



ΑΘΗΡΩΜΑ

ΤΟΜΟΣ 15, ΤΕΥΧΟΣ 2, ΑΠΡΙΛΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2011

Τριμηνιαία Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου

ΑΡΘΡΟ
ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Η προ-φλεγμονώδης HDL ως δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα

Δημήτρης Καρδάσης¹, Αγγέλικα Χρόνη³
και Πρόδρομος Σιδηρόπουλος²

¹Τομέας Βασικών Επιστημών και ²Τομέας Παθολογίας Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης και Ρευματολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο Κρήτης και ³Ινστιτούτο Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», Αθήνα

Μέλη του ερευνητικού προγράμματος ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ 2009: "Στοχευμένες στρατηγικές για νέες θεραπείες καρδιαγγειακών και φλεγμονωδών νοσημάτων που θα βασίζονται στις προστατευτικές δράσεις της HDL" που χρηματοδοτείται από τη ΓΓΕΤ

Εισαγωγικά για τη δομή και τις λειτουργίες της HDL

Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein, HDL) του πλάσματος και του κινδύνου ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης και Στεφανιαίας Νόσου. Τα αποτελέσματα αυτά σε συνδυασμό με κλινικές μελέτες και μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι η αύξηση της HDL προστατεύει από αθηροσκλήρωση μέσω μιας ποικιλίας δράσεων. Η βιογένεση της HDL ξεκινά με αλληλεπίδραση της απολιποπρωτεΐνης Α-I (αποΑ-I) που αποτελεί το βασικό πρωτεϊνικό συστατικό της HDL με τον μεμβρανικό μεταφορέα ABCA1 (ATP Binding Cassette Transporter A1) με αποτέλεσμα τη λιπιδίωση της αποΑ-I και

τον σχηματισμό ανώριμων σωματιδίων HDL που ονομάζονται pre-βHDL^{1,2}. Στη συνέχεια, η αποΑ-I λιπιδιώνεται περαιτέρω και μέσω του ενζύμου εστεροποίησης της χοληστερόλης LCAT (Lecithin:Cholesterol Acyl Transferase) σχηματίζονται τα ώριμα HDL σωματίδια^{1,2}. Τα HDL σωματίδια αναδιαμορφώνονται στο πλάσμα με τη δράση διαφόρων ενζύμων που προσδένονται πρόσκαιρα σε αυτά, όπως η λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL), η ηπατική λιπάση (HL), η ενδοθηλιακή λιπάση (EL), η πρωτεΐνη μεταφοράς φωσφολιπιδίων (Phospholipid Transfer Protein ή PLTP) και η πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (Cholesterol Ester Transfer Protein ή CETP). Μέσω του υποδοχέα SR-BI (Scavenger Receptor Class B, type I) η HDL αποδίδει επιλεκτικά τους εστέρες της χοληστερόλης στο ήπαρ για απέκκριση και στους στερεοειδογενείς ιστούς για τη σύνθεση στεροειδών ορμονών. Αναλύσεις πρωτεωμικής (proteomics) της HDL ταυτοποίησαν περισσότερες από 50 διαφορετικές πρωτεΐνες που συνδέονται με την HDL κάτω από διαφορετικές συνθήκες, πολλές από τις οποίες δεν είναι τυπικές απολιποπρωτεΐνες αλλά πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη ρύθμιση της φλεγμονής, ρυθμιστικές πρωτεΐνες συμπληρώματος, αναστολείς πρωτεασών και άλλες. Επίσης τα λιπίδια της HDL είναι ετερογενή και περιλαμβάνουν και βιοενεργά λιπίδια όπως τα φωσφοσφιγγολιπίδια³. Η HDL καθώς και τα πρωτεϊνικά και λιπιδικά συστατικά της έχουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές ιδιότητες και προστατεύουν την ακεραιότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων του αίματος.

Ο προστατευτικός ρόλος της HDL στο ενδοθήλιο

Σε ένα αρχικό στάδιο της δημιουργίας των αθηρωματικών πλακών (Εικόνα 1)¹, τα αδιαφοροποίητα μονοκύτταρα του αίματος συνδέονται μέσω μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, P-Selectin, E-Selectin) στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και μεταναστεύουν στον υπο-ενδοθηλιακό χώρο (έσω χιτώνας), όπου και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα κύτταρα. Η επα-

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- Άρθρο Σύνταξης
- Στήλη των Ομάδων Εργασίας
- Ενδιαφέροντα Άρθρα - Σχόλια
- Επιφυλλίδα



ΚΩΔ. 467
ΕΛΤΑ
Hellenic Post
ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ Med - Α. ΜΕΣΟΕΙΟΝ 380 - 153 41 ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
ΑΦΜ: 998414331, ΔΟΥ: ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

γυγή των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα λαμβάνει χώρα σε περιόδους φλεγμονής. Η επιστράτευση και η μετανάστευση των μονοκυττάρων στον υποενδοθηλιακό χώρο επάγεται από τον παράγοντα χημειοπροσέλκυσης μονοκυττάρων MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) και τον υποδοχέα του CCR2 (Chemokine C-C motif Receptor 2). Οι πρωτεΐνες αυτές εκφράζονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, από τα λεία μυϊκά κύτταρα και από μονοκύτταρα/μακροφάγα και η διαδικασία αυτή επάγεται από την υπερχοληστερολαιμία. Η διατμηματική τάση (shear stress) η οποία είναι αυξημένη στην υπέρταση επηρεάζει τη λειτουργία του ενδοθηλίου και τη μορφολογία των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους στενά και σχηματίζουν ένα αδιαπέραστο στρώμα κυττάρων που καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των αγγείων, όμως σε περιοχές διακλαδώσεων των αρτηριών ή καμπυλότητας, στις οποίες η ροή του αίματος διαταράσσεται, παρουσιάζουν αυξημένη διαπερατότητα σε μακρομόρια όπως η LDL και είναι θέσιες όπου συνήθως σχηματίζονται οι αθηρωματικές πλάκες. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα η HDL έχει δειχθεί ότι καταστέλλει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης (Εικ. 1 βήμα 1) και χημειοπροσέλκυσης μονοκυττάρων (Εικ. 1 βήμα 2) και αυξάνει τις διακυτταρικές συνδέσεις μέσω μονοπατιών σηματοδότησης που περιλαμβάνουν τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κB και την αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού της ακτίνης⁴.

Στον έσω χιτώνα, τα σωματίδια LDL μπορεί να τροποποιηθούν από ένζυμα όπως η 12,15-λιποξυγενάση (LPO), η μυελοπεροξειδάση (MPO) και διάφορες λιπάσες και να μετατραπούν πρώτα σε ελάχιστα τροποποιημένη LDL (minimally modified ή mmLDL) και στη συνέχεια σε οξειδωμένη LDL (oxLDL). Η οξειδωμένη LDL αποτελεί ισχυρό συνδότη για υποδοχείς «εκκαθαριστές» [scavengers στα μακροφάγα όπως οι SRA-I (Scavenger Receptor class A type I), SRA-II και CD36]. Ως αποτέλεσμα, τα μακροφάγα γεμίζουν με εστέρες χοληστερόλης και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells), τα οποία συμβάλλουν στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας. Η HDL, η

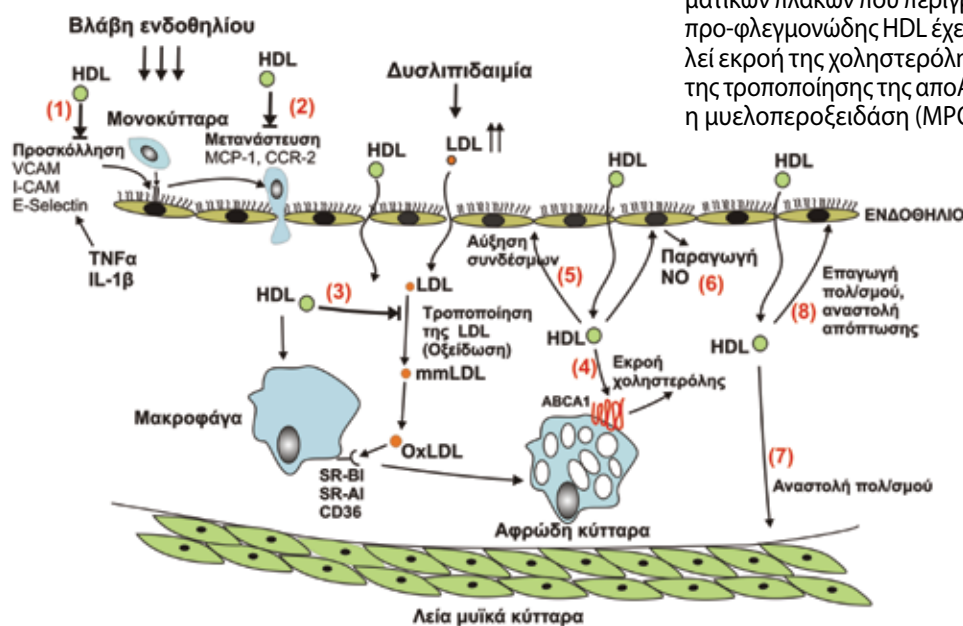
οποία διαπερνά τον ενδοθηλιακό φραγμό^{4,5}, προστατεύει την LDL από οξείδωση μέσω πρωτεϊνών όπως η PON1 (Paraoxonase 1) και η PAF-AH (platelet activating factor – acetylhydrolase) (Εικ. 1 βήμα 3). Επιπρόσθετα, στον υποενδοθηλιακό χώρο, η HDL αφαιρεί την περίσσεια της χοληστερόλης από τα μακροφάγα κύτταρα μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται «εκροή της χοληστερόλης» (cholesterol efflux) (Εικ. 1 βήμα 4) και που περιλαμβάνει τη φυσική αλληλεπίδραση της απολιποπρωτεΐνης A-I (αποA-I) της HDL με το μεμβρανικό μεταφορέα λιπιδίων ABCA1 (ATP binding Cassette Transporter A1) των μακροφάγων. Η υψηλή συγκέντρωση της χοληστερόλης στα μακροφάγα αφρώδη κύτταρα προκαλεί τη μετατροπή της σε υδροξυλιωμένες μορφές (οξυστερόλες). Οι οξυστερόλες είναι ισχυροί αγωνιστές των πρωτεϊνών LXR (Liver X receptors) οι οποίοι επάγουν τη μεταγραφή του γονιδίου ABCA1⁶ και κατά συνέπεια το ρυθμό εκροής της χοληστερόλης. Στον υποενδοθηλιακό χώρο, η HDL επίσης επάγει το σχηματισμό του NO από ενδοθηλιακά κύτταρα, επάγει τον πολ/σμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, αναστέλλει την απόπτωση και μειώνει τον πολ/σμό των λείων μυϊκών κυττάρων μέσω μονοπατιών σηματοδότησης που περιλαμβάνουν τον υποδοχέα SR-BI και δεύτερους αγγελιοφόρους όπως τα φωσφολιπίδια ινοσιτόλης, οι MAP κινάσες κ.α. (Εικ. 1 βήματα 5-8).

Η προ-φλεγμονώδης HDL και ο ρόλος της στη χρόνια φλεγμονή

Οι παραπάνω αθηρο-προστατευτικές δράσεις της φυσιολογικής HDL μεταβάλλονται σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής κατά την οποία η HDL αλλάζει σύσταση και λειτουργικότητα και μετατρέπεται σε προ-φλεγμονώδη (pro-inflammatory ή ρiHDL). Η προ-φλεγμονώδης HDL προσδιορίζεται εργαστηριακά με βάση την απώλεια της ικανότητάς της να παρεμποδίζει την οξείδωση της LDL *in vitro*⁷. Στην πραγματικότητα, η προ-φλεγμονώδης HDL όχι μόνο δεν εμποδίζει την οξείδωση της LDL και την επιστράτευση των μονοκυττάρων, αλλά μπορεί να ενισχύσει τη φλεγμονώδη απόκριση και κατά συνέπεια δεν προστατεύει από τη διαδικασία της δημιουργίας των αθηρωματικών πλακών που περιγράφηκε παραπάνω. Επιπρόσθετα, η προ-φλεγμονώδης HDL έχει χάσει την ικανότητά της να προκαλεί εκροή της χοληστερόλης από τα μακροφάγα κυρίως λόγω της τροποποίησης της αποA-I από ένζυμα της φλεγμονής όπως η μυελοπεροξειδάση (MPO). Η μετατροπή της φυσιολογικής

(αντι-φλεγμονώδους) σε ρiHDL συνοδεύεται από αντικατάσταση πρωτεϊνών όπως οι LCAT, CETP, PON1, PAF-AH από πρωτεΐνες τα επίπεδα των οποίων είναι αυξημένα σε οξεία ή χρόνια φλεγμονή όπως οι SAA (Serum Amyloid A), apoJ (apolipoprotein J), sPLA2 (secretory phospholipase A2). Παρατηρείται επίσης μείωση των φωσφολιπιδίων και των εστέρων της χοληστερόλης, αύξηση των τριγλυκεριδίων, των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της ελεύθερης χοληστερόλης και οξείδωση των λιπιδίων της HDL⁸.

Ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα όπως η ρευμα-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ο προστατευτικός ρόλος της HDL στο ενδοθήλιο. Τα βήματα 1-8 εξηγούνται στο κείμενο. Τροποποίηση από¹.

(συνέχεια στη σελίδα 4)

ΣΤΗΛΗ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**Χριστίνα-Μαρία Καστορίνη^{1,2}, Χαράλαμπος Μηλιώνης²,
Ιωάννης Γουδέβενος², Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος¹**

¹Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο,
²Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Κατανάλωση ψαριού και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο, επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), εκτιμάται ότι το 2004, 17,1 εκατομμύρια θάνατοι οφειλονταν στην καρδιαγγειακή νόσο, εκ των οποίων 7,2 εκατομμύρια στη στεφανιαία νόσο και 5,7 εκατομμύρια σε εγκεφαλικά επεισόδια. Επομένως η πρόληψη αυτών των καταστάσεων θεωρείται ύψιστης σημασίας για τη δημόσια υγεία.

Η κατανάλωση ψαριού αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της ισορροπημένης διατροφής, καθώς πρόκειται για εξαιρετική πηγή ευεργετικών συστατικών: πρωτεϊνών υψηλής βιολογικής αξίας, απαραίτητων ω-3 λιπαρών οξέων και ορισμένων μικροθρεπτικών συστατικών. Συγκεκριμένα τα ψάρια αποτελούν μια από τις καλύτερες πηγές των απαραίτητων ω-3 λιπαρών οξέων εικοσαπεντανοϊκού και δοκοσαεξανοϊκού, με γνωστές ευεργετικές δράσεις για την ανθρώπινη υγεία. Επιπλέον τα ψάρια αποτελούν καλή πηγή βιταμίνης D και άλλων βιταμινών και μετάλλων, όπως ο φωσφόρος και το ασβέστιο, και ιχνοστοιχείων όπως το σελήνιο και το ιώδιο¹. Η ιδέα ότι η κατανάλωση ψαριού ενδέχεται να μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, γεννήθηκε πριν από 30 χρόνια από αναφορές σε μικρό πληθυσμό Εσκιμώων στη Γροιλανδία, καθώς και από κατοίκους του Ιαπωνικού νησιού Οκινάουα, οι οποίοι κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες ψαριών. Επιπλέον σημαντικός αριθμός επιδημιολογικών μελετών δείχνει την ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης ψαριού όσον αφορά την καρδιαγγειακή υγεία²⁻¹⁰.

Θνησιμότητα από κάθε αιτία

Η κατανάλωση ψαριού ασκεί προστατευτική δράση αναφορικά με τη θνησιμότητα από κάθε αιτία. Τα αποτελέσματα οικολογικής μελέτης σε 36 χώρες, έδειξαν ότι η κατανάλωση ψαριού σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία, ισχαιμική καρδιακή νόσο και θνησιμότητας από εγκεφαλικό επεισόδιο⁵. Μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε σε 15 κλινικές δοκιμές έδειξε ότι μέτρια κατανάλωση ψαριού (1-2 μερίδες την εβδομάδα) και κυρίως ψαριών πλούσιων σε ω-3 λιπαρά οξέα, σχετίζεται με 17% (95%ΔΕ: 0%-32%) μείωση στη θνησιμότητα από κάθε αιτία⁶.

Στεφανιαία νόσος

Κατανάλωση ψαριού τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα, φαίνεται ότι ασκεί προστατευτική δράση αναφορικά με τη

θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 13 κοορτών από 11 προοπτικές μελέτες, κατανάλωση ψαριού 1-3 φορές το μήνα σχετίζεται με 15% μικρότερο κίνδυνο, 1 φορά την εβδομάδα με 24%, 2-4 φορές την εβδομάδα με 23% και πάνω από 5 φορές την εβδομάδα με 38% μικρότερο κίνδυνο αντίστοιχα, σε σχέση με τη σπάνια κατανάλωση. Επίσης παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη σχέση, καθώς αύξηση 20 γραμμαρίων την ημέρα στην κατανάλωση ψαριού, συσχετίστηκε με μείωση του ρυθμού θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο κατά 7%. Η συσχέτιση ήταν πιο εμφανής για μελέτες με περίοδο παρακολούθησης μεγαλύτερη των 12 ετών⁷. Επιπρόσθετα, μια μετα-ανάλυση 19 επιδημιολογικών μελετών, 14 προοπτικών και 5 αναδρομικών, έδειξε ότι η κατανάλωση ψαριού, σε σχέση με τη σπάνια κατανάλωση, συσχετίστηκε με 10% μείωση στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (Σχετικός κίνδυνος (ΣΚ)=0.86, 95%ΔΕ:0.81-0.92) και περίπου 20% μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρας στεφανιαίας νόσου (ΣΚ=0.83, 95%ΔΕ:0.76-0.90)⁸. Τα αποτελέσματα μιας τρίτης μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι μέτρια κατανάλωση ψαριού, 1-2 μερίδες την εβδομάδα, και κυρίως ψαριών πλούσιων σε ω-3 λιπαρά οξέα εικοσιπεντανοϊκό και δοκοσαεξανοϊκό, συσχετίζεται με 36% (95%ΔΕ:20%-50%) μείωση στεφανιαίας θνησιμότητας⁶.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 8 προοπτικών μελετών έδειξαν ότι παρατηρείται αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ψαριού και του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου και κυρίως ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αν και δεν παρατηρήθηκε δόσο-εξαρτώμενη σχέση. Σε σύγκριση με όσους καταναλώνουν ψάρι λιγότερο από 1 φορά το μήνα, όσοι καταναλώνουν ψάρι 1-3 φορές το μήνα είχαν 9% μικρότερο κίνδυνο (95%ΔΕ:0.79-1.06), 1 φορά την εβδομάδα 13% μικρότερο κίνδυνο (95%ΔΕ:0.77-0.98), 2-4 φορές την εβδομάδα 18% μικρότερο κίνδυνο (95%ΔΕ:0.72-0.94), και περισσότερο από 5 φορές την εβδομάδα 31% μικρότερο κίνδυνο (95%ΔΕ:0.54-0.88)⁹. Τα αποτελέσματα μιας άλλης μετα-ανάλυσης σε 5 προοπτικές και 1 μελέτη ασθενών μαρτύρων, έδειξαν ότι οποιαδήποτε κατανάλωση ψαριού συσχετίστηκε με 12% μείωση του κινδύνου για εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου, σε σχέση με τη σπάνια κατανάλωση¹⁰.

Ω-3 λιπαρά οξέα

Οι προστατευτικές επιδράσεις της κατανάλωσης ψαριού αποδίδονται κυρίως στα ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, τα οποία φαίνεται να επηρεάζουν διάφορους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και να μειώνουν παθολογικές ανωμαλίες σε καρδιά και αγγεία. Τα ω-3 απαραίτητα λιπαρά οξέα και ιδιαίτερα το εικοσιπεντανοϊκό και δοκοσαεξανοϊκό, προσφέρουν αντιφλεγμονώδη, αντιθρομβωτική, αντιαρρυθμική, υπολιπιδαιμική, υποτασική και αγγειοδιασταλτική δράση. Βρίσκονται σε μεγαλύτερη περιεκτικότητα στα λιπαρά ψάρια, ωστόσο θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι η περιεκτικότητα των ψαριών σε απαραίτητα λιπαρά οξέα ποικίλει μεταξύ των διαφορετικών ειδών, εξαρτάται από την τοποθεσία και την εποχή και ενδέχεται να διαφέρει ακόμα και μεταξύ του ίδιου είδους. Παρόλα αυτά πρέπει να σημειωθεί ότι και άλλοι παράγοντες παρόντες στα ψάρια ενδέχεται να συμμετέχουν στην προστατευτική τους δράση.

Πιθανοί μολυντές

Όπως προαναφέρθηκε τα ψάρια και τα θαλασσινά αποτελούν πλούσιες πηγές ω-3 λιπαρών οξέων, ωστόσο αποτελούν επίσης πηγές τοξικών χημικών ουσιών, κυρίως βαρέων μετάλλων (μεθυλ-υδραργύρου, αρσενικού, καδμίου, μολύβδου) και οργανικών μολυντών (πολυχλωριωμένες διοξίνες, φουράνια, διφαινύλια, εντομοκτόνα), με γνωστές αρνητικές επιδράσεις για την ανθρώπινη υγεία^{1,6}. Ιδιαίτερα η παρουσία μεθυλ-υδραργύρου στα ψάρια φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αν και τα αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης δείχνουν μη σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της υψηλότερης και χαμηλότερης κατηγορίας έκθεσης¹.

Διατροφικές συστάσεις

Η πλειοψηφία εθνικών και διεθνών οργανισμών (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), American Dietetic Association, American Diabetes Association, American Heart Association, United Kingdom Specific Advisory Committee on Nutrition, British Nutrition Foundation), προτείνουν για το γενικό πληθυσμό, αναφορικά με την πρωτογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, την κατανάλωση ψαριού τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα, κυρίως από λιπαρά ψάρια. Σύμφωνα με πρόταση της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας, επειδή τα ψάρια και τα θαλασσινά αποτελούν πιθανή πηγή ποικίλων περιβαλλοντικών μολυντών, οι καταναλωτές θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τους πιθανούς κινδύνους για την υγεία από την αυξημένη κατανάλωση ψαριού¹¹. Οι καταναλωτές θα πρέπει να επιλέγουν είδη ψαριών με χαμηλή περιεκτικότητα σε μεθυλ-υδραργύρο και πλούσια συγκέντρωση σε ω-3 λιπαρά οξέα και να αποφεύγουν ψάρια με αυξημένη περιεκτικότητα σε μολυντές και χαμηλή σε ω-3 λιπαρά οξέα. Είδη ψαριών πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα και χαμηλή περιεκτικότητα σε μεθυλ-υδραργύρο, όπως ο σολομός, η ρέγγα και η πέστροφα, έχουν ευεργετική δράση για την ανθρώπινη υγεία. Άλλα είδη σχετίζονται με μικρότερο όφελος, όπως η γλώσσα και ο κονσερβοποιημένος τόνος, ή με μικρό κίνδυνο, όπως ο κονσερβοποιημένος λευκός τόνος και ο ιππόγλωσσος. Τέλος είδη όπως ο ξιφίας, λόγω της αυξημένης περιεκτικότητας τους σε μεθυλ-υδραργύρο, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θα πρέπει να αποφεύγονται. Ιδιαίτερα για τα άτομα που καταναλώνουν πάνω από 5 μερίδες ψαριού την εβδομάδα, ο περιορισμός των ειδών με αυξημένη περιεκτικότητα σε μεθυλ-υδραργύρο είναι απαραίτητος.

Ωστόσο θα πρέπει να αναφερθεί ότι παρόλο που αρκετά είδη ψαριών είναι πλούσιες πηγές ω-3 λιπαρών οξέων και

έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε μεθυλ-υδραργύρο, ενδέχεται να μην έχουν εξίσου χαμηλή περιεκτικότητα σε οργανικούς μολυντές, όπως διοξίνες και πολυχλωριωμένα διφαινύλια. Πάντως με βάση την υπάρχουσα γνώση για τους μολυντές αυτούς, πιθανή καρκινογόνος ή άλλη αρνητική επίδραση για την ανθρώπινη υγεία φαίνεται να αντισταθμίζεται από τα οφέλη της κατανάλωσης ψαριού⁶.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η κατανάλωση ψαριού αποτελεί απαραίτητο στοιχείο της ισορροπημένης διατροφής. Όταν καταναλώνεται με μέτρο και επιλέγεται ποικιλία ειδών, τα ευεργετικά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Για το λόγο αυτό, οι καταναλωτές θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τα είδη ψαριού που αποτελούν ταυτόχρονα πλούσιες πηγές ω-3 λιπαρών οξέων με χαμηλή περιεκτικότητα σε πιθανούς μολυντές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Park K, Mozaffarian D. Omega-3 fatty acids, mercury, and selenium in fish and the risk of cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12:414-22.
2. Panagiotakos DB et al. Fish consumption and the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 study. *Int J Cardiol* 2005; 102:403-9.
3. Panagiotakos DB, et al. Long-term fish intake is associated with better lipid profile, arterial blood pressure, and blood glucose levels in elderly people from Mediterranean islands (MEDIS epidemiological study). *Med Sci Monit* 2007; 13:CR307-12.
4. Kastorini CM et al. Moderate fish consumption is associated with lower likelihood of developing Left Ventricular Systolic Dysfunction in acute coronary syndrome patients. *J Food Sci* 2010; 75:H24-9.
5. Zhang J et al. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Prev Med* 1999; 28:520-9.
6. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296:1885-99.
7. He K et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109:2705-11.
8. Whelton SP et al. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 93:1119-23.
9. He K et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004; 35:1538-42.
10. Bouzan C et al. A quantitative analysis of fish consumption and stroke risk. *Am J Prev Med* 2005; 29:347-52.
11. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:2747-57.

(συνέχεια από τη σελίδα 2)

τοειδής αρθρίτιδα (PA) και ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος (ΣΕΛ) χαρακτηρίζονται από αυξημένη θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα⁹. Ασθενείς με PA έχουν αυξημένο ως και 4 φορές κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο¹⁷. Ο κίνδυνος αυτός είναι συγκρίσιμος του κινδύνου ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη¹⁸. Η παθογένεια της «επιταχυνόμενης» (accelerated) αθηρωμάτωσης δεν είναι διευκρινισμένη, αλλά φαίνεται ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως TNFα, IL-1β, IL-6 και IFNγ οι οποίες προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και προάγουν τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών μέσω διάφορων μηχανισμών όπως η επαγωγή της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης (Εικόνα 1) και η μείωση των επιπέδων της HDL. Η τελευταία φαίνεται

να είναι το αποτέλεσμα της αρνητικής τους δράσης σε μεταγραφικούς παράγοντες όπως οι LXR και PPARα. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με PA και ΣΕΛ έχει δυσλιπιδαιμία που περιλαμβάνει χαμηλά επίπεδα HDL και υψηλά τριγλυκερίδια¹⁰. Όταν μετρώνται οι ποιοτικές παρά οι ποσοτικές παράμετροι της HDL, τότε η προ-φλεγμονώδης HDL (pHDL) είναι συχνή σε ασθενείς με ΣΕΛ και ισχυρός δείκτης ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Σε μια μελέτη 154 γυναικών με ΣΕΛ, 48 γυναικών με PA και 72 υγιών γυναικών, η pHDL ήταν παρούσα στο 45% των γυναικών με ΣΕΛ, στο 20% των γυναικών με PA και μόλις στο 4% των υγιών γυναικών¹¹. Επιπρόσθετα, η pHDL είναι πολύ πιο συχνή σε ασθενείς με ΣΕΛ οι οποίοι εμφανίζουν αθηρωμάτωση στην καρωτίδα σε

(συνέχεια στη σελίδα 7)

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ - ΣΧΟΛΙΑ

Επιμέλεια:

Γιάννης Παπαδάκης, Παναγιώτης Ψαρογιαννακόπουλος
Ειδικευόμενοι Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Λουκιανός Ραλλίδης

Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Η επίδραση της ροσουβαστατίνης στην πρόοδο της συγγενούς αορτικής στένωσης σε ενήλικους ασθενείς (Μελέτη PROCAS)

van der Linde D, Yap SC, van Dijk AP, et al.

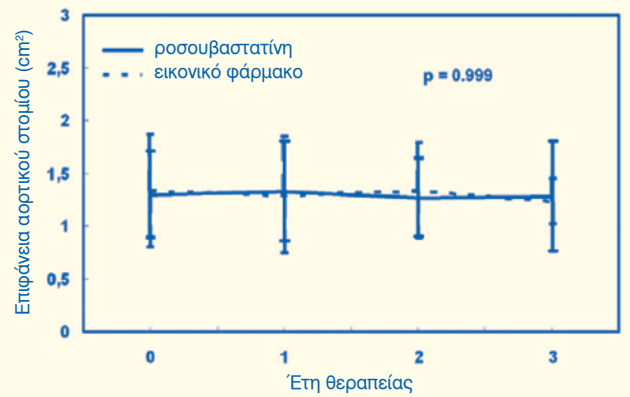
Am J Cardiol 2011 (in press)

Πρόσφατες μελέτες απέτυχαν να δείξουν ότι η θεραπεία με στατίνες σταματάει την εξέλιξη της ασβεστωμένης αορτικής στένωσης (ΑΣ). Σκοπός αυτής της τυχαιοποιημένης διπλής τυφλής μελέτης ήταν η μελέτη της επίδρασης της ροσουβαστατίνης στην πρόοδο της ΑΣ σε ενήλικους ασθενείς με συγγενή ΑΣ, δηλαδή σε ομάδα πληθυσμού όπου η ασβέστωση της αορτικής βαλβίδας (ΑΒ) είναι περιορισμένη.

Μελετήθηκαν συνολικά 63 ασθενείς με συγγενή ΑΣ ηλικίας 18-45 ετών και μέγιστη ταχύτητα δια της ΑΒ >2,5 m/s, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: 30 ασθενείς έλαβαν 10 mg ροσουβαστατίνης ημερησίως και 33 ασθενείς εικονικό φάρμακο. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με προηγούμενη αντικατάσταση ΑΒ (ΑVR), με ιστορικό ρευματικού πυρετού, με σοβαρή στένωση και ανεπάρκεια ΑΒ, καθώς και ασθενείς που ήδη ελάμβαναν στατίνη. Η μελέτη διήρκεσε 2 χρόνια και η μέση παρακολούθηση των ασθενών ήταν 2,4 χρόνια. Ετησίως οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν με διαθωρακικό ηχωκαρδιογράφημα, εργαστηριακό έλεγχο και ΗΚΓ.

Οι παράμετροι για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ΑΣ ήταν η μέγιστη ταχύτητα δια της ΑΒ, η μέση κλίση πίεσης και η επιφάνεια του αορτικού στομίου. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η πρόοδος της μέγιστης ταχύτητας δια της ΑΒ και δευτερεύον η πρόοδος της μάζας της αριστερής κοιλίας, η αύξηση της διαμέτρου της ανιούσας θωρακικής αορτής και τα επίπεδα του NT-proBNP. Μια υποανάλυση έγινε στους ασθενείς με ηπιότερη ΑΣ (μέγιστη ταχύτητα δια της ΑΒ <3,0 m/s) και στους ασθενείς χωρίς ασβέστωση της ΑΒ.

Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες σε ότι αφορά το πρωτεύον και δευτερεύον καταληκτικό σημείο (Εικόνα). Η υποανάλυση δεν έδειξε σημαντική επίδραση στην ετήσια εξέλιξη της μέγιστης ταχύτητας δια της ΑΒ στους ασθενείς με ηπιότερη ΑΣ ($p=0,864$) και σε αυτούς χωρίς ασβέστωση της ΑΒ ($p=0,316$). Η διάμεση τιμή του NT-proBNP στην αρχική μέτρηση στην ομάδα της ροσουβαστατίνης ήταν 50 pg/ml και 21 pg/ml στον επανέλεγχο ($p=0,638$), ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 40 pg/ml η



ΕΙΚΟΝΑ. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα τις 2 ομάδες όσον αφορά στην πρόοδο της επιφάνειας του αορτικού στομίου.

ποία αυξήθηκε σε 56 pg/ml ($p=0,008$). Κατά τη διάρκεια της μελέτης 9 ασθενείς (14%) υποβλήθηκαν σε AVR μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 1,7 χρόνια. Δεν υπήρχε διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε AVR ανάλογα με τη λήψη ροσουβαστατίνης ή μη ($p=0,323$).

- ▶ **Συμπερασματικά,** η υπολιπιδαιμική αγωγή με ροσουβαστατίνη δεν μείωσε την πρόοδο της συγγενούς ΑΣ σε ασυμπτωματικούς νέους ενήλικους ασθενείς. Ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση ότι η ροσουβαστατίνη σταμάτησε την αύξηση του NT-proBNP πιθανολογώντας μια ευεργετική επίδραση στην καρδιακή λειτουργία νέων ασθενών με συγγενή ΑΣ.

Τα αποτελέσματα της υπολιπιδαιμικής αγωγής στη φυσική εξέλιξη της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας τις τελευταίες 3 δεκαετίες

Elis A, Zhou R, Stein EA

Am J Cardiol 2011 (in press)

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FH) είναι μια κληρονομική νόσος που μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης. Η ετερόζυγος FH απαντά περίπου με συχνότητα 1 σε 500 άτομα του γενικού πληθυσμού και οδηγεί στην ανάπτυξη πρώιμης στεφανιαίας νόσου. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας έντονης υπολιπιδαιμικής θεραπείας στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και στη φυσική εξέλιξη της νόσου.

Από ένα σύνολο 1000 περίπου ασθενών με ετερόζυγη FH που παρακολούθηθηκαν από το 1974 έως 2008, επελέγησαν τυχαία οι 327. Τα καταγεγραμμένα δεδομένα περιελάμβαναν ηλικία, φύλλο, επίπεδα λιπιδίων με απλή δίαιτα ή υπολιπιδαιμική αγωγή, τα επίπεδα λιπιδίων κατά τον πιο πρόσφατο επανέλεγχο, τη διάρκεια του επανέλεγχου, το μέσο όρο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, το μέσο όρο των ασθενών με επαναλαμβανόμενα καρδιαγγειακά συμβάματα και τις επεμβάσεις επαναγγείωσης.

Από τους 327 ασθενείς οι 195 (60%) ήταν άνδρες και 132 (40%) γυναίκες, η μέση ηλικία ήταν 38 ± 14 χρόνια και ο μέσος χρόνος επανελέγχου 15 ± 8 χρόνια σε ένα χρονικό διάστημα μελέτης 1-41 χρόνια. Κατά τη διάρκεια του πιο πρόσφατου επανελέγχου το 24% του συνόλου των ασθενών ελάμβανε μονοθεραπεία με στατίνη (ατορβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη), το 55% διπλή θεραπεία (στατίνη + εζετιμίμπη) και το 21% τριπλή θεραπεία (στατίνη+ εζετιμίμπη + νικοτινικό οξύ ή ρητίνη). Η αρχική και η πιο πρόσφατη τιμή των επιπέδων της LDL χοληστερόλης κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν 256 ± 60 mg/dl και 116 ± 46 mg/dl αντίστοιχα, δηλαδή υπήρχε μια μέση μείωση 55% της αρχικής τιμής ($p < 0,0001$). Κάθε σημαντική μείωση στη μέση τιμή της LDL χοληστερόλης συνοδευόταν από προσθήκη ενός νέου υπολιπιδαιμικού φαρμάκου. Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν < 130 mg/dl στο 60%, < 100 mg/dl στο 30%, και < 70 mg/dl στο 10%. Πριν τη μελέτη 114 ασθενείς είχαν ≥ 1 καρδιαγγειακά συμβάματα ή επεμβάσεις επαναγγείωσης. Κατά τη διάρκεια της μελέτης 48 ασθενείς παρουσίασαν ≥ 1 αντίστοιχα επεισόδια. Η μέση ηλικία καρδιαγγειακού συμβάματος αυξήθηκε από 43 ± 10 σε 54 ± 10 χρόνια ($p < 0,0001$). Το διάστημα ανάμεσα στα επαναλαμβανόμενα συμβάματα έτεινε να αυξάνεται από $5,3 \pm 4,8$ σε $7,4 \pm 6,7$ χρόνια πριν και μετά τη θεραπεία, αντίστοιχα ($p = 0,130$).

- Συμπερασματικά, η πρόοδος στην υπολιπιδαιμική αγωγή τις τελευταίες 3 δεκαετίες, κύρια με τη χρήση στατινών, έχει οδηγήσει σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ετερόζυγο FH και έχει βελτιώσει τη φυσική εξέλιξη της νόσου.**

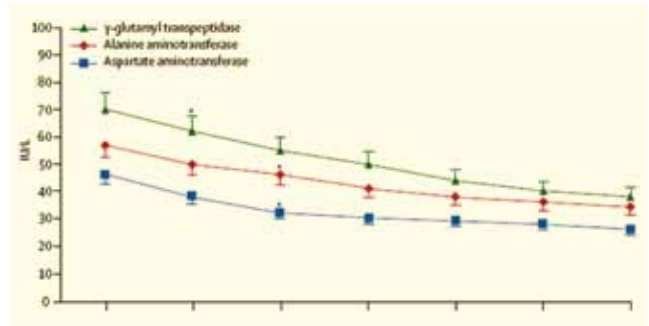
Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στη μακροχρόνια θεραπεία με στατίνη στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε στεφανιαίους ασθενείς με παθολογική ηπατική βιολογία. Μετα-ανάλυση της μελέτης Greece

Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al

Lancet 2010; 376: 1916-22

Έως τώρα γνωρίζαμε ότι η θεραπεία με στατίνη μειώνει τη συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αλλά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με παθολογική ηπατική βιολογία είναι ασαφής. Σκοπός αυτής της μετα-ανάλυσης ήταν η μελέτη της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της θεραπείας με στατίνη σε σχέση με τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και παθολογική ηπατική βιολογία μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου (NAFLD).

Μελετήθηκαν συνολικά 1600 ασθενείς με ΣΝ, ηλικίας < 75 ετών. Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης έπρεπε να είναι $> 2,6$ mmol/L (100 mg/dl), και των τριγλυκεριδίων αίματος $< 4,5$ mmol/L (400 mg/dl). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο



ΕΙΚΟΝΑ. Παρατηρείται προοδευτική ελάττωση των τιμών των ηπατικών ενζύμων στους ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη και οι οποίοι είχαν πριν από την έναρξη της αγωγής παθολογική ηπατική βιολογία συνεπεία μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου.

ομάδες: μια ομάδα με 880 ασθενείς που έλαβαν 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως και εάν ο στόχος της LDL χοληστερόλης δεν επιτυγχανόταν η δόση αυξανόταν σε 80 mg και στην ομάδα των 720 ασθενών που δεν έλαβαν στατίνη. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με παθολογική ηπατική βιολογία (NAFLD). Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν οποιοδήποτε καρδιαγγειακό σύμβαμα (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, επαναγγείωση, ασταθής στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) σε ασθενείς με παθολογική ηπατική βιολογία οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με στατίνη σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν. Δευτερεύον καταληκτικό σημείο η επίδραση της θεραπείας με στατίνη στην ηπατική βιολογία και στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) σε ασθενείς με παθολογική ηπατική βιολογία. Οι ηπατικές παρενέργειες της θεραπείας με στατίνη ορίστηκαν ως η αύξηση των τρανσαμινασών 3 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια.

Από τους 437 ασθενείς που είχαν παθολογική βιολογία (NAFLD) κατά την αρχική μέτρηση, οι 227 που θεραπεύτηκαν με στατίνη (24 mg ατορβαστατίνης ημερησίως) είχαν ουσιαστική βελτίωση στην ηπατική βιολογία ($p < 0,0001$) [Εικόνα], ενώ οι 210 που δεν θεραπεύτηκαν με στατίνη είχαν περαιτέρω αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Καρδιαγγειακά συμβάματα εμφάνισαν 22 (10%) από τους 227 ασθενείς με παθολογική ηπατική βιολογία που έλαβαν στατίνη και 63 (30%) από τους 210 με παθολογική ηπατική βιολογία που δεν έλαβαν στατίνη (68% σχετική μείωση κινδύνου $p < 0,0001$). Το όφελος της καρδιαγγειακής νόσου ήταν μεγαλύτερο ($p = 0,0074$) από ό,τι στους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική βιολογία (90 [14%] συμβάματα σε 653 ασθενείς που έλαβαν στατίνη σε σχέση με 117 (23%) σε 510 ασθενείς που δεν έλαβαν στατίνη (39% σχετική μείωση κινδύνου $p < 0,0001$).

- Συμπερασματικά, η θεραπεία με στατίνη σε στεφανιαίους ασθενείς με ήπια επηρεασμένη ηπατική βιολογία συνεπεία μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου είναι ασφαλής και μπορεί να βελτιώσει τη διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας και παράλληλα να μειώσει την καρδιαγγειακή θνητότητα.**

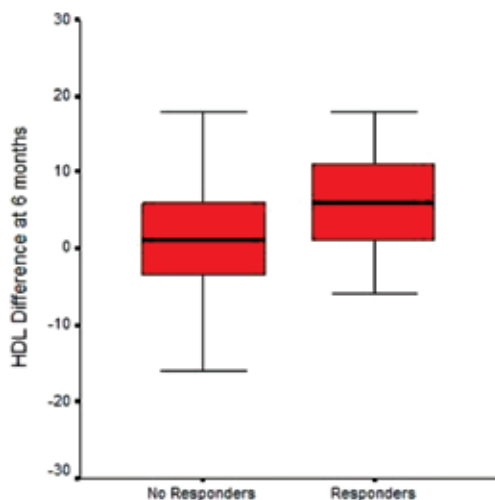
Η ηλεκτρονική διεύθυνση της Γραμματείας της Εταιρείας μας είναι:

lipid_athero@yahoo.gr

(συνέχεια από τη σελίδα 4)

σχέση με ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς την αθηρωμάτωση¹⁰. Μελέτη ασθενών με PA έδειξε ότι η ρiHDL σχετίζονταν με ενεργή νόσο (active disease) και αλλαγή στο πρωτεϊνικό φορτίο συγκριτικά με ασθενείς με αντι-φλεγμονώδη HDL ή υγιή άτομα¹².

Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες που χορηγούνται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει δειχθεί ότι βελτιώνουν και το επίπεδο των λιπιδίων των ασθενών¹³. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με τις μεταβολές στο προφίλ των λιπιδίων ασθενών με PA οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανταγωνιστές του TNFα, βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στην ολική χοληστερόλη και στην HDL χοληστερόλη σε ασθενείς που έπαιρναν θεραπεία¹⁴. Αυτό είναι σε συμφωνία με μια μελέτη της ομάδας μας ασθενών με χρόνιες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες (μεταξύ αυτών και PA) η οποία έδειξε ότι οι anti-TNFα παράγοντες αυξάνουν μέτρια αλλά παρατεταμένα (6 μήνες) τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης¹⁵ (Εικόνα 2). Αντίθετα, σε μια πρόσφατη μελέτη 45 ασθενών με PA, η χορήγηση anti-TNFα παράγοντα (infliximab) αν και δεν τροποποίησε τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ωστόσο βελτίωσε τις αντι-οξειδωτικές ιδιότητες της HDL όπως αυτές προσδιορίστηκαν με βάση τη δραστηριότητα του ενζύμου PON1 (paraoxonase 1) και την ικανότητα της HDL να αναστέλλει την οξειδωση της LDL¹⁶. Αυτό δείχνει ότι οι βιολογικές θεραπείες (anti-TNF, anti-IL6) που χρησιμοποιούνται στις χρόνιες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες μεταβάλλουν τα επίπεδα αλλά και την ποιότητα των λιπιδίων και η ερμηνεία της κλινικής σημασίας αυτών των μεταβολών



ΕΙΚΟΝΑ 2. Ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες που ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με anti-TNFα είχαν υψηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης¹⁵.

δεν είναι εύκολη. Δεδομένα από μελέτες παρακολούθησης (registries) δείχνουν ότι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν anti-TNF παράγοντες βελτιώνουν τη συστηματική φλεγμονή και ελαττώνονται τα καρδιαγγειακά συμβάματα¹⁷. Όλες αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η ρiHDL θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν ένα νέος δείκτης (biomarker) αυξημένης αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα. Από τις μελέτες αυτές προκύπτει επίσης το συμπέρασμα ότι φάρμακα που θα αυξάνουν την HDL χοληστερόλη χωρίς να επηρεάζουν τις αντι-φλεγμονώδεις δράσεις της ή φάρμακα που θα βασίζονται στην ίδια την HDL (για παράδειγμα χορήγηση καθαρής apoA-I ή ανασυσταμένης HDL) θα μπορούσαν να είναι ευεργετικά για τη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων. Ενδεικτικό της αμφίδρομης συσχέτισης χρόνιας φλεγμονής και αθηρωμάτωσης, είναι ότι φάρμακα που επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπιδίων όπως οι στατίνες, έχει δειχθεί ότι τροποποιούν και τη χρόνια αυτοάνοση φλεγμονή. Αυτό δείχθηκε τόσο σε ζωικό πειραματικό πρότυπο PA¹⁸, όσο και σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη ασθενών με PA, όπου η χορήγηση ατορβαστατίνης για 6 μήνες ελάττωσε τους εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής και βελτίωσε μέτρια αλλά κλινικά σημαντικά την αρθρίτιδα¹⁹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zannis V, Kypreos K, Chroni A, Kardassis D, Zannis EE. "Molecular Mechanisms of Atherosclerosis", Taylor & Francis, New York, 2005; 8:111-74.
- Zannis VI, Chroni A, Kypreos KE, et al. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:151-66.
- Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, Levkau B, Assmann G, von Eckardstein A. *Atherosclerosis* 2002; 161:1-16.
- von Eckardstein A, Rohrer L. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20:197-205.
- Ohnsorg PM, Rohrer L, Perisa D, et al. *J Biol Chem* 2011; 286:7744-54.
- Thymiakou E, Zannis VI, Kardassis D. *Biochemistry* 2007; 46:11473-83.
- Daniil G, Phedonos AA, Holleboom AG, et al. *Clin Chim Acta* 2011; 412:1213-20.
- Rohrer L, Hersberger M, von Eckardstein A. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:269-78.
- Haque S, Mirjafari H, Bruce IN. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19:338-43.
- Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, Skaggs BJ, McMahon M. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:213.
- McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, et al. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2541-49.
- Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, et al. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2870-9.
- Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:842-5.
- Pollono EN, Lopez-Olivo MA, Lopez JA, Suarez-Almazor ME. *Clin Rheumatol* 2010; 29:947-55.
- Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, et al. *J Rheumatol* 2006; 33:2440-46.
- Popa C, van Tits LJ, Barrera P, et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:868-72.
- Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2905-12.
- Leung BP, Sattar N, Crilly A, et al. *J Immunol* 2003; 170:1524-30.
- McCarty DW, McInnes IB, Madhok R, et al. *Lancet* 2004; 363:2015-21.

Προσεχή Ελληνικά και Διεθνή Συνέδρια

- ▶ **14^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΛΙΠΙΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ & ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ**
13-15 Οκτωβρίου 2011, Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα
- ▶ **XVI INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ATHEROSCLEROSIS**
March 25-29, 2012, Sydney, Australia

ΕΠΙΦΥΛΛΙΔΑ

Βάγια Λαμπαδιάρη

Λέκτορας Παθολογίας, Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Ποιες οι ενδείξεις για προσυμπτωματικό έλεγχο διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων;

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) με έλεγχο της γλυκόζης νηστείας προτείνεται στα άτομα που πληρούν τις προϋποθέσεις που φαίνονται στον πίνακα 1 (οδηγίες της International Diabetes Federation-IDF).

Πίνακας 1. Ενδείξεις για προσυμπτωματικό έλεγχο

1. Ηλικία > 45 έτη
2. Περιφέρεια μέσης >102 cm (άνδρες) και >88 cm (γυναίκες)
3. Δείκτης μάζας σώματος >30 kg/m²
4. Θετικό οικογενειακό ιστορικό για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (γονείς, παιδιά, αδέρφια)
5. Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης ή άλλου καρδιαγγειακού νοσήματος
6. Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη κύησης
7. Γέννηση παιδιών με σωματικό βάρος >4 kg
8. Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
9. Λήψη φαρμάκων που προδιαθέτουν σε δυσγλυκαιμία (π.χ. κορτικοστεροειδή)

Αν η γλυκόζη νηστείας είναι φυσιολογική, συστήνεται επανέλεγχος σε τρία έτη. Οι ενδείξεις διενέργειας της από του

στόματος δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Ενδείξεις για διενέργεια OGTT (oral glucose tolerance test)

1. Γλυκόζη νηστείας φυσιολογική αλλά ισχυρή υποψία για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
2. Γλυκόζη νηστείας φυσιολογική αλλά αυξημένη μεταγευματική (>140 mg/dl στις 2 ώρες μετά το γεύμα)
3. Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας

Μεταξύ των τιμών γλυκόζης που καθορίζουν τη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη και του σακχαρώδη διαβήτη, υπάρχει μια περιοχή ενδιάμεσων καταστάσεων γλυκαιμίας που δεν καθίστούν μεν «νόσο», αλλά σχετίζονται με αυξημένη εμφάνιση διαβήτη και πιθανά καρδιαγγειακού νοσήματος. Η ταξινόμηση των διαταραχών αυτών συνοψίζεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη και των διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων

1. Σακχαρώδης διαβήτης	Γλυκόζη νηστείας ή/και	≥126 mg/dl
	γλυκόζη στις 2 ώρες στην OGTT	≥200 mg/dl
2. Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG)	Γλυκόζη νηστείας και	100-125 mg/dl
	γλυκόζη στις 2 ώρες στην OGTT	<140 mg/dl
3. Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT)	Γλυκόζη νηστείας και	<126 mg/dl
	γλυκόζη στις 2 ώρες στην OGTT	≥140 και <200 mg/dl

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ-ΕΚΔΟΤΗΣ:

Ελληνική Εταιρεία Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου

Επίτιμος Πρόεδρος: **Γ. Τσιτούρης**

Διοικητικό Συμβούλιο

Πρόεδρος: **Ι. Λεκάκης**
 Αντιπρόεδρος: **Γ. Υφαντή**
 Γεν. Γραμματέας: **Δ. Ρίχτερ**
 Ειδ. Γραμματέας: **Θ. Ραλλίδης**
 Ταμίας: **Α. Αποστόλου**
 Μέλη: **Χ. Βλαχόπουλος**
Α. Ζαμπέλας
Κ. Μακρυλάκης
Δ. Σταμάτης

Υπεύθυνος Σύνταξης **Λ. Ραλλίδης**
 Σύμβουλοι Σύνταξης **Κ. Βέμμος, Δ. Παναγιωτάκος**

OWNER:

Hellenic Society of Lipidology, Atherosclerosis and Vascular Disease

Honorary President: **G. Tsitouris**

Executive Committee

President: **I. Lekakis**
 Vice President: **G. Yfanti**
 General Secretary: **D. Richter**
 Secretary: **L. Rallidis**
 Treasurer: **Th. Apostolou**
 Members: **Ch. Vlachopoulos**
A. Zampelas
K. Makrilakis
D. Stamatis

Editor in Chief **L. Rallidis**
 Consultant Editors **K. Vemmos, D. Panagiotakos**