



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : Αναπληρωτής Καθηγητής ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ

**« Λιπιδαιμική Φυσιογνωμία και Μηχανισμός Ινωδόλυσης
σε Διαβητικούς Τύπου ΙΙ, Στεφανιαίους και Μη Ασθενείς
Μετά από Λιπαρό Γεύμα »**

ΣΤΥΛΙΑΝΗ Α. ΗΡΑΚΛΕΙΑΝΟΥ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2005



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα. Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».



Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

Ημερομηνία αίτησης: 27/06/1997

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. 331^ο/21/10/97

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. **Φούσας Στέφανος**, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Επιβλέπων
2. **Ελισάφ Μωϋσής**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Μέλος
3. **Τσατσούλης Αγαθοκλής**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Μέλος
Ανασυγκροτήθηκε με την Γ.Σ. 399^ο/29-2-2000

1. **Σιδεράς Δημήτριος**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Επιβλέπων
2. **Ελισάφ Μωϋσής**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Μέλος
3. **Τσατσούλης Αγαθοκλής**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Μέλος

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 30-10-1997

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

1. **Σιδεράς Δημήτριος**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Επιβλέπων
2. **Ελισάφ Μωϋσής**, Καθηγητής Παθολογίας, Μέλος
3. **Τσατσούλης Αγαθοκλής**, Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Μέλος
4. **Γουδέβενος Ιωάννης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας, Μέλος
5. **Φιλίππου Γεώργιος**, Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Μέλος
6. **Κατσούρας Χρήστος**, Λέκτορας Καρδιολογίας, Μέλος

Ανασυγκρότηση 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής: Συν. Αριθμ. 542^ο/14-12-2004

1. **Ελισάφ Μωϋσής**, Καθηγητής Παθολογίας, Μέλος
2. **Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος**, Παθολογίας-Νεφρολογίας, Επιβλέπων
3. **Τσατσούλης Αγαθοκλής**, Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Μέλος
4. **Γουδέβενος Ιωάννης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας, Μέλος
5. **Λάμπρος Μιχάλης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Μέλος
6. **Φιλίππου Γεώργιος**, Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Μέλος
7. **Κατσούρας Χρήστος**, Λέκτορας Καρδιολογίας, Μέλος

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής:

Λίαν Καλώς

Ημερομηνία κατάθεσης της Διατριβής:

Ιωάννινα 20/01/2005

Η Γραμματέας της Ιατρικής Σχολής:

Ευαγγελία Τσαγγαλά



... και η ζωή μου είναι μια πορεία
 ... που με οδηγεί σε νέες ανακάλυψεις
 ... και σε νέες προκλήσεις. Η ζωή είναι
 ... μια συνεχής μάχη για την επιβίωση
 ... και για την ευτυχία. Ο άνθρωπος
 ... είναι ένα ζώο που ψάχνει για νόημα
 ... και για σκοπό. Η ζωή είναι
 ... μια πορεία που δεν τελειώνει ποτέ.

... Η ζωή είναι μια πορεία που
 ... δεν τελειώνει ποτέ. Ο άνθρωπος
 ... είναι ένα ζώο που ψάχνει για νόημα
 ... και για σκοπό. Η ζωή είναι
 ... μια πορεία που δεν τελειώνει ποτέ.

... στους γιούς μου ...

... Η ζωή είναι μια πορεία που
 ... δεν τελειώνει ποτέ. Ο άνθρωπος
 ... είναι ένα ζώο που ψάχνει για νόημα
 ... και για σκοπό. Η ζωή είναι
 ... μια πορεία που δεν τελειώνει ποτέ.
 ... Η ζωή είναι μια πορεία που
 ... δεν τελειώνει ποτέ. Ο άνθρωπος
 ... είναι ένα ζώο που ψάχνει για νόημα
 ... και για σκοπό. Η ζωή είναι
 ... μια πορεία που δεν τελειώνει ποτέ.

... Η ζωή είναι μια πορεία που
 ... δεν τελειώνει ποτέ. Ο άνθρωπος
 ... είναι ένα ζώο που ψάχνει για νόημα
 ... και για σκοπό. Η ζωή είναι
 ... μια πορεία που δεν τελειώνει ποτέ.



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί σημαντικό πρόβλημα σε όλο τον κόσμο που προσλαμβάνει χαρακτηριστικά επιδημίας. Περίπου το 80% των θανάτων στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αποδίδεται σε καρδιαγγειακή επιπλοκή. Ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών επιπλοκών στο σακχαρώδη διαβήτη είναι δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερος από εκείνο του γενικού πληθυσμού. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση καρδιαγγειακής θνητότητας στο διαβήτη είναι πολλοί. Ο διαβήτης σχετίζεται με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, διαταραχές της πήκτικότητας του αίματος και διαταραχές της ινωδόλυσης.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονη συζήτηση για τη μεταγευματική κατάσταση (οι άνθρωποι βρίσκονται σε συνεχή μεταγευματική κατάσταση κατά τη διάρκεια του 24 ωρου). Ειδικότερα στο διαβήτη ενδιαφέρον έχουν τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και η σχέση της μεταγευματικής συμπεριφοράς όλων των παραγόντων με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών. Τα ερωτήματα εξακολουθούν να είναι πολλά, όπως εάν η μεταγευματική κατάσταση είναι ανεξάρτητος παράγοντας εμφάνισης αγγειακών επιπλοκών στο διαβήτη, εάν ναι, ποιος είναι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός πρόκλησης βλάβης; Χρειάζεται ειδική αντιμετώπιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας ή της υπερτριγλυκεριδαιμίας;

Σχεδιάστηκε αυτή η μελέτη προκειμένου να συμβάλει στις πιθανές απαντήσεις των ανωτέρω ερωτημάτων. Με τη βοήθεια του διευθυντού της καρδιολογικής κλινικής του Τζανείου Νοσοκομείου κύριο Στέφανο Φούσα τη κατάθεσα ως πρόταση διδακτορικής διατριβής στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, στα πλαίσια ελεύθερης και δημιουργικής ανάπτυξης και εκπόνησης επιστημονικών εργασιών όσων θέλουν να εργαστούν για αυτό το σκοπό, επέτρεψε τη διεξαγωγή και ολοκλήρωση της μελέτης. Η μελέτη εκπονήθηκε στο Πειραιά, στο Τζάνειο Νοσοκομείο υπό την εποπτεία του καθηγητού, κυρίου Δημ. Σιδερά και τους καθηγητές της συμβουλευτικής μου επιτροπής, κύριο Μωυσή Ελισάφ και Αγαθοκλή Τσασσούλη, τους οποίους ευχαριστώ για τις ουσιαστικές παρατηρήσεις, και υποδείξεις κατά τη διάρκεια της μελέτης αυτής.

Ευχαριστώ, ως ελάχιστο δείγμα ευγνωμοσύνης, τον διευθυντή της καρδιολογικής κλινικής του Τζανείου νοσοκομείου, κύριο Στ. Φούσα και τον υπεύθυνο του Διαβητολογικού Κέντρου αναπληρωτή διευθυντή κύριο Ανδρέα Μελιδώνη για τη συνεχή επιστημονική υποστήριξη και παρότρυνση να ολοκληρώσω τη παρούσα μελέτη.



Ευχαριστώ το Βιοχημικό εργαστήριο, ιδιαίτερα τη βιοχημικό Γεωργία Τσιγαρίδα, το Αιματολογικό εργαστήριο, ιδιαίτερα την αιματολόγο Μαρία Ανδρομιδά, του Τζανείου νοσοκομείου για τη προθυμία και την επιπρόσθετη εργασία τους για την ολοκλήρωση της μελέτης μου.

Ευχαριστώ τη διευθύντρια του Ορμονολογικού Εργαστηρίου του Γενικού Κρατικού νοσοκομείου της Νίκαιας, κυρία Ευαγγελία Κωνσταντέλου της οποίας η ανιδιοτελής εργατικότητα και υπευθυνότητα θα μου μείνει αλησμόνητη. Εκφράζω επίσης τις ευχαριστίες μου στη παρασκευάστρια Ελένη Χειλοπούλου που με βοήθησε στη συλλογή των δειγμάτων αίματος.

Ευχαριστώ τον λέκτορα κύριο Δημοσθένη Παναγιωτάκο, βιοστατιστικό, ο οποίος κατέγραψε και επεξεργάστηκε τα δεδομένα της μελέτης.

Επίσης ευχαριστώ τη κυρία Αγγελική Αμφιλοχίου για τη ηλεκτρονική επεξεργασία και μορφοποίηση της Διδακτορικής Διατριβής.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	13
ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΦΥΣΙΟΓΝΩΜΙΑ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	14
1. ΠΟΙΕΣ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΠΗΓΕΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ	14
2. ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	15
3. ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ ΚΑΙ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ	17
4. ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	18
5. ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	19
6. ΕΝΖΥΜΑ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ	21
7. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ HDL	25
8. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ LDL	29
9. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ VLDL	31
10. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ IDL	31
ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΦΥΣΙΟΓΝΩΜΙΑ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	33
LDL ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	37
HDL ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	38
ΤΑ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ	39
LP (A) ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	40
ΛΕΠΤΙΝΗ	41
ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΚΝΣ	43
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ	45
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΙΝΩΔΟΥΣΗΣ	46
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΛΙΠΑΡΟΥ ΓΕΥΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΚΑΜΠΥΛΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ	51
ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ	51
ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΛΙΠΑΙΜΙΑ	54
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	56
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΕΙΝΑΙ ΙΣΟΔΥΝΑΜΟ ΝΟΣΗΜΑ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ..	57
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΣΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II	58
ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ (TG) ΚΑΙ VLDL	61
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ HDL ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ	63
LP(A)	64
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ, LDL ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	65
ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ	67
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	69
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ	73
OFTT (ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΛΙΠΟΥΣ) ΜΕΘΟΔΟΣ	74
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	76
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	77
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	77
ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	91
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	93
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	101
SUMMARY	102
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	103
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	127



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ομοιοστασία του ανθρώπινου οργανισμού ευρίσκεται υπό την εποπτεία συνεχών βιοχημικών και φυσιολογικών εργασιών. Σε οποιαδήποτε μεταβολή προερχόμενη από το εξωτερικό ή το εσωτερικό περιβάλλον ενεργοποιούνται διάφορα συστήματα (π.χ. νευρικό, ενδοκρινικό σύστημα) να απαντήσουν σ' αυτήν την αλλαγή ώστε να εξασφαλισθεί η ομοιοστασία του οργανισμού.

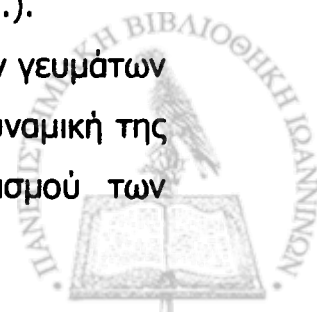
Μια από τις πλέον ενδιαφέρουσες διαδικασίες της ομοιοστασίας του ανθρώπινου οργανισμού είναι η θρέψη (για να επιζήσει, να λειτουργήσει και ν' αναπτυχθεί αλλά και ν' αποθηκεύσει θρεπτικό προϊόντα για τις περιόδους νηστείας). Η διαδικασία των «κατάλληλων» απαντήσεων στην έλλειψη τροφής και στην σίτιση είναι αποτέλεσμα σύνθετων, φυσιολογικών, λειτουργικών μεταβολών.

Μεταβολές στη διαδικασία διατήρησης της ομοιοστασίας της θρέψης μπορεί να οδηγήσουν σε νοσήματα, όπως η καχεξία ή παχυσαρκία ή υπογλυκαιμία ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ακόμη και έλλειψη ανάπτυξης ή εκσεσημασμένη υπερπλασία, όπως η αθηροσκλήρωση των αγγείων.

Οι άνθρωποι, στις ανεπτυγμένες χώρες, όλο και περισσότερο διατελούν σε μία συνεχή μεταγευματική κατάσταση, εάν σκεφτούμε ότι η πέψη για κάθε μικτό γεύμα διαρκεί 6-8 ώρες και εμείς τρώμε το λιγότερο 3 φορές ημερησίως.

Η υπερλιπιδαιμία και η υπεργλυκαιμία είναι ήδη γνωστόν ότι αποτελούν σοβαρούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης και στεφανιαίας νόσου. Όσον αφορά την μεταγευματική υπεργλυκαιμία τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει αρκετές μελέτες που καταδεικνύουν ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και την θνησιμότητα των διαβητικών (MONICA STUDY, DIS STUDY κ.λπ.).

Στην καθ' ημέρα πράξη ο έντονος (λόγω αλλαγής της σύνθεσης των γευμάτων αφού περιέχουν άφθονα λιπαρά) μεταβολισμός των λιπιδίων, η δυναμική της συνεχούς μεταβολής τους στο αίμα και η αδυναμία διαχωρισμού των



ηπατικών και εντερικών λιπιδίων καθιστούν δύσκολη την αντικειμενική εκτίμηση του μεταγευματικού μεταβολισμού των λιπιδίων.

Η μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία, σύμφωνα με μελέτες, φαίνεται ότι είναι παράγοντας κινδύνου για την αθηρωμάτωση και τη στεφανιαία νόσο.

Από την άλλη πλευρά, η συμμετοχή-απάντηση του λιπώδους ιστού, ως ενδοκρινικού οργάνου (παραγωγή της λεπτίνης), και του β-κυττάρου με την έκκριση της ινσουλίνης και της προΐνσουλίνης στη μεταγευματική κατάσταση δεν έχει διευκρινισθεί.

Στην προσπάθεια να κατανοηθεί ο μεταγευματικός μεταβολισμός των λιπιδίων και της γλυκόζης, καθώς και να συσχετισθεί με την στεφανιαία νόσο εκπονήθηκε αυτή η μελέτη. Πιο συγκεκριμένα ελέγχεται αν η αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης του αίματος σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας να εμφανισθεί η στεφανιαία νόσος σε διαβητικούς ασθενείς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, μελετάται η μεταγευματική συμπεριφορά της λεπτίνης, της προΐνσουλίνης και της ινσουλίνης στους διαβητικούς ασθενείς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και γίνεται προσπάθεια ερμηνείας σχέσης των μεταβολών με την μεταγευματική υπεργλυκαιμία.



ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της παρούσης μελέτης είναι να παρακολουθήσουμε πως μεταβάλλονται οι τιμές των λιπιδίων, της γλυκόζης, του ινωδογόνου, της ινσουλίνης, της προΐνσουλίνης και της λεπτίνης σε διάρκεια 8 ωρών μετά την λήψη συγκεκριμένου λιπαρού γεύματος σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη με ή χωρίς στεφανιαία νόσο.

Πιο συγκεκριμένα, ο σκοπός της παρούσης μελέτης είναι να διερευνηθεί εάν οι μεταβολές που λαμβάνουν χώρα μετά από ένα λιπαρό γεύμα (που αυτό είναι συνήθως γεύμα στα ταχυφαγεία, τα εστιατόρια ή και στα προμαγειρευμένα φαγητά που συχνά χρησιμοποιούνται προς ευκολία και στα σπίτια μας) στην γλυκόζη και τα λιπίδια σχετίζονται με την αύξηση της στεφανιαίας νόσου σε άτομα με διαβήτη και μη.



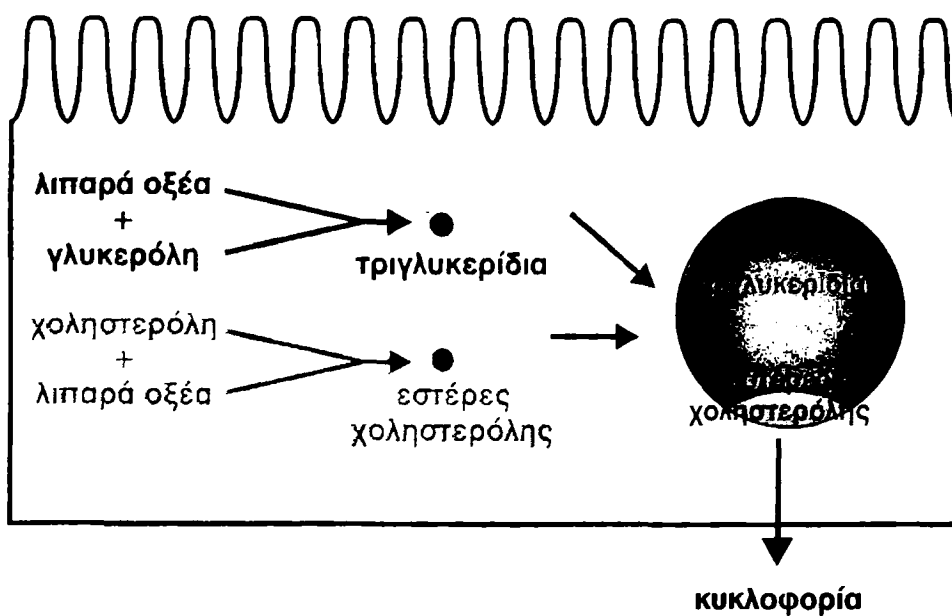
ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΦΥΣΙΟΓΝΩΜΙΑ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

1. Ποιες είναι οι πηγές των λιπιδίων για τον οργανισμό

Όλα τα λιπίδια των λιποπρωτεϊνών προσλαμβάνονται από τις τροφές αλλά παράγονται και ενδογενώς.

Στον εντερικό αυλό τα πεπτικά ένζυμα διασπούν τους εστέρες της χοληστερόλης της τροφής. Η ελεύθερη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα εισέρχονται στα εντερικά κύτταρα όπου η χοληστερόλη επανεστεροποιείται.

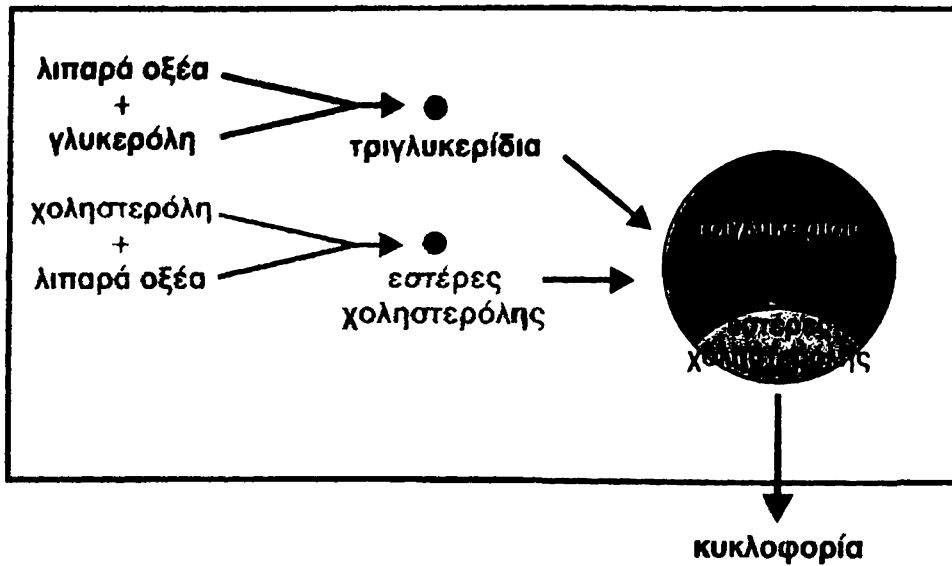
Επίσης, τα πεπτικά ένζυμα διασπούν τα τριγλυκερίδια σε μονο- και διγλυκερίδια και λιπαρά οξέα, τα οποία εισέρχονται μέσα στα εντερικά κύτταρα όπου μετατρέπονται σε τριγλυκερίδια εκ νέου. Τα τριγλυκερίδια και οι εστέρες χοληστερόλης χρησιμοποιούνται για την παραγωγή των εντερικών λιποπρωτεϊνών (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Παραγωγή λιποπρωτεϊνών στα εντερικά κύτταρα.

Στο ήπαρ συντίθενται εστέρες της χοληστερόλης και τριγλυκερίδια που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ηπατικών λιποπρωτεϊνών ως αποθήκη λιπαρών οξέων. Επίσης, στο λιπώδη ιστό συντίθενται τριγλυκερίδια που χρησιμεύουν ως αποθήκη λιπαρών οξέων (Εικόνα 2).



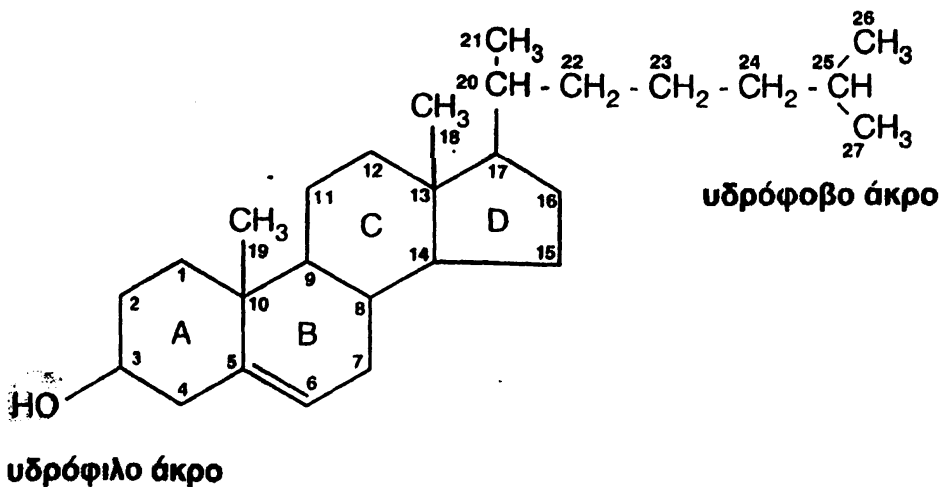


Εικόνα 2. Παραγωγή λιποπρωτεϊνών στα ηπατικά κύτταρα.

2. Χοληστερόλη

Εστέρες χοληστερόλης

Η χοληστερόλη παράγεται μόνο από ζωικά κύτταρα και είναι μια στεροειδής αλκοόλη (στερόλη) που αποτελείται από 4 δακτυλίους και μια πλευρική ανθρακική αλυσίδα. Το υδροξύλιο στη θέση 3 κάνει το άκρο αυτό του μορίου υδρόφιλο.



Σχήμα 1. Ο χημικός τύπος της χοληστερόλης.

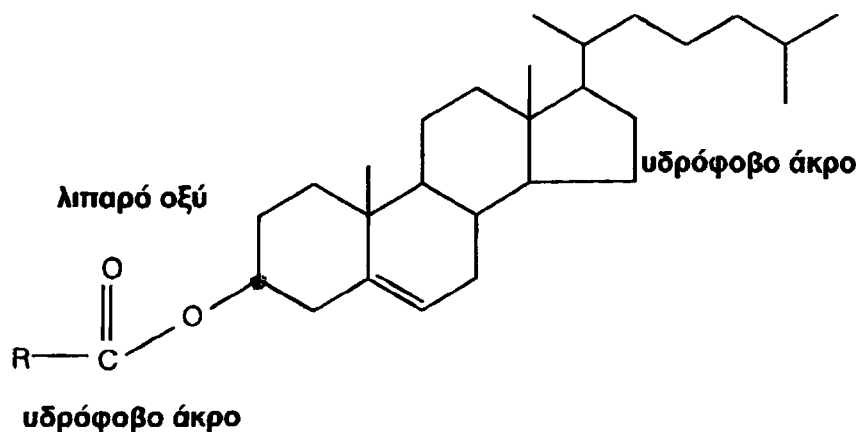
Η χοληστερόλη προσλαμβάνεται με την τροφή, αλλά παράγεται και ενδογενώς από το ακέτυλο – Co A, σε όλα σχεδόν τα κύτταρα, κυρίως τα ηπατικά. Το ακέτυλο – Co A παράγεται από τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και της γλυκόζης.

Η ομοιοστασία της χοληστερόλης κινείται σε στενά όρια, γιατί ενώ όλα σχεδόν τα κύτταρα παράγουν χοληστερόλη, μεταβολίζεται μόνο σε ορισμένα είδη κυττάρων: τα ηπατικά, τα εντερικά, τα κύτταρα των στερεοειδοπαραγωγών ιστών (επινεφρίδια, ωοθήκες, όρχεις και πλακούντας).

Το 30% της τροφικής χοληστερόλης απομακρύνεται με τα κόπρανα

Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη:

1. Για το σχηματισμό των κυτταρικών μεμβρανών.
2. Στο ήπαρ από τη χοληστερόλη παράγονται τα χολικά οξέα, που με τη χολή εκκρίνονται στο έντερο και βοηθούν στην απορρόφηση των λιπιδίων της τροφής.
3. Χρησιμεύει για την παραγωγή λιποπρωτεϊνών.
4. Στους στερεοειδοπαραγωγούς ιστούς είναι πρόδρομο μόριο των γλυκοκορτικοστεροειδών, των αλατοκορτικοειδών, της προγεστερόνης, των ανδρογόνων και οιστρογόνων.
5. Στο δέρμα από την 7-δεϋδροχοληστερόλη, παράγωγο της χοληστερόλης, με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας παράγεται η βιταμίνη D₃.



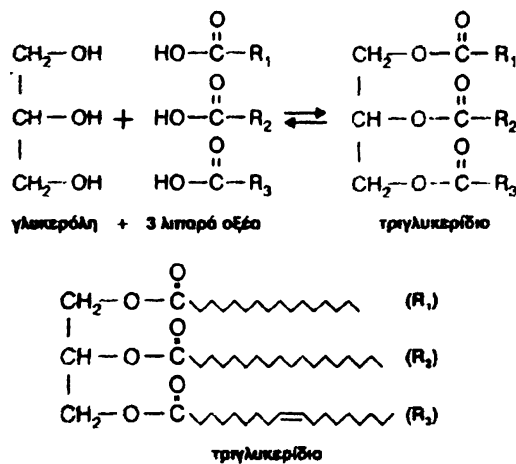
Σχήμα 2. Η σύνδεση με το λιπαρό οξύ κάνει υδρόφοβο και αυτό το άκρο του μορίου.



Οι εστέρες της χοληστερόλης σχηματίζονται με την σύνδεση του οξυγόνου θέσης 3 του μορίου της χοληστερόλης με λιπαρά οξέα (σχήμα 2). Οι εστέρες της χοληστερόλης συγκρατούν την ελεύθερη χοληστερόλη μέσα στον πυρήνα των λιποπρωτεϊνών για τη μεταφορά της στο πλάσμα.

3. Τριγλυκερίδια και λιπαρά οξέα

Τα τριγλυκερίδια αποτελούνται από ένα μόριο γλυκερόλης συνδεδεμένο με τρία μόρια λιπαρών οξέων (σχήμα 3).



Σχήμα 3: Η σύνθεση και οι χημικοί τύποι των τριγλυκεριδίων. Τα λιπαρά οξέα μπορεί να είναι οποιαδήποτε.

Τα τριγλυκερίδια συσσωρεύουν λιπαρά οξέα μέσα στον πυρήνα των λιποπρωτεϊνών και στα κύτταρα, κυρίως στα λιποκύτταρα, που είναι αποθήκη λιπαρών οξέων για τον οργανισμό. Τα λιπαρά οξέα προσλαμβάνονται με τα λιπίδια της τροφής αλλά συντίθενται και ενδογενώς κυρίως στο ήπαρ, στο λιπώδη ιστό και το μαζικό αδέν. Το πρόδρομο μόριο για την παραγωγή τους είναι το ακετυλο-CoA, που παράγεται από τον μεταβολισμό των ίδιων των λιπαρών οξέων και της γλυκόζης.

Τα λιπαρά οξέα του οργανισμού είναι το παλμιτικό, το στεατικό, το παλμιτελαϊκό, το ελαιϊκό και το αραχιδονικό οξύ.

Τα λιπαρά οξέα διακρίνονται σε **κορεσμένα** χωρίς διπλό δεσμό, **μονοακόρεστα** με ένα διπλό δεσμό και **πολυακόρεστα** με δύο ή και περισσότερους διπλούς δεσμούς.



Μια ιδιαίτερη ομάδα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, **τα ω-3 λιπαρά οξέα**, είναι τα ιχθυέλαια που δρουν στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών.

Τα φωσφολιπίδια περιέχουν ένα μόριο γλυκερόλης, στο οποίο είναι συνδεδεμένα δύο λιπαρά οξέα ένα φωσφορικό οξύ και μια αλκοόλη (χολίνη, αιθανολαμίνη κ.λ.π.)

Τα πιο κοινά φωσφολιπίδια στον οργανισμό είναι η φωσφατιδοχολίνη ή λεκιθίνη, η σφιγγομυελίνη και η λυσολεκιθίνη.

Είναι δομικά συστατικά του περιβλήματος των λιποπρωτεϊνών, ενώ παρέχουν λιπαρά οξέα για την εστεροποίηση της χοληστερόλης.

4. Λιποπρωτεΐνες

Είναι μεταφορείς της χοληστερόλης μέσα στο σώμα (η χοληστερόλη είναι αδιάλυτη στο ύδωρ και το αίμα) σε κάθε κύτταρο προκειμένου να χρησιμοποιηθεί κατάλληλα.

Οι λιποπρωτεΐνες περιέχουν φωσφολιπίδια, ελεύθερη χοληστερόλη και απολιποπρωτεΐνες στο περίβλημά τους και εστέρες χοληστερόλης και τριγλυκερίδια στον πυρήνα τους. Εκείνο που διαφέρει στην κάθε κατηγορία λιποπρωτεϊνών είναι η σχετική αναλογία των λιπιδίων στον πυρήνα τους και το είδος των απολιποπρωτεϊνών στο περίβλημα.

Οι λιποπρωτεΐνες με βάση τη πυκνότητά τους και το μέγεθός τους διακρίνονται:

α) **Χυλομικρά** σωματίδια με μεγάλο μέγεθος και τη μικρότερη πυκνότητα.

β) **Υπολείμματα χυλομικρών**: προϊόντα μεταβολισμού των χυλομικρών.

Είναι μικρότερα και πυκνότερα των χυλομικρών.

γ) **Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL)** μικρότερα σε μέγεθος αλλά πυκνότερα σε λιπίδια σε σχέση με τα χυλομικρά.

δ) **Οι ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL) ή υπολείμματα VLDL** προϊόντα μεταβολισμού των VLDL.

ε) **Χαμηλής πυκνότητας (LDL)** προϊόντα μεταβολισμού των IDL.

στ) **Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL)** σωματίδια με τη μεγαλύτερη πυκνότητα και το μικρότερο μέγεθος.



ζ) **Λιποπρωτεΐνη (α)** περιέχει ένα σωματίδιο LDL και ένα μόριο της αποπρωτεΐνης (α) και έχει μέγεθος και δομή ίδια περίπου με τη LDL.

Η πυκνότητα κάθε σωματιδίου καθορίζεται από την αναλογία της μάζας της πρωτεΐνης προς τη μάζα των λιπιδίων.

Πρακτικά, όσο περισσότερα λιπίδια περιέχει μια λιποπρωτεΐνη τόσο μικρότερη είναι η πυκνότητά της και μεγαλύτερο το μέγεθός της.

Οι λιποπρωτεΐνες, εκτός από τα χυλομικρά είναι φορτισμένα σωματίδια. Ανάλογα με το φορτίο τους κατά την ηλεκτροφόρηση διαχωρίζονται σε τρεις ζώνες.

α) **Την προ Β** όπου κινούνται οι VLDL και μερικές IDL (προ-β-λιποπρωτεΐνες).

β) **Την Β**, όπου κινούνται οι LDL και οι υπόλοιπες IDL (β-λιποπρωτεΐνες).

γ) **Την α** όπου κινούνται οι HDL.

δ) **Τα χυλομικρά** δεν μετακινούνται.

Σε φυσιολογικό μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών μετά από 12ωρη νηστεία τα χυλομικρά και τα υπολείμματά τους δεν υπάρχουν στο πλάσμα (έχουν χρόνο ημίσειας ζωής μερικά λεπτά). Ο χρόνος ημίσειας ζωής των VLDL είναι λίγες ώρες, ενώ την LDL και HDL λίγες ημέρες.

5. Απολιποπρωτεΐνες

Οι κύριες απολιποπρωτεΐνες ανήκουν σε πέντε κατηγορίες:

1. **apo A:** apoA_I, apoA_{II}, apoA_{IV}. Παράγονται στο ήπαρ και το έντερο.
2. **apo B:** Apo B₁₀₀ παράγεται στο ήπαρ και apo B₄₈ παράγεται στο έντερο.
3. **apo C:** apoC_I, apoC_{II}, apoC_{III}. Παράγονται στο ήπαρ και το έντερο.
4. **apo E:** παράγεται σχεδόν σε όλους τους ιστούς, σε μεγάλες όμως ποσότητες στο ήπαρ, το έντερο, τον εγκέφαλο και τα μακροφάγα.
5. **apo (α):** παράγεται στο ήπαρ.

Η κατανομή των αποπρωτεϊνών στις λιποπρωτεΐνες εξαρτάται από:

- α) Τη θέση παραγωγής των πρωτεϊνών και των λιποπρωτεϊνών.
- β) Το στάδιο μεταβολισμού τους.



Λειτουργίες των απολιποπρωτεϊνών

1. Όλες προσδίδουν υδατοδιαλυτότητα και σταθερότητα στα σωματίδια των λιποπρωτεϊνών, απαραίτητες για τη μεταφορά τους στο πλάσμα.
2. Οι απολιποπρωτεΐνες είναι απαραίτητες για τη σύνθεση των λιποπρωτεϊνών. Η apoA₁ είναι η κύρια πρωτεΐνη της HDL. Είναι αναγκαία για την παραγωγή και τη λειτουργία της.²⁻⁴

Η apoB₁₀₀ και apoB₄₈ είναι απαραίτητες για τη σύνθεση των VLDL και χυλομικρών αντίστοιχα.

Η apoB₁₀₀ είναι σχεδόν η μόνη πρωτεΐνη των LDL.⁵⁻⁷

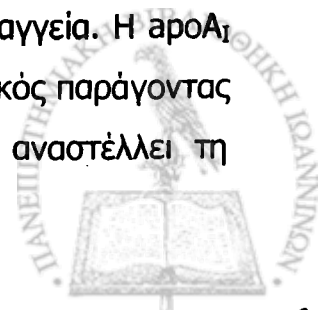
3. Μερικές απολιποπρωτεΐνες δρουν ως συνένζυμα (ενεργοποιητές) ή αναστολείς των ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Η apoA₁ είναι συνένζυμο της LCAT (lecithin – cholesterol acetyltransferase – Ακυλοτρανσφεράση λεκιθίνης – χοληστερόλης) που εστεροποιεί τη χοληστερόλη στο σωματίδιο HDL.

Η apoC_{II} είναι συνένζυμο της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) το ένζυμο που διασπά τα τριγλυκερίδια των χυλομικρών, των VLDL και των υπολειμμάτων.⁸⁻¹⁰

4. Ορισμένες απολιποπρωτεΐνες είναι αναγκαίες για την ίδια τη λειτουργία των λιποπρωτεϊνών. Η κύρια λειτουργία της HDL είναι η μεταφορά της χοληστερόλης από τα περιφερικά προς τα ηπατικά κύτταρα. Είναι η λεγόμενη αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης από τα περιφερικά προς τα ηπατικά κύτταρα. Η apoA_I στο σωματίδιο της HDL δημιουργεί τις κατάλληλες συνθήκες για τη μεταφορά της χοληστερόλης από την κυτταρική μεμβράνη προς την HDL¹¹.

Η αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης είναι η βασική αντιαθηρωματική δράση της HDL, γιατί η HDL προσλαμβάνει χοληστερόλη από τα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος και την αθηρωματική πλάκα¹². Ανάλογες λειτουργίες στο σωματίδιο της HDL επιτελούν και οι apo A_{II}, apoA_{III} και η apoE^{13,14}.

5. Μερικές αποπρωτεΐνες έχουν προστατευτικές δράσεις στα αγγεία. Η apoA_I σταθεροποιεί την προστακυκλίνη που είναι αγγειοδιασταλτικός παράγοντας και συμμετέχει στο μηχανισμό ινωδόλυσης¹⁵. Η apo E αναστέλλει τη



συσσώρευση των αιμοπεταλίων του αρτηριακού τοιχώματος και την οξειδωση των λιποπρωτεϊνών, διαδικασίες που προάγουν την αθηρογένεση¹⁶.

6. Η apoE έχει γενικότερες σημαντικές δράσεις για τον οργανισμό¹⁷. Επιδρά στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και την έκκριση κυτοκινών, συμμετέχει στη διαδικασία επούλωσης των νεύρων μετά από βλάβη¹⁸ και φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των νευρικών κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα^{19,20}.

6. Ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών

α) Ένζυμα που δρουν ενδαγγειακά.

α.1. Λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL)²¹⁻²⁴. Παράγεται σε όλους τους ιστούς αλλά σε μεγάλες ποσότητες στους σκελετικούς μυς, στο λιπώδη ιστό, το μυοκάρδιο και το μαστό, στη συνέχεια συνδέεται με τις πρωτεογλυκάνες στην επιφάνεια του ενδοθηλίου.

Οι κύριοι παράγοντες που ρυθμίζουν τη δραστηριότητά της είναι:

η ινσουλίνη που διεγείρει την παραγωγή και τη δραστηριότητα

τα λιπαρά οξέα που αναστέλλουν άμεσα τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, εμποδίζουν τη σύνδεση και την ενεργοποίησή της από την apoC_{II} και την αποδεσμεύουν από το ενδοθήλιο με συνέπεια την αποδόμησή της.

Οι δράσεις της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης

1. Διάσπαση ενδαγγειακά των τριγλυκεριδίων των χυλομικρών και των VLDL σε μονογλυκερίδια και ελεύθερα λιπαρά οξέα.
2. Παραγωγή επιφανειακών υπολειμμάτων (φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη) που συμμετέχουν έμμεσα στο σχηματισμό της σφαιρικής HDL και στην παραγωγή προ β-HDL.
3. Συμμετοχή στην πρόσληψη των υπολειμμάτων από τους ηπατικούς υποδοχείς.



α.2. Ηπατική λιπάση²⁵⁻²⁷

Παράγεται στο ήπαρ και παραμένει συνδεδεμένη στην επιφάνεια του ενδοθηλίου των ηπατικών κολποειδών και στους χώρους του Disse. Δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης έχει περιγραφεί ακόμα στα επινεφρίδια και τις ωοθήκες.

Οι δράσεις της ηπατικής λιπάσης

- Διάσπαση των τριγλυκεριδίων των υπολειμμάτων χυλομικρών και IDL και προαγωγή της παραγωγής της LDL.
- Διάσπαση των τριγλυκεριδίων και των φωσφολιπιδίων της HDL₂, μετατροπή σε HDL₃ και ταυτόχρονα παραγωγή της προ-β-HDL.
- Διευκόλυνση της πρόσληψης των υπολειμμάτων χυλομικρών και των IDL από τους ηπατικούς υποδοχείς τους.

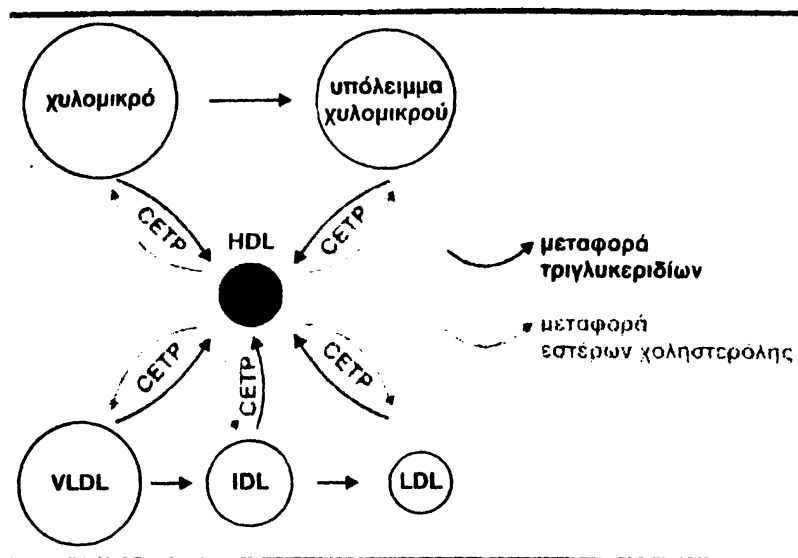
α. 3. Η πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP – cholesterol estertransfer protein)²⁸⁻³¹

Παράγεται κυρίως στο ήπαρ, στο σπλήνα, το λιπώδη ιστό και το λεπτό έντερο. Η κύρια δράση της CETP είναι η ανταλλαγή εστέρων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων μεταξύ της HDL και όλων των άλλων λιποπρωτεϊνών.

Οι δράσεις της CETP και της ηπατικής λιπάσης (Σχήμα 4) καθορίζουν σημαντικά τη σύνθεση της HDL, αυξάνουν την παραγωγή της προ-β-HDL και ενισχύουν την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης.

Η οικογενής έλλειψη του ενζύμου CETP συνοδεύεται από πολύ υψηλά επίπεδα πλάσματος της HDL χοληστερόλης και μακροζωία.





Σχήμα 4. Η κύρια δράση της CETP, η ανταλλαγή εστέρων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων μεταξύ της HDL και όλων των άλλων λιποπρωτεϊνών

α.4. Πρωτεΐνη μεταφοράς φωσφολιπιδίων (Phospholipid Transfer Protein - PLTP)³²⁻³⁴

- Παράγεται στο πάγκρεας, το μυοκάρδιο, το ήπαρ, τους πνεύμονες και αλλού.
- Κύρια δράση της είναι η μεταφορά φωσφολιπιδίων και χοληστερόλης από πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες στην HDL αλλά και μεταξύ των κλασμάτων της HDL.
- Διασπά την HDL₃ σε προ-β-HDL και μικρά σωματίδια που στη συνέχεια συνενώνονται σε μεγαλύτερα με ταυτόχρονη παραγωγή προ-β-HDL.

α.5. Η λεκιθινο-χοληστερολο-ακυλοτρανσφεράση (Lecithin - Cholesterol Acyl Transferase - LCAT)^{35,36}

Παράγεται στο ήπαρ και στο πλάσμα κυκλοφορεί συνδεδεμένη κυρίως με την HDL και σε μικρότερα ποσά με VLDL, IDL, LDL. Ενεργοποιείται από την apo A₁. Κύρια δράση της LCAT είναι η εστεροποίηση της ελεύθερης χοληστερόλης που προσλαμβάνει η HDL, από τις άλλες λιποπρωτεΐνες, με λιπαρά οξέα από τα φωσφολιπίδια της HDL. Η δράση της LCAT κρατάει συνεχώς ενεργό το μηχανισμό της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης.

β. Ένζυμα που δρουν ενδοκυττάρια



β.1. Η μικροσωμική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων (Microsomal Triglyceride transfer Protein - MTP)^{37,38}

Στα ηπατικά κύτταρα συνδέει την apoB₁₀₀ με τριγλυκερίδια και χοληστερόλη για την παραγωγή VLDL. Στα εντερικά κύτταρα συνδέει apoB₄₈ με τα τριγλυκερίδια για παραγωγή χυλομικρών.

β.2. Η ακυλοτρανσφεράση της χοληστερόλης (Acyl-CoA-cholesterol-Acyl-Transferase - ACAT)³⁹

Υπάρχει σε όλους τους ιστούς και εστεροποιεί ενδοκυττάρια την ελεύθερη χοληστερόλη με λιπαρά οξέα. Η δραστηριότητά της αυξάνεται με την αύξηση της ενδοκυττάριας χοληστερόλης.

β.3. Η ορμονοευαίσθητη λιπάση^{40,41}

Διασπά τα τριγλυκερίδια του λιπώδους ιστού και απελευθερώνει λιπαρά οξέα για τις ανάγκες του μεταβολισμού. Η ινσουλίνη καταστέλλει τη δράση της, ενώ οι κατεχολαμίνες, η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος (ACTH), και η γλυκαγόνη διεγείρουν τη λιπόλυση.

β.4. Η πρωτεΐνη διέγερσης της ακυλίωσης (Acylation stimulating Protein - ASP)⁴²

Αυτό το ένζυμο εστεροποιεί τα λιπαρά οξέα στο λιπώδη ιστό για την παραγωγή τριγλυκεριδίων.

β.5. Η όξινη λιπάση των λυσοσωμάτων⁴³

Διασπά τους εστέρες της χοληστερόλης της LDL όταν εισέρχονται στο κύτταρο και ελευθερώνει χοληστερόλη για τις ανάγκες του κυττάρου.

Μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών

Μεταβολισμός χυλομικρών⁴⁴⁻⁴⁹: Ο εξωγενής δρόμος μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών.

Τα χυλομικρά (το 90% των λιπιδίων τους είναι τριγλυκερίδια) παράγονται στο έντερο από τα λίπη των τροφών. Ανάλογα με τα λιπαρά οξέα που περιέχουν, είτε περνούν αμέσως στην κυκλοφορία είτε εισέρχονται πρώτα στη λέμφο και μετά στη συστηματική κυκλοφορία.



Περιέχουν πρωτεΐνες που είναι η apoB_{48} , $\text{apoA}_{1,II}$ λίγες apoC_I , C_{II} , C_{III} και η apoE .

Στην κυκλοφορία τα χυλομικρά μεταβολίζονται γρήγορα, σε μερικά λεπτά.

- Τα τριγλυκερίδια τους διασπώνται από την λιποπρωτεϊνική λιπάση και τα ελεύθερα οξέα που απελευθερώνονται, εισέρχονται στα κύτταρα.
- Αποδίδουν τριγλυκερίδια στην HDL και προσλαμβάνουν εστέρες της χοληστερόλης από την HDL, με την πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP).
- Αποδίδουν apoA στην HDL και από την HDL προσλαμβάνουν apo-C_{II} (που ενεργοποιεί την λιποπρωτεϊνική λιπάση) και apo-E (για τον καταβολισμό των υπολειμμάτων τους από τους υποδοχείς).

Τα παραγόμενα σωματίδια είναι τα υπολείμματα χυλομικρών τα οποία:

- Περιέχουν λιγότερα τριγλυκερίδια από τα αρχικά χυλομικρά και είναι σχετικά εμπλουτισμένα με εστέρες χοληστερόλης από την HDL.
- Περιέχουν apo-B_{48} , όπως και τα χυλομικρά, αλλά περισσότερη apo E που προσέλαβαν από την HDL, ενώ η apo C αφού ολοκληρωθεί η διάσπαση των τριγλυκεριδίων τους επιστρέφουν στην HDL.
- Μέσω της apo E τα υπολείμματα χυλομικρών συνδέονται με τους ηπατικούς υποδοχείς τους, τον υποδοχέα στην LDL και τον υποδοχέα των υπολειμμάτων, ενδοκυτταρώνονται και αποδίδουν στα ηπατικά κύτταρα εστέρες χοληστερόλης και όσα τριγλυκερίδια δεν διασπάστηκαν από την λιποπρωτεϊνική λιπάση. Κατευθύνονται στα λυσοσώματα όπου τα λιπίδια αποδομούνται σε λιπαρά οξέα, ελεύθερη χοληστερόλη και φωσφολιπίδια, ενώ οι πρωτεΐνες διασπώνται σε αμινοξέα.

7. Μεταβολισμός της HDL⁵⁰⁻⁵³

Τα πρόδρομα συστατικά της HDL παράγονται στο ήπαρ και το έντερο με τρεις μορφές:

- α) μικρά σφαιρικά σωματίδια (περιέχουν λίγους εστέρες, χοληστερόλη και τριγλυκερίδια και αποπρωτεΐνες).
- β) δισκοειδή σωματίδια που περιέχουν φωσφολιπίδια και apoA_1 .
- γ) ως apo A_1 με ελάχιστα φωσφολιπίδια.



Τα δύο τελευταία είδη σωματιδίων είναι οι προ-β-HDL.

Μόλις εισέλθουν στην κυκλοφορία προσλαμβάνουν φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη από τα χυλομικρά, τις VLDL, τα υπολείμματα τους και από τα περιφερικά κύτταρα.

Με τη συνεχή εστεροποίηση της χοληστερόλης πάνω στο σωματίδιο της HDL (με την παρουσία της LCAT) παράγονται 4 κλάσματα HDL:

HDL₄ σωματίδιο με λίγους εστέρες χοληστερόλης.

HDL₃ με περισσότερους εστέρες χοληστερόλης μεγαλύτερου μεγέθους.

HDL₂ ακόμη μεγαλύτερου μεγέθους και με περισσότερη χοληστερόλη και

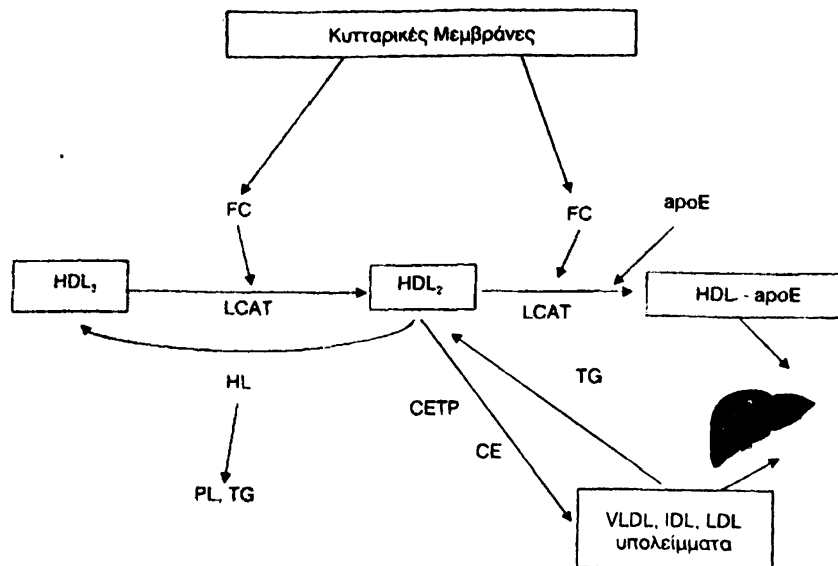
HDL₁ το μεγαλύτερο και ελαφρότερο σωματίδιο HDL.

Τα 2/3 της HDL είναι HDL₃ και το 1/3 HDL₂. Η προ-β-HDL είναι μόνο το 4-8% της συνολικής HDL.

- Οι εστέρες χοληστερόλης που παράγονται πάνω στο σωματίδιο HDL με τη LCAT μεταφέρονται στις VLDL, IDL, LDL και στα υπολείμματα των χυλομικρών με τη δράση της CETP. Οι IDL, οι LDL και τα υπολείμματα των χυλομικρών προσλαμβάνονται από τους ηπατικούς υποδοχείς και απομακρύνονται από την κυκλοφορία.
- Ταυτόχρονα η CETP μεταφέρει τριγλυκερίδια από τα χυλομικρά, τις VLDL, IDL και LDL στην HDL. Τα τριγλυκερίδια και τα φωσφολιπίδια της HDL διασπώνται από την ηπατική λιπάση.

Η αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης θεωρείται ο βασικός αντι-αθηρωματικός μηχανισμός του οργανισμού (σχήμα 5).





Σχήμα 5: Αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης (LCAT: Lecithin cholesterol acyltransferase, CEPT: Cholesterol Ester Transfer Protein, CE: Εστέρες χοληστερόλης, TG: τριγλυκερίδια, FC:Ελεύθερη χοληστερόλη, PL: Φωσφολιπίδια).

Η HDL απομακρύνει την χοληστερόλη από τα μακροφάγα του αρτηριακού τοιχώματος, εμποδίζοντας έτσι τη μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα, που είναι από τα κύρια στοιχεία της αθηρωματικής πλάκας^{54,55}.

Λειτουργίες της HDL⁵⁶⁻⁶²

- α) Προστατεύει τα αγγεία από την αθηρωμάτωση με την αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης.
- β) Προμηθεύει με χοληστερόλη τα επινεφρίδια, τις ωθήκες και τους όρχεις για την παραγωγή στεροειδών ορμονών.
- γ) Παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό όλων των άλλων λιποπρωτεϊνών με την ανταλλαγή λιπιδίων και απολιποπρωτεϊνών.
- δ) Εμποδίζει την οξείδωση της LDL, μέσω της παραοξονάσης (αντιοξειδωτικό ένζυμο) που είναι συνδεδεμένη με την apo A₁ πάνω στο σωματίδιο HDL.
- ε) Εμποδίζει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και αυξάνει την αντιπηκτική δράση των πρωτεϊνών C και S, μειώνοντας έτσι το θρομβωτικό παράγοντα στη πρόκληση των στεφανιαίων συμβαμάτων.

στ) Αυξάνει την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και της προστακυκλίνης, αγγειοδιασταλτικών παραγόντων που εκκρίνονται από το ενδοθήλιο.

Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της HDL

- 1) **Το φύλο.** Οι γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα HDL σε όλες τις ηλικίες από τους άνδρες⁶³.
- 2) **Βάρος σώματος.** Το αυξημένο σωματικό βάρος προκαλεί ελάττωση της HDL χοληστερόλης και της apo A₁ και η απώλεια βάρους τις αυξάνει^{64,65}.
- 3) **Το κάπνισμα.** Ελαττώνει την HDL και την apo-A₁ και η διακοπή του τις αυξάνει.
- 4) **Η τακτική άσκηση.** Αυξάνει την HDL.
- 5) Η αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπών και χοληστερόλης αυξάνουν την HDL και apo-A₁, ενώ η αντικατάστασή τους με πολυακόρεστα λίπη ή υδατάνθρακες τις μειώνει. Η αντικατάσταση των κεκορεσμένων λιπών με μονοακόρεστα λίπη (όπως το ελαιόλαδο) δεν μειώνει την HDL^{66,67}.
- 6) Η λήψη οιστρογόνων αυξάνει την HDL και apo-A₁, ενώ η προγεστερόνη την ελαττώνει⁶⁸.
- 7) Το αλκοόλ αυξάνει την HDL και η διακοπή του τη μειώνει.⁶⁹
- 8) Η ηλικία. Σε μερικές μελέτες φάνηκε αύξηση της HDL με την ηλικία.⁷⁰
- 9) Γενετικοί παράγοντες.
- 10) Διαταραχές στη δραστηριότητα των ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της HDL. Αύξηση της ηπατικής λιπάσης οδηγεί σε αυξημένη διάσπαση των τριγλυκεριδίων και φωσφολιπιδίων και ελάττωση της HDL. Αύξηση της CETP αυξάνει τη μεταφορά εστέρων χοληστερόλης προς την HDL και την αυξάνει⁷¹.



8. Μεταβολισμός της LDL

Η LDL παράγεται από το μεταβολισμό της IDL. Η LDL περιέχει στον πυρήνα της σχεδόν μόνο εστέρες χοληστερόλης και μόνο apo B₁₀₀ (ένα μόριο ανά σωματίδιο LDL).

Η LDL καταβολίζεται μέσω του υποδοχέα της, που εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα. Το σύμπλεγμα υποδοχέα – LDL ενδοκυτταρώνεται και αποδίδεται χοληστερόλη στα κύτταρα. Η LDL μεταφέρει το 70% της χοληστερόλης του αίματος. Ένα ποσοστό της LDL καταβολίζεται από τους ιστούς με άλλους, ασαφείς μηχανισμούς, ανεξάρτητους από τον υποδοχέα. Η μετατροπή των VLDL σε IDL και των IDL σε LDL είναι ενδογενής δρόμος μεταβολισμού γιατί τα λιπίδια των VLDL προέρχονται από ενδογενή παραγωγή στο ήπαρ.

Μέσα στα όρια των πυκνοτήτων της LDL (1,019 – 1,063 g/ml) μπορεί να χωριστεί με υπερφυγοκέντρηση του ορού διάφορα κλάσματα. Συνήθως διαχωρίζονται τρία LDL₁ – LDL₃ ή πέντε LDL₁ – LDL₅ με λίγο διαφορετική πυκνότητα το καθένα⁷²⁻⁷⁴.

Ο διαχωρισμός των ατόμων του γενικού πληθυσμού βάσει της πυκνότητας την LDL αποκαλύπτει 2 φαινότυπους⁷⁵.

Φαινότυπο Α: το μεγαλύτερο ποσοστό των LDL είναι μεγάλες και ελαφρές επειδή περιέχουν πολλούς εστέρες χοληστερόλης με μέγεθος > 25,5 nm και πυκνότητα 1,019 – 1,03 g/ml.

Φαινότυπο Β: όπου το μεγαλύτερο ποσοστό των LDL είναι μικρές και πυκνές με λίγους εστέρες χοληστερόλης με μέγεθος < 25,5 nm και πυκνότητα 1,04 – 1,063 g/ml.

Κατ' άλλους υπάρχει και **ενδιάμεσος φαινότυπος** με συχνότερο μέγεθος της LDL 25,2 – 25,5 nm και πυκνότητα 1,03 – 1,04 g/ml.

Ποια κλινική σημασία έχουν τα κλάσματα της LDL;

Οι μικρότερες και πυκνότερες LDL έχουν ισχυρότερη αθηρογόνο δράση διότι:

- Έχουν μικρότερη συγγένεια για τον υποδοχέα της LDL και συσσωρεύονται στο πλάσμα⁷⁶.
- Οξειδώνονται ευκολότερα (οι οξειδωμένες LDL προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα του αρτηριακού τοιχώματος).^{77,78}



- Εισέρχονται ευκολότερα στο αρτηριακό τοίχωμα, συνδέονται με αυξημένη συγγένεια με τις πρωτεογλυκάνες του χιτώνα των αρτηριών και δεν μπορούν να επανέλθουν στην κυκλοφορία⁷⁹.
- Το ποσοστό τους είναι αυξημένο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο^{80,81}.

Οι παράγοντες που καθορίζουν το μέγεθος και την πυκνότητα σε κάθε άτομο είναι:

α) **ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ:** υπάρχουν ενδείξεις ότι η πυκνότητα των LDL είναι γενετικώς καθορισμένη.

β) **ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ,** κυρίως τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα⁸².

Οξειδωση της LDL

Όταν η LDL εισέρχεται στον έσω χιτώνα των αρτηριών, ένζυμα (υπεροξειδάσες ή λιποξυγενάσες) που παράγονται από τα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος οξειδώνουν τα ακόρεστα λιπαρά οξέα των φωσφολιπιδίων στο σωματίδιο της LDL και τη μετατρέπουν σε οξειδωμένη LDL⁸³.

Από την οξειδωση παράγονται αλδεΐδες και κετόνες που συνδέονται με την apo-B της LDL και τροποποιούν τη δομή της^{84,85}. Η τροποποιημένη apo-B δεν αναγνωρίζεται από τον υποδοχέα της LDL αλλά συνδέεται με τους υποδοχείς «καθαριστές» των μακροφάγων που μετατρέπονται σε **αφρώδη κύτταρα**, κύτταρα γεμάτα εστέρες χοληστερόλης. Τα αφρώδη κύτταρα θεωρούνται βασικά στοιχεία της αθηρωματικής πλάκας⁸⁶.

Παράγοντες που καθορίζουν την οξειδωση της LDL είναι η παρουσία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην LDL, η ποσότητα των αντιοξειδωτικών (βιταμίνη E, καροτινοειδή) στο πλάσμα ή πάνω στο σωματίδιο της LDL, η ελαττωμένη συγκέντρωση της HDL⁸³ και παράγοντες που επηρεάζουν το χρόνο παραμονής της LDL στον έσω χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος.⁸⁷

Ποια είναι η κλινική σημασία της οξειδωσης της LDL;

Ο κύριος φορέας της χοληστερόλης στο αίμα είναι η LDL. Τα μακροφάγα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος διαθέτουν υποδοχείς «καθαριστές» που



αναγνωρίζουν την τροποποιημένη apo B και προσλαμβάνουν την οξειδωμένη LDL.

Η οξειδωμένη LDL έχει πολλές δράσεις στο αρτηριακό τοίχωμα που βοηθούν στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας^{83,88}.

Η θεωρία της οξειδωμένης LDL δεν επιβεβαιώνεται πάντα από κλινικά ή και πειραματικά δεδομένα. Παραμένει «υπόθεση». Η οξείδωση της LDL και των υποδοχέων «καθαριστών» έδωσε την πιθανότερη αιτιολογική σχέση ανάμεσα στην υπερχοληστερολαιμία και την αθηρωμάτωση.

9. Μεταβολισμός της VLDL^{44,89-92}

Η μετατροπή της VLDL σε IDL και LDL είναι ο ενδογενής δρόμος μεταβολισμού, γιατί τα λιπίδια της VLDL προέρχεται από ενδογενή παραγωγή στο ήπαρ.

Η VLDL παράγεται στο ήπαρ από τα ενδοηπατικά παραγόμενα τριγλυκερίδια (κατά 65%) και εστέρες χοληστερόλης (κατά 15%). Περιέχει apoB₁₀₀, λίγες apoC, apoA, apoE. Κάθε σωματίδιο VLDL περιέχει ένα μόριο apoB₁₀₀.

Στην κυκλοφορία αρχίζει ο μεταβολισμός των VLDL, όπου τα τριγλυκερίδιά τους διασπώνται σε μονογλυκερίδια και λιπαρά οξέα (από την LPL), αποδίδονται τριγλυκερίδια στην HDL και προσλαμβάνονται εστέρες χοληστερόλης από την HDL (μέσω CETP). Επίσης, από την HDL λαμβάνουν apo C (για την ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης) και apo E (για τον καταβολισμό των υπολειμμάτων τους από τους υποδοχείς).

10. Μεταβολισμός της IDL

Η IDL

- Έχει χάσει πολλά τριγλυκερίδια των VLDL και έχει εμπλουτισθεί σε εστέρες χοληστερόλης από την HDL με την CETP.
- Από πρωτεΐνες περιέχει apoB₁₀₀, περισσότερη apo E (που προσλαμβάνει από την HDL), ενώ χάνει apo C που επιστρέφει στην HDL.



Το 50% περίπου της IDL προσλαμβάνεται από τους ηπατικούς υποδοχείς, ενδοκυτταρώνεται και αποδίδει τα τριγλυκερίδια που της απέμεινε και εστέρες της χοληστερόλης.

Το υπόλοιπο 50% της IDL μεταβολίζεται περαιτέρω στην κυκλοφορία.

- Καθώς η IDL διέρχεται από το ήπαρ, η ηπατική λιπάση διασπά τα υπόλοιπα τριγλυκερίδια της.
- Συνεχίζει να προσλαμβάνει εστέρες χοληστερόλης από την HDL στην οποία αποδίδει τριγλυκερίδια.
- Αποδίδει τις τελευταίες apo-C στην HDL.
- Τα σωματίδια που παράγονται από τον ενδαγγειακό μεταβολισμό της IDL συνιστούν την LDL.

Lp (a)

Αποτελείται από ένα σωματίδιο LDL και ένα μόριο της απολιποπρωτεΐνης (a), έχει μέγεθος και πυκνότητα ίδια περίπου με την LDL.

Η Lp(a) έχει πολλαπλές δράσεις στο θρομβολυτικό σύστημα⁹³, ευνοεί την θρόμβωση^{94,95} διότι:

- Αναστέλλει την έκκριση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA).
- Αυξάνει την παραγωγή του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1).
- Λόγω της ομοιότητας της δομής της με το πλασμινογόνο, το ανταγωνίζεται για τους υποδοχείς του στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια και έτσι εμποδίζει τη συγκέντρωση του πλασμινογόνου στην περιοχή του θρόμβου και την παραγωγή πλασμινών.



ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΦΥΣΙΟΓΝΩΜΙΑ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Η αθηροσκλήρωση, είναι πάθηση του μεγάλου και μεσαίου μεγέθους αρτηριών και εκδηλώνεται κλινικά με ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια (έμφραγμα, ασταθή στηθάγχη, αιφνίδιο θάνατο), εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ) ή περιφερική αγγειοπάθεια. Πρόκειται για μια προοδευτική, πιθανόν φλεγμονώδη παθολογική διεργασία, που χαρακτηρίζεται τόσο από εναπόθεση λιπιδίων και ινώδους ιστού στον έσω χιτώνα, υπενδοθηλιακά στις μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αρτηρίες όσο και από την παρουσία στοιχείων φλεγμονής.⁹⁸

Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου που θεωρείται ότι προάγουν την διαδικασία της αθηροσκλήρωσης διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους (πίνακας 1).

Χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής	Βιοχημικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά (τροποποιήσιμα)	Ατομικά χαρακτηριστικά (μη τροποποιήσιμα)
<ul style="list-style-type: none"> • Δίαιτα πλούσια σε κεκορεσμένα λίπη, χοληστερόλη και θερμίδες • Κάπνισμα • Αυξημένη κατανάλωση οινόπνευματος • Μειωμένη σωματική δραστηριότητα 	<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης • Υπέρταση • Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης • Υπεργλυκαμία / σακχαρώδης διαβήτης • Παχυσαρκία • Θρομβογόνοι παράγοντες (π.χ. ινωδογόνο) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία • Φύλο • Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου ή άλλης αγγειακής νόσου (εμφάνιση αγγειακού συμβάματος σε πρώτου βαθμού συγγενείς ηλικίας <55 έτη για άνδρες, <65 έτη για γυναίκες) • Ατομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή άλλης αθηρωματικής αγγειακής νόσου

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, βιοχημικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου.

Τα τελευταία χρόνια ότι εκτός από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου υπάρχουν και άλλοι παράμετροι (πίνακας 2) που ενέχονται για την εμφάνιση της πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου.⁹⁹



- Υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας
- Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης
- Υπερτριγλυκεριδαμία
- Αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α) [Lp(a)]
- Οξειδωτικό stress
- Υπερπηκτικότητα και μειωμένη δραστηριότητα του ινωδολυτικού μηχανισμού
- Δείκτες φλεγμονής (π.χ. C- αντιδρώσα πρωτεΐνη)
- Λοιμώδεις παράγοντες

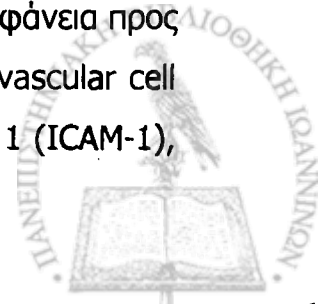
Πίνακας 2. «Νεώτεροι» παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου.

Το ενδοθήλιο των αρτηριών χρησιμεύει ως εκλεκτικός φραγμός στη διακίνηση μορίων μεταξύ κυκλοφορίας και τοιχώματος του αγγείου. Θεωρείται ότι, το ενδοθήλιο παρουσιάζει και λειτουργικό ρόλο με την έκφραση ειδικών μορίων που προάγουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες, τη θρόμβωση και την αναγέννηση του αγγείου.^{97,100}

Η αθηροσκλήρυνση οφείλεται, κυρίως, στη διείσδυση των λιποπρωτεϊνών (LDL, IDL, Lp(a) κατάλοιπα χυλομικρών και VLDL)⁹⁵ στα τοιχώματα των αγγείων που οδηγεί στο σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων. «Ο τραυματισμός» των αγγείων επισπεύδει τη διείσδυση των λιποπρωτεϊνών με αποτέλεσμα τη συσσώρευση αιμοπεταλίων που είχαν εκτεθεί στο τραυματισμό. Όταν εισέρχεται η LDL στο υπενδοθήλιο υφίσταται περαιτέρω οξείδωση, υδρόλυση και πρωτεόλυση και γενικά τροποποίηση του μορίου της.¹⁰¹

Η οξειδωμένη LDL μπορεί να αναστείλει την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου ενεργοποιεί τον παράγοντα μεταγραφής NF- κ B, ο οποίος ελέγχει την μεταγραφή γονιδίων⁹⁶ πολλών παραγόντων που συμμετέχουν φλεγμονώδεις διεργασίες.

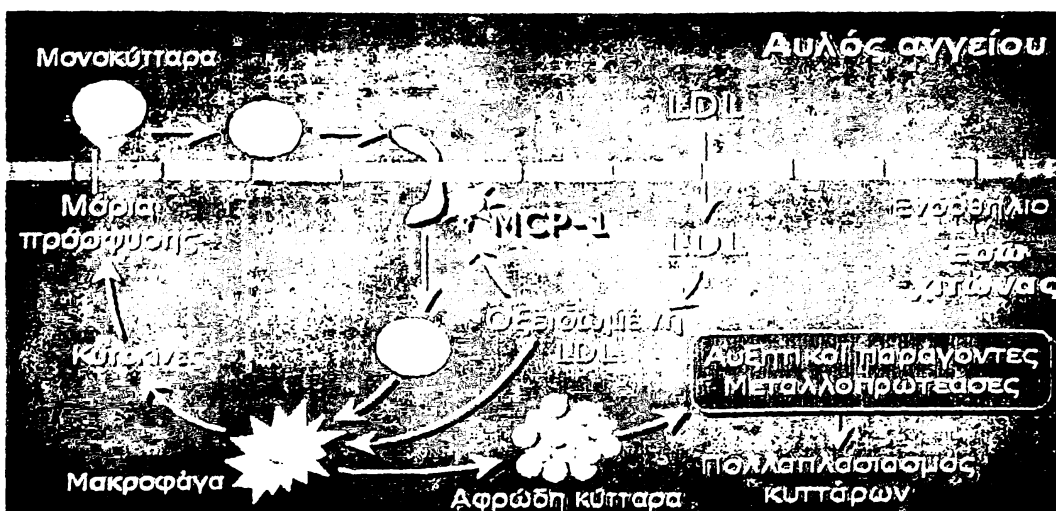
Η τροποποιημένη LDL θεωρείται βασικός παράγων που προάγει την φλεγμονή και συμβάλλει στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Με την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, εκφράζονται στην επιφάνεια προς τον αυλό του αγγείου μόρια πρόσφυσης των λευκοκυττάρων τα vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) και intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1),



E-σελεκτίνες και P-σελεκτίνες και αυξητικοί παράγοντες, τα οποία προσελκύουν κυρίως μονοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα από τον αυλό του αγγείου.¹⁰² Μετά την διαδικασία πρόσφυσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μονοκύτταρα και T λεμφοκύτταρα εισέρχονται με την βοήθεια ειδικών πρωτεϊνικών μορίων, όπως η κυτοκίνη monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) στον υπενδοθηλιακό χώρο.

Εφόσον τα μονοκύτταρα εισέλθουν στον έσω χιτώνα μετατρέπονται σε μακροφάγα και εκφράζουν "scavenger" (καθαριστές) υποδοχείς. Νεότερες μελέτες σε ανθρώπινα κύτταρα δείχνουν ότι η οξειδωμένη LDL μπορεί να συνδεθεί στους "Toll like" υποδοχείς των μακροφάγων (scavenger υποδοχείς που ανακαλύφθηκαν πρόσφατα) και να προάγει την έκκριση της ιντερλευκίνης 8.¹⁰³

- Τα αφρώδη κύτταρα, που αποτελούν την εναρκτήρια διεργασία της αθηροσκλήρυνσης εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες και μεταλλοπρωτεάσες που αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Η μεγάλη συγκέντρωση λιπών μέσα στα αφρώδη κύτταρα τα οδηγεί σε νέκρωση και απελευθέρωση εστεροποιημένης χοληστερόλης (εικόνα 3).



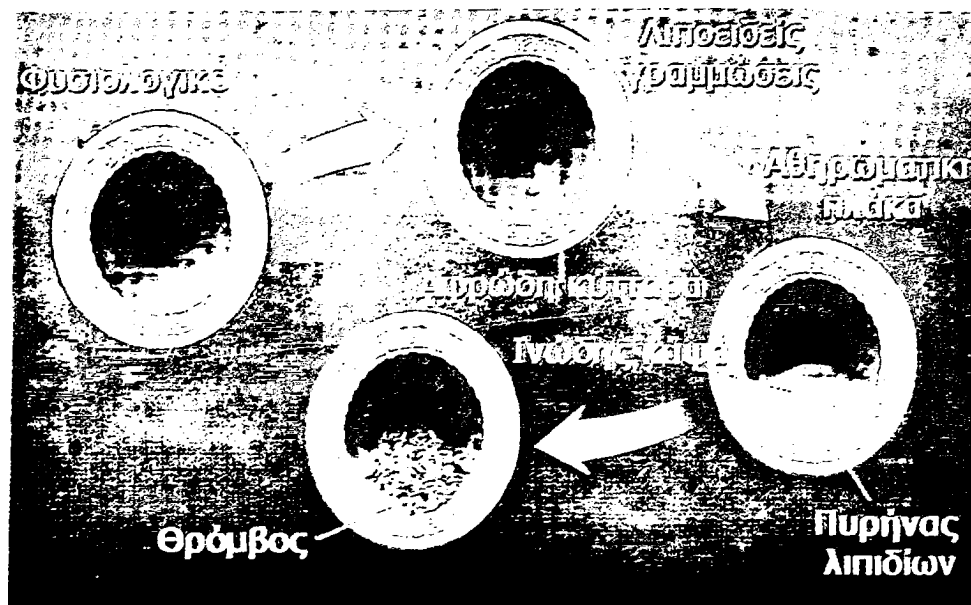
Ross R. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.

Εικόνα 3: Αθηροσκλήρυνση και φλεγμονή.

Η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας εκτός από την συσσώρευση λιπιδίων μέσα και έξω από τα μακροφάγα και την παρουσία παραγόντων φλεγμονής, χαρακτηρίζεται και από την παρουσία λείων μυϊκών ινών.¹⁰⁴



Το αθήρωμα ή αθηρωματική πλάκα είναι το τυπικό εύρημα στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης. Αποτελείται από ένα πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια που περιβάλλεται από ινώδη κάψα (είκονα 4).



Εικόνα 4: Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας.

Όσο παχύτερη και σταθερότερη είναι η κάψα τόσο μικρότερος ο κίνδυνος ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Εφόσον συνεχίζουν να υπάρχουν οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε αθηροσκλήρωση, το αθήρωμα μεγαλώνει σε μέγεθος και προκαλεί στένωση του αυλού του αγγείου. Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί ότι πολλά από τα καρδιαγγειακά επεισόδια οφείλονται σε ρήξη και θρόμβωση της αθηρωματικής πλάκας.¹⁰⁵

Οι πρώτες ενδείξεις ότι η αυξημένη χοληστερόλη προκαλεί αθηροσκλήρωση προήλθαν από τον Ρώσο παθολόγο Anitschkof στις αρχές του 1900. Στην δεκαετία 1950, η πρώτη επιδημιολογική μελέτη Framingham¹⁰⁶ έδειξε ότι η αυξημένη χοληστερόλη, η υπέρταση και το κάπνισμα είναι παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο σε φαινομενικά υγιή άτομα.

Αλλά και νεότερες επιδημιολογικές μελέτες¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ έχουν αποδείξει ότι η υπερχοληστερολαιμία οδηγεί στην πρώιμη εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου.

Η μελέτη των επτά χωρών¹¹⁰ έδειξε ότι η στεφανιαία νόσος είχε μεγαλύτερη παρουσία σε χώρες όπως η Φιλανδία όπου βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα



χοληστερόλης, ενώ σε χώρες όπως η Ιαπωνία με χαμηλή χοληστερόλη βρέθηκε μικρότερη παρουσία στεφανιαίας νόσου.

Επίσης αγγειογραφικές μελέτες δείχνουν ότι η δραστική μείωση της χοληστερόλης του ορού συνοδεύεται από υποστροφή των αθηρωματικών αλλοιώσεων αλλά και τη σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας με αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου ρήξεως και την αποτροπή εμφάνισης οξέων στεφανιαίων επεισοδίων^{111,112}.

Η μελέτη Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)¹⁰⁷ που έγινε στην δεκαετία 1980 σε 360.000 Αμερικανούς προσδιόρισε ότι ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο ήταν αυξημένος όταν η ολική χοληστερόλη ήταν > 250 mg/dl, μέτριος για επίπεδα 200-250 mg/dl και χαμηλός για τιμές < 200 mg/dl.

LDL και στεφανιαία νόσος

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης Framingham, μετά από 30 χρόνια παρακολούθησης, όσο αυξάνεται η LDL χοληστερόλη, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και αυτό συμβαίνει τόσο σε άνδρες όσο και γυναίκες¹¹³.

Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι η LDL είναι από τις πλέον αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες^{114,115}. Τα τελευταία έτη δίδεται ιδιαίτερο ενδιαφέρον στα διάφορα υποκλάσματα των LDL που φαίνεται ότι έχουν διαφορετική αθηρογόνο δυνατότητα. Η LDL αποτελείται από μια ετερογενή ομάδα σωματιδίων με διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες (LDL III, LDL II, LDL I).¹¹⁶ Η μεγαλύτερη αθηρογόνος δυνατότητα των μικρών πυκνών LDL οφείλεται: 1) στην ευκολότερη διείσδυση αυτών των σωματιδίων στο αγγειακό τοίχωμα, 2) στην αυξημένη ευαισθησία τους στην οξειδωση και 3) στο μειωμένο καταβολισμό τους διαμέσου των φυσιολογικών LDL υποδοχέων, που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής τους και την παραμονή τους στο αγγειακό τοίχωμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Αν και ο φαινότυπος των LDL καθορίζεται γενετικά, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η ετερογένεια των LDL συσχετίζεται με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ορού.¹¹⁷



Στον σακχαρώδη διαβήτη οι LDL είναι τύπου B (μικρές και πυκνές) και εμπλουτισμένες με τριγλυκερίδια¹¹⁷. Η συνεχής υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των απολιποπρωτεϊνών με αποτέλεσμα μειωμένη σύνδεση των απολιποπρωτεϊνών B 100 και E με τους LDL υποδοχείς στο ήπαρ και περαιτέρω αύξηση των VLDL και LDL ενδαγγειακά.

Οι γλυκοζυλιωμένες LDL που δεν προσλαμβάνονται από τους LDL υποδοχείς, υφίστανται περαιτέρω αλλοιώσεις όπως οξειδωση και προσλαμβάνονται από τους λεγόμενους υποδοχείς (scavengers) των μακροφάγων όπου και φαγοκυτώνονται και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα.

HDL και στεφανιαία νόσος

Μοναδικό φυσιολογικό μηχανισμό προστασίας των αγγείων, αποτελεί η αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης από τα περιφερικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων και των μακροφάγων, προς το ήπαρ.

Μεταφορέας είναι η HDL, η οποία προσλαμβάνει ελεύθερη χοληστερόλη με την μεσολάβηση ενός παράγοντα του ABC-1, που βρίσκεται στις μεμβράνες των κυττάρων.

Η HDL παίζει σοβαρό ρόλο στην παθογένεια της στεφανιαίας νόσου¹¹⁸.

Η HDL₂ και η HDL₃ είναι προστατευτικές έναντι της στεφανιαίας νόσου. Φαίνεται ότι η υποομάδα HDL₂ έχει ισχυρότερη αρνητική συσχέτιση προς την στεφανιαία νόσο απ' ότι η HDL₃. Επιπλέον, σε ασθενείς με εκδηλώσεις στεφανιαίας νόσου και φυσιολογικές τιμές ολικής χοληστερόλης και LDL-C τα 2/3 των ανδρών και τα 4/5 των γυναικών είχαν χαμηλή HDL¹¹⁹.

Σύμφωνα με τις προοπτικές επιδημιολογικές έρευνες, Framingham Heart Study, Lipid Research Clinic's Mortality Follow-up Study, Coronary Primary Prevention Trial, καταλήγουν στο εξής συμπέρασμα:

Όταν τα επίπεδα της HDL-C αυξάνονται κατά 1 mg/dl η πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου μειώνεται κατά 2-3%.

Στη μελέτη Helsinki Heart Study η αύξηση του επιπέδου της HDL χοληστερόλης θεωρήθηκε υπεύθυνη για το 50% της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.



Τα τριγλυκερίδια

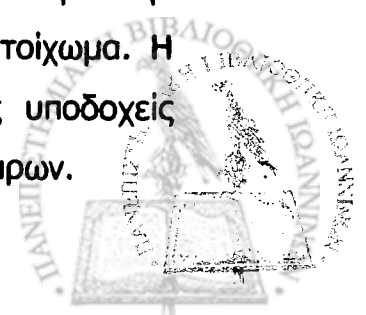
Υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι η υπερτριγλυκεριδαιμία, ανεξάρτητα από την αυξημένη τιμή ($> 200 \text{ mg/dl}$) της χοληστερόλης, συμβάλλει σημαντικά στην αθηροσκληρωτική διαδικασία. Τόσο στην μελέτη Framingham και την μετέπειτα διερεύνησή της, όσο και σ' αυτήν της Austin MA¹¹⁶ τα τριγλυκερίδια θεωρούνται σημαντικός παράγοντας κινδύνου τόσο για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όσο και για τους άνδρες.

Οι Manninen και συν¹¹⁰ σε ανάλυση της Helsinki Heart Study διεπίστωσαν ότι ο συνδυασμός λόγου LDL/HDL > 5 και τριγλυκεριδίων $> 200 \text{ mg/dl}$ είχε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών συμβαμάτων (relative risk σχετικός κίνδυνος 3,8), ενώ σ' αυτούς που είχαν LDL/HDL > 5 και τριγλυκερίδια $< 200 \text{ mg}$, ο σχετικός κίνδυνος ήταν μόνο 1,2.

Επίσης, κατά τη μελέτη PROCAM¹⁰⁸, τα αυξημένα τριγλυκερίδια ασκούν δυσμενή επίδραση μόνο σε συνάρτηση με συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου. Εάν θεωρηθεί ότι η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, αυτό σημαίνει ότι ορισμένες λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια είναι αθηρογόνες, όπως τα κατάλοιπα των VLDL. Έτσι, η NCEP ATP III έχει χαρακτηρίσει τη non-HDL (LDL + VLDL) δευτερεύοντα, (μετά την μείωση της LDL), θεραπευτικό στόχο εάν τα τριγλυκερίδια είναι $> 200 \text{ mg \%}$.

Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που ότι η διαδικασία της αθηρωγένεσης είναι δυνατό να εξελίσσεται μεταγευματικά ακόμα και σε νορμολιπαιμικά άτομα που συσσωρεύουν πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες μετά τα γεύματα, οι οποίες προάγουν την εναπόθεση χοληστερόλης στο αγγειακό τοίχωμα. Τρεις παράγοντες φαίνεται ότι επηρεάζουν την αθηρωγόνο δυνατότητα των πλουσιών σε τριγλυκερίδια σωματιδίων.⁹⁹ Το μέγεθος, η περιεκτικότητα σε εστέρες της χοληστερόλης και το είδος των αποπρωτεϊνών που υπάρχουν στο μόριό τους. Οι μικρότερες λιποπρωτεΐνες διηθούνται πιο εύκολα στο αγγειακό τοίχωμα, ως εκ τούτου είναι πιο αθηρωγόνες.

Η μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε χοληστερόλη έχει σαν αποτέλεσμα την μεταφορά μεγαλύτερης ποσότητας χοληστερόλης στο αγγειακό τοίχωμα. Η παρουσία της apo E διευκολύνει την σύνδεση τους με τους υποδοχείς λιποπρωτεϊνών στα μακροφάγα και το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων.



Σε περιπτώσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης των αθηρωγόνων μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων. Έτσι, πολλοί ασθενείς με πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο εμφανίζουν υπερτριγλυκεριδαιμία, μειωμένα επίπεδα HDL και μικρές πυκνές LDL. Η συνύπαρξη αυτών των διαταραχών, που συνιστούν τον αθηρωγόνο λιπιδαιμικό φαινότυπο, παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση, μεταβολικό σύνδρομο και διαβήτη τύπου II.

Η υπερτριγλυκεριδαιμία μπορεί επίσης να σχετίζεται με την εξέλιξη της αγγειακής νόσου επηρεάζοντας τη θρομβωτική διάθεση. Φαίνεται ότι υπάρχει σχέση μεταξύ αυξημένων επιπέδων των τριγλυκεριδίων με τον παράγοντα VII της πήξης που παίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό θρόμβου¹²⁰. Επίσης, επί υπερτριγλυκεριδαιμίας αυξάνεται η απελευθέρωση του Plasminogen Activator Inhibitor type 1 (PAI-1) αναστολέα του ανεργοποιητή του πλασμινογόνου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ευνοείται η αυξημένη δραστηριότητα του παράγοντα X και υπάρχει αυξημένη παραγωγή ινωδογόνου¹²¹ και θρομβίνης.

Lp (a) και στεφανιαία νόσος

Η Lp(a) αναδεικνύεται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου στεφανιαίας νόσου, ανεξάρτητα από το κάπνισμα, την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη, τη χοληστερόλη HDL ή LDL.

Η Lp(a) αποτελείται από ένα μόριο LDL και την απολιποπρωτεΐνη apo(a), η οποία συνδέεται με την apo B με ένα δισουλφιδικό δεσμό.¹²²

Η Lp(a) φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην αθηρωματική όσο στην θρομβωτική διαδικασία. Η ιδιαίτερη κλινική σημασία της έγκειται στην πιθανή μείωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας (λόγω της ομολογίας της apo(a) με το πλασμινογόνο) και της παρατήρησης ότι υψηλά επίπεδα 30mg/dl της Lp(a) αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.^{123,124}



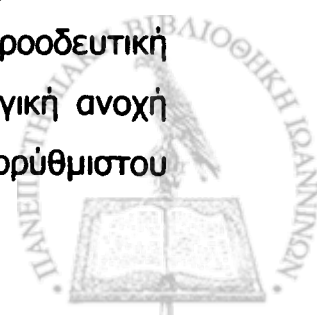
ΛΕΠΤΙΝΗ

Η λεπτίνη (από την ελληνική λέξη λεπτός) είναι μια υδρόφιλη πρωτεΐνη, η οποία ασκεί σημαντικές ορμονικές δράσεις. Αποτελείται από 143 αμινοξέα, έχει μοριακό βάρος 16 kDa, είναι προϊόν του Ob γονιδίου, η δομή του οποίου αναλύθηκε το 1994 από την ομάδα του Zhang.¹²⁵

Η λεπτίνη εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού σε ευθεία αναλογία με τη μάζα αυτού, τόσο στον άνθρωπο όσο και σε πειραματόζωα (με εξαίρεση τα ποντίκια ob/ob)¹²⁶. Η λεπτίνη δεν αποθηκεύεται στα κύτταρα του λιπώδους ιστού, αλλά υπό την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων προκαλείται άμεση σύνθεση και έκκρισή της στην κυκλοφορία¹²⁷. Τα επίπεδά της λεπτίνης σχετίζονται με τον BMI (δείκτη μάζας σώματος).^{128,129} Επίσης, σε μικρές ποσότητες παράγεται από το θόλο του στομάχου, τον πλακούντα, τους σκελετικούς μυς και από τον εγκέφαλο¹³⁰. Η λεπτίνη μεταφέρει στον εγκέφαλο πληροφορίες σχετικές με το μέγεθος των αποθηκών ενέργειας στο λιπώδη ιστό και ενεργοποιεί υποθαλαμικά κέντρα που ρυθμίζουν το σωματικό βάρος αλλά και το ενεργειακό ισοζύγιο.^{131,132}

Η επίδραση μεταβολικών παραγόντων, όπως τα τριγλυκερίδια ή μεταβολίτες λιπαρών οξέων, στην έκφραση του γονιδίου ob δεν είναι γνωστή.¹³³ Αντίθετα, ο ρόλος της ινσουλίνης στην έκφραση των επιπέδων της λεπτίνης είναι τεκμηριωμένος. Πέρα από τη γνωστή ισχυρή θετική συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης και λεπτίνης σε μελέτες παρατήρησης, ιδιαίτερα στα πλαίσια παχυσαρκίας, μελέτες με δοκιμασία ευγλυκαιμικής υπερινσουλιαιμικής καθήλωσης γλυκόζης (clamp) δεικνύουν ότι η ινσουλίνη, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκόζης, προκαλεί σημαντική αύξηση των επιπέδων λεπτίνης. Μάλιστα, η αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης μετά από τα γεύματα αποδίδεται στις αντίστοιχες αιχμές της ινσουλίνης. Σημειώνεται ότι η αύξηση αυτή δεν είναι άμεση, αλλά απαιτείται λανθάνων χρόνος υπερινσουλιαιμίας της τάξεως των τεσσάρων ωρών για την εμφάνιση του φαινομένου^{134,135}.

Αναφορικά με την επίδραση της γλυκόζης στην έκκριση λεπτίνης, φαίνεται ότι η προοδευτική επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας συνοδεύεται από προοδευτική μείωση της έκκρισης λεπτίνης. Έτσι, μεταξύ ατόμων με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης, παθολογική ανοχή γλυκόζης, ρυθμισμένου και αρρυθμιστού



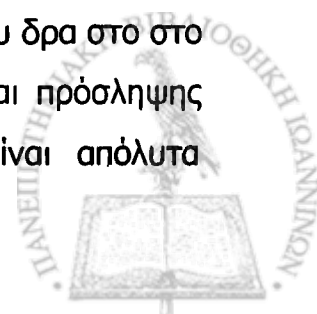
σακχαρώδη διαβήτη με παρόμοιο BMI (Body Mass Index) διαπιστώθηκε μείωση των τιμών της λεπτίνης, που έφθασε σε στατιστική σημαντικότητα μεταξύ της ομάδας ελέγχου και αυτής των αρρυθμιστων διαβητικών¹³⁶. Αντίθετα, μελέτες με δοκιμασία υπεργλυκαιμικής υπερινσουλιαιμικής καθήλωσης γλυκόζης δείχνουν ότι η παράλληλη απόδοση της γλυκόζης στους ιστούς, συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης.¹³⁷

Άλλος παράγοντας που πιθανόν επιδρά στην έκφραση του γονιδίου τη λεπτίνης είναι τα γλυκοκορτικοστεροειδή^{138,139}. Η δράση αυτή μπορεί να είναι έμμεση, μέσω της προκαλούμενης υπερινσουλιαιμίας αλλά και άμεση, καθώς στην περιοχή του εκκινητή του γονιδίου ob υπάρχει αλληλουχία, η οποία απαντά στα στεροειδή. Παράλληλα ασθενείς με σύνδρομο Cushing παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης. Τέλος, η δράση αυτή των γλυκοκορτικοστεροειδών είναι ισχυρότερη στις γυναίκες, συγκριτικά με τους άνδρες.

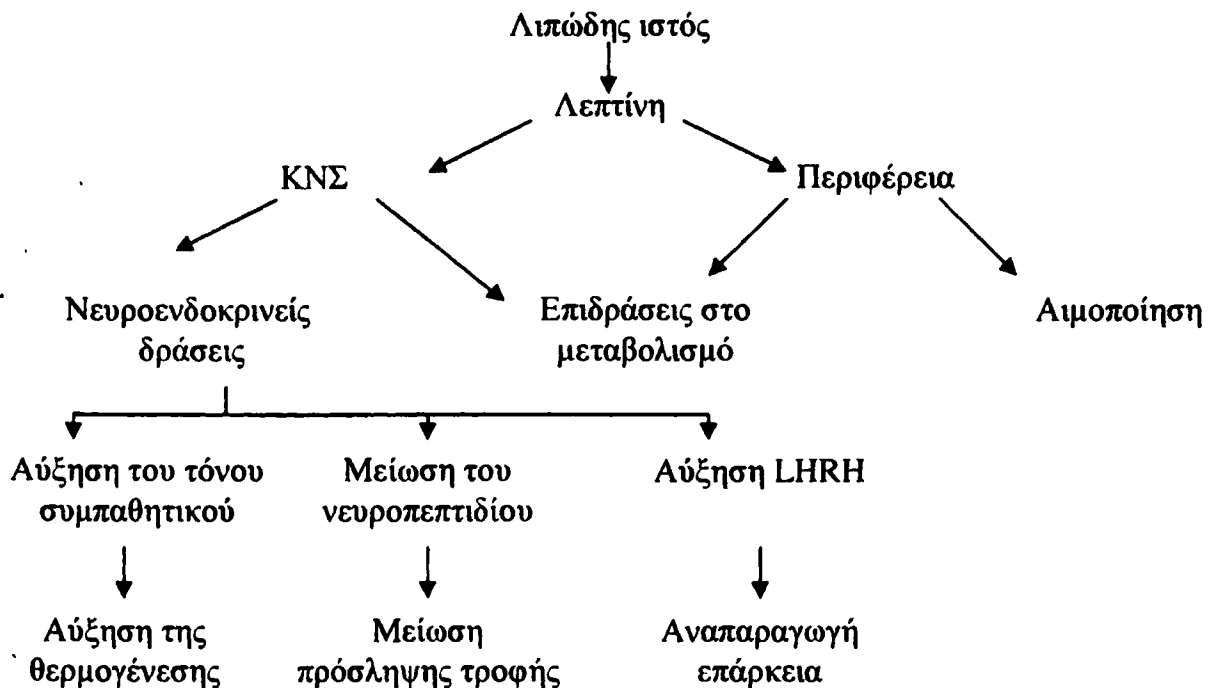
Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν την επίδραση των κυτταροκινών¹⁴⁰ στην έκκριση της λεπτίνης. Παράγοντες όπως ο TNF-α (Tumor Necrosis Factor) και η IL-1 (ιντερλευκίνη-1) αυξάνουν την έκκριση της λεπτίνης. Μελέτες σε βαρέως πάσχοντες, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με καρδιακή καχεξία (στα πλαίσια καρδιακής ανεπάρκειας) περιγράφουν δυσανάλογα υψηλά επίπεδα λεπτίνης για το επίπεδο της μάζας του λιπώδους ιστού.

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα λεπτίνης είναι οι κατεχολαμίνες, οι οποίες μέσω β-αδρενεργικής δράσης, μειώνουν τα επίπεδα της λεπτίνης, καθώς και τα ανδρογόνα. Αντίθετα, τα οιστρογόνα¹⁴¹ αυξάνουν τη σύνθεση και την έκκριση της λεπτίνης, ερμηνεύοντας με αυτό τον τρόπο τα υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης στις γυναίκες έναντι των ανδρών, ανεξάρτητα από το ποσόν του λιπώδους ιστού. Τέλος η προλακτίνη και ίσως και η αυξητική ορμόνη αυξάνουν την έκκριση της λεπτίνης.

Οι δράσεις της λεπτίνης αφορούν το κεντρικό νευρικό σύστημα και τα περιφερικά όργανα (σχήμα 6). Παρά τη σύνθεση μικρών ποσοτήτων λεπτίνης στον εγκέφαλο, η περιφερικά παραγόμενη λεπτίνη είναι αυτή που δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Ο μηχανισμός μεταφοράς και πρόσληψης της λεπτίνης δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, (δεν είναι απόλυτα



διευκρινισμένος), γίνεται μέσω του βραχέος υποδοχέα της, που λειτουργεί ως πρωτεΐνη μεταφοράς, δια μέσου των κυττάρων του χοριοειδούς πλέγματος, των μηνίγγων και των αγγείων του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Παράλληλα περιόχες του ΚΝΣ που στερούνται αιματοεγκεφαλικού φραγμού, όπως η περιοχή του κοιλιακού βασικού υποθαλάμου αποτελούν θέσεις άμεσης διόδου της λεπτίνης, χωρίς τη μεσολάβηση συστήματος μεταφοράς¹⁴².



Σχήμα 6.: Σχηματική παρουσίαση των κυρίων δράσεων της λεπτίνης

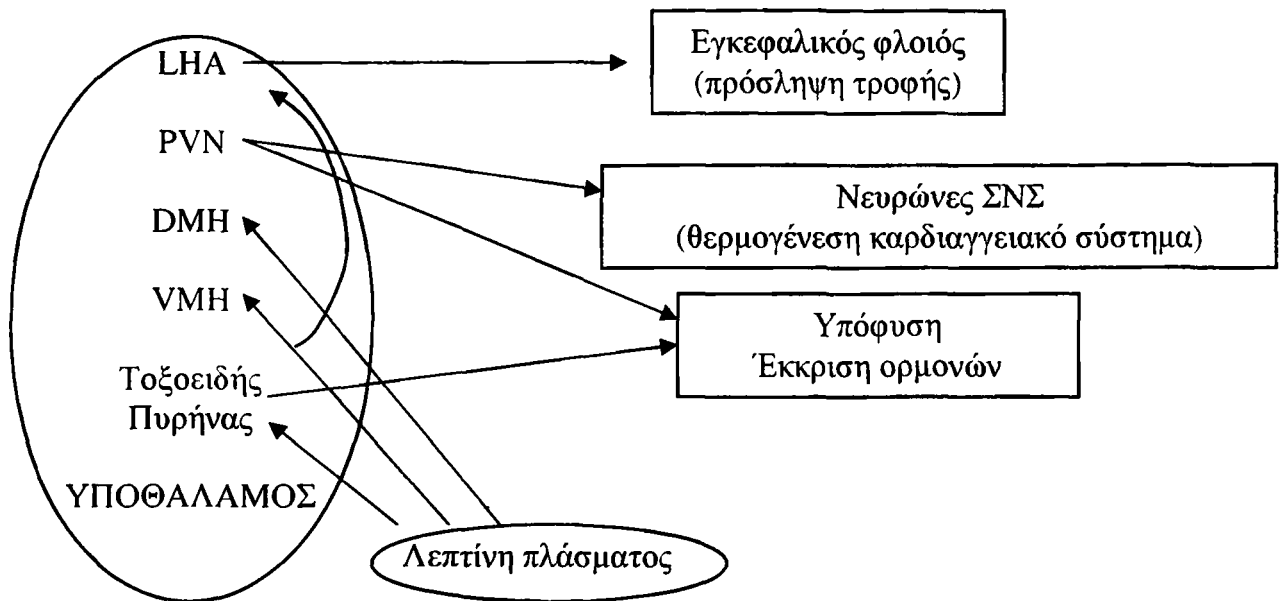
Δράση της λεπτίνης στο ΚΝΣ

Η πρόσληψη της λεπτίνης από το ΚΝΣ ακολουθείται από την πρόσδεση της με τον υποδοχέα Ob-Rb της κυτταρικής μεμβράνης και την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων μηχανισμών όπως την ενεργοποίηση της κινάσης Jak2 και την ακόλουθη φωσφορυλίωση (ενεργοποίηση) της πρωτεΐνης STAT3¹⁴³. Η χορήγηση της λεπτίνης στα παχύσαρκα πειραματόζωα ob/ob (που έχουν έλλειψη λεπτίνης) οδηγεί σε ταχεία μείωση της πρόσληψης τροφής και ελάττωση της μάζας του λευκού λιπώδους ιστού και του σωματικού τους βάρους¹⁴⁴.

Η χορήγηση λεπτίνης προκαλεί κεντρική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), η οποία αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση και



παραγωγή θερμότητας (μέσω αυξημένης δραστηριότητας του φαιού λίπους) και αύξηση αποδομής του λευκού λίπους (λιπόλυση). Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης και λεπτίνης¹²⁷, ολοκληρώνοντας έτσι το μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης μεταξύ λεπτίνης και ΣΝΣ.



Σχήμα 7. Νευροανατομικό πρότυπο των κεντρικών δράσεων της λεπτίνης
LHA: πλάγια υποθαλαμική περιοχή, PVN: παρακοιλιακός υποθαλάμιος, DMH: έσω ραχιαίος πυρήνας υποθαλάμιου, VMH: έσω κοιλιακός πυρήνας υποθαλάμιου

Όπως αναφέρθηκε ο κύριος ρόλος της λεπτίνης έγκειται στην τροφοδότηση του ΚΝΣ με πληροφορίες αναφορικά με την επάρκεια των αποθηκών ενέργειας. Η μείωση της λεπτίνης μετά από στέρση τροφής επηρεάζει τη ρύθμιση νευροενδοκρινικών μηχανισμών και τη λειτουργία του ΣΝΣ (σχήμα 7). Η στέρση τροφής συνοδεύεται από μείωση των ενεργειακών δαπανών και της δραστηριότητας του ΣΝΣ (ελάττωση αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας), καταστολή της λειτουργίας του υποθάλαμο – υποφυσιακού – θυρεοειδικού άξονα, και του υποθάλαμο – υποφυσιακού – γοναδικού άξονα.¹⁴⁵ Αντίθετα, παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας του υποθάλαμο-υποφυσιακού-φλοιό επινεφριδιακού άξονα μετά την στέρση τροφής. Με βάση τα ανωτέρω αναδεικνύεται ο φυσιολογικός ρόλος της λεπτίνης, όπου η επάρκεια ενέργειας προάγει την αναπαραγωγική λειτουργία και την ανάπτυξη του οργανισμού. Πιθανόν η ύπαρξη της λεπτίνης να είναι αναγκαία για την φυσιολογική λειτουργία του υποθάλαμο – υποφυσιακού – γοναδικού άξονα ακόμα και όταν υπάρχει επάρκεια πρόσληψης τροφής.

Επίδραση της λεπτίνης στα περιφερικά όργανα

Η δράση της λεπτίνης ασκείται μέσω ειδικών υποδοχέων (obR) που ανήκουν στην υπερικογένεια των τύπου 1 υποδοχέων των κυτταροκινών. Η ανακάλυψη υποδοχέων της λεπτίνης εκτός από το ΚΝΣ και σε περιφερικούς ιστούς αναδεικνύει ότι δεν είναι μόνο σημαντικός παράγοντας στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της ενεργειακής ισορροπίας αλλά λειτουργεί και ως μεταβολική και νευροενδοκρινική ορμόνη.

- Ενέχεται στη φυσιολογική επιβίωση και την αναπαραγωγή. Υπάρχει σαφής διαφορά στα επίπεδα της λεπτίνης μεταξύ των δύο φύλων. Στις γυναίκες η συγκέντρωσή της φτάνει 2-3 φορές υψηλότερα από τους άνδρες¹⁴⁶. Κατά τη γέννηση, η συγκέντρωση της λεπτίνης είναι κατά 40% υψηλότερη στα θήλαα, η τιμή της οποίας επανέρχεται στην αντίστοιχη των ενηλίκων εντός 2 εβδομάδων. Πριν την ήβη η λεπτίνη αυξάνεται εκ νέου με την αύξηση του σωματικού λίπους, για να μειωθεί με την ολοκλήρωση της ήβης στα αγόρια, όχι όμως και στα κορίτσια. Τα επίπεδα της λεπτίνης στην ωχρινική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα οιστραδιόλης και της προγεστερόνης και αρνητικά με την παραγωγή ανδρογόνων.¹⁴⁷
- Η αλληλεπίδραση της αυξητικής ορμόνης¹⁴⁸ με τη λεπτίνη δεν έχει διευκρινισθεί. Οι περισσότερες μελέτες τείνουν προς την ωδοτική δράση στην GH (Growth Hormone, αυξητική ορμόνη). Σε κεντρικό επίπεδο η λεπτίνη μειώνει την έκκριση σωματοστατίνης και αυξάνει την έκκριση GHRH (Growth - hormone releasing hormone), ορμόνη εκλύουσα την αυξητική ορμόνη. Αντίστροφα, ασθενείς με ανεπάρκεια GH, που χαρακτηρίζονται με αυξημένο ποσοστό σπλαγχνικού λίπους, εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης από τους υγιείς, τα οποία υποχωρούν με τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης. Τα αποτελέσματα (αντικρουόμενων) μελετών δεν διευκρινίζουν, εάν τα επίπεδα της λεπτίνης είναι επηρεασμένα στη θυρεοειδική δυσλειτουργία¹⁴⁹.
- Η λεπτίνη αυξάνει τη διαφοροποίηση των κυττάρων του στρώματος του μυελού των οστών και του φλοιού των οστών προ της εμμηναρχής, ενώ η δράση της λεπτίνης είναι λιγότερο σημαντική στον ώριμο σκελετό.



- Η μειωμένη κυτταρική ανοσία και τα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης αποτελούν χαρακτηριστικά στους ισχνούς ανθρώπους. Τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα μελετών για τη σχέση της λεπτίνης με τη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης καταδεικνύουν ότι τα ανθρώπινα CD4(+) και CD8(+) T-λεμφοκύτταρα¹⁵⁰ φέρουν υποδοχείς λεπτίνης, οι οποίοι έχουν την ίδια μορφή (obRb) που απαντούν και στον υποθάλαμο. Η λεπτίνη in vitro διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών IL-2 και IFN- γ .

Είναι εμφανές ότι η παραγωγή της λεπτίνης ελέγχεται από το επίπεδο θρέψης, το stress και το ανοσοποιητικό σύστημα.

Συμπερασματικά, η ανακάλυψη της λεπτίνης μας βοήθησε στην αναγνώριση του ρόλου του λιπώδους ιστού ως ενδοκρινικού οργάνου με σημαντικές δράσεις στη μεταβολική ομοιόσταση. Χωρίς αμφιβολία η λεπτίνη κατέχει επί του παρόντος κεντρική θέση στη μετάδοση πληροφοριών στο ΚΝΣ αναφορικά με την ενεργειακή ισορροπία, ενώ ο φυσιολογικός ρόλος και η σημασία των δράσεών της στην περιφέρεια δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

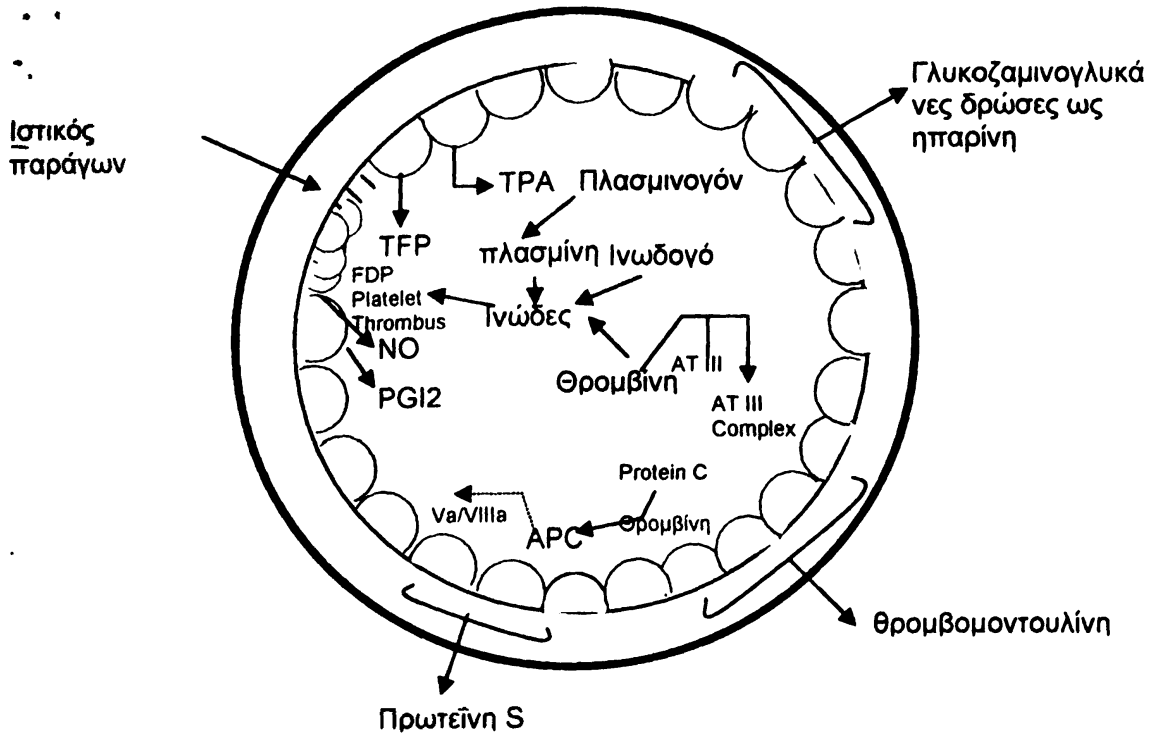
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ

Το ινωδολυτικό σύστημα είναι σημαντικός αμυντικός μηχανισμός έναντι της ενδαγγειακής θρόμβωσης (ειδικά στη στεφανιαία κυκλοφορία) και έτσι διατηρείται η βατότητα του αγγείου.

Η ινωδόλυση είναι η 3^η φάση της κινητοποίησης του μηχανισμού της αιμόστασης, ο οποίος είναι πολύπλοκος και περιλαμβάνει πολλά μεταβολικά φαινόμενα που διενεργούνται μεταξύ ενδοθηλίου των αγγείων, αιμοπεταλίων και πρωτεϊνών του αίματος.

Οι τρεις φάσεις της αιμόστασης (δηλαδή, ο σχηματισμός ενός λευκού αιμοπεταλιακού θρόμβου, η ισχυροποίηση του αρχικού θρόμβου με το σχηματισμό του ινώδους και η διάλυση του θρόμβου μέσω της ινωδόλυσης) δεν είναι ξεχωριστά συστήματα αλλά συνδέονται και συνεργάζονται μεταξύ τους (σχήμα 8).





Σχήμα 8. Διατομή αγγείου. Αντιθρομβωτικές ιδιότητες.

Ο ανθρώπινος οργανισμός προκειμένου να αμυνθεί στην ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης και να τον περιορίσει στο σημείο βλάβης – διαθέτει ένα σύστημα ανασταλτικών μηχανισμών, στο οποίο συμμετέχουν:

α) Οι «αντιθρομβίνες»: αναστολείς των πρωτεασών (όπως η αντιθρομβίνη III), η πρωτεΐνη C¹⁵¹ που αναστέλλει την ενεργοποίηση των παραγόντων V και VIII).

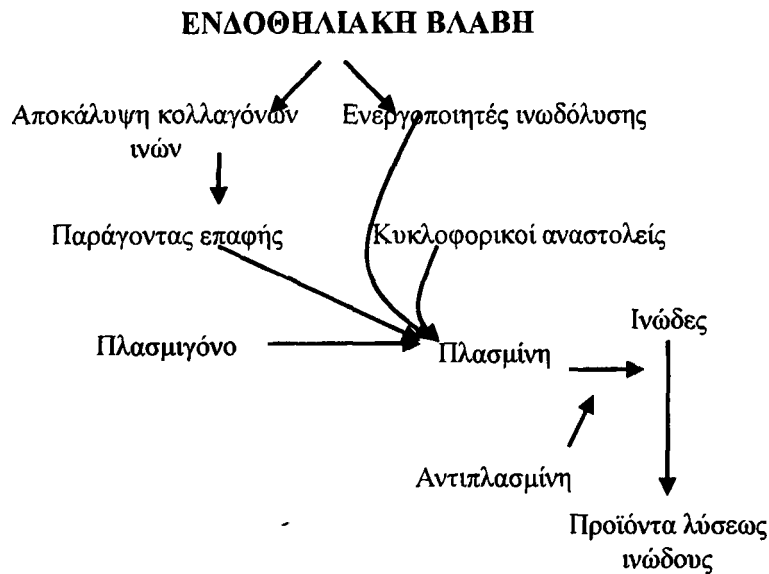
β) Η συνεχής ροή του αίματος.

γ) Το ήπαρ.

δ) Ουσίες που παράγονται από το ενδοθήλιο των αγγείων, όπως η προστακυκλίνη (PGL₂)¹⁵², θρομβομοντουλίνη¹⁵³, ηπαρινοειδείς ουσίες κ.ά. που είτε αδρανοποιούν παράγοντες της πήξεως είτε ενισχύουν του αναστολείς του ή διεγείρουν τον ινωδολυτικό μηχανισμό.

Οι ανωτέρω ανασταλτικοί μηχανισμοί λειτουργούν μέχρι να σχηματισθεί η θρομβίνη. Για να διαλυθεί το ινώδες και να ανακτηθεί η βατότητα του αγγείου είναι απαραίτητο να ενεργοποιηθεί ο μηχανισμός της ινωδόλυσης. Όπως στην αιμόσταση, έτσι και στην ινωδόλυση γίνεται μια διαδοχική ενεργοποίηση

παραγόντων που καταλήγουν στο σχηματισμό ενός πρωτεολυτικού ενζύμου της πλασμίνης. (Σχήμα 9)



Σχήμα 9. Σχηματική παράσταση ινωδόλυσης.

Το ένζυμο αυτό κυκλοφορεί ως αδρανές προένζυμο, το πλασμινογόνο. Το πλασμινογόνο είναι β-σφαιρίνη που παράγεται στο ήπαρ και για να μετατραπεί σε πλασμίνη απαιτείται η δράση των ενεργοποιητών της ινωδόλυσης που απελευθερώνονται από ενδοθηλιακά κυρίως κύτταρα.

Το πλασμινογόνο μπορεί να ενεργοποιηθεί είτε ενδογενώς με τη βοήθεια της καλλικρεΐνης, κατά την ενεργοποίηση της αιμόστασης είτε εξωγενώς με τη βοήθεια ενός ιστικού παράγοντα, του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-pA)¹⁵⁴. Υπάρχουν και άλλα ένζυμα – ενεργοποιητές όπως η ουροκινάση, που παράγεται στους νεφρούς και φαίνεται ότι ενεργοποιεί την ινωδόλυση εξαγγειακώς όπου απαιτείται πρωτεόλυση (π.χ. φλεγμονή).

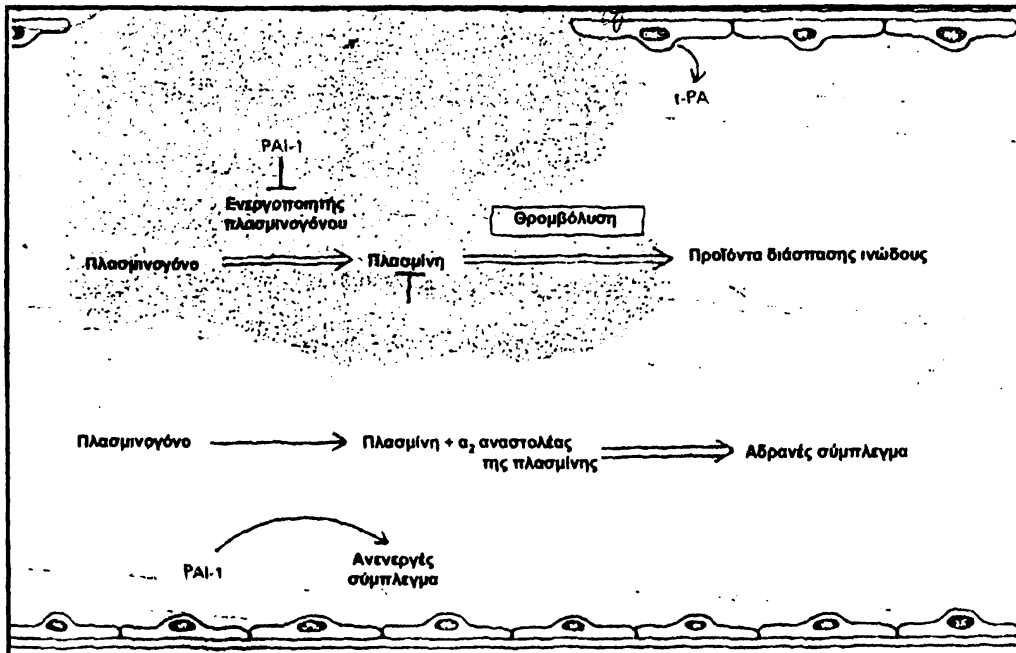
Εναντίον των ενεργοποιητών υπάρχουν και οι αναστολείς αυτών. Ισχυρότερος αναστολέας του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου είναι το PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor). Εκκρίνεται από το αγγειακό ενδοθήλιο¹⁵⁵ και είναι παρόν και στα κοκκία των αιμοπεταλίων¹⁵⁶ (πίνακας 3).



Ιστικοί Ενεργοποιητές	Αναστολέας ενεργοποιημένου πλασμογόνου
t-PA	PAI-1
Ουροκινάση	Αντιουροκινάση
Στρεπτοκινάση (εξωγενής)	Αντιστρεπτοκινάση
Πλασμίνη	α_2 - αντιπλασμίνη
Καλλικρεΐνη	α_2 - Μακροσφαιρίνη
	αναστολέας C ₁₉
	α_1 αντιθρυψίνη

Πίνακας 3. Οι ενεργοποιητές της ινωδολύσης και οι αναστολείς τους.

Είναι πιθανόν η ινωδολύση να ελέγχεται τοπικά αφού έχει βρεθεί ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα¹⁵⁷ και τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα είναι πηγές t-PA και PAI-1 και ο βαθμός ενεργοποίησης του ινωδολυτικού συστήματος υπαγορεύεται σε μεγάλο βαθμό από την τοπική ισορροπία ενεργοποιητών και αναστολέων του πλασμινογόνου (Εικόνα 5).



Εικόνα 5: Ινωδολύση: Σχηματική παράσταση της αλληλεπίδρασης των ενεργοποιητών και των αναστολέων της.

Η λύση του θρόμβου γίνεται με προσρόφηση σ' αυτόν πλασμινογόνο που μετατρέπεται σε πλασμίνη με την βοήθεια του ιστικού παράγοντα ινωδολύσης, ο οποίος απελευθερώνεται από τα κύτταρα του ενδοθηλίου¹⁵⁸. Η πλασμίνη



διασπά την ινική και το ινωδογόνο σε μικρά πεπτίδια που φέρουν διάφορα ονόματα (X, D, Y, E, D), τα οποία απομακρύνονται από την κυκλοφορία με το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ).

Η ινωδόλυση επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τη δράση του PAI-1 όπως τα στεροειδή, οι ενδοτοξίνες, η ιντερλευκίνη 1 και ο TNF (tumor necrosis factor). Ρυθμίζεται και από άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος όπως η λιποπρωτεΐνη Lp (a) που έχει παρόμοια δομή με το πλασμινογόνο και μπορεί να δεσμεύσει τους υποδοχείς του στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Η αυξημένη, λοιπόν, συγκέντρωση της λιποπρωτεΐνης Lp(a)¹⁵⁹, μπορεί να ελαττώνει την ινωδολυτική δράση του ενδοθηλίου και με αυτό το τρόπο συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης.

Η μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα συνδέεται με την ανάπτυξη διαφόρων θρομβοεμβολικών κλινικών συμβαμάτων καθώς έχει βρεθεί ότι αυξημένα επίπεδα PAI-1 και μειωμένα επίπεδα t-pA είναι παράγοντες κινδύνου τόσο για πρώτο ισχαιμικό επεισόδιο όσο και για επανέμφραγμα.

Τα επίπεδα t-pA συνδέονται στενά και αντίστροφα με τα επίπεδα PAI-1, για αυτό η σχέση PAI-1/t-pA είναι πολύ χρήσιμος δείκτης ινωδολυτικής ισορροπίας¹⁶⁰.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπερδραστηριότητα του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης¹⁵⁵ σχετίζεται με μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα (μελέτες HOPE¹⁶¹, SAVE, SOLVD).



ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΛΙΠΑΡΟΥ ΓΕΥΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΚΑΜΠΥΛΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ

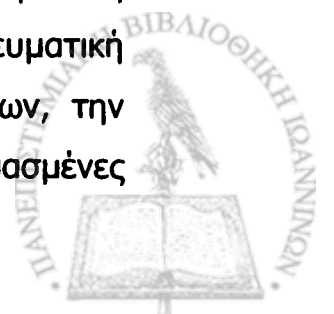
Οι μεταγευματικές μεταβολές του μεταβολισμού και η σχέση τους με τη στεφανιαία νόσο απασχόλησαν τους ερευνητές ήδη από το 1950. Αλλά, μόλις το 1992 ο Patch και συν.¹⁶² έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα των τριγλυκεριδίων μετά από το γεύμα είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου στεφανιαίας νόσου.

Ο ορισμός «μεταγευματική περίοδος¹⁶³» ορίζεται ως η περίοδος που ακολουθεί τη λήψη γεύματος. Η διάρκεια αυτής της περιόδου εξαρτάται από το περιεχόμενο του γεύματος. Η μεταγευματική περίοδος σε ένα γεύμα που είναι πλούσιο σε υδατάνθρακες π.χ. διαρκεί 2-3 ώρες, ενώ σ' ένα γεύμα που είναι πλούσιο σε λίπη μπορεί να διαρκέσει περίπου 8 ώρες.

Η μεταγευματική περίοδος χαρακτηρίζεται από τέτοιες «μεταβολικές» τροποποιήσεις¹⁶⁴ (ορμονών και ενζύμων), που σκοπό έχουν την επιστροφή της γλυκόζης, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, των αμινοξέων και των τριγλυκεριδίων του πλάσματος στα προγευματικά επίπεδα. Έτσι, η ινσουλίνη του πλάσματος μεταγευματικά αυξάνεται, η έκκριση της γλυκαγόνης ελαττώνεται. Οι ορμόνες του γαστρεντερικού όπως η αμυλίνη, GIP (Gastric Inhibitor peptide – γαστρικοανασταλτικό πεπτίδιο) και GLP-1 (Glucagone like peptide 1 – πεπτίδιο-1 ομοιάζον προς γλουκαγόνο) είναι αυξημένες προκειμένου να περιορισθεί το αίσθημα της πείνας¹⁶⁵ να ελαττωθεί η έκκριση της γλυκαγόνης¹⁷² και να περιορισθεί η υπεργλυκαιμία.¹⁶⁶

ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Σε μη διαβητικά άτομα τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα κυμαίνονται από 70-110 mg%. Μετά παρέλευση δεκαλέπτου από την έναρξη του γεύματος η γλυκόζη του πλάσματος αυξάνεται, λαμβάνει δε, την μέγιστη τιμή της στη μια ώρα που σπάνια υπερβαίνει τα 140mg% και επιστρέφει στη προγευματική συγκέντρωση εντός 2-3 ωρών¹⁶⁷. Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία καθορίζεται από την απορρόφηση των υδατανθράκων, την έκκριση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης, ως επίσης τις συνδυασμένες



επιδράσεις τους επί του μεταβολισμού της γλυκόζης στο ήπαρ και τους περιφερικούς ιστούς. Αξιοσημείωτο είναι, ότι η σύνθεση και η ποσότητα του γεύματος επηρεάζουν το μέγεθος και τον χρόνο της μεγίστης συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα. Η έκκριση της ινσουλίνης, κατά την λήψη της τροφής, διακρίνεται σε δύο φάσεις. Η πρώτη φάση αποτελείται από βραχεία έκρηξη της έκκρισης ινσουλίνης, η οποία περιορίζει άμεσα την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης. Η απώλεια αυτής της φάσης είναι η πρώιμη διαταραχή του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με αποτέλεσμα την μεταγευματική υπεργλυκαιμία.

Την πρώτη φάση έκκρισης ακολουθεί μια πιο παρατεταμένη δεύτερη φάση. Κατ' αυτή την φάση, η ινσουλίνη διευκολύνει την πρόσληψη της γλυκόζης από τον μυϊκό και λιπώδη ιστό, ενώ καταστέλλει την παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιποκύτταρο. Στα αρχικά στάδια του σακχαρώδους διαβήτη, η απώλεια της πρώτης φάσης συνοδεύεται από ενίσχυση της δεύτερης, με αποτέλεσμα η περίσσεια της ινσουλίνης να οδηγεί σε μειωμένη λειτουργικότητα (down regulation) των υποδοχέων της ινσουλίνης καθώς και των μεταβολικών οδών μετά το επίπεδο των υποδοχέων, με συνέπεια την αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία, εξ' άλλου έχει αρνητική δράση στα ινσουλινοπαραγωγά β-κύτταρα και τους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς (γλυκοτοξικότητα)¹⁶⁸.

Σε ό,τι αφορά τους μηχανισμούς, μέσω των οποίων προάγεται κατά τη φάση της υπεργλυκαιμίας, η εμφάνιση και η εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, έχουν διατυπωθεί πολλές θεωρίες και υποθέσεις, χωρίς εν τούτοις να υπάρχουν σαφείς αποδείξεις μέχρι σήμερα για καμία από αυτές. Οι σημαντικότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί (σχήμα 10) που συζητούνται για την πρόκληση της ιστικής βλάβης^{169,170} περιλαμβάνουν:

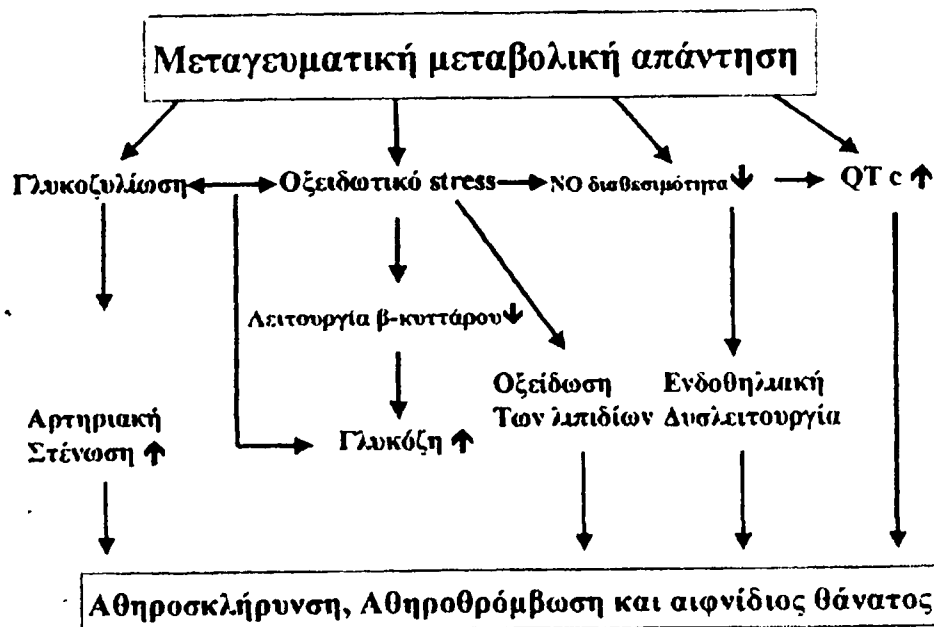
1) τη γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών, λιποπρωτεϊνών και τον σχηματισμό των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycosylation endproducts - AGES). Είναι γνωστό ότι η σύνθεση των AGES συσχετίζεται με αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης επί εβδομάδες.



2) την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), με συνέπεια την αυξημένη παραγωγή αυξητικών παραγόντων (όπως ο παράγοντας platelet derived growth factor-PDGF), τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης και την μειωμένη παραγωγή NO (μονοξειδίου του αζώτου) και προστακυκλίνης.

3) την υπέρμετρη ενεργοποίηση της μεταβολικής οδού των πολυολών, ιδιαίτερα στους μη ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς και

4) την αύξηση του οξειδωτικού stress και δημιουργία ελεύθερων ριζών O_2 στα γλυκοζυλιωμένα τελικά προϊόντα των πρωτεϊνών, με συνέπεια την βλάβη του ενδοθηλίου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα άτομα με διαβήτη αλλά και μη διαβητικά άτομα να εμφανίζουν διαταραχές στην αγγειοδιασταλτική ικανότητα των αγγείων τους 1 και 2 ώρες μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη.



Heine R. et al. *Diabetologia* 2002; 45: 461-75

Σχήμα 10. Σχηματική παρουσίαση της μεταγευματικής μεταβολικής απάντησης.

Οι μεταγευματικές αιχμές γλυκόζης ασκούν, επίσης, σημαντικές επιδράσεις στη διαδικασία της πήξης¹⁷¹. Οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος, όπως η υπεργλυκαιμία μπορούν να οδηγήσουν σε υπερπηκτικές καταστάσεις. Υπάρχουν μαρτυρίες ότι η μεταγευματική

υπεργλυκαιμία έχει πολλαπλάσια επίπτωση στην αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια σε σύγκριση με τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας^{172,173}. Πριν το 1990 η υπεργλυκαιμία δεν θεωρούνταν ότι συνέβαλε στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου.

Ωστόσο πρόσφατες μελέτες, κυρίως πληθυσμιακές, αποσαφηνίζουν το ρόλο της υπεργλυκαιμίας ως παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο¹⁷⁴. Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία, μάλιστα θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου^{175,176}. Τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης στο δίωρο είναι ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας της θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο από τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας¹⁷⁷.

ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΛΙΠΑΙΜΙΑ

Οι στεφανιαίοι ασθενείς χωρίς διαταραχές λιπιδίων έχουν αυξημένα επίπεδα και επιβράδυνση στην κάθαρση των υπολοίπων χυλομικρών για περισσότερο από 24 ώρες μετά από φόρτιση με λίπος που μπορεί να είναι πιθανός σημαντικός αιτιολογικός μηχανισμός για την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης^{178,179}. Η μεταγευματική υπερλιπιδαιμία οφείλεται στην άμεση δράση του λιπαρού γεύματος οπότε οι μεταγευματικές λιποπρωτεΐνες εμπλουτίζονται με τριγλυκερίδια (χυλομικρά και μεγάλα μόρια VLDL).

Η μείωση της λιπόλυσης των VLDL¹⁸⁰ έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική επιβράδυνση της κάθαρσης των τριγλυκεριδίων, των χυλομικρών και το μειωμένο καταβολισμό των λιποπρωτεϊνών που αθροίζονται μετά τα γεύματα, λόγω ανταγωνισμού των VLDL με τις υπόλοιπες λιποπρωτεΐνες. Το 80% των λιποπρωτεϊνών αυτών περιέχουν apo B¹⁸¹, μια δομική πρωτεΐνη απαραίτητη για τον σχηματισμό λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αρτηριοσκλήρωση. Εκτός αυτού, οι VLDL μεταγευματικά υφίστανται διαταραχές στη σύνθεσή τους, λόγω του ότι αφ ενός εμπλουτίζονται με περισσότερο apo E^{182,183}, apo C_I και χοληστερόλη και αφ' ετέρου μειώνεται η apo C_{II}^{184,185} (που συμβάλλει στην υδρόλυση των τριγλυκεριδίων και των χυλομικρών) με αποτέλεσμα να προάγεται και η αθηροσκλήρωση και η θρόμβωση.



Εκτός από την άμεση δράση του λιπαρού γεύματος υπάρχουν και συνδυσάσμενες διαταραχές του μεταβολισμού και της σύνθεσης των άλλων λιποπρωτεϊνών. Κατά τη διάρκεια της μεταγευματικής λιπαιμίας γίνεται ενεργητική μετατροπή των λιπιδίων και απολιποπρωτεϊνών μεταξύ τους. Γεγονός είναι, ότι τα άτομα με αυξημένη HDL2 (μεγάλα μόρια) έχουν ταχύτερο μεταβολισμό των χυλομικρών και έτσι προστατεύονται από την αθηρωμάτωση, ενώ άτομα με χαμηλή HDL δείχνουν σημαντική μεταγευματική υπετριγλυκεριδαίμια.¹⁸⁶ Όταν επικρατούν οι μικρές και πυκνές LDL και έχουμε αυξημένα τριγλυκερίδια τότε γίνεται πιο εύκολα η οξειδωση των LDL¹⁸⁷

Η μεταγευματική συμπεριφορά της Lp (a) στα φυσιολογικά άτομα, οι μελέτες δείχνουν διάφορα αποτελέσματα, μπορεί να είναι αυξημένη, χωρίς μεταβολή ή και μειωμένη.

Η δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης μεταγευματικά έχει βρεθεί ότι στα άτομα με στεφανιαία νόσο ότι είναι μειωμένη με αποτέλεσμα να καθυστερεί η απομάκρυνση των μεταγευματικών υπόλοιπων χυλομικρών^{188,189}.

Η μεταγευματική συμπεριφορά της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης¹⁹⁰ διαφέρει. Η δραστηριότητα της διαφέρει ανάλογα με τον ιστό και την δεδομένη διατροφική κατάσταση. Στη νηστεία η δραστηριότητα της είναι αυξημένη στους μυς και στο μυοκάρδιο και μειωμένη στο λιπώδη ιστό, ενώ μεταγευματικά υπό την επίδραση της ινσουλίνης αυξάνεται η δραστηριότητα της στο λιπώδη ιστό.¹⁹¹

Πιθανή γονιδιακή βάση της μεταγευματικής μεταβολής των λιποπρωτεϊνών μπορεί να είναι ο πολυμορφισμός της Apo E. Τα άτομα με φαινότυπο E₂/E₂ δείχνουν καθυστέρηση του μεταβολισμού των υπολοίπων των χυλομικρών.¹⁹²

Η μεταγευματική λιπαιμία θεωρείται μια υπερπηκτική κατάσταση διότι:

α) Οι λιποπρωτεΐνες που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια επηρεάζουν τη δραστηριότητα και τη μάζα του παράγοντα VII.¹⁹³ Τα χυλομικρά και οι VLDL, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα ενεργοποιούν τον παράγοντα VII.

β) Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο η μεταγευματική λιπαιμία προκαλεί σημαντική αύξηση του ινωδογόνου.



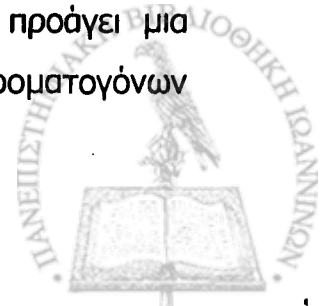
Η παθοφυσιολογική εξήγηση όλων των ανωτέρω δεν είναι ακόμη γνωστή. Πιθανόν η μεταγευματική απάντηση σε ένα λιπαρό γεύμα (που δεν είναι ενιαία σε όλους τους ανθρώπους) να καθορίζεται γονιδιακά.

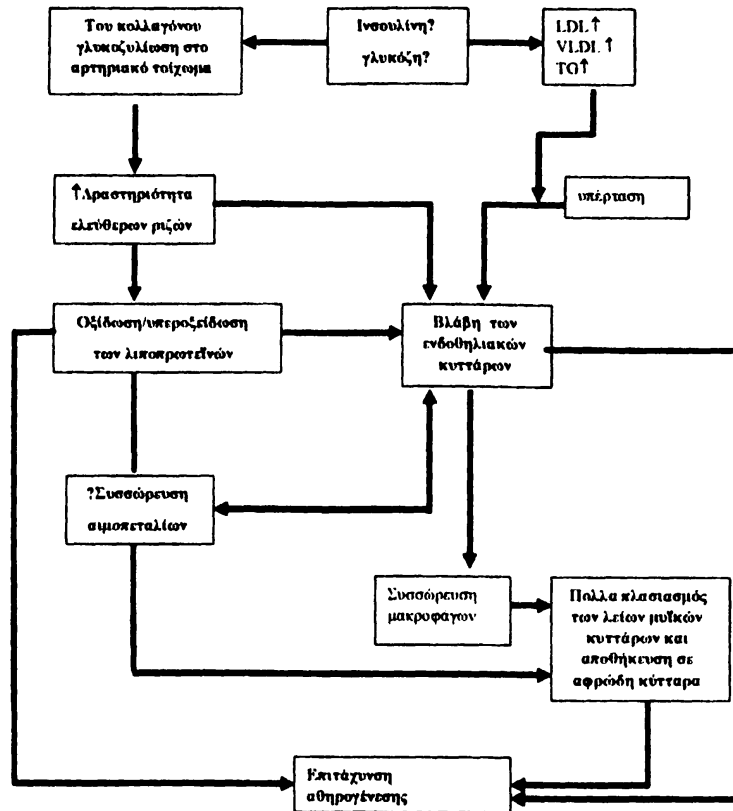
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η αθηροσκλήρυνση ευθύνεται για περίπου 80% της ολικής θνητότητας των ασθενών με διαβήτη και περισσότερο από 75% των νοσηλειών σε νοσοκομείο για επιπλοκές του διαβήτη που οφείλονται σε καρδιαγγειακή νόσο¹⁹⁴. Η θνητότητα από στεφανιαία νόσο είναι περίπου 3-10 φορές μεγαλύτερη στους διαβητικούς τύπου 1 και περίπου 2 φορές μεγαλύτερη σε άντρες και 4 φορές μεγαλύτερη σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 2¹⁹⁵. Το 40% των διαβητικών τύπου 2 πεθαίνει από ισχαιμική καρδιοπάθεια, 15% από καρδιακή ανεπάρκεια και 10% από έμφραγμα¹⁹⁶. Η αθηροσκλήρυνση εξελίσσεται ταχύτερα και είναι γενικά πιο εκτεταμένη στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με μη διαβητικά άτομα¹⁹⁷, αν και δεν υπάρχει διαφορά στη μορφολογία ή στην ανατομική κατανομή¹⁹⁸.

Η σύνδεση του διαβήτη με την καρδιαγγειακή νόσο δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη, αλλά είναι σαφώς πολυπαραγοντική. Η υπεργλυκαιμία, όμως αυτή καθ' αυτή οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, υπερπηκτικότητα, αυξημένο οξειδωτικό stress και γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών (σχήμα 11).

Όσο δε αφορά το διαβήτη τύπου 2 η συνύπαρξη της παχυσαρκίας, της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, την ινσουλινοαντίστασης προάγει περαιτέρω την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Εν μέσω τόσων παραγόντων κινδύνου η δυσλιπιδαιμία έχει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου. Η ανακάλυψη της ετερογένειας μέσα στα μεγάλα κλάσματα των λιποπρωτεϊνών VLDL, HDL και LDL οδήγησε τους επιστήμονες σε νεώτερες αποκαλύψεις για το χαρακτήρα της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας. Η αύξηση των μεγάλων VLDL 1 μορίων στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 προάγει μια αλληλουχία γεγονότων με αποτέλεσμα την παραγωγή αθηροματογόνων υπολειμάτων, μικρών και πυκνών LDL και HDL¹⁹⁹.





Σχήμα 12: Βιοχημικές διαδικασίες που επιταχύνουν την αθηρογένεση στο διαβήτη

Σχήμα 11: Βιοχημικές διαδικασίες που επιταχύνουν την αθηρογένεση στο διαβήτη

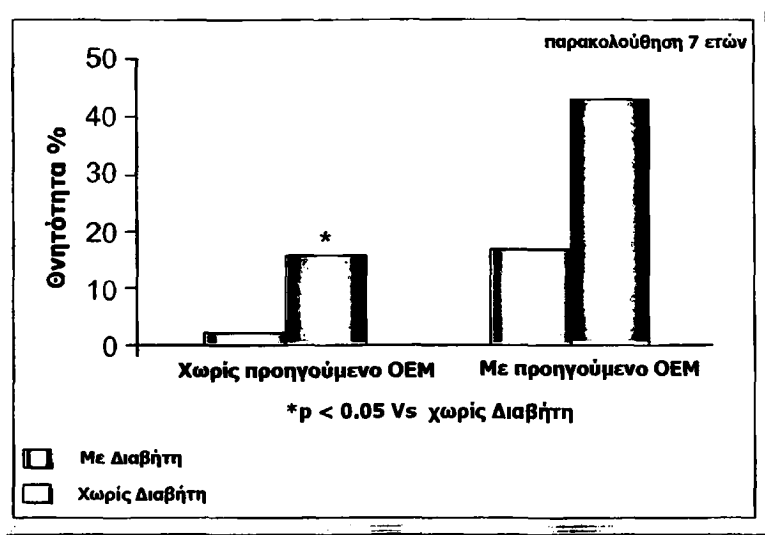
Έχει αποδειχθεί από καιρού ότι υπάρχει συσχέτιση της αθηρωματικής νόσου των μεγάλων αγγείων με τη συγκέντρωση των λιπιδίων^{200,201} τόσο σε μη διαβητικά άτομα όσο και σε διαβητικά (αν και πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι υπάρχουν διαφορές ειδικά ως προς τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ορού). Η προτροπή του IDF²⁰² (International Diabetes Federation – Διεθνής οργανισμός για το διαβήτη) και άλλων ειδικών επιστημόνων είναι η άμεση θεραπευτική παρέμβαση με σωστό διαιτολόγιο, αλλαγή του τρόπου ζωής και χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.^{203,204}

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ισοδύναμο νόσημα της στεφανιαίας νόσου

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι ένα αυξανόμενο πρόβλημα υγείας σε όλον τον κόσμο κυρίως λόγω της ταχύτερης αύξησης της επίπτωσης αυτού σε άτομα μικρών ηλικιών²⁰⁵.



Οι διαβητικοί που έχουν ήδη αγγειακή νόσο έχουν την ίδια αναλογία σε θανατηφόρα και μη θανατηφόρα εμφράγματα με τους μη διαβητικούς ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου (Σχήμα 12). Βάσει αυτής της μελέτης²⁰⁶ και άλλων εργασιών η NCEP ATP III²⁰⁹ χαρακτηρίστηκε ο διαβήτης νόσημα ισοδύναμο με τη στεφανιαία νόσο και δόθηκαν οδηγίες αντιμετώπισης.



TRENDS in Endocrinology & Metabolism 2001; 12 (5) : 225-30

Σχήμα 12. Καρδιαγγειακή θνητότητα σε διαβητικούς και μη διαβητικούς

Παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο στο διαβήτη τύπου 2

Σύμφωνα με τη μελέτη UKPDS²⁰⁷ οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου σε διαβητικούς ασθενείς είναι η LDL, η HDL, η Hb A_{1c} (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη), η συστολική αρτηριακή πίεση και το κάπνισμα²⁰⁸. Σε αυτή τη μελέτη φαίνεται ότι και η αυξημένη LDL και η χαμηλή HDL είναι ισχυροί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Σύμφωνα με τις οδηγίες NCEP ATP III²⁰⁹ πρωταρχικός στόχος θεραπείας της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας είναι η μείωση της LDL σε επίπεδα < 100 mg/dl και ως δευτερεύων στόχος είναι η μείωση της non-HDL (< 130 mg/dl).

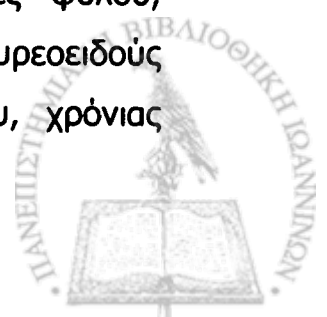


Οι διαταραχές των λιπιδίων του αίματος που προκαλούν οι δύο τύποι διαβήτη δεν είναι όμοιες διότι είναι διαφορετικός ο παθογενετικός μηχανισμός τους. Στο διαβήτη τύπου 1, αιτία είναι η έλλειψη της ινσουλίνης, ενώ στο διαβήτη τύπου 2, η αιτία είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Στους ινσουλινεξαρτώμενους διαβητικούς που είναι καλά ρυθμιζόμενοι εμφανίζονται ελάχιστες μεταβολές στις λιποπρωτεΐνες²¹⁰, ενώ όταν εμφανιστεί νεφροπάθεια, μεταβολές υψηλού κινδύνου γίνονται στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες που αυξάνουν τη σοβαρότητα και την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Έτσι, στους νεοδιαγνωσθέντες ή κακώς ρυθμιζόμενους διαβητικούς τύπου 1 παρουσιάζεται υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξημένες LDL, VLDL, LDL και φυσιολογικές ή μειωμένες HDL. Η μειωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) οφείλεται στην ανεπάρκεια της ινσουλίνης. Χαρακτηριστική δε, είναι η μειωμένη κάθαρση τριγλυκεριδίων, αυξημένη σύνθεση και μεταβολισμός των LDL και η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των LDL (οι γλυκοζυλιωμένες LDL δεν έχουν την ικανότητα σύνδεσης με τους αντίστοιχους υποδοχείς).

Η δυσλιπιδαιμία στους διαβητικούς τύπου 2 που είναι κακώς ρυθμισμένοι²¹¹ χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη υπερτριγλυκεριδαιμίας, υπερχοληστερολαιμίας με αυξημένες LDL, VLDL, αυξημένα τριγλυκερίδια των VLDL και φυσιολογικές ή μειωμένες HDL. Υπάρχει αυξημένη ενδογενής παραγωγή VLDL με μειωμένη κάθαρση VLDL, αυξημένη σύνθεση LDL, και αύξηση της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης της LDL.²¹²

Στο διαβήτη τύπου 2 οι μεταβολές των λιπιδίων βελτιώνονται με τον καλύτερο μεταβολικό έλεγχο αλλά τα λιπίδια δεν επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα. Στους διαβητικούς τύπου 2 η δυσλιπιδαιμία αντανακλά πρωτοπαθείς γενετικές ανωμαλίες και δευτεροπαθείς λόγω παχυσαρκίας, έλλειψης άσκησης, διαιτητικών παρεκτροπών, κατανάλωσης οινοπνεύματος, λήψης διαφόρων φαρμάκων (εξωγενώς χορηγούμενες ορμόνες φύλου, στεροειδή, θειαζιδικά διουρητικά, β-αποκλειστές), νόσων του θυρεοειδούς (υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός), νεφρωσικού συνδρόμου, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, ηπατικής νόσου (κίρρωση, απόφραξη).



Η υπεργλυκαιμία των διαβητικών ενέχεται στις ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών. Τα τελικά προϊόντα της γλυκοζυλίωσης συσσωρεύονται και προκαλούν διαταραχές της βασικής τριχοειδικής μεμβράνης. Η σύνδεση της γλυκόζης με τις πρωτεΐνες παράγει αδιάλυτα συμπλέγματα, που ονομάζονται προωθημένα γλυκοζυλιωμένα τελικά προϊόντα (AGE's), η παραγωγή των οποίων παρουσιάζεται πολύ αυξημένη στην υπεργλυκαιμία.

Η διαβητική δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από:

1. Αυξημένα τριγλυκερίδια και VLDL.
2. Παρατεταμένη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία.
3. Χαμηλά επίπεδα μικρών HDL.
4. Υπεροχή στις μικρές και πυκνές LDL.



ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ (TG) ΚΑΙ VLDL

Ο Albrink²¹³ καθόρισε ότι η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι «η υπερλιπιδαιμία καθ' υπεροχήν των διαβητικών». Η μελέτη του Framingham έδειξε ότι το 38% των ανδρών και το 27% των γυναικών παρουσίασαν υπερτριγλυκεριδαιμία²⁰⁰, αλλά και στην υπερχοληστερολαιμία υπήρχε μεγάλη διαφορά φύλου με ποσοστό επίπτωσης 48% στις γυναίκες και 28% στους άνδρες.

Η υπερτριγλυκεριδαιμία εκφράζεται (κατά την ταξινόμηση κατά Fredrichson), με αύξηση του τύπου IIβ (οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία) σε ποσοστό 24% στους διαβητικούς, συγκρινόμενο με 2% στην ομάδα ελέγχου²¹⁴.

Η υπερλιπιδαιμία τύπου IV που εκφράζεται με υπερτριγλυκεριδαιμία έφτασε το 18% των διαβητικών ασθενών σε σύγκριση με το 10% των ατόμων της ομάδας ελέγχου.

Διαφορές υπάρχουν όσον αφορά τα επίπεδα των λιπιδίων στους διαβητικούς υπάρχουν μεταξύ εθνικοτήτων.

Υπερτριγλυκεριδαιμία χαρακτηρίζεται όταν η τιμή των τριγλυκεριδίων του ορού είναι μεγαλύτερη των 150 mg/dl στους ενήλικους και μεγαλύτερη των 140 mg/dl σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 20 ετών.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ υπερτριγλυκεριδαιμίας και στεφανιαίας νόσου, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες χωρίς όμως να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου.

Τα τριγλυκερίδια της τροφής απορροφώνται από το λεπτό έντερο και φέρονται υπό τη μορφή χυλομικρών. Τα χυλομικρά περνούν από τα λεμφαγγεία και εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία διαμέσου του θωρακικού πόρου. Εκεί διασπώνται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) και γλυκερίνη από ένα ειδικό ένζυμο, τη λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL), που ενεργοποιείται παρουσία ινσουλίνης.



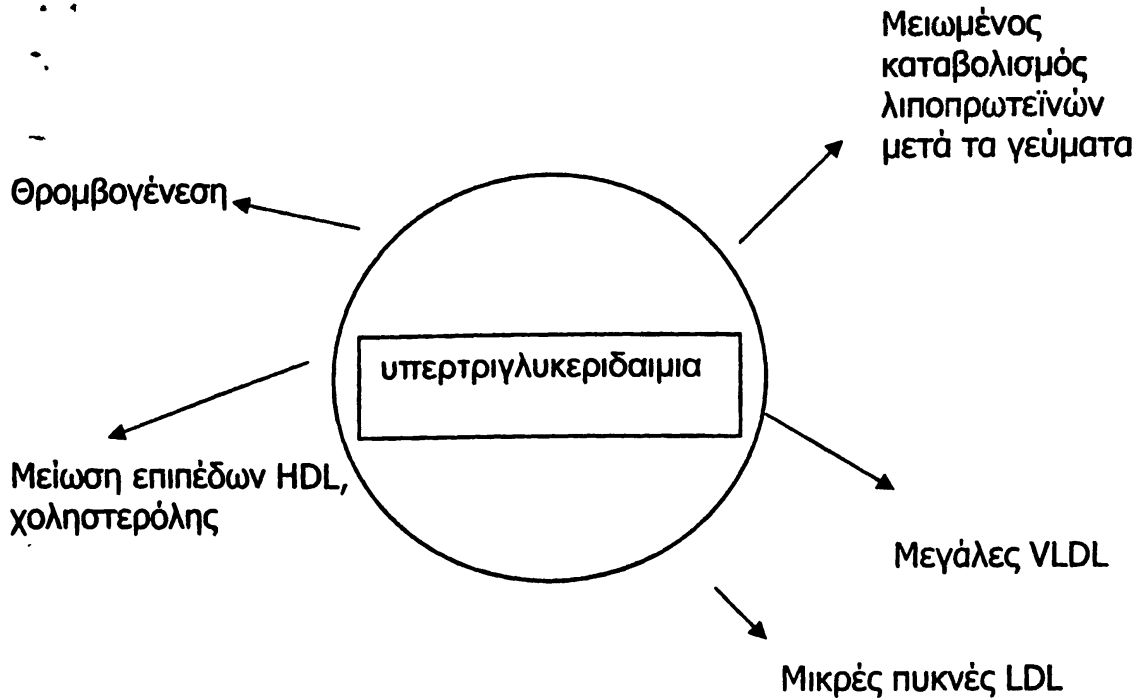
Επί φυσιολογικών απόμων η μείωση της ινσουλίνης - κατά τη διάρκεια της νηστείας - ενεργοποιεί τη λιπόλυση στα λιποκύτταρα και εφοδιάζει το ήπαρ με ελεύθερα λιπαρά οξέα, με τα οποία συντίθενται VLDL πλούσια σε τριγλυκερίδια.

Η ινσουλίνη είναι απαραίτητη στον καταβολισμό των τριγλυκεριδίων μέσω ενεργοποίησης της LPL, ενώ φαίνεται ότι επιπλέον προάγει τον καταβολισμό των LDL με την ενεργοποίηση των ειδικών υποδοχέων. Σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης (Σ.Δ. τύπου 1 αρρύθμιστος) ή σχετική έλλειψη ινσουλίνης (Σ.Δ. τύπου 2) αφ ενός αυξάνεται η παραγωγή των τριγλυκεριδίων αφ ετέρου δε αναστέλλεται ο καταβολισμός τους με αποτέλεσμα την αύξησή τους στο αίμα. Αύξηση των VLDL, που προκαλεί την αύξηση των ολικών τριγλυκεριδίων κατά 50-100%, είναι η πιο συχνή διαταραχή των λιπιδίων που εμφανίζεται στους διαβητικούς τύπου 2. Ασθενείς με υψηλότερα (>1000 mg/dl) επίπεδα τριγλυκεριδίων πιθανόν να έχουν άλλες γενετικές ανεπάρκειες του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών που επιτείνονται από την υπεργλυκαιμία.

Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν και ποιοτικές μεταβολές των VLDL. Εμπλουτίζονται οι VLDL με τριγλυκερίδια και σχηματίζονται μεγαλύτερα σωματίδια και συμπεριφέρονται ως χυλομικρά.

Η υπερτριγλυκεριδαιμία μπορεί επίσης να σχετίζεται με την εξέλιξη της αγγειακής νόσου επηρεάζοντας τη θρομβωτική διάθεση (σχήμα 13). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων των τριγλυκεριδίων με τον παράγοντα VII της πήξης που παίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό θρόμβου^{215,216}.





Σχήμα 13: Υπερτριγλυκεριδαιμία στο σακχαρώδη διαβήτη

Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία αυξάνουν την απελευθέρωση του PAI – 1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (μηχανισμός²¹⁷ που μπορεί να εξηγήσει το συσχετισμό υπερτριγλυκεριδαιμίας, αυξημένων επιπέδων PAI – 1 και συχνότητας εμφάνισης εμφράγματος). Είναι γνωστόν ότι η υπερτριγλυκεριδαιμία συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή ηηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα X και αυξημένη παραγωγή ινωδογόνου²¹⁸ και θρομβίνης.

Ο ρόλος της HDL στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση υψηλής HDL²¹⁹ με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η μείωση της HDL κατά 1 mg/dl αυξάνει τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου (CHD) κατά 2-3%.



Στη μελέτη του Helsinki²²⁰ η αύξηση των επιπέδων της HDL θεωρήθηκε υπεύθυνη για το 50% της μείωσης της καρδιαγγειακής νόσου και της θνητότητας, όπως και σε μελέτες δευτεροπαθούς πρόληψης, η αύξηση των επιπέδων της HDL θεωρήθηκε ότι συνέβαλε στην υποστροφή της αγγειακής νόσου.

Στο διαβήτη τύπου 2 τα επίπεδα της HDL (ανεξάρτητα της καλής ρύθμισης) είναι μειωμένα και ο μηχανισμός δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Έχει δειχθεί ότι η λιπόλυση των HDL, που είναι εμπλουτισμένες με τριγλυκερίδια, από την ηπατική λιπάση, είναι απαραίτητη για την προαγωγή του ρυθμού κάθαρσης των HDL²²¹. Μελέτες επιβεβαίωσαν ότι ο ρυθμός κάθαρσης των HDL πράγματι αυξάνεται στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.^{222,223} Επίσης η δραστηριότητα της LPL σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τις συγκεντρώσεις των HDL που είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια και έτσι συμβάλει στις συνθετικές αλλαγές της HDL συνεπώς και στο ρυθμό κάθαρσης των μορίων.²²⁴

Τα επίπεδα των HDL εξαρτώνται από το φυσιολογικό ή όχι καταβολισμό των VLDL. Όταν ο καταβολισμός των VLDL είναι μειωμένος, είναι μειωμένη και η παραγωγή των HDL. Επίσης, στα μειωμένα επίπεδα των HDL συμβάλλει και ο καταβολισμός των HDL2 στο ήπαρ μέσω της ηπατικής λιπάσης. Μια άλλη αιτία μπορεί να είναι η αυξημένη μεταφορά εστεροποιημένης χοληστερόλης μέσω πρωτεΐνης μεταφοράς από το μόριο της HDL προς τις VLDL και LDL.

Lp(a)

Η Lp(a) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου²²⁵. Μπορεί να δημιουργήσει μια τοπική προ-θρομβωτική κατάσταση μειώνοντας την είσοδο του πλασμινογόνου στον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου των ενδοθηλιακών κυττάρων και την επαγωγή του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου -1 που εκλύεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.



Εκτός από την ύπαρξη του apo A συστατικού, η βασική δομή της Lp(a) είναι όμοια με την LDL και υφίσταται τις ίδιες οξειδωτικές αλλαγές και στο μηχανισμό πρόσληψης από τα μακροφάγα στα σημεία βλάβης και μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία αφρωδών κυττάρων.

Μελέτες που έχουν εξετάσει τις πιθανές αλλοιώσεις της Lp(a) σε διαβητικά άτομα καταλήγουν σε ποικίλα συμπεράσματα ανάλογα με τον τύπο του διαβήτη.

Τα επίπεδα της Lp(a) είναι αυξημένα, σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η σύνδεσή της με καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε διαβητικούς με μικρολευκωματινουρία αμφισβητείται. Στους διαβητικούς τύπου 2 δεν παρουσιάζεται αύξηση της Lp(a) αν και εκείνοι που υπέστησαν έμφραγμα έχουν υψηλότερο Lp(a) από αυτούς χωρίς στεφανιαία νόσο.

Χοληστερόλη, LDL λιποπρωτεΐνες

Τα αυξημένα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL ορού, συνδέονται με μεγαλύτερη συχνότητα στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε διαβητικούς ασθενείς. Επίσης, τα επίπεδα της LDL είναι υψηλότερα ανάμεσα σε διαβητικούς με καρδιαγγειακή νόσο και σε αυτούς που δεν έχουν καρδιαγγειακή νόσο.

Υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της LDL και της γλυκόζης ορού και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.²²⁶



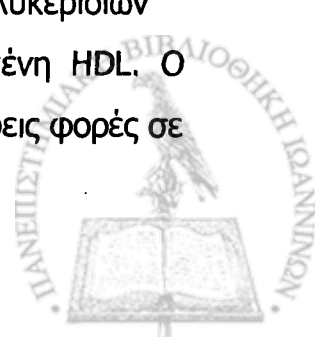
Έχει παρατηρηθεί ότι η LDL στους διαβητικούς ασθενείς εμφανίζουν χαρακτηριστικές ποιοτικές διαταραχές που αυξάνουν την αθηρωματογόνο δράση τους. Είναι μικρές και πυκνές LDL τύπου B, και εμπλουτισμένες με τριγλυκερίδια. Υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που δείχνουν ότι το μέγεθος και η συχνότητα των HDL είναι καθοριστικός παράγοντας στην ενδοθηλιακή λειτουργία στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.^{227,228} Το μικρό μέγεθος των μορίων ευνοεί την είσοδο των HDL στην έσω επιφάνεια της αρτηρίας επιπροσθέτως παρατεταμένη παραγωγή των χαμηλής πυκνότητας HDL (λόγω της φτωχής σύνδεσης με τους υποδοχείς HDL) δίνει περισσότερο χρόνο στα μόρια να εισέλθουν στο αρτηριακό τοίχωμα.

Πρόσφατα, ανακοινώθηκε ότι ο αριθμός μεταφοράς των LDL μέσω του τοιχώματος των αγγείων είναι αυξημένος σε ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.²²⁹ Οι μελετητές υποστηρίζουν ότι η αυξημένη μεταφορά των LDL διαμέσου των αγγείων αντανακλά μια γενικευμένη αύξηση της δια-αγγειακής διαπερατότητας στους διαβητικούς.

Η ανεπαρκής ρύθμιση για μεγάλο χρονικό διάστημα, η συνεχής υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μια ενζυμική γλυκοζυλίωση των αποπρωτεϊνών με αποτέλεσμα μειωμένη σύνδεση των αποπρωτεϊνών B₁₀₀ και E με τους LDL υποδοχείς και περαιτέρω αύξηση των VLDL και των LDL. Η γλυκοζυλιωμένη LDL δεν μπορεί να συνδεθεί με τον υποδοχέα της LDL με αποτέλεσμα μειωμένο καταβολισμό. Η δραστηριότητα και των LDL υποδοχέων εξαρτάται από την ινσουλίνη. Με τη καλή ρύθμιση τα επίπεδα LDL έρχονται στα φυσιολογικά.

Οι γλυκοζυλιωμένες LDL που δεν προσλαμβάνονται από τους υποδοχείς τους, προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα με συνέπεια το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Οι οξειδωμένες LDL έχουν την ίδια τύχη. Τα μόρια LDL των διαβητικών είναι περισσότερο επιδεκτικά σε οξείδωση. Η οξειδωμένη LDL προσλαμβάνεται επίσης από τα μακροφάγα με συνέπεια την αθηρωμάτωση.

Η LDL β τύπου σχετίζεται στενά με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων²³⁰ και απολιποπρωτεΐνης B, αυξημένα επίπεδα VLDL και ελαττωμένη HDL. Ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξάνεται σχεδόν κατά τρεις φορές σε άτομα με LDL β φαινοτύπου.



Μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία

Υπάρχουν πολλές μελέτες – ήδη από το 1950 – που δείχνουν ότι η μεταγευματική λιπαιμία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο²³¹. Είναι γνωστόν ότι οι διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 έχουν υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας, ιδιαίτερα όταν δεν είναι ικανοποιητικά ρυθμισμένοι. Πρόσφατα παρακολούθησαν το ημερήσιο προφίλ των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι είχαν φυσιολογικές τιμές νηστείας.²³²

Η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων αρχίζει να αυξάνει μετά το πρόγευμα βαθμιαία και μετά τα κύρια γεύματα η μεγαλύτερη αύξηση δε εμφανίστηκε μεταξύ δείπνου και κατάκλισης. Η αναγνώριση ότι η μεταγευματική κατάσταση είναι ένα σύνολο μεταβολικών ανωμαλιών, μπορεί να οδηγήσει σε νέων τρόπους στην θεραπεία με σκοπό την πρόληψη των καρδιακών επιπλοκών.²³³

Στη μεταγευματική φάση, οι λιποπρωτεΐνες που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια αντιπροσωπεύουν μείγμα apo B48, apo B100 και κυρίως VLDL. Φαίνεται ότι οι μεταγευματικές πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες περιέχουν περισσότερα ηπατικά παράγωγα (VLDL-1) από εντερικά παράγωγα (χιλομικρά).²³⁴

Σημαντικός είναι ο ρόλος της CETP (μεταφορική πρωτεΐνη της χοληστερόλης). Μέσω της CETP μεταφέρονται εστέρες χοληστερόλης από λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε χοληστερόλη προς λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια, ενώ παράλληλα γίνεται αμοιβαία αντίστροφη μεταφορά τριγλυκεριδίων προς τις πλούσιες σε χοληστερόλη λιποπρωτεΐνες. Εμπλουτίζονται έτσι τα χυλομικρά των VLDL και των IDL σε χοληστερόλη πράγμα που καθιστά τις λιποπρωτεΐνες αυτές περισσότερο αθηρωματικές.



Στα διαβητικά άτομα ανεξάρτητα από την αύξηση των τριγλυκεριδίων στη νηστεία υπάρχουν εργασίες που αναφέρουν ότι υπάρχει μεγαλύτερη μεταγευματική αύξηση των υπολειμμάτων των χυλομικών, αύξηση της IDL και των μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων. Η αύξηση των τριγλυκεριδίων συνδυάζεται με μεταβολές του παράγοντα VI και του PAI-1 (αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου). Όλες αυτές οι επιδράσεις είναι συμβατές με αύξηση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου.



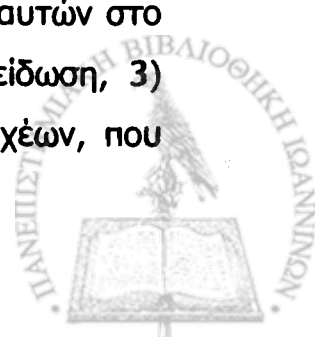
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα υδρόφοβα λιπίδια (εστέρες χοληστερόλης και τριγλυκερίδια) κυκλοφορούν στο πλάσμα συνδεδεμένα με πρωτεΐνες, ως λιποπρωτεΐνες. Ανάλογα με τη πυκνότητα τους διακρίνονται σε χυλομικρά, υπολείμματα χυλομικρών, λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL), λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) και λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL). Στο πλάσμα κυκλοφορεί και η λιποπρωτεΐνη Lp(a). Τα σωματίδια των λιποπρωτεϊνών περιέχουν και απολιποπρωτεΐνες που σταθεροποιούν τα σωματίδια, διευκολύνουν τη διαλυτότητα τους στο πλάσμα και δρουν ως συνένζυμα διαφόρων ενζύμων που μεταβολίζουν ενδαγγειακά τις λιποπρωτεΐνες.

Οι λιποπρωτεΐνες παράγονται στο ήπαρ και το έντερο, εισέρχονται στη κυκλοφορία όπου μεταβολίζονται και τελικά καταβολίζονται μέσω κυτταρικών υποδοχέων. Η λειτουργία των λιποπρωτεϊνών είναι η παροχή στα κύτταρα λιπαρών οξέων για παραγωγή ενέργειας (ATP), παραγωγή χολικών οξέων, στεροειδών ορμονών, βιταμίνης D3 και συμμετοχή της χοληστερόλης στο σχηματισμό των κυτταρικών μεμβρανών.

Η LDL είναι ο κύριος προμηθευτής χοληστερόλης στα κύτταρα, ενώ η HDL ανταλλάσσει συνεχώς λιπίδια και πρωτεΐνες με τις άλλες λιποπρωτεΐνες. Η αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης (βασική λειτουργία της HDL) βοηθάει τη μεταφορά χοληστερόλης από όλα τα περιφερικά κύτταρα προς το ήπαρ.

Η υπερχοληστερολαιμία, είναι γνωστό από πολλών ετών, είναι παράγοντας κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο. Τα τελευταία έτη ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει δοθεί στην αθηρωγόνο δράση της LDL και των υποκλασμάτων της. Μελέτες έδειξαν ότι οι μικρές και πυκνές LDL αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης αθηρωματικής νόσου σε σύγκριση με τη παρουσία μεγαλύτερων και ελαφροτέρων σωματιδίων LDL. Η μεγαλύτερη αθηρωγόνος δυνατότητα των μικρών και πυκνών LDL οφείλεται: 1) στην ευκολότερη διείσδυση αυτών στο αγγειακό τοίχωμα, 2) στην αυξημένη ευαισθησία τους στην οξειδωση, 3) μειωμένο καταβολισμό τους μέσω των φυσιολογικών LDL υποδοχέων, που



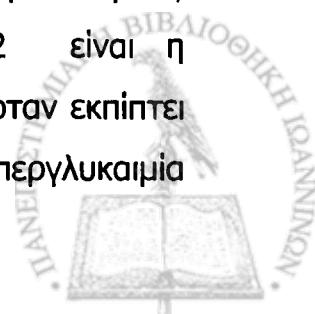
έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής τους και τη παρατεταμένη παραμονή τους στο αγγειακό τοίχωμα.

Οι μικρές και πυκνές LDL συσχετίζονται με υπερτριγλυκεριδαιμία και μειωμένα επίπεδα της HDL και παρατηρούνται σε ασθενείς με πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο, σε άτομα με ινσουλινοαντίσταση, στο μεταβολικό σύνδρομο και στους διαβητικούς τύπου 2.

Η υπερτριγλυκεριδαιμία φαίνεται ότι είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκληρωτικής νόσου, διότι οι λιποπρωτεΐνες που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια είναι πιθανόν αθηρωγόνες. Εξάλλου, η υπερτριγλυκεριδαιμία συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων της HDL, μεγάλα VLDL, αυξημένη ημικτικότητα και σημαντικού βαθμού λιπαιμία μεταγευματικά.

Η ινωδόλυση είναι ένας σημαντικός αμυντικός μηχανισμός έναντι της ενδαγγειακής θρόμβωσης και διατήρησης της βατότητας του αγγείου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ενδοθηλίο διατηρεί μια ισορροπία ανάμεσα στη θρόμβωση και την ινωδόλυση με τη παραγωγή ουσιών όπως το μονοξειδίο του αζώτου, η προστακυκλίνη, η θρομβομοντουλίνη και ο ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου(t-PA). Σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου υπερπαραγονται ουσίες, όπως ο αναστολέας του ενεργοποιητού του ιστικού πλασμινογόνου(PAI-1), που ευνοούν τη θρόμβωση. Παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων Lp(a) παρατηρείται αναστολή της σύνδεσης του πλασμινογόνου με τους κυτταρικούς υποδοχείς στα ενδοθηλιακά κύτταρα με επακόλουθη μείωση της πλασμίνης που έχει σαν αποτέλεσμα της ινωδολυτικής δραστηριότητας και την επιτάχυνση της θρομβωτικής διαδικασίας.

Ο σακχαρώδης διαβήτης, από την άλλη πλευρά είναι πολύπλοκη και σοβαρή νόσος που λαμβάνει μορφή επιδημίας. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συνυπάρχει με πλήθος παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Η διαβητική δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από: αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL, υπερχή μικρών και πυκνών LDL και παρατεταμένη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία. Βέβαια, αυτό που χαρακτηρίζει τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι η υπεργλυκαιμία κατ'αρχάς της μεταγευματικής και στη συνέχεια, όταν εκπίπτει η παραγωγή ινσουλίνης από το β-κύτταρο και της νηστείας. Η υπεργλυκαιμία



προάγει την εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης μέσω της γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών , της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης, της ενεργοποίησης της μεταβολικής οδού των πολυολών, της αύξησης του οξειδωτικού stress.

Η λεπτίνη, η ορμόνη του λιπώδους ιστού, μεταδίδει πληροφορίες στο ΚΝΣ για την επάρκεια των αποθηκών ενέργειας, προάγει την αναπαραγωγική λειτουργία και την ανάπτυξη του ανθρώπινου οργανισμού. Η ινσουλίνη, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκόζης, προκαλεί αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης .Η αύξηση της λεπτίνης δεν φαίνεται να είναι άμεση και δεν γνωρίζουμε πως συμπεριφέρεται κατά τη μεταγευματική περίοδο.

Η διαδικασία της αθηρωμάτωσης μπορεί εξελίσσεται κατά τη μεταγευματική περίοδο, που διαρκεί τις περισσότερες ώρες του 24ώρου. Ακόμα και σε άτομα με φυσιολογικές τιμές λιπιδίων νηστείας συσσωρεύονται πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες μετά τα γεύματα, οι οποίες προάγουν την εναπόθεση χοληστερόλης στο αγγειακό τοίχωμα.

Η αναγνώριση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας ως παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο φαίνεται να ισχυροποιείται από πρόσφατες μελέτες.

Στη προσπάθεια κατανόησης της μεταγευματικής περιόδου και τη συσχέτιση των μεταβολών στις λιποπρωτεΐνες, στη γλυκόζη, στη λεπτίνη, στο ινωδογόνο, την ινσουλίνη και τη προΐνσουλίνη με τη καρδιαγγειακή νόσο εκπονείται η παρούσα μελέτη.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικό

Στη μελέτη συμμετείχαν 93 (ενενήντα άτομα) ηλικίας 45-64 ετών. Χωρίστηκαν σε 4 ομάδες : 24 διαβητικοί χωρίς στεφανιαία νόσο, 20 ασθενείς με στεφανιαία νόσο χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, 24 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σακχαρώδη διαβήτη και 25 άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (ομάδα ελέγχου).

Ως διαβητικοί τύπου 2 ορίστηκαν : α) ασθενείς με γνωστό διαβήτη, που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό κέντρο του Τζανείου νοσοκομείου, β) άτομα που είχαν γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dl και μετά δίωρη καμπύλη ανοχής γλυκόζης με 75 gr γλυκόζης είχαν γλυκόζη πλάσματος ≥ 200 mg/dl.

Τα άτομα που είχαν «διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας», δηλαδή γλυκόζη νηστείας > 110 mg/dl και «διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη», δηλαδή γλυκόζη νηστείας < 126 mg/dl και μετά δίωρη καμπύλη ανοχής γλυκόζης ≤ 199 mg/dl δεν περιλήφθηκαν στη μελέτη.

Οι ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο είναι ασθενείς που παρακολουθούνται από την καρδιολογική κλινική του Τζανείου Νοσοκομείου.

Η στεφανιαία νόσος των λοιπών ατόμων εκτιμήθηκε από το ατομικό αναμνηστικό των ατόμων (OEM, αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Άτομα χωρίς ατομικό αναμνηστικό στεφανιαίας νόσου υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κοπώσεως ή και δοκιμασία κοπώσεως με $3mCi-201$ Th με σκοπό την αποσαφήνιση της ύπαρξης ή μη της στεφανιαίας νόσου.

Εξαιρέθηκαν από τη μελέτη οι ινσουλινοθεραπευόμενοι διαβητικοί τύπου 2, ασθενείς με νεφρική, ηπατική, θυρεοειδική δυσλειτουργία, ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου ή διαταραχές στη πέψη. Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη δεν ελάμβαναν υπολιπιδαιμικά φάρμακα ή ασπιρίνη.

Από τους 48 διαβητικούς ασθενείς, οι 16 ρυθμίζονται μόνο με διαίτα και οι υπόλοιποι ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία.



Τα άτομα που συμμετείχαν ως ομάδα ελέγχου προερχόταν από το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό του Τζανείου νοσοκομείου, από καθηγητές Λυκείου του Κερατσινίου και φαρμακευτικούς αντιπροσώπους. Τα άτομα που αποτελούσαν αυτή την ομάδα ελέγχου και τα άτομα που αποτελούσαν την ομάδα των στεφανιαίων μη διαβητικών υπεβλήθησαν σε καμπύλη ανοχής γλυκόζης με 75gr γλυκόζης προκειμένου να αποκλεισθεί η ύπαρξη του διαβήτη.

Έγινε καταγραφή του σωματικού βάρους, ύψους και υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος, BMI (body mass index) σε Kg/m² και αποκλείστηκαν αυτοί που είχαν BMI ≥ 30 Kg/m² λόγω παχυσαρκίας. Επίσης μετρήθηκε ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο γοφών WHR (Waist Hip ratio) προκειμένου να εκτιμηθεί η κεντρική, σπλαχνική παχυσαρκία. Οι φυσιολογικές τιμές του WHR για τις γυναίκες είναι ≤ 0.8 και για τους άνδρες είναι ≤ 0.9 .

Η αρτηριακή πίεση ηρεμίας μετρήθηκε μετά 5 λεπτά ανάπαυσης σε καθιστική στάση χρησιμοποιώντας φάσεις I και V ήχων Korotkoff για τη συστολική και διαστολική αντίστοιχα.

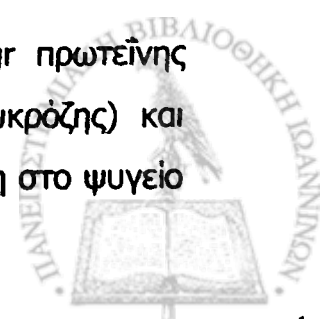
Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιστημονική επιτροπή του Τζανείου νοσοκομείου και συμμορφωνόταν με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι.

Όλοι οι μετέχοντες ενημερώθηκαν για το σκοπό της μελέτης και τη διαδικασία της (παρέμειναν 8 ώρες σε κατάσταση ανάπαυσης στη μονάδα βραχείας νοσηλείας του νοσοκομείου) και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους .

OFTT (από του στόματος δοκιμασία ανοχής λίπους)

Οι μετέχοντες στη μελέτη ενημερώθηκαν ότι όφειλαν να υποβληθούν σε μια δίαιτα διατήρησης βάρους που περιείχε (στο % των ολικών θερμίδων) 15% πρωτεΐνη, 40% υδατάνθρακες, 45% λίπος, καθώς και να απέχουν από το οινόπνευμα κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 3 ημερών. Προσήλθαν νωρίς το πρωί στο νοσοκομείο, μετά 14ωρο νηστείας.

Το λιπαρό γεύμα είχε τη μορφή κρέμας που περιείχε 21,6 gr πρωτεΐνης γάλακτος, 56,2 gr υδατάνθρακες (31,2gr λακτόζης, 25gr σουκρόζης) και 65,5gr λίπος γάλακτος που ομογενοποιήθηκε σε blender και ετέθη στο ψυγείο



να παγώσει. Οι μετέχοντες το έφαγαν στη διάρκεια 15 λεπτών, μεταξύ 7.30-8.00 π.μ. Η ολική ενεργειακή περιεκτικότητα του γεύματος ήταν 1480 Kcal. Το γεύμα περιείχε 416,6 mg χοληστερόλης. Στα μεσοδιαστήματα των αιμοληψιών επιτρεπόταν να πίνουν 2-3 ποτήρια νερό. Δείγματα αίματος για τις μετρήσεις του λίπους, της γλυκόζης, του ινωδογόνου και των ορμονών πάρθηκαν πριν τη κατανάλωση του γεύματος και κάθε 2 ώρες μετά το γεύμα για μια 8ωρη περίοδο.

Μέθοδος

Τα δείγματα συλλέχθηκαν σε σωληνάρια με EDTA 0,1% για τη μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, σε σωληνάρια με κιτρικό νάτριο για τη μέτρηση του ινωδογόνου, σε σωληνάρια Wassermann για τη μέτρηση της χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, αποπρωτεϊνών, HDL, γλυκόζης, λεπτίνης, προινσουλίνης και ινσουλίνης.

Η ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια μετρήθηκαν με ενζυμική μέθοδο με kits που αποκτήθηκαν από τη BioMérieux. Η HDL μετρήθηκε με ενζυμική μέθοδο μετά από καθίζηση με $MnCl_2$ των αποB περιεχόντων λιποπρωτεϊνών.

Η LDL προσδιορίσθηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση Friedwald.

Η γλυκόζη πλάσματος μετρήθηκε με τη μέθοδο της οξειδάσης της γλυκόζης (Beckman glucose analyzer II, Fullerton, CA, USA).

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) υπολογίσθηκε με χρωματογραφία χημικής συγγένειας (Isolab Inc, Akron Ohio, USA).

Η ινσουλίνη πλάσματος, η προΐνσουλίνη και η λεπτίνη μετρήθηκαν ραδιοϊσοτοπικού ανοσοπροσδιορισμού διπλού αντισώματος (Linco Res. Inc, St. Charles MO).



ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλες οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράζονται ως ο μέσος όρος +/- τυπική απόκλιση, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές σαν απόλυτη και σχετική συχνότητα (%). Το μη-παραμετρικό κριτήριο των Kruskal – Wallis χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν οι διαφορές μεταξύ των 4 ομάδων της μελέτης. Όποτε παρατηρήθηκε μια σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, τα επιμέρους ζεύγη συγκρίσεων αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το κριτήριο U –test των Mann – Whitney. Επίσης, το τεστ του Friedman για συσχετιζόμενα δείγματα και το τεστ του Wilcoxon χρησιμοποιήθηκαν για να συγκριθούν οι μεταγευματικές με τις τιμές νηστείας σε κάθε ομάδα. Ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman εφαρμόστηκε για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν για να διερευνηθούν εάν υπήρχε αλληλεπίδραση μεταξύ του χρόνου και της ομάδας των ασθενών. Η γλυκόζη, η πρωτεΐνη, η ινσουλίνη και η λεπτίνη μετασχηματίστηκαν λογαριθμικά για αυτή την ανάλυση. Ο χρόνος μεγίστου προσδιορίστηκε με την εφαρμογή της pulsar ανάλυσης²³⁵. Η πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για τη διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ της μέγιστης τιμής των παραμέτρων και των ανεξάρτητων μεταβλητών πριν την χορήγηση του γεύματος, που την ερμηνεύουν. Όλοι οι έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι και το 5% θεωρήθηκε σαν επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν στο πακέτο SPSS 11.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Μελετήθηκαν στοιχεία από 93 άτομα, χωρισμένα σε 4 ομάδες (ομάδα ελέγχου 25 άτομα, διαβητικοί 24 άτομα, στεφανιαίοι 20 άτομα και στεφανιαίοι διαβητικοί 24 άτομα). Τα χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης φαίνονται στον ακόλουθο Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης (μέση τιμή +/- τυπική απόκλιση, ή απόλυτη / σχετική συχνότητα)

	CAD-, DM-	CAD-,DM+	CAD+,DM-	CAD+,DM+	P
Αριθμός ατόμων	25	24	20	24	
Ηλικία (έτη)	53 ± 5	54 ± 6	56 ± 8	57 ± 6	0.048
Άρρεν φύλο	56%	83%	90%	91%	0.005
Δείκτης Μάζας Σώματος	25.2 ± 6.2	28.1 ± 3	27.7 ± 2.6	28.1 ± 3.9	0.052
Συστολική Αρτηριακή Πίεση	125 ± 14	131 ± 16	130 ± 19	130 ± 21	0.647
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση	81 ± 7	82 ± 6	85 ± 6	83 ± 10	0.449
Καπνιστικές συνήθειες	16%	46%	7%	36%	0.065

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα η κατανομή του ανδρικού φύλου διέφερε μεταξύ των ομάδων της μελέτης, όπως επίσης και ο δείκτης μάζας σώματος. Επίσης οι μη στεφανιαίοι ασθενείς ήταν νεώτεροι από τους στεφανιαίους, ενώ οι διαβητικοί ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό καπνιστές από τους μη διαβητικούς.

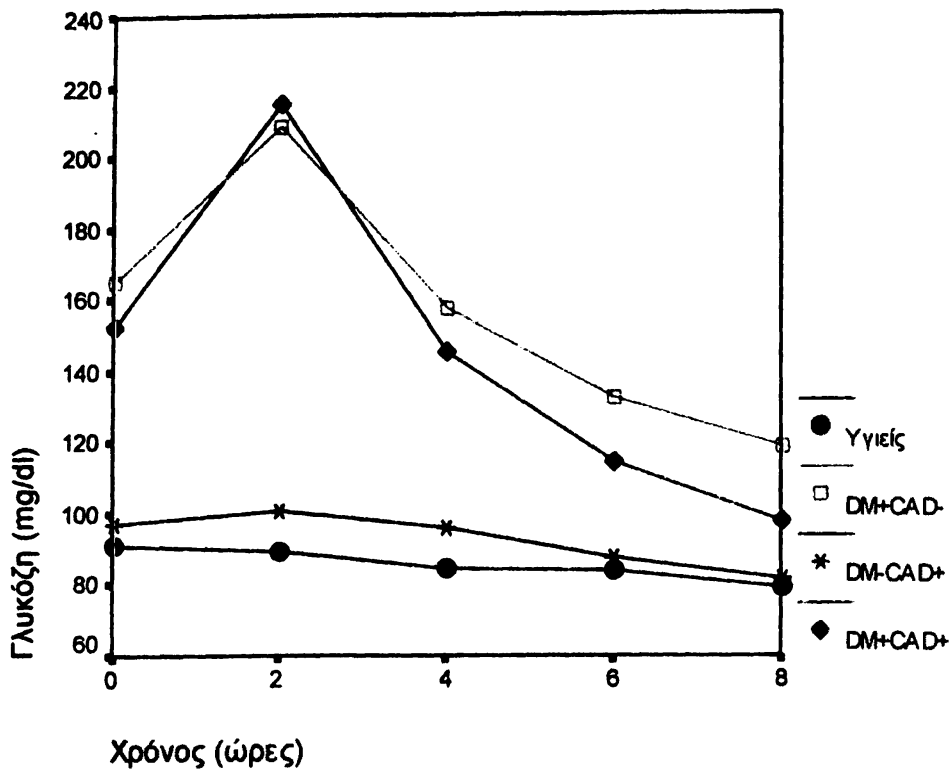
Οι μέσες τιμές (τυπικές αποκλίσεις) των διερευνώμενων παραμέτρων της μελέτης, πριν από τη χορήγηση της αυξημένων λιπαρών διατροφής, παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ομάδων της μελέτης και ορισμένων παραμέτρων θα ληφθούν υπόψη σαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες στην ανάλυση που θα ακολουθήσει.



Πίνακας 5. Διερευνούμενοι παράμετροι, μεταξύ των ομάδων της μελέτης (χρόνος εισαγωγής)

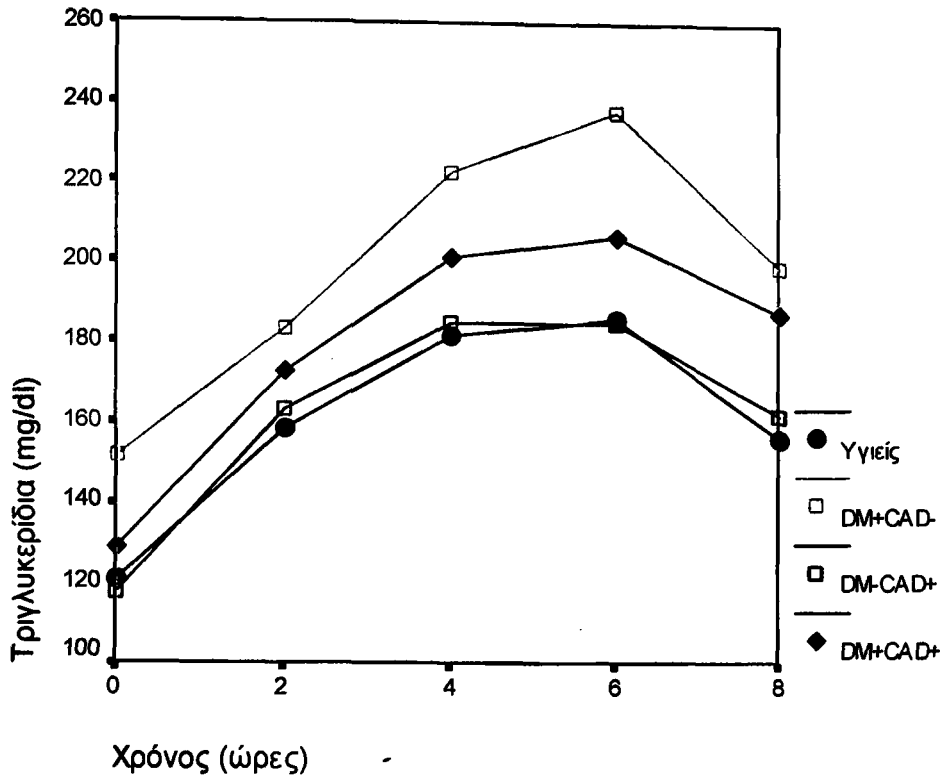
	CAD-, DM-	CAD-,DM+	CAD+,DM-	CAD+,DM+	P
Γλυκόζη ορού νηστείας (mg/dl)	91±14	165±55	97±15	152±40	< 0.001
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	216±47	209±49	212±47	204±35	0.934
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	121±62	151±76	118±33	129±58	0.416
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	59±19	45±11	49±10	39±12	< 0.001
APO – A1 (mg/dl)	154±33	148±27	141±29	136±30	0.868
APO – B (mg/dl)	132±37	137±32	135±64	131±43	0.549
APO – E (mg/dl)	4±1.1	4.5±3.2	4.3±1.4	3.7±1.4	0.264
Ινωδογόνο (mg/dl)	3.1±0.7	3.2±0.8	3.1±0.5	3.4±0.6	0.215
Ινσουλίνη	9.8±4.7	10.3±5.4	12.7±5.7	11.7±7.3	0.361
Λεπτίνη	10.9±9.2	8.8±4.1	7.6±2.4	7.8±3.0	0.853





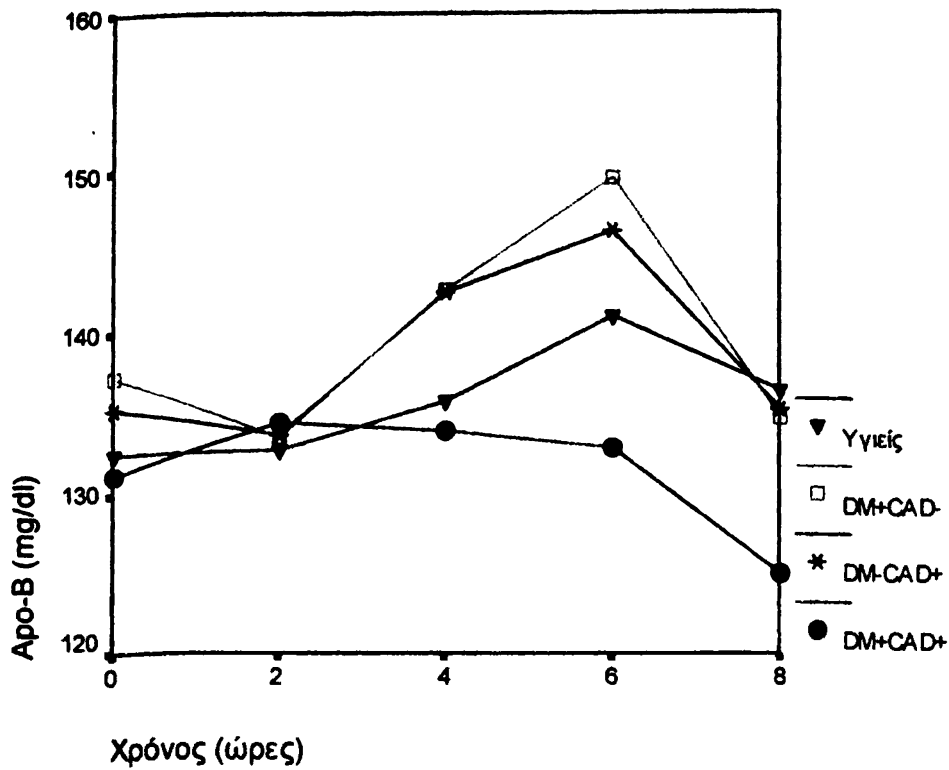
Εικόνα 6. Μέση τιμή γλυκόζης ορού κατά τη διάρκεια της μελέτης στις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

Οι μεταβολές της γλυκόζης ορού μετά το γεύμα φαίνονται στην Εικόνα 6. Παρατηρείται ότι οι διαβητικοί είχαν υψηλότερες τιμές γλυκόζης ορού από ότι οι μη διαβητικοί ($p < 0.001$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ στεφανιαίων ή μη στεφανιαίων, διαβητικών ($p > 0.9$). Οι μέγιστες τιμές της γλυκόζης ορού παρατηρήθηκαν στις πρώτες δύο ώρες μετά το γεύμα, στους διαβητικούς ($p < 0.01$) ενώ στους μη διαβητικούς δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση ($p > 0.5$).



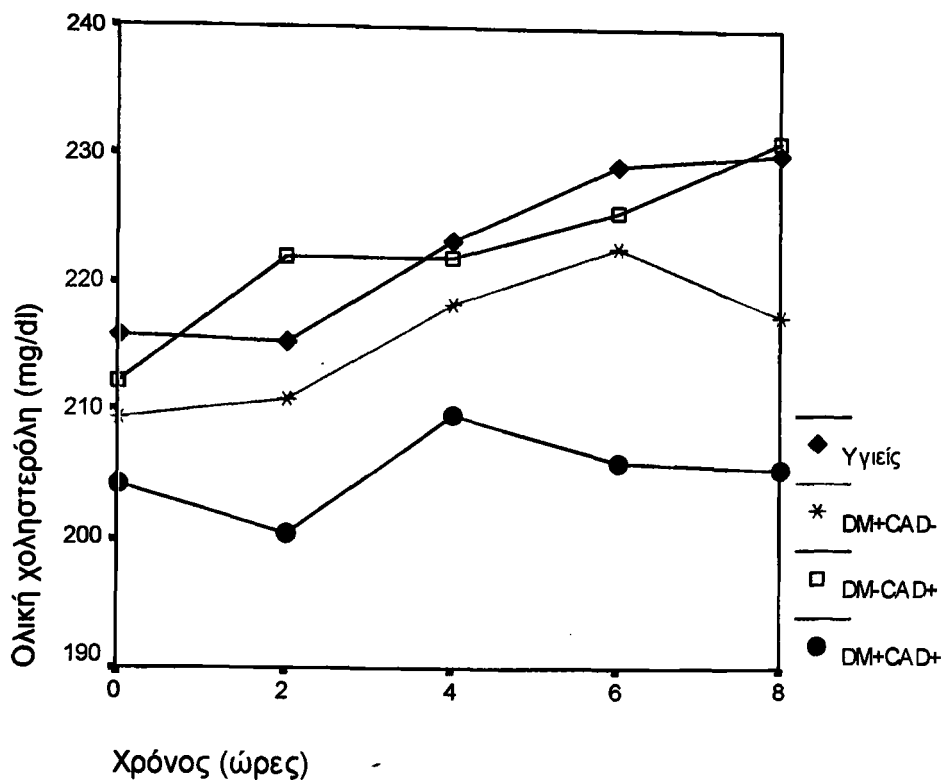
Εικόνα 7. Μέση τιμή τριγλυκεριδίων, κατά τη διάρκεια της μελέτης στις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

Οι μεταβολές των τριγλυκεριδίων μετά το γεύμα φαίνονται στην Εικόνα 7. Παρατηρούμε ότι οι διαβητικοί είχαν υψηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων από τις άλλες ομάδες της μελέτης. Παρόλα αυτά η διαφορά δεν άγγιξε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0,296$). Οι μέγιστες τιμές των τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκαν στις 6 ώρες μετά το γεύμα, σε όλες τις υποομάδες της μελέτης.



Εικόνα 8. Μέση τιμή Apo-B, κατά τη διάρκεια της μελέτης στις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

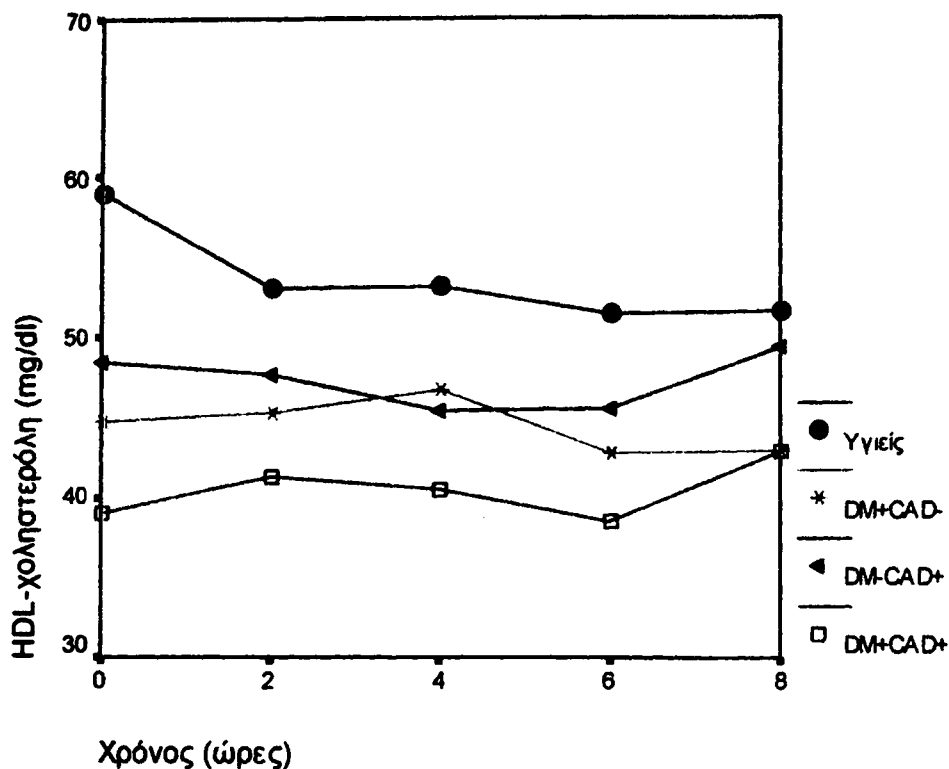
Οι μεταβολές της Apo-B μετά το γεύμα φαίνονται στην Εικόνα 8. Παρατηρούμε ότι σχεδόν όλες οι ομάδες της μελέτης αύξησαν τις τιμές της Apo-B; ιδιαίτερα μετά το πρώτο δίωρο, με κορύφωση στις 6 ώρες μετά το γεύμα. Μόνο οι στεφανιαίοι διαβητικοί μείωσαν τις τιμές της Apo-B. Παρόλα αυτά δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας των μετρήσεων ($p = 0.9$).



Εικόνα 9. Μέση τιμή ολικής χοληστερόλης, κατά τη διάρκεια της μελέτης στις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

Οι μεταβολές της ολικής χοληστερόλης μετά το γεύμα φαίνονται στην Εικόνα 9.

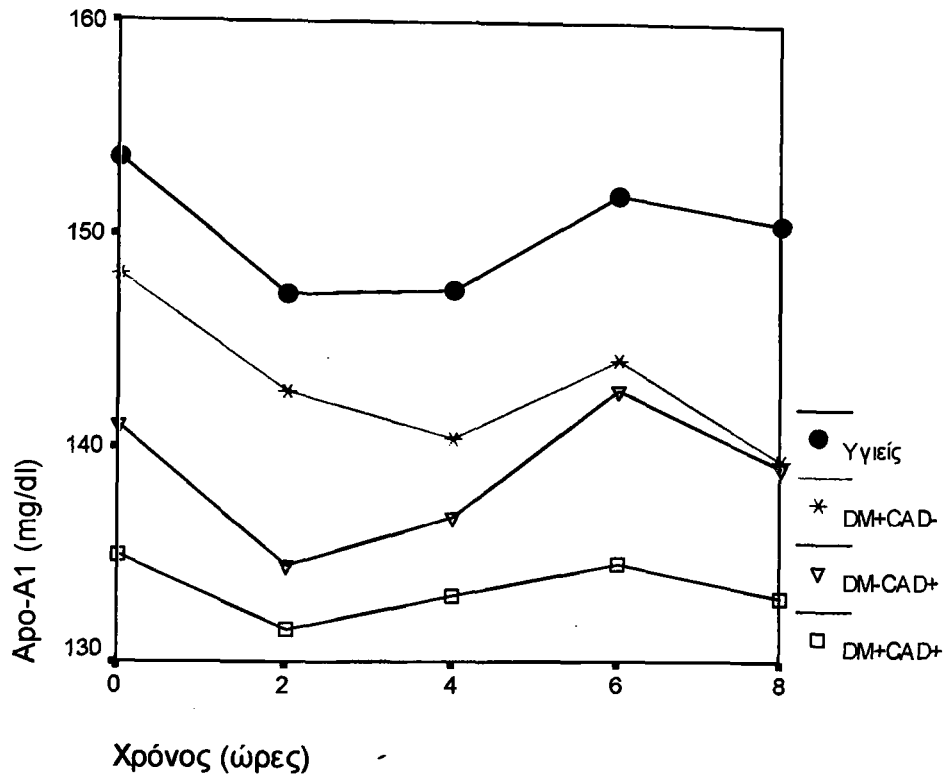
Παρατηρείται ότι οι στεφανιαίοι διαβητικοί είχαν τις χαμηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης σε σχέση με όλες τις άλλες ομάδες της μελέτης. Παρόλα αυτά η διαφορά δεν άγγιξε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0,478$).



Εικόνα 10. Μέση τιμή HDL- χοληστερόλης, κατά τη διάρκεια της μελέτης στις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

Οι μεταβολές της HDL- χοληστερόλης μετά το γεύμα φαίνονται στην Εικόνα 10.

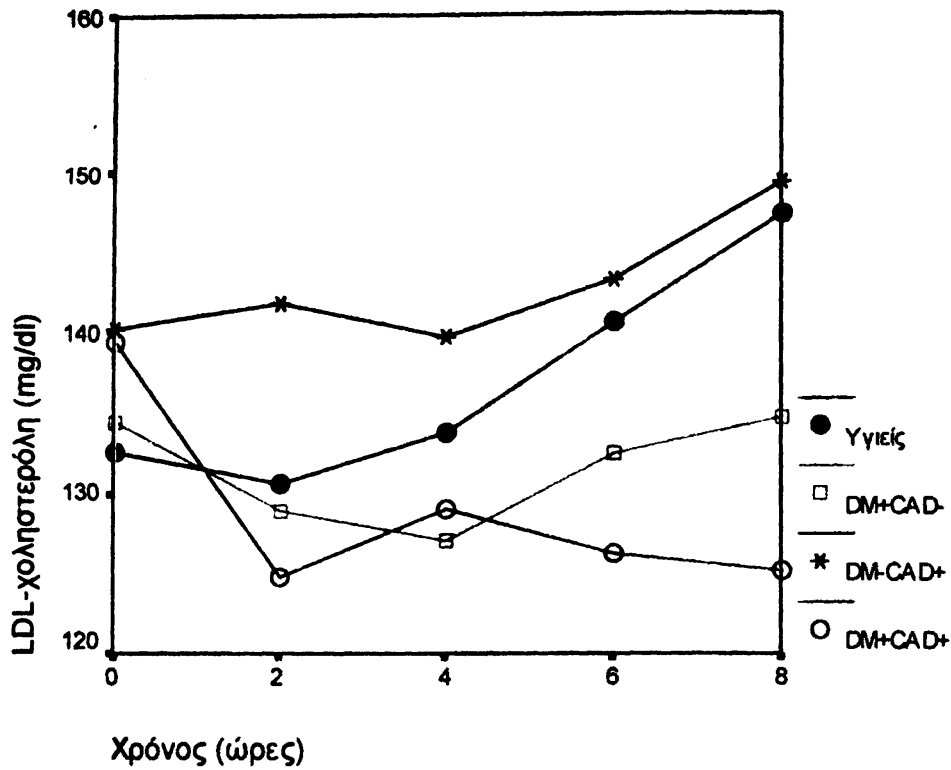
Παρατηρείται ότι οι τιμές της HDL χοληστερόλης μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά ($p < 0.01$) μόνο στην ομάδα ελέγχου. Στις άλλες υποομάδες της μελέτης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Επίσης, οι στεφανιαίοι διαβητικοί είχαν τις χαμηλότερες τιμές HDL χοληστερόλης σε σχέση με όλες τις άλλες ομάδες της μελέτης ($p = 0.007$).



Εικόνα 11. Μέση τιμή Apo-A1 κατά τη διάρκεια της μελέτης στις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

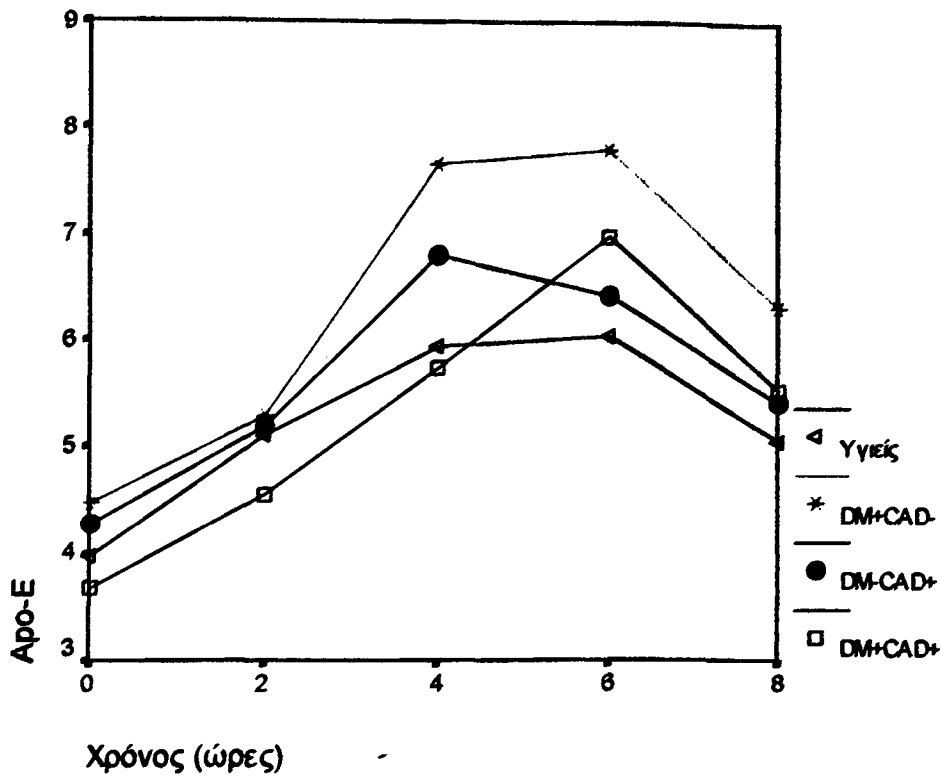
Οι μεταβολές της απολιποπρωτεΐνης A1 μετά το γεύμα φαίνονται στην Εικόνα 11.

Παρατηρείται ότι οι τιμές της Apo-A1 μειώθηκαν, αλλά μη στατιστικά σημαντικά ($p > 0.9$) σε όλες τις ομάδες κατά τις δύο πρώτες ώρες της παρακολούθησης, στη συνέχεια αυξήθηκαν μέχρι τις 6 ώρες. Η ομάδα ελέγχου είχε τις υψηλότερες τιμές Apo-A1, ενώ τις χαμηλότερες τιμές είχαν τα στεφανιαία άτομα με διαβήτη. Λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας των παρατηρήσεων δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδων.



Εικόνα 12. Μέση τιμή LDL- χοληστερόλης, κατά τη διάρκεια της μελέτης στις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

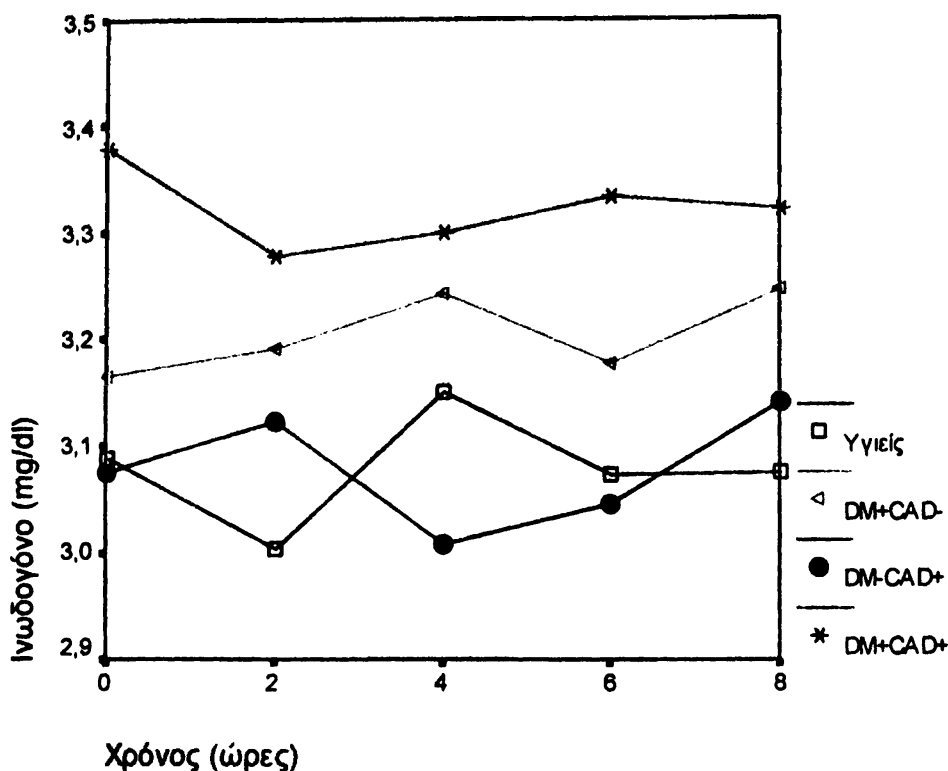
Οι μεταβολές της LDL- χοληστερόλης μετά το γεύμα φαίνονται στην Εικόνα 12. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης ($p > 0.9$). Παρατηρείται επίσης ότι οι τιμές της LDL χοληστερόλης ελαττώθηκαν μόνο στους στεφανιαίους διαβητικούς. Στις άλλες υποομάδες της μελέτης παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών ($p > 0.4$); ιδιαίτερα μετά τις 4 πρώτες ώρες παρακολούθησης.



Εικόνα 13. Μέση τιμή Apo-E, κατά τη διάρκεια της μελέτης στις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

Οι μεταβολές της απολιποπρωτεΐνης E μετά το γεύμα φαίνονται στην Εικόνα 13.

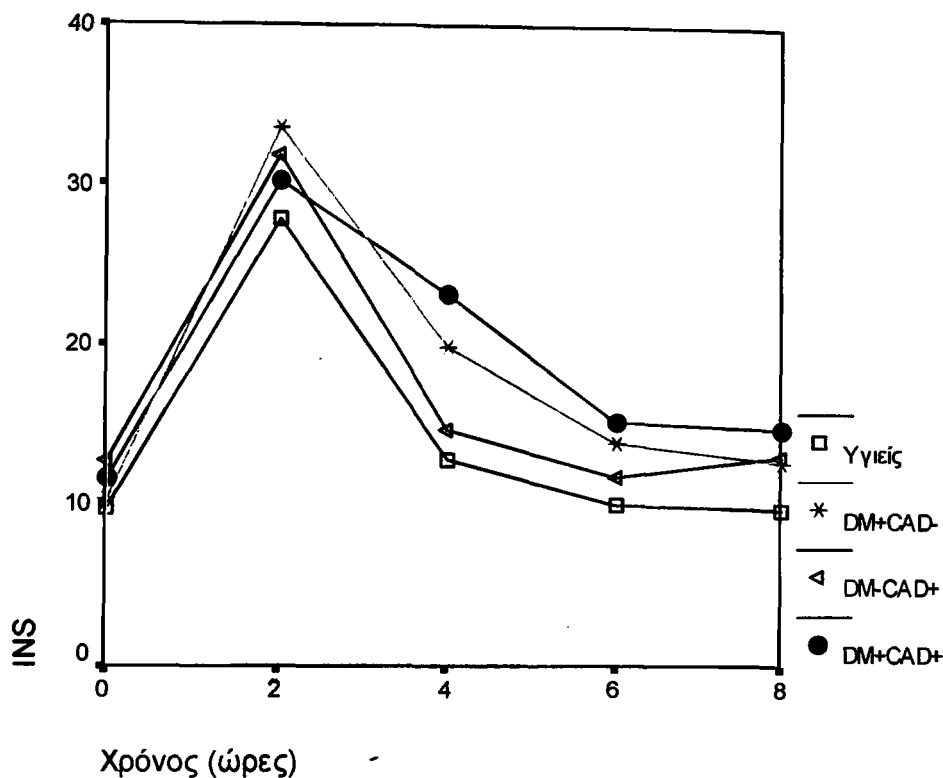
Παρατηρείται ότι οι διαβητικοί είχαν τις υψηλότερες τιμές Apo-E σε σχέση με όλες τις άλλες ομάδες της μελέτης. Παρόλα αυτά η διαφορά δεν άγγιξε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0,500$). Οι μέγιστες τιμές της Apo-E παρατηρήθηκαν στις 4, 6 ώρες μετά το γεύμα ($p < 0.01$).



Εικόνα 14. Μέση τιμή ινωδογόνου κατά τη διάρκεια της μελέτης στις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

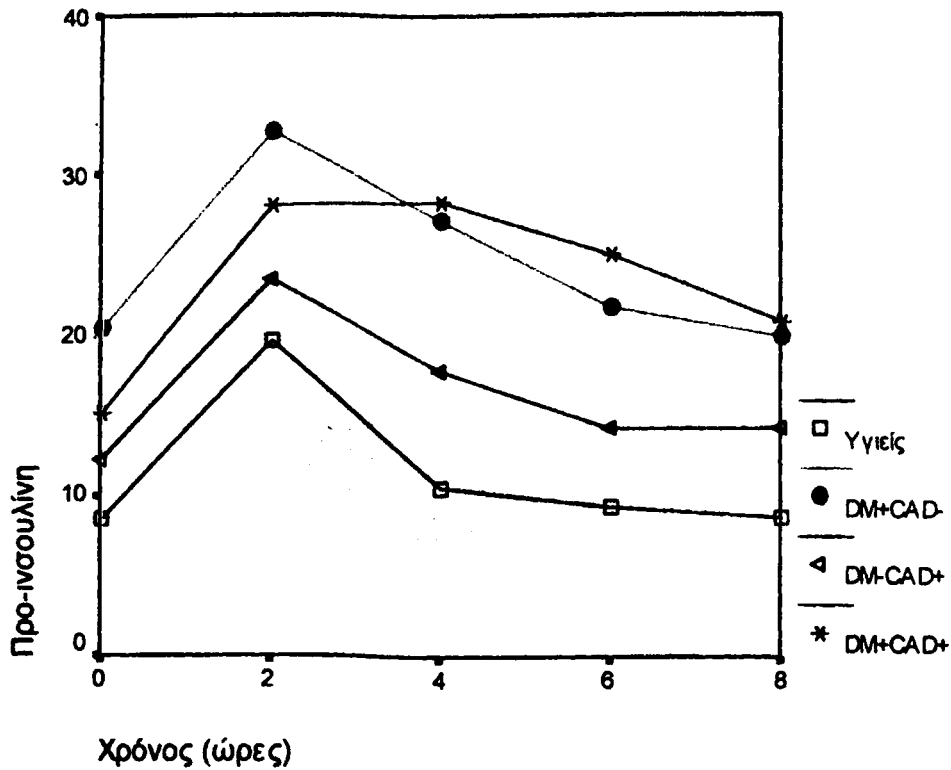
Οι μεταβολές ινωδογόνου μετά το γεύμα φαίνονται στην Εικόνα 14.

Παρατηρείται ότι οι στεφανιαίοι διαβητικοί είχαν τις υψηλότερες τιμές ινωδογόνου, ενώ ακολουθούσαν οι διαβητικοί χωρίς στεφανιαία νόσο, σε σχέση με όλες τις άλλες ομάδες της μελέτης. Παρόλα αυτά η διαφορά δεν άγγιξε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0.99$). Αξιοσημείωτο είναι ότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση (αύξηση / μείωση) της μεταγευματικής συμπεριφοράς του ινωδογόνου σε όλες τις ομάδες της μελέτης ($p = 0.48$).



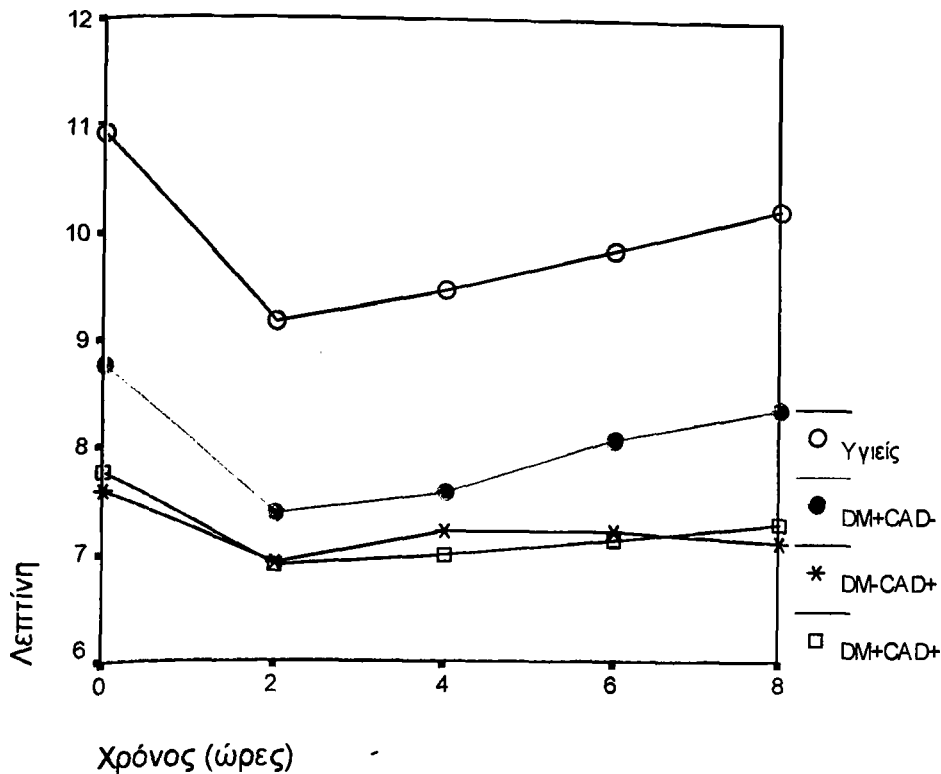
Εικόνα 15. Μέση τιμή ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της μελέτης στις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

Οι μεταβολές της ινσουλίνης μετά το γεύμα φαίνονται στην Εικόνα 15. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση κατά το πρώτο δίωρο που ακολουθήθηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της μεταγευματικής συμπεριφοράς της ινσουλίνης σε όλες της ομάδες της μελέτης ($p < 0.001$). Τις χαμηλότερες τιμές είχε η ομάδα ελέγχου, χωρίς όμως να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ($p = 0.33$).



Εικόνα 16. Μέση τιμή προ-ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της μελέτης στις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

Οι μεταβολές της προ-ινσουλίνης μετά το γεύμα φαίνονται στην Εικόνα 16. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση κατά το πρώτο δίωρο που ακολούθηθηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της μεταγευματικής συμπεριφοράς της προ-ινσουλίνης σε όλες της ομάδες της μελέτης ($p < 0.001$). Τις χαμηλότερες τιμές είχε η ομάδα ελέγχου. Οι παρατηρηθείσες διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης ήταν στατιστικά σημαντικές ($p = 0.002$).

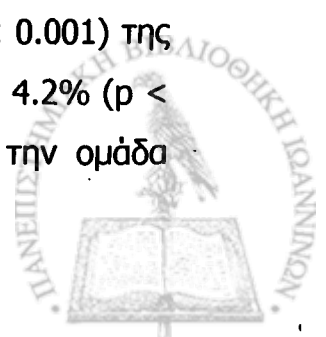


Εικόνα 17. Μέση τιμή λεπτίνης κατά τη διάρκεια της μελέτης στις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

Οι μεταβολές της λεπτίνης μετά το γεύμα φαίνονται στην Εικόνα 17. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση μετά το πρώτο δίωρο σε όλες τις ομάδες της μελέτης ($p = 0.001$). Τις υψηλότερες τιμές είχε η ομάδα ελέγχου. Οι παρατηρηθείσες διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p = 0.166$), λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας των μετρήσεων.

Στη συνέχεια δημιουργήθηκε μοντέλο κινδύνου λαμβάνοντας υπόψη τις μέσες τιμές των διερευνούμενων παραμέτρων μετά το γεύμα υψηλών λιπαρών, καθώς επίσης και τις τιμές εισαγωγής, και το οποίο έδειξε ότι:

- Αύξηση της μέσης μεταγευματικής τιμής γλυκόζης κατά 1 mg/dl σχετίζεται με αύξηση κατά 13% ($p < 0.001$) της πιθανότητας να χαρακτηριστεί ένα άτομο σαν διαβητικός, κατά 12.8% ($p < 0.001$) της πιθανότητας να είναι ένα άτομο στεφανιαίος διαβητικός, και 4.2% ($p < 0.001$) να είναι ένα άτομο στεφανιαίος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.



- Αύξηση της μέσης μεταγευματικής τιμής της HDL χοληστερόλης κατά 1 mg/dl σχετίζεται με μείωση κατά 7.2% ($p < 0.001$) της πιθανότητας να είναι ένα άτομο στεφανιαίος διαβητικός, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση της μέσης τιμής της HDL χοληστερόλης με τις υπόλοιπες ομάδες της μελέτης.
- Αύξηση της μέσης μεταγευματικής τιμής προ-ινσουλίνης κατά 1 mg/dl σχετίζεται με αύξηση κατά 11% ($p = 0.002$) της πιθανότητας να είναι ένα άτομο στεφανιαίος διαβητικός, και κατά 11% ($p = 0.002$) της πιθανότητας να είναι ένα άτομο διαβητικός.
- Καμία άλλη από τις διερευνούμενες μεταβλητές δεν φαίνεται να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τις ομάδες των ασθενών της μελέτης σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%.

ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Αφού λήφθηκαν υπόψη οι σχέσεις μεταξύ των διερευνούμενων παραμέτρων και της κλινικής κατάστασης των ασθενών δημιουργήθηκε πολυπαραγοντικό μοντέλο το οποίο έδειξε ότι αύξηση κατά 1 mg/dl της μέσης μεταγευματικής τιμής της γλυκόζης σχετίζεται με 11% αύξηση της πιθανότητας να είναι ένα άτομο στεφανιαίος διαβητικός ($p < 0.001$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και αφού λήφθηκαν υπόψη οι μεταγευματικές τιμές της προ-ινσουλίνης, και της HDL χοληστερόλης. Στη συνέχεια λήφθηκαν υπόψη οι περισσότεροι από τους διερευνούμενους παράγοντες και το τελικό μοντέλο κινδύνου από το οποίο διαπιστώνουμε ότι μόνο η μεταγευματικές τιμές της γλυκόζης ορού σχετίζονται με την πιθανότητα σακχαρώδους διαβήτη σε στεφανιαίου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 6).



Πίνακας 6. Αποτελέσματα από το πολυπαραγοντικό μοντέλο που διερεύνησε παράγοντες που συσχετίζονται με την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαίας νόσου.

	Odds ratio	95% Δ.Ε.	p	
DM+,CAD+				
Γλυκόζη ορού	1,176	1,063	1,302	,002
Ολική χοληστερόλη	,979	,950	1,009	,178
Λεπτίνη	,673	,372	1,219	,192
Προ-ινσουλίνη	1,067	,943	1,209	,303
Δ.Μ.Σ.	1,313	,774	2,227	,313
Γυναϊκές / άνδρες	,172	2,090 10 ⁻⁰³	14,119	,434
HDL	,963	,871	1,064	,458
ΣΑΠ	,966	,877	1,064	,482
Ινσουλίνη	1,023	,873	1,199	,779
Τριγλυκερίδια	,997	,978	1,017	,800
ΔΑΠ	,988	,804	1,214	,908
Ινωδογόνο	,997	,197	5,032	,997
DM-,CAD+				
Δ.Μ.Σ.	1,367	,896	2,087	,147
HDL	,946	,876	1,021	,152
Γλυκόζη ορού	1,057	,973	1,148	,190
Τριγλυκερίδια	,990	,974	1,006	,233
Ολική χοληστερόλη	1,010	,986	1,034	,412
ΔΑΠ	1,072	,901	1,275	,433
Λεπτίνη	,885	,629	1,246	,484
ΣΑΠ	,975	,905	1,050	,498
Ινωδογόνο	1,460	,380	5,603	,582
Ινσουλίνη	,978	,856	1,117	,738
Γυναϊκές / άνδρες	,584	1,831 10 ⁻⁰²	18,594	,760
Προ-ινσουλίνη	1,001	,895	1,119	,990
DM+,CAD-				
Γλυκόζη ορού	1,187	1,071	1,315	,001
Προ-ινσουλίνη	1,080	,954	1,222	,222
Ολική χοληστερόλη	,984	,955	1,013	,281
Γυναϊκές / άνδρες	,124	1,488 10 ⁻⁰³	10,325	,355
Ινωδογόνο	,570	,102	3,184	,522
ΣΑΠ	,976	,889	1,072	,615
ΔΑΠ	,953	,776	1,170	,646
Λεπτίνη	,888	,516	1,528	,668
Τριγλυκερίδια	1,004	,984	1,024	,686
HDL	1,020	,925	1,124	,691
Δ.Μ.Σ.	1,049	,623	1,766	,856
Ινσουλίνη	,990	,843	1,162	,902

Συζήτηση

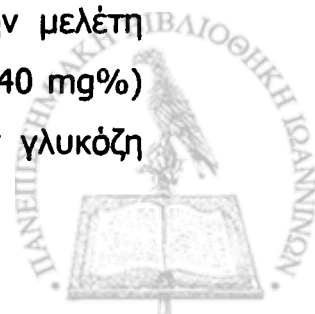
Η μεταγευματική λιπαιμία και υπεργλυκαιμία σύμφωνα με πολλές μελέτες έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση και την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης .

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει συμφωνία όσον αφορά τις τιμές των λιπιδίων και της γλυκόζης αίματος που να ορίζουν την παθολογική μεταγευματική λιπαιμία και υπεργλυκαιμία και αυτό καθιστά δύσκολη τη διατύπωση ενιαίων ορισμών αλλά και θεραπευτικών στόχων. Τα ερωτήματα εξακολουθούν να είναι πολλά, π.χ. εάν η μεταγευματική κατάσταση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών στους διαβητικούς ασθενείς, και εάν ναι, ποιος είναι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός πρόκλησης της βλάβης;

Με την παρούσα μελέτη διερευνήσαμε την επίδραση ενός σταθερού λιπαρού γεύματος στην μεταγευματική συγκέντρωση των λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, γλυκόζης, ινσουλίνης, προινσουλίνης και λεπτίνης ως και του ινωδογόνου στην προσπάθεια κατανόησης του «μεταγευματικού φαινομένου» και της σχέσης του με την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης.

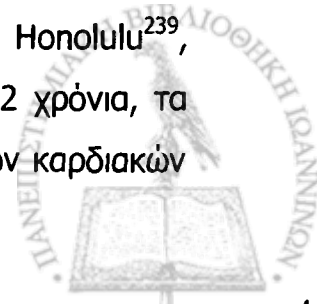
Υπάρχει διαρκής συζήτηση εάν αυτή καθαυτή η υπεργλυκαιμία συσχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο. Τα τελευταία χρόνια γίνονται μελέτες για εκτιμηθεί η υπεργλυκαιμία ως ανεξάρτητος παράγοντας για την εμφάνιση της αθηροσκλήρυνσης. Αξιοσημείωτη παρατήρηση στην μελέτη μας είναι ότι αύξηση της μέσης μεταγευματικής τιμής γλυκόζης κατά 1 mg/dl σχετίζεται με αύξηση κατά 12.8% ($p < 0.001$) να εμφανισθεί στεφανιαία νόσος στους διαβητικούς και 4.2% ($p < 0.001$) να χαρακτηριστεί ένα άτομο σαν στεφανιαίο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου .

Η συνεκτίμηση 11 διαφορετικών επιδημιολογικών μελετών (International Collaborative Study) στην δεκαετία του 1970 δεν απέδειξαν σαφή και ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ασυμπτωματικής υπεργλυκαιμίας και στεφανιαίας νόσου²³⁶. Στις δεκαετίες 1980-90 σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν θετικά την στεφανιαία νόσο με την υπεργλυκαιμία νηστείας. Στην μελέτη Rancho Bernardo²³⁷, στα μη διαβητικά άτομα (γλυκόζη νηστείας < 140 mg%) η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο συσχετιζόταν θετικά με την γλυκόζη



νηστείας. Η ανάλυση τριών από τις σημαντικότερες επιδημιολογικές μελέτες, Paris Prospective Study, Whitehall Study²³⁸, Helsinki Policemen Study, έδειξε ότι μετά 20 χρόνια παρακολούθησης άτομα με γλυκόζη νηστείας άνω της 97.5 εκατοστιαίας θέσης κατανομής είχαν σημαντικά αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, 2.7 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα άτομα με χαμηλότερη γλυκόζη νηστείας. Ακόμη, στην μελέτη Nurses' Health study στην οποία παρηκολούθησαν 110.000 νοσηλεύτριες για 20 χρόνια φαίνεται ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι αυξημένος πριν την εμφάνιση του Σακχαρώδη Διαβήτη. Επομένως, εκ των ανωτέρω αλλά και από πρόσφατες μετα-αναλύσεις που αφορούν μη διαβητικά άτομα καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επιπέδων γλυκόζης, έστω κι αν είναι εντός των θεωρουμένων φυσιολογικών ορίων. Τα δεδομένα από τις μελέτες Honolulu²³⁹, Chicago²⁴⁰, and Islington²⁴¹ καταδεικνύουν ότι η θνησιμότητα από την στεφανιαία νόσο αυξάνει ανάλογα με την επιδείνωση της δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης. Κατά την μελέτη Honolulu παρακολουθήθηκαν 6394 άνδρες ηλικίας 45-70, με φυσιολογική σακχαραιμική καμπύλη, επί 12 χρόνια. Τόσο η νοσηρότητα όσο και η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια αυξανόταν προοδευτικά κατά πεμπτημόριο κατανομής της γλυκόζης 1 ώρα μετά την χορήγηση 50g γλυκόζης από του στόματος.^{238,242}

Στην Diabetes Intervention Study²⁴³ εκτιμήθηκε η σχέση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και επίπτωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου και θνητότητας. Από τους λοιπούς σημαντικούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας που ελέγχθηκαν ήταν η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση. Σε αυτή την μελέτη, σημαντικός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου θνητότητας ήταν και η μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Οι ασθενείς που πέθαναν κατά την διάρκεια της 11ετούς παρακολούθησης τους είχαν σημαντικά υψηλότερο μέσο μεταγευματικό επίπεδο γλυκόζης κατά την έναρξη της μελέτης από αυτούς που επέζησαν (160 έναντι 151mg/dl, $p < 0.01$). Αντίθετα, δεν υπήρξε τέτοια διαφοροποίηση για την γλυκόζη νηστείας. Και στην μελέτη της Honolulu²³⁹, στην οποία παρακολουθήθηκαν 8000 μη διαβητικά άτομα επί 12 χρόνια, τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης αύξησαν την επίπτωση τόσο των καρδιακών

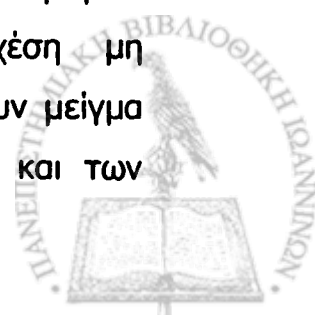


όσο και των εγκεφαλικών επεισοδίων. Τιμές μεταξύ 157 και 189 mg/dl συσχετίστηκαν με διπλάσια θνητότητα σε σχέση με τιμές <144 mg/dl. Η UKPDS (United Kingdom Prospective Study)²⁴⁴ ενώ έδειξε συσχέτιση μεταξύ γλυκαιμικής ρύθμισης και καρδιαγγειακής θνησιμότητας, η μείωση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου μεταξύ ομάδων αυστηρής και συμβατικής μεταβολικής ρύθμισης δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Η μελέτη DECODE²⁴², αναφερόμενη σε 10 προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες στην Ευρώπη, ανέλυσε τα δεδομένα περίπου 22500 ατόμων (εξαιρουμένων των γνωστών διαβητικών) που υποβλήθηκαν σε καμπύλη ανοχής γλυκόζης. Το σημαντικότερο εύρημα είναι: η γλυκόζη 2 ώρες μετά την φόρτιση σε σύγκριση με την γλυκόζη νηστείας έχει ισχυρότερη συσχέτιση με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Επειδή οι ανωτέρω μελέτες είναι σχεδόν εξ ολοκλήρου βασισμένες στην φόρτιση με γλυκόζη υπήρξε το ερώτημα εάν υπάρχουν αιχμές γλυκόζης και μετά από ένα μικτό γεύμα. Ο Bonora και οι συν.²⁴⁵ έχουν αξιολογήσει το καθημερινό προφίλ γλυκόζης σε 856 διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 υπό διαφορετικές θεραπείες (δίαιτα, σουλφονουλουρίες, μετφορμίνη ή συνδυασμό των δύο). Ανεξάρτητα από τη θεραπεία, συνολικά το 67,4% των ασθενών είχε μια υπερβάλλουσα αύξηση της γλυκόζης πλάσματος (>40 mg/dl) είτε μετά από το πρόγευμα είτε μετά το μεσημεριανό γεύμα.

Σε μια ομάδα 36 διαβητικών ασθενών τύπου 2 ο Wolever και οι συν.²⁴⁶ παρατήρησαν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της γλυκόζης πλάσματος 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη και μετά από ένα τυποποιημένο μικτό γεύμα ($r=0,97$, $p<0,0001$).

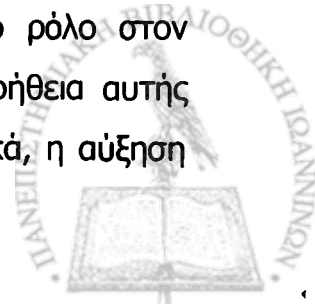
Η μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία που παρατηρήθηκε και διάρκεσε πέραν των 6 ωρών στην παρούσα μελέτη συνδέεται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου. Οι χαμηλές τιμές τριγλυκεριδίων νηστείας, πιθανόν, να συνετέλεσαν στο γεγονός δεν κατεγράφη στατιστική σημαντική διαφορά. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η μεταγευματική απάντηση σε σταθερό γεύμα είναι μεγαλύτερη σε διαβητικούς τύπου 2 σε σχέση με μη διαβητικά άτομα²⁴⁷⁻²⁵⁰. Τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια εκφράζουν μείγμα apoB 48 και apoB100 (είναι πιθανόν εξ ίσου αθηρογενετικά)²⁵¹ και των



λιποπρωτεϊνών. Υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν ότι περίπου το 80% των τριγλυκεριδίων περιέχουν VLDL^{252,253} μετά την φόρτιση με λιπαρό γεύμα. Προφανώς, τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια περιέχουν περισσότερα ηπατικά κλάσματα παρά χυλομικρά. Πιθανόν αυτή η κατάσταση να είναι επακόλουθο συναγωνισμού των χυλομικρών και VLDL για την λιποπρωτεϊνική λιπάση. Η κάθαρση των χυλομικρών λαμβάνει χώρα σε δύο διαδοχικούς χρόνους: 1) υδρόλυση τριγλυκεριδίων μέσω της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Τριγλυκερίδια με μεγάλο μέγεθος λιποπρωτεϊνικές υδρολύονται γρηγορότερα από εκείνα με μικρότερο μέγεθος. 2) πρόσληψη υπολειμμάτων από τους ηπατικούς υποδοχείς (LDL υποδοχείς και LRP²⁵⁴). Η Heparin sulfate proteoglycans (HSPG), LPL, HL και η apo E μπορούν να συμβάλλουν στην απόσυρση των καταλοίπων. Καθυστέρηση της δεύτερης φάσης^{254,255} οδηγεί σε συσσώρευση των υπολειμμάτων στο πλάσμα και είναι γενικά αποδεκτό ότι εκπροσωπεί τον αθηρογενετικό κίνδυνο της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαιμίας. Ένα μόριο χυλομικρού πρέπει να αυξήσει την είσοδο σ'ένα ελεύθερο μόριο της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στην επιφάνεια του τριχοειδούς στο λιπώδη ιστό ή στους καρδιακούς και σκελετικούς μύες. Αυτό σημαίνει ότι ο βαθμός κάθαρσης των τριγλυκεριδίων είναι αποτέλεσμα πολλών μεταβλητών^{256,257} όπως το μέγεθος της αντίστοιχης στοιβάδας του τριχοειδούς, το ποσοστό της ενεργούς λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η δραστηριότητα της είναι ελαττωμένη) και ο αριθμός των VLDL μορίων που ανταγωνίζονται με τα χυλομικρά.

Εξάλλου οι αυξημένες τιμές της apo B μετά το πρώτο δίωρο στη ομάδα των διαβητικών είναι έμμεση ένδειξη ότι υπάρχουν ποιοτικές αλλαγές των LDL, οι μικρές και πυκνές LDL (σε ένα σωματίδιο LDL αντιστοιχεί ένα σωματίδιο apoB).

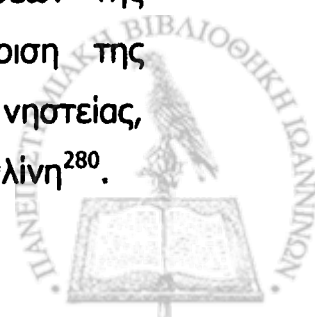
Οι υψηλότερες τιμές της apo E που παρατηρήθηκαν μεταγευματικά στην μελέτη μας ιδίως στους διαβητικούς με στεφανιαία νόσο επιβεβαιώνει την σχέση της αυξημένης μεταγευματικά apo E με την καρδιαγγειακή νόσο στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η apo E²⁵⁸ παίζει σημαντικό ρόλο στον καταβολισμό των χυλομικρών και των VLDL, διότι με την βοήθεια αυτής αναγνωρίζονται από τους ηπατικούς υποδοχείς²⁵⁹. Χαρακτηριστικά, η αύξηση



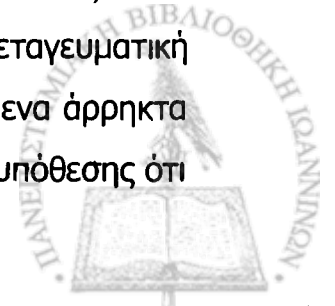
της συγκέντρωσης της αρο Ε μεταγευματικά^{260,261} δεν αντανακλά απαραίτητως την λιπαιμία από την λήψη λιπαρού γεύματος σε διαβητικούς, αλλά τον εμπλουτισμό των μεταγευματικών λιποπρωτεϊνών με την αρο Ε²⁶². Θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η γλυκοζυλίωση της αροΕ στους διαβητικούς²⁶³ ή η ελλιπής λιπόλυση από την λιποπρωτεϊνική λιπάση²⁶⁴ να καθιστά τη περίσσεια της αροΕ ανενεργή στην δράση της στους υποδοχείς. Από την άλλη, η αροΕ μεσολαβεί στην πρόσληψη των πλουσίων τριγλυκεριδίων από τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα²⁶⁵⁻²⁶⁷. Επομένως, τα κατάλοιπα με υψηλή περιεκτικότητα σε αροΕ θα μπορούσαν να προαγάγουν την αθηρογένεση με τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και την καταστροφή του ενδοθηλίου^{268,269}.

Ένας επιπλέον παράγοντας που συμμετέχει στην εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου, το ινωδογόνο, που είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης, φαίνεται στην μελέτη μας ότι επηρεάζεται στη μεταγευματική περίοδο. Υψηλότερες τιμές ινωδογόνου παρουσίασαν οι στεφανιαίοι διαβητικοί ασθενείς και στη συνέχεια οι διαβητικοί χωρίς στεφανιαία νόσο. Πολλές προοπτικές μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση των επιπέδων ινωδογόνου και καρδιαγγειακών παθήσεων.^{270,271} Τόσο οι λιποπρωτεΐνες όσο και τα κατάλοιπα στους διαβητικούς τύπου 2 αλληλοαντιδρούν με τους παράγοντες ινωδόλυσης^{272,273} και συμμετέχουν στην καταστροφή του αρτηριακού τοιχώματος. Η υπερτριγλυκεριδαιμία, που παρουσιάζεται μεταγευματικά, συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή ινωδογόνου²⁷⁴, σχηματισμό θρόμβων^{241,275}. Η μεταγευματική υπεργλυχαιμία που παρουσιάζουν οι διαβητικοί ασθενείς, στεφανιαίοι και μη, τροποποιεί δραματικά την μεταγευματικό μεταβολισμό λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια και προάγει πηκτικές διαταραχές. Διαιτολογικές μελέτες αναφέρουν ότι παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και της δραστηριότητας του παράγοντα VII.²⁷⁶

Η αναγνώριση της ημερήσιας διακύμανσης των συγκεντρώσεων της λεπτίνης στο πλάσμα αποδίδεται στην μεταγευματική έκκριση της ινσουλίνης^{277,278}. Η αύξηση των επιπέδων λεπτίνης νηστείας, βραχυπρόθεσμα, οφείλεται τόσο στη γλυκόζη²⁷⁹ όσο και στην ινσουλίνη²⁸⁰.



Επιλέξαμε την φόρτιση με λιπαρό γεύμα για να μελετήσουμε την ανταπόκριση της λεπτίνης²⁸¹, διότι η μεταγευματική περίοδος μετά από φόρτιση με λίπος διαρκεί 6-8 ώρες σε αντιδιαστολή με από του στόματος φόρτιση με γλυκόζη όπου η «σταθεροποιητική κατάσταση» ολοκληρώνεται μετά 2-3 ώρες. Είναι τεκμηριωμένο ότι η αύξηση της λεπτίνης σε απάντηση της έκκρισης ινσουλίνης^{282,283} χαρακτηρίζεται από μια καθυστέρηση τουλάχιστον 4-6 ωρών θα ήταν πιθανότερο, η περίοδος που ακολουθεί τη φόρτιση με λίπος, να αποκαλύψει κάθε σημαντική αλλαγή στις συγκεντρώσεις της λεπτίνης. Στη μελέτη μας, αν και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της λεπτίνης μεταξύ όλων των ομάδων (υγιείς, διαβητικοί, στεφανιαίοι, διαβητικοί στεφανιαίοι ασθενείς) υπάρχουν σημεία που χρήζουν ιδιαίτερης αναφοράς. Η τάση μείωσης της συγκέντρωσης λεπτίνης που παρατηρήθηκε στις 2 ώρες ήταν κοινή και στις 4 ομάδες των ατόμων που μελετήθηκαν, παρατάθηκε στις 4 ώρες στις ομάδες των διαβητικών. Υποθέσαμε ότι η καθυστέρηση στην ανταπόκριση της λεπτίνης που παρατηρήθηκε στους διαβητικούς, μπορεί και να σχετίζεται με την χαμηλή ευαισθησία της ινσουλίνης στο επίπεδο του λιπώδους ιστού. Έμμεσο στοιχείο της ινσουλινοαντίστασης στην μελέτη μας, προέρχεται αφ'ενός από τις υψηλότερες τιμές HOMA (homeostasis model assessment) αφ'ετέρου από την υψηλή ανταπόκριση των τριγλυκεριδίων²⁸⁴, που παρουσιάσθηκαν στους διαβητικούς. Αν και δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την συμβολή της συγγενούς ινσουλινοανεπάρκειας στην μειωμένη ανταπόκριση της λεπτίνης στους διαβητικούς η συγκρίσιμη συγκέντρωση ινσουλίνης σε όλες τις ομάδες δεν ευνοεί αυτήν την υπόθεση. Πρόσφατα δείχθηκε ότι τα γεύματα πλούσια σε λίπος συνοδεύονται από μικρότερη 24ωρη λεπτίνης συγκριτικά με γεύματα πλούσια σε υδατάνθρακες, φαινόμενο αποδιδόμενο στις μικρότερες αιχμές της ινσουλίνης και της γλυκόζης²⁸⁵. Άρα, η καθυστερημένη αύξηση της λεπτίνης στην ομάδα των διαβητικών ασθενών, θα μπορούσε να αποδοθεί στη μειωμένη ευαισθησία του λιπώδους ιστού στη δράση της ινσουλίνης. Η ινσουλινοαιμία καθώς και η μεταγευματική αύξηση των τριγλυκεριδίων στην ομάδα των διαβητικών, φαινόμενα άρρηκτα συνδεδεμένα με την ινσουλινοαντίσταση²⁸⁶, θέτουν τη βάση της υπόθεσης ότι



επί ινσουλινοαντίστασης η μεταγευματική αύξηση ή η 24ωρη παραγωγή της λεπτίνης υπολείπεται. Ενδεχόμενα, ο συνδυασμός αυξημένης διαιτητικής πρόσληψης λίπους και η μειωμένη ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, οδηγούν σε μικρότερη αναλογικά παραγωγή λεπτίνης από το λιπώδη ιστό, προκαλώντας μακροπρόθεσμα αύξηση του σωματικού βάρους.

Εν τέλει, η τάση καθυστερημένης ανταπόκρισης μεταγευματικά της λεπτίνης στους διαβητικούς ίσως σχετίζεται με ελαττωμένη ευαισθησία της ινσουλίνης σε επίπεδο λιπώδους ιστού²⁸⁷ και χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την επιβεβαίωση αυτής της παρατήρησης.

Οι υψηλές τιμές της προΐνσουλίνης²⁸⁸ έχουν συνδεθεί με την παθογένεση της στεφανιαίας νόσου τόσο στα διαβητικά όσο στα μη διαβητικά άτομα.

Όσον αφορά την μεταγευματική συμπεριφορά της προΐνσουλίνης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση κατά το πρώτο δίωρο. Αξιοσημείωτο είναι ότι ενώ τα υγιή άτομα παρουσιάζουν μετά το τετράωρο σημαντική μείωση της προΐνσουλίνης, οι διαβητικοί αλλά και οι στεφανιαίοι διαβητικοί την διατηρούν σε υψηλά επίπεδα μέχρι και την όγδοη μεταγευματική ώρα. Πιθανοί υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί να είναι η υπεργλυκαιμία, η ινσουλινοαντίσταση και η δυσλειτουργία του β-κυττάρου²⁸⁹. Η παρατεταμένη υπερπροΐνσουλιναιμία μεταγευματικά δεν συνδέεται άμεσα με την τιμή της A1C και του ηλικίου προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη (δείκτη δυσλειτουργίας του β-κυττάρου). Η μέτρηση στην εργασία μας έγινε στην συνολική προΐνσουλίνη και όχι στα κλάσματα της 31-32 προΐνσουλίνης, που πιθανόν να έδιναν περισσότερες πληροφορίες για την υποκείμενη παθοφυσιολογία στην σχέση της προΐνσουλίνης με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου.



Συμπεράσματα

Η μεταγευματική φάση είναι μία σύνθετη μεταβολική κατάσταση, όπου οι οξείες αυξήσεις όχι μόνο της γλυκόζης πλάσματος, αλλά και των λιπιδίων και ενδεχομένως και των αμινοξέων, μπορούν να ενεργοποιήσουν μία σειρά κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που μπορούν να οδηγήσουν στο stress των αγγειακών τοιχωμάτων και μακροπρόθεσμα σε διαβητική αγγειοπάθεια.

Τα πιθανά μακροπρόθεσμα οφέλη για την υγεία από τον έλεγχο του μεταβολισμού κατά τη διάρκεια της μεταγευματικής φαίνονται να είναι ελκυστικά, αλλά εξακολουθεί ως τώρα να χρειάζεται να καταδειχθούν.

Η αναγνώριση ότι η μεταγευματική κατάσταση είναι ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών μπορεί να οδηγήσει σε νέους θεραπευτικούς στόχους προκειμένου να προλαμβάνονται τα καρδιαγγειακά συμβάματα²⁹⁰.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μεταγευματική απάντηση των φλεγμονωδών δεικτών και επιπέδων των λιπιδίων σε διαβητικούς με ή χωρίς Στεφανιαία Νόσο: μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη.

Στη παρούσα μελέτη δόθηκε ένα γεύμα πλούσιο σε λίπη και εξετάστηκαν οι μεταγευματικές αλλαγές των φλεγμονωδών δεικτών, των λιπιδίων και η μεταγευματική ορμονική απάντηση σε διαβητικούς ασθενείς (ΔΑ) με στεφανιαία νόσο (ΣΝ).

Μέθοδος. Ο πληθυσμός μελέτης περιελάμβανε 24 διαβητικούς, χωρίς ΣΝ (ηλικία 54 ± 6 χρ., 83% άντρες), 20 ασθενείς με ΣΝ χωρίς διαβήτη (ηλικία 56 ± 8 χρ., 90% άντρες), 24 διαβητικούς με ΣΝ (ηλικία 57 ± 6 χρ., 91% άντρες) και 25 άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, χωρίς διαβήτη (ηλικία 53 ± 5 χρ., 56% άντρες). Όλοι οι συμμετέχοντες κατανάλωσαν γεύμα πλούσιο σε λίπη (1.3γρ. λίπους/Kg ελεύθερο από λιπώδη μάζα, 66.8% λίπος) και η γλυκόζη αίματος, ο συνολικός ορός χοληστερίνης, τα τριγλυκερίδια, η HDL, -LDL, οι απολιποπρωτεΐνες A1, B και E, το ινωδογόνο, η ινσουλίνη, η προινσουλίνη και η λεπτίνη μετρήθηκαν στην αρχή και για κάθε 2 ώρες, ως τις 8 ώρες μετά το γεύμα. Η πολυπαραγοντική ανάλυση της διακύμανσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, παρουσίασε διαφορές των εξεταζόμενων τιμών στις διάφορες ομάδες μελέτης, μετά τον έλεγχο για αρκετούς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (π.χ. ηλικία, φύλο, κάπνισμα, φυσική κατάσταση και δείκτης μάζας σώματος).

Αποτελέσματα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σχετικά με την κατανομή της ηλικίας των συμμετεχόντων στην κάθε ομάδα ($p > 0.9$). Όπως συγκρίθηκαν με τις άλλες ομάδες της μελέτης οι διαβητικοί με ΣΝ είχαν: σημαντικά υψηλά μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης (ΔΑ+, ΣΝ+ 145 ± 7.9 mg/dl vs. ΔΑ+, ΣΝ- 156 ± 12.6 mg/dl vs. ΔΑ-, ΣΝ+ 92 ± 2.7 mg/dl vs. ομάδα ελέγχου 85 ± 2.9 mg/dl vs. $P < 0.001$), χαμηλότερα μεταγευματικά επίπεδα HDL χοληστερίνης (ΔΑ+, ΣΝ+ 40 ± 2.5 mg/dl vs. ΔΑ+, ΣΝ- 44 ± 2.3 mg/dl vs. ΔΑ- ΣΝ+ 47 ± 2.5 mg/dl vs. ομάδα ελέγχου 54 ± 3.7 mg/dl vs., $p = 0.020$) Από την άλλη πλευρά, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν σχετικά με άλλα εξεταζόμενα λιπίδια και φλεγμονώδεις μεταβλητές. Επίσης, σημαντικά διαφορετικές χρονικά- εξαρτώμενες απαντήσεις παρατηρήθηκαν στους διαβητικούς όσον αφορά τη γλυκόζη αίματος, τη LDL χοληστερίνη και τα συνολικά επίπεδα χοληστερίνης, όπως συγκρίθηκαν με τις άλλες ομάδες μελέτης.

Συμπέρασμα. Ένα γεύμα πλούσιο σε λίπη σχετίζεται με την επιδείνωση της διαδικασίας αθηρογένεσης σε διαβητικούς με ή χωρίς στεφανιαία νόσο.



SUMMARY

Postprandial Response of Inflammatory markers and Lipids levels in Diabetics with or without Coronary Heart Disease; a controlled clinical study

Background. In the present study we administered a high fat meal and examined the postprandial changes in inflammation status, lipids levels and the hormone response in diabetics (DM) patients with coronary heart disease (CHD).

Methods. The study population consisted of 24 diabetics, without CHD (age 54 ± 6 years, 83% men), 20 patients with CHD and without diabetes (age 56 ± 8 years, 90% men), 24 diabetics with CHD (age 57 ± 6 years, 91% men), and 25 cardiovascular disease free people (control group), without diabetes (age 53 ± 5 years, 56% men). All participants consumed a high-fat-meal (1.3 gr fat/kg free fatty mass, 66.8% fat) and blood glucose, total serum cholesterol, triglycerides, HDL, -LDL cholesterol, Apolipoproteins A1, B and E, fibrinogen, insulin, pro-insulin and leptin were measured at baseline and for every 2 hours, up to 8 after the meal. Multivariate analysis of variance for repeated measurements evaluated differences between the groups of the study and the investigated variables, after controlling for several potential confounders (i.e. age, sex, smoking, physical activity status, and body mass index).

Results. No differences were observed regarding the age distribution of the participants in each group ($p > 0.9$). As compared with the other groups of study diabetics with CHD had: significantly higher mean postprandial glucose levels (DM+,CHD+ 145 ± 7.9 mg/dl vs. DM+,CHD- 156 ± 12.6 mg/dl vs. DM-, CHD+ 92 ± 2.7 mg/dl vs. control 85 ± 2.9 mg/dl vs., $p < 0.001$), lower mean postprandial HDL cholesterol levels (DM+,CHD+ 40 ± 2.5 mg/dl vs. DM+,CHD- 44 ± 2.3 mg/dl vs. DM-,CHD+ 47 ± 2.5 mg/dl vs. control 54 ± 3.7 mg/dl vs., $p = 0.020$). On the other hand, no statistically significant differences were observed regarding the other investigated lipids and inflammatory variables. Moreover, significantly different time-dependent responses were observed in diabetics, concerning blood glucose, LDL cholesterol and total cholesterol levels, as compared with the other groups of study.

Conclusion. High-fat-meal is associated with worsening of atherogenic process, in diabetics with or without coronary heart disease.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Α. Τερτίπη, Φ. Καλδρυμίδης, Σ. Τουρνής, και συν. Δυσλιπιδαιμίες. Μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών, 15-101. ISBN 9609154-0-7, Αθήνα 2001.
2. Forte M, Goth-Goldstein R, Nordhausen RW et al. "Apolipoprotein A-I-cell membrane interaction: extracellular assembly of heterogeneous nascent HDL particles". J. Lipid Res. 1993;34:317-324.
3. Plump A.S, Erickson SK, Weng W, et al. "Apolipoprotein A-I is required for cholesterol accumulation in steroidogenic cells and for normal steroid production". J. Clin. Invest. 1996;97:2660-2671.
4. Franceschini G. "Apolipoprotein function in health and disease: insights from natural mutations". Eur. J Clin. Invest. 1996;26:733-746.
5. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al. " Association of apoB lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis". Atherosclerosis 1998;139:205-222.
6. Young G. S. "Recent progress in understanding apolipoprotein B". Circulation 1989;80:219-233.
7. Jialal I. " A practical approach to the laboratory diagnosis of dyslipidemia". Am. J. Clin. Pathol 1996;106:128-138.
8. Wang C.S, McConathy WJ, Kloer HU, et al. "Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins". J. Clin. Invest. 1985;75:384-390.
9. Mahley W.R., Innerarity TL, Rall SC Jr, et al. "Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function". J. Lipid Res. 1984;25: 1277-1294.
10. Olson RE. "Discovery of the lipoproteins, their role in fat transport and significance as risk factors". J Nutr. 1998;128 (2 suppl):439S-443S.
11. Phillips C.M, Gillotte KL, Haynes MP, et al. "Mechanisms of high density lipoprotein -mediated efflux of cholesterol from cell plasma membranes". Atherosclerosis 1998; 137(Suppl.): 513-517.
12. Eckardstein A. "Cholesterol efflux from macrophages and other cells". Curr. Opin. Lipidol. 1996;7:308- 319.
13. Xu S, Laccotripe M, Huang X, et al. "Apolipoproteins of HDL can directly mediate binding to the scavenger receptor SR -BI, an HDL receptor that mediates selective lipid uptake". J. Lipid Res. 1997;38:1289-1298.



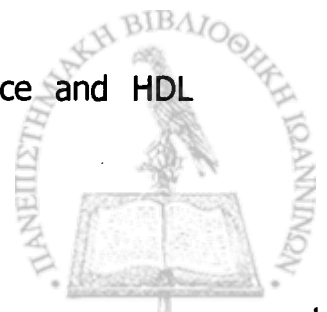
14. Krimbou L, Tremblay M, Davignon J, et al. "Characterization of human plasma apolipoprotein E -containing lipoproteins in the high density lipoprotein size range: focus on pre -b1- LpE, pre-b2-LpE, and a -LpE." J Lipid Res. 1997;38:35-48.
15. Luoma P. V. "Gene activation, apolipoprotein A-I/high density lipoprotein, atherosclerosis prevention and longevity". Pharmacol. Toxicol. 1997;81:57-64.
16. Davignon J, Cohn JS, Mabile L, et al. "Apolipoprotein E and atherosclerosis: insight from animal and human studies". Clin. Chim. Acta 1999;286:115-143.
17. Sirtori R. C. "Evaluation of lipoproteins / apolipoproteins as therapeutic agents for the treatment of vascular and nonvascular disease". Am. J. Cardiol. 1998;81(8A):36F-39F.
18. Alaupovic P. "Use of apolipoprotein parameters and endpoints in drug development and approval processes". Am. J. Cardiol. 1998;81 (8A):40F-47F.
19. Marin BD, Breuer B, Marin ML, et al. "The relationship between apolipoprotein E, dementia, and vascular illness". Atherosclerosis 1998;140:173-180.
20. Farlow M. I. Alzheimer disease: Clinical implications of the apolipoprotein E genotype". Neurology 1997;48(Suppl. 6):S30-S34.
21. Eckel H. R. "Lipoprotein lipase". N Engl. J Med. 1989;320:1060-1068.
22. Jansen H, Breedveld B, Schoonderwoerd K. "Role of lipoprotein lipase in postprandial lipid metabolism". Atherosclerosis 1988;141:531-534.
23. Karpe F, Olivecrona T, Walldius G, et al. "Lipoprotein lipase in plasma after an oral fat load: relation to free fatty acids". J. Lipid Res. 1992;33:975-984.
24. Beisiegel U. "New aspects on the role of plasma lipases in lipoprotein catabolism and atherosclerosis". Atherosclerosis 1996; 124: 1-8.
25. Connelly W. P. "The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism". Clin. Chim Acta 1999;286:243-255.
26. Krapp A, Ahle S, Kersting S, et al. "Hepatic lipase mediates the uptake of chylomicrons and β - VLDL into cells via the LDL receptorrelated protein (LRP)". J. Lipid Res. 1996;37:926-936.



27. Shafi S, Brady SE, Bensadoun A, et al. "Role of hepatic lipase in the uptake and processing of chylomicrom remnants in rat liver". *J. Lipid Res.* 1994;35:709-720.
28. Tall A. R. "Plasma cholesteryl ester transfer protein". *J. Lipid Res.* 1993;34:1255-1274.
29. Hayashibe H, Asayama K, Nakane T, et al. "Increased plasma cholesteryl ester transfer activity in obese children". *Atherosclerosis* 1997; 129:53-58.
30. Tall A. R. "Plasma cholesteryl ester transfer protein and high -density lipoproteins: new insights from molecular genetic studies". *J. Intern. Med.* 1995;237:5-12.
31. Chung HB, Segrest JP, Franklin F. "In vitro production of very low density lipoprotein and small, dense low density lipoproteins in mildly hypertriglyceridemic plasma: role of activities of lecithin: cholesterol acyltransferase, cholesterylester transfer proteins and lipoprotein lipase". *Atherosclerosis* 1998;141:209-225.
32. Marques- Vidal P, Jauhiainen M, Metso J, et al. "Transformation of high density lipoprotein 2 particles by hepatic lipase and phospholipid transfer protein". *Atherosclerosis.* 1997;133:87-95.
33. Cheung CM, Albers JJ, Pitman W, et al. "Relationship between plasma phospholipid transfer protein activity and HDL sub- classes among patients with low HDL and cardiovascular disease". *Atherosclerosis* 1990;142:201-205.
34. Ehnholm S, van Dijk KW, van 't Hof B, et al. "Adenovirus mediated overexpression of human phospholipid transfer protein alters plasma HDL levels in mice". *J. Lipid Res.* 1998;39:1248-1253.
35. Dobiasova M. and Frohlich J. J. "Advances in understanding of the role of lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) in cholesterol transport". *Clin. Chim. Acta* 1999;286:257-271.
36. Argyropoulos G, Jenkins A, Klein RL, et al. "Transmission of two novel mutations in a pedigree with familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: structure-function relationships and studies in a compound heterozygous proband". *J. Lipid Res.* 1998;39:1870-1876.
37. Jamil H, Chu CH, Dickson JK Jr, et al. "Evidence that microsomal triglyceride transfer protein is limiting in the production of apolipoprotein B -containing lipoproteins in hepatic cells". *J. Lipid Res.* 1998;39:1448-1454.



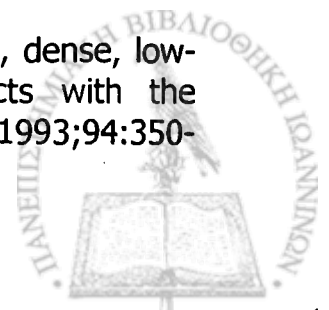
38. Lin CM, Gordon D, Wetterau JR. "Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) regulation in HepG2 cells: insulin negatively regulates MTP gene expression". *J Lipid Res.* 1995;36:1073-1081.
39. Suckling E. K. and Strange F. E. "Role of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase in cellular cholesterol metabolism". *J. Lipid Res.* 1985;26:647-671.
40. Sztalryd C. and Kraemet B.F. "Regulation of hormone – sensitive lipase during fasting". *Am. J. Physiol.* 1994;266: E179-E185.
41. Large V, Arner P, Reynisdottir S, et al. "Hormone -sensitive lipase expression and activity in relation to lipolysis in human fat cells". *J. Lipid Res.* 1988;39:1688-1695.
42. Saleh J, Summers LK, Cianflone K, et al. "Coordinated release of acylation stimulating protein (ASP) and triglyceride clearance by human adipose tissue in vivo in the postprandial period". *J Lipid Res.* 1998;39:884-891.
43. Ameis D, Greten H, Schotz MC. "Hepatic and plasma lipases". *Sem. Liver Dis.* 1992; 12: 397-402.
44. Beisiegel U. "Lipoprotein metabolism". *Eur. Heart J.* 1998;19(Suppl.A):A20-A23.
45. Cooper D. A. "Hepatic uptake of chylomicron remnants". *J. Lipid Res.* 1997;38:2173-2192.
46. Illingworth D. R. "Lipoprotein metabolism". *Am J. Kidn. Dis.* 1993;22:90-97.
47. Hultin M. and Olivecrona T. "Conversion of chylomicrons into remnants". *Atherosclerosis* 1998;141: 525-529.
48. Greevenbroek M. J. M. and Bruin W. A. T. " Chylomicron synthesis by intestinal cells in vitro and in vivo" *Atherosclerosis* 1998;141:509-516.
49. Mahley W. R. and Ji Z.-S. "Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E". *J. Lipid Res.* 1999;40:1-16.
50. Assmann G. "High density lipoproteins, reverse transport of cholesterol, and coronary artery disease". *Circulation* 1993;87(Suppl III):III-28-III-34,
51. Patsch J. "Influence of lipolysis on chylomicron clearance and HDL cholesterol levels". *Eur Heart J.* 1998; 19 (suppl. H): H2-H6.



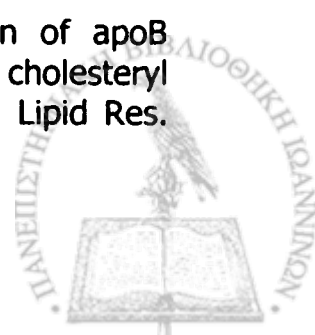
52. Eckardstein A. and Assmann G. "High density lipoproteins and reverse cholesterol transport: lessons from mutations". *Atherosclerosis* 1998;137(Suppl.):S7-S11.
53. Tall A.R. "Plasma high density lipoproteins" *J. Clin. Invest* 1990; 86: 379-384.
54. Nestel P.J. "High - density lipoprotein turnover" *Am. Heart J.* 1987; 113:518-521.
55. Rye K.A, Clay MA, Barter PJ. "Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors". *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-238.
56. Watson D.A, Berliner JA, Hama SY, et al. "Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase". *J. Clin. Invest.* 1995; 96:2882-2891.
57. Barter J.P. and Rye K.A. "High density lipoproteins and coronary heart disease". *Atherosclerosis* 1996; 121: 1-12.
58. Badimon JJ, Fuster V, Badimon L. "Role of high density lipoproteins in the regression of atherosclerosis". *Circulation* 1992;86(Suppl11):111-86-111-94.
59. Rosenson R, Loew GD. "Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology". *Atherosclerosis* 1998;140:271-280.
60. Francis A. G. and Perry J. R. "Targeting HDL -mediated cellular cholesterol efflux for the treatment and prevention of atherosclerosis". *Clin. Chim. Acta* 1999;286:219-230.
61. Heinecke J. W. and Lusis A. J. "Paraoxonase gene polymorphisms associated with coronary heart disease: Support for the oxidative damage hypothesis?" *Am. J. Hum. Genet.* 1998;62:20-24.
62. Stein O. and Stein Y. " Atheroprotective mechanisms of HDL". *Atherosclerosis* 1999;144:285-301
63. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM, et al. "Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study". *J. Lipid Res.* 1994;35:871-882.
64. Sasahara T, Nestel P, Fidge N, et al. "Cholesterol transport between cells and high density lipoprotein subfractions from obese and lean subjects". *J. Lipid Res.* 1998;39:544-554.



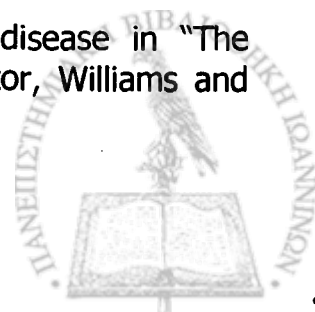
65. Garrison RJ, Wilson PW, Castelli WP, et al. "Obesity and lipoprotein cholesterol in the Framingham Offspring Study". *Metabolism* 1980;29: 1053-1060.
66. Gillotte LK, Lunk-Katz S, de la Llera-Moya M, et al. "Dietary modification of HDL phospholipids and influence on cellular cholesterol efflux". *J. Lipid Res.* 1998; 39: 2065-2075.
67. Zambon A, Sartore G, Passera D, et al. "Effects of hypocaloric dietary treatment enriched in oleic acid on LDL and HDL subclass distribution in mildly obese women". *J. Intern. Med.* 1999; 246: 191-201.
68. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. "Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins". *N. Engl. J. Med.* 1991;325:1196-1204.
69. Valimaki M, Nikkila EA, Taskinen MR, et al. "Rapid decrease in high density lipoprotein subfractions and postheparin lipase activities after cessation of chronic alcohol intake". *Atherosclerosis* 1986;59:147-153.
70. Gordon J.D. "Factors affecting high-density lipoproteins". *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 1998; 27: 699-709.
71. Breslow J. L. "Genetics of lipoprotein disorders". *Circulation* 1993;87 (Suppl.III):III -16-III-21.
72. DeJager S, Bruckert E, Chapman MJ. "Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia". *J. Lipid Res.* 1993;34:295-308.
73. Thompson RG, Teng B, Sniderman AD. "Kinetics of LDL subfractions". *Am. Heart. J* 1987;113:514-517.
74. Clifton MP, Noakes M, Nestel PJ. "LDL particle size and LDL and HDL cholesterol in healthy subjects". *J. Lipid Res.* 1988;39:1799-1804.
75. Austin AM, King MC, Vranizan KM, et al. " Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease". *Circulation* 1990;82:495-506.
76. Nigon F, Lesnik P, Rouis M, et al. "Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with cellular LDL receptor". *J. Lipid Res.* 1991;32:1741-1753.
77. Chait A, Brang RL, Tribble DL, et al. "Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B". *Am. J. Med.* 1993;94:350-356.



78. Tribble LD, Holl LG, Wood PD, et al. "Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size". *Atherosclerosis* 1992;93:189-199.
79. Krauss M. R. "Dense low density lipoprotein and coronary artery disease". *Am J Cardiol* 1995;75:538 -57B.
80. Tornvall P, Bavenholm P, Landou C, et al. "Relation of plasma levels and composition of apo-B containing lipoproteins to angiographically defined coronary artery disease in young patients with myocardial infarction". *Circulation* 1993; 88: 2180-2189.
81. Austin AM, Breslow JL, Hennekens CH, et al. "Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction" *JAMA* 1988; 260: 1917-1921.
82. Halle M, Berg A, Baumstark MW, et al. "Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels". *Atherosclerosis* 1999; 143: 185-192.
83. Witztum L. J. and Steinberg D. "Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis". *J. Clin. Invest.* 1991;88:1785-1792.
84. Selwyn PA, Kinlay S, Creager M, et al. "Cell dysfunction in atherosclerosis and the ischemic manifestations of coronary artery disease". *Am. J. Cardiol.* 1997;79(5A):17-23.
85. Penn S. M. and Chisolm M. G. "Oxidized lipoproteins, altered cell function and atherosclerosis". *Atherosclerosis* 1994;108(Suppl.):521-529.
86. Esterbauer H, Jurgens G, Quehenberger O, et al. "Autoxidation of human low density lipoprotein: loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes". *J Lipid Res.* 1987;28:495-509.
87. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al. "Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 1998; 139: 205-222.
88. Heinecke J.W. "Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis." *Atherosclerosis* 1998; 141: 1-15.
89. Cianflone MK, Yasruel Z, Rodriguez MA, et al. "Regulation of apoB secretion from HepG2 cells: evidence for a critical role for cholesteryl ester synthesis in the response to a fatty acid challenge". *J. Lipid Res.* 1990;31:2045-2055.



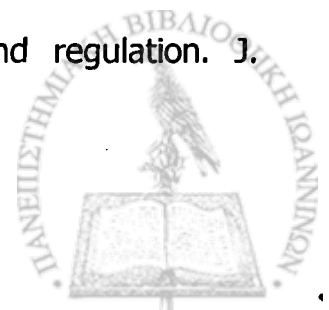
90. Dixon L. J. and Ginsberg N.H. "Hepatic synthesis of lipoproteins and apolipoproteins". Sem. Liver Dis. 1992;12:364-372.
91. Havel J. R. "Role of the liver in hyperlipidemia". Sem. Liver Dis. 1992; 2:356-363.
92. Mason M. T. "The role of factors that regulate the synthesis and secretion of very-low-density lipoprotein by hepatocytes". Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1998;35:461-487.
93. Miles AL, Fless GM, Levin EG, et al. "A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein (a)". Nature 1989;339:301-304.
94. Scanu A.M. "Genetic basis and pathophysiological implications of high plasma Lp(a) levels". J. Intern. Med. 1992;231:679-683.
95. Davies M. Pathology of coronary atherosclerosis in "Heart" Medical Publishing Division. 10th edition 2001; pp. 1095-1109.
96. Breslow JL. Genetics of lipoproteins disorders. Circulation 1993; 87 (Suppl III): III-16-III-21.
97. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. Heart 2003; 89: 993-997.
98. Fuster V, Falk E. Atherogenesis and its determinants in "The Heart" Medical Publishing Division. 10th edition 2001; pp. 1065-1094.
99. Μωυσής Ελισάφ. «Δυσλιπιδαιμία». Ιατρικές εκδόσεις Βαγιονάκης. 2003; Σελ. 1-12.
100. Ross R: Atherosclerosis an inflammatory disease. NEJM 1999; 340: 115-126.
101. Kovanen P, Pentikainen M. Circulating lipoproteins as proinflammatory and anti-inflammatory particles in atherogenesis. Current Opinion in Lipidology 2003; 14: 411-419.
102. Shi W, Haberland M, Jien ML et al. Endothelial responses to oxidized lipoproteins determine genetic susceptibility to atherosclerosis in mice. Circulation 2000; 102: 75-81.
103. Miller Y, Chang MK, Binder C et al. Oxidised LDL and innate immune receptors. Current Opinion in Lipidology 2003; 14: 437-445.
104. Miller M, Vogel RA. Pathobiology of conorary artery disease in "The practice of coronary disease prevention". Retford D editor, Williams and Wilkins Baltimore Maryland 1996; pp. 8-23.



105. Maseri A, Fuster V. Is there a vulnerable plaque? *Circulation* 2003; 107: 2068-2071.
106. Kannel WB, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology* 1993; 82: 137-152.
107. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor changes and mortality results. *JAMA* 1982, 248: 1465-77.
108. Assmann G, Schulte H. Results and Conclusions of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. In Assmann G, ed. *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease* Munchen. MMV Medizin-Verlag, 1993: 19-67.
109. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA* 1986; 256: 2835-2838.
110. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al: Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641.
111. LaRosa JC, Hunnighake D, Bush D et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute, *Circulation* 81, 1990: 1721-1737.
112. Brown G. Yue-Qiao Zhoo, Sacco D, Albers J: Lipid lowering and plaque regression. *Circulation* 1993; 87: 1731-1791.
113. Steinberg D, Parthasarathy S, Careas TE et al. Beyond chapleted modification of LDL that increase its atherogenicity. *N. Engl. J. Med* 1989;320:915-924.
114. Krauss RM. Heterogenecity of plasma low-density lipoprotein and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidology* 1994;5:339-49.
115. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglycerides in the regulation of plasma LDL subtractions :relative contribution of small dense LDL to coronary heart disease risk. *Arteriosclerosis* 1994; 106: 241-53.
116. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917-1921.
117. Eisenberg S, Gavish D, Oschry Y, et al. Abnormalities in very low, low and high density lipoproteins in hypertriglyceridemia. *J. Clin. Invest* 1984; 74: 470-482.



118. Imazu A, Koizumi J, Mabuchi H. Cholesterol ester transfer protein and atherosclerosis. *Curr. Opin Lipidol.* 2000; 11: 389-396.
119. Jacobs DR, Mabane IL, Bangdiwala SI, et al. "High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women. The follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study". *Am J. Epidemiol.* 1990;131:32-47.
120. Idzior – Walus B, Markiewicz A, Baczy E, et al: Interrelations of light density lipoprotein cholesterol, blood pressure and hemostatic factors in POLMONICA Krakow Study population sample. *Eur. Heart J.* 1992;18: 107.
121. Richter WO, Jacob GBG, Sonnichsen A, Schwandt P. Fibrinogen and serum lipoproteins. A "New" Cardiovascular Risk Factor. E. Ernst et al (eds. Blackwell – MZV) Vienna, 1992.
122. Scanu A.M. Atherogenicity of lipoprotein (a): the debate. *Am J. Cardiol* 1998; 82: 260-330.
123. Katsouras CS, Karabina SA, Tambaki AP et al. Serum lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) isoforms : association with the severity of clinical presentation in patients with coronary heart disease. *J. Cardiovasc Risk* 2001 Oct ; 8(5) 311-317.
124. Karabina SA, Elisaf MS, Sideris D, et al. PAF – acetylhydrolase activity of Lp(a) before and during Cu(2+) – induced oxidative modification in vitro. *Atherosclerosis* 1996 Aug 23; 25(1): 121-34.
125. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human omologue. *Nature* 1994; 372 (6505): 425-432.
126. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from the adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143 (3): 293-311.
127. Ahinia RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev. Physical* 2000; 621: 413-37.
128. Mantzoros CS, Moschos S., Avramopoulos I., et al. Leptin concentration in relation to BMI and the TNF a system in Hummans. *J of Clin Endocrin and Metab*, 1997 ; 82 : 10 : 408-12.
129. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in animals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
130. Ahinia RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev. Physical* 2000; 621: 413-37.
131. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J. Diabetes Complications* 2003; 17(2): 108-113.



132. Mc Cowen KC, Chow JC, Smith RJ. Leptin signaling in the hypothalamus of normal rats in vivo. *Endocrinology* 1998; 139(11): 4442-4447.
133. Unger RH, Zhou YT, Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(5): 2327-2332.
134. Kalaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.
135. Clemment K, Lahlou N, Ruiz J., et al. Association of poorly controlled diabetes with low serum leptin in morbid obesity. *Inter J Obes* 1997; 21: 556-561.
136. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis : effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(1): E1-14.
137. Gavrilova O, Marcus – Samuels B, Leon LR, et al. Leptin and diabetes in lipotrophic mice. *Nature* 2000; 403(6772): 850.
138. Sait M., Bray GA. Adrenalectomy and food restriction in genetically obese (ob/ob) mouse. *Am J Physiol* 1984; 246: R20-R25.
139. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, et al. Insulin and cortison promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996; 45: 1435-1438.
140. Sarraf R., Frederich RC, Tumer EM., et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse levels potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 195: 171-175.
141. Havel PJ, Kasim – Karrakas S, Dubuc GR, et al. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med* 1996; 2: 949-950.
142. Elmquist JK, Maratos-Flier E, Saper CB, Fliers JS. Unraveling the central nervous system pathways underlying responses to leptin. *Nat. Neurosis* 1998; 1: 445-50.
143. Vaisse C, Halaas JF, Horvath CM, et al. Leptin activation of STAT 3 in the hypothalamus of the wild type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat Genet* 1996; 14: 95-97.
144. Iritani N, Sugimoto T, Fukuda H. Gene expressions of leptin, insulin receptors and lipogenic enzymes are coordinately regulated by insulin and dietary fat in rats. *J Nutr* 2000; 130(5): 1183-1188.
145. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight *Neuron* 1999; 22: 221-232.



146. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral Adipose Tissue in women. *Diabetes* 1998; 47: 913-919.
147. Mantzoros C. Role of leptin in reproduction. *Ann. NY Aca Sci* 2000; 900: 174-183.
148. Ducey P, Karsenty G. Leptin inhibits bone formations through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 21; 100: 197-207.
149. Korbonits M. Leptin and the thyroid-a puzzle with missing pieces. *Clin Endocr.* 1998; 49: 569-72.
150. Lord G., Matarese G, Howard JK et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998, 394: 897-901.
151. Esmon CT: The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 1989; 264: 4743-4746.
152. Schafer AI, Cooper B, O' hara D, Handin RI: Identification of platelet receptors for prostaglandin I₂ and D₂ *J Bid Chem* 1979; 254(8): 2914-2917.
153. Maruyama I, Bell CE, Majerus PW: Thrombomodulin is found on endothelium of arteries veins, capillaries and lymphatics and on syncytiotrophoblast of human placenta *J. Cell Biol.* 1985; 101: 363-371.
154. Hajjar KA, Hamel NM, Harpel PC, Nachman RL. Binding of tissue plasminogen activator to cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1987; 80: 1712-1719.
155. Philips M, Juul AG, Thorsen S. Human endothelial cells produce a plasminogen activator inhibitor and a tissue – type plasminogen activator – inhibitor complex. *Biochim Biophys. Acta* 1984; 802: 99-110.
156. Erickson LA, Ginsberg MH, Loskutoff DJ. Detection and partial characterization of an inhibitor of plasminogen activator in human platelets. *J. Clin Invest* 1984; 74: 1465-1472.
157. Nackman RL: Stratton Lecture. Thrombosis and Atherogenesis Molecular connections, *Blood* 1992; 79(8): 1897-1906.
158. Suenson E, Lützen O, Thorsen S: Initial plasmin – degradation of fibrin as a basis of a positive feed-back mechanism in fibrinolysis. *Eur J Biochem* 1984; 140: 513.



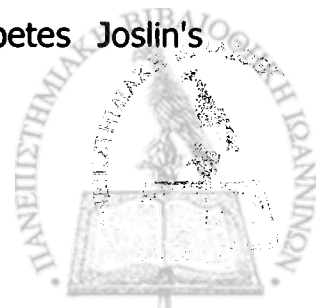
159. Nakamura S., Nakamura I., Ma L., et al. Plasminogen activator inhibitor – 1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo. *Kidney Int* 2000; 58: 251 – 259.
160. Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture: Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 1995; 25: 155-161.
161. Levin EG, Loskutoff DJ. Cultured bovine endothelial cells produce both urokinase and tissue – type plasminogen activators. *J. Cell Biol.* 1982; 94: 631-636.
162. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler.Thromb.*1992;12:1336-45.
163. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet med* 1997. Suppl. 3: 56-11. Review.
164. Lebovitz HE. Symposium:managing the atherogenic potential of the postprandial state. *Am J Cardiol* 2001; Sep. 20; 88: 20H-5H.
165. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes care* 1997; 20: 1822-1826.
166. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237-1241.
167. Δήλωση ομοφωνίας. Μεταγευματική γλυκόζη αίματος. *Diabetes Association.* *Diabetes care* 2001; 24: 775-778.
168. Mohan V, Vijayaprabha R, Rema M. Vascular complications in long-term South Indian NIDDM of over 25 years' duration. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31:133-140.
169. Baynes JW, Thrope SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1-9.
170. Heine RJ, Dekker JM. Beyond post prandial hyperglycemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002 Apr; 45(4): 461-475.
171. Ceriello A. The postprandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diabet Metab Res Rev* 2000; 16: 125-132.



172. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999;144:229-235.
173. Straton AM, Adler AL, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000;321:405-412.
174. Laakso M. Hyperglycemia as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Prim Care* 1999; 26(4): 29-39. Review.
175. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-240.
176. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 ;339 :229-234.
177. King GL, Wakasaki H. Theoretical mechanisms by which hyperglycemia and insulin resistance could cause cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1999;(suppl 3):C31-37.
178. Groot PH, van Stiphout WA, Krauss XH, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:653-662.
179. Weintraub MS, Grosskopf I, Rassin T, et al. Clearance of chylomicron remnants in normolipidaemic patients with coronary artery disease: case control study over 3 years. *B M J* 1996;312:936-939.
180. Karpe F, Steiner G, Olivecrona T, et al. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins during alimentary lipemia. *J Clin Invest* 1993;91:748-758.
181. Cohn JS, Johnson EJ, Millar JS, et al. Contribution of apo-48 and apo-100 triglyceride-rich lipoproteins (TRL) to postprandial increases in the plasma concentration of TRL triglycerides and retinyl esters. *J Lipid Res* 1993;34:2033-2040.
182. Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples L.A., et al. Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 529-537.
183. Kolovou GD, Yiannakouris N, Malakos J, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with myocardial infarction in Greek patients. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 118-124.



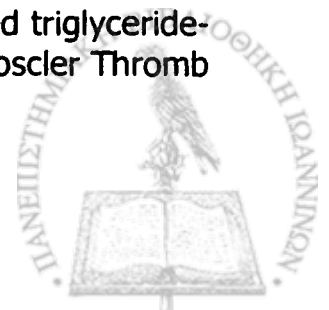
184. Chivot L, Mainard F, Bigot E, et al. Logistic discriminant analysis of lipids and apolipoproteins in a population of coronary bypass patients and the significance of apolipoproteins C-III and E. *Atherosclerosis* 1990; 82: 205-211.
185. Annuzzi G, Holmquist L, Carlson LA. Concentrations of apolipoproteins B C-I, C-II, CIII, E and lipids in serum and serum lipoproteins of normal subjects during alimentary lipaemia, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1989; 49: 73-81.
186. Patsch JB, Karlin JB, Scott LW, et al. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction-2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:1449-1453.
187. Karpe F, Boquist S, Tang R, et al: Remnant lipoproteins are related to intima – media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2001; 42:17-21.
188. Brouwer CB, de Bruin TW, Jansen H, Erkelens DW. Different clearance of intravenously administered olive oil and soybean – oil emulsions: role of hepatic lipase. *Am J Clin Nutr* 1993;57:533-539.
189. Jansen H, Verhoeven AJM, Weeks L, et al. Common C-to-T substitution at position -480 of the hepatic lipase promoter associated with a lowered lipase activity in coronary artery disease patients. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1997;17:2837-42.
190. Mulder M, Lombardi P, Jansen H, et al. Low density lipoprotein receptor internalizes low density and very low density lipoproteins that are bound to heparan sulfate proteoglycans via lipoprotein lipase. *J Biol Chem* 1993;268:9369-9375.
191. Goldberg DJ, Kako Y, Lutz EP. Responses to eating: lipoproteins, lipolytic products and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2000; 11: 235-241. Review.
192. Wilson PW, Myers RH, Larson MG, et al. Apolipoproteins E alleles, dislipidemias and coronary heart disease: the Framingham offspring study. *JAMA* 1994; 272: 1666-1671.
193. Silveira A, Karpe F, Johnsson H, et al. In vivo demonstration in humans that large postprandial triglyceride-rich lipoproteins activate coagulation factor VII through the intrinsic coagulation pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1333-1339.
194. Chait A. Pathogenesis of macrovascular disease in diabetes Joslin's *Diabetes Mellitus* 1994; 38: 648-660.



195. Kannel WE, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.
196. Geiss LS, Herman NH, Smith PJ for National Diabetes Data Group. NHI Publication (1995) No 95-1468.
197. Crall FV, Roberts WC. The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus. Analysis of nice necropsy patients aged 19 to 38 years with onset of diabetes before age 15 years. *Am J Med* 1978; 64: 221-230.
198. Strandness DW, Priest W, Gibbons GE. Combined clinical and pathologic study of diabetic peripheral arterial disease. *Diabetes* 1964; 13: 336-372.
199. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733-749.
200. Gordon T, Wannel WB, Castelli WB, et al. Lipoproteins cardiovascular disease and death. The Framingham study: *Arch intern Med* 1981; 141: 1128-1131.
201. Miller NE, Hammet F, Saltissi S, et al. Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins *Br Med J* 1981; 1: 1741-1744.
202. Alberti GA. Time bomb. In: *Diabetes and Cardiovascular Disease: Time to Act*. International Diabetes Federation, 2001.
203. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 160-178.
204. Steiner G. Diabetes, lipids and CHD: what have we learnt from lipid lowering trials? In: Betteridge DJ, ed. *Lipids and Vascular Disease: Current Issues*. London: Martin Dunitz; 2000: 159-172.
205. Mokdad AH, Ford ES, Bouman BA, et al. Diabetes friends in the MS: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; 23: 1278-1283.
206. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 69-75.
207. Turner RC, Millns H, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Hallman RR. Risk factors for coronary artery disease in not insulin dependent diabetes mellitus. UKPDS 23. *BMJ* 1998;316:823-828.
208. Dodson PM : Lipids, lipoproteins and diabetes mellitus In *Diabetes and the heart*. Edited by Tailor KG, Tunbridgo Wells WU: Castle House Publications Ltd, 1987; 61- 78.



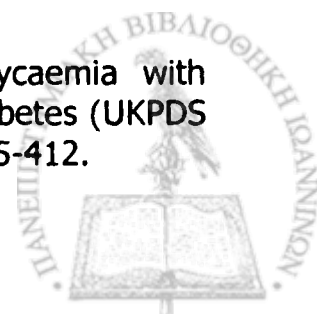
209. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
210. Laakso M, Pyorala K, Sarlund HK, et al. Lipid and lipoprotein abnormalities associated with coronary heart disease in patients with IDDM. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 679-684.
211. Taskinen MR, Kauri T, Helve E, et al. Insulin therapy induces antiatherogenic changes of serum lipoprotein in NIDDM. *Arteriosclerosis* 1998; 2: 168-177.
212. Slyper AH. Low density lipoprotein density and atherosclerosis. *J Am Med Assoc* 1994; 272: 305-319.
213. Albrink MJ. Dietary and drug treatment of hyperlipidaemia in diabetics. *Diabetes* 1974; 23: 913-918.
214. Howard BV. Lipoprotein metabolism diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613-617.
215. Krauss RM. Heterogeneity of plasma low-density lipoprotein and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidology* 1994; 5: 339-349.
216. Karpe F, Hamsten A. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidology* 1995; 6: 123-129.
217. Juhan-Vague I, Pyke SDM, Alessi MC, Jespersen J, Howver Uate F, Thompson SG, on behalf of the ECAT Study Group. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris ECAT Study Group concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996; 94: 205-269.
218. Cortellaro M, Cogranesco E, Borchetti C, et al for the PLAT Group increased fibrin tumour and high PAI-1 activity as predictors of ischemic events in atherosclerotic patients. A case-control study. *Atheroscler Thomb Vasc Biol* 1993; 13: 1412-1447.
219. Nikkila EA. High density lipoproteins in diabetes. *Diabetes* 1981; 30: 82-87.
220. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820-825.
221. Rashid S, Barrett HR, Uffelman KD, et al. Lipolytically modified triglyceride-enriched HDLs are rapidly cleared from the circulation. *Arterioscler Thomb Vasc Biol* 2002; 22: 483-487.



222. Frenais R, Ouguerran K, Maugeais C, et al. High density lipoprotein apolipoprotein A1 kinetics in NIDDM: a stable isotype study. *Diabetologia* 1997; 40: 578-583.
223. Pietzsch J, Juselius U, Nitzsche S, et al. In vivo evidence for increased apolipoprotein A1 catabolism in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1998; 47: 1928-1934.
224. Frenais R, Nazih H, Ouguerran K, et al. In vivo evidence for the role lipoprotein lipase activity in the regulation of apolipoprotein A1 metabolism: a kinetic study in control subjects and patients with type 2 diabetes mellitus. 2001.
225. Houlston R, Friedl W. Biochemistry and clinical significance of lipoprotein (a). *Ann Clin Biochem* 1998; 25: 499-503.
226. Taskinen MR, Kauri T, Helve E, et al. Insulin therapy induces anti-atherogenic changes of serum lipoprotein in NIDDM. *Arteriosclerosis* 1998; 2: 168-177.
227. Tan KC, Ai VH, Chow S, et al. Influence of low density lipoprotein (LDL) subfraction profile and LDL oxidation on endothelium-dependent vasodilation in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3212-3216.
228. Vakkilainen J, Makimattila S, Seppala-Lindroos A, et al. Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. *Circulation* 2000; 102: 716-721.
229. Kornerup K, Nordestgaard BG, Feldt-Rasmussen B, et al. Transvascular low-density lipoprotein transport in patients with diabetes mellitus 2 (type 2): a non-invasive in vivo isotope technique. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1168-1174.
230. Lahdenperas S, Syubinne M, Kahri J, Taskinen M-R. Regulation of LDL particle size distribution in NIDDM and coronary disease important of serum triglycerides. *Diabetologia* 1996; 39: 453-461.
231. Ebenbisher CF, Kirchmair R, Egger C, Patch JR. Postprandial state and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidology* 1995; 6: 286-290.
232. Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002; 45: 461-475.
233. Heine RJ, Balkau B, Cariello A, et al. What does post-prandial hyperglycaemia mean? *Diabet Med* 2004; 21: 208-213.



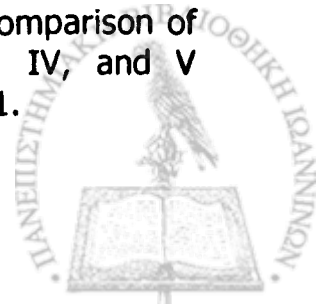
234. Karpe F, Bell M, Bjorkegren J, et al. Quantification of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy men by retinyl ester labeling and simultaneous measurement of apolipoproteins B-48 and B-100. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 199-207.
235. Merriam G., Wachter K. Algorithms for the study of episodic hormone secretion. *Am J Physiol* 1982; 243: 310 – 318.
236. Καραμάνος Β. Μεταγευματική μεταβολική εικόνα και αθηροσκλήρωση. Από το βιβλίο Στρατηγικές στον Σακχαρώδη Διαβήτη 2002.
237. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1236-39.
238. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: the Whitehall Study. *Lancet* 1980, I:1373-1376.
239. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow up in the Whitehall study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 21:360-367,1998.
240. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, et al. Glucose intolerance and 23- year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999;22:1262-1265.
241. Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 163-169.
242. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;17:111-113.
243. The DECODE Study Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria, *Arch Inter Med* 2001; 161: 397-405.
244. Hanefeld M., Fisher S., Julius U. Risk Factors for myocardial infraction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996, 39:1577-1583.
245. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of Type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000; 321: 405-412.



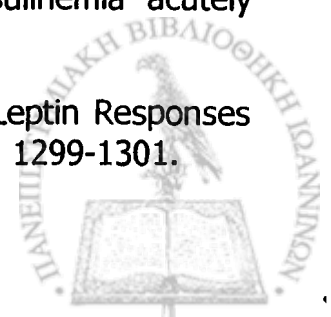
246. Bonora E, Calcaterra F, Lombaldi S, et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA1c interrelationships in Type 2 diabetes. Implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 2023-2029.
247. Wolever TMS, Chiasson J-L, Csima A, Hunt J et al. Variation of postprandial glucose, palatability, and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral glucose. *Diabetes Care* 1998; 21: 336-340.
248. Syväne M, Taskinen M-R. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1977; 350 (Suppl 1): 20-23.
249. Taskinen M-R. Pathogenesis of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 173-181.
250. De Man FJAF, Castro Cabezas N, van Barlingen HJJ et al. Triglyceride-rich lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes mellitus: post-prandial metabolism and relation to premature atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 89-108.
251. Ginsberg HN, Illingworth R. Postprandial dyslipidemia: an atherogenic disorder common in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl): H9-H15.
252. Flood C, Gustafsson M, Richardson PE et al. Identification of the proteoglycan binding site in apolipoprotein B48. *J Biol Chem* 2002; 277(35): 328-333.
253. Schneeman BO, Kotite L, Todd KM et al. Relationship between the responses of triglyceride-rich lipoproteins in blood plasma containing apolipoproteins B-48 and B-100 to fat containing meal in normolipidemic humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2069-2073.
254. Karpe F, Beli M, Björkegren J et al. Quantification of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy men by Retinyl Ester labeling and simultaneous measurement of apolipoproteins B-48 and B-100. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 199-207.
255. Bonora E, Calcaterra F, Lombaldi S, et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA1c interrelationships in Type 2 diabetes. Implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 2023-2029.
256. Tomkin GH, Owens D. Abnormalities in apo B-containing lipoproteins in diabetes and atherosclerosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 27-43.



257. Sharrett AR, Heiss G, Chambless LE, et al. Metabolic and lifestyle determinants of postprandial lipemia differ from those of fasting triglycerides: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 275-281.
258. Herd SL, Kiens B, Boobis LH, Hardman AE. Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity. *Metabolism* 2001;50: 756-762.
259. Mahley, R.W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology, *Science*, 1988; 240: 622.
260. Bradley, W.A. and Gianturco, S.H. Apo E is necessary and sufficient for the binding of large triglyceride-rich lipoproteins to the LDL receptor; apo B is unnecessary, *J. Lipid Res.*, 1986;27: 40.
261. Cohn, J.S., McNamara, J.R., Cohn, S.D., et al. Plasma apolipoprotein changes in the triglyceride-rich meal, *J. Lipid Res.*, 1988; 29: 925.
262. Annuzzi, G., Holmquist, L. and Carlson, L.A. Concentrations of apolipoproteins B, C-I, C-II, C-III, E and lipids in serum and serum lipoproteins of normal subjects during alimentary lipaemia, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1989; 49: 73.
263. Lewis, G.F., O'Meara, N.M., Soltys, P.A. et al., Hypertriglyceridemia in noninsulin dependent diabetes mellitus is an important predictor of postprandial lipid and lipoprotein abnormalities, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72: 934.
264. Curtiss, L.K. and Witztum, J.L. Plasma apolipoproteins AI, AII, B, CI, and E are glucosylated in hypertriglyceridemic diabetic subjects, *Diabetes*, 1985; 34: 452.
265. Sehayek, E., Lewin-Velvert, U., Chajek-Saul, T. and Eisenberg, S. Lipolysis exposes unreactive endogenous apolipoprotein E-3 in human and rat plasma very low density lipoprotein, *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 553.
266. Van Lenten, B.J., Fogelman, A.M., Jackson, R.L., et al. Receptor-mediated uptake of remnant lipoproteins by cholesterol-loaded human monocyte-macrophages, *J. Biol. Chem.* 1985;260: 8783.
267. Fogelman, A.M., van Lenten, B.J., Warden, G., et al. Macrophage lipoprotein receptors, *J. Cell.*, 1988; Suppl. 9: 135.
268. Huff, M.W., Evans, A.J., Sawyez, C.G., et al. Cholesterol accumulation in J774 macrophages induced by triglyceride-rich lipoproteins: comparison of very low density lipoprotein from subjects with type III, IV, and V hyperlipoproteinemias, *Arteriosclerosis Thromb.*, 1991; 11: 221.



269. Gianturco S.H., Bradley W.A., Gotto A.M., et al. Hypertriglyceridemic very low density lipoproteins induce triglyceride synthesis and accumulation in mouse peritoneal macrophages, *J. Clin. Invest.* 1982; 70: 168.
270. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-537.
271. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in health men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 54-59.
272. Chung, B.N., Segrest, J., Smith, K., et al. Lipolytic surface remnants of triglyceride-rich lipoproteins are cytotoxic to macrophages but not in the presence of high density lipoprotein: a possible mechanism of atherogenesis?, *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 1363.
273. Doi H, Kugiyama K, Oka H et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation* 2000;102: 670-676.
274. Anderson RA, Jones CJH, Goodfellow J. Hypothesis: is the fatty meal a trigger for acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 2001;159: 9-15.
275. Diabetes Prevention Program: Design and methods for a clinical trial in the prevention in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:623 – 634.
276. Connelly JB, Roderick PJ, Cooper JA et al. Positive association between self-reported fatty food consumption and factor VII coagulation activity, a risk factor for coronary heart disease, in 4246 middle-aged men. *Thromb Haemost* 1993; 70: 250-252.
277. M-R Taskinen. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. Department of Medicine, Division of Cardiology, University of Helsinki, Helsinki, Finland. *Diabetologia* 2003; 46: 733-749.
278. Malmstrom R, Taskinen MR, Karonen SL, Yki-Jorvinen H. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 993-996.
279. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion in tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94: 4637-4641.
280. Saad MF, Khan A, Sharma A, et al. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998; 47: 544-549.
281. Iraklianos S, Melidonis A, Tournis S, et al. Postprandial Leptin Responses After an Oral Fat Tolerance Test. *Diabetes Care*, 2001; 24: 1299-1301.



282. Saab MF, Rial – Gabriel MG, Khan A, et al. Diurnal and ultradiurnal rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 453-459.
283. Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro JF: Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest* 1997; 100: 1882-1887.
284. Malmstrom R, Taskinen MR, Karonen SL, Yki-Jorvinen H: Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 993-996.
285. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, et al. High-fat meals reduce 24h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999; 48: 334-341.
286. Boquist S, Hamsten A, Kapre F, Ruotolo G. Insulin and non-esterified fatty acid relations to alimentary lipaemia and plasma concentrations of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy middle-aged men. *Diabetologia* 2000; 43: 185-193.
287. Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, et al. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 1449-1453.
288. Mueller WM, Gregoire F, Stanhope KL, et al. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured adipocytes. *Endocrinology* 1998; 139: 551-558.
289. Kitabchi AE. Proinsulin and C-peptide (review). *Metabolism* 1997; 26 (5): 547-587.
290. Kim NH, kim DL, Choi KM, et al. Serum, insulin, proinsulin and proinsulin/insulin ratio in type 2 diabetic patients: as an index of beta-cell function or insulin resistance. *Korean J Intern Med Am*, 2000; 15 (3): 195-201.



ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. 2^ο Βραβείο Βασικής έρευνας
2. 3^ο Πανελλήνιο Ιατρικό συνέδριο Παχυσαρκίας
25 Φεβρουαρίου 1999, Αθήνα
«Υπάρχουν διαφορές στη σχέση παχυσαρκίας, λιπιδαιμικών παραμέτρων και λεπτίνης μεταξύ διαβητικών και μη;»
Σ. Ηρακλειανού, Σ. Τουρνής, Ι.Κατσιφής, Ι.Βολανάκης, Μ.Κουπετώρη, Ειρ. Φράγκου, Α. Μελιδώνης.
3. *Iraklianos S*, Melidonis A, Tournis S, Kostandelou E, Tsatsoulis A, Elissaf M, Sideris D. : Postprandial leptin responses after an oral fat tolerance test: differences in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001 Jul; 24 (7): 1299-301.
4. Kolovou GD, Daskalova DCh, *Iraklianos SA*, Adamopoulou EN, Pilatis ND, Hatzigeorgiou GC, Cokkinos DV. : Postprandial lipemia in hypertension. *J Am Coll Nutrition* 2003 Feb;22(1):80-7.
5. GD Kolovou, KK Anagnostopoulou, ND Pilatis ,*SA Iraklianos*, IS Hoursalas, S Liberi, AN Pavlidis, A Dritsas, DP Mikhailidis, DV Cokkinos.: Heterozygote men with familiar hypercholesterolemia may have an abnormal triglyceride response post-prandially. Evidence for another predictor of vascular risk in familiar hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract*, 2004.
6. GD Kolovou, KK Anagnostopoulou, ND Pilatis, *SA Iraklianos*, G Graspa, A Pantelakis, K Tsapalis, E Kapnia, DV Cokkinos: Postprandial lipemia in Postmenopausal Women with High Fasting High- Density Lipoprotein Cholesterol. *Lipids*, 2004 submitted.

