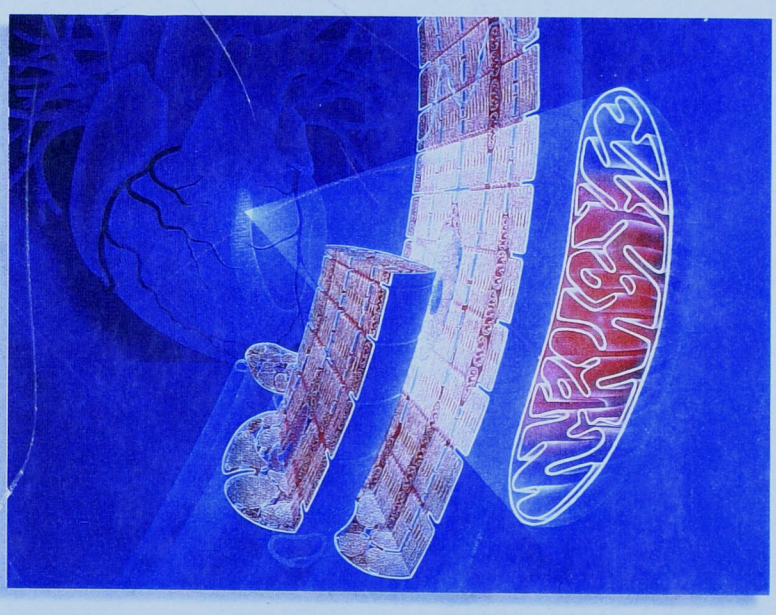
ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΞΑΜΗΝΟ Η΄

<u>ΤΙΤΛΟΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ</u>: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΙΧΘΥΕΛΑΙΩΝ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ HDL ΣΕ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ



ΜΠΑΣΧΑΛΗ ΑΡΙΣΤΕΑ
Φοιτήτρια Διαιτολογίας Χαροκοπείου Πανεπιστημίου
Α.Μ. 9502

<u>ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ</u>: ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΖΑΜΠΕΛΑΣ
Επίκουρος Καθηγητής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

<u>ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ</u> : ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΖΑΜΠΕΛΑΣ
Επίκουρος Καθηγητής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

ΣΚΟΠΟΥΛΗ ΦΩΤΕΙΝΗ
Καθηγήτρια Χαροκοπείου Πανεπιστημίου
ΣΤΑΥΡΙΝΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
Καθηγητής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΝΙΟΣ 1999

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οφείλω αρχικά ευγνωμοσύνη στον κ. Α. Ζαμπέλα, Επίκουρο Καθηγητή του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και επιβλέποντα της παρούσας πτυχιακής μελέτης, ο οποίος με την ανεκτίμητη βοήθειά του και τις εύστοχες παρατηρήσεις του, συνέβαλλε στην εκπόνηση αυτής της μελέτης.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την ιατρική ομάδα του Αγγειολογικού τμήματος του Νοσοκομείου "Αλεξάνδρα" και ιδιαίτερα τον κ. Ι. Λεκάκη για την πολύτιμη συνεισφορά τους στο σχεδιασμό και στην πραγματοποίηση του ερευνητικού μέρους της πτυχιακής μελέτης.

Παράλληλα ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον κ. Α. Καλοφούτη, Καθηγητή του Εργαστηρίου Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, για την συμβολή του και για τη γενναιόδωρη βοήθεια που μου προσέφερε στην εκτέλεση του πειραματικού τμήματος της πτυχιακής μελέτης.

Θα ήθελα ακόμη να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον κ. Β. Σταυρινό, Καθηγητή του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και την κ. Μ. Σιταρά, για τις πολύτιμες συμβουλές και παρατηρήσεις τους στην στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης. Επίσης θα ήθελα με εκφράσω ευχαριστίες στην κ. Φ. Σκοπούλη, Καθηγήτρια του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για την συμμετοχή της στην Εξεταστική Επιτροπή της πτυχιακής μου μελέτης.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τις συμφοιτήτριές μου Π. Καράτζη και Λ. Πούλια για την άψογη συνεργασία μας στο κοινό ερευνητικό τμήμα των πτυχιακών μας μελετών.

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης των στατινών και του συνδυασμού των στατινών και των ω-3 λιπαρών οξέων στα επίπεδα των υποκλασμάτων της HDL σε 15 ασθενείς με διεγνωσμένη υπερλιπιδαιμία. Η μελέτη ήταν απλή τυφλή τυχαιοποιημένη και είχε διάρκεια 6 εβδομάδες. Δέκα εθελοντές προσλάμβαναν στατίνες και 5 εθελοντές προσλάμβαναν στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα (Maxepa). Οι στατίνες προκάλεσαν στατιστικώς σημαντική αύξηση στην HDL χοληστερόλη ($P<0,05$), στην HDL_2 χοληστερόλη ($P<0,01$) και στον λόγο HDL_2-C / HDL_3-C ($P<0,01$), ενώ δεν προκλήθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση στην HDL_3 χοληστερόλη. Η συνδυαστική χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων (3 gr/ημέρα) και των στατινών δεν προκάλεσε στατιστικώς σημαντική αύξηση στην HDL χοληστερόλη, στην HDL_2 χοληστερόλη, στην HDL_3 χοληστερόλη και στον λόγο HDL_2-C / HDL_3-C. Ως συμπέρασμα, η χορήγηση στατινών προκάλεσε σημαντική αύξηση στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, της HDL_2 χοληστερόλης και του λόγου HDL_2-C / HDL_3-C. Δεν παρατηρήθηκαν όμως τα ίδια αποτελέσματα και στην χορήγηση στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων, καθώς δεν σημειώθηκε σημαντική αύξηση στην HDL χοληστερόλη και στα υποκλάσματά της, αλλά ούτε και στον λόγο HDL_2-C/HDL_3-C.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

TG	TRIGLYCERIDES
Chol	Cholesterol
CE	CHOLESTEROL ESTERS
PL	PHOSPHOLIPIDS
Apo	Apolipoprotein
CM	CHYLOMICRONS
VLDL	VERY LOW DENSTITY LIPOPROTEIN
CHD	CORONARY HEART DISEASE
IDL	INTERMEDIATE DENSITY LIPOPROTEIN
HDL	HIGH DENSITY LIPOPROTEIN
HDL-C	HIGH DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL
LDL-C	LOW DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL
LPL	LIPOPROTEIN LIPASE
CMR	CHYLOMICRON REMNANTS
LDL-R	LOW DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR
LCAT	LECITHIN CHOLESTEROL ACETYL TRASFERASE
HL	HEPATIC LIPASE
VLDL-TG	VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN TRIGLYCERIDES
CAD	CORONARY ARTERY DISEASE
CETP	CHOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEIN
Alb	Albumin
CE-TG	CHOLESTEROL ESTERS-TRIGLYCERIDES
HDL-CE	HIGH DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL ESTERS
WHR	WAIST TO HIP CIRCUMFERENCE RATIO
MCT	MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDES
FH	FAMILIAR HYPERCHOLESTEROLEMIA
FCHL	FAMILIAR COMBINED HYPERLIPIDEMIA
NCEP	NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM
PDGF	PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR
HLA	HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN
NO	NITRIC OXIDE
IGF-1	INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-1

IL-1	INTERLEUKINE-1
TNFα	TUMOUR NEKROSIS FACTOR α
TGFβ	TRANSFORMING GROWTH FACTOR β
CSFs	COLONY-STIMULATING FACTORS
oxLDL	Oxidized LDL
IFNγ	INTERFERON γ
PGI_2	PROSTAGYCLIN $_2$
ET	ENDOTHELIN
PAI-1	PLATELET ACTIVATOR INHIBITOR-1
PAD	PERIPHERAL ARTERY DISEASE
vWF	Von WILLEBRAND
TF	TUMOUR FACTOR
IHD	ISCHEMIC HEART DISEASE
Lp(a)	Lipoprotein (a)
EFAs	ESSENTIAL FATTY ACIDS
LA	LINOLEIC ACID
LNA	LINOLENIC ACID
AA	ARACHIDONIC ACID
EPA	EICOSAEPTAENOIC ACID
DHA	DOCOSAHEXAENOIC ACID
PGE_2	PROSTAGLANDIN E_2
HGM-CoA	3-HUDROXY-3-METHYLGLUTARYL-COENZYME A

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ 2

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ 3

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ 4

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ 9

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ 11

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: ΟΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΚΑΙ Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥΣ 13

1.1 Βασικές έννοιες 13

1.2 Μεταφορά λιπιδίων 17

1.3 Χυλομικρά και λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας 17

1.4 Λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας 21

1.5 Λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας 22

1.6 Ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων 22

1.7 Νηστεία και μεταγευματικές λιπιδαιμικές καταστάσεις 23

1.8 Λιποπρωτεΐνες , λιπίδια και πρόγνωση κινδύνου για στεφανιαία νόσο 24

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ: HDL ΚΑΙ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΑ 26

2.1 HDL 26

2.1.1. Εισαγωγή και καθορισμός 26

2.1.2. Δομή και σύνθεση 27

2.1.2.1. Λιπίδια και πρωτεΐνες 27

2.1.2.2. Υποκατηγορίες HDL 29

2.1.3. Έκκριση, ανασύσταση στο πλάσμα και καταβολισμός της HDL 29

2.1.4. Μηχανισμοί μεταβολής HDL-C και απολιποπρωτεϊνών 33

2.1.5. Ρύθμιση HDL πλάσματος και πρωτεΐνες μεταφοράς λιπιδίων 34

2.1.6. HDL και αθηροσκλήρυνση 35

2.1.7 Αντίστροφη σχέση μεταξύ HDL-C και στεφανιαίας νόσου 36

2.1.7.1. Αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης 36

2.1.7.2. Υπόθεση αθηρογόνων υπολλειμάτων 37

2.2. Υποκλάσματα της HDL 37
2.2.1. Γενικά στοιχεία 37
2.2.2. Καθορισμός και δομή 38
2.2.3. Ρύθμιση κατανομής των HDL υποκλασμάτων 40
2.2.3.1. Μετατροπή της HDL_3 σε HDL_2 40
2.2.3.2. Μετατροπή της HDL_2 σε HDL_3 44
2.2.3.3. Ρύθμιση κατανομής των HDL υποκλασμάτων: ο ρόλος των ενζύμων και των πρωτεϊνών μεταφοράς 45
2.2.4. Κλινικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των υποκλασμάτων 46
2.2.5. Υποκλάσματα της HDL και κίνδυνος εμφράγματος μυ 48

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ: ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ 50

3.1 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου I (Οικογενής υπερχυλομικροναιμία) 50
3.2 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IIα (Οικογενής υπερχοληστερολαιμία) 53
3.2 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IIb (Οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία) 53
3.4 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III (Οικογενής δυσβήτα-λιποπρωτεϊναιμία) 54
3.5 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IV (Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία) 54
3.6 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου V (Μικτή υπερλιπιδαιμία) 55
3.7 Υπερλιποπρωτεϊναιμία ως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου 56

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ: ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ 59

4.1 Αλλοιώσεις αθηροσκλήρυνσης 60
4.2 Παθογένεση 63
4.3 Μόρια που προκαλούν και ρυθμίζουν πολλαπλές κρίσιμες κυτταρικές λειτουργίες 66
4.3.1. Παράγοντες ανάπτυξης και κυτοκίνες 66
4.3.2. Ρύθμιση έκθεσης των κυττάρων στα μόρια ρύθμισης ανάπτυξης και κυτοκίνες 68
4.4 Κυτταρικές αλληλεπιδράσεις 69
4.4.1 Ενδοθήλιο 69
4.4.2 Μονοκύτταρα/Μακροφάγα 71
4.4.3 Λεία μυϊκά κύτταρα 73
4.5 Ανοσολογικές αντιδράσεις 74
4.6 Θρομβογένεση 74
4.7 Στεφανιαία νόσος και παράγοντες που προκαλούν την ανάπτυξής της 77

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ: ΩΜΕΓΑ 3-ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ 80

5.1 Επιδράσεις διαιτητικών παραγόντων στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες πλάσματος και συσχέτιση με την αθηροσκλήρυνση και την στεφανιαία νόσο 80

5.2. Ιστορική αναδρομή των ερευνών για τις επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων 82

5.3. Πηγές, επιμήκυνση και αποκορεσμός των απαραίτητων λιπαρών οξέων 84

5.4. Βιολογικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων σε σχέση με τη στεφανιαία νόσο 85

5.4.1. Μεταβολισμός των εικοσανοειδών 85

5.4.2. Υπολιπιδαιμικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων 87

5.4.2.1. Γενικά στα λιπίδια και στις λιποπρωτεΐνες 87

5.4.2.2. Ειδικά στα υποκλάσματα της HDL 90

5.4.3. Αντιαθηρωματικές επιδράσεις 92

5.4.4. Αντιθρομβωτικές επιδράσεις 92

5.4.5. Επιπρόσθετες επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων 93

5.4.6. Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και στεφανιαία νόσος 94

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ: ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΑΤΙΝΩΝ 97

6.1 Αντιμετώπιση υπερλιπιδαιμιών 97

6.2 Αναστολείς HGM-CoA ρεδουκτάσης 99

6.2.1. Προέλευση και χημεία 99

6.2.2. Τύπος δράσης 99

6.3. Θεραπευτική αποτελεσματικότητα στατινών 101

6.4. Ασφάλεια και ανεκτικότητα στατινών 102

6.5. Το αποτέλεσμα της θεραπείας με στατίνες στα HDL υποκλάσματα 102

6.6. Αντιαθηρογόνες επιδράσεις των στατινών 103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ 105

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ 107

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 114

ΣΥΖΗΤΗΣΗ 125

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 131

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 140

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Απολιποπρωτεΐνες των λιποπρωτεϊνών του ανθρώπινου σώματος. 15

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Λειτουργίες και χαρακτηριστικά των λιποπρωτεϊνών 16

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Συστατικά της λιποπρωτεΐνης HDL 28

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Μερικοί παράγοντες που μεταβάλλουν τα επίπεδα της HDL 33

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Σύνθεση των υποκλασμάτων της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης 38

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Κλινικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των υποκλασμάτων της HDL 47

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Τύποι πρωτοπαθούς υπερλιποπρωτεϊναιμίας 51

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Αιτίες υπερτριγλυκεριδαιμίας 52

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Χαρακτηριστικά φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας 58

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Κατάταξη αντιοξειδωτικών 72

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. 79

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Επιδράσεις των κορεσμένων λιπαρών οξέων στα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος 82

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Ο μεταβολισμός των απαραίτητων λιπαρών οξέων, ο αποκορεσμός τους και η επιμήκυνση των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων. 85

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Τα ω-3 λιπαρά οξέα σε επιλεγμένα συμπληρώματα ιχθυελαίων 88

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στους παράγοντες και στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη φλεγμονής, αθηροσκλήρυνσης και των νοσημάτων του ανοσοποιητικού συστήματος. 93

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Χαρακτηριστικά των συμμετέχοντων στις δύο ομάδες πριν την παρέμβαση 114

ΠΙΝΑΚΑΣ 17. Σύγκριση των ανακλήσεων του 24ώρου που ελήφθησαν στο νοσοκομείο μεταξύ των δύο ομάδων της παρέμβασης. 116

ΠΙΝΑΚΑΣ 18. Σύγκριση των εφταήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων κατά την πρώτη εβδομάδα παρέμβασης μεταξύ των δύο ομάδων. 116

ΠΙΝΑΚΑΣ 19. Σύγκριση των εφταήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων κατά την δεύτερη εβδομάδα παρέμβασης μεταξύ των δύο ομάδων. 117

ΠΙΝΑΚΑΣ 20. Σύγκριση των ανακλήσεων 24ώρου και των εφταήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων κατά την πρώτη εβδομάδα παρέμβασης στην ομάδα που έλαβε στατίνες. 117

ΠΙΝΑΚΑΣ 21. Σύγκριση των ανακλήσεων 24ώρου και των εφταήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων κατά την πρώτη εβδομάδα παρέμβασης στην ομάδα που έλαβε στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα. 118

ΠΙΝΑΚΑΣ 22. Σύγκριση των εφταήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων κατά την πρώτη και πέμπτη εβδομάδα παρέμβασης στην ομάδα που έλαβε στατίνες. 118

ΠΙΝΑΚΑΣ 23. Σύγκριση των εφταήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων κατά την πρώτη και πέμπτη εβδομάδα παρέμβασης στην ομάδα που έλαβε στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα. 119

ΠΙΝΑΚΑΣ 24. Οι τιμές της HDL-χοληστερόλης στις δύο ομάδες παρέμβασης 121

ΠΙΝΑΚΑΣ 25. Οι τιμές της HDL-χοληστερόλης πριν και μετά την παρέμβαση 121

ΠΙΝΑΚΑΣ 26. Οι τιμές της HDL_2-χοληστερόλης στις δύο ομάδες παρέμβασης 122

ΠΙΝΑΚΑΣ 27. Οι τιμές της HDL_2-χοληστερόλης πριν και μετά την παρέμβαση 122

ΠΙΝΑΚΑΣ 28. Οι τιμές της HDL_3-χοληστερόλης στις δύο ομάδες παρέμβασης 123

ΠΙΝΑΚΑΣ 29. Οι τιμές της HDL_3-χοληστερόλης πριν και μετά την παρέμβαση 123

ΠΙΝΑΚΑΣ 30. Οι τιμές του λόγου HDL_2-C / HDL_3-C στις δύο ομάδες παρέμβασης 124

ΠΙΝΑΚΑΣ 31. Οι τιμές του λόγου HDL_2-C / HDL_3-C πριν και μετά την παρέμβαση 124

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

ΣΧΗΜΑ 1. Γενικευμένη δομή της λιποπρωτεΐνης πλάσματος 14

ΣΧΗΜΑ 2. Πορείες μετατροπής των λιποπρωτεϊνών που σχηματίζονται από εξωγενείς πηγές (εντερική απορρόφηση) και από ενδογενή δημιουργία (σύνθεση στο ήπαρ). 14

ΣΧΗΜΑ 3. Γενικό διάγραμμα του λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού 18

ΣΧΗΜΑ 4. Σχηματικό διάγραμμα των πορειών μεταφοράς λιπιδίων. 18

ΣΧΗΜΑ 5. Διαγραμματική παρουσίαση των πορειών εξωγενούς και ενδογενούς μεταφοράς λίπους. 19

ΣΧΗΜΑ 6. Λιποπρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις στο μεταγευματικό στάδιο 25

ΣΧΗΜΑ 7. Λειτουργία της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης 27

ΣΧΗΜΑ 8. Σχηματική αναπαράσταση της σύνθεσης HDL 31

ΣΧΗΜΑ 9. Αλληλομετατροπή της HDL 32

ΣΧΗΜΑ 10. Ενζυματική μετατροπή της HDL 35

ΣΧΗΜΑ 11. Αλληλεπίδραση της HDL με μόρια πλούσια σε τριγλυκερίδια 41

ΣΧΗΜΑ 12. Σύγχρονη υπόθεση σχετικά με τον κύκλο ζωής της HDL 43

ΣΧΗΜΑ 13. Αθηρωματική αλλοίωση: λιπιδικό κέντρο, ινώδες κάλυμα 60

ΣΧΗΜΑ 14. Δομή αρτηριακού τοιχώματος με τα διαμερίσματά του 61

ΣΧΗΜΑ 15. Υπόθεση της αθηροσκλήρυνσης " αντίδραση σε τραυματισμό" 65

ΣΧΗΜΑ 16. Η σύνδεση μεταξύ της υπόθεσης διήθησης λιπιδίων και της υπόθεσης αντίδρασης στον τραυματισμό 66

ΣΧΗΜΑ 17. Το ενδοθήλιο στην αθηροσκλήρυνση 67

ΣΧΗΜΑ 18. Τα μακροφάγα 68

ΣΧΗΜΑ 19. Οι δύο πιθανές διαφορετικές φαινοτυπικές καταστάσεις του λείου μυικού κυττάρου 73

ΣΧΗΜΑ 20. Το άμεσο αίτιο των περισσότερων εμφραγμάτων είναι ο σχηματισμός θρόμβου από την ρήξη της ασταθούς αθηρωματικής πλάκας 75

ΣΧΗΜΑ 21. Μηχανισμοί αύξησης των επιπέδων της LDL χοληστερόλης με υψηλές προσλήψεις κορεσμένων λιπαρών οξέων 81

ΣΧΗΜΑ 22. Δομικές φόρμουλες για τα ω-3 (α-λινολενικό), ω-6 (λινολεϊκό) και ω-9 (ελαϊκό) οξέα, οι οποίες μας δείχνουν τη θέση του πρώτου διπλού δεσμού στο μόριο του συγκεκριμένου λιπαρού οξέος. 84

ΣΧΗΜΑ 23. Η προέλευση των ω-3 και ω-6 ακόρεστων λιπαρών οξέων, η βιοσύνθεση των εικοσανοειδών από το αραχιδονικό οξύ και το εικοσαεπτανοϊκό οξύ. 87

ΣΧΗΜΑ 24. Μερικοί πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να μεταβάλλουν τον λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό. 88

ΣΧΗΜΑ 25. Θέσεις πιθανών παρεμβάσεων για την πρόληψη ανάπτυξης της αθηροσκλήρυνσης 95

ΣΧΗΜΑ 26. Φαρμακολογική ρύθμιση του λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού 98

ΣΧΗΜΑ 27. Δομικές φόρμουλες στατινών 100

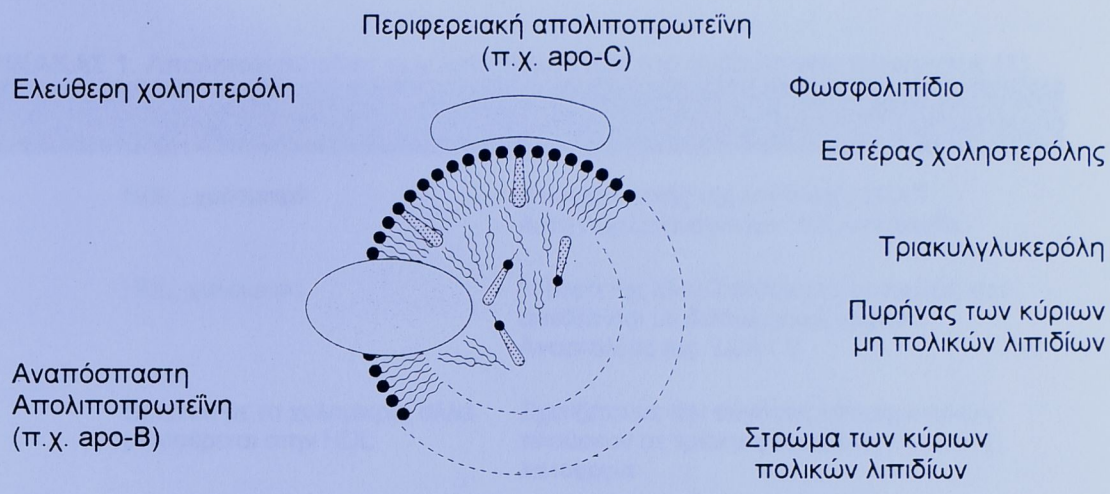
ΣΧΗΜΑ 28. Η δράση των αναστολέων της HGM-CoA ρεδουκτάσης στον λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό 101

▪ ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: ΟΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΚΑΙ Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥΣ

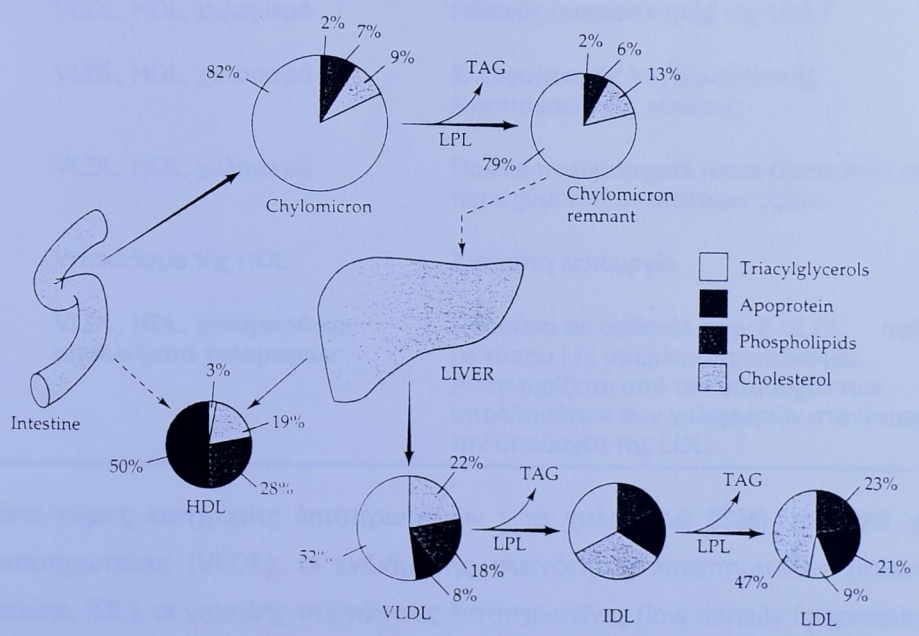
1.1. Βασικές έννοιες

Οι λιποπρωτεΐνες (lipoproteins) είναι δυναμικά μόρια, τα οποία μεταφέρουν λιπίδια και πρωτεΐνες στην κυκλοφορία του αίματος (1). Τα μόρια αυτά περιέχουν λιπίδια όπως τριγλυκερίδια (triglycerides,TG), χοληστερόλη (cholesterol, chol), εστέρες χοληστερόλης (cholesterol esters, CE) και φωσφολιπίδια (phospholipids, PL), καθώς και πρωτεΐνες, οι οποίες ονομάζονται απολιποπρωτεΐνες (apolipoproteins, apo). Συγκεκριμένα, οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από έναν υδρόφοβο πυρήνα, ο οποίος περιέχει μη πολικά λιπίδια (τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης), ενώ την επιφάνειά τους επενδύουν τα φωσφολιπίδια, η μη εστεροποιημένη (non esterified) ή ελεύθερη χοληστερόλη (free cholesterol) και οι απολιποπρωτεΐνες. Η κατανομή των λιπιδικών και πρωτεϊνικών συστατικών ενός τυπικού λιποπρωτεϊνικού μορίου φαίνεται στο **Σχήμα 1**.

Οι λιποπρωτεΐνες σχηματίζονται στο λεπτό έντερο με την μορφή χυλομικρών (chylomicrons, CM) κατά την πέψη και απορρόφηση της τροφής ή στο ήπαρ με τη μορφή λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (very low density lipoproteins, VLDL) και στη συνέχεια εκκρίνονται στη κυκλοφορία του αίματος. Το **Σχήμα 2** παρουσιάζει την σύνθεση και τις αλληλομετατροπές μεταξύ των λιποπρωτεϊνών κατά την λιπιδική και πρωτεϊνική σύνθεσή τους (1). Οι λιποπρωτεΐνες είναι μεταφορείς λίπους στη κυκλοφορία του αίματος, ενώ μαζί με τις απολιποπρωτεΐνες αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (coronary heart disease, CHD). Ο **Πίνακας 1** παρουσιάζει τις απολιποπρωτεΐνες των ανθρώπινων λιποπρωτεϊνών πλάσματος.



Σχήμα 1. Γενικευμένη δομή της λιποπρωτεΐνης πλάσματος. Υπάρχουν ομοιότητες με τη δομή της μεμβράνης πλάσματος. Μικρή ποσότητα εστέρα χοληστερόλης και τριακυλγλυκερόλης βρίσκονται στο στρώμα επιφάνειας και λίγη ελεύθερη χοληστερόλη στον πυρήνα (1).



Σχήμα 2. Πορείες μετατροπής των λιποπρωτεϊνών που σχηματίζονται από εξωγενείς πηγές (εντερική απορρόφηση) και από ενδογενή δημιουργία (σύνθεση στο ήπαρ). Παρά το γεγονός ότι μικρές ποσότητες HDL συντίθενται εντός των εντεροκυττάρων του λεπτού εντέρου, η κύρια θέση σύνθεσης της είναι το ήπαρ. Το σχετικό μέγεθος μορίου των λιποπρωτεϊνών παρουσιάζεται μαζί με την προσεγγιστική σύνθεση τους (1).
TAG= Τριακυλγλυκερόλη
LPL= Λιποπρωτεϊνική λιπάση

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Απολιποπρωτεΐνες των λιποπρωτεϊνών του ανθρώπινου πλάσματος (1).

Απολιποπρωτεΐνη	Λιποπρωτεΐνη	Πρόσθετες δράσεις
A-I	HDL , χυλομικρά	Ενεργοποιητής της λεκιθίνης : LCAT. Αναγνωρίζεται από τον HDL υποδοχέα.
A-II	HDL, χυλομικρά	Η δομή της είναι 2 ενδεικτικά μονομερή που συνδέονται με δισουλφιδική γέφυρα. Αναστολέας της LCAT ?
A-IV	Έκκριση με τα χυλομικρά, αλλά μεταφέρεται στην HDL	Σχετίζεται με την σύνθεση λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριακυλγλυκερόλη. Άγνωστη λειτουργία
B-100	LDL, VLDL, IDL	Συντίθεται στο ήπαρ. Αναγνωρίζεται από τον LDL υποδοχέα.
B-48	Χυλομικρά και υπολλείματα χυλομικρών	Συντίθεται στο έντερο
C-I	VLDL, HDL, χυλομικρά	Πιθανός ενεργοποιητής της LCAT
C-II	VLDL, HDL, χυλομικρά	Ενεργοποιητής της εξωηπατικής λιποπρωτεϊνικής λιπάσης.
C-III	VLDL, HDL, χυλομικρά	Πολλοί πολυμορφικοί τύποι εξαρτώνται από το περιεχόμενο των σιαλικών οξέων.
D	Υποκλάσμα της HDL	Άγνωστη λειτουργία
E	VLDL, HDL, χυλομικρά και υπολλείματα χυλομικρών	Παρούσα σε αφθονία στην β-VLDL ασθενών με τύπου I I I υπερλιποπρωτεϊναιμία. Αναγνωρίζεται από τον υποδοχέα των υπολλειμάτων των χυλομικρών στο ήπαρ και τον υποδοχέα της LDL.

Υπάρχουν πέντε κύριες κατηγορίες λιποπρωτεϊνών : τα χυλομικρά (CM), οι πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL), οι ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (intermediate density lipoproteins, IDL), οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (low density lipoproteins, LDL) και οι υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (high density lipoproteins, HDL). Οι HDL καταβολίζονται περαιτέρω σε δύο υποκλάσματα λιποπρωτεϊνών, τις HDL_2 και HDL_3, ενώ οι LDL σε μικρά και μεγάλα μόρια (2). Οι κύριες λιποπρωτεΐνες μεταφοράς χοληστερόλης στο πλάσμα είναι οι LDL (μεταφέρει το 70% της ολικής χοληστερόλης πλάσματος), τα τριγλυκερίδια μεταφέρονται κυρίως από τα χυλομικρά και τις VLDL προερχόμενες από το ήπαρ, ενώ η HDL αποτελείται στο 50% της μάζας της από πρωτεΐνη. Έτσι λοιπόν, η HDL είναι μόριο πλούσιο σε

πρωτεΐνη, ενώ τα χυλομικρά και οι VLDL ονομάζονται πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες (triglyceride – rich lipoproteins).

Πίνακας 2. Λειτουργίες και χαρακτηριστικά των λιποπρωτεϊνών (2).

Χαρακτηριστικά	Λιποπρωτεΐνη				
	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Πυκνότητα (g/ml)	< 0.95	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1,210
ηλεκτροφορητική κινητικότητα	πρότυπο	προ–βήτα	πλήρης-βήτα	βήτα	άλφα
καταγωγή	έντερο	ήπαρ	προϊον VLDL καταβολισμού	τελικό προϊον VLDL καταβολισμού	ήπαρ και έντερο
Φυσιολογικός ρόλος	Μεταφορά διαιτητικών TG	Μεταφορά ενδογενών TG	Πρόδρομος LDL	Μεταφορά χοληστερόλης	Αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης
Σχετική Αθηρογεννητικότητα	0	↑	↑↑	↑↑↑	προστασία
Σύσταση %					
Τριγλυκερίδια	90	60	40	10	
Χοληστερόλη	5	12	30	50	5
Φωσφολιπίδια	3	18	20	15	20
Πρωτεΐνη	2	10	10	25	25
Απολιποπρωτεΐνη	A-I	B-100	B-100	B-100	50
	B-48	C-I	E	E	A-I
	C-I	C-II			A-II
	C-II	C-III			E (μόνο στην HDL1)
	C-III	E			

Οι λιποπρωτεΐνες κατηγοριοποιούνται με βάση τις χημικές και φυσικές τους ιδιότητες. Τυπικά, χρησιμοποιείται η υπερφυγοκέντρηση και με αυτό τον τρόπο οι λιποπρωτεΐνες διαχωρίζονται με βάση την πυκνότητά τους, η οποία καθορίζεται μέσω της σχετικής αναλογίας των λιπιδίων

προς την πρωτεΐνη στα μόρια των λιποπρωτεϊνών. Ο **Πίνακας 2** παρουσιάζει περιληπτικά τα φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά των λιποπρωτεϊνών.

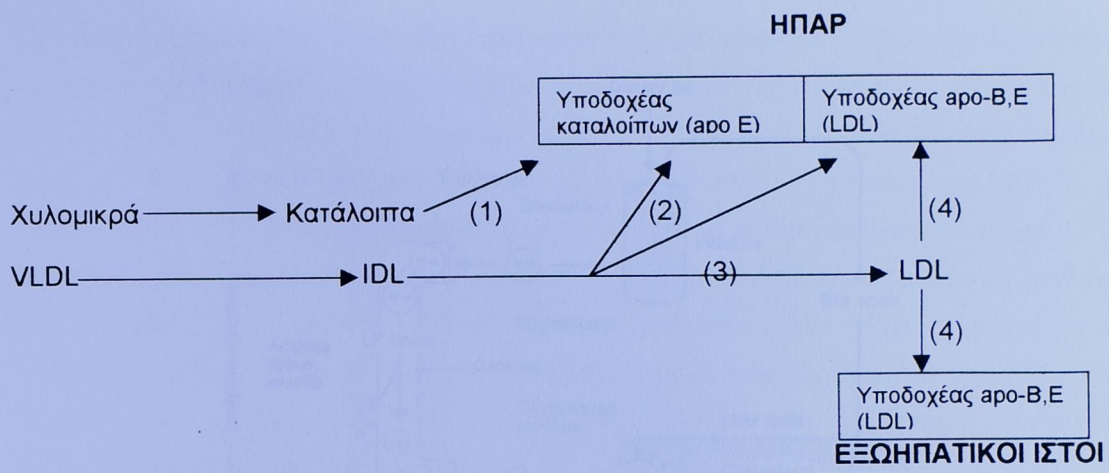
Κλινικώς, οι συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα συχνότερα εκτιμώνται μέσω ποσοτικοποίησης του περιεχομένου χοληστερόλης στα λιποπρωτεϊνικά μόρια. Η ολική χοληστερόλη (total cholesterol), τα τριγλυκερίδια και η HDL χοληστερόλη στο πλάσμα (plasma HDL–C) καθορίζονται άμεσα. Η LDL χοληστερόλη (LDL–C) υπολογίζεται από την ακόλουθη σχέση: LDL–C (mg/dl) = ολική χοληστερόλη πλάσματος – (τριγλυκερίδια πλάσματος/5) – HDL–C. Οι συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών πλάσματος μπορούν επίσης να εκτιμηθούν μέσω ποσοτικοποίησης του περιεχομένου της απολιποπρωτεΐνης του λιποπρωτεϊνικού μορίου.

1.2. Μεταφορά λιπιδίων

Ο λιποπρωτεϊνικός μεταβολισμός είναι πολύπλοκος και περιγράφεται ως μια λειτουργία των σχετικών ρυθμών της σύνθεσης, του κατακερματισμού και της ανταλλαγής μεταξύ των λιποπρωτεϊνικών κατηγοριών (3). Ένα γενικό διάγραμμα του λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού δίνεται στο **Σχήμα 3**. Πολλοί παράγοντες, όπως η κληρονομικότητα, οι ορμόνες, η διατροφή, η ηλικία και το φύλο επιδρούν στον μεταβολισμό αλλά και στις συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών. Συνεπώς, υπάρχουν τέσσερα λιποπρωτεϊνικά μεταβολικά συστήματα : η εξωγενής μεταφορά λίπους, η ενδογενής μεταφορά λίπους, η "αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης" (reverse cholesterol transport) και η ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων, τα οποία παρουσιάζονται αναλυτικότερα παρακάτω, ενώ διαγραμματικά δίνονται στα **Σχήματα 4** και **5** (2).

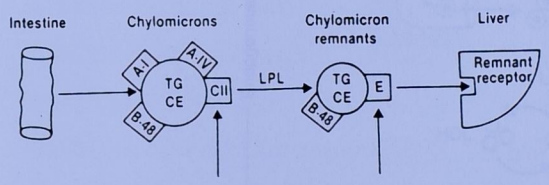
1.3. Χυλομικρά και λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας

Τα χυλομικρά λαμβάνουν μέρος στο σύστημα εξωγενούς μεταφοράς χοληστερόλης, το οποίο παρουσιάζεται σχηματικά παρακάτω (4). Η κυριότερη λειτουργία των χυλομικρών είναι η μεταφορά λιπιδίων της τροφής (τριγλυκερίδια και χοληστερόλη) από το λεπτό έντερο σε περιφερικούς ιστούς και στο ήπαρ. Σκοπίμως λοιπόν η σύνθεση τους πραγματοποιείται στο λεπτό έντερο, όπου και παραλαμβάνουν τα τριγλυκερίδια της τροφής. Τα γεννώμενα χυλομικρά περιέχουν απολιποπρωτεΐνες B–48, A–I και A–IV στην επιφάνεια των μορίων, ενώ τα τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια και εστέρες χοληστερόλης ενώνονται με την απολιποπρωτεΐνη B–48 (2,5). Ακολουθεί το πέρασμα των γεννώμενων χυλομικρών από τον εντερικό βλεννογόνο και η μεταφορά τους μέσω του θωρακικού πόρου στην κυκλοφορία του αίματος.

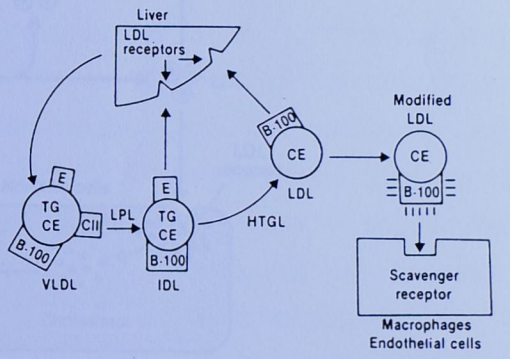


Σχήμα 3. Γενικό σχήμα του λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού. Η κάθαρση των καταλοίπων των χυλομικρών από την κυκλοφορία πραγματοποιείται πολύ γρήγορα μέσω του ήπατος (Βήμα 1). Η IDL επίσης απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω του ήπατος (Βήμα 2) ή μετατρέπεται σε LDL μέσω της δράσης των λιπασών (Βήμα 3). Η LDL καταβολίζεται μέσω του ήπατος και των εξωηπατικών ιστών (Βήμα 4) (2).

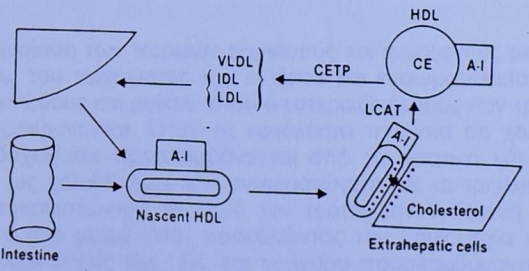
Α. ΕΞΩΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΛΙΠΟΥΣ



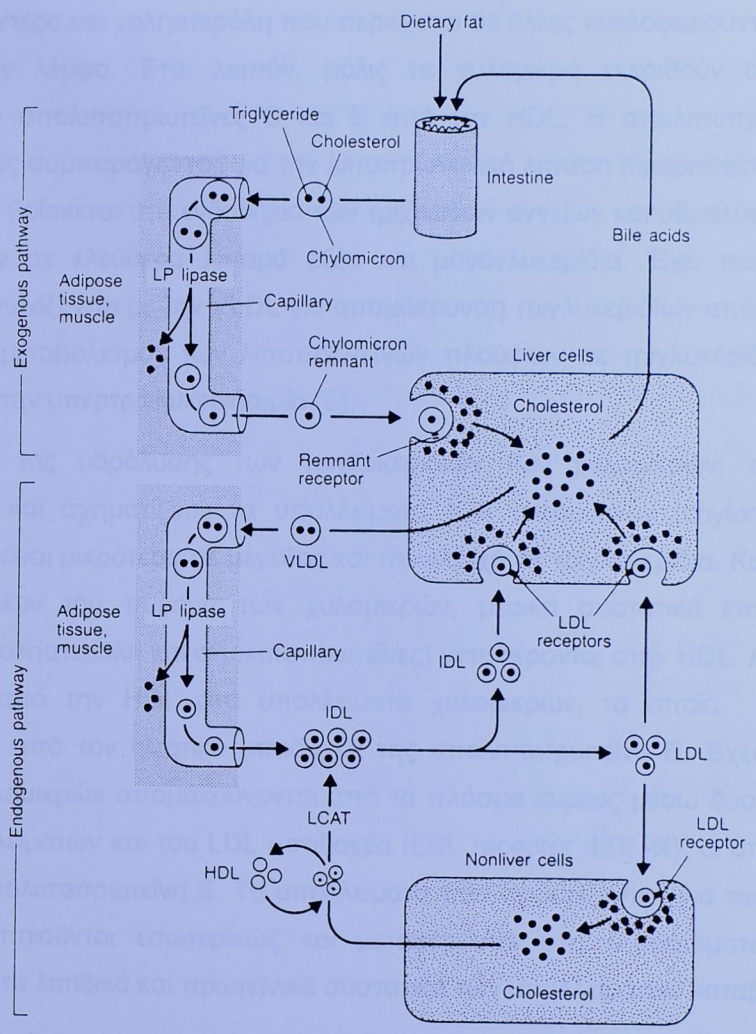
Β. ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΛΙΠΟΥΣ



Γ. ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ



Σχήμα 4. Σχηματικό διάγραμμα των πορειών μεταφοράς λιπιδίων (2) .



Σχήμα 5. Διαγραμματική παρουσίαση των πορειών εξωγενούς και ενδογενούς μεταφορά λίπους. Η χοληστερόλη της τροφής απορροφάται μέσω του τοιχώματος του εντέρου και ενσωματώνεται, μαζί με τα τριγλυκερίδια, στα χυλομικρά. Στα τριχοειδή του λιπώδους και μυϊκού ιστού ο εστερικός δεσμός των τριγλυκεριδίων διασπάται από την LPL και τα λιπαρά οξέα απομακρύνονται. Όταν τα κατάλοιπα πλούσια σε χοληστερόλη φτάσουν στο ήπαρ, δεσμεύονται σε ειδικούς υποδοχείς και προσλαμβάνονται από τα ηπατικά κύτταρα. Η χοληστερόλη τους είτε εκκρίνεται στο έντερο (κυρίως ως χολικά οξέα) είτε ενσωματώνεται με τα τριγλυκερίδια στα μόρια της VLDL και εκκρίνεται στην κυκλοφορία, εγκαθιστώντας με αυτό τον τρόπο την ενδογενή πορεία. Ξανά τα τριγλυκερίδια απομακρύνονται στο λιπώδη ή στο μυϊκό ιστό, προκαλώντας την δημιουργία της IDL. Μερικά μόρια της IDL δεσμεύονται στους ηπατικούς υποδοχείς της LDL και γρήγορα προσλαμβάνονται από τα ηπατικά κύτταρα. Τα υπόλοιπα μόρια παραμένουν στην κυκλοφορία και μετατρέπονται σε LDL. Τα περισσότερα μόρια της LDL δεσμεύονται στους υποδοχείς της LDL στο ήπαρ ή σε άλλα κύτταρα και απομακρύνονται από την κυκλοφορία. Η χοληστερόλη που απομακρύνεται από τα κύτταρα δεσμεύεται στην HDL και εστεροποιείται μέσω του ενζύμου LCAT. Οι εστέρες μεταφέρονται στην IDL και μετά στην LDL και τελικά προσλαμβάνονται πάλι από τα κύτταρα (3).

Τα χυλομικρά εκτός της διαιτητικής χοληστερόλης, μπορούν να δεχθούν χοληστερόλη που συντίθεται στο έντερο και χοληστερόλη που περιέχεται σε άλλες κυκλοφορούντες λιποπρωτεΐνες στο αίμα ή την λέμφο. Έτσι λοιπόν, μόλις τα χυλομικρά εκκριθούν στην κυκλοφορία, προσλαμβάνουν απολιποπρωτεΐνες C και E από την HDL. Η απολιποπρωτεΐνη C-II είναι προαπαιτούμενος συμπαράγοντας για την λιποπρωτεϊνική λιπάση (lipoprotein lipase, LPL), ένα ένζυμο το οποίο βρίσκεται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών αγγείων και υδρολύει τα τριγλυκερίδια των χυλομικρών σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια. Έχει παρατηρηθεί ότι τα χυλομικρά ανταγωνίζονται με την VLDL για απομάκρυνση τριγλυκεριδίων από την LPL και ότι ο μεταγευματικός μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια είναι ιδιαίτερα ελαττωματικός στην υπερτριγλυκεριδαιμία (6).

Μετά το τέλος της υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων των χυλομικρών, οι λιποπρωτεΐνες τροποποιούνται και σχηματίζουν τα υπολλείματα των χυλομικρών (chylomicron remnants, CMR), τα οποία είναι μικρότερα σε μέγεθος και πιο φτωχά σε τριγλυκερίδια. Κατά την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων του πυρήνα των χυλομικρών, μερικά συστατικά επιφανείας (κυρίως φωσφολιπίδια, χοληστερόλη και απολιποπρωτεΐνες) μεταφέρονται στην HDL. Απολιποπρωτεΐνη E μεταφέρεται από την HDL στα υπολλείματα χυλομικρών, τα οποία αποτελεσματικώς απομακρύνονται από τον ηπατικό υποδοχέα της απολιποπρωτεΐνη E. Έχει προταθεί ότι τα υπολλείματα χυλομικρών απομακρύνονται από το πλάσμα κυρίως μέσω δύο υποδοχέων, του υποδοχέα υπολλειμάτων και του LDL υποδοχέα (LDL receptor, LDL-R), οι οποίοι έχουν στενή σχέση με την απολιποπρωτεΐνη E. Τα υπολλείματα που προορίζονταν για τους υποδοχείς στη συνέχεια τροποποιούνται εσωτερικώς και μεταφέρονται στα λυσοσώματα των ηπατικών κυττάρων, όπου τα λιπιδικά και πρωτεϊνικά συστατικά των υπολλειμάτων καταβολίζονται.

Οι VLDL συντίθενται στο ήπαρ και εκκρίνονται στην κυκλοφορία του αίματος. Είναι μικρότερες από τα χυλομικρά αλλά είναι και αυτές πλούσιες σε τριγλυκερίδια (συντιθέμενα στο ήπαρ και κυκλοφορούντα τριγλυκερίδια). Οι VLDL επίσης περιέχουν απολιποπρωτεΐνη B– 100, ενώ ο ρυθμός εκροής των τριγλυκεριδίων τους από το ήπαρ εξαρτάται από την διατροφική κατάσταση (καταστάσεις που ευνοούν αύξηση στους ρυθμούς σύνθεσης τριγλυκεριδίων σχετίζονται με υψηλούς ρυθμούς εκροής VLDL).

Η ενδογενής μεταφορά λιπιδίων αναφέρεται στη σύνθεση και τον καταβολισμό των VLDL και LDL (2, 4). Ο ενδοαγγειακός καταβολισμός της VLDL περιλαμβάνει την υδρόλυση της VLDL σε IDL μέσω του ενζύμου LPL. Συστατικά επιφανείας από την IDL μεταφέρονται στην HDL. Μη εστεροποιημένη χοληστερόλη (non esterified cholesterol) εστεροποιείται στην HDL μέσω της δράσης του ενζύμου λεκίθινο-χοληστέρινο-άκυλο-τρανσφεράση (Lecithin Cholesterol Acetyl

Transferase, LCAT). Η εστεροποιημένη χοληστερόλη μεταφέρεται πίσω στην IDL, οδηγώντας σε εμπλουτισμό της IDL με εστέρες χοληστερόλης. Μέρος της IDL εγκαταλείπει το πλάσμα μέσω των ηπατικών υποδοχέων της LDL, οι οποίοι συνδέονται με την απολιποπρωτεΐνη apo E. Ακολουθεί γρήγορη και συνεχής υδρόλυση των καταλοίπων πιθανώς μέσω ηπατικής λιπάσης τριγλυκεριδίων (Hepatic Lipase, HL), κατά την οποία όλες οι απολιποπρωτεΐνες εκτός από την B–100 μεταφέρονται σε άλλες λιποπρωτεΐνες. Το αποτέλεσμα είναι η σύνθεση της LDL με απολιποπρωτεΐνη B–100 στην επιφάνειά της.

1.4. Λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας

Η κατηγορία αυτή των λιποπρωτεϊνών είναι κυρίως υπεύθυνη για την εναπόθεση χοληστερόλης στις αρτηρίες (συμπεριλαμβανομένων και των στεφανιαίων αρτηριών), αποτελεί τον κύριο μεταφορέα χοληστερόλης στην κυκλοφορία και εμφανίζεται ως το τελικό προϊόν της υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων της VLDL (VLDL – TG). Παρά το γεγονός, ότι από τη μια μεριά, τα μεγάλα μόρια της VLDL σχετίζονται με την παραγωγή μικρών και πυκνών LDL μορίων (small and dense LDL particles), το μέγεθος των μορίων της VLDL αποτελεί επίσης σημαντικό καθοριστή για την περίπτωση της άμεσης απομάκρυνσης της IDL από το ήπαρ ή τον περαιτέρω καταβολισμό της σε LDL. Η IDL που προέρχεται από μεγάλα μόρια VLDL φαίνεται ότι απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω του ήπατος, ενώ τα μικρά μόρια VLDL είναι περισσότερο πιθανόν να μετατρέπονται σε IDL (7).

Ο τύπος της απολιποπρωτεΐνης B (apo B–100), ο οποίος βρίσκεται στην επιφάνεια της LDL, αναγνωρίζεται από τους ηπατικούς και εξωηπατικούς υποδοχείς υψηλής συγγένειας με την LDL, οι οποίοι αναγνωρίζουν και την απολιποπρωτεΐνη apo E ενώ επίσης ανήκουν στους υποδοχείς που υπόκεινται σε μηχανισμό ανάδρασης. Περίπου το 70% της LDL απομακρύνεται από το πλάσμα μέσω αυτού του μηχανισμού (κυρίως από το ήπαρ), καθώς η αλληλεπίδραση της LDL και του υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη της ενδοκύττωσης και συνεπώς τον καταβολισμό των συστατικών της LDL.

Επίσης η LDL μπορεί να εισέλθει στο κύτταρο χωρίς την αναγκαιότητα της δράσης υποδοχέα, λόγω του γεγονότος της παρόμοιας σύστασης της με αυτή των κυτταρικών μεμβρανών. Η εισροή της επηρεάζεται μόνο από την εξωκυτταρική συγκέντρωση της χοληστερόλης, καθώς με αυτό τον τρόπο η χοληστερόλη εισρέει ανεξέλεγκτα στο εσωτερικό του κυττάρου χωρίς την παρουσία μηχανισμού ανάδρασης.

Οι εναπομείναντες LDL μετατρέπονται στο πλάσμα και απομακρύνονται από τους "καθαριστές" υποδοχείς (οι υποδοχείς αυτοί δεν υπόκεινται σε μηχανισμό ανάδρασης, ενώ η αγγλική

ορολογία τους είναι "scavenger receptors") στα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (8). Τα επίπεδα της LDL πλάσματος επηρεάζονται από τον αριθμό των υποδοχέων της LDL, ο οποίος με τη σειρά του ρυθμίζεται από τις ανάγκες του κυττάρου για χοληστερόλη. Όταν αυτή η ανάγκη είναι μικρή, τα κύτταρα δημιουργούν λιγότερους υποδοχείς και απομακρύνουν την LDL με μειωμένο ρυθμό. Ως αποτέλεσμα αυτών των κυτταρικών γεγονότων, ο ρυθμός που απομακρύνεται η LDL από το πλάσμα μειώνεται, οπότε αναλογικά παρατηρείται μια ανταποκρινόμενη αύξηση της LDL στο πλάσμα. Με τον τρόπο αυτό, αυξημένα επίπεδα LDL οδηγούν σε αυξημένο ρυθμό αθηρογένεσης.

1.5. Λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας

Οι HDL αποτελούν τα μικρότερα λιποπρωτεϊνικά μόρια και μεταφέρουν το 20 – 30% της χοληστερόλης στο πλάσμα, κυρίως ως εστέρες χοληστερόλης στο κεντρικό λιπιδικό πυρήνα. Παίρνουν μέρος στην διαδικασία δημιουργίας μορίων χυλομικρών και VLDL, όπως και στη ρύθμιση της ομοιόστασης της χοληστερόλης μέσω του σημαντικού ρόλου που κατέχουν στην "αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης" (2). Το τρίτο μεταβολικό σύστημα των λιποπρωτεϊνών παρέχει έναν μηχανισμό μέσω του οποίου η χοληστερόλη των περιφερικών ιστών μπορεί να εκκριθεί. Οι γεννώμενες HDL, οι οποίες συντίθενται στο ήπαρ και το έντερο, δέχονται μη εστεροποιημένη χοληστερόλη από εξωηπατικά κύτταρα. Η ελεύθερη χοληστερόλη εστεροποιείται μέσω του ενζύμου LCAT, χρησιμοποιώντας απολιποπρωτεΐνη A–I ως συμπαράγοντα και μεταφέρεται στον πυρήνα της HDL. Η τελική μορφή της HDL δημιουργείται με την προσθήκη συστατικών επιφανείας προερχόμενα από τον καταβολισμό των χυλομικρών και της VLDL (κατά το στάδιο της μετατροπής της HDL_3 σε HDL_2). Η αποδοτικότητα της μεταφοράς χοληστερόλης από τα κύτταρα στο ήπαρ είναι σημαντική για το σύνολο του μεταβολισμού της χοληστερόλης και σχετίζεται με την ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης.

1.6. Ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων

Η λειτουργία του συστήματος αυτού στηρίζεται στην διαδικασία μεταφοράς τριγλυκεριδίων από τα χυλομικρά και τις VLDL στις LDL και HDL, ενώ συγχρόνως πραγματοποιείται προς την αντίθετη κατεύθυνση μεταφορά εστέρων χοληστερόλης. Ως αποτέλεσμα του παραπάνω συστήματος, τα χυλομικρά, οι VLDL και τα υπολλείματά τους εμπλουτίζονται με χοληστερόλη, ενώ οι LDL και HDL με τριγλυκερίδια. Η ηπατική λιπάση, η οποία προκαλεί υδρόλυση των τριγλυκεριδίων έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό μικρών και πυκνών LDL (ιδιαίτερα αθηρογόνα μόρια), καθώς και την μετατροπή HDL_3 σε HDL_2, αλλά και τον σχηματισμό εμπλουτισμένων με τριγλυκερίδια HDL_2.

Το υπεύθυνο ένζυμο για την ανταλλαγή των τριγλυκεριδίων και των εστέρων χοληστερόλης μεταξύ των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και της HDL_2 είναι η πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (cholesterol ester transfer protein, CETP). Αυξημένη δραστηριότητα της CETP, και/ή αυξημένη ποσότητα υποστρώματος για την CETP, οδηγεί σε σημαντικό εμπλουτισμό των υπολλειμάτων των χυλομικρών και της IDL με εστέρες χοληστερόλης. Επίσης όσον αφορά τα υπολλείματα των χυλομικρών, η ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους τους και την δημιουργία άλλων αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών. Αυτό το σημείο έχει ιδιαίτερη σημασία στη νηστεία και στις μεταγευματικές λιπιδαιμικές καταστάσεις που αναφέρονται παρακάτω.

1.7. Νηστεία και μεταγευματικές λιπιδαιμικές καταστάσεις

Έχει παρατηρηθεί ότι ορισμένοι ασθενείς οι οποίοι ανέπτυξαν καρδιαγγειακό επεισόδιο (cardiac artery disease, CAD) είχαν ελαφρώς ή μέτρια ανεβασμένα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος και τριγλυκεριδίων σε νηστεία, ενώ η μεταγευματική αύξηση των τριγλυκεριδίων ήταν υψηλότερη σε σχέση με αυτή των φυσιολογικών "μαρτύρων", πράγμα το οποίο δείχνει ότι τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, σε μεταγευματικό στάδιο, μπορεί να εμφανίζονται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακού επεισοδίου (7).

Με τον όρο "μεταγευματική λιπαιμία" (postprandial lipidemia) εννοούμε την μεταβολή του συστήματος μεταφοράς λιπιδίων, από ένα εξισορροπημένο στάδιο νηστείας, η οποία μεταβολή προκαλείται μέσω χορήγησης γεύματος περιεκτικότητας σε λίπος και διαρκεί για 6 – 10 ώρες μετά την κατανάλωση του γεύματος. Έχει διαπιστωθεί ότι κάθε προσπάθεια για κατανόηση του λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού και του κινδύνου ανάπτυξης CAD μονάχα ερμηνεύοντας τα λιπιδολογικά στοιχεία που ελήφθησαν από το στάδιο νηστείας πιθανότατα δεν έχει αποτέλεσμα.

Οι λιποπρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις στο μεταγευματικό στάδιο δίνονται στο **Σχήμα 6**. Σύμφωνα με το σχήμα, μια ανώμαλη ανταπόκριση τριγλυκεριδίων σε ένα γεύμα κρύβει κίνδυνο για CAD διότι, από τη μια μεριά, τα εμπλουτισμένα με εστέρες χοληστερόλης υπολλείματα χυλομικρών και οι μικρότερες και πυκνότερες LDL απομακρύνονται σε μικρό βαθμό από τους ηπατικούς υποδοχείς αλλά μπορούν να προσληφθούν από το αρτηριακό τοίχωμα, και από την άλλη μεριά, εξαιτίας των μειωμένων επιπέδων HDL_2 (λόγω αυξημένης υδρόλυσης των HDL – TG από την ηπατική λιπάση), θα υπάρξουν αντίθετες συνέπειες για το σύστημα "αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης". Συμπερασματικά η ιδανική δίαιτα για πρόληψη CAD χρειάζεται να χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας και τριγλυκεριδίων, αυξημένες συγκεντρώσεις HDL χοληστερόλης, υπεροχή της LDL στον τύπο των μεγάλων

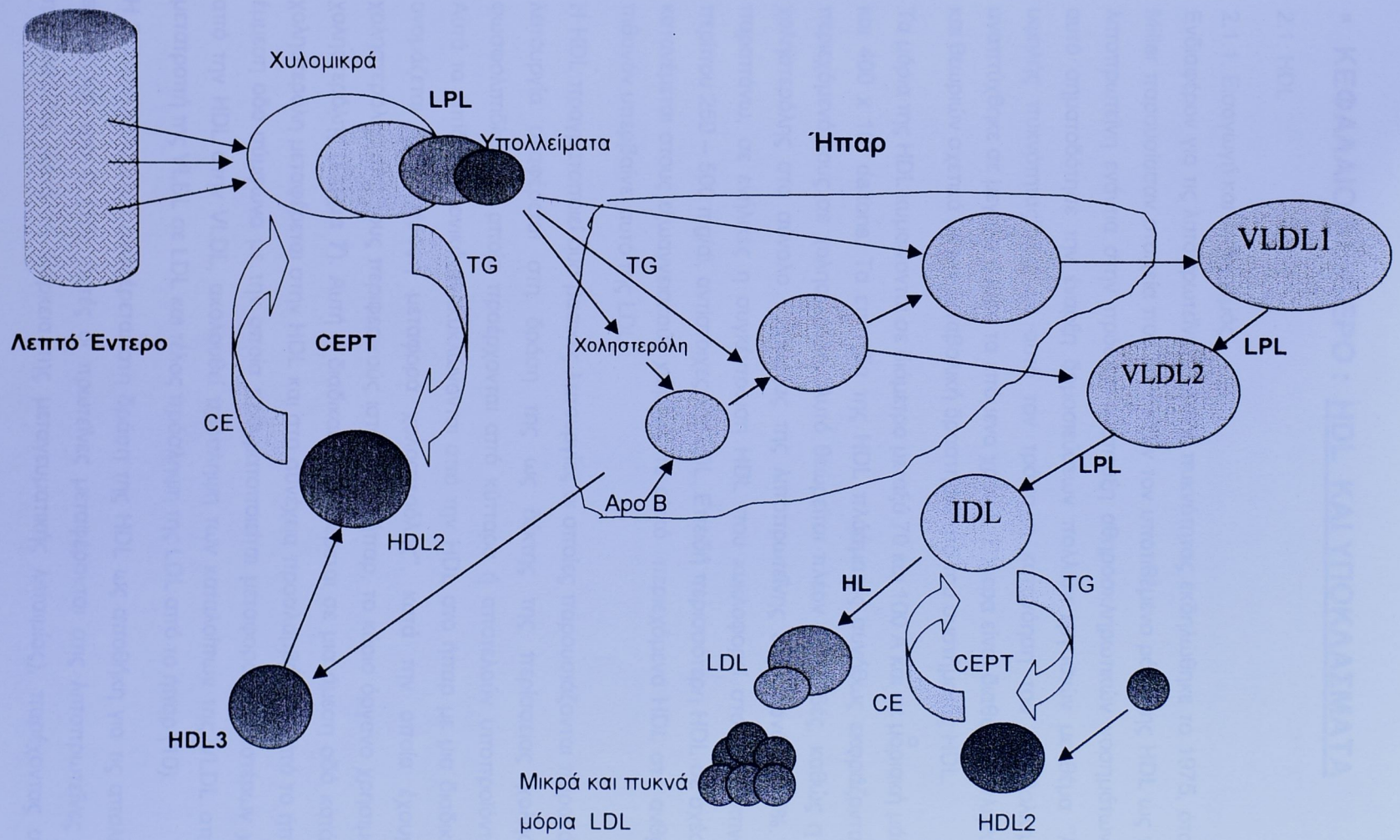
μορίων, αμβλυμένη μεταγευματική αντίδραση σε χορήγηση γεύματος και τέλος διατήρηση χαμηλής επιδεκτικότητας της LDL σε οξείδωση.

1.8. Λιποπρωτεΐνες, λιπίδια και πρόγνωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο

Η ολική χοληστερόλη πλάσματος, η LDL χοληστερόλη και η HDL χοληστερόλη αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς για τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (2). Οι δύο πρώτες σχετίζονται θετικά, ενώ η HDL – C σχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο CHD. Η HDL_2 αποτελεί καλύτερο προγνωστικό για τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (Coronary Heart Disease, CHD) σε σχέση με την ολική HDL – C ή την HDL_3. Οι μικρότερες LDL θεωρούνται πιο αθηρογόνες από τις μεγαλύτερες.

Οι λόγοι LDL – C / HDL – C και ολικής - C / HDL – C συχνά εξετάζονται ως εκτίμηση του κινδύνου για CHD. Ο λόγος LDL – C / HDL – C παρέχει πληροφορίες για την σχετική αναλογία της χοληστερόλης που μεταφέρθηκε στο ανεπιθύμητο σε αντιδιαστολή με το επιθυμητό λιποπρωτεϊνικό κλάσμα. Ένας υψηλός λόγος LDL – C / HDL – C σχετίζεται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού επεισοδίου. Ο λόγος ολικής - C / HDL – C παρέχει πληροφορίες σχετικά με την αναλογία της ολικής - C που μεταφέρεται από το κλάσμα της HDL. Αυτός ο λόγος έχει δειχθεί ότι είναι σταθερός και σημαντικός δείκτης κινδύνου για CHD. Από τη στιγμή που η LDL – C παραλληλίζει την ολική – C, οι λόγοι των LDL – C / HDL – C και ολικής - C / HDL – C παρέχουν παρόμοιες πληροφορίες (2).

Το National Cholesterol Education Program' s Adult Treatment Panel συνιστά την εκτίμηση αρχικά της ολικής χοληστερόλης πλάσματος. Ένα αυτή είναι υψηλότερη από 240 mg / dl, τότε απαιτείται ανάλυση λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης. Επίπεδα LDL - C μεταξύ 130 και 159 mg / dl, βάζει το άτομο σε κίνδυνο, ενώ επίπεδα >= 160 mg / dl αποτελεί δείκτη υψηλού κινδύνου για CHD. Ακόμη επίπεδα HDL – C < 35 mg / dl αποτελεί παράγοντα κινδύνου για CHD. Τέλος οι απολιποπρωτεΐνες του ορού μπορεί να παρέχουν πιο αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο CHD σε σχέση με τα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες πλάσματος (κυρίως οι απολιποπρωτεΐνες A–I, A–II, B, E).



Σχήμα 6. Οι λιποπρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις στο μεταγευματικό στάδιο

▪ ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ : HDL ΚΑΙ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΑ

2.1. HDL

2.1.1. Εισαγωγή και καθορισμός

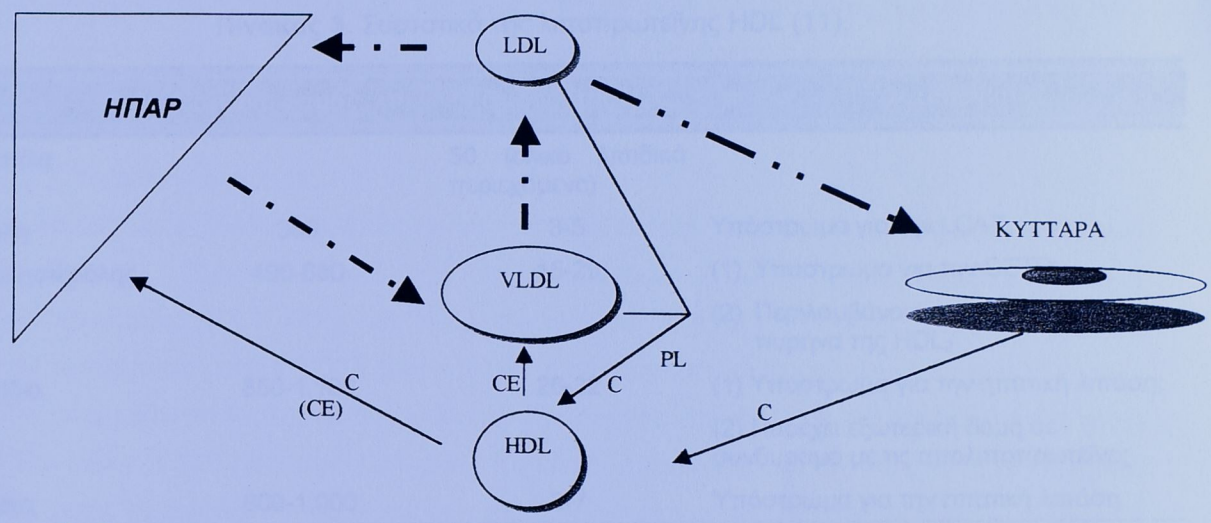
Ενδιαφέρον για τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας εκδηλώθηκε το 1975, όταν οι Miller και Miller παρουσίασαν στοιχεία που καθόριζαν τον υποτιθέμενο ρόλο της HDL ως προστατευτική λιποπρωτεΐνη ενάντια στην πρόωρη ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών νοσημάτων (9). Το έτος αυτό σηματοδότησε την έναρξη δημοσιεύσεων πολλών εργασιών με θέμα "λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας" και με αυτό τον τρόπο η κατανόηση του μεταβολισμού της HDL αναπτύχθηκε σε μεγάλο βαθμό τα επόμενα χρόνια. Σήμερα είναι διαθέσιμα πληθώρα στοιχείων και θεωριών σχετικά με την μεταβολική δραστηριότητα του συστήματος HDL.

Τα μόρια της HDL κυμαίνονται σε διάμετρο μεταξύ 70 και 100 Å και σε μοριακή μάζα μεταξύ 200 και 400 x 10^3 daltons. Τα επίπεδα της HDL πλάσματος συνήθως εκφράζονται με βάση το περιεχόμενό τους σε χοληστερόλη. Αυτό θεωρείται πλέον ανακριβές, καθώς η συμβολή της χοληστερόλης στο σύνολο της μάζας της λιποπρωτεΐνης είναι μονάχα 15%. Με βάση τα παραπάνω, σε ενήλικες η συγκέντρωση HDL που κυκλοφορεί στο ανθρώπινο σώμα είναι περίπου 250 – 500 mg/dl, αντίστοιχες της LDL. Επειδή περισσότερη HDL σε σχέση με την LDL κατανέμεται στους εξωαγγειακούς χώρους, το ολικό περιεχόμενο HDL στο ανθρώπινο σώμα πιθανόν υπερβαίνει αυτό της LDL.

Η HDL πραγματοποιεί δύο βασικές λειτουργίες οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω. Η πρώτη λειτουργία αναφέρεται στη δράση της ως δέκτης της περίσσειας χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων, τα οποία προέρχονται από κύτταρα ή αποτελούν υποπροϊόντα λιπόλυσης. Αυτά τα λιπίδια κανονικά ανακυκλώνονται από την HDL στο ήπαρ με μια διαδικασία η οποία ονομάζεται " αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης", κατά την οποία έχουμε μεταφορά χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ, το κύριο όργανο χρησιμοποίησης της χοληστερόλης (**Σχήμα 7**). Αυτή η διαδικασία αναφέρεται σε μια άμεση οδό κατά την οποία η χοληστερόλη μεταφέρεται στην HDL και στη συνέχεια προσλαμβάνεται από το ήπαρ και σε μια έμμεση οδό σύμφωνα με την οποία πραγματοποιείται μεταφορά των εστέρων χοληστερόλης από την HDL στην VLDL, ακολουθεί πρόσληψη των καταλοίπων της VLDL από το ήπαρ ή μετατροπή της VLDL σε LDL και τέλος πρόσληψη της LDL από το ήπαρ (10).

Η δεύτερη λειτουργία αναφέρεται στη δράση της HDL ως αποθήκη για τις απολιποπρωτεΐνες apo E και apo C (10). Αυτές οι πρωτεΐνες μεταφέρονται στις λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια (κατά τη διάρκεια της μεταγευματικής λιπαιμίας), παρέχοντας σήμα για την

ενεργοποίηση της λιπόλυσης (το ένζυμο LPL ενεργοποιείται μέσω της απολιποπρωτεΐνης C – II) ή στοχεύει σε πληροφορίες οι οποίες επιτρέπουν την πρόσληψη υπολλειμάτων λιποπρωτεϊνών που έχουν υποστεί λιπόλυση μέσω υποδοχέων του ήπατος (η απολιποπρωτεΐνη Ε ελκύεται από τα υπολλείματα χυλομικρών ή VLDL και δρα ως σύνδεσμος για την πρόσληψη αυτών των μορίων μέσω των υποδοχέων του ήπατος).



Σχήμα 7. Λειτουργία της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης της HDL. Οι έντονες διακεκκομένες γραμμές αντιπροσωπεύουν έκκριση μορίων, αλληλομετατροπή, ή καταβολισμό. Οι λεπτές γραμμές αντιπροσωπεύουν καθαρή κίνηση λιπιδίων.

2.1.2. Δομή και σύνθεση

2.1.2.1. Λιπίδια και πρωτεΐνες

Η κυκλοφορούσα HDL αποτελείται από σφαιρικά μόρια τα οποία συμμορφώνονται με τη γενική "λιπιδικού πυρήνα" δομή των λιποπρωτεϊνών (**Πίνακας 3**) (9). Σε άτομα με φυσιολογικά τριγλυκερίδια, το κύριο συστατικό του "λιπιδικού πυρήνα" των HDL είναι οι εστέρες της χοληστερόλης. Επίσης σημαντική είναι και η παρουσία διαφόρων συγκεντρώσεων τριγλυκεριδίων, οι οποίες εξαρτώνται από την έκταση της μεταφοράς τριγλυκεριδίων από τις πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες στο πλάσμα και από τα αρχικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων πλάσματος. Η εξωτερική επιφάνεια της HDL αποτελείται από φωσφολιπίδια, ελεύθερη χοληστερόλη και απολιποπρωτεΐνες. Έχει παρατηρηθεί ότι το 80-85% του όγκου της HDL βρίσκεται στην περιοχή της επιφάνειας, πράγμα το οποίο δείχνει ότι ακόμη και η σφαιρική HDL είναι απαραιτήτως λιποπρωτεΐνη "επιφανείας".

Σε αναλογία με τις λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια, λίγα μόρια εστέρων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων είναι παρόντα στην επιφάνεια, καθώς περίπου το 40% των μορίων της

ελεύθερης χοληστερόλης βρίσκονται στον πυρήνα. Οι εστέρες χοληστερόλης και τα τριγλυκερίδια που βρίσκονται στην επιφάνεια μπορεί να αντιπροσωπεύουν τα μόρια τα οποία είναι διαθέσιμα για τις αντιδράσεις μεταφοράς λιπιδίων, ενώ η επιφάνεια μπορεί να αποτελεί τη θέση υδρόλυσης τριγλυκεριδίων μέσω λιπασών που σχετίζονται με κύτταρα. Η παρουσία ελεύθερης χοληστερόλης στον πυρήνα αυξάνει σημαντικά την ικανότητα της HDL να δέχεται αυτά τα μόρια από άλλες λιποπρωτεΐνες καθώς και από τα κύτταρα (9).

Πίνακας 3. Συστατικά της λιποπρωτεΐνης HDL (11).

Συστατικό	Μοριακό βάρος (kd)	% Βάρος (της HDL)	Λειτουργία
Λιπίδια		50 (ολικό λιπιδικό περιεχόμενο)	
Χοληστερόλη	386	3-5	Υπόστρωμα για την LCAT
Εστέρες χοληστερόλης	490-680	15-20	(1) Υπόστρωμα για την CETP; (2) Περιλαμβάνουν τον εσωτερικο πυρήνα της HDL_2
Φωσφολιπίδια	850-1,100	26-32	(1) Υπόστρωμα για την ηπατική λιπάση; (2) Παρέχει εξωτερική δομή σε συνδυασμό με τις απολιποπρωτεΐνες
Τριγλυκερίδια	800-1,000	2-7	Υπόστρωμα για την ηπατική λιπάση
Απολιποπρωτεΐνες		50 (ολικό πρωτεϊνικό περιεχόμενο)	
A-I	28	-	(1) Απαραίτητο δομικό συστατικό; (2) Συνένζυμο για την LCAT
A-II	8.5	-	Απροσδιόριστη
A-IV	46	-	Προωθεί την εισροή χοληστερόλης στο λιποκύτταρο?
C-I	6.5	-	Αναστέλλει την πρόσληψη της β-VLDL
C-II	9	-	Ενεργοποιητής της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης
C-III	9	-	Αναστέλλει την πρόσληψη των καταλοίπων της VLDL
D	32	-	Απροσδιόριστη
E	35	-	Σύνδεσμος του υποδοχέα της LDL και της πρωτεΐνης που σχετίζεται με τον υποδοχέα της LDL

Οι κύριες πρωτεΐνες του πρωτεϊνικού περιεχομένου της HDL είναι οι απολιποπρωτεΐνες A-I και A-II (12). Υπάρχει επίσης ποικιλία υποδιαίστερων αλλά μεταβολικά σημαντικών

απολιποπρωτεϊνών στην HDL οι οποίες ονομάζονται απολιποπρωτεΐνες Ε και C (C-I, C-II, C-III). Σχετικά με την απολιποπρωτεΐνη A-I, έχει αναφερθεί ότι το μεγαλύτερο ποσοστό της βρίσκεται στην HDL, ενώ επίσης έχει βρεθεί ότι ενεργοποιεί το ένζυμο LCAT, το οποίο είναι υπεύθυνο για την εστεροποίηση της χοληστερόλης στο πλάσμα (9). Η απολιποπρωτεΐνη A-II εμφανίζει παρόμοια συμπεριφορά με την apo A-I και συσχετίζεται κυρίως με την HDL. Συγκεκριμένα, ενσωματώνεται στην HDL και ανταλλάσεται μεταξύ HDL_2 και HDL_3. Τέλος έχει παρατηρηθεί ότι το 50% της μάζας των απολιποπρωτεϊνών C πλάσματος βρίσκονται στην HDL (σε άτομα με φυσιολογικές τιμές λιπιδίων), ενώ ακόμη αναφέρεται ότι αντικαθιστούν την apo A-I στην HDL (9,12).

2.1.2.2. Υποκατηγορίες HDL

Τα αποτελέσματα πολλών μελετών έχουν επιβεβαιώσει την παρουσία πολλών υποκατηγοριών της HDL (9). Σύμφωνα λοιπόν με τα αποτελέσματα αυτά, η HDL χωρίζεται σε 3 υποπληθυσμούς: HDL1, HDL_2, και HDL_3. Το κλάσμα της HDL , το οποίο κυμαίνεται σε ένα εύρος πυκνότητας μεταξύ 1,063 g/ml και 1,21 g/ml, συντίθεται μια ετερογενή κατανομή μορίων τα οποία χωρίζονται κυρίως σε δύο κλίμακες πυκνότητας: την HDL_2 (1.063 g/ml έως 1.125 g/ml) και την HDL_3 (1.125 g/ml έως 1.21 g/ml). Οι κύριοι υποπληθυσμοί της HDL είναι οι HDL_2 και HDL_3 χωρίς αμφιβολία και είναι παρόντες στο πλάσμα των περισσοτέρων ζωικών ειδών. Τα χαρακτηριστικά της δομής και ο καθορισμός των υποκλασμάτων της HDL αναφέρονται σε ειδική παράγραφο για τα υποκλάσματα της HDL παρακάτω.

2.1.3. Έκκριση, ανασύσταση στο πλάσμα και καταβολισμός της HDL

Οι κύριες απολιποπρωτεΐνες της HDL συνθέτονται στο ήπαρ και στο λεπτό έντερο (apo A-I, apo A-II). Έχει αποδειχθεί μέσω ερευνών ότι η ποσότητα apo A-I στα κύτταρα του εντέρου, καθώς και η μεταφορά της apo A-II στην λέμφο αυξάνει σημαντικά κατά την διάρκεια της απορρόφησης του λίπους. Αυτές οι πρωτεΐνες μπορούν να εκκριθούν μαζί με λιπίδια ως πρόδρομη HDL, αλλά και επίσης πιθανώς ως ελεύθερες απολιποπρωτεΐνες. Οι νεοσυντιθέμενες HDL εμφανίζονται είτε ως σφαιρικά μόρια που περιέχουν ουδέτερα λιπίδια, είτε ως δισκοειδή σωματίδια που κυρίως περιέχουν απολιποπρωτεΐνη και φωσφολιπίδια (10). Η σφαιρική HDL μπορεί να ανιχνευτεί στα εκκριτικά οργανίδια των ηπατοκυττάρων ή των εντεροκυττάρων, ένδειξη της ενδοκυττάριας συνάθροισης. Ωστόσο, οι δισκοειδείς HDL δεν ανιχνεύονται εντός των κυττάρων και πιθανώς συντίθενται εξωκυτταρικά, π.χ. μέσω υδρόλυσης των νεοεκκρινόμενων HDL πλούσιων σε τριγλυκερίδια (10). Ένα κύριο μέρος των απολιποπρωτεϊνών και φωσφολιπιδίων οι οποίες προορίζονται να γίνουν HDL, αρχικά εκκρίνονται στα μεγάλα μόρια VLDL και στα

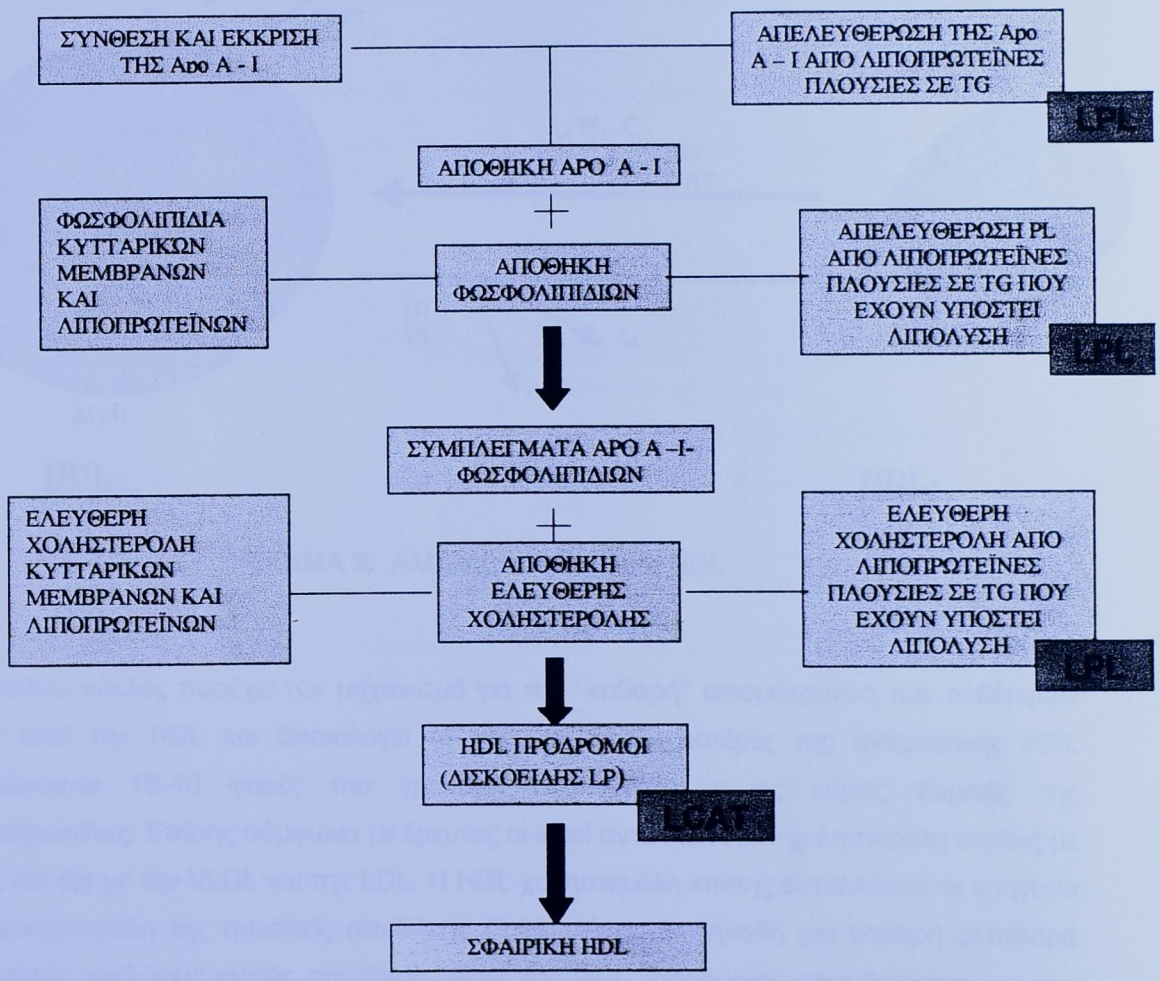
χυλομικρά. Κατά την διάρκεια της λιπόλυσης αυτών των μορίων, λιπίδια στην επιφάνειά τους (φωσφολιπίδια και χοληστερόλη) και πρωτεΐνες (apo A-I, apo A-II, apo Cs) μεταφέρονται στην HDL.

Οι πρόδρομες HDL καθορίζονται ως συμπλέγματα φωσφολιπιδίων- ελεύθερης χοληστερόλης τα οποία συντίθενται in vivo και μπορούν να μετατραπούν σε σφαιρικά μόρια μέσω της δράσης της LCAT (9). Τρεις διαδικασίες θα πρέπει να θεωρηθούν ως πηγές των πρόδρομων HDL: α) άμεση έκκριση δισκοειδών υψηλής πυκνότητας δομών από ηπατικά και εντερικά κύτταρα ("νεοσυντιθέμενα" μόρια HDL) β) μεταφορά λιπιδίων και πρωτεϊνών τα οποία απελευθερώνονται κατά την λιπόλυση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών ("υπολλείματα επιφανείας") γ) απόσπαση απολιποπρωτεϊνών από λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε TG ή απόσπαση ελεύθερων απολιποπρωτεϊνών από κύτταρα που συνθέτουν και εκκρίνουν απολιποπρωτεΐνες (**Σχήμα 8**). Η τελευταία πηγή των πρόδρομων HDL θεωρεί ότι αμέσως μετά την απόσπαση μιας απολιποπρωτεΐνης, αυτή σχηματίζει ένα σύμπλεγμα με φωσφολιπίδια (κυρίως φωσφατιδυλοχολίνη) προερχόμενη από κύτταρα ή λιποπρωτεΐνες. Η πηγή αυτή των πρόδρομων HDL είναι και η σημαντικότερη καθώς είναι συμβατή και με τις δύο προηγούμενες πηγές, προβλέπει ότι η σύνθεση της HDL εξαρτάται από την έκκριση ελεύθερων απολιποπρωτεϊνών και την λιπόλυση των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια, ότι και άλλες απολιποπρωτεΐνες εκτός της apo A-I μπορούν να αποτελέσουν μέρος του συμπλέγματος απολιποπρωτεϊνών- φωσφολιπιδίων όπως οι apo C, apo E, apo A-II και τέλος προβλέπει ότι η σύνθεση των πρόδρομων HDL προϋποθέτει την παροχή τόσο απολιποπρωτεϊνών όσο και φωσφολιπιδίων.

Η μεταφορά των λιπιδίων μεταξύ της HDL, των λιποπρωτεϊνών και των κυττάρων φαίνεται σχηματικά στο **Σχήμα 7**. Η λιπόλυση των χυλομικρών και των VLDL μέσω της LPL έχει ως αποτέλεσμα μια καθαρή μεταφορά φωσφολιπιδίων στην HDL. Ελεύθερη χοληστερόλη διαχέεται μέσα στην HDL από άλλες λιποπρωτεΐνες , ερυθροκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Το ένζυμο LCAT χρησιμοποιεί φωσφολιπίδια και χοληστερόλη και οδηγεί σε εισροή περισσοτέρων φωσφολιπιδίων και χοληστερόλης στην HDL. Ακόμη εστέρες χοληστερόλης που σχηματίστηκαν εντός της HDL μεταφέρονται σε μεγάλο ποσοστό σε λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια μέσω του ενζύμου CETP (Cholesterol Esters Transfer Protein). Το συγκεκριμένο ένζυμο διευκολύνει την ανταλλαγή ουδέτερων λιπιδίων και φωσφολιπιδίων μεταξύ των λιποπρωτεϊνών, ενώ η δραστηριότητα της επαυξάνεται μέσω της λιπόλυσης. Επίσης έχει ως αποτέλεσμα μια καθαρή ανταλλαγή των εστέρων χοληστερόλης της HDL και LDL με τα τριγλυκερίδια των VLDL ή των χυλομικρών. Στη συνέχεια η πλούσια σε τριγλυκερίδια HDL μπορεί να υδρολυθεί μέσω

της ηπατικής λιπάσης, με αποτέλεσμα την απομάκρυνση των λιπιδίων τόσο στο κέντρο όσο και στην επιφάνεια της (10).

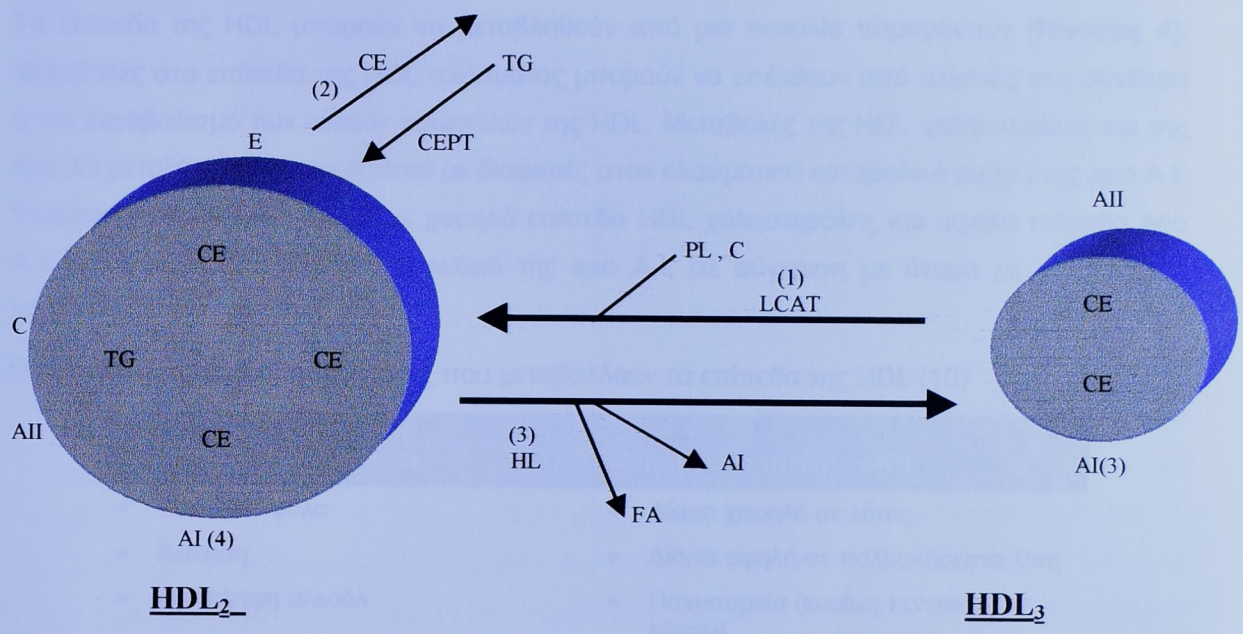
ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΥΨΗΛΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ



ΣΧΗΜΑ 8. Σχηματική αναπαράσταση της σύνθεσης HDL.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, πραγματοποιείται μια κυκλική μεγέθυνση της HDL εξαιτίας της εισροής λιπιδίων και της δράσης της LCAT (**Σχήμα 9**, Βήμα 1), η οποία ακολουθείται από ανταλλαγή εστέρων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (Βήμα 2), και στη συνέχεια έχουμε μια συρρίκνωση της HDL ως αποτέλεσμα υδρόλυσης τριγλυκεριδίων και φωσφολιπιδίων από την ηπατική λιπάση (Βήμα 3). Ακόμη η μετατροπή της HDL_2 σε HDL_3, επίσης συνοδεύεται με

απώλεια apo A-I. Η ισορροπία αυτού του κύκλου μπορεί να ανατραπεί προς μεγαλύτερες HDL κατά την διάρκεια μεταγευματικής λιπαιμίας, ή προς μικρότερες HDL κατά την διάρκεια νηστείας (10).



ΣΧΗΜΑ 9. Αλληλομετατροπή της HDL.

Ο παραπάνω κύκλος παρέχει τον μηχανισμό για την "καθαρή" απομάκρυνση των ουδέτερων λιπιδίων από την HDL και δικαιολογεί το γεγονός ότι οι εστέρες της ανθρώπινης HDL ανακυκλώνονται 10-40 φορές πιο γρήγορα σε σχέση με τις κύριες δομικές της απολιποπρωτεΐνες. Επίσης σύμφωνα με έρευνες οι ιστοί ανταλλάσσουν χοληστερόλη κυρίως με την HDL και όχι με την VLDL και την LDL. Η HDL χοληστερόλη επίσης ανταλλάσσεται γρήγορα με την χοληστερόλη της ηπατικής αποθήκης (9,10). Υπάρχει δηλαδή μια καθαρή μεταφορά χοληστερόλης από τους ιστούς στο ήπαρ μέσω της HDL, παρόμοιας σπουδαιότητας με την καθαρή μεταφορά των εστέρων χοληστερόλης της HDL μέσω των VLDL και LDL στο ήπαρ. Οι μεγάλες, πλούσιες σε εστέρες χοληστερόλης HDL_2 που περιέχουν apo E μπορούν επίσης να απομακρυνθούν μέσω ενδοκύττωσης διαμέσου υποδοχέων η οποία διευκολύνεται από τους ηπατικούς LDL υποδοχείς. Ο μηχανισμός της εκλεκτικής πρόσληψης εστέρων χοληστερόλης από την HDL δεν είναι απολύτως κατανοητός, αλλά δεν σχετίζεται με την ενδοκύττωση

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

διαμέσου υποδοχέων (10). Ακόμη χρειάζεται να εξακριβωθεί ο ρόλος των κυτταρικών πρωτεϊνών δέσμευσης των HDL_3 στον μεταβολισμό της HDL (9).

2.1.4. Μηχανισμοί μεταβολής HDL – C και απολιποπρωτεϊνών

Τα επίπεδα της HDL μπορούν να μεταβληθούν από μια ποικιλία παραγόντων (**Πίνακας 4**). Μεταβολές στα επίπεδα της HDL πλάσματος μπορούν να επέλθουν από αλλαγές στη σύνθεση ή τον καταβολισμό των κύριων πρωτεϊνών της HDL. Μεταβολές της HDL χοληστερόλης και της apo A-I μεταξύ ατόμων σχετίζονται με διαφορές στον κλασματικό καταβολικό ρυθμό της apo A-I. Υπερτριγλυκεριδαιμικά άτομα με χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και υψηλά επίπεδα apo A-I έχουν αυξημένο καταβολικό ρυθμό της apo A-I, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικά λιπίδια (10).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Μερικοί παράγοντες που μεταβάλλουν τα επίπεδα της HDL (10)

Αυξημένα επίπεδα HDL	Μειωμένα επίπεδα HDL
• Γυναικείο φύλο	• Δίαιτα χαμηλή σε λίπος
• Άσκηση	• Δίαιτα υψηλή σε πολυακόρεστα λίπη
• Πρόσληψη αλκοόλ	• Παχυσαρκία (κυρίως κεντρικού τύπου)
• Νικοτινικό οξύ, φιμπράτες, φαινυτοϊνη	• Προβουχόλη, β–αναστολείς, προγεστίνες, και ανδρογόνα
• Οιστρογόνα	• Κάπνισμα

Μεταβολές στους ρυθμούς μεταφοράς (σύνθεσης) της apo A-I μπορεί να σχετίζονται με αλλαγές στη σύνθεση και την έκκριση της apo A-I στο ήπαρ και το λεπτό έντερο. Εναλλακτικά, η παρουσία της apo A-I στην HDL μπορεί να αντικατοπτρίζει την ενδοαγγειακή παραγωγή των νεοσυντιθέμενων λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια που περιέχουν apo A-I. Είναι πιθανόν επίσης γενετικοί και διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη γενετική έκφραση της apo A-I να αποτελούν πηγή διακύμανσης των επιπέδων της apo A-I πλάσματος (9,12).

Αλλαγές στον καταβολισμό της apo A-I μπορούν να προκληθούν δευτεροπαθώς από μεταβολές του μεταβολισμού των λιπιδίων της HDL. Αυτό μπορεί να συμβαίνει όταν αύξηση των τριγλυκεριδίων ή της διαδικασίας ανταλλαγής TG-CE εντός της HDL προκαλεί πιο έντονο καταβολισμό της apo A-I, με την πρόσληψη αυξημένων ποσοτήτων apo A-I μέσω των νεφρών. Επίσης σε άτομα με γενετική έλλειψη του ενζύμου της CETP, παρατηρήθηκε αύξηση στα επίπεδα των HDL-CE και της apo A-I (10). Ακόμη, όσον αφορά τους συστηματικούς καπνιστές

με φυσιολογικά λιπίδια αίματος, έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζουν μεταγευματική μείωση στις συγκεντρώσεις των apo A-I, HDL-C, HDL-apo E και στην δραστηριότητα του ενζύμου CEPT. Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε πιθανή βλάβη της διαδικασίας αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης (13).

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο καταβολισμός της apo A-I επηρεάζεται από αλλαγές στη σύνθεση των λιπιδίων του κέντρου της HDL ή του μεγέθους της HDL. Η πλέον γνωστή αρνητική συσχέτιση μεταξύ τριγλυκεριδίων πλάσματος και HDL χοληστερόλης ή apo A-I μπορεί να συμβαίνει εν μέρει εξαιτίας επιταχυνόμενης μεταφοράς CE από την HDL σε λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια, με δευτεροπαθή μείωση των επιπέδων της apo A-I εξαιτίας αυξημένου καταβολισμού.

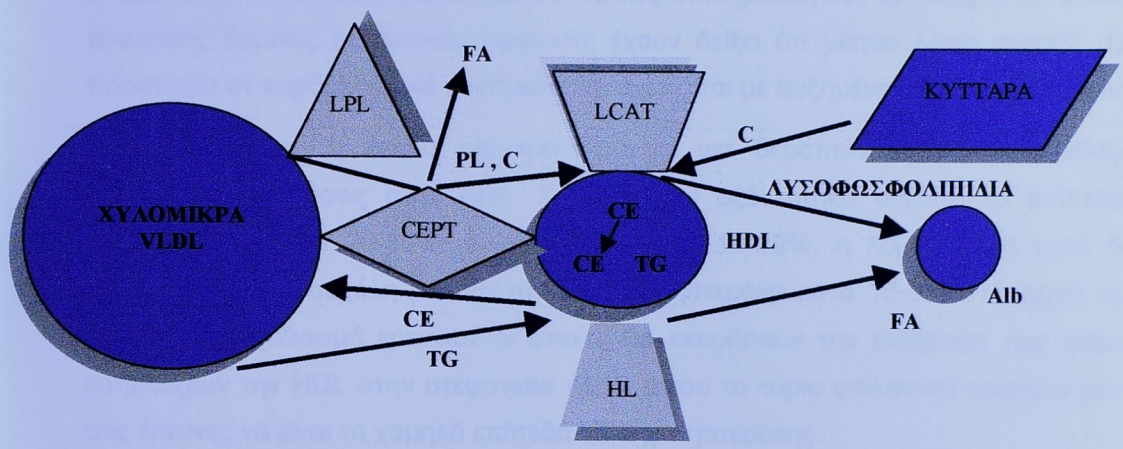
2.1.5. Ρύθμιση HDL πλάσματος από λιπάσες και πρωτεΐνες μεταφοράς λιπιδίων

Πολλοί από τους κύριους παράγοντες οι οποίοι ρυθμίζουν τα επίπεδα της HDL δρουν μεταβάλλοντας τις δραστηριότητες των ενζύμων που μεσολαβούν στην ενδοαγγειακή παραγωγή της HDL π.χ. LPL, HL, και CEPT (**Σχήμα 10**) (10). Η γενετική απουσία καθενός από αυτά τα ένζυμα αποδεικνύει τη σημασία του μεταβολισμού της HDL. Το ένζυμο LPL είναι υψηλότερο στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και αυξάνεται λόγω πολλών παραγόντων γνωστών ότι αυξάνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης (**Πίνακας 4**). Σε μερικές περιπτώσεις η αύξηση της δραστηριότητας της LPL προκαλεί αύξηση στην HDL χοληστερόλη. Η αύξηση της HDL χοληστερόλης που σχετίζεται με χρόνια πρόσληψη αλκοόλ μπορεί να συμβαίνει εξαιτίας αυξημένης λιπόλυσης των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια, σχετιζόμενη με αυξημένη δραστηριότητα της LPL στο λιπώδη ιστό. Η δραστηριότητα της HL σχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, είναι χαμηλότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και αυξάνεται από τα ανδρογόνα ενώ μειώνεται από τα οιστρογόνα.

Αποτελέσματα ερευνών έδειξαν ότι ο λόγος της HDL_2/HDL_3 και η μάζα της HDL χοληστερόλης μπορεί να επηρεάζονται από φυσιολογικές μεταβολές των επιπέδων του ενζύμου CETP. Επίσης ο ρυθμός της μεταφοράς ουδέτερων λιπιδίων στο πλάσμα μέσω της CETP ευθύνεται για τα συνολικά επίπεδα τριγλυκεριδίων. Έτσι οι μεταβολές των ρυθμών μεταφοράς CE στο πλάσμα πιθανώς παίζει σημαντικό ρόλο στο καθορισμό των επιπέδων της HDL χοληστερόλης.

Όσον αφορά τον μοριακό μηχανισμό ρύθμισης των δραστηριοτήτων των ενζύμων LPL, HL, και CETP, έρευνες απέδειξαν ότι διατροφικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των αντίστοιχων mRNA, επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο τα αντίστοιχα επίπεδά τους στο πλάσμα. Επίσης έχει αναφερθεί ότι μεταξύ διδύμων υπάρχει ισχυρή γενετική τάση όσον αφορά την

κληρονομικότητα των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, κυρίως μέσω γενετικώς καθορισμένης μεταβολής στην δραστηριότητα της HL και όχι μέσω γενετικών μεταβολών στην LPL (10).



ΣΧΗΜΑ 10. Ενζυματική μετατροπή της HDL. Η λιπόλυση των χυλομικρών και της VLDL μέσω της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) στους ιστούς (λιπώδης, μυϊκός) έχει ως αποτέλεσμα την πρόσληψη λιπαρών οξέων (FA) μέσω των ιστών και μεταφορά φωσφολιπιδίων(PL) και χοληστερόλης(C) στην HDL. Η λεκίθινο-χολέστερο-ακέτυλο- τρανσφεράση (LCAT) χρησιμοποιεί φωσφολιπίδια και χοληστερόλη ως υποστρώματα, συνθέτοντας εστέρες χοληστερόλης (CE). Η πρωτεΐνη μεταφοράς των εστέρων χοληστερόλης (CEPT) πλάσματος διευκολύνει την μεταφορά των PL, CE, και TG, όπως άλλωστε φαίνεται. Η ηπατική λιπάση (HL) υδρολύει την HDL, PL και τα TG στο ήπαρ. Τα λυσοφωσφολιπίδια και τα FA, τα οποία σχηματίζονται από την LCAT και την HL, μπορεί να δεθούν στην αλβουμίνη (Alb) (10).

2.1.6. HDL και αθηροσκλήρυνση

Προβλήματα στη σύνθεση της apo A-I έχουν ως αποτέλεσμα πολύ χαμηλά επίπεδα HDL και πρόωρη αθηροσκλήρυνση (10). Σε αντιδιαστολή, άτομα που πάσχουν από την νόσο του Tangier ή άτομα με apo A-I_{MILANO} (λόγω μεταλάξεων που οδηγούν σε μη φυσιολογική apo A-I) εμφανίζουν φυσιολογική σύνθεση της apo A-I, μειωμένα αλλά ανιχνεύσιμα επίπεδα apo A-I στο πλάσμα, χαμηλά επίπεδα HDL και όχι σημαντική αύξηση της συχνότητας αθηροσκλήρυνσης (9,10). Ανωμαλίες στην HDL, με ή χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία, είναι πολύ συχνές σε άτομα που πάσχουν από στεφανιαία νόσο. Η υποαλφαλιποπρωτεϊναιμία είναι κοινώς οικογενής με άγνωστη αιτία. Αντίθετα, η υπεραλφαλιποπρωτεϊναιμία είναι επίσης οικογενής, προκαλείται από διάφορες αιτίες και ίσως σχετίζεται με μακροζωία. Παρά το γεγονός ότι ή υπεραλφαλιποπρωτεϊναιμία εξαιτίας έλλειψης CETP μπορεί να σχετίζεται με μακροζωία, η υπεραλφαλιποπρωτεϊναιμία εξαιτίας έλλειψης HL φαίνεται να σχετίζεται με πρόωρη

αθηροσκλήρυνση (10,11). Η διαφορά πιθανώς εντοπίζεται στις αντίθετες επιδράσεις αυτών των ασθενειών στις VLDL και LDL.

Η αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων της HDL και της συχνότητας αθηροσκληρωτικής στεφανιαίας νόσου έχει αναφερθεί σε πολλές επιδημιολογικές έρευνες (11). Επίσης αρκετές τελευταίες έρευνες σε Δυτικές κοινωνίες έχουν δείξει ότι μέτρια λήψη αλκοόλ σχετίζεται με προστασία σε καρδιαγγειακά νοσήματα και σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα HDL χοληστερόλης. Πολλά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για θεραπεία υπερτριγλυκεριδαιμίας έχουν σημαντικές επιδράσεις στην HDL. Το νικοτινικό οξύ τυπικά αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης κατά 20-30%, οι φιμπράτες κατά 10-20%, η λοβαστατίνη κατά 5-10%, ενώ αντιθέτως η προβουχόλη μειώνει την HDL χοληστερόλη κατά 15-25%. Υπάρχει όμως έντονη ανάγκη για σχεδιασμό ερευνών οι οποίες θα εκτιμήσουν την επίδραση των φαρμάκων που επηρεάζουν την HDL στην στεφανιαία νόσο, όπου το κύριο επιλεκτικό κριτήριο για την είσοδο στις έρευνες να είναι τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης.

2.1.7. Αντίστροφη σχέση μεταξύ HDL – C και στεφανιαίας νόσου

2.1.7.1. Αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης

Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, τα επίπεδα της HDL–C αποτελούν δείκτη της αποδοτικότητας του συστήματος της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης (2,9). Είναι ξεκάθαρο από μελέτες σε ανθρώπους και πειραματόζωα ότι η χοληστερόλη απομακρύνεται από τα αθηρώματα όταν τα επίπεδα της LDL-C στο πλάσμα είναι χαμηλότερα και τα επίπεδα της HDL – C είναι αυξημένα. Πιθανόν αυτός ο παλίνδρομος μηχανισμός να εμπλέκει την απομάκρυνση χοληστερόλης από την HDL. Σε έρευνες καλλιέργειας ιστών η HDL μπορεί να απομακρύνει χοληστερόλη από κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων και μακροφάγων αφρώδων κυττάρων τα οποία είναι πλούσια σε εστέρες χοληστερόλης. Αυτά τα κύτταρα επίσης εκκρίνουν apo-E και λιπίδια, αυξάνοντας την τοπική σύνθεση της HDL – apo-E, η οποία είναι αναγνωρίσιμη από το ήπαρ. Η σύνθεση αυτών των μορίων της HDL έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την αναστροφή της πορείας της αθηροσκλήρυνσης στα ποντίκια (14).

Παρά το γεγονός ότι η HDL έχει κεντρικό ρόλο στη διαδικασία της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, παραμένει άγνωστο αν η αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης υπεισέρχεται στον προστατευτικό ρόλο της HDL. Το πρόβλημα είναι ότι καμία κινητική παράμετρος δεν μπορεί να μετρήσει με ακρίβεια την αποθήκη της χοληστερόλης στο αρτηριακό τοίχωμα. Γι΄αυτό το λόγο το συγκεκριμένο ζήτημα χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση (10).

2.1.7.2. Υπόθεση αθηρογόνων υπολλειμάτων

Η υπόθεση αυτή υποστηρίζει ότι τα χαμηλά επίπεδα της HDL μπορεί να αποτελούν δείκτη της συνάθροισης των χυλομικρών ή της VLDL στο πλάσμα (9,15). Επιπρόσθετα με την διαιτητική χοληστερόλη τα υπολλείματα εμπλουτίζονται με CE που προέρχονται απο την HDL και την LDL ως αποτέλεσμα της δραστηριότητας της CETP. Η συγκέντρωση των υπολλειμάτων των χυλομικρών ή/και των VLDL μπορεί να αυξάνεται εξαιτίας της υπερπαραγωγής της VLDL, ανεπαρκούς λιπολυτικής διαδικασίας ελαττωματικής κάθαρσης μέσω υποδοχέων. Τα υπολλείματα που εμπλουτίζονται με διαιτητική χοληστερόλη και ενδογενή CE, είναι μικρά σε μέγεθος, διαπερνούν το αρτηριακό τοίχωμα και προσροφούνται από τα μακροφάγα, τα οποία μετατρέπουν σε αφρώδη κύτταρα. Τα χαμηλά επίπεδα της HDL προκύπτουν από την ανεπαρκή λιπολυτική μεταφορά των λιπιδίων στην HDL και από την αυξημένη ανταλλαγή CE-TG εξαιτίας της αύξησης των επιπέδων των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών στην κυκλοφορία του αίματος.

Τυπικό παράδειγμα συνάθροισης των αθηρογόνων υπολλειμάτων των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια αποτελεί η δυσβήταλιποπρωτεϊναιμία στους ανθρώπους (υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου II), όπου υπάρχει υπερπαραγωγή της VLDL, ελαττωματική ηπατική απομάκρυνση υπολλειμάτων, επιταχυνόμενη μεταφορά CE από την HDL προς τα υπολλείματα, και μειωμένα επίπεδα των HDL- CE. Επίσης τυπικό παράδειγμα αποτελεί και η μεταγευματική τριγλυκεριδαιμία όπου η αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων των τριγλυκεριδίων σχετίζεται ισχυρώς αρνητικά με τα επίπεδα νηστείας των HDL_2, HDL-C και apoA-I (10).

2.2 Υποκλάσματα της HDL

2.2.1. Γενικά στοιχεία

Οι HDL λιποπρωτεΐνες έχουν εδώ και πολύ καιρό χαρακτηριστεί ως μια ετερογενής ομάδα μορίων, ενώ τα υποκλάσματα της HDL έχουν εστιάσει την προσοχή των ερευνητών, καθώς ο ρόλος τους στον μεταβολισμό της HDL αλλά και στην επιδημιολογία της έχει αναγνωριστεί σε ιδιαίτερα μεγάλο βαθμό (11). Οι σύγχρονες έρευνες σχετικά με τα υποκλάσματα της HDL προσφέρουν βαθιά γνώση σχετικά με τον φυσικό προστατευτικό ρόλο της HDL και την σχέση μεταξύ του μεταβολισμού της HDL και της αθηροσκλήρυνσης, ενώ η φανερή σημασία τους προσελκύει και το ενδιαφέρον και των κλινικών.

2.2.2. Καθορισμός και δομή

Όπως ήδη αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα τα κυριότερα υποκλάσματα της HDL είναι οι HDL_2 και HDL_3. Στον **Πίνακα 5** φαίνονται τα κύρια χαρακτηριστικά αυτών, τα οποία διευκρινίζονται καλύτερα όταν λαμβάνεται υπόψη και το μοριακό περιεχόμενο λιπιδίων και πρωτεϊνών. Το περιεχόμενο των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και η μάζα των κύριων υποκλασμάτων της HDL καθορίζει και την πυκνότητά τους (9,11). Η διάμετρος του πυρήνα της HDL_2 είναι περίπου 50% μεγαλύτερη της HDL_3, έχοντας ως αποτέλεσμα πενταπλάσιο σε μέγεθος όγκο πυρήνα. Ωστόσο, η HDL_2 περιέχει 3-4 φορές περισσότερα μόρια εστέρων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων από την HDL_3. Η περιοχή της επιφάνειας της HDL_2 είναι επίσης μεγαλύτερη αυτής της HDL_3, αλλά η διαφορά είναι μόλις διπλάσια. Η διαφορά στο πρωτεϊνικό περιεχόμενο είναι μόλις 50%. Γενικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι η λιγότερο πυκνή HDL_2 έχει υψηλότερο αναλογικό περιεχόμενο χοληστερόλης, εστέρων χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων σε σχέση με την λιγότερο πυκνή HDL_3, η οποία έχει υψηλότερο περιεχόμενο απολιποπρωτεΐνης σε σχέση με την ολική μάζα. Λαμβάνοντας υπόψη το μοριακό βάρος των απολιποπρωτεϊνών, όταν ο αριθμός των μορίων των εστέρων χοληστερόλης που μεταφέρονται από ένα μόριο της HDL_2 εκφράζεται ανά ένα μόριο apo-A (A-I , A-II), αυτός ο λόγος είναι διπλάσιος του αντίστοιχου της HDL_3. Αν θεωρηθεί η ικανότητα μεταφοράς λιπιδίων μέσω πρωτεϊνών τόσο ως "απόδοση" μιας λιποπρωτεΐνης όσο και ως όχημα για της μεταφορά λίπους, τότε η HDL_2 είναι δυο φορές πιο αποδοτική από την HDL_3 (11).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Σύνθεση των υποκλασμάτων της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης.

	HDL_4* ⇄	HDL_3 ⇄	HDL_2
Μοριακό βάρος	120,000	200,000	400,000
Apo A – I	2	3	4
Apo A – II	1	1	1
Apo C	±	±	1
Φωσφολιπίδια	24	93	189
Ελεύθερη χοληστερόλη	8	11	52
Εστέρες χοληστερόλης	29	44	109
Τριγλυκερίδια	4	9	18

* Αβήταλιποπρωτεϊναιμία

Όσον αφορά τις απολιποπρωτεΐνες, το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό των μορίων της HDL είναι η apo A-I, η οποία βρίσκεται σε όλα τα υποκλάσματα της HDL. Εκτός από τη δομική της σημασία,

η apo A-I λειτουργεί και ως συνένζυμο για το ένζυμο LCAT, το οποίο καταλύει την εστεροποίηση της χοληστερόλης εντός του μορίου της HDL. Η apo A-II δεν έχει απολύτως καθορισμένη δράση, εντούτοις θεωρείται ότι οι λειτουργίες της είναι παρόμοιες της apo A-I.. Τα μόρια που περιέχουν apo A-I μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες με βάση την παρουσία ή όχι της apo A-II. Τα μόρια που περιέχουν apo A-I αλλά όχι apo A-II ορίζονται ως Lp(A-I χωρίς A-II), ενώ τα μόρια που περιέχουν apo A-I και apo A-II ορίζονται ως Lp(A-I με A-II). Η Lp(A-I χωρίς A-II) είναι βαρύτερη και περιέχει υψηλότερο περιεχόμενο χοληστερόλης. Η apo E είναι μια απολιποπρωτεΐνη πλούσια σε αργινίνη η οποία συνδέεται με υποδοχείς της LDL και με συγκεκριμένους υποδοχείς apo E στο ήπαρ. Η apo E είναι το κύριο συστατικό της HDL_1, αλλά επίσης βρίσκεται στην HDL_2, ενώ οι υποκατηγορίες της HDL πλούσιες σε apo E αυξάνονται μετά από χορήγηση χοληστερόλης. Άλλες μικρότερες αλλά σημαντικές απολιποπρωτεΐνες επίσης κατανέμονται μεταξύ των HDL_2 και HDL_3 και είναι οι apo C-I, C-II, C-II, A-IV, και D, ενώ η λειτουργία τους παραμένει άγνωστη.

Αρκετοί άλλοι διακριτοί υποπληθυσμοί της HDL έχουν περιγραφεί, ενώ η παρουσία τους στο πλάσμα έχει επιβεβαιωθεί από πολλές έρευνες. Η ονομασία HDL_1 αναφέρεται σε μια κατηγορία της HDL, η οποία αποτελείται από μόρια πλούσια σε apo –E και τα οποία είναι ελαφρύτερα και μεγαλύτερα από την HDL_2, ενώ έχουν υψηλότερο περιεχόμενο σε χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης (αναλογικά ως προς την ολική μάζα) σε σχέση με την HDL_2 και HDL_3. Η HDL_1 έχει ανιχνευτεί στο ανθρώπινο πλάσμα, έχει διάμετρο 130-140 A και όγκο πυρήνα (συνεπώς και περιεχόμενο εστέρων χοληστερόλης) περίπου 4 φορές μεγαλύτερο της HDL_2, ενώ το κύριο λιπαρό οξύ των εστέρων χοληστερόλης είναι το αραχιδονικό οξύ (9). Επίσης μια λιποπρωτεΐνη πλούσια σε apo-E βρέθηκε στο πλάσμα πειραματόζωων στα οποία χορηγήθηκαν δίαιτες πλούσιες σε χοληστερόλη. Αυτή η λιποπρωτεΐνη ονομάστηκε HDLc και είναι πιθανόν ανάλογο της φυσιολογικά κυκλοφορούσας HDL_1 (9).

Ένας πληθυσμός της HDL ελαφρύτερος και μεγαλύτερος από τη φυσιολογική HDL_2 έχει ανιχνευθεί στο πλάσμα ασθενών με αβηταλιποπρωτεϊναιμία. Ονομάζεται ABL- HDL_2, το μέγεθος και η ένυδρος πυκνότητά της είναι παρόμοιες της HDL_1, ενώ η κύρια διαφορά μεταξύ τους είναι το προφίλ των πρωτεϊνών. Στην συγκεκριμένη ασθένεια έχουμε επίσης αναγνωρίσει έναν πληθυσμό της HDL, ο οποίος είναι πυκνότερος και μικρότερος της HDL_3 και αναφέρεται ως HDL_4. Γενικά η βιολογική σημασία αυτών των μικρών σε μέγεθος πληθυσμών της HDL δεν είναι ξεκάθαρος.

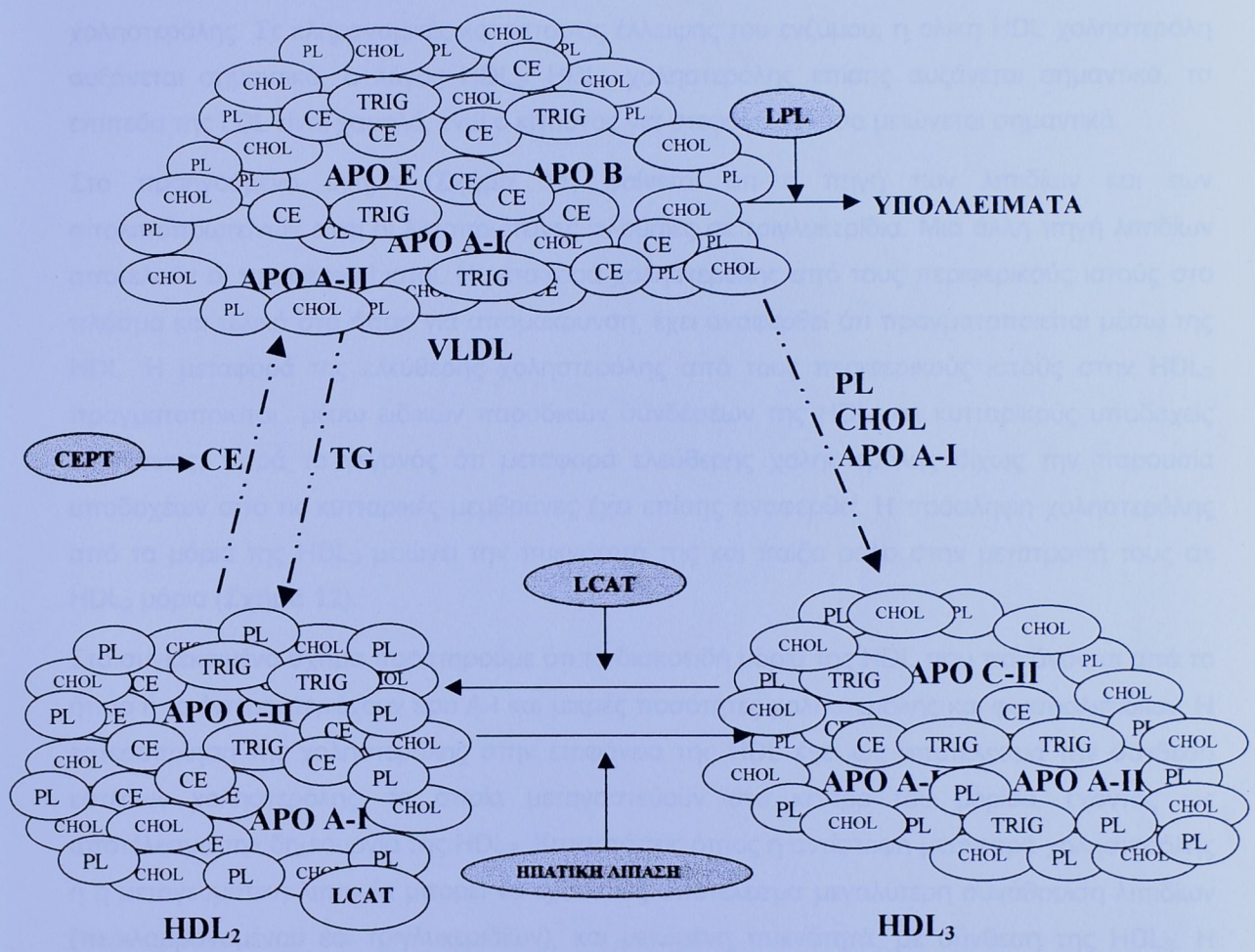
2.2.3. Ρύθμιση κατανομής των HDL υποκλασμάτων

Σύμφωνα με τα στοιχεία του **Πίνακα 5,** τα μόρια της HDL μπορούν να αυξήσουν ή να μειώσουν το μέγεθός τους με την προϋπόθεση ότι μόρια λιπιδίων και πρωτεϊνών προσθέτονται ή αφαιρούνται στα μόρια της HDL από διαφορετικά μόρια. Με τον τρόπο αυτό πραγματοποιούνται οι αλληλομετατροπές στα υποκλάσματα της HDL. Η απόδειξη ότι αυτές οι μετατροπές λαμβάνουν μέρος σε φυσιολογικές καταστάσεις αλλά και οι μηχανισμοί τους περιγράφονται παρακάτω (9).

2.2.3.1. Μετατροπή των HDL_3 σε HDL_2

Για να πραγματοποιηθεί η συγκεκριμένη μετατροπή, είναι απαραίτητο να αυξηθεί ο αριθμός των μορίων εστέρων χοληστερόλης 2-3 φορές (από 40-50 μέχρι 100-120 μόρια) και να παρέχεται στην HDL_3 ένα μόριο apo A-I και επαρκείς ποσότητες επιφανειακών λιπιδίων (φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη). Επίσης η δραστηριότητα της εξωηπατικής λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) συνδέεται ισχυρά με τα επίπεδα της HDL_2 πλάσματος στους ανθρώπους, καθώς οι συγκεντρώσεις πλάσματος της HDL είναι γενικώς ανάλογες της δραστηριότητας της LPL αλλά και των ρυθμών της μεταφοράς τριγλυκεριδίων. Στο **Σχήμα 11** παρατηρούμε ότι η HDL_3 δέχεται φωσφολιπίδια, ελεύθερη χοληστερόλη και απολιποπρωτεΐνες που απελευθερώνονται από το επιφανειακό στρώμα της VLDL ή των χυλομικρών το οποίο έχει υποστεί λιπόλυση. Με αυτό τον τρόπο, το περιεχόμενο των φωσφολιπιδίων και της ελεύθερης χοληστερόλης στην HDL_3 αυξάνει περίπου στο 100%, ενώ για τις απολιποπρωτεΐνες περίπου στο 50%. Σε αυτό το σημείο, η ικανότητα της HDL_3 να δέχεται φωσφολιπίδια φτάνει σε επίπεδο κορεσμού, καθώς πέρα από αυτό το επίπεδο όσο αυξάνει ο αριθμός των φωσφολιπιδίων που απελευθερώνονται από την VLDL, τα μόρια προσδένονται στην αλβουμίνη. Παρόμοιο φαινόμενο κορεσμού έχει παρατηρηθεί και στην ικανότητα της HDL_3 να δέχεται απολιποπρωτεΐνες από το επιφανειακό στρώμα της VLDL (9).

Έχει παρατηρηθεί ότι όταν η δραστικότητα ή η σύνθεση της LCAT λείπει ή είναι ανενεργή, δεν υπάρχει αλλαγή στο περιεχόμενο των εστέρων χοληστερόλης ή του μεγέθους της HDL_3, οπότε η συγχώνευση των μορίων που απελευθερώνονται από την επιφάνεια των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια που έχουν υποστεί λιπόλυση σε HDL_3 είναι ανεπαρκής για ολική μετατροπή σε HDL_2, καθώς η HDL_2 δεν μπορεί να συντεθεί εάν τα μόρια της δεν εμπλουτιστούν με μόρια εστέρων χοληστερόλης. Έτσι η εμπλουτισμένη HDL_3 με φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη μπορεί να θεωρηθεί ως "ενδιάμεσο" προϊόν στην μετατροπή της HDL_3 σε HDL_2 διότι εάν δεν πραγματοποιηθεί η αντίδραση της LCAT τότε το στάδιο εμπλουτισμού της HDL_3 με φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη γίνεται πλήρως αντιστρεπτό.



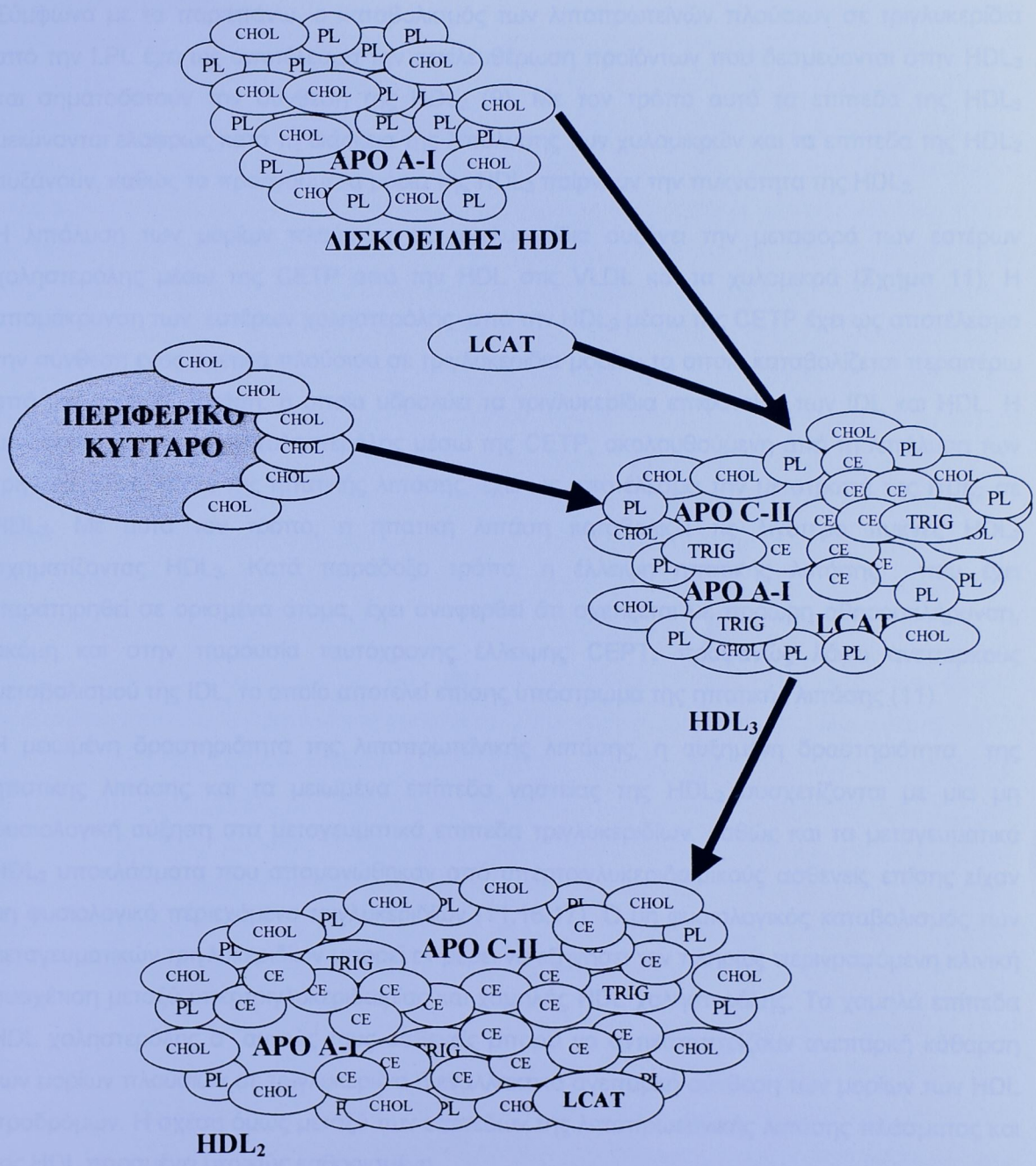
Σχήμα 11. Αλληλεπίδραση της HDL με μόρια πλούσια σε τριγλυκερίδια (11).

Ακόμη μετά τον σχηματισμό της HDL_2, οι εστέρες χοληστερόλης μπορούν να ανταλλαχθούν από την HDL_2 στις VLDL και LDL μέσω μιας υδροφοβικής γλυκοπρωτεΐνης που ονομάζεται CETP. Με αυτό τον τρόπο τα υποκλάσματα της HDL όχι μόνο προσλαμβάνουν χοληστερόλη

από ιστούς, αλλά επίσης μεσολαβούν στην ανταλλαγή χοληστερόλης στις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apo B, VLDL ή LDL, από τις οποίες οι εστέρες χοληστερόλης μπορούν να απομακρυνθούν όταν τα κυκλοφορούντα μόρια των VLDL και LDL προσλαμβάνονται από τους υποδοχείς των LDL. Το ένζυμο CETP φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της HDL χοληστερόλης. Σε κληρονομικές καταστάσεις έλλειψης του ενζύμου, η ολική HDL χοληστερόλη αυξάνεται σημαντικά, ο λόγος HDL_2/ HDL_3 χοληστερόλης επίσης αυξάνεται σημαντικά, τα επίπεδα της LDL είναι χαμηλά, ενώ ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο μειώνεται σημαντικά.

Στο προηγούμενο σχήμα (**Σχήμα 11**) φαίνεται ότι η πηγή των λιπιδίων και των απολιποπρωτεϊνών είναι οι λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια. Μια άλλη πηγή λιπιδίων αποτελούν οι περιφερικοί ιστοί. Η μεταφορά χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στο πλάσμα και τελικά στο ήπαρ για απομάκρυνση, έχει αναφερθεί ότι πραγματοποιείται μέσω της HDL. Η μεταφορά της ελεύθερης χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στην HDL_3 πραγματοποιείται μέσω ειδικών παροδικών συνδέσεων της HDL_3 σε κυτταρικούς υποδοχείς επιφάνειας, παρά το γεγονός ότι μεταφορά ελεύθερης χοληστερόλης δίχως την παρουσία υποδοχέων από τις κυτταρικές μεμβράνες έχει επίσης αναφερθεί. Η πρόσληψη χοληστερόλης από τα μόρια της HDL_3 μειώνει την πυκνότητά της και παίζει ρόλο στην μετατροπή τους σε HDL_2 μόρια (**Σχήμα 12**).

Στο συγκεκριμένο σχήμα παρατηρούμε ότι τα δισκοειδή μόρια της HDL που παράγονται από το ήπαρ ή το έντερο περιέχουν apo A-I και μικρές ποσότητες χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων. Η εστεροποίηση της χοληστερόλης στην επιφάνεια της HDL έχει ως αποτέλεσμα την σύνθεση εστέρων χοληστερόλης, τα οποία μεταναστεύουν στο κέντρο του μορίου, έχοντας ως αποτέλεσμα την δημιουργία της HDL_3. Καταστάσεις όπως η αντίστοφη μεταφορά χοληστερόλης ή η μεταγευματική λιπαιμία μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη συνάθροιση λιπιδίων (περιλαμβανομένου και τριγλυκεριδίων), και μειωμένη πυκνότητα, με σύνθεση της HDL_2. Η HDL_2 μπορεί να μετατραπεί ξανά σε HDL_3 (**Σχήμα 11**) ή να προσληφθεί από το ήπαρ.



Σχήμα 12. Σύγχρονη υπόθεση σχετικά με τον κύκλο ζωής της HDL (11).

2.2.3.2. Μετατροπή των HDL_2 σε HDL_3

Σύμφωνα με τα παραπάνω, ο καταβολισμός των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια από την LPL έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση προϊόντων που δεσμεύονται στην HDL_3 και σηματοδοτούν την σύνθεση της HDL_2 (9). Με τον τρόπο αυτό τα επίπεδα της HDL_3 μειώνονται ελαφρώς κατά τη διάρκεια της λιπόλυσης των χυλομικρών και τα επίπεδα της HDL_2 αυξάνουν, καθώς τα προηγούμενα μόρια της HDL_3 παίρνουν την πυκνότητα της HDL_2.

Η λιπόλυση των μορίων πλούσιων σε τριγλυκερίδια αυξάνει την μεταφορά των εστέρων χοληστερόλης μέσω της CETP από την HDL στις VLDL και τα χυλομικρά (**Σχήμα 11**). Η απομάκρυνση των εστέρων χοληστερόλης από την HDL_2 μέσω της CETP έχει ως αποτέλεσμα την σύνθεση ενός σχετικά πλούσιου σε τριγλυκερίδια μορίου το οποίο καταβολίζεται περαιτέρω από την ηπατική λιπάση, η οποία υδρολύει τα τριγλυκερίδια επιφανείας των IDL και HDL. Η μεταφορά των εστέρων χοληστερόλης μέσω της CETP, ακολουθούμενη από τη λιπόλυση των τριγλυκεριδίων μέσω της ηπατικής λιπάσης, έχει ως αποτέλεσμα την μετατροπή της HDL_2 σε HDL_3. Με αυτό τον τρόπο, η ηπατική λιπάση καταβολίζει τις λιγότερο πυκνές HDL_2 σχηματίζοντας HDL_3. Κατά παράδοξο τρόπο, η έλλειψη ηπατικής λιπάσης που έχει παρατηρηθεί σε ορισμένα άτομα, έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με πρόωρη αθηροσκλήρυνση, ακόμη και στην παρουσία ταυτόχρονης έλλειψης CEPT, προφανώς λόγω ανεπαρκούς μεταβολισμού της IDL, το οποίο αποτελεί επίσης υπόστρωμα της ηπατικής λιπάσης (11).

Η μειωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, η αυξημένη δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης και τα μειωμένα επίπεδα νηστείας της HDL_2 συσχετίζονται με μια μη φυσιολογική αύξηση στα μεταγευματικά επίπεδα τριγλυκεριδίων, καθώς και τα μεταγευματικά HDL_2 υποκλάσματα που απομονώθηκαν από υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς επίσης είχαν μη φυσιολογικό περιεχόμενο τριγλυκεριδίων (11,16,17). Ο μη φυσιολογικός καταβολισμός των μεταγευματικών τριγλυκεριδίων μπορεί εν μέρει να εξηγήσει την πλήρως περιγραφόμενη κλινική συσχέτιση μεταξύ υπερτριγλυκεριδαιμίας και χαμηλής HDL χοληστερόλης. Τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης σ΄αυτούς τους ασθενείς μπορεί να αντικατοπτρίζουν ανεπαρκή κάθαρση των μορίων πλούσιων σε τριγλυκερίδια ή εναλλακτικά ανεπαρκή σύνθεση των μορίων των HDL προδρόμων. Η σχέση όμως μεταξύ των επιπέδων της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης πλάσματος και της HDL παραμένει μερικώς καθορισμένη.

2.2.3.3. Ρύθμιση κατανομής των HDL υποκλασμάτων : Ο ρόλος των ενζύμων και των πρωτεϊνών μεταφοράς

Άλλες μεταβολικές οδοί που επηρεάζουν τις διαδικασίες μετατροπής της HDL εκτός από τα ένζυμα και τις πρωτεΐνες μεταφοράς λιπιδίων, είναι η γένεση και η διαθεσιμότητα των φωσφολιπιδίων και της ελεύθερης χοληστερόλης, της εστεροποίησης της χοληστερόλης, της διαθεσιμότητας των απολιποπρωτεϊνών, και οι πηγές και οι σχετικές μάζες των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια τα οποία συμμετέχουν στην αντίδραση μεταφοράς λιπιδίων (9). Η φύση των αλληλεπιδράσεων και των σχέσεων των ενζύμων και των πρωτεϊνών μεταφοράς με διαφορετικές λιποπρωτεΐνες είναι απαραίτητα για τις διαδικασίες ρύθμισης. Η δραστηριότητες των συστημάτων των LCAT και LPL, σε συνδυασμό με κατάλληλη παροχή φωσφολιπιδίων, ελεύθερης χοληστερόλης, και απολιποπρωτεϊνών, έχει ως αποτέλεσμα την κυριάρχηση πληθυσμών της HDL μεγάλου μεγέθους. Όσον αφορά την LPL, έχει παρατηρηθεί ότι το συγκεκριμένο ένζυμο μπορεί επίσης να μετατρέψει τον καταβολισμό της HDL_3, αυξάνοντας της εκλεκτική πρόσληψη των εστέρων χοληστερόλης από τα ηπατικά κύτταρα (18). Η ηπατική λιπάση και η CETP, στη παρουσία μιας σχετικά μεγάλης μάζας λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια, δρα προς την αντίθετη κατεύθυνση. Έτσι το σύστημα της HDL αντικατοπτρίζει την ισορροπία αυτών των αντίθετων οδών.

Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα της ιδιότητας του συστήματος της HDL που περιγράφτηκε παραπάνω αποτελεί η αβηταλιποπρωτεϊναιμία. Στην περίπτωση αυτή τα χυλομικρά, οι VLDL και οι LDL είναι απούσες στο πλάσμα. Τα επίπεδα της HDL είναι χαμηλά, ενώ ο πληθυσμός της HDL έχει ανώμαλα μεγάλο μέγεθος. Επίσης παρατηρείται φυσιολογικός καταβολισμός της apo A-I, με μειωμένους ρυθμούς σύνθεσης. Οι δραστηριότητες των LPL και HL είναι μέτρια μειωμένες, ενώ τα ένζυμα LCAT και CETP είναι παρόντα. Ο κύριος καθοριστής της κατανομής των υποπληθυσμών της HDL λοιπόν φαίνεται να είναι η απουσία των λιποπρωτεϊνικών δεκτών για τους μεταφερόμενους εστέρες χοληστερόλης και δοτών τριγλυκεριδίων.

Ενδεικτικό παράδειγμα διαφορετικών παραμέτρων που καθορίζουν την κατανομή των υποπληθυσμών της HDL είναι η έντονη υπερτριγλυκεριδαιμία λόγω έλλειψης δραστηριότητας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Σε αυτούς τους ασθενείς η HDL βρίσκεται αποκλειστικά μεταξύ του εύρους της HDL_3. Είναι πυκνότερη από την φυσιολογική HDL_3 και περιέχει λιγότερους εστέρες χοληστερόλης και περισσότερα τριγλυκερίδια. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα των "επιφανειακών υπολλειμάτων" και η παρουσία στο πλάσμα μιας πολύ μεγάλης μάζας λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια τα οποία επιταχύνουν την μεταφορά των κεντρικών λιπιδίων μαζί με φυσιολογική ή κοντά στη φυσιολογική δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης,

πιθανόν ενοχοποιούνται για τις ανωμαλίες της HDL που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς. Τέλος, η πλήρως γνωστή αντίστροφη σχέση μεταξύ των τριγλυκεριδίων του πλάσματος και των επιπέδων της HDL και η επικράτηση της HDL_3 στα άτομα με μέτριες μορφές υπερτριγλυκεριδαιμίας επίσης καθορίζονται από την ανακατανομή της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων αλλά και την λιπόλυση των μεταφερόμενων τριγλυκεριδίων.

2.2.4. Κλινικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των υποκλασμάτων

Ο μεταβολισμός των υποκλασμάτων της HDL επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως η διατροφή, το βάρος, η άσκηση, το αλκοόλ, οι ορμόνες, και τα φάρμακα (**Πίνακας 6**). Το πρότυπο μεταφοράς χοληστερόλης μεταξύ ινοβλαστών και μορίων λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας επηρεάζεται από το σωματικό λίπος (19). Το χαμηλό περιεχόμενο ολικού διαιτητικού λίπους μειώνει την HDL_2 χοληστερόλη ορού χωρίς να μειώνει την HDL_3 χοληστερόλη, δευτεροπαθώς λόγω αύξησης στο ρυθμό κλασματικού καταβολισμού της apo A-I (9). Η αντικατάσταση του κορεσμένου λίπους στη δίαιτα με μεγάλες ποσότητες πολυακόρεστου λίπους επίσης έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της HDL_2 χοληστερόλης. Η χορήγηση χοληστερόλης αντίθετα αυξάνει τα επίπεδα χοληστερόλης των HDL_2 και των LDL (11). Ακόμη, η αύξηση του λόγου μέσης / ισχία (waist-to-hip ratio, WHR) έχει ανεξαρτήτως συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα HDL_2, ενώ η έντονη άσκηση έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με σημαντική αύξηση της HDL_2.

Όσον αφορά την κατανάλωση αλκοόλ, σε πότες μέτριας ποσότητας αλκοόλ, η αποχή σημαντικά μειώνει τα επίπεδα των HDL_3 εντός 6 εβδομάδων, και τα επίπεδα των HDL_3 επανέρχονται στα βασικά επίπεδα μετά από επανάληψη της προηγούμενης πρόσληψης αλκοόλ. Σε αλκοολικούς, η αποχή είχε ως αποτέλεσμα μια δυσανάλογη μείωση στην HDL_2, ενώ τα επίπεδα της HDL_3 επίσης μειώθηκαν. Ωστόσο, πολλές έρευνες κατέγραψαν συσχέτιση μεταξύ μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ και μειωμένης εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, πιθανόν λόγω αύξησης της HDL χοληστερόλης.

Οι ορμόνες φύλου επηρεάζουν φανερά τον μεταβολισμό της HDL και των υποκλασμάτων της. Τα επίπεδα της HDL_2 διπλασιάζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ μια παρόμοια αύξηση στην HDL_2 προκαλείται μέσω χορήγησης οιστρογόνων. Η χορήγηση οιστραδιόλης απότομα μειώνει τη δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης και ταυτόχρονα αυξάνει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, με μεταγενέστερη αύξηση στα επίπεδα της HDL_2. Πρόσθετα ένα ανδρογόνο, το norgestrel, αυξάνει αμέσως τα επίπεδα της ηπατικής λιπάσης, με μείωση στην HDL_2. Τα HDL_3 υποκλάσματα ελαφρώς επηρεάζονται, αλλά η επίδραση των

οιστρογόνων στην HDL_3 δεν έχει εκτενώς ερευνηθεί στον ίδιο βαθμό με την HDL_2. Σχετικά με το κάπνισμα, συστηματικές έρευνες παρουσιάζουν μια σημαντική μεταγευματική μείωση των Lp A-I μορίων πλάσματος καθώς τα Lp A-I:Lp A-II μόρια παραμένουν αμετάβλητα, προτείνοντας με αυτό τον τρόπο σημαντικές αλλαγές στην σύνθεση των HDL υποκλασμάτων (κυρίως της HDL_2). Πιθανολογείται με άλλα λόγια ότι μια καθυστερημένη κάθαρση εξωγενών τριγλυκεριδίων π.χ. στην μεταγευματική λιπαιμία, μεταβάλλει την μεταγευματική κατανομή των HDL υποκλασμάτων στους καπνιστές σε ένα πιο αθηρογόνο επίπεδο, όπως αποδεικνύεται μέσω μείωσης κυρίως των HDL μορίων που περιέχουν apo A-I (13).

	HDL_2	HDL_3	Lp (A – I χωρίς A – II)	Lp (A – I με A – II)
Παράγοντας				
Κατανάλωση αλκοόλ	↑, ↔	↑↑	↓↓	↑↑
Οιστρογόνα	↑↑	↔	↑	↓
Προγεστερόνη	↓↓	↔		
Άσκηση	↑↑	↑, ↔		
Απώλεια βάρους	↑↑	↑		
Αυξημένη διαιτητική χοληστερόλη	↑↑	↔		
Αυξημένη διαιτητικό Κορεσμένο λίπος	↑↑	↔		
Αυξημένο διαιτητικό Πολυακόρεστο λίπος	↓↓	↔	↓	↑
Φάρμακα μείωσης λιπιδίων				
Νιασίνη	↑↑	↑, ↔	↑↑	↓
Gemfibrozil	↑↑	↑		
Χολεστυραμίνη, χολεστυπόλη	↑, ↔	↔	↑↑	
Προβουχόλη	↓↓	↔		
Λοβαστατίνη	↔	↔	↑	↑, ↔

↑↑ = σημαντική αύξηση , ↓↓ = σημαντική μείωση , ↑ = μικρή ή ασήμαντη αύξηση , ↓ = μικρή ή ασήμαντη μείωση , ↔ = ασήμαντη αλλαγή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Κλινικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των υποκλασμάτων της HDL.

Η ολική HDL χοληστερόλη αυξάνει ελαφρώς μετά από χορήγηση χολεστυραμίνης, με την μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται στην HDL_2 χοληστερόλη. Επίσης τα παράγωγα του φυτικού οξέος (clofibrate, gemfibrozil) αυξάνουν τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, και με αυτό τον τρόπο αυξάνονται τα επίπεδα της HDL_2 χοληστερόλης μέσω αυξημένου καταβολισμού των μορίων πλούσιων σε τριγλυκερίδια, και μεταφέρεται χοληστερόλη από την VLDL ή τα χυλομικρά στην HDL_3. Το φάρμακο gemfibrozil επίσης αυξάνει τον ολικό αριθμό των HDL_3. Η νιασίνη έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει την HDL_2 χοληστερόλη, ταυτόχρονα με μείωση στην LDL χοληστερόλη. Το μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης της HDL_2 χοληστερόλης συμβαίνει ως αποτέλεσμα αυξημένου αριθμού των μορίων της Lp(A-I χωρίς A-II), ενώ ο αριθμός των μορίων Lp(A-I με A-II) μειώνεται. Ακόμη η προβουχόλη μειώνει τα επίπεδα της HDL_2 χοληστερόλης αλλά όχι της HDL_3 χοληστερόλης μέσω αυξημένης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης. Το μέγεθος των μορίων της HDL_2 μειώνεται λόγω χαμηλού περιεχομένου χοληστερόλης, καθώς ο αριθμός τους μειώνεται μέσω μειωμένης σύνθεσης apo A-I και apo A-II.

Οι αναστολείς της υδρόξυμεθυλγλουταρυλ συνενζύμου Α ρεδουκτάσης (λοβαστατίνη, παραβαστατίνη, σιμβαστατίνη) μειώνουν την LDL χοληστερόλη πλάσματος μέσω μείωσης της ενδοκυτταρικής βιοσύνθεσης χοληστερόλης. Αυτή η μείωση έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο αριθμό κυτταρικών επιφανειακών υποδοχέων LDL, και αυξημένη πρόσληψη κυκλοφορούντων μορίων LDL. Μικρή αύξηση στην HDL_2 και HDL_3 χοληστερόλη (2% μέχρι 10%) έχει αναφερθεί σε συμφωνία με την επίδρασή τους στη μείωση της LDL. Άλλα κοινώς χρησιμοποιούμενα φάρμακα μπορεί να έχουν σημαντικές επιδράσεις στον μεταβολισμό της HDL και των υποκλασμάτων της. Το φάρμακο captopril, αυξάνει την HDL_2 χοληστερόλη και μειώνει την HDL_3 χοληστερόλη, ενώ η ολική HDL χοληστερόλη παραμένει αμετάβλητη. Τέλος οι ανταγωνιστές του ισταμινικού (H_2) υποδοχέα (cimetidine, ranitidine) αυξάνουν τα επίπεδα της HDL_3 μέσω άγνωστου μηχανισμού ο οποίος μπορεί να εμπλέκει την ηπατική μικροσωματική ενζυμική επαγωγή.

2.2.5. Υποκλάσματα της HDL και κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου

Η αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων ορού της HDL και της αθηροσκλήρυνσης έχει επιβεβαιωθεί από πολλές έρευνες (11). Ωστόσο, η επιπρόσθετη αξία των επιπέδων των υποκλασμάτων στην πρόγνωση της αθηροσκλήρωσης και η σχετική επιδημιολογική αξία της HDL_2 έναντι της HDL_3 βρίσκεται σε αντιπαράθεση. Μειωμένα επίπεδα HDL_2 σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν σχετιστεί με αγγειογραφική έκταση της ασθένειας, καθώς παρόμοιες έρευνες έχουν βρει σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα χοληστερόλης των HDL_2 και HDL_3. Επίσης σε επιζώντες από έμφραγμα του μυοκαρδίου, έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα

HDL_2 και HDL_3 μαζί, μείωση του λόγου HDL_2/ HDL_3, και μειωμένα επίπεδα HDL_2 μόνο. Ακόμη στην Physicians' Health Study διαπιστώθηκε μείωση της χοληστερόλης των HDL_2 και HDL_3 σε ασθενείς με έμφραγμα, ενώ παρατηρήθηκε ότι αυξημένος αριθμός ασθενών με στεφανιαία νόσο είχαν ''κανονικά'' επίπεδα ολικής χοληστερόλης αλλά χαμηλά επίπεδα HDL. Πολλές επίσης καταστάσεις έλλειψης HDL, συμπεριλαμβανομένου της ασθένειας Tangier, των οικογενών ελλείψεων A-I/C-III και της οικογενούς υποαλφαλιποπρωτεϊναιμίας σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο.

Σύμφωνα λοιπόν με τα αποτελέσματα αρκετών παλαιοτέρων ερευνών, η προστατευτική επίδραση της HDL πραγματοποιείται πρωταρχικά μέσω της HDL_2, ενώ υπάρχει μικρή ή ίσως καθόλου σχέση μεταξύ της HDL_3 χοληστερόλης και του κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου. Οι τελευταίες όμως έρευνες παραθέτουν την άποψη ότι και η HDL_3 χοληστερόλη είναι ισχυρός και σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για το έμφραγμα του μυοκαρδίου (20). Επίσης τα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών A-I και A-II, οι οποίες αποτελούν τις κύριες απολιποπρωτεΐνες της HDL, έχουν σχετιστεί αντίστροφα με το έμφραγμα του μυοκαρδίου στις περισσότερες αλλά όχι σε όλες τις έρευνες, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα τα επίπεδα αυτών των απολιποπρωτεϊνών να συνεισφέρουν στην αξιολόγηση του κινδύνου.

▪ ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ : ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

Με τον όρο ''υπερλιπιδαιμία αναφερόμαστε σε μια αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης αίματος ή / και τριγλυκεριδίων, των κύριων λιπιδίων στην κυκλοφορία, συνήθως ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του μεταβολισμού των λιπιδίων ή / και του συστήματος μεταφοράς των λιποπρωτεϊνών πλάσματος (3). Ο όρος όμως ''υπερλιποπρωτεϊναιμία'' είναι ειδικός όρος και αναφέρεται σε καταστάσεις κατά τις οποίες η συγκέντρωση στον ορό μιας ή περισσοτέρων κατηγοριών λιποπρωτεϊνών είναι διαφοροποιημένη. Η πρωτοπαθής υπερλιποπρωτεϊναιμία προκαλείται από περιβαλλοντικούς ή γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων, ενώ η δευτεροπαθής υπερλιποπρωτεϊναιμία εκδηλώνεται ως αποτέλεσμα μιας άλλης ασθένειας. Οι τύποι της πρωτοπαθούς υπερλιποπρωτεϊναιμίας παρουσιάζονται στον **Πίνακα 7**. Σύμφωνα με τον πίνακα αυτό, έχουν αναγνωρισθεί 6 τύποι πρωτοπαθούς υπερλιποπρωτεϊναιμίας οι οποίοι εξηγούνται αναλυτικά παρακάτω (21,22).

3.1 ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ ΤΥΠΟΥ Ι (ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΥΛΟΜΙΚΡΟΝΑΙΜΙΑ)

Η υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου Ι είναι ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτηριστικό το οποίο προκαλείται από την μειωμένη δραστικότητα του ενζύμου της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και τα μειωμένα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνη C-II στη κυκλοφορία του αίματος, που αποτελεί συμπαράγοντα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από ανικανότητα κάθαρσης των χυλομικρών από το πλάσμα, έχοντας ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος και παρουσία χυλομικρών σε στάδιο νηστείας, ή υπερχυλομικροναιμία νηστείας. Γι΄αυτό το λόγο ο ορός ενός ατόμου με υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου Ι συνήθως εμφανίζει ένα κρεμώδες στρώμα χυλομικρών στην κορυφή όταν καταψύχεται. Στον **Πίνακα 8** παρουσιάζονται οι αιτίες πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπερτριγλυκεριδαιμίας (4).

ΤΥΠΟΣ	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ	ΣΥΝΗΘΗΣ ΗΛΙΚΙΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ	ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΣ ΤΥΠΟΙ	ΜΕΡΙΚΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΥΛΟΜΙΚΡΟΝΑΙΜΙΑ	Χοληστερόλη: φυσιολογική ή αυξημένη Τριγλυκερίδια: αυξημένα (>1000mg/100ml)	Έντονη υπερχυλομικροναιμία	Βρεφική και παιδική ηλικία	Σπάνια και συνήθως οικογενής (υπολειπόμενη)	Κοιλιακά άλγη, παγκρεατίτιδα, εξανθηματικά ξανθώματα, ηπατοσπληνομεγαλία
ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ ▪ Ετεροζυγώτες	Χοληστερόλη: αυξημένη (300-350 mg/100ml) Τριγλυκερίδια: φυσιολογικά	↑ LDL (2-4 φορές) φυσιολογική VLDL	Κατά τη γέννηση εάν είναι γενετική	Ο πιο φανερός γενετικός τύπος εκφράζεται στα ετερόζυγα άτομα, πιο έντονα στους ομοζυγώτες, πολλές ήπιες καταστάσεις δεν είναι φανερά οικογενείς	Πρόωρη αγγειακή νόσος, ξανθέλασμα, ξανθώματα των τενόντων ή οζώδη, πρώιμο τόξο κερατοειδούς
▪ Ομοζυγώτες	Χοληστερόλη: αρκετά αυξημένη (εως και 600 mg/100ml) Τριγλυκερίδια: φυσιολογικά	↑ LDL (6-10 φορές) φυσιολογική VLDL			
ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΣΥΝΔΙΑΣΜΕΝΗ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	Χοληστερόλη: αυξημένη (300-600mg/100ml) Τριγλυκερίδια: αυξημένα (150-1000mg/100ml)	Αυξημένα επίπεδα LDL και VLDL	Ενήλικες(πάνω από την ηλικία των 20 ετών)	Συνήθως οικογενείς υπολειπόμενες, σποραδικές	Δυσανοχή στη γλυκόζη, πρόωρη αγγειακή νόσος (κυρίως περιφερική αγγειακή νόσος), ξανθώματα, επιβάρυνση από αλκοόλ
ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΔΥΣΒΗΤΑ-ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ	Χοληστερόλη: αυξημένη (300-600mg/100ml) Τριγλυκερίδια: αυξημένα (150-1000mg/100ml)	Παρουσία της β-VLDL	Ενηλικίωση (πάνω από την ηλικία των 20 ετών)	Συνήθως οικογενείς υπολειπόμενες, σποραδικές	Δυσανοχή στη γλυκόζη, πρόωρη αγγειακή νόσος (κυρίως περιφερική αγγειακή νόσος), ογκώδη ξανθώματα παλαμών και τενόντων, επιβάρυνση από υπερκατανάλωση αλκοόλ
ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ	Χοληστερόλη: φυσιολογική ή αυξημένη Τριγλυκερίδια: αυξημένα (400-1000mg/100ml)	Αυξημένη VLDL	Συνήθως στην τρίτη δεκαετία ή αργότερα, μπορεί να συμβεί και στην παιδική ηλικία	Όταν είναι γενετικές είναι επικράτεις, σποραδικές	Δυσανοχή στη γλυκόζη περίπου στο 50%, συχνά υπερκατανάλωση αλκοόλ, περιστασιακά εξανθηματικά ξανθώματα, υπερουριχαιμία, επιβάρυνση από υπερκατανάλωση αλκοόλ, πρώιμη στεφανιαία νόσος
ΜΙΚΤΗ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	Χοληστερόλη: αυξημένη Τριγλυκερίδια: αυξημένα (>1000mg/100ml)	Αυξημένη VLDL, χυλομικροναιμία νηστείας	Ενήλικες, πολύ σπάνια στην παιδική ηλικία	Όταν είναι οικογενείς, μεγαλύτερο ποσοστό από το 50% των συγγενών έχουν είτε τύπο IV είτε τύπο V	Κοιλιακός πόνος και παγκρεατίτιδα, ξανθώματα, ηπατοσπληνομεγαλία, συχνά υπερκατανάλωση αλκοόλ,υπερουριχαιμία, οι περισσότεροι ασθενείς έχουν δυσανοχή στη γλυκόζη, επιβάρυνση από υπερκατανάλωση αλκοόλ

Πίνακας 7. Τύποι πρωτοπαθούς υπερλιποπρωτεϊναιμίας (29,30)

Πίνακας 8. Αιτίες υπερτριγλυκεριδαιμίας (4)

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ	ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ	
	ΑΣΘΕΝΕΙΑ	ΦΑΡΜΑΚΟ
-Ανώμαλη συνάθροιση χυλομικρών και VLDL	-Ηλικία	-Αλκοόλ
-Έλλειψη apo C-II	-Εγκαύματα	-Βήτα-αναστολείς
-Έλλειψη apo E ή ανωμαλία (τύπος III υπερλιποπρωτεϊναιμίας)	-Ασθένεια Cushing	-Δεσμευτές χολικών αλάτων
-Έλλειψη ηπατικής λιπάσης	-Σακχαρώδης διαβήτης	-Οιστρογόνα / αντισυλληπτικά
-Έλλειψη LPL (τύπος I υπερλιποπρωτεϊναιμίας)	-Υπερκαλιαιμία	-Γλυκοκορτικοειδή
-Υπερπαραγωγή VLDL	-Υπερουριχαιμία	-Νικοτίνη
	-Υποθυροειδισμός	-Ρετινοειδή
	-Ηπατική ασθένεια	-Θειαζίδες
	-Εμμηνόπαυση	
	-Πολλαπλούν μυέλωμα	
	-Έμφραγμα μυοκαρδίου	
	-Παχυσαρκία	
	-Νεφρική νόσος	
	-Σήψη	
	-Συστηματικός ερυθυματώδης λύκος	
	-Τραύμα	

Ο συγκεκριμένος τύπος ανιχνεύεται συνήθως στην παιδική ηλικία και συχνά περιλαμβάνει κλινικά συμπτώματα όπως εξανθηματικά ξανθώματα (εναπόθεση λιπιδίων στο δέρμα που πρωταρχικά περιέχουν εστέρες χοληστερόλης), κοιλιακό πόνο, υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα και λιπιδαιμικό αμφιβληστροειδή (υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, τα οποία έχουν γαλακτοειδής εμφάνιση στις φλέβες και στις αρτηρίες του αμφιβληστροειδή). Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ότι η οικογενής υπερχυλομικροναιμία παρουσιάζει μικρό κίνδυνο αρτηριοσκλήρυνσης (23), στοιχείο το οποίο θέτει την άποψη ότι τα χυλομικρά και τα πολύ μεγάλα μόρια VLDL δεν είναι αθηρογόνα (24). Όσον αφορά την διαιτητική παρέμβαση συστήνεται δίαιτα χαμηλή σε λίπος (<25-35g/ημέρα), ίσως χρήση μεσαίας αλύσου τριγλυκεριδίων(medium chain triglycerides, MCT) και STEP 1 ή STEP 2 δίαιτα.

3.2 ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ ΤΥΠΟΥ IIa (ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ)

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FH) είναι μια κοινή μεταβολική κληρονομική διαταραχή, η οποία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης και επομένως ολικής χοληστερόλης, αλλά και με πρώιμη αθηροσκλήρυνση (23). Αιτιολογείται ως βλάβη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της LDL με αποτέλεσμα ο συγκεκριμένος υποδοχέας να είναι απών ή παρών σε μειωμένο αριθμό ή ακόμη και μη λειτουργικός. Τα κύτταρα ατόμων που είναι ομοζυγώτες για την FH παρουσιάζουν μικρή ή καθόλου δεσμευτική δραστηριότητα για την LDL. Έτσι τα άτομα αυτά παρουσιάζουν 6-10 φορές αυξημένα επίπεδα LDL, σύνθεση χοληστερόλης από το ήπαρ χωρίς αναστολή και συνήθως πεθαίνουν στην εφηβεία τους από στεφανιαία νόσο. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης ατόμων που είναι ομοζυγώτες για την FH είναι 1 / 1.000.000.

Άτομα ετερόζυγα για την FH έχουν 2-4 φορές αυξημένα επίπεδα LDL, περίπου 50% της φυσιολογικής δεσμευτικής δραστηριότητας για την LDL, ενώ συνήθως αναπτύσσουν στεφανιαία νόσο κατά τη διάρκεια της μέσης ηλικίας. Επειδή οι υποδοχείς είναι πάντα πλήρως δεσμευμένοι με λιποπρωτεΐνες, το ήπαρ συνθέτει φυσιολογικά χοληστερόλη αλλά τα επίπεδα στην κυκλοφορία του αίματος είναι αυξημένα. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η FH είναι μια κοινή μεταβολική κληρονομική διαταραχή στον άνθρωπο. Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί ότι ένα στα 500 άτομα είναι ετεροζυγώτες για την FH, ενώ τα άτομα αυτά σπάνια ανταποκρίνονται επαρκώς αποκλειστικά σε διαιτητική θεραπεία. Στο συγκεκριμένο τύπο συστήνεται STEP 1 ή STEP 2 δίαιτα.

3.3 ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ ΤΥΠΟΥ IIb (ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ)

Η οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία (FCHL) είναι μια κοινή κληρονομική διαταραχή και οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα τόσο των VLDL(μικρών μορίων, διάμετρος<75nm), όσο και των LDL και IDL, ώστε να είναι αρκετά δύσκολη η εκτίμηση της σχετικής αθηρογενετικότητας των τριών λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων (24). Ορισμένοι ασθενείς με FCHL παρουσιάζουν πολύ υψηλές συγκεντρώσεις apo B της LDL με φυσιολογικά επίπεδα LDL χοληστερόλης, κατάσταση η οποία ονομάζεται "υπεραποβηταλιποπρωτεϊναιμία". Περίπου το 5% των ατόμων με στεφανιαία νόσο πριν τα 60 χρόνια τους, έχουν FCHL. Επίσης ασθενείς με FCHL βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο ανεξαρτήτως των λιποπρωτεϊνικών τους φαινοτύπων (23). Η μεταβολική βλάβη στις οικογένειες με FCHL φαίνεται να είναι μια υπερπαραγωγή λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ με διακύμανση στους λιποπρωτεϊνικούς φαινότυπους που εξαρτάται από το πόσο γρήγορα αυτές οι λιποπρωτεΐνες απομακρύνονται.

Η FCHL δύσκολα θεραπεύεται διότι αποτελεί μια ετερογενή ομάδα διαταραχών. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς ανταποκρίνονται καλά σε μείωση βάρους, ενώ η φαρμακευτική θεραπεία συνήθως είναι απαραίτητη. Συστήνεται λοιπόν μείωση βάρους, STEP 1 ή STEP 2 δίαιτα και περιορισμός κατανάλωσης αλκοόλ.

3.4 ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ ΤΥΠΟΥ ΙΙΙ (ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΔΥΣΒΗΤΑ-ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ)

Η οικογενής δυσβητα-λιποπρωτεϊναιμία είναι μια σχετικά σπάνια διαταραχή, η οποία συνήθως πρωτοεμφανίζεται στα αρχικά στάδια της ενηλικίωσης. Προκαλείται από βλάβη στην κάθαρση των VLDL υπολλειμάτων, έχοντας ως αποτέλεσμα συνάθροιση ανώμαλων λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα στο Sf 12-60 εύρος (το εύρος για τα υπολειμματικές λιποπρωτεΐνες), αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ορού και τριγλυκεριδίων και την παρουσία ανώμαλων βήτα-VLDL μορίων (πολύ μικρών μορίων της VLDL) (24). Τα βήτα-VLDL μόρια εμπλουτίζονται με χοληστερόλη αντί για τριγλυκερίδια και έχουν βήτα, αντί για άλφα, ηλεκτροφορητική κινητικότητα. Ακόμη τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης είναι επίσης αυξημένα. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων με τύπο ΙΙΙ υπερλιποπρωτεϊναιμίας είναι ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο της apo-E, το apo-E_2. Τα υπολλείματα της VLDL με την apo-E_2 δεν δεσμεύονται φυσιολογικά με την LDL και τους υποδοχείς των υπολλειμάτων. Η εμφάνιση των ομοζυγωτών της apo-E_2 είναι σχετικά υψηλό στον πληθυσμό, από 0.2% ως 1.6%. Αυτή η παρατήρηση μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι άλλοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την παθογένεση του τύπου ΙΙΙ.

Άτομα με υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου ΙΙΙ, παρουσιάζουν ξανθώματα στα πέλματα και στις παλάμες των χεριών, και εμφανίζουν πρόωρη αθηροσκλήρυνση, κυρίως στα περιφερικά αγγεία (23). Η εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι υπολειμματικές λιποπρωτεΐνες (IDL + β-VLDL) είναι αθηρογόνες (24). Οι διαιτητικές οδηγίες που προτείνονται αφορούν την επίτευξη του ιδανικού σωματικού βάρους και την STEP 1 ή STEP 2 δίαιτα.

3.5 ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ ΤΥΠΟΥ IV (ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ)

Η οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία αποτελεί τον πιο συχνό τύπο υπερλιποπρωτεϊναιμίας. Χαρακτηρίζεται από αυξημένα τριγλυκερίδια πλάσματος, υπερπαραγωγή VLDL, και φυσιολογικά ως ελαφρώς αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος. Τα αυξημένα επίπεδα των VLDL οφείλονται στην αυξημένη σύνθεση μορίων της στο ήπαρ και την έκκρισή τους στην κυκλοφορία, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί και μείωση του ρυθμού καταβολισμού τους. Επίσης τα μόρια της LDL είναι μικρά και πυκνά, σχετικά πλούσια σε

τριγλυκερίδια και φτωχά σε χοληστερόλη, λόγω του γεγονότος της αυξήσεως της VLDL. Η αύξηση αυτή έχει ως αποτέλεσμα κάθε μόριο της VLDL να αποδέχεται λιγότερους εστέρες χοληστερόλης από την HDL μέσω του ενζύμου της CETP. Επίσης στην οικογενή "μονογονική" υπερτριγλυκεριδαιμία εντοπίζονται ανωμαλίες στον μεταβολισμό των χολικών οξέων και στην σύνθεση των τριγλυκεριδίων, ενώ τα μόρια της VLDL είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια και μεγαλύτερα των φυσιολογικών (25). Στο σημείο αυτό έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα των HDL ορού είναι μειωμένα (κυρίως των HDL_2), ενώ οι HDL_3 είναι πυκνότερες των φυσιολογικών. Σε ένα ποσοστό ασθενών έχει ακόμη παρατηρηθεί αυξημένος καταβολισμός των LDL μορίων, λόγω αύξησης των υποδοχέων της LDL, αλλά και μείωση του ποσοστού της μετατροπής της VLDL σε LDL.

Συνήθως ο τύπος IV ανιχνεύεται στους ενήλικες, συχνά σχετίζεται με παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη και εμφανίζει μεγάλο κίνδυνο αρτηριοσκλήρυνσης (23). Ακόμη η πρόσληψη αλκοόλ, η χρήση αντισυλληπτικών ορμονών και ίσως η υπερβολική πρόσληψη των απλών υδατανθράκων φαίνεται να επιδεινώνει τον συγκεκριμένο τύπο υπερλιποπρωτεϊναιμίας. Όσον αφορά τις διαιτητικές οδηγίες προτείνεται μείωση σωματικού βάρους όταν υπερβαίνει το ιδανικό, περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ και STEP 1 ή STEP 2 δίαιτα.

3.6 ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ ΤΥΠΟΥ V (ΜΙΚΤΗ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ)

Η μεικτή υπερλιπιδαιμία είναι μια σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος και τριγλυκεριδίων σε συνδυασμό με αυξημένα χυλομικρά και VLDL. Η λιποπρωτεϊνική λιπάση είναι φυσιολογική αλλά ο ρυθμός καταβολισμού είναι μειωμένος. Ανιχνεύεται σε ενήλικες και παρουσιάζει ξανθώματα, ηπατοσπληνομεγαλία, κοιλιακούς πόνους, λιπαιμία αμφιβληστροειδούς και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και ουρικού οξέος στο αίμα, ενώ ο κίνδυνος αθηροσκλήρυνσης είναι μικρός (23). Οι διαιτητικές οδηγίες προτείνουν δίαιτα χαμηλή σε λίπος (<25-35 g/ημέρα), μείωση σωματικού βάρους όταν υπερβαίνει το ιδανικό, περιορισμός κατανάλωσης αλκοόλ και δυνατότητα χρήσης MCT.

3.7 ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται με βάση τα επίπεδα των λιπιδίων τους στο αίμα, αλλά και με βάση την παρουσία ή όχι άλλων προδιαθεσικών παραγόντων (π.χ. οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, κάπνισμα κ.α.). Το Εθνικό Πρόγραμμα Ενημέρωσης για τη Χοληστερόλη των Η.Π.Α. (National Cholesterol Education Program, NCEP) (26,27) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρυνσης (28) συμφωνούν σε μεγάλο ποσοστό όσον αφορά τον τρόπο κατηγοριοποίησης των ασθενών.

Σύμφωνα με το Αμερικανικό πρότυπο, οι υπερλιπιδαιμικοί ασθενείς κατατάσσονται σε ομάδες χαμηλού κινδύνου (υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, απουσία άλλων προδιαθεσικών παραγόντων), υψηλού κινδύνου (υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, παρουσία άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, απουσία ιστορικού στεφανιαίας νόσου), πολύ υψηλού κινδύνου (υπερχοληστεροναιμικοί με ιστορικό στεφανιαίας νόσου). Οι υπερχοληστεριναιμικοί ασθενείς με απουσία ιστορικού στεφανιαίας νόσου κατατάσσονται στις κατηγορίες Α (χοληστερόλη<200mg/dl και HDL-C>35mg/dl δηλ. φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων αίματος), Β (200<χοληστερόλη<239mg/dl και HDL-C>=35mg/dl), Γ (200<χοληστερόλη<239mg/dl και HDL-C<35mg/dl) και Δ (χοληστερόλη>=240mg/dl). Στην κατηγορία Β εάν οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν περισσότερους από άλλους δύο προδιαθεσικούς παράγοντες, χρειάζεται να προσέξουν τη διατροφή και την άσκησή τους. Ο στόχος των επιπέδων της LDL-C των ασθενών των κατηγοριών Γ και Δ είναι <=130mg/dl, ενώ υψηλά θεωρούνται τα >=160mg/dl, ενώ επίπεδα μεταξύ αυτών των τιμών και απουσία δύο άλλων προδιαθεσικών παραγόντων παραπέμπουν σε αλλαγή της διατροφής και αύξηση της άσκησης. Σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου οι ασθενείς κατατάσσονται στις κατηγορίες Α (LDL-C<100mg/dl, επιθυμητά επίπεδα), Β (100<LDL-C<130mg/dl) όπου χρειάζεται θεραπευτική αντιμετώπιση (**Πίνακας 9)** και Γ (LDL-C.=130mg/dl, θεραπευτική αντιμετώπιση). Οι υπερτριγλυκεριδαιμικοί ασθενείς κατατάσσονται στις κατηγορίες Α (200<τριγλυκερίδια<400mg/dl), Β (400<τριγλυκερίδια<1000mg/dl) και Γ(τριγλυκερίδια>1000mg/dl), με επιθυμητά επίπεδα μικρότερα των 200mg/dl. Ασθενείς με επίπεδα τριγλυκεριδίων μεγαλύτερα από 1000mg/dl έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφανίσεως παγκρεατίτιδας.

Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό πρότυπο, οι υπερχοληστεριναιμικοί ασθενείς κατατάσσονται στις κατηγορίες Α (200<χοληστερόλη<250mg/dl ή 135<LDL-C<175mg/dl), Β(250<χοληστερόλη<300mg/dl ή 175<LDL-C<215mg/dl) και Γ(χοληστερόλη>300mg/dl ή LDL-C>215mg/dl). Έχει προταθεί για όλες τις ομάδες διαιτολογική παρέμβαση και φαρμακευτική

αγωγή για την κατηγορία Γ. Οι υπερτριγλυκεριδαιμικοί ασθενείς κατατάσσονται στις κατηγορίες Α (200<τριγλυκερίδια<400mg/dl) και Γ (τριγλυκερίδια>400mg/dl). Επίπεδα τριγλυκεριδίων μεγαλύτερα από 200mg/dl υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο αναπτύξεως στεφανιαίας νόσου, ενώ γενικά προτείνεται αλλαγή στο διαιτολόγιό τους και αύξηση της φυσικής τους δραστηριότητας.

ΦΑΡΜΑΚΑ	ΚΥΡΙΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ	ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ	ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ
ΔΕΣΜΕΥΤΕΣ ΧΟΛΙΚΩΝ ΑΛΑΤΩΝ (Χολεστυραμίνη-Questran, Χολεστυπόλη-Colestid)	Αυξάνουν την απέκκριση χολικού οξέος έτσι ώστε να μειώνουν τις ηπατικές αποθήκες χοληστερόλης και να αυξάνουν την ηπατική δραστηριότητα του υποδοχέα της LDL ↓LDL -C	Απαιτεί εκπαίδευση	Μπορεί να ↑ την σύνθεση της VLDL και των TG πλάσματος, δεν ενδείκνυται στην υπερτριγλυκεριδαιμία, δοσοεξαρτώμενη δυσκοιλιότητα, συμπτώματα γαστρ/κού, ίσως μεταβάλλουν την απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών, φολικού οξέος και άλλων φαρμάκων	Πρόγραμμα δοσολογίας των συγχογηγούμενων φαρμάκων
ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	Μειώνει την ηπατική σύνθεση της VLDL κι επομένως την δόμηση της LDL, ↓ LDL-C , ↓TG, ↑ HDL	Απαιτεί εκπαίδευση, τα λιγότερο δαπανηρά από τα διαθέσιμα φάρμακα	Εξάψεις, υπερουριχαιμία, ανώμαλη ηπατική λειτουργία, υπεργλυκαιμία, παρενέργειες γαστρ/κού	Λειτουργία ήπατος, γλυκόζη αίματος, επίπεδα ουρικού οξέος
ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΡΕΔΟΥΚΤΑΣΗΣ- Λοβαστατίνη (Mevacor)	Ανταγωνιστικός αναστολέας ενός βήματος στην βιοσύνθεση της χοληστερόλης ↓ LDL -C	Καλή, περιορισμένη πληροφορία μακροπρόθεσμης ασφάλειας	Ανώμαλη ηπατική λειτουργία, παρενέργειες γαστρ/κού, μυϊκός πόνος, θάμπωμα φακών	Λειτουργία ήπατος και οφθαλμολογική εξέταση
ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΦΥΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ-Gemfibrozil, Clofibrate	↓ TG ↑ HDL-C ↓ LDL -C	Καλή	Ίσως ↑ LDL –C σε άτομα με ↑ τριγλυκερίδια, ανώμαλη ηπατική λειτουργία, παρενέργειες γαστρ/κού	Αιματολογικές παράμετροι και λειτουργία ήπατος
ΠΡΟΒΟΥΧΟΛΗ (Probucol)	↓ chol ίσως↓ HDL-C αντιοξειδωτικό	Καλή	↓ HDL-C, παρενέργειες γαστρ/κού, αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα	Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Πίνακας 9. Χαρακτηριστικά φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας (52).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ: ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Οι οροί ''αρτηριοσκλήρυνση'' και ''αθηροσκλήρυνση'' τελευταία χρησιμοποιούνται χωρίς διάκριση, παρά το γεγονός ότι υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ τους. Η αρτηριοσκλήρυνση είναι ένας περισσότερο γενικός όρος που περιλαμβάνει πολλές αρτηριοπάθειες οι οποίες έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό τον εκφυλισμό, την πάχυνση και την σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος. Η αθηροσκλήρυνση είναι μια ασθένεια του έσω χιτώνα των αρτηριών μεγάλου και μετρίου μεγέθους και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη ινωδών, λιπαρών εναποθέσεων που ονομάζονται πλάκες ή αθηρώματα.

Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί μια διαδικασία η οποία αναγνωρίζεται ως ο πρωταρχικός παράγοντας στην παθογένεση του εμφράγματος μυοκαρδίου και του εγκεφαλικού επεισοδίου, της γάγγραινας και της απώλειας λειτουργίας των άκρων. Σε φυσιολογικές συνθήκες η ασθένεια αυτή θεωρείται ως προστατευτική αντίδραση σε προσβολές του ενδοθήλιου και των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος της αρτηρίας και περιλαμβάνει την δημιουργία ινολιπωδών και ινωδών αλλοιώσεων που προηγούνται και συνοδεύονται από φλεγμονή (3). Οι προχωρημένες αλλοιώσεις, οι οποίες όταν αυξηθούν σε μεγάλο βαθμό προκαλούν την νόσο είναι αποτέλεσμα υπερβολικής φλεγμονώδους-ινώδους αντίδρασης σε πληθώρα προσβολών. Οι πρόωρες αλλοιώσεις της αθηροσκλήρυνσης είναι ασυμπτωματικές, ενώ αργότερα, καθώς τα αθηρώματα αναπτύσσονται περαιτέρω, εμπλέκονται στην κυκλοφορία και προκαλούν συστηματικές επιδράσεις οι οποίες ποικίλουν με το σημείο της αλλοίωσης.

Η διαπίστωση ότι η αθηρωματική πλάκα είναι αποτέλεσμα αλλοιώσεων έχει γίνει πριν από αρκετά χρόνια (14). Τα τελευταία όμως χρόνια έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι στην αναγνώριση διαφορετικών τύπων κυττάρων και ποικιλίας μορίων τα οποία εμπλέκονται στην αθηρογένεση. Η ικανότητα του ανθρώπου να ελέγξει την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν αυτά τα μόρια και να στοχεύσει σε συγκεκριμένους τύπους κυττάρων δίνει πολλές ευκαιρίες για ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών τεχνικών που προκαλούν αντιστροφή των αλλοιώσεων (14).

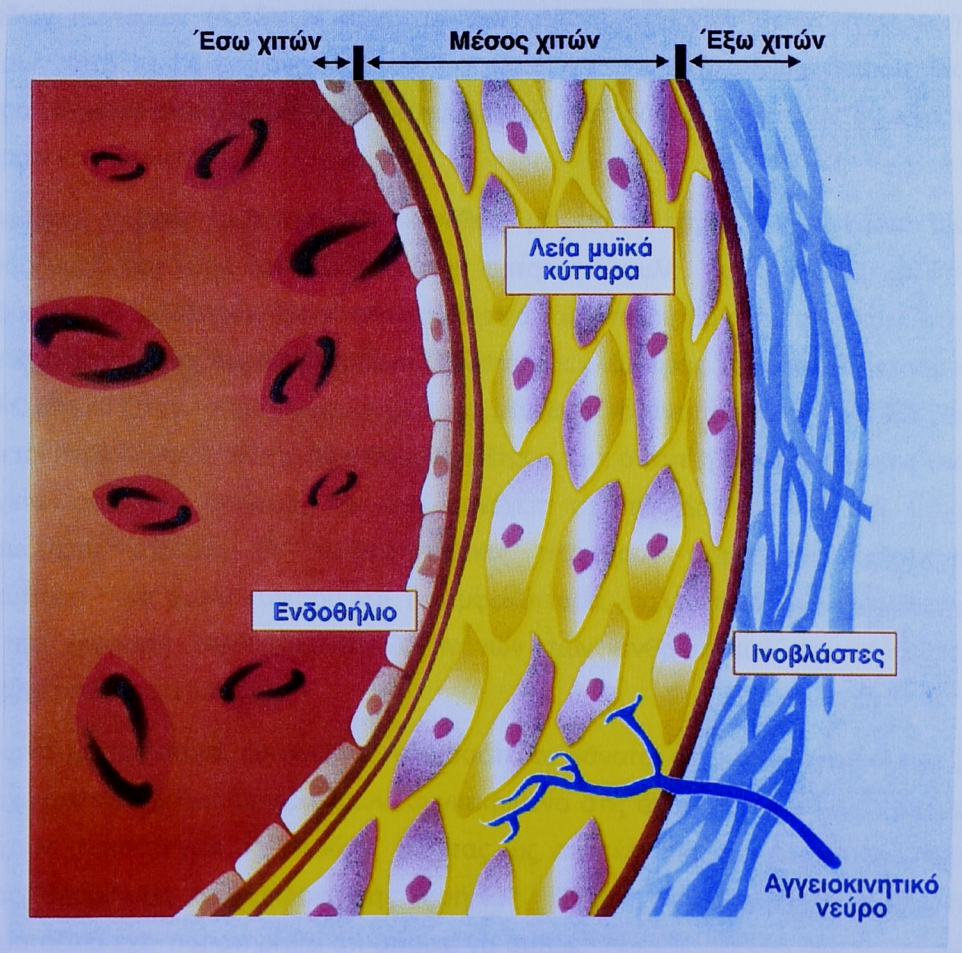
4.1 Αλλοιώσεις της αθηροσκλήρυνσης

Η αλλοίωση στην αθηροσκλήρυνση ορίζεται ως αθήρωμα ή πλάκα (**Σχήμα 13**). Οι πρόωρες αλλοιώσεις της αθηροσκλήρυνσης ονομάζονται "λιπαρές γραμμώσεις" και αποτελούνται από συνάθροιση μακροφάγων πλούσιων σε λιπίδια και από Τ λεμφοκύτταρα εντός του έσω στρώματος του αρτηριακού τοιχώματος, του έσω χιτώνα (3,14) (**Σχήμα 14**). Σύμφωνα με έρευνες σε πειραματόζωα, οι λιπαρές γραμμώσεις προηγούνται της ανάπτυξης των ενδιάμεσων αλλοιώσεων, οι οποίες αποτελούνται από στρώματα μακροφάγων και λείων μυϊκών κυττάρων, ενώ στη συνέχεια αναπτύσσονται σε πιο προχωρημένες, πολύπλοκες, στενωτικές αλλοιώσεις που ονομάζονται ινώδεις πλάκες. Η σχέση μεταξύ ινωδών πλακών και λιπαρών γραμμώσεων αποτελεί ένα από τα πιο αντικρουόμενα θέματα της παθογένεσης της αθηροσκλήρωσης. Τόσο οι λιπαρές γραμμώσεις, όσο και τα αθηρώματα αποτελούνται από χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης, μακροφάγα και λεία μυϊκά κύτταρα.

Σχήμα 13. Αθηρωματική αλλοίωση : λιπιδικό κέντρο, ινώδες κάλυμμα

Τα κύτταρα που εμπλέκονται στην παθογένεση των αθηρωματικών αλλοιώσεων είναι το ενδοθήλιο, τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα αιμοπετάλια και τα μονοκύτταρα / μακροφάγα. Από αυτά

τα κύτταρα εξαρτάται η δημιουργία του αθηρώματος, καθώς απελευθερώνουν ουσίες όπως χημειοτακτικά ή παράγοντες ανάπτυξης. Ο παράγοντας ανάπτυξης προερχόμενος από τα αιμοπετάλια (platelet derived growth factor, PDGF) έχει αναγνωρισθεί ως σημαντικός μεσολαβητής στην δημιουργία του αθηρώματος, καθώς εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια και από άλλα κύτταρα και ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων σε συνδυασμό με την χημειοτακτική του δράση. Οι επιδράσεις του PDGF στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό φαίνεται να είναι τουλάχιστον εν μέρει αποτέλεσμα αυξημένης ανακύκλωσης των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων και της ενεργοποίησης της σύνθεσης προσταγλανδινών (14).



Σχήμα 14. Δομή αρτηριακού τοιχώματος με τα διαμερίσματά του.

Οι λιπαρές γραμμώσεις δημιουργούνται σε συγκεκριμένες περιοχές του έσω αρτηριακού τοιχώματος ως αποτέλεσμα γήρανσης και καθαρής συνάθροισης της εξωκυτταρικής χοληστερόλης από την VLDL και την LDL. Η διαπερατότητα των λιποπρωτεϊνών στο αρτηριακό

τοίχωμα (εισροή) εξαρτάται από το μέγεθος της λιποπρωτεΐνης, την συγκέντρωση της στο πλάσμα και την έκταση της αθηροσκλήρυνσης (24). Τα μόρια χοληστερόλης αποθηκεύονται αρχικά ως εστέρες χοληστερόλης και όταν ο αριθμός τους ξεπεράσει το 2-3% των ολικών λιπιδίων, τότε εμφανίζονται με την μορφή σταγονιδίων λίπους.

Το κύτταρο το οποίο περιέχει μάζα αυτών των σταγονιδίων των εστέρων χοληστερόλης ονομάζεται αφρώδες κύτταρο. Επίσης η ύπαρξη υπερτριγλυκεριδαιμίας οδηγεί σε δημιουργία πλεονάσματος υπολλειμάτων CM και VLDL αυξημένου μεγέθους τα οποία έχει αποδειχθεί ότι είναι αθηρογενετικά και οδηγούν σε κυτοτοξικότητα και αύξηση του ρυθμού σχηματισμού αφρωδών κυττάρων (4,15). Η σύνθεση των υπερκορεσμένων σε χοληστερόλη αφρωδών κυττάρων από τα μακροφάγα αποτελεί το κλειδί για την δημιουργία πλάκας διότι αυτά τα κύτταρα οδηγούν σε καθίζηση της κρυσταλλικής χοληστερόλης, προκαλώντας αποσύνθεση των κυττάρων και νέκρωση.

Οι ινώδεις πλάκες αυξάνουν σε μέγεθος με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου παρακωλύσης της ροής του αίματος στον αρτηριακό αυλό. Συγκεκριμένα καλύπτονται από πυκνό κάλυμμα συνδετικού ιστού στο εσωτερικό του οποίου βρίσκονται λεία μυϊκά κύτταρα τα οποία καλύπτουν ένα πυρήνα λιπιδίων (κρύσταλλοι ελεύθερης χοληστερόλης) και νεκρωτικών υπολλειμάτων. Όταν το αθήρωμα αυξάνει σε μέγεθος, το αντιπροσωπευτικό δείγμα του αυλού μειώνεται περίπου στο 1/3 της συνήθους διαμέτρου του, οπότε η ροή του αίματος στον ιστό που παρέχεται μειώνεται αισθητά, και στη συνέχεια με την άσκηση και την μυϊκή συστολή αναπτύσσεται ισχαιμία. Οι ινώδεις πλάκες περιέχουν μακροφάγα προερχόμενα από μονοκύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα και Τ λεμφοκύτταρα, πολλά από τα οποία ενεργοποιούνται από την έκφραση συγκεκριμένων αντιγόνων των ανθρώπινων λευκοκυττάρων (human leukocyte antigens, HLA-DR).

Σύμφωνα με τελευταίες έρευνες, οι περισσότεροι θάνατοι από εμφράγματα του μυοκαρδίου προέρχονται από ρήξεις των ρωγμών, συγκεκριμένα στις άκρες του ινώδους καλύμματος όπου υπάρχουν περισσότερα μακροφάγα, έχοντας ως αποτέλεσμα αιμορραγία στο εσωτερικό της πλάκας, θρόμβωση και εμπλοκή της αρτηρίας. Επίσης σε έρευνες σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να συμβεί αντιστροφή των αθηρωματικών πλακών, ενώ παρατεταμένοι περίοδοι χαμηλής χοληστερόλης πλάσματος είχε ως αποτέλεσμα κινητοποίηση χοληστερόλης, εξαφάνιση αφρωδών κυττάρων, και διάλυση της κρυσταλλικής χοληστερόλης στις πλάκες (31).

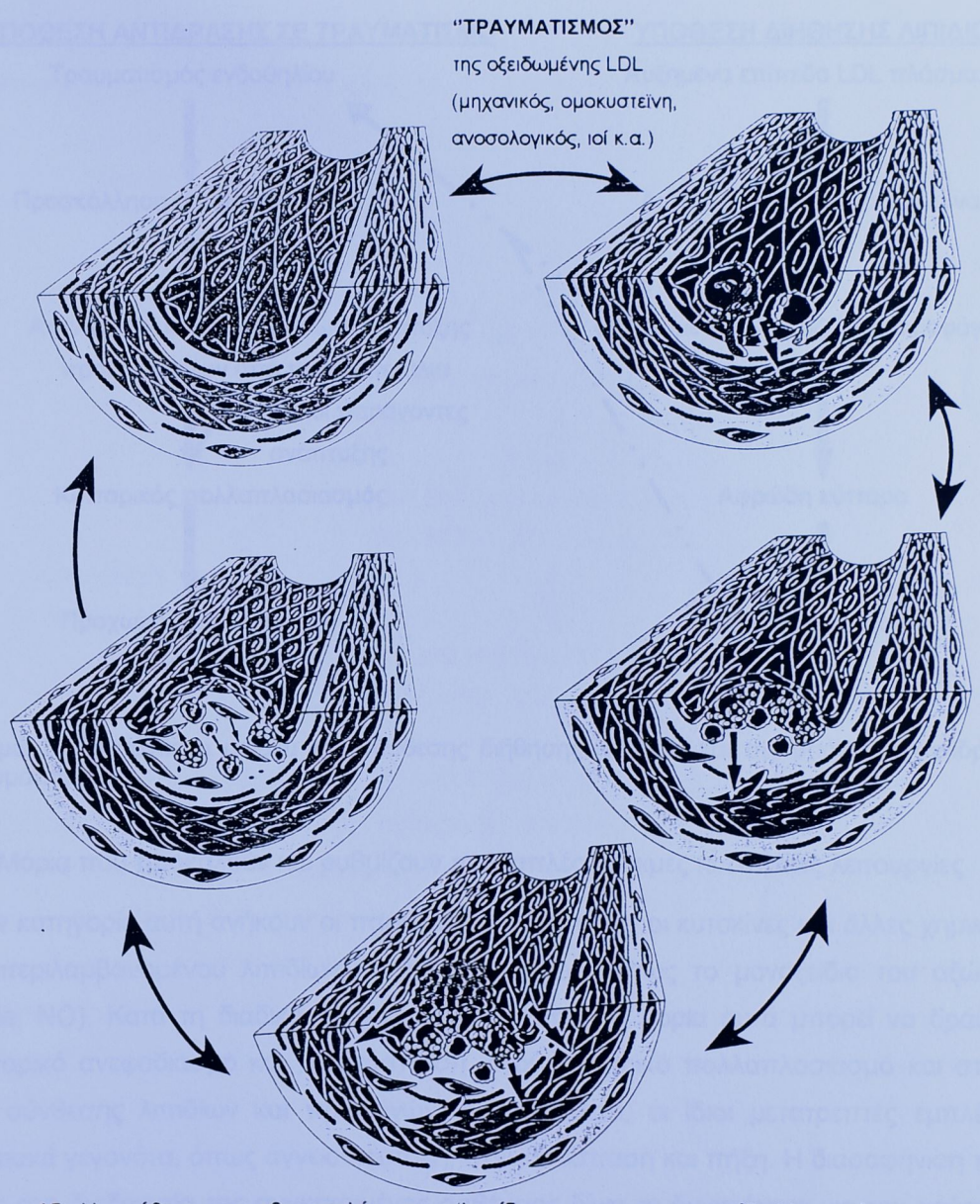
4.2 Παθογένεση

Οι επικρατέστερες θεωρίες όσον αφορά την παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης είναι η υπόθεση αντίδρασης σε τραυματισμό (response to injury hypothesis) και η υπόθεση διήθησης λιπιδίων (lipid-infiltration hypothesis). Όσον αφορά την πρώτη θεωρία, οι εκδηλώσεις της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου που προκαλούνται από τραυματισμό, κυρίως στα ακραία σημεία του αρτηριακού δέντρου, περιλαμβάνουν αυξημένη δέσμευση λιποπρωτεϊνών στην αρτηρία και εμφάνιση συγκεκριμένων συγκολλητικών γλυκοπρωτεϊνών στις επιφάνειες των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα μονοκύτταρα και τα Τ λεμφοκύτταρα προσκολλώνται σε αυτές και μεταναστεύουν μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων υπό την επίδραση των μορίων ρυθμιστών ανάπτυξης και των χημειοτακτικών που απελευθερώνονται από το μεταβλημένο ενδοθήλιο (τα υπάρχοντα λευκοκύτταρα) και πιθανόν από τα λεία μυϊκά κύτταρα.

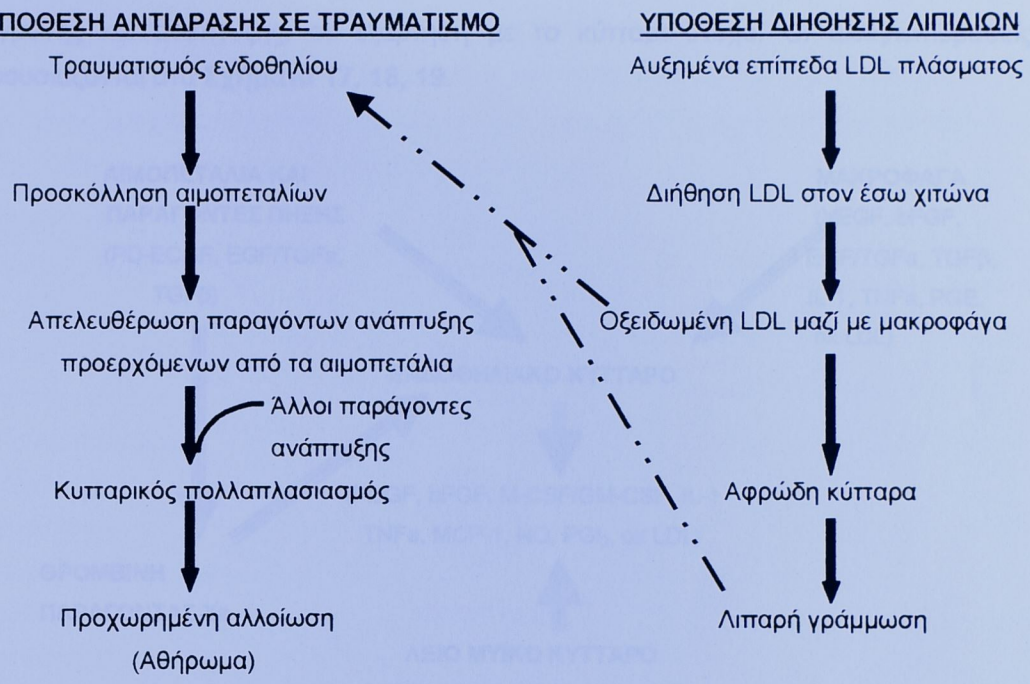
Καθώς η διαδικασία προχωράει, τα μεταναστεύοντα κύτταρα απομακρύνονται ακόμη περισσότερο από την αρτηριακή επιφάνεια όπου τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα, προσλαμβάνουν λιπίδια, μετατρέπονται στη συνέχεια σε αφρώδη κύτταρα και μαζί με τα συνοδευόμενα λεμφοκύτταρα σχηματίζουν την λιπαρή γράμμωση. Οι λιπαρές γραμμώσεις συνήθως δημιουργούνται σε περιοχές που προϋπήρχαν συγκεντρώσεις λείων μυϊκών κυττάρων του έσω χιτώνα. Στη συνέχεια, η συνεχής εισροή κυττάρων και ο συνεχής πολλαπλασιασμός οδηγεί σε περισσότερο προχωρημένες αλλοιώσεις, που αναγνωρίζονται από τον ινώδη χαρακτήρα τους, και τελικά στην δημιουργία της ινώδους πλάκας (**Σχήμα 15**). Η δημιουργία των ινωδών αλλοιώσεων σε αντίδραση τραυματισμού δεν είναι από μόνη της αξιοσημείωτη. Αυτό που διαφοροποιείται είναι η αντίδραση αρτηριακού τραυματισμού σε σχέση με τραυματισμούς των περισσοτέρων ιστών και οργάνων σε δύο σημεία. Πρωταρχικά, η πρωταρχική πηγή συνδετικού ιστού στο αρτηριακό τοίχωμα είναι τα λεία μυϊκά κύτταρα. Επίσης οι πηγές του αρτηριακού τραυματισμού (υπερχολεστερολαιμία, υπέρταση, κάπνισμα, διαβήτης, παχυσαρκία κ.α.) πιθανόν να είναι χρόνιες, έτσι ώστε η μετάβαση από την λιπαρή γράμμωση στην ινώδη πλάκα είναι απίθανο να διακόπτεται, ή καλύτερα, ίσως είναι επεισοδιακή.

Η δεύτερη υπόθεση προτείνει ότι τα υψηλά επίπεδα LDL στο πλάσμα ίσως είναι επαρκή για να σηματοδοτήσουν την ανάπτυξη των λιπαρών γραμμώσεων. Η διήθηση του έσω χιτώνα από την LDL μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την οξείδωση της LDL στον υποενδοθηλιακό χώρο, προκαλώντας την πρόσληψη της οξειδωμένης LDL από τα μακροφάγα, την απελευθέρωση παραγόντων ανάπτυξης και χημειοτακτικών, και την σύνθεση αφρωδών κυττάρων και λιπαρών γραμμώσεων. Δυνατότητα σύνδεσης μεταξύ των δύο παραπάνω υποθέσεων έχει αναφερθεί και φαίνεται στο **Σχήμα 16**. Η διήθηση και οξείδωση της LDL στον έσω χιτώνα μπορεί να οδηγήσει

σε δημιουργία λιπαρών γραμμώσεων και στη συνέχεια μέσω της κυτοτοξικότητάς της η οξειδωμένη LDL μπορεί να προκαλέσει την απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων που επικαλύπτουν τις λιπαρές γραμμώσεις. Στο σημείο αυτό, τα γενονότα που αναφέρονται στην υπόθεση διήθησης λιπιδίων μπορούν να συμβούν, έχοντας ως αποτέλεσμα την μετάβαση των λιπαρών γραμμώσεων σε αθηρώματα.



Σχήμα 15. Η υπόθεση της αθηροσκλήρυνσης "αντίδραση σε τραυματισμό". Μια από τις παραμέτρους που σχετίζεται με την δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι η αυξημένη προσκόλληση των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των Τ λεμφοκυττάρων, τα οποία μετακινούνται προ το υποενδοθήλιο. Τα μακροφάγα μετατρέπονται σε μεγάλα αφρώδη κύτταρα, ενώ μαζί με τα Τ κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα δημιουργούν την λιπαρή γράμμωση. Στην συνέχεια η λιπαρή γράμμωση εξελίσσεται σε ινώδης πλάκα. Καθώς συνεχίζεται η συνάθροιση κυττάρων στις αλλοιώσεις και τα μακροφάγα εκκαθαρίζουν τα λιπίδια, αυξάνονται οι πιθανότητες για δημιουργία αιμοπεταλιακού θρόμβου. Ο θρόμβος αυτός έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση πολλών μορίων ρύθμισης της ανάπτυξης όπου μαζί με τις κυτοκίνες οδηγούν σε μετατροπή των αλλοιώσεων της αθηροσκλήρυνσης σε ινώδης πλάκα ή σε περισσότερο πολύπλοκη αλλοίωση. Καθένα από τα στάδια της δημιουργίας αλλοίωσης μπορεί πιθανόν να αντιστραφεί. Έτσι η αντιστροφή της πορείας μπορεί να συμβεί εάν οι παράγοντες τραυματισμού απομακρυνθούν ή εάν προστατευτικοί παράγοντες παρεμβληθούν στις διαδικασίες φλεγμονής και πολλαπλασιασμού των ινωδών κυττάρων.



Σχήμα 16. Η σύνδεση μεταξύ της υπόθεσης διήθησης λιπιδίων και της υπόθεσης αντίδρασης στον τραυματισμό.

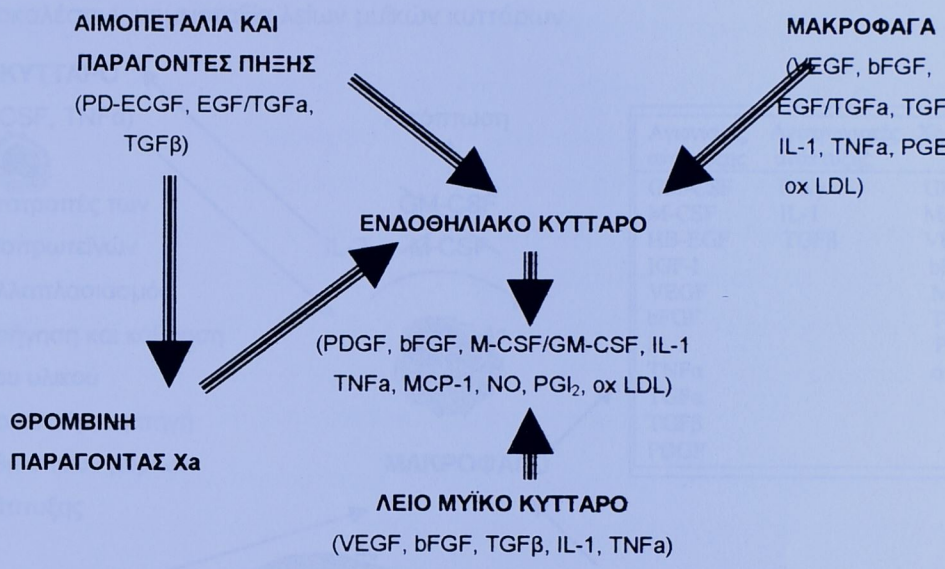
4.3 Μόρια που προκαλούν και ρυθμίζουν πολλαπλές κρίσιμες κυτταρικές λειτουργίες

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι παράγοντες ανάπτυξης, οι κυτοκίνες και άλλες χημικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένου λιπιδίων και μικρών μορίων όπως το μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide, NO). Κατά τη διαδικασία της αθηρογένεσης, τα μόρια αυτά μπορεί να δράσουν στον κυτταρικό ανεφοδιασμό και μετανάστευση, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στον έλεγχο της σύνθεσης λιπιδίων και πρωτεϊνών. Επιπρόσθετα, οι ίδιοι μετατρεπτές εμπλέκονται σε αγγειακά γεγονότα, όπως αγγειοδιαστολή, αγγειοσύσπαση και πήξη. Η διασαφήνιση των ρόλων τους στη διαδικασία της συγκεκριμένης ασθένειας δίνει τη δυνατότητα για την χρήση τους ως σημεία έναρξης σε θεραπευτικές παρεμβάσεις.

4.3.1.Παράγοντες ανάπτυξης και κυτοκίνες

Οι δύο αυτοί όροι συνήθως χρησιμοποιούνται χωρίς διάκριση παρά το γεγονός ότι οι κυτοκίνες αρχικά θεωρούνται ως μεσολαβητές στην ανοσογένεια και την φλεγμονή, ενώ οι παράγοντες ανάπτυξης εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό και την χημειοταξία των κυττάρων σε όργανα και ιστούς. Όσον αφορά την διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης, οι ρόλοι των δύο παραπάνω κατηγοριών αλληλοσχετίζονται, ενώ ορισμένες φορές οι ίδιοι μεσολαβητές δρούν ως ρυθμιστές

φλεγμονής και ανάπτυξης, σε εξάρτηση με το κύτταρο-στόχο. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές παρουσιάζονται στα **Σχήματα 17, 18, 19**.

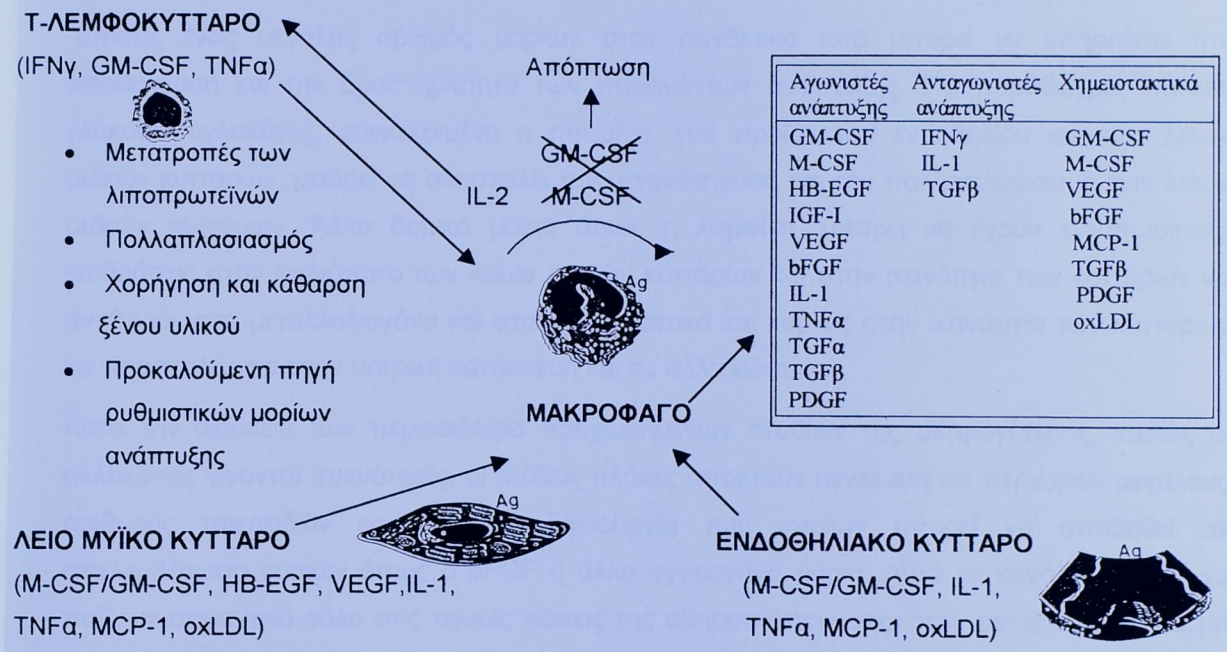


Σχήμα 17. Το ενδοθήλιο στην αθηροσκλήρυνση

Τα μόρια που ρυθμίζουν την ανάπτυξη μπορούν να ενεργοποιήσουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό ή σε ορισμένες περιπτώσεις να τον αναστείλουν, ενώ πολλοί από τους παράγοντες πολλαπλασιασμού μπορούν να δράσουν ως χημειοτακτικά. Πολλά από αυτά τα μόρια είναι ο παράγοντας ανάπτυξης αιμοπεταλίων (PDGF), ο βασικός παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών (bFGF), ο παράγοντας ανάπτυξης-1 παρόμοιος της ινσουλίνης (insulin growth factor-1, IGF-1), η ιντερλευκίνη-1 (interleukine-1, IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (tumor necrosis factor a, TNFa) και ο μετατρεπτικός παράγοντας ανάπτυξης β (transform growth factor β, TGFβ). Όλα τα παραπάνω μπορούν να προκαλέσουν πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων και γενικώς δεν εκφράζονται στις φυσιολογικές αρτηρίες, ενώ υπόκεινται σε θετική ρύθμιση στις αλλοιώσεις της αθηροσκλήρυνσης.

Επίσης πολλοί παράγοντες ανάπτυξης που είναι μεταλλαξειογόνα δρουν επίσης και ως χημειοτακτικά **(Σχήμα 18)**. Η χημειοταξία αποτελεί κρίσιμο γεγονός στην ανάπτυξη των αλλοιώσεων της αθηροσκλήρυνσης και στην επαναστένωση που συχνά δημιουργείται μετά από χειρουργική παρέμβαση και αγγειοπλαστική. Ακόμα η χημειοταξία θεωρείται απαραίτητη διαδικασία για την μεταφορά λευκοκυττάρων μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα και μερικές φορές λείων μυϊκών κυττάρων από τον μέσο στον έσω χιτώνα της αρτηρίας. Τα μόρια που προκαλούν

χημειοταξία μονοκυττάρων και ενδοθηλιακή μετανάστευση είναι οι παράγοντες ενεργοποίησης αποικιών (CSFs), η χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων-1(MCP-1), η οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (oxidized LDL, oxLDL), και ο TGFβ, ενώ οι PDGF και IGF-1 μπορούν να προκαλέσουν χημειοταξία λείων μυϊκών κυττάρων.



Αγωνιστές ανάπτυξης	Ανταγωνιστές ανάπτυξης	Χημειοτακτικά
GM-CSF	IFNγ	GM-CSF
M-CSF	IL-1	M-CSF
HB-EGF	TGFβ	VEGF
IGF-I		bFGF
VEGF		MCP-1
bFGF		TGFβ
IL-1		PDGF
TNFα		oxLDL
TGFα		
TGFβ		
PDGF		

Σχήμα 18. Τα μακροφάγα στην αθηροσκλήρυνση

Οι κυτοκίνες, IL-1, TNFα, ιντερφερόνη γ(IFNγ) και IL-2 μαζί με τον CSFs ρυθμίζουν την αντίδραση σε φλεγμονή η οποία συμβαίνει όταν το ενδοθήλιο εκτεθεί σε παράγοντες τραυματισμού. Παρά το γεγονός ότι η φύση οποιασδήποτε αντίδρασης του αμυντικού συστήματος που προκαλείται τοπικά κατά τη διάρκεια της αθηρογένεσης δεν είναι κατανοητή, αυτές οι ίδιες κυτοκίνες μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο ακόμη και ως ανοσολογικοί ρυθμιστές.

Πιθανόν κανένας από τους παραπάνω παράγοντες δεν λειτουργεί από μόνος του στην διαδικασία της αθηρογένεσης. Μέσω ενός δικτύου κυτταρικών αλληλεπιδράσεων, η απελευθέρωση ενός μορίου μπορεί να οδηγήσει σε έκφραση ενός δεύτερου μορίου σε ένα κύτταρο-στόχο ο οποίος με τη σειρά του μπορεί είτε να ενεργοποιήσει γειτονικά του κύτταρα μέσω παρακρινικής οδού, ή τον εαυτό του μέσω αυτοκρινικής οδού.

4.3.2. Ρύθμιση έκθεσης των κυττάρων στα μόρια ρύθμισης ανάπτυξης και στις κυτοκίνες

Η ανάπτυξη πολλών μεθόδων ρύθμισης της έκθεσης των κυττάρων στα μόρια ρύθμισης ανάπτυξης και στις κυτοκίνες έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή δράσης αυτών των μορίων ή

την παραμονή τους στους ιστούς για μεγάλες χρονικές περιόδους. Για παράδειγμα, τα περισσότερα μόρια ρύθμισης της ανάπτυξης έχουν ένα σχετικά μικρό χρόνο ημιζωής στην κυκλοφορία, κυρίως λόγω της παρουσίας πρωτεϊνών δέσμευσης όπως η α_2 μακρογλοβουλίνη, ένα κυρίαρχο συστατικό στο πλάσμα που μπορεί να δεσμεύσει πολλά από αυτά τα μόρια.

Επίσης ένας μεγάλος αριθμός μορίων στον συνδετικό ιστό μπορεί να επηρεάσει την αποθήκευση και την δραστηριότητα των παραγόντων ανάπτυξης. Για παράδειγμα, πολλές γλυκοαμινογλυκάνες, συγκεκριμένα η ηπαρίνη, ένα προϊόν του ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών κυττάρων, μπορεί να αναστείλει την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Άλλα δομικά μόρια όπως η λαμινίνη, μπορεί να έχουν εντυπωσιακές επιδράσεις στον φαινότυπο των λείων μυϊκών κυττάρων και στην ικανότητα των κυττάρων να αντιδρούν στα μεταλλαξιογόνα και στα χημειοτακτικά και κυρίως στην ικανότητα των κυττάρων να προσκολώνται στην μητρική κατασκευή και σε άλλα κύτταρα.

Κατά την διάρκεια των περισσότερο προχωρημένων σταδίων της αθηρογένεσης, καθώς οι αλλοιώσεις γίνονται πυκνότερες, οι ινώδεις πλάκες αποκτούν αγγείωση και περιέχουν μεγάλους αριθμούς τριχοειδών καναλιών, η δημιουργία των οποίων μπορεί να αποδοθεί σε απελευθέρωση ουσιών όπως ο bFGF ή άλλα αγγειογόνα μόρια. Αυτά τα κανάλια μπορεί να παίξουν σημαντικό ρόλο στις τελικές φάσεις της αθηροσκλήρυνσης, όταν μεταβολές στη δομή των πλακών, όπως σπάσιμο ή εξέλκωση οδηγούν σε αιμορραγία από τον αυλό ή από τα μικρά αγγεία και ενεργοποιούν το στάδιο για την δημιουργία του τελικού θρόμβου. Ακόμη, ως μέρος της φυσιολογικής διαδικασίας επισκευής, η συνάθροιση διαφορετικών δομικών συστατικών με κυριότερο το TGFβ, μπορεί να μεταβάλλει την ικανότητα παραμόρφωσης της αλλοίωσης και του αρτηριακού τοιχώματος. Τέλος σημαντικό χαρακτηριστικό της αθηρογένεσης αποτελεί και ο πολλαπλασιασμός των μακροφάγων.

4.4 Κυτταρικές αλληλεπιδράσεις

4.4.1. Ενδοθήλιο

Σύμφωνα με την υπόθεση αντίδρασης σε τραυματισμό, θεωρείται ότι διαφορετικοί παράγοντες κινδύνου με κάποιο τρόπο οδηγούν σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η οποία φέρνει στην επιφάνεια πολλές κυτταρικές αλληλεπιδράσεις με περισσότερο έντονη την παρουσία τους στις αλλοιώσεις της αθηροσκλήρυνσης. Τα αρχικά γεγονότα τραυματισμού δεν οδηγούν απαραιτήτως σε ενδοθηλιακή αλλοίωση. Στην πραγματικότητα, με καλύτερους τρόπους συντήρησης των ιστών, οι πρώιμες αλλοιώσεις αναπτύσσονται σε σημεία μορφολογικά ανέπαφου ενδοθηλίου.

Οι φυσιολογικοί ρόλοι των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι πολλαπλοί. Αρχικά αναφέρουμε την πρόνοια για μια μη θρομβωτική επιφάνεια και το διαπεραστικό τοίχος μέσω του οποίου πραγματοποιείται ανταλλαγή και ενεργός μεταφορά ουσιών στο αρτηριακό τοίχωμα. Επίσης σημαντική είναι και η διατήρηση του αγγειακού τόνου μέσω απελευθέρωσης μικρών μορίων όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), η προστακυκλίνη (PGI_2), και η ενδοθηλίνη (ET) η οποία ρυθμίζει την αγγειοδιαστολή και την αγγειοσύσπαση αντίστοιχα. Ακόμη, παίζει ρόλο στη σύνθεση και έκκριση μορίων που ρυθμίζουν την ανάπτυξη και κυτοκινών, καθώς και στη διατήρηση μεμβράνης κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών στην οποία βασίζονται τα παραπάνω. Η πρόνοια για μια μη φιλική επιφάνεια για τα λευκοκύτταρα και η ικανότητα μετατροπής (οξείδωσης) των λιποπρωτεϊνών καθώς μεταφέρονται στο αρτηριακό τοίχωμα είναι εξίσου σηματικά. Σημειώνεται ότι οποιαδήποτε αλλαγή σε μια ή περισσότερες από τις παραπάνω λειτουργίες ίσως αντικατοπτρίζει πρώιμες εκδηλώσεις ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Υπάρχουν έντονες αποδείξεις ότι η οξειδωμένη LDL (oxLDL) αποτελεί το συστατικό κλειδί στον ενδοθηλιακό τραυματισμό (32). Συγκεκριμένα μετά την δημιουργία της στο ενδοθήλιο, η oxLDL μπορεί άμεσα να τραυματίσει το ενδοθήλιο και να διαδραματίσει πρωταρχικό ρόλο στην αυξημένη προσκόλληση και μετανάστευση των μονοκυττάρων και των Τ λεμφοκυττάρων στον υποενδοθηλιακό χώρο **(Σχήματα 15, 17)**. Μπορεί να προκαλέσει επίσης την δημιουργία συγκολλητικών γλυκοπρωτεϊνών επιφάνειας κυττάρων μέσω του ενδοθηλίου. Στην αναστολή της καταλυόμενης από Cu^{++} οξείδωσης της LDL, σημαντικό ρόλο παίζουν τόσο η HDL_2 όσο και η HDL_3 (33).

Καθώς τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα περνούν στον έσω χιτώνα της αρτηρίας, η oxLDL από το ενδοθήλιο και τις άλλες ουσίες που σχετίζονται με την αθηρογένεση μπορεί να παίζουν ρόλο στην ενεργοποίηση των μονοκυτάρων σε μακροφάγα. Στη συνέχεια η πρόσληψη της oxLDL από τα μακροφάγα θα οδηγήσει σε δημιουργία αφρωδών κυττάρων τα οποία μπορούν να μεταβάλουν την έκφραση γονιδίων πολλών μορίων που ρυθμίζουν την ανάπτυξη, κυτοκινών και ουσιών με μικρή μοριακή μάζα. Περιέργως, επιπρόσθετη oxLDL μπορεί επίσης να δημιουργήθει ως αποτέλεσμα δράσης του NO ή των ενζύμων υπεύθυνων για την σύνθεση της λιποξυγενάσης λευκοτριενίων. Ακόμη, η δημιουργία NO από το ενδοθήλιο μπορεί να εμποδίσει την συνάθροιση αιμοπεταλίων και την προσκόλληση λευκοκυττάρων και να προωθήσει την αγγειοδιαστολή. Από την άλλη όμως πλευρά, μπορεί να προωθήσει την οξείδωση της LDL και όλες τις ανεπιθύμητες συνέπειες την δημιουργίας της. Ο αγγειακός τόνος των αρτηριών φαίνεται να ελέγχεται από την συνεχή δράση του NO. Επίσης αναστολή της σύνθεσης NO ή ορισμένων εικοσανοειδών επηρεάζει αρνητικά το την αγγειοδιαστολή έχοντας ως αποτέλεσμα από

αγγειοσυσταλτικά όπως η ET, η αγγειοτενσίνη II ή η θρομβοξάνη A_2, να καθορίζουν την ικανότητα της αρτηρίας να διατηρεί ακέραιο τον αυλό της στην παρουσία μετατρεπόμενων δυνάμεων που είναι αποτέλεσμα της δημιουργίας και προόδου των αλλοιώσεων της αθηροσκλήρυνσης.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι μοναδικά επειδή αντικατοπτρίζουν ένα κυτταρικό πληθυσμό ο οποίος αυξάνει ως ένα αυστηρά μονό στρώμα. Όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα τραυματιστούν, η επαφή μεταξύ των κυττάρων διαλύεται και τα πιο κοντινά κύτταρα στον τραυματισμό θα διατηρήσουν τους εναπομείναντες προσκολλητές τους με στόχο την προσπάθεια για επανακαθιέρωση των απολεσθέντων ενδοκυτταρικών επικοινωνιών. Εάν ο τραυματισμός είναι μεγάλος ώστε να επανακαθιερωθεί η επαφή, τότε τα κοντινά κύτταρα στον τραυματισμό θα υποστούν αντιγραφή. Ο επαναλλειμένος όμως τραυματισμός μπορεί θεωρητικά να έχει ως αποτέλεσμα απώλεια της ικανότητας αντιγραφής των κυττάρων κοντά στην πληγή και να οδηγήσει σε μεταβολές της επιφάνειας της αρτηρίας στο σημείο του τραυματισμού.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επίσης υπόκεινται και σε άλλους τύπους τραυματισμού όπως εκείνοι που προκαλούνται από ιούς όπως ο κυτταρομεγαλοϊός. Παρά το γεγονός ότι οι ιοί αυτοί έχουν βρεθεί στις αρτηρίες, ο ρόλος τους δεν έχει ακόμα καθοριστεί στην ανθρώπινη αθηροσκλήρυνση. Τέλος, το ενδοθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο στις θρομβωτικές και πηκτικές δραστηριότητες. Η θεϊική ηπαρίνη και η παραγωγή των NO και PGI_2 στις επιφάνειες του ενδοθηλίου είναι αντιθρομβωτικά, ενώ το ενδοθήλιο μπορεί να δεσμεύσει παράγοντες που εμποδίζουν την πήξη **(Σχήμα 17)**. Ακόμη, το ενδοθήλιο μπορεί να ισορροπήσει αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστημάτων πήξης και ινωδόλυσης μέσω δημιουργίας ενεργοποιητή πλασμινογόνου και ουροκινάσης. Στις αλλοιώσεις της αθηροσκλήρυνσης, η δημιουργία του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-1) μπορεί να στρέψει την ισορροπία προς ένα προθρομβωτικό στάδιο, το οποίο να γίνει ιδιαίτερα επιβλαβές στα τελευταία στάδια της ασθένειας.

4.4.2. Μονοκύτταρα/μακροφάγα

Σε όλα τα στάδια της αθηρογένεσης, τα μακροφάγα είναι παρόντα, καθώς ο φυσιολογικός ρόλος τους είναι η δράση όχι μόνο ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα για τα Τ λεμφοκύτταρα, αλλά και ως "εκκαθαριστές" κυττάρων για απομάκρυνση επιβλαβών υλικών και ως πηγή ρυθμιστικών μορίων ανάπτυξης και κυτοκινών. Σύμφωνα με τα παραπάνω, τα μακροφάγα αποτελούν τους κυριότερους φλεγμονώδεις μεσολαβητές των κυττάρων στον μικρόκοσμο των αθηρωματικών πλακών.

Τα μακροφάγα προσλαμβάνουν την oxLDL μέσω "εκκαθαριστών" υποδοχέων και ενός υποτιθέμενου oxLDL υποδοχέα και μπορεί να οξειδώσει την LDL μεσώ πολλών οδών (8). Κατά την διάρκεια αυτής της διαδικασίας τα λιπαρά οξέα υπεροξειδώνονται και παράγουν μικρής αλύσου αλδεϋδες, κετόνες και άλλες ουσίες, οι οποίες συνδέονται με την απολιποπρωτεΐνη Β του LDL μορίου και στη συνέχεια δεσμεύονται στον "εκκαθαριστή" υποδοχέα και προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα. Εάν η γένεση της oxLDL ήταν υπερβολική, μπορεί να σηματοδοτούσε ένα φαύλο κύκλο ο οποίος στη συνέχεια να επιδείνωνε την αθηρογενετική διαδικασία (7,34,35).

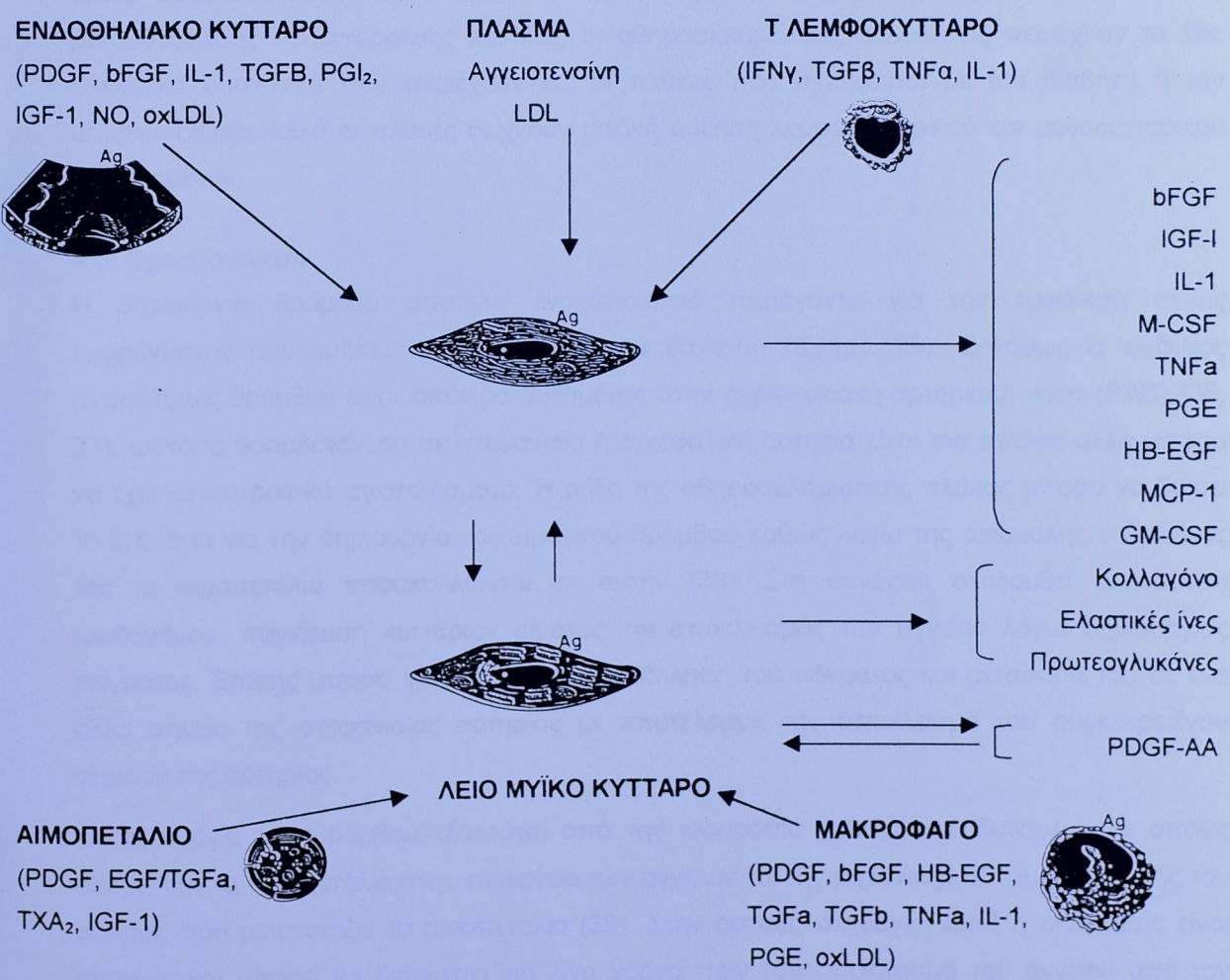
Η χρήση αντιοξειδωτικών ουσιών οι οποίες εμποδίζουν και μειώνουν τις αλλοιώσεις της αθηροσκλήρυνσης οφείλεται στην σημασία της oxLDL, η οποία έχει καθιερωθεί μέσω του ενεγρού ρόλου της στη δημιουργία και εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης **(Πίνακας 10)**. Επίσης τα μακροφάγα παίζουν σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της εξάπλωσης του ινώδους ιστού μέσω της δημιουργίας μεγάλου αριθμού παραγόντων ανάπτυξης, κυρίως PDGF, IL-1 και TNF-α **(Σχήμα 18)**. Τέλος θα πρέπει να τονισθεί ότι ο κρίσιμος ρόλος των μακροφάγων στη φλεγμονώδη αντίδραση κατά τη δημιουργία αλλοιώσεων, στρέφει τις έρευνες για εύρεση μέσων ελέγχου της συμμετοχής των μακροφάγων σε όλα τα επίπεδα της αθηρογένεσης, έτσι ώστε να μεταβληθεί η πρόοδος των αλλοιώσεων.

Πίνακας 10. Κατάταξη αντιοξειδωτικών

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	ΜΟΡΙΑ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ
ΕΝΖΥΜΑ	**ΥΔΑΤΟΔΙΑΛΥΤΑ**
• Δισμουτάση υπεροξειδίου	• Ουρικό οξύ
• Καταλάση	• Βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ)
• Υπεροξειδάση γλουταθειόνης	• Θειόλες
ΜΗ ΕΝΖΥΜΑ	• Χολερυθρίνη
• Απτοσφαιρίνη	**ΛΙΠΟΔΙΑΛΥΤΑ**
• Τρανσφερίνη	• Βιταμίνη Ε (τοκοφερόλη)
• Σερουλοπλασμίνη	• Ουβικινόλη
	• Προ-βιταμίνη Α (βήτα καροτένιο)
	• Λυκοπένη
	• 17-βητα οιστραδιόλη

4.4.3. Λεία μυϊκά κύτταρα

Στις αλλοιώσεις της αθηροσκλήρυνσης ίσως υπάρχει ποικιλία λείων μυϊκών κυττάρων, επειδή τα λεία μυϊκά κύτταρα προέρχονται από οργανικό παρέγχυμα κατά την εμβρυογένεση. Έχουν αναφερθεί τουλάχιστον δύο διαφορετικοί φαινότυποι λείων μυϊκών κυττάρων που βασίζονται στην κατανομή των μυοϊνιδίων και στη σύνθεση μεγάλων ποσοτήτων από τις εκκριτικές συσκευές πρωτεϊνών, όπως το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και το σύστημα Golgi. Όταν τα κύτταρα είναι στον συσταλτικό φαινότυπο, αντιδρούν στους παράγοντες που προκαλούν αγγειοδιαστολή ή αγγειοσύσπαση, όπως η ενδοθηλίνη (ET), οι κατεχολαμίνες κ.α. Σε αντίθεση, στην συνθετική κατάσταση, είναι ικανά να εκφράζουν γονίδια για ένα μεγάλο αριθμό ρυθμιστικών μορίων ανάπτυξης και κυτοκινών, και να αντιδρούν σε παράγοντες ανάπτυξης μέσω έκφρασης κατάλληλων υποδοχέων (**Σχήμα 19**).



Σχήμα 19. Οι δύο πιθανές διαφορετικές φαινοτυπικές καταστάσεις του λείου μυϊκού κυττάρου (κέντρο).

Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι τα λεία μυϊκά κύτταρα στις αλλοιώσεις έχουν περάσει από ένα συσταλτικό φαινότυπο σε ένα συνθετικό φαινότυπο, ο οποίος παρουσιάζει έντονες επιδράσεις στην ικανότητα των αλλοιώσεων να αντιδρούν σε ποικιλία αγωνιστών. Ακόμη έχει αναγνωρισθεί ο κύριος ρόλος των λείων μυϊκών κυττάρων στο συστατικό πολλαπλασιασμού του ινώδους ιστού κατά την διαδικασία της συγκεκριμένης ασθένειας.

4.5. Ανοσολογικές αντιδράσεις

Η παρουσία των Τ λεμφοκυττάρων μαζί με τα πολυάριθμα μακροφάγα στα αθηρωματικά αγγεία δίνουν έμφαση στην άποψη ότι κατά την διαδικασία της αθηρογένεσης δεν παρατηρούμε μόνο μια φλεγμονώδη αντίδραση, αλλά εξίσου και μια ανοσολογική αντίδραση που σχετίζεται με συγκεκριμένο αντιγόνο ή αντιγόνα. Μέχρι στιγμής δεν έχει καθοριστεί συγκεκριμένο αντιγόνο, όμως αυτοαντισώματα έχουν βρεθεί στην oxLDL. Επιπρόσθετα, στην περίπτωση της μεταμόσχευσης και απόρριψης καρδίας, οι αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις περιέχουν τα ίδια κυτταρικά συστατικά που περιέχουν και οι πλάκες που σχετίζονται με τον διαβήτη ή την υπερλιπιδαιμία, αλλά οι πλάκες δείχνουν μαζική αύξηση λεμφοκυτταρικού και μονοκυτταρικού περιεχομένου.

4.6. Θρομβογένεση

Η δημιουργία θρόμβου αποτελεί ενοχοποιητικό παράγοντα για την εμφάνιση οξέως εμφράγματος μυοκαρδίου αλλά και ξαφνικού θανάτου (**Σχήμα 20**). Συνήθως ο κίνδυνος αναπτύξεως θρόμβου είναι ιδιαίτερα αυξημένος στην περιφερειακή αρτηριακή νόσο (PAD) (36, 37), ωστόσο θρομβογένεση σε στεφανιαία ή εγκεφαλική αρτηρία είναι πιο σπάνια αλλά μπορεί να έχει καταστροφικά αποτελέσματα. Η ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας μπορεί να δώσει το έναυσμα για την δημιουργία τοιχωματικού θρόμβου καθώς λόγω της ανώμαλης επιφάνειας της τα αιμοπετάλια προσκολλώνται σε αυτήν (38). Στη συνέχεια ακολουθεί εναπόθεση ινωδογόνου, παγίδευση κυττάρων αίματος και αποκλεισμός του αγγείου λόγω δημιουργίας πήγματος. Επίσης μπορεί να προκληθεί αποκόλληση του πήγματος και μεταφορά του σε ένα άλλο σημείο της στεφανιαίας αρτηρίας με αποτέλεσμα τον αποκλεισμό του συγκεκριμένου σημείου της αρτηρίας.

Η δημιουργία του θρόμβου εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των δυνάμεων οι οποίες δεσμεύουν τα αιμοπετάλια στην επιφάνεια των αγγείων και της μηχανικής δύναμης της ροής του αίματος που μετατοπίζει τα αιμοπετάλια (39). Στην ασταθή στηθάγχη αυτή η διαδικασία είναι συνεχής και μπορεί να διαρκέσει για λίγο χρόνο πριν τον αποκλεισμό του αγγείου από τον θρόμβο. Θα πρέπει όμως να τονίσουμε ότι ανωμαλίες στη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων,

της ινωδόλυσης και των παραγόντων πήξης του αίματος αυξάνουν την πιθανότητα θρόμβωσης του αίματος (37).

Τα τελευταία χρόνια το ινωδογόνο έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας για την θρομβογένεση. Ακόμη γνωρίζουμε ότι το δύκτιο της φιμπρίνης μεταβάλλεται σε καταστάσεις όπως οι περιφεριακές αγγειακές παθήσεις και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και ότι η δομή του δικτύου της φιμπρίνης στους θρόμβους του αίματος μετατρέπεται μέσω αλλαγής του pH (40). Σημαντική παρατήρηση αποτελεί και η τάση των λεπτών ινών να προωθούν ένα περισσότερο μεταθρομβωτικό περιβάλλον.

Σχήμα 20. Το άμεσο αίτιο των περισσότερων εμφραγμάτων είναι ο σχηματισμός θρόμβου από την ρήξη των ασταθών αθηρωματικών πλακών.

Ακόμη, η θρομβίνη μεσολαβεί στην οξεία αγγειακή θρόμβωση και στην δημιουργία αγγειακής αλλοίωσης με αποτέλεσμα εκτεταμένη μηχανική βλάβη ή ξαφνική ρήξη αθηροσκληρωτικής πλάκας. Σημαντική είναι η επίδραση της στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, των λευκοκυττάρων αίματος, του ενδοθηλίου και των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Γι΄αυτό το λόγο οι αντιθρομβωτικές στρατηγικές επικεντρώνονται στις δραστηριότητες της θρομβίνης, στους υποδοχείς της θρομβίνης και στην σύνθεσή της (41). Σημαντική είναι και η συμβολή του παράγοντα von Willebrand (vWf), ο οποίος συντίθενται και αποθηκεύεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα ενώ όταν απελευθερώνεται από αυτά έχει παρατηρηθεί ότι μεσολαβεί στην συνάθροιση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Υπάρχει λοιπόν στενή σχέση μεταξύ του vWf και των διαδικασιών της θρομβογένεσης (42).

Στην θρομβογένεση σημαντικό ρόλο επίσης παίζουν τα προσκολλημένα λευκοκύτταρα, τα επίπεδα του αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1), ο παράγοντας των ιστών (TF) και η ενδοθηλίνη (ET) (42,44,45,46,47). Συγκεκριμένα τα προσκολλημένα λευκοκύτταρα επεμβαίνουν καταλυτικά στον περιορισμό του μεγέθους του εξελισσόμενου θρόμβου και έχουν ενεργό ρόλο στην οξεία φάση της τοπικής θρομβορύθμισης (43). Επίσης τα μονοκύτταρα παράγουν και απελευθερώνουν ενεργοποιητές του πλασμινογόνου καθώς ο θρόμβος οργανώνεται, ενώ από την άλλη πλευρά είναι ικανά να απελευρερώνουν μεταπηκτικούς παράγοντες δίνοντας τους την ικανότητα της διατήρησης μιας ινωδολυτικής ισορροπίας (44). Αυξημένα επίπεδα PAI-1 μπορεί να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, ενώ αυξημένη έκθεση κυτταρικού και εξωκυτταρικού TF στην κυκλοφορία του αίματος μεσολαβεί στην δημιουργία θρόμβου πλούσιου σε θρομβίνη (45,46). Ακόμη η ET έχει βρεθεί ότι αναστέλλει την θρομβόλυση (47).

Επίσης γνωρίζουμε ότι τα αιμοπετάλια έχουν ως πρόδρομό τους τα μεγακαρυοκύτταρα. Έχει παρατηρηθεί ότι αλλαγές στον άξονα αιμόστασης μεγακαρυοκυττάρων–αιμοπεταλίων μπορεί να οδηγήσουν σε οξέα θρομβωτικά επεισόδια (48), καθώς μεταβολές στην ενδομίτωση στα μεγακαρυοκύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλα και πυκνά αιμοπετάλια τα οποία είναι πιο αιμοστατικώς ενεργά. Επίσης η ρύθμιση της μεγακαρυοκυτταροποίησης εξαρτάται από πολλούς αιματοποιητικούς παράγοντες όπως η θρομβοποιητίνη, οπότε και κατανόηση του συστήματος σηματοδότησης που ελέγχει τον αριθμό και το μέγεθος των αιμοπεταλίων μπορεί να δώσει αρκετές πληροφορίες για τον ρόλο της παραγωγής των αιμοπεταλίων στην θρομβογένεση. Ο ρόλος όμως των αιμοπεταλίων στην θρομβογένεση ίσως να καθορίζεται κυρίως μέσω επιδράσεων στο πλάσμα όπως το ινωδογόνο, παρά από εγγενείς ιδιότητες των αιμοπεταλίων (49).

Σύμφωνα με έρευνες έχει παρατηρηθεί ότι δίαιτα υψηλή σε λίπος σχετίζεται άμεσα με βλάβη της λειτουργίας του ενδοθηλίου και αύξηση των παραγόντων πήξης, ενώ σε καταστάσεις όπως η υπερχοληστερολαιμία το ενδοθήλιο προωθεί την αγγειοσύσπαση και παρατηρείται προσκόλληση μονοκυττάρων και αιμοπεταλίων καθώς και θρομβογένεση (50). Επίσης καταστάσεις όπως η υπερτριγλυκεριδαιμία και όχι η υπερχοληστερολαιμία σχετίζονται με μεταβολές στο ινωδολυτικό σύστημα (51). Ακόμη, η προσκόλληση αιμοπεταλίων-κολλαγόνου έχει βρεθεί ότι αυξάνεται στους ασθενείς με τύπους IIa και IIb υπερλιποπρωτεϊναιμίας, ένδειξη επιτάχυνσης της διαδικασίας της θρομβογένεσης σε αυτούς τους ασθενείς (52).

Τέλος όσον αφορά τους διαιτητικούς παράγοντες στη θρομβογένεση, τα ω-3 λιπαρά οξέα έχει παρατηρηθεί ότι μειώνουν την θρομβογεννητικότητα των αιμοπεταλίων στην μικροκυκλοφορία,

λόγω των επιδράσεων τους στην παραγωγή των μεσολαβητών που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ (προσταγλανδίνες και λευκοτριένια), στην φλεγμονώδη και αμυντική κυτταρική λειτουργία και στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης (53). Συγκεκριμένα τα εικοσανοειδή είναι υπεύθυνα για την θρομβοαντίσταση του αγγειακού τοιχώματος, έχουν μεταπηκτικές ιδιότητες σε αντίδραση πολλών αγωνιστών, ρυθμίζουν το εύρος των κυτταρικών αλληλεπιδράσεων, ρυθμίζουν τις αντιδράσεις της αιμόστασης στο πλάσμα και της ινωδολυτικής δραστηριότητας του πλάσματος και μεταβάλλουν τις αιμοδυναμικές παραμέτρους (54,55). Επίσης έχει αναφερθεί ότι ο χαλκός που βρίσκεται στις τροφές είναι απαραίτητος για πολλούς μηχανισμούς μικροαγγειακού ελέγχου που επηρεάζουν την φλεγμονή, την μικροαιμόσταση και την ρύθμιση της περιφερικής ροής αίματος (56).

4.7. Στεφανιαία νόσος και παράγοντες που προκαλούν της ανάπτυξή της

Η στεφανιαία νόσος (CHD), γνωστή επίσης και ως ισχαιμική καρδιακή νόσος (IHD), αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσος ή στεφανιαία θρόμβωση αποτελεί τον πιο κοινό τύπο καρδιακής νόσου σε άτομα μεγαλύτερα των 40 ετών και είναι μια από τις αιτίες του ξαφνικού θανάτου. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο συνήθως λόγω αθηροσκλήρωσης στην στεφανιαία κυκλοφορία. Ακόμη μπορεί να είναι αποτέλεσμα υπερτροφίας του καρδιακού μυ, όπως συμβαίνει στην αορτική στένωση, ή σπανιότερα αποτέλεσμα ελαττωματικής δέσμευσης οξυγόνου μέσω της αιμογλοβίνης.

Έχουν αναγνωριστεί τρία οξέα σύνδρομα στεφανιαίων αρτηριών – η ασταθής στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο ξαφνικός καρδιακός θάνατος – τα οποία συμμετέχουν σε μεγάλο βαθμό στην καρδιαγγειακή αλλά και στη γενικότερη θνητότητα και θνησιμότητα. Ο κοινός παθογενετικός μηχανισμός τους εντοπίζεται σε διαταραχή της ακεραιότητας της αθηροσκληρωτικής πλάκας μέσω σχισμής, ρήξης ή εξέλκωσης και της ασταθούς αθηροσκληρωτικής πλάκας μέσω σχηματισμού θρόμβου, όπου σε συνεργασία με την αγγειοσύσπαση προκαλούν ποικίλου βαθμού δυναμική παρεμπόδιση της στεφανιαίας αρτηρίας. Η θρομβογένεση λαμβάνει μέρος με την συνέργεια των παραγόντων αγγειακού τοιχώματος, θρομβωτικούς (μετα-συγκολλητικούς και μετα-πηκτικούς) και αντιθρομβωτικούς (αντισυγκολλητικούς και αντιπηκτικούς – ινωδολυτικούς) παράγοντες (57). Η δημιουργία ασταθούς αθηροσκλήρωτικής πλάκας αποτελεί κρίσιμο σημείο για τον διαχωρισμό της σταθερής από την ασταθή μυοκαρδιακή ισχαιμία. Όσον αφορά τον κίνδυνο για CHD, η μέτρηση των HDL υποκλασμάτων δεν φαίνεται να προσθέτει επιπλέον πληροφορίες σε σχέση με την HDL-C ή τον λόγο της ολικής χοληστερόλης προς την HDL-C (58).

Σχετικά με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στην γένεση του εμπλέκονται η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, η θρόμβωση και η τοπική αγγειοσύσπαση. Η αστάθεια της πλάκας εξαρτάται από την ιστορική της δομή. Η ευπάθειά της σχετίζεται με το μέγεθος του λιπιδικού πυρήνα, την λεπτότητα της ινώδους κάψας και την φλεγμονώδη αντίδραση. Εξωτερική εισβολή επιδρά θετικά στη ρήξη της πλάκας, καθώς δίνει το έναυσμα για την θρομβογένεση μέσω διευκόλυνσης της επαφής των κυττάρων του αίματος με θρομβογόνους υποενδοθηλιακούς παράγοντες αλλά διεγείρει και την αγγειοσύσπαση εξαιτίας της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Παρά το γεγονός ότι η ρήξη της πλάκας δεν είναι προβλέψιμο γεγονός, μεγάλη συχνότητα εμφραγμάτων παρατηρείται στο διάστημα μεταξύ 6 π.μ. και του μεσημεριού (59). Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις επικεντρώνονται στη μείωση της εμφάνισης ρωγμής στην πλάκα, ενώ η πρόληψη βασίζεται στην σταθεροποίηση της πλάκας μέσω διαιτητικής παρέμβασης, φαρμάκων μείωσης των λιπιδίων και ίσως στο μέλλον μέσω τοπικής εφαρμογής ολιγονουκλετιδίων. Τέλος, η αντι – πηκτική θεραπεία (ασπιρίνη ή αντι-GIIb-IIIa) μπορεί να παρεμποδίσει την δημιουργία ή επέκταση του θρόμβου.

Τα χαρακτηριστικά των ατόμων που αναπτύσσουν στεφανιαία νόσο, η οποία θεωρείται ότι πρωτοπαθώς προκαλείται από αθηροσκλήρυνση, έχουν αναγνωρισθεί και ονομάζονται "παράγοντες κινδύνου". Η παρουσία παραγόντων κινδύνου σχετίζεται με αυξημένη σοβαρότητα καταστάσεων της στεφανιαίας νόσου και με θνησιμότητα. Οι περισσότερες αποδείξεις σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου που προκαλούν αθηροσκλήρυνση είναι επιδημιολογικές και αποτελούνται κυρίως από στατιστική απόδειξη για πιθανότητα κάποιας συσχέτισης. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου κατατάσσονται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς και αναφέρονται στον **Πίνακα 11** (60).

Πίνακας 11. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο(15,60,61).

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
• Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε νεαρά ηλικία	• Κάπνισμα
• Συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης ορού, LDL και apo B	• Καθιστική ζωή (έλλειψη αερόβιας άσκησης)
• Συγκεντρώσεις HDL, apo A-I και apo A-II	• Δίαιτα (υπερβολική ενεργειακή πρόσληψη)
• Lp(a)	Υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων
• Δραστηριότητα υποδοχέα LDL	Χαμηλή πρόσληψη ω3 λιπαρών οξέων
• Μεταβλητές θρόμβωσης και πήξης	• Ψυχολογικοί παράγοντες
• Συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και VLDL	Προσωπικότητα τύπου Α
• Γενετικοί πολυμορφισμοί στις apo A-I, apo C-III και apo B	Κοινωνική τάξη
• Άλλοι DNA δείκτες	
• Αρτηριακή πίεση	
• Παχυσαρκία	
• Σακχαρώδης διαβήτης	
• Συγκεντρώσεις ινσουλίνης και αντίδραση στην ινσουλίνη	
• Ετεροζυγωτία για την ομοκυστεϊνουρία	

Τα τελευταία χρόνια έμφαση έχει δοθεί στην λιποπρωτεΐνη (a) (Lp(a)) και στην συσχέτισή της με την CHD. Η Lp(a) είναι μια μοναδική λιποπρωτεΐνη που αποτελείται από δύο συστατικά : ένα μόριο παρόμοιο της LDL, που περιλαμβάνει μόρι της apo B, και την apo (a) πρωτεΐνη συνδεδεμένη μέσω δισουλφιδικού δεσμού με την apo B. έχει βρεθεί ότι η Lp(a) παίζει μεταθηρωματικό ρόλο, καθώς προτρέπει την εναπόθεση χοληστερόλης στην αναπτυσσόμενη πλάκα (62,63,64). Επίσης οι συγκεντρώσεις της Lp(a) καθορίζονται γενετικά, ενώ η υπερ- Lp(a)-ναιμία σχετίζεται με την αθηροσκλήρυνση και την θρόμβωση (65).

▪ ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ : ΩΜΕΓΑ – 3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

5.1. Επιδράσεις διαιτητικών παραγόντων στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες πλάσματος και συσχέτιση με αθηροσκλήρυνση και στεφανιαία νόσο

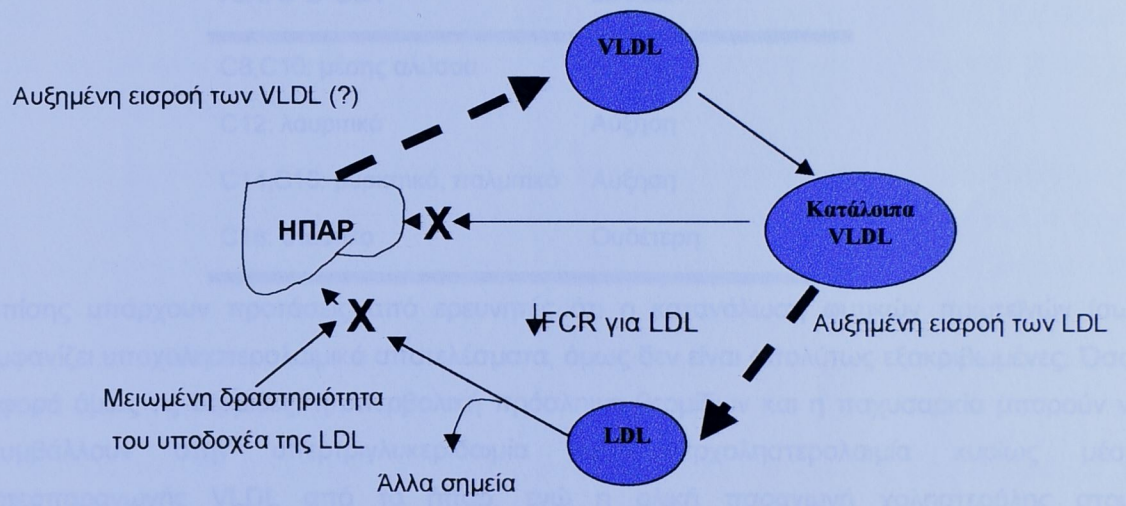
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολυάριθμων ερευνών που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα τα τελευταία 30 χρόνια διαπιστώθηκε ότι οι διαιτητικοί παράγοντες επιδρούν στην έναρξη και στην ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας καθώς και στο τελικό θρομβωτικό επεισόδιο (66). Επίσης ισχυρές επιδημιολογικές αποδείξεις ενισχύουν την άποψη ότι πληθυσμοί που καταναλώνουν δίαιτα χαμηλή σε χοληστερόλη και λίπος έχουν μικρή συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ενώ σε πληθυσμούς του Δυτικού κόσμου, όπου η δίαιτα επικεντρώνεται σε ζωϊκές τροφές πλούσιες σε χοληστερόλη και κορεσμένο λίπος, η εμφάνιση στεφανιαίας νόσου είναι πολύ υψηλή.

Τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών υπέδειξαν τις σημαντικές επιδράσεις των διαιτητικών συστατικών στις συγκεντρώσεις λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών πλάσματος στους ανθρώπους και την εμπλοκή τους με αυτό τον τρόπο στην διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Σε γενικές γραμμές η δίαιτα επικεντρώνει την δράση της στο ήπαρ επηρεάζοντας την σύνθεση των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών και κυρίως την δραστηριότητα του υποδοχέα της LDL. Οι κύριοι διαιτητικοί παράγοντες που εμπλέκονται σε αυτή την διαδικασία είναι η χοληστερόλη, το ολικό λίπος (κορεσμένο λίπος, μονοακόρεστο λίπος, πολυακόρεστο λίπος-ωμέγα-3 και ωμέγα-6), υδατάνθρακες, φυτικές ίνες, άμυλο, σάκχαρα, πρωτεΐνες και θερμίδες (66,67,68).

Αναλυτικότερα όσον αφορά την χοληστερόλη της τροφής, οι κύριες επιδράσεις της επικεντρώνονται σε τρία σημεία. Πρώτον, έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις των χυλομικρών και των καταλοίπων τους (66). Δεύτερον αυξάνει την χοληστερόλη των ηπατικών κυττάρων με συνέπεια την μείωση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, την μερική αναπλήρωση της μειωμένης ηπατικής χοληστερόλης με αύξηση της έκκρισης χοληστερόλης της χολής και χολικών οξέων, την μείωση της σύνθεσης υποδοχέων της LDL και τέλος την αύξηση της LDL πλάσματος. Τρίτον, η αυξημένη LDL πλάσματος επιταχύνει την αποθήκευση της χοληστερόλης στο αρτηριακό τοίχωμα καθώς και την αθηροσκλήρυνση.

Τα διαιτητικά κορεσμένα λιπαρά οξέα έχουν έντονη υπερχοληστερολαιμική επίδραση, αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της LDL και εμφανίζουν θρομβογενετικες επιπλοκές. Συγκεκριμένα, το κορεσμένο λίπος της τροφής μειώνει την δραστηριότητα του ηπατικού υποδοχέα της LDL, μειώνει την απομάκρυνση της LDL από την κυκλοφορία και με τον τρόπο αυτό αυξάνει την συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης στο αίμα (**Σχήμα 21**). Ορισμένα όμως κορεσμένα λίπη δεν

είναι υπερχοληστεριναιμικά και σε αυτή την κατηγορία ανήκουν τα τριγλυκερίδια μέσης αλύσου (MCT). Τα MCT (C8 εως C10 κορεσμένα λιπαρά οξέα) μεταβολίζονται περισσότερο ως υδατάνθρακες παρά ως χυλομικρά και μεταφέρονται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας. Αυτά τα λιπαρά οξέα δεν αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της χοληστερόλης πλάσματος. Το στεατικό οξύ επίσης (κορεσμένο λιπαρό οξύ με 18C) έχει περιορισμένη επίδραση στην συγκέντρωση χοληστερόλης πλάσματος σε αντίθεση με το παλμιτικό οξύ (C16 κορεσμένο λιπαρό οξύ), το οποίο είναι το πιο κοινό κορεσμένο λιπαρό οξύ στην δίαιτά μας, που έχει έντονα υπεροχοληστεριναιμικά αποτελέσματα (**Πίνακας 12**).



Σχήμα 21. Μηχανισμοί αύξησης των επιπέδων της LDL χοληστερόλης με υψηλές προσλήψεις κορεσμένων λιπαρών οξέων. Η κύρια επίδραση των κορεσμένων λιπαρών οξέων φαίνεται να είναι η μειωμένη δραστηριότητα των LDL υποδοχέων. Αυτή η αλλαγή μειώνει τον κλασματικό καταβολικό ρυθμό (FCR) για την LDL και αυξάνει την μετατροπή των καταλοίπων της VLDL σε LDL (67).

Όσον αφορά τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, έχει παρατηρηθεί ότι δεν εμφανίζουν συγκεκριμένη επίδραση στην συγκέντρωση χοληστερόλης πλάσματος. Σε μεγάλες όμως ποσότητες μονοακόρεστων λιπών, όπως τα πολυακόρεστα λίπη, μειώνουν τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης σε σχέση με τα κορεσμένα λίπη. Ωστόσο, τα μονοακόρεστα λίπη σε αντίθεση με τα πολυακόρεστα δεν μειώνουν την συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης πλάσματος, ενώ επίσης δεν μειώνουν τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων πλάσματος. Καμμία γνωστή επίδραση των μονοακόρεστων λιπών δεν έχει επίσης βρεθεί σχετικά με τον μεταβολισμό των προσταγλανδινών και την λειτουργία των αιμοπεταλίων. Οι επιδράσεις των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων θα αναφερθούν εκτενώς στις παρακάτω ενότητες.

Δίαιτες υψηλές σε υδατάνθρακες και χαμηλές σε λίπος εμφανίζουν μια παράδοξη επίδραση αύξησης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του ορού πιθανόν λόγω αυξημένης ηπατικής σύνθεσης των VLDL τριγλυκεριδίων. Ωστόσο πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι

συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων ορού επηρεάζονται διαφορετικά, ανάλογα με το είδος των υδατανθράκων των τροφών, καθώς δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες, κυρίως σύνθετους, συνδυάζεται με μειωμένη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και άλλων θρομβωτικών καταστάσεων (66,68). Σημαντική είναι και η παρατήρηση ότι δίαιτα με αυξημένες ποσότητες διαλυτών φυτικών ινών εμφανίζει υποχοληστερολαιμικά αποτελέσματα σε αντίθεση με τις αδιάλυτες φυτικές ίνες οι οποίες δεν είχαν παρόμοια επίδραση (68).

Πίνακας 12. Επιδράσεις των κορεσμένων λιπαρών οξέων στα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος (66).

ΛΙΠΑΡΟ ΟΞΥ	ΔΡΑΣΗ
C8,C10: μέσης αλύσου	Ουδέτερη
C12: λαυριτικό	Αύξηση
C14,C16: μυριστικό, παλμιτικό	Αύξηση
C18: στεατικο	Ουδέτερη

Επίσης υπάρχουν προτάσεις από ερευνητές ότι η κατανάλωση φυτικών πρωτεϊνών ίσως εμφανίζει υποχοληστερολαιμικά αποτελέσματα, όμως δεν είναι απολύτως εξακριβωμένες. Όσον αφορά όμως τις θερμίδες, η υπερβολική πρόσληψη θερμίδων και η παχυσαρκία μπορούν να συμβάλλουν στην υπερτριγλυκεριδαιμία και υπερχοληστερολαιμία κυρίως μέσω υπερπαραγωγής VLDL από το ήπαρ, ενώ η ολική παραγωγή χοληστερόλης στους παχύσαρκους είναι αυξημένη σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους (68). Γι΄αυτό το λόγο η απώλεια βάρους και ο έλεγχος της θερμιδικής πρόσληψης συνίσταται στην αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας καθώς έχει παρατηρηθεί ότι μετά από απώλεια βάρους σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς οι συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και VLDL πλάσματος βελτιώθηκαν.

5.2. Ιστορική αναδρομή των ερευνών για τις επιδράσεις των ωμέγα – 3 λιπαρών οξέων

Το 1950 αρκετοί ερευνητές μελέτησαν τις επιδράσεις του καλαμποκέλαιου (ω-6 λιπαρά οξέα) και του ιχθυέλαιου στους ανθρώπους, κυρίως στις συγκεντρώσεις της χοληστερόλης ορού σε ασθενείς με αθηροσκλήρυνση. Παρά το γεγονός ότι το έλαιο της σαρδέλας (ω-3 λιπαρά οξέα) προκάλεσε παρόμοιες μειώσεις στην χοληστερόλη σε σχέση με το καλαμποκέλαιο, αλλά και επιπρόσθετες μειώσεις στις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων ορού, ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στα φυτικά έλαιο πλούσια σε ω-6 λιπαρά οξέα τα οποία και αντικατέστησαν τα υπόλοιπα λίπη στην αμερικάνικη δίαιτα και στη συνέχεια και στην δίαιτα της Δυτικής Ευρώπης.

Το 1970 οι Bang και Dyerberg (69,70) παρατήρησαν ότι οι Εσκιμώοι εμφάνιζαν χαμηλές συχνότητες ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου και καρκίνου παρά τις υψηλού λίπους δίαιτες που ακολουθούσαν. Επίσης έδωσαν έμφαση και στην σημασία του εικοσαπεντανοϊκού οξέος (eicosapentaenoic acid, EPA) στην πρόληψη των καρδιακών επεισοδίων εξαιτίας των αντιθρομβωτικών επιδράσεων, της αύξησης του χρόνου αιμορραγίας, και της επίδρασης στην μείωση των συγκεντρώσεων χοληστερόλης ορού. Στη συνέχεια πολλές επιδημιολογικές έρευνες επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα καθώς και παρατήρησαν ότι και άλλοι πληθυσμοί εκτός των Εσκιμώων οι οποίοι τρέφονταν κυρίως με ψάρια, εμφάνισαν χαμηλή συχνότητα στεφανιαίας νόσου σε σχέση με πληθυσμούς που κατανάλωναν λιγότερα ψάρια (60,72,73,74). Η επίδραση αυτή των ιχθυελαίων μπορούσε να παρατηρηθεί με μια ποσότητα ψαριών περίπου 30-40 γρ. δύο φορές την εβδομάδα.

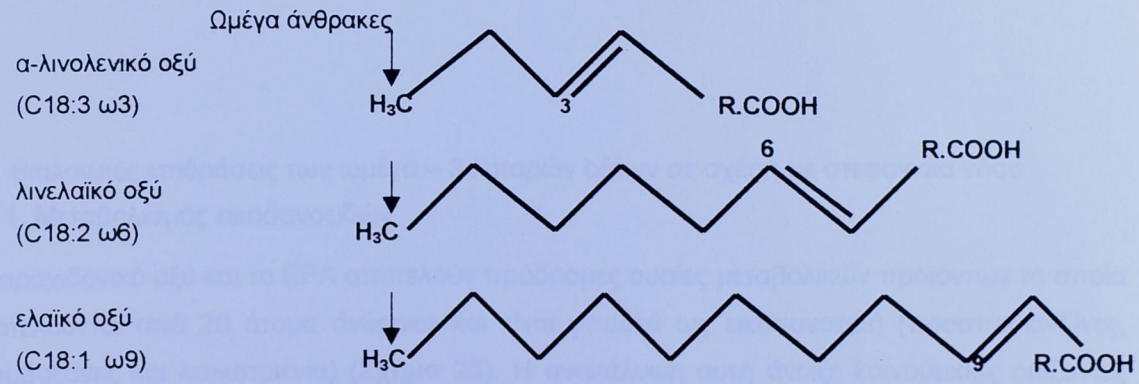
Επιπρόσθετες κλινικές παρατηρήσεις και πειραματικές έρευνες έδειξαν ότι η προσθήκη ω-3 λιπαρών οξέων στην δίαιτα, έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση των ω-6 λιπαρών οξέων στις μεμβράνες των όλων πρακτικώς κυττάρων (75). Επίσης βρέθηκε ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των προσταγλανδινών και μειώνουν τα τριγλυκερίδια, ενώ σε μεγάλες δόσεις τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν την χοληστερόλη και εμφανίζουν αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Η δεκαετία του '80 αποτέλεσε μια περίοδο κατά την οποία οι γνώσεις μας σχετικά με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) και συγκεκριμένα με τα ω-3 λιπαρά οξέα αυξήθηκαν σε υπερβολικά μεγάλο βαθμό. Στην εποχή μας όμως είναι πλέον γνωστή και καθολικά αποδεκτή η άποψη ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι απαραίτητα για την ομαλή ανάπτυξη, αλλά και παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και θεραπεία της στεφανιαίας νόσου, της υπέρτασης, της αρθρίτιδας, άλλων φλεγμονωδών και αυτοάνοσων διαταραχών και τέλος του καρκίνου. Η έρευνα έχει επεκταθεί στα πειραματόζωα, σε καλλιέργειες ιστών και στους ανθρώπους. Τα τελευταία χρόνια νέοι ορίζοντες ανοίγονται για τα ω-3 λιπαρά οξέα καθώς η χρησιμοποίηση τους σε συνδυασμό με την θεραπευτική αγωγή έχει παρατηρηθεί ότι οδηγεί σε συνέργεια (ισχυροποιώντας τις επιδράσεις των φαρμάκων) ή μειώνοντας την τοξικότητά τους. Αυτή η επέκταση στις γνώσεις μας γίνεται αισθητή και με την σημαντική αύξηση του αριθμού των δημοσιεύσεων σχετικά με τα ω-3 λιπαρά οξέα που πραγματοποιείται τα τελευταία χρόνια σε σύγκριση με τα προηγούμενα χρόνια (75), οι οποίες τονίζουν την ιδιαίτερη σχέση των ω-3 λιπαρών οξέων κυρίως με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

5.3. Πηγές, επιμήκυνση και αποκορεσμός των απαραίτητων λιπαρών οξέων

Στην κατηγορία των ακόρεστων λιπαρών οξέων ανήκουν τα μονοακόρεστα και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αποτελούνται από δύο κατηγορίες: τα ω-3 λιπαρά οξέα και τα ω-6 λιπαρά οξέα, των οποίων η διαφοροποίηση έγκειται στην θέση του πρώτου διπλού δεσμού, μετρώντας από το τελικό μεθύλιο του μορίου του λιπαρού οξέος. Το ελαϊκό οξύ αποτελεί τον εκπρόσωπο των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, το οποίο μπορεί να συντεθεί από όλα τα θηλαστικά (και από τον άνθρωπο), ενώ ο διπλός δεσμός βρίσκεται μεταξύ του $9^{ου}$ και του $10^{ου}$ ατόμου άνθρακα (**Σχήμα 22**). Σε αντίθεση με το ελαϊκό οξύ, τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα δεν μπορούν να συντεθούν από τα θηλαστικά και τον άνθρωπό ενώ επιβάλλεται να εμπεριέχονται στην δίαιτά μας. Γι΄αυτό το λόγο ονομάζονται απαραίτητα λιπαρά οξέα (essential fatty acids, EFAs). Συγκεκριμένα τα ω-6 λιπαρά οξέα εκπροσωπούνται από το λινολεϊκό οξύ (linoleic acid, LA), ενώ τα ω-3 λιπαρά οξέα εκπροσωπούνται από το α-λινολενικό οξύ (α-linolenic acid, LNA) (66,75).

Το λινελαϊκό οξύ βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στη φύση, κυρίως στους σπόρους των περισσοτέρων φυτών εκτός από την καρύδα, το κακάο και τον φοίνικα. Το α-λινολενικό οξύ βρίσκεται στους χλωροπλάστες των πράσινων φυλλωδών λαχανικών. Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα μεταβολίζονται σε περισσότερο μακράς αλύσου λιπαρά οξέα με 20 και 22 άτομα άνθρακα. Το λινολεϊκό οξύ μεταβολίζεται σε αραχιδονικό οξύ (arachidonic acid, AA) και το α-λινολενικό οξύ σε EPA και δοκοσαεξανοϊκό οξύ (docosahexaenoic acid, DHA), αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο το μήκος της αλυσίδας και τον βαθμό της ακορεστότητας μέσω προσθήκης περισσοτέρων διπλών δεσμών στην ομάδα των καρβοξυλίων (**Πίνακας 13**). Ακόμη, οι άνθρωποι και σχεδόν όλα τα ζώα μπορούν να μετατρέψουν το LA σε AA και το LNA σε EPA και DHA. Τα EPA και DHA βρίσκονται στα ιχθυέλαια, κυρίως των λιπαρών ψαριών, ενώ το AA βρίσκεται κυρίως στα φωσφολιπίδια των ζώων που τρέφονται με δημητριακά.



Σχήμα 22. Δομικές φόρμουλες για τα ω3 (α-λινολενικό), ω6 (λινολεϊκό) και ω9 (ελαϊκό) λιπαρά οξέα οι οποίες μας δείχνουν την θέση του πρώτου διπλού δεσμού στο μόριο του συγκεκριμένου λιπαρού οξέος(75).

Τα LA, LNA και τα μακράς αλύσου παράγωγά τους αποτελούν σημαντικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών των ζώων και των φυτών. Το LNA βρίσκεται στα τριγλυκερίδια, στους εστέρες χοληστερόλης και σε πολύ μικρές ποσότητες στα φωσφολιπίδια. Το EPA βρίσκεται στους εστέρες χοληστερόλης, στα τριγλυκερίδια και στα φωσφολιπίδια. Στα θηλαστικά, μεταξύ και των ανθρώπων, ο εγκεφαλικός φλοιός, ο αμφιβληστροειδής χιτώνας, οι όρχεις και το σπέρμα είναι πλούσια σε DHA. Το DHA αποτελεί ένα από τα κυριότερα συστατικά των δομικών

λιπιδίων του εγκεφάλου. Το DHA όπως και το EPA, μπορούν να βρεθούν στον οργανισμό μονάχα από άμεση χορήγηση ή μέσω σύνθεσης από τα διαιτητικά EPA ή LNA.

Πίνακας 13. Ο μεταβολισμός των απαραίτητων λιπαρών οξέων, ο αποκορεσμός και η επιμήκυνση των ω3 και ω6 (75).

ΟΜΑΔΑ ΛΙΝΟΛΕΪΚΟΥ		ΟΜΑΔΑ ΛΙΝΟΛΕΝΙΚΟΥ	
C18:2 w6	Λινολεϊκό οξύ	C18:3 w3	Αλφα-λινολενικό οξύ
Δ^6 αποκορεστάση		Δ^6 αποκορεστάση	
↓		↓	
C18:3 w6	Γάμμα-λινολενικό οξύ	C18:4 w3	
↓		↓	
C20:3 w6	Δίχομο-γάμμα-λινολενικό οξύ	C20:4 w3	
Δ^5 αποκορεστάση		Δ^5 αποκορεστάση	
↓		↓	
C20:4 w6	Αραχιδονικό οξύ	C20:5 w3	Εικοσαπεντανοϊκό οξύ
↓		↓	
C22:4 w6		C22:5 w3	Δοκοσαπεντανοϊκό οξύ
Δ^6 αποκορεστάση		Δ^6 αποκορεστάση	
↓		↓	
C22:5 w6	Δοκοσαπεντανοϊκό οξύ	C22:6 w3	Δοκοσαεξανοϊκό οξύ

5.4. Βιολογικές επιδράσεις των ωμέγα – 3 λιπαρών οξέων σε σχέση με στεφανιαία νόσο

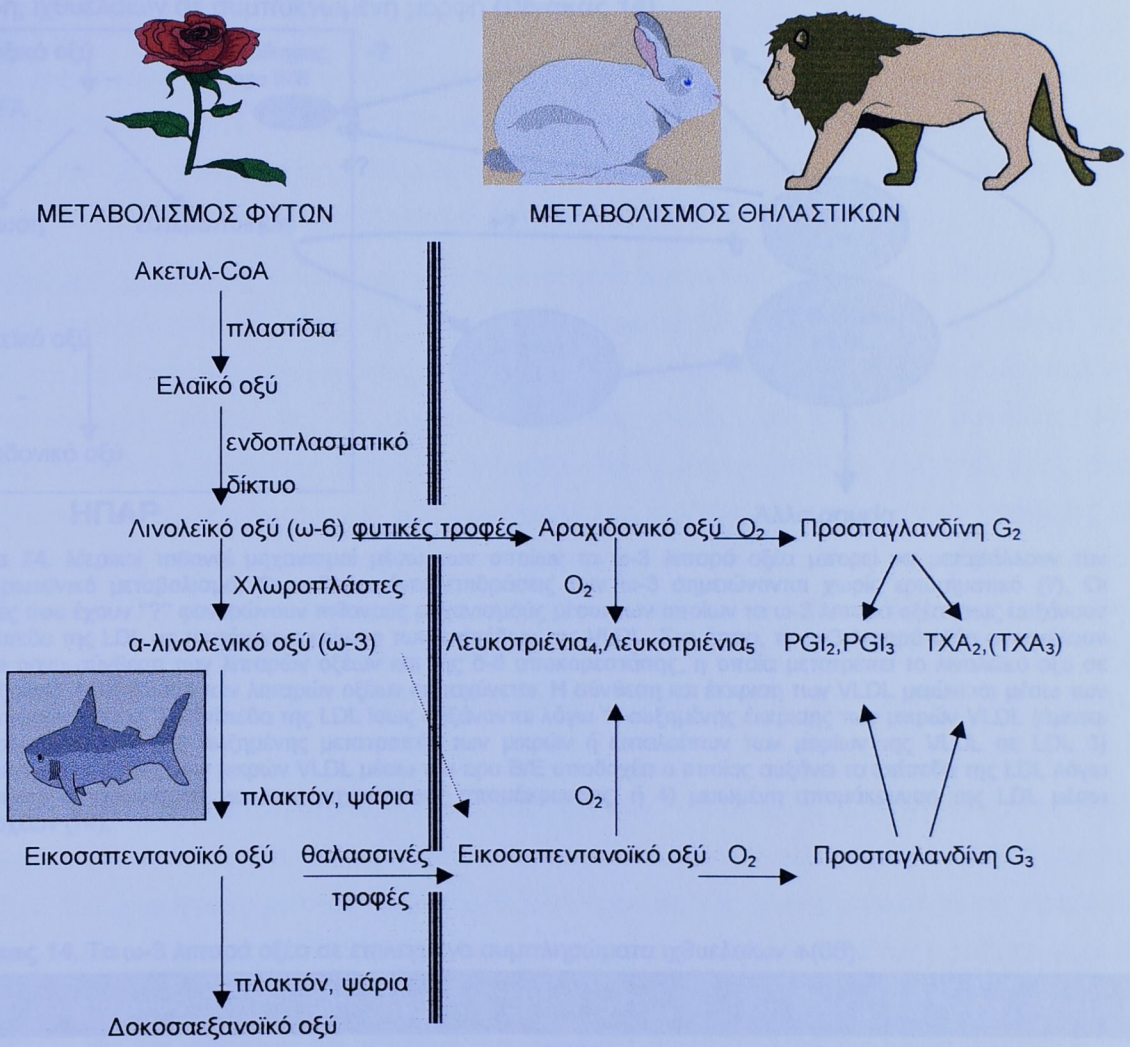
5.4.1. Μεταβολισμός εικοσανοειδών

Το αραχιδονικό οξύ και το EPA αποτελούν πρόδρομες ουσίες μεταβολικών προϊόντων τα οποία αποτελούνται από 20 άτομα άνθρακα και είναι γνωστά ως εικοσανοειδή (προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες και λευκοτριένια) (**Σχήμα 23**). Η ανακάλυψη αυτή άνοιξε καινούριους ορίζοντες στην έρευνα σχετικά με τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα, ενώ η θεωρία ότι οι προσταγλανδίνες που προέρχονται από το EPA έχουν διαφορετικές βιολογικές ιδιότητες σε σχέση με τις προσταγλανδίνες που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ έδωσε το έναυσμα για περαιτέρω έρευνα σχετικά με τα ιχθυέλαια και την διατροφική πλευρά των προσταγλανδινών.

Κατά την σύνθεση των προσταγλανδινών, οι δύο αυτές κατηγορίες των PUFA ανταγωνίζονται μεταξύ τους. Συγκεκριμένα, το EPA ανταγωνίζεται το AA για την σύνθεση των προσταγλανδινών και των λευκοτριενίων στο επίπεδο της κυκλοξυγενάσης και της λιποξυγενάσης. Όταν καταναλώνεται ψάρι ή ιχθυέλαιο από τον άνθρωπο, τα EPA και DHA από

την δίαιτα μερικών αντικαθιστούν τα ω-6 λιπαρά οξέα, κυρίως το AA, στις μεμβράνες πιθανόν όλων των κυττάρων αλλά κυρίως στις μεμβράνες των αιμοπεταλίων, των ερυθροκυττάρων, των ουδετερόφιλων, των μονοκύτταρων και των ηπατικών κυττάρων.

Ως αποτέλεσμα των παραπάνω, η κατανάλωση EPA και DHA από ψάρια ή ιχθυέλαια οδηγεί σε: 1) μείωση του πληθυσμού των μεταβολιτών της προσταγλανδίνης E_2 (PGE_2) 2) μείωση της θρομβοξάνης A_2, η οποία είναι αγγειοσυσπαστική ουσία και προκαλεί συνάθροιση αιμοπεταλίων 3) μείωση της σύνθεσης του λευκοτριενίου B_4, μιας ουσίας που προκαλεί φλεγμονή καθώς και χημειοταξία και προσκόλληση των λευκοκυττάρων 4) αύξηση της θρομβοξάνης A_3, μιας ουσίας που προκαλεί ασθενή συνάθροιση των αιμοπεταλίων και αγγειοσύσπαση 5) αύξηση της προστακυκλίνης PGI_3, που οδηγεί σε αύξηση της ολικής προστακυκλίνης μέσω αύξησης της PGI_3 χωρίς μείωση της PGI_2. Και οι δύο αυτές προστακυκλίνες είναι ενεργές αγγειοδιασταλτικές ουσίες και αναστολείς συνάθροισης αιμοπεταλίων 6) αύξηση του λευκοτριενίου B_5, ενός ασθενούς χημειοτακτικού παράγοντα και ενεργοποιητή φλεγμονής (68,75,76).



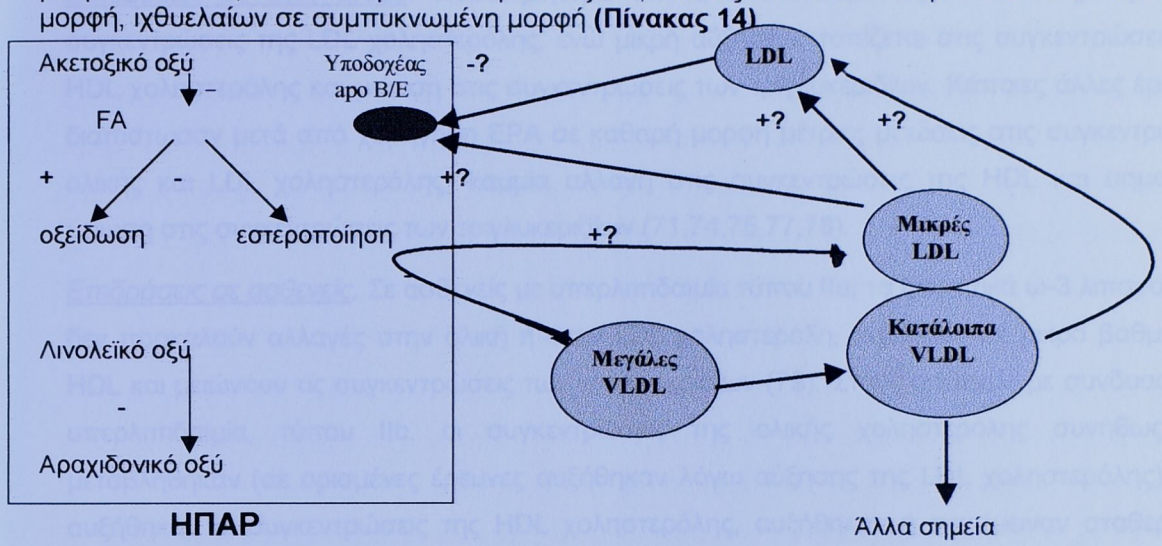
Σχήμα 23. Η προέλευση των ω-3 και ω-6 ακόρεστων λιπαρών οξέων, η βιοσύνθεση των εικοσανοειδών από το αραχιδονικό οξύ και το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (75).

5.4.2. Υπολιπιδαιμικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων

5.4.2.1. Γενικά στα λιπίδια και στις λιποπρωτεϊνες

Η επίδραση ω-3 λιπαρών οξέων στον λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό φαίνεται στο **Σχήμα 24**. Με βάση τις ανασκοπήσεις πολυάριθμών ερευνών σχετικά με τις επιδράσεις των ιχθυελαίων στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IIa, συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία και υπερλιποπρωτεϊναιμίες τύπου IV και V, οι επιστήμονες έχουν καταλήξει σε κάποια συμπεράσματα (66,67,68,71,74,77). Όσον αφορά τις έρευνες, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι υπήρξαν σημαντικές διαφορές στον σχεδιασμό των ερευνών, ενώ η ποσότητα των ιχθυελαίων και των ω-3 λιπαρών οξέων που χορηγήθηκαν ήταν διαφορετική. Επίσης, το χρονικό διάστημα της παρέμβασης ήταν ποικίλο, ενώ η χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων πραγματοποιήθηκε στην μορφή ψαριών,

μουρουνόλαδου, αιθυλεστέρων λιπαρών οξέων, καθώς και αιθυλεστέρων EPA σε καθαρή μορφή, ιχθυελαίων σε συμπυκνωμένη μορφή **(Πίνακας 14)**



Σχήμα 24. Μερικοί πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να μεταβάλλουν τον λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό. Οι καθιερωμένες επιδράσεις των ω-3 σημειώνονται χωρίς ερωτηματικό (?). Οι πορείες που έχουν "?" φανερώνουν πιθανούς μηχανισμούς μέσω των οποίων τα ω-3 λιπαρά οξέα ίσως αυξάνουν τα επίπεδα της LDL με ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων της VLDL. Στο ήπαρ, τα ω-3 λιπαρά οξέα αναστέλουν την de novo σύνθεση των λιπαρών οξέων και της δ-6 αποκορεστάσης, η οποία μετατρέπει το λινολεϊκό οξύ σε αραχιδονικό. Η οξείδωση των λιπαρών οξέων επιταχύνεται. Η σύνθεση και έκκριση των VLDL μειώνεται μέσω των ω-3 λιπαρών οξέων. Τα επίπεδα της LDL ίσως αυξάνονται λόγω 1) αυξημένης έκκρισης των μικρών VLDL (άμεσοι πρόδρομοι της LDL) 2) αυξημένης μετατροπής των μικρών ή καταλοίπων των μορίων της VLDL σε LDL 3) αυξημένης δέσμευσης των μικρών VLDL μέσω του apo B/E υποδοχέα ο οποίος αυξάνει τα επίπεδα της LDL λόγω αυξημένου ανταγωνισμού για τους μηχανισμούς απομάκρυνσης, ή 4) μειωμένη απομάκρυνση της LDL μέσω υποδοχέων (74).

Πίνακας 14. Τα ω-3 λιπαρά οξέα σε επιλεγμένα συμπληρώματα ιχθυελαίων ♣(68).

Συμπληρώματα ιχθυελαίων *	Λίπος (γρ.)	EPA (γρ.) **	DHA (γρ.) **	Χοληστερόλη (mg)
MaxEPA #	1	0.178	0.116	6
Promega∞	1	0.350	0.150	0.2
Super EPA∉	1	0.187	0.125	1
Shaklee EPA∂	1	0.280	0.08	1
Proto-chol⊗	1	0.180	0.120	-

♣ Υπάρχουν περίπου 20 διαφορετικές μάρκες συμπληρωμάτων στην αγορά
* Βάρος κάψουλας : 2-1.2 γρ. Ποικίλει ανάλογα με την μάρκα του συμπληρώματος
** Ανά κάψουλα
#MaxEPA, Advanced Medical Nutrition, Hayward, CA.
∞Promega, Parke-Davis, Morris Plains, NJ.
∉ Super EPA, Advanced Nutritional Technology, Inc., Elizabeth, NJ
∂ Shaklee EPA, Shaklee, San Francisco.
⊗ Proto-chol, Squibb, Princeton, NJ

Επιδράσεις σε υγιή άτομα. Παρατηρήθηκε ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα δεν επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της LDL χοληστερόλης, ενώ μικρή αύξηση εντοπίζεται στις συγκεντρώσεις της HDL χοληστερόλης και μείωση στις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων. Κάποιες άλλες έρευνες διαπίστωσαν μετά από χορήγηση EPA σε καθαρή μορφή μέτριες μειώσεις στις συγκεντρώσεις ολικής και LDL χοληστερόλης, καμμία αλλαγή στις συγκεντρώσεις της HDL και σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων (71,74,75,77,78).

Επιδράσεις σε ασθενείς. Σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου IIa, τα διαιτητικά ω-3 λιπαρά οξέα δεν προκαλούν αλλαγές στην ολική ή στην LDL χοληστερόλη, αυξάνουν σε μικρό βαθμό την HDL και μειώνουν τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων (79). Στους ασθενείς με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία, τύπου IIb, οι συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης συνήθως δεν μεταβλήθηκαν (σε ορισμένες έρευνες αυξήθηκαν λόγω αύξησης της LDL χοληστερόλης), ενώ αυξήθηκαν οι συγκεντρώσεις της HDL χοληστερόλης, αυξήθηκαν ή παρέμειναν σταθερές οι συγκεντρώσεις της LDL χοληστερόλης και μειώθηκαν οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων (70,71,77,80,81). Στους ασθενείς με υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IV και V οι συγκεντρώσεις χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων μειώθηκαν, ενώ οι συγκεντρώσεις των LDL και HDL αυξήθηκαν. Η μείωση στην ολική χοληστερόλη προήλθε από την μείωση στην VLDL (66,68,71,74,77).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών, ο τύπος του ασθενή που μελετήθηκε καθορίζει και την υπολιπιδαιμική αντίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης των ω-3 λιπαρών οξέων. Στους ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία η μείωση της ολικής χοληστερόλης οφείλεται στην μείωση της VLDL (71,72,80,82,83,84), ενώ η μείωση των τριγλυκεριδίων οφείλεται κυρίως σε αναστολή σύνθεσης στης VLDL (84). Σύμφωνα με μια ανασκόπηση ερευνών (77,85), βρέθηκε ότι σε ασθενείς με υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III τα ιχθυέλαια μειώνουν τα τριγλυκερίδια και την χοληστερόλη. Επίσης χορήγηση ιχθυελαίων σε ποσότητα 6 γρ./ημέρα (2 γρ. ω-3 λιπαρών οξέων) είχε υποτριγλυκεριδαιμική επίδραση σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς. Η πιο συνηθισμένη δόση EPA και DHA που χρησιμοποιήθηκε είναι 3 γρ./ημέρα (71,74,75,77).

Εκτός από την παράμετρο του τύπου του ασθενή, ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την συγκέντρωση της LDL είναι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (86). Η διαφοροποίηση έγκειται στο εάν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα παραμένουν σταθερά ή μειώνονται κατά την διάρκεια της συμπληρωματικής χορήγησης. Σε υγιή άτομα όταν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα παρέμειναν σταθερά, η LDL αυξήθηκε, ενώ όταν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα μειώθηκαν η LDL μειώθηκε. Σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία στους οποίους τα κορεσμένα λιπαρά οξέα παρέμειναν

σταθερά η LDL αυξήθηκε. Γενικά υψηλές δόσεις ιχθυελαίων (10 γρ. ω-3 λιπαρών οξέων/ημέρα) μπορεί να μειώσουν την LDL, ενώ σε χαμηλότερες δόσεις δεν συμβαίνει το ίδιο (74,75).

Συμπερασματικά, οι επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στις συγκεντρώσεις της χοληστερόλης ορού είναι παρόμοιες με αυτές των άλλων PUFA (87). Όταν τα ω-3 λιπαρά οξέα αντικαταστήσουν τα κορεσμένα στην δίαιτα, τότε μειώνονται οι συγκεντρώσεις χοληστερόλης ορού. Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν ένα επιπρόσθετο πλεονέκτημα καθώς προκαλούν μείωση στις συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων ορού, ενώ τα ω-6 λιπαρά οξέα δεν έχουν αυτή την ιδιότητα και μπορεί ακόμη και να συμβάλλουν στην αύξηση των τριγλυκεριδίων (68).

Σχετικά με την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στις συγκεντρώσεις της LDL χοληστερόλης (75,88), το θέμα έγκειται στο εάν αυτή η αύξηση στην LDL είναι σημαντική ώστε να αυξήσει τον κίνδυνο για αθηροσκλήρυνση στην υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου II και IV λαμβάνοντας υπόψη τις αντιθρομβωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιαγγειοσυσπαστικές ιδιότητες των ω-3 λιπαρών οξέων. Επίσης η πιθανότητα ότι αυτή η καινούρια LDL ίσως να μην είναι αθηρογόνα, ή εξίσου αθηρογόνα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη. Ακόμη έχει αναφερθεί ότι η κατανάλωση υψηλώς πολυακόρεστων ω-3 λιπαρών οξέων ίσως οδηγεί σε αυξημένη δημιουργία υπεροξειδίων λιπιδίων και οξείδωσης της LDL in vivo και με αυτό τον τρόπο σε αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκλήρυνση. Όμως σε μια έρευνα με χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων (4γρ./ημέρα) σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς και 16 mg βιταμίνης Ε καθημερινώς για 5 εβδομάδες δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στα TBARS ή στα υπεροξείδια λιπιδίων στο πλάσμα και στα κύρια λιποπρωτεϊνικά κλάσματα συμπεριλαμβανομένου και της LDL (89).

Ακόμη έχει παρατηρηθεί ότι κατά την χρόνια χορήγηση ιχθυελαίων πραγματοποιείται και μείωση στις μεταγευματικες συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων (90). Επίσης τονίζεται ότι τα ιχθυέλαια μειώνουν τον ρυθμό ηπατικής έκκρισης των VLDL τριγλυκεριδίων (91), ενώ σε υγιή άτομα τα ω-3 λιπαρά οξέα προλαμβάνουν ή αντιστρέφουν την υπερτριγλυκεριδαιμία που προκαλείται από τους υδατάνθρακες. Τα ιχθυέλαια τέλος αυξάνουν τον κλασματικό καταβολικό ρυθμό της VLDL όπως τονίζουν οι kinetic studies (91).

5.4.2.2. Ειδικά στα υποκλάσματα της HDL

Οι επιδράσεις της συμπληρωματικής χορήγησης των ω-3 λιπαρών οξέων στα υποκλάσματα HDL_2 και HDL_3 έχουν αναφερθεί σε περιορισμένο αριθμό ερευνών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των περισσότερων ερευνών έχει παρατηρηθεί ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα εμφανίζουν επιδράσεις στα υποκλάσματα της HDL, κυρίως στην HDL_2 και στον λόγο HDL_2/HDL_3 χοληστερόλης με μέτριες προσλήψεις EPA και DHA σε υγιή άτομα, ενώ υψηλές

προσλήψεις μειώνουν την HDL χοληστερόλη με παρόμοιο τρόπο που προκαλούν και οι υψηλές προσλήψεις του λινολεϊκού οξέος (74,75,77). Ο μηχανισμός των παραπάνω επιδράσεων των ω-3 λιπαρών οξέων δεν είναι απολύτως γνωστός, ωστόσο πιστεύεται ότι τα EPA και DHA επιδρούν στην δραστηριότητα των ενζύμων που εμπλέκονται στην "αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης" (LCAT, CETP), αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο κυρίως την HDL_2 (77). Ακόμη η αύξηση στο μέγεθος του μορίου της HDL που αναφέρθηκε πιθανόν αντικατοπτρίζει μειωμένη ικανότητα δέκτη εστέρων χοληστερόλης εντός της μικρότερης αποθήκης της VLDL, καθώς και μείωση στην δραστηριότητα της μεταφοράς λιπιδίων στο πλάσμα που σχετίζεται με την ίδια την πρωτεΐνη μεταφοράς και τις LDL και HDL.

Επίσης στις παραπάνω έρευνες σημειώθηκε ότι σε σύγκριση με τα φυτικά έλαια, τα συμπληρώματα των ω-3 λιπαρών οξέων δεν πραγματοποίησαν μεταβολές στα υποκλάσματα της HDL. Σημαντικά αποτελέσματα παρουσίασε και μια άλλη έρευνα σύμφωνα με την οποία πραγματοποιήθηκε μερική διαιτητική αντικατάσταση του λινολεϊκού οξέος με το α-λινολενικό οξύ σε υγιείς άνδρες όπου δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην HDL χοληστερόλη και στα υποκλάσματά της, γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η διαιτητική αντικατάσταση του λινολεϊκού οξέος με το α-λινολενικό οξύ σε υγιή άτομα προσφέρει παρόμοια καρδιοπροστατευτικά οφέλη όσον αφορά τον μεταβολισμό των λιπιδίων (87).

Επίσης η χορήγηση ψαριών και ιχθυελαίων (4.5 gr EPA και DHA καθημερινά για διάστημα 5 εβδομάδων) σε μέτρια υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στην αναλογία των HDL_2 μορίων και την αύξηση στον λόγο HDL_2/HDL_3 (73). Αύξηση κυρίως στην HDL_2 παρατηρήθηκε και μετά από χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων (6gr εστέρες των EPA και DHA καθημερινά για διάστημα 6 εβδομάδων). Ακόμη σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε φυσιολογικούς ασθενείς παρατηρήθηκε ότι τα άτομα που ακολούθησαν δίαιτα χαμηλή σε κατανάλωση ψαριών για 24 εβδομάδες εμφανίσαν μεγαλύτερες μειώσεις στην HDL_2 σε σχέση με την HDL_3, καθώς επίσης μεγαλύτερες μειώσεις στην HDL_2 παρατηρήθηκαν και στα άτομα που ακολούθησαν δίαιτα χαμηλή σε κατανάλωση ψαριών σε σχέση με τα άτομα που κατανάλωσαν δίαιτα υψηλή σε κατανάλωση ψαριών (78). Σε μια άλλη έρευνα χορήγηση EPA (2.7 gr/ημέρα για 6 μήνες) σε υπερχοληστεριναιμικούς ασθενείς προκάλεσε αύξηση στον λόγο HDL_2/HDL_3, καμία αλλαγή στα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης καθώς και μείωση στην δραστηριότητα του ενζύμου της CETP, το οποίο εξηγεί την αύξηση στον λόγο HDL_2/HDL_3 (92).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα ερευνών δεν είναι απολύτως ξεκάθαρη η γνώση μας για το ποιο από τα δύο υποκλάσματα της HDL παρουσιάζει αύξηση ή μείωση μετά από συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων. Καθημερινή χορήγηση αιθυλεστέρων EPA και DHA (1.5, 3 και 6

gr για διάστημα 12 εβδομάδων) σε άνδρες με φυσιολογικά λιπίδια είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της HDL_2 και την μείωση των επιπέδων της HDL_3 (93). Επίσης σε άνδρες με φυσιολογικά λιπίδια, μέτρια συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων παρουσίασε αύξηση στα επίπεδα της HDL_2, ενώ δεν εμφάνισε καμία επίδραση στην HDL_3 (94). Σε μία άλλη έρευνα όμως συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων (3.5gr/ημέρα για 3 εβδομάδες) στην δίαιτα υπερτριγλυκεριδαιμικών ασθενών με χαμηλά επίπεδα HDL είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση και των δύο υποκλασμάτων της HDL με μεγαλύτερη όμως αύξηση στην HDL_3 (95). Τέλος αύξηση μόνο στα επίπεδα της HDL_3 παρατηρήθηκε μετά από συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων (0.18-1.1gr/ημέρα για τέσσερεις περιόδους των δύο εβδομάδων) σε ασθενείς με υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IIb (96).

Στο σημείο λοιπόν αυτό θα μπορούσαμε να πούμε ότι η αιτία και η σημαντικότητα της συμπληρωματικής χορήγησης των ω-3 λιπαρών οξέων στα υποκλάσματα της HDL δεν είναι απολύτως γνωστή κυρίως λόγω έλλειψης επαρκούς αριθμού ερευνών και συνεπώς δεν είμαστε σε θέση να καταλήξουμε σε συγκεκριμένα συμπεράσματα σχετικά με τις επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στα υποκλάσματα της HDL στους ανθρώπους. Γι΄αυτόν ακριβώς το λόγο η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα στο συγκεκριμένο θέμα εμφανίζεται αυξημένη.

5.4.3. Αντιαθηρωματικές επιδράσεις

Οι αντιαθηρωματικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων αποδεικνύονται σε αρκετές έρευνες με πειραματόζωα (75). Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι συμπληρωματική χορήγηση ιχθυελαίων είχε ως αποτέλεσμα την πρόληψη υπερπλασίας του έσω χιτώνα, μείωση της ανάπτυξης στεφανιαίας αθηροσκλήρυνσης χωρίς σημαντικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις λιπιδίων πλάσματος και αναστολή αθηρογένεσης στην αορτή και στις καρωτίδες. Στις περισσότερες έρευνες που έγιναν σε πειραματόζωα παρατηρήθηκαν οι αντιαθηρογενετικές επιδράσεις των ιχθυελαίων ακόμη και αν δεν προκάλεσαν μείωση των λιπιδίων ορού.

5.4.4. Αντιθρομβωτικές επιδράσεις

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα ερευνών, έχει παρατηρηθεί ότι μετά από χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων παρατείνεται ο χρόνος αιμορραγίας, αναστέλλεται η συνάθροιση αιμοπεταλίων στην επινεφρίνη και το κολλαγόνο, μειώνεται η σύνθεση θρομβοξάνης A_2, μειώνεται η γλοιότητα των λευκοκυττάρων (93) και αυξάνει η ρευστότητα των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων (66,68,71,97). Επίσης αναφέρθηκαν και αυξημένες συγκεντρώσεις ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και μειωμένες συγκεντρώσεις ενός από τους αναστολείς πλασμινογόνου, ενώ σε υγιείς άνδρες η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων είχε ως αποτέλεσμα την μείωση του

αναστολέα ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Plasminogen-activator-inhibitor, PAI) (94). Με βάση κλινικές έρευνες έχει ακόμα παρατηρηθεί και μείωση στην συγκέντρωση του ινωδογόνου μετά από χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IIb και IV (73,98). Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων (κυρίως σε μεγάλες ποσότητες) έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους και την μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων χωρίς συνολική μείωση στην μάζα τους (75).

5.4.5. Επιπρόσθετες επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων

Σημαντικές επιδράσεις έχουν τα ω-3 λιπαρά οξέα και στα ανθρώπινα μονοκύτταρα, αναστέλλοντας με αυτό τον τρόπο την παραγωγή του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, ενώ μειώσεις έχουν παρατηρηθεί και στην παραγωγή της ιντερλευκίνης και του παράγοντα νέκρωσης των ιστών. Με τον τρόπο αυτό τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν ή αναστέλλουν τον κίνδυνο και τους συμμετέχοντες παράγοντες για την ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι παράγοντες αυτοί φαίνονται στον **Πίνακα 15.**

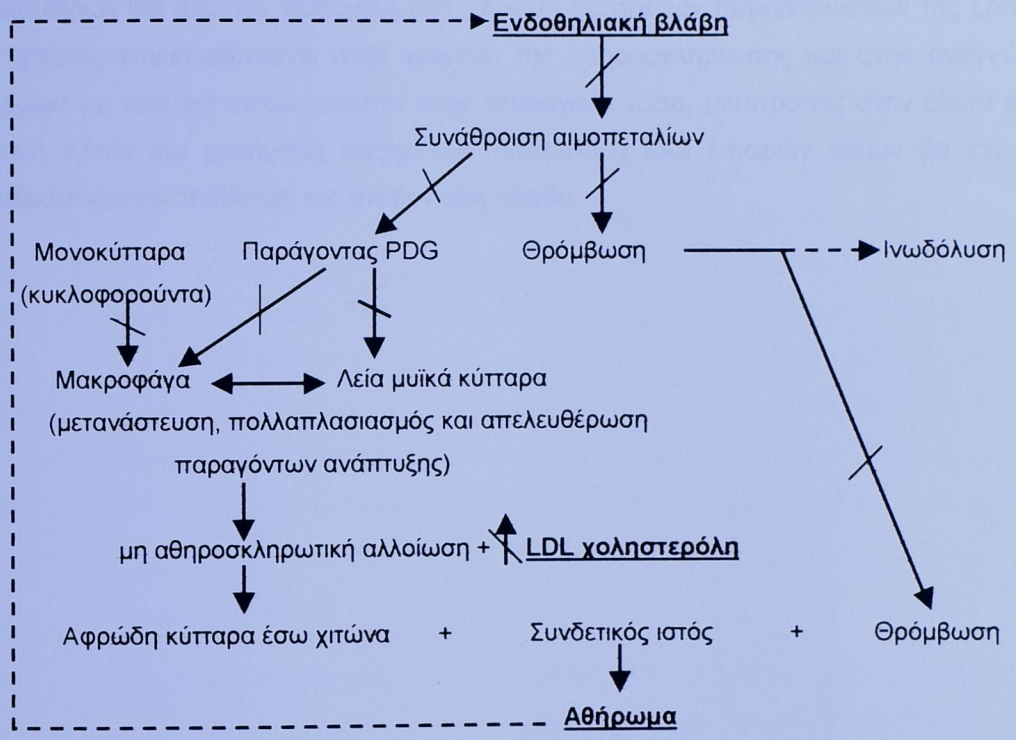
Πίνακας 15. Επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στους παράγοντες και στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της φλεγμονής, αθηροσκλήρυνσης και των νοσημάτων του ανοσοποιητικού συστήματος (75).

• Μείωση ή αναστολή κινδύνου και/ή συμμετέχοντων παραγόντων	• Αύξηση θετικών και/ή προστατευτικών παραγόντων
- Αραχιδονικό οξύ	- Σύνθεση προστακυκλίνης (PGI_2 + PGI_3)
- Συνάθροιση αιμοπεταλίων	- Λευκοτριένιο B_5
- Σύνθεση θρομβοξάνης A_2	- Ιντερλευκίνη 2 (IL-2)
- Λειτουργία μονοκύτταρων και/ή μακροφάγων	- Παράγοντας χαλάρωσης ενδοθηλίου (EDRF)
- Σύνθεση λευκοτριενίων (LTB_4)	- Ινωδολυτική δραστηριότητα
- Σύνθεση του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF)	- Παραμόρφωση ερυθρών κυττάρων
- Τοξικοί μεταβολίτες οξυγόνου	- HDL
- Σύνθεση ιντερλευκίνης 1 (IL-1)	
- Σύνθεση του παράγοντα νέκρωσης των ιστών (TNF)	
- Παράγοντας ανάπτυξης προερχόμενος από αιμοπετάλια (PDGF)	
- Υπερπλασία έσω χιτώνα	
- Υπέρταση και/ή αντιδραστική υπέρταση	
- VLDL και LDL	
- Τριγλυκερίδια	
- Λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)]	
- Ινωδογόνο	
- Γλοιότητα αίματος	

5.4.6. Ωμέγα – 3 λιπαρά οξέα και στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μια πολυπαραγοντική ασθένεια με γενετικούς καθοριστές οι οποίοι αλληλεπιδρούν με πολλούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, περιλαμβανομένου της δίαιτας και άλλων αλλαγών του τρόπου ζωής που συμβάλλουν στην ανάπτυξή της. Όλες οι υπερλιποπρωτεϊναιμίες που έχουν περιγραφεί μέχρι τώρα έχουν ένα συγκεκριμένο γενετικό υπόστρωμα. Ακόμη έχει εκτιμηθεί ότι οι κοινές γενετικές λιποπρωτεϊνικές διαταραχές που σχετίζονται με πρώιμη στεφανιαία νόσο περιλαμβάνουν την οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία (15%), την οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία (5%) και την οικογενή υπερχοληστερολαιμία (5%). Στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει προταθεί ότι 5 γρ. MaxEPA (18% EPA, 12% DHA) δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να συστήνονται για την θεραπεία την σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας σε ασθενείς με κίνδυνο ισχαιμικού καρδιακού επεισοδίου ή παγκρεατίτιδας (75).

Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί μια σύνθετη ασθένεια των αρτηριών και του αρτηριακού τοιχώματος. Το πρώτο βήμα στην δημιουργία της αθηροσκλήρυνσης είναι μια μη συγκεκριμένη (λειτουργική) βλάβη του ενδοθηλίου που ακολουθείται από μια συνάθροιση μονοκυττάρων και μακροφάγων, δημιουργία αφρωδών κυττάρων και συνάθροιση αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν ένα παράγοντα ανάπτυξης, ο οποίος οδηγεί σε μετανάστευση και πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Στο σημείο αυτό η χοληστερόλη αποθηκεύεται στα λεία μυϊκά κύτταρα και στα μονοκύτταρα μακροφάγα στο αγγειακό τοίχωμα. Τα γεγονότα αυτά οδηγούν σε περαιτέρω δημιουργία στερεάς ουσίας και τελικά στην δημιουργία πλάκας. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων ίσως μπορεί να εμποδίσει την αύξηση των κυτταρικών συστατικών που προέρχονται από αυτά τα κύτταρα και να επέμβει σε πολλά βήματα της εξέλιξης της αθηρογενετικής διαδικασίας (**Σχήμα 25**). Τα ω-3 λιπαρά οξέα από μόνα τους δεν οδηγούν σε καθολική εκρίζωση της αθηροσκλήρυνσης. Ωστόσο, η συμπληρωματική χορήγηση διαιτητικών ιχθυελαίων μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της αθηροσκλήρυνσης ή των θρομβωτικών επιπλοκών της (98). Επίσης τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να μετατρέψουν την εμφάνιση και την πορεία της αθηροσκλήρυνσης (66).



Σχήμα 25. Θέσεις πιθανών παρεμβάσεων για την πρόληψη ανάπτυξης της αθηροσκλήρυνσης. Πολλές από αυτές τις πιθανότητες θα εμποδίσουν την εξέλιξη της ασθένεια πριν η συγκέντρωση LDL χοληστερόλης πλάσματος να συμβάλλει στην αθηροσκληρωτική διαδικασία (75).

Πληθυσμοί με υψηλή κατανάλωση ψαριών, όπως οι Εσκιμώες και οι Ιάπωνες, εμφανίζουν χαμηλές συχνότητες εμφράγματος μυοκαρδίου. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι μικρές δόσεις ψαριών (0.5 γρ. λιπαρών οξέων/ημέρα ή 1.5 γρ. ιχθυέλαιου/ημέρα) για μεγάλα χρονικά διαστήματα (19 χρόνια και 2 χρόνια αντίστοιχα) μπορεί να έχουν θετικές επιδράσεις, πιθανόν μέσω μείωσης της αρτηριακής πίεσης και άλλων παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου (93). Φυσικά απαιτούνται περισσότερες έρευνες για τον καθορισμό της ακριβής δόσης των ω-3 λιπαρών οξέων σε μία μακροχρόνια διαιτητική παρέμβαση, ενώ η μοναδική φαρμακοκινητική των ω-3 λιπαρών οξέων όσον αφορά την εξαρτώμενη από το χρονικό διάστημα και την δοσολογία συνάθροιση τους στις κυτταρικές μεμβράνες θα βοηθήσει στον καθορισμό της βέλτιστης ποσότητας των ω-3 λιπαρών οξέων και του χρονικού διαστήματος της παρέμβασης.

Το μεγαλύτερο μέρος των επιζώντων από έμφραγμα μυοκαρδίου έχουν μια ή περισσότερες από τις τέσσερεις λιποπρωτεϊνικές ανωμαλίες. Αυτές οι ανωμαλίες περιλαμβάνουν αυξημένες συγκεντρώσεις LDL χοληστερόλης, μειωμένες συγκεντρώσεις HDL χοληστερόλης συνήθως μαζί

με αυξημένες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων ή VLDL, αυξημένες συγκεντρώσεις υπολλειμάτων χυλομικρών και IDL, και παρουσία στο πλάσμα αυξημένων συγκεντρώσεων της Lp(a). Καθώς οι έρευνες επικεντρώνονται στην γενετική της αθηροσκλήρυνσης και στην αναγνώριση των ατόμων με γενετική επιδεκτικότητα στην στεφανιαία νόσο, μετατροπές στην δίαιτα σε σχετικά νεαρή ηλικία και χορήγηση αυξημένων ποσοτήτων ω-3 λιπαρών οξέων θα έχουν θετικές επιδράσεις στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

▪ ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ : ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Κατά την διάρκεια του έτους 1980, παρεμβατικές έρευνες μείωσης λιπιδίων, κυρίως σε ασθενείς με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο, έδειξαν ότι αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα σχετίζονται συνήθως με ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, ενώ μέσω μείωσης της χοληστερόλης πλάσματος και πιο συγκεκριμένα της LDL-C, είναι πιθανόν να διακοπεί η εξέλιξη και ακόμη να προκληθεί παλινδρόμηση της ήδη υπάρχουσας στεφανιαίας αθηροσκληρωτικής αλλοίωσης και να μειωθεί σημαντικά ο κίνδυνος των κλινικά στεφανιαίων επεισοδίων (66, 67). Μερικές από τις πιο έντονες αποδείξεις σχετικά με την επίδραση της θεραπείας μείωσης λιπιδίων στην αθηροσκλήρυνση και στον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, έχουν προέλθει από παρεμβατικές έρευνες με αναστολείς ρεδουκτάσης του 3-υδρόξυ-3-μεθυλγλουταρυλ συνένζυμου Α (HGM-CoA) ή στατίνες (99). Τα συγκεκριμένα υπολιπιδαιμικά φάρμακα θα μας απασχολήσουν στη συνέχεια.

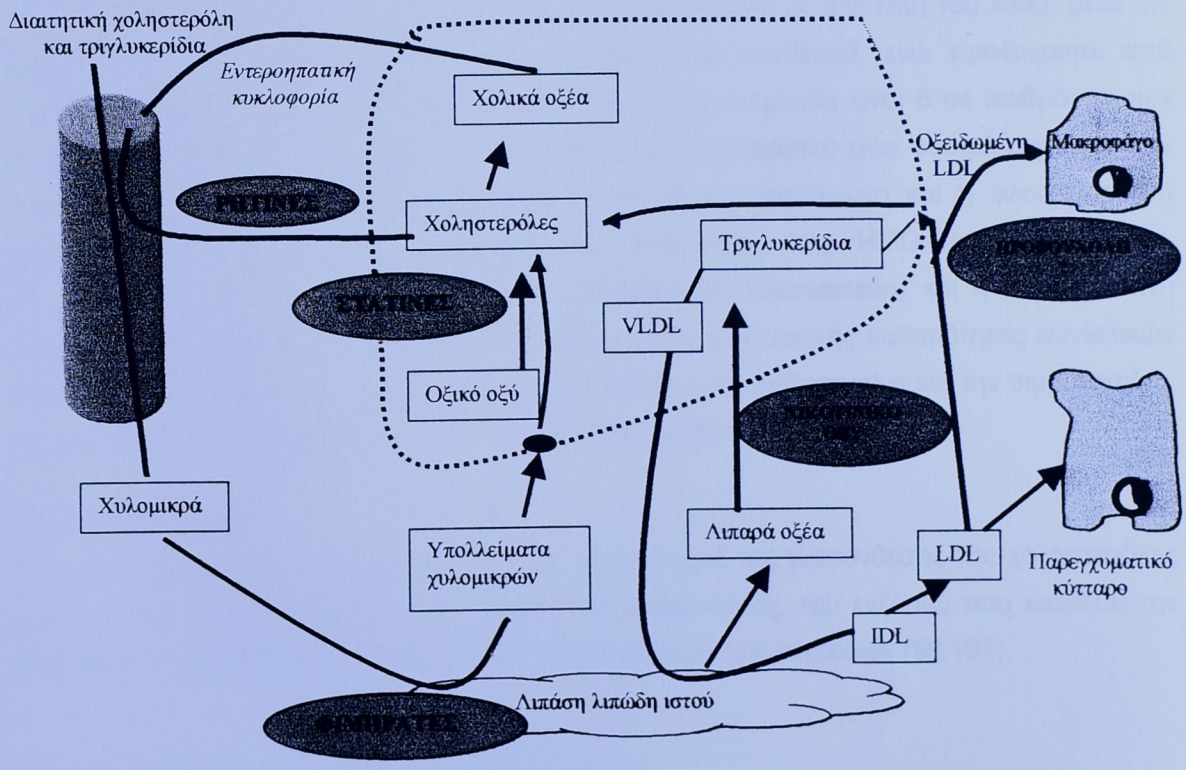
6.1 Αντιμετώπιση υπερλιπιδαιμίας

Ανωμαλίες στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες πλάσματος μπορεί να έχουν γενετική ή οικογενής προέλευση (πρωτοπαθής) ή να αποτελούν συνέπεια ενδοκρινικής, ηπατικής ή νεφρικής ασθένειας(δευτεροπαθής). Παρά το γεγονός ότι η LDL-C αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, υπάρχει κοινή συναίνεση ότι τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων επίσης αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου και ότι τα επίπεδα της HDL-C έχουν ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου. Τα τελευταία δεδομένα της Helsinki Heart study έδειξαν ότι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου είχαν λόγο LDL-C:HDL-C (αθηρογενετικό δείκτη) >5 και τριγλυκερίδια πλάσματος >200 mg/dL (2,3 mmol/L) (99).

Ο πρωταρχικός στόχος των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι η μείωση των επιπέδων των αθηρογόνων λιπιδίων και λιποπρωτεΐνων καθώς και η αύξηση των αντιαθηρογόνων λιποπρωτεΐνων. Στην δευτεροπαθή παρέμβαση, η θεραπεία στηρίζεται κυρίως στην διαιτητική παρέμβαση μαζί με την χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων και πρωταρχικών στοχεύει στην μείωση της LDL-C σε επίπεδα <100 mg/dL και δευτερευόντως σε μείωση των τριγλυκεριδίων σε επίπεδα <200 mg/dL και σε αύξηση της HDL-C σε επίπεδα >35 mg/dL.

Σύμφωνα με τις οδηγίες του US National Cholesterol Education Program (NCEP), η διαιτητική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει όταν οι ασθενείς έχουν τιμές LDL-C >=160 mg/dL και παρουσία δύο ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας αρτηριακής νόσου, ή LDL-C >=100

mg/dl και παρουσία στεφανιαίας αρτηριακής νόσου. Η διαιτητική θεραπεία που βασίζεται στην σωστή και εξατομικευμένη διαιτητική αγωγή και στον έλεγχο του σωματικού βάρους συνεχίζεται για αρκετούς μήνες πριν την σκέψη για προσθήκη φαρμάκων (100). Οι συγκεντρώσεις χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων ή και των δύο, μπορεί να μειωθούν επαρκώς μέσω της δίαιτας σε αρκετούς ασθενείς. Η θεραπεία μείωσης λιπιδίων θα πρέπει να προταθεί μετά την αποτυχία του επαρκούς διαιτητικού ελέγχου (όταν οι τιμές της LDL-C >=190 mg/dl, ή όταν είναι >=160 mg/dL με παρουσία δύο ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου, ή όταν είναι >=130 mg/dL με παρουσία στεφανιαίας αρτηριακής νόσου. Μεγάλης σημασίας όμως είναι η παρατήρηση ότι η δίαιτα θα πρέπει στη συγκεκριμένη περίπτωση να ακολουθείται πιστά μαζί με την θεραπευτική αγωγή.



Σχήμα 26. Φαρμακολογική ρύθμιση του λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού (100). Οι εξελίξεις στην φαρμακευτική αντιμετώπιση των υπερλιπιδαιμιών επικεντρώνονται στην παρεμβολή των φαρμάκων σε συγκεκριμένα σημεία της πορείας του λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού. Παρεμβολή σε περισσότερα από ένα σημεία αποτελεί την βάση της συνδυαστικής θεραπείας για ασθενείς με μεγαλύτερη ανοχή στη θεραπευτική αγωγή.

Από τα φάρμακα μείωσης λιπιδίων που βρίσκονται στη διάθεσή μας (**Πίνακας 9**), οι στατίνες δίνουν την δυνατότητα μείωσης της LDL-C με ελάχιστο ποσοστό το 15%. Η φαρμακολογική ρύθμιση του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών δίνεται στο **Σχήμα 26**. Τα τελευταία χρόνια θεωρούνται φάρμακα πρώτης εκλογής για την θεραπεία απομονωμένης υπερχοληστερολαιμίας. Επίσης υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι είναι αποδοτικά σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία (απομονωμένη υπερτριγλυκεριδαιμία, συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία, και υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III).

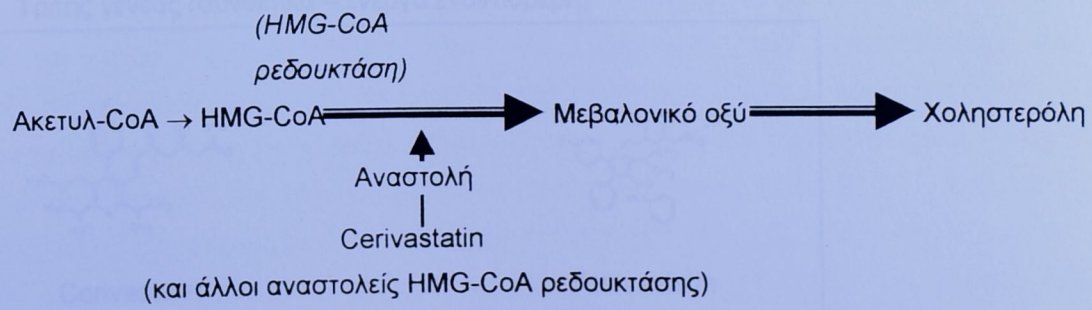
6.2. Αναστολείς της HGM – CoA ρεδουκτάσης

6.2.1. Προέλευση και χημεία

Η εισαγωγή των στατινών στην κλινική πράξη πραγματοποιήθηκε στα τέλη του 1980, μετά την ανακάλυψή τους το 1976. Στις μέρες μας παράγονται συνθετικά, ενώ προέρχονται από μεταβολίτες μυκήτων. Οι στατίνες που χρησιμοποιούνται τελευταία είναι 6 σε αριθμό, εκ των οποίων η λοβαστατίνη (lovastatin) και η πραβαστατίνη (pravastatin) είναι φυσικά προϊόντα των μυκήτων, η σιμβαστατίνη (simvastatin) είναι ημισυνθετικό παράγωγο και η φλουβαστατίνη (fluvastatin), ο πρώτος καθολικά συνθετικός αναστολέας της HMG-CoA ρεδουκτάσης, προέρχεται από την μεβαλονολακτόνη. Η ατροβαστατίνη (atrovastatin) και η σεριβαστατίνη (cerivastatin) αποτελούν παραδείγματα της νέας γενιάς των υψηλής καθαρότητας συνθετικών στατινών. Συγκεκριμένα η σεριβαστατίνη, σε αντίθεση με την λοβαστατίνη και την σιμβαστατίνη, δεν χρειάζεται να μετατραπεί in vivo σε ενεργό υδρόξυ-οξύ (**Σχήμα 27**).

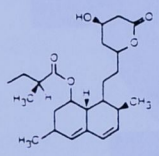
6.2.2. Τύπος δράσης

Το κύριο σημείο δράσης των στατινών είναι η καταστολή της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης μέσω ανταγωνιστικής αναστολής της HMG-CoA ρεδουκτάσης, του ενζύμου που καταλύει την μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό, έναν πρόδρομο των στερολών (99,101).

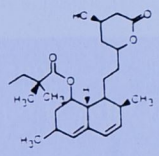


Η αναστολή της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης οδηγεί σε θετική παλίνδρομη ρύθμιση των LDL υποδοχέων στο ήπαρ και αυξημένη κάθαρση της LDL στο πλάσμα. Πολύ σηματική είναι και η επίδραση των στατινών στην παραγωγή της LDL, καθώς μειώνουν την ηπατική παραγωγή της VLDL και αυξάνουν τον καταβολισμό των υπολλειμάτων της VLDL. Στο **Σχήμα 28** παρατηρούμε ότι η αναστολή της ηπατικής χοληστερογένεσης θα οδηγήσει σε περικοπή της παροχής στερολών για έκκριση VLDL, αλλά επίσης θα προκαλέσει σύνθεση των LDL υποδοχέων, έτσι ώστε να επέλθει κορεσμός των ηπατικών αποθηκών στερολών και να προωθηθεί η κάθαρση των LDL (100,102).

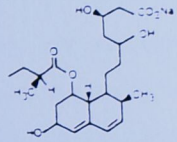
Πρώτης γενεάς (Ζύμωση και ημισυνθετικά)



Lovastatin

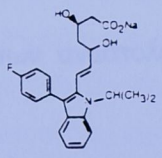


Simvastatin



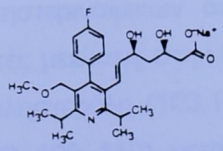
Pravastatin

Δεύτερης γενεάς (συνθετικά)

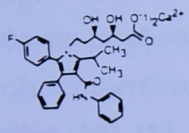


Fluvastatin

Τρίτης γενεάς (συνθετικά – ενεργά εναντιομερή)

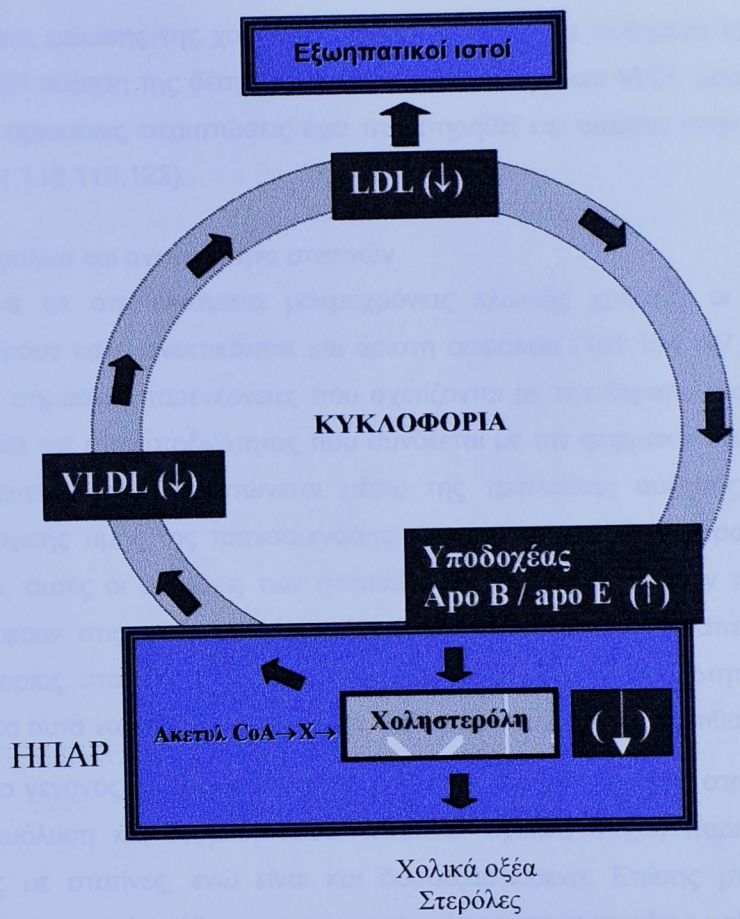


Cerivastatin



Atrovastatin

Σχήμα 27. Δομικές φόρμουλες στατινών (99).



Σχήμα 28. Η δράση των αναστολέων της HMG-CoA ρεδουκτάσης στον λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό (102).

6.3. Θεραπευτική αποτελεσματικότητα στατινών

Οι στατίνες προκαλούν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις της LDL χοληστερόλης σε ποσοστό που φτάνει το 60%, ενώ μειώσεις μεταξύ 20-25% είναι πιο συνηθισμένες με δόσεις που συνήθως χορηγούνται στην κλινική πράξη για την θεραπεία της πλειονότητας των υπερχοληστεριναιμικών ασθενών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι οι σημαντικές μειώσεις στην LDL χοληστερόλη συνοδεύονται με εξίσου σημαντικές μειώσεις στην ολική χοληστερόλη (103,104,105, 106) και στις απολιποπρωτεΐνες (apo) B, C-II, C-III, και E (107, 108, 109, 110), μετριές μειώσεις στα τριγλυκερίδια (101,111, 112, 113) και τέλος μέτριες αυξήσεις στην HDL χοληστερόλη και apo A-I (114, 115, 116, 117, 118, 119). Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση στατινών δεν προκαλεί αλλαγές στα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (a) (111,117). Όσον αφορά την μείωση των τριγλυκεριδίων (5-10%), έχει αποδοθεί στις πιθανές

επιδράσεις μείωσης της χοληστερόλης σε ασθενείς με αυξημένα τριγλυκερίδια, έτσι ώστε να προκληθεί αύξηση της δέσμευσης και της κάθαρσης των VLDL μορίων (99,100,105,120,121), ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί και αύξηση στην HDL σε ποσοστό 5-15% (113,101,118,119,122).

6.4. Ασφάλεια και ανεκτικότητα στατινών

Σύμφωνα με αποτελέσματα μακροχρόνιας κλινικής χρήσης, οι στατίνες θεωρούνται ότι προσφέρουν καλή ανεκτικότητα και άριστη ασφάλεια (101,104,107,121). Σπάνια αναφέρονται κλινικής σημασίας παρενέργειες που σχετίζονται με την θεραπευτική αγωγή, με κυρίαρχη την παρουσία της ηπατοτοξικότητας που συνδέεται με την φαρμακολογική δράση των στατινών. Η παρενέργεια αυτή διαπιστώνεται μέσω της τριπλάσιας αύξησης περίπου της οριακής ή φυσιολογικής τιμής της τρανσαμινάσης του ασπαρτικού ή της τρανσαμινάσης της αλανίνης. Ωστόσο, αυτές οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων είναι σχεδόν πάντα ασυμπτωματικές και επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές με την διακοπή της θεραπείας(99,100). Οι τελευταίας κυκλοφορίας στατίνες είναι απαλλαγμένες από σοβαρή τοξικότητα, ωστόσο θα πρέπει τα φάρμακα αυτά να μην χορηγούνται σε παιδιά και σε γυναίκες με πιθανότητα κυοφορίας.

Παρά το γεγονός ότι η εμφάνιση της μυοπάθειας είναι ιδιαίτερα σπάνια και η οποία οδηγεί σε ραβδομυόλυση και νεφρική νόσο, αποτελεί σχετικά συχνή παρενέργεια της θεραπευτικής αγωγής με στατίνες, ενώ είναι και δοσοεξαρτώμενη. Επίσης μπορεί να εμφανιστούν και περιπτώσεις μικρής αύξησης της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης μαζί με συμπτώματα μυαλγίας χωρίς όμως να αξιολογούνται ιδιαίτερα (122). Η κλινική εμπειρία έχει αποδείξει ότι συνδυασμός λοβαστατίνης με κυκλοσπορίνη, φιμπράτες ή νικοτινικό οξύ μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς σε μυοπάθεια (123). Ακόμη καμία έλλειψη στεροειδών ορμονών βασισμένων στην χοληστερόλη δεν έχει αναφερθεί κατά την διάρκεια την θεραπείας, όπως η κορτιζόλη ή οι ορμόνες φύλου, ενώ οφθαλμολογικές παρενέργειες σχετιζόμενες με τις στατίνες οι οποίες έχουν αναφερθεί σε έρευνες με πειραματόζωα (124) δεν έχουν παρατηρηθεί σε ανθρώπους (121).

6.5. Το αποτέλεσμα της θεραπείας με στατίνες στα HDL υποκλάσματα

Όσον αφορά τα υποκλάσματα της HDL, η θεραπεία με στατίνες έχει αποδειχθεί ότι επιδρά και στα αναφερόμενα υποκλάσματα. Αναλυτικότερα, σε ασθενείς με οικογενή και πολυγονική υπερχοληστερολαιμία , θεραπεία με simvastatin (20 και 40 mg/ημέρα) προκάλεσε αυξήσεις και στα δύο υποκλάσματα, HDL_2 και HDL_3 (104). Παρόμοιες αυξήσεις παρατηρήθηκαν και με χορήγηση simvastatin (10 εως 40 mg/ημέρα) σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (121), ενώ σε θεραπεία με simvastatin (2,5 εως 40 mg q.p.m.) σε ασθενείς με πρωτοπαθή

υπερχοληστερολαιμία παρατηρήθηκε αύξηση του λόγου HDL_2-C/HDL_3 δηλαδή μετατροπή του HDL_3 σε HLD_2, η οποία δηλώνει ευεργετική επίδραση της simvastatin στην αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης σε συνδυασμό με την έντονη μείωση των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών (105). Ακόμη σε μια έρευνα με θεραπεία με simvastatin σε υπερχοληστεριναιμικούς ασθενείς τύπου IIa και σε δόση 10 εως 40 mg/ημέρα επίσης παρατηρήθηκε αύξηση και στα δύο υποκλάσματα της HDL (111).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα συγκεκριμένης έρευνας με χορήγηση lovastatin σε ασθενείς με σοβαρή περιφερική αγγειακή νόσο και υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IIa και IIb (106), παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης στην HDL_2 σε σχέση με την HDL_3 με πιο έντονες αλλαγές στους ασθενείς τύπου IIb. Τέλος, θεραπεία με lovastatin και gemfibrozil σε ασθενείς με ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία έδειξε ότι και τα δύο υπολιπιδαιμικά φάρμακα προκάλεσαν παρόμοιες ποιοτικές αλλαγές και στα δύο υποκλάσματα (αύξηση των συγκεντρώσεων της apo A-I και της apo A-II κυρίως στην HDL_2, ενώ οι αλλαγές στις απολιποπρωτεΐνες της HDL_3 ήταν σχετικά μικρότερες (112). Πρέπει φυσικά να επισημάνουμε το γεγονός ότι οι συγκεκριμένες αλλαγές που παρουσιάστηκαν στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία διαφέρουν με τις αντίστοιχες αλλαγές στους άλλους τύπους υπερλιπιδαιμίας και είναι πιθανόν συνέπεια των βασικών ανωμαλιών της HDL που παρουσιάζονται ως χαρακτηριστικό της οικογενούς υπερλιπιδαιμίας.

6.6 Αντιαθηρογόνες επιδράσεις στατινών

Εκτός της μείωσης της LDL χοληστερόλης, οι επιδράσεις των στατινών επεκτείνονται και στο πεδίο της αθηροσκλήρυνσης. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζουν ικανότητα μείωσης της αθηροσκληρωτικής πλάκας και αύξησης της παλινδρόμησης των στεφανιαίων αλλοιώσεων τα οποία εν μέρει εξηγούν τις βραχυπρόθεσμες επιδράσεις των στατινών σε υπερχοληστεριναιμικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Έχει αποδειχθεί ότι θεραπεία με στατίνες βελτιώνει την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τον αγγειακό τόνο σε υπερχοληστεριναιμικούς ασθενείς. Επίσης συγκεκριμένες στατίνες (lovastatin, pravastatin, simvastatin) παρουσιάζουν την ικανότητα περιορισμού της αγγειοστένωσης της στεφανιαίας αρτηριακής ροής αίματατος που ενεργοποιείται από την ακετυλοχολίνη. Αυτή η επίδραση συμβάλλει στην μείωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας η οποία όπως είναι γνωστό δυσχεραίνει την πρόγνωση των ασθενών με στεφανιαία νόσο και παρατηρείται μετά την θεραπεία με στατίνες σε υπερχοληστεριναιμικούς ασθενείς με φανερή στεφανιαία νόσο.

Ακόμη, μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι θεραπεία με pravastatin και lovastatin ρυθμίζει το μεταθρομβωτικό στάδιο. Σημαντικές βελτιώσεις μετά από θεραπεία με pravastatin και fluvastatin έχουν παρατηρηθεί στην ινωδολυτική ικανότητα οι οποίες αντικατοπτρίζονται μέσω των μειώσεων του συμπλέγματος της θρομβίνης-αντιθρομβίνης III πλάσματος (113), του ινωδοπεπτιδίου Α, ή του ιστικού αντιγόνου ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Τέλος οι στατίνες ως συγκεκριμένη κατηγορία έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν ανασταλτική επίδραση στα λεία μυϊκά κύτταρα σε επίπεδο μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού, με κύριο εκπρόσωπο την cerivastatin η οποία παρουσιάζει τις πιο σημαντικές ανασταλτικές επιδράσεις στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.

Γενικότερα θα μπορούσαμε να πούμε ότι κεντρικό ρόλο στην μείωση των κινδύνων για στεφανιαία νόσο παίζουν η λιπιδαιμική μετατροπή μέσω μείωσης των επιπέδων της κυκλοφορούσας LDL χοληστερόλης και μέσω αύξησης των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, σε συνδυασμό με την διακοπή του καπνίσματος, της μείωσης της αρτηριακής πίεσης, της συχνής άσκησης και του διαιτητικού έλεγχου. Οι αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης έχουν ρόλο κλειδί στην αντιμετώπιση των υπερλιπιδαιμιών και της συσχετιζόμενης στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς που αντιστέκονται στην διαιτητική θεραπεία. Οι στατίνες εμφανίζουν σημαντικές επιδράσεις στο προφίλ των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών ασθενών με μεγάλο εύρος δυσλιπιδαιμιών, αλλά επίσης εμφανίζουν και πολύ σημαντικά και ευεργετικά αντιαθηρογενετικά αποτελέσματα.

Για την ορθή όμως αξιολόγηση ένος ιδανικού αναστολέα της HMG-CoA ρεδουκτάσης ανάλογα φυσικά και με την περίπτωση που αντιμετωπίζουμε, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καλή απορρόφηση, η μεταφορά του στο ήπαρ δίχως να μεταβληθεί, η καθολική ηπατική του μετατροπή, και η έκκρισή του μέσω του ηπατοχολικού συστήματος. Μεγάλη σημασία έχουν επίσης και δοσολογία του (προτιμότερο μια φορά την ημέρα), η καλή αποδοτικότητά του, και η ανεκτικότητά του με μια χαμηλή πιθανότητα για αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα. Έχει αποδειχθεί ότι η cerivastatin καλύπτει σε μεγάλο βαθμό τα παραπάνω κριτήρια (107). Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η αποδοτικότητα της lovastatin και της pravastatin είναι όμοια με την simvastatin με την προϋπόθεση ότι τα φάρμακα αυτά χορηγούνται στην διπλάσια ημερήσια δόση της simvastatin (101). Έτσι λοιπόν με βάση το γεγονός ότι παρεμβατικές έρευνες έχουν αποδείξει την μείωση την θνητότητας και της θνησιμότητας που σχετίζονται με καρδιαγγειακές ασθένειες μέσω θεραπείας με στατίνες, τα οφέλη μιας τέτοιας θεραπείας δεν βρίσκονται ακόμη υπο διερεύνηση.

▪ ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ : ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αποτελέσματα ερευνών έχουν αποδείξει ότι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (TC) και τριγλυκεριδίων (TG) βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκλήρυνσης. Αυτοί οι ασθενείς συχνά έχουν και άλλες διαταραχές λιπιδίων όπως τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης και τις αυξημένες συγκεντρώσεις των μικρών μορίων της LDL. Επίσης, αρκετοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν πρόσθετα σημεία και συμπτώματα τα οποία σχετίζονται με μεταβολικά σύνδρομα όπως η υπέρταση, η υπερινσουλιναιμία και η κεντρική παχυσαρκία.

Η αποτελεσματικότητα των ω-3 λιπαρών οξέων στην θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας έχει αποδειχθεί από πολλές έρευνες και έχει καθιερωθεί σε μεγάλο βαθμό. Σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία, η μείωση των τριγλυκεριδίων οφείλεται κυρίως σε αναστολή σύνθεσης VLDL από το ήπαρ (84). Επίσης η μείωση των τριγλυκεριδίων συγκεκριμένα σε ασθενείς με οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία, έχει συσχετισθεί με καμμία αλλαγή ή ακόμη αύξηση της ολικής χοληστερόλης που προκαλείται από αύξηση στην LDL χοληστερόλη, και συνήθως με αύξηση της HDL (2,74,75). Όσον αφορά τα υποκλάσματα της HDL, χορήγηση μέτριων ποσοτήτων ω-3 λιπαρών οξέων (EPA και DHA) έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση κυρίως της HDL_2 και του λόγου HDL_2/HDL_3 (73,74).

Οι αναστολείς του ενζύμου της 3-υδρόξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-συνένζυμο A (HMG-CoA) ρεδουκτάσης ή στατίνες, αποτελούν τα περισσότερο αποδοτικά φάρμακα μείωσης της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης,σε ποσοστό που μπορεί να φτάνει το 60% για την LDL χοληστερόλη. Επίσης οι μειώσεις αυτές συνοδεύονται με σημαντικές μειώσεις στις απολιποπρωτεΐνες B, C-II, C-III, και E, μέτριες αυξήσεις στην HDL χοληστερόλη και apo A-I και μικρές μειώσεις στα τριγλυκερίδια (99,103,116). Η μέτρια μείωση των τριγλυκεριδίων (5-10%) μετά από χορήγηση στατινών αποδίδεται στις πιθανές επιδράσεις μείωσης της χοληστερόλης σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων με αποτέλεσμα την αυξημένη δέσμευση και κάθαρση των VLDL μορίων (99,100). Ακόμη θεραπευτική αγωγή με στατίνες έχει βρεθεί ότι προκαλεί αύξηση στις συγκεντρώσεις των υποκλασμάτων της HDL (104,105,121).

Οι παραπάνω παρατηρήσεις στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες διατυπώθηκαν μετά από έρευνες σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς με χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων ή στατινών. Οι ξεχωριστές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων και των στατινών έχουν μελετηθεί σε αρκετά μεγάλο βαθμό από πολλούς ερευνητές σε όλο τον κόσμο και τα αποτελέσματα των ερευνών στον μεγάλύτερο βαθμό βρίσκονται σε συμφωνία. Ο συνδυασμός όμως των επιδράσεων των ω-3 λιπαρών οξέων και των στατινών σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς δεν έχει αξιολογηθεί καθώς μόνο μια έρευνα

έχει πραγματοποιηθεί σε αυτό τον τομέα και επικεντρώνεται στις επιδράσεις της Simvastatin και των ω-3 λιπαρών οξέων στις λιποπρωτεΐνες πλάσματος και στην υπεροξείδωση των ασθενών με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία (89). Συγκεκριμένα για τα υποκλάσματα της HDL δεν έχει πραγματοποιηθεί καμμία έρευνα που να παρουσιάζει τις επιδράσεις του συνδυασμού της χορήγησης στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς.

Στη παραπάνω έρευνα αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της Simvastatin ξεχωριστά και σε συνδυασμό με τα ω-3 λιπαρά οξέα (αιθυλεστέρες του EPA και DHA, Omacor) σε 41 υγιείς ασθενείς με καθορισμένη υπερλιπιδαιμία. Μετά από διαιτητική παρέμβαση 16 εβδομάδων (διαιτητικές οδηγίες που στόχευαν σε δίαιτα με ποσοστά υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών 55, 30 και 15% αντίστοιχα) πραγματοποιήθηκε θεραπευτική παρέμβαση σε περιόδους 5 εβδομάδων. Όπως ήταν αναμενόμενο, η Simvastatin (20 mg/ημέρα) μείωσε την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τις απολιποπρωτεΐνες Ε και Β και αύξησε την HDL χοληστερόλη και την απολιποπρωτεΐνη A_1. Πρόσθετη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων (4γρ./ημέρα) προκάλεσαν περαιτέρω μείωση στα τριγλυκερίδια του ορού, στην ολική χοληστερόλη και στην απολιποπρωτεΐνη Ε. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στο περιεχόμενο των υπεροξειδίων των λιπιδίων στο πλάσμα και στα διάφορα κλάσματα των λιποπρωτεϊνών που να αποδίδονται στην συμπληρωματική χορήγηση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων.

Σκοπός λοιπόν της έρευνάς μας είναι ο καθορισμός της επίδρασης του συνδυασμού της φαρμακευτικής αγωγής και των ιχθυελαίων στον μεταβολισμό των υποκλασμάτων της HDL σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς. Οι ξεχωριστές θετικές επιδράσεις των στατινών και των ω-3 λιπαρών οξέων στον μεταβολισμό των υποκλασμάτων της HDL δεν έχουν καθοριστεί σε μεγάλο βαθμό, πόσο μάλλον οι επιδράσεις του παραπάνω συνδυασμού. Η συγκεκριμένη έρευνα πραγματοποιείται για να αποδείξει ή να αποκλείσει την θετική συνεργιστική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων και των στατινών στον μεταβολισμό των υποκλασμάτων της HDL. Προσδοκούμε με άλλα λόγια περαιτέρω αύξηση στις συγκεντρώσεις των υποκλασμάτων της HDL, η οποία θα έχει κλινικό όφελος για τους υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

▪ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Το σύνολο των ασθενών που έλαβε μέρος στην έρευνα μας αποτελείται από δεκαπέντε άτομα (4 γυναίκες και 11 άνδρες) ηλικίας 38 εώς 64 ετών (**Πίνακας 16**). Η επιλογή των ασθενών πραγματοποιήθηκε στο εξωτερικό ιατρείο του λιπιδολογικού κέντρου του Νοσοκομείου ''Αλεξάνδρα'' στο οποίο τα συγκεκριμένα άτομα είχαν προσέλθει λόγω της υπερλιπιδαιμίας που εμφάνιζαν. Όλοι οι ασθενείς είχαν τυπικό ελληνικό διαιτολόγιο, ενώ εννέα από τους συμμετέχοντες ασθενείς διαφοροποιούσαν την διατροφή τους τα σαββατοκύριακα, καθώς κατανάλωναν μεγαλύτερες ποσότητες δίνοντας μεγαλύτερη έμφαση στο κρέας. Τρείς από τους ασθενείς πρόσθεταν επιτραπέζιο αλάτι στις τροφές που κατανάλωναν, ενώ τρείς από τους συμμετέχοντες στην έρευνα έκαναν χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών (Gereatric, Neurobion, Calsi Vita, Eviol E). Κανένας δεν έπαιρνε φαρμακευτική αγωγή μείωσης των λιπιδίων, καθώς οι συμμετέχοντες στην έρευνα μας δεν είχαν λάβει κατά το παρελθόν ιατρικές συμβουλές και αποτελούσαν καινούριους ασθενείς για το λιπιδολογικό κέντρο του νοσοκομείου. Άλλα φάρμακα που αναφέρθηκαν είναι αντιυπερτασικά φάρμακα (Lescol), τα οποία ελάμβαναν δύο από τους συμμετέχοντες. Πρόβλημα παχυσαρκίας (BMI>30) παρουσίασαν τρείς ασθενείς. Όσον αφορά το επίπεδο δραστηριότητας, οκτώ από τους ασθενείς είχαν καθιστική ζωή, ενώ οι υπόλοιποι περπατούσαν κατά μέσο όρο 30 λεπτά την ημέρα. Δύο ασθενείς είναι συστηματικοί καπνιστές (1-2 πακέτα / ημέρα), ενώ εννέα ασθενείς ήταν πρώην καπνιστές. Κανένας ασθενής δεν κατανάλωνε συστηματικά αλκοόλ (> 10 Units / εβδομάδα όπου 1 Unit αλκοόλ ισοδυναμεί με 8 gr αλκοόλ ή 1 μικρό ποτηράκι κρασί).

Πρίν την συμμετοχή των ασθενών στην φάση της παρέμβασης, στην ομάδα που χορηγήθηκαν στατίνες ο μέσος όρος της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων ορού ήταν μεταξύ 76 και 191 mg/dl, της ολικής χοληστερόλης ορού μεταξύ 173 και 297 mg/dl, της HDL χοληστερόλης μεταξύ 25,91 και 54,65 mg/dl και της LDL χοληστερόλης μεταξύ 119,6 και 226,1 mg/dl, ενώ στην ομάδα που χορηγήθηκαν οι στατίνες σε συνδυασμό με τα συμπληρώματα των ω-3 λιπαρών οξέων ο μέσος όρος της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων ορού ήταν μεταξύ 76 και 248 mg/dl, της ολικής χοληστερόλης ορού μεταξύ 141 και 319 mg/dl, της HDL χοληστερόλης μεταξύ 32,11 και 48,45 mg/dl και της LDL χοληστερόλης μεταξύ 86,8 και 270 mg/dl. Δεκατρείς ασθενείς δήλωσαν οικογενειακό ιστορικό λιπιδίων (χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) ή έμφραγμα μυοκαρδίου από την μητέρα και/ή από τον πατέρα τους. Πέντε από τους συμμετέχοντες δήλωσαν ότι πέρασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου στο παρελθόν αλλά στη μετέπειτα πορεία

τους δεν εμφάνιζαν συμπτώματα, ενώ δύο ασθενείς ανέφεραν στηθάγχη. Επίσης κατά το παρελθόν τρείς ασθενείς (ο ένας από αυτούς πέρασε και έμφραγμα μυοκαρδίου) ανέφεραν ότι είχαν εγκεφαλικό επεισόδιο αλλά και αυτοί χωρίς συμπτώματα μετά το συγκεκριμένο γεγονός. Τρείς ακόμη ασθενείς έχουν κάνει αγγειοπλαστική.

Όσον αφορά τον διαβήτη, τέσσερεις ασθενείς είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ, ο ένας από αυτούς έκανε χρήση ινσουλίνης ενώ οι υπόλοιποι τρεις βρίσκονταν μόνο σε διαιτητική αγωγή. Εννέα από τους συμμετέχοντες εμφάνιζαν υπέρταση (>=90/140 mmHg). Ένας ασθενής ανέφερε ότι πέρασε ηπατίτιδα Α στην παιδική ηλικία. Τρείς ασθενείς πάσχουν από έλκος δωδεκαδακτύλου, ενώ δύο ασθενείς ανέφεραν νεφρολιθίαση και ένας άλλος ασθενής νεφρεκτομή κατά το παρελθόν. Συγκεκριμένα για τις γυναίκες που συμμετέχουν στην έρευνα, μια ασθενής ανέφερε ότι έχει κάνει υστερεκτομή και μια άλλη βρίσκεται ήδη σε εμμηνόπαυση.

▪ ΠΛΑΝΟ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η παρούσα απλή τυφλή τυχαιοποιημένη έρευνα είχε ως πρωταρχικό στάδιο την επιλογή των συμμετέχοντων στο λιπιδολογικό κέντρο του Νοσοκομείου "Αλεξάνδρα". Η επιλογή των ασθενών γίνονταν με βάση ορισμένα κριτήρια, τα οποία σε μερικές περιπτώσεις παραβιάστηκαν εξαιτίας της μη συμπλήρωσης ικανοποιητικού αριθμού ασθενών και στις δύο ομάδες. Τα κριτήρια επιλογής δείγματος ανέφεραν ότι το δείγμα θα έπρεπε να αποτελείται από άνδρες ηλικίας 45-65 ετών, με φυσιολογικό σωματικό βάρος (BMI ≤ 30), με κατανάλωση αλκοόλ εώς 10 Units / ημέρα, οι οποίοι να καπνίζουν εώς 10 τσιγάρα / ημέρα και να μην είναι διαβητικοί που παίρνουν ινσουλίνη και τέλος να έχουν κατά προτίμηση συνδυασμένη υπερχοληστερολαιμία.

Μετά την επιλογή των ασθενών ακολούθησε προσωπική συνέντευξη μαζί τους, κατά την οποία συμπληρώθηκε ανάκληση 24ώρου, ενώ επίσης ελήφθησαν στοιχεία από τον ιατρικό φάκελλο του ασθενούς όπως προσωπικά στοιχεία του ασθενούς, το χρονικό διάστημα που παρακολουθείται για το πρόβλημα που παρουσιάζει, τις τελευταίες εξετάσεις των λιπιδίων αίματος, άλλες ασθένειες που παρουσιάζει ή παρουσίαζε στο παρελθόν, το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του, αν πάσχει από διαβήτη ή υπέρταση, αν είναι καπνιστής και αν καταναλώνει αλκοόλ και τέλος το ιστορικό βάρους του ασθενούς. Με βάση τις παραπάνω πληροφορίες οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα λάμβανε αποκλειστικά στατίνες (Σιμβαστατίνη, Ατροβαστατίνη, Πραβαστατίνη, Λοβαστατίνη) σε δόση 10-40 mg / ημέρα και περιλάμβανε 10 άτομα, ενώ η δεύτερη ομάδα λάμβανε στατίνες (Σιμβαστατίνη, Πραβαστατίνη, Λοβαστατίνη) σε δόση 20-40 mg / ημέρα και συμπληρώματα ω-3 λιπαρών

οξέων σε ποσότητα 3 gr / ημέρα EPA και DHA (Maxepa, Seven Seas LTD, England) σε μορφή κάψουλας (δόθηκαν 10 κάψουλες/άτομο/ημέρα, ενώ κάθε κάψουλα περιείχε 170 mg EPA και 115 mg DHA) και περιλάμβανε 5 άτομα. Η παρέμβαση αυτή είχε διάρκεια 6 εβδομάδων.

Μετά το τέλος της συνέντευξης, δόθηκαν στους ασθενείς από δύο εφταήμερα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων μαζί και με οδηγίες για την ορθή συμπλήρωση των ημερολογίων, ενώ επίσης ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να μην μεταβάλλουν τις διατροφικές τους συνήθεις και να είναι ιδιαίτερα ακριβείς στην καταγραφή των ποσοτήτων των τροφίμων που καταναλώνουν. Το πρώτο ημερολόγιο συμπληρώθηκε από τους ασθενείς την πρώτη εβδομάδα της παρέμβασης, ενώ το δεύτερο ημερολόγιο συμπληρώθηκε την πέμπτη εβδομάδα της παρέμβασης. Πριν την συμπλήρωση του πρώτου ημερολογίου και της έναρξης της παρέμβασης και μετά την συνέντευξη με τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε η πρώτη αιμοληψία στο αγγειολογικό κέντρο του νοσοκομείου "Αλεξάνδρα" όπου συγκεντρώθηκαν δείγματα αίματος από όλους τους συμμετέχοντες μετά από 12 ώρες νηστείας. Στο τέλος της έκτης εβδομάδας της παρέμβασης πραγματοποιήθηκε και δεύτερη αιμοληψία, ενώ παραδόθηκαν και από τους ασθενείς τα δύο εφταήμερα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων.

▪ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Το ύψος και το βάρος των συμμετέχοντων ασθενών μετρήθηκαν ελήφθησαν από τον ιατρικό του φάκελο, ο οποίος είχε συμπληρωθεί κατά την διάρκεια της εξέτασης των ασθενών με το ιατρικό προσωπικό του λιπιδολογικού κέντρου και πριν την προσωπική τους συνέντευξη για την συμπλήρωση της ανάκλησης 24ώρου. Επίσης οι τιμές ολικής χοληστερόλης (TC), τριγλυκεριδίων (TG), HDL χοληστερόλης (HDL-C) και LDL χοληστερόλης (LDL-C) που χρησιμοποιήθηκαν ως αρχικές τιμές σύγκρισης (baseline values), ελήφθησαν από την ανάλυση των αρχικών δειγμάτων αίματος των ασθενών πριν από την παρέμβαση, ενώ οι τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ελήφθησαν από τον ιατρικό φάκελο των ασθενών. Η διατροφική πρόσληψη των ασθενών εκτιμήθηκε κατά την διάρκεια μισής περίπου ώρας προσωπικής συνέντευξης με τους ασθενείς χρησιμοποιώντας ανάκληση 24ώρου και με βάση την συμπλήρωση δύο εφταήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων τα οποία συμπληρώθηκαν από τους ασθενείς την πρώτη και την πέμπτη εβδομάδα της παρέμβασης αντίστοιχα. Ο υπολογισμός του διατροφικού περιεχομένου της δίαιτας των ασθενών πραγματοποιήθηκε στο διαιτολογικό πρόγραμμα Diet Analysis Plus.

Για την τοποθέτηση των δειγμάτων αίματος μετά την αιμοληψία χρησιμοποιήθηκε ένα σύστημα σωληναρίων υπό κενό με την ελάχιστη στάση. Συγκεκριμένα σε κάθε αιμοληψία, ελήφθησαν

από τους ασθενείς περίπου 10 ml αίματος τα οποία τοποθετήθηκαν σε σωληνάρια που περιείχαν EDTA για την προετοιμασία του πλάσματος. Μετά από περίπου μισή ώρα από το τέλος της αιμοληψίας ακολούθησε φυγοκέντρηση των δειγμάτων αίματος στις 3.500 στροφές/λεπτό για 30 λεπτά και μεταφορά του πλάσματος (υπερκείμενο υγρό) σε δύο αποστειρωμένα φιαλίδια του 1 ml, τα οποία τοποθετήθηκαν στην κατάψυξη στους -20°C. Η ανάλυση των δειγμάτων του ορού αφορούσε τις συγκεντρώσεις των υποκλασμάτων της HDL (HDL_2, HDL_3) και πραγματοποιήθηκε μετά από περίπου ενάμισυ μήνα από την τελευταία αιμοληψία. Η φυγοκέντρηση των δειγμάτων αίματος πραγματοποιήθηκε στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Η υπερφυγοκέντρηση της HDL για τον διαχωρισμό των υποκλασμάτων της, πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών σύμφωνα με μια απλή και γρήγορη διαδικασία υπερφυγοκέντρησης σε σχέση με προηγούμενες διαθέσιμες μεθόδους (125, 126) η οποία απαιτεί μόνο 0.5 ml πλάσματος. Η κεφαλή της υπερφυγοκέντρου δέχεται μόνο 6 δείγματα ενώ το σύνολο των δειγμάτων ήταν 30, οπότε οι αναλύσεις όλων των δειγμάτων θεωρητικά θα έπρεπε να έχουν ολοκληρωθεί σε πέντε ημέρες.

Αναλυτικότερα για κάθε μια από τις πέντε ημέρες, τα επιλεγόμενα δείγματα αφέθηκαν για μισή ώρα περίπου να ξεπαγώσουν σε θερμοκρασία δωματίου (22°C). Στη συνέχεια απομονώθηκαν 0,5 ml από κάθε δείγμα, σε καθένα από τα οποία προστέθηκαν 20 μl ηπαρίνης (5000 U/cm^3), ενώ μετά την ανάμιξη ακολούθησε ανάδευση σε Vortex. Μετά την ανάδευση προστέθηκαν 50 μl διαλύματος $MnCl_2$ (1 M) και ακολούθησε νέα ανάδευση στο Vortex. Η προσθήκη της ηπαρίνης και του διαλύματος $MnCl_2$ χρησιμεύουν για την καταβύθιση της LDL, της VLDL και των χυλομικρών. Ακολούθησε τοποθέτηση των δειγμάτων στο ψυγείο στους -14° C για μισή ώρα τουλάχιστον και φυγοκέντρηση στις 4.000 στροφές/λεπτό για 30 λεπτά. Μετά το τέλος της φυγοκέντρησης απομονώθηκαν 200 μl καθαρής ποσότητας από το υπερκείμενο υγρό κάθε δείγματος, στα οποία προστέθηκαν 4 μl διαλύματος E.D.T.A. (0.4 M, pH=1.7) για την απομόνωση των πλεονάζοντων ιόντων Mn^{2+}, ενώ επίσης πραγματοποιήθηκε ανάδευση στο Vortex. Στο συγκεκριμένο σημείο η πειραματική διαδικασία μπορεί να διακοπεί και τα δείγματα (υπερκείμενο υγρό και E.D.T.A.) να παραμείνουν στους 14° C για μια ημέρα.

Πριν το στάδιο της υπερφυγοκέντρησης πραγματοποιήθηκε χαραγή 6 σωληναρίων (Polyallomer Centrifuge Tubes, N^0 342630) 9,5 mm από το στόμιό τους και προσαρμόστηκε διάλυμα NaCl-NaBr σε πυκνότητα 1351gr/ml, η οποία μετρήθηκε σε κύλινδρο με την χρήση πυκνομέτρου. Το διάλυμα του NaCl-NaBr έχει E_β=1351, το οποίο εξαρτάται από την θερμοκρασία, γι ΄αυτό κάθε φορά πριν χρησιμοποιηθεί χρειάζεται να γίνεται μέτρηση του ειδικού βάρους του. Σε περίπτωση

που το ειδικό βάρος του διαλύματος είναι μικρότερο του 1351 προσθέτουμε NaBr, ενώ σε περίπτωση που το ειδικό βάρος είναι μεγαλύτερο του 1351 προσθέτουμε απεσταγμένο νερό (ενέσιμο ύδωρ).

Στη συνέχεια τοποθετήσαμε στα σωληνάρια της υπερφυγοκέντρου 120 μl από τα δείγματα (υπερκείμενο υγρό και E.D.T.A.) και προσθέσαμε σε αυτά 60 μl από το διάλυμα του NaCl-NaBr. Ακολούθησε ανάδευση και τοποθέτηση των σωληναρίων στη κεφαλή καθώς επίσης και τοποθέτηση του ρότορα (μαύρος δίσκος) (Beckman, A-100/18) σε ειδική υποδοχή της υπερφυγοκέντρου. Χρησιμοποιήθηκε υπερφυγόκεντρος η λειτουργία της οποίας βασίστηκε στην παροχή αέρα, τοποθετημένη σε πάγκο (air-driven bench-top ultracentrifuge) (Beckman Airfuge, Beckman Instruments Ltd., High Wycombe, Bucks, U.K.). Η κεφαλή τοποθετήθηκε πάνω στο ρότορα και η υπερφυγόκεντρος ζυγοσταθμίστηκε με την βοήθεια ειδικού οργάνου που τοποθετήθηκε πάνω στην κεφαλή καθώς και των κοχλιών που υπάρχουν στη βάση της υπερφυγοκέντρου. Μετά την ζυγοστάθμιση ανοίχτηκε ο διακόπτης του αέρα και ρυθμίστηκε ο χρονοδιακόπτης στις 3 ½ ώρες. Η υπερφυγοκέντρηση ξεκίνησε με την βοήθεια ενός κοχλία με την βοήθεια του οποίου σταδιακά επιτεύχθηκαν οι 160.000Xg στροφές (30 psi; 100.000 rpm). Μετά το τέλος της υπερφυγοκέντρησης απομονώθηκε από το υπερκείμενο υγρό κάθε δείγματος ποσότητα μέχρι την χαραγή των 9.5 mm από το στόμιο των σωληναρίων της υπερφυγοκέντρου με την βοήθεια σύριγγας Hamilton και ακολούθησε αραίωση με φυσιολογικό ορό μέχρι τα 120 μl. Το δείγμα αυτό αποτελεί το κλάσμα της HDL_2. Όσον αφορά την μέτρηση της ολικής HDL, χρησιμοποιήθε ορός από το αρχικό δείγμα (υπερκείμενο υγρό και E.D.T.A.)

Για την μέτρηση της HDL και HDL_2 χοληστερόλης χρησιμοποιήθηκε φωτόμετρο στα 510 nm, ενώ οι διαδικασίες μέτρησης πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με την ενζυματική μέθοδο PAP. Η αρχή της μεθόδου είναι η εξής:

CH-Εστέρες $\xrightarrow{\text{CH-Εστεράση}}$ CH + Λιπαρό οξύ

CH + Ελεύθερη CH $\xrightarrow{\text{CH-Οξειδάση}}$ Προϊόν + H_2O_2

H_2O_2 + Αμινοφαιναζόνη + Φαινολικό παράγωγο $\xrightarrow{\text{POD}}$ Προϊόν (ερυθρού χρώματος)

CH : Χοληστερόλη POD : Υπεροξειδάση

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν στην συγκεκριμένη μέθοδο είναι ένα διάλυμα χοληστερόλης 200 mg%, ένζυμα και συμπαράγοντες και ένα ρυθμιστικό διάλυμα. Για την δημιουργία του διαλύματος εργασίας μεταφέρθηκαν ποσοτικά ένα φιαλίδιο ενζύμων σε ένα φιαλίδιο ρυθμιστικού διαλύματος. Το διάλυμα εργασίας είναι σταθερό 60 ημέρες στους 4° C. Μετά την ανασύσταση η περιεκτικότητα του αντιδραστηρίου είναι ρυθμιστικό διάλυμα 0.1 M με

pH=7.0, CE 0.6 U/ml, CO 1.0 U/ml, POD 4.0 U/ml, αμινοφαιναζόνη 0.4 mM, φαινολικό παράγωγο 10 Mm και ενζυματικοί σταθεροποιητές.

Με βάση λοιπόν τα παραπάνω, μεταφέρθηκαν 20 μl από καθένα από τα δείγματα που αποτελούν το κλάσμα της HDL_2 σε σωληνάρια που περιείχαν 2ml διαλύματος εργασίας και αναδεύτηκαν στο Vortex. Επίσης άλλα 20 μl μεταφέρθηκαν από τα αρχικά δείγματα (υπερκείμενο υγρό και E.D.T.A.) σε σωληνάρια που περιείχαν 2 ml διαλύματος εργασίας και αναδεύτηκαν στο Vortex. Ακόμη σε τρία σωληνάρια που περιείχαν 2ml διαλύματος εργασίας μεταφέρθηκαν από 20 μl του διαλύματος χοληστερόλης 200 mg%, το οποίο το χρησιμοποιήθηκε ως standard διάλυμα. Τέλος σε ένα σωληνάριο που περιείχε 2ml διαλύματος εργασίας μεταφέρθηκαν 20 μl απεσταγμένο νερό, ενώ όλα τα σωληνάρια τοποθετήθηκαν σε υδατόλουτρο ρυθμισμένο στους 37° C όπου και παρέμειναν για 15 λεπτά.

Μέθοδος (Όλοι οι όγκοι δηλώνουν ml)
Μήκος κύματος : 510 nm (500-546)
Θερμοκρασία : 37° C
Σταθερότητα χρώματος:1 ώρα
όπου T: τυφλό, Δ: δείγμα, S: standard

	T	Δ	S
Αντιδραστήριο εργασίας	2.0	2.0	2.0
Χοληστερόλη 200 mg%	-	-	0.02
Απεσταγμένο νερό	0.02	-	-
Δείγμα	-	0.02	-
Επώαση 15 λεπτά στους 37° C. Ανάδευση και φωτομέτρηση έναντι τυφλού σε μήκος κύματος 510 nm			

Μετά την παραπάνω διαδικασία ακολούθησε η φωτομέτρηση των δειγμάτων. Για το standard διάλυμα πραγματοποιήθηκαν 19 μετρήσεις, ενώ ως τελική απορρόφηση για το συγκεκριμένο διάλυμα θεωρήθηκε ο μέσος όρος των 19 μετρήσεων (C.V= 7,6%). Οι υπολογισμοί της περιεκτικότητας της χοληστερόλης για την ολική HDL και για την HDL_2 δίνονται από τους εξής τύπους:

mg% χοληστερόλης = $(A_{\Delta} / A_S) \times 200$
ή
mmoles/lt = $(A_{\Delta} / A_S) \times 5.17$

όπου A_{Δ} = απορρόφηση δείγματος, A_S= απορρόφηση standard $(A_{S1} + A_{S2} + \ldots A_{S19}/19)$

Ο υπολογισμός της περιεκτικότητας χοληστερόλης για την HDL_3 δίνεται από την διαφορά της ολικής HDL χοληστερόλης μείον την HDL_2 χοληστερόλη (HDL-C - HDL_2-C).

▪ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η μεταβολή στις τιμές των παραμέτρων που μετρήθηκαν υπολογίστηκε ως η τιμή που ελήφθη μετά από κάθε περίοδο παρέμβασης μείον την τιμή που ελήφθη πριν την παρέμβαση στα άτομα που βρίσκονται στην ίδια ομάδα, καθώς και ως η διαφορά των τιμών που ελήφθησαν πριν και μετά από κάθε παρέμβαση μεταξύ των δύο διαφορετικών ομάδων. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικής κατανομής (Anderson-Darling normality test) για τις παραμέτρους που μετρήθηκαν, ο οποίος έδειξε ότι οι τιμές τις παραμέτρου του αλκοόλ δεν ακολουθούσε την κανονική κατανομή, οπότε και δεν ελήφθη υπόψην στην στατιστική ανάλυση. Επίσης πραγματοποιήθηκε αμφίπλευρος και μονόπλευρος έλεγχος για την στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων με την βοήθεια του ενός δείγματος και των δύο δειγμάτων t-tests (paired t-tests, two-sample t-tests). Τα paired t-tests χρησιμοποιήθηκαν για να ελέξουμε την στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων στην ίδια ομάδα πριν και μετά ή και κατά την διάρκεια της παρέμβασης. Τα two-sample t-tests χρησιμοποιήθηκαν για να ελέξουμε την στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο ομάδων πριν και μετά ή και κατά την διάρκεια της παρέμβασης. Οι τιμές των P-values που βρέθηκαν μικρότερες από 0.05 θεωρήθηκε ότι δηλώνουν σημαντικότητα. Οι τιμές στους πίνακες δίνονται ως μέσος όρος±τυπική απόκλιση. Το στατιστικό πρόγραμμα Minitab χρησιμοποιήθηκε για την στατιστική ανάλυση των τιμών των παραμέτρων που μετρήθηκαν.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

▪ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Αρχικός στόχος ήταν η αριθμητική εξισορρόπηση όσον αφορά την κατανομή των ατόμων στις δύο ομάδες παρέμβασης, όμως ο στόχος αυτός δεν επιτεύχθηκε κυρίως για την ομάδα παρέμβασης που έλαβε στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα. Συγκεκριμένα εξαιτίας εξωτερικών παραγόντων όπως προβλήματα υγείας (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου), τρείς εθελοντές αναγκάστηκαν να αποχωρήσουν κατά την διάρκεια της έρευνας προσδίδοντας με αυτό τον τρόπο μια ανομοιομορφία τόσο στον συνολικό αριθμό του δείγματος όσο και στον αριθμό των συμμετέχοντων στις δύο ομάδες της παρέμβασης. Τα χαρακτηριστικά των εθελοντών στις δύο ομάδες πριν την παρέμβαση παρουσιάζονται στον **Πίνακα16**.

Πίνακας 16. Χαρακτηριστικά των εθελοντών στις δύο ομάδες πριν την παρέμβαση.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ (n=15)	ΣΤΑΤΙΝΕΣ (n=10)	ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (n=5)
Άνδρες/γυναίκες n /n	8/2	3/2
Ηλικία (χρόνια)	58,1 (8,02)	49,4 (1,52)
Ύψος (cm)	168,2 (7,41)	165 (11,68)
Σωματικό βάρος (kg)	80,3 (8,02)	85,9 (13,72)
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	28,44 (3,19)	31,67 (5,59)
Χοληστερόλη ορού (mg/dl)	237,9 (32,57)	228,0 (73,56)
Τριγλυκερίδια ορού (mg/dl)	137,9 (28,57)	174,6 (69,428)
HDL χοληστερόλη ορού (mg/dl)	34,74 (8,98)	30,42 (3,68)
LDL χοληστερόλη ορού (mg/dl)	175,58 (29,03)	162,66 (76,02)
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	140,63 (7,76)	162,5 (29,86)
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	84,25 (7,29)	97,5 (17,08)
Δυσανοχή στη γλυκόζη / διαβήτης	0/2	0/2

Η σύσταση θρεπτικών συστατικών της δίαιτας που ακολουθούσαν οι εθελοντές και στις δύο ομάδες της παρέμβασης παρουσιάζεται αναλυτικά σε πίνακες. Σύμφωνα με τα στοιχεία των συγκεκριμένων πινάκων μεταξύ των δύο ομάδων παρέμβασης δεν παρατηρείται μεταβολή στην δίαιτα των εθελοντών στην έρευνα πριν και κατά την διάρκεια της παρέμβασης, καθώς οι ποσότητες των θρεπτικών συστατικών που προσλαμβάνουν δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές μεταβολές (**Πίνακες 17,18,19**). Επίσης δεν παρατηρείται μεταβολή στη σύσταση των θρεπτικών συστατικών της δίαιτας που ακολούθησε κάθε ομάδα πριν και κατά την διάρκεια της παρέμβασης (**Πίνακες 20,21,22,23**).

Αναλυτικότερα παρατηρήθηκε τάση προς στατιστικά σημαντική αύξηση στην κατανάλωση θερμίδων (P=0,068) στην ομάδα που έλαβε στατίνες στην ανάκληση 24ώρου, μετά από σύγκριση της ανάκλησης 24ώρου και των εφταήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων που συμπληρώθηκαν από τους εθελοντές την πρώτη εβδομάδα παρέμβασης (**Πίνακας 20**). Τάση προς στατιστικά σημαντική αύξηση παρουσιάστηκε και στην πρόσληψη χοληστερόλης (P=0,084), όσον αφορά την ομάδα που έλαβε στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα στο εφταήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων της πρώτης εβδομάδας παρέμβασης, μετά από σύγκριση των εφταήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων της πρώτης και πέμπτης εβδομάδας παρέμβασης (**Πίνακας 22**). Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν υπήρξαν μεταβολές στις διατροφικές συνήθειες των εθελοντών και έτσι η συνήθης διατροφή δεν ήταν παράγοντας που επηρέασε το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Επίσης θα πρέπει να επισημάνουμε το γεγονός ότι όσον αφορά την κατανάλωση αλκοόλ, με βάση την διαιτολογική ανάλυση των ανακλήσεων 24ώρου και των εφταήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων κανένας από τους συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες παρέμβασης δεν κατανάλωνε αλκοόλ συστηματικά (>10 Units/εβδομάδα).

Είναι σημαντικό επίσης να τονίσουμε ότι κανένας ασθενής δεν ανέφερε πιθανή παρενέργεια κατά την χορήγηση των διαφόρων δόσεων στατινών, αλλά και κατά την χορήγηση των καψουλών των ω-3 λιπαρών οξέων (Maxepa). Ακόμη μπορούμε να θεωρήσουμε ότι τα σωματικά βάρη των ασθενών δεν μεταβλήθηκαν από την στιγμή που δεν μετέβαλαν τις διατροφικές τους συνήθειες και το επίπεδο της σωματικής τους δραστηριότητας όπως τους είχε ζητηθεί. Τέλος μετά την λήξη της παρέμβασης δόθηκαν εξατομικευμένα διαιτολόγια ή/και διαιτητικές οδηγίες σε όλους τους συμμετέχοντες στην έρευνα.

Πίνακας 17. Σύγκριση των ανακλήσεων του 24ώρου που ελήφθησαν στο Νοσοκομείο μεταξύ των δύο ομάδων της παρέμβασης.

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΣΤΑΤΙΝΕΣ (n=10)	ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (n=5)	P-values
Θερμίδες (kcal/24h)	2200,15 (678,89)	2476,01 (821,63)	0,54
Φυτικες ίνες (gr)	24,36 (13,12)	29,91 (15,85)	0,52
Χοληστερόλη (mg/24h)	185,68 (129,45)	298,88 (178,7)	0,25
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	14,5 (3,69)	18 (5,92)	0,28
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	51 (17,92)	43,6 (11,89)	0,36
Ολικό λίπος (% της ενέργειας)	28,4 (13,17)	33,6 (7,44)	0,35
Κορεσμένο λίπος (% της ενέργειας)	9,4 (6,43)	13,4 (6,58)	0,3
Μονοακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	12,6 (7,06)	14,8 (8,17)	0,62
Πολυακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	3,6 (1,35)	4,4 (2,3)	0,51

Πίνακας 18. Σύγκριση εφταήμερων ημερολόγιων καταγραφής τροφίμων κατά την πρώτη εβδομάδα παρέμβασης μεταξύ των δύο ομάδων.

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΣΤΑΤΙΝΕΣ (n=9)	ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (n=5)	P-values
Θερμίδες	1739,09 (310,42)	1874,79 (313,9)	0,46
Φυτικες ίνες	22,18 (7,4)	24,27 (8,76)	0,67
Χοληστερόλη	172,19 (54,7)	246,19 (106,55)	0,21
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	16,12 (2,88)	16,91 (1,58)	0,52
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	51,13 (8,2)	43,77 (8,88)	0,17
Ολικό λίπος (% της ενέργειας)	28,38 (6,08)	37,71 (9,46)	0,1
Κορεσμένο λίπος (% της ενέργειας)	8,45 (2,74)	10,97 (2,62)	0,13
Μονοακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	13,44 (4)	18,51 (5,78)	0,13
Πολυακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	4,41 (1,21)	5 (0,87)	0,32

Πίνακας 19. Σύγκριση των εφταήμερων ημερολόγιων καταγραφής τροφίμων κατά την πέμπτη εβδομάδα παρέμβασης μεταξύ των δύο ομάδων.

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΣΤΑΤΙΝΕΣ (n=7)	ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (n=4)	P-values
Θερμίδες	1742,45 (477,8)	1725,75 (608,71)	0,93
Φυτικες ίνες	21,85 (8,89)	24,87 (7,26)	0,69
Χοληστερόλη	161,84 (64,8)	153,32 (95,16)	0,86
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	16,98 (4,98)	14,43 (1,38)	0,29
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	44,86 (12,42)	53,65 (15,43)	0,46
Ολικό λίπος (% της ενέργειας)	35,37 (11,86)	31,35 (14,36)	0,74
Κορεσμένο λίπος (% της ενέργειας)	9,18 (4,86)	9,5 (5,11)	0,84
Μονοακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	16,69 (6,52)	14,25 (7,01)	0,61
Πολυακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	5,55 (1,69)	4,23 (1,95)	0,24

Πίνακας 20. Σύγκριση της ανάκλησης 24ώρου και των εφταήμερων ημερολόγιων καταγραφής τροφίμων κατά την πρώτη εβδομάδα παρέμβασης στην ομάδα που έλαβε στατίνες.

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ (n= 9)	ΠΡΩΤΟ ΕΦΤΑΗΜΕΡΟ (n= 9)	P-values
Θερμίδες	2200,15 (678,89)	1739,09 (310,42)	0,068
Φυτικες ίνες	24,36 (13,12)	22,18 (7,4)	0,454
Χοληστερόλη	185,68 (129,45)	172,19 (54,7)	0,820
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	14,5 (3,69)	16,12 (2,88)	0,146
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	51 (17,92)	51,13 (8,2)	0,748
Ολικό λίπος (% της ενέργειας)	28,4 (13,17)	28,38 (6,08)	0,708
Κορεσμένο λίπος (% της ενέργειας)	9,4 (6,43)	8,45 (2,74)	0,825
Μονοακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	12,6 (7,06)	13,44 (4)	0,512
Πολυακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	3,6 (1,35)	4,41 (1,21)	0,223

Πίνακας 21. Σύγκριση της ανάκλησης 24ώρου και των εφταήμερων ημερολόγιων καταγραφής τροφίμων κατά την πρώτη εβδομάδα παρέμβασης στην ομάδα που έλαβε στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα.

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ (n=5)	ΠΡΩΤΟ ΕΦΤΑΗΜΕΡΟ (n= 5)	P-values
Θερμίδες	2476,01 (821,63)	1874,79 (313,9)	0,102
Φυτικες ίνες	29,91 (15,85)	24,27 (8,76)	0,271
Χοληστερόλη	298,88 (178,7)	246,19 (106,55)	0,329
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	18 (5,92)	16,91 (1,58)	0,698
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	43,6 (11,89)	43,77 (8,88)	0,943
Ολικό λίπος (% της ενέργειας)	33,6 (7,44)	37,71 (9,46)	0,255
Κορεσμένο λίπος (% της ενέργειας)	13,4 (6,58)	10,97 (2,62)	0,265
Μονοακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	14,8 (8,17)	18,51 (5,78)	0,437
Πολυακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	4,4 (2,3)	5 (0,87)	0,680

Πίνακας 22. Σύγκριση των εφταήμερων ημερολόγιων καταγραφής τροφίμων κατά την πρώτη και πέμπτη εβδομάδα παρέμβασης στην ομάδα που έλαβε στατίνες.

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΠΡΩΤΟ ΕΦΤΑΗΜΕΡΟ (n= 7)	ΔΕΥΤΕΡΟ ΕΦΤΑΗΜΕΡΟ (n= 7)	P-values
Θερμίδες	1725,13 (210,35)	1742,45 (477,8)	0,978
Φυτικες ίνες	23,21 (5,4)	21,85 (8,89)	0,963
Χοληστερόλη	1171,5 (55,8)	161,84 (64,8)	0,783
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	15,98 (2,62)	16,98 (4,98)	0,862
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	49,33 (7,9)	44,86 (12,42)	0,113
Ολικό λίπος (% της ενέργειας)	27,11 (5,98)	35,37 (11,86)	0,248
Κορεσμένο λίπος (% της ενέργειας)	8,22 (2,54)	9,18 (4,86)	0,773
Μονοακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	12,23 (3,99)	16,69 (6,52)	0,532
Πολυακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	4,15 (1,12)	5,55 (1,69)	0,224

Πίνακας 23. Σύγκριση των εφταήμερων ημερολόγιων καταγραφής τροφίμων κατά την πρώτη και πέμπτη εβδομάδα παρέμβασης στην ομάδα που έλαβε στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα.

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΠΡΩΤΟ ΕΦΤΑΗΜΕΡΟ (n=4)	ΔΕΥΤΕΡΟ ΕΦΤΑΗΜΕΡΟ (n= 4)	P-values
Θερμίδες	1874,79 (313,9)	1725,75 (608,71)	0,409
Φυτικες ίνες	24,27 (8,76)	24,87 (7,26)	0,760
Χοληστερόλη	246,19 (106,55)	153,32 (95,16)	0,084
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	16,91 (1,58)	14,43 (1,38)	0,144
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	43,77 (8,88)	53,65 (15,43)	0,193
Ολικό λίπος (% της ενέργειας)	37,71 (9,46)	31,35 (14,36)	0,276
Κορεσμένο λίπος (% της ενέργειας)	10,97 (2,62)	9,5 (5,11)	0,502
Μονοακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	18,51 (5,78)	14,25 (7,01)	0,147
Πολυακόρεστο λίπος (% της ενέργειας)	5 (0,87)	4,23 (1,95)	0,279

▪ HDL ΚΑΙ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΑ HDL

Οι τιμές της HDL χοληστερόλης, της HDL_2 χοληστερόλης, της HDL_3 χοληστερόλης και του λόγου HDL_2-C / HDL_3 -C στις δύο ομάδες πριν και μετά την παρέμβαση παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες (**Πίνακας 24,25,26,27,28,29,30,31**). Όσον αφορά την ομάδα στην οποία χορηγήθηκαν στατίνες, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση στις τιμές της HDL χοληστερόλης (P<0,05) (**Πίνακας 25**) και της HDL_2 χοληστερόλης (P<0,01) μετά από 6 εβδομάδες παρέμβασης (**Πίνακας 27**), ενώ και η HDL_3 χοληστερόλη παρουσίασε μικρή αύξηση χωρίς όμως να είναι στατιστικώς σημαντική (**Πίνακας 29**). Αύξηση παρατηρείται και στον λόγο HDL_2-C / HDL_3 –C, η οποία είναι στατιστικά σημαντική (P<0,01) (**Πίνακας 31**). Από τους 10 συμμετέχοντες στην ομάδα που χορηγήθηκαν στατίνες, για την τιμή της HDL χοληστερόλης δύο άτομα παρουσίασαν ελάχιστη μείωση, τρία άτομα ελάχιστη αύξηση και πέντε άτομα σημαντική αύξηση, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς. Όσον αφορά την τιμή της HDL_2 χοληστερόλης στην ίδια ομάδα, ένα άτομο παρουσίασε μικρή μείωση, τρία άτομα μέτρια αύξηση, πέντε άτομα σημαντική αύξηση και σε ένα άτομα δεν μεταβήθηκε η τιμή, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς. Για την HDL_3 χοληστερόλη στην ίδια ομάδα, σε πέντε άτομα μειώθηκε ελάχιστα, σε τρία άτομα αυξήθηκε ελάχιστα και σε δύο άτομα αυξήθηκε σημαντικά, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς.

Για τον λόγο HDL_2-C / HDL_3 –C, δύο ασθενείς παρουσίασαν σημαντική αύξηση, σε δύο ασθενείς οι τιμές παρέμειναν σταθερές, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς σημείωσαν μικρή αύξηση μετά το τέλος της παρέμβασης, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς. Επίσης ένας από τους συμμετέχοντες στην συγκεκριμένη ομάδα παρουσίασε ελάχιστη μείωση και στις τρεις τιμές μετά το τέλος της παρέμβασης, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς.

Μικρή αύξηση παρατηρήθηκε και στις τιμές της HDL χοληστερόλης, της HDL_2 χοληστερόλης, της HDL_3 χοληστερόλης και του λόγου HDL_2-C / HDL_3 -C στην ομάδα που χορηγήθηκαν στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα μετά από 6 εβδομάδες παρέμβασης αλλά και σε αυτή την περίπτωση η αύξηση των τιμών δεν ήταν στατιστικώς σημαντική (**Πίνακες 25,27,29,31**). Από τους πέντε συμμετέχοντες στην ομάδα που χορηγήθηκαν στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα δύο ασθενείς παρουσίασαν ίδια τιμή στην HDL χοληστερόλη, ένας ασθενής μικρή αύξηση και ένας ασθενής σημαντική αύξηση, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς. Όσον αφορά την τιμή της HDL_2 χοληστερόλης στην ίδια ομάδα, ένας ασθενής μικρή αύξηση και ένας ασθενής σημαντική αύξηση, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς. Για τις τιμές της HDL_3 χοληστερόλης στην ίδια επίσης ομάδα σημειώθηκε ότι ένας ασθενής παρουσίασε μικρή μείωση, και τέσσερις ασθενείς παρουσίασαν μικρή αύξηση μετά το τέλος της παρέμβασης, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς. Για τον λόγο HDL_2-C / HDL_3 –C, δύο ασθενείς παρουσίασαν μικρή αύξηση, ενώ οι υπόλοιποι τρεις ασθενείς σημείωσαν μικρή μείωση των τιμών μετά το τέλος της παρέμβασης, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς.

Συγκρίνοντας τις τιμές της HDL χοληστερόλης, της HDL_2 χοληστερόλης, της HDL_3 χοληστερόλης και του λόγου HDL_2-C / HDL_3 -C στις δύο ομάδες παρέμβασης πριν και μετά την διάρκεια των 6 εβδομάδων παρατηρούμε ότι ενώ η τιμή της HDL χοληστερόλης ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες πριν την παρέμβαση, μετά το τέλος των 6 εβδομάδων η τιμή της και στις δύο ομάδες ήταν αυξημένη (μη στατιστικώς σημαντική αύξηση), όμως στην ομάδα παρέμβασης που χορηγήθηκαν στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα ήταν χαμηλότερη σε σχέση με την τιμή της HDL χοληστερόλης στην ομάδα που χορηγήθηκαν οι στατίνες, χωρίς η μεταβολή αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική (**Πίνακας 24**). Το ίδιο ακριβώς παρατηρείται και για την τιμή της HDL_2 χοληστερόλης αλλά και πάλι η μεταβολή δεν είναι στατιστικώς σημαντική (**Πίνακας 26**). Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο και για την την HDL_3 χοληστερόλη όπου οι τιμές πριν την παρέμβαση κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα και για τις δύο ομάδες, ενώ μετά το τέλος των 6 εβδομάδων οι τιμές και στις δύο ομάδες έχουν ελάχιστα αυξηθεί αλλά επίσης είναι παρόμοιες (**Πίνακας 28**). Για τον λόγο HDL_2-C / HDL_3 –C παρατηρούμε οτι πριν την παρέμβαση και στις δύο ομάδες ήταν

στα ίδια επίπεδα, ενώ μετά το τέλος της παρέμβασης παρουσίασε μικρή αλλά μη στατιστικά σημαντική αύξηση (**Πίνακας 30**).

Πίνακας 24. Οι τιμές της HDL- χοληστερόλης στις δύο ομάδες παρέμβασης.

HDL - ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ (mg %)	ΣΤΑΤΙΝΕΣ (n=10)	ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (n=5)	P-values (στον αμφίπλευρο έλεγχο)	P-values (στον μονόπλευρο έλεγχο)
HDL-C (πριν την παρέμβαση)	37,80 (10,38)	37,97 (7,89)	0,97	0,49
HDL-C (μετά την παρέμβαση)	42,98 (10,25)	40,56 (9,79)	0,67	0,67

Πίνακας 25. Οι τιμές της HDL- χοληστερόλης πριν και μετά την παρέμβαση.

ΟΜΑΔΑ	HDL-C (πριν την παρέμβαση)	HDL-C (μετά την παρέμβαση	P-values (στον αμφίπλευρο έλεγχο)	P-values (στον μονόπλευρο έλεγχο)
ΣΤΑΤΙΝΕΣ (n=10)	37,80 (10,38)	42,98 (10,25)	0,028*	0,014*
ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (n=5))	37,97 (7,89)	40,56 (9,79)	0,239	0,119

Πίνακας 26. Οι τιμές της HDL_2 χοληστερόλης στις δύο ομάδες παρέμβασης.

HDL_2 - ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ (mg %)	ΣΤΑΤΙΝΕΣ (n=10)	ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (n=5)	P-values (στον αμφίπλευρο έλεγχο)	P-values (στον μονόπλευρο έλεγχο)
HDL_2 (πριν την παρέμβαση)	8,28 (4,26)	8,56 (1,75)	0,86	0,43
HDL_2 (μετά την παρέμβαση)	12,34 (3,51)	9,74 (4,73)	0,32	0,84

Πίνακας 27. Οι τιμές της HDL_2 χοληστερόλης πριν και μετά την παρέμβαση.

ΟΜΑΔΑ	HDL_2 (πριν την παρέμβαση	HDL_2 (μετά την παρέμβαση)	P-values (στον αμφίπλευρο έλεγχο)	P-values (στον μονόπλευρο έλεγχο)
ΣΤΑΤΙΝΕΣ (n=10))	8,28 (4,26)	12,34 (3,51)	0,004*	0,002*
ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (n=5)	8,56 (1,75)	9,74 (4,73)	0,502	0,251

Πίνακας 28. Οι τιμές της HDL_3 χοληστερόλης στις δύο ομάδες παρέμβασης.

HDL_3 - ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ (mg %)	ΣΤΑΤΙΝΕΣ (n=10)	ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (n=5)	P-values (στον αμφίπλευρο έλεγχο)	P-values (στον μονόπλευρο έλεγχο)
HDL_3 (πριν την παρέμβαση)	29,52 (6,51)	29,4 (6,21)	0,97	0,51
HDL_3 (μετά την παρέμβαση)	30,65 (7,73)	30,81 (5,3)	0,96	0,48

Πίνακας 29. Οι τιμές της HDL_3 χοληστερόλης πριν και μετά την παρέμβαση.

ΟΜΑΔΑ	HDL_3 (πριν την παρέμβαση)	HDL_3 (μετά την παρέμβαση)	P-values (στον αμφίπλευρο έλεγχο)	P-values (στον μονόπλευρο έλεγχο)
ΣΤΑΤΙΝΕΣ (n=10)	29,52 (6,51)	30,65 (7,73)	0,518	0,259
ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (n=5)	29,4 (6,21)	30,81 (5,3)	0,114	0,057

Πίνακας 30. Οι τιμές του λόγου HDL_2-C / HDL_3 -C στις δύο ομάδες παρέμβασης.

HDL_2-C / HDL_3 -C	ΣΤΑΤΙΝΕΣ (n=10)	ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (n=5)	P-values (στον αμφίπλευρο έλεγχο)	P-values (στον μονόπλευρο έλεγχο)
HDL_2-C /HDL_3-C (πριν την παρέμβαση)	0,27 (0,09)	0,29 (0,02)	0,47	0,23
HDL_2-C / HDL_3 -C (μετά την παρέμβαση)	0,41 (0,11)	0,30 (0,1)	0,092	0,95

Πίνακας 31. Οι τιμές του λόγου HDL_2-C / HDL_3 -C πριν και μετά την παρέμβαση.

ΟΜΑΔΑ	HDL_2-C /HDL_3-C (πριν την παρέμβαση)	HDL_2-C / HDL_3 -C (μετά την παρέμβαση)	P-values (στον αμφίπλευρο έλεγχο)	P-values (στον μονόπλευρο έλεγχο)
ΣΤΑΤΙΝΕΣ (n=10)	0,27 (0,09)	0,41 (0,11)	0,012*	0,006**
ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (n=5)	0,29 (0,02)	0,30 (0,1)	0,782	0,391

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Επιδημιολογικές έρευνες στους Greenland Eskimos οδήγησαν στην υπόθεση ότι τα έλαια των θαλάσσιων ψαριών πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα είναι υπολιπιδαιμικά και τελικώς αντιαθηρογόνα (69,70). Σε διάφορες άλλες έρευνες στις οποίες μεγάλες ποσότητες ιχθυελαίων χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές και σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς έδειξαν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι αποτελεσματικά στη μείωση της χοληστερόλης πλάσματος και των επιπέδων των τριγλυκεριδίων. Παρά το γεγονός ότι περισσότερο πρόσφατες έρευνες που χρησιμοποίησαν μικρότερες και πιο πρακτικές δόσεις συμπληρωμάτων ιχθυελαίων απέδειξαν την υποτριγλυκεριδαιμική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων, έδειξαν μικρή επίδραση των συγκεκριμένων λιπαρών οξέων στην μείωση της ολικής χοληστερόλης (60). Συγκεκριμένα σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία, η μείωση των τριγλυκεριδίων οφείλεται κυρίως σε αναστολή σύνθεσης VLDL από το ήπαρ (84). Επίσης η μείωση των τριγλυκεριδίων συγκεκριμένα σε ασθενείς με οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία, έχει συσχετισθεί με καμμία αλλαγή ή ακόμη αύξηση της ολικής χοληστερόλης που προκαλείται από αύξηση στην LDL χοληστερόλη, και συνήθως με αύξηση της HDL (2,74,75). Στην πλειοψηφία των ερευνών που απέδειξαν μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, η πρόσληψη του κορεσμένου λίπους ήταν μειωμένη στα άτομα που ακολουθούσαν δίαιτα πλούσια σε ιχθυέλαια σε σχέση με την δίαιτα ελέγχου, ενώ όταν η πρόσληψη του κορεσμένου λίπους παρέμεινε σταθερή τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης παρέμειναν αμετάβλητα είτε ακομή αύξηθηκαν.

Όσον αφορά τα υποκλάσματα της HDL χοληστερόλης, οι επιδράσεις της συμπληρωματικής χορήγησης των ω-3 λιπαρών οξέων στα υποκλάσματα HDL_2 και HDL_3 έχουν αναφερθεί σε περιορισμένο αριθμό ερευνών. Η πλειοψηφία αυτών των ερευνών παρουσιάζει ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα εμφανίζουν επιδράσεις στα υποκλάσματα της HDL, κυρίως στην HDL_2 και στον λόγο HDL_2/HDL_3 χοληστερόλης με μέτριες προσλήψεις EPA και DHA σε υγιή άτομα. Παρά το γεγονός ότι ο μηχανισμός των παραπάνω επιδράσεων των ω-3 λιπαρών οξέων δεν είναι απολύτως γνωστός, πιστεύεται ότι τα EPA και DHA επιδρούν στην δραστηριότητα των ενζύμων που εμπλέκονται στην "αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης" (LCAT, CETP), αυξάνοντας κυρίως την HDL_2 (77). Οι υψηλές όμως προσλήψεις μειώνουν την HDL χοληστερόλη με παρόμοιο τρόπο που προκαλούν και οι υψηλές προσλήψεις του λινολεϊκού οξέος (74,75,77). Γενικότερα όμως θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε ότι η αιτία και η σημαντικότητα της

συμπληρωματικής χορήγησης των ω-3 λιπαρών οξέων στα υποκλάσματα της HDL δεν είναι απολύτως γνωστή κυρίως λόγω έλλειψης επαρκούς αριθμού ερευνών οπότε και δεν είμαστε σε θέση να παρουσιάσουμε επιστημονικώς τεκμηριωμένες απόψεις και συμπεράσματα σχετικά με τις επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στα υποκλάσματα της HDL στους ανθρώπους. Αυτός ο λόγος απότελεσε σημαντικό κίνητρο για την εκπόνηση της δικής μας έρευνας με βάση το γεγονός ότι η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα στο συγκεκριμένο θέμα εμφανίζεται αυξημένη.

Οι αναστολείς της 3-υδρόξυ-μεθυλγλουταρυλ-Co A (HMG-CoA) ρεδουκτάσης έχουν ρόλο κλειδί στην αντιμετώπιση των υπερλιπιδαιμιών και της συσχετιζόμενης στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς που αντιστέκονται στην διαιτητική θεραπεία. Οι στατίνες εμφανίζουν σημαντικές επιδράσεις στο προφίλ των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών πλάσματος των ασθενών με μεγάλο εύρος δυσλιπιδαιμιών, αλλά επίσης εμφανίζουν και πολύ σημαντικά και ευεργετικά αντιαθηρογενετικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα προκαλούν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στην LDL χοληστερόλη εώς και 60%, ενώ η επίδραση αυτή συνοδεύεται με εξίσου σημαντική μείωση στην ολική χοληστερόλη (103,104,105,106) και στις απολιποπρωτεΐνες B, C-II, C-III, και E (107,108,109,110), με μέτρια μειώση στα τριγλυκερίδια (101,111,112,113) και τέλος με μέτρια αύξηση στην HDL χοληστερόλη και στην απολιποπρωτεΐνη A-I (114,115,116,117,118,119). Ακόμη σε ορισμένες περιπτώσεις αναφέρεται και αύξηση στα επίπεδα της HDL (5-15%) (113,101,118,119,122) μετά από χορήγηση στατινών, ενώ τα επίπεδα της Lp (a) παραμένουν αμετάβλητα (111,117).

Σχετικά με την δράση των στατινών στα υποκλάσματα της HDL, υπάρχει περιορισμένος αριθμός ερευνών ο οποίος όμως αναφέρει ότι η θεραπεία με στατίνες επιδρά και στα συγκεκριμένα υποκλάσματα. Αναλυτικότερα χορήγηση στατινών προκαλεί αύξηση στα επίπεδα και των δύο υποκλασμάτων της HDL, κυρίως όμως στα επίπεδα της HDL_2 (94,95,96,97,98,99). Επίσης έχει παρατηρηθεί και αύξηση του λόγου HDL_2-C/HDL_3-C, η οποία δηλώνει θετική επίδραση των στατινών την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης καθώς και μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο (96). Οι ποιοτικές αλλαγές και στα δύο υποκλάσματα δικαιολογούνται πιθανότατα με αύξηση των συγκεντρώσεων των απολιποπρωτεϊνών A-I και A-II (99). Γενικότερα όμως και σε αυτή την περίπτωση όπως και στο θέμα της επίδρασης των ω-3 λιπαρών οξέων στα υποκλάσματα της HDL δεν είμαστε σε θέση να καταλήξουμε σε επιστημονικά συμπεράσματα καθώς απαιτούνται περισσότερες έρευνες στον συγκεκριμένο τομέα.

Στην παρούσα έρευνα προσπαθήσαμε να αποδείξουμε ή να αποκλείσουμε την θετική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων και των στατινών στον μεταβολισμό των υποκλασμάτων της HDL,

καθώς και την ευεργετική ή όχι συνεργιστική δράση των δύο αυτών παραγόντων σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς. Ένα σημαντικό πρόβλημα στον σχεδιασμό της συγκεκριμένης έρευνας ήταν ο αριθμός του δείγματος των ασθενών, καθώς και η ισάριθμη κατανομή τους στις δύο ομάδες της παρέμβασης. Ο αριθμός των συμμετέχοντων είναι σχετικά μικρός και οφείλεται σε εξωτερικούς παράγοντες όπως προβλήματα υγείας (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου) καθώς και σε ελλιπή συμμόρφωση των συμμετέχοντων και αποχώρηση από την έρευνα (lost to follow-up). Δυστυχώς η συγκεκριμένη έλλειψη ασθενών είναι ιδιαίτερα έντονη στην ομάδα που χορηγήθηκαν στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα. Παρόλα αυτά όμως κατορθώσαμε να εξισορροπήσουμε τα χαρακτηριστικά μεταξύ των συμμετέχοντων στις δύο ομάδες παρέμβασης όπως το φύλο, η ηλικία, ύψος, βάρος, λιπίδια ορού κ.α. (**Πίνακας 16**).

Επίσης κατορθώσαμε να πείσουμε τους συμμετέχοντες να μην μεταβάλλουν τις διατροφικές τους συνήθειες κατά την διάρκεια της παρέμβασης, γεγονός που αποδεικνύεται από την διαιτολογική ανάλυση στο πρόγραμμα DIET ANALYSIS PLUS της ανάκλησης 24ώρου και των δύο εφταήμερων ημερολόγιων καταγραφής τροφίμων που συμπληρώθηκαν από τους ασθενείς κατά την διάρκεια της παρέμβασης, καθώς και από την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων που προήλθαν από την διαιτολογική ανάλυση. Αυτό σημαίνει ότι αποκλείσαμε τον παράγοντα "διατροφή" ως πιθανό παράγοντα επίδρασης στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών μας μετά την παρέμβαση. Ακόμη κανένας από τους ασθενείς δεν βρέθηκε να καταναλώνει αλκοόλ συστηματικά (>10 Units/ εβδομάδα) πριν και κατά την διάρκεια της παρέμβασης, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό αν λάβουμε υπόψη ότι η κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, καθώς και ότι μέτριες προσλήψεις αλκοόλ (περίπου 1-1,5 ποτηράκια κρασί/ημέρα) προκαλούν αυξήσεις στην HDL χοληστερόλη (κυρίως λόγω αύξησης της HDL_2) (68).

Η παρούσα έρευνα επιβεβαίωσε την επίδραση των στατινών στην HDL χοληστερόλη και στα υποκλάσματά της στην ομάδα που χορηγήθηκαν στατίνες, καθώς σημειώθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, της HDL_2 χοληστερόλης και στον λόγο HDL_2-C/HDL_3-C, ενώ τα επίπεδα της HDL_3 χοληστερόλης αυξήθηκαν ελάχιστα σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές αναφοράς (baseline values). Το γεγονός ότι τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης στην HDL χοληστερόλη των εθελοντών της παρούσας έρευνας στην ομάδα που χορηγήθηκαν στατίνες δεν δείχνουν στατιστικώς σημαντική αύξηση μετά το τέλος της παρέμβασης, πιθανότατα οφείλεται σε διαφορές που υπήρξαν στην μεθοδολογία των δύο ξεχωριστών αναλύσεων για τον προσδιορισμό της HDL χοληστερόλης.

Η στατιστικά σημαντική αυτή αύξηση στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης στην ομάδα των στατινών μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου LPL (αυξημένη λιπόλυση των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια), σε μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου HL και σε αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου CETP (9). Η στατιστικά σημαντική αύξηση στα επίπεδα της HDL_2 χοληστερόλης μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου LPL και του ενζύμου LCAT, ενώ η στατιστικά σημαντική αύξηση στον λόγο HDL_2-C/HDL_3-C οφείλεται στην αύξηση της HDL_2-C και πιθανότατα σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου CETP (11). Η συμπληρωματική χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων στην δεύτερη ομάδα παρέμβασης (ομάδα των στατινών και των ω-3 λιπαρών οξέων) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των τιμών της HDL χοληστερόλης, της HDL_2 χοληστερόλης, της HDL_3 χοληστερόλης και του λόγου HDL_2-C/HDL_3-C, χωρίς ομώς να είναι στατιστικά σημαντικές σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές αναφοράς, γεγονός το οποίο δεν επιβεβαιώνει όχι μόνο την θετική επίδραση των στατινών στις παραπάνω παραμέτρους αλλά και την συνεργιστική θετική επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Όσον αφορά τις τιμές της HDL χοληστερόλης, της HDL_2 χοληστερόλης, της HDL_3 χοληστερόλης και του λόγου HDL_2-C/HDL_3-C μεταξύ των δύο ομάδων πριν την παρέμβαση δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική μεταβολή ανάμεσά τους, θετικό στοιχείο για την έρευνα καθώς δεν υπήρχαν διαφορετικές τιμές αναφοράς στις δύο ομάδες πριν την παρέμβαση. Στη συνέχεια όμως επίσης δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική μεταβολή στις τιμές των αντίστοιχων παραμέτρων που μελετήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδών μετά το τέλος των 6 εβδομάδων παρέμβασης, στοιχείο το οποίο σημαίνει ότι δεν υπήρξε επιπρόσθετη αύξηση των τιμών της HDL χοληστερόλης, της HDL_2 χοληστερόλης, της HDL_3 χοληστερόλης και του λόγου HDL_2-C/HDL_3-C με την συμπληρωματική χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων στις στατίνες σε σχέση με την χορήγηση μόνο των στατινών.

Με βάση τα αποτελέσματα των αναλύσεων για τις απολιποπρωτεΐνες A-I και B στις δύο ομάδες παρέμβασης, τα οποία ελήφθησαν από άλλη μελέτη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της apo A-I στην ομάδα που χορηγήθηκαν στατίνες. Η συγκεκριμένη παρατήρηση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πιθανότατα αυξήθηκε ο αριθμός των μορίων της HDL, χωρίς να γνωρίζουμε εάν η αύξηση αυτή αφορά την HDL_2 ή την HDL_3. Γνωρίζουμε όμως ότι apo A-I λειτουργεί και ως συνένζυμο για το ένζυμο LCAT, το οποίο καταλύει την εστεροποίηση της χοληστερόλης εντός του μορίου της HDL και την μετατροπή του υποκλάσματος HDL_3 σε HDL_2 (9). Σε συνδυασμό όμως με το γεγονός ότι αυξήθηκε και η HDL-C στην ομάδα των στατινών,

δηλαδή αύξηση του μεγέθους της HDL, καταλήγουμε ότι μπορεί να υπήρξε αύξηση τόσο στον αριθμό όσο και στο μέγεθος της HDL.

Η εξαγωγή συμπερασμάτων με βάση τα παραπάνω στοιχεία εγκυμονεί κινδύνους καθώς υπάρχουν ορισμένοι παράμετροι οι οποίοι θα πρέπει να ληφθούν υπόψη. Αρχικά ο αριθμός του δείγματος (n=15) αποτελεί σοβαρό μειονέκτημα για την στήριξη επιστημονικών συμπερασμάτων και πολύ περισσότερο ο αριθμός συμμετέχοντων στην ομάδα που χορηγήθηκαν στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα (n=5). Ειδικά για την ομάδα αυτή δεν μπορούμε να στηρίξουμε την παρατήρηση της απουσίας θετικής δράσης των ω-3 λιπαρών οξέων στις παράμετρους που αναλύσαμε, καθώς και της απουσίας θετικής συνεργιστικής δράσης των ω-3 λιπαρών οξέων και των στατινών σε σχέση με την χορήγηση μόνο των στατινών.

Επιπροσθέτως, στους συμμετέχοντες δόθηκαν διαφορετικά είδη στατινών (Σιμβαστατίνη, Ατροβαστατίνη, Πραβαστατίνη, Λοβαστατίνη) και σε διαφορετικές δόσεις (10-40 mg), οπότε οι μεταβολές που παρατηρήσαμε στις παραμέτρους που αναλύθηκαν δεν οφείλονται σε συγκεκριμένο είδος και δόση στατίνης. Το γεγονός αυτό προδίδει έλλειψη αξιοπιστίας των συμπερασμάτων στα οποία καταλήξαμε με βάση τις μεταβολές των τιμών της HDL χοληστερόλης, της HDL_2 χοληστερόλης, της HDL_3 χοληστερόλης και του λόγου HDL_2-C/HDL_3-C , στις δύο ομάδες ύστερα από 6 εβδομάδες παρέμβασης.

Σημαντικός παράγοντας που πιθανόν να ευθύνεται για την απουσία συνεργιστικής δράσης των ω-3 λιπαρών οξέων και των στατινών είναι εκτός από το είδος και τη δόση των στατινών και η δόση και η διάρκεια χορήγησης των συμπληρωμάτων των ω-3 λιπαρών οξέων. Ίσως μεγαλύτερες δόσεις συμπληρωματικής χορήγησης ω-3 λιπαρών οξέων για μεγαλύτερο διάστημα να είχαν σημαντικά αποτελέσματα. Το χρονικό διάστημα των 6 εβδομάδων παρέμβασης μπορεί να αποτέλεσε ανασταλτικό παράγοντα τόσο για τις στατίνες όσο και για τα ω-3 λιπαρά οξέα, καθώς ίσως η συγκεκριμένη παρέμβαση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα να επέφερε σημαντικότερα αποτελέσματα.

Ακόμη είναι πολύ πιθανόν και η σύσταση λήψης της συγκεκριμένης συμπληρωματικής ποσότητας των ω-3 λιπαρών οξέων (10 κάψουλες/ ημέρα για 6 εβδομάδες) να μην τηρήθηκε από τους συμμετέχοντες στην ομάδα των στατινών και των ω-3 λιπαρών οξέων, οπότε στην ουσία να χορηγήθηκε μικρότερη ή και καθόλου ποσότητα συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων. Η πιθανή λοιπόν έλλειψη συμμόρφωσης των συμμετέχοντων στην έρευνα μπορεί να ευθύνεται για την μη θετική συνεργιστική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων στην συνδυαστική θεραπεία με στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα. Σημαντικός ανασταλτικός παράγοντας επίσης

μπορεί να αποτέλεσε και η πιθανότητα έλλειψης συμμόρφωσης και για τις δόσεις των στατινών στη συγκεκριμένη ομάδα. Ακόμη το γεγονός ότι οι συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες παρέμβασης κατανάλωναν ποσότητες αλκοόλ λιγότερο από τα επίπεδα που ορίζουν την μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (>1-2 ποτηράκια κρασί/ημέρα), συνηγορεί κατά της σημαντικής αύξησης των παραμέτρων που αναλύσαμε, καθώς όπως προαναφέρθηκε μέτριες προσλήψεις αλκοόλ προκαλούν αύξηση στην HDL χοληστερόλη (κυρίως λόγω αύξησης της HDL_2) (68).

Συμπερασματικά, η παρούσα έρευνα δεν απέδειξε ότι υπάρχει πρόσθετη δράση καθώς και περίπτωση κλινικής ωφέλειας για τους υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς στα επίπεδα της HDL χοληστερόλη και των υποκλασμάτων της μετά από συνδυαστική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων (Maxepa) και στατινών. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να ήταν διαφορετικά αν είμασταν σε θέση να αποκλείσουμε ορισμένους εξωτερικούς παράγοντες που πιθανόν επηρέασαν τις τελικές τιμές των παραμέτρων που μετρήθηκαν. Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε επιστημονικώς τεκμηριωμένες απόψεις για την απουσία της θετικής συνεργιστικής δράσης των ω-3 λιπαρών οξέων στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και των υποκλασμάτων της (HDL_2 και HDL_3), οπότε χρειάζονται περισσότερες έρευνες σε αυτό τον τομέα καθώς τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και των υποκλασμάτων της συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με την πρόληψη της αθηροσκλήρυνσης και την αναγνώριση πληθυσμών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκλήρυνση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. James L. Groff, Sareens. Gropper, Sara M. Hunt. Advanced Nutrition and Human Metabolism. West Publishing Co. 2nd edition. 1995

2. Kris-Etherton P.M., Debra Krummel, Mary E. Russell, Darlene Dreon, Sally Mackey, Jane Borchers, Peter D. Wood. National Cholesterol Education Program: The effect of diet on plasma lipils, lipoproteins, and coronary heart disease. *J Am Diet Assoc* 1988, 88:1373-1400

3. Frances J. Zeman. Clinical Nutrition and Dietetics. Mc Millan Publishing Co. 2nd edition. 1991

4. Kristi G., Julianne B., Pinson, C. Wayne Weart. The triglyceride connection in atherosclerosis. *The Annals of Pharmacotherapy* 1992, 26:1109-1117

5. Brewer H. Bryan, Jr., Gregg E. Richard, Hoeg M. Jeffrey, Fojo S. Silvia. Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview. *Clin. Chem.* 1988, 34/8(B): B4-B8

6. Karpe Fredrik, Steiner George, Olivecrona Thomas, Carison A. Lars, Hamsten Anders. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins during alimentary lipemia. *J. Clin. Invest.* 1993, 91: 748-758

7. Zampelas A. Postprandial lipaemia, coronary heart disease and fatty acid composition. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin* 1994, 19 (Suppl): 25-36

8. Brown S. Michael, Goldstein L. Joseph. Scavenging for receptors. *Nature.* 1990, 343: 508-509

9. Eisenberg Shlomo. High density lipoprotein metabolism. *J. Lipil Res.* 1984, 25: 1017-1046

10. Tall R. Alan. Plasma high density lipoproteins: Metabolism and relationship to atherogenesis. *J. Clin. Invest.* 1990, 86: 379-384

11. Silverman I. David, Ginsburg S. Geoffrey, Pasternak C. Richard. High density lipoprotein subfractions. *Am J Med.* 1993, 94: 636-645

12. Schaefer J. Ernst et. al. Human apolipoprotein A-I and A-II metabolism. *J Lipid Res.* 1982, 23: 850-862

13. Mero N., Tol A. Van, Scheek M. L., Gent T. Van, Labeur C., Rosseneu M., Taskinen M-R. Decreased postprandial high density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A-I and E in normolipidemic smoking men: relations with lipid transfer proteins and LCAT activities. *J Lipid Res.* 1998, 39: 1493-1501

14. Russell Ross. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993, 362: 801-809

15. Slyper H. Arnold. A fresh look at the atherogenic remnant hypothesis. *Lancet.* 1992, 340(1): 289-291

16. Miesenböck Gero et. al. Heterozygous lipoprotein lipase deficiency due to a missense mutation as the cause of impaired triglyceride tolerance with multiple lipoprotein abnormalities. *J. Clin. Invest.* 1993, 91: 448-455

17. Patsch R. Josef, Prasad Sarada, Gotto M. Antonio, Jr., Patsch Wolfgang. High density lipoprotein$_2$. *J Clin. Invest.* 1987, 80: 341-347

18. Rinninger Franz, Kaiser Tatjana, Mann W. Alexander, Meyer Nicolette. Lipoprotein lipase mediates an increase in the selective uptake of high density lipoprotein- associated cholesteryl esters by hepatic cells in culture. *J Lipid Res.* 1998, 39: 13351348

19. Sasahara Takayuki, Nestel Paul, Fidge Noel, Sviridov Dmitri. Cholesterol transport between cells and high density lipoprotein subfractions from obese and lean subjects. *J Lipid Res.* 1998, 39: 544-555

20. Buring E. Julie et. al. Decreased HDL2 and HDL3 cholesterol, Apo A-I and Apo A-II, and increased risk of myocardial infraction. *Circulation.* 1992, 85:22-29

21. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins-an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967, 276: 34-42, 94-103, 148-156, 215-225, and 273-281.

22. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, Feijfar Z, Fredrickson DS, Strasser T. Classification of hyperlipidemias and lipoproteinaemias. *Bull Wld Hlh Org.* 1970, 43: 891-915.

23. Durrington PN. Hyperlipidaemia: Diagnosis and management. *Wright, London.* 1987

24. Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. IDL, VLDL, chylomicrons and atherosclerosis. *Eur. J. Epidemiol.* 1992, 8(2): 92-97

25. Austin A. Melissa, Hokanson E. John. Epidemiology of triglycerides, small dense low-density lipoprotein (a) as risk factors for coronary heart disease. *Lipid disorders* 1994, 78: 99-111.

26. The Expert Panel on detection, evaluation and treatment of blood cholesterol in adults: summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993, 269: 3015-3023.

27. The Expert Panel: Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988, 148: 36-69.

28. Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for prevention of coronary heart disease: Prevention of coronary heart disease. Scientific backround and new clinical guidelines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992, 2: 113-156.

29. Levy, R. I., et. al. Dietary and drug treatment of primary hyperlipoproteinemia. Ann. Intern. Med. 1972, 77: 267

30. Havel, R.J. Approach to the patient with hyperlipidemia. Med. Clin. N. Am. 1982, 66: 319

31. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1986, 314: 488

32. Steinberg Daniel, Parthasarathy Sampath, Carew Thomas, Khoo C. John, Witztum L. Joseph. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320(14): 915-922

33. Huang JM, Huang ZX, Zhu W. Mechanism of high-density lipoprotein subfractions inhibiting copper-catalyzed oxidation of low-density lipoprotein. *Clin Biochem*. 1998, 31(7): 537-543

34. Brian J. Van Lenten et. al. Receptor-mediated uptake of remnant lipoprotein by cholesterol-loaded human monocyte-macrophages. *J. Biol. Chem.* 1985, 260(15): 8783-8788

35. Babiak John. Rudel L. Lawrence. Lipoproteins and atherosclerosis. *Bail. Clin. Endocrin. Metab.* 1987, 1(3): 515551

36. Reininger CB, Graf J, Reininger AJ, Spannagl M, Steckmeier B, Schweiberer L. Increased platelet and coagulatory activity indicate ongoing thrombogenesis in peripheral arterial disease. *Thromb. Res.* 1996, 82(6): 523-532

37. Reininger CB, Graf J, Reininger AJ, Spannagl M, Steckmeier B, Schweiberer L. Increased platelet and coagulatory activity in peripheral atherosclerosis flow mediated platelet function is a sensitive and specific disease indicator. *Int. Angiol.* 1996, 15(4): 335-343

38. Barstad RM, Kierulf P, Sakariassen KS. Collagen induced thrombus formation at the apex of eccentric stenoses—a time cource study with non-anticoagulated human blood. *Thromb. Haemost.* 1996, 75(4): 685-692

39. Kottke A. Bruce. Current Understanding of the mechanisms of atherogenesis. *Am J Cardiol.* 1993, 72: 48C-54C

40. Shats EA, Nair CH, Dhall DP. Interaction of endothelial cells and fibroblasts with modified fibrin networks: role in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1997, 129(1): 9-15

41. Harker LA, Hanson SR, Kelly AB. Antithrombotic strategies targeting thrombin activities, thrombin receptors and thrombin generation. *Thromb. Haemost.* 1997, 78(1): 736-741

42. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res.* 1997, 34(2): 255-265

43. Hagberg IA, Roald HE, Lyberg T. Adhesion of leukocytes to growing arterial thrombi. *Thromb Haemost.* 1998, 80(5): 852-858

44. Burnand KG et. al. The role of the monocyte in the generation and dissolution of arterial and venous thrombi. *Cardiovasc Surg.* 1998, 6(2): 119-125

45. Roldan V, Marin F, Marco P, Martinez JG, Calatayud R, Sogorb F. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998, 136(6): 956-960

46. Asada Y et. al. The role of tissue factor in the pathogenesis of thrombosis and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 1998, 4(3): 135-139

47. Tang Y, Yao X, Tang C. Role of endothelin in thrombolysis in rat abdominal aorta. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998, 31(1): S470-S472

48. van der Loo B, Martin JF. Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1997, 10(1): 109-123

49. Meade TW, Cooper JA, Miller GJ. Platelet counts and aggregation measures in the incidence of ischaemic heart disease (IHD). *Thromb Haemost*. 1997, 78(2): 926-929

50. Vogel RA, Corretti MC, Gellman J. Cholesterol, cholesterol lowering, and endothelial function. *Prog Cadriovasc Dis*. 1998, 41(2): 117-136

51. Hiraga T, Shimada M, Tsukada T, Murase T. Hypertriglyceridemia, but not hypercholesterolemia, is associated with the alterations of fibrinolytic system. *Horm Metab Res*. 1996, 28(11): 603-606

52. Cadroy Y et. al. Human type II hyperlipoproteimenia enhances platelet-collagen adhesion in flowing nonanticoagulated blood. *Arterioscler Thromb*. 1993, 13(11): 1650-1653

53. Ponte E, Cafagna D, Balbi M. Cardiovascular disease and omega-3 fatty acids. *Minerva Med*. 1997, 88(9): 343-353

54. Petrukhima GN, Makarov VA. Natural eicosanoids in regulation of blood coagulation. *Biochemistry (Mosc)*. 1998, 63(1): 93-101

55. Nieuwenhuys CM, Hornstra G. The effects of purified eicosapentaenoic and docosahexanoic acids on arterial thrombosis tendency and platelet function in rats. *Biochim Biophys Acta*. 1998, 1390(3): 313-322

56. Schuschke DA. Dietary copper in the physiology of the microcirculation. *J Nutr*. 1997, 127(12): 2274-2281

57. Gavornik P. Unstable atherosclerosis plaque and acute coronary syndromes. *Bratisl Lek Listy*. 1997, 98(7-8): 351-359

58. Lamarche B, Moorijani S, Cantini B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP. Associations of HDL2 and HDL3 subfractions with ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997, 17(6): 1098-1105

59. Allal J, Coisne D, Christiaens L, Pornin M. Physiopathology of myocardial infraction: the acute coronary occlusion. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1998, 2: 9-17

60. Simopoulos P. Artemis. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*. 1991, 54: 438-463

61. Avogaro P, Bittolo Bon G. Are apolipoproteins better discriminators than for atherosclerosis. *Lancet*. 1979, 901-903

62. Chapman M. John, Huby Thierry, Nigom Fabienne, Thillet Joelle. Lipoprotein(a) : implication in atherothrombosis. *Atherosclerosis*. 1994, 110: S69-S75

63. Gurewich Victor, Mittleman Murray. Lipoprotein(a) in coronary heart disease. Is it a risk factor after all? *Jama.* 1994, 271(13): 10251026

64. Austin A. Mellisa, Hokanson E. John. Epidemiology of triglycerides, small dense low-density lipoprotein, and lipoprotein(a) as risk factors for coronary heart disease. *Lipid Disord.* 1994, 78(1): 99-111

65. Ichimose A, Suzuki K, Saito T. Apolipoprotein (a) and thrombosis: molecular and genetic bases of hyper-lipoprotein(a)-emia. *Semin Thromb Hemost.* 1998, 24(3): 237-243

66. William E. Connor, Sonja L. Connor. Diet, Atherosclerosis, and Fish oil. *Adv Intern Med.* 1990, 35: 139-172

67. Grundy M. Scott, Denke A. Margo. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res.* 1990, 31: 1149-1166

68. Etherton P.M. Kris et. al. The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins, and coronary heart disease. *J Am Dietet Assoc.* 1988, 88: 1373-1400

69. Bang H. O., Dyerberg J., Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand.* 1976, 200: 69-73

70. Bang H. O., Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenland West Coast Eskimos. *Acta Med Scand.* 1972, 85-94

71. Connor E. William, DeFrancesco A. Carol, Connor L. Sonia. N-3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients. *Annals New York Academy of Sciences.* 1990, 16-32

72. Beverly E. Phillipson et. al. Reductions of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *New Engl J Med.* 312 (19): 1210-1216

73. Cobiac Lynne, Clifton M Peter, Abbey Mavis, Belling G Bryan, Nestel J Paul. Lipid, lipoprotein, and hemostatic effects of fish vs fish-oil n-3 fatty acids in mildy hyperlipidemic males. *Am J Clin Nutr.* 1991, 53: 1210-1216

74. Harris S. William. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lip Res.* 1989, 30: 785-807

75. Simopoulos Artemis. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr.* 1991, 54: 438-463

76. Sirtori R. Cesare et. al. Olive oil, corn oil, and n-3 fatty acids differently affect lipids, lipoproteins, platelets, and superoxide formation in type II hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr.* 1992, 56: 113-122

77. Sanders T. A. B. Influence of ω3 fatty acids on blood lipids. *World Rev Nutr Diet.* 358-366

78. Schaefer J Ernst et. al. Effects of National Cholesterol Education Program Step 2 diets relatively high or relatively low in fish-derived fatty acids on plasma lipoproteins in middle-aged and elderly subjects. *Am J Clin Nutr*. 1996, 63: 234-241

79. Arteaga A et al. Dyslipidemic patients with coronary cardiopathy. Effects of different doses of OMEGA-3 fatty acids on serum lipids and lipoproteins. *Rev Med Chil*. 1993, 121(6): 618-625

80. Simons L.A., Simons J., Parfitt A., Balasubramaniam S. Effects of an ethyl ester preparation of fish oils (HIMEGA) on lipids and lipoproteins in hyperlipidemia. *Aust NZ J Med*. 1990, 20: 689-691

81. Tato F., keller C., Wolfram G. Effects of fish oil concentrate on lipoproteins and apolipoproteins in familiar combined hyperlipidemia. *Clin Investig*. 1993, 71: 314-318

82. Hau MF et al. Effects of fish oil on oxidation resistance of VLDL in hypertriglyceridemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996, 16(9): 1197-1202

83. Davidson MH, Maki KC, Kalkowski J, Scaefer EJ, Torri SA, Drennan KB. Effects of docosahexaenoic acid on serum lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Nutr*. 1997, 16(3): 236-243

84. Mackness MI et al. Effects of a new fish oil concentrate on plasma lipids and lipoproteins in patients with hypertriglyceridaemia. *Eur J Clin Nutr*. 1994, 48(12): 859-865

85. Dallongeville J, Boulet L, Davignon J, Lussier-Cacan S. Fish oil supplementation reduces beta-very low density lipoprotein in type III dysbetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb*. 1991, 11(4): 864-871

86. Terres W, Schmidt A, Kupper W, Bleifeld W. Lipid-lowering and anti-aggregating effect of low-dose therapy with fish oil. *Z Kardiol*. 1989, 78(2): 125-129

87. Pang D, Allman-Farimelli MA, Wong T, Barnes R, Kingham KM. Replacement of linoleic acid with alpha-linolenic acid does not alter blood lipids in normolipidemic men. *Br J Nutr*. 1998, 80(2): 163-167

88. Dart A.M., Riemersma R.A., Oliver M.F. Effects of Maxepa on serum lipids in hypercholesterolaemic subjects. *Atherosclerosis*. 1989, 119-124

89. Nordoy A., Bonaa K. H., Nilsen H., Berge R. K., Hansen J. B., Ingebetsen O. C. Effects of Simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidemia. *J Intern Med*. 1998, 243: 163-170

90. Zampelas A., Peel A.S., Gould B.J., Wright J., Williams C.M. Polyunsaturated fatty acids of the n-6 and n-3 series: effects on postprandial lipid and apolipoprotein levels in healthy men. *Eur J Clin Nutr*. 1994, 48: 842-848

91. Harris S. William, Connor E. William, Illingworth D. Roger, Rothrock W. Douglas, Foster M. David. Effects of fish oil on VLDL triglycerides kinetics in humans. *J Lip Res*. 1990, 31:1549-1558

92. Nozaki Shuichi, Matsuzawa Yuji, Hirano Ken-ichi, Sakai Naohiko, Kubo Masaharu, Tarui Seiichiro. Effects of purified eicosapentanoic acid ethyl ester on plasma lipoproteins in primary hypercholesterolemia. *Int J Vit Nutr*. 1992, 62: 256-260

93. Connor SL, Connor WE. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *Am J Clin Nutr*. 1997, 66(4): 1020S-1031S

94. Fumeron F, Brigant L, Ollivier V, de Prost D, Driss F, Darcet P, Bard JM, Parra HJ, Fruchart JC, Apfulbaum M. n-3 polyunsaturated fatty acids raise low-density lipoproteins, high-density lipoprotein 2, and plasminogen-activator inhibitor in healthy young men. *Am J Clin Nutr*. 1991, 54(1): 118-122

95. Zak A, Zima M, Vitkova D. Comparison of the effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and Olbetam (Acipimox) in the treatment of hypertriglyceridemia. *Cas Lek Cesk*. 1994, 133(24): 755-758

96. Schindler OS, Rost R. Effects of low dose omega-3 fatty acid supplementation on plasma lipids and lipoproteins in coronary patients with dyslipoproteinemia. *Z Ernahrumgswiss*. 1996, 35(2): 191-198

97. Zak A, Zima M, Tvrzicka E. Effects of fish oils on plasma lipid risk factors and esterified fatty acids in primary hyperlipoproteinemia. *Sb Lek*. 1997, 98(3): 213-224

98. Reginald Saynor, Gillott Timothy. Changes in blood lipids and fibrogen with a note on safety in a long term study on the effects of n-3 fatty acids in subjects receiving fish oil supplements and followed for seven years. *Lipids*. 1992, 27(7): 533-538

99. Farnier Michael, Davignon Jean. Current and future treatment of hyperlipidemia: The role of statins. *Am J Cardiol*. 1998, 82: 3J-10J

100. O' Connor Patricia, Feely John, Shepherd James. Lipid lowering drugs. *Br Med J*. 1990, 300: 667-672

101. Plosker L. Greg, Mc Tavish Donna. Simvastatin: A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in hypercholesterolaemia. *Drugs*. 1995, 50(2): 334-363

102. Fears R. Mode of action of lipid-lowering drugs. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1987, 1(3): 727-755

103. Guerin M. et. al. Pravastatin modulates cholesteryl ester transfer from HDL to apoB-containing lipoproteins and lipoproteins subspecies profile in familiar hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995, 15(9): 1359-1368

104. Molgaard J, von Schenck H, Olsson AG. Effects of simvastatin on plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein concentrations in hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 1988, 9(5): 541-551

105. Neuman MP, Neuman HR, Neuman J. Significant increase of high-density lipoprotein2-cholesterol under prolonged simvastatin treatment. *Atherosclerosis*. 1991, 91: S11-9

106. Tilly-Kiesi M, Mattila SP, Tikkanen MJ. Effects of lovastatin on high-density lipoprotein subfractions in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Angiology*. 1993, 44(2): 129-137

107. Stein E. et. al. Cerivastatin, a new potent synthetic HMG-Co-A reductase inhibitor: Effect of 0.2 mg daily in subjects with primary hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut*. 1997, 2(1): 7-16

108. Downs R. John et. al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998, 279(20): 1615-1622

109. Byington P. Robert et. al. Reductions in cardiovascular events during pravastatin therapy. *Circulation*. 1995, 92(9): 2419-2425

110. Bertolini Stefano et. al. Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia.*Atherosclerosis*. 1997, 130: 191-197

111. Crook D. et. al. Effect of simvastatin on high density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in type IIa hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1992, 6(6): 633-639

112. Tilly-Kiesi M, Tikkanen MJ. Effects of lovastatin and gemfibrozil on high-density lipoprotein subfraction density and composition in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lab Clin Med*. 1992, 120(1): 103-110

113. Sandset PM, Lund H, Norseth J, Abildgaard U, Ose L. Treatment with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in hypercholesterolemia induces changes in the components of the entrinsic coagulation system. *Arterioscler Thromb*. 1991, 11(1): 138-145

114. Herd J. Alan et. al. Effect of fluvastatin on atherosclerosis of coronary arteries in patients with mild or moderate increases of cholesterol values. *Am J Cardiol*. 1997, 80: 278-286

115. Shepherd James et. al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995, 333(20): 1301-1306

116. Brown S. Alan et. al. Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. *JACC* 1998, 32(3): 665-672

117. Ceska R et. al. Simvastatin in the treatment of familial hypercholesterolemia. *Cas Lek Cesk*. 1995, 134(10): 310-313

118. Galetta F et. al. Effects of simvastatin on blood levels of lipoprotein. *Minerva Med*. 1995, 86(7-8): 299-303

119. Branchi A et. al. The effect of simvastatin on HDL cholesterol in hyperlipidemic patients. Evidence of a relationship with the changes in serum triglyceride level. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996, 34(9): 384-389

120. Mid America Heart Institute, St Luke's Hospital, Kansas City, Missouri, USA. Effects of pravastatin with niacin or magnesium on lipid levels and postprandial lipemia. *Am J Cardiol*. 1995, 76(7): 480-484

121. Caruzzo C et. al. Effects of simvastatin on plasma levels of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in primary hypercholesterolemia. *Minerva Cardioangiol*. 1989, 37(12): 509-515

122. Bradford H. Reagan. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) stydy results. *Arch intern Med*. 1991, 151: 43-49

123. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1988, 319: 24-33

124. Tobert JA. New developments in lipid lowering therapy: the role of inhibition of hydroxy methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Circulation.* 1987, 76: 534-538

125. R. Fellini, L. Baroni, M.R. Baiocchi, G. Baldo Enzi, F. Grego, G. Valerio. Selective determination of cholsterol lipoprotein subfractions (HDL_2 and HDL_3) in patients with cerebral and peripheral arteriosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 1985. 233-240.

126. J. Eyre, F. Hammett, N.E. Miller. A micro-method for the rapid ultracentrifugal seperation of human plasma high density lipoprotein subfractions, HDL_2 and HDL_3. *Clinica Chimica Acta,* 1981. 225-231.

Π Α Ρ Α Ρ Τ Η Μ Α

Π Α Ρ Α Ρ Τ Η Μ Α

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Τμήμα Διαιτολογίας

Ημερολόγιο Καταγραφής Τροφίμων

Όνομα .....

Ηλικία .....

Βάρος .....

Οδηγίες για τη συμπλήρωση αυτού του ημερολογίου

- **Γράψε** ΟΛΑ **τα τρόφιμα (φαγητά ή ποτά) που θα φας σε μία εβδομάδα. Κάθε ημέρα ξεκινά από μια καινούρια σελίδα.**
- Σημείωσε την ώρα που άρχισες να τρως το φαγητό σου ή το κολατσιό σου.
- Σημείωσε την εμπορική επωνυμία (μάρκα) του τροφίμου αν τη θυμάσαι.
- Μην αλλάξεις τις συνήθειες του φαγητού σου και τη δίαιτά σου επειδή συμπληρώνεις αυτό το ημερολόγιο.
- Προσπάθησε να είσαι όσο το δυνατόν πιο σαφής στις περιγραφές των τροφίμων. Για παράδειγμα :

  Αντί για **σαλάτα** καλύτερα να γράψεις **σαλάτα μαρούλι**

  κρέας **χοιρινή μπριζόλα ψητή**

  τοστ **τοστ με ζαμπόν, τυρί**

  Μην ξεχάσεις να γράψεις : τα διάφορα «σνακ», τα «τσιμπολογήματα» μεταξύ των γευμάτων, τα ροφήματα (καφέδες κλπ), τα αναψυκτικά, τις τσίχλες και επίσης μην ξεχάσεις τα συμπληρώματα διατροφής όπως οι βιταμίνες και τα συμπληρώματα .

- Είναι πολύ σημαντικό να γράψεις σωστά τις ποσότητες αυτών που έφαγες. Για το λόγο αυτό διάβασε προσεκτικά τις παρακάτω οδηγίες
  Πρόσεξε :Σημείωσε μόνο την ποσότητα του φαγητού που πραγματικά έφαγες, και όχι ότι περίσσεψε στο πιάτο.

Γάλα – γιαούρτι : Υπολόγισε την ποσότητα χρησιμοποιώντας ως «μεζούρα» το ποτήρι, το φλιτζάνι και το κεσεδάκι ή γράψε άλλη τυποποιημένη συσκευασία. Μην ξεχάσεις να σημειώσεις την περιεκτικότητα σε λιπαρά (πλήρες, 2,5% λιπαρά άπαχο κλπ), αν σοκολατούχο ή αν περιέχει φρούτα (π.χ. γιαούρτι με κομμάτια ροδάκινο).

Δημητριακά πρωινού : Υπολόγισε την ποσότητα σε κουταλιές της σούπας ή φλιτζάνια του τσαγιού. Μην ξεχάσεις να σημειώσεις το είδος (π.χ. κορν φλεϊκς, κουάκερ, κλπ) τη ζάχαρη που έβαλες και βέβαια το γάλα (βλ. παραπάνω)

Ψωμί – φρυγανιές – αρτοσκευάσματα : Σημείωσε το είδος : ψωμί άσπρο, μαύρο, ολικής αλέσεως, στρογγυλό ψωμάκι, κουλουράκι με σουσάμι, κλπ. Γράψε την ποσότητα που έφαγες σε φέτες (μία φέτα αυτή του ψωμιού για τοστ) ή κομμάτια π.χ. 1 φέτα ψωμί άσπρο, 3 φρυγανιές σικάλεως, 2 κράκερ, 1 κουλουράκι με σταφίδες, κλπ.

Ζυμαρικά – ρύζι (μαγειρεμένα) : Υπολόγισε την ποσότητα χρησιμοποιώντας ως μεζούρα το φλιτζάνι του τσαγιού.

Τυρί : γράψε το είδος (π.χ. κασέρι, γραβιέρα, φέτα κλπ.) και την ποσότητα χρησιμοποιώντας ως μεζούρα τη φέτα του τυριού για τοστ.

Αυγά : Γράψε τον αριθμό και τον τρόπο μαγειρέματος (π.χ. 2 αυγά τηγανητά, ομελέτα ή βραστά).

Κρέας – κοτόπουλο – ψάρι : Σημείωσε το είδος γράφοντας όσο μπορείς πιο αναλυτικά την ποσότητα, το μέγεθος και τον τρόπο μαγειρέματος (π.χ. 1 μεγάλη μπριζόλα χοιρινή ψητή στα κάρβουνα ή δύο μικρά μπαρμπούνια τηγανητά ή ένα μεσαίο μπούτι κοτόπουλο ψητό στο φούρνο) *Προσοχή :* Αν είναι μαγειρεμένο μαζί με κάτι άλλο, π.χ. κοτόπουλο με πατάτες στο φούρνο, γράψε ξεχωριστά για τις πατάτες (βλ. σύνθετα φαγητά).

Όσπρια –Σούπες : Γράψε πόσα βαθιά πιάτα, ή πόσα φλιτζάνια του τσαγιού ή κουταλιές σούπας έφαγες (π.χ. 1 πιάτο φακές, 1 βαθύ πιάτο ψαρόσουπα, 3 κουταλιές της σούπας ρεβίθια).

Λαχανικά – Σαλάτες :Υπολόγισε την ποσότητα χρησιμοποιώντας ως μεζούρα το φλιτζάνι του τσαγιού, την κουτάλα της σούπας ή απλά γράψε τον αριθμό. Μην ξεχάσεις να σημειώσεις το μέγεθος καθώς και το αν τα λαχανικά είναι φρέσκα ή έχουν μαγειρευτεί και πώς (π.χ. 1 φλιτζάνι λάχανο σαλάτα, 2 μεγάλα καρότα ωμά, 5 μεσαίου μεγέθους πατάτες φούρνου κλπ.). Για τα τηγανητά λαχανικά (π.χ. τηγανητές πατάτες κολοκυθάκια κλπ.) γράψε τον αριθμό των κομματιών που έφαγες ή γράψε την ποσότητα σε μερίδες (π.χ. 1 μερίδα fast food).

Φρούτα : Σημείωσε το είδος, τον αριθμό και το μέγεθος (π.χ. μια φέτα πεπόνι, 2 μεγάλα μήλα, 12 ρώγες σταφύλι). Μην ξεχάσεις να διευκρινήσεις αν το φρούτο είναι φρέσκο ή κονσέρβα.

Χυμοί φρούτων – αναψυκτικά : Υπολόγισε την ποσότητα χρησιμοποιώντας ως μεζούρα το ποτήρι ή το κουτάκι της συσκευασίας (330ml) . Διευκρίνισε αν ο χυμός είναι φρέσκος ή τυποποιημένος καθώς και το είδος του αναψυκτικού (με ή χωρίς ανθρακικό, light κλπ.)

Άλλα ποτά : Γράψε πόσα ποτά ήπιες (π.χ. 1 βότκα πορτοκάλι) ή υπολόγισε την ποσότητα σε ποτήρια (μικρά ή μεγάλα) , μπουκάλια ή κουτάκια (π.χ. 1 ποτηράκι κρασί κόκκινο, 1 μπουκάλι μπύρα κλπ.)

Γλυκά – σνακ : Για τα γλυκά (σοκολάτες, μπισκότα, παγωτά κλπ.) και τα σνακ (τυρόπιτες, μπουγάτσες κλπ.) χρησιμοποίησε ως μεζούρα το φλιτζάνι του τσαγιού , τον αριθμό των κομματιών ή γράψε την τυποποιημένη ποσότητα (π.χ. 1 ξυλάκι παγωτό κρέμα, 1 φλιτζάνι παγωτό παρφέ , ½ πάστα σοκολατίνα , 1 μεγάλη τυρόπιτα, 1 μικρό σακουλάκι πατατάκια).

Ζάχαρη – μέλι – μαρμελάδα : Υπολόγισε την ποσότητα σε κουταλάκια του γλυκού ή της σούπας.

Λάδι – βούτυρο : Υπολόγισε την ποσότητα που έβαλες στο φαγητό σου (στη σαλάτα, στο ψωμί, στα ζυμαρικά ή άλλου) σε κουταλάκια του γλυκού ή της σούπας. Μην ξεχάσεις να σημειώσεις το είδος του λαδιού ή του βουτύρου (π.χ. ελαιόλαδο, αγελαδινό βούτυρο, βιτάμ, κλπ.)

Σύνθετα φαγητά : Για τα σύνθετα φαγητά (π.χ. παστίτσιο , γεμιστά, σπανακόπιτα, σπανακόρυζο) υπολόγισε την ποσότητα σε μερίδες, κομμάτια (μέτρια κομμάτια) ή κουταλιές της σούπας. Όπου είναι δυνατόν δώσε πληροφορίες χωριστά για τα επιμέρους συστατικά τους.

Παραδείγματα :	1 μέτρια μερίδα μουσακά
	2 κομμάτια παστίτσιο
αλλά αντί για :	κοτόπουλο με πατάτες στο φούρνο
γράψε :	1 μεσαίο μπούτι κοτόπουλο στο φούρνο και
	5 πατάτες (κομμάτια μεσαίου μεγέθους)
	φούρνου

Ημέρα :…….. **Ημερομηνία :……**

Ώρα	Περιγραφή τροφίμου	Μάρκα προϊόντος	Ποσότητα

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:
ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ:
ΗΛΙΚΙΑ:
ΥΨΟΣ:
ΒΑΡΟΣ:

ΤΡΟΦΙΜΑ ΠΟΥ ΚΑΤΑΝΑΛΩΘΗΚΑΝ ΤΟ 24ωρο

ΩΡΑ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ

ΩΡΑ ΑΦΥΠΝΙΣΗΣ : (Είναι η συνήθης ;)

Η μέρα αυτή ήταν τυπική ;

Αν όχι γιατί ;

Η διατροφή σας διαφοροποιείται τα σαββατοκύριακα ;

Αν ναι πώς ;

Πόσο αλάτι προσθέτετε στο φαγητό στο τραπέζι ;

Παίρνετε συμπληρώματα βιταμινών ;

Τι είδους και με ποια συχνότητα ;

Υπάρχουν τρόφιμα τα οποία δεν καταναλώνετε ;

Άλλες ασθένειες :

Λιπίδια στο αίμα :
Ημερομηνία :

- TC=
- TG=
- HDL=
- LDL=

Πόσο χρόνο παρακολουθείται :

Κάπνισμα :

Ατομικό – οικογενειακό ιστορικό :

Διαβήτης :

Υπέρταση (90/140) :

Αλκοόλ (30 Units / week) :

Κοινωνικό ιστορικό :

Ιστορικό βάρους :

Διεύθυνση :

Τηλέφωνο :

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ...
Α. Μπασχάλη
7494
ΠΤΥ ΜΠΑ
616.0756
5213

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

Υπηρ.Βιβ/κης Χαροκόπειου Παν/μίου.954916
7494
HU