

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή μελέτη με θέμα:

« Η επίδραση της συνδυασμένης χορήγησης
φαρμακευτικών δόσεων στατίνης και ω-3 λιπαρών
οξέων στα λιπίδια του αίματος σε υπερλιπιδαιμικούς
ασθενείς»

Της φοιτήτριας:

Καλλιόπης – Άννας Πούλια

A.M. 9510

Υπεύθυνος μελέτης:

Ζαμπέλας Αντώνιος

Επίκουρος καθηγητής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

Εξεταστική επιτροπή:

- Σκοπούλη Φωτεινή

Καθηγήτρια Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

- Σταυρινός Βασίλειος

Καθηγητής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

ΑΘΗΝΑ, 1999

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή μελέτη με θέμα:

**« Η επίδραση της συνδυασμένης χορήγησης
φαρμακευτικών δόσεων στατίνης και ω-3 λιπαρών
οξέων στα λιπίδια του αίματος σε υπερλιπιδαιμικούς
ασθενείς»**

Της φοιτήτριας:

Καλλιόπης – Άννας Πούλια

A.M. 9510

Υπεύθυνος μελέτης:

Ζαμπέλας Αντώνιος

Επίκουρος καθηγητής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

Εξεταστική επιτροπή:

• **Σκοπούλη Φωτεινή**

Καθηγήτρια Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

• **Σταυρινός Βασίλειος**

Καθηγητής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

ΑΘΗΝΑ, 1999

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της συνδυασμένης χορήγησης αναστολέων του ενζύμου HMG-CoA ρεδοουκτάση (στατίνη) και ω -3 λιπαρών οξέων στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ δυσλιπιδαιμικών ατόμων. Για το σκοπό αυτό εφαρμόστηκε μια απλή τυφλή τυχαιοποιημένη παρέμβαση σε 15 ασθενείς, διάρκειας 6 εβδομάδων οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στη μία από αυτές ($n=5$) χορηγήθηκαν ω -3 λιπαρά οξέα και στατίνη, ενώ στην άλλη ομάδα ($n=10$) χορηγήθηκε μόνο στατίνη.

Η χορήγηση στατίνης επέφερε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ($P = 0.000$) και της LDL-χοληστερόλης ($P = 0,000$) στην ομάδα όπου χορηγήθηκε αποκλειστικά αυτή. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στην ομάδα που χορηγήθηκαν ω -3 λιπαρά οξέα και στατίνη τόσο όσον αφορά την ολική χοληστερόλη ($P = 0,029$), όσο και την LDL-χοληστερόλη ($P = 0,016$). Τόσο τα τριγλυκερίδια, όσο και η HDL-χοληστερόλη δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή σε καμία ομάδα.

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο ομάδων δεν απέδειξε ότι υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους, τόσο πριν όσο και μετά την παρέμβαση, παρόλο που θα ήταν αναμενόμενη μια μείωση των τριγλυκεριδίων στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκαν ω -3 λιπαρά οξέα και στατίνη, αποδιδόμενη στην χορήγηση ω -3 λιπαρών οξέων.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητα της χορήγησης στατίνης στη μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης. Παρόλα αυτά δεν μπορεί να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης των ω -3 λιπαρών οξέων σε συνδυασμό με στατίνη, γεγονός όμως που μπορεί να αποδοθεί στο μικρό μέγεθος του δείγματος.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία αυτή δεν θα ήταν δυνατό να πραγματοποιηθεί χωρίς την καθοριστική συμβολή του επιστημονικού προσωπικού του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, το οποίο και ευχαριστώ.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της πτυχιακής μου μελέτης, καθηγητή κ. Ζαμπέλα για τις επισημάνσεις του και τη βοήθειά του καθ' όλη τη διάρκεια της χρονιάς, καθώς και την καθηγήτρια κ. Σκοπούλη και τον καθηγητή κ. Σταυρινό, μέλη της εξεταστικής επιτροπής για τις παρατηρήσεις τους. Ευχαριστώ επίσης την κ. Σιταρά, επιστημονική συνεργάτη του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για την καθοριστικής σημασίας βοήθειά της στο στατιστικό μέρος της μελέτης.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Λεκάκη, υπεύθυνο του Λιπιδολογικού Εξωτερικού Ιατρείου του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» για την συμβολή του στην ανεύρεση του δείγματος και τις παρατηρήσεις του κατά τη διάρκεια του προηγούμενου χρόνου, τον κ. Παπαμιχαήλ και την κ. Βασιλακοπούλου για τη βοήθειά τους στην διεκπεραίωση των αιμοληψιών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Κατάλογος πινάκων	IV
Κατάλογος σχημάτων και εικόνων	VI
Κατάλογος συντομεύσεων	VII
 ΜΕΡΟΣ Α' ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	
Κεφάλαιο Πρώτο: Πέψη και απορρόφηση λιπιδίων	
1.1 Πέψη λιπιδίων	1
1.2 Απορρόφηση λιπιδίων	2
 Κεφάλαιο Δεύτερο: Λιποπρωτεΐνες και ο μεταβολισμός τους	
2.1 Σύσταση των λιποπρωτεϊνών	4
2.2 Μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών	6
2.2.1 Εξωγενής μεταφορά λιπιδίων	6
2.2.2 Ενδογενής μεταφορά λιπιδίων	8
2.2.3 Αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης	11
2.2.4 Ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων	14
2.2.5 Λιποπρωτεΐνη (a) $[Lp(a)]$	15
 Κεφάλαιο Τρίτο: Υπερλιποπρωτεϊναιμίες	
3.1 Υπερλιποπρωτεϊναιμίες	17
3.1.1 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου I (οικογενής υπερχυλομικρο- ναιμία)	17
3.1.2 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου II (ιδιοπαθής υπερχοληστερο- λαιμία)	18
3.1.3 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III	19
3.1.4 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IV	20
3.1.5 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου V	22

Σελίδα

Κεφάλαιο τέταρτο: Αρτηριοσκλήρυνση, θρόμβωση και στεφανιαία νόσος

4.1 Εισαγωγή	23
4.2 Αρτηριοσκλήρυνση	23
4.2.1 Δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας	24
4.2.2 Λιποπρωτεΐνες και αθηρογένεση	25
4.3 Θρομβογένεση	29
4.4 Στεφανιαία Νόσος	30
4.4.1 Παράγοντες κινδύνου	31
4.4.1.1 Υπερλιπιδαιμία	32
4.4.1.2 Κάπνισμα	33
4.4.1.3 Υπέρταση	33
4.4.1.4 Διαβήτης	34
4.4.1.5 Παχυσαρκία	34
4.4.1.6 Άγχος	34

Κεφάλαιο Πέμπτο: Φαρμακευτική αντιμετώπιση των υπερλιπιδαιμιών – Στατίνες

5.1 Εισαγωγή	36
5.2 Στατίνες	36
5.2.1 Τρόπος δράσης των στατινών	37
5.2.2 Θεραπευτική ισχύς των στατινών	37
5.2.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών	40

Κεφάλαιο Έκτο: Ωμέγα – 3 (ω-3) Λιπαρά Οξέα

6.1 Εισαγωγή	42
6.2 Χημική δομή και μεταβολισμός των ω-3 λιπαρών οξέων	43

	Σελίδα
6.3 Βιολογική Δράση των ω -3 λιπαρών οξέων	44
6.3.1 Επίδραση των ω -3 λιπαρών οξέων στα λιπίδια του αίματος	44
6.3.2 Επίδραση των ω -3 στην αρτηριοσκλήρυνση και στην στεφανιαία νόσο	48
ΜΕΡΟΣ Β' ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
Κεφάλαιο Έβδομο: Σκοπός της έρευνας	
7.1 Σκοπός της μελέτης	50
Κεφάλαιο Όγδοο: Μέθοδος της Μελέτης	
8.1 Οι ασθενείς που συμμετείχαν στο δείγμα	52
8.2 Σχεδιασμός της έρευνας	53
8.3 Κλινικές και εργαστηριακές μετρήσεις	54
8.4 Στατιστική ανάλυση	59
Κεφάλαιο Ένατο: Αποτελέσματα	
9.1 Διατροφική πρόσληψη των ασθενών	61
9.2 Βιοχημικές αναλύσεις στα δείγματα αίματος των ασθενών	70
Κεφάλαιο Δέκατο: Συμπεράσματα της Μελέτης	
10.1 Συμπεράσματα για τη διατροφική πρόσληψη των ατόμων και των δύο ομάδων κατά τη διάρκεια της μελέτης	77
10.2 Συμπεράσματα από τη στατιστική ανάλυση των βιοχημικών εξετάσεων των ατόμων του δείγματος	78
Βιβλιογραφία	81
Παράρτημα 1: Ερωτηματολόγιο ανάκλησης 24ώρης κατανάλωσης τροφίμων	89
Παράρτημα 2: Εβδομαδιαίο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων	93
Παράρτημα 3: Χαρακτηριστικά των ατόμων του δείγματος	105

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

	Σελίδα
Πίνακας 2.1: Ρόλος και χαρακτηριστικά των λιποπρωτεϊνών	5
Πίνακας 2.2: Χαρακτηριστικά των κυριότερων απολιποπρωτεϊνών	8
Πίνακας 2.3: Σύνθεση των υποκλασμάτων της HDL	12
Πίνακας 3.1: Δίαιτα Step – 1 και Step – 2	19
Πίνακας 3.2: Μορφές υπερλιποπρωτεϊναιμιών κατά Fredrickson	21
Πίνακας 8.1: Χαρακτηριστικά των ατόμων που συμμετείχαν στις δύο ομάδες της μελέτης	55
Πίνακας 8.2: Αποτελέσματα του ελέγχου ακρίβειας και πιστότητας του βιοχημικού αναλυτή ACE	56
Πίνακας 9.1: Σύγκριση των μέσων τιμών των παραμέτρων της διατροφικής πρόσληψης, που προέκυψαν από την ανάλυση της 24ώρης ανάκλησης κατανάλωσης τροφίμων και του εβδομαδιαίου ημερολογίου καταγραφής τροφίμων της πρώτης εβδομάδας της παρέμβασης των ασθενών της ομάδας που χορηγήθηκε ω-3 και στατίνη	63
Πίνακας 9.2: Σύγκριση των μέσων τιμών της διατροφικής πρόσληψης που προέκυψαν από την ανάλυση των εβδομαδιαίων ημερολογίων που συμπληρώθηκαν την πρώτη και την πέμπτη εβδομάδα της παρέμβασης, των ασθενών της ομάδας που χορηγήθηκαν ω-3 και στατίνη	64
Πίνακας 9.3: Σύγκριση των μέσων τιμών της διατροφικής πρόσληψης που προέκυψαν από την ανάλυση της 24ώρης ανάκλησης κατανάλωσης τροφίμων και του εβδομαδιαίου ημερολογίου καταγραφής τροφίμων που συμπληρώθηκε την πρώτη εβδομάδα της παρέμβασης της ομάδας που χορηγήθηκε στατίνη	65
Πίνακας 9.4: Σύγκριση των μέσων τιμών της διατροφικής πρόσληψης που προέκυψαν από την ανάλυση των εβδομαδιαίων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων της πρώτης και της πέμπτης εβδομάδας της παρέμβασης, της ομάδας που χορηγήθηκε στατίνη	66
Πίνακας 9.5: Σύγκριση των μέσων τιμών της διατροφικής πρόσληψης που προέκυψαν από την ανάλυση των ερωτηματολογίων 24ώρης ανάκλησης κατανάλωσης τροφίμων των ασθενών των δύο ομάδων	67

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

	Σελίδα
Πίνακας 9.6: Σύγκριση των μέσων τιμών της διατροφικής πρόσληψης που προέκυψαν από την ανάλυση του εβδομαδιαίου ημερολογίου καταγραφής τροφίμων της πρώτης εβδομάδας των δύο ομάδων	68
Πίνακας 9.7: Σύγκριση των μέσων τιμών της διατροφικής πρόσληψης που προέκυψαν από την ανάλυση του εβδομαδιαίου ημερολογίου καταγραφής τροφίμων της πέμπτης εβδομάδας των δύο ομάδων	69
Πίνακας 9.8: Σύγκριση των μέσων των βιοχημικών αναλύσεων πριν την παρέμβαση στις δύο ομάδες	73
Πίνακας 9.9: Σύγκριση των μέσων των βιοχημικών αναλύσεων πριν και μετά την παρέμβαση στην ομάδα που χορηγήθηκαν ω-3 λιπαρά οξέα και στατίνη	74
Πίνακας 9.10: Σύγκριση των μέσων των βιοχημικών αναλύσεων πριν και μετά την παρέμβαση στην ομάδα που χορηγήθηκε στατίνη	75
Πίνακας 9.11: Σύγκριση των μέσων των βιοχημικών αναλύσεων μετά την παρέμβαση στις δύο ομάδες	76

Σχήμα 9.2: Η επίδραση των EPA και DHA στο μισό του σώματος των ασθενών

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΩΝ

	Σελίδα
Σχήμα 2.1: Μεταφορά λιποπρωτεϊνών.	13
Σχήμα 2.2: Ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων ως μηχανισμός για τη μείωση του μεγέθους των LDL και των HDL	15
Σχήμα 4.1: Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η τροποποιημένη LDL συνεισφέρει στην αθηρογένεση	26
Σχήμα 4.2: Η επίδραση αθηρογόνων και αντιαθηρογόνων λιποπρωτεϊνών στην αθηρογένεση	28
Εικόνα 4.1: Επεξεργασμένη φωτογραφία στην οποία διακρίνεται ο σχηματισμός θρόμβου στο εσωτερικό αρτηρίας σε έδαφος αθηρωμάτωσης	30
Σχήμα 5.1: Η δράση των αναστολέων της HMG-CoA ρεδουκτάσης στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών	38
Σχήμα 6.1: Μεταβολισμός των ω-3 λιπαρών οξέων	44
Σχήμα 6.2: Η επίδραση των EPA και DHA στο μεταβολισμό των λιπιδίων	46

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ

ACAT: άκυλ-CoA ακυλοτρανσφεράση της χοληστερόλης

CM: Χυλομικρά

VLDL: Λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας

LDL: Λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας

HDL: Λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας

IDL: Λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας

TG: Τριγλυκερίδια

PL: Φωσfolιπίδια

Apo B-48: Απολιποπρωτεΐνη B-48

Apo A-I: Απολιποπρωτεΐνη A-I

Apo A-II: Απολιποπρωτεΐνη A-II

Apo A-IV: Απολιποπρωτεΐνη A-IV

Apo C: Απολιποπρωτεΐνη C

Apo E: Απολιποπρωτεΐνη E

Apo C-II: Απολιποπρωτεΐνη C-II

LPL: Λιποπρωτεϊνική λιπάση

CETP: Πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων της χοληστερόλης

Apo C-III: Απολιποπρωτεΐνη C-III

Apo B-100: Απολιποπρωτεΐνη B-100

VLDL₁: Μεγάλου μεγέθους VLDL

VLDL₂: Μικρού μεγέθους VLDL

HL: Ηπατική Λιπάση

LCAT: Λεκιθινο χοληστερίνο ακυλοτρανσφεράση

HDL₂, HDL₃: Υποκλάσματα HDL

HDL₂/HDL₃: Λόγος της HDL₂ προς την HDL₃

LDL III: Μικρά και πυκνά μόρια της LDL

Lp(a): Λιποπρωτεΐνη (a)

Apo (a): Απολιποπρωτεΐνη (a)

MCT: Λιπαρά οξέα μέσης αλύσου

LDL-C: Χοληστερόλη των LDL

Kcal: Θερμίδες

β -VLDL: Μη φυσιολογική μορφή των VLDL

Apo E₂: Αλληλόμορφο 2 της Apo E

TC: Ολική χοληστερόλη

oxLDL: Τροποποιημένα (οξειδωμένα) μόρια της LDL

TNF- α : Παράγοντας νέκρωσης α

HDL-C: Χοληστερόλη της HDL

HDL₂-C: Χοληστερόλη της HDL₂

CO: Μονοξείδιο του άνθρακα

HMG-CoA: υδρόξυ – μέθυλγλουτάρυλ – συνένζυμο A

Ακέτυλ-CoA: Ακέτυλ – συνένζυμο A

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study

MAAS: Multicentre Anti-Atheroma Study

EXCEL: Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin

AFCAPS/TexCAPS: Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study

EPA: Εικοσαπεντανοϊκό οξύ

DHA: Δοκοσαεξανοϊκό οξύ

VLDL-C: Χοληστερόλη των VLDL

NIDDM: Μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης

EDTA: αιθυλεν – διάμινο – τετραακετικό οξύ

BMI: Δείκτης μάζας σώματος

ATP: τριφωσφορική αδενοσίνη

GK: κινάση της γλυκερόλης

G – 3 – P: 3 φώσφο – γλυκερόλη

ADP: διφωσφορική αδενοσίνη

GPO: οξειδάση της 3 φώσφο – γλυκερόλης

NAD⁺: νικοτινάμινο αδένινο δινουκλεοτίδιο

POD: υπεροξειδάση

CHE: Εστεράση της χοληστερόλης

F-DAOS: [N-αίθυλ-N-(2-υδρόξυ-3-σουλφοπρόπυλ)-3,5διμεθόξυ-4-χλωροανιλίνη, νιτρικό άλας]

4-AA: 4 – αμινοαντιπυρίνη

ΜΕΡΟΣ Α': ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΠΕΨΗ ΚΑΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

1.1 Πέψη λιπιδίων

Το μεγαλύτερο ποσοστό των λιπών της διαίτας, είτε ζωικής είτε φυτικής προέλευσης, αποτελείται από τριγλυκερίδια. Τα τριγλυκερίδια είναι τριεστέρες της γλυκερόλης με λιπαρά οξέα, κυρίως μακράς αλύσου. Στο ανθρώπινο λεπτό έντερο όμως καθημερινά μπορούν να ανιχνευθούν και άλλες μορφές λιπιδίων, κατά κύριο λόγο φωσφολιπίδια και δευτερευόντως στερόλες. Πιο σημαντική από τα φωσφολιπίδια αυτά, θεωρείται η φωσφατιδυλοχολίνη, κύρια πηγή της οποίας είναι οι εκκρίσεις της χολής αλλά και η διατροφή, σε μικρότερο όμως βαθμό. Σύμφωνα με υπολογισμούς η ημερήσια ποσότητα φωσφατιδυλοχολίνης που εκκρίνεται στο λεπτό έντερο φτάνει τα 11 – 12 g, ενώ η συνεισφορά της διαίτας ανέρχεται στα 1 – 2 g ²⁰. Η κυριότερη στερόλη της δυτικής διαίτας είναι χοληστερόλη, κυρίως στην ελεύθερή της μορφή ².

Η πέψη των λιπών ξεκινά από το στομάχι, όπου κατά τη διάρκεια της πέψης των πρωτεϊνών, τα λίπη απελευθερώνονται από τα συμπλέγματα των λιπών πρωτεϊνών. Στο σημείο αυτό πραγματοποιείται η γαλακτοματοποίηση των λιπών, με μόνα δραστικά συστατικά στην επιφάνεια των γαλακτωμάτων τα φωσφολιπίδια ². Τα γαλακτώματα αυτά εισέρχονται στο λεπτό έντερο, και συγκεκριμένα στο δωδεκαδάκτυλο, όπου και αναμιγνύονται με χολικά άλατα με αποτέλεσμα τη δημιουργία γαλακτώματος που αποτελείται από σφαιρίδια λίπους μικρότερης διαμέτρου. Τα χολικά άλατα συντίθενται στο ήπαρ από χοληστερόλη, εκκρίνονται στον δωδεκαδάκτυλο ως συστατικά της χολής και ο βασικός ρόλος τους είναι η γαλακτοματοποίηση των λιπών ²¹. Τα κυριότερα οξέα των χολικών αλάτων είναι το χολικό οξύ και το χηνοδεοξυχολικό οξύ. Στη χολή τα χολικά οξέα αυτά είναι συνδεδεμένα με γλυκίνη και ταυρίνη.

Στο δωδεκαδάκτυλο συνεχίζεται η πέψη των λιπών με την δράση της παγκρεατικής λιπάσης στα γαλακτοματοποιημένα λίπη, η οποία απομακρύνει με ταχύ ρυθμό τα λιπαρά οξέα από τη θέση 3' των τριγλυκεριδίων, σχηματίζοντας 1,2 διγλυκερίδια. Η παγκρεατική λιπάση επίσης απομακρύνει, με αργότερο βέβαια ρυθμό λιπαρά οξέα και από τη θέση 1' των τριγλυκεριδίων, με αποτέλεσμα τα τελικά προϊόντα της δράσης της παγκρεατικής λιπάσης να είναι 2 – μονογλυκερίδια και λιπαρά οξέα ²¹. Η παγκρεατική λιπάση δρα πολύ αποτελεσματικότερα σε λιπαρά οξέα μικρής αλύσου, απ' ό,τι σε λιπαρά οξέα μακράς αλύσου ²². Επίσης παρουσιάζει αυξημένη δραστηριότητα σε ακόρεστα λιπαρά οξέα ².

Ταυτόχρονα με την παγκρεατική λιπάση δρα και η παγκρεατική εστεράση της χοληστερόλης, η οποία υδρολύει τους εστέρες της χοληστερόλης σε ελεύθερη χοληστερόλη και λιπαρό οξύ, προκειμένου να απορροφηθεί. Όσον αφορά τώρα τα φωσφολιπίδια, και συγκεκριμένα η φωσφατιδυλοχολίνη, υπό την επίδραση της παγκρεατικής φωσφολιπάσης A_2 διασπάται σε 1 - λυσολεκιθίνη και λιπαρό οξύ ²¹.

1.2 Απορρόφηση λιπιδίων

Μετά τη πέψη των λιπιδίων της τροφής ακολουθεί η σύνδεση συζευγμένων χολικών οξέων, φωσφολιπιδίων όπως η λεκιθίνη και η λυσολεκιθίνη, μονογλυκεριδίων και μικρών ποσοτήτων διγλυκεριδίων προς σχηματισμό μικκυλίων. Τα μικκύλια είναι σφαιρικά σωματίδια διαμέτρου περίπου 40 Å, τα οποία είναι απολύτως απαραίτητα για την απορρόφηση των λιπών, αφού λόγω της σύνθεσής τους, επιτρέπουν την επαφή των προϊόντων της πέψης με τις μικρολάχνες του λεπτού εντέρου. Για την εισροή των προϊόντων της πέψης των λιπιδίων στα εντεροκύτταρα πρέπει πρώτα να διαπεράσουν την ήρεμη στοιβάδα νερού, η οποία αν και είναι πολύ λεπτή θα αποτελούσε αδιαπέραστο εμπόδιο για τα προϊόντα της πέψης των λιπιδίων αν δεν δρούσαν ως μεταφορείς τους τα μικκύλια. Από τα μικκύλια, τα τριγλυκερίδια, τα φωσφολιπίδια και η χοληστερόλη εισρέουν στα εντερικά κύτταρα ολοκληρώνοντας τη φάση της απορρόφησης.

Στα εντερικά κύτταρα, τα 2 – μονογλυκερίδια και τα λιπαρά οξέα επανασυνδέονται σχηματίζοντας τριγλυκερίδια μέσω της δράσης του ενζυμικού συστήματος της συνθετάσης των τριγλυκεριδίων. Η χοληστερόλη, η οποία μεταφέρεται από το

λεμφικό σύστημα κυρίως με της εστεροποιημένη της μορφή, εστεροποιείται με τη συμβολή δύο κυρίως ενζύμων, της εστεράσης της χοληστερόλης, η οποία σχηματίζεται από την παγκρεατική εστεράση της χοληστερόλης, και της ακυλ – CoA ακυλοτρανσφεράση της χοληστερόλης (acyl-CoA cholesterol acyltransferase, ACAT)²⁰. Όσον αφορά τώρα τη λυσοφωσφατιδυλοχολίνη, ένα μέρος της σχηματίζει και πάλι φωσφατιδυλοχολίνη, ενώ η υπόλοιπη ποσότητα υδρολύεται σε γλυκερο-3-φωσφορυλχολίνη, η οποία μεταφέρεται στο ήπαρ για να χρησιμοποιηθεί σε άλλες μεταβολικές πορείες. Τα λιπαρά οξέα, τέλος, που απελευθερώνονται μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή τριγλυκεριδίων²⁰.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΚΑΙ Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥΣ

2.1 Σύσταση των λιποπρωτεϊνών

Οι λιποπρωτεΐνες είναι σφαιρικά σωματίδια, τα οποία αποτελούνται από μόρια λιπιδίων και πρωτεϊνών. Τα κύρια λιπίδια των λιποπρωτεϊνών είναι η χοληστερόλη, στην εστεροποιημένη και στην ελεύθερη μορφή της, τα τριγλυκερίδια και τα φωσφολιπίδια. Τα τριγλυκερίδια και η εστεροποιημένη μορφή της χοληστερόλης λόγω της υδρόφοβης φύσης τους αποτελούν τον πυρήνα των λιποπρωτεϊνών. Τα φωσφολιπίδια και η ελεύθερη χοληστερόλη, μόρια που περιέχουν τόσο υδρόφιλα όσο και υδρόφοβα τμήματα, περιβάλλουν το υδρόφοβο τμήμα της λιποπρωτεΐνης, δρώντας ως μέσο σύνδεσης του πλάσματος και των συστατικών του πυρήνα. Όσον αφορά τώρα τις πρωτεΐνες των λιποπρωτεϊνών, οι οποίες καλούνται απολιποπρωτεΐνες, άλλες σταθεροποιούν τη δομή της λιποπρωτεΐνης και άλλες αποτελούν ενεργοποιητές των ενζύμων του μεταβολισμού των λιπιδίων, αναγνωρίζονται από υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών και μεσολαβούν στην πρόσληψη τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης από διάφορους ιστούς ⁵.

Οι λιποπρωτεΐνες σχηματίζονται ή στο λεπτό έντερο κατά την πέψη και την απορρόφηση της τροφής ή στο ήπαρ και στη συνέχεια εκκρίνονται στην κυκλοφορία του αίματος, όπου και επιτελούν το ρόλο τους, που είναι η μεταφορά λιπιδίων ². Οι λιποπρωτεΐνες ταξινομούνται σε πέντε κύριες κατηγορίες: τα χυλομικρά (Chylomicrons, CM), τις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (Very Low Density Lipoproteins, VLDL), τις λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας (Intermediate Density Lipoproteins, IDL), τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoproteins, LDL), και τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (High density Lipoproteins, HDL). Ο διαχωρισμός αυτός των λιποπρωτεϊνών πραγματοποιείται σύμφωνα με τη διαφορά στην πυκνότητα τους, η οποία υπολογίζεται βάσει της αναλογίας των λιπιδίων και των πρωτεϊνών που περιέχονται στο μόριό τους ³.

Πίνακας 2.1: Ρόλος και χαρακτηριστικά των λιποπρωτεϊνών ⁵

Χαρακτηριστικά	Λιποπρωτεΐνες				
	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Πυκνότητα (g/ml)	< 0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210
Προέλευση	Λεπτό έντερο	Ήπαρ	Ενδιάμεσο Προϊόν Καταβολισμού VLDL	Τελικό προϊόν Καταβολισμού VLDL	Ήπαρ και Λεπτό έντερο
Φυσιολογικός Ρόλος	Μεταφορά TG της διαίτας	Μεταφορά ενδογενών TG	Πρόδρομο μόριο των LDL	Μεταφορά C	Αντίστροφη μεταφορά C
Ικανότητα αθηρογένεσης	0	↑	↑↑	↑↑↑	↓
Σύνθεση %					
TG	90	60	40	10	5
C	5	12	30	50	20
PL	3	18	20	15	25
Πρωτεΐνη	2	10	10	25	50
Απολιποπρωτεΐνες	A-I B-48 C-I C-II C-III	B-100 C-I C-II C-III E	B-100 E	B-100 E	A-I A-II E (μόνο στις HDL ₁)

CM : χυλομικρό, VLDL: λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας, IDL: λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας, LDL: λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας, TG: τριγλυκερίδια, C: χοληστερόλη, PL: φωσφολιπίδια

Στην κλινική πράξη, τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα συχνότερα μπορούν να εκτιμηθούν από τη μέτρηση της ποσότητας της χοληστερόλης που περιέχουν τα λιποπρωτεϊνικά μόρια. Η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και η HDL-χοληστερόλη (HDL-C) είναι άμεσα μετρήσιμα, σε αντίθεση με την LDL-χοληστερόλη (LDL-C), η οποία υπολογίζεται από τις εξής μαθηματικές σχέσεις, οι οποίες μπορούν να εφαρμοστούν για συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων που δεν ξεπερνούν τα 450 mg/dl :

$LDL-C = \text{Ολική χοληστερόλη πλάσματος} - (\text{τριγλυκερίδια πλάσματος}/5) - HDL-C \text{ (σε mg/dl)}$
 $LDL-C = \text{Ολική χοληστερόλη πλάσματος} - (\text{τριγλυκερίδια πλάσματος}/2.19) - HDL-C \text{ (σε mmol/dl)}$

Η ποσότητα των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος μπορεί επίσης να προσδιοριστεί και από την μέτρηση της αναλογίας των απολιποπρωτεϊνών στο μόριο των λιποπρωτεϊνών ⁷.

2.2 Μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία, η οποία είναι άμεσα εξαρτώμενη από το ρυθμό της σύνθεσης, της αποδόμησης και της ανταλλαγής μεταξύ των ειδών των λιποπρωτεϊνών. Η διαδικασία αυτή μπορεί να χωριστεί σε τρία επιμέρους μεταβολικά στάδια: την εξωγενή μεταφορά λιπιδίων, την ενδογενή μεταφορά λιπιδίων και τέλος την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης².

2.2.1 Εξωγενής μεταφορά λιπιδίων

Μετά την κατανάλωση ενός γεύματος που περιέχει λίπος και χοληστερόλη, τα λιπίδια αυτά απορροφώνται από τα κύτταρα του λεπτού εντέρου ως 2 - μονογλυκερίδια και χοληστερόλη. Στα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου τα λιπαρά οξέα και η ελεύθερη χοληστερόλη επανεστεροποιούνται σε τριγλυκερίδια και σε εστεροποιημένη χοληστερόλη αντίστοιχα. Τα υδρόφοβα αυτά μόρια αποτελούν τον πυρήνα των νεοσχηματιζόμενων χυλομικρών. Τα χυλομικρά είναι οι μεγαλύτερες σε μέγεθος και οι πιο πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες, αλλά αντίθετα έχουν τη μικρότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη². Η εξωτερική τους επιφάνειά αποτελείται από φωσφολιπίδια, ελεύθερη χοληστερόλη και τις απολιποπρωτεΐνες Apo B-48, η οποία είναι η βασική δομική πρωτεΐνη των CM και παίζει βασικό ρόλο στην έκκριση τους από το εντερικό κύτταρο, καθώς επίσης και τις Apo A-I, Apo A-II και Apo A-IV³.

Αφού εκκριθούν τα χυλομικρά από το εντερικό κύτταρο, με τη βοήθεια της Apo B-48, μεταφέρονται και εισχωρούν στη λέμφο και στη συνέχεια στην κυκλοφορία του αίματος μέσω του θωρακικού πόρου². Στο σημείο αυτό τα χυλομικρά εμπλουτίζονται από τις απολιποπρωτεΐνες Apo C και Apo E που προέρχονται από τις HDL. Όταν προσκολληθεί η Apo C-II στην επιφάνεια των χυλομικρών, ενεργοποιείται η λιποπρωτεϊνική λιπάση (Lipoprotein lipase, LPL), η οποία αποτελεί ένα ένζυμο που βρίσκεται στις απολήξεις των τριχοειδών στην επιφάνεια των κυττάρων του ενδοθηλίου, στα κύτταρα του λιπώδους και του μυϊκού ιστού. Η LPL υδρολύει τριγλυκερίδια από των πυρήνα των χυλομικρών, διαθέτοντάς τα είτε προς καύση στους μύες, είτε προς αποθήκευση στο λιπώδη ιστό⁶. Ταυτόχρονα πραγματοποιείται ανταλλαγή τριγλυκεριδίων από τα χυλομικρά με εστέρες χοληστερόλης από τις HDL

μέσω πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων της χοληστερόλης (Cholesterol ester transfer protein, CETP).

Η ApoC-III προστίθεται στην επιφάνεια των χυλομικρών λίγο αργότερα. Η απολιποπρωτεΐνη αυτή αποτελεί αναστολέα της δράσης της LPL, σε αντίθεση με την Apo C-II, η οποία δρα ως ενεργοποιητής για το ένζυμο αυτό, με αποτέλεσμα να ρυθμίζεται η λιπόλυση των τριγλυκεριδίων του πυρήνα σε ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία μπορούν εύκολα να διέρχονται από τις κυτταρικές μεμβράνες και να παρέχουν σημαντικά ποσά ενέργειας. Καθώς τα τριγλυκερίδια απομακρύνονται από τον πυρήνα των χυλομικρών, αυτά συρρικνώνονται σχηματίζοντας τα υπολείμματα ή κατάλοιπα των χυλομικρών. Η συρρίκνωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τον διαχωρισμό των φωσfolιπιδίων, της ελεύθερης χοληστερόλης και των απολιποπρωτεϊνών της επιφάνειας των χυλομικρών. Στο σημείο αυτό η HDL παραλαμβάνει τα τμήματα που απελευθερώνονται από τα υπολείμματα των χυλομικρών, γεγονός που έχει ως άμεση συνέπεια την αύξηση της συγκέντρωσης της HDL στον ορό. Με άλλα λόγια δηλαδή, η λιπόλυση των τριγλυκεριδίων από την LPL επηρεάζει την συγκέντρωση της HDL μέσω του σχηματισμού των υπολειμμάτων των χυλομικρών και την ταυτόχρονη απελευθέρωση των προαναφερθέντων τμημάτων από την επιφάνειά τους, τα οποία όταν συνδεθούν με την HDL αυξάνουν τη μάζα και κατά συνέπεια την ποσότητα της κυκλοφορούσας HDL ⁸.

Η Apo E στο σημείο αυτό κατέχει βασικό ρόλο, αφού επηρεάζει σημαντικά το μεταβολισμό των υπολειμμάτων των χυλομικρών. Η Apo E, η οποία συντίθεται στο ήπαρ και υπάρχει στην επιφάνεια των υπολειμμάτων των χυλομικρών, έχει την ικανότητα να συνδέεται με αντίστοιχους υποδοχείς στο ήπαρ, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται η απομάκρυνση των λιποπρωτεϊνών αυτών από την κυκλοφορία και τα λιπίδια που περιέχονται στις λιποπρωτεΐνες αυτές είτε αποθηκεύονται, ή καταβολίζονται, ή επαναχρησιμοποιούνται ως συστατικά των λιποπρωτεϊνών που συμμετέχουν στην ενδογενή μεταφορά λιπιδίων ⁸. Η λειτουργία αυτή επιτυγχάνεται και πάλι με την ενεργοποίηση του ενζύμου «κλειδιού» του μεταβολισμού των λιπιδίων, της LPL ¹¹.

2.2.2 Ενδογενής μεταφορά λιπιδίων

Το ήπαρ εκτός του ότι παραλαμβάνει λιπαρά οξέα από τα υπολείμματα των χυλομικρών, ταυτόχρονα έχει την ικανότητα να μετατρέπει το πλεόνασμα των θερμίδων από τους υδατάνθρακες, τις πρωτεΐνες και το αλκοόλ της τροφής σε λιπαρά οξέα, τα οποία εστεροποιούνται σε τριγλυκερίδια⁸. Τα τριγλυκερίδια αυτά χρησιμοποιούνται για το σχηματισμό των λιποπρωτεϊνών VLDL. Οι VLDL είναι λιποπρωτεΐνες μικρότερου μεγέθους από τα χυλομικρά, αλλά και αυτές πλούσιες σε τριγλυκερίδια τα οποία συγκεντρώνονται στον πυρήνα τους. Η εξωτερική τους επιφάνεια αποτελείται από τις απολιποπρωτεΐνες Apo B-100 και Apo E, από εστεροποιημένη χοληστερόλη και φωσφολιπίδια. Η Apo B-100 είναι η κύρια απολιποπρωτεΐνη των VLDL, IDL, και LDL, αφού αποτελεί το 30%, 60%, και 95% αντίστοιχα των πρωτεϊνών των απολιποπρωτεϊνών αυτών. Η απολιποπρωτεΐνη αυτή συντίθεται αποκλειστικά στο ήπαρ και είναι απολύτως απαραίτητη για το σχηματισμό και την έκκριση των VLDL, αλλά ταυτόχρονα δρα και ως πρωτεΐνη σύνδεσης με τον υποδοχέα της LDL¹.

Πίνακας 2.2: Χαρακτηριστικά των κυριότερων απολιποπρωτεϊνών²⁵

Απολιποπρωτεΐνες	MB	Λιποπρωτεΐνες	Μεταβολική Λειτουργία
Apo A-I	28.016	HDL, χυλομικρά	Συστατικό των HDL, ενεργοποιητής της LCAT
Apo A-II	17.414	HDL, χυλομικρά	Ίσως δρα ως αναστολέας του HL
Apo A-IV	46.465	HDL, χυλομικρά	Ίσως διευκολύνει τη μεταφορά Apo μεταξύ HDL και χυλομικρών. Ενεργοποιητής της LCAT
Apo B-48	264.000	Χυλομικρά	Απαραίτητη για το σχηματισμό και την έκκριση των χυλομικρών από το λεπτό έντερο
Apo B-100	514.000	VLDL, IDL, LDL	Απαραίτητη για το σχηματισμό και την έκκριση της VLDL. Δομική πρωτεΐνη των VLDL, IDL, LDL. Σημείο σύνδεσης με τον υποδοχέα της LDL
Apo C-I	6630	Σε όλες τις λιποπρωτεΐνες	Ενεργοποιητής της LCAT
Apo C-II	8900	Σε όλες τις λιποπρωτεΐνες εκτός των LDL	Ενεργοποιητής της LPL
Apo C-III	8800	Σε όλες τις λιποπρωτεΐνες, εκτός των LDL	Αναστολέας της LPL
Apo E	34.145	Σε όλες τις λιποπρωτεΐνες	Σημείο σύνδεσης των λιποπρωτεϊνών με τον υποδοχέα της LDL
Apo (a)	300.000 700.000	Lp(a)	Ίσως κατέχει κάποιο ρόλο στο σχηματισμό θρόμβων

Η χοληστερόλη του περιβλήματος των VLDL προέρχεται είτε από τα υπολείμματα των χυλομικρών, είτε συντίθεται στο ήπαρ από το ακετοξικό οξύ¹. Οι VLDL αφού σχηματιστούν στο ήπαρ, εκκρίνονται από τα ηπατοκύτταρα στην κυκλοφορία, όπου προστίθενται σε αυτές οι απολιποπρωτεΐνες C-I, C-II και C-III. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από την παρατήρηση ότι οι απολιποπρωτεΐνες αυτές δεν ανιχνεύονται στα νεοσυσταθέντα μόρια VLDL στο ήπαρ, άλλα μόνο στις VLDL του πλάσματος¹. Ο ρόλος της Apo C-I δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως, ενώ οι Apo C-II και Apo C-III έχουν αντίθετο ρόλο ως προς την ενεργοποίηση της LPL, όπως προαναφέρθηκε.

Οι VLDL είναι ετερογενείς λιποπρωτεΐνες και έχει αποδειχθεί ότι εκκρίνονται από το ήπαρ σε διαφορετικά μεγέθη⁶. Το μέγεθός τους καθορίζεται από την περιεκτικότητά τους στα τριγλυκερίδια που βρίσκονται διαθέσιμα στον οργανισμό. Έτσι, οι μεγάλοι μεγέθους και πλούσιες σε τριγλυκερίδια VLDL₁ εκκρίνονται όταν παρατηρείται αυξημένη ενδογενής παραγωγή τριγλυκεριδίων, ενώ η παραγωγή αυτής της μορφής των VLDL έχει συνδεθεί και με την παραγωγή μικρών και πυκνών μορίων LDL, μόρια που θεωρούνται εξαιρετικά αθηρογόνα. Οι VLDL μικρού μεγέθους (VLDL₂), αντίθετα παράγονται όταν ο οργανισμός έχει στη διάθεσή του μικρότερα ποσά τριγλυκεριδίων και συνδέονται με την παραγωγή μεγάλου μεγέθους και μικρότερης πυκνότητας LDL, οι οποίες δεν θεωρούνται τόσο αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες όσο τα μικρότερα μόρια των LDL.

Όταν τα μόρια των VLDL εκκριθούν από το ήπαρ στην κυκλοφορία δέχονται την επίδραση της LPL με αποτέλεσμα τριγλυκερίδια να απομακρύνονται από τον πυρήνα τους (Σχ. 2.1). Το γεγονός αυτό έχει ως συνέπεια οι VLDL να μειώνονται σε μέγεθος και να μετατρέπονται στα ονομαζόμενα υπολείμματα των VLDL, τα οποία αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία λιποπρωτεϊνών, τις λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας ή IDL¹. Μέρος των IDL στη συνέχεια μέσω της σύνδεσης των δύο κυριότερων απολιποπρωτεϊνών που έχουν στο περίβλημά τους, Apo B-100 και Apo E, με κυτταρικούς υποδοχείς της LDL των ηπατικών κυττάρων και απομακρύνονται από την κυκλοφορία⁶. Τα υπόλοιπα μόρια των IDL υπό την επίδραση της ηπατικής λιπάσης (Hepatic Lipase, HL) μετατρέπονται σε λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL), λιποπρωτεΐνες που αποτελούν τους κύριους μεταφορείς χοληστερόλης στο πλάσμα, και παραμένουν στην κυκλοφορία. Στην επιφάνεια των LDL ανιχνεύεται μόνο η απολιποπρωτεΐνη Apo B-100, ενώ οι υπόλοιπες απολιποπρωτεΐνες των IDL

μεταφέρονται σε άλλες λιποπρωτεΐνες³. Στο σημείο αυτό σκόπιμο κρίνεται να τονιστεί το γεγονός ότι, όπως έχει φανεί από διάφορες έρευνες, οι VLDL₁ απομακρύνονται αποτελεσματικότερα από την κυκλοφορία, ενώ οι VLDL₂ έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να μετατραπούν σε LDL¹. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην παρατήρηση ότι οι VLDL₁ περιέχουν μεγαλύτερες ποσότητες Apo E με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται η πιο αποτελεσματική σύνδεση των μορίων αυτών με τους αντίστοιχους υποδοχείς του ήπατος και κατά συνέπεια να απομακρύνονται άμεσα από την κυκλοφορία¹.

Μετά το σχηματισμό τους, οι LDL κατά ένα ποσοστό που φτάνει το 70% απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω της σύνδεσης του υποδοχέα της LDL (ή υποδοχέα B/E), που υπάρχει κυρίως σε ηπατικά αλλά και σε εξωηπατικά κύτταρα, με την Apo B-100. Τα επίπεδα της LDL στο πλάσμα επηρεάζεται από τον αριθμό των υποδοχέων της LDL, που με τη σειρά του επηρεάζεται από τις ανάγκες του κυττάρου σε χοληστερόλη. Όταν δηλαδή οι ανάγκες των κυττάρων είναι μειωμένες παράγεται μικρότερος αριθμός υποδοχέων, η LDL απομακρύνεται με πιο αργό ρυθμό και κατά συνέπεια παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση της λιποπρωτεΐνης αυτής στο πλάσμα.³ Η ποσότητα των LDL που δεν δεσμεύεται από τους υποδοχείς της LDL εισέρχεται ανεξέλεγκτα στα κύτταρα του ενδοθηλίου που διαθέτουν υποδοχείς «καθαριστές», όπου υφίστανται τροποποιήσεις, κυρίως οξειδώσεις. Η διεργασία αυτή πραγματοποιείται αποκλειστικά στα τοιχώματα του ενδοθηλίου και όχι στην κυκλοφορία του αίματος, γιατί οι αντιοξειδωτικές ουσίες που υπάρχουν στο αίμα εμποδίζουν την οξείδωση της LDL²⁶.

Οι LDL, όπως και οι VLDL, αποτελούν ετερογενή κατηγορία λιποπρωτεϊνών. Τα μικρά και πυκνά υποκλάσματα της LDL (που χαρακτηρίζονται ως LDL-III με πυκνότητα $1,040 < d < 1,063$ g/ml) θεωρούνται εξαιρετικά αθηρογόνα, ενώ τα μεγάλα και ελαφριά υποκλάσματα της LDL (LDL-I με πυκνότητα $1,019 < d < 1,32$ g/ml και LDL-II με πυκνότητα $1,032 < d < 1,040$ g/ml) δεν θεωρούνται τόσο αθηρογόνα².

Εκτός από την εξωγενή και την ενδογενή μεταφορά λιπιδίων παρατηρείται και η αντίστροφη μεταφορά λιπιδίων με την κύρια συμμετοχή της HDL, δηλαδή της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας.

2.2.3 Αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης.

Η HDL του πλάσματος αποτελείται από μικρά, πυκνά και σφαιρικά συμπλέγματα λιπιδίων και πρωτεϊνών. Ο πυρήνας των HDL αποτελείται κυρίως από εστέρες της χοληστερόλης⁹, ενώ έχει υπολογιστεί ότι η ποσότητα της εστεροποιημένης χοληστερόλης που μεταφέρεται μέσω των HDL αποτελεί το 20 – 30% της συνολικής συγκέντρωσης της χοληστερόλης του πλάσματος². Εκτός από την εστεροποιημένη χοληστερόλη, ο πυρήνας των HDL αποτελείται και από τριγλυκερίδια, η ποσότητα των οποίων εξαρτάται κυρίως από τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του πλάσματος. Η εξωτερική επιφάνεια των HDL καλύπτεται από φωσφολιπίδια, ελεύθερη χοληστερόλη και απολιποπρωτεΐνες. Οι κύριες απολιποπρωτεΐνες των HDL είναι οι Apo A-I και Apo A-II, άλλα και κατά δεύτερο λόγο οι απολιποπρωτεΐνες Apo E και Apo C (C-I, C-II και C-III)¹⁰.

Η Apo A-I αποτελεί τη βασική απολιποπρωτεΐνη των HDL και συντίθεται στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ. Η απολιποπρωτεΐνη αυτή δρα ως ενεργοποιητής του ενζύμου λεκιθινο-χοληστερινο-ακυλοτρανσφεράση (lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT), που εστεροποιεί τη χοληστερόλη του πλάσματος, ενώ ταυτόχρονα εξασφαλίζει την ακεραιότητα των μορίων της HDL στην κυκλοφορία. Η εστεροποίηση αυτή γίνεται με μεταφορά ενός λιπαρού οξέος από τη θέση 2 στο μόριο της λεκιθίνης, η οποία μετατρέπεται σε λυσολεκιθίνη. Το λιπαρό οξύ στη θέση 2 είναι ακόρεστο με αποτέλεσμα ο εστέρας της χοληστερόλης που προκύπτει να είναι συνήθως ελαϊκού ή λινελαϊκού οξέος. Η κατ' αυτόν τον τρόπο εστεροποιημένη χοληστερόλη επιστρέφει στις VLDL μέσω της ουδέτερης μεταφοράς λιπιδίων.

Η Apo A-II βρίσκεται και αυτή σε μεγάλες συγκεντρώσεις στις HDL, αλλά ο ρόλος τους δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως, ενώ οι Apo A-IV, η οποία εκτός από τις HDL εντοπίζεται και στα χυλομικρά, φαίνεται να δρα ως ενεργοποιητής του LCAT¹.

Οι HDL είναι ετερογενείς λιποπρωτεΐνες και μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες, τις HDL₂ και τις HDL₃. Οι HDL₂ έχουν κατά 50% περίπου μεγαλύτερο μέγεθος από τις HDL₃, ενώ περιέχουν και κατά 50% μεγαλύτερη ποσότητα Apo A απολιποπρωτεϊνών. Παρόλο που η μεγαλύτερη ποσότητα HDL στο πλάσμα έχει τη

μορφή της HDL₃, οι διακυμάνσεις στα επίπεδα της HDL συνήθως αντανakλούν διαφορετικές ποσότητες HDL₂¹⁰.

Στον πίνακα που ακολουθεί συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά των υποκλασμάτων της HDL.

Πίνακας 2.3: Σύνθεση των υποκλασμάτων της HDL⁹

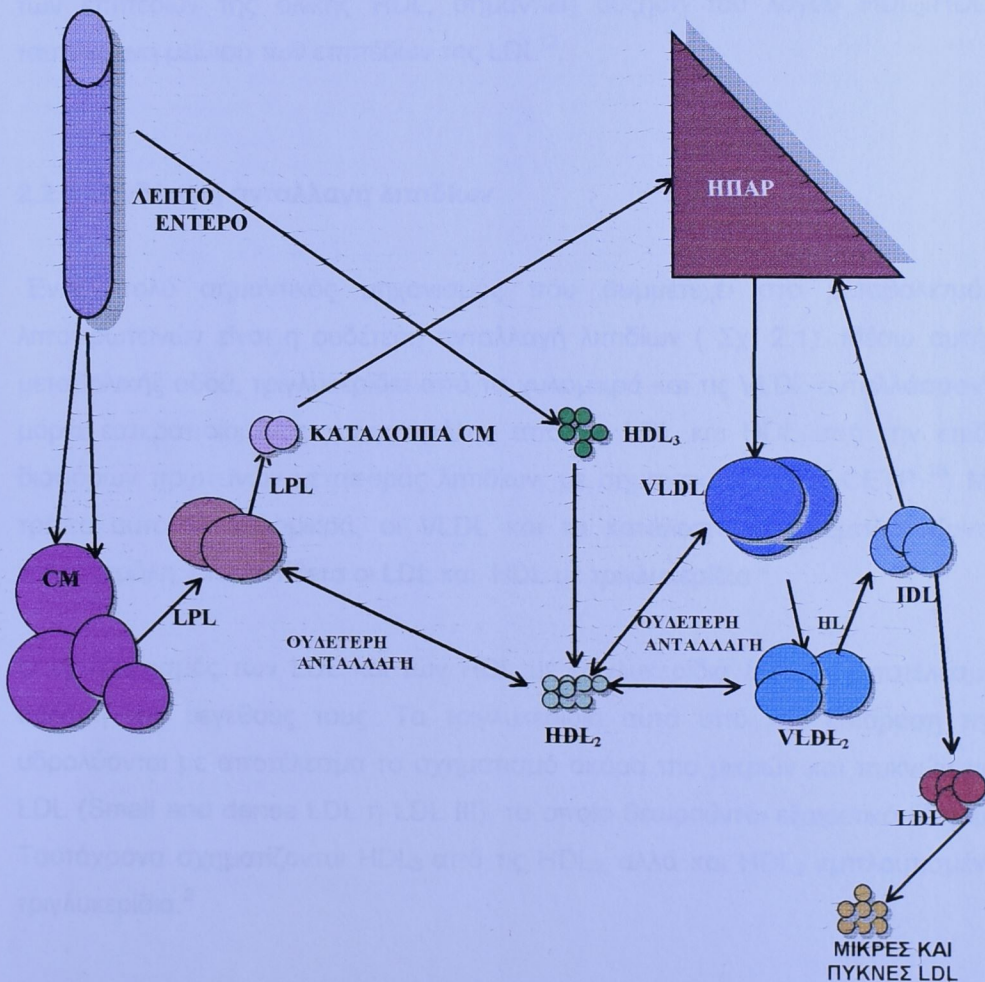
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	HDL ₃	HDL ₂
	Moles/ mole λιποπρωτεΐνης	
Μοριακό βάρος	200.000	400.000
Απο A-I	3	4
Απο A-II	1	1
Απο C	±	1
Φωσφολιπίδια	93	189
Ελεύθερη χοληστερόλη	11	52
Εστέρες χοληστερόλης	44	109
Τριγλυκερίδια	9	18

± : ποικίλει, περίπου ίσο με μηδέν.

Οι HDL λιποπρωτεΐνες συντίθενται μέσω διαφόρων οδών, που περιλαμβάνουν και την άμεση σύνθεση HDL από το ήπαρ και το λεπτό έντερο. Τα σωματίδια της HDL στο πλάσμα αποκτούν απολιποπρωτεΐνες και λιπίδια από τα μετασχηματιζόμενα χυλομικρά και τις VLDL. Οι HDL επίσης λειτουργούν ως ένα είδος αποθήκης απολιποπρωτεϊνών (για παράδειγμα της Apo C-II και της Apo E) κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών. Εκτός όμως από τη λειτουργία αυτή, οι HDL θεωρείται ότι αντιδρούν με αντίστοιχους υποδοχείς, διευκολύνοντας την μεταφορά του πλεονάσματος της χοληστερόλης από τα κύτταρα στο ήπαρ⁷. Η διαδικασία αυτή ορίζεται ως αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης και παρέχει στον οργανισμό την ικανότητα να απομακρύνει μόρια χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς³.

Ο μηχανισμός αυτός ξεκινά από τη σύνδεση της νεοσχηματιζόμενης από το ήπαρ και το λεπτό έντερο δισκοειδούς HDL με τους αντίστοιχους υποδοχείς. Η λιποπρωτεΐνη αυτή μέσω διάχυσης δέχεται ελεύθερη χοληστερόλη από τα εξωηπατικά κύτταρα, αν και έχει αναφερθεί και μεταφορά χοληστερόλης με τη μεσολάβηση υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων¹². Η χοληστερόλη αυτή εστεροποιείται μέσω του ενζύμου LCAT, με τη συμμετοχή της ApoA-I ως συμπαραγόντα, και μεταφέρεται

στον πυρήνα της λιποπρωτεΐνης³. Καθώς συσσωρεύεται εστεροποιημένη χοληστερόλη στον πυρήνα της λιποπρωτεΐνης, αυτή παίρνει σφαιρική μορφή και σχηματίζεται έτσι η HDL₃ λιποπρωτεΐνη². Η συνεχιζόμενη συσώρευση εστεροποιημένης χοληστερόλης στο μόριο της HDL₃ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους και της πυκνότητάς της και την μετατροπή της σε HDL₂¹². Στο σημείο αυτό ίσως θα έπρεπε να τονιστεί ότι η διαδικασία αυτή είναι αμφίδρομη και κατευθύνεται προς το σχηματισμό HDL₃ κατά τη νηστεία και προς σχηματισμό HDL₂ κατά τη μεταγευματική λιπαιμία¹⁰.



Σχήμα 2.1: Μεταφορά λιποπρωτεϊνών. Στο σχήμα απεικονίζεται η αλληλεπίδραση μεταξύ της μεταφοράς λιπιδίων των εξωγενών και των ενδογενών λιποπρωτεϊνών και της HDL. Επίσης επισημαίνονται και οι αντιδράσεις όπου συμμετέχει η λιποπρωτεϊνική λιπάση (lipoprotein lipase, LPL) και η ηπατική λιπάση (hepatic lipase, HL) αλλά και η ουδέτερη μεταφορά λιπιδίων¹⁸.

Στη συνέχεια, η εστεροποιημένη χοληστερόλη μεταφέρεται από τις HDL₂ στις ηπατικές «δεξαμενές» χοληστερόλης, μέσω της σύνδεσης της ApoE με τους υποδοχείς της LDL στο ήπαρ ¹⁰. Οι εστέρες της χοληστερόλης όμως μπορεί ακολουθήσουν και άλλη μεταβολική οδό και να μεταφερθούν στις VLDL ή στα CM μέσω μιας υδρόφοβης γλυκοπρωτεΐνης που ονομάζεται πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (Cholesterol ester transferring protein, CETP).

Η CETP φαίνεται να διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων της HDL στο αίμα, αφού σε συγγενή έλλειψη της παρατηρείται αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων της ολικής HDL, σημαντική αύξηση του λόγου HDL₂/HDL₃ και ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων της LDL ¹².

2.2.4 Ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων

Ένας πολύ σημαντικός μηχανισμός που συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών είναι η ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων (Σχ. 2.1). Μέσω αυτής της μεταβολικής οδού, τριγλυκερίδια από τα χυλομικρά και τις VLDL ανταλλάσσονται με μόρια εστεροποιημένης χοληστερόλης από τις LDL και HDL υπό την επίδραση διαφόρων πρωτεϊνών μεταφοράς λιπιδίων, με σημαντικότερη την CETP ¹⁸. Με τον τρόπο αυτό τα χυλομικρά, οι VLDL και τα κατάλοιπά τους εμπλουτίζονται με χοληστερόλη, ενώ αντίθετα οι LDL και HDL με τριγλυκερίδια ².

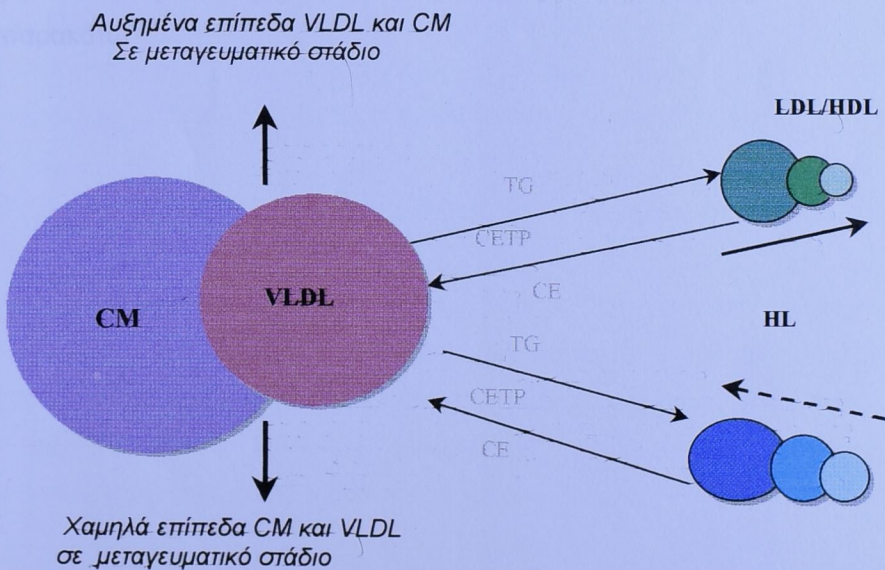
Ο εμπλουτισμός των LDL και των HDL με τριγλυκερίδια έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους τους. Τα τριγλυκερίδια αυτά υπό την επίδραση της HL υδρολύονται με αποτέλεσμα το σχηματισμό ακόμα πιο μικρών και πυκνών μορίων LDL (Small and dense LDL ή LDL III), τα οποία θεωρούνται εξαιρετικά αθηρογόνα. Ταυτόχρονα σχηματίζονται HDL₃ από τις HDL₂, αλλά και HDL₂ εμπλουτισμένες σε τριγλυκερίδια.²

Όσον αφορά τώρα την απομάκρυνση τριγλυκεριδίων και τον εμπλουτισμό των καταλοίπων των χυλομικρών με χοληστερόλη, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους των λιποπρωτεϊνών αυτών και τη δημιουργία άλλων λιποπρωτεϊνών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένη ικανότητα αθηρογένεσης λόγω της ικανότητάς

τους να εισχωρούν στα αρτηριακά τοιχώματα και να εναποθέτουν την χοληστερόλη που περιέχουν ². Επομένως όσο γρηγορότερα επιτυγχάνεται η απομάκρυνση των χυλομικρών από την κυκλοφορία, τόσο μικρότερα είναι τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε φάση νηστείας αλλά και σε μεταγευματικό στάδιο, και κατ' επέκταση τόσο μικρότερη είναι η απορρόφηση χοληστερόλης από τα περιφερικά κύτταρα ².

Η μεταβολική αυτή οδός συνοψίζεται στο σχήμα που ακολουθεί:

Σχήμα 2.2: Ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων ως μηχανισμός για τη μείωση του μεγέθους των LDL και των HDL. Υπό φυσιολογικές συνθήκες όταν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε φάση νηστείας είναι χαμηλά ο ρυθμός μεταφοράς τριγλυκεριδίων από τα χυλομικρά και τις VLDL στις LDL και HDL είναι χαμηλός. Μια αύξηση στα επίπεδα των χυλομικρών, των VLDL και των κατάλοιπων τους έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μικρών και πυκνών LDL και HDL.¹⁸



2.2.5 Λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)]

Η Lp(a) αποτελεί ένα μακρομοριακό σύμπλεγμα το οποίο συγκροτείται από ένα μόριο που προσομοιάζει με αυτό της LDL, στο οποίο βρίσκεται συνδεδεμένη μία γλυκοζυλιωμένη απολιποπρωτεΐνη μεγάλου μεγέθους, η Apo (a). Η απολιποπρωτεΐνη αυτή αποτελεί το χαρακτηριστικό στοιχείο της Lp(a), η οποία έχει

σημαντικές ομοιότητες με την LDL, όπως τη μεγάλη περιεκτικότητα σε εστέρες χοληστερόλης, (30 – 45% w/w), και το γεγονός ότι και τα δύο αυτά είδη λιποπρωτεϊνών περιέχουν ένα μόνο αντίγραφο της Apo B-100 στο μόριό τους. Η Lp(a) όμως μπορεί να διαχωριστεί από την LDL λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους της, της μεγαλύτερης πυκνότητάς της και της μεγαλύτερης περιεκτικότητάς της σε πρωτεΐνη (~30% w/w)¹³.

Η συγκέντρωση της Lp(a) στο πλάσμα θεωρείται ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου¹⁴. Η λιποπρωτεΐνη αυτή, αφού εισέλθει στο ενδοθήλιο, έχει την ικανότητα να προκαλεί ποικίλες τροποποιήσεις που καταλήγουν στην ενεργοποίηση των μακροφάγων, των λείων μυϊκών κυττάρων και των T – λεμφοκυττάρων, τα οποία παράγουν κυτοκίνες και πρωτεολυτικά ένζυμα με αποτέλεσμα το σχηματισμό αθηρώματος με μηχανισμούς που θα αναπτυχθούν παρακάτω¹⁹.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

3.1 Υπερλιποπρωτεΐναιμίες

Ο όρος υπερλιποπρωτεΐναιμία αναφέρεται σε ιδιαίτερες καταστάσεις όπου παρατηρούνται μη φυσιολογικές συγκεντρώσεις ενός ή περισσότερων ειδών λιποπρωτεϊνών στον ορό του αίματος. Ο όρος αυτός πρέπει να διαχωρίζεται από τον όρο υπερλιπιδαιμία, ο οποίος ορίζει τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ή ολικής χοληστερόλης στο αίμα. Οι υπερλιποπρωτεΐναιμίες οφείλονται σε ανωμαλίες του μεταβολισμού των λιπιδίων και μπορούν να διακριθούν σε πέντε κατηγορίες κατά Fredrickson και Levy, διαχωρισμός ο οποίος στηρίζεται στο γεγονός ότι έχουν παρατηρηθεί πέντε διαφορετικοί φαινότυποι των λιποπρωτεϊνών⁵.

3.1.1 Υπερλιποπρωτεΐναιμία τύπου I (οικογενής υπερχυλομικροναιμία)

Η υπερλιποπρωτεΐναιμία τύπου I αποτελεί μια σπάνια μορφή αυτοσωμικής υπολειπόμενης ανωμαλίας, η οποία προκαλείται από την μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση, καθώς και της μειωμένης κυκλοφορίας απολιποπρωτεΐνης C-II στην κυκλοφορία του αίματος, απολιποπρωτεΐνη που αποτελεί συμπαράγοντα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης^{7,28,16}.

Αποτέλεσμα της μεταβολικής αυτής δυσλειτουργίας είναι η ατελής απομάκρυνση των χυλομικρών από το πλάσμα και κατά συνέπεια τα αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα (συνήθως > 2000 mg/dl) και η παρουσία χυλομικρών στον ορό, ακόμη και σε περίοδο νηστείας. Η οικογενής υπερχυλομικροναιμία εκδηλώνεται συνήθως από την παιδική ηλικία και τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν παρουσία ξανθωμάτων, πόνο στο επιγάστριο και επαναλαμβανόμενα επεισόδια παγκρεατίτιδας⁵.

Παρόλο που η λιποπρωτεϊνική λιπάση υδρολύει και τα τριγλυκερίδια της VLDL, την παιδική ηλικία τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης αυτής είναι φυσιολογικά. Το παράδοξο αυτό γεγονός μπορεί να εξηγηθεί από το ότι το ήπαρ συνθέτει και παράγει VLDL στο μέγεθος των χυλομικρών, ή από το ότι τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στην κυκλοφορία μειώνουν την παραγωγή των λιποπρωτεϊνών αυτών στο ήπαρ².

Η διαιτητική αντιμετώπιση της μεταβολικής αυτής δυσλειτουργίας περιλαμβάνει τον δραστικό περιορισμό της πρόσληψης λίπους (25 – 35 g/ ημέρα), ενώ χρησιμοποιούνται και MCT (Λιπαρά οξέα μέσης αλύσου) λόγω του ότι δεν απαιτούν το σχηματισμό χυλομικρών⁵.

3.1.2 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου II (ιδιοπαθής υπερχοληστερολαιμία)

Αυτή η μορφή υπερλιποπρωτεϊναιμίας μπορεί να διακριθεί σε δύο μορφές, την υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου II_α και την υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου II_β⁵.

Στους ομοζυγώτες ασθενείς με υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου II_α παρατηρείται απουσία του υποδοχέα της LDL, με αποτέλεσμα η χοληστερόλη να αδυνατεί να εισέλθει στο ήπαρ και να μην πραγματοποιείται αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στη σύνθεσή της. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα το ήπαρ να παράγει χωρίς αναστολή χοληστερόλη και τα επίπεδά της στην κυκλοφορία του αίματος να αυξάνουν ταχύτατα². Τα άτομα αυτά αντιμετωπίζουν προβλήματα πρώιμης αρτηριοσκλήρυνσης σε μικρή ηλικία, ενώ τα επίπεδα χοληστερόλης τους συνήθως ξεπερνούν τα 600 mg/dl¹⁷.

Στους ετεροζυγώτες ασθενείς με υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου II_α ο υποδοχέας της LDL υπάρχει άλλα σε ποσότητα μικρότερη κατά 20 – 30% των υγιών ατόμων. Η μείωση αυτή του αριθμού των υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα η σύνθεση χοληστερόλης από το ήπαρ να γίνεται φυσιολογικά, αλλά επειδή οι υποδοχείς είναι μόνιμως δεσμευμένοι, η συγκέντρωση της χοληστερόλης στην κυκλοφορία του αίματος να εμφανίζεται αυξημένη και να φτάνει σε τιμές 300 – 350 mg/dl^{5,17,2}. Η διαιτητική αντιμετώπιση της μεταβολικής αυτής ανωμαλίας έγκειται στην εφαρμογή ενός διαιτητικού προγράμματος χαμηλού σε χοληστερόλη και κορεσμένα λίπη που περιγράφεται ως δίαιτα Step – 1 ή Step – 2 (Πίνακας 3.1)⁵.

Η πρωτογενής υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου II_β, η οποία ονομάζεται και οικογενής μικτή υπερλιπιδαιμία, οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα των VLDL και LDL ⁵. Η αύξηση των επιπέδων της VLDL και LDL έχει ως αποτέλεσμα τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης να εμφανίζονται αυξημένα. Σε αυτή τη μορφή υπερλιποπρωτεϊναιμίας επίσης, συχνά παρατηρούνται πολύ αυξημένα επίπεδα Apo B με φυσιολογικές συγκεντρώσεις LDL-C, φαινόμενο που καλείται υπεραποβηταλιποπρωτεϊναιμία ⁵. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι τα μόρια της LDL είναι πολυάριθμα, αλλά έχουν μικρότερο μέγεθος, με αποτέλεσμα η συγκέντρωση της χοληστερόλης που περιέχεται στη λιποπρωτεΐνη αυτή να εμφανίζεται φυσιολογική, αλλά η τιμή της ApoB, η οποία αποδίδει τον αριθμό των μορίων της LDL, να είναι αρκετά αυξημένη ^{5,17}.

Η μεταβολική αυτή δυσλειτουργία έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης αρτηριοσκλήρυνσης. Η διαιτητική αντιμετώπιση της υπερλιποπρωτεϊναιμίας τύπου II_β περιλαμβάνει, εκτός από της υιοθέτηση της δίαιτας Step – 1 ή Step – 2, επίτευξη του ιδανικού βάρους σώματος και μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ.⁵

Πίνακας 3.1: Δίαιτα Step – 1 και Step – 2 ⁵

ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ	ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΕΙΣ	
	STEP – 1	STEP – 2
Ολικό λίπος	< του 30% των συνολικών Kcal	< του 30% των συνολικών Kcal
- Κορεσμένο λίπος	< του 10% των συνολικών Kcal	< του 7% των συνολικών Kcal
- Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα	Εώς 10% των συνολικών Kcal	Εώς 10% των συνολικών Kcal
- Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα	10 – 15% των συνολικών Kcal	10 – 15% των συνολικών Kcal
Υδατάνθρακες	50 – 60% των συνολικών Kcal	50 – 60% των συνολικών Kcal
Πρωτεΐνες	10 – 20% των συνολικών Kcal	10 – 20% των συνολικών Kcal
Χοληστερόλη	< 300 mg/ ημέρα	< 200 mg/ ημέρα
Ολικές θερμίδες	Για επίτευξη και διατήρηση του επιθυμητού βάρους	Για επίτευξη και διατήρηση του επιθυμητού βάρους

3.1.3 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III

Η υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III ή οικογενής δυσβήταλιποπρωτεϊναιμία αποτελεί μια σχετικά σπάνια δυσλειτουργία, η οποία οφείλεται στην ανεπαρκή απομάκρυνση των υπολειμμάτων της VLDL από την κυκλοφορία. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (150 – 1000 mg/dl), της

χοληστερόλης (300 – 600 mg/dl) κυκλοφορία του αίματος, την αύξηση των επιπέδων της LDL στον ορό και ταυτόχρονα την παρουσία μη φυσιολογικών μορφών της VLDL (β -VLDL). Οι β -VLDL παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλή συγκέντρωση σε χοληστερόλη και όχι σε τριγλυκερίδια όπως η φυσιολογική μορφή της VLDL.

Η πλειοψηφία των ατόμων με υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III είναι ομοζυγώτες σε ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο της Apo E που ονομάζεται Apo E₂. Έτσι, λόγω του ότι τα υπολείμματα των VLDL με τις Apo E₂ δεν μπορούν να συνδεθούν ομαλά με τις LDL και τους υποδοχείς των υπολειμμάτων, παρατηρείται μειωμένος καταβολισμός τόσο των υπολειμμάτων των χυλομικρών, όσο και των IDL.

Τα άτομα με δυσβήταλιποπρωτεϊναιμία συνήθως παρουσιάζουν ξανθώματα στις παλάμες και τα πέλματα ενώ ταυτόχρονα πάσχουν και από πρόωμη αρτηριοσκλήρυνση. Η διαιτητική αντιμετώπιση της μεταβολικής αυτής δυσλειτουργίας περιλαμβάνει απόκτηση και διατήρηση του επιθυμητού βάρους και υιοθέτηση της δίαιτας Step – 1 ή Step – 2^{5,17}.

3.1.4 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IV

Η υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IV ή οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία αποτελεί την πιο συνηθισμένη μορφή υπερλιποπρωτεϊναιμίας. Χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος, που φτάνουν τα 350–1000 mg/dl, υπερπαραγωγή VLDL, και φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος. Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί και μειωμένος ρυθμός καταβολισμού της VLDL και κατά συνέπεια αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στην κυκλοφορία του αίματος⁵.

Οι LDL σε αυτούς τους ασθενείς είναι σχετικά πλούσιες σε τριγλυκερίδια και φτωχές σε χοληστερόλη, αποτελώντας έτσι καλό υπόστρωμα για την CETP, η οποία μετατρέπει τα μόρια αυτά σε μικρά και πυκνά μόρια, που χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά υψηλή αθηρογενετικότητα². Αυτό παρατηρείται γιατί, λόγω της μεγάλης παραγωγής VLDL, κάθε μόριο της λιποπρωτεΐνης αυτής δέχεται μικρότερη ποσότητα εστεροποιημένης χοληστερόλης από την HDL μέσω της δράσης του ενζύμου CETP.

Ταυτόχρονα, εκτός από την μεταβολή αυτή, συχνά παρατηρείται αυξημένος καταβολισμός της LDL, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην αύξηση του αριθμού των υποδοχέων της LDL, μέσω ενός μηχανισμού ανάδρασης του κυττάρου με σκοπό να ικανοποιήσει τις ανάγκες του σε χοληστερόλη ².

Όσον αφορά τώρα στην HDL, αυτή παρουσιάζεται συνήθως σε επίπεδα χαμηλότερα των φυσιολογικών, ιδιαίτερα όσον αφορά τα επίπεδα της HDL₂. Οι HDL₃, αν και συνήθως δεν παρουσιάζουν σημαντικές αποκλίσεις από τα φυσιολογικά επίπεδα, συνήθως εμφανίζουν χαμηλότερη πυκνότητα από τις φυσιολογικές τιμές ¹⁷.

Πίνακας 3.2: Μορφές υπερλιποπρωτεϊναιμιών κατά Fredrickson ⁵

Τύπος	Ορολογία διαταραχής	Συχνότητα	Επίπεδα λιπιδίων αίματος	Διαιτητική αντιμετώπιση
I	Ανεπάρκεια της LPL	Σπάνια	↑ TG, ύπαρξη χυλομικρών στην κυκλοφορία σε φάση νηστείας	Δίαιτα χαμηλή σε λίπος (25 – 30 g/ ημέρα) Χρήση MCT
II _α	Μειωμένος αριθμός ή ανενεργές υποδοχείς της LDL· οικογενής υπερχοληστερολαιμία	Συχνή	↑ TC, ↑ LDL, ↔ VLDL	Step – 1 ή Step – 2
II _β	Οικογενής μικτή υπερλιπιδαιμία	Συχνή	↑ TC, ↑ TG, ↑ LDL, ↑ VLDL	Μείωση βάρους Step – 1 ή Step – 2 Περιορισμός αλκοόλ
III	Ατελής απομάκρυνση των υπολειμμάτων της VLDL, οικογενής δυσβήτα-λιποπρωτεϊναιμίας	Ασυνήθιστη	↑ TC, ↑ TG, παρουσία β-VLDL	Μείωση βάρους Step – 1 ή Step – 2
IV	Υπερβολική σύνθεση VLDL, οικογενής Υπερτριγλυκεριδαιμία	Πολύ συχνή	↑ TG, ↑ VLDL	Μείωση βάρους Step – 1 ή Step – 2 Περιορισμός αλκοόλ
V	Άγνωστης αιτιολογίας	Σπάνια	↑ TC, ↑ TG, ↑ VLDL, ύπαρξη χυλομικρών σε φάση νηστείας	Δίαιτα χαμηλών λιπαρών (25 – 35 g/ ημέρα) Μείωση βάρους Περιορισμός αλκοόλ Χρήση MCT

LDL = λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, MCT = τριγλυκερίδια μέσης αλυσού, TG = τριγλυκερίδια, TC = ολική χοληστερόλη, VLDL = λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας, ↑ = αύξηση, ↔ = φυσιολογικές τιμές

Η υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IV συχνά συσχετίζεται με την ύπαρξη παχυσαρκίας ή σακχαρώδους διαβήτη, ενώ η κατανάλωση αλκοόλ, και η υπερβολική πρόσληψη

υδατανθράκων φαίνεται πως επιδεινώνουν τα συμπτώματα της νόσου. Η αντιμετώπιση της νόσου από διαιτητικής άποψης συνίσταται στην μείωση του σωματικού βάρους, στην υιοθέτηση της δίαιτας Step – 1 ή Step – 2 και στην αποφυγή πρόσληψης αλκοόλ⁵.

3.1.5 Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου V

Η μορφή αυτή υπερλιποπρωτεϊναιμίας αποτελεί μια σπάνια διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ξεπερνούν τα 1000 mg/dl και φτάνουν ως και 6000 mg/dl, σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα χυλομικρών και VLDL. Στον τύπο αυτό λιποπρωτεϊναιμίας η δομή της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) είναι φυσιολογική, αλλά ο ρυθμός καταβολισμού είναι σημαντικά μειωμένος^{2,5,17}.

Τα άτομα με αυτή την διαταραχή παρόλο που διατρέχουν μικρό σχετικό κίνδυνο εμφάνισης αρτηριοσκλήρυνσης, συνήθως εμφανίζουν ξανθώματα, ηπατοσπληνομεγαλία, έντονο πόνο στο επιγάστριο, υπεργλυκαιμία και ουραιμία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΑΡΤΗΡΙΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

4.1 Εισαγωγή

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες χώρες, τόσο για τους άνδρες ηλικίας 35 – 55 ετών, όσο και για τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Στα καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνονται τα εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια, η ανάπτυξη γάγγραινας στα κάτω άκρα αλλά και η στεφανιαία νόσος.

Η στεφανιαία νόσος, η σοβαρότερη μορφή των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αποτελεί την βασική αιτία θανάτου για περισσότερα από 180.000 άτομα στη Μεγάλη Βρετανία και 500.000 στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ετησίως. Η στεφανιαία νόσος προκαλείται από σοβαρής μορφής αρτηριοσκλήρυνση, ενώ η αντιμετώπισή της είναι αρκετά πολύπλοκη διαδικασία, δεδομένου ότι είναι πολυπαραγοντική νόσος και για να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά πρέπει να ληφθούν υπόψη όλοι οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξή της.

4.2 Αρτηριοσκλήρυνση

Η αρτηριοσκλήρωση δεν αποτελεί από μόνη της μια παθογόνο κατάσταση, αλλά μια διαδικασία η οποία συμβάλλει καθοριστικά στην ανάπτυξη όλων των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ως αρτηριοσκλήρυνση χαρακτηρίζεται η ανάπτυξη ινολιποειδικών αλλοιώσεων – αθηρωματικές πλάκες – στο αρτηριακό δίκτυο, που έχει ως αποτέλεσμα την κατά τόπους πάχυνση και σκλήρυνση των αρτηριών. Η διαδικασία της αθηρογένεσης αρχίζει από τη νεαρή ηλικία, αλλά τα αποτελέσματα της εναπόθεσης της αθηρωματικής πλάκας γίνονται αντιληπτά συνήθως αρκετά χρόνια αργότερα, όταν δηλαδή έχει αναπτυχθεί σε τέτοιο βαθμό που προκαλεί αγγειακή στένωση στις στεφανιαίες αρτηρίες και ισχαιμία του μυοκαρδίου ²⁴.

4.2.1 Δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας

Η μελέτη της παθοφυσιολογίας της αρτηριοσκλήρυνσης έκανε εφικτή τη διαπίστωση ότι η κυριότερη γενεσιουργός αιτία της είναι η πρόκληση τραυματισμού στο ενδοθήλιο. Ως αιτίες τραυματισμού μπορούν να θεωρηθούν η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα και ο διαβήτης, αιτίες οι οποίες χαρακτηρίζονται από τη μεγάλη διάρκεια επίδρασής τους, γεγονός που καθιστά πολύ δύσκολη τη διακοπή της διαδικασίας ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας²³.

Ο τραυματισμός αυτός προκαλεί την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου καθώς και διαταραχή των ομοιοστατικών μηχανισμών του. Έτσι, το ενδοθήλιο εμφανίζει αυξημένη ικανότητα σύνδεσης με λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει και αυξημένη διαπερατότητα²⁷. Ταυτόχρονα, αυξάνεται η δέσμευση των λιποπρωτεϊνών στο αρτηριακό τοίχωμα και η εμφάνιση συγκεκριμένων γλυκοπρωτεϊνών στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι γλυκοπρωτεΐνες αυτές έχουν την ικανότητα να προσελκύουν μονοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα, τα οποία μεταφέρονται ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Καθώς η διαδικασία αυτή συνεχίζεται, τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα, αρχίζουν να συσσωρεύουν λιπίδια σχηματίζοντας αφρώδη κύτταρα. Τα αφρώδη κύτταρα στη συνέχεια ενώνονται με τα T-λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα να δημιουργείται η λιπώδης ταινία²³.

Οι λιπώδεις ταινίες αποτελούν την πρωιμότερη βλάβη της αρτηριοσκλήρυνσης. Σχηματίζονται από πολύ νωρίς στη ζωή του ανθρώπου, από τη νηπιακή ακόμη ηλικία, και καταλαμβάνουν σταδιακά διάφορα τμήματα του αρτηριακού δικτύου. Στις ίδιες θέσεις αργότερα είναι δυνατόν να εμφανιστούν ινώδεις πλάκες, ή να παραμείνουν αναλλοίωτες δια βίου, ή ακόμη και να υποστραφούν. Οι λιπώδεις ταινίες συνήθως δεν προκαλούν στένωση του αυλού των αρτηριών και συνεπώς δεν διαταράσσουν την αιμάτωση των ιστών²³.

Οι ινώδεις πλάκες αποτελούν βλάβες που προβάλλουν μέσα στον αυλό του αγγείου και προκαλούν στένωση ή και πλήρη απόφραξη των αρτηριών. Η ινώδης πλάκα περιέχει μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα και άφθονο ινώδη συνδετικό ιστό. Η επιφάνεια καλύπτεται από αποπλατυσμένα λεία μυϊκά κύτταρα, ενώ στα

βαθύτερα στρώματα υπάρχουν περιοχές νέκρωσης και εναπόθεσης ασβεστίου και κρυστάλλων χοληστερόλης. Συχνά, στο εσωτερικό τους παρουσιάζουν περιοχές αιμορραγίας και στην επιφάνειά τους φέρουν εξελκώσεις και ραβδώσεις. Εκεί προσκολλώνται αιμοπετάλια και σχηματίζουν αιμοπεταλιακούς θρόμβους, οι οποίοι είναι δυνατόν να προκαλέσουν αύξηση του μεγέθους της βλάβης³⁸. Επιπλέον, τμήματα της αθηρωματικής πλάκας είναι δυνατόν να αποσπαστούν και να προκαλέσουν εμβολές σε περιφερικά τμήματα του αρτηριακού δικτύου.

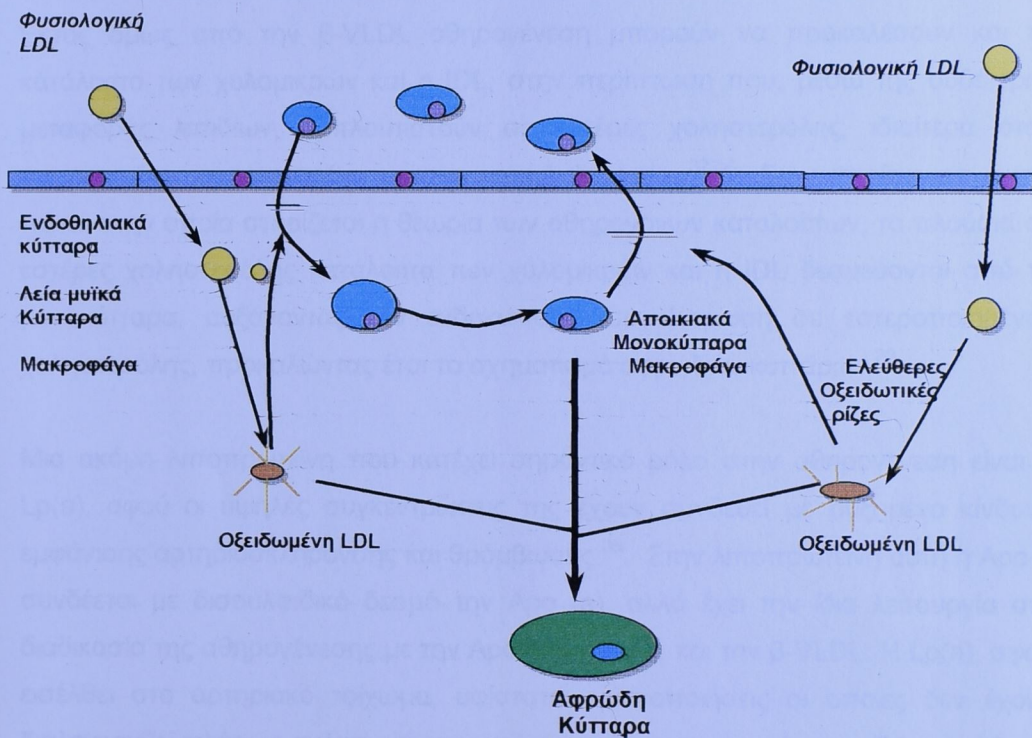
4.2.2 Λιποπρωτεΐνες και αθηρογένεση

Βασικό ρόλο στην αθηρογένεση κατέχει η LDL, η οποία όταν οξειδωθεί, αποτελεί βασική αιτία πρόκλησης τραυματισμού του ενδοθηλίου και υποκείμενης στοιβάδας λείων μυϊκών κυττάρων²⁷. Όταν τα μόρια της LDL συνδεθούν μέσω της Apo B με τις γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες που υπάρχουν στα τοιχώματα του αγγείου, αποσύρονται από την κυκλοφορία²⁹, και λόγω της απουσίας αντιοξειδωτικών παραγόντων στα τοιχώματά του²³, μπορούν σταδιακά να τροποποιηθούν, και συγκεκριμένα να οξειδωθούν. Όταν οξειδωθούν, οι τροποποιημένες πια Apo B δεσμεύονται από κατάλληλους υποδοχείς στην επιφάνεια των μακροφάγων, οι οποίοι καλούνται «υποδοχείς καθαριστές», και έτσι, τα τροποποιημένα μόρια της LDL (oxidized LDL, oxLDL) ενσωματώνονται στα μακροφάγα²⁸. Η oxLDL ενσωματώνεται στα μακροφάγα τρεις έως δέκα φορές πιο γρήγορα από την φυσιολογική LDL²⁶. Η ενσωμάτωση αυτή οδηγεί στο σχηματισμό υπεροξειδίων των λιπιδίων ενώ ταυτόχρονα διευκολύνει την συσσώρευση εστέρων της χοληστερόλης, με αποτέλεσμα να σχηματίζονται τα αφρώδη κύτταρα²⁷. Η απομάκρυνση και η απομόνωση των τροποποιημένων μορίων της LDL αποτελεί σημαντικό μέρος του αρχικού προστατευτικού ρόλου των μακροφάγων στην φλεγμονώδη απάντηση και σκοπό έχει την ελάττωση των αρνητικών αποτελεσμάτων της επίδρασης της τροποποιημένης LDL στα ενδοθηλιακά και στα λεία μυϊκά κύτταρα²⁷. Εκτός της ικανότητάς τους να προκαλούν τραυματισμό, τα τροποποιημένα μόρια της LDL μπορούν να αναστείλουν την κίνηση των μακροφάγων και συνεπώς την ικανότητά τους να εγκαταλείψουν το ενδοθήλιο²⁶.

Αλλά και η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού μπορεί να επιδράσει σημαντικά στην μετακίνηση της LDL μέσα στα τοιχώματα της αρτηρίας. Συγκεκριμένα οι

χαρακτηριστικές ενώσεις της φλεγμονής, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (tumor necrosis factor α , TNF- α) και η ιντερλευκίνη - 1, αυξάνουν την ικανότητα σύνδεσης της LDL με τα κύτταρα του ενδοθηλίου και τα λεία μυϊκά κύτταρα, ενώ ταυτόχρονα αυξάνουν την μεταγραφή του γονιδίου του υποδοχέα της LDL²⁷.

Σχήμα 4.1: Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η τροποποιημένη LDL συνεισφέρει στην αθηρογένεση²⁶



Θα ήταν όμως λάθος να θεωρήσουμε ότι η μόνη λιποπρωτεΐνη που μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακό τραυματισμό είναι η LDL, αφού και άλλα λιποπρωτεϊνικά μόρια μπορούν να αποτελέσουν αιτία αθηρογένεσης. Όπως έχει φανεί από διάφορες μελέτες, μια τροποποιημένη μορφή της VLDL και συγκεκριμένα η β -VLDL μπορεί να δεσμευτεί, σε μικρότερο όμως βαθμό από τις oxLDL, από τα μακροφάγα και να σχηματιστούν έτσι αφρώδη κύτταρα. Η β -VLDL είναι μια λιποπρωτεΐνη πλούσια σε εστέρες της χοληστερόλης και όχι σε τριγλυκερίδια όπως η φυσιολογική μορφή της VLDL, και εμφανίζεται στο πλάσμα των ατόμων που πάσχουν από υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III (δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία). Η β -VLDL δεν

δεσμεύεται από τους υποδοχείς καθαριστές που δεσμεύουν την oxLDL, αλλά από τους υποδοχείς της β -VLDL³⁰. Ένα κοινό χαρακτηριστικό της λιποπρωτεΐνης αυτής με την LDL είναι ότι και αυτή περιέχει στο μόριό της την Apo B, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι η εύρεση υψηλής συγκέντρωσης της απολιποπρωτεΐνης αυτής στο πλάσμα μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό δείκτη για τον κίνδυνο ανάπτυξης αρτηριοσκλήρυνσης³¹.

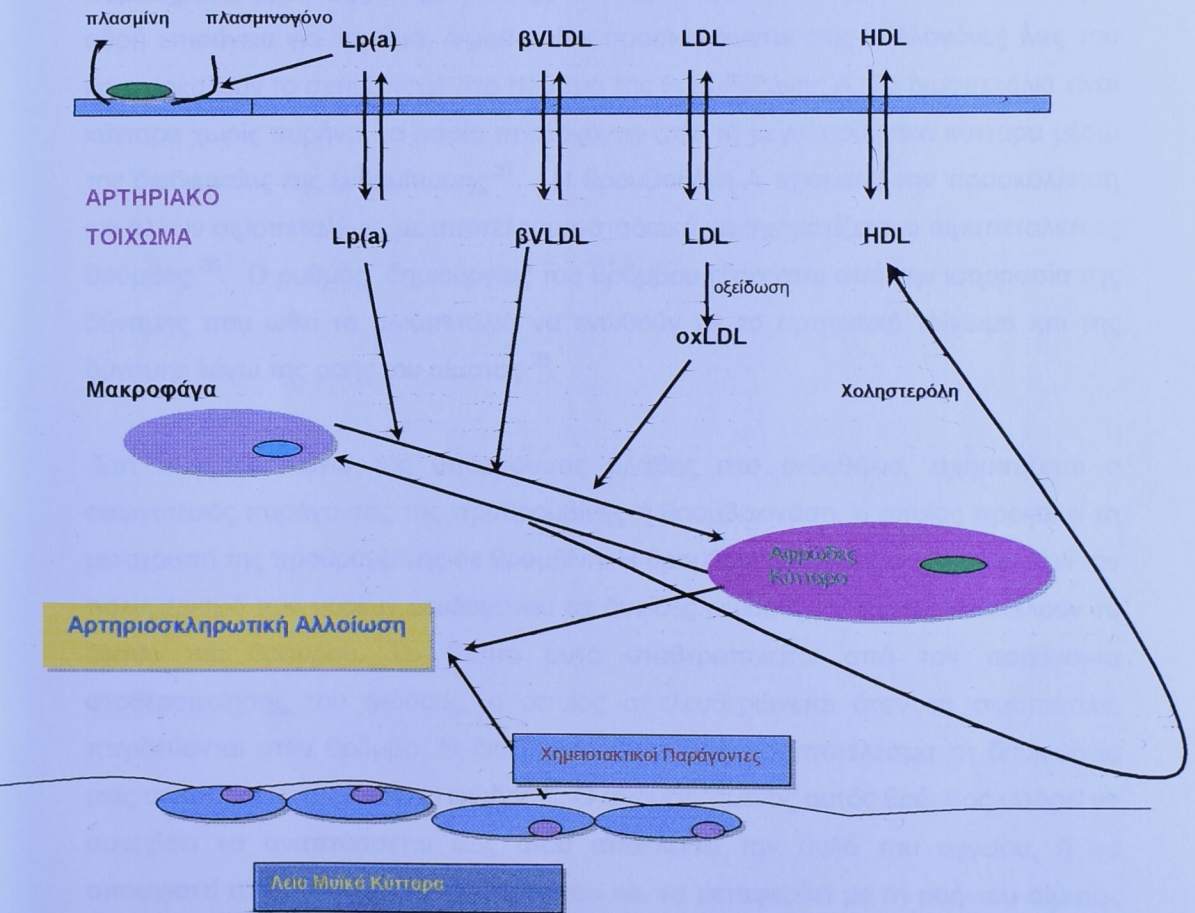
Εκτός όμως από την β -VLDL αθηρογένεση μπορούν να προκαλέσουν και τα κατάλοιπα των χυλομικρών και η IDL, στην περίπτωση που, μέσω της ουδέτερης μεταφοράς λιπιδίων, εμπλουτιστούν σε εστέρες χοληστερόλης, ιδιαίτερα όταν παρατηρείται παρατεταμένη μεταγευματική λιπαιμία^{32,34}. Στην περίπτωση αυτή, πάνω στην οποία στηρίζεται η θεωρία των αθηρογόνων καταλοίπων, τα πλούσια σε εστέρες χοληστερόλης κατάλοιπα των χυλομικρών και η IDL δεσμεύονται από τα μονοκύτταρα, αυξάνοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση σε εστεροποιημένης χοληστερόλης, προκαλώντας έτσι το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων³³.

Μια ακόμη λιποπρωτεΐνη που κατέχει σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση είναι η Lp(a), αφού οι υψηλές συγκεντρώσεις της έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριοσκλήρυνσης και θρόμβωσης³⁵. Στην λιποπρωτεΐνη αυτή η Apo B συνδέεται με δισουλφιδικό δεσμό την Apo (a), αλλά έχει την ίδια λειτουργία στη διαδικασία της αθηρογένεσης με την Apo B στην LDL και την β -VLDL. Η Lp(a), αφού εισέλθει στο αρτηριακό τοίχωμα, υφίσταται τροποποιήσεις οι οποίες δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως ακόμη και συμμετέχουν στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων με τρόπο παρόμοιο με τις άλλες αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες¹⁹. Εκτός όμως από την δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας, η Lp(a) συμμετέχει και στην ρήξη της πλάκας και στην θρόμβωση μέσω της παρεμβολής της στην ενεργοποίηση του πλασμινογόνου σε πλασμίνη από την Apo(a)²⁹.

Εκτός από τις αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες υπάρχουν κάποιες λιποπρωτεϊνικές τάξεις οι οποίες θεωρείται ότι αναστέλλουν την εμφάνιση των αλλοιώσεων του αρτηριακού τοιχώματος. Στις αντιαθηρογόνες αυτές λιποπρωτεΐνες ανήκει η HDL. Σύμφωνα με μελέτες σε πειραματόζωα, η έγχυση διαλύματος υψηλής συγκέντρωσης σε Apo A-I, την κύρια απολιποπρωτεΐνη της HDL, μπορεί να αναστείλει την αθηρογένεση. Από τις μελέτες αυτές προκύπτει το συμπέρασμα ότι η HDL μπορεί να συμβάλει

ανάπλαση των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην αποκατάσταση έτσι του τραυματισμού του ενδοθηλίου ²⁹. Η HDL ακόμη μπορεί να παίξει το ρόλο του ρυθμιστικού διαλύματος στο ενδοθήλιο, προστατεύοντας έτσι τις αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες από την οξείδωση. Τέλος, η HDL, μέσω της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, μπορεί να απομακρύνει μόρια χοληστερόλης από τα υπερφορτωμένα σε εστέρες χοληστερόλης μακροφάγα και έτσι να αναστείλει την φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού και το σχηματισμό αθηρώματος ²⁹.

ΠΛΑΣΜΑ



Σχήμα 4.2 Η Επίδραση αθηρογόνων και αντιαθηρογόνων λιποπρωτεϊνών στην αθηρογένεση. Οι LDL, βVLDL και Lp(a) μπορούν να επηρεάσουν την λειτουργία, να εισέλθουν στο αρτηριακό τοίχωμα και να υποστούν οξειδωτικές αλλοιώσεις. Η συγκέντρωση των μορίων αυτών προσελκύει μονοκύτταρα-μακροφάγα, τα οποία συγκεντρώνουν εστέρες χοληστερόλης και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Η συνεχιζόμενη φθορά του αρτηριακού τοιχώματος μπορεί να μετριαστεί από την ικανότητα της HDL να απομακρύνει χοληστερόλη από τα αφρώδη κύτταρα, ενώ ταυτόχρονα έχει το ρόλο του ρυθμιστικού διαλύματος, προστατεύοντας τις αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες από την οξείδωση ²⁹.

4.3 Θρομβογένεση

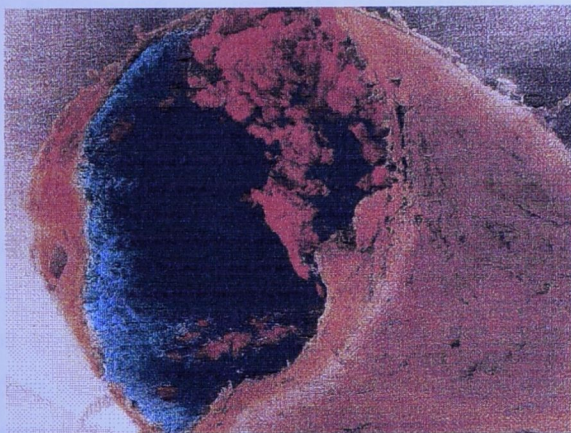
Ο οργανισμός στην προσπάθειά του να αντιδράσει στον τραυματισμό του ενδοθηλίου εναποθέτει στο σημείο αυτό του τραύματος ινωδογόνο και ασβέστιο, με αποτέλεσμα την ισχυροποίηση της αθηρωματικής πλάκας και το σχηματισμό θρόμβου ².

Ο θρόμβος αρχίζει να σχηματίζεται συνήθως σε ένα σημείο της αρτηρίας όπου παρατηρείται ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας. Λόγω του ότι η πλάκα αποτελεί μια αδρή επιφάνεια για το αίμα, αιμοπετάλια προσκολλώνται στις κολλαγόνες ίνες του και προκαλούν το σχηματισμό στο πλάσμα της θρομβοξάνης A. Τα αιμοπετάλια είναι κύτταρα χωρίς πυρήνα, τα οποία προέρχονται από τα μεγακαρυωτικά κύτταρα μέσω της διαδικασίας της ενδομίτωσης ³⁷. Η θρομβοξάνη A προκαλεί την προσκόλληση και άλλων αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα σταδιακά να σχηματίζεται ο αιμοπεταλιακός θρόμβος ³⁶. Ο ρυθμός δημιουργίας του θρόμβου εξαρτάται από την ισορροπία της δύναμης που ωθεί τα αιμοπετάλια να ενωθούν με το αρτηριακό τοίχωμα και της δύναμης λόγω της ροής του αίματος ²⁵.

Στη συνέχεια, λόγω της υπάρχουσας βλάβης στο ενδοθήλιο, σχηματίζεται ο ενεργοποιός παράγοντας της προθρομβίνης ή θρομβοκινάση, ο οποίος προκαλεί τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η θρομβίνη με τη σειρά της προκαλεί τον πολυμερισμό των μονίμων ινωδογόνου σε δοκίδες ινώδους, οι οποίες αποτελούν το δίκτυο του θρόμβου. Το δίκτυο αυτό σταθεροποιείται από τον παράγοντα σταθεροποίησης του ινώδους, ο οποίος απελευθερώνεται όταν τα αιμοπετάλια παγιδεύονται στον θρόμβο. Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας στριβάδας από αδιάλυτο ινώδες ³⁶. Ο σχηματιζόμενος αυτός θρόμβος μπορεί να συνεχίσει να αναπτύσσεται έως ότου αποκλείσει τον αυλό του αγγείου, ή να αποσχιστεί από το σημείο ανάπτυξής του και να μεταφερθεί με τη ροή του αίματος σε κάποιο άλλο περιφερειακό αγγείο προκαλώντας έτσι τον αποκλεισμό του αγγείου αυτού σε εκείνο το σημείο ².

Η αποκόλληση του θρόμβου μπορεί να αποτελεί συνέπεια της δράσης μεταλλοπρωτεϊνών, όπως της κολλαγονάσης και της ελαστάσης. Τα ένζυμα αυτά παράγονται στα μακροφάγα της αθηρωματικής πλάκας υπό την επίδραση των

ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων. Η δράση των μεταλλοπρωτεϊνών έχει ως αποτέλεσμα την αποσταθεροποίηση του θρόμβου και την ενίσχυση της πιθανότητας να αποκολληθεί²⁷.



Εικόνα 4.1: Επεξεργασμένη φωτογραφία στην οποία διακρίνεται ο σχηματισμός θρόμβου (κόκκινο χρώμα) στο εσωτερικό αρτηρίας σε έδαφος αθηρωμάτωσης.

Το αίμα μπορεί να εμφανίζει επιρρέπεια στην θρόμβωση σε περιπτώσεις όπου παρατηρούνται ανωμαλίες στα αιμοπετάλια και στο σύστημα πήξης του αίματος. Για το λόγο αυτό τα αυξημένα επίπεδα ορισμένων παραγόντων πήξης μπορούν να θεωρηθούν ως παράγοντες κινδύνου εμφάνισης επεισοδίων οξέων εμφραγμάτων².

4.4 Στεφανιαία Νόσος

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πιο επικίνδυνη μορφή της αρτηριοσκλήρυνσης, αφού αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου στις ΗΠΑ και στο μεγαλύτερο μέρος του εκβιομηχανισμένου Δυτικού Κόσμου. Αποτελεί μια ασθένεια η οποία προκαλείται από μειωμένη παροχή αίματος μέσω των στεφανιαίων αρτηριών στο μυοκάρδιο. Οι κυριότερες μορφές της στεφανιαίας νόσου είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η στηθάγχη και ο αιφνίδιος θάνατος.

Έμφραγμα ονομάζεται η ανεπανόρθωτη νέκρωση του μυοκαρδίου, η οποία οφείλεται σε θρόμβωση σε σημείο προϋπάρχουσας τοιχωματικής βλάβης ή ρήξης αθηρωσκληρωτικής πλάκας μιας μεγάλης στεφανιαίας αρτηρίας. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να αποβεί μοιραίο για τη ζωή του ασθενούς, αλλά μπορεί και να

αντιμετωπισθεί αν τα συμπτώματά του διαγνωστούν έγκαιρα και η βλάβη στο μυοκάρδιο έχει περιοριστεί με το σχηματισμό παράπλευρης κυκλοφορίας³⁸. Στη δεύτερη περίπτωση οι ασθενείς μπορούν να επιστρέψουν στις συνήθειές τους, όποιες αυτές ήταν πριν το επεισόδιο, αλλά ο κίνδυνος εμφάνισης ενός δεύτερου επεισοδίου είναι γι' αυτούς αυξημένος².

Η στηθάγχη είναι η θωρακική δυσφορία που προκαλεί παροδική, χωρίς νέκρωση, ισχαιμία του μυοκαρδίου, η οποία συνήθως οφείλεται σε αδυναμία των αρτηριοσκληρωτικών αρτηριών να αυξήσουν την μυοκαρδιακή ροή αίματος υπό συνθήκες αυξημένων απαιτήσεων. Η στηθάγχη χαρακτηρίζεται ως σταθερή όταν η πορεία της είναι χρόνια και μπορεί να προβλεφθεί η ένταση της προσπάθειας που θα προκαλέσει θωρακικό πόνο, και ως ασταθής όταν υπάρξει μεταβολή, δηλαδή αύξηση της συχνότητας, της διάρκειας, ή της βαρύτητας των κρίσεων της χρόνιας στηθάγχης. Η ασταθής στηθάγχη χαρακτηρίζεται και ως προεμφραγματική ή αύξουσα στηθάγχη και συνήθως απαιτεί την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου³⁸.

Ως αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ορίζεται ο απροσδόκητος, μη τραυματικός θάνατος μέσα σε μια ώρα από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων. Παρατηρείται συνήθως σε άτομα με ιστορικό στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, και συνήθως ο θάνατος οφείλεται στις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες³⁸. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο θάνατος είναι απρόσμενος, αλλά η νεκροψία της καρδιάς συνήθως δείχνει παρουσία παλιού εμφράγματος ή εκτεταμένη αρτηριοσκληρωτική πλάκα στις στεφανιαίες αρτηρίες².

4.4.1 Παράγοντες κινδύνου

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν οδηγήσει στην αναγνώριση διαφόρων παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου σε ένα άτομο αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου στο άτομο αυτό. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο παρατίθενται παρακάτω.

4.4.1.1 Υπερλιπιδαιμία

Ένας από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου είναι η υπερλιπιδαιμία. Η εύρεση αυξημένων συγκεντρώσεων χοληστερόλης ορού, και ιδιαίτερα της LDL-C έχει συνδεθεί από ποικίλες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου^{39,40}. Επίσης είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι ακόμη περισσότερο αυξημένος στην περίπτωση όπου τα μόρια της LDL είναι μικρά και πυκνά¹⁴. Σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει μελέτες γύρω από την συγκέντρωση της Lp(a), λόγω της ισχυρής αθηρογενετικής ικανότητας που εμφανίζει¹⁴.

Ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο είναι και η μειωμένη συγκέντρωση της HDL-C, κυρίως λόγω της ικανότητας της HDL να προστατεύει τα μόρια της LDL από την οξείδωση, άλλα και λόγω της αντίστροφης μεταφοράς λιπιδίων. Επίσης τα μειωμένα επίπεδα της HDL₂-C έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο του εμφράγματος του μυοκαρδίου⁴⁴.

Όσον αφορά τώρα τα τριγλυκερίδια, παλιότερες μελέτες υποστήριζαν ότι δεν υπάρχει ανεξάρτητη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων και της στεφανιαίας νόσου. Συγκεκριμένα, στη μελέτη Framingham διατυπωνόταν η θέση ότι η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου μόνο αν συνοδευόταν από μειωμένα επίπεδα HDL-C ή με κάποια άλλη διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ⁴¹. Νεώτερες μελέτες βέβαια υποστηρίζουν ότι η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο^{42,43}, λόγω της αθηρογενετικότητας των υπολειμμάτων των χυλομικρών και των VLDL, στην περίπτωση της παρατεταμένης μεταγευματικής λιπαιμίας⁴⁵.

Εκτός από τις υπερλιπιδαιμίες, σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο αποτελεί η συγκέντρωση ορισμένων απολιποπρωτεϊνών στο πλάσμα. Συγκεκριμένα, η υψηλή συγκέντρωση των Apo B στο πλάσμα έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο προσβολής από στεφανιαία νόσο¹⁵, ενώ αντίθετά η μειωμένη συγκέντρωση των Apo A-I και Apo A-II στο πλάσμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου⁴⁵.

4.4.1.2 Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο, δεδομένου ότι το 1/5 περίπου των θανάτων από στεφανιαία νόσο ή άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα προέρχονται από το κάπνισμα. Όμως αυτός ο παράγοντας κινδύνου έχει την ιδιομορφία ότι η αρνητική επίδραση του υποδιπλασιάζεται μόλις ένα χρόνο μετά την εγκατάλειψη του ⁴⁶, άλλα αυξάνεται αναλογικά με τον αριθμό των τσιγάρων και τη διάρκεια της υιοθέτησης αυτής της συνήθειας αυτής ⁴⁷. Το κάπνισμα ασκεί την αρνητική επίδρασή του μέσω της νικοτίνης και του μονοξειδίου του άνθρακα (CO), ουσίες τοξικές για το ενδοθήλιο και ικανές να προκαλέσουν τραυματισμό που επάγει το μηχανισμό της αθηρογένεσης⁴⁷, ενώ παράλληλα επηρεάζει το λιπιδαιμικό προφίλ, μειώνοντας την HDL-C και την πηκτικότητα του αίματος, αυξάνοντας το ινωδογόνο ^{48,49}. Είναι σημαντικό τέλος να τονιστεί ότι παράγοντα κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο αποτελεί ακόμη και το παθητικό κάπνισμα ⁵⁰.

4.4.1.3 Υπέρταση

Η στενή σχέση της υπέρτασης και της στεφανιαίας νόσου έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες και αφορά τόσο τη διαστολική όσο και τη συστολική πίεση. Στο σημείο αυτό σκόπιμη κρίνεται η αναφορά των κατηγοριών στις οποίες κατατάσσονται οι ενήλικες ανάλογα με τα επίπεδα της αρτηριακής τους πίεσης.

- Φυσιολογικοί θεωρούνται οι ενήλικες με συστολική πίεση ≤ 140 mmHg και διαστολική ≤ 90 mmHg
- Υπερτασικοί θεωρούνται οι ενήλικες με συστολική πίεση ≥ 160 mmHg και διαστολική ≥ 95 mmHg
- Οριακοί θεωρούνται οι ενήλικες με επίπεδα συστολικής και διαστολικής πίεσης ενδιάμεσων των προαναφερθέντων ².

Η μη αντιμετωπιζόμενη υπέρταση προκαλεί σημαντική αύξηση του καρδιακού έργου, γεγονός που πιθανώς να αποτελεί παράγοντα τραυματισμού των αρτηριακών τοιχωμάτων, επάγοντας έτσι την διαδικασία της αρτηριοσκλήρυνσης ⁵. Παράλληλα, η

υπέρταση φαίνεται ότι διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο και στην εξέλιξη της αρτηριοσκλήρυνσης, αφού, όπως έχει φανεί από διάφορες έρευνες, επιδρά στη μετατροπή των λιπιδίων ταρινών σε ινολιπώδη και έπειτα σε ινώδη πλάκα⁵¹.

4.4.1.4 Διαβήτης

Ο διαβήτης, και κυρίως ο λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο, προκαλώντας αλλοιώσεις στις πρωτεΐνες των μεμβρανών των ενδοθηλιακών κυττάρων και ευνοώντας έτσι την εισροή λιποπρωτεϊνών στο εσωτερικό του ενδοθηλίου⁵². Συνεπώς, γίνεται κατανοητό ότι η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, κυρίως αρρύθμιστου, μπορεί να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα τραυματισμού του ενδοθηλίου, επάγοντας έτσι την διαδικασία της αρτηριοσκλήρυνσης.

4.4.1.5 Παχυσαρκία

Ο ρόλος της παχυσαρκίας στην εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου αποτελεί αντικείμενο πολλών μελετών, οι περισσότερες από τις οποίες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει υψηλή θετική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και άλλων παραγόντων κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο, όπως της υψηλής συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων πλάσματος και LDL-C, της μειωμένης συγκέντρωσης HDL-C, της υπέρτασης και της ινσουλινοαντοχής, η οποία αποτελεί γενεσιουργό αιτία του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου II. Ιδιαίτερη επίπτωση μάλιστα φαίνεται να έχει η ανδροειδής παχυσαρκία, η οποία συνδέεται με διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ^{53,54}.

4.4.1.6 Άγχος

Σύμφωνα με μελέτες των τελευταίων είκοσι χρόνων το άγχος εμφανίζει ισχυρά θετική συσχέτιση με την εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου και γενικότερα των άλλων καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η σχέση αυτή ερμηνεύεται λόγω του ότι οι στρεσογόνες καταστάσεις επηρεάζουν την συμπεριφορά (π.χ. κάπνισμα), προωθούν την αθηρογένεση μέσω της αύξησης του κινδύνου για υπέρταση και θανατηφόρα

καρδιακά επεισόδια, μέσω αρρυθμίας, θρόμβωσης και στεφανιαίας αγγειοσύσπασης^{55,56,57}.

Οι παράγοντες που έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής μπορούν να χαρακτηριστούν ως εν δυνάμει μεταβλητοί παράγοντες κινδύνου, δεδομένου ότι μπορούν κατά κάποιο τρόπο να αντιμετωπιστούν και να αντιστραφούν με κατάλληλη τροποποίηση της συμπεριφοράς. Όμως εκτός από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, έχουν αναγνωρισθεί ορισμένοι οι οποίοι δεν γίνεται να αντιστραφούν. Οι παράγοντες αυτοί είναι η ηλικία (>45 ετών για τους άνδρες και >55 ετών για τις γυναίκες), το φύλο, δεδομένου ότι οι άνδρες στερούνται της προστατευτικής δράσης των οιστρογόνων, και το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου⁵⁸.

2.2 Σημειώσεις

Ο στόχος για πρώτη φορά παρουσιάστηκε στην κλινική πράξη στα μέσα του 1980 μετά από την τεχνολογική ανακάλυψη της υποκαταστάτης της χοληστερόλης. Αργότερα παρατήρησαν από το μεταβολισμό μικρών ολών σφαιρών η τεχνολογία έκανε εφικτή την παραγωγή συνθετικών υαλοφών. Στη νέα ποσότητα χρησιμοποιείται ως υαλοφώνιο, από τις οποίες η λοβωτή σφαίρα και η προκυτταρίνη αποτελούν φυσικά προϊόντα μικροβιακής προέλευσης. Η συμβατικότητα είναι η συνθετική παράγωγο και η ελαστικότητα, η πρώτη υποκαταστάτη συνθετική σφαίρα παράγεται από την μεθυλομετακρίλη. Οι συνθετικές υαλοφώνες της τεχνολογίας αυτές είναι η οπτική τους μείωση γύρω από τις οποίες οι υαλοφώνες συνθέτουν και υαλοφώνες κατασκευάζονται. Η υαλοφώνη της σφαίρας είναι η συμβατικότητα και η προκυτταρίνη.⁵⁹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ ΣΤΑΤΙΝΕΣ

5.1 Εισαγωγή

Η υπερλιπιδαιμία αναγνωρίζεται πια ως ένας από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη και την εκδήλωση της αρτηριοσκλήρυνσης και της στεφανιαίας νόσου. Η υιοθέτηση ενός σωστά επιλεγμένου διαιτολογίου σε συνδυασμό με τη χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων αποτελούν το κυριότερο μέσο αντιμετώπισής της, σκοπεύοντας τόσο στην πρόληψη της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας και συνεπώς στην μείωση του κινδύνου προσβολής από οξεία στεφανιαία επεισόδια σε άτομα υψηλού κινδύνου. Οι αναστολείς της 3-υδρόξυ-3-μέθυλγλουτάρυλο συνένζυμο Α ρεδουκτάσης (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) , οι στατίνες δηλαδή, αποτελούν τα πιο δραστικά υπολιπιδαιμικά φάρμακα που είναι διαθέσιμα σήμερα⁵⁸.

5.2 Στατίνες

Οι στατίνες για πρώτη φορά παρουσιάστηκαν στην κλινική πράξη στα τέλη του 1980 μετά από την τυχαία ανακάλυψη της υπολιπιδαιμικής τους δράσης το 1976⁵⁸. Αρχικά παράγονταν από το μεταβολισμό μυκήτων, αλλά σήμερα η τεχνολογία έκανε εφικτή την παραγωγή συνθετικών μορφών. Επί του παρόντος χρησιμοποιούνται έξι είδη στατινών, από τις οποίες η λοβαστατίνη και η πραβαστατίνη αποτελούν φυσικά προϊόντα μυκητιακής προέλευσης, η σιμβαστατίνη είναι ημισυνθετικό παράγωγο και η φλουβαστατίνη, η πρώτη αποκλειστικά συνθετική στατίνη, παράγεται από την μεβαλονολακτόνη. Οι σύγχρονες εξελίξεις της τεχνολογίας επέτρεψαν τη δημιουργία μίας νέας γενιάς στατινών, εξολοκλήρου συνθετικών και υψηλής καθαρότητας, κύριοι εκπρόσωποι της οποίας είναι η ατορβαστατίνη και η σεριβαστατίνη⁵⁸.

5.2.1 Τρόπος δράσης των στατινών

Οι στατίνες είναι δραστικές ουσίες, οι οποίες έχουν την ικανότητα να καταστέλλουν τη σύνθεση χοληστερόλης, μέσω της αναστολής του ενζύμου HMG-CoA ρεδοουκτάση. Το ένζυμο αυτό συμμετέχει στην αντίδραση μετατροπής του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, αντίδραση η οποία αποτελεί ένα από τα αρχικά στάδια της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης και χαρακτηρίζεται ως αντίδραση που καθορίζει την ταχύτητα του μεταβολικού αυτού μονοπατιού⁵⁹. Η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη για να δράσουν πρέπει να υδρολυθούν στον ενεργό μεταβολίτη τους, το β-υδρόξυ-οξύ, μετατροπή που πραγματοποιείται στο ήπαρ. Αντίθετα η σεριβαστατίνη δεν αποτελεί «προφάρμακο» και έτσι δεν απαιτεί περαιτέρω μετατροπή για να δράσει⁵⁸.

Η αναστολή της σύνθεσης της ηπατικής χοληστερόλης από τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδοουκτάσης οδηγεί στην μείωση της τροφοδότησης του μηχανισμού σχηματισμού και έκκρισης των VLDL με στερόλες, μειώνοντας έτσι τον σχηματισμό VLDL και αυξάνοντας τον καταβολισμό των υπολειμμάτων τους^{58,60}. Ταυτόχρονα αυξάνει το σχηματισμό υποδοχέων LDL με σκοπό την αναπλήρωση των ηπατικών αποθεμάτων σε στερόλες, με αποτέλεσμα τα μόρια της LDL να απομακρύνονται άμεσα από την κυκλοφορία και να μειώνεται η συγκέντρωση της χοληστερόλης πλάσματος⁶⁰.

5.2.2 Θεραπευτική ισχύς των στατινών

Η αποτελεσματικότητα της υπολιπιδαιμικής δράσης των στατινών έχει εξεταστεί σε ποικίλες μελέτες, οι περισσότερες από τις οποίες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι μπορούν, ανάλογα με τη δόση που χορηγούνται, να προκαλέσουν μείωση της LDL-C που φτάνει και το 60%, αν και οι συνήθεις δόσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη μειώνουν την LDL κατά 20 – 30 % περίπου. Οι μεταβολές αυτές στην LDL-C συνοδεύονται από ταυτόχρονη μείωση στην ολική χοληστερόλη, στα τριγλυκερίδια, και στις απολιποπρωτεΐνες Apo B, C-II, C-III, και E, ενώ συμβάλουν και στην μικρή αύξηση της HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης A-I.

στηθάγχη ή προϋπάρχον έμφραγμα του μυοκαρδίου, με συγκεντρώσεις χοληστερόλης από 213,4 – 310,4 mg/L (5,5 – 8,0 mmol/L) και οι οποίοι ακολουθούσαν δίαιτα με σκοπό τη βελτίωση του λιπιδαιμικού τους προφίλ. Τα άτομα αυτά χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στη μία από τις οποίες χορηγήθηκαν 20 - 40 mg σιμβαστατίνης και στην άλλη placebo. Μετά από 5,4 χρόνια παρακολούθησης η χορήγηση σιμβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα την μείωση των TC, LDL-C και HDL-C κατά 25%, 35% και 8% αντίστοιχα⁶¹. Σύμφωνα τώρα με μια άλλη μελέτη, την MAAS (Multicentre Anti-Atheroma Study), η χορήγηση 20 mg σιμβαστατίνης για 2-4 χρόνια είχε παραπλήσια αποτελέσματα με την μελέτη 4S⁵⁹.

Όσον αφορά τώρα στην λοβαστατίνη, η μελέτη EXCEL (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της στατίνης αυτής σε 8245 άτομα με μέτρια υπερχοληστερολαιμία. Οι ασθενείς αυτοί χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, η μια από τις οποίες λάμβανε 20 – 80 mg λοβαστατίνης για 48 εβδομάδες, ενώ στην άλλη χορηγήθηκε placebo. Η έρευνα αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η λοβαστατίνη προκάλεσε σημαντικές δοσοεξαρτώμενες μεταβολές στα λιπίδια του αίματος. Συγκεκριμένα μείωσε την LDL-C κατά 24-40%, αύξησε την HDL-C κατά 6,6-9,5%, μείωσε την TC κατά 17-29% και ταυτόχρονα μείωσε και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κατά 10-19%⁶². Μια ακόμη μελέτη, η AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), αφού μελέτησε την επίδραση 20 – 40 mg λοβαστατίνης σε 5608 άνδρες και 997 γυναίκες με μέτρια επίπεδα LDL-C και TC και επίπεδα HDL κάτω του μετρίου, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση αυτής της δόσης λοβαστατίνης προκάλεσε μείωση των επιπέδων της LDL-C κατά 25% και αύξηση των επιπέδων της HDL-C κατά 6%⁶³.

Παρόμοια θετικά αποτελέσματα είχε και η χρήση πραβαστατίνης στα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος. Σύμφωνα με μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 6595 άνδρες ηλικίας 45 – 64 ετών, οι οποίοι λάμβαναν 40 mg πραβαστατίνης ημερησίως ή placebo για 4,9 χρόνια, παρατηρήθηκε βελτίωση στο λιπιδαιμικό προφίλ του αίματος στα άτομα που λάμβαναν πραβαστατίνη. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μείωση κατά 26% στην LDL-C, μείωση κατά 20% στην TC, ενώ σημαντικές μεταβολές παρατηρήθηκαν και στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της HDL-C⁶⁵. Παράλληλα, μια ακόμη έρευνα σε 1891 άτομα με πολύ αυξημένα επίπεδα λιπιδίων αίματος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πραβαστατίνη μπορεί να προκαλέσει μείωση των

επιπέδων της LDL-C της τάξης του 28%, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται σημαντικά και ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ⁶⁴.

Μία ακόμη στατίνη, η οποία έχει μελετηθεί αρκετά είναι η ατορβαστατίνη. Η χρήση της στατίνης αυτής μπορεί να δράσει θετικά στο λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς. Όπως έχει φανεί από μία μελέτη σε 318 άτομα με δεδομένη την ύπαρξη αρτηριοσκληρωτικών αλλοιώσεων, η ατορβαστατίνη εμφανίζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την φλουβαστατίνη, τη λοβαστατίνη και την σιμβαστατίνη ⁶⁶. Παρόμοια συμπεράσματα έχουν εξαχθεί και από μία ακόμη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 177 άτομα, εκ των οποίων τα 132 λάμβαναν ατορβαστατίνη και τα 45 σιμβαστατίνη. Συγκεκριμένα οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ατορβαστατίνη παρουσίασαν μείωση της LDL-C κατά 7% μεγαλύτερη από τη μείωση της LDL-C των ατόμων στα οποία χορηγήθηκε σιμβαστατίνη (37% και 30% αντίστοιχα), μείωση στην TC μεγαλύτερη κατά 5% (29% και 24% αντίστοιχα), ελάττωση στα TG κατά 8% επιπλέον (23% έναντι 15%), ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε και μεγαλύτερη μείωση στις Apo B της τάξης του 4% (34% έναντι 30%). Μικρές διαφοροποιήσεις παρατηρήθηκαν στην επίδραση των δύο αυτών στατινών στην HDL στην Apo A-I και στην Lp(a) ⁶⁷.

Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε μία ακόμη μελέτη σε 1049 άτομα, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της ατορβαστατίνης σε σχέση με τη λοβαστατίνη. Συγκεκριμένα η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση ατορβαστατίνης μπορεί να προκαλέσει στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη μείωση στην LDL-C (37% έναντι 29%), στα τριγλυκερίδια (16% έναντι 8%), στην ολική χοληστερόλη (27% έναντι 21%) και στην Apo B (30% έναντι 22%) ⁶⁸. Η αποτελεσματικότητα της ατορβαστατίνης τέλος έχει εξετασθεί σε σχέση και με την αντίστοιχη της πραβαστατίνης σε μία ακόμη μελέτη σε 305 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή η ατορβαστατίνη προκαλεί μεγαλύτερη μείωση στην LDL-C (35% έναντι 23%) ⁶⁹.

5.2.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών

Οι στατίνες κατά γενική ομολογία αποτελούν αρκετά ασφαλή φαρμακευτικά σκευάσματα, τα οποία παρουσιάζουν σχετικά λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η

κυριότερη ίσως παρενέργεια που μπορεί να εμφανιστεί στα άτομα που δέχονται αυτή τη φαρμακευτική αγωγή είναι η ηπατοτοξικότητα, η οποία συνδέεται με τον τρόπο δράσης των στατινών και εκδηλώνεται με αύξηση των επιπέδων της τρανσαμινάσης του ασπαρτικού ή της αλανίνης. Η παρενέργεια όμως αυτή συνήθως είναι ασυμπτωματική και υποχωρεί με τη διακοπή της θεραπείας⁵⁸.

Μια ακόμη ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης στατινών αποτελεί η μυοπάθεια, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε ραβδομυόλυση και νεφρική ανεπάρκεια, η εμφάνιση και εξέλιξη της οποίας είναι δοσοεξαρτώμενη. Η παρενέργεια αυτή μπορεί να εκδηλωθεί με μικρή αύξηση των επιπέδων της φωσφοκινάσης της κρεατίνης, με ταυτόχρονη μυαλγία⁵⁸.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

ΩΜΕΓΑ – 3 (ω -3) ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

6.1 Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω της ολοένα και μεγαλύτερης επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου στο γενικό πληθυσμό, η μελέτη όλων των παραγόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν, σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό την εξέλιξη της αρτηριοσκλήρυνσης εντατικοποιήθηκε. Ένας από τους τομείς στους οποίους επικεντρώθηκε η προσοχή των επιστημόνων είναι και ο μεταβολισμός των λιπιδίων, δεδομένου ότι οι υπερλιπιδαιμίες αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την παθολογική αυτή κατάσταση. Κατ' αυτόν τον τρόπο ξεκίνησε η μελέτη διάφορων πληθυσμιακών ομάδων που παρουσίαζαν χαμηλά ποσοστά εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Ένας από τους πληθυσμούς αυτούς ήταν και Εσκιμώοι της δυτικής ακτής της Γροιλανδίας, στους οποίους παρατηρήθηκε ότι παρόλο που κατανάλωναν ασυνήθιστα μεγάλες ποσότητες ζωικής πρωτεΐνης και λίπους εμφάνιζαν εξαιρετικά μικρό ποσοστό εμφάνισης ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων⁷¹.

Στην προσπάθεια ερμηνείας αυτού του παράδοξου φαινομένου, έγινε προσεκτική ανάλυση της σύστασης της δίαιτας που ακολουθούσαν τα άτομα αυτά, δεδομένου ότι είχε αποκλειστεί η ύπαρξη κάποιου γενετικού παράγοντα που πιθανώς θα διαφοροποιούσε την απόκριση του οργανισμού τους από τις αντίστοιχες άλλων ατόμων σε υψηλές προσλήψεις ζωικού λίπους και πρωτεΐνης. Από τις αναλύσεις αυτές προέκυψε ότι περίπου το ίδιο ποσοστό της θερμιδικής πρόσληψης των Εσκιμώων και των Δανών, με τους οποίους πραγματοποιήθηκε η σύγκριση, προέρχονταν από λίπος, άλλα διέφερε σημαντικά η πηγή και συνεπώς και η σύσταση του λίπους αυτού. Συγκεκριμένα οι Εσκιμώοι συνήθιζαν να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ψαριών και κητών, πολύ πλούσιων σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τη στιγμή που το λίπος της δίαιτας των Δανών προέρχονταν κυρίως από

γαλακτοκομικά προϊόντα⁷². Έτσι, όπως είναι κατανοητό, προέκυψε ότι οι Εσκιμώοι κατανάλωναν σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες ω-3 λιπαρών οξέων, σε αντίθεση με τους Δανούς που προσλάμβαναν σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες κορεσμένων λιπαρών οξέων⁷².

Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών αποτέλεσαν την αρχή της πιο συστηματικής μελέτης της βιολογικής δράσης των ω-3 λιπαρών οξέων όσον αφορά τόσο τον μεταβολισμό των λιπιδίων και την αρτηριοσκλήρυνση, αλλά και σε διάφορους άλλους μεταβολικούς τομείς⁷³.

6.2 Χημική δομή και μεταβολισμός των ω-3 λιπαρών οξέων

Τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα με τον πρώτο διπλό δεσμό στη θέση 3' αρχίζοντας να μετράμε από το μεθυλικό άκρο του λιπαρού οξέος. Τα λιπαρά οξέα που ανήκουν σε αυτήν την ομάδα είναι τα εξής:

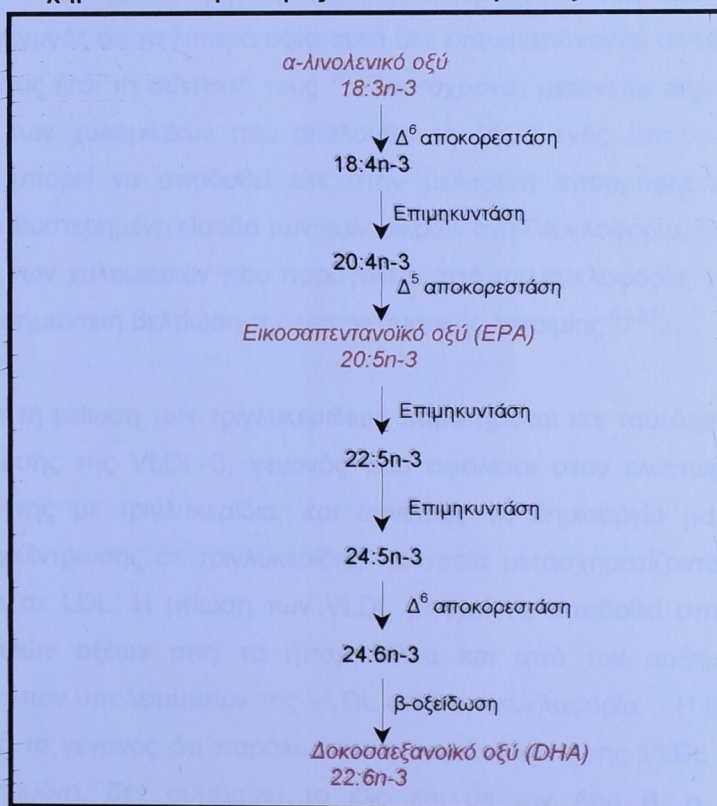
- **α-λινολενικό οξύ (18:3n-3)**, με 18 άτομα άνθρακα και τρεις διπλούς δεσμούς
- **εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA)(20:5n-3)**, με 20 άτομα άνθρακα και πέντε διπλούς δεσμούς
- **δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA)(22:6n-3)**, με 22 άτομα άνθρακα και 6 διπλούς δεσμούς

Ο χαρακτηριστικός δεσμός των ω-3 λιπαρών οξέων στη θέση 3' της ανθρακικής αλυσίδας δημιουργείται από την επίδραση της Δ^{15} αποκορεσάσης, η οποία έχει την ικανότητα να προσθέτει έναν διπλό δεσμό ανάμεσα στον άνθρακα της θέσης '9 και στο μεθυλικό άκρο της ανθρακικής αλυσίδας. Με τον τρόπο αυτό έχουμε το σχηματισμό α-λινολενικού οξέος από λινολεϊκό οξύ το οποίο με τη σειρά του σχηματίζεται από την επίδραση της Δ^{12} αποκορεσάσης στο ολεϊκό οξύ. Δεδομένου ότι τα ένζυμα αυτά βρίσκονται μόνο στους φυτικούς οργανισμούς γίνεται κατανοητό ότι οι ζωικοί οργανισμοί αδυνατούν να συνθέσουν τόσο λινολεϊκό όσο και λινολενικό οξύ και για το λόγο αυτό θεωρούνται απαραίτητα για τους οργανισμούς αυτούς και πρέπει να λαμβάνονται μέσω της διαίτας⁷⁰. Το α-λινολενικό οξύ στη συνέχεια μέσω του μεταβολικού μονοπατιού του **σχήματος 6.1**, μέσω δηλαδή διαδοχικών

επιμηκύνσεων και αποκορεστοποιήσεων από ειδικά ένζυμα, μπορεί να μετατραπεί σε εικοσαπεντανοϊκό και δοκοσαεξανοϊκό οξύ.

Πηγή των ω -3 για τον άνθρωπο θεωρούνται τα ψάρια, το λίπος των οποίων είναι εμπλουτισμένο σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα λόγω της κατανάλωσης φυτοπλαγκτόν, το οποίο εκτός από α -λινολεϊκό οξύ είναι πλούσιο σε εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA).

Σχήμα 6.1 Μεταβολισμός των ω -3 λιπαρών οξέων⁷⁰



6.3 Βιολογική Δράση των ω -3 λιπαρών οξέων

6.3.1 Επίδραση των ω -3 λιπαρών οξέων στα λιπίδια του αίματος

Τα ω -3 λιπαρά οξέα, από τις πρώτες κιόλας επιδημιολογικές μελέτες στους Εσκιμώους της Γροιλανδίας, συνδέθηκαν με την θετική τους επίδραση στο

λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων που χαρακτηρίζονταν από υψηλή κατανάλωση των λιπαρών αυτών οξέων. Τόσο το EPA όσο και το DHA όπως έχει φανεί από διάφορες μελέτες μπορούν να μειώσουν σημαντικά τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων, γεγονός που επιβεβαιώνεται από πολλές μελέτες σε υγιείς ενήλικες, αλλά και σε άτομα με διαφόρων τύπων υπερλιπιδαιμίες⁷⁵. Συγκεκριμένα τα τριγλυκερίδια έχει αναφερθεί ότι μπορούν να μειωθούν περίπου κατά 25 – 38% με χορήγηση 20g/ημέρα ω-3 λιπαρών οξέων, επίδραση η οποία φαίνεται να έχει δοσοεξαρτώμενο χαρακτήρα ⁷⁶. Η μείωση αυτή των τριγλυκεριδίων μπορεί να αποδοθεί στην αναστολή της σύνθεσης των τριγλυκεριδίων που περιέχονται στις VLDL στο ήπαρ, αλλά και στο γεγονός ότι τα λιπαρά οξέα αυτά δεν ενσωματώνονται σε τριγλυκερίδια, παρεμποδίζοντας έτσι τη σύνθεσή τους ⁷⁹. Ταυτόχρονα, μειώνεται σημαντικά και η συγκέντρωση των χυλομικρών που ακολουθεί τη λήψη ενός λιπαρού γεύματος, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί είτε στην μειωμένη απορρόφηση, πιο αργή σύνθεση και καθυστερημένη είσοδο των χυλομικρών στην κυκλοφορία, ή στην ταχεία απομάκρυνση των χυλομικρών που παράγονται από την κυκλοφορία, γεγονός που συντελεί στην σημαντική βελτίωση της μεταγευματικής λιπαιμίας ^{84,87}.

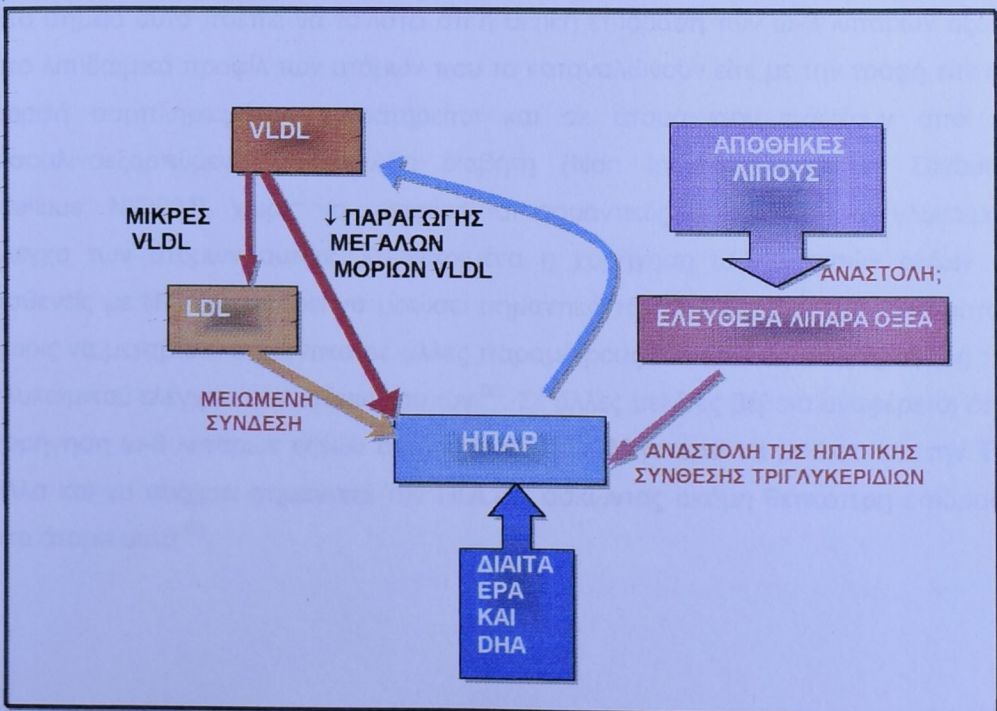
Παράλληλα με τη μείωση των τριγλυκεριδίων παρατηρείται και ταυτόχρονη μείωση της συγκέντρωσης της VLDL-C, γεγονός που οφείλεται στον ελαττωμένο ρυθμό εμπλουτισμού της με τριγλυκερίδια, και συνεπώς τη δημιουργία μορίων VLDL μειωμένης συγκέντρωσης σε τριγλυκερίδια, τα οποία μετασχηματίζονται άμεσα σε IDL και έπειτα σε LDL. Η μείωση των VLDL μπορεί να αποδοθεί στην μειωμένη σύνθεση λιπαρών οξέων από το ήπαρ, άλλα και από τον αυξημένο ρυθμό απομάκρυνσης των υπολειμμάτων της VLDL από την κυκλοφορία. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι παρόλο που η συγκέντρωση της VLDL εμφανίζεται σημαντικά μειωμένη, δεν συμβαίνει το ίδιο και με την Apo B, η οποία στις περισσότερες μελέτες δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από την συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων^{79,80}.

Όσον αφορά τώρα τα επίπεδα της LDL-C, έχει παρατηρηθεί ότι τείνουν να αυξηθούν στην περίπτωση που τα ω-3 λιπαρά οξέα προστίθενται απλά στη δίαιτα. Αντίθετα όμως αποτελέσματα παρατηρούνται στην περίπτωση που τα ω-3 αντικαθιστούν αντίστοιχες ποσότητες κορεσμένων λιπαρών οξέων της δίαιτας⁷⁷. Επειδή όμως στις περισσότερες μελέτες το κορεσμένο λίπος δεν αποτελεί μεταβλητή υπό μελέτη, η

LDL-C φαίνεται να αυξάνεται κατά 5 – 7%^{75,81}. Η αύξηση αυτή μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι η μείωση της έκκρισης VLDL από το ήπαρ ενεργοποιεί το μηχανισμό παραγωγής IDL φτωχών σε τριγλυκερίδια, που με τη σειρά τους μετατρέπονται άμεσα σε LDL⁷⁹. Ταυτόχρονα, όπως έχει προκύψει από διάφορες ερευνητικές εργασίες η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 μπορεί να αυξήσει την επιδεκτικότητα τόσο των LDL όσο και των β-VLDL σε οξειδωτικές διεργασίες. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στο ότι οι λιποπρωτεΐνες αυτές εμπλουτίζονται με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα χωρίς όμως να μεταβάλλεται στατιστικά σημαντικά η περιεκτικότητά τους σε βιταμίνη E, μεταβλητές οι οποίες αποτελούν δύο από τους κυριότερους παράγοντες που καθορίζουν την ευαισθησία των λιποπρωτεϊνών στην οξείδωση⁸⁵.

Σε ορισμένες όμως μελέτες η συγκέντρωση της LDL-C φαίνεται να μειώνεται υπό την επίδραση των ω-3. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί από την παρατήρηση ότι σε ορισμένα άτομα η απευθείας σύνθεση LDL, λόγω της δράσης των ω-3, μπορεί να μειώνεται σε μεγαλύτερο βαθμό από την αντίστοιχη αύξηση της παραγωγής LDL μέσω των VLDL, με αποτέλεσμα η συγκέντρωση της LDL-C άλλα και της Apo B στο πλάσμα να εμφανίζεται αρκετά μειωμένη^{73,82}.

Σχήμα 6.2. Η επίδραση των EPA και DHA στο μεταβολισμό των λιπιδίων⁷⁴



Η χορήγηση διαιτητικών συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων έχει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στη συγκέντρωση της HDL-C. Οι περισσότερες μελέτες όμως αναφέρουν ότι η χορήγηση μέσης ποσότητας ή μικρής ποσότητας για μεγάλο χρονικό διάστημα ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να προκαλέσει αύξηση στα επίπεδα της HDL-C κατά 5 – 10%, ενώ όταν η ποσότητα των ω-3 που χορηγείται αυξηθεί συχνά παρατηρείται μείωσή της^{77,78}. Όσον αφορά τώρα τα υποκλάσματα της HDL στις περισσότερες μελέτες παρατηρήθηκε ότι αυξάνονται τα επίπεδα της HDL₂ ενώ αμετάβλητα παραμένουν τα επίπεδα της HDL₃⁷⁸, με αποτέλεσμα την αύξηση και του λόγου HDL₂/HDL₃, παρόλο που τα επίπεδα της συνολικής HDL μπορεί να μην μεταβάλλονται. Η μεταβολή αυτή στην HDL₂ αποδίδεται κυρίως στη μείωση της δράσης του ενζύμου CETP, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την μεταβολή της κατανομής των υποκλασμάτων της HDL⁸³. Όσον αφορά τώρα στις μελέτες που αναφέρουν ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να προκαλέσει μείωση της HDL-C, τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να δικαιολογηθούν από το σχηματισμό μικρότερων μορίων HDL με μικρότερη περιεκτικότητα σε χοληστερόλη⁷⁷.

Όσον αφορά τέλος την ολική χοληστερόλη, στις περισσότερες έρευνες αναφέρεται ότι παρατηρείται στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της, η οποία συνήθως φτάνει το 8–10% και μπορεί να αποδοθεί στην μείωση της LDL-C και της VLDL-C⁷⁶.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι η θετική επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στο λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων που τα καταναλώνουν είτε με την τροφή είτε ως μορφή συμπληρωμάτων παρατηρείται και σε άτομα που πάσχουν από μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM), χωρίς να αναφέρονται σημαντικές μεταβολές στο γλυκαιμικό έλεγχο των ατόμων αυτών. Συγκεκριμένα η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με NIDDM μπορεί να μειώσει σημαντικά τα τριγλυκερίδια του πλάσματος, χωρίς να μεταβάλει σημαντικά σε άλλες παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ ή του γλυκαιμικού ελέγχου των ατόμων αυτών⁹². Σε άλλες μελέτες βέβαια αναφέρεται ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε άτομα με NIDDM μπορεί να μειώσει και την TC, άλλα και να αυξήσει σημαντικά την HDL-C, ασκώντας ακόμη θετικότερη επίδραση στα άτομα αυτά⁹³.

6.3.2 Επίδραση των ω-3 στην αρτηριοσκλήρυνση και στην στεφανιαία νόσο

Τα ω-3 λιπαρά οξέα, εκτός από την θετική τους επίδραση στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος, μπορούν να επηρεάσουν και άλλες κλινικές και εργαστηριακές μεταβλητές που σχετίζονται με την αρτηριοσκλήρυνση και κατ' επέκταση με την εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου. Συγκεκριμένα, τα ω-3 λιπαρά οξέα όπως έχει φανεί σε ποικίλες εργαστηριακές μελέτες, μπορούν να μειώσουν τη σύνθεση της ιντερλευκίνης-1 και του TNF-α, παράγοντες οι οποίοι εμφανίζουν ιδιαίτερα μεγάλη τοξικότητα για το ενδοθήλιο. Ταυτόχρονα η μείωση της ιντερλευκίνης-1, η οποία διεγείρει διάφορες μιτωτικές διαδικασίες στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, μπορεί να μειώσει την παραγωγή και να αυξήσει τον καταβολισμό των ινοβλαστών, με αποτέλεσμα να περιορίζεται και η βιοσύνθεση κολλαγόνου και άλλων συστατικών του συνδετικού ιστού⁷⁷.

Παράλληλα η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο και στην εμφάνιση της θρόμβωσης. Εκτός από την παράταση του χρόνου πήξης του αίματος, μετά την λήψη ω-3 λιπαρών οξέων έχει αναφερθεί αύξηση της γλοιότητας του αίματος καθώς και της ελαστικότητας των ερυθρών κυττάρων, με αποτέλεσμα να μην ευνοείται η συσώρευση των αιμοπεταλίων και συνεπώς ο σχηματισμός θρόμβου στο αρτηριακό τοίχωμα που χαρακτηρίζεται από αυξημένες αρτηριοσκληρωτικές αλλοιώσεις⁷⁶. Η μείωση της πιθανότητας θρόμβωσης ίσως να υποβοηθείται και έμμεσα από τα ω-3, δεδομένου ότι η μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων του πλάσματος μπορεί και αυτή να μειώσει την πιθανότητα θρόμβωσης των αγγείων⁸⁸. Ταυτόχρονα η σημαντική μείωση στη συγκέντρωση της Lp(a) που παρατηρείται στην περίπτωση χορήγησης ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να συμβάλλει καθοριστικά στην αποφυγή της θρόμβωσης, αφού η λιποπρωτεΐνη αυτή δρα ως ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος⁷⁶. Η θετική επίδραση των ω-3 στην πήξη του αίματος ίσως συμβάλλει και τη μείωση της συχνότητας των αιφνίδιων καρδιακών θανάτων στους άνδρες, δεδομένου ότι η πλειοψηφία τους οφείλεται σε κάποιο μοιραίο θρομβοεμβολικό επεισόδιο⁹⁰. Στη μείωση των αιφνίδιων καρδιακών θανάτων συμβάλλει και η βελτίωση της συσταλτικότητας της καρδιάς και η μείωση της επιρρέπειάς της να εμφανίζει αρρυθμία όταν υφίσταται ισχαιμικό στρες, γεγονός

που αποτελεί ένα ακόμη σημείο που μπορεί να βελτιώσει η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων είτε ως συστατικό της δίαιτας, είτε με τη μορφή συμπληρωμάτων⁷⁶.

Τα ω-3 παράλληλα εμφανίζουν ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, επίδραση η οποία είναι δόσοεξαρτώμενη. Συγκεκριμένα η λήψη συμπληρωμάτων ω-3 μπορεί επιφέρει ελαφρά μείωση στη συστολική πίεση και σε ορισμένες περιπτώσεις να μειώσει και την διαστολική πίεση. Ακόμη και αυτή η μικρή μείωση, παρόλο που δεν θεωρείται αρκετά σημαντική για να χρησιμοποιηθεί ως μοναδικό μέσο αντιμετώπισης της υπέρτασης, σε περιπτώσεις ατόμων με ελαφρά αυξημένη αρτηριακή πίεση, η χορήγηση ω-3 μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα⁸⁹. Η επίδραση αυτή είναι ιδιαίτερα έντονη σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα, στα οποία η υπέρταση εμφανίζεται με αρκετά μεγάλη συχνότητα. Η θετική επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στην αρτηριακή πίεση στηρίζεται την γενικότερη βελτίωση της αγγειοδιασταλτικής λειτουργίας του ενδοθηλίου, την μείωση της αντίδρασης των λείων μυϊκών κυττάρων των φλεβών και στην αυξημένη ελαστικότητα των φλεβών. Η θετική αυτή επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του σχετικού κινδύνου προσβολής από στεφανιαία νόσο, δεδομένου ότι η υπέρταση αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εκφυλιστική αυτή νόσο⁹¹.

Τα ω-3 ταυτόχρονα με την παρεμβολή τους στην δημιουργία των αρτηριο-σκληρωτικών αλλοιώσεων μπορούν να καθυστερήσουν και την επαναστένωση των αρτηριών μετά από αγγειοπλαστική παρέμβαση, καθυστέρηση που μπορεί να φτάσει και τους 3-4 μήνες. Παρόλο που η αιτία της επαναστένωσης δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως, θεωρείται ότι η μειωμένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ο μειωμένος ρυθμός πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και η μείωση της αγγειοδιαστολής που μπορεί να επιφέρει η χορήγηση ω-3 φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες καθυστέρησης της επαναστένωσης. Παρόλα αυτά όμως απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να διασαφηνιστεί και να τεκμηριωθεί πλήρως αυτή η δράση των ω-3⁷⁶.

ΜΕΡΟΣ Β': ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

Σκοπός της έρευνας

7.1 Σκοπός της μελέτης

Στη σημερινή εποχή η στεφανιαία νόσος αποτελεί την σημαντικότερη ίσως αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ έχει αρχίσει να έχει ολοένα και πιο αυξημένη επίπτωση και σε χώρες όπου παραδοσιακά η εκφυλιστική αυτή νόσος εμφανιζόταν με σχετικά χαμηλή συχνότητα. Για το λόγο αυτό ιδιαίτερη προσοχή αφιερώνεται σε όλους τρόπους που θα μπορούσαν να επιδράσουν θετικά στην ανάπτυξης της αρτηριοσκλήρυνσης, η οποία χαρακτηρίζεται ως η γενεσιουργός αιτία της αλλοίωσης των αρτηριακών τοιχωμάτων και συνεπώς και της στεφανιαίας νόσου.

Η συνεχής μελέτη όλων των παραγόντων εκείνων που ασκούν κάποια επίδραση στην ανάπτυξη της αρτηριοσκλήρυνσης, θετική ή αρνητική, έχει κατευθυνθεί και επικεντρωθεί στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών, δηλαδή στη μείωση των TG, της TC και της LDL-C και στην αύξηση της HDL-C. Η επίτευξη του στόχου αυτού γίνεται δυνατή με τη χρήση διαφόρων φαρμακευτικών σκευασμάτων, τα οποία μπορούν να δράσουν ευεργετικά προς την κατεύθυνση αυτή. Σημαντικά θετικά αποτελέσματα έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζει η χρήση των αναστολέων της HMG-CoA ρεδουκτάσης, οι στατίνες, οι οποίες μπορούν να μειώσουν δραστικά την TC και την LDL-C, ενώ μπορούν να προκαλέσουν μικρή αλλά σημαντική αύξηση στην HDL-C.

Παράλληλα όμως με τη δημιουργία φαρμακευτικών σκευασμάτων που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκάλεσαν και διάφορες επιδημιολογικές παρατηρήσεις σε πληθυσμούς με χαμηλή νοσηρότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Ένας από τους πληθυσμούς αυτούς ήταν και οι

Εσκιμώοι της Γροιλανδίας, η μελέτη των διατροφικών συνηθειών των οποίων κατέληξε στην ευεργετική επίδραση των ω -3 λιπαρών οξέων στη συγκέντρωση των TG του πλάσματος και στη μεταγευματική λιπαιμία.

Βλέποντας λοιπόν ότι η χρήση των στατινών δεν μπορούσε να μεταβάλει σημαντικά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων των ασθενών και ότι τα ω -3 λιπαρά οξέα από μόνα τους δεν θα ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των υπερλιπιδαιμιών, αποφασίστηκε στην παρούσα μελέτη η συνδυασμένη χορήγηση στατινών και ω -3 λιπαρών οξέων, ούτως ώστε να εξεταστεί η πιθανότητα συνεργιστικής δράσης τους. Η ύπαρξη ακόμη δύο ακόμη παρόμοιων μελετών από τον Nordoy et al ⁹⁴ και τον Contacos et al ⁹⁵, οι οποίες επιβεβαίωναν ότι η χρήση σιμβαστατίνης και πραβαστατίνης αντίστοιχα σε συνδυασμό με τη χορήγηση ω -3 λιπαρών οξέων σε μορφή συμπληρωμάτων μπορούσε να προσφέρει έναν αποτελεσματικό και ασφαλή τρόπο αντιμετώπισης της συνδυασμένης υπερλιπιδαιμίας, υπήρξε ένας ακόμη λόγος διεξαγωγής της μελέτης αυτής, η οποία καλείται να επιβεβαιώσει ή να διαφοροποιηθεί απ τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ

Μέθοδος της μελέτης

8.1. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στο δείγμα.

Στην έρευνα αρχικά συμμετείχαν 15 ασθενείς – 11 άνδρες και 4 γυναίκες – που επισκέφθηκαν το Εξωτερικό Λιπιδολογικό Ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» με σκοπό την αντιμετώπιση του προβλήματος της υπερλιπιδαιμίας, που οι περισσότεροι αντιμετώπιζαν. Οι ασθενείς είχαν ηλικία 38 – 64 ετών. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν ακολουθούσαν κάποια συγκεκριμένη διαιτητική οδηγία, αν και οι περισσότεροι προσπαθούσαν να προσέχουν την διατροφή τους λόγω των αρκετά σοβαρών προβλημάτων υγείας που αντιμετώπιζαν, ενώ κανένας δεν λάμβανε υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή ή ιχθυέλαια τη περίοδο που επιλέχθηκαν να συμμετάσχουν στην μελέτη. Ένας ασθενής λάμβανε συμπληρώματα βιταμίνης Ε και δύο συνήθιζαν να καταναλώνουν πολυβιταμινούχα φαρμακευτικά συμπληρώματα.

Τρεις ασθενείς δήλωσαν καπνιστές (10 – 40 τσιγάρα / μέρα), ενώ άλλοι δύο είχαν διακόψει το κάπνισμά είκοσι περίπου ημέρες πριν ενταχθούν στο ερευνητικό πρόγραμμα. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποστεί κάποιο εγκεφαλικό ή καρδιαγγειακό επεισόδιο την τελευταία τριετία και για το λόγο αυτό παρακολουθούνταν συστηματικά από το Εξωτερικό Λιπιδολογικό Ιατρείο. Ένας ασθενής αντιμετώπιζε πρόβλημα υπέρτασης, ενώ τρεις ασθενείς εμφάνιζαν δυσανοχή στη γλυκόζη, στον ένα εκ των οποίων είχαν χορηγηθεί υπογλυκαιμικά δισκία (Σουλφονουλουρίες). Παράλληλα μία ακόμη ασθενής έπασχε από ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, ο οποίος αντιμετωπιζόταν με ενέσεις ινσουλίνης. Τρία άτομα αντιμετώπιζαν πρόβλημα παχυσαρκίας, με BMI 30,53, 36,05 και 41,12 αντίστοιχα, ενώ κανείς από τους ασθενείς δεν καταλάωνε ποσότητα αλκοόλ μεγαλύτερη των 10 Units/ημέρα ($\approx$ 10g/ημέρα), ποσότητα η οποία είχε καθοριστεί ως όριο για την ένταξή τους στην έρευνα.

Κανένας από τους ασθενείς του δείγματος δεν αντιμετώπιζε πρόβλημα αλκοολισμού, διαταραχές στην πήξη του αίματος ή ηπατικά προβλήματα, που θα καθιστούσαν την χορήγηση στατινών ή συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων επικίνδυνη καθ' οιονδήποτε τρόπο για την υγεία τους.

Οι ασθενείς για να ενταχθούν στην έρευνα θα έπρεπε να αντιμετωπίζουν κάποια μορφή υπερλιπιδαιμίας, κατά προτίμηση μικτή υπερλιπιδαιμία και να μην τους έχει χορηγηθεί κάποια μορφή στατινών ή ω-3 λιπαρών οξέων στο παρελθόν.

8.2. Σχεδιασμός της έρευνας

Η απλή τυφλή τυχαιοποιημένη αυτή παρέμβαση είχε διάρκεια 6 εβδομάδες για κάθε άτομο που λάμβανε μέρος σ' αυτήν. Μετά την ένταξη των ασθενών στην παρέμβαση, ακολουθούσε μία συνέντευξη μαζί τους, κατά τη διάρκεια της οποίας συμπληρώνονταν ένα έντυπο ανάκλησης 24ώρης κατανάλωσης τροφίμων, (παράρτημα 1), που περιέγραφε τα τρόφιμα που κατανάλωναν σε μία τυπική ημέρα διατροφής τους, ενώ ταυτόχρονα περιελάμβανε και πληροφορίες από τον ιατρικό τους φάκελο. Στη συνέχεια, στα άτομα αυτά χορηγούνταν 2 έντυπα εβδομαδιαίας καταγραφής τροφίμων, (παράρτημα 2) και τους ζητούνταν να τα συμπληρώσουν την πρώτη και την πέμπτη εβδομάδα της παρέμβασης. Η συμπλήρωση του δεύτερου εντύπου εβδομαδιαίας κατανάλωσης τροφίμων υπενθυμίζονταν και τηλεφωνικώς όπου η επικοινωνία αυτή ήταν δυνατή.

Τα άτομα αυτά χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στη μία από τις οποίες χορηγούνταν μόνο κάποιο σκεύασμα στατίνης και στην άλλη κάποια μορφή στατίνης και επιπλέον σκεύασμα που περιείχε ω-3 λιπαρά οξέα. Όσον αφορά τώρα την ποσότητα των φαρμακευτικών σκευασμάτων που τους χορηγούνταν, αυτά περιελάμβαναν κάποια μορφή στατίνης σε δοσολογία που έκρινε ο γιατρός και 2 συσκευασίες συμπληρωμάτων ιχθυελαίων, που, όπως είχε υπολογιστεί, επαρκούσαν για την διάρκεια της παρέμβασης. Το φαρμακευτικό σκεύασμα της συμπληρωματικής χορήγησης των ω-3 λιπαρών οξέων ήταν το «Maxera» σε μορφή κάψουλων. Κάθε κάψουλα από αυτές περιέχει 170 mg εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και 115 mg δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA). Οι ασθενείς λάμβαναν συνολικά 10 κάψουλες την ημέρα, πέντε το πρωί και πέντε το βράδυ, συμπληρώνονταν τελικά το ποσό περίπου

των 3 g/ημέρα $[(170 + 115) \cdot 10 = 2850 \text{ mg} = 2,85 \text{ g}]$ ω-3 λιπαρών οξέων, που είχε αποφασιστεί ότι θα μπορούσε να επιφέρει κάποιο αποτέλεσμα στη χρονική διάρκεια της παρέμβασης. Το σκεύασμα της στατίνης που χορηγούνταν σε κάθε ασθενή καθοριζόταν από το γιατρό, ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή. Έτσι ένα άτομο λάμβανε Zarator (ατορβαστατίνη), – με περιεκτικότητα 40 mg/δισκίο –, εννιά άτομα Zocor (σιμβαστατίνη) – ένας με περιεκτικότητα 10 mg/δισκίο, επτά με περιεκτικότητα 20 mg/δισκίο, και ένας με 40 mg/δισκίο –, σε δύο άτομα χορηγήθηκε Mevacor (λοβαστατίνη) των 40 mg/δισκίο, και τέλος σε τρία άτομα χορηγήθηκε Maxudin (πραβαστατίνη) των 20 mg/δισκίο.

Μετά την πρώτη συνάντηση ακολουθούσε η πρώτη αιμοληψία, στην οποία λαμβάνονταν 20 ml αίματος από κάθε ασθενή. Η ποσότητα αυτή του αίματος χωριζόταν σε δύο μέρη των 10 ml και διοχετεύονταν σε σωληνάρια με EDTA. Η δεύτερη αιμοληψία πραγματοποιούνταν ακριβώς έξι εβδομάδες μετά την πρώτη και η ακριβής ημερομηνία καθοριζόταν μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας με τον ασθενή. Τα δείγματα αίματος, αμέσως μετά από κάθε αιμοληψία μεταφέρονταν στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, όπου πραγματοποιούνταν φυγοκέντρωση στις 3500 στροφές/sec για 10 min. Κάθε φυγοκέντρωση πραγματοποιήθηκε περίπου μία ώρα μετά την στιγμή της αιμοληψίας. Έπειτα το πλάσμα ανά μισό ml διοχετευόταν σε δοχεία Eppendorf με τη χρήση κατάλληλης πιπέτας με μέγιστη δυνατή άντληση 1 ml. Τα δείγματα που προέρχονταν από τα σωληνάρια με το EDTA στη συνέχεια μεταφέρονταν στην κατάψυξη, όπου και φυλάσσονταν στους -18°C μέχρι τη μέρα που πραγματοποιήθηκαν οι αναλύσεις.

8.3. Κλινικές και εργαστηριακές μετρήσεις

Οι μετρήσεις ύψους, βάρους και αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκαν στο Λιπιδολογικό Εξωτερικό Ιατρείο του νοσοκομείου Αλεξάνδρα από την ομάδα των ιατρών που εξέταζαν τους ασθενείς. Επίσης από το ιστορικό των ασθενών καταγράφονταν στοιχεία όπως ο χρόνος που παρακολουθούνταν στο συγκεκριμένο εξωτερικό ιατρείο, η φαρμακευτική αγωγή που ακολουθούσαν (εκτός από τα φαρμακευτικά σκευάσματα που μελετούνταν στην παρέμβαση, τα οποία αποκαλύφθηκαν όταν ήδη είχαν πραγματοποιηθεί οι αναλύσεις), τα λοιπά

προβλήματα που αντιμετώπιζαν με την υγεία τους, το οικογενειακό και κοινωνικό ιστορικό τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1: Χαρακτηριστικά των ατόμων που συμμετείχαν στις δύο ομάδες της μελέτης.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ (n=15)	ΟΜΑΔΑ ΣΤΑΤΙΝΩΝ (n=10)	ΟΜΑΔΑ ω-3 ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ (n=5)
Ανδρες/ γυναίκες (n/n)	8/2	3/2
Ηλικία (χρόνια)	58,1 ± 8,02*	49,4 ± 1,52*
Ύψος (cm)	168,2 ± 7,41*	165 ± 11,68 *
Σωματικό βάρος (kg)	80,3 ± 8,02*	85,9 ± 13,72*
BMI (kg/m ²)	28,44 ± 3,19*	31,67 ± 5,59*
Χοληστερόλη ορού (mg/dl)	237,9 ± 32,573*	228,0 ± 73,559*
Τριγλυκερίδια ορού (mg/dl)	137,9 ± 28,57*	174,6 ± 69,428*
HDL – C ορού (mg/dl)	34,74 ± 8,985*	30,42 ± 3,684*
LDL – C ορού (mg/dl)	175,58 ± 29,03*	162,66 ± 76,017*
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	140,63 ± 7,76*	162,5 ± 29,86*
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	84,25 ± 7,29*	97,5 ± 17,08*
Διαβήτης	2	2

* μέσος ±SD

Ο υπολογισμός του BMI (δείκτης μάζας σώματος) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του τύπου:

$$\text{BMI} = \text{βάρος} / (\text{ύψος})^2 \quad (\text{kg/m}^2)$$

Η διατροφική τους πρόσληψη αξιολογήθηκε μέσω της ανάλυσης των τροφίμων που κατεγράφησαν στο έντυπο της ανάκλησης της 24ώρης κατανάλωσης τροφίμων και των εντύπων του εβδομαδιαίου ημερολογίου καταγραφής τροφίμων με τη βοήθεια του διαιτολογικού προγράμματος Diet Analysis Plus.

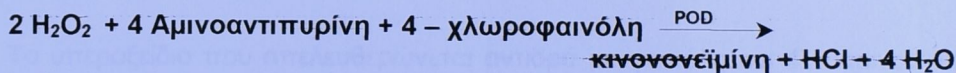
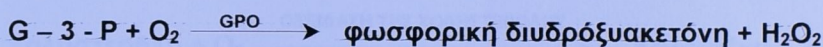
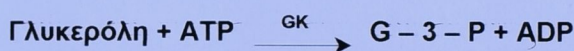
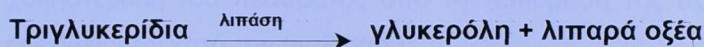
Οι αναλύσεις των δειγμάτων αίματος πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου στον αυτόματο βιοχημικό αναλυτή ACE, Schiapparelli Biosystems, Inc. Ο αναλυτής πριν χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση των δειγμάτων αίματος βαθμονομήθηκε με αντίστοιχο διάλυμα από την κατασκευάστρια εταιρία (Gemcal Serum Calibrator). Το διάλυμα αυτό χρησιμοποιείται για τη βαθμονόμηση των περισσότερων βιοχημικών αναλυτών που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.

Η απόδοση του αναλυτή ελέγχθηκε στην αρχή και το τέλος των αναλύσεων με δύο χημικούς ελέγχους, έναν που αξιολογούσε την ακρίβεια και η πιστότητα του αναλυτή σε μετρήσεις φυσιολογικών βιοχημικών τιμών (Level 1), και έναν που αξιολογούσε την ακρίβεια και την πιστότητα του αναλυτή στη μέτρηση παθολογικών (> ή < των φυσιολογικών ορίων κατά περίπτωση) βιοχημικών τιμών (Level 2). Ο έλεγχος αυτός πραγματοποιείται με τον υπολογισμό της συγκέντρωσης των προς μέτρηση μεταβλητών σε ένα δείγμα στο οποίο οι συγκεντρώσεις είναι ήδη γνωστές και με αξιολόγηση της απόκλισης των ευρεθέντων τιμών από τα επιτρεπτά όρια που καθορίζονται από την κατασκευάστρια εταιρία των διαλυμάτων αυτών. Συγκεκριμένα ο έλεγχος με Level 1 και Level 2 στην αρχή και το τέλος των αναλύσεων έδωσε τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον πίνακα 8.2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.2: Αποτελέσματα του ελέγχου ακρίβειας και πιστότητας του βιοχημικού αναλυτή ACE

ΕΛΕΓΧΟΣ	ΑΠΟΔΕΚΤΟ ΕΥΡΟΣ ΤΙΜΩΝ (mg/dl)	ΠΡΩΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (mg/dl)	ΔΕΥΤΕΡΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (mg/dl)
LEVEL 1			
Τριγλυκερίδια	89 – 119	103	105
Χοληστερόλη	166 – 204	189	188
LEVEL 2			
Τριγλυκερίδια	213 – 277	233	241
Χοληστερόλη	215 – 269	248	243

Όσον αφορά τώρα τις αναλύσεις των δειγμάτων πλάσματος, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις της συγκέντρωσης των δειγμάτων αυτών σε τριγλυκερίδια, ολική χοληστερόλη και HDL – C. Η μέθοδος μέτρησης της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων στηρίζεται στην ποσοτική μέτρηση της γλυκερόλης που ελευθερώνεται από την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων. Ο βιοχημικός αναλυτής πραγματοποιεί την ανάλυση των τριγλυκεριδίων με μία κατεξοχήν ενζυματική μέθοδο, κατά την οποία τα τριγλυκερίδια του πλάσματος αρχικά υδρολύονται σε γλυκερόλη υπό την επίδραση μίας μικροβιακής λιπάσης. Η κινάση της γλυκερόλης στο αντιδραστήριο εγκαινιάζει μία σειρά αντιδράσεων που περιλαμβάνουν ενζυματικά συζευγμένες αντιδράσεις. Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στην παρακάτω σειρά αντιδράσεων:



Όπου: ATP = τριφωσφορική αδενοσίνη

GK = κινάση της γλυκερόλης

G - 3 - P = 3 φώσφο - γλυκερόλη

ADP = διφωσφορική αδενοσίνη

GPO = οξειδάση της 3 φώσφο - γλυκερόλης

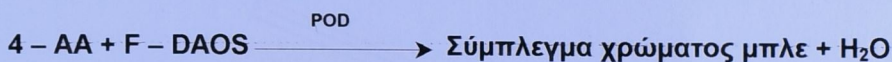
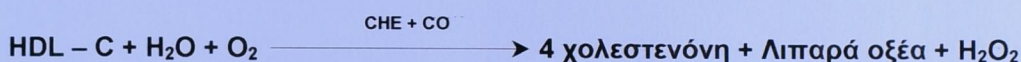
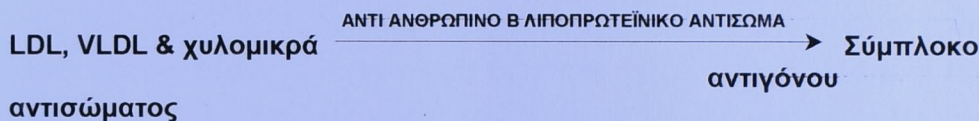
NAD⁺ = νικοτινάμινο αδένινο δινουκλεοτίδιο

POD = υπεροξειδάση

Η απορρόφηση της κινονονεΐμίνης μετρείται διχρωματικά στα 505 nm / 692 nm και είναι ευθέως ανάλογη της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων.

Όσον αφορά τώρα τη μέτρηση της χοληστερόλης, ο βιοχημικός αναλυτής έχει τη δυνατότητα να υπολογίζει τόσο την ελεύθερη όσο και την εστεροποιημένη χοληστερόλη. Οι χημικές μέθοδοι υπολογισμού της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στηρίζονται στο γεγονός ότι τα στεροειδή παράγουν ένα έντονο χρώμα όταν αναμιγνύονται με οξειδωτικά οξέα. Το ακριβές χρώμα που παράγεται εξαρτάται από

HDL-C δημιουργεί ένα σύμπλοκο μπλε χρώματος, το οποίο δημιουργείται από την συμπύκνωση του F – DAOS [N-αίθυλ-N-(2-υδρόξυ-3-σουλφοπρόπυλ)-3,5διμεθόξυ-4-χλωροανιλίνη, νιτρικό άλας] και της 4 – αμινοαντιπυρίνης (4-AA), με την παρουσία της υπεροξειδάσης (POD). Από τη μέτρηση της απορρόφησης του μπλε συμπλέγματος που παράγεται, στο βέλτιστο μήκος κύματος των 593 nm, μπορεί να υπολογιστεί η συγκέντρωση της HDL-C, αφού συγκριθεί με την απορρόφηση του βαθμονόμου για την HDL-C. Οι αντιδράσεις που πραγματοποιούνται στην ανάλυση αυτή είναι οι εξής:



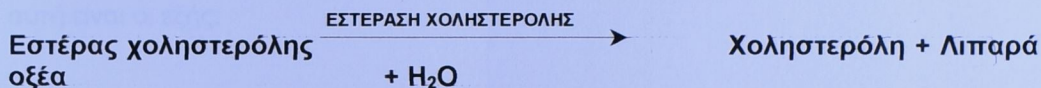
Η μέτρηση τέλος της LDL-C πραγματοποιήθηκε έμμεσα με τη χρήση του αριθμητικού τύπου:

$$\text{LDL-C} = \text{Ολική χοληστερόλη} - (\text{Τριγλυκερίδια}/5) - \text{HDL-C} \quad (\text{mg/dl})$$

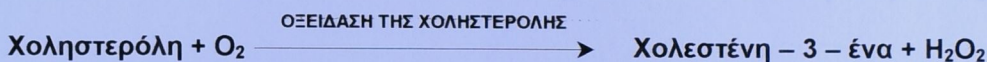
8.4 Στατιστική Ανάλυση

Η μεταβολή για τις παραμέτρους που μελετήθηκαν μετρήθηκε ως διαφορά των τιμών που ελήφθησαν μετά την παρέμβαση μείων τις τιμές πριν την παρέμβαση και εξετάστηκε στατιστική σημαντικότητα με εφαρμογή αμφίπλευρων και μονόπλευρων ελέγχων με t-test μεταξύ των ομάδων, αλλά και στα πλαίσια της κάθε ομάδας. Επειδή αναμέναμε ότι οι τιμές της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL-C θα παρουσίαζαν σημαντική μείωση ενώ οι τιμές της HDL-C θα παρουσίαζαν αύξηση μετά την παρέμβαση, πραγματοποιήθηκε και μονόπλευρος έλεγχος των

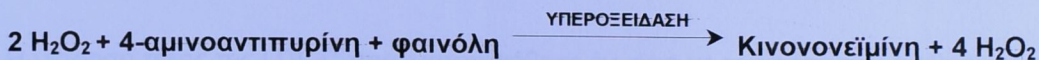
τις συνθήκες που επικρατούν κατά τη διάρκεια της μέτρησης. Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται για τις αντιδράσεις αυτές είναι έντονα οξειδωτικά. Ο αναλυτής ACE όμως χρησιμοποιεί μια ενζυμική αντίδραση σε ουδέτερο pH, η οποία χαρακτηρίζεται από μεγάλη ειδικότητα. Συγκεκριμένα οι εστέρες χοληστερόλης του πλάσματος υδρολύονται εξολοκλήρου σε ελεύθερη χοληστερόλη και λιπαρά οξέα, υπό την επίδραση της παγκρεατικής εστεράσης της χοληστερόλης κατά την αντίδραση:



Η χοληστερόλη που ελευθερώνεται από τη δράση της εστεράσης, άλλα η ελεύθερη χοληστερόλη του πλάσματος υπό την επίδραση της οξειδάσης της χοληστερόλης οξειδώνονται κατά την αντίδραση:



Το υπεροξειδίο που απελευθερώνεται αντιδρά με φαινόλη και 4 - αμινοαντιπυρίνη κατά την αντίδραση σχηματισμού κινονονεϊμίνης, η οποία απορροφά στα 500 nm :



Η αλλαγή στην απορρόφηση μετράται διχρωματικά στα 505 nm/ 692 nm και είναι ευθέως ανάλογη της συγκέντρωσης της χοληστερόλης που υπάρχει στο δείγμα.

Η μέτρηση της συγκέντρωσης της HDL - C πραγματοποιήθηκε με τεστ τύπου L, το οποίο στηρίζεται στη εξής μέθοδο. Ένα αντίσωμα της ανθρώπινης β-λιποπρωτεΐνης που περιέχεται στο πρώτο αντιδραστήριο ενώνεται με όλες τις λιποπρωτεΐνες εκτός από την HDL (VLDL, LDL και χυλομικρά). Το σύμπλεγμα αντιγόνου αντισώματος που σχηματίζεται δεν επιτρέπει την πραγματοποίηση ενζυμικών αντιδράσεων όταν προστίθεται το δεύτερο αντιδραστήριο. Έτσι, η εστεράση της χοληστερόλης (Cholesterol esterase, CHE) και η οξειδάση της χοληστερόλης (Cholesterol Esterase, CE) που περιέχονται στο δεύτερο αντιδραστήριο αντιδρούν μόνο με την HDL - C. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου που παράγεται από τις ενζυμικές αντιδράσεις της

αντίστοιχων υποθέσεων. Στατιστικά σημαντικές τιμές θεωρήθηκαν αυτές με τιμή $P \leq 0,05$. Επίσης έγινε έλεγχος κανονικότητας της κατανομής των μεταβλητών κατά Anderson – Darling, ο οποίος έδειξε ότι όλες οι κατανομές των παραμέτρων που μελετήθηκαν είναι κανονικές. Το στατιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε είναι το Minitab, Minitab Inc., USA.

3.1. Διατροφική πρόσληψη των ατόμων

Όλοι οι ασθενείς ακολουθούσαν τις κατευθυντήριες οδηγίες της διατροφής τους, περιλαμβανομένης της διατροφικής πρόσληψής τους, συγκεκριμένα συνέχισαν την αποκατάστασή τους προερχόμενη από την ανάκτηση της συνάρτησης 24-ωρης κατανάλωσης τροφίμων και των 2 εβδομαδιαίων ημερησίων καταγραφών τροφίμων και στη συνέχεια συνέχισαν να ακολουθούν το πρωτόκολλο που ακολουθούσαν στην περίοδο 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6 και 9.7.

Στον πίνακα 9.1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης των δεδομένων των ημερησίων καταναλώσεων της συνάρτησης 24-ωρης κατανάλωσης τροφίμων και των εβδομαδιαίων ημερησίων καταγραφών τροφίμων που συμπληρώθηκε την πρώτη εβδομάδα της παρατήρησης για την περίοδο που χαρακτηρίζεται ως 9.1. Από την ανάλυση, εξετάζοντας την τιμή P , δεν παρατηρούνται καμία σημαντική διαφορά μεταξύ της παραμέτρου που μελετήθηκαν (αποτελέσματα της ανάλυσης $P > 0,05$). Στον πίνακα 9.2 αναλύονται τα δεδομένα από την ανάλυση των εβδομαδιαίων ημερησίων καταναλώσεων τροφίμων της πρώτης και δεύτερης εβδομάδας της παρατήρησης για την 9.6 ομάδα και από την ανάλυση αυτή δεν επιστρατεύεται καμία στατιστικά σημαντική μεθοδολογία. Ο αριθμός των δεδομένων στην ανάλυση αυτή μειώθηκε από 105 σε 94 γιατί ένας ασθενής δεν επέστρεψε τα εβδομαδιαίως ημερησίου καταναλώσεων τροφίμων της δεύτερης εβδομάδας.

Στον πίνακα 9.3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης της συνάρτησης 24-ωρης κατανάλωσης τροφίμων και των εβδομαδιαίων ημερησίων καταγραφών τροφίμων της πρώτης εβδομάδας της παρατήρησης για την ομάδα που χαρακτηρίζεται ως 9.2. Από την ανάλυση, μέσω της εξέτασης της τιμής P , δεν παρατηρείται καμία στατιστικά σημαντική μεθοδολογία. Ο αριθμός των δεδομένων μειώθηκε ως 99 και οι ασθενείς που επέστρεψαν το αντίστοιχο εβδομαδιαίο πρωτόκολλο. Παραμένει

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΑΤΟ

Αποτελέσματα

9.1. Διατροφική πρόσληψη των ασθενών.

Όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν τις ιατρικές οδηγίες σε όλη τη διάρκεια της παρέμβασης. Όσον αφορά τη διατροφική πρόσληψή τους, συγκρίθηκαν οι μέσοι των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από την ανάλυση της ανάκλησης 24ώρης κατανάλωσης τροφίμων και των 2 εβδομαδιαίων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων και στις δύο ομάδες και προέκυψαν τα αποτελέσματα που παρατίθενται στους πίνακες 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6 και 9.7.

Στον πίνακα 9.1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης των δεδομένων των ερωτηματολογίων της ανάκλησης 24 κατανάλωσης τροφίμων και του εβδομαδιαίου ημερολογίου καταγραφής τροφίμων που συμπληρώθηκε την πρώτη εβδομάδα της παρέμβασης για την ομάδα που χορηγήθηκαν ω-3 λιπαρά οξέα και στατίνες. Εξετάζοντας την τιμή P , δεν επισημαίνεται καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή στις παραμέτρους που μελετήθηκαν (επίπεδο σημαντικότητας $P \leq 0,05$). Στον πίνακα 9.2 αναλύονται τα δεδομένα από την ανάλυση των εβδομαδιαίων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων της πρώτης και πέμπτης εβδομάδας της παρέμβασης για την ίδια ομάδα. Και από την ανάλυση αυτή δεν επισημαίνεται καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή. Ο αριθμός του δείγματος στην ανάλυση αυτή μειώνεται από $n=5$ σε $n=4$ γιατί ένας ασθενής δεν επέστρεψε το εβδομαδιαίο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων της πέμπτης εβδομάδας.

Στον πίνακα 9.3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης της ανάκλησης της 24 κατανάλωσης τροφίμων και του εβδομαδιαίου ημερολογίου καταγραφής τροφίμων της πρώτης εβδομάδας της παρέμβασης για την ομάδα που χορηγήθηκε στατίνη. Από την ανάλυση, μέσω της εξέτασης της τιμής P δεν προκύπτει καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή. Ο αριθμός του δείγματος εμφανίζεται ως $n=9$ και όχι ως $n=10$ γιατί ένας ασθενής δεν επέστρεψε το αντίστοιχο ερωτηματολόγιο. Παρόμοια

συμπεράσματα προκύπτουν και από την ανάλυση των δεδομένων από το ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων της πρώτης και της πέμπτης εβδομάδας της παρέμβασης που παρουσιάζεται στον πίνακα 9.4. Ο αριθμός του δείγματος στην περίπτωση αυτή μεταβάλλεται από 9 σε 7 γιατί δύο ασθενείς αμέλησαν να συμπληρώσουν το ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων της πέμπτης εβδομάδας της παρέμβασης, με αποτέλεσμα να αποκλειστούν από την στατιστική ανάλυση και τα δεδομένα από το εβδομαδιαίο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων που είχαν συμπληρώσει την πρώτη εβδομάδα της παρέμβασης.

Στους πίνακες 9.5, 9.6 και 9.7 συγκρίνονται τα δεδομένα της ανάκλησης της 24ωρης κατανάλωσης τροφίμων, του ημερολογίου καταγραφής τροφίμων της πρώτης εβδομάδας της παρέμβασης και του ημερολογίου καταγραφής τροφίμων της πέμπτης εβδομάδας της παρέμβασης των ατόμων και των δύο ομάδων αντίστοιχα. Από τα αποτελέσματα αυτά γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι και στην περίπτωση αυτή δεν επισημαίνεται καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή στις παραμέτρους που μελετήθηκαν.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.1

Σύγκριση των μέσων τιμών των παραμέτρων της διατροφικής πρόσληψης, που προέκυψαν από την ανάλυση της 24ώρης ανάκλησης κατανάλωσης τροφίμων και του εβδομαδιαίου ημερολόγιου καταγραφής τροφίμων της πρώτης εβδομάδας της παρέμβασης, των ασθενών της ομάδας που χορηγήθηκε ω-3 και στατίνη

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ 24ΩΡΗΣ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ (Μέσος±SD) (n=5)	ΜΕΣΟΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΟΥ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (Μέσος±SD) (n=5)	P
Θερμίδες (Kcal)	2476 ± 822	1875 ± 314	0,102
Φυτικές ίνες (g)	29,91 ± 15,85	24,27 ± 8,76	0,271
Χοληστερόλη (mg)	298 ± 178,7	246,2 ± 106,5	0,329
Πρωτεΐνη (%)	18 ± 5,92	16,91 ± 1,58	0,698
Υδατάνθρακες (%)	43,6 ± 11,89	43,77 ± 8,88	0,943
Ολικό λίπος (%)	33,6 ± 7,44	37,71 ± 9,46	0,255
Κορεσμένο λίπος (%)	13,4 ± 6,58	10,97 ± 2,62	0,080
Μονοακόρεστο λίπος (%)	14,8 ± 8,17	18,51 ± 5,78	0,437
Πολυακόρεστο λίπος(%)	4,4 ± 2,30	5,0 ± 0,87	0,680

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.2

Σύγκριση των μέσων τιμών των παραμέτρων της διατροφικής πρόσληψης που προέκυψαν από την ανάλυση των εβδομαδιαίων ημερολογίων που συμπληρώθηκαν την πρώτη και την πέμπτη εβδομάδα της παρέμβασης, των ασθενών της ομάδας που χορηγήθηκαν ω-3 και στατίνη.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΟΥ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΘΗΚΕ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (Μέσος±SD) (n=4)	ΜΕΣΟΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΟΥ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΘΗΚΕ ΤΗΝ ΠΕΜΠΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (Μέσος±SD) (n=4)	P
Θερμίδες (Kcal)	1888 ± 361	1709 ± 619	0,409
Φυτικές ίνες (g)	25,11 ± 9,88	24,12 ± 8,67	0,760
Χοληστερόλη(mg)	262,5 ± 115,6	151,8 ± 94,2	0,084
Πρωτεΐνη (%)	17,00 ± 1,811	14,643 ± 1,748	0,144
Υδατάνθρακες (%)	45,21 ± 9,56	52,73 ± 16,68	0,193
Ολικό λίπος (%)	37,11 ± 10,81	32,24 ± 15,51	0,276
Κορεσμένο λίπος (%)	11,04 ± 3,02	9,89 ± 5,59	0,502
Μονοακόρεστο λίπος (%)	17,64 ± 6,29	14,36 ± 7,45	0,147
Πολυακόρεστο λίπος (%)	4,929 ± 0,993	4,048 ± 1,884	0,279

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.3

Σύγκριση των μέσων τιμών της διατροφικής πρόσληψης, που προέκυψαν από την ανάλυση της 24ώρης ανάκλησης κατανάλωσης τροφίμων και του εβδομαδιαίου ημερολόγιου καταγραφής τροφίμων που συμπληρώθηκε την πρώτη εβδομάδα της παρέμβασης, της ομάδας που χορηγήθηκε στατίνη

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ 24ΩΡΗΣ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ (Μέσος±SD) (n=9)	ΜΕΣΟΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΟΥ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (Μέσος±SD) (n=9)	P
Θερμίδες (Kcal)	2266 ± 686	1739 ± 310	0,068
Φυτικές ίνες (g)	24,90 ± 13,80	22,19 ± 7,40	0,454
Χοληστερόλη(mg)	179,9 ± 135,9	172,2 ± 54,7	0,820
Πρωτεΐνη (%)	14,00 ± 3,54	16,12 ± 2,88	0,146
Υδατάνθρακες (%)	52,78 ± 18,05	51,13 ± 8,20	0,748
Ολικό λίπος (%)	27,00 ± 13,15	28,38 ± 6,08	0,362
Κορεσμένο λίπος (%)	8,89 ± 6,60	8,45 ± 2,74	0,825
Μονοακόρεστο λίπος (%)	11,56 ± 6,62	13,44 ± 4,00	0,512
Πολυακόρεστο λίπος(%)	3,556 ± 1,424	4,409 ± 1,212	0,223

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.4

Σύγκριση των μέσων τιμών της διατροφικής πρόσληψης που προέκυψαν από την ανάλυση των εβδομαδιαίων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων της πρώτης και της πέμπτης εβδομάδας της παρέμβασης, της ομάδας που χορηγήθηκε στατίνη.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΟΥ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (Μέσος±SD) (n=7)	ΜΕΣΟΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΟΥ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΤΗΣ ΠΕΜΠΤΗΣ ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (Μέσος±SD) (n=7)	P
Θερμίδες (Kcal)	1725,13 ± 310,35	1742 ± 478	0,978
Φυτικές ίνες (g)	23,21 ± 5,4	21,58 ± 8,90	0,963
Χοληστερόλη(mg)	171,5 ± 55,8	161,8 ± 64,8	0,783
Πρωτεΐνη (%)	15,98 ± 2,62	16,98 ± 4,98	0,862
Υδατάνθρακες (%)	44,9 ± 7,9	49,33 ± 7,9	0,113
Ολικό λίπος (%)	27,11 ± 5,98	35,4 ± 11,9	0,248
Κορεσμένο λίπος (%)	8,22 ± 2,54	9,18 ± 4,86	0,773
Μονοακόρεστο λίπος (%)	12,23 ± 3,99	9,18 ± 4,86	0,532
Πολυακόρεστο λίπος (%)	4,15 ± 1,12	5,55 ± 1,69	0,224

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.5

Σύγκριση των μέσων τιμών της διατροφικής πρόσληψης που προέκυψαν από την ανάλυση των ερωτηματολογίων 24ώρης ανάκλησης κατανάλωσης τροφίμων των ασθενών των δύο ομάδων.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ 24ΩΡΗΣ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ + Ω-3 (Μέσος±SD) (n=5)	ΜΕΣΟΣ 24ΩΡΗΣ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ (Μέσος±SD) (n=10)	P
Θερμίδες (Kcal)	2476 ± 822	2200 ± 679	0,54
Φυτικές ίνες (g)	29,9 ± 15,9	24,4 ± 13,1	0,52
Χοληστερόλη(mg)	299 ± 179	186 ± 129	0,25
Πρωτεΐνη (%)	18 ± 5,92	14,5 ± 3,69	0,28
Υδατάνθρακες (%)	43,6 ± 11,9	51,0 ± 17,9	0,36
Ολικό λίπος (%)	33,6 ± 7,44	28,4 ± 13,2	0,35
Κορεσμένο λίπος (%)	13,4 ± 6,58	9,4 ± 6,43	0,30
Μονοακόρεστο λίπος (%)	14,8 ± 8,17	12,6 ± 7,06	0,62
Πολυακόρεστο λίπος (%)	4,4 ± 2,3	3,6 ± 1,35	0,51

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.6

Σύγκριση των μέσων τιμών της διατροφικής πρόσληψης που προέκυψαν από την ανάλυση του εβδομαδιαίου ημερολόγιου καταγραφής τροφίμων της πρώτης εβδομάδας των ασθενών των δύο ομάδων.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΟΥ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ (Μέσος±SD) (n=9)	ΜΕΣΟΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΟΥ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΤΩΝ Ω-3 ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΩΝ (Μέσος±SD) (n= 5)	P
Θερμίδες (Kcal)	1739 ± 310	1875 ± 314	0,46
Φυτικές ίνες (g)	22,19 ± 7,40	24,27 ± 8,76	0,67
Χοληστερόλη(mg)	172,2 ± 54,7	246 ± 107	0,21
Πρωτεΐνη (%)	16,12 ± 2,88	16,91 ± 1,58	0,52
Υδατάνθρακες (%)	51,13 ± 8,20	43,77 ± 8,88	0,17
Ολικό λίπος (%)	28,38 ± 6,08	37,17 ± 9,46	0,10
Κορεσμένο λίπος (%)	8,45 ± 2,74	10,97 ± 2,62	0,13
Μονοακόρεστο λίπος (%)	13,44 ± 4,00	18,51 ± 5,78	0,13
Πολυακόρεστο λίπος (%)	4,41 ± 1,21	5,00 ± 0,875	0,32

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.7

Σύγκριση των μέσων τιμών της διατροφικής πρόσληψης που προέκυψαν από την ανάλυση του εβδομαδιαίου ημερολόγιου καταγραφής τροφίμων της πέμπτης εβδομάδας των δύο ομάδων.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΟΥ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΤΗΣ ΠΕΜΠΤΗΣ ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ (Μέσος $\pm$ SD) (n=7)	ΜΕΣΟΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΟΥ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΤΗΣ ΠΕΜΠΤΗΣ ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΤΩΝ Ω-3 ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΩΝ (Μέσος $\pm$ SD) (n=4)	P
Θερμίδες (Kcal)	1742 $\pm$ 478	1709 $\pm$ 619	0,93
Φυτικές ίνες (g)	21,85 $\pm$ 8,90	24,12 $\pm$ 8,66	0,69
Χοληστερόλη(mg)	161,8 $\pm$ 64,8	151,8 $\pm$ 94,2	0,86
Πρωτεΐνη (%)	16,98 $\pm$ 4,98	14,64 $\pm$ 1,75	0,29
Υδατάνθρακες (%)	44,9 $\pm$ 12,4	52,7 $\pm$ 16,7	0,46
Ολικό λίπος (%)	35,4 $\pm$ 11,9	32,2 $\pm$ 15,5	0,74
Κορεσμένο λίπος (%)	9,18 $\pm$ 4,86	9,89 $\pm$ 5,59	0,84
Μονοακόρεστο λίπος (%)	16,69 $\pm$ 6,52	14,36 $\pm$ 7,15	0,61
Πολυακόρεστο λίπος (%)	5,55 $\pm$ 0,24	4,05 $\pm$ 1,89	0,24

9.2. Βιοχημικές αναλύσεις στα δείγματα αίματος των ασθενών

Τα δείγματα αίματος που ελήφθησαν στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης, αφού επεξεργάστηκαν με τη μέθοδο που ήδη έχει περιγραφεί, αναλύθηκαν την ίδια μέρα, για να εξασφαλιστεί ότι τα δείγματα αναλύθηκαν σε κοινές συνθήκες και έτσι να μειωθεί η πιθανότητα λάθους. Στα δείγματα εξετάστηκε η συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης (total cholesterol, TC), τριγλυκεριδίων (triglycerides, TG), HDL χοληστερόλης (HDL-Cholesterol, HDL-C), ενώ υπολογίστηκε με την εφαρμογή κατάλληλου μαθηματικού τύπου η συγκέντρωση της LDL-χοληστερόλης (LDL-Cholesterol, LDL-C).

Η σύγκριση των επιπέδων των λιπιδίων του αίματος στα άτομα και των δύο ομάδων πριν την παρέμβαση πραγματοποιήθηκε με σκοπό την διερεύνηση ύπαρξης διαφορών μεταξύ των ομάδων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το τελικό αποτέλεσμα. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε μόνο αμφίπλευρος έλεγχος, τα αποτελέσματα του οποίου παρουσιάζονται στον πίνακα 9.8, από τη στιγμή που σκοπός της ανάλυσης ήταν απλά η επισημάνση κάποιας στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στις δύο ομάδες που θα τις καθιστούσε μη συγκρίσιμες. Από τον έλεγχο αυτό καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν υπάρχει στις παραμέτρους που μελετήθηκαν στα άτομα του δείγματος και στις δύο ομάδες. Συγκεκριμένα τα επίπεδα TC των ατόμων της ομάδας που χορηγήθηκαν ω-3 λιπαρά οξέα και στατίνες δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά από τα επίπεδα TC των ατόμων της ομάδας που χορηγήθηκε μόνο στατίνη ($P=0,79$) και τα επίπεδα των TG της ομάδας που έλαβαν στατίνη και ω-3 λιπαρά οξέα δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά από τα αντίστοιχα επίπεδα των TG της ομάδας που χορηγήθηκε μόνο στατίνη. ($P=0,32$). Παρόμοιο είναι το συμπέρασμα που προκύπτει για την HDL-C στις δύο ομάδες ($P=0,21$) αλλά και για την LDL-C ($P=0,73$).

Παράλληλα πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος αμφίπλευρος και μονόπλευρος, στα δείγματα των δύο ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση. Στον πίνακα 9.9 παρατίθενται τα αποτελέσματα του ελέγχου των παραμέτρων που μελετήθηκαν για την ομάδα που χορηγήθηκαν ω-3 και στατίνη πριν και μετά την παρέμβαση. Η εφαρμογή αμφίπλευρου στατιστικού ελέγχου απέδειξε ότι η συνδυασμένη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων και στατίνης μπορεί να επηρεάσει σε στατιστικά σημαντικό

βαθμό την LDL-C ($P = 0,033$), ενώ μπορεί να επηρεάσει όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την TC (οριακά με $P = 0,057$) και τα TG ($P = 0,627$). Η χορήγηση ω -3 λιπαρών οξέων και στατινών παράλληλα δεν επιδρά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στα επίπεδα της HDL-C, αν και σημειώνεται μια μικρή αύξηση των επιπέδων της ($P = 0,497$). Με την εφαρμογή μονόπλευρου ελέγχου για $TC_{\pi\rho iv} > TC_{\mu\epsilon\tau\acute{\alpha}}$ όμως καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση των ω -3 λιπαρών οξέων και της στατίνης μπορεί να μειώσει στατιστικά σημαντικά και τα επίπεδα της TC ($P = 0,029$). Όσον αφορά τώρα τα αποτελέσματα για την LDL-C, με την εφαρμογή μονόπλευρου ελέγχου για $LDL-C_{\pi\rho iv} > LDL-C_{\mu\epsilon\tau\acute{\alpha}}$ καταλήγουμε σε παρόμοια αποτελέσματα με τα αντίστοιχα του αμφίπλευρου στατιστικού ελέγχου ($P = 0,016$). Από τον μονόπλευρο στατιστικό έλεγχο για τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων θεωρώντας ότι $TG_{\pi\rho iv} > TG_{\mu\epsilon\tau\acute{\alpha}}$ προκύπτει ότι η χορήγηση ω -3 λιπαρών οξέων και στατίνης δεν επιφέρει στατιστικά σημαντικές μεταβολές των τριγλυκεριδίων ($P = 0,313$), ενώ ο μονόπλευρος έλεγχος για την HDL-C θεωρώντας ότι $HDL-C_{\pi\rho iv} < HDL-C_{\mu\epsilon\tau\acute{\alpha}}$ έδειξε ότι η HDL-C δεν μεταβάλλεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($P = 0,249$).

Η σύγκριση των επιπέδων των λιπιδίων του αίματος στην ομάδα που χορηγήθηκε μόνο στατίνη με αμφίπλευρο και μονόπλευρο στατιστικό έλεγχο, η οποία παρουσιάζεται στον πίνακα 9.10, και από την οποία προκύπτει ότι η χορήγηση του φαρμακευτικού αυτού σκευάσματος μπορεί να επιφέρει στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της TC και της LDL-C, ενώ δεν επιφέρει καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή στα επίπεδα των TG και της HDL-C. Συγκεκριμένα από τον αμφίπλευρο έλεγχο προκύπτει το συμπέρασμα ότι η χορήγηση στατίνης ασκεί πολύ ισχυρή στατιστικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα της TC ($P = 0,000$), ενώ στο ίδιο αποτέλεσμα καταλήγουμε και από τον μονόπλευρο έλεγχο για $TC_{\pi\rho iv} > TC_{\mu\epsilon\tau\acute{\alpha}}$ ($P = 0,000$). Από τον αμφίπλευρο έλεγχο για την LDL-C διαπιστώθηκε πολύ ισχυρή στατιστικά σημαντική επίδραση της χορήγησης στατίνης στα επίπεδα της ($P = 0,000$), ενώ παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα του μονόπλευρου ελέγχου για $LDL-C_{\pi\rho iv} > LDL-C_{\mu\epsilon\tau\acute{\alpha}}$ ($P = 0,000$). Η HDL-C δεν φαίνεται να επηρεάζεται στατιστικά σημαντικά ούτε με τον αμφίπλευρο έλεγχο ($P = 0,582$), αλλά ούτε με τον μονόπλευρο για $HDL-C_{\pi\rho iv} < HDL-C_{\mu\epsilon\tau\acute{\alpha}}$ ($P = 0,291$), ενώ και τα επίπεδα των TG δεν φαίνεται να επηρεάζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τόσο στον αμφίπλευρο έλεγχο ($P = 0,415$), αλλά και στον μονόπλευρο για $TG_{\pi\rho iv} > TG_{\mu\epsilon\tau\acute{\alpha}}$ ($P = 0,208$).

Η σύγκριση των επιπέδων των λιπιδίων του αίματος των ατόμων των δύο ομάδων μετά την παρέμβαση πραγματοποιήθηκε με αμφίπλευρο και μονόπλευρο έλεγχο Two Sample T-test και παρουσιάζεται στον πίνακα 9.11. Ο αμφίπλευρος έλεγχος για την TC έδειξε ότι δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδά της μετά την παρέμβαση μεταξύ των ομάδων ($P = 0,91$), ενώ και από τον μονόπλευρο έλεγχο για $TC_{\Sigma T} > TC_{\omega-3}$ (όπου $TC_{\Sigma T}$ τα επίπεδα TC στην ομάδα που χορηγήθηκε μόνο στατίνη και $TC_{\omega-3}$ τα επίπεδα TC στην ομάδα που χορηγήθηκαν $\omega-3$ λιπαρά οξέα και στατίνη) καταλήγουμε στο ίδιο συμπέρασμα ($P = 0,46$). Όσον αφορά τα TG, ο αμφίπλευρος έλεγχος δεν επισήμανε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδά τους στα άτομα των δύο ομάδων μετά την παρέμβαση ($P = 0,42$), ενώ και από τον μονόπλευρο έλεγχο για $TG_{\Sigma T} > TG_{\omega-3}$ (όπου $TG_{\Sigma T}$ τα επίπεδα TG στην ομάδα που χορηγήθηκε μόνο στατίνη και $TG_{\omega-3}$ τα επίπεδα TG στην ομάδα που λάμβανε $\omega-3$ λιπαρά οξέα και στατίνη) προκύπτουν τα ίδια αποτελέσματα ($P = 0,79$). Τα επίπεδα της HDL-C στις δύο ομάδες μετά την παρέμβαση δεν φαίνεται να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά. Συγκεκριμένα από τον αμφίπλευρο έλεγχο δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ($P = 0,30$), ενώ και ο μονόπλευρος έλεγχος για $HDL-C_{\Sigma T} < HDL-C_{\omega-3}$ (όπου $HDL-C_{\Sigma T}$ το επίπεδο HDL-C στην ομάδα που χορηγήθηκε μόνο στατίνη και $HDL-C_{\omega-3}$ το επίπεδο HDL-C στην ομάδα που λάμβανε $\omega-3$ λιπαρά οξέα και στατίνη) καταλήγει σε παρόμοια αποτελέσματα ($P = 0,85$). Τέλος καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρείται στα επίπεδα της LDL-C μεταξύ των δύο ομάδων μετά το τέλος της παρέμβασης. Από τον αμφίπλευρο έλεγχο δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα επίπεδα της LDL-C μεταξύ των δύο ομάδων ($P = 0,77$), ενώ παρόμοια συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν και από τον μονόπλευρο έλεγχο για $LDL-C_{\Sigma T} > LDL-C_{\omega-3}$ (όπου $LDL-C_{\Sigma T}$ επίπεδο LDL-C στην ομάδα που χορηγήθηκε μόνο στατίνη και $LDL-C_{\omega-3}$ το επίπεδο LDL-C στην ομάδα που λάμβανε $\omega-3$ λιπαρά οξέα και στατίνη) ($P = 0,39$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.8

Σύγκριση των μέσων των βιοχημικών αναλύσεων πριν την παρέμβαση στις δύο ομάδες.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ (mg/dl) ΣΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ Ω-3+ΣΤΑΤΙΝΗ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (Μέσος ±SD) (n=5)	ΜΕΣΟΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ (mg/dl) ΣΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΤΗΣ ΣΤΑΤΙΝΗΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (Μέσος±SD) (n=10)	P
TC	228,0 ± 73,6	237,9 ± 32,6	0,79
TG	174,6 ± 69,4	137,9 ± 28,1	0,32
HDL-C	30,42 ± 3,68	34,74 ± 8,98	0,21
LDL-C	162,7 ± 76,0	175,6 ± 29,0	0,73

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.9

Σύγκριση των μέσων των βιοχημικών αναλύσεων πριν και μετά την παρέμβαση στην ομάδα που χορηγήθηκαν ω-3 λιπαρά οξέα και στατίνη.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ (mg/dl) ΣΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ Ω-3+ΣΤΑΤΙΝΗ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (Μέσος±SD) (n=5)	ΜΕΣΟΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ (mg/dl) ΣΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ Ω-3+ΣΤΑΤΙΝΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (Μέσος±SD) (n=5)	P ₁	P ₂
TC	228,0 ± 73,6	187,2 ± 54,4	0,057	0,029
TG	174,6 ± 69,4	159,8 ± 81,9	0,627	0,313
HDL-C	30,42 ± 3,68	31,86 ± 5,98	0,497	0,249
LDL-C	162,7 ± 76,0	123,4 ± 57,8	0,033	0,016

P₁→ για αμφίπλευρο έλεγχο

P₂→ για μονόπλευρο έλεγχο

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.10

Σύγκριση των μέσων των βιοχημικών αναλύσεων πριν και μετά την παρέμβαση στην ομάδα που χορηγήθηκε στατίνη.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ (mg/dl) ΣΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΣΤΑΤΙΝΗΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (Μέσος±SD) (n=10)	ΜΕΣΟΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ (mg/dl) ΣΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΣΤΑΤΙΝΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (Μέσος±SD) (n=10)	P ₁	P ₂
TC	237,9 ± 32,6	190,1 ± 21,8	0,000	0,000
TG	137,90 ± 28,06	125,60 ± 29,42	0,415	0,208
HDL-C	34,74 ± 8,98	35,85 ± 7,69	0,582	0,291
LDL-C	175,58 ± 29,03	131,53 ± 17,71	0,000	0,000

P₁→ για αμφίπλευρο έλεγχο

P₂→ για μονόπλευρο έλεγχο

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.11

Σύγκριση των μέσων των βιοχημικών αναλύσεων μετά την παρέμβαση στις δύο ομάδες.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΣΟΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ (mg/dl) ΣΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ Ω-3+ΣΤΑΤΙΝΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (Μέσος±SD) (n=5)	ΜΕΣΟΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ (mg/dl) ΣΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΤΗΣ ΣΤΑΤΙΝΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ (Μέσος±SD) (n=10)	P ₁	P ₂
TC	187,2 ± 54,4	190,1 ± 21,8	0,91	0,46
TG	159,8 ± 81,9	125,6 ± 29,4	0,42	0,79
HDL-C	31,86 ± 5,98	35,85 ± 7,69	0,30	0,85
LDL-C	123,4 ± 57,8	131,5 ± 17,7	0,77	0,39

P₁→ για αμφίπλευρο έλεγχο

P₂→ για μονόπλευρο έλεγχο

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ

Συμπεράσματα της μελέτης

10.1. Συμπεράσματα για τη διατροφική πρόσληψη των ατόμων των δύο ομάδων κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Από την ανάλυση των ερωτηματολογίων που δόθηκαν στα άτομα που συμμετείχαν στην παρέμβαση, της ανάκλησης της 24ώρης κατανάλωσης τροφίμων και των δύο εβδομαδιαίων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων δεν επισημάνθηκε η ύπαρξη καμίας στατιστικά σημαντικής διαφοροποίησης στην διατροφική τους πρόσληψη, τουλάχιστον στις παραμέτρους που μελετήθηκαν. Αυτό οφείλεται κυρίως στην παράκληση της ερευνητικής ομάδας προς τα άτομα και των δύο ομάδων να προσπαθήσουν να μην μεταβάλλουν τις διατροφικές τους συνήθειες κατά τη διάρκεια των έξι εβδομάδων που διαρκούσε η παρέμβαση. Η υπόθεση ότι η διατροφική τους πρόσληψη παρέμεινε αμετάβλητη ενισχύεται και από το γεγονός ότι η σύγκριση της 24ώρης ανάκλησης κατανάλωσης τροφίμων δεν παρουσίαζε μεγάλες διαφοροποιήσεις από τα εβδομαδιαία ημερολόγια καταγραφής τροφίμων, κάτι που θα ήταν αναμενόμενο, δεδομένου ότι η πλειοψηφία των ατόμων που καλείται να καταγράψει με λεπτομέρεια τα τρόφιμα που καταναλώνει κατά τη διάρκεια μίας εβδομάδας συνήθως παραλείπει να αναφέρει σημαντικές ποσότητες από τα τρόφιμα που καταναλώνει είτε εσκεμμένα είτε όχι. Το γεγονός αυτό επισημαίνεται σε διάφορες μελέτες οι οποίες επιχειρούν να συγκρίνουν τις δύο μεθόδους ανάλυσης της διατροφικής πρόσληψης, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι παρόλο που οι ανακλήσεις 24ώρης κατανάλωσης τροφών είναι πιο ακριβείς και έγκυρες για την αξιολόγηση της μέσης κατανάλωσης τροφίμων σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες. Αντίθετα, τα εβδομαδιαία ημερολόγια καταγραφής τροφίμων μπορεί να μην είναι τόσο ακριβή για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, αλλά αποτελούν ένα αξιόλογο μέσο εκτίμησης των γενικότερων διατροφικών συνηθειών διαφόρων ομάδων^{96,97}.

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι η διατροφή δεν επηρεάζει στατιστικά σημαντικά τη μεταβολή που παρατηρήθηκε στα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος,

και η μεταβολή αυτή μπορεί να αποδοθεί κυρίως στη φαρμακευτική αγωγή που ακολούθησαν τα άτομα των δύο ομάδων.

10.2. Συμπεράσματα από τη στατιστική ανάλυση των βιοχημικών εξετάσεων των δειγμάτων των ατόμων του δείγματος

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τη στατιστική επεξεργασία των βιοχημικών εξετάσεων των ατόμων του δείγματος, όσον αφορά την ομάδα που λάμβανε ω-3 λιπαρά οξέα και στατίνη πριν και μετά την παρέμβαση δεν ήταν τα αναμενόμενα, σύμφωνα με τις έως τώρα υπάρχουσες μελέτες με παρόμοιο θέμα^{95,94}. Και αυτό γιατί δεν σημειώνεται καμία στατιστικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, αλλά απλά μια τάση μείωσης, η οποία θα μπορούσε να αποδοθεί στη δράση των ω-3 λιπαρών οξέων. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες και κυρίως στο μικρού μεγέθους, και συνεπώς μη αντιπροσωπευτικό, δείγμα. Ένας ακόμη παράγοντας που κατά πάσα πιθανότητα επηρέασε τα αποτελέσματα ως προς την μεταβλητή αυτή είναι η αδυναμία μας να εκτιμήσουμε τη συμμόρφωση των ατόμων που λάμβαναν ω-3 λιπαρά οξέα, δεδομένου ότι το γεγονός ότι έπρεπε να καταναλώνουν συνολικά δέκα κάψουλες την ημέρα αποτελούσε επιβαρυντικό παράγοντα προς αυτή την κατεύθυνση. Για το λόγο αυτό γίνεται κατανοητή η εφαρμογή κάποιου τρόπου αξιολόγησης της συμμόρφωσης των ασθενών. Η αξιολόγηση αυτή θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί είτε με την επιστροφή εκ μέρους των ασθενών των κάψουλων που δεν χρησιμοποιήσαν, είτε με την μέτρηση της συγκέντρωσης των λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια των ερυθρών αιμοσφαιρίων⁹⁴.

Πρέπει στο σημείο αυτό να επισημανθεί ότι τα άτομα του δείγματος που συνήθιζαν να καταναλώνουν αλκοόλ κατά τη διάρκεια της συμπλήρωσης του δεύτερου ημερολογίου καταγραφής τροφίμων εμφάνισαν μικρή αύξηση της ποσότητας που κατανάλωναν, χωρίς όμως η αύξηση αυτή να ανεβάζει την καταναλισκόμενη ποσότητα πάνω από τα 10 Units, και χωρίς η αύξηση αυτή να μπορεί να θεωρηθεί ως στατιστικά σημαντική. Παρολαυτά όμως, η αύξηση αυτή μπορεί να επέδρασε στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων τους και συνεπώς να επηρέασε το τελικό αποτέλεσμα. Όσον αφορά τώρα τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στην ομάδα που χορηγήθηκαν μόνο στατίνες, ήταν αναμενόμενη η μη στατιστικά σημαντική επίδραση των

φαρμακευτικών αυτών σκευασμάτων σε αυτά, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από όλες τις υπάρχουσες μελέτες που εξέτασαν την επίδραση των στατινών στα λιπίδια του αίματος^{94,95}.

Όσον αφορά τώρα τα επίπεδα της χοληστερόλης, τα αποτελέσματα απολύτως αναμενόμενα. Και στις δύο ομάδες η μείωση στα επίπεδά της ήταν πολύ ισχυρά στατιστικά σημαντική, γεγονός που αποδίδεται στη δράση των στατινών. Η δράση αυτή είναι τεκμηριωμένη από ποικίλες μελέτες^{61,63,62} και στην μελέτη αυτή απλά επιβεβαιώνεται η αποτελεσματικότητα της δράσης των αναστολέων του αναστολέα της HMG-CoA ρεδοουκτάσης. Στην δράση των στατινών αποδίδεται και η ισχυρά στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C η οποία παρατηρείται και στις δύο ομάδες μετά το τέλος της παρέμβασης. Η μείωση στην συγκέντρωση της LDL-C επιβεβαιώνεται και από την μείωση της Apo B που παρατηρήθηκε στις αντίστοιχες μετρήσεις στα άτομα της ίδιας ομάδας. Η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων και στατίνης φαίνεται να έχει την ίδια επίδραση στα επίπεδα της LDL-C, παρόλο που δεν παρατηρείται αντίστοιχη μείωση στα επίπεδα της Apo B. Η μείωση αυτή της LDL-C και της Apo B αποδίδεται στην μείωση της απευθείας σύνθεσης μορίων LDL από το ήπαρ, η οποία είναι μεγαλύτερη από την αύξηση της παραγωγής LDL έμμεσα από την VLDL. Παρόλο που τα ω-3 λιπαρά οξέα, όπως έχει αναφερθεί σε ποικίλες έρευνες όταν προστίθενται απλά στη δίαιτα χωρίς αυτή να τροποποιείται με οποιονδήποτε άλλο τρόπο μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της LDL-C αλλά και της επιδεκτικότητάς τους σε οξειδωτικές διεργασίες^{77,75,81}, όταν αναστέλλεται η σύνθεση χοληστερόλης μέσω της ταυτόχρονης χορήγησης κάποιας μορφής στατίνης, το ανεπιθύμητο αυτό αποτέλεσμα των ω-3 λιπαρών οξέων φαίνεται ότι αναστέλλεται^{94,95}.

Όσον αφορά τώρα τα επίπεδα της HDL-C, θα μπορούσαμε να πούμε ότι τα αποτελέσματα της μελέτης δεν διαφέρουν πολύ από τα προσδοκώμενα. Η συγκέντρωση της HDL-C στα άτομα και των δύο ομάδων παρέμεινε αμετάβλητη, ή τουλάχιστον δεν μεταβλήθηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, αν και εμφανίστηκε μια μικρή τάση αύξησης και στις δύο ομάδες. Διαφορετικά αποτελέσματα όμως προέκυψαν από τη μέτρηση της HDL-C με διαφορετική μέθοδο στο ίδιο δείγμα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά η HDL-C εμφανίζει στατιστικά σημαντική αύξηση στην ομάδα που χορηγήθηκε στατίνη, ενώ στατιστικά σημαντική αύξηση σημειώνεται

τόσο στην συγκέντρωση της HDL₂ όσο και στο λόγο των HDL₂/HDL₃. Τα αποτελέσματα αυτά σε συνδυασμό με την αύξηση της Apo A-I, η οποία παρατηρήθηκε σε αντίστοιχες αναλύσεις στο δείγμα μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι σημειώθηκε σημαντική αύξηση και στο μέγεθος των μορίων της HDL, επιδρώντας έτσι θετικά στην αποτελεσματικότητα της στην αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης. Στο σημείο αυτό όμως πρέπει να τονιστεί ότι απαιτείται η περαιτέρω διερεύνηση της επίδρασης των ω-3 λιπαρών οξέων στα επίπεδα της HDL-C, δεδομένου ότι τα συμπεράσματα από τις ήδη υπάρχουσες έρευνες είναι αμφιλεγόμενα.

Από την μελέτη αυτή τέλος δεν προέκυψε ότι η συνδυασμένη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων και στατινών υπερτερεί από την χορήγηση μόνο κάποιου σκευάσματος στατίνης. Η στατιστική επεξεργασία των βιοχημικών εξετάσεων των ατόμων των δύο δειγμάτων δεν μας επιτρέπει να υποστηρίξουμε την αρχική μας υπόθεση, ότι δηλαδή η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων και στατινών σε άτομα με αυξημένα λιπίδια αίματος θα μπορούσε να βελτιώσει σε μεγαλύτερο βαθμό το λιπιδαιμικό τους προφίλ από τη χορήγηση μόνο κάποιου σκευάσματος στατίνης. Παρόλα αυτά όμως το μικρό μέγεθος του δείγματος, η αδυναμία μας να εκτιμήσουμε τον βαθμό συμμόρφωσης των ατόμων που συμμετείχαν στην μελέτη, η έλλειψη κατάλληλου placebo για την ομάδα στην οποία χορηγήθηκαν μόνο στατίνες και η χορήγηση διαφορετικών σκευασμάτων στατίνης και σε διαφορετική δοσολογία δεν μας επιτρέπει να γενικεύσουμε τα συμπεράσματά μας. Για να γίνει εφικτή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης χορήγησης ω-3 λιπαρών οξέων και στατίνης απαιτείται η διεξαγωγή παρόμοιων μελετών με μεγαλύτερο δείγμα, ίσως διαφορετική μορφή χορήγησης των ω-3 (σιρόπι) που θα καταστήσει πιο εύκολη τη συμμόρφωση των ατόμων του δείγματος, αλλά και την εφαρμογή κάποιου από τους τρόπους αξιολόγησης της συμμόρφωσης των ασθενών που προαναφέρθηκαν. Επίσης αναγκαία θα μπορούσε να χαρακτηριστεί η ύπαρξη μίας ακόμη ομάδας σε μελλοντικές μελέτες στην οποία θα χορηγηθούν αποκλειστικά ω-3 λιπαρά οξέα. Με τον τρόπο αυτό θα γίνει εφικτή η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της συνδυασμένης χορήγησης ω-3 λιπαρών οξέων και στατίνης και σε σχέση με την αποκλειστική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων, και η εξαγωγή πιο αξιόπιστων και αντιπροσωπευτικότερων αποτελεσμάτων. Τέλος πρέπει να εξετασθεί αν απαιτείται μεγαλύτερη ημερήσια δόση ω-3 λιπαρών οξέων ή

μεγαλύτερη διάρκεια εφαρμογής της παρέμβασης προκειμένου να παρατηρηθούν στατιστικά αξιόλογες μεταβολές στα λιπίδια του αίματος στα άτομα που θα συμμετέχουν στη μελέτη.

2. Αντώνης Ζαμπέας – Έγγραφο για το πρόγραμμα διατροφής και μεταβολισμού – Από τη Διατροφική και Εισαγωγή – Αθήνα 1990
3. National Cholesterol Educational Program. The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins, and coronary heart disease. *J Am Coll Nutr* 1983;29:1374–1401
4. Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants. *J Lip Res* 1997;38:2173–2182
5. Frances J. Zeman. Clinical Nutrition and Dietsics. 3d Macmillan Publishing Company, New York, USA, 1991
6. Goldberg U. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lip Res* 1990;37:635–707
7. Brewer HB, Gregg RE, Hoeg JM, and Fogt SS. Apolipoproteins and lipoproteins in Human Plasma: an Overview. *Clin Chem* 1988;34(5):71–74–83
8. Geunon K, Pinson JB, and West CW. The lipoprotein composition in atherosclerosis. *Ann Pharmacother* 1985;28:1108–1116
9. Eisenberg S. High Density Lipoprotein metabolism. *J Lip Res* 1984;25:1047–1048
10. Tall AR. Plasma High Density Lipoproteins: Metabolism and Relationship to Atherogenesis. *J Clin Invest* 1990;86:379–384
11. Ruyter F, Kaiser T, Mann AW, Meyer H, Grottel H, Bolliger U. Lipoprotein lipase mediates an increase in the selective uptake of high density lipoprotein-associated cholesteryl esters by hepatic cells in culture. *J Lipid Res* 1998;39:1335–1347
12. Silvennoinen DI, Posermark R. High – Density Lipoprotein Subfractions. *Am J Med* 1982; 94: 535–545
13. Chapman MJ, Nade T, Ngom F, Thillet J. Lipoprotein (a) association in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;110(Suppl): 369–375
14. Austin MA, Hokanson JE. Epidemiology of lipoproteins, small dense low density lipoprotein, and lipoprotein (a) as risk factors for coronary heart disease. *Med Clin N Amer* 1994; 72(1): 28–111
15. Mann J. Apolipoprotein lipoproteins of coronary heart disease? *Br Med J* 1988; 293: 769–771

Βιβλιογραφία

1. Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism and its relationship to atherosclerosis. *Med Clin N Amer* 1994;78(1):1 – 20
2. Αντώνης Ζαμπέλας – Σημειώσεις για το μάθημα «Διατροφή και Μεταβολισμός Ι». Λίπη Λιποπρωτεΐνες και Διατροφή – Αθήνα 1998
3. National Cholesterol Educational Program. The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins, and coronary heart disease. *J Am Diet Assoc* 1988;88:1374 – 1400
4. Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants. *J Lip Res* 1997;38: 2173 – 2192
5. Frances J. Zeman. Clinical Nutrition and Dietetics. 2/e. Macmillan Publishing Company. New York. USA, 1991
6. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lip Res* 1996;37 :693 – 707
7. Brewer HB, Gregg RE, Hoeg JM, and Fojo SS. Apolipoproteins and lipoproteins in Human Plasma: an Overview. *Clin Chem* 1988;34/8(B) : B4 – B8
8. Geurian K, Pinson JB, and Weart CW. The triglyceride connection in atherosclerosis. *Ann Pharmacother* 1992;26: 1109 – 1116
9. Eisenberg S. High Density Lipoprotein metabolism. *J Lip Res.* 1984;25:1017–1049
10. Tall AR. Plasma High Density Lipoproteins. Metabolism and Relationship to Atherogenesis. *J Clin Invest* 1990;86: 379 – 384
11. Rinniger F, Kaiser T, Mann AW, Meyer N, Greten H, Beisiegel U. Lipoprotein lipase mediates an increase in the selective uptake of high density lipoprotein – associated cholesteryl-esters by hepatic cells in culture. *J Lipid Res* 1998;39 : 1335 – 1349
12. Silverman DI, Pasternak R. High – Density Lipoprotein Subfractions. *Am J Med* 1993; 94: 636 – 645
13. Chapman MJ, Huby T, Nigon F, Thillet J. Lipoprotein (a): implication in atherothrombosis. *Atherosclerosis* 1994;110(Suppl.): S69 – S75
14. Austin MA, Hokanson JE. Epidemiology of triglycerides, small dense low density lipoprotein, and lipoprotein (a) as risk factors for coronary heart disease. *Med Clin N Amer* 1994; 78(1): 99 – 111
15. Mann JI. Apoproteins: predictors of coronary heart disease? *Br Med J.* 1986; 293: 769 – 771

16. NIH Consensus Conference: Triglyceride, High Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. *JAMA* 1993; 269(4): 505 – 510
17. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR., Fejfar Z, Fredrickson DS, Strasser T. : Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias *Bull Wld Hlth Org* 1970;43: 891 – 915
18. Griffin BA, Zampelas A. Influence of dietary fatty acids on the atherogenic lipoprotein phenotype. *Nutr Res Rev* 1995;8 :1 – 26
19. Scanu AM. Atherothrombogenicity of Lipoprotein (a): the debate. *Am J Cardiol* 1998;82 : 26Q-32Q
20. Tso P, Fujimoto K. The absorption and transport of lipids by the small intestine. *Brain Res Bull* 1991; 27: 477 – 482
21. Tso P. Gastrointestinal Digestion and Absorption of Lipid. *Adv Lipid Res* 1985; 21: 143 – 186
22. Carey MC, Small DM, Bliss CM. Lipid Digestion and Absorption. *Ann Rev Physiol* 1983;45: 651 – 677
23. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a prospective for the 1990s. *Nature* 1993;362: 801 – 809
24. Genest J, Cohn J. Plasma Triglyceride – Rich Lipoprotein and High Density Lipoproteins Disorders Associated with Atherosclerosis. *J Investig Med* 1998;46:351 – 358
25. Kottke BA. Current Understanding of the Mechanisms of Atherogenesis. *Am J Cardiol* 1993;72:48C – 54C.
26. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE., Khoo JC and Witztum JL. Beyond Cholesterol. Modifications of Low-Density Lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* 1989;320:915 – 922
27. Ross R. Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *N Eng J Med* 1999; 115 – 126
28. Brown MS, Goldstein JL. Scavenging for receptors. *Nature* 1990;343:508 – 509
29. Hoeg JM. Lipoproteins and Atherogenesis. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1998;27(3):569 – 584
30. Babiak J, Rudel LL. Lipoproteins and atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metabol* 1987;1: 515 – 551
31. Avogaro P, Cazzolato G, Bittolo Bon G, Quinci GB. Are Apolipoproteins better discriminators than lipids for Atherosclerosis? *Lancet* 1979:901 – 903

32. Karpe F, Steiner G, Olivecrona T, Carlson LA, Hamsten A. Metabolism of Triglyceride-rich Lipoproteins during Alimentary Lipemia. *J Clin Invest* 1993;91:748 – 758
33. Slyper AH. A fresh look at the atherogenic remnant hypothesis. *Lanset* 1992;340:289 – 291
34. Williams CM. Disposition of lipids in the postprandial state. *Proceed Nutr Soc.* 1996;55:79 – 91
35. Ichinose A, Suzuki K, Saito T. Apolipoprotein(a) and thrombosis: molecular and genetic bases of hyper-lipoprotein(a)-emia. *Semin Thromb Hemost* 1998;24(3): 237 – 243
36. A. Guyton . Φυσιολογία του ανθρώπου. 3^η Έκδοση. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα 1990
37. Van der Loo B, Martin JF. Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1997;10(1):109 – 123
38. Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum, Smith. Cecil Παθολογία. 3^η έκδοση. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα 1996
39. Calvert GD. A review of observational studies on the relationship between cholesterol and coronary heart disease. *Aust N Z J Med.* 1994;24(1):89 – 91
40. Lewis SJ. Cholesterol and coronary heart disease in women. *Cardiol Clin.* 1998;16(1):9 – 15
41. Castelli WP. Epidemiology of Triglycerides: A View from Framingham. *Am J Cardiol.* 1992;70:3H – 9H
42. Durrington PN. Triglycerides are more important in atherosclerosis than epidemiology has suggested. *Atherosclerosis.* 1998;141:S57 – S62
43. Davignon J, Cohn JS. Triglycerides: a risk factor for coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 1996;124:S57 – S64
44. Buring JE, O' Connor GT, Goldhaber SZ, Rosner B, Herbert PN, Blum CB, Breslow JL, Hennekens CH. Decreased HDL₂ and HDL₃ Cholesterol, Apo A-I and Apo-II, and Increased Risk of Myocardial Infraction. *Circulation.* 1992;85:22 – 29
45. Takeichi S, Yukawa N, Nakajima Y, Osawa M, Saito T, Seto Y, Nakano T, Saniabadi AR, Adachi M, Wang T, Nakajima K. Association of plasma triglyceride-rich lipoprotein remnants with coronary atherosclerosis in cases of sudden cardiac death. *Atherosclerosis.* 1999;142:309 – 315]
46. Manley AF. Cardiovascular implications of smoking: the surgeon general's point of view. *J Health Care Poor Underserved.* 1997;8(3):303 – 310
47. Martys R. Adverse cardiac effects of smoking. *Wien Med Wochenschr.* 1994;144(22-23):556 – 560

48. Feher MD, Rampling MW, Brown J, Robinson R, Richmond W, Cholerton S, Bain BJ, Sever PS. Acute changes in atherogenic and thrombogenic factors with cessation of smoking. *J R Soc Med.* 1990;83(3):146 – 148
49. Veyssier BC. Tobacco smoking and cardiovascular risk. *Rev Med Interne.* 1997;18(9):702 – 708
50. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on cardiovascular system. *Can J Cardiol.* 1998;14(9):1129 – 1139
51. Oalman MC, Strong JP, Tracy RE, Malkom GT. Atherosclerosis in youth: are hypertension and other coronary heart disease risk factors already at work?. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(1):99 – 107
52. Jarrett RJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and coronary heart disease-chicken, egg or neither?. *Diabetologia* 1984;26(2):99 – 102
53. Mykkanen L, Laakso M, Pyorala K. Association of obesity and distribution of obesity with glucose tolerance and cardiovascular risk factors in the elderly. *Int J Obes Relat Metabol Disord.* 1992;16:695 – 704
54. Vanhala MJ, Pitkajarvi TK, Kumpusalo EA, Takala JK. Obesity type and clustering of insulin resistance-associated cardiovascular risk factors in middle-aged men and women. *Int J Obes Relat Metabol Disord.* 1998;22:369 – 374
55. Kubzansky LD, Kawachi I, Weiss ST, Sparrow D. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, physiological, and experimental evidence. *Ann Behav Med* 1998;20:47 – 58
56. Rahe RH. Anxiety and coronary heart disease in midlife. *J Clin Psychiatry.* 1989;50(Suppl):36 – 39
57. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation.* 1994;90:2225 – 2229
58. Farnier M, Davignon J. Current and Future Treatment of Hyperlipidemia: The Role of Statins. *Am J Cardiol.* 1998;82:3J – 10J
59. Plosker GL, McTavish D. Simvastatin. A Reappraisal of its Pharmacology and Therapeutic Efficacy in Hypercholesterolaemia. *Drugs.* 1995;50(2):334 – 363
60. Fears R. Mode of action of lipid-lowering drugs. *Bailliere's Clin Endocrinol Metabol.* 1987;1(3):727 – 753
61. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383 – 89

62. Bradford RH, Shear CL, Chremos A, Dujovne C, Downton M, Franklin F, Gould L, Hesney M, Higgins J, Hurley DP, Langendorfer A, Nash DT, Pool JL, Schnaper H. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study Results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med.* 1991;151:43 – 49
63. AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. *JAMA* 1998;279:1615 – 1622
64. Byington RP, Jukema JW, Salonen J, Pitt B, Bruschke AV., Hoen H, Furberg CD, Mancini GBJ. Reduction in Cardiovascular Events During Pravastatin Therapy. Pooled Analysis of Clinical Events of Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation.* 1995;92:2419 – 2425
65. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop J, Packard CJ for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1301 – 1307
66. Brown AS, Bakker – Arkema R, Yellen L, Henley R, Guthrie R, Campbell CF, Koren M, Woo W, McLain R, Black D. Treating patients with documented atherosclerosis to National Educational Program – Recommended Low-Density-Lipoprotein Cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. *JAAC.* 1998;32:665 – 672
67. Dart A, Jerums G, Nicholson G, d'Emden M, Hamilton – Craig I, Tallis G, Best J, West M, Sullivan D, Bracs P, Black D. A multicenter, double blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1997;80:39 – 44
68. Davidson M, McKenney J, Stein E, Schrott H, Bakker-Arkema R, Fayyad R, Black D, for the Atorvastatin Study Group. Comparison of the one year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1997;79:1475 – 1481
69. Bertolini S, Bittoto Bon G, Campbell LM, Farnier M, Langan J, Mahla G, Pauciullo, Sirtori C, Ergos F, Fayyad R, Nawrocki JW. Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1997;130:191 – 197
70. Miles EA, Calder PC. Modulation of immune function by dietary fatty acids. *Proceed Nutr Soc.* 1998;57:277 – 292
71. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenland West Coast Eskimos. *Acta Med Scand.* 1972;192:85 – 94
72. Bang HO, Dyerberg J, Hjørne N. Composition of food by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand.* 1976;200:69 – 73

73. Connor WE, Connor SL. Diet Atherosclerosis and Fish Oil. *Adv Intern Med.* 1990;35:139-172
74. Sanders TAB. Influence of ω -3 fatty acids on blood lipids. *World Rev Nutr Diet.* 1991;66:358-366
75. Tatò F, Keller C, Wolfram G. Effects of fish oil concentrate on lipoproteins and apolipoproteins in familial combined hyperlipidemia. *Clin Investig.* 1993;71:314-318
76. Simopoulos A. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:438-63
77. Israel DH, Gorlin R. Fish Oils in the Prevention of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:174-185
78. Harris WS. Fish oil and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lip Res.* 1989;30:785-807
79. Scott M, Denke G, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res.* 1990;31:1149 – 1166
80. Harris WS, Connor WE, Illingworth R, Rothrock DW, Foster DM. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res.* 1990;31:1549 – 1558
81. Valdini AF, Glenn MA, Greenblatt L, Steinhardt S. Efficacy of fish oil supplementation for treatment of moderate elevation of serum cholesterol. *J Fam Pract.* 1990;30:55 – 59
82. Dart AM, Riemersma RA, Oliver MF. Effects of Maxepa on serum lipids in hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis.* 1989;80:119 – 124
83. Nozaki S, Matzuzawa Y, Hirano K, Hakai N, Masaharu K, Tarui S. Effects of Purified Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester on Plasma Lipoproteins in Primary Hypercholesterolemia. *Internat J Vit Res.* 1992;62:256 – 260
84. Connor WE, De Francesco CA, Connor SL. N-3 Fatty Acids from Fish Oil. Effects on Plasma Lipoproteins and Hypertriglyceridemic Patients. *Ann N Y Acad Scien*
85. Hau MF, Smelt AHM, Bindels AJGH, Sijbrands EJG, Van der Laarse A, Onkenhout W, Duyvenvoorde W, Princen HMG. Effects of Fish oil on oxidation resistance of VLDL in hyperlipidemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1197 – 1202
86. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris W, Illingworth RD. reduction of plasma lipids and Apolipoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 1985;312:1210 – 1216

87. Zampelas A, Peel AS, Gould BJ, Wright J, Williams CM. 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
88. Saynor R, Gillott T. Changes in blood lipids and fibrinogen with a note on safety in a long term study on the effects of n-3 fatty acids in subjects receiving fish oil supplements and followed for seven years. *Lipids.* 1992;27:533 – 538
89. Connor S, Connor W. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *Am J Clin Nutr.* 1997;66(suppl):1020S – 1031S
90. Albert CM, Hennekens CH, O' Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, Ruskin JN, Manson JAE. Fish consumption and the risk of sudden cardiac death. *JAMA.* 1998;279:23 – 28
91. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension.* 1998;32:710 – 717
92. Goh YK, Jumpsen JA, Ryan EA, Clandinin. Effect of ω 3 fatty acids on plasma lipids, cholesterol and lipoprotein fatty acid content in NIDDM patients. *Diabetologia.* 1997;40:45 – 52
93. Sirtori CR, Crepaldi G, Manzato E, Mancini M, Rivellese A, Paoletti R, Pazzuconi F, Eduardo S. One-year treatment with ethyl esters of n-3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance. Reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDL-C without glycemic alterations. *Atherosclerosis.* 1998;137:419 – 427
94. Nordøy A, Bønnaa KH, Nilsen H, Berge RK, Hansen JB, Ingebretsen OC. Effects of simvastatin and omega-3 on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med.* 1998;243:163 – 170
95. Contacos C, Barter PJ, Sullivan DR. Effect of pravastatin and ω -3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia. *Arterioscl Thromb.* 1993;13:1755 – 1762
96. Woteki CE. Measuring dietary patterns in surveys. *Vital Health Stat.* 1992;27:101-108
97. Buzzard IM, Feucett CL, Jeffery RW, Mc Bane L, Mc Govern P, Baxter JS, Shapine AC, Blackburn GL, Chlebowski RT, Elasho RM, Wynder EL. Monitoring dietary change in low-fat diet intervention study: advantages of using 24-hour dietary recall vs. food records. *J Am Diet Assoc.* 1996;96:574 – 579

ΩΡΑ ΑΦΥΠΝΙΣΗΣ :

(Είναι η συνήθης ;)

Η μέρα αυτή ήταν τυπική ;

Αν όχι γιατί ;

Η διατροφή σας διαφοροποιείται τα σαββατοκύριακα ;

Αν ναι πώς ;

Πόσο αλάτι προσθέτετε στο φαγητό στο τραπέζι ;

Παίρνετε συμπληρώματα βιταμινών ;

Τι είδους και με ποια συχνότητα ;

Υπάρχουν τρόφιμα τα οποία δεν καταναλώνετε ;

Άλλες ασθένειες :

Λιπίδια στο αίμα :

Ημερομηνία :

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

Πόσο χρόνο παρακολουθείται :

Κάπνισμα :

Ατομικό – οικογενειακό ιστορικό :

Διαβήτης :

Υπέρταση (90/ 140):

Αλκοόλ (10 Units / week) :

Κοινωνικό ιστορικό :

Ιστορικό βάρους :

Διεύθυνση :

Τηλέφωνο :

Παρατηρήσεις :

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Τμήμα Διατροφής

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

Εβδομαδιαίο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων

Ημερολόγιο Καταγραφής Τροφίμων

Όνομα.....

Ηλικία.....

Έτος.....

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Τμήμα Διαιτολογίας

Ημερολόγιο Καταγραφής Τροφίμων

Όνομα

Ηλικία.....

Βάρος

I. Οδηγίες για τη συμπλήρωση αυτού του ημερολογίου

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

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

κρέας

χοιρινή μπριζόλα ψητή

τοστ

τοστ με ζαμπόν, τυρί

Μην ξεχάσεις να γράψεις : τα διάφορα 'σνακ' , τα 'τσιμπολογήματα' μεταξύ των γευμάτων , τα ροφήματα (καφέδες κλπ) , τα αναψυκτικά , τις τσιχλές 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% λιπαρά άπαχο κλπ) , αν σοκολατούχο ή αν περιέχει φρούτα (π.χ. γιαούρτι με κομμάτια ροδάκινο)

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

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

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

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

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 μπουτί κοτόπουλο ψητό στο φούρνο) *Προσοχή :* Αν είναι μαγειρεμένο μαζί με κάτι άλλο , π.χ. κοτόπουλο με πατάτες στο φούρνο , γράψε ξεχωριστά για τις πατάτες (βλ. σύνθετα φαγητά)

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

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

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

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

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

Γλυκά - σνακ : Για τα γλυκά (σοκολάτες , μπισκότα , παγωτά κλπ.) και τα σνακ (τυρόπιτες , μπουγάτσες κλπ.) χρησιμοποίησε ως μεζούρα το

φλιτζάνι του τσαγιού , τον αριθμό των κομματιών ή γράψε την τυποποιημένη ποσότητα (π.χ. 1 ξυλάκι παγωτό κρέμα , 1 φλιτζάνι παγωτό παρφέ , $\frac{1}{2}$ πάστα σοκολατίνα , 1 μεγάλη τυρόπιτα , 1 μικρό σακουλάκι πατατάκια)

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

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

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

Παραδείγματα : 1 μέτρια μερίδα μουςακά
 2 κομμάτια παστίτσιο

αλλά αντί για : κοτόπουλο με πατάτες στο φούρνο
γράψε : 1 μεσαίο μπουτί κοτόπουλου στο φούρνο και 5
πατάτες (κομμάτια μεσαίου μεγέθους) φούρνου

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3

Χαρακτηριστικά των ατόμων του δείγματος

ΑΤΟΜΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΗΘΗΚΕ ΣΤΑΤΙΝΗ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΤΙΜΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	ΑΛΛΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ
1.	TC = 219 TG = 153 HDL = 25,8 LDL = 162,6	Αγγειοπλαστική, καρδιακή ανεπάρκεια. νεφρολιθίαση, έμφραγμα μυοκαρδίου,
2.	TC = 214 TC = 191 HDL = 30,7 LDL = 145,1	Στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, κολικοί νεφρού, μυαλγίες
3.	TC = 224 TG = 131 HDL = 66 LDL = 180	Διαβήτης τύπου II, παχυσαρκία έμφραγμα μυοκαρδίου,
4.	TC = 255 TG = 125 HDL = 55 LDL = 175	Διαβήτης τύπου II, νεφρολιθίαση, εγκεφαλικό επεισόδιο
5.	TC = 239 TG = 89 HDL = 63 LDL = 158	Έλκος 12/λου, CAD,
6.	TC = 258 TG = 122 HDL = 26,3 LDL = 207,3	Εγκεφαλικό επεισόδιο
7.	TC = 182 TG = 132 HDL = 25,1 LDL = 130,5	Υπέρταση, στηθάγχη
8.	TC = 227 TG = 112 HDL = 35,1 LDL = 168,9	Αγγειοπλαστική
9.	TC = 272 TG = 116 HDL = 47,5 LDL = 201,3	Έλκος 12/λου, υπέρταση, ηπατίτιδα
10.	TC = 297 TG = 149 HDL = 41,1 LDL = 226,1	Έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο

ΑΤΟΜΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΗΘΗΚΑΝ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΤΙΜΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	ΑΛΛΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ
1.	TC = 165 TG = 229 HDL = 25,9 LDL = 93,3	Διαβήτης τύπου II, νεφρεκτομή. Υπέρταση, παχυσαρκία
2.	TC = 141 TG = 136 HDL = 27 LDL = 86,8	CAD, διπλωπία
3.	TC = 319 TG = 76 HDL = 32,2 LDL = 270,2	Αγγειοπλαστική, έμφραγμα μυοκαρδίου, ξανθελάσματα
4.	TC = 251 TG = 245 HDL = 32,2 LDL = 169,8	Διαβήτης τύπου II, παχυσαρκία
5.	TC = 264 TG = 187 HDL = 33,4 LDL = 193,2	Οξώδης βρογχοκήλη

[illegible]

K-A. Ποῦλια

7038

5225

[illegible]

Υπ.πρ.Βιβλ/κης Χαροκόπειου Παν/μίου.954916

* 7 0 3 8 *



HU

