

Κ. Κωτσοβασίλης,¹ Θ.Α. Μπέη^{1,2}

¹Βιοχημικό Τμήμα, Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γεώργιος Γεννηματάς»

²Εργαστήριο Βιοχημείας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Lipoproteins and atherosclerosis

Abstract at the end of the article

Λιποπρωτεΐνες και αθηροσκλήρυνση

Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούν πολύτιμα διαγνωστικά εργαλεία της σύγχρονης κλινικής πρακτικής και οι προσδιορισμοί τους σε βιολογικά δείγματα κεντρικό αντικείμενο των εργαστηρίων Βιοχημείας, γεγονός που επιβεβαιώνει και η πολυετής εμπειρία του Εργαστηρίου μας σε διαγνωστικά θέματα κλινικής βιοχημείας των λιποπρωτεϊνών. Στην παρούσα ανασκόπηση επιδιώκεται η αποτύπωση των χαρακτηριστικότερων βιολογικών συνεπειών, που προέρχονται από τη γενικότερη ανισορροπία των φαινοτυπικών παραμέτρων του συστήματος των λιποπρωτεϊνών. Από τις σημαντικότερες συνέπειες του παθολογικού μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών είναι η αθηροσκλήρυνση, που οδηγεί στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ειδικότερα, θ' αναφερθούμε σε τέσσερις ενότητες: (α) δομή και μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών, (β) όρια διακύμανσης λιποπρωτεϊνών, (γ) λιποπρωτεΐνη (α) και (δ) θεραπευτική αντιμετώπιση υπερχοληστερολαιμιών. Στις παραπάνω ενότητες παρουσιάζεται το σύνολο σχεδόν της βιολογίας των λιποπρωτεϊνών και δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στη μοριακή δομή και το μεταβολισμό τους, στοιχεία απαραίτητα για την αξιολόγηση των εργαστηριακών ευρημάτων, τη διάγνωση των δυσλιποπρωτεϊναιμιών και τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Επιπλέον, αναλύονται σε βάθος οι ιδιαιτερότητες της λιποπρωτεΐνης (α) συγκριτικά με τις υπόλοιπες λιποπρωτεΐνες και προτείνεται η χρήση της ως συμπληρωματικού λιπιδικού παράγοντα στη διαμόρφωση του ατομικού δείκτη επικινδυνότητας για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Λέξεις ευρετηρίου

Αθηροσκλήρυνση
Λιποπρωτεΐνες
Χοληστερόλη

Υποβλήθηκε 5.6.2001

Εγκρίθηκε 1.2.2002

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανάπτυξη μηχανισμών δημιουργίας και εναποθήκευσης ζωικού λίπους από τα θηλαστικά και τον άνθρωπο έχει συμβάλει πολύπλευρα στη διαμόρφωση και αριστοποίηση των συνθηκών διαβίωσης και της ποιότητας ζωής που απολαμβάνουν, συγκριτικά με τους κατώτερους εξελικτικά οργανισμούς. Επιπλέον, η ανάπτυξη «άριστου» λιπιδικού προφίλ αποτελεί κεντρικό αντικείμενο των σύγχρονων βιοτεχνολογικών εξελίξεων σε τομείς κλωνοποίησης και γενετικής παρέμβασης της πρωτογενούς παραγωγής, φυτικής και ζωικής, με σκοπό τη διάθεση τροφίμων με «βελτιωμένους» συνδυασμούς λιπιδίων. Απαραίτητη, φυσικά, προϋπόθεση για τη συνολική αξιολόγηση των παραπάνω στόχων αποτελεί η λεπτομερής παρακολούθηση και καταγραφή των επιπτώσεων που έχουν στην υγεία οι διατροφικές μας συνήθειες, όπως προκύπτουν από την εργαστηριακή ανάλυση.

Στην παρούσα ανασκόπηση υπογραμμίζεται ο σημαντικός διαγνωστικός και ρυθμιστικός ρόλος της ανάλυ-

σης των ποικίλων επιπέδων λιποπρωτεϊνών στην υγεία μας, περιγράφεται ο μεταβολισμός και η κλινική αξιολόγηση των επιπέδων των λιποπρωτεϊνών, λιπιδίων και λιποπρωτεΐνης (α) και παρατίθενται οι γενικές αρχές της θεραπευτικής αντιμετώπισης των υπερχοληστερολαιμιών.

2. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

2.1. Λιποπρωτεϊνικά σύμπλοκα

Οι λιποπρωτεΐνες είναι ετερογενή μεγαλομοριακά σύμπλοκα λιπιδίων και ειδικών πρωτεϊνών, των αποπρωτεϊνών ή απολιποπρωτεϊνών (Απο), διαμέτρου 6-1000 nm, που διασφαλίζουν τη μεταφορά στη συστηματική κυκλοφορία και τη διανομή στους ιστούς λιπιδίων (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια) και λιποδιαλυτών μορίων (βιταμίνες και ορισμένα φάρμακα).¹

Το λιποπρωτεϊνικό σύμπλοκο έχει σφαιρική δομή, που διευκολύνει τη διαλυτότητά του στο υδατικό περιβάλλον του πλάσματος. Ειδικότερα, το σύμπλοκο αποτελείται από

υδρόφοβο λιποειδή πυρήνα, που περιέχει κυρίως τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης, και υδρόφιλη επιφάνεια, που περιέχει πρωτεϊνικά στοιχεία συνδεδεμένα, ανάλογα με το βαθμό υδροφιλίας ή υδροφοβίας τους, με φωσφολιπίδια (κυρίως λεκιθίνες) και ελεύθερη χοληστερόλη.

Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών είναι ενεργητική διαδικασία εναλλαγής λιπιδίων και απολιποπρωτεϊνών μεταξύ τους και με τους ιστούς, οι ιδιαιτερότητες της οποίας διαμορφώνουν και τον ιδιαίτερο κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας του κάθε ατόμου.

Οι λιποπρωτεΐνες διαχωρίζονται (α) βάσει της πυκνότητας (density, d), με τη μέθοδο της υπερφυγοκέντρησης σε 5 κλάσματα, τα χυλομικρά (CM, $d < 0,96$ g/mL), τις VLDL (πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, $d = 0,96-1,006$ g/mL), τις IDL (ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, $d = 1,006-1,019$ g/mL), τις LDL (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, $d = 1,019-1,063$ g/mL) και τις HDL (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, $d = 1,063-1,210$ g/mL) και (β) βάσει του φορτίου, ηλεκτροφορητικά σε 4 λιποπρωτεϊνικά κλάσματα, τα χυλομικρά, τις β-λιποπρωτεΐνες, τις προ-β-λιποπρωτεΐνες και τις α-λιποπρωτεΐνες (πίν. 1).^{1,2}

2.1.1. Χυλομικρά. Τα χυλομικρά είναι τα μεγαλύτερα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια, με τη μικρότερη πυκνότητα. Συντίθενται στο έντερο και μεταφέρουν κυρίως τα τριγλυκερίδια και τη χοληστερόλη των τροφών στα κύτταρα των διαφόρων ιστών μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας. Τα τριγλυκερίδια των τροφών που προσδένονται στα χυλομικρά, υδρολύονται από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) στο αγγειακό ενδοθήλιο των τριχοειδών

του λιπώδους ιστού, του σκελετικού και καρδιακού μύς και του μαστού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που προέρχονται από την παραπάνω υδρόλυση, είτε χρησιμοποιούνται για τις ενεργειακές ανάγκες των κυττάρων, είτε αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό σε συμπαγές σώμα άνυδρου λίπους, αφού προηγουμένως επανεστεροποιηθούν σε τριγλυκερίδια. Η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων από την LPL μειώνει τον αρχικό όγκο των χυλομικρών και αυξάνει την περιεκτικότητά τους σε χοληστερόλη. Τα μετασχηματισμένα αυτά χυλομικρά φτάνουν στα ηπατοκύτταρα και διασπώνται. Η συγκέντρωση των μετασχηματισμένων χυλομικρών στο πλάσμα αυξάνει μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε λίπη και χοληστερόλη. Δώδεκα ώρες μετά το γεύμα δεν υπάρχουν χυλομικρά στην κυκλοφορία, με εξαίρεση την υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου Ι.

2.1.2. VLDL (πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες). Οι VLDL ($d < 1,006$ g/mL) συντίθενται κυρίως στο ήπαρ αλλά και στο λεπτό έντερο, έχουν διάμετρο 30-70 nm και μεταφέρουν τριγλυκερίδια και χοληστερόλη από τη συστηματική κυκλοφορία και το ήπαρ στους ιστούς. Περιέχουν τριγλυκερίδια σε ποσοστό >55% των λιπιδίων των VLDL και οι αποπρωτεΐνες αντιπροσωπεύουν ποσοστό έως 10% της ολικής τους μάζας. Στην κυκλοφορία, τα τριγλυκερίδια των VLDL υδρολύονται με τη δράση της LPL και της ηπατικής λιπάσης σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα. Τα λιπαρά οξέα μεταφέρονται στη συστηματική κυκλοφορία συνδεδεμένα με λευκοματίνη και είτε χρησιμοποιούνται άμεσα από τους διάφορους ιστούς για ενεργειακούς σκοπούς, είτε αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό. Με τον τρόπο αυτόν οι VLDL μετασχηματίζονται, μειώνεται συνεχώς η διάμετρος και η πυκνότητά

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των κυριότερων λιποπρωτεϊνών.

	Πυκνότητα (g/mL)	Μέσο μοριακό βάρος (Da)	Διάμετρος (nm)	Λιπίδια (% κατά βάρος)					Αποπρωτεΐνες (% κατά βάρος)	
				Ολικά	TG	C	CE	PL	Κύριες (%)	Δευτερεύουσες (%)
Χυλομικρά	<0,96	5×10^9	10^2-10^3	98-99	86-94	0,5-1	1-3	3-8	1-2% ApoA-I, -II, -IV ApoB-48	ApoE ApoC-I, -II, -III
VLDL ή προ-β	0,96-1,006	$7,5 \times 10^6$	30-70	89-94	55-65	6-8	12-14	12-18	5-10% ApoB-100 ApoC-I, -II, -III	ApoE ApoA-I
LDL ή β LDL ₁ (IDL) LDL ₂	1,006-1,019 1,019-1,063	$2,5 \times 10^6$	15-25	75-80	8-12	5-10	33-40	20-25	20-24% ApoB-100	ApoC ApoE
HDL ή α HDL ₁ HDL ₂ HDL ₃	<1,063 1,063-1,125 1,125-1,210	$3,9 \times 10^5$ $1,9 \times 10^5$	6-14 6-14	50-55	3-6	3-5	14-18	20-30	45-50% ApoA-I, -II ApoC-I, -II, -III	ApoD ApoE

TG: Τριγλυκερίδια, C: Χοληστερόλη, CE: Εστεροποιημένη χοληστερόλη, PL: Φωσφολιπίδια

τους και μεταπίπτουν σε σωματίδια, που ονομάζονται LDL (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες). Στον ορό ενός φυσιολογικού ατόμου, δώδεκα ώρες μετά το γεύμα παραμένει το 10% των VLDL της τροφής.

2.1.3. LDL (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες). Οι LDL ($d=1,019-1,063$ g/mL) αντιπροσωπεύουν την τελική μορφή αποικοδόμησης των VLDL και διαχωρίζονται σε LDL₁ (IDL) και LDL₂. Είναι σωματίδια διαμέτρου περίπου 15–25 nm και περιέχουν κυρίως χοληστερόλη σε ποσοστό 70% περίπου του συνόλου των λιπιδίων των LDL, την οποία μεταφέρουν και εναποθέτουν στους ιστούς και στα κύτταρα που φέρουν ειδικούς υποδοχείς LDL. Οι αποπρωτεΐνες αντιπροσωπεύουν το 25% της ολικής μάζας των LDL. Η αύξηση των επιπέδων LDL, λόγω έλλειψης υποδοχέων, συνδέεται άμεσα με κίνδυνο καρδιαγγειοπαθειών. Στον ορό φυσιολογικού ατόμου, οι LDL αντιπροσωπεύουν περίπου το 60% των κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών, δώδεκα ώρες μετά το γεύμα.³

2.1.4. HDL (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες). Οι HDL ($d=1,063-1,210$ g/mL) είναι οι μικρότερες λιποπρωτεΐνες, μέσης διαμέτρου 6–14 nm, μεταφέρουν χοληστερόλη από τα περιφερικά κύτταρα στο ήπαρ, όπου δεσμεύονται σε ειδικούς ηπατικούς υποδοχείς HDL και αποικοδομούνται. Περιέχουν χοληστερόλη σε ποσοστό 40% και φωσφολιπίδια σε ποσοστό 50% των ολικών τους λιπιδίων. Οι αποπρωτεΐνες αντιπροσωπεύουν το 50% της ολικής μάζας των HDL. Οι HDL συντίθενται κυρίως στο ήπαρ και λιγότερο στο έντερο και εμπλουτίζονται στην κυκλοφορία με χοληστερόλη και φωσφολιπίδια, που προέρχονται από τη λιπόλυση των κυλομικρών και των IDL. Επιπλέον, οι HDL λειτουργούν ως υποδοχείς των προϊόντων αποικοδόμησης άλλων λιποπρωτεϊνών, όπως των κυλομικρών και των IDL, προσδένοντας απολιποπρωτεΐνες (ApoC-I, -II, -III και ApoE) και φωσφολιπίδια και υποβοηθώντας με τον τρόπο αυτόν τη σταδιακή τους αποικοδόμηση. Ειδικότερα, το ελεύθερο υδροξύλιο της χοληστερόλης των HDL εστεροποιείται στην κυκλοφορία με την ταυτόχρονη μεταφορά λιπαρού οξέος (κυρίως του λινολεϊκού) από τις λεκιθίνες (φωσφολιπίδια) των κυλομικρών, αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο λεκιθινο-χοληστερολο-ακυλοτρανσφεράση (LCAT). Ακολουθώντας, οι εστέρες της χοληστερόλης των HDL αποικοδομούνται στο ήπαρ σε ελεύθερη χοληστερόλη, που καταβολίζεται σε χολικά οξέα και άλλα συστατικά βιοσύνθεσης μεμβρανών και ορμονών. Το 30% των HDL παραμένει στην κυκλοφορία ενός φυσιολογικού ατόμου 12 ώρες μετά από το γεύμα. Αυξημένα επίπεδα HDL υποδηλώνουν αυξημένη προστασία, ενώ χαμηλά επίπεδα συνδέονται με κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νόσων.⁴

Με τη μέθοδο της υπερφυγοκέντρωσης, οι HDL διαχωρίζονται σε τρεις υποτάξεις: HDL₁, HDL₂ και HDL₃. Οι HDL₁ έχουν μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε εστέρες χοληστερόλης. Στην κυκλοφορία υπερέχουν σημαντικά οι υποτάξεις HDL₂ και HDL₃, με μοριακά βάρη 400 και 200 kDa και μέση διάμετρο 10 και 8 nm, αντίστοιχα (πίν. 2). Οι HDL κατέχουν κεντρική θέση στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Ο ρόλος τους είναι πολύ σημαντικός στη μεταφορά λιπιδίων μεταξύ διαφόρων λιποπρωτεϊνών και μεταξύ λιποπρωτεϊνών και κυττάρων και αποτελούν τη βασική οδό επιστροφής της χοληστερόλης των περιφερικών κυττάρων στο ήπαρ. Πιο αναλυτικά, ο μεταβολισμός των HDL διαγράφει την ακόλουθη πορεία: Οι νεοσχηματιζόμενες στο ήπαρ, δισκοειδούς μορφής, HDL αποτελούνται από φωσφολιπίδια, χοληστερόλη, ApoA-I, -II, ApoE, ApoC και το ένζυμο LCAT. Απελευθερώνονται στο πλάσμα, όπου αρχίζει ο εμπλουτισμός τους με λιπίδια, προερχόμενα από τις επιφανειακές στιβάδες των κυλομικρών, των VLDL και των IDL, με την καταλυτική δράση της LPL. Η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, οι ApoE, ApoA-I και ApoC μεταφέρονται από τα κυλομικρά, τις VLDL και τις IDL και εμπλουτίζουν την επιφάνεια των HDL. Η ελεύθερη χοληστερόλη εστεροποιείται με την καταλυτική δράση της LCAT, που υπάρχει στα σωματίδια των HDL, παρουσία και της ApoA-I, που δρα ως ενεργοποιήτης. Η εστεροποιημένη χοληστερόλη μετακινείται στον πυρήνα των HDL για να σχηματιστούν οι HDL₃, οι οποίες στη συνέχεια δεσμεύουν τη χοληστερόλη των περιφερικών κυττάρων με δύο διαφορετικούς μηχανισμούς: Πρώτον, στο επίπεδο των μακροφάγων, οι HDL₃ εισέρχονται στα κύτταρα χωρίς να αποικοδομηθούν, συνδέουν την ελεύθερη χοληστερόλη και επανεξέρχονται. Δεύτερον, στο επίπεδο όλων των άλλων κυττάρων του οργανισμού, οι HDL₃ συνδέονται στους ειδικούς υποδοχείς των μεμβρανών. Οι υποδοχείς αναγνωρίζουν την ApoA-I, -II και -IV. Η σύνδεση αυτή ενεργοποιεί τη μετακίνηση της ενδοκυττάριας

Πίνακας 2. Ποιοτική και ποσοτική σύσταση των HDL.

Όνομασία	HDL ₃ *	HDL ₂ *
Φωσφολιπίδια	93	189
Χοληστερόλη (ελεύθερη)	11	32
Χοληστερόλη (εστέρες)	44	109
Τριγλυκερίδια	9	18
ApoA-I	3	4
ApoA-II	1	1
ApoC	±	

* Αριθμός μορίων ανά σωματίδιο

ελεύθερης χοληστερόλης προς την πλασματική μεμβράνη, διαμέσου του κυκλικού AMP, της διακυλογλυκερόλης και της κινάσης C. Η ελεύθερη χοληστερόλη ακολούθως συνδέεται στις HDL₃ με απλή διάχυση. Με την καταλυτική δράση της LCAT, η ελεύθερη χοληστερόλη εστεροποιείται μ' ένα λιπαρό οξύ, που προέρχεται από ένα μόριο λεκιθίνης. Η εστεροποιημένη χοληστερόλη μετακινείται από την επιφάνεια στο κέντρο των HDL₃. Ο εμπλουτισμός των HDL₃ με μόρια εστεροποιημένης χοληστερόλης οδηγεί στο σχηματισμό των HDL₂. Οι HDL₂ αποβάλλουν ένα μέρος της εστεροποιημένης χοληστερόλης που κατευθύνεται στις VLDL και IDL, ενώ συγχρόνως, με την καταλυτική δράση της LPL του πλάσματος, δέχονται ένα μέρος των τριγλυκεριδίων και το σύνολο σχεδόν των ApoC και ApoE των IDL. Οι διεργασίες αυτές μετασχηματίζουν τις IDL σε σωματίδια LDL₂ τελικής μορφής.

Η εστεροποιημένη χοληστερόλη στον πυρήνα των LDL και των HDL δεσμεύεται στο ήπαρ με τρεις διαφορετικές διεργασίες. Πρώτον, με τα λιπιδίδια που περιέχουν τις ApoB (VLDL, LDL) και συνδέονται στους μεμβρανικούς υποδοχείς που αναγνωρίζουν την ApoE. Δεύτερον, με τη μεταφορά και τη σύνδεση των ApoE στις HDL αναγνωρίζεται το σύμπλοκο από τους ηπατικούς υποδοχείς της ApoE. Τρίτον, οι HDL, που περιέχουν σε μεγάλο ποσοστό την ApoA-I, αναγνωρίζονται άμεσα από τους μεμβρανικούς ηπατικούς υποδοχείς της ApoA-I.

Στο επίπεδο του ήπατος, η ηπατική λιποπρωτεϊνική λιπάση (ηπατική LPL) διαθέτει διπλή ενζυμική δραστηριότητα, αφού υδρολύει τα τριγλυκερίδια (λιπάση) αλλά και τα φωσφολιπίδια (φωσφολιπάση). Οι HDL₂ αποικοδομούνται και έτσι απελευθερώνονται τα τριγλυκερίδια, τα φωσφολιπίδια, οι ApoC και ApoE. Οι HDL₂ μετασχηματίζουν μικρότερα και πυκνότερα σωματίδια από εκείνα των HDL₃. Οι HDL₃, που δεν περιέχουν σχεδόν καθόλου τριγλυκερίδια και εστεροποιημένη χοληστερόλη, απελευθερώνονται στη συστηματική κυκλοφορία, για να επαναδεσμεύσουν την ελεύθερη χοληστερόλη των περιφερικών κυττάρων.

Οι λιποπρωτεΐνες διαφοροποιούνται σε πρωτογενείς, που αποτελούνται από ένα μόνο τύπο απολιποπρωτεΐνης μαζί με το λιπιδικό της περιβάλλον, και δευτερογενείς, που δημιουργούνται από συνδυασμό πρωτογενών λιποπρωτεϊνών. Οι πρωτογενείς και δευτερογενείς λιποπρωτεΐνες εμπλέκονται ισότιμα στις διεργασίες αθηροσκλήρυνσης.

Οι εικόνες 1 και 2 απεικονίζουν τους τρεις κυριότερους τρόπους μεταφοράς της χοληστερόλης από και προς

τους ιστούς και συνοψίζουν παράλληλα το μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών.

2.1.5. LpA-I, Lp(A-I, A-II), Lp(B, C-II, E)n. Οι λιποπρωτεΐνες, HDL, LDL, VLDL και κυλομικρά, είναι ετερογενή μεταβολικά μίγματα λιποσωμάτων. Κάθε λιπόσωμα προσδιορίζεται ποιοτικά και ποσοτικά από το περιεχόμενό του σε απολιποπρωτεΐνες. Στις περιπτώσεις όπου υπάρχουν περισσότερες της μίας απολιποπρωτεΐνες, πάντα μία υφίσταται σε περίσσεια. Υπάρχει η απλή περίπτωση της LpA-I, που περιέχει μόνο την ApoA-I και ενδεχομένως ίχνη των ApoD ή και ApoE, ενώ άλλα λιπιδίδια είναι πιο πολύπλοκα, όπως η Lp(B, C-II, E)n.

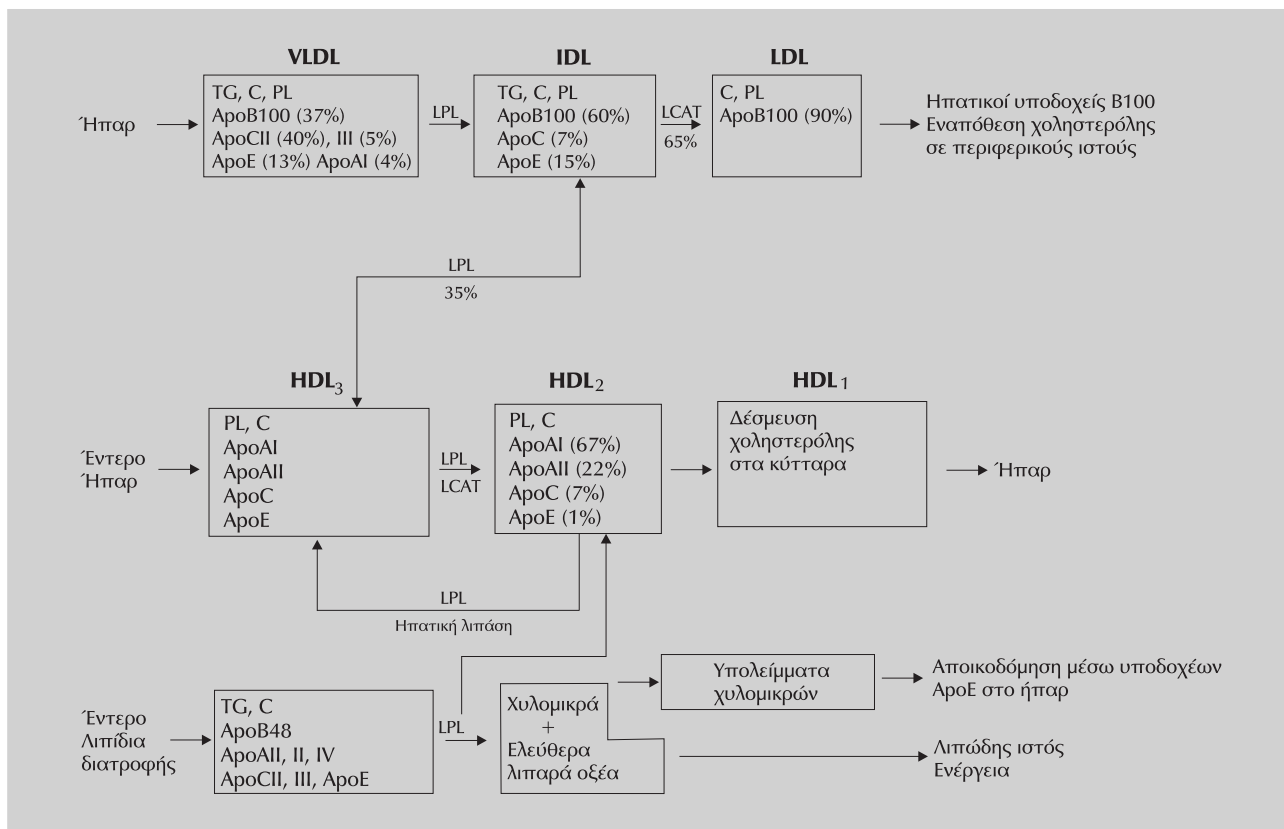
Τα λιπιδίδια που περιέχουν την ApoA-I έχουν μελετηθεί περισσότερο και διαχωρίζονται σε δύο πληθυσμούς: αυτούς που περιέχουν την ApoA-I και την ApoA-II και ονομάζονται Lp(A-I, A-II), κι αυτούς που περιέχουν την ApoA-I χωρίς την ApoA-II (LpA-I). Οι LpA-I είναι πιο πλούσιες σε λιπίδια και LCAT από τις άλλες λιποπρωτεΐνες. Έχουν μεγαλύτερο μέγεθος και μεταφέρουν ApoA-IV και πρωτεΐνες που συνδέουν χοληστερόλη. Ο λόγος της μεταβολικής αυτής ετερογένειας των παραπάνω λιποσωμάτων δεν είναι ακόμα γνωστός, αλλά έχει διαπιστωθεί ότι αντιδρούν με διαφορετικό τρόπο κατά τη διάρκεια της υπολιπιδαιμικής θεραπείας ή σε παθολογικές καταστάσεις.

Συγκριτική μελέτη μεταξύ LpA-I και Lp(A-I, A-II) απέδειξε ότι μόνο η LpA-I είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ. Επίσης, η LpA-I μειώνεται παράλληλα με την HDL-χοληστερόλη στους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ η Lp(A-I, A-II) παραμένει αμετάβλητη.

Η αύξηση του κλάσματος των HDL στους αλκοολικούς συνοδεύεται από αύξηση των Lp(A-I, A-II) και μείωση των LpA-I. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί την αθηρωματική δράση μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλης, σε αντίθεση με την προστατευτική της δράση όταν χορηγείται σε μικρές ποσότητες, καθόσον η επαγωγή της LpA-I συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης αθηρωματικής νόσου.

2.2. Απολιποπρωτεΐνες

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί και χαρακτηριστεί 14 βασικές απολιποπρωτεΐνες. Ορισμένες από αυτές, όπως η εντερικής προέλευσης ApoB-48, είναι ισχυρά συνδεδεμένες στα κυλομικρά, ενώ η ηπατικής προέλευσης ApoB-100 είναι ισχυρά συνδεδεμένη στις VLDL και LDL, όπου και παραμένουν χωρίς να εναλλάσσονται μεταξύ των διαφόρων λιποπρωτεϊνών. Αντίθετα, άλ-



Εικόνα 2. Συγκεντρωτική απεικόνιση των μεταβολικών οδών που ακολουθούν οι κύριες κατηγορίες των λιποπρωτεϊνών (VLDL, LDL, HDL και χυλομικρά). TG: Τριγλυκερίδια, C: Χοληστερόλη, PL: Φωσφολιπίδια

χοληστερόλης (LCAT).⁵⁻⁷ Η ApoA-I προσδέεται στον ειδικό κυτταρικό υποδοχέα των HDL επιτρέποντας τη δέσμευση της χοληστερόλης, που βρίσκεται σε περίσσεια εντός των περιφερικών ιστών. Στη συνέχεια κατευθύνεται στο ήπαρ, συνδέεται στον ειδικό υποδοχέα των ηπατικών κυττάρων και αποικοδομείται.

Η ApoA-II συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και έχει χρόνο ημιζωής 4 περίπου ημέρες. Η ApoA-II είναι διμερές δύο όμοιων υπομονάδων 77 αμινοξέων, που συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό. Βιοσυντίθεται με υδρόφοβο πεπτιδίο σινιάλο και προπεπτιδίο 5 αμινοξέων. Πρόκειται για πρωτεΐνη που δεσμεύει τα λιπίδια και μπορεί να μετατοπίζει την ApoA-I από την επιφάνεια των HDL.

2.2.2. ApoB. Υπάρχουν δύο μορφές ApoB στο πλάσμα, η ApoB-48, δομικό πρωτεϊνικό στοιχείο των χυλομικρών, και η ApoB-100, δομικό πρωτεϊνικό στοιχείο των VLDL και των LDL. Οι δύο αυτές μορφές κωδικοποιούνται από το ίδιο γονίδιο, που βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του 2ου χρωμοσώματος του ανθρώπου. Η ApoB-100 συντίθεται στο ήπαρ, αποτελείται από 4.536 αμινοξέα και προέρχεται από mRNA μήκους 14,1 kb. Η ApoB-48 συντίθεται στο έντερο και αποτελείται από 2.152

αμινοξέα. Η αντικατάσταση μιας κυτοσίνης στη θέση 666 από μια ουρακίλη τροποποιεί το κωδικόνιο CAA, που κωδικοποιεί το αμινοξύ γλουταμίνη στο μόριο της ApoB-100 σε κωδικόνιο λήξης της πρωτεϊνοσύνθεσης UAA. Το κωδικόνιο λήξης στη θέση 666 δεν υπάρχει στο γονίδιο της ApoB και εισάγεται στο mRNA μ' ένα μηχανισμό, που επιτρέπει τη μετάφραση δύο διαφορετικών πρωτεϊνών από το ίδιο αρχικό γονίδιο. Αυτή η διαφοροποίηση παρατηρείται κυρίως στα κύτταρα του εντέρου, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και στο ήπαρ. Η ApoB-100 και η ApoB-48 συμμετέχουν ως βασικά δομικά συστατικά των σωματιδίων των λιποπρωτεϊνών, τα οποία σχηματίζονται στο ήπαρ ή το έντερο και περιέχουν μεγάλα ποσοστά τριγλυκεριδίων.

Η ApoB-100 αναγνωρίζεται από τους υποδοχείς των LDL του ήπατος (ApoB/ApoE)⁸ και των άλλων ιστών και θεωρείται ο κυριότερος παράγοντας αποικοδόμησής τους. Συμμετέχει, συνεπώς, ουσιαστικά στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας, καθόσον η συσσώρευση της χοληστερόλης έχει πρωτεύοντα ρόλο στη διαδικασία αυτή.⁹⁻¹¹

2.2.3. ApoE. Υπάρχουν τρεις ισομορφές ApoE (ApoE₂, ApoE₃ και ApoE₄) που καθορίζονται γενετικά από τρία

Πίνακας 3. Συγκριτική ταξινόμηση απολιποπρωτεϊνών.

Απολιποπρωτεΐνες	Αριθμός αμινοξέων	Γονιδιακή θέση	Συμμετοχή στις λιποπρωτεΐνες	Μοριακό βάρος (Da)	Βιοσύνθεση	Συγκέντρωση στο πλάσμα (g/L)
ΑpoA-I	243	11	HDL	23.300	Ήπαρ, έντερο	1,00-1,20
ΑpoA-II	77×2	1	HDL	17.000	Ήπαρ, έντερο	0,4
ΑpoA-IV		11	Χυλομικρά	45.000	Έντερο	0,15
ΑpoB-100	4.563	2	Χυλομικρά, IDL, VLDL, LDL	540.000	Ήπαρ	0,70-1,00
ΑpoB-48	2.152	2	Χυλομικρά	275.000	Έντερο	0,03-0,05
ΑpoC-I	57	19	Χυλομικρά, VLDL, HDL	7.000	Ήπαρ	0,04-0,06
ΑpoC-II	78	19	Χυλομικρά, VLDL, HDL	8.900	Ήπαρ	0,03-0,05
ΑpoC-III	79	11	Χυλομικρά, VLDL, HDL	8.700	Ήπαρ	0,12-0,14
ΑpoD	169		HDL	33.000	Γονάδες, νεφροί, ήπαρ, πλακούντας, έντερο	0,06-0,07
ΑpoE	299	19	Χυλομικρά, VLDL, HDL	38.000	Ήπαρ, έντερο, επινεφρίδια, μακροφάγα	0,03-0,05

Πίνακας 4. Βιολογικές ιδιότητες απολιποπρωτεϊνών.

Ιδιότητες απολιποπρωτεϊνών	Απολιποπρωτεΐνη
<i>Συνενζυμική δράση</i>	
Λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) - Ενεργοποίηση	ΑpoC-II
Λεκθινο-χοληστερολο-ακυλο-τρανσφεράση (LCAT) - Ενεργοποίηση	ΑpoA-I, ΑpoC-I
Λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) - Αναστολή	ΑpoC-III
Μεταβολισμός εστέρων χοληστερόλης	ΑpoD
<i>Σύνδεση απολιποπρωτεϊνών με κυτταρικούς υποδοχείς</i>	
Υποδοχείς χυλομικρών	ΑpoE
Υποδοχείς HDL	ΑpoA-I
Υποδοχείς LDL	ΑpoB-100, ΑpoE
<i>Δομικές πρωτεΐνες</i>	
Χυλομικρά	ΑpoB-48
Ηπατικά VLDL	ΑpoB-100
HDL	ΑpoA-I, -II

αλληλόμορφα γονίδια. Το αλληλόμορφο E₃ είναι το συχνότερο και θεωρείται φυσιολογικό.¹² Οι ΑpoE₂ και ΑpoE₄ διαφέρουν από την ΑpoE₃ σε μία μόνο αμινοξική θέση, E₂(158Cys-Arg) και E₄(112Arg-Cys), αντίστοιχα. Το αλληλόμορφο E₂ συνδέεται με την υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III, ενώ το E₄ με την αύξηση των LDL στο πλάσμα. Υπάρχουν 6 φαινότυποι της ΑpoE: 3 ομόζυγοι, E₂/E₂, E₃/E₃ και E₄/E₄, και 3 ετερόζυγοι,

E₄/E₃, E₄/E₂ και E₃/E₂. Το γονίδιο της ΑpoE βρίσκεται μαζί με τα γονίδια της ΑpoCII και του υποδοχέα της LDL στο χρωμόσωμα 19 του ανθρώπου.

Η ΑpoE είναι συστατικό στοιχείο των χυλομικρών, των VLDL, των LDL, των IDL και των HDL. Η ΑpoE συνδέεται με τους υποδοχείς Β και Ε με μεγαλύτερη συγγένεια από την ΑpoB-100 και ευθύνεται για την κυτταρική σύν-

δεση ορισμένων HDL και LDL. Συντίθεται κυρίως στο ήπαρ, αλλά και σ' άλλες περιφερικές θέσεις.

2.2.4. ApoC. Οι ApoC είναι μικρές πρωτεΐνες των χυλομικρών, των VLDL και των HDL. Έχουν σημαντικό λειτουργικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια.

Η ApoC-I, μήκους 57 αμινοξέων, είναι η μικρότερη και δρα ως συμπαράγοντας της LCAT. Το γονίδιο της ApoC-II, μήκους 78 αμινοξέων, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 του ανθρώπου. Η ApoC-II είναι απαραίτητος ενεργοποιητής της LPL και, συνεπώς, έχει ρυθμιστικό ρόλο στη λιπόλυση και την αποικοδόμηση των τριγλυκεριδίων σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη.

Η ApoC-III, που υπάρχει σε μεγαλύτερη ποσότητα από τις άλλες ApoC, αποτελείται από 79 αμινοξέα και υφίσταται σε τρεις διαφορετικές μορφές, C-III0, C-III1, C-III2, ανάλογα με το βαθμό σιαλοποίησης του μορίου της. Ο βιολογικός της ρόλος δεν είναι ακόμα γνωστός, αλλά ενδέχεται να αποτελεί αναστολέα της LPL.

2.2.5. Apo(a). Η Apo(a) ευρίσκεται σε ισομοριακές ποσότητες με την ApoB-100 στην Lp(a). Η Apo(a) συνδέεται με την ApoB-100 μ' έναν ή περισσότερους δι-σουλφιδικούς δεσμούς κι έχει μεγάλη ετερογένεια, με 30 περίπου ισομορφές μοριακού βάρους 300-700 kDa. Το γονίδιο της Apo(a) έχει χαρτογραφηθεί στη ζώνη q27 του βου χρωμοσώματος του ανθρώπου. Περιέχει υψηλά ποσοστά υδατανθράκων και έχει παρόμοια αμινοξική αλληλουχία με το πλασμινογόνο.¹³

2.3. Ποσοτικός προσδιορισμός απολιποπρωτεϊνών

Η αύξηση των επιπέδων των LDL, IDL και VLDL, καθώς και η μείωση των επιπέδων των HDL στο αίμα συνδέονται με την αθηρωματική νόσο. Είναι λοιπόν χρήσιμο, παράλληλα με τον προσδιορισμό των λιπιδίων (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL-χοληστερόλη) στο αίμα, να προσδιορίζονται και τα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών.

Αν και μερικές φορές είναι χρήσιμο να γνωρίζουμε τις ισομορφές της ApoE, την ποσότητα και δραστηριότητα των ApoC, τις περισσότερες φορές αρκεί ο προσδιορισμός των ApoB-100, ApoA-I και ενίοτε ApoA-II στην πρόληψη ή διάγνωση αθηρωματικής νόσου, καθώς και την παρακολούθηση της υπολιπιδαιμικής θεραπείας. Ιδιαίτερη σημασία έχει και ο προσδιορισμός της λιποπρωτεΐνης (a) [Lp(a)].

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των επιπέδων Lp(A-I), Lp(A-I, A-II), Lp(B), Lp(B, E) ή Lp(B, C-II, E) γίνεται διερευνητικά και σε περίπτωση που αποδειχθούν συ-

σχετισμοί κλινικής σημασίας μεταξύ των επιπέδων των παραπάνω σωματιδίων με το δείκτη επικινδυνότητας για την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης, θα μπορούσαν να ενσωματωθούν στο βιοχημικό έλεγχο ρουτίνας του εν λόγω ατόμου.

Οι προσδιορισμοί διενεργούνται στον ορό και η αιμοληψία πρέπει να γίνεται δώδεκα ώρες μετά το τελευταίο γεύμα, για ν' αποφεύγονται οι επιδράσεις της πέψης και της ροής των λιποπρωτεϊνών, που μεταφέρουν λίπη εξωγενούς προέλευσης. Ο προσδιορισμός των απολιποπρωτεϊνών γίνεται με ανοσοχημικές μεθόδους, όπως κυκλοτερή ανοσοδιάχυση, ηλεκτρο-ανοσοδιάχυση, ανοσοεφελομετρία, ανοσοθολοσιμετρία, ανοσοενζυμολογία ή ραδιο-ανοσομετρία με τη βοήθεια ειδικών πολυκλωνικών ή μονοκλωνικών αντισωμάτων. Όλες οι μέθοδοι έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Το ζητούμενο είναι η αξιοπιστία και η συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων, που όμως δεν είναι ακόμα δυνατή λόγω έλλειψης διεθνών προτύπων αναφοράς.

Τα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών στο αίμα είναι ενδεικτικά του τύπου και της έκτασης της αθηροσκλήρυνσης. Όταν τα επίπεδα της ολικής ή και της LDL-χοληστερόλης είναι αυξημένα, η ApoB-100 είναι πάντα αυξημένη και η ApoA-I πολύ συχνά μειωμένη. Η μείωση της ApoA-I είναι πιο σημαντική, εάν μαζί με τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης συνυπάρχει και αύξηση των τριγλυκεριδίων.^{13,14}

Η μεμονωμένη αύξηση των τριγλυκεριδίων χωρίς παράλληλη αύξηση της χοληστερόλης αντιστοιχεί γενικά σε μείωση της ApoA-I χωρίς απαραίτητη αύξηση της ApoB-100. Σε κάθε περίπτωση, η σχέση ApoB-100/ApoA-I αποτελεί χρήσιμο δείκτη επικινδυνότητας για την εκδήλωση αθηρωματικής νόσου.¹⁵

3. ΟΡΙΑ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

3.1. Φυσιολογικές διακυμάνσεις λιποπρωτεϊνών και όρια επικινδυνότητας για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων

Τα επίπεδα των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών στο αίμα διαφέρουν σε σχέση με το φύλο και την ηλικία (πίν. 5). Τα επίπεδα των ApoB αυξάνουν με την ηλικία, ενώ μειώνεται η δραστηριότητα των υποδοχέων LDL. Οι ίδιες μεταβολές παρατηρούνται σε άτομα που καταναλώνουν τροφές πλούσιες σε χοληστερόλη και κορεσμένα λιπαρά οξέα.^{16,17} Οι γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ApoB σε σχέση με τους άνδρες, ενώ μετά την εμμηνόπαυση υψηλότερα. Η αύξηση της χοληστερόλης, των ApoB και των

Πίνακας 5. Φυσιολογικές μεταβολές λιπιδίων και απολιποπρωτεϊνών.

	Γυναίκες	Άνδρες
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	35-130	40-158
Χοληστερόλη (mg/dL)		
17-24 ετών	110-240	107-240
25-34 ετών	110-250	118-268
35-44 ετών	116-270	130-286
45-54 ετών	145-308	141-297
55-64 ετών	145-308	142-303
ΑpoA-I (mg/dL)	130-185	115-170
ΑpoB-100 (mg/dL)	50-125	50-160
Lp(a) (mg/dL)	<25	<25
LpA-I (mg/dL)	>41	>41
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)		
<2 ετών	16-50	12-37
2-4 ετών	33-50	25-37
5-9 ετών	41-61	31-46
10-14 ετών	43-63	31-47
15-19 ετών	43-66	31-47
20-44 ετών	50-82	37-62
45-59 ετών	58-93	42-65
60-74 ετών	60-95	42-68
>74 ετών	60-91	40-62
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	100-170	112-189

τριγλυκεριδίων με τη μείωση της ΑpoA-I, που παρατηρείται στη διάρκεια του 3ου τριμήνου της εγκυμοσύνης, είναι αποτέλεσμα της φυσιολογικής αύξησης των οιστρογόνων και γι' αυτό θα πρέπει να υπάρξει μια περίοδος αναμονής 6-8 εβδομάδων για να επιβεβαιωθεί ο ιδιοπαθής χαρακτήρας της υπερλιπιδαιμίας.¹⁸

Για τις καρδιαγγειακές παθήσεις η πρόληψη έχει πρωτεύουσα θέση. Απώτερος στόχος του κάθε προσδιορι-

σμού είναι η καλύτερη δυνατή εκτίμηση του δείκτη επικινδυνότητας κάθε ατόμου αναφορικά με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων (πίνακες 6-8). Τα όρια του δείκτη επικινδυνότητας των λιπιδικών παραμέτρων έχουν διερευνηθεί λεπτομερώς. Η Γαλλική Επιτροπή Συντονισμού των Ερευνών για την Αθηροσκλήρυνση και τη Χοληστερόλη (ARCOL) έχει προτείνει τις αυξημένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης στο αίμα ως την κυριότερη αιτία αθηροσκλήρυνσης (πίν. 6). Στην πορεία μιας τέτοιας εκτίμησης, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι μεθοδολογίες προσδιορισμού των διαφόρων δεικτών επικινδυνότητας, ώστε να υπάρχει δυνατότητα σύγκρισης των αποτελεσμάτων. Ειδικότερα, η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια προσδιορίζονται με ενζυμικές μεθόδους, η HDL-χοληστερόλη προσδιορίζεται με τη μέθοδο της καθίζησης με την ουσία phosphotungstate και οι ΑpoA-I και ΑpoB προσδιορίζονται με νεφελομετρικές μεθόδους.

Οι μέσες οριακές τιμές στους ενήλικες των έξι κυριότερων δεικτών επικινδυνότητας για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι: (α) χοληστερόλη έως 200 mg/dL, (β) τριγλυκερίδια έως 200 mg/dL, (γ) HDL-χοληστερόλη: για τους άνδρες >43 mg/dL και για τις γυναίκες >50 mg/dL, (δ) χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη έως 4,5, (ε) ΑpoA-I >110 mg/dL, (στ) ΑpoB-100 έως 130 mg/dL. Ο πλήρης έλεγχος για τα καρδιαγγειακά νοσήματα οφείλει να εμπεριέχει, εκτός των βασικών λιπιδικών παραμέτρων, και τον προσδιορισμό της Lp(a).

3.2. Παθολογικές διαταραχές λιποπρωτεϊνών

Οι υπερλιποπρωτεϊναιμίες ταξινομούνται με βάση βιολογικά κριτήρια σε πολλούς τύπους, που έχουν καταχωρηθεί αναλυτικά στον πίνακα 9.

3.2.1. Γενετικές διαταραχές

Εκτός των μεταβολών που συνδέονται με την ηλικία, το φύλο, το περιβάλλον και τον τρόπο διατροφής, η

Πίνακας 6. Δείκτης επικινδυνότητας ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

A. Χοληστερόλη: 200-250 mg/dL Τριγλυκερίδια: <200 mg/dL	Μέσος δείκτης επικινδυνότητας, αν συνυπάρχουν οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, κάπνισμα, υπέρταση ή αν HDL-χοληστερόλη <35 mg/dL, ΑpoA-I <120 mg/dL και ΑpoB-100 >130 mg/dL
B. Χοληστερόλη: 250-300 mg/dL Τριγλυκερίδια: <200 mg/dL	Υψηλός δείκτης επικινδυνότητας, αν συνυπάρχουν HDL-χοληστερόλη <35 mg/dL, ΑpoA-I <120 mg/dL και ΑpoB-100 >130 mg/dL
Γ. Χοληστερόλη: <200 mg/dL Τριγλυκερίδια: 200-500 mg/dL	Μέσος δείκτης επικινδυνότητας
Δ. Χοληστερόλη: 200-300 mg/dL Τριγλυκερίδια: 200-500 mg/dL	Υψηλός δείκτης επικινδυνότητας
E. Χοληστερόλη: >300 mg/dL και/ή Τριγλυκερίδια: >500 mg/dL	Πολύ υψηλός δείκτης επικινδυνότητας

Πίνακας 7. Απλοποιημένη εκτίμηση του δείκτη επικινδυνότητας βάσει των επιπέδων χοληστερόλης.

$$\text{Δείκτης} = \frac{\text{HDL-χοληστερόλη} \times 100}{\text{Χοληστερόλη}}$$

Δείκτης	Άνδρες	Γυναίκες
Πολύ υψηλός	<7	<12
Υψηλός	7-15	12-18
Μέσος	15-25	18-27
Χαμηλός	>25	>27

συγκέντρωση των απολιποπρωτεϊνών στο αίμα επηρεάζεται και γενετικά.¹⁹

α. Υποαλφαλιποπρωτεϊναιμίες-Νόσος του Tangier. Οι ασθενείς με τη νόσο του Tangier παρουσιάζουν χαμηλές τιμές ApoA-I στο πλάσμα. Μόνο ίχνη HDL ανιχνεύονται στο πλάσμα, η LDL-χοληστερόλη βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα και οι εστέρες της χοληστερόλης συσσωρεύονται στα μακροφάγα κύτταρα. Η νόσος εκδηλώνεται με νευρολογικές διαταραχές και τα εργαστηριακά ευρήματα αποκαλύπτουν θετικό δείκτη επικινδυνότητας για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων. Στη σπάνια αυτή νόσο παρατηρείται μείωση της ApoA-I στο 50%. Η ApoA-I παρουσιάζει κι άλλες ανωμαλίες, προερχόμενες είτε από μεταλλάξεις, είτε από μεμονωμένες ελλείψεις του γονιδίου της, είτε σε συνδυασμό με

Πίνακας 8. Απλοποιημένη εκτίμηση του δείκτη επικινδυνότητας βάσει των επιπέδων των απολιποπρωτεϊνών.

ApoB-100 (mg/dL)	Δείκτης επικινδυνότητας
<90	Πολύ ασθενής
90-115	Ασθενής
115-130	Μέτριος
>130	Αυξημένος

ApoA-I (mg/dL)	Δείκτης επικινδυνότητας
>160	Πολύ ασθενής
160-135	Ασθενής
135-110	Μέτριος
<110	Αυξημένος

την ApoC-III, οι γονιδιακές θέσεις των οποίων γειτνιάζουν στο χρωμόσωμα 11. Η έκφραση αυτών των ανωμαλιών είναι μεταβλητή και ενίοτε συνδέεται με έντονα παθολογικές καρδιαγγειακές καταστάσεις.²⁰

Οι υποαλφαλιποπρωτεϊναιμίες εκδηλώνονται είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλες δυσλιποπρωτεϊναιμίες σε ασθενείς με πρόωρη στεφανιαία αθηρωματική πλάκα. Μια πρόσφατη μελέτη σε άτομα που παρουσιάζουν πρόωμη αθηρωματώδη πλάκα (διαπιστωμένη με αγγειογραφία) έδειξε ότι το 54% παρουσίαζε οικογενή δυσλιποπρωτεϊναιμία και, μεταξύ αυτών, το 31% εμφάνιζε υποαλφαλιποπρωτεϊναιμία.

Πίνακας 9. Κλινική ταξινόμηση υπερλιποπρωτεϊναιμιών.

Τύπος	Εμφάνιση ορού	Περιεκτικότητα λιπιδίων		Ηλεκτροφόρηση	Περιεκτικότητα λιποπρωτεϊνών		Περιεκτικότητα σε απολιποπρωτεΐνες	Παρουσία ApoB
		Χοληστερόλη	Τριγλυκερίδια		Φυγοκέντρωση	Πυκνότητα		
I	Χυλώδες υπερκείμενο, υπόλοιπο διαυγές	Φυσιολογική	↑↑↑	Χυλομικρά	Χυλομικρά	d<0,94	A-I, -II, B ↓	B-100, -48
IIa	Διαυγής	↑↑↑	Φυσιολογική	Βήτα	LDL	1,019<d<1,063 63	B ↓	B-100
IIb	Διαυγής ή και θολερός	↑↑↑	↑↑	Βήτα + προ-βήτα	LDL + VLDL	1,019<d<1,063 3 d<1,006	A ↓, C-II ↓ B ↑	B-100
III	Θολερός και χυλώδης	↑↑	↑↑↑	Βήτα	IDL	1,006<d<1,019	E, C ↑	B-100, -48
IV	Θολερός ομογενής	↑	↑↑↑	Προ-βήτα	VLDL	d<1,006	C-II/C-III ↓	B-100
V	Θολερός και χυλώδης	↑	↑↑↑	Χυλομικρά + προ-βήτα	Χυλομικρά + VLDL	d<0,94 d<1,006	C ↑ C-II/C-III ↓	B-100, -48
Υπερ-HDL	Διαυγής	Φυσιολογική ή ↑	Φυσιολογική	Άλφα	HDL	d>1,063	A-I, -II ↑	

Ορισμένες κληρονομικές παθήσεις, όπως η πρόωρη στεφανιαία αθηρωματική πλάκα, χαρακτηρίζονται από μείωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης πρωτοπαθούς προέλευσης, που οφείλεται σε πλήρη έλλειψη του ενζύμου LCAT ή και μείωση των επιπέδων της ApoA-I. Αντίθετα, η μείωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης, που οφείλεται είτε σε ορισμένες ανώμαλες μορφές της ApoA-I από μετάλλαξη ενός αμινοξέος, είτε στον έντονο καταβολισμό των HDL, δεν συνδέεται με την υπερβολική ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας. Η ολική έλλειψη της LCAT μεταφράζεται σε απουσία εστεροποίησης της χοληστερόλης και έχει ως συνέπεια τη δημιουργία άτυπων μορφών HDL, καθώς και την αύξηση των επιπέδων των κυλομικρών και των VLDL, των οποίων ο μεταβολισμός διαταράσσεται από την άτυπη σύσταση των HDL. Η έλλειψη της ApoA-I συνοδεύεται με μείωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης και με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης.

Για την αντιμετώπιση των υποαλφαλιποπρωτεϊνών, εκτός της φαρμακευτικής αγωγής, απαιτείται έλεγχος της παχυσαρκίας, του καπνίσματος, της λήψης αλκοόλης, καθώς και σωστή σωματική άσκηση. Για την πρόληψη στεφανιαίων νοσημάτων σε άτομα που παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης ή άλλους δείκτες επικινδυνότητας, η θεραπεία συνίσταται στην προσπάθεια διατήρησης των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης <130 mg/dL και της HDL-χοληστερόλης >35 mg/dL για τους άνδρες και >45 mg/dL για τις γυναίκες. Οι υποαλφαλιποπρωτεϊναιμίες αναπτύσσονται συχνά στις περιπτώσεις των υπερτριγλυκεριδαιμιών. Η αύξηση των επιπέδων των VLDL συνδέεται με μείωση των επιπέδων των HDL και αντίστροφα. Οι πρωτοπαθείς υποαλφαλιποπρωτεϊναιμίες παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και η θεραπευτική αντιμετώπισή τους είναι δύσκολη.

Οι φαρμακευτικές ουσίες που προκαλούν αύξηση των επιπέδων HDL-χοληστερόλης δρουν με διάφορους μηχανισμούς. Μπορούν να διεγείρουν τη βιοσύνθεση της ApoA-I, όπως στην περίπτωση της γεμφιβροζιλής ή της χολεστυραμίνης και, επίσης, μπορούν να διεγείρουν τη λιπόλυση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν μεγάλες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων ενεργοποιώντας την LPL, όπως στην περίπτωση των φιμπρατών, κατευθύνοντας το μεταβολισμό των HDL, με αποτέλεσμα (α) ενεργοποίηση της μεταφοράς των επιφανειακών απολιποπρωτεϊνών, της ελεύθερης χοληστερόλης και των φωσφολιπιδίων από τα σωματίδια των κυλομικρών, των VLDL και των IDL προς τις HDL και (β) μείωση της ποσότητας των VLDL, λόγω μείωσης του χρόνου ημιζωής, με

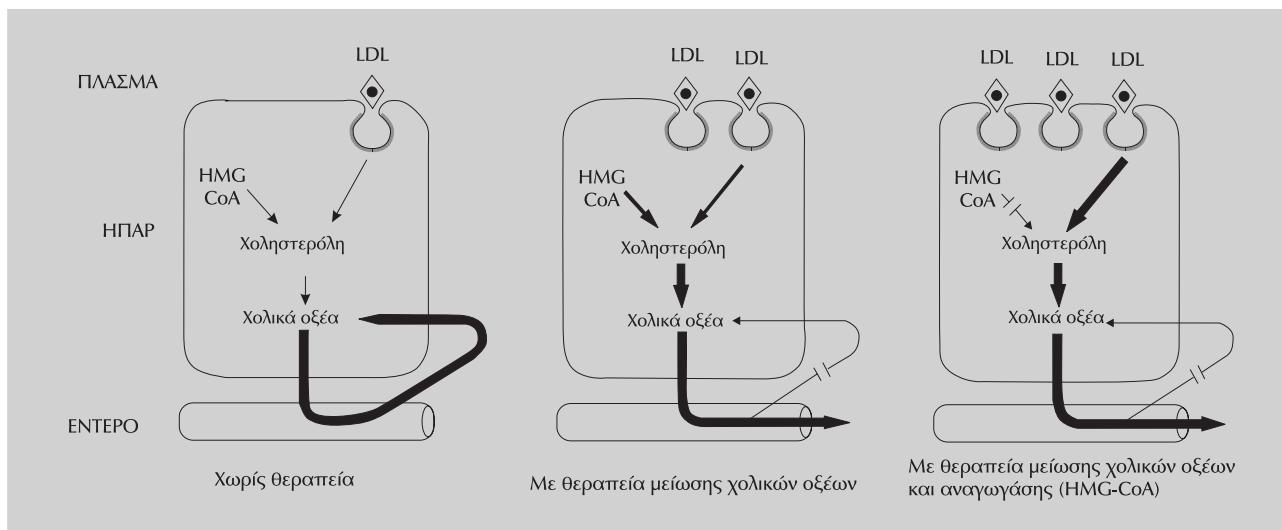
συνέπεια αντίστοιχη μείωση της μεταφοράς της εστεροποιημένης χοληστερόλης από τις HDL προς τις VLDL. Τέλος, υπάρχουν μόρια που προκαλούν αύξηση των επιπέδων των HDL διαμέσου της μείωσης του καταβολισμού τους, όπως στην περίπτωση του νικοτινικού οξέος.

Στις περιπτώσεις όπου συνυπάρχει υποαλφαλιποπρωτεϊναιμία και υπερχοληστερολαιμία, επιβάλλεται συνδυασμός νικοτινικού οξέος ή γεμφιβροζιλής και αναστολέα του ενζύμου αναγωγής του HMG-CoA. Το ένζυμο αυτό ρυθμίζει την ταχύτητα σύνθεσης της χοληστερόλης. Οι αναστολείς του ενζύμου, όπως λοβαστατίνη, πραβαστατίνη και σιμβαστατίνη, δρουν ανταγωνιστικά και μειώνουν τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης κυρίως στα ηπατοκύτταρα, με αποτέλεσμα αύξηση του αριθμού των υποδοχέων των LDL στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων, μείωση των επιπέδων LDL στο αίμα και, συνεπώς, μείωση της LDL-χοληστερόλης (εικ. 3). Τα μόρια αυτά έχουν επίσης την τάση ν' αυξάνουν ελαφρά τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης με κάποιον άγνωστο μηχανισμό.

β. Υποβηταλιποπρωτεϊναιμίες. Οι ασθενείς με ετερόζυγη υποβηταλιποπρωτεϊναιμία έχουν μειωμένα επίπεδα VLDL, LDL και ApoB στο 50% των φυσιολογικών. Στις περιπτώσεις αυτές, για ν' αποφευχθούν νευρολογικές διαταραχές, επιβάλλεται η χορήγηση βιταμινών Α και Ε.

Οι ασθενείς με ομόζυγη υποβηταλιποπρωτεϊναιμία έχουν πολύ μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και ApoB-48, αλλά όχι ApoB-100. Στις περιπτώσεις αυτές συνυπάρχει διανοητική καθυστέρηση και έλλειψη βιταμίνης Ε. Οι ασθενείς δεν πάσχουν ποτέ από αθηροσκλήρυνση, αλλά από βαριές νευρολογικές διαταραχές, λόγω της μεγάλης έλλειψης χοληστερόλης, που οδηγεί στη δυσλειτουργία των κυτταρικών μεμβρανών. Οι ασθενείς που δεν συνθέτουν χοληστερόλη και παρουσιάζουν παντελή έλλειψή της, δεν μπορούν να σχηματίσουν κυλομικρά, VLDL και LDL στο πλάσμα και αναπτύσσουν βαριές νευρολογικές διαταραχές. Οι διαταραχές, πάντως, είναι πολύ σπάνιες.

γ. Υπερβηταλιποπρωτεϊναιμίες. Χαρακτηρίζονται από αύξηση των ApoB σε συνδυασμό με φυσιολογικά ή υποφυσιολογικά επίπεδα LDL-χοληστερόλης και ταυτόχρονη αύξηση των τριγλυκεριδίων. Η ανωμαλία αυτή συνδέεται στενά με καρδιαγγειακές διαταραχές και η συχνότητά της στον πληθυσμό είναι πολύ μεγάλη. Παράγεται αύξηση των LDL και μείωση των HDL και της ApoA-I. Η αύξηση των LDL είναι δευτερογενής και προέρχεται από την αύξηση των VLDL και των ApoB. Όταν τα επίπεδα των LDL είναι αρκετά αυξημένα, παρουσιάζεται παράλληλη αύξηση της χοληστερόλης και



Εικόνα 3. Θεραπευτική αντιμετώπιση των υπερχοληστερολαιμιών. Επιτυγχάνεται με παράλληλη χορήγηση της ρητίνης χολεστουραμίνη, που προσδένει τα χολικά οξέα, και του αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης σε ετεροζυγώτες-φορείς οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.⁸

των τριγλυκεριδίων. Στην περίπτωση που υπάρχουν φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, η διαταραχή εντοπίζεται στο επίπεδο των ApoB-48 και B-100. Το πηλίκο της LDL-χοληστερόλης/ApoB-100, που φυσιολογικά κυμαίνεται από 1,3–1,6, είναι <1,3 και οι εστέρες της LDL-χοληστερόλης βρίσκονται σε επίπεδα χαμηλότερα των φυσιολογικών.

3.2.2. Πρωτοπαθείς υπερλιπιδαιμίες

α. Υπερτριγλυκεριδαιμίες. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν έλλειψη λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) ή ApoC-III, που δρα ως ενεργοποιητής της LPL, δεν μπορούν ν’ αποικοδομήσουν τα κυλομικρά και αναπτύσσουν βαριές υπερτριγλυκεριδαιμίες τύπου I, που οδηγούν σε παγκρεατίτιδες, λιπιδαιμική αμφιβληστροειδοπάθεια και ξανθώματα (τύπος I). Συχνά υπάρχει μεγάλη αύξηση των τριγλυκεριδίων (>1000 mg/dL), χωρίς να υφίσταται έλλειψη του ενζύμου της LPL. Υπάρχει δυσκολία στην αποικοδόμηση των κυλομικρών και των VLDL. Γενικά, η υπερτριγλυκεριδαιμία οφείλεται αφενός σε υπερπαραγωγή των κυλομικρών και αφετέρου σε μειωμένη αποδόμησή τους, μαζί με μειωμένη αποδόμηση των VLDL. Η ανωμαλία αυτή είναι πιθανό να συνδέεται με αγγειακές διαταραχές.²¹

β. Οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία (νόσος πλατιάς β-ζώνης). Οι ασθενείς έχουν την ικανότητα να συνθέτουν τα κυλομικρά και τις VLDL, ενώ παρουσιάζουν ταυτόχρονα δυσκολία στην αποικοδόμησή τους στο ήπαρ, συσσωρεύουν τις πλούσιες σε χοληστερόλη VLDL στο ήπαρ, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν οζώδη ξανθώματα

και να παρουσιάζουν σε μεγάλη συχνότητα καρδιαγγειακές διαταραχές.

γ. Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία. Είναι συχνότερη από τις προηγούμενες ανωμαλίες και παρατηρείται στο 5% των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα και στο 1% του γενικού πληθυσμού. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη σύνθεση των τριγλυκεριδίων και των VLDL, χωρίς παράλληλη αύξηση των ApoB.²²

δ. Μικτή οικογενής υπερλιποπρωτεϊναιμία. Το 10% των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα εμφανίζουν αυτή την ανωμαλία, που χαρακτηρίζεται από την αυξημένη σύνθεση των VLDL ή και των LDL, της ApoB-100, των τριγλυκεριδίων, της LDL-χοληστερόλης, της ApoB και τη μείωση της HDL-χοληστερόλης και της ApoA-I. Η αθηρογόνος δυναμική αυτής της διαταραχής είναι πολύ υψηλή.^{22,23}

ε. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία είναι λιγότερο συχνή από τη μικτή οικογενή υπερλιποπρωτεϊναιμία και εμφανίζεται στο 3% των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα. Χαρακτηρίζεται μόνο από αύξηση των LDL και συνδέεται συχνά με έλλειψη των υποδοχέων ApoB και ApoE των LDL.

Στην ομόζυγη μορφή, η υπερχοληστερολαιμία τύπου Πα χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, τετραπλάσια περίπου των φυσιολογικών, καθώς και από πολύ αυξημένα επίπεδα ApoB. Οι καρδιαγγειακές διαταραχές εμφανίζονται συχνά πριν από την ηλικία των 20 ετών. Στις περιπτώσεις αυτές, η έλλειψη των υποδοχέων των LDL είναι ολική.²²

Στην ετερόζυγη μορφή, τα επίπεδα της χοληστερόλης είναι περίπου διπλάσια των φυσιολογικών και τα επίπεδα των ApoB ελαφρώς αυξημένα. Οι ασθενείς αυτοί διαθέτουν το 50% των υποδοχέων των LDL και αναπτύσσουν συχνά καρδιαγγειακά νοσήματα στην ηλικία των 40 ετών.

3.2.3. Δευτεροπαθείς υπερλιπιδαιμίες

Εκτός των γενετικών διαταραχών, οι υπερλιπιδαιμίες εμφανίζονται και ως δευτερογενείς επιπλοκές πολλών νοσημάτων, όπως του διαβήτη, της ουρικής αρθρίτιδας, του υποθυρεοειδισμού, του νεφρωσικού συνδρόμου, της νεφρικής ανεπάρκειας και της χολόστασης, καθώς και της χορήγησης φαρμάκων, όπως των κορτικοειδών, των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και των αντιυπερτασικών.

Οι δευτεροπαθείς υπερλιποπρωτεϊναιμίες οφείλονται είτε στην αύξηση της σύνθεσης των λιποπρωτεϊνών, είτε σε διαταραχές στην αποικοδόμησή τους, είτε στην παρουσία παθολογικών πρωτεϊνών.

α. Διαβήτης. Η ινσουλίνη είναι ο σημαντικότερος ρυθμιστής του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών. Ενεργοποιεί την LPL στην κατεύθυνση της ενδοκυτταρικής λιπογένεσης, αναστέλλοντας παράλληλα τη λιπόλυση. Η έλλειψη ινσουλίνης στο διαβήτη, εάν δεν είναι ελεγχόμενη, οδηγεί στην αύξηση των κυκλοφορούντων VLDL και στην παράταση του χρόνου παραμονής των κυλομικών στην κυκλοφορία, με αποτέλεσμα την αύξηση των τριγλυκεριδίων στο αίμα.

Στις περιπτώσεις ανεπαρκούς ελέγχου του διαβήτη, αναπτύσσεται συχνά έντονη μεταβολική οξέωση, με συνέπεια τη μείωση των VLDL, λόγω της μειωμένης πρωτεϊνικής τους σύνθεσης στο ήπαρ. Στους ινσουλινοεξαρτούμενους διαβητικούς διαπιστώνεται, κατά συνέπεια, διαφοροποίηση του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Τα σωματίδια των VLDL, LDL και HDL εμπλουτίζονται με τριγλυκερίδια και ο λόγος ολικής χοληστερόλης/ApoB-100 των LDL μειώνεται, με αποτέλεσμα τα διαφοροποιημένα σωματίδια των LDL να χάνουν την ικανότητα σύνδεσής τους στους ειδικούς υποδοχείς. Η εξέλιξη αυτή ερμηνεύει μερικά την αθηρογόνο δυναμική του ελεγχόμενου διαβήτη.

Μερικές φορές διαπιστώνεται ήπια αύξηση της HDL-χοληστερόλης, που οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης λόγω ενεργοποίησης της LPL. Εάν ο διαβήτης αυτός συνδυαστεί και με διαβητική νεφροπάθεια, η ApoB-100 θα είναι πολύ αυξημένη και ο βαθμός επικινδυνότητας για καρδιαγγειακά νοσήματα θα είναι υπερβολικά υψηλός.^{24,25}

Στους μη ινσουλινοεξαρτούμενους διαβητικούς που υποβάλλονται σε δίαιτα και φαρμακευτική αγωγή, τα επίπεδα της ινσουλίνης είναι περισσότερο αυξημένα στην πυλαία κυκλοφορία και οι μεταβολικές διαταραχές επηρεάζουν κυρίως τις λειτουργίες του ήπατος. Ο ηπατικός υπερινσουλινισμός προκαλεί υπερπαραγωγή VLDL και τριγλυκεριδίων, ενώ η έλλειψη ινσουλίνης περιφερικά παρεμποδίζει την αποικοδόμησή τους. Τα σωματίδια των VLDL, που είναι συνδεδεμένα με τις ApoC και ApoE, αποικοδομούνται δυσκολότερα, με αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση των επιπέδων των LDL. Η ApoB-100 αυτών των LDL, διαφοροποιημένη σε γλυκοζυλιωμένη μορφή και εμπλουτισμένη με μόρια λυσίνης, δεσμεύεται δυσκολότερα στους υποδοχείς των LDL, παρατείνοντας την παρουσία τους στην κυκλοφορία. Παρατηρείται επίσης μείωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης, κυρίως του κλάσματος HDL₂.

Στους μη ινσουλινο-εξαρτούμενους διαβητικούς τύπου II παρατηρούνται διαταραχές που επηρεάζουν τα σωματίδια των VLDL. Συγκεκριμένα, διαπιστώνεται αύξηση της ApoB-100 στην κυκλοφορία, χωρίς ν' αυξάνουν τα επίπεδα των LDL. Αντίθετα τα επίπεδα της ApoA-I και της HDL-χοληστερόλης μειώνονται.^{25,26}

β. Ουρική αρθρίτιδα. Η νόσος αυτή χαρακτηρίζεται από αύξηση της χοληστερόλης, της ApoB-100 και των τριγλυκεριδίων, καθώς και από μείωση της ApoA-I.

γ. Πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς αδένου εμπλέκονται ευρέως στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Συμμετέχουν στη ρύθμιση της βιοσύνθεσης του αναγωγικού ενζύμου HMG-CoA, το οποίο ρυθμίζει τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης, αυξάνουν το ρυθμό αποικοδόμησης του μορίου της χοληστερόλης σε χολικά άλατα και συμμετέχουν στη λιπολυτική δράση των κατεχολαμινών και της γλυκαγόνης σ' ενδοκυτταρικό επίπεδο. Η έλλειψη των ορμονών αυτών οδηγεί σε μείωση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης και επιβράδυνση της αποικοδόμησής της, προκαλώντας υπερχοληστερολαιμία και αύξηση της ApoB-100. Συχνά υπάρχει μόνο υπερχοληστερολαιμία, ενίοτε όμως συνδυάζεται και με υπερτριγλυκεριδαιμία, κυρίως όταν ο υποθυρεοειδισμός είναι δευτεροπαθής σε ανεπάρκεια της υπόφυσης. Η αποκατάσταση του υποθυρεοειδισμού μέσω ορμονικής θεραπείας οδηγεί στη διόρθωση των λιπιδικών διαταραχών.

δ. Χρονία νεφρική ανεπάρκεια. Συνδυάζεται συχνά με λιπιδικές ανωμαλίες. Οι διαταραχές είναι δευτεροπαθείς, οφειλόμενες συχνά σε πρωτοπαθή υπερινσουλινισμό. Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρείται αύξηση της σύνθεσης των VLDL, υπερτριγλυκεριδαιμία, μικρή αύ-

ξηση της χοληστερόλης, καθώς και μεγάλη αύξηση της ApoB-100. Παράλληλα, διαπιστώνεται μείωση των HDL και της ApoA-I.

ε. Νεφρωσικό σύνδρομο. Η υπερτριγλυκεριδαιμία σε συνδυασμό με την υπερχοληστερολαιμία είναι η αιτία των συχνών ισχαιμικών επεισοδίων. Η διόρθωση της παρατηρούμενης υπολευκωματιναιμίας θα ήταν δυνατό να επαναφέρει σε φυσιολογικά επίπεδα το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Στο νεφρωσικό σύνδρομο παρατηρείται συχνά αύξηση των επιπέδων των ApoC-II, καθώς και των ApoA-I, A-II και HDL. Η αύξηση των HDL, σε συνδυασμό με την αύξηση των LDL, στο νεφρωσικό σύνδρομο είναι το αποτέλεσμα της έντονης ηπατικής σύνθεσης των λιποπρωτεϊνών.

στ. Ηπατικά νοσήματα. Στην οξεία ηπατική χολόσταση υπάρχει συχνά σαφής υπερτριγλυκεριδαιμία, η οποία προκαλείται από παροδική έλλειψη της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης και συνοδεύεται από ήπια υπερχοληστερολαιμία. Διαταράσσεται η βιοσύνθεση των ApoA-I και -II κατά τη διάρκεια της νόσου και οι διαφορετικές τάξεις των λιποπρωτεϊνών, με μείωση ή εξαφάνιση των HDL στην ηλεκτροφόρηση και ενοποίηση, μεταπίπτουν σε ένα ενιαίο ηλεκτροφορητικό κλάσμα των βήτα και προ-βήτα λιποπρωτεϊνών. Στη χρόνια ηπατίτιδα, οι διαφοροποιήσεις των λιποπρωτεϊνών του ορού είναι συνάρτηση της έντασης της φλεγμονής. Στη φάση της έξαρσης, η εικόνα είναι παρόμοια με αυτή της οξείας ηπατίτιδας, ενώ στα μεσοδιαστήματα οι διαφοροποιήσεις δεν είναι ανιχνεύσιμες. Στην ενδο- ή εξω-ηπατική χολόσταση, ανεξάρτητα από την προέλευσή της, διαπιστώνεται υπερχοληστερολαιμία και αύξηση των φωσφολιπιδίων, που προέρχονται από το σχηματισμό μιας παθολογικής λιποπρωτεΐνης, της LpX, η οποία είναι χαρακτηριστική στη χολόσταση. Η LpX είναι μια β-λιποπρωτεΐνη, που περιέχει χαμηλά (6%) ποσοστά πρωτεϊνών, το 40% των οποίων αποτελείται από λευκωματίνη. Το λιπιδικό μέρος περιέχει αυξημένα ποσοστά φωσφολιπιδίων και εστέρων χοληστερόλης.

3.2.4. Διαταραχές που συνδέονται με διατροφικές συνήθειες

Οι μεταβολές στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και των λιπιδίων μπορούν να προκληθούν από διάφορες συνήθειες, όπως η κατανάλωση αλκοόλης, το κάπνισμα και η μη ισορροπημένη διατροφή.

α. Κατανάλωση αλκοόλης. Η αλκοόλη επιδρά ποικιλοτρόπως στις διάφορες καρδιοπάθειες. Οι απόψεις για τη σχέση μεταξύ αλκοόλης και αθηροσκληρώσεως είναι αντικρουόμενες. Τ' αποτελέσματα των μελετών συγκλίνουν

στο ότι η ελεγχόμενη κατανάλωση αλκοόλης συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης αθηρωματικής νόσου, λόγω του προστατευτικού της ρόλου στις HDL. Οι Apo A-I και -II είναι αυξημένες στους αλκοολικούς και στους καταναλωτές μικρών ποσοτήτων αλκοόλης. Ο προστατευτικός ρόλος της αλκοόλης για τους καταναλωτές 25–30 mL καθαρής αιθανόλης ημερησίως, ποσό που αντιστοιχεί σε κατανάλωση 200–250 mL οίνου ή 65–75 mL αλκοολούχων ποτών, οφείλεται κυρίως στην αύξηση των HDL₃ και δευτερευόντως των HDL₂. Μεγαλύτερη κατανάλωση αλκοόλης αυξάνει κυρίως τις HDL₂, που όμως δεν εμφανίζουν εμφανή προστατευτική δράση.²⁷

Η αλκοόλη ενεργοποιεί τη βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων και στη συνέχεια των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των VLDL. Με την αποικοδόμησή τους υπάρχει υπερπαραγωγή HDL₃ και ακολούθως συσσώρευση των HDL₂ στο ήπαρ και το αίμα. Στους αλκοολικούς έχουν διαπιστωθεί σταθερά αυξημένες συγκεντρώσεις ApoA-I και -II στα σωματίδια των HDL₂, ενώ αυξημένα επίπεδα των ApoA-I και -II στα σωματίδια των HDL₃ έχουν βρεθεί μόνο σ' εκείνους τους αλκοολικούς που οι ηπατικές τους λειτουργίες δεν έχουν επηρεαστεί.²⁸ Τα υψηλότερα επίπεδα των ApoA-I έχουν διαπιστωθεί σε αλκοολικούς με στεατόρροια χωρίς την παρουσία ινώδους ιστού. Σε αλκοολικούς με κίρρωση του ήπατος, η σύνθεση λιποπρωτεϊνών είναι πολύ μειωμένη, με τα επίπεδα των ApoA-I, -II και ApoB να τείνουν προς μηδενισμό. Στους αλκοολικούς διαπιστώνεται επίσης μείωση της δραστηριότητας της LPL, με συχνή συνέπεια την αύξηση της υπερτριγλυκεριδαιμίας, ενώ παραμένει σταθερή η δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης.²⁹

β. Κάπνισμα. Ο ρόλος του καπνίσματος στην αθηρογένεση έχει καταδειχθεί από πολλές επιδημιολογικές μελέτες. Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες επιδείνωσης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών, μαζί με την υπερχοληστερολαιμία και την υπέρταση. Ο καπνός, διαμέσου της υποξίας και του οξειδίου του αζώτου, καταστρέφει το αγγειακό ενδοθήλιο, διαφοροποιεί τους παράγοντες πήξης του αίματος και, σε συνδυασμό με την υπερχοληστερολαιμία, επιβαρύνει σημαντικά τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες καταγράφουν σύνθετη σχέση μεταξύ καπνίσματος, λιποπρωτεϊνών και χοληστερόλης. Στις περισσότερες έρευνες διαπιστώθηκε αύξηση της LDL-χοληστερόλης και των ApoB με το κάπνισμα. Σ' όλες τις έρευνες έχει αποδειχθεί αρνητική αντιστοιχία μεταξύ του καπνίσματος και των επιπέδων HDL-χοληστερόλης και ApoA-I, ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας, ορμονικής

προστασίας ή κατανάλωσης αλκοόλης. Η μείωση της HDL-χοληστερόλης αφορά κυρίως τις HDL₂, οι οποίες μετασχηματίζονται γρήγορα σε HDL₃. Η έκθεση μη καπνιστών σε καπνό μειώνει τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης. Έχει διαπιστωθεί ότι τα παιδιά γονέων καπνιστών έχουν επίπεδα HDL-χοληστερόλης κατώτερα από τα αντίστοιχα των παιδιών με γονείς μη καπνιστές. Η μείωση αυτή είναι ανάλογη του χρόνου της παθητικής έκθεσης στο κάπνισμα. Η διακοπή του καπνίσματος προκαλεί άμεσα αύξηση των επιπέδων HDL-χοληστερόλης και ApoA-I. Τα καταστρεπτικά αποτελέσματα του καπνού εμφανίζονται εντονότερα στο γυναικείο πληθυσμό.

γ. Διατροφικές συνήθειες. Το 30% των παχύσαρκων ατόμων έχει υπερλιποπρωτεϊναιμία. Στις περισσότερες περιπτώσεις διαπιστώνεται υπερτριγλυκεριδαιμία με αυξημένα επίπεδα VLDL, ολικής χοληστερόλης και ApoB και μειωμένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης και ApoA-I.

Μελέτες έδειξαν ότι 2,5 kg περίσσεια βάρους για 8 χρόνια επιφέρει αύξηση των επιπέδων ολικής και LDL-χοληστερόλης και μείωση της HDL-χοληστερόλης του ατόμου κατά 5%. Η απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης βραχυπρόθεσμα (15 ημέρες), αλλά μεσοπρόθεσμα (9 μήνες) τα επίπεδα αυτά αυξάνουν.

Οι ενδεχόμενες μεταβολές των επιπέδων των λιποπρωτεϊνών σε σχέση με την ποσότητα των λιπιδίων που καταναλώνονται δεν είναι προβλέψιμες. Τα λιπίδια της διατροφής περιέχουν διάφορους τύπους λιπαρών οξέων, όπως τα κορεσμένα λιπαρά οξέα λανυρικό, μυριστικό, παλμιτικό και στεατικό. Περιέχουν επίσης πολυακόρεστα λιπαρά οξέα της σειράς ν-6, όπως το λινολεϊκό, καθώς και μονοακόρεστα, όπως το ολεϊκό. Η κυριότερη πηγή του λινολεϊκού οξέος είναι τα φυτικά έλαια, όπως της σόγιας, του καλαμποκιού και του ηλιόσπορου, ενώ φυτικά έλαια που περιέχουν μεγάλες ποσότητες ολεϊκού οξέος είναι κυρίως το ελαιόλαδο και το φυσικέλαιο. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα ζωικής προέλευσης είναι τα λιπίδια της διατροφής με τη μεγαλύτερη επίδραση στην αύξηση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης.

Η πτωχή διατροφή σε λιπίδια, που εφαρμόζεται για τη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης, μπορεί επίσης να προκαλέσει μείωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης. Στην περίπτωση αυτή, παρατηρείται πτώση των επιπέδων ApoB-100 και ApoA-I, λόγω της μειωμένης βιοσύνθεσης και του αυξημένου καταβολισμού των πρωτεϊνών αυτών. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το λινολεϊκό οξύ, προκαλούν μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα, κυ-

ρίως το ολεϊκό και το λινολεϊκό, επιδρούν στο μεταβολισμό των LDL, αυξάνοντας τη δραστηριότητα και την εξειδίκευση των υποδοχέων των LDL. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα της σειράς του λινολεϊκού, όταν βρίσκονται σε στερεοϊσομερή μορφή (trans), δρουν με τρόπο ανάλογο των κορεσμένων λιπαρών οξέων, προκαλώντας αύξηση της ολικής και της LDL-χοληστερόλης και έντονη μείωση της HDL-χοληστερόλης. Μεταξύ των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, το ολεϊκό είναι ποσοτικά ο βασικότερος διατροφικός παράγοντας, περιέχεται σε μεγάλες ποσότητες στο ελαιόλαδο και, όπως δείχνουν τα συμπεράσματα πολλών μελετών, μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης και αυξάνει τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης και της ApoA-I.³⁰

Οι διατροφικές συνήθειες αποτελούν σημαντικό παράγοντα ρύθμισης της λιποπρωτεϊνικής ισορροπίας, η χοληστερόλη όμως της τροφής δεν συνδέεται άμεσα με τα επίπεδά της στην κυκλοφορία. Η φυτική διατροφή μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης, ApoB και ApoA-I στο αίμα, συγκριτικά με τη συνήθη Ευρωπαϊκή δίαιτα.

δ. Φυσική άσκηση. Η έντονη φυσική άσκηση έχει σημαντική επίδραση στα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης στο αίμα. Πράγματι, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης, της τάξης των 20–30%, και μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και των VLDL. Η αύξηση αυτή της HDL-χοληστερόλης αφορά κυρίως τις HDL₃ σε ασκούμενα άτομα και τις HDL₂ σε συστηματικά ασκούμενα άτομα. Η φυσική άσκηση προκαλεί αύξηση των επιπέδων ApoA-I και ApoA-II. Στα υπέρβαρα άτομα, η φυσική άσκηση προκαλεί επίσης αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης, αλλά δεν είναι γνωστό αν η αύξηση αυτή προέρχεται από τη φυσική άσκηση ή από την απώλεια βάρους, που αυτή προκαλεί.

Έρευνες που έγιναν σε δύο ομάδες παχύσαρκων ατόμων, από τις οποίες η μία ακολούθησε ένα πρόγραμμα φυσικής άσκησης κι η άλλη ένα πρόγραμμα δίαιτας με χαμηλά λιπαρά, αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα HDL-χοληστερόλης και LDL-χοληστερόλης ήταν παρόμοια.

4. ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ (a)

4.1. Δομή

Η λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)] περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Berg το 1963.¹⁶ Έχει παρόμοια δομή μ' αυτή των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) και φέρει μία επιπλέον γλυκοπρωτεΐνη, την απολιποπρωτεΐνη a [Apo(a)], που συνδέεται με την ApoB-100 με έναν ή περισσότερους δισουλφιδικούς δεσμούς.³¹

Το μέγεθος της Lp(a) εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, που οφείλεται στην τεράστια ετερογένεια της Apo(a), με 30 περίπου ισομορφές μοριακού βάρους από 200–800 kDa. Η ετερογένεια της Apo(a) οφείλεται σε σειρά επαναλήψεων (11–52) της μεταγραφόμενης και μεταφραζόμενης περιοχής του γονιδίου της, που κωδικοποιεί την αμινοξική αλληλουχία «Kringle»-IV. Το γονίδιο Apo(a) έχει χαρτογραφηθεί στη ζώνη q27 του βου χρωμοσώματος του ανθρώπου.

Έχουν καταγραφεί 34 αλληλόμορφα του γονιδίου Apo(a), που ελέγχουν τα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα. Τα εξώνια του γονιδίου Apo(a), που κωδικοποιούν τα «Kringle»-IV και -V, παρουσιάζουν μεγάλη ομολογία με τα αντίστοιχα εξώνια του γονιδίου του πλασμινογόνου. Παρά την ομοιότητα όμως αυτή και σε αντίθεση με το μόριο του πλασμινογόνου, η καρβοξυλική περιοχή του μορίου της Apo(a) δεν παρουσιάζει πρωτεολυτική δραστηριότητα.

4.2. Φυσιοπαθολογικές μεταβολές

Πληθυσμιακές μελέτες κατέγραψαν μεγάλη διασπορά των επιπέδων Lp(a) στο πλάσμα, με σαφή εθνολογική κατανομή, από 10–2000 mg/L. Η Καυκάσια φυλή δεν ακολουθεί τον κανόνα της κανονικής κατανομής,³² ενώ η μαύρη φυλή ακολουθεί σχεδόν κανονική κατανομή, με μέση τιμή συγκεντρώσεων Lp(a) 2–3 φορές μεγαλύτερη της μέσης τιμής της στη λευκή φυλή.

Η Lp(a) θεωρείται πρωτεΐνη οξείας φάσης, όπως η α₁-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.³³ Οι συγκεντρώσεις της Lp(a) αυξάνουν συχνά σε διαβητικούς, υποθυρεοειδικούς και πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που παρουσιάζουν μικρολευκωματινουρία³⁴ και μειώνονται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και υπερθυρεοειδισμό. Τέλος, τα επίπεδα της Lp(a) στο πλάσμα δεν επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, τη διατροφή και τη σωματική άσκηση.

4.3. Ποσοτικός προσδιορισμός στο πλάσμα

Ο προσδιορισμός της Lp(a) διενεργείται με ηλεκτροφορητικές και ανοσοχημικές μεθόδους. Στην κλασική ηλεκτροφόρηση αгарόζης, η Lp(a) μετακινείται μεταξύ των β και των προ-β-λιποπρωτεϊνών και είναι ανιχνεύσιμη σε επίπεδα άνω των 300 mg/L. Σε πηκτή πολυακρυλαμίδου ανιχνεύεται μεταξύ VLDL και LDL για συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 200 mg/L.

Ο ανοσοχημικός προσδιορισμός επιτυγχάνεται με ηλεκτροανοσοδιάχυση, ανοσοενζυμολογία (ELISA),

ανοσοφθορισμό (DELFA), ανοσονεφελομετρία και ραδιοανοσομετρία (IRMA).³⁵ Η ετερογένεια του μεγέθους της Lp(a) και η ομοιότητα του μορίου της με το πλασμινογόνο επηρεάζουν την ανοσοδραστικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων, που αναγνωρίζουν τις διάφορες ισομορφές της Apo(a). Τα πολυκλωνικά αντισώματα, αν και αντιδρούν με το πλασμινογόνο χωρίς να δημιουργούν σταθερό σύμπλοκο, δίνουν σταθερότερα αποτελέσματα σε τεχνικές ηλεκτροανοσοδιάχυσης και ανοσονεφελομετρίας συγκριτικά με τα μονοκλωνικά.

Έχει παρατηρηθεί σημαντική διασπορά των προσδιοριζόμενων τιμών μεταξύ των διαφόρων τεχνικών, όπως της ανοσονεφελομετρίας και της ELISA, όπου διαπιστώνεται απόκλιση της τάξης του -21% για τις ισομορφές S₁ και +68% για τις ισομορφές S₄. Μεταξύ ανοσονεφελομετρίας και IRMA διαπιστώνονται ίδιες περίπου αποκλίσεις, όπως -14% για την S₁, -8% για την S₂, +1% για την S₃ και +37% για την S₄ (Number Kringles: S₁=17–19 kDa, S₂=20–22 kDa, S₃=23–25 kDa και S₄=26–30 kDa).

Η καθιέρωση διεθνούς προτύπου συστήματος αναφοράς θα επιτρέψει την εναρμόνιση των προσδιορισμών της Lp(a) μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων.

4.4. Σχέση μεταξύ μεγέθους και επιπέδου Lp(a) στο πλάσμα

Έχει διαπιστωθεί αντίθετη σχέση μεταξύ φαινότυπου και επιπέδων Lp(a) στο πλάσμα. Επιδημιολογικά και πειραματικά δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι υψηλά επίπεδα Lp(a) στο πλάσμα, καθώς και η παρουσία χαμηλού μοριακού βάρους ισομορφών, σχετίζονται άμεσα με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.^{36–38} Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων αυξάνει σε 4,6 με την παρουσία ισομορφών της Lp(a) κάτω των 20 kDa (από 17–19 kDa), ενώ μειώνεται σε 2,08 για ισομορφές από 20–22 kDa. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η επίδραση των φαινότυπων της Lp(a) στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι ανεξάρτητη των τιμών της ολικής και της HDL-χοληστερόλης.

Τέλος, για την καλύτερη εκτίμηση του αθηρωματικού κινδύνου αλλά και του κινδύνου θρομβογένεσης, που έχει σχέση με την Lp(a), είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός του μεγέθους των ισομορφών σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ο προσδιορισμός του μεγέθους των ισομορφών επιτυγχάνεται είτε με τη μελέτη του γονότυπου, είτε, συχνότερα, με τη μελέτη του φαινότυπου. Η μελέτη του φαινότυπου είναι πρακτικά ευκολότερη και πλεονεκτεί

ως προς την εκτίμηση της έκφρασης των αλληλομόρφων.³⁹

4.5. Lp(a) και αθηροσκλήρυνση

Έχει αναφερθεί θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων Lp(a) και της ανάπτυξης καρδιαγγειοπαθειών. Η Lp(a) εμπλέκεται και στην ταχύτερη ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης σε διαβητικούς και πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

4.6. Lp(a) και στεφανιαία αθηροσκλήρυνση

Η διαγνωστική αξία της Lp(a) στην εκδήλωση οξέων ισχαιμικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και στα δύο φύλα διερευνήθηκε πρόσφατα.⁴⁰⁻⁴² Στις περισσότερες μελέτες ανιχνεύθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα Lp(a) σε άρρενες ασθενείς. Αν και τα κριτήρια επιλογής των ασθενών ήταν σχετικά ομοιογενή ως προς την ηλικία, το φύλο και τη βαρύτητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου, πλήθος αναλυτικών προβλημάτων, όπως οι διαφορετικές μεθοδολογίες και η κακή συντήρηση των δειγμάτων, καθιστούν αδύνατο τον άμεσο συσχετισμό του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος με την παρουσία αυξημένων επιπέδων Lp(a). Ο κατ' εκτίμηση σχετικός κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίου επεισοδίου σε συνδυασμό με τ' αυξημένα επίπεδα Lp(a) ανέρχεται σε 2-3.

Ο δείκτης επικινδυνότητας, με βάση δείγματα που συντηρήθηκαν για 15-18 χρόνια στους -80 °C και 8 χρόνια στους -20 °C πριν από τον προσδιορισμό της Lp(a), ήταν μόλις >1 (1,12 και 1,22). Αντίστοιχες μελέτες δειγμάτων, που είχαν συντηρηθεί 5-8 χρόνια στους -20 °C και 14 χρόνια στους -20 °C πριν από τον προσδιορισμό της Lp(a), κατέδειξαν έλλειψη συσχετισμού μεταξύ επιπέδων Lp(a) και αθηροσκλήρυνσης της στεφανιαίας αρτηρίας. Βρέθηκε ότι μακροχρόνια συντήρηση των ορών στους -20 °C αλλοιώνει τα επίπεδα Lp(a) και κυρίως τις ισομορφές χαμηλού μοριακού βάρους, που είναι ιδιαίτερα αυξημένες σε ασθενείς με στεφανιαία αθηροσκλήρυνση. Όταν μελετήθηκαν πρόσφατα δείγματα, της ίδιας ημέρας, διαπιστώθηκαν μεγάλες διαφορές σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές στις συγκεκριμένες Lp(a) ασθενών και σαφής συσχετισμός μεταξύ των επιπέδων Lp(a) και του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος και ο σχετικός δείκτης επικινδυνότητας προσδιορίστηκε στο 5,3. Η συσχέτιση της Lp(a) με τα καρδιαγγειακά νοσήματα οφείλεται στην ομολογία της με το πλασμινογόνο. Η Lp(a) συνδέεται με υποδοχείς πλασμινογόνου και αναστέλλει την ινωδόλυση, δρώντας ανταγωνιστικά. Ορισμένες αντι-οξειδωτικές ουσίες, όπως

η β-καροτένη, σε συνδυασμό με ασπιρίνη, η χρήση της οποίας μειώνει τα επίπεδα Lp(a), μπορεί να μεταβάλλουν την αθηρογόνο δράση της Lp(a) και να οξειδώσουν τα μόριά της, καθώς και αυτά της LDL. Τα οξειδωμένα αυτά μόρια μπορεί στη συνέχεια ν' απορροφηθούν από τα μακροφάγα, δημιουργώντας ιζηματικά κύτταρα στον εσωτερικό βλεννογόνο των αγγείων. Σύμφωνα, λοιπόν, με τις παραπάνω μελέτες, φαίνεται ότι η Lp(a) αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη επικινδυνότητας για την εμφάνιση ισχαιμικών καρδιαγγειακών νοσημάτων σε διαφορετικούς πληθυσμούς αρρένων της Βόρειας Αμερικής, της Ευρώπης, της Αυστραλίας και της Ασίας.^{38,43}

Η διαγνωστική αξία της Lp(a) για την ανάπτυξη στεφανιαίας αθηροσκλήρυνσης σε γυναίκες δεν έχει επαρκώς μελετηθεί και η στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων εξαρτάται από την αναλογία των προεμνηνοπαυσιακών γυναικών της μελέτης.⁴⁴

Πολλές μελέτες δείχνουν επίσης ότι τα υψηλά επίπεδα της Lp(a) συνδέονται με τον κίνδυνο επαναστένωσης της στεφανιαίας μετά από αγγειοπλαστική επέμβαση. Επιπλέον, μεταξύ των διαφόρων λιπιδικών παραμέτρων, όπως χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL-χοληστερόλης, ApoA-I, ApoB, ApoC-II, ApoE και Lp(a), μόνο η Lp(a) παραβίαζε ένα δείκτη επικινδυνότητας επαναστένωσης επτά μήνες μετά την αγγειοπλαστική της στεφανιαίας.

4.7. Σχέση της Lp(a) με άλλους δείκτες επικινδυνότητας

Η συγκέντρωση της Lp(a) είναι κατά μέσο όρο 2-3 φορές υψηλότερη σε άτομα με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε σχέση με άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL ή αυξημένα επίπεδα LDL που δεν οφείλονται σε οικογενή αίτια.

Η επίδραση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στην Lp(a) μεταβάλλεται αισθητά σε συνάρτηση με το είδος της μετάλλαξης του υποδοχέα των LDL. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι η αύξηση της συγκέντρωσης της Lp(a) σε άτομα με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, που έχουν την ίδια Lp(a) ισομορφή, οφείλεται σε αυξημένη ηπατική βιοσύνθεση και όχι σε μειωμένη αποικοδόμηση μέσω των υποδοχέων των LDL. Δύο μελέτες σε άτομα με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έδειξαν ότι η Lp(a) ήταν 2-3 φορές αυξημένη σε ασθενείς με στεφανιαία αθηροσκλήρυνση. Ωστόσο, σε δύο άλλες μελέτες δεν διαπιστώθηκε αυτή η σχέση. Η διαφορά αυτή οφείλεται προφανώς στον τρόπο ταξινόμησης των ασθενών, που έγινε με τα κλινικά κριτήρια της καρδιακής ισχαιμίας, τα οποία δεν ισχύουν πάντα

στα άτομα που πάσχουν από οικογενή υπερκολληστερολαιμία και παρουσιάζουν στεφανιαία αθηροσκληρήνωση, ενώ στη μελέτη των Bowden et al⁴⁵ η ταξινόμηση έγινε σ' εθνολογικά ετερογενή κι ακαθόριστη ομάδα ασθενών.

Η μελέτη των Hopkins et al⁴⁶ επιβεβαίωσε τη σχέση της Lp(a) με τους λιπιδικούς και μη λιπιδικούς δείκτες επικινδυνότητας, όπως παχυσαρκία, διαβήτη, υπέρταση, κάπνισμα και κληρονομικότητα, σε 170 ασθενείς, από τους οποίους οι 124 ήταν άνδρες κάτω των 55 ετών και οι 46 γυναίκες κάτω των 65 ετών, που επέζησαν μετά από καρδιακό ισχαιμικό επεισόδιο. Στη μελέτη αυτή, τα άτομα που είχαν επίπεδα Lp(a) >400 mg/L κι έναν τουλάχιστον επιπλέον μη λιπιδικό δείκτη επικινδυνότητας, εμφάνιζαν σχετικό δείκτη επικινδυνότητας 1,3 (στατιστικά μη σημαντικός) όταν το πηλίκο της ολικής προς την HDL-χοληστερόλη ήταν <5,8, ενώ όταν το πηλίκο ήταν >5,8 ο δείκτης ανερχόταν σε 15,2. Στους ασθενείς με πηλίκο ολικής προς HDL-χοληστερόλη >5,8 και δύο τουλάχιστον μη λιπιδικούς δείκτες επικινδυνότητας, ο σχετικός δείκτης επικινδυνότητας ανερχόταν σε 26,8 και εκτινασσόταν στο 122, όταν συνυπήρχαν τιμές Lp(a) >400 mg/L. Στη μελέτη του διεθνούς οργανισμού GRIPS, τα αποτελέσματα παρακολούθησης ασθενών για 10 χρόνια έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου σε άτομα με αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης αυξάνει από την παρουσία υψηλών επιπέδων Lp(a).⁴⁰ Απουσία άλλων δεικτών επικινδυνότητας, ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου σε άτομο με επίπεδα LDL-χοληστερόλης 200 mg/dL ισοδυναμεί με τον κίνδυνο ατόμου με επίπεδα LDL-χοληστερόλης 170 mg/dL και Lp(a) 300 mg/L. Συγκρίσιμα αποτελέσματα βρέθηκαν σε ασθενείς που υπέστησαν εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια. Ο προσδιορισμός των επιπέδων Lp(a) είναι απαραίτητος για χορήγηση ισχυρής υπολιπιδαιμικής θεραπείας.

4.8. Σχέση της Lp(a) με άλλες αγγειακές παθήσεις

Η Lp(a) φαίνεται ότι εμπλέκεται στην εγκεφαλική και καρωτιδική αθηροσκληρήνωση, εφόσον διαπιστώνονται αυξημένες συγκεντρώσεις της σε άτομα που παρουσιάζουν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.⁴⁷ Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του βαθμού στένωσης της έσω καρωτίδας και των συγκεντρώσεων της Lp(a).⁴⁸ Το 1995, οι Jurgens et al επιβεβαίωσαν αυτή τη σχέση, αποδεικνύοντας ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις της Lp(a) σε 265 ασθενείς ηλικίας 44–58 ετών, απ' τους οποίους το 34% ήταν άνδρες και το 66% γυναίκες, σχετίζονταν με την εμφάνιση και τη βαρύτητα των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων

[Lp(a)>200 mg/L].⁴⁹ Επιπλέον, η μελέτη των Bostom et al διαπιστώνει θετική σχέση μεταξύ Lp(a) και αγγειοεγκεφαλικών παθήσεων σε γυναίκες ηλικίας 45 ετών, που υποβλήθηκαν σ' εργαστηριακή παρακολούθηση επί 12 έτη κατά μέσο όρο.^{41,42} Σε ασθενείς που έπασχαν από ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, οι μελέτες επιβεβαίωσαν τις αυξημένες συγκεντρώσεις της Lp(a), ενώ, παράλληλα, διαπιστώθηκε άμεση σχέση με την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας. Αντίθετα, σε ασθενείς που έπασχαν από μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη δεν διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα Lp(a).⁵⁰

Η θετική σχέση μεταξύ των αυξημένων συγκεντρώσεων της Lp(a) και της πρωτεϊνουρίας στους διαβητικούς σημαίνει ότι οι νεφροί είχαν συγκεκριμένη λειτουργία στην αποικοδόμηση του μορίου της Lp(a). Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη διασπόμενων μορίων Apo(a) σε ούρα ατόμων με νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική αυτή αποβολή φαίνεται ότι εξαρτάται από τη σπειραματική διήθηση, εφόσον υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της Lp(a) που αποβάλλεται στα ούρα και της κάθαρσης της κρεατινίνης. Αύξηση των συγκεντρώσεων της Lp(a) έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο. Οι ανωμαλίες των λιποπρωτεϊνών στη νεφρική ανεπάρκεια συνδυάζονται με την επιτάχυνση της αθηρωματικής διαδικασίας, καθώς και με άλλους δείκτες επικινδυνότητας, όπως η υπερτριγλυκεριδαίμια. Η εν μέρει νεφρική αποικοδόμηση της πλούσιας σε χοληστερόλη και ApoB Lp(a) θα μπορούσε να επιβραδυνθεί σε καταστάσεις έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, οδηγώντας σε συσσώρευση αθηρογόνων συμπλόκων. Η αθηροσκληρήνωση αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση. Η Lp(a) φαίνεται επίσης να έχει ειδικό ρόλο στην αθηροσκληρήνωση χρόνια αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, που ήδη επιβαρύνονται από αυξημένη παρουσία ελευθέρων ριζών.

5. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΩΝ

5.1. Ρύθμιση των επιπέδων του υποδοχέα της LDL

Η οικογενής υπερκολληστερολαιμία είναι αυτοσωμική επικρατής νόσος, που προσβάλλει 1 στα 500 άτομα και απαντά στο 5% περίπου των ασθενών με εμφράγμα του μυοκαρδίου κάτω από την ηλικία των 60 ετών. Η νόσος χαρακτηρίζεται από υψηλή χοληστερόλη του ορού (300–600 mg/dL) και LDL >200 mg/dL. Το 50% περίπου των προσβεβλημένων ενηλίκων εκδηλώνουν εναποθέσεις χοληστερόλης (ξανθώματα) στους αχίλλειους τέ-

νοντες και ξανθελάσματα στα βλέφαρα και έχουν πρώιμη έναρξη καρδιαγγειακής νόσου. Όλοι οι πρώτου βαθμού συγγενείς έχουν πιθανότητα 50% να προσβληθούν και θα πρέπει να διερευνώνται. Η υπερχοληστερολαιμία ανιχνεύεται από την παιδική ηλικία και απαιτείται χορήγηση προληπτικής φαρμακευτικής και διαιτητικής αγωγής για την πρόληψη ανάπτυξης αθηροσκληρωτικής νόσου. Επειδή η διαταραχή αυτή είναι σχετικά συχνή, μερικές φορές συμβαίνει σύζευξη μεταξύ ετεροζυγών ($1/500 \times 1/500 = 1/250.000$), με αποτέλεσμα να γεννιούνται με συχνότητα περίπου $1/1.000.000$ ομόζυγα προσβεβλημένα παιδιά, τα οποία έχουν πολύ υψηλά επίπεδα χοληστερόλης (600–1200 mg/dL), συχνά υφίστανται καρδιακές προσβολές στην παιδική ηλικία και συνήθως πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο στη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία της ζωής τους.

Οι μελέτες των Brown και Goldstein προέβλεψαν ότι η αύξηση του αριθμού των ηπατικών υποδοχέων των LDL σε ετερόζυγα για την ανεπάρκεια άτομα αυξάνει την ηπατική ζήτηση για χοληστερόλη.⁵¹ Μείωση της εξωγενούς πρόσληψης χοληστερόλης μέσω της τροφής συνοδεύεται από περιορισμένη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης στα προσβεβλημένα άτομα. Σημαντικότερη μείωση της χοληστερόλης του αίματος επιτυγχάνεται με τη χρήση ανιοντοανταλλακτικών ρητινών, όπως είναι η χολεστουραμίνη, που παρεμβαίνει στην εντεροηπατική κυκλοφορία των χολικών οξέων (εικ. 3). Τα χολικά οξέα, που περιέχουν σημαντικές ποσότητες χοληστερόλης, εκκρίνονται στη χολή, επαναπορροφώνται στο τελικό τμήμα του ειλεού και επιστρέφουν στο ήπαρ. Παρεμβαίνοντας στην επαναπορρόφηση των χολικών οξέων, τα επίπεδα της χοληστερόλης μπορούν να μειωθούν κατά 25–30% στους ετεροζυγώτες με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Αυτό πιθανόν να συνδέεται με αύξηση του αριθμού των ηπατικών υποδοχέων των LDL. Τα ηπατοκύτταρα αντιδρούν σ' αυτή τη μείωση της χοληστερόλης, που επιστρέφει μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας, και αυξάνουν την ποσότητα της HMG-CoA αναγωγάσης και τη βιοσύνθεση της ενδογενούς χοληστερόλης. Η βιοσύνθεση της ενδογενούς χοληστερόλης μπορεί να ανασταλεί με τη λοβαστατίνη, έναν ισχυρό ανταγωνιστικό αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης, που προέρχεται από το μύκητα *Aspergillus*. Η αναστολή της ενδογενούς HMG-CoA αναγωγάσης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των υποδοχέων των LDL και, όταν χρησιμοποιείται μαζί με παράγοντες δέσμωσης των χολικών οξέων, μπορεί να μειώσει στα φυσιολογικά επίπεδα τη χοληστερόλη του αίματος σε ετεροζυγώτες με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Κάτω απ' αυτές τις συνθήκες, η ποσότητα της χοληστε-

ρόλης που είναι διαθέσιμη στο ήπαρ παραμένει φυσιολογική, αλλ' αυτό επιτυγχάνεται αυξάνοντας τον αριθμό των υποδοχέων των LDL, με σύγχρονη μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης του αίματος (εικ. 3).

Σε ομοζυγώτες με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ο αριθμός των υποδοχέων των LDL είναι προφανώς αδύνατο να αυξηθεί. Τέτοιοι ασθενείς έχουν βοηθηθεί με μεταμόσχευση ήπατος, που συχνά συνδυάζεται με μεταμόσχευση καρδιάς, λόγω της σοβαρής καταστροφής που προκαλείται από την πρόωρη αθηροσκληρωτική στεφανιαία νόσο. Η γονιδιακή θεραπεία σωματικών κυττάρων της νόσου αυτής ερευνάται. Το cDNA του υποδοχέα των LDL έχει εισαχθεί επιτυχώς σε ηπατοκύτταρα κουνελιού χρησιμοποιώντας ως φορέα ένα ρετροϊό.

Το μοντέλο του υποδοχέα των LDL μπορεί επίσης να σχετίζεται με την υπερχοληστερολαιμία και τη ρύθμιση της χοληστερόλης στο γενικό πληθυσμό, που δεν πάσχει από οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Μελέτες του υποδοχέα των LDL πολλών οργανισμών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, κατέδειξαν ότι ο υποδοχέας εξελίχθηκε στους ανθρώπους για να λειτουργεί σε πολύ χαμηλότερες συγκεντρώσεις LDL-χοληστερόλης αίματος απ' αυτές που παρατηρούνται στις σημερινές κοινωνίες δυτικού τύπου. Έτσι, ο υποδοχέας είναι κορεσμένος στις συνθήκες συγκεντρώσεις της LDL-χοληστερόλης, που υπάρχουν σε «φυσιολογικά» άτομα, και η σύνθεση του υποδοχέα των LDL είναι σε μόνιμη καταστολή. Η μείωση της διαιτητικής πρόσληψης χοληστερόλης προκαλεί μέτρια αύξηση στη σύνθεση νέων υποδοχέων LDL σε φυσιολογικά άτομα. Επιπλέον, ο πολυμορφισμός στο γενετικό τόπο του υποδοχέα των LDL πιθανόν να εξηγεί τα διαφορετικά επίπεδα λειτουργικών υποδοχέων των LDL, καθώς και μέρος της ποικιλότητας της χοληστερόλης του ορού στον πληθυσμό.

5.2. Ρύθμιση των επιπέδων της Lp(a)

Η συγκέντρωση της Lp(a) στο πλάσμα καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό γενετικά, καθώς η φαρμακολογική θεραπεία, που μειώνει αποτελεσματικά τη συγκέντρωση της LDL-χοληστερόλης, δεν έχει καμία επίπτωση στα επίπεδα της Lp(a).^{53–55} Σε άτομα που πάσχουν από ετερόζυγη υπερχοληστερολαιμία, θεραπεία διάρκειας ενός μήνα με πολυακόρεστα λίπη δεν απέδωσε κανένα αποτέλεσμα.⁵⁶ Εντούτοις, σε μια σειρά 12 ασθενών διαπιστώθηκε ότι, μετά από θεραπεία δύο μηνών με γεμφιβροζίλη σε συνδυασμό με μεσογειακή διατροφή, η Lp(a) μειώθηκε από 365 mg/L σε 84 mg/L ($P < 0,0002$).⁵² Σ' άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι θεραπεία 6 μηνών με συνδυασμό οιστρογόνων και προγεστερόνης μείωσε στο

μισό τα επίπεδα της Lp(a).⁵⁷ Παρόμοιο αποτέλεσμα διαπιστώθηκε μετά από χορήγηση του συνθετικού στεροειδούς tibolone για 6 μήνες,⁵⁸ ενώ χορήγηση νικοτινικού οξέος μείωσε τα επίπεδα Lp(a) κατά 48%.⁵⁹ Τέλος, απόλυτα βάρους⁵⁹ και χορήγηση αυξητικής ορμόνης δεν επηρέασαν τα επίπεδα Lp(a).⁶⁰

5.3. Φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες

5.3.1. Θεραπεία με κορτικοειδή. Τα κορτικοειδή ενεργοποιούν τη λιπόλυση και τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα. Το μέγεθος των διαταραχών εξαρτάται από τη θεραπευτική δόση κι έτσι ερμηνεύονται οι συχνές αθηρωματικές επιπλοκές ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρών.

5.3.2. Θεραπεία με οιστρογόνα. Τα οιστρογόνα μειώνουν τη δράση της LPL, προκαλώντας αύξηση των τριγλυκεριδίων, των φωσφολιπιδίων, της ινσουλίνης πλάσματος, καθώς και της αυξητικής ορμόνης. Η λήψη αντισυλληπτικών τύπου οιστρογόνων-προγεστερόνης προκαλεί ελαφρά αύξηση των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης του πλάσματος. Οι μεταβολές αυτές μπορούν μερικές φορές να φθάσουν σε υψηλά επίπεδα και ευθύνονται για την αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων. Σύμφωνα με στατιστικές μελέτες, τα αντισυλληπτικά αυξάνουν 6 και 9 φορές τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης και εγκεφαλικών αγγειοπαθειών, αντίστοιχα. Προϋπάρχουσα ή προκληθείσα υπερλιπιδαιμία αποτελεί ισχυρή ένδειξη για τη διακοπή αντισυλληπτικής αγωγής οιστρογονικής βάσης. Αντίθετα, το προγεστερονικό της στοιχείο προκαλεί μικρή μόνο επιβάρυνση, λόγω της μικρής μείωσης της HDL-χοληστερόλης.

Στον καρκίνο του προστάτη, η θεραπεία με οιστρογόνα προκαλεί συχνά σημαντικές αλλαγές στις λιποπρωτεΐνες. Τα καρδιαγγειακά επεισόδια έχουν γίνει η κύρια αιτία θανάτου ασθενών που υποβλήθηκαν σε μαζική και παρατεταμένη οιστρογονοθεραπεία.

5.3.3. Αντιυπερτασική θεραπεία. Πολλές έρευνες αναφέρονται σε αυξήσεις τριγλυκεριδίων ή και χοληστερόλης κατά την αντιυπερτασική θεραπεία. Τα διουρητικά αναστέλλουν τη δράση της φωσφοδιεστεράσης, αυξάνοντας τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων, των VLDL, των τριγλυκεριδίων μέχρι και 20% και της χοληστερόλης μέχρι και 5% στην κυκλοφορία.

Οι β-αναστολείς παρεμποδίζουν τη δράση της LPL. Η HDL-χοληστερόλη μειώνεται και παράλληλα αυξάνει η ολική χοληστερόλη. Ο συνδυασμός διουρητικών και β-αναστολέων αυξάνει πολλαπλάσια την τριγλυκεριδαμία σε σχέση με τη μονοθεραπεία με διουρητικά. Οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης, που χρησιμοποιούνται ως αντιυπερτασικά, δεν μεταβάλλουν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης. Αυξάνονται όμως σημαντικά τα επίπεδα των ApoA-I και -II, ενώ δεν μεταβάλλεται η HDL-χοληστερόλη, καθώς και οι VLDL, LDL και ApoC-II και -III. Οι μεταβολές που προκαλούνται στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών από τη λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων επιβεβαιώνουν τα συμπεράσματα πολλών ερευνών, σύμφωνα με τα οποία δεν διαπιστώνεται βελτίωση του καρδιαγγειακού δείκτη επικινδυνότητας, παρά τη σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, μειώνονται σημαντικά τα εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια.

6. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Πρόσφατα, αναγνωρίστηκαν οι ηπατικοί X υποδοχείς α και β (LXRα και LXRβ), που ανήκουν στην υπερικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων και προσδέονται οξυστερόλες και ενδιάμεσες ουσίες της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Οι LXRs δρουν ως αισθητήρες χοληστερόλης, ρυθμίζοντας την έκφραση πλήθους γονιδίων που συμμετέχουν στην εξωκυτταρική ροή, τη μεταφορά και την αποβολή της χοληστερόλης, καθώς και στην ανάπτυξη μεταβολικών νόσων όπως η υπερλιπιδαιμία και η αθηροσκλήρυνση.

Συνθετικοί αγωνιστές των LXR αναστέλλουν την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης σε μοντέλα τρωκτικών, υποδηλώνοντας ότι η φαρμακευτική ρύθμιση της δραστηρότητάς τους μπορεί να αποτελέσει πιθανό στόχο θεραπευτικής παρέμβασης της ανθρώπινης καρδιαγγειοπάθειας.⁶¹

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε τον καθηγητή Ν.Κ. Βαμβακόπουλο για τα εποικοδομητικά του σχόλια, την πολύπλευρη υποστήριξη και τις διευκολύνσεις που μας παρείχε κατά την εκπόνηση της παρούσας μελέτης.

ABSTRACT

Lipoproteins and atherosclerosis

C. KOTSOVASSILIS,¹ T.A. BEI^{1,2}¹Department of Biochemistry, "G. Gennimatas" Peripheral General Hospital of Athens,²University of Thessaly, Medical School, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(4):384-406

The lipoproteins constitute valuable clinical diagnostic tools. This review will highlight the key clinical diagnostic aspects of the lipoprotein system at the phenotypic level, with the main focus on the following topics: (a) Structure and metabolism of lipoproteins. (b) Fluctuations in lipoprotein levels. (c) Lipoprotein (a). (d) Therapeutic treatment of hypercholesterolemias. The overall presentation aims to identify the most useful laboratory parameters that may help us evaluate the individual risk factor for the development of cardiological disease with greater accuracy.

Key words: Atherosclerosis, Cholesterol, Lp(a), Lipoproteins

Βιβλιογραφία

- BREWER HB, GREGG RE, HOEG JM, FOJO SS. Apolipoprotein and lipoproteins in human plasma: an overview. *Clin Chem* 1988, 34(8B):B4-B8
- BROUTIN H, PUCHOIS P, ALHOUD G, BARBARAS R, TOPIER G, FRUCHART JC. Recepteurs et heterogeneite des particules lipoproteiques contenant l' Apo A-I. *Ann Biol Clin* 1988, 46:12-23
- ETIENNE J, ET NOE L. Recepteurs des LDL et rapports avec l' atherogenese. *Ann Biol Clin* 1987, 45:20-36
- EISENBERG M. High-density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984, 25:1017-1057
- FLESS GM, ZUM ME, SCANU AM. Physicochemical properties of apolipoprotein (a) and lipoprotein (a) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein (a). *J Biol Chem* 1986, 261:8712-8718
- PARASKEVOPOULOU TB, KRITIS A, ZANNIS VI. c-DNA and derived aminoacids sequence of rabbit apo A-I. *EMBL/Genbank* 1989 (X15908)
- PARASKEVOPOULOU TB. Apolipoprotein A-I. Data on Entrez, Protein Query, 1993 (GAA 34024)
- BROWN MS, GOLDSTEIN J. *Pour la Science* 1985, 87:62-71
- HIGUCHI S, HOSPATTANKAR AV, LAW SW, MEGLIN N, CORTRIGHT J, BREWER HB. Human apolipoprotein B (ApoB) mRNA: identification of two distinct ApoB mRNAs, an mRNA with the ApoB-100 sequence and an ApoB mRNA containing a premature in frame translational stop codon in both liver and intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 85:1772-1776
- KNOTT TJ, PEASE RJ, POWELL LM, WALIS SC, RALL SC Jr, INNERARITY TL ET AL. Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B-100. *Nature* 1986, 323:734-738
- CLADARAS G, HATZOPOULOU-CLADARAS M, NOLTE RT, ATKINSON D, ZANNIS VI. The complete sequence and structural analysis of human apolipoprotein B-100: relationship between apoB-100 and apoB-48 forms. *EMBO J* 1986, 13:3495-3507
- ZANNIS VI, BRESLOW JL. Human VLDL apoE isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and post-translational modification. *Biochemistry* 1981, 20:1033-1041
- McLEAN JW, TOMLINSON JE, KUANG WJ, EATON DL, CHEN EY, FLESS GM ET AL. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987, 330:132-137
- DOUSTE-BLAZY A, CHOLLET F, PERRET B, CHAP H, DOUSTE-BLAZY L. Atherome et heterogeneite des lipoproteines: L'aspect medicale. *Ann Biol Clin* 1986, 44:353-360
- ORDOVAS JM, SCHAEFER EJ. Coronary artery disease, lipid disorders and genetic polymorphism. *Ann Biol Clin* 1988, 46:24-29
- BERG K. A new serum type system in man. The Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963, 59:368-382
- BERG K, FREY I, KEUL J. Apoprotein profile in healthy males and its relation to maximum aerobic capacity (MAC). *Clin Chem Acta* 1986, 161:165-171
- BUSCH HS, FRIED LP, BARRETT-CONOR E. Cholesterol, lipoproteins and coronary heart disease in women. *Clin Chem* 1988, 34(8B):60-70
- DE GENNES. L' approche genetique des dyslipoproteinemies. *Suppl Gazette Medicale* 1985, 30:7-10
- ROSENSON RS. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol (hypoalphalipoproteinemia). *Arch Intern Med* 1993, 153:1528-1538
- TURLIN JB. Pourquoi, quand, comment traiter les hyperlipoproteinemies? *Documentation Medicale Lab Fournier* 1989
- GENEST J, BARD JM, FRUCHART JC, ORDOVAS JM, SCHAEFER EJ. Familial hypoalphalipoproteinemia in premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1993, 13:1728-1737
- SICH D, SAIDI Y, GIRAL P, LAGROST L, EGLOFF M, AUER C ET AL. Hyperalphalipoproteinemia: characterization of a cardioprotective profile associated increased high-density lipoprotein 2 levels and decreased hepatic lipase activity. *Metabolism* 1998, 47:965-973

24. DOBRIAN AD, LAZAR V, SINESCU C, MINCU D, SIMIONESCU M. Diabetic state induces lipid loading and altered expression and secretion lipase in human monocyte-derived macrophages. *Atherosclerosis* 2000, 153:192–201
25. KOSTNER GM, KARADI I. Lipoprotein alterations in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988, 31:717–722
26. MAINARD F, OZANNE P, MADEC Y. Variation in lipoproteins hormones and blood glucose during the early acute phase of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1988, 69:225–231
27. DUHAMEL G, NALPAS B, GOLDSTEIN S, LAPLAUD PM, BERTHELOT P, CHAPMAN MJ. Plasma lipoprotein and apolipoprotein profile in alcoholic patients with and without liver disease: on the relative roles of alcohol and liver injury. *Hepatology* 1984, 4:577–585
28. POYNARD T, ABELLA A, PIGNON JP, NAVAU S, LELUC R, CHAPUT JC. Apoprotein A-I and alcoholic liver disease. *Hepatology* 1986, 6:1391–1395
29. PIGNON JP, LIEBER CS. Quelle relation existe t' il entre ethanol, atherosclerose et lipoproteines de haute densite? *Presse Med* 1987, 16:2099–2100
30. SCAEFER EJ, McNAMARA JR, GENEST J, ORDOVAS JM. Genetics abnormalities in metabolism of lipoproteins. *Clin Chem* 1988, 34(8B):B9–B12
31. SCANU AM, EDELSTEIN C. Kringle-dependent structural and functional polymorphism of apolipoprotein (a). *Biochem Biophys Acta* 1995, 1256:1–12
32. BAILLEUL S, COUDERC R, ROSSIGNOL C, FERMANIAN J, BOUTOUCHENT F, FAMIER MA ET AL. Lipoprotein (a) in childhood: relation with other atherosclerosis. *Clin Chem* 1995, 41:241–245
33. CRAIG WY, LEDUE TB. Lipoprotein (a) and the acute phase response. *Clin Chim Acta* 1992, 206:231–232
34. JENKINS AJ, STEELE JS, JANUS ED, BEST JD. Increased plasma apolipoprotein (a) levels in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1991, 40:787–790
35. TATE JR, RIFAI N, BERG K, COUDERC R, DATI F, KOSTNER GM ET AL. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for the measurement of lipoprotein (a). Phase I. Evaluation of the analytical performance of lipoprotein (a) assay systems and commercial calibrators. *Clin Chem* 1998, 44:1629–1640
36. SCAEFER EJ, LAMON-FAVA S, JENNER JL, McNAMARA JR, ORDOVAS JM, SCHAEFER EJ ET AL. Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994, 271:990–1003
37. KLAUSEN IC, SJOL A, HANSEN PS, GERDES LU, MOLLER L, LEMMING L ET AL. Apolipoprotein (a) isoforms and coronary heart disease in men. A nested case-control study. *Atherosclerosis* 1997, 132:77–84
38. KRAFT HG, LINGENHEL A, KOCH S, HOPPICHLER F, KRONENBERG F, ABE A ET AL. Apolipoprotein (a) Kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16:713–719
39. COUDERC R, PEOCH K, VALENTI K, DIOP ME, BAILLEUL S, KIENOU L ET AL. A simple electrophoretic method for phenotyping Apo (a): phenotype frequency in healthy subjects from Paris, France. *Clin Chem* 1998, 44:1047–1050
40. CREMER P, NAGEL D, MANN H, LABROT B, MULLER-BERNINGER R, ELSTER H ET AL. Ten-year follow-up results from Goettingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk-factor for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 1997, 129:221–230
41. BOSTOM AG, CUPPLES LA, JENNER JL, ORDOVAS JM, SEMAN LJ, WILSON PW ET AL. Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. *JAMA* 1996, 276:544–548
42. BOSTOM AG, GAGNON DR, CUPPLES LA, WILSON PW, JENNER JL, ORDOVAS JM ET AL. A prospective investigation of elevated Lp(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994, 90:1688–1695
43. BIGOT E, ROBERT B, BARD JM, MAINARD F. Lipoprotein (a) phenotype distribution in a population of bypass patients and its influence on lipoprotein (a) concentration. *Clin Chim Acta* 1997, 265:99–111
44. CONTOIS JH, LAMMI-KEEFE CJ, VOGEL S, McNAMARA JR, WILSON PW, MASSON T ET AL. Plasma lipoprotein (a) distribution in the Framingham Offspring Study as determined with a commercial available immunoturbidimetric assay. *Clin Chim Acta* 1996, 253:21–35
45. BOWDEN JF, PRICHARD PH, HILL JS, FROLICH JJ. Lp(a) concentration and Apo(a) isoform size, relation to the presence of coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1994, 14:1561–1568
46. HOPKINS PN, WU LL, HUNT SC, JAMES BC, VINCENT GM, WILLIAMS RR. Lipoprotein (a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:2783–2792
47. HIRAGA T, SHIMADA M, OKUBO M, NAKANISCHI K, KOBAYASHI T, MYRASE T. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for multiple cerebral infarctions. *Atherosclerosis* 1996, 122:29–32
48. MARKUS HS, KAPADIA R, SHERWOOD RA. Relationship between lipoprotein (a) and both stroke and carotic atheroma. *Am Clin Biochem* 1997, 34:360–365
49. JURGENS G, TADDEI-PETERS W, KOLTRINGER P, PETER W, CHEN Q, GREILBERGER J ET AL. Lipoprotein (a) serum concentration and apolipoprotein (a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1995, 26:1841–1848
50. CAIXAS A, PEREZ A, ORBONEZ-ILANOS J, BONER R, RIGLA M, CASTELLVI A ET AL. Lack of change of lipoprotein (a) levels by the optimization of glycemic control with insulin therapy in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997, 20:1459–1461
51. BROWN MS, GOLDSTEIN JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. The Nobel Foundation, 1986. *Science* 1986, 232:34–47

52. SIMONI G, GIANOTTI A, ARDIA A, BAIARDI A, CIVALLERI D. Gemfibrozil and mediteranean diet for patients with high plasma levels of Lp(a) and cholesterol-pilot study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995, 9:347–350
53. SCHULPIS KH, KARIKAS GA, GAVRILI S, GEORGALA S. Evaluation of serum lipoprotein (a) levels in Greek schoolchildren. *Acta Paediatr* 2001, 90:225–226
54. SCANU AM, NAKAJIMA K, EDELSTEIN C. Apolipoprotein (a): structure and biology. *Front Biosci* 2001, 6:D546–D554
55. BAIRACTARI E, ELISAF M. Lp(a) concentrations in hyperapobetalipoproteinemia. *Clin Chim Acta* 2001, 303:185–190
56. FUTTERMAN LG, LEMBERG L. Lp(a) lipoprotein—an independent risk factor for coronary heart disease after menopause. *Am J Crit Care* 2001, 10:63–67
57. SOMA MR, OSNAGO-GADDA I, PAOLETTI R, FUMAGALLI R, MORRISETT JD, MESCHIA M ET AL. The lowering of lipoprotein (a) induced by estrogen plus progesterone replacement therapy in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993, 153:1462–1468
58. RYMER J, CROOK D, SIDHU M, CHAPMAN M, STEVENSON JC. Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein (a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol* 1993, 128:259–262
59. LINDHOLT JS, HEEGARD NH, VAMMEN S, FASTING H, HENNEBERG EW, HEICKENDORFF L. Smoking, but not lipids, lipoprotein (a) and antibodies against oxidised LDL, is correlated to the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001, 21:51–56
60. WEBSTER JM, STEWART M, AL-MASCARI M, OSMAN I, KANDALL-TAYLOR P, MITCHESON J ET AL. The effect of growth hormone replacement therapy for up to 12 months on lipoprotein composition and Lp(a) in growth hormone-deficient adults. *Atherosclerosis* 1997, 133:115–121
61. TONTONOZ P, MANGELSDORF DJ. Liver X receptor signaling pathways in cardiovascular disease. *Mol Endocrinol* 2003, 17:985–993

Corresponding author:

C. Kotsovassilis, 28 Ahaias street, GR-115 23 Athens, Greece
e-mail: spiros@ath.forthnet.gr.