasc Med J* 2007; 1: 8-14.
  54. *Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al* for the TNT investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1448-54.
  55. *Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al.* Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-95.
  56. *Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al* for the TNT Steering Committee and investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 870-9.
  57. *Stegmayr BG, Brännström M, Bucht S, et al* for the Nediat Study Group. Low-dose atorvastatin in severe chronic kidney disease patients: a randomized, controlled endpoint study. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 489-97.
  58. *Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al* for the Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis (AURORA) study. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.
  59. *Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK.* Association of serum phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
  60. *Block GA, Port FK.* Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-37.
  61. *Ejstratiadis G, Tziomalos K, Mikhailidis DP, Athyros VG, Hatzitolios A.* Atherogenesis in renal patients: a model of vascular disease? *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6: 93-107.
  62. *Xinwei J, Xianghua F, Jing Z, et al.* Comparison of usefulness of simvastatin 20 mg versus 80 mg in preventing contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 104: 519-24.
  63. *Jo SH, Koo BK, Park JS, et al.* Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial—a randomized controlled study. *Am Heart J* 2008; 155: 499.e1-e8.
  64. *Patti G, Nusca A, Chello M, et al.* Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008; 101: 279-85.
  65. *Athyros VG, Hatzitolios A, Karagiannis A, et al.* INDEED Collaborative Group. Initiative for a new diabetes therapeutic approach in a Mediterranean country: the INDEED study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1931-40.
  66. *Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al.* DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003; 64: 817-28.
  67. *Garvey WT, Kwon S, Zheng D, et al.* Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 2003; 52: 453-62.
  68. *Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al.* The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102 (10 Suppl): 1K-34K.
  69. *Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ.* Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 89-94.
  70. *Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L.* European Consensus Panel. Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 665-82.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2  
 Στατίνες  
 Πολυπαράγοντική αντιμετώπιση  
 Έμφραγμα του μυοκαρδίου  
 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

**Key-words:**

Type 2 diabetes  
 Statins  
 Multifactorial management  
 Myocardial infarction  
 Cerebrovascular accident