

Κλινική Έρευνα

Η Επίδραση του Λιπιδαιμικού Προφίλ στην Υπεραιμική Απάντηση του Αντιβραχίου, σε Νεαρά Άτομα

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ, ΚΥΡΙΑΚΟΥΛΑ ΜΑΡΙΝΟΥ, ΕΛΛΗ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΝΤΑΡΛΑΔΗΜΑΣ, ΓΙΩΡΓΟΣ ΛΑΤΣΙΟΣ, ΚΑΤΕΡΙΝΑ ΚΟΝΙΑΡΗ, ΝΙΚΟΣ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ, ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ ΣΙΑΣΟΣ, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Α Παν/κή Καρδιολογική Κλινική Παν/μίου Αθηνών - Ιπποκράτειο Νοσοκομείον Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:
Υπερχοληστερολαιμία,
ενδοθήλιο, φλεγμονή.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
22 Νοεμβρίου 2005
Ημερ. αποδοχής:
21 Μαρτίου 2006

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Δημήτρης Τούσουλης

Σ. Καράγιωργα 69,
Γλυφάδα, Αθήνα
e-mail:
tousouli@med.uoa.gr

Εισαγωγή: Ο ρόλος των λιπιδίων στην αθηρογένεση είναι καλά τεκμηριωμένος. Παρά ταύτα, ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου οι διάφορες λιποπρωτεΐνες επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία κι επάγουν την αθηρογένεση δεν είναι πλήρως κατανοητός. Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε την επίδραση του λιπιδαιμικού προφίλ στην μετα-ισχαιμική αντιδραστική υπεραϊμία του αντιβραχίου, ενός δείκτη ενδοθηλιακής λειτουργίας, σε μια ομάδα νεών, χαμηλού κινδύνου ενηλίκων.

Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 167 υγιή άτομα. Εξετάστηκε η επίδραση της ολικής χοληστερόλης, της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL), της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), των τριγλυκεριδίων, των απολιποπρωτεϊνών apo-A1, apo-B και apo-E στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Η εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας έγινε με τον προσδιορισμό της αγγειοδιασταλτικής απάντησης στο αντιβράχιο κατά την αντιδραστική υπεραϊμία (RH%) χρησιμοποιώντας πληθυσμογραφία φλεβικού αποκλεισμού. Η RH% ορίστηκε ως η % μεταβολή της αιματικής ροής στο αντιβράχιο από τη βασική στη μέγιστη ροή κατά τη διάρκεια της υπεραϊμίας (μετά την ισχαιμία). Η ενδοθηλιο-ανεξάρτητη αγγειοδιαστολή σε απόκριση στη νιτρογλυκερίνη (NTG%) ορίστηκε ως η % μεταβολή της ροής του αίματος στο αντιβράχιο από τη βασική στη μέγιστη ροή, μετά από υπογλώσσια χορήγηση νιτρογλυκερίνης.

Αποτελέσματα: Η RH% συσχετίστηκε με την HDL ($r=0,267$, $p=0,001$), την LDL ($r=-0,355$, $p=0,0001$), τα τριγλυκερίδια ($\rho=-0,366$, $p=0,0001$), την apo-A1 ($r=0,240$, $p=0,004$) και την apo-B ($r=-0,277$, $p=0,005$). Αντίθετα, η NTG% δεν επηρεάστηκε από τα επίπεδα των λιπιδίων του ορού. Στην πολυπαράγοντική ανάλυση, η LDL ($\beta=-0,217$ [SE: 0,098], $p=0,028$), η apo-A1 ($\beta=0,277$ [SE: 0,124], $p=0,027$) και η ηλικία ($\beta=0,916$ [SE:0,369], $p=0,015$) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την RH% στον υπό μελέτη πληθυσμό (R^2 για το μοντέλο: 0,243, $p=0,0001$).

Συμπεράσματα: Τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων ελαττώνουν την μεταισχαιμική αντιδραστική υπεραϊμία στο αντιβράχιο. Οι απολιποπρωτεΐνες και πιο συγκεκριμένα η apo-A1 είναι σημαντικοί ρυθμιστές της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε αυτά τα άτομα, ανεξάρτητα της LDL, της HDL και των τριγλυκεριδίων, υποδηλώνοντας ότι η πλήρης μέτρηση των επιπέδων των λιπιδίων, πιθανώς να είναι μεγάλης σημασίας για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου σε νεαρά άτομα.

Είναι πια τεκμηριωμένο ότι η υπερχοληστερολαιμία αποτελεί ένα σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης.¹ Έχει δειχτεί, ότι οδηγεί

στην αθηρογένεση αυξάνοντας την οξειδωτική καταπόνηση² και επηρεάζοντας την ενδοθηλιακή λειτουργία.³ Επιπλέον, η οξειδωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) αποτελεί σημαντικό βή-

μα στη διαδικασία της αθηρογένεσης, αφού συνιστά τον κύριο μηχανισμό για το σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων στον υπο-ενδοθηλιακό χώρο.² Παρά το γεγονός, ότι πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την επίδραση της υπερχοληστερολαιμίας στην ενδοθηλιακή λειτουργία,⁴ η επίδραση κάθε μιας από τις λιποπρωτεΐνες ξεχωριστά παραμένει αδιευκρίνιστη.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση των απολιποπρωτεϊνών (apo) A1, B και E σε συνδυασμό με την πολύ καλά μελετημένη επίδραση της LDL, της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και των τριγλυκεριδίων, στην αντιδραστική υπεραϊμία στο αντιβράχιο, ενός δείκτη της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στην μικροκυκλοφορία του αντιβραχίου, σε ομάδα νεαρών απόμων χαμηλού κινδύνου.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός

Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 167 συμβατικά υγιή άτομα και των 2 φύλων όπως φαίνονται και στον Πίνακα 1. Τα άτομα που επιλέγησαν ήταν μεταξύ φοιτητών ιατρικής, ιατρικού προσωπικού και συγγενών ασθενών που νοσηλευόνταν στο τμήμα μας. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη δεν είχαν κανένα παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρωση (όπως υπέρταση, κάπνισμα, σακχαρώδη διαβήτης, παχυσαρκία ή διαγνωσμένη υπερχοληστερολαιμία υπό αγωγή) και δε λάμβαναν κάποια φαρμακευτική αγωγή. Άτομα με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης σε κατάσταση νηστείας εντοπίστηκαν κατά τη διαλογική και παρέμειναν στη μελέτη, ενώ άτομα με χολη-

στερόλη >299 mg/dl αποκλείστηκαν από τη μελέτη.⁵ Στα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνονταν η χρήση οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής, συμπληρωμάτων διατροφής, αντιοξειδωτικών βιταμινών ή ορμονικής θεραπείας κατά τον τελευταίο χρόνο, η ύπαρξη φλεγμονώδους νόσου ή καρκίνου, καθώς επίσης η ύπαρξη εργαστηριακών ευρημάτων για παθήσεις ήπατος ή αίματος. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο (όπως στεφανιαία νόσο και περιφερική αρτηριοπάθεια). Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από τη Επιτροπή Δεοντολογίας και κάθε άτομο έδωσε τη συγκατάθεση του μετά από ενημέρωση.

Μετρήσεις της αιματικής ροής στο αντιβράχιο

Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν μεταξύ των ωρών 10:00 και 13:00. Οι συμμετέχοντες απείχαν από τη λήψη αγγειοδραστικών παραγόντων, όπως καφέ και αλκοόλ για διάστημα 12 ωρών προ της μελέτης. Πρίν από την έναρξη των μετρήσεων τα άτομα παρέμειναν σε ύπτια θέση σε ένα ήσυχο δωμάτιο, σε θερμοκρασία 22-25° C για διάστημα 15 λεπτών. Η ροή του αίματος στο αντιβράχιο μετρήθηκε με πληθυσμογραφία φλεβικού αποκλεισμού όπως αναφέρθηκε και πιο πρίν.^{6,7} Η αιματική ροή στο αντιβράχιο μετρήθηκε σαν % μεταβολή όγκου αντιβραχίου/100ml ιστού/λεπτό.^{6,8} Η αγγειοδιαστολή στο αντιβράχιο, στην αντιδραστική υπεραϊμία (RH%) ή σε χορήγηση νιτροδών (NTG%) εκφράστηκε σαν % μεταβολή της ροής από την ηρεμία στη μέγιστη ροή κατά την μετα-ισχαιμική υπεραϊμία ή μετά από υπογλώσσια χορήγηση νιτρογλυκερίνης 0,8mg αντίστοιχα.^{6,8}

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και λιπιδαιμικό προφίλ των συμμετεχόντων.

	Ολική χοληστερόλη <200mg/dl	Ολική χοληστερόλη ≥200mg/dl
N (άνδρες/γυναίκες)	114 (55/59)	53(25/28)
Ηλικία (έτη)	30.9 ± 1.22	38.6 ± 2.12**
ΔΣΒ (Kg/m ²)	24.8 ± 2.2	25.1 ± 2.0
Χοληστερίνη (mg/dl)	160.37 ± 2.08	235.85 ± 3.80**
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	60.5(45.0-84.0)	98.0(72.0-145.0)**
HDL (mg/dl)	47.77 ± 1.18	44.10 ± 1.22*
LDL (mg/ml)	98.98 ± 2.11	165.76 ± 3.64**
Apo-AI (mg/dl)	146.76 ± 2.74	137.43 ± 4.36
Apo-B (mg/dl)	73.78 ± 1.97	110.7 ± 4.17**
Apo-E (mg/dl)	3.55 ± 0.11	4.06 ± 0.16*

ΔΣΒ: Δείκτης σωματικού βάρους; HDL: Ψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη; LDL: Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη; Τιμές εκφρασμένες σαν μέση τιμή±SEM; Τιμές εκφρασμένες σαν διάμεσος τιμή (25ο-75ο εκατοστημόριο); *p<0.05 και **p<0.01 σε σύγκριση με τα άτομα με ολική χοληστερόλη <200mg/dl

Βιοχημικές μετρήσεις

Δείγματα φλεβικού αίματος λήφθηκαν μετά από νηστεία 12 ωρών και πριν από την πληθυσμογραφική μελέτη. Μετά από φυγοκέντρηση στις 3500 στροφές σε θερμοκρασία 4° C για διάστημα 15 λεπτών, πλάσμα ή ορός αποθηκεύτηκε στους -800C μέχρι την ανάλυση. Για τον προσδιορισμό των επιπέδων των λιπιδίων στον ορό χρησιμοποιήθηκε χρωματομετρική ενζυμική μέθοδος σε αυτόματο αναλυτή Technicon (Ra-1000, Date Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany).

Στατιστική ανάλυση

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 11,0 για Windows (SPSS Inc, Illinois, USA). Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή εκφράζονται σαν μέση τιμή \pm SEM, ενώ μεταβλητές με μη κανονική κατανομή μετασχηματίστηκαν λογαριθμικά για ανάλυση κι εκφράζονται σαν μέσος όρος (25°-75° εκατοστημόριο). Οι συγκρίσεις μεταξύ των δυο ομάδων πραγματοποιήθηκαν με την εφαρμογή δοκιμασιών t-test ή Mann-Whitney-U test, ενώ οι συσχετίσεις έγιναν με την εφαρμογή των δοκιμασιών Pearson ή Spearman ανάλογα.

Επίσης, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση προκειμένου να προσδιοριστεί αν οι λιποπρωτεΐνες ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για την RH%. Οι μεταβλητές που συσχετίστηκαν με την RH% με στατιστική σημαντικότητα 10% συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο, ενώ αναδρομική διαλογή έγινε προκειμένου να αποκλειστούν μεταβλητές από τα μοντέλα, με στατιστική σημαντικότητα που δεν έφθανε το 5%. Σε όλες τις αναλύσεις οι τιμές P δύο διευθύνσεων <0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα

Άτομα με υψηλή ολική χοληστερόλη (≥ 200 mg/dl) είχαν σημαντικά χαμηλότερη RH% ($p < 0,01$, Πίνακας 2, Σχήμα 1). Στο σύνολο του πληθυσμού η RH% συσχετιζόταν με την HDL ($r = 0,267$, $p = 0,001$), την LDL ($r = -0,355$, $p = 0,0001$), τα τριγλυκερίδια ($\rho = -0,366$, $p = 0,0001$), apo-A1 ($r = 0,240$, $p = 0,004$) and apo-B ($r = -0,277$, $p = 0,005$) (Σχήμα 2). Επιπρόσθετα, η RH% ήταν αρνητικά συσχετισμένη με την ηλικία ($r = -0,289$, $p = 0,0001$), ενώ δεν υπήρξε καμία συσχέτιση με την apo-E ($r = -0,029$, $p = 0,742$).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η LDL ($\beta = -0,217$ [SE: 0,098], $p = 0,028$), η apo-A1 ($\beta = 0,277$ [SE: 0,124], $p = 0,027$) και η ηλικία ($\beta = 0,916$ [SE: 0,369], $p = 0,015$) αποτέλεσαν τους μόνους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την RH% στον πληθυσμό μας (R^2 για το μοντέλο: 0,243, $p = 0,0001$).

Η αναλογία apo-A1: apo-B ήταν επίσης συσχετισμένη με την RH% σε μονοπαραγοντική ανάλυση ($r = 0,303$, $p = 0,0001$). Σε πολυπαραγοντικό μοντέλο, όπου ο λόγος apo-A1: apo-B αντικατέστησε την apo-A1 και την apo-B (R^2 για το μοντέλο: 0,250, $p = 0,0001$), ο λόγος apo-A1: apo-B δεν ήταν αποτελεσματικό παράγοντα για την RH%, ανεξάρτητα των επιπέδων της LDL, της HDL και των τριγλυκεριδίων.

Τέλος, η NTG% δεν ήταν συσχετισμένη με κάποιο από τα υπό εξέταση επίπεδα λιπιδίων, όπως η ολική χοληστερόλη ($r = 0,067$, $p = 0,635$), τα τριγλυκερίδια ($\rho = 0,130$, $p = 0,359$), η HDL ($r = -0,066$, $p = 0,651$), η apo-A1 ($r = 0,042$, $p = 0,814$), η apo-B ($r = 0,085$, $p = 0,633$) και η apo-E ($r = 0,092$, $p = 0,603$).

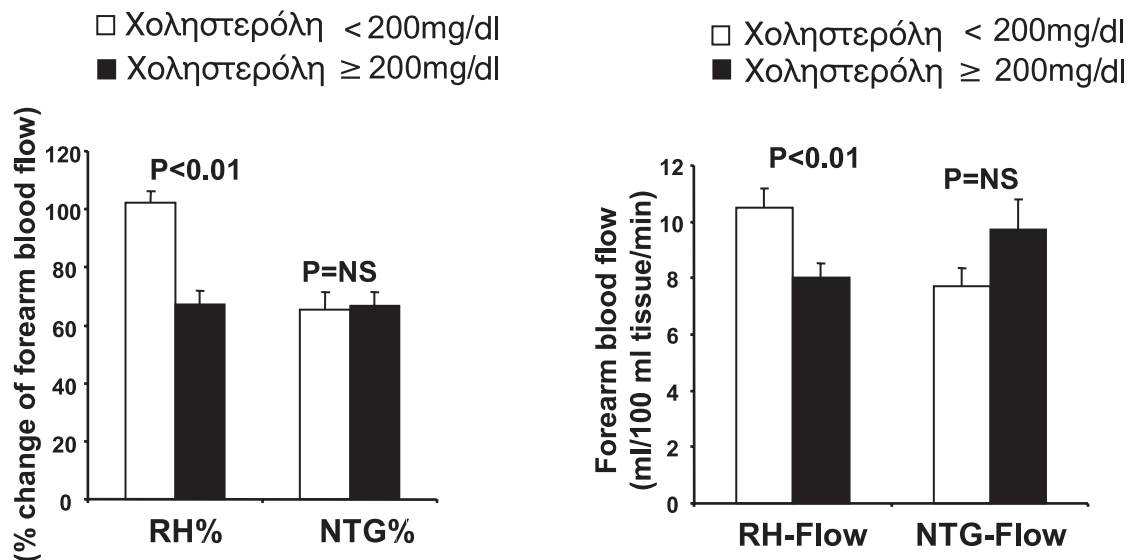
Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αποδεικνύει, ότι η ολική χοληστε-

Πίνακας 2. Ενδοθηλιακή λειτουργία σε νεαρά άτομα: Διαστρωμάτωση με βάση τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης

	Ολική χοληστερόλη <200mg/ml	Ολική χοληστερόλη ≥ 200 mg/dl
Βασική ροή στο αντιβράχιο (ml/100 ml tissue/min)	4,95 \pm 0,19	5,01 \pm 2,22
Μέγιστη υπεραμική ροή στο αντιβράχιο (ml/100 ml tissue/min)	10,52 \pm 0,67	8,03 \pm 0,52**
Αντιδραστική υπεραμμία (%)	102,07 \pm 4,15	66,96 \pm 5,12**
Μέγιστη υπεραμική ροή μετά από νιτρώδες(ml/100 ml tissue/min)	7,72 \pm 0,64	9,71 \pm 1,11
Μεταβολή της ροής μετά από νιτρώδες(%)	65,25 \pm 6,12	66,51 \pm 4,87

Τιμές εκφρασμένες σας μέση τιμή \pm SEM; * $p < 0,01$ vs άτομα με ολική χοληστερόλη <200mg/dl



Σχήμα 1. Άτομα με χοληστερόλη νηστείας <200mg/dl είχαν σημαντικά ψηλότερη αντιδραστική υπεραιμία (RH%) όχι όμως και ενδοθλιο-εξαρθώμενη αγγειοδιαστολή (NTG%), σε σύγκριση με τα άτομα με ολική χοληστερόλη ≥200mg/ml (αριστερά). Ομοίως, άτομα με ολική χοληστερόλη <200mg/dl είχαν ψηλότερη μέγιστη υπεραιμική ροή στο αντιβράχιο (RH-Flow) όχι όμως και μέγιστη ροή μετά από χορήγηση νιντρούδους (NTG-Flow), σε σύγκριση με τα άτομα με ολική χοληστερόλη ≥200mg/dl (δεξιά). Οι τιμές εκφράζονται σαν μέση τιμή±SEM.

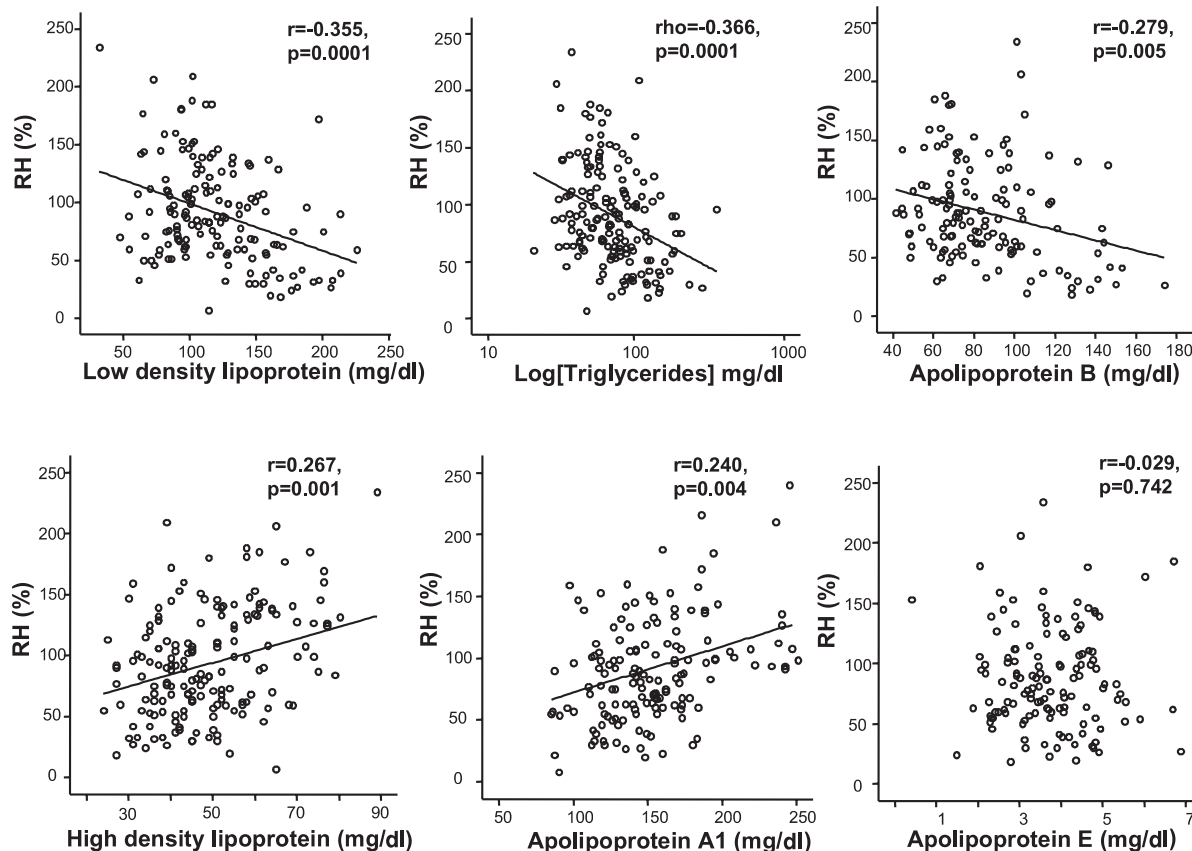
ρόλη, τα τριγλυκερίδια και οι απολιποπρωτεΐνες A1, B συνδέονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε νεαρά και υγιή άτομα. Επιπλέον, η LDL και η apo-A1 αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ενώ δεν έχουν καμία επίδραση στην ενδοθλιο-ανεξάρτητη αγγειοδιαστολή. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν, ότι η μέτρηση (επιπρόσθετα στις μετρήσεις χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων) της apo-A1 πιθανώς να προσφέρει επιπλέον πληροφορίες για την ενδοθηλιακή λειτουργία και την προ-αθηρογόνο κατάσταση σε νεαρά άτομα χωρίς ενδείξεις για προχωρημένη αθηροσκλήρωση.

Έχει αναφερθεί ότι η υπερχοληστερολαιμία οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω αύξησης της οξειδωτικής καταπόνησης.^{9,10} Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου καταστέλλουν τη σύνθεση του NO, μέσω ανασταλτικής επίδρασης στους ενδοθηλιακούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης και άλλων,² ενώ αντιδρά άμεσα με το NO προς σχηματισμό υπεροξειδίου του αζώτου,¹¹ μειώνοντας τοιουτοτρόπως τη βιοδιαθεσιμότητα του NO.¹² Η οξειδωτική τροποποίηση της LDL στον υπο-ενδοθηλιακό χώρο αποτελεί κύριο βήμα στη διαδικασία της αθηρογένεσης, όχι μόνο γιατί είναι ο βασικός μηχανισμός στη δημιουργία των αφρωδών κυττάρων, αλλά και επειδή ως ελεύθερη ρίζα, η οξειδωμένη LDL χαρακτηρίζεται απο

υψηλή κυτταροτοξικότητα στο αγγειακό ενδοθήλιο μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του NO.² Σε αντιδιαστολή με την LDL, η HDL έχει αντίθετη επίδραση στη διαδικασία της αθηρογένεσης και δρά άμεσα στο αγγειακό ενδοθήλιο αυξάνοντας τη σύνθεση του NO.²⁶ Τα παραπάνω δεδομένα είναι συμβατά με την κλινική παρατήρηση, ότι η υπερχοληστερολαιμία διαταράσσει την ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνει την υπεραιμική αντίδραση στο αντιβράχιο (σε ανθρώπους).^{13,14}

Επίσης, άλλες λιπιδικές παράμετροι-δείκτες σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αν και έχει προταθεί πως τόσο η LDL όσο και τα τριγλυκερίδια πιθανώς να μην αποτελούν τους κύριους παράγοντες για την παρουσία της στεφανιαίας νόσου.¹⁵ Οι απολιποπρωτεΐνες είναι σημαντικά συστατικά των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων κι ένας μεγάλος αριθμός στοιχείων συνηγορεί υπέρ του ότι η μέτρηση ποικίλων μορφών απολιποπρωτεϊνών συμβάλλει ακόμα περισσότερο στην πρόγνωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.^{15,17}

Η απολιποπρωτεΐνη B βρίσκεται με τη μορφή apo-B-48 και apo-B-100. Η apo-B-48 συντίθεται στο έντερο δημιουργώντας σύμπλοκα με τα τριγλυκερίδια των τροφών και την ελεύθερη χοληστερόλη απορροφούμενη από τον εντερικό αυλό προς σχηματισμό χυλομικρών, τα οποία και μεταβολίζονται στην κυκλο-



Σχήμα 2. Συσχετίσεις μεταξύ λιποπρωτεϊνών και αντιδραστικής υπεραιμίας στο αντιβράχιο (RH%).

φορία και στο ήπαρ.¹⁵ Η apo-B-100 συντίθεται στο ήπαρ και ανευρίσκεται σε LDL και VLDL σωματίδια. Η apo-B είναι απαραίτητη για τη σύνδεση σωματιδίων LDL στον LDL-υποδοχέα, επιτρέποντας στα κύτταρα να ενσωματώνουν την LDL. Η ολική τιμή της apo-B περιλαμβάνει το συνολικό αριθμό των εν δυνάμει αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών,¹⁵ ενώ περίσσεια σωματιδίων σε LDL αποτελεί κύριο παράγοντα που πυροδοτεί την αθηρογόνο διαδικασία.¹⁵⁻¹⁷ Άτομα με φαινομενικά χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα LDL μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα,¹⁵ ενώ σημειώνεται πως τα επίπεδα apo-B και/ή apo-B/apo-A1 στο πλάσμα μπορεί να αποτελεί καλύτερο δείκτη.^{16, 17} Παρά το γεγονός, ότι η apo-B έχει προγνωστικό ρόλο για καρδιαγγειακά συμβάματα, οι υποκείμενοι μηχανισμοί της δράσης της δεν έχουν διερευνηθεί ενδελεχώς. Επίσης, αν και φαίνεται ότι η apo-B συνδέεται με πάχυνση του έσω/μέσω χιτώνα των καρωτίδων,^{18, 19} η επίδραση της στη βιοδιαθεσιμότητα του NO και την ενδοθηλιακή λειτουργία παραμένει αδιευκρίνιστη.

Η apo-A1 δρα σαν συμπαράγοντας για τη λεκιθίνη χοληστερόλη ακυλ-τρανσφεράση (lecithin cholesterol acyl transferase ή LCAT), η οποία είναι σημαντική για την απομάκρυνση της περίσσειας χοληστερόλης από τους ιστούς και την ενσωμάτωσή της στην HDL για ανάστροφη μεταφορά προς το ήπαρ.²⁰ Επιπρόσθετα, η apo-A1 είναι το συνδετικό μόριο για τη συνδέουσα με το ATP-πρωτεΐνη (ATP-binding cassette protein ή ABC) κι έτσι παίρνει μέρος στη διαδικασία, μέσω της οποίας η περίσσεια χοληστερόλης στα περιφερικά κύτταρα εξωκυτταρώνεται στην HDL για την περαιτέρω ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης πίσω στο ήπαρ είτε άμεσα, είτε έμμεσα μέσω της LDL.²¹ Τα επίπεδα της apo-A1 είναι στενά συσχετιζόμενα με τα επίπεδα της HDL και η έκφραση της apo-A1 είναι σε μεγάλο ποσοστό υπεύθυνη για τον προσδιορισμό της HDL του πλάσματος.²² Σε κλινικό επίπεδο η apo-A1 αποτελεί ισχυρό δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα,²³ αλλά είναι αδιευκρίνιστο αν επηρεάζει την αγγειακή λειτουργία ανεξάρτητα από την HDL και τα άλλα λιπί-

δια. Πράγματι, μολονότι η HDL χαρακτηρίζεται από έναν μεγάλο αριθμό καλά τεκμηριωμένων, ευεργετικών επιδράσεων στο αγγειακό ενδοθήλιο, αυξάνοντας συνάμα τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου, ο ακριβής ρόλος της HDL παραμένει αδιευκρίνιστος.²⁴ Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν, ότι η apo-A1 προκαλεί αύξηση της ενδοθηλιακής συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) σε καλλιέργειες ανθρώπινων αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων,²⁵ αυξάνοντας τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου,²⁶ αλλά ο ρόλος της in vivo παραμένει άγνωστος.

Στην παρούσα μελέτη, εξετάσαμε το κατά πόσον οι απολιποπρωτεΐνες A1 και B έχουν άμεση επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε συμβατικά νεαρά υγιή άτομα, χωρίς παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση, ανεξαρτήτως των επιπέδων της LDL και της HDL. Δείξαμε ότι η υπεραιμική απόκριση στο αντιβράχιο είναι ελαττωμένη σε άτομα με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης. Αυτός ο δείκτης ενδοθηλιακής λειτουργίας συσχετίζεται με τα επίπεδα της HDL και της apo-A1, ενώ παρατηρήθηκε ότι επίσης συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα της LDL, των τριγλυκεριδίων και της apo-B. Αξιοσημείωτο είναι πως μόνο η LDL και η apo-A1 ήταν ανεξάρτητοι δείκτες για την ενδοθηλιακή λειτουργία σε αυτά τα άτομα. Τα ευρήματα αυτά δηλώνουν, ότι η apo-A1 πιθανώς παύει μέρος άμεσα στην ανάπτυξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ανεξάρτητα της HDL. Περαιτέρω μελέτες κρίνονται όμως αναγκαίες προκειμένου να εκτιμηθούν οι μοριακοί μηχανισμοί αυτής της επίδρασης.

Βιβλιογραφία

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
2. Antoniadou C, Tousoulis D, Tentolouris C, et al: Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. From basic research to clinical practice. *Herz* 2003; 28: 628-638.
3. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-2155.
4. Jarvisalo MJ, Lehtimäki T, Raitakari OT: Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children: role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness. *Circulation* 2004; 109: 2885-2889.
5. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
6. Tousoulis D, Antoniadou C, Stefanadis C: Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005; 91: 553-558.
7. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al: A noninvasive measurement of reactive hyperemia that can be used to assess resistance artery endothelial function in humans. *Am J Cardiol* 2001; 87: 121-5, A9.
8. Antoniadou C, Tousoulis D, Tentolouris C, et al: Effects of antioxidant vitamins C and E on endothelial function and thrombosis/fibrinolysis system in smokers. *Thromb Haemost* 2003; 89: 990-995.
9. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, et al: Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* 1995; 332: 1198-1203.
10. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Wild E, et al: Effect of vitamin E on endothelial vasodilator function in patients with hypercholesterolemia, chronic smoking or both. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 499-505.
11. Radi R, Beckman JS, Bush KM, et al: Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288: 481-487.
12. Neunteufl T, Priglinger U, Heher S, et al: Effects of vitamin E on chronic and acute endothelial dysfunction in smokers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 277-283.
13. Antoniadou C, Tousoulis D, Vasiliadou C, et al: Combined effects of smoking and hypercholesterolemia on inflammatory process, thrombosis/fibrinolysis system, and forearm hyperemic response. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1181-1184.
14. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al: Comparison of forearm endothelial function between premenopausal and postmenopausal women with or without hypercholesterolemia. *Maturitas* 2003; 44: 307-315.
15. Walldius G, Jungner I: Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med* 2004; 255: 188-205.
16. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al: High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *The Lancet* 2001; 358: 2026.
17. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, et al: Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *The Lancet* 2003; 361: 777.
18. Wallenfeldt K, Bokemark L, Wikstrand J, et al: Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men. *Stroke* 2004; 35: 2248-2252.
19. Sebestjen M, Zegura B, Videcnik V, et al: Determinants of endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in combined hyperlipidemia. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 175-180.
20. Phillips MC, Gillotte KL, Haynes MP, et al: Mechanisms of high density lipoprotein-mediated efflux of cholesterol from cell plasma membranes. *Atherosclerosis* 1998; 137 Suppl: S13-17.
21. Tailleux A, Duriez P, Fruchart J-C, et al: Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002; 164: 1.
22. Srivastava R, Srivastava N: High density lipoprotein, apoli-

- poprotein A-1, and coronary artery disease. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2000; 209: 131.
23. Luc G, Bard J-M, Ferrieres J, et al: Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: The PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1155-1161.
 24. O'Connell BJ, Genest J, Jr: High-density lipoproteins and endothelial function. *Circulation* 2001; 104: 1978-1983.
 25. Ramet ME, Ramet M, Lu Q, et al: High-density lipoprotein increases the abundance of eNOS protein in human vascular endothelial cells by increasing its half-life. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2288-2297.
 26. Drew BG, Fidge NH, Gallon-Beaumier G, et al: High-density lipoprotein and apolipoprotein AI increase endothelial NO synthase activity by protein association and multisite phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 6999-7004.