

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ-ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΚΑΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΚΑΙ Ω-3
ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΙΣ ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ Α-I ΚΑΙ Β ΣΕ
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Υπεύθυνοι καθηγητές: Α. Ζαμπέλας
Φ. Σκοιτούλη
Β. Σταυρινός

Επιμέλεια: Καράτζη Ζαφειρένια-Καλλιόπη

Αθήνα, 1999

ΠΤΥ
ΚΑΡ

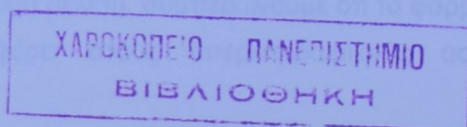
Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου, κύριο Ζαμπέλα, για την καθοδήγηση και τη βοήθειά του στην σωστή οργάνωση και ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Ευχαριστώ ακόμη, τους καθηγητές Β. Σταυρινό και Φ. Σκοπούλη για την πολύτιμη αρωγή τους, αλλά και τις συμβουλές και τις παρατηρήσεις τους που συνέβαλλαν καθοριστικά στο τελικό αποτέλεσμα.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την Κα Μ. Σιταρά για την σημαντικότερη βοήθεια που προσέφερε στη διεξαγωγή της στατιστικής επεξεργασίας της μελέτης, καθώς και για την υπομονή και τη μεγάλη προθυμία που έδειξε. Επίσης θερμές ευχαριστίες στον καθηγητή κύριο Ι. Λεκάκη και την ιατρική ομάδα που αποτελείται από τους: Κο Χ. Παπαμιχαήλ, Κα Ε. Μπαρμπάκη, Κο Κ. Σταματελόπουλο και Κα Α. Βασιλακοπούλου, για τη θερμή φιλοξενία τους στο νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», την πολύτιμη βοήθειά τους στην εύρεση του δείγματος της έρευνας και την άψογη συνεργασία τους.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω το τμήμα Προληπτικής Ιατρικής του νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» και ιδιαίτερα την κυρία Α. Γκρίλλα για τη βοήθεια τους στις μετρήσεις των απολιποπρωτεϊνών του δείγματος.

Τέλος, ευχαριστώ την Σέβη Γραμματικοπούλου και τον Βασίλη Γραμματικόπουλο για τη σημαντική τους βοήθεια στο «scanning» των εικόνων του κειμένου.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός αυτής της έρευνας είναι η εφαρμογή σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς απλής αγωγής με στατίνες και του συνδυασμού φαρμακευτικής αγωγής με στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα, ο οποίος έχει μελετηθεί ελάχιστα μέχρι σήμερα, και η μελέτη των αποτελεσμάτων που επιφέρει στις απολιποπρωτείνες AI και B.

Η μελέτη ήταν απλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη, στην οποία έλαβαν μέρος 15 υπερλιπιδαιμικοί ασθενείς. Αυτοί χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 10 και 5 ατόμων. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκαν στατίνες για 6 εβδομάδες και στη δεύτερη συνδυασμός στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων για το ίδιο χρονικό διάστημα. Κατά τη διάρκεια των εβδομάδων αυτών καταγράφηκε η διατροφή που ακολουθούσαν οι ασθενείς, για να πιστοποιηθεί πως δεν διαφοροποιήθηκε και να αποκλειστούν τυχόν διατροφικές επιδράσεις στα αποτελέσματα που προέκυψαν.

Στην ομάδα των στατινών παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της απολιποπρωτεΐνης AI, από 136,1mg/dl σε 157,8mg/dl με επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$ και επίσης στατιστικά σημαντική μείωση της απολιποπρωτεΐνης B, από 133,6mg/dl σε 109,5mg/dl με το ίδιο επίπεδο σημαντικότητας. Στην άλλη ομάδα, του συνδυασμού στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων, παρατηρήθηκε αύξηση της Apo AI από 138,6mg/dl σε 141,8mg/dl και μείωση της Apo B από 144mg/dl σε 133,4mg/dl η οποία όμως με επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$, δεν είναι στατιστικά σημαντική μεταβολή. Αντίθετα τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη σύγκριση των απολιποπρωτεϊνών A-I και B πριν και μετά την παρέμβαση ανάμεσα στις δύο ομάδες, δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές, γεγονός που δείχνει πως οι δύο ομάδες πριν την παρέμβαση είχαν παρόμοια επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών αυτών, όπως και μετά την παρέμβαση, το οποίο ίσως να οφείλεται στο μικρό δείγμα που χρησιμοποιήθηκε.

Από την παρούσα μελέτη, συμπεραίνουμε ότι το φαρμακευτικό σκεύασμα των στατινών επιφέρει στους υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς τα ευεργετικά

αποτελέσματα που επιθυμούμε, μειώνοντας τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης Β και αυξάνοντας τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης Α-I. Αντίθετα, η συνδυασμένη αγωγή με στατίνες και ω-3 λιπαρά οξέα δεν επιφέρει ανάλογα αποτελέσματα, αλλά έχει την τάση να αυξήσει την απολιποπρωτεΐνη Α-I και να μειώσει την απολιποπρωτεΐνη Β, γεγονός που στην παρούσα έρευνα δεν είναι δυνατό να επιβεβαιωθεί, λόγω κυρίως του μικρού δείγματος που χρησιμοποιήθηκε.

CEC : cholesteryl ester, cholesteryl ester of cholesterol (cholesteryl ester)

CEC : cholesteryl ester

CEC : cholesteryl ester

FFA : free fatty acid, free fatty acid (free fatty acid)

FA : fatty acid, fatty acid (fatty acid)

HDL : high density lipoprotein, high density lipoprotein (high density lipoprotein)

HL : hepatic lipase, hepatic lipase (hepatic lipase)

HMG-CoA : homocysteine, homocysteine (homocysteine)

IDL : intermediate density lipoprotein, intermediate density lipoprotein (intermediate density lipoprotein)

LyS FC : lysine, lysine (lysine)

LDL : low density lipoprotein, low density lipoprotein (low density lipoprotein)

LPL : lipoprotein lipase, lipoprotein lipase (lipoprotein lipase)

LCAT : lecithin cholesterol acyltransferase, lecithin cholesterol acyltransferase (lecithin cholesterol acyltransferase)

MG : monoglyceride, monoglyceride (monoglyceride)

TG : triglyceride, triglyceride (triglyceride)

TC : total cholesterol, total cholesterol (total cholesterol)

VLDL : very low density lipoprotein, very low density lipoprotein (very low density lipoprotein)

VLDL : very low density lipoprotein

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Apo	: απολιποπρωτεΐνη (apolipoprotein)	3
Chol	: χοληστερόλη (cholesterol)	4
CoA	: συνένζυμο A	6
CE	: εστέρας χοληστερόλης (cholesteryl ester)	7
CM	: χυλομικρό (chylomicron)	8
CETP	: πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων της χοληστερόλης (cholesteryl ester transfer protein)	10
Γρ.	: γραμμάρια	10
FFA	: ελεύθερα λιπαρά οξέα (free fatty acids)	10
FA	: λιπαρά οξέα (fatty acids)	13
HDL	: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (high density lipoprotein)	15
HL	: ηπατική λιπάση (hepatic lipase)	18
HMG-CoA	: υδρόξυ-μεθυλ-γλουταρυλ-συνένζυμο A	20
IDL	: λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας (intermediate density lipoprotein)	23
LyS FC	: λυσο-φωσφατίδυλο χολίνη	26
LDL	: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (low density lipoprotein)	26
LPL	: λιποπρωτεϊνική λιπάση (lipoprotein lipase)	31
LCAT	: λεκιθίνο χοληστέρινο ακυλτρανσφεράση	31
MG	: μονογλυκερίδιο (monoglyceride)	31
TG	: τριγλυκερίδιο (triglyceride)	32
TC	: ολική χοληστερόλη (total cholesterol)	32
VLDL	: λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας (very low density lipoprotein)	35

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	2
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	4
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	5
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ	7
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ-ΣΧΗΜΑΤΩΝ	9
ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΛΙΠΙΔΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ.....	10
1.1 Γενικά.....	10
1.1.1 Πέψη και απορρόφηση.....	10
1.2 Λιποπρωτεΐνες.....	13
1.2.1. Χυλομικρά.....	15
1.2.2. VLDL (IDL).....	18
1.2.3. LDL.....	20
1.2.4. HDL.....	22
1.2.5. Lp(a).....	25
1.3 Απολιποπρωτεΐνες.....	26
1.3.1. Απολιποπρωτεΐνες A.....	28
i. Απο A-I.....	29
ii. Απο A-II.....	31
iii. Απο A-IV.....	31
1.3.2. Απολιποπρωτεΐνες B.....	31
i. Απο B-48.....	31
ii. Απο B-100.....	32
1.3.3. Απολιποπρωτεΐνες C.....	32
1.3.4. Απολιποπρωτεΐνη E.....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ.....	34
2.1 Υπερλιποπρωτεΐναιμία τύπου I (οικογενής υπερχυλομικροναϊμία).....	35
2.2 Υπερλιποπρωτεΐναιμία τύπου IIa (οικογενής υπερχοληστερολαιμία).....	36
2.3 Υπερλιποπρωτεΐναιμία τύπου IIβ(οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία).....	37
2.4 Υπερλιποπρωτεΐναιμία τύπου III (οικογενής δυσβήταλιποπρωτεΐναιμία).....	37
2.5 Υπερλιποπρωτεΐναιμία τύπου IV (οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία).....	38
2.6 Υπερλιποπρωτεΐναιμία τύπου V.....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.....	39
3.1 Μηχανισμός σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας.....	41
3.2 Στεφανιαία νόσος.....	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ.....	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 Ω – 3 ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ.....	57

5.1	Επιδημιολογικές έρευνες των επιδράσεων των ω -3 ιχθυελαίων	58
5.2	Επίδραση των ω -3 λιπαρών οξέων στη στεφανιαία νόσο	59
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	64
	ΕΝΟΤΗΤΑ 2 : ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	66
2.1	Επιλογή ασθενών	66
2.2	Σχεδιασμός της έρευνας	67
2.3	Εργαστηριακές αναλύσεις και αρχή της μεθόδου	69
2.4	Στατιστική ανάλυση	72
	ΕΝΟΤΗΤΑ 3 : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	75
3.1	Ανακλήσεις 24ώρου και ημερολόγια καταγραφής τροφίμων	75
3.2	Απολιποπρωτείνες A-I και B	82
	ΕΝΟΤΗΤΑ 4 : ΣΥΖΗΤΗΣΗ	86
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	91
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	97
	ΟΜΑΔΑ ΣΤΑΤΙΝΩΝ (ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ)	98
	ΟΜΑΔΑ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΚΑΙ Ω -3 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ (ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ)	100
	ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	101
	ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	103

ΕΝΟΤΗΤΑ 3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1.	Πίνακας 3.1. Ομάδα στατινών: Σύγκριση ανάληψης 24ώρου και α' τμήρου ημερολογίου	75
2.	Πίνακας 3.2. Ομάδα στατινών: Σύγκριση α' και β' τμήρου ημερολογίου	76
3.	Πίνακας 3.3. Ομάδα στατινών και ω -3: Σύγκριση ανάληψης 24ώρου και α' τμήρου ημερολογίου	77
4.	Πίνακας 3.4. Ομάδα στατινών και ω -3: Σύγκριση α' και β' τμήρου ημερολογίου	78
5.	Πίνακας 3.5. Σύγκριση των ανακλήσεων 24ώρου των δύο ομάδων	79
6.	Πίνακας 3.6. Σύγκριση του α' τμήρου ημερολογίου των δύο ομάδων	80
7.	Πίνακας 3.7. Σύγκριση του β' τμήρου ημερολογίου των δύο ομάδων	81
8.	Πίνακας 3.8. Ομάδα στατινών (ανακλήσεις)	82
9.	Πίνακας 3.9. Ομάδα στατινών και ω -3 λιπαρών οξέων (ανακλήσεις)	83

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΕΝΟΤΗΤΑ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Πίνακας 1.1. Ιδιότητες και χαρακτηριστικά των λιποπρωτεϊνών.....	15
2. Πίνακας 1.2. Οι κυριότερες απολιποπρωτεΐνες στο πλάσμα.....	28
3. Πίνακας 2.1. Υπερλιποπρωτεϊναιμίες.....	35
4. Πίνακας 5.1. Πηγές και κατανομή των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων.....	57

ΕΝΟΤΗΤΑ 2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Πίνακας 2.1. Εργαστηριακές τιμές των ασθενών του δείγματος πριν την παρέμβαση.....	67
---	----

ΕΝΟΤΗΤΑ 3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Πίνακας 3.1. Ομάδα στατινών: Σύγκριση ανάκλησης 24ώρου και α' 7ήμερου ημερολογίου.....	75
2. Πίνακας 3.2. Ομάδα στατινών: Σύγκριση α' και β' 7ήμερου ημερολογίου.....	76
3. Πίνακας 3.3. Ομάδα στατινών και ω-3: Σύγκριση ανάκλησης 24ώρου και α' 7ήμερου ημερολογίου.....	77
4. Πίνακας 3.4. Ομάδα στατινών και ω-3: Σύγκριση α' και β' 7ήμερου ημερολογίου.....	78
5. Πίνακας 3.5. Σύγκριση των ανακλήσεων 24ώρου των δύο ομάδων...	79
6. Πίνακας 3.6. Σύγκριση του α'7ήμερου ημερολογίου των δύο ομάδων.	80
7. Πίνακας 3.7. Σύγκριση του β'7ήμερου ημερολογίου των δύο ομάδων.	81
8. Πίνακας 3.8. Ομάδα στατινών (μετρήσεις).....	82
9. Πίνακας 3.9. Ομάδα στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων (μετρήσεις)....	83

10. Πίνακας 3.10. Ομάδα στατινών (συγκρίσεις).....	83
11. Πίνακας 3.11. Ομάδα στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων (συγκρίσεις)...	84
12. Πίνακας 3.12. Σύγκριση των απολιποπρωτεϊνών A-I και B ανάμεσα στις δύο ομάδες (α) και (β), πριν και μετά την παρέμβαση.....	85

1. Σχήμα 1.1. Απορρόφηση των λιπών στο έντερο.....	12
--	----

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

2. Πίνακας 2.1. Δομή αποπρωτεΐνης.....	14
--	----

3. Σχήμα 2.2. Ενδογενής και εξωγενής μεταβολισμός των τριγλυκερίδων.....	20
--	----

1. Ομάδα στατινών (χαρακτηριστικά δείγματος).....	98
2. Ομάδα στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων (χαρακτηριστικά δείγματος).....	100

6. Σχήμα 3.2. Δομή του αρτηριακού τοιχώματος.....	41
---	----

7. Σχήμα 3.3. Αλληλεπίδρασης των λιποπρωτεϊνών μέσα στο αρτηριακό τοιχώμα.....	43
---	----

8. Σχήμα 3.4. Σύνθεση της υπόδεσης του ενδοθηλιακού προτύπου και της υπόδεσης της απορρόφησης λιπιδίων.....	45
--	----

9. Σχήμα 4.1. Ροή χοληστερόλης στο ήπαρ.....	51
--	----

10. Σχήμα 4.2. Φαρμακολογική ρύθμιση του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών.....	52
---	----

11. Σχήμα 4.3. Σύνθεση χοληστερόλης.....	54
--	----

ΕΝΟΤΗΤΑ 2 ΤΑΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Σχήμα 2.1. Οπτικό οπότερο μετρήσεων.....	70
---	----

2. Σχήμα 2.2. Κοefficient Ηenderson-Kendall.....	74
--	----

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ-ΣΧΗΜΑΤΩΝ

ΕΝΟΤΗΤΑ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Σχήμα 1.1. Απορρόφηση των λιπών στο έντερο.....	12
2. Σχήμα 1.2. Δομή λιποπρωτεΐνης.....	14
3. Σχήμα 1.3. Ενδογενής και εξωγενής μεταβολισμός των τριγλυκεριδίων..	20
4. Σχήμα 1.4. Προέλευση της HDL.....	24
5. Σχήμα 3.1. Εξέλιξη της αθηροσκληρυντικής βλάβης.....	39
6. Σχήμα 3.2. Δομή του αρτηριακού τοιχώματος.....	41
7. Σχήμα 3.3. Αλληλεπιδράσεις των λιποπρωτεϊνών μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα.....	43
8. Σχήμα 3.4. Σύνδεση της υπόθεσης του ενδοθηλιακού τραυματισμού και της υπόθεσης της απορρόφησης λιπιδίων.....	45
9. Σχήμα 4.1. Ροή χοληστερόλης στο ήπαρ.....	51
10. Σχήμα 4.2. Φαρμακολογική ρύθμιση του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών.....	52
11. Σχήμα 4.3. Σύνθεση χοληστερόλης.....	54

ΕΝΟΤΗΤΑ 2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Σχήμα 2.1. Οπτικό σύστημα μετρήσεων.....	70
2. Σχήμα 2.2. Καμπύλη Heideberger-Kendal.....	71

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΛΙΠΙΔΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

1.1 Γενικά

Τα λιπίδια αποτελούν ένα σημαντικό κομμάτι της καθημερινής διατροφής του ανθρώπου και μαζί με τους υδατάνθρακες και τις πρωτεΐνες χαρακτηρίζονται ως τα κύρια θρεπτικά συστατικά της τροφής. Η σημασία των λιπιδίων για τον ανθρώπινο οργανισμό είναι πολύ μεγάλη, καθώς είναι απαραίτητα για τη ζωή, αφού συμμετέχουν στο σχηματισμό των κυτταρικών μεμβρανών, στην παραγωγή ενέργειας και σε πολλές άλλες λειτουργίες. Ταυτόχρονα όμως, η υπερβολική πρόσληψή τους από τις τροφές έχει δείχθει ότι προκαλεί σημαντικές βλάβες που οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Στις δυτικές κοινωνίες, η τυπική διατροφή περιέχει καθημερινά περίπου 80-140γρ. λιπιδίων τα οποία σχεδόν στο σύνολό τους απορροφώνται από τον οργανισμό. Επειδή όμως τα λιπίδια δεν διαλύονται στο νερό και κατά συνέπεια στα υδατικά υγρά του οργανισμού (πεπτικά υγρά, αίμα κ.α.), λόγω της χημικής τους δομής, έχει δημιουργηθεί ένα πολύπλοκο σύστημα διαλυτοποίησης, μεταφοράς και απορρόφησης, με το οποίο επιτυγχάνεται η κυκλοφορία των λιπιδίων στο αίμα, καθώς και η πέψη και απορρόφησή τους, που προηγούνται χρονικά.

1.1.1 Πέψη και απορρόφηση

Τα λιπίδια της τροφής είναι στο μεγαλύτερο ποσοστό τους τα ουδέτερα λίπη ή αλλιώς τριγλυκερίδια, τα οποία αποτελούνται από ένα μόριο γλυκερόλης και τρία μόρια λιπαρών οξέων. Σε μικρότερο ποσοστό βρίσκονται στην τροφή φωσφολιπίδια, χοληστερόλη και εστέρες της χοληστερόλης.

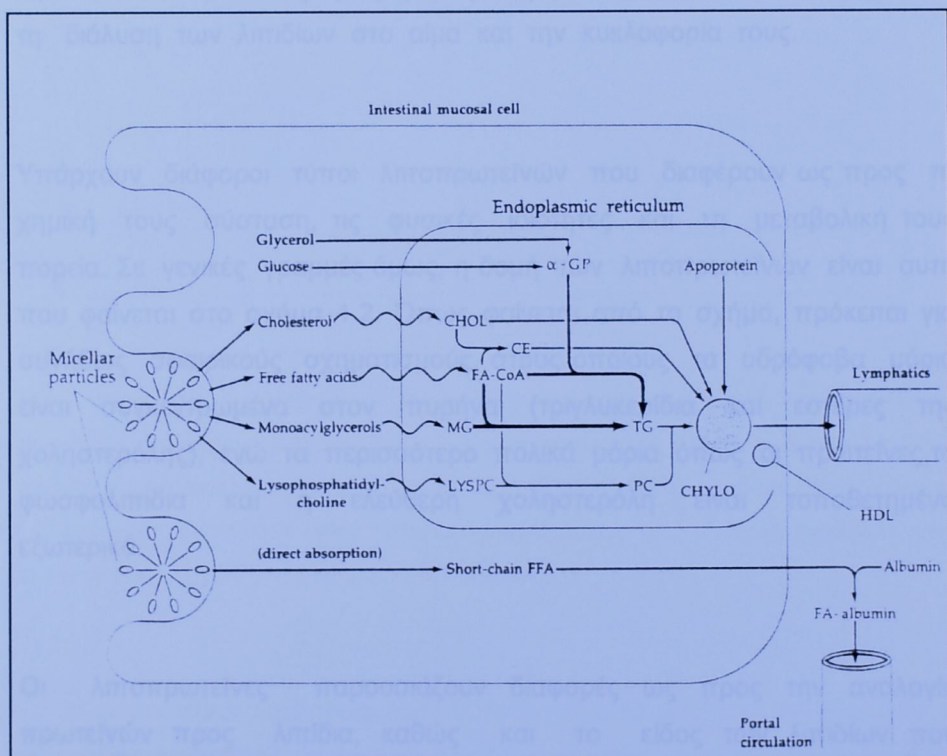
Η πέψη των λιπιδίων ξεκινάει για ένα πολύ μικρό ποσοστό τριγλυκεριδίων βραχείας αλυσού στο στόμαχο. Εκεί το ένζυμο γαστρική λιπάση υδρολύει τα λιπίδια αυτά, όμως η διεργασία αυτή είναι πολύ μικρής έκτασης και σημασίας. Ουσιαστικά η πέψη των λιπών γίνεται στο λεπτό έντερο. Αρχικά τα λιπίδια γαλακτωματοποιούνται στο δωδεκαδάκτυλο, δηλαδή διασπώνται σε

μικρότερα σταγονίδια και αναμιγνύονται με τη χολή. Η χολή αποτελείται από χολικά άλατα και λεκιθίνη. Οι ουσίες αυτές διαθέτουν στη χημική τους δομή, τόσο λιποδιαλυτό όσο και υδατοδιαλυτό τμήμα με αποτέλεσμα να διαλύονται με το λιποδιαλυτό τους τμήμα στα σταγονίδια λίπους και με το πολικό τους τμήμα στο υγρό περιβάλλον του εντέρου. Με αυτό τον τρόπο μειώνεται η επιφανειακή τάση των λιποσταγονιδίων, γίνεται πιο εύκολος ο «τεμαχισμός» τους σε μικρότερα σταγονίδια και ταχύτερη και σε μεγαλύτερη έκταση η δράση των πεπτικών ενζύμων. Επειδή τα ένζυμα αυτά είναι λιποδιαλυτά δρουν μόνο στην επιφάνεια των λιποσταγονιδίων. Έτσι, όσο πιο μικρά είναι τα σταγονίδια, τόσο πιο μεγάλη είναι η συνολική τους επιφάνεια και τόσο πιο εκτεταμένη η δράση των πεπτικών ενζύμων.

Η πέψη των τριγλυκεριδίων γίνεται από το ένζυμο παγκρεατική λιπάση και οδηγεί στο σχηματισμό 2 μονογλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η πέψη των εστέρων της χοληστερόλης γίνεται από την υδρολάση της χοληστερόλης και των φωσφολιπιδίων από τη φωσφολιπάση A2. Το αποτέλεσμα της πέψης είναι ο σχηματισμός χοληστερόλης και λιπαρών οξέων. Επειδή όμως οι αντιδράσεις αυτές είναι αμφίδρομες και εύκολα αναστρέψιμες, τα χολικά άλατα απομακρύνουν τα προϊόντα της πέψης με τη δημιουργία των μικκυλίων. Τα μικκύλια, είναι μικροί σφαιρικοί σχηματισμοί από 20-40 μόρια χολικών αλάτων στα οποία οι πολικές ομάδες έχουν τοποθετηθεί εξωτερικά και οι λιποδιαλυτές ομάδες εσωτερικά. Αμέσως μετά την πέψη των λιποσταγονιδίων, τα μονογλυκερίδια, τα λιπαρά οξέα και η χοληστερόλη, διαλύονται στον λιπαρό πυρήνα των μικκυλίων και μεταφέρονται στις ψηκτροειδείς παρυφές των επιθηλιακών κυττάρων του λεπτού εντέρου. Εκεί διαλύονται στις μεμβράνες των κυττάρων, ενώ τα χολικά άλατα ελευθερώνονται κι επιστρέφουν στον αυλό του εντέρου, όπου συνεχίζουν τη δράση τους. Είναι χαρακτηριστικό ότι παρουσία των χολικών αλάτων απορροφάται το 97% του λίπους της τροφής, ενώ απουσία αυτών η απορρόφηση, δεν υπερβαίνει το 50-60%.

Μετά την είσοδο στα επιθηλιακά κύτταρα των προϊόντων της πέψης, αυτά μεταφέρονται στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο και ανασυντίθενται σε τριγλυκερίδια (σχήμα 1.1). Τα τριγλυκερίδια αυτά μαζί με χοληστερόλη,

απολιποπρωτεΐνη B-48 και φωσfolιπίδια που απορροφήθηκαν ή που συντέθηκαν ενδοκυτταρικά, σχηματίζουν τα χυλομικρά τα οποία στη συνέχεια μέσω της λέμφου θα περάσουν στην κυκλοφορία. Δε συμβαίνει όμως το ίδιο για τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, τα οποία απορροφώνται απευθείας προς το αίμα της πυλαίας φλέβας χωρίς την ανασύνθεσή τους σε τριγλυκερίδια. Αυτό συμβαίνει, γιατί τα λιπαρά αυτά οξέα, είναι πιο υδατοδιαλυτά και διαχέονται ευκολότερα στο αίμα των αγγείων των εντερικών λαχνών.



Σχήμα 1.1: Απορρόφηση των λιπών στο έντερο(2).

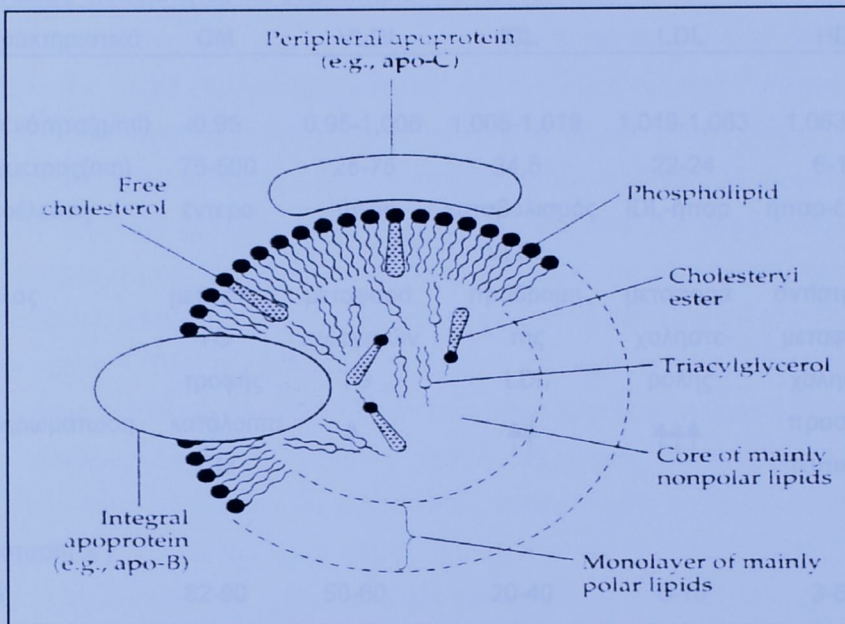
Intestinal mucosal cell: κύτταρο του εντερικού βλεννογόνου, endoplasmic reticulum: ενδοπλασματικό δίκτυο, micellar particles: μικκύλια, glycerol: γλυκερόλη, glucose: γλυκόζη, cholesterol: χοληστερόλη, free fatty acids: ελεύθερα λιπαρά οξέα, monoacylglycerols: μονογλυκερίδια, lysophosphatidyl choline: λυσοφωσφατιδυλοχολίνη, short chain fatty acids: λιπαρά οξέα μικρής αλύσου, apoprotein: αποπρωτεΐνη, chylo: χυλομικρό, lymphatics: λέμφος, portal circulation: πυλαία κυκλοφορία, albumin: αλβουμίνη.

1.2 Λιποπρωτεΐνες

Οι λιποπρωτεΐνες, είναι ετερογενή μόρια λιπιδίων και πρωτεϊνών. Ο βασικός ρόλος τους είναι η μεταφορά των λιπιδίων του οργανισμού από ιστό σε ιστό, ώστε να ικανοποιούνται διαρκώς οι ανάγκες των διαφόρων κυττάρων σε λιπίδια. Η μεγάλη σημασία τους έγκειται στο γεγονός ότι τα λιπίδια είναι αδιάλυτα στο υδατικό περιβάλλον. Απουσία ενός συστήματος διαλυτοποίησης θα οδηγούσε σε αδυναμία μεταφοράς τους, στέρηση των ιστών από λιπίδια και πιθανή συσσώρευσή τους ως αδιάλυτα μόρια στο αίμα. Οι λιποπρωτεΐνες όμως με τη δομή τους, ουσιαστικά επιτυγχάνουν τη διάλυση των λιπιδίων στο αίμα και την κυκλοφορία τους.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι λιποπρωτεϊνών που διαφέρουν ως προς τη χημική τους σύσταση, τις φυσικές ιδιότητες και τη μεταβολική τους πορεία. Σε γενικές γραμμές όμως, η δομή των λιποπρωτεϊνών είναι αυτή που φαίνεται στο σχήμα 1.2. Όπως φαίνεται από το σχήμα, πρόκειται για συνήθως σφαιρικούς σχηματισμούς, στους οποίους τα υδρόφοβα μόρια είναι συγκεντρωμένα στον πυρήνα (τριγλυκερίδια και εστέρες της χοληστερόλης), ενώ τα περισσότερο πολικά μόρια όπως οι πρωτεΐνες, τα φωσfolιπίδια και η ελεύθερη χοληστερόλη είναι τοποθετημένα εξωτερικά.

Οι λιποπρωτεΐνες παρουσιάζουν διαφορές ως προς την αναλογία πρωτεϊνών προς λιπίδια, καθώς και το είδος των λιπιδίων που περιέχουν. Οι διαφορές αυτές οδηγούν σε σημαντικές διακυμάνσεις στην πυκνότητα των μορίων των διαφόρων λιποπρωτεϊνών, γεγονός που αποτέλεσε και το βασικό κριτήριο της ταξινόμησής και κατηγοριοποίησης τους.



Σχήμα 1.2 : Δομή λιποπρωτεΐνης(2).

Free cholesterol: ελεύθερη χοληστερόλη, integral apoprotein: αναπόσπαστη πρωτεΐνη, monolayer of mainly polar lipids: απλό στρώμα κυρίως πολικών λιπιδίων, core of mainly nonpolar lipids: πυρήνας κυρίως μη πολικών λιπιδίων, triacylglycerol: τριγλυκερίδια, cholesteryl ester: εστέρας χοληστερόλης, phospholipid: φωσφολιπίδιο, peripheral apoprotein: περιφερική αποπρωτεΐνη.

Οι διάφοροι τύποι λιποπρωτεϊνών ξεκινώντας από αυτές με τη χαμηλότερη πυκνότητα προς αυτό με την υψηλότερη πυκνότητα, είναι: τα χυλομικρά (CM) που συντίθενται στο έντερο, οι λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) που συντίθενται στο ήπαρ, οι λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL) που προέρχονται από το μεταβολισμό των VLDL και δεν παίζουν ιδιαίτερο ρόλο, οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) που είναι το τελικό προϊόν του καταβολισμού των VLDL και οι λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL). Στον πίνακα 1, αναλύονται τα χαρακτηριστικά των διαφόρων λιποπρωτεϊνών.

Πίνακας 1.1.Ιδιότητες και χαρακτηριστικά των λιποπρωτεϊνών

Χαρακτηριστικά	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Πυκνότητα(g/ml)	<0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,21
Διάμετρος(nm)	75-500	25-75	24,5	22-24	6-14
Προέλευση	έντερο	ήπαρ	καταβολισμός VLDL	IDL-ήπαρ	ήπαρ-έντερο
Ρόλος	μεταφορά TG τροφής	μεταφορά ενδογενών TG	πρόδρομη της LDL	μεταφορά χοληστε- ρόλης	αντίστροφη μεταφορά χοληστ.
Αθηρωμάτωση	κατάλοιπα CM	↑	↑↑	↑↑↑	προστα- τευτική
Σύσταση(%)					
TG	82-90	50-60	20-40	6-10	3-6
C	2-9	6-12	30-35	35-50	2-19
PL	3-8	16-20	20	15-25	20-30
CE	3-4	14-16		35-45	12-18
Πρωτεΐνες(%)	2	8-10	10-15	21-25	25-50
	A-I,A-II	B-100	B-100	B-100	C(I-II-III)
	B-48	C(I-II-III)	E	E	A-I,A-II
	C(I-II-III)	E			E,D
	E	A-I,A-II			

CM:χυλομικρά, VLDL:λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας, IDL: λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας, LDL: λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, HDL: λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας, TG:τριγλυκερίδια, C:χοληστερόλη, PL:φωσφολιπίδια, CE:εστέρες χοληστερόλης.

1.2.1. Χυλομικρά

Τα χυλομικρά είναι οι μεγαλύτερες σε μέγεθος λιποπρωτεΐνες του οργανισμού και περιέχουν περισσότερα τριγλυκερίδια και λιγότερες πρωτεΐνες από οποιαδήποτε άλλη λιποπρωτεΐνη.Τα χυλομικρά συντίθενται στο έντερο και ο βασικός τους ρόλος είναι η μεταφορά των λιπιδίων της τροφής από το έντερο

όπου γίνεται η πέψη και η απορρόφηση, στους περιφερικούς ιστούς και στο ήπαρ.

Η κυριότερη πρωτεΐνη των χυλομικρών είναι η απολιποπρωτεΐνη B-48 (apo B-48). Το μόριό της συντίθεται στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου και στη συνέχεια γλυκοζυλιώνεται στο σύστημα Golgi. Εκεί γίνεται και η προσθήκη τριγλυκεριδίων, φωσφολιπιδίων και εστέρων της χοληστερόλης που προέρχονται από την πέψη των λιπών της τροφής, οπότε σχηματίζεται ένα εκκριτικό μόριο (το χυλομικρό), το οποίο μεταφέρεται στην επιφάνεια του κυττάρου με σκοπό την έκκριση στη λεμφική κυκλοφορία. Το μόριο αυτό περιέχει σε μικρότερη συγκέντρωση απολιποπρωτεΐνη apoA-I, η οποία επίσης συντίθεται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου. Διάφορες έρευνες έχουν δείξει πως τα χυλομικρά που εκκρίνονται από το έντερο, είναι δυνατό να περιέχουν είτε apoB-48, είτε apoB-100 απολιποπρωτεΐνες(3), οι οποίες παράγονται σε ένα πολύ μικρό βαθμό και στο έντερο(70). Οι απολιποπρωτεΐνες apoB-48 όμως, είναι χαρακτηριστικές για τα χυλομικρά και τα συνοδεύουν καθ' όλη τη μεταβολική τους πορεία, αφού δεν παίρνουν μέρος σε διαδικασίες ανταλλαγής με άλλες λιποπρωτεΐνες.

Τα χυλομικρά εισέρχονται στην κυκλοφορία από το θωρακικό πόρο και ξεκινούν μία σειρά αλληλεπιδράσεων με άλλες λιποπρωτεΐνες. Κυρίως αλληλεπιδρούν με τις HDL, από τις οποίες προσλαμβάνουν apoA-IV και apoC λιποπρωτεΐνες(κυρίως C-II), ενώ παράλληλα χάνουν προς αυτές apoA-I και φωσφολιπίδια. Ακόμα, τα χυλομικρά προσλαμβάνουν την απολιποπρωτεΐνη apo-E από το ήπαρ ή το έντερο ή και άλλους ιστούς παραγωγής της, όπως ο εγκέφαλος, οι νεφροί και οι πνεύμονες, καθώς κι από τις HDL λιποπρωτεΐνες. Ίσως όμως από τις σημαντικότερες αλληλεπιδράσεις των χυλομικρών με τις HDL, είναι το φαινόμενο της ουδέτερης ανταλλαγής λιπιδίων. Τριγλυκερίδια μεταφέρονται στις HDL από τα χυλομικρά σε ανταλλαγή εστέρων της χοληστερόλης που μετακινούνται από τις HDL προς την αντίθετη κατεύθυνση. Η μεταφορά αυτή, γίνεται δυνατή με τη συμβολή μιας πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων της χοληστερόλης, της CETP(Cholesteryl- Ester Transfer Protein). Για κάθε μόριο εστέρα της χοληστερόλης που μεταφέρεται, ένα μόριο τριγλυκεριδίου μεταφέρεται προς την αντίθετη κατεύθυνση(4).

Τα ώριμα χυλομικρά στη συνέχεια, μεταναστεύουν στην επιφάνεια των τριχοειδικών αγγείων, όπου η apo C-II ενεργοποιεί το ένζυμο λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL). Το ένζυμο αυτό παράγεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων των αγγείων πολλών ιστών, κυρίως του καρδιακού και του σκελετικού μυός. Ο ρόλος της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης είναι να μεταβολίζει τα τριγλυκερίδια του πυρήνα των χυλομικρών σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, μπορούν στη συνέχεια να περάσουν εύκολα μέσα από τις μεμβράνες των κυττάρων και να χρησιμοποιηθούν για την παροχή ενέργειας. Η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων των χυλομικρών τερματίζει όταν το 70-90% των τριγλυκεριδίων έχει υδρολυθεί(5). Σ' αυτή τη φάση, τα χυλομικρά έχουν συρρικνωθεί και παράλληλα έχει αυξηθεί η πυκνότητά τους (λόγω αυξημένης συγκέντρωσης χοληστερόλης στο μόριο). Τα αυξημένα ποσά χοληστερόλης εμποδίζουν την αλληλεπίδραση χυλομικρών και LPL, οπότε σταματάει η υδρόλυση του μορίου. Η συρρίκνωση αυτή του χυλομικρού οδηγεί στην απώλεια ελεύθερης χοληστερόλης, φωσφολιπιδίων και apo C προς τις HDL με αποτέλεσμα την δημιουργία καταλοίπων των χυλομικρών και την αύξηση της συνολικής μάζας των HDL μορίων(4).

Η μεταβολική πορεία των χυλομικρών που ονομάζεται και εξωγενής πορεία, λόγω του ότι μεταφέρει τα λιπίδια που προέρχονται από τις τροφές, τελειώνει όταν τα κατάλοιπα αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς της apo E (ή υποδοχείς των καταλοίπων) στο ήπαρ και από τους υποδοχείς apo B-100/E που βρίσκονται στα περισσότερα κύτταρα του οργανισμού, και απορροφώνται απ' αυτά. Στο ήπαρ το ένζυμο ηπατική λιπάση υδρολύει τα κατάλοιπα των χυλομικρών ακόμη περισσότερο, προτού αυτά συνδεθούν με τον υποδοχέα της apo E. Τα δύο αυτά είδη των υποδοχέων διαφέρουν μεταξύ τους και στο γεγονός ότι είναι δυνατό η apo C-III να εμποδίσει την πρόσληψη των καταλοίπων των χυλομικρών από το ήπαρ, αφού περιβάλλει την περιοχή της apo E και εμποδίζει την αναγνώρισή της από τον αντίστοιχο υποδοχέα. Ο υποδοχέας όμως της apo E, υπερτερεί του υποδοχέα apo B100/E, αφού δεν υπόκειται σε μηχανισμούς ανάδρασης.

1.2.2. VLDL (IDL)

Οι VLDL λιποπρωτεΐνες αποτελούν, μετά τα χυλομικρά, τη δεύτερη πηγή τριγλυκεριδίων στον οργανισμό και παρουσιάζουν μεγάλη συγγένεια προς αυτά. Το μόριό τους εμφανίζει μικρότερη διάμετρο απ' ότι των χυλομικρών και χαμηλότερη αναλογία λιπιδίων/πρωτεΐνης. Η κυριότερες όμως διαφορές των δύο τύπων λιποπρωτεϊνών, είναι: α)το γεγονός ότι η κυριότερη λιποπρωτεΐνη των VLDL είναι η apo B-100 κι όχι η apo B-48, και β)ότι η πορεία των VLDL ξεκινάει και τελειώνει στο ήπαρ και γι' αυτό ονομάζεται και ενδογενής πορεία. Εξάλλου ο κύριος ρόλος των VLDL, είναι η μεταφορά των ενδογενών τριγλυκεριδίων στο αίμα.

Το ήπαρ προσλαμβάνει ελεύθερα λιπαρά οξέα από τα κατάλοιπα των χυλομικρών, ενώ ταυτόχρονα μετατρέπει την περίσσεια των θερμίδων που προέρχονται από τους υδατάνθρακες, τις πρωτεΐνες και το αλκοόλ σε ελεύθερα λιπαρά οξέα. Τα οξέα αυτά εστεροποιούνται σε τριγλυκερίδια και με την προσθήκη εστέρων της χοληστερόλης, φωσφολιπιδίων, ελεύθερης χοληστερόλης, apo E και κυρίως apo B-100 το ήπαρ επιτυγχάνει τη σύνθεση και απελευθέρωση των λιποπρωτεϊνών VLDL.

Οι VLDL εκκρίνονται από το ήπαρ σε δύο μεγέθη, τις VLDL 1 και 2. Οι VLDL₁, είναι οι μεγαλύτερες σε μέγεθος και οι πιο πλούσιες σε μόρια τριγλυκεριδίων. Οι λιποπρωτεΐνες αυτές έχει βρεθεί ότι μεταβολίζονται σε μικρές και μεγάλης πυκνότητας LDL λιποπρωτεΐνες, οι οποίες θεωρούνται ιδιαίτερα αθηρογόνες. Οι VLDL₂, είναι μικρότερες σε μέγεθος και περιέχουν λιγότερα τριγλυκερίδια, ενώ μεταβολίζονται σε μεγάλες και ελαφριές LDL λιποπρωτεΐνες, οι οποίες δεν θεωρούνται τόσο αθηρογόνες όσο οι μικρότερες και πυκνότερες. Η εξήγηση του φαινομένου αυτού στηρίζεται στο γεγονός ότι οι μεγάλες VLDL έχουν την ιδιότητα να ανταλλάσσουν με τις HDL μεγαλύτερες ποσότητες τριγλυκεριδίων, με εστέρες της χοληστερόλης, απ' ότι οι μικρότερες VLDL. Έτσι σταδιακά γίνονται όλο και πιο πλούσιες σε εστέρες της χοληστερόλης, οπότε η μετέπειτα μετατροπή τους σε LDL δίνει μόρια πυκνά, πλούσια σε χοληστερόλη. Διάφορες έρευνες έχουν δείξει πως οι μεγαλύτερες VLDL λιποπρωτεΐνες περιέχουν περισσότερα μόρια apo E συγκριτικά με τις

μικρότερες, οι οποίες είναι δυνατό να μην περιέχουν καθόλου apo E. Αυτή θεωρείται και η πιο ικανοποιητική εξήγηση για το γεγονός ότι οι μεγάλες VLDL έχουν την προδιάθεση για ηπατική απομάκρυνση από το πλάσμα, χωρίς μετατροπή τους σε LDL(6).

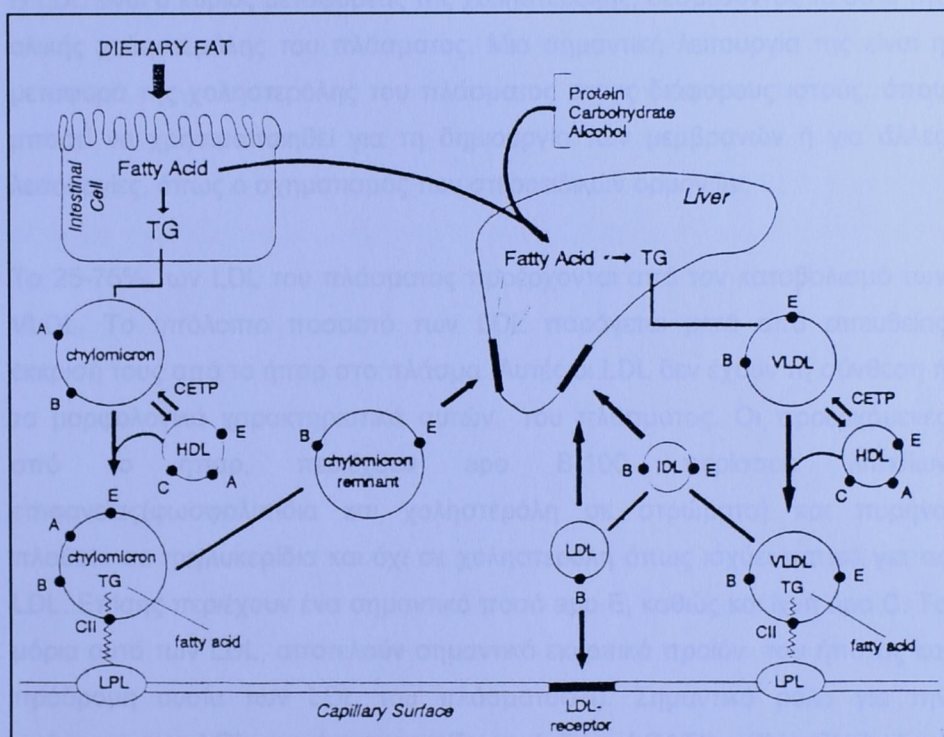
Ο μεταβολισμός των VLDL, ξεκινάει με τη μεταφορά από τις HDL, των πρωτεϊνών apo E και apo C και με την απώλεια των λιπιδίων της επιφάνειας του μορίου των VLDL, των πρωτεϊνών, καθώς και των λιπιδίων του πυρήνα προς τις HDL. Εδώ περιλαμβάνεται και η ανταλλαγή τριγλυκεριδίων από τις VLDL, με χοληστερόλη από τις HDL, σύμφωνα με την ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων. Σ' αυτή τη φάση, πραγματοποιείται και η εστεροποίηση της ελεύθερης χοληστερόλης, στο μόριο της HDL. Επειδή το ήπαρ δεν εστεροποιεί τη χοληστερόλη, καθοδηγεί τα μόρια της ελεύθερης χοληστερόλης στις VLDL, τα οποία μετά τον καταβολισμό της λιποπρωτεΐνης, μεταφέρονται στις HDL. Εκεί εστεροποιούνται και στη συνέχεια επιστρέφουν είτε στις IDL, είτε στα κατάλοιπα των χυλομικρών, μέσω της ουδέτερης ανταλλαγής λιπιδίων, οπότε θα καταλήξουν πάλι στο ήπαρ.

Ο καταβολισμός των VLDL τελειώνει με την ενεργοποίηση του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση από την apo C-II. Έτσι ξεκινάει η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων της VLDL που θα οδηγήσει στη συρρίκνωση του μορίου και στη δημιουργία ενός άλλου μορίου ενδιάμεσης πυκνότητας(κατάλοιπο της VLDL), της λιποπρωτεΐνης IDL.

Η IDL είναι μια λιποπρωτεΐνη μικρότερη σε μέγεθος από την VLDL, που περιέχει χαμηλότερη αναλογία λιπιδίων/πρωτεΐνης, δηλαδή έχει μεγαλύτερη πυκνότητα. Αποτελείται από τριγλυκερίδια, χοληστερόλη, φωσφολιπίδια, εστέρες της χοληστερόλης, apo E και apo B-100. Δεν έχει ιδιαίτερο ρόλο, αποτελεί όμως τον προπομπό της λιποπρωτεΐνης LDL.

Ένα μέρος των IDL, απορροφώνται από το ήπαρ μέσω των B/E υποδοχέων. Οι υπόλοιπες IDL, μετατρέπονται σε LDL με τη δράση του ενζύμου ηπατική λιπάση. Το ένζυμο αυτό, υδrolύει τα τριγλυκερίδια του μορίου και ενεργοποιείται από τον υποδοχέα της apo E. Έτσι, το μόριο της IDL μικραίνει

σε μέγεθος ακόμη περισσότερο, γίνεται φτωχότερο σε τριγλυκερίδια και πιο πυκνό ως προς την συγκέντρωση της χοληστερόλης που περιέχει και σταδιακά μετατρέπεται σε LDL λιποπρωτεΐνη(σχήμα 1.3).



Σχήμα 1.3 : Ενδογενής και εξωγενής μεταβολισμός των τριγλυκεριδίων(4).

Dietary fat: διαιτητικό λίπος, fatty acid: λιπαρά οξέα, intestinal cell: εντεροκύτταρο, chylomicron: χυλομικρό, chylomicron remnant: κατάλοιπο χυλομικρού, protein: πρωτεΐνη, carbohydrate: υδατάνθρακας, alcohol: αλκοόλ, receptor: υποδοχέας, capillary surface: επιφάνεια τριχοειδούς.

1.2.3. LDL

Η LDL λιποπρωτεΐνη, είναι το τελικό προϊόν του καταβολισμού της VLDL. Η σύνθεσή της είναι παρόμοια με αυτή της VLDL και της IDL, καθώς περιέχει τριγλυκερίδια, χοληστερόλη, φωσφολιπίδια και απόλιποπρωτεΐνες αρo B-100

και apo E(σε μικρές ποσότητες). Το μεγαλύτερο ποσοστό όμως από τα λιπίδια που περιέχει, είναι χοληστερόλη κι όχι τριγλυκερίδια όπως συμβαίνει στις άλλες δύο λιποπρωτεΐνες.

Η LDL είναι ο κύριος μεταφορέας της χοληστερόλης, δεσμεύοντας το 60% της ολικής χοληστερόλης του πλάσματος. Μια σημαντική λειτουργία της είναι η μεταφορά της χοληστερόλης του πλάσματος στους διάφορους ιστούς, όπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία των μεμβρανών ή για άλλες λειτουργίες, όπως ο σχηματισμός των στεροειδικών ορμονών.

Το 25-75% των LDL του πλάσματος προέρχονται από τον καταβολισμό των VLDL. Το υπόλοιπο ποσοστό των LDL παράγεται μετά από απευθείας έκκρισή τους από το ήπαρ στο πλάσμα. Αυτές οι LDL δεν έχουν τη σύνθεση ή τα μορφολογικά χαρακτηριστικά αυτών του πλάσματος. Οι προερχόμενες από το ήπαρ, περιέχουν apo B-100, περίσσεια λιπιδίων επιφανείας(φωσfolιπίδια και χοληστερόλη σε στρώματα) και πυρήνα πλούσιο σε τριγλυκερίδια και όχι σε χοληστερόλη όπως ισχύει τυπικά για τις LDL. Επίσης περιέχουν ένα σημαντικό ποσό apo E, καθώς και ίχνη apo C. Τα μόρια αυτά των LDL, αποτελούν σημαντικό εκκριτικό προϊόν του ήπατος και πρόδρομη ουσία των LDL του πλάσματος(6). Σημαντικό ρόλο για την ωρίμανση των LDL του ήπατος παίζει το ένζυμο LCAT(Lecithin Cholesterol Acyl Transferase), η λεκιθίνο χοληστερίνο ακυλοτρανσφεράση, το οποίο είναι υπεύθυνο για την εστεροποίηση της χοληστερόλης. Έτσι η LCAT χρησιμοποιεί την περίσσεια των λιπιδίων επιφανείας για την παραγωγή εστέρων της χοληστερόλης, μετά από την μεταφορά τους στις HDL λιποπρωτεΐνες.

Έχουν βρεθεί διάφορα μεγέθη LDL στο πλάσμα. Τα κυριότερα απ' αυτά είναι τρία: η LDL I, που είναι η μεγαλύτερη σε μέγεθος και λιγότερο αθηρογόνος, η LDL II με ενδιάμεσο μέγεθος και η μικρή και πυκνή LDL III, η οποία είναι πλούσια σε apo B, φτωχή σε εστέρες της χοληστερόλης και θεωρείται ιδιαίτερα αθηρογόνος.

Οι LDL λιποπρωτεΐνες εισέρχονται στα κύτταρα των ιστών για να εναποθέσουν την χοληστερόλη που μεταφέρουν, κυρίως με ενδοκύττωση μέσω των LDL υποδοχέων ή αλλιώς των apo B/E υποδοχέων. Το 50% περίπου αυτών των υποδοχέων εντοπίζονται στο ήπαρ, ενώ είναι δυνατό να παρατηρηθούν στους περισσότερους ιστούς. Το ήπαρ απομακρύνει τα 2/3 των LDL από το πλάσμα και το 80-90% αυτών γίνεται μέσω των LDL υποδοχέων. Όμως ο υποδοχέας apoB/E υπόκειται σε μηχανισμούς ανάδρασης και στο ήπαρ ανταγωνίζεται την έκφραση του υποδοχέα αυτού η χοληστερόλη που απελευθερώνεται από την λυσοσωματική πέψη των IDL. Γι αυτό το λόγο υπάρχει και δεύτερος μηχανισμός εισόδου της LDL στο κύτταρο απουσία υποδοχέων. Ο μηχανισμός αυτός στηρίζεται στο γεγονός ότι η σύσταση της LDL είναι παρόμοια αυτής των κυτταρικών μεμβρανών οπότε με σύντηξη είναι εύκολη η εισροή της λιποπρωτεΐνης στο κύτταρο και παράλληλα είναι ελεύθερη μηχανισμών ανάδρασης.

1.2.4. HDL

Η HDL είναι η μικρότερη λιποπρωτεΐνη που κυκλοφορεί στον οργανισμό. Παρά το μέγεθός της όμως, μεταφέρει περίπου το 20-30% της ολικής χοληστερόλης του πλάσματος στον πυρήνα της, κυρίως με την εστεροποιημένη μορφή της.

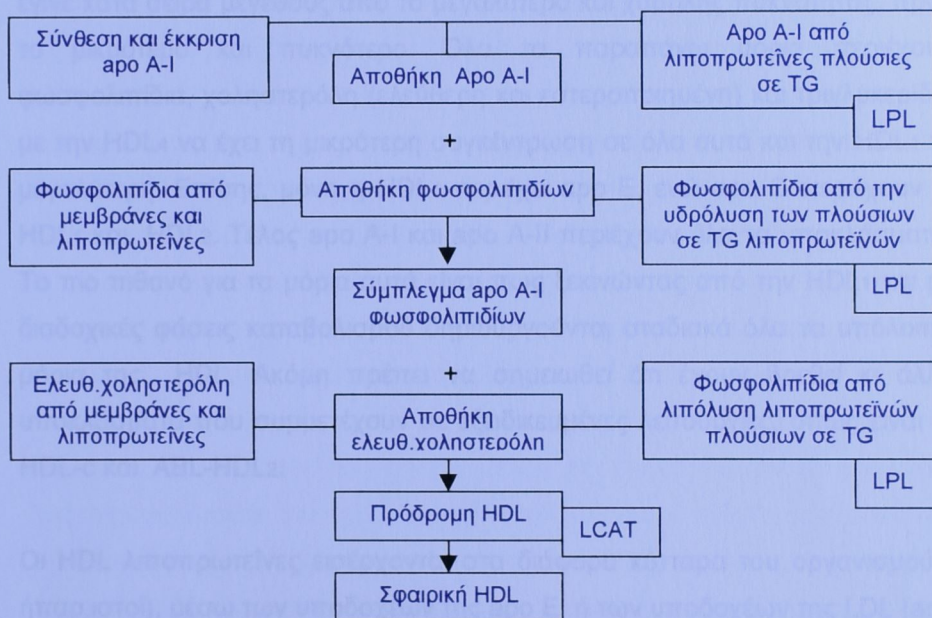
Ο ρόλος της HDL είναι ιδιαίτερα σημαντικός για το μεταβολισμό των λιπιδίων, αφού συμμετέχει σε μεγάλο αριθμό αντιδράσεων και αλληλεπιδρά με όλες τις άλλες λιποπρωτεΐνες, με παράγοντες του πλάσματος και με ιστούς, παίζοντας ένα ρόλο ρυθμιστή στην οργάνωση του μεταβολικού αυτού συστήματος. Η κυριότερη ίσως λειτουργία της είναι η απομάκρυνση της μη εστεροποιημένης χοληστερόλης από τους εξωηπατικούς ιστούς και από άλλες λιποπρωτεΐνες όπου συσσωρεύονται και η επιστροφή τους στο ήπαρ άμεσα (μέσω HDL), ή έμμεσα (μέσω LDL, IDL και CM), ώστε να απεκκριθούν με τη χολή. Η πορεία αυτή έχει ονομαστεί «αντίστροφο σύστημα μεταφοράς χοληστερόλης» και έχει βαρύνουσα σημασία για την προστασία από το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας στα αγγεία. Επίσης η HDL χρησιμεύει για την εστεροποίηση της ελεύθερης χοληστερόλης, αφού περιέχει σε

σημαντική συγκέντρωση από A-1 που είναι συμπαράγοντας του ενζύμου που την εστεροποιεί (LCAT). Τέλος, η HDL λειτουργεί ως αποθήκη απολιποπρωτεϊνών οι οποίες είναι απαραίτητες για το μεταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών.

Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της λιποπρωτεΐνης αυτής, είναι ο μηχανισμός με τον οποίο ανακυκλώνεται προκειμένου να αντεπεξέλθει στις πολλές και σημαντικές λειτουργίες της. Έχει βρεθεί πως ένα λιποπρωτεϊνικό μόριο LDL μεταφέρει περίπου 1500mg χοληστερόλης, ενώ το αντίστοιχο μόριο HDL, επιστρέφει στο ήπαρ 165mg. Είναι φανερό πως υπάρχει μηχανισμός με τον οποίο εξασφαλίζεται η επάρκεια της HDL για τις λειτουργίες του οργανισμού. Σημειώνεται πως υπάρχουν 10-20 φορές περισσότερα μόρια HDL σε όλα τα υγρά του οργανισμού, απ' ό,τι το συνολικό ποσό όλων των άλλων λιποπρωτεϊνών μαζί. Εκτός αυτού, το σύστημα ανακύκλωσης της HDL περιλαμβάνει τη σταδιακή πλήρωση του μορίου με εστέρες της χοληστερόλης με τη βοήθεια της LCAT και ακολούθως την κένωσή του μετά από την αλληλεπίδρασή του με το ήπαρ, ή με άλλες λιποπρωτεΐνες, οπότε το μόριο απελευθερώνεται και πάλι στην κυκλοφορία έτοιμο να δεχτεί νέα μόρια εστέρων της χοληστερόλης. Κατ' αυτό τον τρόπο, το μόριο της HDL μεταφέρει περισσότερους εστέρες της χοληστερόλης κατά τη διάρκεια ενός χρονικού διαστήματος συγκριτικά με τις άλλες λιποπρωτεΐνες, παρά το γεγονός ότι η σύγκριση ανά μόριο σε μια δεδομένη στιγμή δεν ευνοεί τις HDL.

Οι HDL λιποπρωτεΐνες παράγονται στο έντερο και στο ήπαρ σε μια πρώιμη μορφή που διαφέρει αρκετά από αυτές που κυκλοφορούν στο αίμα. Οι HDL αυτές ονομάζονται γηγενείς, έχουν δισκοειδές σχήμα και αποτελούνται από φωσφολιπίδια, απολιποπρωτεΐνες(A-I,A-II,E και C) και μικρά ποσά ελεύθερης χοληστερόλης. Πρέπει να σημειωθεί το γεγονός πως η κύρια απόλιποπρωτεΐνη για τα μόρια που προέρχονται από το ήπαρ είναι η από E και γι' αυτά που προέρχονται από το έντερο είναι η από A-I(7). Οι πρωτεΐνες προέρχονται από ενδογενή σύνθεσή τους στο ήπαρ ή στο έντερο, καθώς και από την λιπολυτική διαδικασία άλλων λιποπρωτεϊνών (σχήμα 1.4). Τα φωσφολιπίδια και η χοληστερόλη προέρχονται από τις διάφορες βιολογικές μεμβράνες και τις άλλες λιποπρωτεΐνες, καθώς και από την λιπόλυση των

πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Στη συνέχεια, η μετατροπή των δισκοειδών HDL σε σφαιρικές είναι αποτέλεσμα της δράσης της LCAT, κατά την οποία τα γηγενή μόρια εμπλουτίζονται με χοληστερόλη (που η LCAT εστεροποιεί), αλλά και με φωσfolιπίδια, τριγλυκερίδια και άλλες απολιποπρωτεΐνες.



Σχήμα 1.4 : Προέλευση της HDL(7)

Τελικά το ώριμο μόριο της HDL αποτελείται από φωσfolιπίδια(αυτά που παραλαμβάνουν από τις γηγενείς HDL και τα γηγενή CM, καθώς και αυτά που προσλαμβάνουν από τη λιπόλυση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών), ελεύθερη χοληστερόλη (που παίρνουν από γηγενή σωματίδια, λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια που λιπολύονται και από μεμβράνες κυττάρων), εστέρες της χοληστερόλης (τους οποίους δίνει σε άλλα μόρια μονόδρομα ή σε ανταλλαγή με τριγλυκερίδια), τριγλυκερίδια (σχεδόν αποκλειστικά από την ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων) και τέλος από απολιποπρωτεΐνες(A-I,A-II,A-IV,C-I,C-II,C-III,D,E,F). Επίσης η HDL

μεταφέρει πολλές άλλες πρωτείνες συμπεριλαμβανομένης της: LCAT πρωτεΐνης, της πρωτεΐνης μεταφοράς λιπιδίων, της AA αμυλοειδικής πρωτεΐνης και της b-γλυκοπρωτεΐνης-I(7).

Έχουν βρεθεί διάφορα υποκλάσματα της HDL με σημαντικές διαφοροποιήσεις τόσο στο μέγεθος όσο και στη σύνθεσή τους. Τα κυριότερα υποκλάσματα είναι τέσσερα: HDL₁, HDL₂, HDL₃ και HDL₄. Η αρίθμηση του έγινε κατά σειρά μεγέθους από το μεγαλύτερο και χαμηλής πυκνότητας, προς το μικρότερο και πυκνότερο. Όλα τα παραπάνω μόρια περιέχουν φωσφολιπίδια, χοληστερόλη (ελεύθερη και εστεροποιημένη) και τριγλυκερίδια με την HDL₄ να έχει τη μικρότερη συγκέντρωση σε όλα αυτά και την HDL₁ τη μεγαλύτερη. Επίσης, μόνο η HDL₁ περιέχει apo E, ενώ apo C περιέχουν οι HDL₁ και HDL₂. Τέλος apo A-I και apo A-II περιέχουν όλα τα υποκλάσματα. Το πιο πιθανό για τα μόρια αυτά είναι πως ξεκινώντας από την HDL₁ και με διαδοχικές φάσεις καταβολισμού δημιουργούνται σταδιακά όλα τα υπόλοιπα μόρια της HDL. Ακόμη πρέπει να σημειωθεί ότι έχουν βρεθεί κι άλλα υποκλάσματα που συμμετέχουν σε εξειδικευμένες λειτουργίες, όπως είναι οι HDL-c και ABL-HDL₂.

Οι HDL λιποπρωτεΐνες εισέρχονται στα διάφορα κύτταρα του οργανισμού (ήπαρ,ιστοί), μέσω των υποδοχέων της apo E, ή των υποδοχέων της LDL (apo B/E υποδοχέας). Έτσι η HDL εισέρχεται στο ήπαρ για να καταβολιστεί από τα λυσοσωμάτα ή για να «αφήσει» τους εστέρες της χοληστερόλης, στα κύτταρα των διαφόρων ιστών για να απορροφήσει την χοληστερόλη, στα κύτταρα των ενδοκρινών αδένων για να μεταφέρει χοληστερόλη και τέλος σε διάφορα κύτταρα ή σε λιποπρωτεΐνες για τη μεταφορά ελεύθερης χοληστερόλης και απολιποπρωτεϊνών.

1.2.5. Lp(a)

Πρόκειται για μια νέα λιποπρωτεΐνη, η οποία πρωτοανακαλύφθηκε το 1960 και η δομή της ομοιάζει πολύ με αυτή της LDL. Η σημαντικότερη διαφορά που την κάνει να ξεχωρίζει από την LDL, είναι το γεγονός ότι όλο το μόριό της είναι συνδεδεμένο με μια γλυκοπρωτεΐνη μεγάλου μοριακού βάρους που είναι

γνωστή ως απολιποπρωτεΐνη α, ή Apo α και γι' αυτό η λιποπρωτεΐνη ονομάστηκε λιποπρωτεΐνη α.

Ο ρόλος του μορίου αυτού δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη και σήμερα. Παρόλ' αυτά, έχει βρεθεί ισχυρή ομοιότητα στη δομή της $Lp(\alpha)$ και του πλασμινογόνου, γεγονός που προκαλεί τις υποψίες των επιστημόνων για πιθανή λειτουργία της στον οργανισμό αντίστοιχη με αυτή του πλασμινογόνου, μεταφέροντας όμως μόρια χοληστερόλης στα σημεία όπου σχηματίζεται θρόμβος για την επούλωση κάποιου τραύματος. Ακόμη, επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν θετική συσχέτιση της $Lp(\alpha)$ με την αθηρωμάτωση και την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αυτό οδήγησε στην υπόθεση μήπως η $Lp(\alpha)$ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για την αθηρωσκληρωτική νόσο. Είναι πιθανό να ισχύουν και οι δύο υποθέσεις. Οι έρευνες πάνω σε αυτό το θέμα όμως θα συνεχιστούν μέχρι να γίνει γνωστή όλη η μεταβολική πορεία και ο ρόλος αυτής της λιποπρωτεΐνης. Πρόσφατα βρέθηκαν τμήματα του μορίου της με πρωτεολυτικές ιδιότητες που δημιουργούν νέες υποψίες για την πιθανή λειτουργία τους στη διαδικασία της αθηρωσκληρότητας(9). Τέλος, πρέπει να σημειωθεί το γεγονός πως σήμερα γίνονται μια σειρά ερευνών που ελέγχουν πιθανή συσχέτιση της $Lp(\alpha)$, με διάφορες ασθένειες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, νεφρικές και ηπατικές παθήσεις, καθώς και σπάνιες διαταραχές π.χ. έλλειψη LCAT ή LPL(10).

1.3 Απολιποπρωτεΐνες

Με τον όρο αυτό έχουν ονομαστεί τα μόρια των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στο σχηματισμό των λιποπρωτεϊνών. Στον ανθρώπινο οργανισμό, έχουν βρεθεί και χαρακτηριστεί δεκατέσσερις διαφορετικοί τύποι απολιποπρωτεϊνών. Μία σειρά γραμμάτων (A-E) και υποδιαίρέσεις αυτών, χρησιμοποιούνται προκειμένου να ονομαστούν και να ταυτοποιηθούν οι διάφοροι τύποι απολιποπρωτεϊνών. Για περισσότερη ευκολία και απλούστευση, δημιουργήθηκε σύντμηση του όρου απολιποπρωτεΐνες σε apo και ακολουθείται από το προσδιοριστικό γράμμα της αλφαβήτου και

την υποδιαίρεση. Για παράδειγμα μια πολύ σημαντική απολιποπρωτεΐνη είναι η apo A-I, ενώ η απολιποπρωτεΐνη της LDL είναι η apo B-100.

Ο ρόλος των απολιποπρωτεϊνών είναι πρώτ' από όλα η δημιουργία των λιποπρωτεϊνών για την διαλυτοποίηση των λιπών στο υδατικό περιβάλλον του οργανισμού, προκειμένου να καταβολιστούν και να καλύψουν τις ανάγκες του οργανισμού σε απαραίτητα συστατικά, καθώς και η σταθεροποίησή τους, ώστε να αποφεύγονται απώλειες λιπιδίων και ανωμαλίες στη λειτουργία του οργανισμού. Επιπλέον, οι απολιποπρωτεΐνες λειτουργούν και ως συνένζυμα ή ενεργοποιητές διαφόρων ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό λιπών και λιποπρωτεϊνών. Για παράδειγμα η apo C-II, είναι απαραίτητη για την ενζυμική δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, του ενζύμου που υδρολύει τα τριγλυκερίδια που εμπεριέχονται στις λιποπρωτεΐνες, σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια. Η σημασία της απολιποπρωτεΐνης αυτής ως συνένζυμο, φανερώνεται από το γεγονός ότι σε περίπτωση έλλειψης της apo C-II, παρατηρείται σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία, συχνές κρίσεις παγκρεατίτιδας και ξανθώματα. Τέλος οι απολιποπρωτεΐνες παίζουν καθοριστικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, καθώς συχνά αποτελούν το σύνδεσμό τους αλληλεπιδρώντας με συγκεκριμένους κυτταρικούς υποδοχείς (ειδικούς για κάθε λιποπρωτεΐνη) και επιτυγχάνοντας την ενδοκύττωσή τους και την ολοκλήρωση του καταβολισμού τους. Αυτό για παράδειγμα συμβαίνει με τις apo E και apo B-100 (βρίσκονται στις VLDL και στα κατάλοιπα του μεταβολισμού τους), οι οποίες αλληλεπιδρούν με τους LDL υποδοχείς δίνοντας το έναυσμα για την ενδοκύτωση του μορίου και τον ακόλουθο ενδοκυτταρικό καταβολισμό του. Ακόμη η apo A-I θεωρείται ότι αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα της HDL και διευκολύνει τη μεταφορά και εναπόθεση της χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ.

Τα χαρακτηριστικά, οι λειτουργίες και η προέλευση των διαφόρων λιποπρωτεϊνών φαίνονται στον πίνακα 1.2

Πίνακας 1.2 Οι κυριότερες απολιποπρωτεΐνες στο πλάσμα

Απολιποπρωτεΐνες	μάζα μορίου(Kda)	λιποπρωτεΐνη	τόπος σύνθεσης	λειτουργία
A-I	28	HDL-CM	ήπαρ-έντερο	ενεργ. LCAT
A-II	18	HDL-CM	ήπαρ	εμποδίζει HL
A-IV	45	CM	έντερο	ενεργ. LCAT
B-100	550	CM-VLDL-IDL-LDL	ήπαρ-έντερο	σύνδεσμος LDL υποδοχέα
B-48	260	CM-CMR	έντερο	δομή CM
C-I	6,5	CM-VLDL-HDL	ήπαρ	ενεργ.LCAT
C-II	9-10	CM-VLDL-HDL	ήπαρ	ενεργ.LPL
C-III	8,8	CM-VLDL-HDL	ήπαρ	—
D	33	HDL	?	μεταφ.chol
E (2-4)	34	CM-CMR-VLDL-HDL	ήπαρ	σύνδεσμος LDL υποδοχέα
F	30	HDL	?	—
G	75	VLDL	?	—
H	45	CM	?	—
Apo(a)	500	LDL-HDL	ήπαρ	? πήξη

LPL:λιποπρωτεϊνική λιπάση, HL: ηπατική λιπάση, LCAT:λεκιθινο-χοληστερυλ-ακυλτρανσφεράση, chol:χοληστερόλη, HDL:υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, LDL:χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, VLDL :πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, IDL:ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, CM:χυλομικρά, CMR:κατάλοιπα χυλομικρών.

Οι κυριότερες απολιποπρωτεΐνες, των οποίων ο μεταβολισμός παρουσιάζει ενδιαφέρον, θα αναλυθούν στη συνέχεια. Αυτές είναι οι: A, B, C και E.

1.3.1. Απολιποπρωτεΐνες A

Οι πρωτεΐνες αυτές, πήραν το όνομά τους εξαιτίας του γεγονότος ότι αποτελούν τις κύριες απολιποπρωτεΐνες των HDL λιποπρωτεϊνών, οι οποίες παλιότερα ονομάζονταν α-λιποπρωτεΐνες.Οι κυριότερες από αυτές είναι οι: A-I,A-II και A-IV.

i. Apo A-I

Η apo A-I, έχει βρεθεί στον ανθρώπινο οργανισμό τόσο στα χυλομικρά που εκκρίνονται στη λεμφική κυκλοφορία, όσο και στις δισκοειδείς HDL(πρώιμη μορφή) που απελευθερώνονται από τα εντερικά ή τα ηπατικά κύτταρα. Ακόμη, apo A-I έχει βρεθεί και σε διάφορα σωματικά υγρά του ανθρώπου, όπως είναι το θωρακικό υγρό, η λέμφος και τα ούρα ατόμων που πάσχουν από χηλουργία. Πάντως στα θηλαστικά m-RNA για την apo A-I έχει βρεθεί μόνο στο ήπαρ και στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Η apo A-I, είναι μία απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα που αποτελείται από 243 αμινοξέα. Το μοριακό της βάρος υπολογίζεται περίπου στα 28Kda και ο τύπος παραγωγής της θεωρείται το ήπαρ και τα απορροφητικά κύτταρα του εντερικού σωλήνα. Κύριος ρόλος της είναι η δημιουργία σταθερού μορίου της HDL, που παίζει σημαντικό ρόλο στην καθυστέρηση της δημιουργίας αθηρώματος, καθώς και η προαγωγή των μεταβολικών αντιδράσεων και λειτουργιών αυτής της λιποπρωτεΐνης μέσω της αναγνώρισης της apo A-I από ειδικούς υποδοχείς. Επίσης σημαντικός ρόλος της apo A-I, είναι η εστεροποίηση της ελεύθερης χοληστερόλης που γίνεται στις HDL λιποπρωτεΐνες. Αυτό συμβαίνει επειδή η apo A-I είναι συνένζυμο της LCAT, δηλαδή του ενζύμου που μεταφέρει ένα λιπαρό οξύ(από τη θέση 2 της λεκιθίνης, μετατρέποντάς την σε λυσολεκιθίνη), στη χοληστερόλη σχηματίζοντας τον εστέρα της. Η σημασία της απόπρωτεΐνης A-I, φαίνεται και από το γεγονός ότι στην περίπτωση σπάνιων περιπτώσεων έλλειψής της, παρατηρείται σοβαρή έλλειψη HDL και κίνδυνος πρόωμης εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

Με διάφορες τεχνικές έχουν βρεθεί έξι ισοπρωτεΐνες για την apo A-I, οι οποίες έχουν ίδιο μοριακό βάρος, αλλά διαφορετικό ισοηλεκτρικό σημείο. Η κυριότερες ισοπρωτεΐνες της κυκλοφορίας είναι οι A-I₄, η A-I₅ και η A-I₆. Οι A-I₂ και A-I₃, αποτελούν λιγότερο από το 2%. Αντίθετα, εξετάζοντας την αποπρωτεΐνη που πρωτοεκκρίνεται, διαπιστώνεται ότι οι κυριότερες από τις ισοπρωτεΐνες είναι οι A-I₂ και A-I₃, ενώ οι A-I₄ και A-I₅, αποτελούν λιγότερο από το 1%. Αυτό δείχνει πως η νεοσυσταθείσα αποπρωτεΐνη είναι

διαφορετική από αυτή που κυκλοφορεί στο αίμα. Φαίνεται πως η apo A-I εκκρίνεται ως προπρωτεΐνη(A-I 2), η οποία μετατρέπεται σε ώριμη πρωτεΐνη (A-I 4) στο πλάσμα. Είναι πιθανό τα χυλομικρά να περιέχουν προ-πρωτεΐνη η οποία τελικά ωριμάζει, μετά την απελευθέρωσή της από αυτά στο πλάσμα. Ελαττωματική μετατροπή της προπρωτεΐνης σε ώριμη θεωρείται η πιο πιθανή εξήγηση για τον ανώμαλο μεταβολισμό της A-I σε διάφορες σπάνιες παθήσεις όπως η νόσος της Ταγγέρης.

Όπως προαναφέρθηκε, η apo A-I βρίσκεται κυρίως στις HDL(δισκοειδείς και σφαιρικές), είναι δυνατό να ανιχνευτεί στα χυλομικρά που μόλις εκκρίνονται στη λεμφική κυκλοφορία, ενώ πολύ μικρές ποσότητες βρίσκονται είτε στις VLDL, είτε στις LDL. Η ώριμη HDL αποκτά τις A-I από τρεις κύριες πηγές: τις γηγενείς HDL, τις αποθήκες ελεύθερων μορίων A-I στο πλάσμα και από το επιφανειακό κάλυμμα των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών εντερικής προέλευσης. Η πρώτη και η τρίτη πηγή έχουν ήδη αναλυθεί. Η δεύτερη όμως είναι πιο σύνθετη. Μικρά ποσά apo A-I(ελεύθερης ή συνδεδεμένης με πολύ μικρές ποσότητες φωσfolιπιδίων) βρίσκονται στο πλάσμα, αλλά και σε άλλα σωματικά υγρά όπως τα ούρα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Προφανώς αυτή η αποθήκη A-I, αντιπροσωπεύει τις απολιποπρωτεΐνες που αποσυνδέθηκαν από λιποπρωτεΐνες ή άλλες που μόλις έχουν παραχθεί και εκκριθεί από τα κύτταρα, αλλά διέφυγαν τη σύνδεσή του με αυτές.

Το μεγαλύτερο κομμάτι της ζωής τους(ημίσεια ζωή κυκλοφορίας κατά μέσο όρο: 5,8 ημέρες), οι apo A-I το περνούν στις HDL(7). Εκεί όμως δεν μένουν σταθερά μέχρι τον τελικό καταβολισμό και την λυσοσωματική τους πέψη που γίνονται επίσης στις HDL. Εκτελούν στις λιποπρωτεΐνες αυτές τις πολύ σημαντικές τους λειτουργίες, αλλά δεν παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα στο ίδιο μόριο HDL λιποπρωτεΐνης. Για αυτή την ιδιότητα της A-I, υπάρχει ένα σύστημα ανταλλαγής μορίων A-I. Έτσι παρατηρείται ανταλλαγή ενός μορίου A-I μιας HDL λιποπρωτεΐνης, με ένα μόριο A-I από άλλη HDL λιποπρωτεΐνη. Ένα δεύτερο φαινόμενο ανταλλαγής A-I, είναι μεταξύ ελεύθερης A-I και δεσμευμένης στην HDL. Τέλος, υπάρχει και η ανταλλαγή μορίων A-I των HDL με μόρια άλλων απολιποπρωτεϊνών. Αυτό το πολύπλοκο

σύστημα μεταφορών και ανταλλαγών, έχει δημιουργήσει και τα μεγαλύτερα προβλήματα στους ερευνητές που προσπαθούν να αποκαλύψουν κομμάτι-κομμάτι όλη την μεταβολική πορεία της apo A-I.

ii. Apo A-II

Η apo A-II παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα ως προς την μεταβολική πορεία και τις ιδιότητες, με τη apo A-I. Συντίθεται και αυτή στο έντερο και στο ήπαρ και η ελεύθερη A-II συσχετίζεται με την HDL, ενσωματώνεται σ' αυτή στη μεγαλύτερη διάρκεια της ζωής της και ανταλλάσσεται μεταξύ της HDL 2 και της HDL 3. Συγκριτικά με την A-I, θεωρείται ότι η A-II διαθέτει μεγαλύτερη συγγένεια με τις λιποπρωτεϊνικές επιφάνειες. Από την άλλη πλευρά όμως η A-I καταβολίζεται σε μεγαλύτερη έκταση και σαφώς γρηγορότερα απ' ότι η A-II(8).

iii. Apo A-IV

Η απολιποπρωτεΐνη αυτή εισέρχεται στο πλάσμα με τα γηγενή χυλομικρά και πολύ σύντομα μετακινείται προς τις HDL. Ο ρόλος της δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί με σαφήνεια, αλλά πιστεύεται ότι ενεργοποιεί και αυτή την LCAT.

1.3.2. Απολιποπρωτεΐνες B

Οι πρωτεΐνες αυτές βρίσκονται στα χυλομικρά, στις VLDL, στις IDL και στις LDL λιποπρωτεΐνες και ονομάστηκαν έτσι επειδή παλαιότερα οι LDL λέγονταν β-λιποπρωτεΐνες. Δύο είναι οι πρωτεΐνες αυτές: η B-48 και η B-100.

i. Apo B-48

Η ονομασία της είναι αποτέλεσμα του μοριακού της βάρους που είναι το 48% του μοριακού βάρους της B-100. Αποτελείται από 2152 αμινοξέα και συντίθεται μόνο στα απορροφητικά κύτταρα του εντερικού σωλήνα. Είναι η δομική πρωτεΐνη των χυλομικρών (κάποια χυλομικρά έχουν τη B-100 ως κύρια πρωτεΐνη) και δεν υπόκειται σε διαδικασίες ανταλλαγών με άλλες λιποπρωτεΐνες, γι' αυτό και είναι χαρακτηριστική γι' αυτά. Ακολουθεί τον κύκλο

ζωής των χυλομικρών και εισέρχεται στο ήπαρ μέσω των υποδοχέων της apo E που επίσης διαθέτουν τα χυλομικρά.

ii. Apo B-100

Η apo B-100 συντίθεται στα ηπατικά κύτταρα, διαθέτει 4536 αμινοξέα και εκκρίνεται από το ήπαρ ως συστατικό των VLDL. Πιθανότατα συντίθεται και στο έντερο, καθώς έχουν βρεθεί χυλομικρά που περιέχουν B-100. Ακολουθώντας την καταβολική πορεία των VLDL, η πρωτεΐνη αυτή αποτελεί συστατικό τόσο της IDL, όσο και της LDL. Ο κύριος ρόλος της είναι η σύνθεση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών με σκοπό το γρήγορο καταβολισμό και την απομάκρυνση από το πλάσμα των τριγλυκεριδίων. Η απομάκρυνση αυτή γίνεται μέσω των B-100/E υποδοχέων ή αλλιώς LDL υποδοχέων. Οι λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apo B-100, θεωρούνται ιδιαίτερα αθηρογόνες και γι' αυτό υψηλά ποσά της πρωτεΐνης αυτής στο πλάσμα θεωρείται κακός δείκτης για την εμφάνιση αθηρώματος.

1.3.3. Απολιποπρωτεΐνες C

Οι κυριότερες πρωτεΐνες της ομάδας αυτής είναι οι C-II και C-III. Το 50% των apo C του πλάσματος βρίσκονται στις HDL, όμως διαρκώς μετακινούνται προς τις VLDL. Αυτή η διαδικασία εξαρτάται από τη θερμοκρασία και τη διαφορετική περιεκτικότητα σε apo C των δύο λιποπρωτεϊνών και είναι ανεξάρτητη της ανταλλαγής φωσφολιπιδίων. Ο κύριος ρόλος της C-II είναι η ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης για την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων, ενώ η C-III εμποδίζει την πρόωμη απορρόφηση των κατάλοιπων των χυλομικρών και των IDL επιδρώντας στους E υποδοχείς.

1.3.4. Απολιποπρωτεΐνη E

Η apo E βρίσκεται σε όλες τις λιποπρωτεΐνες. Συντίθεται στο ήπαρ και το έντερο όπως οι άλλες πρωτεΐνες, αλλά και σε άλλους ιστούς όπως στον εγκέφαλο, στους πνεύμονες και στους νεφρούς. Ο ρόλος της είναι κυρίως στην αλληλεπίδραση με τους αντίστοιχους υποδοχείς της και κατά συνέπεια η διευκόλυνση της εισόδου των λιποπρωτεϊνών στα διάφορα κύτταρα. Πρέπει

να σημειωθεί το γεγονός ότι υπάρχουν κυρίως τρεις πολυμορφισμοί της E, οι E2, E3 και E4. Αυτοί έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση ή μείωση της έκφρασης των B-100/E υποδοχέων, με συνέπεια μείωση ή αύξηση της απορρόφησης των LDL από το πλάσμα.

Συχνά οι υπερλιπιδαιμίες συγχέονται με τις υπερίπιδαιμες. Θεωρείται με την αύξηση της χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων ότι υπάρχει υπερλιπιδαιμία. Ουσιαστικά οι δύο έννοιες μπορούν να θεωρηθούν συνώνυμα, καθώς δημιουργούν την ίδια κλινική εικόνα (τον ίδιο φαινόμενο), αλλά φυσικά δεν έχουν την ίδια αιτιολογική βάση. Οι υπερίπιδαιμες οφείλονται είτε σε διατροφικές συνήθειες είτε σε γενετικούς παράγοντες είτε σε άλλες αιτίες, ενώ οι υπερλιπιδαιμίες προκαλούν αύξηση της χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων. Οι διατροφικές υπερίπιδαιμες παίρνουν ως βάση της προς την σοβαρότητα των αποτελεσμάτων τους και την κλίση τους φαίνεται, ενώ οι γενετικές είναι αρκετά σοβαρές. Τέλος οι διατροφικές προκαλούνται από διάφορες μεταβολικές διαταραχές ή από φάρμακα. Το κοινό σημείο όλων των διαταραχών είναι το γεγονός πως επιταχύνουν την οξείδωση των LDL και είναι πιθανό πως έχουν κι άλλες κλινικές συνέπειες(11).

Όπως έγινε ήδη φανερό, ο φαινόμενος ρόλος του δεν υποδηλώνει τη μεταβολική διαταραχή, αφού υπάρχουν συνθήκες που έχουν τον ίδιο φαινόμενο. Για λόγους καλύτερης κατανόησης και ομαδοποίησης όμως, οι διάφορες υπερίπιδαιμίες έχουν χωριστεί σε δύο κατηγορίες (υπερίπιδαιμίες τύπου I – V), στα οποία συμπεριλαμβάνονται και οι διάφορες υπερίπιδαιμες(12,13). Υπάρχουν όμως και διαταραχές αίματος που σπάνια όπως θα περιμέναμε ή υποδηλώνουν υπερλιπιδαιμία, οι οποίες δεν συμπεριλαμβάνονται στην κατηγορία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

Οι υπερλιποπρωτεΐναιμίες είναι διαταραχές που οφείλονται σε ανωμαλίες του λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού σε διάφορα ρυθμιστικά σημεία ελέγχου. Τέτοια σημεία μπορεί να είναι: η παραγωγή των VLDL και η λιπόλυσή τους, η απόσυρση των καταλοίπων τους, η μετατροπή των VLDL σε LDL, καθώς και η κάθαρση των LDL. Αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι η αυξημένη συγκέντρωση μιας ή περισσότερων λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα.

Συχνά οι υπερλιποπρωτεΐναιμίες συγχέονται με τις υπερλιπιδαιμίες, δηλαδή με την αύξηση της χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Ουσιαστικά οι δύο έννοιες μπορούν να θεωρηθούν συνώνυμες, καθώς δημιουργούν την ίδια κλινική εικόνα(τον ίδιο φαινότυπο), αλλά συνήθως δεν έχουν την ίδια αιτιολογική βάση. Οι υπερλιπιδαιμίες οφείλονται είτε σε διατροφικές συνήθειες, είτε σε γενετικούς παράγοντες, είτε σε άλλες ασθένειες οι οποίες δευτεροπαθώς προκαλούν αύξηση της χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων. Οι διαιτητικές υπερλιπιδαιμίες τείνουν να είναι μέτριες ως προς την σοβαρότητα των αποτελεσμάτων τους και την κλινική τους εικόνα, ενώ οι γενετικές είναι αρκετά σοβαρές. Τέλος οι δευτεροπαθείς προκαλούνται από διάφορες μεταβολικές διαταραχές ή από φάρμακα. Το κοινό σημείο όλων αυτών των διαταραχών είναι το γεγονός πως επιταχύνουν την αθηρωμάτωση και είναι πιθανό πως έχουν κι άλλες κλινικές συνέπειες(11).

Όπως έγινε ήδη φανερό, ο φαινότυπος μόνος του δεν υποδηλώνει τη μεταβολική διαταραχή, αφού υπάρχουν ανωμαλίες που έχουν τον ίδιο φαινότυπο. Για λόγους καλύτερης κατανόησης και ομαδοποίησης όμως, οι διάφορες υπερλιποπρωτεΐναιμίες έχουν χωριστεί σε πέντε κατηγορίες(υπερλιποπρωτεΐναιμίες I – V), στις οποίες συμπεριλαμβάνονται και οι διάφορες υπερλιπιδαιμίες(12,13). Υπάρχουν όμως και διάφορες άλλες διαταραχές πιο σπάνιες, όπως για παράδειγμα η υποαλφαλιποπρωτεΐναιμία, οι οποίες δεν συμπεριλαμβάνονται στην κατάταξη.

Αναλυτικά οι διαταραχές, η αιτιολογία και τα κύρια χαρακτηριστικά των υπερλιποπρωτεϊναιμιών φαίνονται στον πίνακα 2.1, που ακολουθεί.

Πίνακας 2.1 Υπερλιποπρωτεϊναιμίες

Τύπος	Ορολογία	Συχνότητα	Λιπίδια	Κλινικά ευρήματα	Δευτεροπαθής αιτιολογία
I	↓↓ LPL	σπάνια	↑TG,↑CM	ξάνθωμα,παγκρεα- τίτιδα,κοιλιακοί κο- λικοί	συστηματικός ερυθμα- τώδης λύκος,πολλαπλο μυέλωμα,αλκοολισμός
II α	↓↓LDL υποδοχ. Οικογ. Υπερχο- ληστερολαιμία	συχνή	↑Chol,↑LDL	ξάνθωμα,δακτύλιο κερατοειδούς,CHD	υποθυρεοειδισμός,νεφρω σικό σύνδρομο,Cushing πορφυρία,κάπνισμα
II β	Οικογ. συνδυα- σμένη υπερλι- πιδαιμία	συχνή	↑Chol,↑TG ↑LDL,↑VLDL	παχυσαρκία,CHD υπεργλυκαιμία	νεφρωσικό σύνδρομο, στεροειδή αντισυλληπτι- κά,κάπνισμα
III	Οικογ.δυσβήτα λιποπρωτεϊναι- μία	καθόλου συχνή	↑Chol,↑TG παρουσία β-VLDL	ξάνθωμα,παχυσαρ- κία,υπεργλυκαιμία CHD	υποθυρεοειδισμός,συστη ματικός ερυθματώδης λύκος
IV	Οικογ.υπερτρι- γλυκεριδαιμία	πολύ συχνή	↑TG,↑VLDL	παχυσαρκία,CHD υπεργλυκαιμία	ουραιμία,αιμοκάθαρση, αλκοολισμός,αντισυλλη- πτικά στεροειδή,λιποδυ- στροφία,μεταμόσχευση νεφρού,νεφρωσικό συν- δρομο,γλυκογονίαση I
V	Οικογ.υπερλιπο- πρωτεϊναιμία Τύπου V	σπάνια	↑Chol,↑TG ↑VLDL,↑CM	ξάνθωμα,CHD, παχυσαρκία,υπερ- γλυκαιμία,παγκρεα τίτιδα	αλκοολισμός,αντισυλλη- πτικά στεροειδή,ινσουλι- νοεξαρτώμενος διαβήτης γλυκογονίαση I,νεφρωσι- κό σύνδρομο

CM:χυλομικρά, VLDL:πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες,TG: τριγλυκερίδια, Chol: χοληστερόλη, CHD; στεφανιαία νόσος, LPL; λιποπρωτεϊνική λιπάση(12,14).

2.1 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου I (οικογενής υπερχυλομικροναϊμία)

Η υπερλιποπρωτεϊναιμία αυτή είναι σπάνια καθώς εμφανίζεται με συχνότητα 1:1000000, σε αντίθεση με άλλες υπερλιποπρωτεϊναιμίες που συναντώνται

συχνότερα στον πληθυσμό. Είναι κληρονομική ασθένεια και μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Στους ομοζυγώτες παρουσιάζεται αύξηση των χυλομικρών στο αίμα, η οποία δεν υποχωρεί ακόμη και σε καταστάσεις νηστείας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση και των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Αιτία του φαινομένου αυτού φαίνεται να είναι η έλλειψη της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, του ενζύμου που υδρολύει τα τριγλυκερίδια των λιποπρωτεϊνών, ή η μειωμένη δραστηριότητά της. Πολλοί επίσης υποστηρίζουν πως συνυπάρχει και μειωμένη συγκέντρωση της απολιποπρωτεΐνης C-II, η οποία αποτελεί συμπαράγοντα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και η ύπαρξή της είναι απαραίτητη για τη δράση του ενζύμου. Έτσι ο οργανισμός αδυνατεί να απομακρύνει τα χυλομικρά από το αίμα με αποτέλεσμα την χυλομικροναϊμία και την αύξηση των τριγλυκεριδίων. Η εμφάνισή της συνήθως γίνεται στο τέλος της παιδικής ηλικίας και τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ξανθώματα(αποθήκες λίπους στο δέρμα), κοιλιακούς πόνους και παγκρεατίτιδες. Πρέπει να σημειωθεί πως ο κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου δεν είναι ιδιαίτερα σοβαρός.

2.2 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IIa (οικογενής υπερχοληστερολαιμία)

Πρόκειται για κληρονομική ασθένεια που μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η περίπτωση εμφάνισης ομόζυγων ατόμων είναι πολύ σπάνια(1:1000000) και αποτελεί μια πολύ σοβαρή νόσο. Στα άτομα αυτά ο υποδοχέας της LDL απουσιάζει εντελώς ή δεν λειτουργεί, με αποτέλεσμα να μην απομακρύνονται από το πλάσμα οι λιποπρωτεΐνες αυτές και να αυξάνει η συγκέντρωση χοληστερόλης. Ακόμη, η έλλειψη υποδοχέα LDL στα κύτταρα και κατά συνέπεια η έλλειψη ενδογενούς ερεθίσματος από την σύνδεση με τον υποδοχέα, δεν αναστέλλει την ενδοηπατική σύνθεση χοληστερόλης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την χωρίς αναστολή απελευθέρωση χοληστερόλης από το ήπαρ και σε συνδυασμό με την αδυναμία «κάθαρσης» της LDL, αυξάνεται η συγκέντρωση της χοληστερόλης σε επίπεδα που πολλές φορές ξεπερνούν τα 600mg/dl. Είναι φανερό πως τα αποτελέσματα μιας τέτοιας νόσου είναι σοβαρά, καθώς οι ασθενείς αυτοί συνήθως πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο κατά την εφηβεία τους. Άλλες εκδηλώσεις είναι τα ξανθώματα και τα ξανθελάσματα.

Στα ετερόζυγα άτομα οι εκδηλώσεις είναι πιο ήπιες, καθώς το 30-50% των υποδοχέων είναι ενεργοί και κατά συνέπεια δίνεται στα ηπατικά κύτταρα το μήνυμα για έλεγχο της παραγωγής χοληστερόλης. Βέβαια οι υποδοχείς αυτοί είναι σχεδόν πάντα δεσμευμένοι με αποτέλεσμα να είναι μειωμένη η «κάθαρση» των LDL και φυσιολογική η ηπατική παραγωγή χοληστερόλης. Έτσι τα επίπεδα χοληστερόλης στα άτομα αυτά είναι γύρω στα 350mg/dl. Η συχνότητα εμφάνισης είναι 1 άτομο στα 500 και τα συμπτώματα μοιάζουν με αυτά των ομόζυγων ατόμων.

2.3 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IIβ(οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία)

Στην υπερλιπιδαιμία αυτή που εμφανίζεται με σχετικά μεγάλη συχνότητα, παρατηρείται αύξηση των VLDL και των LDL λιποπρωτεϊνών και κατά συνέπεια αυξημένα είναι και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης του πλάσματος. Αυτό που κυρίως απασχολεί σε αυτή τη νόσο, είναι ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις είναι η παχυσαρκία και η υπεργλυκαιμία.

2.4 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III (οικογενής δυσβήταλιποπρωτεϊναιμία)

Η ασθένεια αυτή είναι σχετικά σπάνια και εμφανίζεται προς το τέλος της παιδικής ηλικίας. Η εικόνα που παρουσιάζουν τα άτομα με αυτή την υπερλιποπρωτεϊναιμία είναι αυξημένα ποσά χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, καθώς και παρουσία β-VLDL. Οι λιποπρωτεΐνες αυτές είναι πλούσιες σε χοληστερόλη η οποία αντικαθιστά σε μεγάλο βαθμό τα τριγλυκερίδια. Στην πλειοψηφία τους οι πάσχοντες από υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III έχουν τον πολυμορφισμό E₂ της απολιποπρωτεΐνης E. Αυτό έχει ως συνέπεια τη μη ομαλή σύνδεση της apo E με τον υποδοχέα της και την ανεπαρκή «κάθαρση» των καταλοίπων των VLDL. Κλινικά γνωρίσματα της νόσου είναι ξανθώματα στις παλάμες και στα πέλματα και κυρίως πρόωμη αθηρωμάτωση.

2.5 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IV (οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία)

Η πιο συνήθης υπερλιποπρωτεϊναιμία είναι η οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία. Αιχνεύεται στην ενήλικη ζωή και χαρακτηρίζεται από υψηλές τιμές VLDL και τριγλυκεριδίων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι είναι αυξημένος ο ρυθμός παραγωγής των VLDL στο ήπαρ ή μειωμένη η απομάκρυνσή τους από το πλάσμα. Ο κίνδυνος αθηρωμάτωσης είναι μεγάλος ως συνάρτηση πολλών γεγονότων. Ένα από αυτά είναι και η ύπαρξη πυκνών-αθηρογόνων LDL λόγω μικρής μεταφοράς εστέρων της χοληστερόλης προς την πληθώρα των VLDL. Ακόμη εμφανίζονται μειωμένα τα επίπεδα HDL, γεγονός που κάνει εντονότερο το πρόβλημα του σχηματισμού αθηρώματος. Η οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία συνδέεται με την παχυσαρκία και τον διαβήτη, ενώ και ο αλκοολισμός συμβάλει αρνητικά στη νόσο αυτή.

2.6 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου V

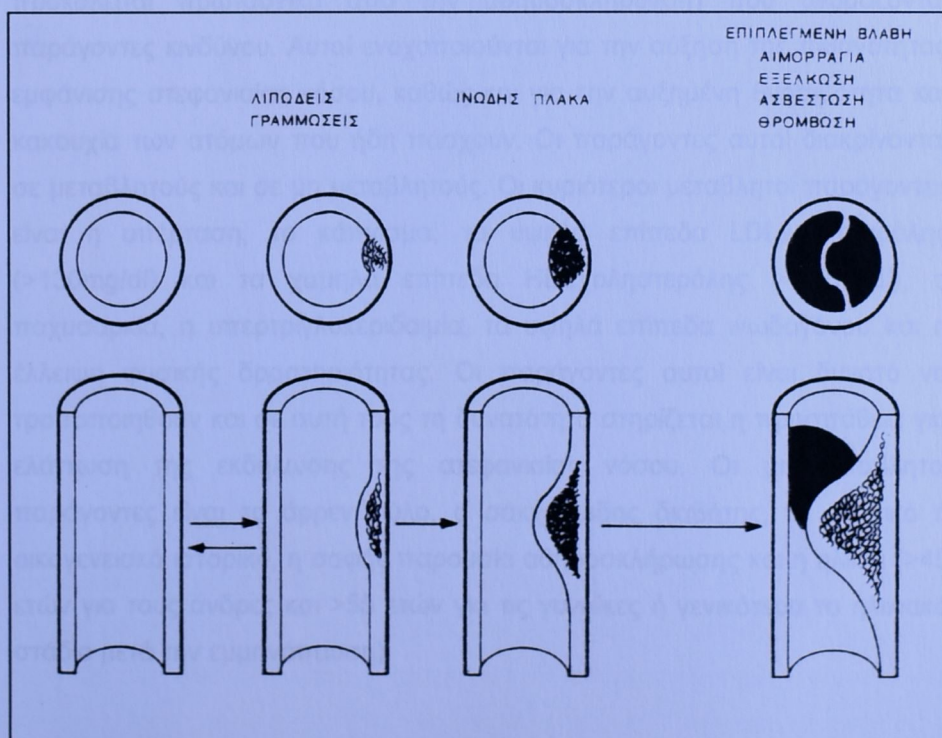
Πρόκειται για σπάνια ασθένεια, τα κύρια χαρακτηριστικά της οποίας είναι τα αυξημένα επίπεδα VLDL, χυλομικρών, τριγλυκεριδίων και ελαφρώς της χοληστερόλης. Εμφανίζεται στους ενήλικες οι οποίοι συχνά έπασχαν από υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου I στην εφηβεία τους. Στην περίπτωση αυτή η λιποπρωτεϊνική λιπάση είναι σε φυσιολογικά επίπεδα και πιθανότατα το πρόβλημα εντοπίζεται στο ρυθμό καταβολισμού των VLDL και των χυλομικρών. Τα ξανθώματα, η παγκρεατίτιδα και η υπεργλυκαιμία είναι μερικές κλινικές εκδηλώσεις της ασθένειας. Όμως και σ' αυτή την περίπτωση ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου είναι το κυριότερο πρόβλημα.



Σχήμα 3.1: Σειρά αθηρογενετικής διαδρομής (14)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Η αθηροσκληρυνση είναι μια σχετικά συχνή νόσος που προσβάλλει τις αρτηρίες. Χαρακτηρίζεται από εστιακές παχύνσεις του έσω χιτώνα του τοιχώματος των αρτηριών, την αθηρωματική πλάκα, που προκαλείται από την εναπόθεση λιπιδίων και οδηγεί στην σταδιακή αλλοίωση των ανατομικών και λειτουργικών τους χαρακτηριστικών. Η εξέλιξή της απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα που στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αρκετές δεκαετίες. Προσβάλλει κυρίως τις μεγάλου και μέσου εύρους αρτηρίες όπως είναι η αορτή, οι καρωτίδες, οι λαγόνιες, οι μηριαίες, οι στεφανιαίες, οι νεφρικές και πολλές άλλες αρτηρίες, ενώ οι μικρότερες δεν παρουσιάζουν εστιακές αλλά ομοιόμορφες παχύνσεις του τοιχώματός τους(15).



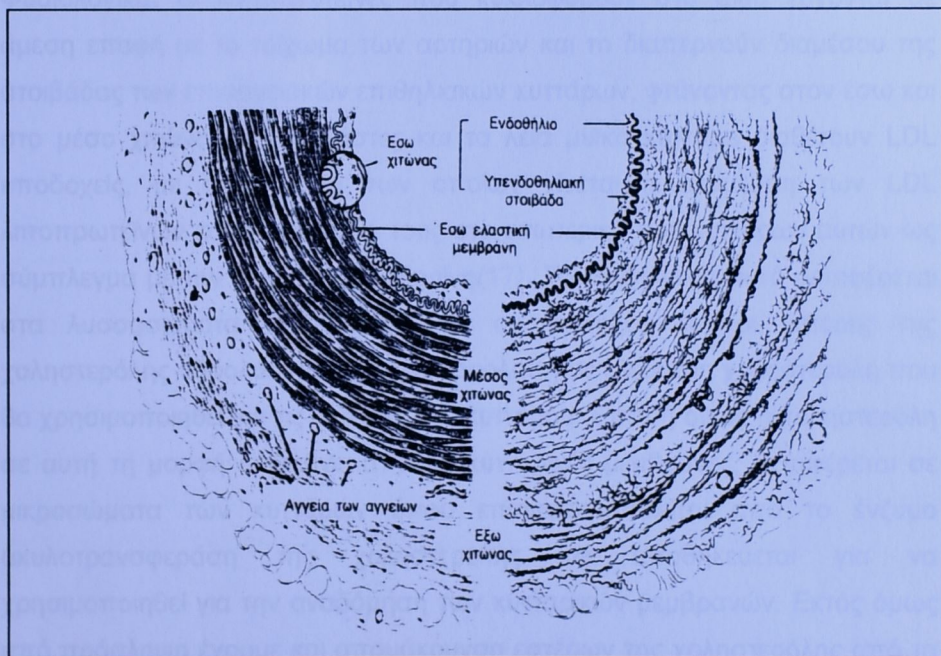
Σχήμα 3.1: Εξέλιξη αθηροσκληρυντικής βλάβης(14).

Η σημασία της αθηροσκλήρυνσης είναι πολύ μεγάλη, καθώς είναι υπεύθυνη για τους περισσότερους θανάτους στις αναπτυγμένες χώρες. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 3.1, η σταδιακή εξέλιξη του αθηρώματος στο εσωτερικό των αγγείων, έχει ως αποτέλεσμα τη συρρίκνωση της διαμέτρου του αυλού των αρτηριών και τελικά την απόφραξη τους(θρόμβωση). Κατά συνέπεια, η ύπαρξη και εξέλιξη της αρτηριοσκληρωτικής νόσου οδηγεί τελικά σε ισχαιμικά επεισόδια στηθάγχη και στεφανιαία νόσο, ενώ στην περίπτωση που αποκολληθεί τμήμα από την αθηρωματική πλάκα(θρόμβος), είναι δυνατό να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αιφνίδιο θάνατο.

Η αιτιολογία της αθηροσκλήρυνσης είναι πολυπαραγοντική και σε μεγάλο βαθμό αδιερεύνητη. Υπάρχουν όμως κάποια χαρακτηριστικά που εμφανίζονται σε άτομα που ανέπτυξαν στεφανιαία νόσο (η οποία θεωρείται ότι προκαλείται πρωταρχικά από την αθηροσκλήρυνση) που ονομάζονται παράγοντες κινδύνου. Αυτοί ενοχοποιούνται για την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, καθώς και για την αυξημένη θνησιμότητα και κακουχία των ατόμων που ήδη πάσχουν. Οι παράγοντες αυτοί διακρίνονται σε μεταβλητούς και σε μη μεταβλητούς. Οι κυριότεροι μεταβλητοί παράγοντες είναι η υπέρταση, το κάπνισμα, τα υψηλά επίπεδα LDLχοληστερόλης (>130mg/dl) και τα χαμηλά επίπεδα HDLχοληστερόλης (<35mg/dl), η παχυσαρκία, η υπερτριγλυκεριδαίμια, τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Οι παράγοντες αυτοί είναι δυνατό να τροποποιηθούν και σε αυτή τους τη δυνατότητα στηρίζεται η προσπάθεια για ελάττωση της εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου. Οι μη μεταβλητοί παράγοντες είναι το άρρεν φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης, το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, η σαφής παρουσία αθηροσκλήρωσης και η ηλικία (>45 ετών για τους άνδρες και >55 ετών για τις γυναίκες ή γενικότερα το ηλικιακό στάδιο μετά την εμμηνόπαυση).

3.1 Μηχανισμός σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας

Την αθηρωματική πλάκα συνθέτουν εξωτερικά ένα ινώδες περίβλημα, το οποίο αποτελείται από λιπίδια, κολλαγόνο και λεία μυϊκά κύτταρα και εσωτερικά πυρήνας τον οποίο συνθέτουν χοληστερόλη, ασβέστιο και κυτταρικά αποθέματα. Για την κατανόηση όμως του σχηματισμού της είναι απαραίτητη η διασαφήνιση της δομής του αρτηριακού τοιχώματος.

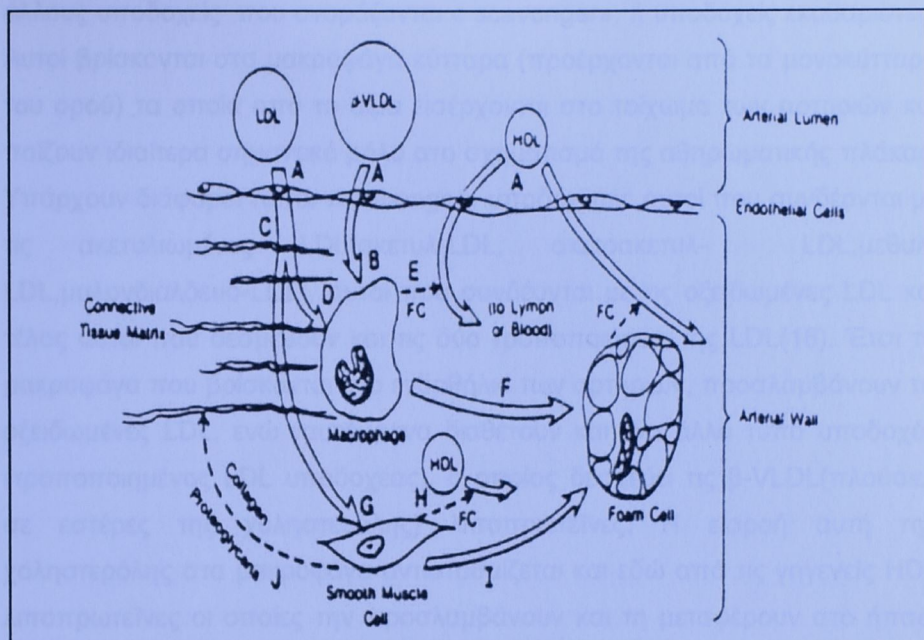


Σχήμα 3.2 : Δομή του αρτηριακού τοιχώματος(16).

Η φυσιολογική αρτηρία αποτελείται από τρεις χιτώνες: τον έσω που έρχεται σε επαφή με το αρτηριακό αίμα, το μέσο και τον έξω χιτώνα(σχήμα 3.2). Ο έσω χιτώνας που αποτελεί φυσικό φραγμό στην είσοδο ουσιών και κυττάρων στο τοίχωμα της αρτηρίας, διαθέτει ένα λεπτό στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία επικάθονται σε στρώμα συνδετικού ιστού. Ανάμεσα στον έσω και στο μέσο χιτώνα υπάρχει ελαστική μεμβράνη, όπως επίσης και ανάμεσα στο

μέσο και στον έξω. Ο μέσος χιτώνας έχει πολλαπλά στρώματα λείων μυϊκών ινών, τα οποία διαχωρίζονται μεταξύ τους με ίνες κολλαγόνου, ελαστικές ίνες και πρωτεογλυκάνες τις οποίες συνθέτει. Έχειδειχθεί πως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του έσω χιτώνα παράγονται πολλές ουσίες όπως: κολλαγόνο τύπου IV, προστακυκλίνη, αντιθρομβωτικές ουσίες όπως πλασμινογόνο, αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας και θρομβωτικές ουσίες όπως ο παράγοντας von Willebrand(16).

Φυσιολογικά, οι λιποπρωτεΐνες που κυκλοφορούν στο αίμα έρχονται σε άμεση επαφή με το τοίχωμα των αρτηριών και το διαπερνούν διαμέσου της στοιβάδας των επιφανειακών επιθηλιακών κυττάρων, φτάνοντας στον έσω και στο μέσο χιτώνα. Οι ινοβλάστες και τα λεία μυϊκά κύτταρα διαθέτουν LDL υποδοχείς, με τη βοήθεια των οποίων γίνεται η δέσμευση των LDL λιποπρωτεϊνών και η μεταφορά τους στο εσωτερικό των κυττάρων αυτών ως σύμπλεγμα με την πρωτεΐνη κλαθαρίνη(17). Το σύμπλεγμα αυτό μεταφέρεται στα λυσοσώματα όπου διασπάται σε αμινοξέα και οι εστέρες της χοληστερόλης υδρολύονται από μια υδrolάση σε ελεύθερη χοληστερόλη που θα χρησιμοποιηθεί για τις ανάγκες του κυττάρου. Επειδή όμως η χοληστερόλη σε αυτή τη μορφή διαφεύγει από τις κυτταρικές μεμβράνες, μεταφέρεται σε μικροσώματα των κυττάρων όπου επανεστεροποιείται από το ένζυμο ακυλοτρανσφεράση της χοληστερόλης και αποθηκεύεται για να χρησιμοποιηθεί για την αναδόμηση των κυτταρικών μεμβρανών. Εκτός όμως από πρόσληψη έχουμε και απομάκρυνση εστέρων της χοληστερόλης από τα κύτταρα αυτά, με τη βοήθεια των γηγενών HDL λιποπρωτεϊνών. Αυτές διαπερνούν το στρώμα των επιθηλιακών κυττάρων, φτάνουν στο μέσο χιτώνα και συλλέγουν από τα λεία μυϊκά κύτταρα τη χοληστερόλη για να τη μεταφέρουν αργότερα στο ήπαρ. Όταν η ισορροπία ανάμεσα στην εισροή και εκροή της χοληστερόλης στα μυϊκά κύτταρα διαταραχθεί (λόγω αύξησης της χοληστερόλης που εισέρχεται στο τοίχωμα των αρτηριών ή μείωσης των κυκλοφορούντων HDL λιποπρωτεϊνών), τότε συσσωρεύεται υπερβολικός αριθμός χοληστερόλης στο μυϊκό κύτταρο που οδηγεί στη μετατροπή των κυττάρων αυτών στα λεγόμενα αφρώδη κύτταρα (σχήμα 3.3).



Σχήμα 3.3 : Αλληλεπιδράσεις των λιποπρωτεϊνών μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα(6).

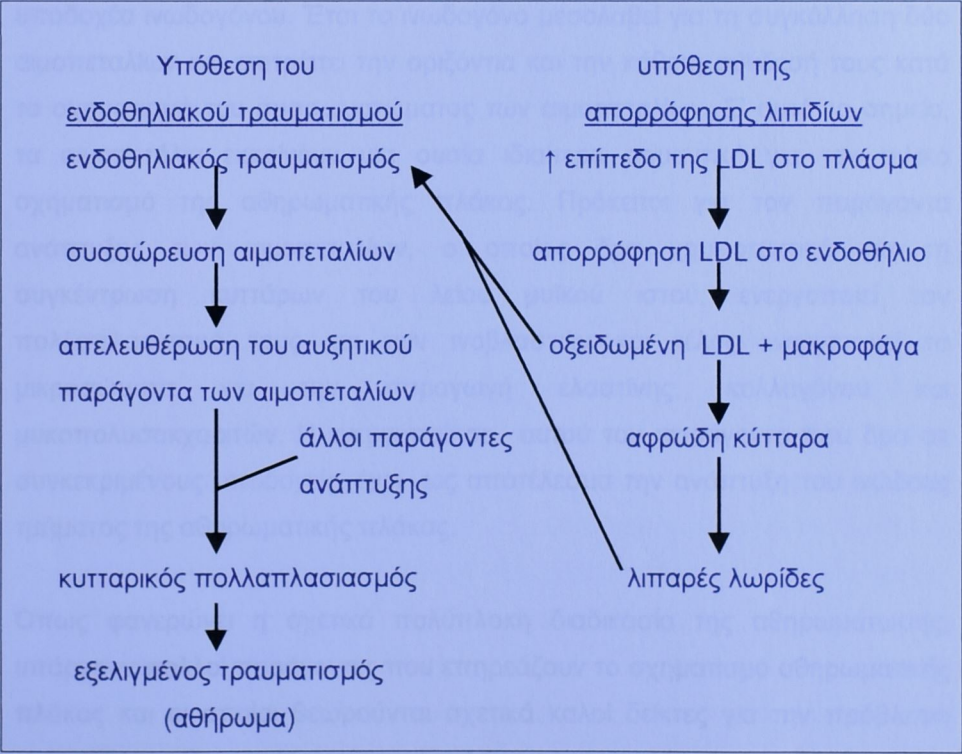
Connective tissue matrix: καλούπι συνδετικού ιστού, macrophage: μακροφάγο, collagen: κολλαγόνο, proteoglycans: πρωτεογλυκάνες, smooth muscle cells: λεία μυϊκά κύτταρα, foam cells: αφρώδη κύτταρα, arterial wall: αρτηριακό τοίχωμα, endothelial cells: ενδοθηλιακά κύτταρα, arterial lumen: αρτηριακός αυλός.

Σε αντίθεση με τους ινοβλάστες και τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα δεν διαθέτουν LDL υποδοχείς, αλλά οξειδώνουν τα μόρια των LDL λιποπρωτεϊνών που έρχονται σε επαφή με αυτά (η οξείδωση αυτή εμποδίζεται από αντιοξειδωτικές ουσίες όπως η βιταμίνη E, ενώ εξαρτάται και από τις χαμηλές συγκεντρώσεις χαλκού και σιδήρου)(20). Ακόμη στην επιφάνειά τους βρίσκονται μόρια του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση το οποίο υδρολύει τα τριγλυκερίδια των VLDL και των χυλομικρών και δημιουργεί κατάλοιπα αυτών. Οι οξειδωμένες LDL, οι οποίες είναι δυνατό να σχηματιστούν και από την επίδραση των πρωτεογλυκανών και άλλων παραγόντων στον ενδοθηλιακό χώρο, δεν προσλαμβάνονται από τους LDL υποδοχείς, αλλά από κάποιους

άλλους υποδοχείς που ονομάζονται « scavenger», ή υποδοχείς εκαθαριστές. Αυτοί βρίσκονται στα μακροφάγα κύτταρα (προέρχονται από τα μονοκύτταρα του ορού) τα οποία από το αίμα εισέρχονται στο τοίχωμα των αρτηριών και παίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Υπάρχουν διάφοροι τύποι «scavenger» υποδοχέων: αυτοί που συνδέονται με τις ακετυλιωμένες LDL(ακετυλ-LDL, ακετοακετυλ-LDL, μεθυλ-LDL, μαλονδιαλδευδ-LDL), αυτοί που συνδέονται με τις οξειδωμένες LDL και τέλος αυτοί που δεσμεύουν και τις δύο τροποποιήσεις της LDL(18). Έτσι τα μακροφάγα που βρίσκονται στο ενδοθήλιο των αρτηριών, προσλαμβάνουν τις οξειδωμένες LDL, ενώ ταυτόχρονα διαθέτουν και ένα άλλο τύπο υποδοχέα (τροποποιημένος LDL υποδοχέας), ο οποίος δεσμεύει τις β-VLDL(πλούσιες σε εστέρες της χοληστερόλης) λιποπρωτεΐνες. Η εισροή αυτή της χοληστερόλης στα μακροφάγα αντισταθμίζεται και εδώ από τις γηγενείς HDL λιποπρωτεΐνες οι οποίες την προσλαμβάνουν και τη μεταφέρουν στο ήπαρ. Διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στην είσοδο και έξοδο της χοληστερόλης έχει ως αποτέλεσμα τη διόγκωση των μακροφάγων, τη διάρρηξη του κυττάρου και τη διασπορά της χοληστερόλης στα γειτονικά κύτταρα, ή τη μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα (foam cells). Πρέπει να σημειωθεί πως τα αφρώδη κύτταρα που προέρχονται από τα μακροφάγα εμφανίζονται συνήθως στα αρχικά στάδια του σχηματισμού αθηρώματος, ενώ αυτά που προέρχονται από τα λεία μυϊκά κύτταρα, βρίσκονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις σε προχωρημένη αθηροσκλήρυνση. Επίσης, σημαντικό για την κατανόηση του μηχανισμού της αθηρογένεσης είναι το γεγονός πως αντίθετα με τους LDL υποδοχείς που υπόκεινται σε μηχανισμό ανάδρασης από τη χοληστερόλη που έχει εισέρθει στο κύτταρο, οι «scavenger» υποδοχείς δεν έχουν ισχυρούς αναδραστικούς μηχανισμούς με αποτέλεσμα η εισροή χοληστερόλης στα κύτταρα που τους διαθέτουν να είναι σχεδόν ανεξέλεγκτη. Έτσι εξηγείται και η συσσώρευση μορίων χοληστερόλης στα αρτηριακά τοιχώματα όταν η LDL χοληστερόλη του ορού είναι αυξημένη.

Η δημιουργία αφρωδών κυττάρων και η συσσώρευση μακροφάγων μέσα στο τοίχωμα των αρτηριών έχει ως αποτέλεσμα το σταδιακό σχηματισμό των λεγόμενων «λιπαρών λωρίδων»(fatty streaks) στην επιφάνεια του έσω χιτώνα. Οι λωρίδες αυτές αποτελούνται από μακροφάγα και από αφρώδη

κύτταρα, σχηματίζονται σε συγκεκριμένες τοποθεσίες των αρτηριακών τοιχωμάτων και είναι το αποτέλεσμα της γήρανσης και της συγκέντρωσης χοληστερόλης από τις λιποπρωτεΐνες. Ο σχηματισμός των λιπαρών λωρίδων αποτελεί το κλειδί για την περαιτέρω διαμόρφωση της αθηρωματικής πλάκας, καθώς αυτά τα κύτταρα προκαλούν την καθίζηση της κρυσταλλικής χοληστερόλης, οδηγώντας στη λύση των κυττάρων και στη νέκρωση. Μ' αυτό των τρόπο δημιουργούνται ενδοθηλιακές βλάβες (lesions) οι οποίες με τη σειρά τους δίνουν το έναυσμα για τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό των πιο εξελιγμένων αθηρωματικών πλακών(σχήμα 3.4).



Σχήμα 3.4 Σύνδεση της υπόθεσης του ενδοθηλιακού τραυματισμού και της υπόθεσης της απορρόφησης λιπιδίων. Θεωρείται πως η δεύτερη υπόθεση εξηγεί τη δημιουργία λιπαρών λωρίδων, ενώ η πρώτη την εξέλιξή τους σε αθήρωμα(27).

Τα αιμοπετάλια συναθροίζονται στα σημεία των αρτηριών όπου η συσσώρευση λιπιδίων έχει οδηγήσει στη δημιουργία ενδοθηλιακού τραυματισμού και παίρνοντας μορφή αράχνης επικάθονται σ' αυτά. Τα αιμοπετάλια αυτά εκκρίνουν ένα μεγάλο αριθμό ορμονών τοπικής δράσης, όπως αγγειοσυσταλτικών ορμονών. Αμέσως μετά τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων ακολουθεί η συγκόλλησή τους στις επιφάνειες του ενδοθηλίου, διαμέσου του εκτεθειμένου (λόγω του ενδοθηλιακού τραυματισμού) κολλαγόνου, ή με δεσμούς ανάμεσα στον παράγοντα von Willebrand του ενδοθηλίου και στη γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa των αιμοπεταλίων. Η ενεργοποίηση αυτής της γλυκοπρωτεΐνης οδηγεί στο μετασχηματισμό της σε υποδοχέα ινωδογόνου. Έτσι το ινωδογόνο μεσολαβεί για τη συγκόλληση δύο αιμοπεταλίων και επιτρέπει την οριζόντια και την κάθετη σύνδεσή τους κατά το σχηματισμό του συσσωματώματος των αιμοπεταλίων. Σ' αυτό το σημείο, τα αιμοπετάλια εκκρίνουν μια ουσία ιδιαίτερα σημαντική για τον τελικό σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Πρόκειται για τον παράγοντα ανάπτυξης των αιμοπεταλίων, ο οποίος δρα χημειοτακτικά για τη συγκέντρωση κυττάρων του λείου μυϊκού ιστού, ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό τους και των ινοβλαστών και τέλος ενεργοποιεί τα μικροσώματα για την παραγωγή ελαστίνης, κολλαγόνου και μυκοπολυσακχαριτών. Η ενεργοποίηση αυτού του παράγοντα που δρα σε συγκεκριμένους υποδοχείς, έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη του ινώδους τμήματος της αθηρωματικής πλάκας.

Όπως φανερώνει η σχετικά πολύπλοκη διαδικασία της αθηρωμάτωσης, υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας και οι οποίοι θεωρούνται σχετικά καλοί δείκτες για την πρόβλεψη ανάπτυξης αθηροσκλήρυνσης. Εκτός από τα αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης(23) και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης(24), τέτοιοι παράγοντες είναι για παράδειγμα τα κατάλοιπα των χυλομικρών και των VLDL λιποπρωτεϊνών. Έχει αποδειχθεί πως και τα δύο είναι αθηρογόνα λόγω της κυτταροτοξικότητάς τους και εξαιτίας της ιδιότητάς τους να ενισχύουν την παραγωγή αφρωδών κυττάρων(4). Αυτό συμβαίνει επειδή προσλαμβάνονται και αυτά από τους συλλέκτες υποδοχείς των μακροφάγων, και η είσοδός τους δεν υπόκειται σε αναδραστικούς μηχανισμούς με αποτέλεσμα να γίνεται πιο

γρήγορα και πιο έντονα ο σχηματισμός των αφρωδών(19). Ένας άλλος παράγοντας που σχετίζεται με την πρόβλεψη της αθηροσκλήρυνσης είναι η συγκέντρωση της IDL και κατά συνέπεια των τριγλυκεριδίων που περιέχονται σ' αυτή. Σύμφωνα με σχετικές έρευνες, έχειδειχθεί πως η ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας σχετίζεται πιο ισχυρά με τη συγκέντρωση των IDL και των VLDL τριγλυκεριδίων, απ' ό τι με την αύξηση της LDL χοληστερόλης(21). Επίσης δείκτης για την πρόβλεψη της αθηρωμάτωσης μπορεί να θεωρηθεί και η διαφορά ανάμεσα στην εισροή και την εκροή χοληστερόλης στο αρτηριακό τοίχωμα, όταν αυτό μετρηθεί με τις κατάλληλες μεθόδους(22). Τέλος είναι απαραίτητο να σημειωθεί πως είναι μεγάλος ο αριθμός των παραγόντων που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου όπως η μεταγευματική λιπαιμία, η παχυσαρκία, ο αρρύθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, και η υπερινσουλιναίμία. Τον κυριότερο ρόλο βέβαια στις έρευνες που γίνονται πάνω σ' αυτό το ζήτημα, παίζουν τα τριγλυκερίδια.Αναλύσεις των επιδημιολογικών ερευνών που έχουν ήδη γίνει, αποφαίνονται πως οι στατιστικές μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί υπό- ή υπερ-εκτιμούν το ρόλο των τριγλυκεριδίων(25), με αποτέλεσμα να υπάρχει μια αβεβαιότητα σχετικά με την αξία τους ως μέσα πρόβλεψης για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Πάντως, πρόσφατες έρευνες έδειξαν πως οι αυξημένες τιμές τριγλυκεριδίων στο αίμα αναγνωρίζονται ως «σύμμαχοι» διάφορων μεταβολικών και κλινικών καταστάσεων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης όπως: 1)μεταγευματική λιπαιμία, 2)αντίσταση στην ινσουλίνη, 3)υπερινσουλιναίμία, 4)μη ρυθμισμένος διαβήτης, 5)χαμηλή HDL χοληστερόλη, 6)μικρές και πυκνές LDL, 7)αυξημένη οξειδωση των LDL, 8)παχυσαρκία(26). Πρόσφατα έχει στραφεί το ενδιαφέρον των ερευνητών στην ομοκυστεΐνη ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και στεφανιαίας νόσου. Αυτό συμβαίνει, γιατί η ομοκυστεΐνη είναι κυτταροτοξική για το ενδοθήλιο δημιουργώντας βλάβες σ' αυτό, ενισχύει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει κάποιους παράγοντες της πήξης του αίματος(28). Τέλος, πρόσφατα βρέθηκε και η πρώτη συσχέτιση των πολυμορφισμών της απολιποπρωτεΐνης(α) με την αθηροσκλήρυνση. Πιο συγκεκριμένα, αποδείχθηκε ισχυρή ανεξάρτητη συσχέτιση των φαινοτύπων της απολιποπρωτεΐνης(α) με την ηλικία έναρξης της στεφανιαίας νόσου(29).

στην έρευνα όπως και οι στόχοι που στο παρόν άρθρο επιδιώκουμε να ερευνήσουμε

3.2 Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου στους δυτικούς πληθυσμούς, ενώ δεν είναι τόσο συχνή στις λιγότερο βιομηχανοποιημένες περιοχές του υπόλοιπου κόσμου. Πρόκειται για μια σοβαρή νόσο που οφείλεται στη μειωμένη τροφοδότηση του μυοκαρδίου με αίμα διαμέσου των στεφανιαίων αρτηριών, εξαιτίας της προχωρημένης αθηροσκληρώσεως. Συνήθως η στεφανιαία νόσος συνοδεύεται και χαρακτηρίζεται από τρία σύνδρομα. Αυτά είναι η στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο αιφνίδιος θάνατος.

Η στηθάγχη είναι μια κατάσταση δυσφορίας που προκαλείται από την παροδική ισχαιμία του μυοκαρδίου, χωρίς όμως τη νέκρωση του μυ. Συμβαίνει κάτω από συνθήκες αυξημένων απαιτήσεων ή και χωρίς την αύξηση των απαιτήσεων αλλά ύστερα από σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών. Η στηθάγχη συνήθως οφείλεται σε αδυναμία των στεφανιαίων αρτηριών που έχουν χάσει μέρος των φυσικών τους ιδιοτήτων λόγω της αθηροσκληρώσεως, να αυξήσουν τη μυοκαρδιακή ροή του αίματος. Διακρίνεται σε σταθερή όταν προκαλείται εξαιτίας έντονης προσπάθειας και αυξημένων απαιτήσεων τροφοδότησης της καρδιάς, και σε ασταθή όταν εμφανίζεται κατά την ηρεμία ή με ελάχιστη προσπάθεια. Όπως είναι φανερό ο στηθαγχικός ασθενής είναι σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακού επεισοδίου και αιφνίδιου θανάτου.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι μια πολύ σοβαρή κατάσταση η οποία αν δεν οδηγήσει ακαριαία στο θάνατο προκαλεί μόνιμη και ανεπανόρθωτη νέκρωση του μυοκαρδίου. Συνήθως οφείλεται σε θρόμβωση σε σημείο που προϋπάρχει τοιχωματική βλάβη ή σε ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας μεγάλης στεφανιαίας αρτηρίας. Και στις δύο περιπτώσεις προκαλείται μειωμένη τροφοδότηση του καρδιακού μυ με αίμα και κατά συνέπεια καταστροφή του ή αιφνίδιο θάνατο.

Ο αιφνίδιος θάνατος είναι συχνό φαινόμενο μεταξύ των ατόμων που πάσχουν από στεφανιαία νόσο. Εμφανίζεται σε άτομα που έχουν παρουσιάσει στηθάγχη όπως και σε άτομα που στο παρελθόν σημείωσαν έμφραγμα του

μυοκαρδίου. Πολύ συχνά όμως ο αιφνίδιος θάνατος επέρχεται σε άτομα που δεν εμφάνισαν συμπτώματα νόσου στο παρελθόν, αλλά που η νεκροψία τελικά αποφαίνεται για προχωρημένη στεφανιαία νόσο ή για μη συμπτωματικά εμφράγματα του παρελθόντος(30).

Έχουν περάσει αρκετά χρόνια από τότε που έγιναν οι πρώτες μελέτες σχετικά με το μεταβολισμό των λιπιδίων. Στο σύστημα αυτό είναι απαραίτητος οι έργους που έχουν διεξαχθεί σχετικά με τη φυσιολογική τους λειτουργία των εργασιών και κυρίως με τα δυσμενή αποτελέσματα των διαταραχών του μεταβολισμού τους. Όπως ήταν αναμενόμενο, η απομάκρυνση των επιπλοκών της υπερλιπιδαιμίας στην ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου και στον αυξημένο αριθμό θανάτων που αυτή προκαλεί. Ιστορικά το ενδιαφέρον των επιστημόνων στην ανακάλυψη δράσεων ουσιών που να την αναστέλλουν.

Από την αρχή σχεδόν των ετών, το θέμα της ανακάλυψης έπρεπε ότι εύρεση φαρμάκων που να μειώνουν τη συγκέντρωση της χοληστερόλης στο αίμα. Η πορεία αυτή των μελετών ξεκίνησε κι από την επιβεβαίωση από πειράματα άποψη ότι αυξημένες τιμές χοληστερόλης στο αίμα αυξάνουν τον κίνδυνο εγκατάστασης στεφανιαίας νόσου, ενώ η μείωσή τους μπορεί να εξαλείψει τη δυσμενή πρόγνωση της νόσου αυτής. Για το λόγο αυτό τα περισσότερα φάρμακα κατά της υπερλιπιδαιμίας που κυκλοφορούν, στοχεύουν σε κάποιο σημείο εκκίνησης του μεταβολισμού της χοληστερόλης, το οποίο και αναστέλλουν.

Η χοληστερόλη παράγεται στον οργανισμό κυρίως της ηπατός. Στο ήπαρ έντονα χολοκυτταροποίηση γίνεται και όλα τα λιπίδια της ηπατός και αναρριώνται με τη χολή. Είναι δυνατόν οι ηπατοκύτταρα αποκρίνεται να δράσουν καλύτερα τα παγκρεατικά ένζυμα της χολής. Στη συνέχεια αρχίζουν να όλα τα λιπίδια σε μικρά, απλά διαλύονται στα εντερικά χυμώδη και απορροφώνται. Μέσα στο σπυρματόνιο το μεγαλύτερο μέρος της απορροφούμενης χοληστερόλης αποθηκεύεται σε τη βοήθεια του ελίου αυλ-συνένζυμο Α (αυλ-συνένζυμο/αυλ-συνένζυμο/ACAT) για να αποθηκευτεί στη συνέχεια στα χολοκύτταρα και να μεταφερθεί στο ήπαρ. Επί καταλήγει στην αποθήκη χοληστερόλης του οργάνου, η οποία συντηρείται από την χοληστερόλη που παράγεται στο ήπαρ.

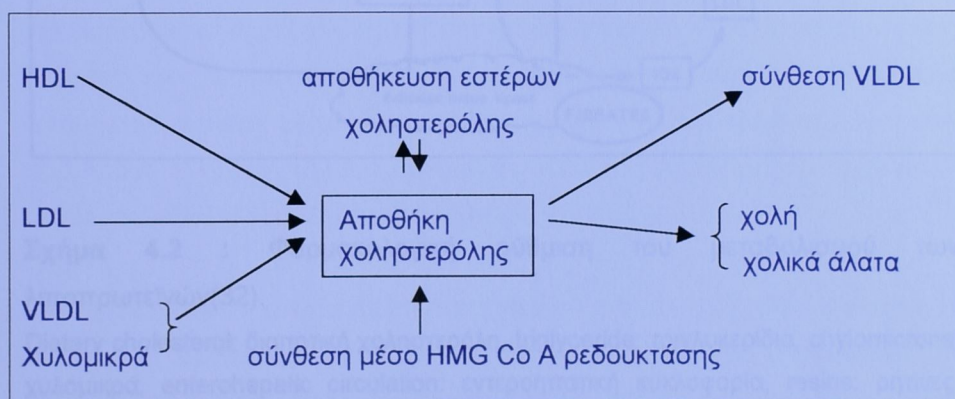
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Έχουν περάσει αρκετά χρόνια από τότε που έγιναν οι πρώτες μελέτες σχετικά με το μεταβολισμό των λιπιδίων. Στο διάστημα αυτό είναι αναρίθμητες οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με τη φυσιολογική τους λειτουργία στον οργανισμό και κυρίως με τα δυσμενή αποτελέσματα των διαταραχών του μεταβολισμού τους. Όπως ήταν αναμενόμενο, η αποκάλυψη των επιπτώσεων της υπερλιπιδαιμίας στην ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου και στον αυξημένο αριθμό θανάτων που αυτή προκαλεί, έστρεψε το ενδιαφέρον των επιστημόνων στην ανακάλυψη δραστικών ουσιών που να την αναστέλλουν.

Από την αρχή σχεδόν των ερευνών, το βάρος της αναζήτησης έπεσε στη εύρεση φαρμάκων που να μειώνουν τη συγκέντρωση της χοληστερόλης στο αίμα. Η πορεία αυτή των μελετών δικαιώθηκε κι από την επιβεβαιωμένη από πειράματα άποψη ότι αυξημένες τιμές χοληστερόλης στο αίμα, αυξάνουν τον κίνδυνο εγκατάστασης στεφανιαίας νόσου, ενώ η μείωσή τους μπορεί να εξομαλύνει τη δυσμενή πρόγνωση της νόσου αυτής. Για το λόγο αυτό τα περισσότερα φάρμακα κατά της υπερλιπιδαιμίας που κυκλοφόρησαν, στοχεύουν σε κάποιο σημείο «κλειδί» του μεταβολισμού της χοληστερόλης, το οποίο και αναστέλλουν.

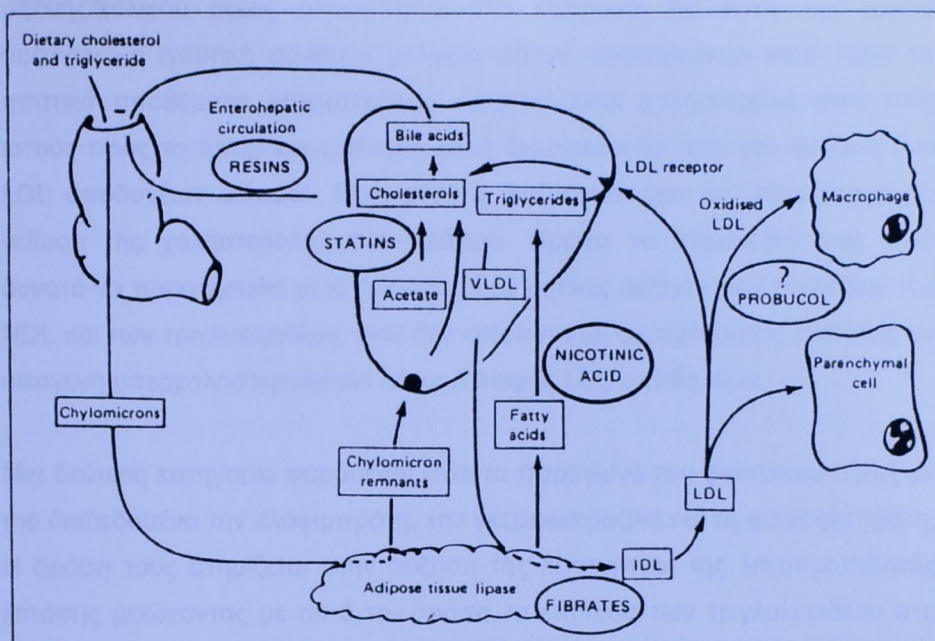
Η χοληστερόλη εισέρχεται στον οργανισμό διαμέσου της τροφής. Στο λεπτό έντερο γαλακτωματοποιείται όπως και όλα τα λιπίδια της τροφής και αναμιγνύεται με τη χολή. Έτσι διασπάται σε μικρότερα σταγονίδια προκειμένου να δράσουν καλύτερα τα παγκρεατικά ένζυμα της πέψης. Στη συνέχεια οργανώνονται όλα τα λιπίδια σε μικκύλια, οπότε διαλύονται στις εντερικές επιφάνειες και απορροφώνται. Μέσα στο εντεροκύτταρο το μεγαλύτερο μέρος της απορροφηθείσας χοληστερόλης επανεστεροποιείται με τη βοήθεια του ενζύμου ακυλ-συνένζυμο Α: χοληστερολ-ακυλτρανσφεράση(ACAT), για να ενσωματωθεί στη συνέχεια στα χυλομικρά και να μεταφερθεί στο ήπαρ. Εκεί καταλήγει στην αποθήκη χοληστερόλης του οργάνου, η οποία συντηρείται από την χοληστερόλη που εισέρχεται στο ήπαρ

μέσο των λιποπρωτεϊνών HDL, LDL, τα κατάλοιπα των VLDL και των χυλομικρών, καθώς και από τη χοληστερόλη που εστεροποιείται από το ένζυμο ACAT ή αυτή που συντίθεται από το ένζυμο 3 υδρόξυ- 3 μεθυλγλουταρυλ- συνένζυμο A ρεδουκτάση (HMG Co A). Από την άλλη πλευρά το ήπαρ απομακρύνει χοληστερόλη από την αποθήκη του με την παραγωγή και έκκριση στην κυκλοφορία λιποπρωτεϊνών VLDL(σχήμα 4.1). Τέλος η μεγαλύτερη ποσότητα της χοληστερόλης του ήπατος χρησιμοποιείται από αυτό για την παραγωγή χολής και χολικών αλάτων(31).



Σχήμα 4.1: Ροή χοληστερόλης στο ήπαρ(31).

Είναι φανερό πως δυνητικά υπάρχουν πολλές φαρμακευτικές προσεγγίσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της χοληστερόλης του πλάσματος. Οι κυριότερες οδοί ελέγχου είναι η παρεμπόδιση της απορρόφησης διαιτητικών λιπιδίων από το έντερο, η μείωση του ρυθμού σύνθεσης χοληστερόλης από το ήπαρ και η προώθηση έκκρισης χολικών οξέων. Το σχήμα 4.2 είναι χαρακτηριστικό του σημείου του μεταβολισμού που ελέγχουν τα διάφορα φάρμακα που κυκλοφορούν.



Σχήμα 4.2 : Φαρμακολογική ρύθμιση του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών(32).

Dietary cholesterol: διαιτητική χοληστερόλη, triglyceride: τριγλυκερίδια, chylomicrons: χυλομικρά, enterohepatic circulation: εντεροηπατική κυκλοφορία, resins: ρητίνες, statins: στατίνες, bile acids: χολικά οξέα, remnants: κατάλοιπα, adipose tissue lipase: λιπάση του λιπώδους ιστού, fatty acids: λιπαρά οξέα, nicotinic acid: νικοτινικό οξύ, fibrates: εφιβράτες, LDL receptor: LDL υποδοχέας, oxidised LDL: οξειδωμένη LDL, probucol: προβουκόλη, macrophage: μακροφάγο, parenchymal cell: παρεγχυματικό κύτταρο.

Οι ποικίλες φαρμακολογικές παρεμβάσεις μπαίνουν σε εφαρμογή εφόσον η διαιτητική αγωγή (η οποία δύναται να προκαλέσει την πτώση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης του πλάσματος) έχει αποτύχει.

Μια μεγάλη κατηγορία αντιυπερλιπιδαιμικών φαρμάκων είναι οι ρητίνες. Τα φάρμακα αυτά με κυριότερους εκπροσώπους τη χολεστυραμίνη και τη χολεστιπόλη, δεσμεύουν στο λεπτό έντερο χολικά οξέα και το σύμπλεγμα

ρητίνης/χολικού οξέος αποβάλλεται στα κόπρανα. Με αυτό τον τρόπο αυξάνεται η ηπατική σύνθεση χολικών οξέων, ελαττώνονται κατά πολύ τα ηπατικά αποθέματα χοληστερόλης, κινητοποιείται χοληστερόλη από τους ιστούς προς το ήπαρ και η κίνηση αυτή διευκολύνεται από την αύξηση των LDL υποδοχέων σ' αυτό. Όλη αυτή η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της χοληστερόλης στο πλάσμα. Πρέπει να σημειωθεί πως είναι δυνατό να παρατηρηθεί μετά την αγωγή με ρητίνες αύξηση των επιπέδων της HDL και των τριγλυκεριδίων, ενώ δεν ενδείκνυνται σε ομόζυγους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία λόγω έλλειψης LDL υποδοχέων.

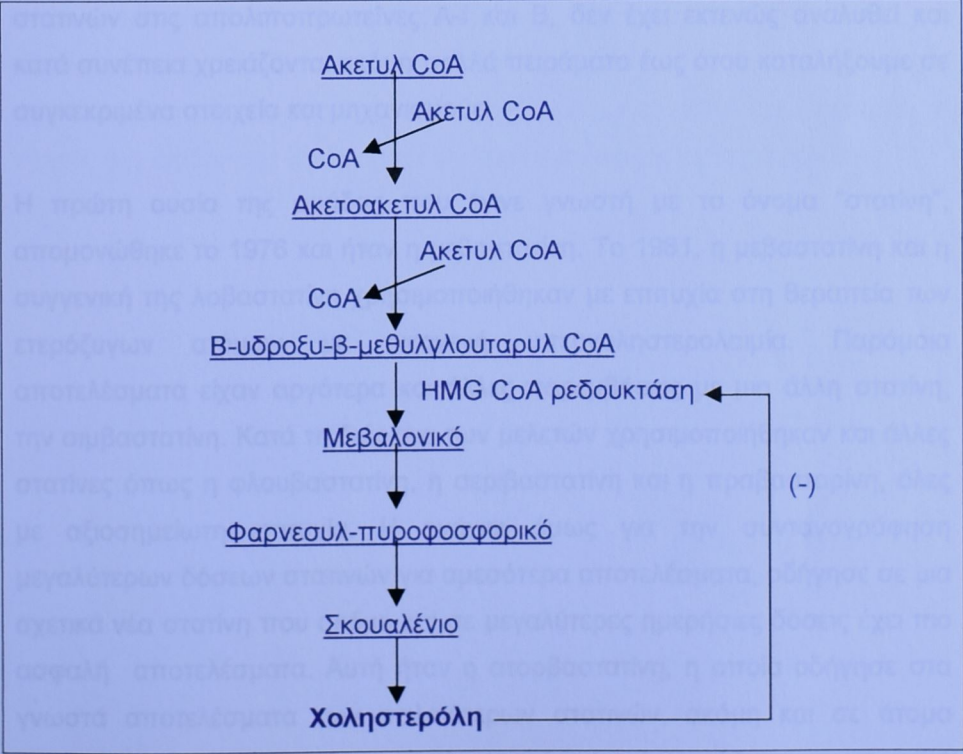
Μια δεύτερη κατηγορία φαρμάκων είναι τα παράγωγα του φιμπρικού οξέος με πιο διαδεδομένα την κλοφιμπράτη, την γκεμφιμπροζίλη και τη φαινοφιμπράτη. Η δράση τους στηρίζεται στην αύξηση της λειτουργίας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης μειώνοντας με αυτό τον τρόπο τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Ακόμη είναι δυνατό να αυξάνουν την HDL στο πλάσμα και να μειώνουν τη χοληστερόλη λόγω μείωσης της σύνθεσής της(33).

Ιδιαίτερα σημαντική στην αντιμετώπιση των υπερλιπιδαιμιών είναι η νιασίνη. Η ουσία αυτή αναστέλλει τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό με αποτέλεσμα να στερείται το ήπαρ από τη σημαντικότερη πηγή τριγλυκεριδίων. Έτσι ελαττώνεται η σύνθεση VLDL από το ήπαρ και κατά συνέπεια μειώνεται η συγκέντρωση τόσο των VLDL όσο και των LDL στην κυκλοφορία(34).

Θα πρέπει να αναφερθούν και κάποιες άλλες φαρμακευτικές ουσίες όπως η προβουκόλη που μειώνει τη χοληστερόλη του ορού αυξάνοντας την πρόσληψη των LDL από το πλάσμα, καθώς και ουσίες που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν, αλλά έχουν πλέον ξεπεραστεί. Τέτοιες ουσίες είναι η νεομυκίνη, η θυροξίνη, η β-σιτοστερόλη, οι αναστολείς του ενζύμου ACAT και πολλές άλλες.

Ίσως η σημαντικότερη κατηγορία αντιυπερλιπιδαιμικών φαρμάκων, η οποία μπορεί να θεωρηθεί πως έχει συχνότερη και πιο διαδεδομένη χρήση συγκριτικά με τις προαναφερθείσες κατηγορίες, είναι η ομάδα των στατινών. Τα φάρμακα αυτά, δεν είναι τίποτα άλλο από αναστολείς του ενζύμου υδροξυ-

μεθύλ-γλουταρυλ συνένζυμου Α ρεδουκτάση ή του HMG-Co A reductase. Όπως έχει βρεθεί το ένζυμο αυτό καταλύει στα ηπατικά κύτταρα την αντίδραση της σύνθεσης της χοληστερόλης(σχήμα 4.3). Αναστολέας του ενζύμου οδηγεί αυτόματα στη διακοπή της αντίδρασης αυτής και κατά συνέπεια στην αναστολή της σύνθεσης της χοληστερόλης στον οργανισμό. Έτσι αδειάζουν τα ηπατικά αποθέματα της χοληστερόλης, γεγονός που προκαλεί ένα αριθμό αλυσιδωτών αντιδράσεων προκειμένου να γίνει «εξοικονόμηση» χοληστερόλης. Αυξάνεται λοιπόν ο καταβολικός ρυθμός της LDL ώστε να επιστρέψουν στο ήπαρ περισσότερα μόρια χοληστερόλης και μειώνονται τα επίπεδα τόσο της LDL στο πλάσμα, όσο και τα επίπεδα της προδρόμου της LDL, της VLDL. Έχει βρεθεί πως μειώνεται η ηπατική σύνθεση της VLDL εξαιτίας του γεγονότος ότι αναστέλλεται η σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης B, βασικού συστατικού της λιποπρωτεΐνης(35).



Σχήμα 4.3 : Η σύνθεση της χοληστερόλης

Ειδικά για τις απολιποπρωτεΐνες A-I και B, οι έρευνες που έχουν γίνει δίνουν μάλλον ασαφή συμπεράσματα για την επίδραση των στατινών στην Aro A-I, ενώ είναι πιο συγκεκριμένα τα αποτελέσματα για την επίδραση στην Aro B. Πιο αναλυτικά, σχεδόν όλες οι έρευνες έχουν αποφανθεί πως η θεραπεία με στατίνες οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης B(36,59-61). Μάλιστα ο προτεινόμενος μηχανισμός για αυτή τη μείωση ήδη έχει αναφερθεί και θεωρείται η μείωση της σύνθεσης της Aro B στα ηπατοκύτταρα(36), καθώς και αύξηση του καταβολικού ρυθμού της Aro B που περιέχεται στην LDL λιποπρωτεΐνη(59). Από την άλλη πλευρά, η μελέτη της επίδρασης των στατινών στην απολιποπρωτεΐνη A-I δεν είναι πλήρως καθορισμένη. Σε κάποιες έρευνες η Aro A-I εμφανίζεται αμετάβλητη μετά από θεραπεία με στατίνες (60) και σε κάποιες άλλες παρουσιάζεται ελαφρώς αυξημένη (61) η HDL που την περιέχει, χωρίς όμως να περιγράφεται κάποιος πιθανός μηχανισμός που να επιβεβαιώνει τα ευρήματα αυτά. Το συμπέρασμα που προκύπτει από τις ήδη υπάρχουσες μελέτες είναι πως η επίδραση των στατινών στις απολιποπρωτεΐνες A-I και B, δεν έχει εκτενώς αναλυθεί και κατά συνέπεια χρειάζονται ακόμη πολλά πειράματα έως ότου καταλήξουμε σε συγκεκριμένα στοιχεία και μηχανισμούς.

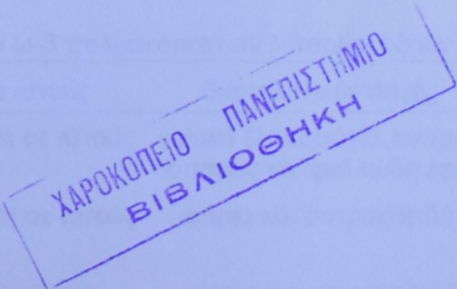
Η πρώτη ουσία της ομάδας που έγινε γνωστή με το όνομα “στατίνη”, απομονώθηκε το 1976 και ήταν η μεβαστατίνη. Το 1981, η μεβαστατίνη και η συγγενική της λοβαστατίνη χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία στη θεραπεία των ετερόζυγων ατόμων με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν αργότερα και άλλες παρεμβάσεις με μια άλλη στατίνη, την σιμβαστατίνη. Κατά τη διάρκεια των μελετών χρησιμοποιήθηκαν και άλλες στατίνες όπως η φλουβαστατίνη, η σεριβαστατίνη και η πραβαστατίνη, όλες με αξιοσημείωτη επιτυχία. Η ανάγκη όμως για την συνταγογράφηση μεγαλύτερων δόσεων στατινών για αμεσότερα αποτελέσματα, οδήγησε σε μια σχετικά νέα στατίνη που ακόμη και σε μεγαλύτερες ημερήσιες δόσεις έχει πιο ασφαλή αποτελέσματα. Αυτή ήταν η ατορβαστατίνη, η οποία οδήγησε στα γνωστά αποτελέσματα των παλαιότερων στατινών, ακόμη και σε άτομα ομόζυγα για την οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ή ετερόζυγα για τη μικτή υπερλιπιδαιμία(36).

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει αναρίθμητες έρευνες προκειμένου να μελετηθούν τυχόν ανεπιθύμητα αποτελέσματα της διαδεδομένης χρήσης των στατινών. Οι μεγαλύτερες από αυτές τις έρευνες ήταν : η 4S και η CARE, έρευνες δευτερογενούς προστασίας, η Woscops και η AFCAPS/TEXCAPS, μελέτες πρωτογενούς προστασίας και η LIPID έρευνα(37). Όλες τους ασχολήθηκαν με την ικανότητα του φαρμάκου για θεραπεία, τη σχέση της βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ με τη μείωση των επεισοδίων στεφανιαίας νόσου και την επίδραση στο κόστος νοσηλείας και το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών. Τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για τις στατίνες γενικά, ενώ βρέθηκε πως οι επιδράσεις του ήταν πιο ευεργετικές για τους άνδρες παρά για τις γυναίκες, όπως και για τους ασθενείς με περισσότερους από ένα παράγοντες κινδύνου(38). Ακόμη από τις στατίνες βρέθηκε πως η ατορβαστατίνη έχει το μικρότερο κόστος για το ίδιο επίπεδο αποτελεσματικότητας, ακολουθούμενη από την σιμβαστατίνη (ακόμη και σε δόσεις των 80mg/day στις οποίες η στατίνη αυτή είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική(39)), τη φλουβαστατίνη, την πραβαστατίνη και τη λοβαστατίνη. Σε γενικές γραμμές μπορεί να παρατηρηθεί το γεγονός πως η προσθήκη της ατορβαστατίνης στην οικογένεια των στατινών έχει βελτιώσει το κόστος της επίδρασης των φαρμάκων αυτών σε σχέση με το παρελθόν.

Η βίωση λοιπόν το παραπάνω σύστημα είναι φανερό πως τα ω-3 λιπαρά οξέα, για τα οποία τόσοι λόγος και αυξημένες έρευνες έχουν γίνει είναι αποτελεσματικά στα οποία οι δόσεις δοσολογίας (ακόμα από το 1g έως 4g) ανθεκτικό του μυϊακού άκρου του μορίου. Τα σημαντικότερα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνονται στον πίνακα 5.1.

Πίνακας 5.1 Τημές και αποδόσεις των ω-3 τριγλυκερίδων

Κατακτά αλληλ	κατακτά σε αλληλ
αποδοτικότητα αλληλ	μικρή αποδοτικότητα αλληλ
12.3 ω-3	12.3 ω-3
αποδοτικότητα αλληλ	μικρή αποδοτικότητα αλληλ
20.5 ω-3	20.5 ω-3
αποδοτικότητα αλληλ	μικρή αποδοτικότητα αλληλ
22.9 ω-3	μικρή αποδοτικότητα αλληλ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 Ω – 3 ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Τα λιπαρά οξέα αποτελούν την πιο απλή μονάδα των λιπιδίων. Περιέχουν μια ευθεία υδρογονανθρακική αλυσίδα η οποία καταλήγει σε μια καρβοξυλική ομάδα. Το μήκος της αλυσίδας τους κυμαίνεται από 4-24 άτομα άνθρακα και μπορεί να είναι κορεσμένα (δεν περιέχουν διπλούς δεσμούς στην αλυσίδα τους), μονοακόρεστα(περιέχουν ένα διπλό δεσμό), ή πολυακόρεστα(περιέχουν δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς).Η ονομασία τους έχει γίνει τόσο εμπειρικά π.χ.παλμιτικό οξύ, στεατικό οξύ, όσο και με βάση ένα σύστημα που στηρίζεται στον αριθμό των υδατανθράκων και τον αριθμό και το είδος των δεσμών που διαθέτουν. Έτσι κάθε λιπαρό οξύ χαρακτηρίζεται από δύο αριθμούς. Ο πρώτος αντιστοιχεί στον αριθμό των ατόμων άνθρακα του μορίου του και ο δεύτερος στον αριθμό των διπλών δεσμών που διαθέτει (π.χ. το αραχιδονικό οξύ κωδικοποιείται από τους αριθμούς 20:4 ω-6. Έχει δηλαδή στο μόριό του 20 άτομα άνθρακα και 4 διπλούς δεσμούς. Το σύμβολο ω-6 δηλώνει πως ο πρώτος διπλός δεσμός ξεκινάει από το έκτο άτομο άνθρακα από το μεθυλικό άκρο του οξέος.

Με βάση λοιπόν το παραπάνω σύστημα είναι φανερό πως τα ω-3 λιπαρά οξέα, για τα οποία τόσος λόγος και αμέτρητες έρευνες έχουν γίνει είναι πολυακόρεστα στα οποία οι διπλοί δεσμοί ξεκινούν από το τρίτο άτομο άνθρακα του μεθυλικού άκρου του μορίου. Τα σημαντικότερα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνονται στον πίνακα 5.1.

Πίνακας 5.1 Πηγές και κατανομή των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων

Κυριότερα μέλη	κατανομή σε ιστούς	διαιτολογικές πηγές
α-λινολενικό οξύ 18:3 ω-3	μικρή συμμετοχή σε ιστούς	φυτικά έλαια(σόγια,λινάρο-σπορος και φυλλώδη λαχ.
εικοσαπεντανοϊκό οξύ 20:5 ω-3	μικρή συμμετοχή σε ιστούς	ψάρια και οστρακοειδή
δοκοσαεξανοϊκό οξύ 22:6 ω-3	μεγάλη συμμετοχή στις μεμβράνες των φωσφολιπιδίων	ψάρια και οστρακοειδή

Από τα λιπαρά αυτά οξέα τα λεγόμενα ιχθυέλαια που κυρίως αποτελούν αντικείμενο έρευνας είναι το εικοσαπεντανοϊκό και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ. Συχνά στις διάφορες αναλύσεις στα ιχθυέλαια περιλαμβάνεται και το αραχιδονικό οξύ 20:4 ω-6, το οποίο όμως ανήκει στην κατηγορία των ω-6 οξέων. Έτσι όταν γίνεται λόγος για τα ω-3 ιχθυέλαια, εννοούνται το εικοσαπεντανοϊκό και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ. Τα οξέα αυτά πρέπει να σημειωθεί πως χρησιμεύουν ως υποστρώματα της κυκλοοξυγενάσης και της λιποοξυγενάσης, των ενζύμων δηλαδή που ξεκινούν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, των θρομβοξανών, των προστακυκλινών και των λευκοτριενίων, τα οποία παίζουν καίριο ρόλο στη συσσώρευση ή την αποφυγή της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων.

5.1 Επιδημιολογικές έρευνες των επιδράσεων των ω-3 ιχθυελαίων

Οι διάφορες επιδημιολογικές μελέτες που ασχολήθηκαν με την ευεργετική επίδραση των ω-3 ιχθυελαίων στον άνθρωπο ξεκίνησαν στη δεκαετία του 1970, σε μια παράκτια περιοχή της Γροιλανδίας, κατοικούμενη από Εσκιμώους. Στην πρώτη έρευνα που έγινε(40), βρέθηκε πως η διατροφή των ανθρώπων αυτών αποτελούνταν από περίπου 7g/ημέρα ω-3 λιπαρά οξέα σε αντιδιαστολή με τα περίπου 0,06g/ημέρα των περισσότερων δυτικών κρατών. Αυτοί οι Εσκιμώοι υπολογίστηκε ότι παρουσίαζαν μόνο 8% των ισχαιμικών επεισοδίων που εμφανίζονταν σε πληθυσμούς της Δύσης, όπως της Δανίας. Άλλες έρευνες αργότερα(41), έδειξαν πως συγκρινόμενοι δύο πληθυσμοί της Δανίας και της Γροιλανδίας με παρόμοια χαρακτηριστικά(ηλικία-φύλο), παρουσιάζουν τεράστιες διαφορές στα λιπίδια του αίματός τους. Πιο συγκεκριμένα, οι Εσκιμώοι εμφάνισαν 21% χαμηλότερη χοληστερόλη, 63% χαμηλότερα τριγλυκερίδια, 76% χαμηλότερα επίπεδα VLDL, 12% χαμηλότερα επίπεδα LDL και 50% υψηλότερα επίπεδα HDL(42). Επειδή όμως υπήρχαν πολλές διαφορές ανάμεσα στους δύο συγκρινόμενους πληθυσμούς (π.χ. άσκηση, κάπνισμα, αλκοόλ, γενετική προδιάθεση), θεωρήθηκε ότι ίσως κάποιοι άλλοι παράγοντες να συνέβαλλαν στη διαφορά των προσβολών καρδιακών επεισοδίων και όχι μόνο τα ιχθυέλαια της διατροφής.

Τα συμπεράσματα αυτά δεν ήταν βέβαια σαφή για το ρόλο των ω-3 στις καρδιαγγειακές νόσους και περιείχαν μεγάλη δόση αμφιβολίας σχετικά με το αν τελικά τα πειράματα στους Εσκιμώους οδηγούσαν σε μια μεγάλη ανακάλυψη για την στεφανιαία νόσο ή ήταν παραπλανητικά. Παρόλ' αυτά όμως κίνησαν το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών και αποτέλεσαν την αφετηρία πολλών και ποικίλων μελετών οι οποίες φιλοδοξούσαν να φωτίσουν αυτό το κομμάτι της έρευνας και να αποκαλύψουν ενδεχόμενη ευεργετική δράση των ω-3 ιχθυελαίων στην αντιμετώπιση και υποχώρηση της στεφανιαίας νόσου που στις δυτικές κοινωνίες αποτελεί τη νούμερο 1 αιτία θανάτου.

5.2 Επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στη στεφανιαία νόσο

Μέχρι σήμερα ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει διεξαχθεί προκειμένου να διαλευκάνει τη δράση των ιχθυελαίων στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας και γενικότερα την επίδρασή τους στη στεφανιαία νόσο(43). Το συμπέρασμα στο οποίο καταλήγουν οι περισσότερες έρευνες είναι ότι τα ω-3 μειώνουν το επίπεδο των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Η άποψη αυτή αιτιολογείται από την υπόθεση ότι τα ω-3 οδηγούν το ήπαρ στη μειωμένη σύνθεση VLDL λιποπρωτεϊνών ή πιο ειδικά ευνοούν τη σύνθεση μικρών VLDL, φτωχών σε τριγλυκερίδια, οι οποίες καταβολίζονται γρηγορότερα και απομακρύνονται από την κυκλοφορία. Έχει βρεθεί πως με τα ιχθυέλαια εμποδίζεται στο ήπαρ η σύνθεση τριγλυκεριδίων μέσω της αναστολής της δράσης των ανάλογων ενζύμων, όπως είναι η διγλυκερολ-ακυλτρανσφεράση και η φωσφατιδυλ-φωσφοϋδρολάση(44). Άλλες έρευνες έδειξαν πως τελικά δεν εμποδίζεται η δράση, άλλα μειώνεται ο αριθμός των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για την σύνθεση τριγλυκεριδίων και λιπαρών οξέων, μια και τα ω-3 μειώνουν τα επίπεδα του m-RNA για τη σύνθεση της ακετυλ-συνένζυμο Α καρβοξυλάσης(45), μιας συνθετάσης δηλαδή λιπαρών οξέων στο ήπαρ.

Η επίδραση των ιχθυελαίων στη χοληστερόλη παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, μια και αποτελεί και τον κυριότερο λόγο για τον οποίο ξεκίνησαν

οι έρευνες σχετικά με τα λίπη αυτά. Έτσι σε διάφορες μελέτες που έγιναν, βρέθηκε πως τα ω -3 δεν έχουν επίδραση στην χοληστερόλη και μάλιστα σε μερικές περιπτώσεις όπως σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς αυξάνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης(47-49). Αν και υπήρχαν έρευνες που να υποστηρίζουν πως παρουσιάστηκε μείωση της LDL χοληστερόλης και μείωση του ρυθμού σύνθεσής της εξαιτίας της μείωσης της VLDL λιποπρωτεΐνης(50), στις περισσότερες έρευνες οι επιδράσεις στην χοληστερόλη δεν ήταν ικανοποιητικές. Μάλιστα σε εναλλακτικά πειράματα που έγιναν σε ασθενείς με ήπια υπερχοληστερολαιμία (51), ή σε πειράματα με μικρές δόσεις ω -3 (52), τα αποτελέσματα και πάλι οδηγούσαν σε αύξηση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης.

Οι ίδιες μελέτες παρουσιάζουν αμφίβολη την επίδραση των ω -3 και στην HDL λιποπρωτεΐνη. Σε κάποιες μελέτες τα επίπεδα της HDL παρουσιάζουν μικρή αύξηση και σε αρκετές η HDL χοληστερόλη είτε αυξάνεται, είτε παραμένει σχεδόν σταθερή. Πάντως είναι αρκετές εκείνες οι έρευνες στις οποίες εμφανίζεται αυξημένο το HDL2 κλάσμα της λιποπρωτεΐνης και σταθερό το HDL3.

Η επίδραση των ιχθυελαίων στις απολιποπρωτεΐνες είναι άμεσα σχετική με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν για τις LDL και τις HDL λιποπρωτεΐνες. Πιο συγκεκριμένα, οι έρευνες που αποφάνθηκαν αύξηση της LDL, συμπέραναν και αυξημένη σύνθεση απολιποπρωτεΐνης B, ενώ η αυξημένη HDL οδηγεί στο συμπέρασμα ότι αυξήθηκε και το επίπεδο της απολιποπρωτεΐνης A-I. Επίσης άμεσα σχετικό με τη μείωση της σύνθεσης VLDL λιποπρωτεϊνών στο ήπαρ εξαιτίας των ω -3 λιπαρών οξέων, είναι και η μειωμένη σύνθεση απολιποπρωτεΐνης B-100 που αποτελεί βασικό συστατικό της λιποπρωτεΐνης αυτής(46). Ανάλογα δηλαδή με τα αποτελέσματα κάθε έρευνας ως προς τις βασικές παραμέτρους των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης προκύπτουν και τα συμπεράσματα για τις απολιποπρωτεΐνες. Σε γενικές γραμμές μπορεί να παρατηρήσει κανείς πως τα αποτελέσματα των ερευνών ως προς την επίδραση των ω -3 λιπαρών οξέων στις απολιποπρωτεΐνες A-I και B δεν είναι επαναλαμβανόμενα, μια και κάθε μελέτη βρίσκει διαφορετικά συμπεράσματα. Σε άλλες έρευνες δεν

παρατηρείται αλλαγή στις δύο λιποπρωτεΐνες και σε άλλες ταυτόχρονη μείωση ή ταυτόχρονη αύξηση και των δύο(64-68). Πάντως σε καμία μελέτη δεν έχει παρουσιαστεί κάποιος μηχανισμός που να εξηγεί τα αποτελέσματα που βρέθηκαν και να πείσει για την αξιοπιστία και τη σχέση τους με την πραγματικότητα.

Ιδιαίτερα σημαντικός όμως, είναι ο ρόλος που διαδραματίζουν τα ω-3 λιπαρά οξέα στη μείωση της μεταγευματικής λιπαιμίας. Οι πιθανοί μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν την επίδραση αυτή των ιχθυελαίων, είναι κυρίως η επέμβασή τους στο μεταβολισμό των χυλομικρών. Έτσι, θεωρείται πως τα ω-3 ίσως μειώνουν το ρυθμό απορρόφησης ή και επανασύνθεσης των τριγλυκεριδίων που είναι πλούσια σε αυτά, στο εντεροκύτταρο, ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται η απομάκρυνση από την κυκλοφορία των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών(53). Πρέπει να σημειωθεί πως τα χυλομικρά αντιμετωπίζουν μειωμένο ανταγωνισμό ως προς την σύνδεσή τους με τους υποδοχείς και την απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία, λόγω του ελαττωμένου αριθμού των VLDL λιποπρωτεϊνών που κυρίως τα ανταγωνίζονται. Η αυξημένη όμως κάθαρση των χυλομικρών που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της μεταγευματικής λιπαιμίας, στηρίζεται και σε άλλους μηχανισμούς όπως η ενίσχυση της δράσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και η καλύτερη αλληλεπίδρασή της με τα πλούσια σε ω-3 χυλομικρά τα οποία λόγω έλλειψης ανταγωνισμού από τις ελαττωμένες VLDL συνδέονται σε μεγαλύτερο βαθμό με το ένζυμο και λιπολύονται γρηγορότερα(54).

Από τις σημαντικότερες δράσεις των ω-3 ιχθυελαίων είναι η θετική επίδρασή τους στην αναχαίτιση της αθηρωματικής πλάκας και γενικότερα στον καλύτερο έλεγχο αρκετών παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου. Εκτός από την ευεργετική δράση τους με τις μεταβολές που επιφέρουν στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, σχετικά πρόσφατες έρευνες έδειξαν πως μακροχρόνια χρήση ω-3 λιπαρών οξέων βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθελίου σε ασθενείς με αποδεδειγμένη αθηρωμάτωση(55). Αναλυτικότερες έρευνες που διερεύνησαν τον ακριβή μηχανισμό δράσης των ω-3 ιχθυελαίων, κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα : α)παρεμποδίζουν την ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας, γεγονός που ίσως οφείλεται στην αναστολή της έκκρισης αυξητικών

παραγόντων που οδηγούν στην κυτταρική αύξηση στο αρτηριακό τοίχωμα και αναστολή της συγκέντρωσης μονοκυττάρων που θα εξελιχθούν σε μακροφάγα και τελικά σε αφρώδη κύτταρα, β) ασκούν προστατευτική δράση στην εμφάνιση αρρυθμίας, γ) έχουν μια ήπια αντιυπερτασική δράση σε υγιείς και ήπια υπερτασικούς ασθενείς και δ) έχουν σημαντική αντιθρομβωτική δράση(56). Η αντιθρομβωτική αυτή δράση τους έγκειται στο γεγονός πως τα ω -3 λιπαρά οξέα, μειώνουν τη σύνθεση της θρομβοξανής $A_2(TXA_2)$ που οδηγεί σε συσσώρευση των αιμοπεταλίων και σε μικρότερο βαθμό σε μείωση της προσταγλανδίνης PGL_2 που έχει αντισυσσωρευτική δράση. Ταυτόχρονα, η ισορροπία ανάμεσα στους συσσωρευτικούς και μη παράγοντες των αιμοπεταλίων επηρεάζεται και από τα ανάλογα των TXA_2 και PGL_2 , τα TXA_3 και PGL_3 τα οποία συντίθενται απευθείας από το εικοσαπεντανοϊκό οξύ. Από αυτά, η TXA_3 αποτελεί ασθενή αγωνιστή της TXA_2 με μικρές συσσωρευτικές ιδιότητες, ενώ η PGL_3 είναι σημαντικά ενεργή ως αντισυσσωρευτικός παράγοντας των αιμοπεταλίων. Τέλος υπάρχουν ενδείξεις για μείωση του ινωδογόνου και του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και για αύξηση στο χρόνο πήξης του αίματος(57).

Συμπερασματικά, η δράση των ω -3 ιχθυελαίων επικεντρώνεται στη μείωση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος, στη μειωμένη σύνθεση VLDL λιποπρωτεϊνών οι οποίες εκκρίνονται από το ήπαρ με μικρό μέγεθος και φτωχές σε τριγλυκερίδια, στη μείωση της μεταγευματικής λιπαιμίας και τέλος στις σημαντικές ανταθρομωτικές και αντιθρομβωτικές τους ιδιότητες. Υπάρχουν βέβαια και αρνητικά ή ανεπιθύμητα αποτελέσματα στη χρήση των ω -3, τα οποία αποτελούν αναστολέα για τη συστηματική τους χρήση, καθώς και κίνητρο για να συνεχιστούν σε βάθος οι έρευνες γύρω από αυτές τις ουσίες. Τέτοια αρνητικά στοιχεία είναι για παράδειγμα η αύξηση της LDL χοληστερόλης σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς και η μείωση σε πολλές περιπτώσεις τις HDL χοληστερόλης. Επίσης, είναι βασικό να σημειωθεί το γεγονός πως τα ω -3 ιχθυέλαια αρχικά επιφέρουν εντυπωσιακά αποτελέσματα στη μείωση των τριγλυκεριδίων, αλλά με την πάροδο του χρόνου κι ενώ συνεχίζεται η χορήγησή τους, η επίδρασή τους αμβλύνεται και σχεδόν εξασθενεί πλήρως μετά από ένα τρίμηνο περίπου θεραπείας(58). Γι' αυτό το

Λόγο είναι απαραίτητη η εντατική διερεύνηση και η διεξοδική μελέτη των ιχθυελαίων που θα λύσει το μυστήριο που καλύπτει τη δράση τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η συστηματική έρευνα και μελέτη της στεφανιαίας νόσου δημιουργεί πολύ εύκολα το συμπέρασμα πως πρόκειται για ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα της ιατρικής επιστήμης, της φαρμακολογικής παρέμβασης και της κλινικής διαιτολογίας. Πρόκειται για μια νόσο που ενοχοποιείται για το μεγαλύτερο αριθμό θανάτων στις δυτικές κοινωνίες και για σημαντικό αριθμό στις κοινωνίες του υπόλοιπου κόσμου.

Οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα έχουν συμβάλει σε μεγάλο βαθμό στην κατανόηση των μηχανισμών της νόσου και στην εύρεση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνισή της. Η γνώση αυτή οδήγησε σε πολλές παρεμβάσεις για την αντιμετώπισή της, κάποιες από τις οποίες είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα και έχουν εφαρμογή μέχρι και σήμερα. Παρόλ' αυτά, δεν υπάρχει μια αγωγή που να απαλλάσσει τον ασθενή από τη νόσο αυτή, γι' αυτό και οι παρεμβάσεις που γίνονται σήμερα προς αυτή την κατεύθυνση περιορίζονται σε χειρουργικές για τη διάνοιξη των στεφανιαίων αρτηριών, σε φαρμακολογικές οι οποίες δεν πετυχαίνουν πάντοτε την ελάττωση των λιπιδίων που αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου και κυρίως στην πρόληψη.

Είναι φανερό πως κρίνονται θετικά όλα τα μέχρι τώρα βήματα της επιστήμης για την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου, όμως είναι απαραίτητη η ανακάλυψη μιας νέας μεθόδου παρέμβασης που να είναι πιο αποτελεσματική. Οι στατίνες που σήμερα χρησιμοποιούνται κατά κόρον για τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών έχουν σχετικά ικανοποιητικά αποτελέσματα και θεωρούνται ως ένα από τα καλύτερα όπλα που διαθέτει η επιστήμη στον πόλεμο ενάντια στη στεφανιαία νόσο. Μια πιο προσεκτική ματιά στη δράση τους δημιουργεί αμφιβολίες για την πραγματική αποτελεσματικότητά τους. Η θεραπεία με στατίνες δεν ομαλοποιεί το μεταβολισμό των apo B λιποπρωτεϊνών σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς. Με άλλα λόγια η μείωση της apo B δεν είναι τόσο σημαντική στους ασθενείς αυτούς όσο στους υγιείς. Επίσης, η HDL χοληστερόλη συχνά παραμένει χαμηλή. Αρχίζει λοιπόν να γίνεται όλο και πιο έντονη η ανάγκη για την εφαρμογή συνδυασμένης

θεραπείας της στατίνης με ένα άλλο φάρμακο που να μειώνει τα τριγλυκερίδια και να αυξάνει την HDL χοληστερόλη στους υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς(26).

Από την άλλη πλευρά υπάρχουν ουσίες που δεν έχουν άμεση φαρμακολογική δραστηριότητα, αλλά υπάγονται στα θρεπτικά συστατικά της διατροφής και οι οποίες μειώνουν τα τριγλυκερίδια των ασθενών με υπερτριγλυκεριδαιμία. Οι ουσίες αυτές είναι τα ω-3 ιχθυέλαια, τα οποία έχουν δοκιμαστεί σε πολλές έρευνες και έχει αναλυθεί η δράση τους.

Στην παρούσα έρευνα λοιπόν, με βάση τη γνώση για τη δράση και τα μειονεκτήματα τόσο των στατινών όσο και των ω-3 ιχθυελαίων, καθώς και την ανάγκη που έχει διαφανεί για συνδυασμένη δράση ουσιών, κρίθηκε ενδιαφέρουσα η παρέμβαση σε ασθενείς που πάσχουν από στεφανιαία νόσο με συνδυασμό στατινών και ω-3 ιχθυελαίων. Η παρέμβαση αυτή στοχεύει στο να συνδυάσει την δράση των στατινών στη μείωση της χοληστερόλης και των ω-3 στη μείωση των τριγλυκεριδίων, ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών και κατά συνέπεια να μειωθούν τα αυξημένα λιπίδια που αποτελούν ισχυρό παράγοντα κινδύνου της στεφανιαίας νόσου.

ΕΝΟΤΗΤΑ 2 : ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Επιλογή ασθενών

Για την έρευνα χρησιμοποιήθηκαν 15 άτομα, 4 γυναίκες και 11 άνδρες, οι οποίοι επιλέχθηκαν από τους ασθενείς που επισκέφτονταν το λιπιδολογικό κέντρο του νοσοκομείου «Αλεξάνδρα», στο διάστημα μεταξύ Οκτωβρίου του 1998 και Μαρτίου του 1999. Ο μέσος όρος ηλικίας τους ήταν 55,2 έτη και το βάρος τους με εξαίρεση 4 άτομα που παρουσίασαν $B.M.I.>30$, ήταν φυσιολογικό ($B.M.I.<30$). Στο σύνολό τους οι ασθενείς του δείγματος είχαν κατά μέσο όρο $B.M.I.=29,53$. Κανένας από τους ασθενείς δεν δήλωσε κατανάλωση αλκοόλ μεγαλύτερη από 10 Units(80gr) την ημέρα, ενώ όσοι δήλωσαν καπνιστές, δεν ξεπερνούσαν τα 10 τσιγάρα την ημέρα. Εξαίρεση αποτελεί ένα άτομο του δείγματος που καπνίζει 1 πακέτο ή 20 τσιγάρα ημερησίως. Επίσης πρέπει να σημειωθεί πως αρκετοί από τους ασθενείς ήταν καπνιστές(κάποιοι κάπνιζαν μέχρι και 40 τσιγάρα την ημέρα για δεκαετίες), αλλά κατά την επιλογή των ασθενών δήλωσαν πως δεν καπνίζουν καθόλου μετά από τις συστάσεις των θεραπόντων ιατρών τους.

Στο δείγμα αυτό συμπεριλαμβάνονται και 4 άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, δύο άνδρες και δύο γυναίκες. Οι 3 από αυτούς δεν παίρνουν ινσουλίνη, αλλά αντιμετωπίζουν την ασθένεια αυτή με δίαιτα ή με αντιδιαβητικά δισκία. Το τέταρτο άτομο, μία γυναίκα, παίρνει ινσουλίνη. Ως προς την υπέρταση οι ασθενείς παρουσίαζαν φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη την αρτηριακή τους πίεση με ανώτερη τιμή συστολικής προς διαστολική 150/90mmHg. Εξαίρεση αποτέλεσαν δύο άτομα που εμφάνισαν μετρήσεις 150/90mmHg και 200/120mmHg αντίστοιχα. Οι άλλες ασθένειες που αναφέρονται στο ιστορικό των ασθενών του δείγματος δεν σχετίζονται με καρδιαγγειακά προβλήματα και περιλαμβάνουν γαστρορραγίες, νεφρολιθιάσεις, εγχειρήσεις καταρράκτη και αλλεργίες. Τέλος, τα φάρμακα που προσλαμβάνουν, εκτός αυτών που χρησιμοποιήθηκαν για τους σκοπούς της έρευνας, ήταν κυρίως φάρμακα για την υπέρταση, αντιδιαβητικά δισκία και αντιβιοτικά. Κάποιοι από τους ασθενείς χρησιμοποιούσαν και συμπληρώματα

βιταμινών με δική τους πρωτοβουλία και όχι μετά από τη συμβουλή κάποιου γιατρού ή διαιτολόγου.

Όλοι οι ασθενείς της έρευνας, εμφάνιζαν αυξημένες τιμές λιπιδίων στο αίμα τους. Για την αξιολόγηση των ατόμων χρησιμοποιήθηκαν οι εξής παράμετροι : ολική χοληστερόλη αίματος, τριγλυκερίδια, LDL και HDL (πίνακας 2.1). Εκτός από τις μη φυσιολογικές τιμές λιπιδίων, η πλειοψηφία του δείγματος είχε βιώσει ένα ή περισσότερα εμφράγματα του μυοκαρδίου ή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Επίσης αρκετοί εκδηλώνουν φαινόμενα στηθάγχης, ή έχουν υποστεί επέμβαση αγγειοπλαστικής. Τέλος όλοι οι ασθενείς, πλην δύο ατόμων των οποίων το ιστορικό δεν είχε πλήρως ενημερωθεί, ανέφεραν ιστορικό στεφανιαίας νόσου στην οικογένειά τους.

Πίνακας 2.1
Εργαστηριακές τιμές των ασθενών του δείγματος πριν την παρέμβαση
(μέσος ± τυπική απόκλιση)

Παράμετροι	Ομάδα στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων	Ομάδα στατινών
Χοληστερόλη	228±73,6	237,9±32,6
Τριγλυκερίδια	174,6±69,4	137,9±28,1
HDL	30,42±3,68	34,74±8,98
LDL	162,7±76	175,6±29

2.2 Σχεδιασμός της έρευνας

Πρόκειται για μια απλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη έρευνα στην οποία οι 15 ασθενείς του δείγματος κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες των 10 και 5 ατόμων. Στην πρώτη ομάδα των 10 ατόμων χορηγήθηκαν στατίνες(αναστολείς της HMG CoA ρεδοουκτάσης), και στη δεύτερη ομάδα συνδυασμός στατινών και ω-3 ιχθυελαίων, για έξι εβδομάδες. Οι στατίνες που

δόθηκαν ήταν : Zocor των 20mg σε 7 ασθενείς, Zocor των 10mg σε ένα ασθενή και Zocor των 40mg σε έναν ακόμη, Maxudin των 20mg σε 3 ασθενείς, Mevacor των 40mg σε 2 ασθενείς και Zarator των 40mg σε 1 ασθενή. Το Zocor είναι σιμβαστατίνη, το Maxudin πραβαστατίνη, το Mevacor λοβαστατίνη και το Zarator ατορβαστατίνη. Τα ιχθυέλαια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν MAXEPA σε μορφή κάψουλας. Κάθε κάψουλα MAXEPA περιέχει 1gr από διαυγές χρυσίζον έλαιο που αποτελείται από 170mg εικοσαπεντανοϊκό οξύ και 115mg δοκοσαεξανοϊκό οξύ. Συστάθηκε η λήψη 5 κάψουλων δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια του γεύματος. Με αυτό τον τρόπο οι ασθενείς έπαιρναν καθημερινά 1700mg εικοσαπεντανοϊκού οξέος και 1150mg δοκοσαεξανοϊκού οξέος, δηλαδή συνολικά 2850mg ω-3 ιχθυελαιών. Σημειώνεται πως κανένας από τους συμμετέχοντες στην έρευνα δεν έπαιρνε πρωτίτερα κάποιο από αυτά τα φάρμακα.

Αιμοληψίες έγιναν δύο ημέρες πριν το ξεκίνημα της παρέμβασης και το πρωί της τελευταίας ημέρας των έξι εβδομάδων. Το αίμα κάθε φορά συλλεγόταν σε φιαλίδιο των 10ml, το οποίο περιείχε και EDTA. Ακολουθούσε φυγοκέντρηση σε φυγόκεντρο HERMLE Z320, στις 3500στροφές/λεπτό επί δέκα λεπτά και απομάκρυνση του υπερκείμενου ορού με πιπέτα. Στη συνέχεια, ο ορός φυλασσόταν σε σωλήνες Ependorf στην κατάψυξη, σε θερμοκρασία -20°C. Ο χρόνος από την αιμοληψία μέχρι την φυγοκέντρηση του αίματος δεν ξεπέρασε παρά μόνο σε δύο περιπτώσεις τη 1 ώρα. Ο ορός διατηρήθηκε στην κατάψυξη μέχρι τη στιγμή που συλλέχθηκαν όλα τα δείγματα των 15 ασθενών, έχοντας κάνει ο καθένας από δύο αιμοληψίες, μία πριν και μία μετά την παρέμβαση. Οι μετρήσεις των δειγμάτων περιλάμβαναν τη συγκέντρωση των απολιποπρωτεϊνών AI και B και έγιναν μία φορά στο τέλος της έρευνας και όχι μετά από κάθε αιμοληψία.

Κατά τη διάρκεια των έξι εβδομάδων της παρέμβασης, οι ασθενείς κλήθηκαν να συμπληρώσουν δύο εβδομάδες ημερολόγια καταγραφής τροφίμων. Το ένα κάλυπτε την πρώτη εβδομάδα της παρέμβασης και το δεύτερο την πέμπτη εβδομάδα. Σ' αυτό το ημερολόγιο τα άτομα κατέγραφαν αναλυτικά τα τρόφιμα, τις μάρκες τους (αν υπήρχαν) και τις ποσότητές τους με όσο το δυνατό μεγαλύτερη ακρίβεια για επτά συνεχόμενες ημέρες που όπως προαναφέρθηκε

είχαν προκαθοριστεί για να καλύπτουν συγκεκριμένες εβδομάδες της παρέμβασης. Ζητήθηκε βέβαια από τους ασθενείς να διατηρήσουν όλες τις διατροφικές τους συνήθειες, ώστε η εικόνα που θα αποτυπωνόταν για τη διατροφή τους να είναι όσο το δυνατό πιο πιστή. Ακόμη την ημέρα της πρώτης αιμοληψίας, γινόταν μια ανάκληση 24ώρου στους ασθενείς, στην οποία τα άτομα περιέγραφαν με μεγάλη λεπτομέρεια τα τρόφιμα και τις ποσότητες που είχαν καταναλώσει σε μία τυπική ημέρα διατροφής τους ή την αμέσως προηγούμενη ημέρα της αιμοληψίας εφόσον αυτή ήταν μια τυπική ημέρα διατροφής. Στη συνέχεια αυτά τα ημερολόγια και οι ανακλήσεις καταχωρήθηκαν στο διαιτολογικό πρόγραμμα DIET ANALYSIS PLUS και αναλύθηκαν. Με τη βοήθεια του προγράμματος αυτού εξετάστηκαν εννέα παράμετροι της διατροφής των ασθενών αμέσως πριν και κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Οι παράμετροι αυτοί είναι: ολικές θερμίδες, διαιτητικές ίνες, χοληστερόλη, %πρωτεΐνες, %υδατάνθρακες, ολικά λίπη, %κορεσμένα λιπίδια, %μονοακόρεστα λιπίδια, %πολυακόρεστα λιπίδια. Το αποτέλεσμα αυτής της ανάλυσης ήταν να δημιουργηθεί μια σαφής εικόνα για τη διατροφή των ασθενών πριν και κατά τη διάρκεια της παρέμβασης, αλλά και να πιστοποιηθεί πως οποιαδήποτε αλλαγή στις μετρούμενες τιμές του αίματος των ασθενών δεν προέρχεται από διατροφικής προέλευσης αίτια.

Παρακάτω φαίνεται η εικόνα που προέκυψε:

Εικόνα 2.1: Εικόνα που προέκυψε από την ανάλυση των ημερολογίων

2.3 Εργαστηριακές αναλύσεις και αρχή της μεθόδου

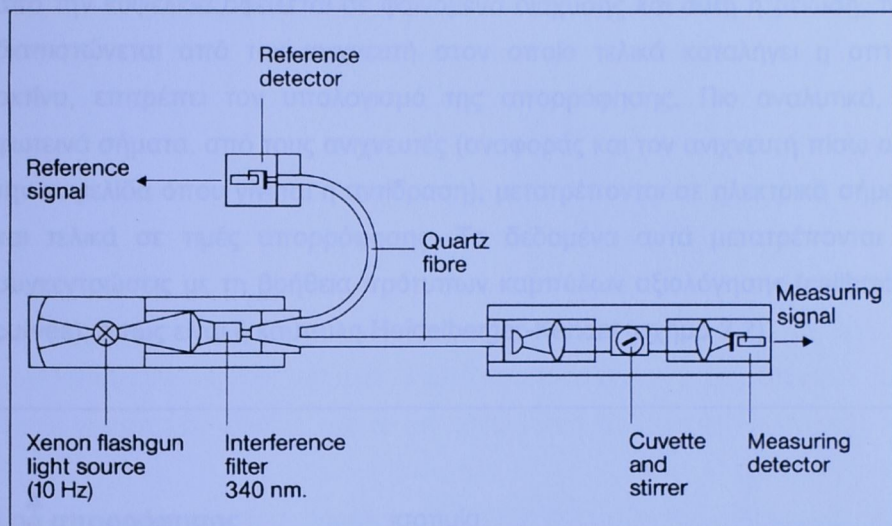
Οι εργαστηριακές αναλύσεις για την έρεση της συγκέντρωσης των απολιποπρωτεϊνών AI και B στο αίμα των ασθενών του δείγματος, έγιναν με τη βοήθεια ενός θολόμετρου (turbitimer), του Behring Turbitimer TT 3.0.

Παρακάτω φαίνεται η αρχή της μεθόδου:

Το θολόμετρο αυτό, αποτελείται από ένα οπτικό σύστημα μετρήσεων (σχήμα 2.1), στο οποίο συμπεριλαμβάνεται μια φωτεινή πηγή Xenon(10Hz) που παρέχει φωτεινά σήματα, ένα φίλτρο ειδικό για να δίνει μήκος κύματος 340nm και μια οπτικά ίνα χαλαζία, δύο καναλιών με αντίστοιχο συνδυασμό οπτικών φακών. Η μία από τις δύο οπτικές ίνες χαλαζία διαπερνά μία ειδική κυψελίδα 8x10mm η οποία περιέχει ένα αναδευτήρα και καταλήγει σε ένα ανιχνευτή ο οποίος μετρά την ένταση του φωτός που καταλήγει σ' αυτό. Η άλλη οπτική ίνα

Οπτικό σύστημα μετρήσεων και αναδευτήρα

χαλαζία καταλήγει σε ένα ανιχνευτή αναφοράς (χωρίς την παρεμβολή άλλων σωμάτων).

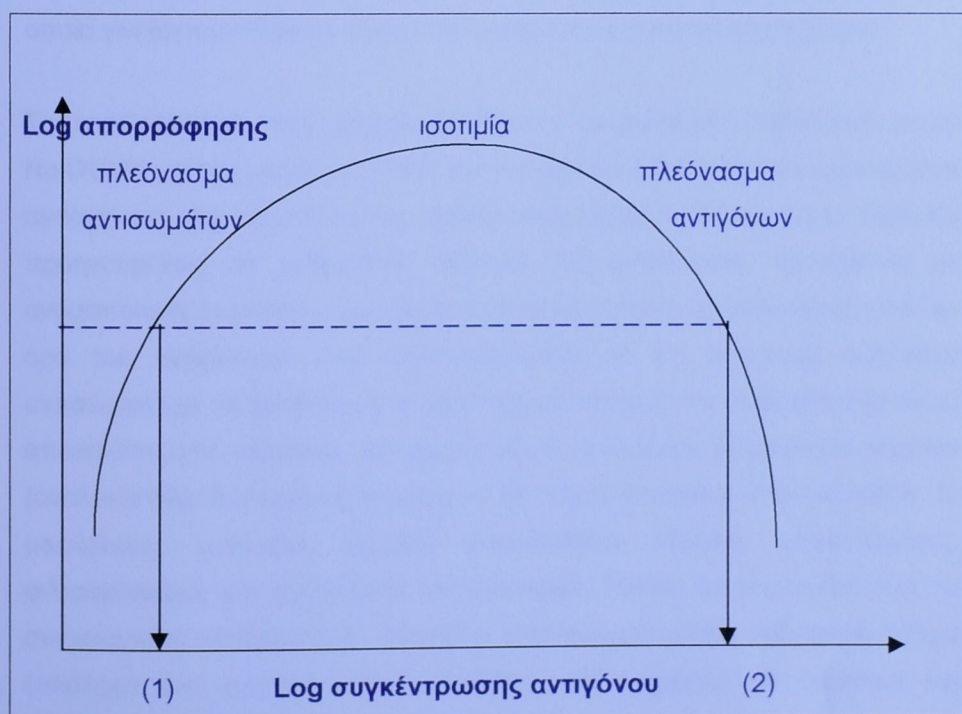


Σχήμα 2.1 : Οπτικό σύστημα μετρήσεων.

Reference signal: σήμα αναφοράς, reference detector: ανιχνευτής αναφοράς, quartz fibre: ίνες χαλαζία, Xenon flashgun light source: φωτεινή πηγή Xenon, interference filter: παρεμβάλον φίλτρο, cuvette: κυψελίδα, stirrer: αναδευτήρας, measuring detector: ανιχνευτής μετρήσεως, measuring signal: μήνυμα μετρήσεως.

Το θολόμετρο αυτό χρησιμοποιεί μια ειδική μέθοδο για τον ποσοτικό προσδιορισμό των πρωτεϊνών του πλάσματος. Αυτή η μέθοδος βασίζεται στην κινητική θολομετρική μέτρηση της αντίδρασης κατακρήμνυσης των μετρούμενων πρωτεϊνών (στη συγκεκριμένη περίπτωση των απολιποπρωτεϊνών A-I και B) με τα αντίστοιχα ειδικά αντισώματα. Το πλάσμα του οποίου τις απολιποπρωτεΐνες θέλουμε να μετρήσουμε, μπαίνει στην ειδική κυψελίδα. Εκεί προστίθεται το αντιδραστήριο, το οποίο περιέχει ειδικά αντισώματα. Η αντίδραση που πραγματοποιείται ανάμεσα στις πρωτεΐνες και στα αντισώματα οδηγεί στο σχηματισμό συμπλεγμάτων που γίνονται ορατά δια γυμνού οφθαλμού και προκαλούν θόλωση του διαλύματος. Η θόλωση

αυτή αλλάζει τη ένταση της ακτίδας φωτός που διαπερνά την κυψελίδα με αποτέλεσμα να θέτει σε λειτουργία με μαγνητική επαγωγή τον αναδευτήρα, ο οποίος αναδεύει το δείγμα. Η μείωση της έντασης του φωτός που διαπερνά από την κυψελίδα οφείλεται σε φαινόμενα διάχυσης και αυτή η μείωση, που διαπιστώνεται από τον ανιχνευτή στον οποίο τελικά καταλήγει η οπτική ακτίνα, επιτρέπει τον υπολογισμό της απορρόφησης. Πιο αναλυτικά, τα φωτεινά σήματα, από τους ανιχνευτές (αναφοράς και τον ανιχνευτή πίσω από την κυψελίδα όπου γίνεται η αντίδραση), μετατρέπονται σε ηλεκτρικά σήματα και τελικά σε τιμές απορρόφησης. Τα δεδομένα αυτά μετατρέπονται σε συγκεντρώσεις με τη βοήθεια πρότυπων καμπύλων αξιολόγησης (calibration curves), όπως είναι η καμπύλη Heidelberger-Kendal (σχήμα 2.2).



Σχήμα 2.2 : Καμπύλη Heidelberger-Kendal

Επειδή όμως για μία τιμή απορρόφησης αντιστοιχούν δύο τιμές συγκεντρώσεων αντιγόνου, τα φωτεινά σήματα που καταλήγουν στους ανιχνευτές δεν μετατρέπονται μόνο σε απορρόφηση, αλλά χρησιμοποιούνται

και για τον υπολογισμό δύο παραμέτρων : της μέγιστης ταχύτητας της αντίδρασης κατακρήμνυσης των πρωτεϊνών (V_{max}) και του χρόνου (t_{max}) που χρειάζεται έως ότου αποκτηθεί η V_{max} . Ο συνδυασμός των δύο αυτών παραμέτρων και η ευρεθείσα απορρόφηση συμβάλλει στην απόρριψη της πλάσματικής τιμής της συγκέντρωσης και στην κατάληξη στη σωστή και αληθή συγκέντρωση των απολιποπρωτεϊνών στο μετρούμενο δείγμα.

Στο θολόμετρο που χρησιμοποιήθηκε, οι πρότυπες καμπύλες αξιολόγησης με τις οποίες συγκρίνονται κάθε φορά οι τιμές οι οποίες βρίσκονται από τις μετρήσεις, είναι τυποποιημένες με τη μορφή barcode ο οποίος «διαβάζεται» με τη βοήθεια ενός ανιχνευτή laser σε μορφή στυλό που διαθέτει το μηχάνημα. Με το ίδιο barcode ρυθμίζεται αυτόματα η θερμοκρασία στην οποία γίνεται η αντίδραση, μια και επηρεάζει κατά πολύ το αποτέλεσμα.

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν ονομάζονται Turbiquant (code No:OUUK για την αρο AI και OUUI για την αρο B). Πρόκειται για συγκεκριμένα αντισώματα στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου ορού, τα οποία έχουν διαλυθεί προηγουμένως σε ρυθμιστικό διάλυμα. Τα αντισώματα παράγονται με ανοσοποίηση κουνελίων, χρησιμοποιώντας τις αντίστοιχες πρωτεΐνες από τον ορό του ανθρώπου, ενώ απομακρύνονται τα μη σίγουρης σύστασης αντισώματα με τη βοήθεια μια πρωτεΐνης-μεταφοράς. Το ρυθμιστικό διάλυμα αποτελείται από υδρόφιλα πολυμερή, μέσα σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου (αναλογία 50μl διαλύματος πολυμερών σε 1000μl ισοτονικό διάλυμα NaCl). Οι μικροβιακές μολύνσεις σχεδόν αποκλείονται εξαιτίας αποστείρωσης, φιλτραρίσματος και προσθήκης συντηρητικών. Πρέπει να σημειωθεί πως τα συγκεκριμένα αντιδραστήρια παρέχουν επιτυχείς μετρήσεις εφόσον το δείγμα (πλάσμα) είναι φρέσκο ή έχει φυλαχθεί στην κατάψυξη για διάστημα όχι μεγαλύτερο από οκτώ ημέρες.

2.4 Στατιστική ανάλυση

Για την επεξεργασία των αποτελεσμάτων των βιοχημικών αναλύσεων, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα MINITAB της MINITAB

Incorporation. Αρχικά έγινε έλεγχος της κανονικότητας των κατανομών τόσο των αποτελεσμάτων των αναλύσεων, όσο και των αναλύσεων των διατροφικών συνηθειών των ασθενών που προέκυψαν από τα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων και από τις ανακλήσεις 24ώρου, με τη μέθοδο ελέγχου της κανονικότητας Anderson-Darling. Αποδείχθηκε ότι το δείγμα της έρευνας ακολουθεί την κανονική κατανομή.

Έγινε σύγκριση των δύο τιμών της απολιποπρωτεΐνης A-I, πριν και μετά την παρέμβαση, μία φορά για την ομάδα που έπαιρνε στατίνες και ω-3 ιχθυέλαια και μία φορά για την ομάδα που έπαιρνε στατίνες μόνο. Ανάλογη σύγκριση χωριστά για τις δύο ομάδες, έγινε για τις τιμές της απολιποπρωτεΐνης B που προέκυψαν από τις αιμοληψίες πριν και μετά το πείραμα. Η διαδικασία αυτή έγινε με τη βοήθεια των Paired T-Tests και είχε ως σκοπό να αποδειχθεί τυχόν αλλαγή των συγκεντρώσεων των μετρούμενων απολιποπρωτεϊνών (αύξηση ή μείωση) που να οφείλεται είτε στις στατίνες, είτε στο συνδυασμό στατινών και ω-3 ιχθυελαίων, των οποίων τη δράση μελετά η παρούσα έρευνα.

Στη συνέχεια έγινε σύγκριση των αντίστοιχων απολιποπρωτεϊνών ανάμεσα στις δύο ομάδες. Συγκρίθηκαν οι συγκεντρώσεις των απολιποπρωτεϊνών AI των ασθενών των δύο ομάδων πριν την παρέμβαση και το ίδιο συνέβη και για τις αντίστοιχες τιμές που προέκυψαν μετά την παρέμβαση. Οι ίδιες συγκρίσεις ακολούθησαν και για τις τιμές της απολιποπρωτεΐνης B. Με αυτό τον τρόπο πιστοποιήθηκε πως οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια επίπεδα συγκεντρώσεων απολιποπρωτεϊνών A-I και B όταν ξεκίνησε η έρευνα. Εξάλλου αυτός ήταν και ένας δεύτερος έλεγχος για την διαπίστωση τυχόν μεταβολής των συγκεντρώσεων των αντίστοιχων απολιποπρωτεϊνών (αύξηση ή μείωση των τιμών τους) που να προήλθε από την παρέμβαση. Η διαδικασία αυτή έγινε με τα Two Sample T-Test. Για όλες τις συγκρίσεις καθορίστηκε ως επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$.

Οι τιμές που προέκυψαν από τα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων και τις ανακλήσεις 24ώρου μετά την επεξεργασία τους στο διαιτολογικό πρόγραμμα DIET ANALYSIS PLUS καταχωρήθηκαν στο στατιστικό πρόγραμμα MINITAB.

ΕΝ Εκεί έγιναν συγκρίσεις των παραπάνω διατροφικών παραμέτρων μεταξύ της ανάκλησης 24ώρου και του πρώτου εφταήμερου ημερολογίου καταγραφής τροφίμων και μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου εφταήμερου ημερολογίου, χωριστά για κάθε ομάδα. Αυτή η διαδικασία είχε ως σκοπό τον έλεγχο σχετικά με την αλλαγή ή μη των διατροφικών συνηθειών των 15 ασθενών καθόλη τη διάρκεια της έρευνας. Ανάλογες συγκρίσεις των 9 διατροφικών παραμέτρων των 24ωρων ανακλήσεων, των πρώτων εφταήμερων ημερολογίων και των δεύτερων ημερολογίων έγιναν ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η τελευταία αυτή σύγκριση σκόπευε στην απόδειξη της υπόθεσης πως η διατροφή των ασθενών των δύο ομάδων ήταν κατά τη διάρκεια της παρέμβασης παρόμοια, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις. Και σε αυτό τον έλεγχο υπόθεσης θεωρήθηκε ως αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$ και η υπόθεση H_0 θεωρούσε τους μέσους που συγκρίνονταν κάθε φορά ως ίσους ($H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$).

Πίνακας 3.1

Ομάδα στατιών: Σύγκριση ανάκλησης 24ώρου και 1^{ου} 7ήμερου ημερολογίου (μέσοι ± τυπική απόκλιση)

Διατροφικοί Παράγοντες	N	ανάκληση 24ώρου	1 ^η εβδομάδα ημερολογίου	P
Θερμίδες(kcal)	9	2260 ± 696	1739 ± 310	0,069
Φυτικές ίνες(g)	9	24,9 ± 13,8	22,19 ± 7,4	0,484
Χοληστερόλη(g)	9	179,9 ± 135,9	172,2 ± 54,7	0,829
Πρωτεΐνες%	9	14,0 ± 3,54	16,12 ± 2,48	0,148
Υδατάνθρακες%	9	52,78 ± 16,05	51,19 ± 8,26	0,748
Ολικό λίπη(g)	9	27,0 ± 13,15	27,0 ± 13,15	0,708
Κορεσμένα λίπη%	9	8,89 ± 6,80	8,45 ± 2,74	0,828
Μονοκόρεστα λίπη%	9	11,36 ± 6,82	13,44 ± 4,0	0,312
Πολυκόρεστα λίπη%	9	3,558 ± 1,424	4,409 ± 1,212	0,223

ΕΝΟΤΗΤΑ 3 : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Ανακλήσεις 24ώρου και ημερολόγια καταγραφής τροφίμων

Η επεξεργασία των 24ωρων ανακλήσεων και των δύο 7ήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων στο διαιτολογικό πρόγραμμα DIET ANALYSIS PLUS και η ανάλυσή τους από το στατιστικό πρόγραμμα MINITAB, οδήγησε στην εύρεση των μέσων τιμών και στον έλεγχο εννέα διατροφικών παραμέτρων. Η σύγκριση των μέσων των παραμέτρων αυτών ανάμεσα στην ανάκληση 24ώρου και στο α' 7ήμερο ημερολόγιο, καθώς και ανάμεσα στα δύο 7ήμερα ημερολόγια, αρχικά για την ομάδα των στατινών συνοψίζεται στους δύο πίνακες που ακολουθούν.

Πίνακας 3.1

Ομάδα στατινών: Σύγκριση ανάκλησης 24ώρου και α' 7ήμερου ημερολογίου (μέσοι ± τυπική απόκλιση)

Διατροφικοί Παράγοντες	N	ανάκληση 24ώρου	1 ^η εβδομάδα παρέμβασης	P
Θερμίδες(kcal)	9	2266 ± 686	1739 ± 310	0,068
Φυτικές ίνες(gr)	9	24,9 ± 13,8	22,19 ± 7,4	0,454
Χοληστερόλη(gr)	9	179,9 ± 135,9	172,2 ± 54,7	0,820
Πρωτεΐνες%	9	14,0 ± 3,54	16,12 ± 2,88	0,146
Υδατάνθρακες%	9	52,78 ± 18,05	51,13 ± 8,20	0,748
Ολικά λίπη(gr)	9	27,0 ± 13,15	27,0 ± 13,15	0,708
Κορεσμένα λίπη%	9	8,89 ± 6,60	8,45 ± 2,74	0,825
Μονοακόρεστα λίπη%	9	11,56 ± 6,62	13,44 ± 4,0	0,512
Πολυακόρεστα λίπη%	9	3,556 ± 1,424	4,409 ± 1,212	0,223

Πίνακας 3.2

Ομάδα στατινών + ω-3. Σύγκριση ανάκλησης 24ώρου και α' ημέρου

Πίνακας 3.2

Ομάδα στατινών : Σύγκριση α' και β' 7ήμερου ημερολογίου

(μέσοι $\pm$ τυπική απόκλιση)

Διατροφικοί Παράγοντες	N	1 ^η εβδομάδα παρέμβασης	5 ^η εβδομάδα παρέμβασης	P
Θερμίδες(kcal)	7	1725 $\pm$ 210,35	1742 $\pm$ 478	0,978
Φυτικές ίνες(gr)	7	23,21 $\pm$ 5,4	21,85 $\pm$ 8,9	0,963
Χοληστερόλη(gr)	7	171,5 $\pm$ 55,8	161,8 $\pm$ 64,8	0,783
Πρωτεΐνες%	7	15,98 $\pm$ 2,62	16,98 $\pm$ 4,98	0,862
Υδατάνθρακες%	7	49,33 $\pm$ 7,9	44,9 $\pm$ 12,4	0,113
Ολικά λίπη(gr)	7	27,11 $\pm$ 5,98	35,4 $\pm$ 11,9	0,248
Κορεσμένα λίπη%	7	8,22 $\pm$ 2,57	9,18 $\pm$ 4,86	0,773
Μονοακόρεστα λίπη%	7	12,23 $\pm$ 3,99	16,69 $\pm$ 6,52	0,532
Πολυακόρεστα λίπη%	7	4,15 $\pm$ 1,12	5,55 $\pm$ 1,69	0,224

Ανάλογες συγκρίσεις έγιναν και για την δεύτερη ομάδα των ασθενών που προσλάμβαναν συνδυασμένη φαρμακευτική αγωγή με στατίνες και ω-3 ιχθυέλαια. Έγιναν συγκρίσεις λοιπόν των εννέα διατροφικών παραγόντων των ατόμων της ομάδας, ανάμεσα στις ανακλήσεις 24ώρου και τα α' ημερολόγια καταγραφής τροφίμων και ανάμεσα στο α' και στο β' ημερολόγιο. Και σε αυτή τη σύγκριση όπως και στις προηγούμενες, έχει γίνει αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$.

Πίνακας 3.3

Ομάδα στατίνης + ω-3: Σύγκριση ανάκλησης 24ώρου και α' 7ήμερου ημερολογίου (μέσοι $\pm$ τυπική απόκλιση)

Διατροφικοί Παράγοντες	N	ανάκληση 24ώρου	1 ^η εβδομάδα παρέμβασης	P
Θερμίδες(kcal)	5	2476 $\pm$ 822	1875 $\pm$ 314	0,102
Φυτικές ίνες(gr)	5	29,91 $\pm$ 15,85	24,27 $\pm$ 8,76	0,271
Χοληστερόλη(gr)	5	298,9 $\pm$ 178,7	246,2 $\pm$ 106,5	0,329
Πρωτεΐνες%	5	18,0 $\pm$ 5,92	16,91 $\pm$ 1,58	0,698
Υδατάνθρακες%	5	43,6 $\pm$ 11,89	43,77 $\pm$ 8,88	0,943
Ολικά λίπη(gr)	5	33,6 $\pm$ 7,44	37,71 $\pm$ 9,46	0,255
Κορεσμένα λίπη%	5	13,4 $\pm$ 6,58	10,97 $\pm$ 2,62	0,265
Μονοακόρεστα λίπη%	5	14,8 $\pm$ 8,17	18,51 $\pm$ 5,78	0,437
Πολυακόρεστα λίπη%	5	4,4 $\pm$ 2,3	5,0 $\pm$ 0,87	0,680

Πρέπει να σημειωθεί πως η διαφορά του αριθμού N των ατόμων που συμμετέχουν κάθε φορά στις συγκρίσεις είναι διαφορετικός, λόγω αδυναμίας ορισμένων ατόμων του δείγματος να συμπληρώσουν κάποιο από τα δύο ημερολόγια καταγραφής τροφίμων. Γι' αυτό το λόγο μπορεί να παρατηρηθεί το φαινόμενο ο αριθμός N π.χ. του πρώτου εβδομήμερου να είναι διαφορετικός όταν αυτό συγκρίνεται με την ανάκληση 24ώρου και διαφορετικός όταν συγκρίνεται με το δεύτερο εβδομήμερο ημερολογίου καταγραφής τροφίμων.

Ακόμη, στις διατροφικές αυτές παραμέτρους δεν συμπεριλαμβάνεται το αλκοόλ, επειδή κανένας από τους ασθενείς του δείγματος δεν είχε πρόσληψη που να υπερβαίνει τα 80gr/ημέρα. Μάλιστα η πλειοψηφία των ατόμων των δύο ομάδων δεν κατανάλωνε καθόλου αλκοόλ.

Στη συνέχεια έγιναν συγκρίσεις ανάμεσα στις δύο ομάδες πρώτα για τις διατροφικές 24ώρου και μετά για κάθε 7ήμερο ερωτηματολόγιου χωριστά.

Πίνακας 3.4

Ομάδα στατίνης + ω-3: Σύγκριση α' και β' 7ήμερου ημερολογίου (μέσοι ± τυπική απόκλιση)

Σύγκριση των διατροφικών 24ώρων των δύο ομάδων

Διατροφικοί Παράγοντες	N	1 ^η εβδομάδα παρέμβασης	5 ^η εβδομάδα παρέμβασης	P
Θερμίδες(kcal)	4	1709 ± 619	1888 ± 361	0,409
Φυτικές ίνες(gr)	4	24,12 ± 8,67	25,11 ± 9,88	0,760
Χοληστερόλη(gr)	4	151,8 ± 94,2	262,5 ± 115,6	0,084
Πρωτεΐνες%	4	14,643 ± 1,748	17,0 ± 1,811	0,144
Υδατάνθρακες%	4	52,73 ± 16,68	45,21 ± 9,56	0,193
Ολικά λίπη(gr)	4	32,24 ± 15,51	37,11 ± 10,81	0,276
Κορεσμένα λίπη%	4	9,89 ± 5,59	11,04 ± 3,02	0,502
Μονοακόρεστα λίπη%	4	14,36 ± 7,15	17,64 ± 6,29	0,147
Πολυακόρεστα λίπη%	4	4,048 ± 1,884	4,929 ± 0,993	0,279

Πολυακόρεστα λίπη%	4,04 ± 1,35	4,4 ± 2,2	0,01
--------------------	-------------	-----------	------

Παρατηρούμε από όλες τις παραπάνω συγκρίσεις το γεγονός πως όλες οι τιμές P είναι κατά πολύ μεγαλύτερες από το επίπεδο σημαντικότητας $p=0,05$ που έχουμε ορίσει. Αυτό στατιστικά σημαίνει πως σε όλες τις περιπτώσεις οι

συγκρινόμενοι παράγοντες δεν έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά και μπορούν να θεωρηθούν πρακτικά ίδιοι.

Στη συνέχεια έγιναν συγκρίσεις ανάμεσα στις δύο ομάδες πρώτα για τις ανακλήσεις 24ώρου και μετά για κάθε 7ήμερο ερωτηματολόγιο χωριστά.

Πίνακας 3.5

Σύγκριση των ανακλήσεων 24ώρου των δύο ομάδων

(μέσοι $\pm$ τυπική απόκλιση)

Διατροφικοί Παράγοντες	ομάδα στατινών (N=10)	ομάδα στατινών + ω-3 (N=5)	P
Θερμίδες(kcal)	2200 $\pm$ 679	2476 $\pm$ 822	0,54
Φυτικές ίνες(gr)	24,4 $\pm$ 13,1	29,9 $\pm$ 15,9	0,52
Χοληστερόλη(gr)	186 $\pm$ 129	299 $\pm$ 179	0,25
Πρωτεΐνες%	14,5 $\pm$ 3,69	18,0 $\pm$ 5,92	0,28
Υδατάνθρακες%	51,0 $\pm$ 17,9	43,6 $\pm$ 11,9	0,36
Ολικά λίπη(gr)	28,4 $\pm$ 13,2	33,6 $\pm$ 7,44	0,35
Κορεσμένα λίπη%	9,4 $\pm$ 6,43	13,4 $\pm$ 6,58	0,30
Μονοακόρεστα λίπη%	12,6 $\pm$ 7,06	14,8 $\pm$ 8,17	0,62
Πολυακόρεστα λίπη%	3,6 $\pm$ 1,35	4,4 $\pm$ 2,3	0,51

Πίνακας 3.6

Σύγκριση των α' 7ημέρων ημερολογίων των δύο ομάδων

(μέσοι ± τυπική απόκλιση)

Διατροφικοί Παράγοντες	ομάδα στατινών (N=9)	ομάδα στατινών + ω-3 (N=5)	P
Θερμίδες(kcal)	1739 ± 310	1875 ± 314	0,46
Φυτικές ίνες(gr)	22,19 ± 7,4	24,27 ± 8,76	0,67
Χοληστερόλη(gr)	172,2 ± 54,7	246 ± 107	0,21
Πρωτεΐνες%	16,12 ± 2,88	16,91 ± 1,58	0,52
Υδατάνθρακες%	51,13 ± 8,2	43,77 ± 8,88	0,17
Ολικά λίπη(gr)	28,38 ± 6,08	37,71 ± 9,46	0,10
Κορεσμένα λίπη%	8,45 ± 2,74	10,97 ± 2,62	0,13
Μονοακόρεστα λίπη%	13,44 ± 4,0	18,51 ± 5,78	0,13
Πολυακόρεστα λίπη%	4,41 ± 1,21	5,0 ± 0,875	0,32

Σ' αυτές τις συγκρίσεις, όπως και στις προηγούμενες συνεχίζει να θεωρείται ως αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$. Επίσης ισχύει προηγούμενη παρατήρηση σχετικά με το πλήθος N των παρατηρήσεων της στατιστικής ανάλυσης. Εξαιτίας της μη συμπλήρωσης από τους ασθενείς κάποιων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων, όπως τους είχε ζητηθεί, ο αριθμός των συγκρινόμενων ημερολογίων είναι δυνατό να εμφανίζεται διαφορετικός στις διάφορες συγκρίσεις.

Πίνακας 3.7

Σύγκριση των β' 7ήμερων ημερολογίων των δύο ομάδων

Διατροφικοί Παράγοντες	ομάδα στατινών (N=7)	ομάδα στατινών + ω-3 (N=4)	P
Θερμίδες(kcal)	1742 ± 478	1709 ± 619	0,93
Φυτικές ίνες(gr)	21,85 ± 8,9	24,12 ± 8,66	0,69
Χοληστερόλη(gr)	161,8 ± 64,8	151,8 ± 94,2	0,86
Πρωτεΐνες%	16,98 ± 4,98	16,64 ± 1,75	0,29
Υδατάνθρακες%	44,9 ± 12,4	52,7 ± 16,7	0,46
Ολικά λίπη(gr)	35,4 ± 11,9	32,2 ± 15,5	0,74
Κορεσμένα λίπη%	9,18 ± 4,86	9,89 ± 5,59	0,84
Μονοακόρεστα λίπη%	16,69 ± 6,52	14,36 ± 7,15	0,61
Πολυακόρεστα λίπη%	5,55 ± 1,69	4,05 ± 1,88	0,24

Ύστερα και από αυτές τις συγκρίσεις, παρατηρείται το γεγονός πως σε όλες τις περιπτώσεις, η τιμή P ξεπερνά κατά πολύ το επίπεδο σημαντικότητας που έχει οριστεί στο 0,05. Σύμφωνα με αυτή την παρατήρηση, αποδεχόμαστε την υπόθεση σύμφωνα με την οποία δεν υπάρχει μεταβολή ανάμεσα στις συγκρινόμενες τιμές. Γι' αυτό και θα θεωρήσουμε τις αντίστοιχες τιμές των εννέα διατροφικών παραμέτρων –ανάμεσα στις δύο ομάδες- ως ίσες, χωρίς σημαντικό στατιστικό λάθος.

3.2 Απολιποπρωτεΐνες A-I και B

Οι τιμές των συγκεντρώσεων των απολιποπρωτεϊνών AI και B των δύο ομάδων ασθενών, που προέκυψαν από τις αντίστοιχες μετρήσεις παραθέτονται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 3.8

Ομάδα στατινών (μετρήσεις)

Είδος απολιποπρωτεΐνης Χρόνος σε σχέση με την Παρέμβαση	Apo AI (mg/dl)		Apo B (mg/dl)	
	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ
1.	127	140	150	139
2.	150	146	100	110
3.	131	158	121	92
4.	143	167	120	117
5.	160	165	102	90
6.	119	170	169	105
7.	172	168	97	100
8.	133	170	135	108
9.	118	162	152	107
10.	108	132	190	127

Πίνακας 3.9

Ομάδα στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων (μετρήσεις)

Είδος απολιποπρωτεΐνης Χρόνος σε σχέση με την Παρέμβαση	Απο ΑΙ (mg/dl)		Απο Β (mg/dl)	
	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ
1.	95	120	205	160
2.	154	155	110	95
3.	129	138	170	166
4.	174	178	105	98
5.	141	118	130	148

Η καταχώρηση των τιμών αυτών στο στατιστικό πρόγραμμα MINITAB οδήγησε στην εύρεση των μέσων τους, χωριστά για κάθε ομάδα. Η σύγκριση των μέσων κάθε ομάδας τόσο πριν, όσο και μετά την παρέμβαση, με μονομερή ($p_1 < 0,05$) και διμερή ($p_2 < 0,05$) έλεγχο, παρουσιάζεται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 3.10

Ομάδα στατινών (συγκρίσεις)

Απολιποπρωτεΐνες (mg/dl)	N	μέση τιμή±τυπική απόκλιση	p1	p2
Απο ΑΙ (πριν)	10	136,1 ± 20,1	0,0064	0,006
Απο ΑΙ (μετά)	10	157,8 ± 13,7		
Απο Β (πριν)	10	133,6 ± 31,4	0,024	0,018
Απο Β (μετά)	10	109,5 ± 15,0		

Πίνακας 3.11

Ομάδα στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων (συγκρίσεις)

Απολιποπρωτεΐνες (mg/dl)	N	μέση τιμή±τυπική απόκλιση	p1	p2
Απο ΑΙ (πριν)	5	138,6 ± 29,5		
Απο ΑΙ (μετά)	5	141,8 ± 25,2	0,57	0,701
Απο Β (πριν)	5	144,0 ± 42,6		
Απο Β (μετά)	5	133,4 ± 34,3	0,34	0,357

Από τις συγκρίσεις αυτές προκύπτει το συμπέρασμα πως για την ομάδα των στατινών, η τιμή P είναι μικρότερη του επιπέδου σημαντικότητας $p<0,05$ και κατά συνέπεια οι συγκρινόμενες τιμές θεωρούνται ότι παρουσιάζουν μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή τους. Αντίθετα για την δεύτερη ομάδα του συνδυασμού στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων, η τιμή P ξεπερνάει το επίπεδο σημαντικότητας $p<0,05$. Επομένως οι τιμές που συγκρίθηκαν θεωρούνται πρακτικά ίσες.

Τέλος, έγινε σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα των στατινών (α) και στην ομάδα του συνδυασμού στατινών και ω-3 ιχθυελαίων (β), των αντίστοιχων τιμών των απολιποπρωτεϊνών Α-Ι και Β, πριν και μετά την παρέμβαση. Και σε αυτή τη σύγκριση χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές, ενώ επαναλήφθηκε τόσο ο μονομερής ($p_1<0,05$), όσο και ο διμερής ($p_2<0,05$) έλεγχος.

Πίνακας 3.12

Σύγκριση των απολιποπρωτεϊνών A-I και B ανάμεσα στις δύο ομάδες (α) και (β), πριν και μετά την παρέμβαση

Απολιποπρωτεΐνες (mg/dl)	N	μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	p1	p2
(α) Απο AI (πριν)	10	136,1 ± 20,1		
(β) Απο AI (πριν)	5	138,6 ± 29,5	0,87	0,87
(α) Απο B (πριν)	10	133,6 ± 31,4		
(β) Απο B (πριν)	5	144,0 ± 42,6	0,65	0,65
(α) Απο AI (μετά)	10	157,8 ± 13,7		
(β) Απο AI (μετά)	5	141,8 ± 25,2	0,88	0,24
(α) Απο B (μετά)	10	109,5 ± 15,0		
(β) Απο B (μετά)	5	133,4 ± 34,3	0,89	0,21

Από την παραπάνω σύγκριση προκύπτει το συμπέρασμα πως οι τιμές που τέθηκαν σε σύγκριση θεωρούνται πρακτικά ίσες, καθώς η τιμή P όλων των συγκρίσεων είναι κατά πολύ μεγαλύτερη του επιπέδου σημαντικότητας που έχουμε προκαθορίσει στο 0,05. Έτσι, από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των απολιποπρωτεϊνών στις δύο ομάδες παρέμβασης.

ΕΝΟΤΗΤΑ 4 : ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο πρώτος έλεγχος που έγινε προκειμένου να πιστοποιηθούν οι επιθυμητές συνθήκες για την διεξαγωγή του πειράματος, ήταν ο έλεγχος των διατροφικών συνθηκών των ασθενών του δείγματος. Αυτός ο έλεγχος έγινε με τη βοήθεια των ανακλήσεων 24ώρου και των δύο εβδομάδων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων, με τα οποία αποκομίστηκε μια αρκετά σαφής και ακριβής εικόνα σχετικά με τη διατροφή των ασθενών πριν και κατά τη διάρκεια της έρευνας. Η λεπτομερής ανάλυση των δεδομένων αυτών απέδειξε πως όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα, ανεξάρτητα από την ομάδα στην οποία είχαν καταταγεί, είχαν παρόμοιες διατροφικές συνήθειες. Έτσι οι δύο ομάδες μεταξύ τους εμφάνιζαν περίπου ίδια διατροφικά χαρακτηριστικά, τόσο πριν, όσο και κατά τη διάρκεια της έρευνας.

Η στατιστική ανάλυση όμως των δεδομένων μας οδήγησε και σε ένα ακόμη πολύ σημαντικό συμπέρασμα. Αποδείχθηκε ότι κανένας από τους 15 ασθενείς του δείγματος δεν μετάβαλλε με κάποιο τρόπο τη διατροφή του καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος. Μπορούμε λοιπόν, με σχετική ασφάλεια να θεωρήσουμε πως η διατροφική κατάσταση των ασθενών και των δύο ομάδων παρέμεινε αμετάβλητη και κατά συνέπεια δεν είχε επίδραση στην όποια μεταβολή σημειώθηκε στο λιπιδαιμικό προφίλ και ποιο συγκεκριμένα στις απολιποπρωτεΐνες A-I και B εξαιτίας της παρέμβασης που έγινε. Το συμπέρασμα δηλαδή που προκύπτει είναι το γεγονός πως δεν μπορούμε να υποστηρίξουμε πως οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στις απολιποπρωτεΐνες A-I και B οφείλονται σε διατροφικά αίτια και πρέπει να αναζητήσουμε άλλες ερμηνείες για το φαινόμενο αυτό.

Οι μετρήσεις των απολιποπρωτεϊνών A-I και B των ασθενών και η στατιστική τους επεξεργασία, οδήγησε σε κάποια χρήσιμα συμπεράσματα:

Στην ομάδα που έπαιρνε μόνο στατίνες σημειώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της απολιποπρωτεΐνης A-I. Τα συμπεράσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με αρκετές έρευνες που έχουν γίνει (60-61). Στις έρευνες αυτές στις οποίες έχει μελετηθεί η επίδραση μιας ή περισσοτέρων

στατινών στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών και ειδικότερα στις απολιποπρωτεΐνες A-I και B, παρατηρείται συνήθως μικρή αύξηση ή σταθερότητα της τιμής της Apo A-I. Συνολικά οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί για την επίδραση των στατινών στις απολιποπρωτεΐνες δεν δίνουν επαναλαμβανόμενα και σαφή αποτελέσματα, αλλά υπάρχει ποικιλία ιδιαίτερα σε ότι αφορά την Apo A-I. Όμως και τα συμπεράσματα της παρούσας έρευνας, αν και είναι στατιστικά αποδεκτά, δεν μπορούμε με μεγάλη ασφάλεια να υποστηρίξουμε πως ισχύουν στο γενικότερο πληθυσμό, καθώς το δείγμα των 10 ατόμων θεωρείται πολύ μικρό για γενικεύσεις των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από αυτό. Πάντως, το γεγονός ότι αυξήθηκαν τα επίπεδα της Apo A-I μπορεί να ερμηνευτεί σε συνδυασμό με την μικρή αύξηση των τριγλυκεριδίων των ασθενών. Σε ασθενείς με αυξημένες συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια, έχει παρατηρηθεί και αυξημένος καταβολισμός των απολιποπρωτεϊνών A-I και A-II. Έτσι, η μικρή μείωση στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων, ίσως να μείωσε και το ρυθμό καταβολισμού της Apo A-I, προκαλώντας με αυτό το μηχανισμό μικρή αύξηση στη συγκέντρωσή της.

Στην ίδια ομάδα, παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της απολιποπρωτεΐνης B. Το συμπέρασμα αυτό έχει διατυπωθεί μέχρι σήμερα σε αρκετές έρευνες (57,36) τις οποίες επιβεβαιώνει. Η εξήγηση που έχει βρεθεί για τη μείωση αυτή των τιμών της Apo B, υποστηρίζει πως οι στατίνες έχουν σημαντική επίδραση στη μείωση της σύνθεσης των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν Apo B, ενώ ταυτόχρονα αυξάνουν τον ρυθμό καταβολισμού των μορίων της LDL, της οποίας βασικό συστατικό είναι η Apo B. Όπως όμως τονίστηκε και για προηγούμενα αποτελέσματα, το μικρό μέγεθος του δείγματος ίσως να οδήγησε σε μη ακριβή και αληθή αποτελέσματα. Ακόμη, είναι πιθανό τα αποτελέσματα να αλλοιώθηκαν εξαιτίας της παραμονής του ορού των ασθενών στην κατάψυξη για διάστημα μεγαλύτερο από οκτώ ημέρες. Το χρονικό αυτό περιθώριο καθορίζεται από την μέθοδο με την οποία έγινε η μέτρηση των απολιποπρωτεϊνών (θολομετρία) και το αντιδραστήριο που χρησιμοποιήθηκε (Turbiquant), τα οποία έχουν ως αρχή τους τη χρησιμοποίηση στις μετρήσεις

φρέσκου ορού ή κατεψυγμένου για διάστημα όχι μεγαλύτερο από μία εβδομάδα.

Στη δεύτερη ομάδα που η θεραπεία της περιελάμβανε το συνδυασμό στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, χωρίς όμως να σημειωθούν στατιστικά σημαντικές μεταβολές. Πιο αναλυτικά, στην ομάδα αυτή δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της απολιποπρωτεΐνης A-I. Η τάση όμως ήταν ανοδική για την Apo A-I, γεγονός που φανερώνει μια θετική, αν και περιορισμένης έκτασης, επίδραση του συνδυασμού στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων στους υπερλιπιδαιμικούς αυτούς ασθενείς του δείγματος. Δυστυχώς οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα με αντικείμενο τη συνδυασμένη επίδραση των διαφόρων τύπων στατινών με τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι ελάχιστες, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η εκτεταμένη σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας. Παρόλ' αυτά σύμφωνα με μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε μελετώντας το συνδυασμό της σιμβαστατίνης με τα ω-3 λιπαρά οξέα(62), παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών της απολιποπρωτεΐνης A-I, γεγονός που συμφωνεί απόλυτα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας. Φυσικά, η ομάδα η οποία έπαιρνε τον φαρμακευτικό αυτό συνδυασμό αποτελούνταν μόνο από πέντε άτομα, με αποτέλεσμα τα συμπεράσματα που προκύπτουν, αν και είναι σύμφωνα με διεθνείς μελέτες να μην μπορούν να υποστηριχτούν με ασφάλεια. Και σε αυτή την ομάδα, η ερμηνεία για τη μικρή αύξηση των επιπέδων της Apo A-I, ίσως να σχετίζεται με τη μικρή επίσης μείωση της συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων. Αυτό συμβαίνει, επειδή η ελάττωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων, προκαλεί μείωση του καταβολισμού της απολιποπρωτεΐνης αυτής και συνεπώς αύξηση της συγκέντρωσής της.

Τα αποτελέσματα της συνδυασμένης επίδρασης στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων στην απολιποπρωτεΐνη B ήταν παρόμοια με αυτά της απολιποπρωτεΐνης A-I. Η τιμή της Apo B δηλαδή, δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση. Παρόλ' αυτά όμως εμφάνισε μια καθοδική τάση, η οποία με ένα μεγαλύτερο δείγμα ίσως να σημειωνόταν σε μεγαλύτερο βαθμό. Ανάλογα συμπεράσματα παρατηρήθηκαν και σε μία ανάλογη έρευνα που

μελέτησε την επίδραση της πραβαστατίνης και των ω -3 λιπαρών οξέων(63), καθώς και στην έρευνα με τη σιμβαστατίνη που προαναφέρθηκε. Και στις δύο έρευνες αυτές σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της απολιποπρωτεΐνης B.

Μικρό το δείγμα

Ο λόγος για τον οποίο δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα μπορεί να οφείλεται εκτός από το μικρό μέγεθος του δείγματος και σε ένα άλλο αίτιο που είναι πιθανό να συνέβη. Τα δείγματα του ορού, λόγω της προγραμματισμένης μέτρησής τους συνολικά στο τέλος της έρευνας και όχι μετά από κάθε αιμοληψία, είναι δυνατό να υπέστησαν κάποια αλλοίωση καθ' όλη την παραμονή τους στην κατάψυξη που για κάποια από αυτά διήρκησε αρκετούς μήνες. Ακόμη δεν θα πρέπει να παραβλεφθεί αυτό που ήδη έχει προαναφερθεί σχετικά με απαίτηση της μεθόδου της θολομετρίας, του αντίστοιχου μηχανήματος (θολομέτρου) και των αντιδραστηρίων για ορό φρέσκο ή κατεψυγμένο για μέγιστο χρονικό διάστημα μίας εβδομάδας. Αυτό φυσικά έρχεται σε αντίθεση με το δείγμα της παρούσας έρευνας.

Στατιστικός λάθος

Ένας άλλος παράγοντας που ίσως να συνέβη και να επηρέασε το αποτέλεσμα του πειράματος, είναι η συμμόρφωση των ασθενών στην φαρμακευτική αγωγή που τους προτάθηκε. Ιδιαίτερα στην ομάδα που έπαιρνε ω -3 λιπαρά οξέα, ο αριθμός των κάψουλων που ήταν υποχρεωμένοι να λαμβάνουν καθημερινά (10 κάψουλες/ημέρα), δημιουργεί αμφιβολίες για την πιστή τήρηση του προγράμματός που έπρεπε να ακολουθούν. Η υποψία αυτή ενισχύεται και από την έλλειψη ελέγχου της συμμόρφωσης η οποία θα μπορούσε να γίνει είτε με επιστροφή των κάψουλων που δεν καταναλώθηκαν, είτε με μέτρηση της συγκέντρωσης των φωσφολιπιδίων του ορού των ασθενών, μετά την παρέμβαση.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί πως οι συγκρίσεις που έγιναν ως προς τις συγκεντρώσεις των απολιποπρωτεϊνών πριν και μετά την παρέμβαση ανάμεσα στις δύο ομάδες, έδειξε πως χωρίς στατιστικό λάθος οι τιμές των απολιποπρωτεϊνών δεν είχαν ουσιαστική μεταβολή. Παρά όμως τη στατιστική άποψη ότι οι συγκεντρώσεις των απολιποπρωτεϊνών τόσο πριν όσο και μετά την παρέμβαση ήταν ίδιες για τις δύο ομάδες, παρατηρώντας τις τιμές που

βρέθηκαν από τις μετρήσεις προκύπτει το συμπέρασμα πως η επίδραση των στατινών ήταν πιο αποτελεσματική (μεγαλύτερη αύξηση της αρο A-I και μείωση της αροB) σε σχέση με τη συνδυασμένη επίδραση στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων. Φυσικά αυτό το συμπέρασμα είναι μάλλον παραπλανητικό, καθώς το δείγμα της μίας ομάδας είναι κατά πολύ μικρότερο της άλλης, οπότε δεν μπορούμε να γνωρίζουμε ποιο θα ήταν το αποτέλεσμα υπό άλλες συνθήκες έρευνας.

Από την παρατήρηση αυτή όμως κατανοεί κανείς πως μια ανάλογη έρευνα με μεγαλύτερο δείγμα και ισάριθμες ομάδες θα παρουσίαζε μεγάλο ενδιαφέρον, προκειμένου να διαπιστωθεί τόσο η επίδραση του συνδυασμού των ω-3 λιπαρών οξέων με τις στατίνες στους υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς, όσο και το μέγεθος της επίδρασης κάθε ομάδας χωριστά (στατίνες μόνο και στατίνες με ω-3). Αλλωστε ο συγκεκριμένος σχεδιασμός έρευνας δεν έχει γίνει από πολλές ομάδες, αλλά τα συμπεράσματα που είναι δυνατό να προκύψουν από αυτή είναι βέβαιο πως θα συμβάλλουν κατά πολύ στην αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου που σήμερα απασχολεί μια μεγάλη πλειοψηφία του σύγχρονου κόσμου.

8) Schaefer E.J., Zach L.A., Lindsay L.L., Branson T.J., Rubalcava E.A., F.T., Lindgren E.A., Amador R.L. and Brewer H. B. Jr. Human apolipoprotein A-I and A-II metabolism. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1982; 23: 850-862.

9) Macintosh D.M., Roschinsky M.L. Lipoprotein (a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1993, 62(12A): 57-60.

10) Diepinger H., Kronenberg F. Genetics and metabolism of lipoprotein (a) and their clinical implications. *Wien Klin Wochenschr*, 1999; 111(1): 3-20.

11) Stein J.H., Hultén J.J., Kottler P.O., O'Rourke R.A., Leyland S.Y., Emanuel M.A., Sande M.A., Tiet J.S., Ziviter H.J. Pathologic Atherosclerosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998; 10: 5-1054.

12) Zeman F.J. Clinical Nutrition and Dietetics 2nd ed. U.S.A., Macmillan Publishing Company, 1981; 373-379.

13) Berenson Jr, Carlson L.A., Cooper GR, Fajfar Z, Fordkinson DG, Evanson T. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull WHO*, 1970, 43: 891-915.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Guyton A.G. Ιατρική Φυσιολογία. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», 1956 [επανέκδοση του 1991]: 956-965.
- 2) Groff J.L, Gropper S.S, Hunt S.M. Advanced Nutrition and Human Metabolism. USA : West Publishing Company, 1990 [επανέκδοση του 1995]: 126-132.
- 3) Brewer H.B. Jr, Gregg R.E, Hoeg J.M, and Fojo S.S. Apolipoproteins and Lipoproteins in Human Plasma: an Overview. Clin Chem, 1998: 34/8(B), B4-B8.
- 4) Geurian K, Pinson J.B, and Weart C.W. The triglyceride connection in atherosclerosis. Ann of Pharmacotherapy, 1992; 26: 1109-1117.
- 5) Zampelas A. Λίπη, λιποπρωτεΐνες και διατροφή. Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, τμήμα Διαιτολογίας. Αθήνα, 1998 : 15-45.
- 6) Babiak J, Rudel L.L. Lipoproteins and atherosclerosis. Baillere's Clinical Endocrinology and Metabolism, 1987; 1(3): 515-543.
- 7) Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. Journ of Lipid Research, 1984; 25: 1017-1049.
- 8) Schaefer E.J, Zech L.A, Jenkins L.L, Bronzert T.J, Rubalcaba E.A, F.T. Lindgren E.A, Aamodt R.L. and Brewer H. B, Jr. Human apolipoprotein A-I and A-II metabolism. Journ of Lipid Research, 1982; 23: 850-862.
- 9) Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein (a) as a risk factor for coronary artery disease. Am J Cardiol, 1998; 82(12A): 57-66.
- 10) Dieplinger H, Kronenberg F. Genetics and metabolism of lipoprotein (a) and their clinical implications. Wien Klinical Wochenschr, 1999; 111(1): 5-20.
- 11) Stein J.H, Hutton J.J, Kohler P.O, O'Rourke R.A, Reynolds H.Y, Samuels M.A, Sande M.A, Trier J.S, Zvaifler N.J. Παθολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, 1998: 1055-1064.
- 12) Zeman F.J. Clinical Nutrition and Dietetics 2/e. U.S.A.: Macmillan Publishing Company, 1991: 375-379.
- 13) Beaumont, Jr, Carlson L.A, Cooper GR, Fejfar Z, Fredrickson DS, Strasser T. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. Bull Wld Hlth Org., 1970, 43: 891-915.

- 14) Μουτσόπουλος Χ.Μ, Εμμανουήλ Δ.Σ. Βασικές αρχές παθοφυσιολογίας. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 1991: 229-231.
- 15) Ράπτη Σ.Α. Εσωτερική Παθολογία. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος», Μαρία Παρισιάνου, 1996: 663-339.
- 16) Junqueira L.C, Carneiro J, O.Kelley R. Βασική Ιστολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 1991: 291-294.
- 17) Kottke B.A. Current Understanding of the Mechanisms of Atherogenesis. Am J Cardiol, 1993; 72: 48c-54c.
- 18) Brown M, Goldstein J.L. Scavenging for receptors. Atherosclerosis, 1990; 343: 508-509.
- 19) Van Lenten B.J, Fogelman A.M, Jackson R.L, Shapiro S, Haberland M.E, Edwards P.A. Receptor- mediated Uptake of Remnant Lipoproteins by Cholesterol- Loaded Human Monocyte-Macrophages. Journ of Biol Chem, 1985 ; 260: 8783-8788.
- 20) Epstein F.H, Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T.E, Khoo J.C, Witztum J.L. Beyond Cholesterol. New Engl J Med, 1989 ; 320(14): 915-922.
- 21) Slyper A.H. A fresh look at the atherogenic remnant hypothesis. The Lancet, 1992 ; 340 : 289-291.
- 22) Nordestgaard B.G, Tybjaerg-Hansen A. IDL, VLDL, Chylomicron and Atherosclerosis. Eur J Epidemiology, 1992 ; 8(2): 92-97.
- 23) Ballantyne C.M. Low Density Lipoproteins and Risk for Coronary Artery Disease. Am J Cardiol, 1998; 82(9A): 3Q-12Q.
- 24) Kwiterovich P.O. The Antiatherogenic Role of High Density Lipoprotein Cholesterol. Am J Cardiol, 1998; 82: 13Q-21Q.
- 25) Durrington P.N. Triglycerides are more important in atherosclerosis than epidemiology has suggested. Atherosclerosis, 1998; 141(1): 557-562.
- 26) Gotto A.M, Jr. Triglyceride as a Risk Factor for Coronary Artery Disease. Am J Cardiol, 1998; 82(9A): 22Q-25Q.
- 27) Steinberg D. Metabolism of lipoproteins and their role in the pathogenesis of atherosclerosis. Atherosclerosis Reviews, 1988; 18: 1-23.
- 28) Rees M.M, Roger G.M. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. Thromb Res. 1993, 71; 337-359.
- 29) Gazzaruso C, Garzaniti A, Buscaglia P, Bonetti G, Falcone C, Finardi G, Geroldi D. Association Between Apolipoprotein (a) Phenotypes and

- Coronary Heart Disease at Young Age. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 83: 157-163.
- 30) Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum, Smith, Cecil: Παθολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 1996; Α: 95-124.
 - 31) Shepherd J, Packard C.J. Pharmacologic Control of Plasma Cholesterol: Mechanism of Action of Hypercholesterolemic Agents. *Atherosclerosis Reviews*, 1988; 18: 109-121.
 - 32) O' Conor P, Feely J, Shepherd J. Lipid Lowering Drugs. *British Medical Journal*, 1990; 300: 667-672.
 - 33) Harvey R.A, Champe P.C. Φαρμακολογία. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις «Γρ. Παρισιάνος», Μαρία Παρισιάνου, 1995: 202-207.
 - 34) Fears R. Mode of Action of Lipid Lowering Drugs. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1987; 1(3): 727-754.
 - 35) Farmer J.A. Aggressive Lipid Therapy in the Statin Era. *Progr Cardiovas Dis*, 1998; 41(2): 71-94.
 - 36) Aguilar-Salinas C.A, Barrett H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of the statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis*, 1998; 141: 203-207.
 - 37) Pearson T.A. Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease: Trials of Lipid Lowering with Statins. *Am J. Cardiol*, 1998; 82(10A): 28S-30S.
 - 38) Huse D.M, Russel M.W, Miller J.D, Kraemer D.F, D' Agostino R.B, Ellison R.C, Hartz S.C. Cost-Effectiveness of Statins. *Am J. Cardiol*, 1998; 82: 1357-1363.
 - 39) Stein E.A, Davidson M.H, Dobs A.S, Schrott H, Dujovne C.A, Bays H, Weiss S.R, Melino M.R, Stepanavage M.E, Mitchel Y.B. Efficacy and Safety of Simvastatin 80mg/day in Hypercholesterolemic Patients. *Am J. Cardiol*, 1998; 82(3): 311-316.
 - 40) Bang H.O, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west Eskimos. *Acta med. Scand*, 1972; 192: 85-94.
 - 41) Bang H.O, Dyerberg J, Hjerne N. The Composition of Food Consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand*, 1976; 200: 69-73.
 - 42) Dyerberg, J, Jorgensen K.A. Marine oils and thrombogenesis. *Prog Lipid Res*, 1982; 21: 255-269.
 - 43) Harris W.S. Fish Oils and Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism in Humans: a critical review. *Journ of Lipid Research*, 1989; 30: 785-805.

- 44) Harris W.S, Connor W.E, Illingworth D.R, Rothrock D.W, Foster D.M. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *Journ of Lipid Research*, 1990; 31: 1549-1558.
- 45) Clarke S.D, Armstrong M.K. Supression of rat liver fatty acid synthetase mRNA level by dietary fish oil. *FASEB J*, 1988; 2(A): 852-858.
- 46) Tato F, Keller C, Wolfram G. Effects of fish oil concentrate on lipoproteins and apolipoproteins in familial combined hyperlipidemia. *Clinical Pharmacology*, 1993; 71: 314-318.
- 47) Deck L., Radack K. Effects of modest Doses of Omega 3 Fatty Acids on Lipids and Lipoproteins in Hypertriglyceridemic Subjects. *Arch Intern Med*, 1989; 149: 1857-1862.
- 48) Wilt T.J, Lofgren R.P, Nichol K.L, Sshorer A.E, Crespín L, Downes D, Eckfeldt J. Fish oil Supplementation Does Not Lower Plasma Cholesterol in Men with Hyoercholesterolemia. *Ann Int Med*, 1989; 11(11): 900-905.
- 49) Dart A.M, Riemersma R A, Oliver M.F. Effects of Maxepa on serum lipids in hypercholesterolaemic subjects. *Atherosclerosis*, 1989; 80: 119-124.
- 50) Sanders T.A.B. Influence of ω -3 Fatty Acids on Blood Lipids. *World Rev Netr. Diet*, 1991; 66: 358-366.
- 51) Yaldini R.F, Glenn M.A, Blatt L, Steinhardt S. Efficacy of Fish Oil Supplementation for Treatment of Moderate Elevation of Serum Cholesterol. *Journ of Family Practice*, 1990; 30(1): 55-59.
- 52) Radack K.L, Deck C.C, Huster G.A. n-3 Fatty Acid effects on lipids, lipoproteins and apolipoproteins at very low doses: results of a randomized controlles trial in hypertriglyceridemic subjects. *Am J Clin Nutr*, 1990; 51: 599-605.
- 53) 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.
- 54) Phillipson B.E, Rothrock D.W, Connor W.E, Harris W.S, Illingworth D.R. Reduction of Plasma Lipids, Lipoproteins and apoproteins by Dietary Fish Oils in patients with Hypertriglyceridemia. *New Engl J Med*, 1985; 312: 1210-1216.
- 55) Kothny W, Angerer P, Stork S, von Schacky C. Short term effects of ω -3 fatty acids on the radial artery of patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1998; 140: 181-186.

- 56) Connor S.L, Connor W.E. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*, 1997; 66(suppl): 1020S-1031S.
- 57) Connor WE. Ω -3 Fatty acids and heart disease. *Am Oil Chem Society*, 1994: 7-42.
- 58) Schectman G, Kaul S, Cherayil G.D, Lee M, Kissebah A. Can the hypotriglyceridemic Effect of Fish Oil Be Sustained? *Ann Int Med*, 1989; 110: 346-352.
- 59) Sshonfeld G., Aguilar-Salina C., Elias N. Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) in familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*, 1998; 81(4A): 43B-46B.
- 60) Ceska R. Fluvastatin in the treatment of hyperlipoproteinemia, initial experience. *Vnitr Lek*, 1996; 42(8): 553-556.
- 61) Novazzi JP, Fonseca FA, Feres MC, da Silva RC, Lima LC, Martinez TL. Pravastatin effects on lipoproteins, Lp(a), apo B and apoA1 in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 1994; 62(6):395-398.
- 62) Nordoy A, Bonaa KH, Nilsen H, Berge RK, Hansen JB, Ingebretsen OC. Effects of Simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med*, 1998; 243: 163-170.
- 63) Contacos C, Barter PJ, Sullivan DR. Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13(12): 1755-1762.
- 64) Sanchez-Muniz FZ, Bastida S, Quintas E, Merinero MC, Rodriguez-Gil S. Heterogeneous responsiveness of normolipidemic women to n-3 long chain fatty acid supplementation. Changes in serum lipids and apoproteins. *Arterioscler Thromb*, 1997; 53(4): 349-354.
- 65) Hamazaki T, Sawazaki S, Asaoka E, Itomura M, Mizushima Y, Yazawa K, Kuwamori T, Kobayashi M. Docosahexanoic acid-rich fish oil does not affect serum lipid concentration of normolipidemic young adults. *J Nutr*, 1996; 126(11): 2784-2789.
- 66) Tato F, Keller C, Wolfram G. Effects of fish oil concentrate on lipoproteins and apolipoproteins in familial combined hyperlipidemia. *Clin Invest*, 1993; 71(4): 314-318.
- 67) Erisland J, Arnesen H, Seljeflot I, Hostmark AT. Long-term metabolic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*, 1995; 61(4): 831-836.

- 68)Friday KE., Failor RA., Childs MT, Bierman EL.: Effects of n-3 and n-6 fatty acid-enriched diets on plasma lipoproteins and apolipoproteins in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*, 1991; 11(1): 47-54.
- 69)Williams D, Marks V. *Principles of Clinical Biochemistry*. Heinmann Medical Books, 1998: 472-483.
- 70)Knott TJ, Rall SC Jr, Innerarity TL, Jacobson SF, Urdea MS, Levy-Wilson B, Powell LM, Pease RJ, Eddy R, Nakai H. Human apolipoprotein B: structure of carboxyl-terminal domains, sites of gene expression, and chromosomal localization. *Science*, 1995; 230(4721): 37-43.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΟΜΑΔΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΝ (χαρακτηριστικά δείγματος)

ΚΩΔΙΚΟΣ	ΤΙΜΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ mg/dl	ΑΛΛΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ
1.	TC:219 TG:153 HDL:25.8 LDL:162.6	Αγγειοπλάστική, εμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο πρόωγης στεφανιαίας νόσου, νεφροπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια (Μητρο- ληπίδα, Φαρμακός)
2.	TC:214 TG:191 HDL:30.7 LDL:145.1	Στηθάγχη, εμφραγμα μυο-καρδίου, κατώτατη νεφρώς, μυαλγίες, μωτίδια
3.	TC:224 TG:126 HDL:39.5 LDL:158.9	Διαβήτης τύπου II (δρ. ινσουλίνη), εμφραγμα μυοκαρδίου, παχυσαρκία (BMI=36)
4.	TC:237 TG:101 HDL:38.3 LDL:180.5	Διαβήτης τύπου II (δρ. ινσουλίνη), εγκεφαλικό επεισόδιο (400), νεφροπάθεια, καταρράκτης, Α.Ε.Ε.
5.	TC:248 TG:172 HDL:50 LDL:184.6	Έλκος 5.5, πνευμονία, CVD, αλκοόλ(2 ποτήρια ουισκί), καπνιστής
6.	TC:256 TG:122 HDL:26.3 LDL:207.3	Εγκεφαλικό επεισόδιο, δυσκοιλιότητα

ΟΜΑΔΑ ΣΤΑΤΙΝΩΝ (χαρακτηριστικά δείγματος)

ΚΩΔΙΚΟΣ	ΤΙΜΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ mg/dl	ΑΛΛΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ
1.	TC:219 TG:153 HDL:25,8 LDL:162,6	Αγγειοπλαστική , έμφραγμα μυοκαρδίου , οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου , νεφρολιθίαση , καρδιακή ανεπάρκεια (Μητέρα – λιπίδια , θυρεοειδής)
2.	TC:214 TG:191 HDL:30,7 LDL:145,1	Στηθάγχη , έμφραγμα μυο-καρδίου , κωλικοί νεφρού , μυαλγίες , μυωπία
3.	TC:224 TG:128 HDL:29,5 LDL:168,9	Διαβήτης τύπου II (όχι ινσουλίνη) , έμφραγμα μυοκαρδίου , παχυσαρκία (BMI=36)
4.	TC:237 TG:101 HDL:36,3 LDL:180,5	Διαβήτης τύπου II (όχι ινσουλίνη) , εγκεφαλικό επεισόδιο (4/98), νεφρολιθίαση, καταρράκτης, Α.Ε.Ε.
5.	TC:249 TG:172 HDL:50 LDL:164,6	Έλκος δ.δ, τενοντίτιδα, CAD, αλκοόλ(2 ποτήρια ουίσκι/μ), καπνιστής
6.	TC:258 TG:122 HDL:26,3 LDL:207,3	Εγκεφαλικό επεισόδιο, δυσκοιλιότητα

7.	TC:182 TG:132 HDL:25,1 LDL:130,5	Αυξημένα λιπίδια αίματος, υπέρταση, στηθάγχη
8.	TC:227 TG:115 HDL:35,1 LDL:168,9	Κολίτιδα, υπερτροφία προστάτη, αγγειοπλαστική
9.	TC:272 TG:116 HDL:47,5 LDL:201,3	Έλκος 12/λου, υπέρταση, ηπατίτιδα, εμμηνόπαυση, καταρράκτης
10.	TC:297 TG:149 HDL:41,1 LDL:226,1	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, Occlusive PVD (δεξιά)

ΟΜΑΔΑ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΚΑΙ Ω-3 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ (χαρακτηριστικά δείγματος)

ΚΩΔΙΚΟΣ	ΤΙΜΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ mg/dl	ΑΛΛΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ
1.	TC:319 TG:76 HDL:33,6 LDL:270,2	Αγγειοπλαστική, Έμφραγμα το '97, έλκος δ.δ , αλλεργία στο δέρμα, ξανθελάσματα
2.	TC:141 TG:136 HDL:27 LDL:86,8	UA, S/P, διπλωπία
3.	TC:264 TG:187 HDL:33,4 LDL:193,2	Οζώδης βρογχοκήλη Εμμηνόπαυση
4.	TC:165 TG:229 HDL:25,9 LDL:93,3	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (Daonil) νεφρεκτομή γαστρορραγία υπέρταση(200/120), παχυσαρκία
5.	TC:251 TG:245 HDL:32,2 LDL:169,8	Διαβήτης τύπου II με ινσουλίνη, λιπίδια, παχυσαρκία (BMI=39)

НАКЛАД:

ΥΠΟΨ.

ΠΑΡΟΣ:

Quốc gia này

ΩΡΑ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ
Παίρνει συμπληρώματα βιταμινών			
Τι είδους και με ποια συχνότητα			
Υπάρχουν τρόφιμα τα οποία δεν καταναλώνει			
Άλλες ασθένειες			
Ατομικό και κοινωνικό ιστορικό:			
Φάρμακα			
Υπέρταση			
Τύπος απόδοσης του χύματος			
Κόπωση			
Αλκοόλ			

Ωρα αφύπνισης :

(Είναι η συνήθης;)

Η μέρα αυτή ήταν τυπική ;

Αν όχι γιατί;

Η διατροφή σας διαφοροποιείται τα σαββατοκύριακα;

Αν ναι πως;

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Πόσο αλάτι προσθέτετε στο φαγητό στο τραπέζι;

Παίρνετε συμπληρώματα βιταμινών;

Τι είδους και με ποια συχνότητα;

Υπάρχουν τρόφιμα τα οποία δεν καταναλώνετε;

Άλλες ασθένειες:

Ατομικό και κοινωνικό ιστορικό:

Φάρμακα:

Υπέρταση:

Τιμές λιπιδίων του αίματος:

Κάπνισμα:

Αλκοόλ:

Οδηγίες για τη συμπλήρωση αυτού του ημερολογίου

• Γράψε: ΟΜΑΔΑ τροφίμων (φαγητά ή ποτά) που θα φας σε μια εβδομάδα.
Κάθε ημέρα ξεκινά από μια ερωτηστική σελίδα.

• Σημείωσε την ώρα που αρχίζεις να τρως το φαγητό σου ή το ποτό σου.

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

• Σημείωσε την κυριότερη επωνυμία (μάρκα) του τροφίμου αν την θυμάσαι.

• Μην αλλάξεις τις συνήθειες του φαγητού σου και το δικό σου στυλ συμπληρώνεις αυτό το ημερολόγιο.

• Προσπάθησε να είσαι όσο το δυνατό πιο σίγουρος στις περιγραφές των τροφίμων. Για παράδειγμα:

Αντί για «συνήθως καλύτερα να γράφεις σαλάτα με ροσολι»

γράφω

χοιρινή παρόμοια με τη

ταυτό

ταυτό με ζυμαρό και τυρί

Μην ξεχάσεις να γράφεις τα όλη σου «παιχνίδια» τα «συμπληρώματα»
στομάχου που παίρνεις, τα ροφηματικά (αλάτι κ.τ.λ.), τα αναψυκτικά, τις

Όνομα.....

Ηλικία.....

Βάρος.....

• Είναι πολύ σημαντικό να γράφεις σωστά τις ποσότητες αυτών που τρως.

Για το λόγο αυτό διάβασε προσεκτικά τις παρακάτω οδηγίες.

Προσέτι: Σημείωσε μόνο την ποσότητα του φαγητού που πραγματικά
τρως και όχι ότι περίσισε στο πιάτο.

Εάν - για οποιονδήποτε λόγο - δεν μπορείς να συμπληρώσεις τις πληροφορίες

σε κάποιο από τα φύλλα, να το αφήσεις ή να γράφεις μόνο τα απαραίτητα
στο σημείο που υπάρχει η δυνατότητα να συμπληρώσεις την πληροφορία.

Οδηγίες για τη συμπλήρωση αυτού του ημερολογίου

- ❖ Γράψε **ΌΛΑ** τα τρόφιμα (φαγητά ή ποτά) που θα φας σε μία εβδομάδα. Κάθε ημέρα ξεκινά από μια καινούργια σελίδα.
- ❖ Σημείωσε την ώρα που άρχισες να τρως το φαγητό σου ή το κολατσιό σου.
- ❖ Σημείωσε την εμπορική επωνυμία (μάρκα) του τροφίμου αν την θυμάσαι.
- ❖ Μην αλλάξεις τις συνήθειες του φαγητού σου και τη δίαιτά σου επειδή συμπληρώνεις αυτό το ημερολόγιο.
- ❖ Προσπάθησε να είσαι όσο το δυνατό πιο σαφής στις περιγραφές των τροφίμων. Για παράδειγμα:
Αντί για **σαλάτα** καλύτερα να γράψεις **σαλάτα μαρούλι**
κρέας **χοιρινή μπριζόλα ψητή**
τοστ **τοστ με ζαμπόν και τυρί**
Μην ξεχάσεις να γράψεις: τα διάφορα «σνακ», τα « τσιμπολογήματα» μεταξύ των γευμάτων, τα ροφήματα(καφέδες κ.τ.λ.), 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, 1,5%, άπαχο, κ.τ.λ.), αν είναι σοκολατούχο ή 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 φλέικς, κουάκερ, κ.τ.λ.) τη ζάχαρη που έβαλες και βέβαια το γάλα.

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

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

Τυρί: Γράψε το είδος (π.χ. κασέρι, γραβιέρα, φέτα κ.τ.λ.) και την ποσότητα χρησιμοποιώντας ως μεζούρα τη φέτα του τυριού για τост.

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.

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). Για τα τηγανητά λαχανικά (π.χ. τηγανητές πατάτες, κολοκυθάκια κ.τ.λ.) 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 κ.τ.λ.).

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 κ.τ.λ.).

Γλυκά – σνακ: Για τα γλυκά (σοκολάτες, μπισκότα, παγωτά κ.τ.λ.) και τα σνακ (τυρόπιτες, μπουγάτσες κ.τ.λ.) 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 – βούτυρο: 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 αλλού) σε κουταλάκια του γλυκού ή της σούπας. Μην ξεχάσεις να σημειώσεις το είδος του λαδιού ή του βουτύρου (π.χ. ελαιόλαδο, αγελαδινό βούτυρο, βιταμ κ.τ.λ.).

Σύνθετα φαγητά: Για τα σύνθετα φαγητά (π.χ. παστίσιο, 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 παστίσιο

αλλά αντί για :

κοτόπουλο με πατάτες στο φούρνο

γράψε :

1 μεσαίο κομμάτι κοτόπουλο στο φούρνο και 5 πατάτες (κομμάτια μεσαίου μεγέθους) φούρνου.

114

Υπηρεσία Βιβλιοθηκών Χαροκόπειου Παν/μίου 954916

* 7 0 4 8 *



HU

