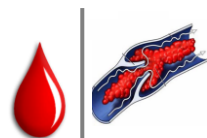




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Επιστημονική Υπεύθυνη: Καθηγήτρια Ωρ. Σ. Τραυλού

Διπλωματική Εργασία

«ΕΠΙΠΕΔΑ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΡΟΜΒΩΣΗ»

ΟΝΟΜ/ΥΜΟ: ΖΑΝΑΝΔΡΙΤΣΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΛΕΚΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Ακαδημαϊκό Έτος : 2009-2010

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ :

1. Λεκάκης Ι., Καρδιολόγος, Καθηγητής Καρδιολογίας
Πανεπιστημίου Αθηνών
2. Μερκούρη Ε., Βιοχημικός
3. Γιαλεράκη Α., Βιοχημικός, Επίκουρη Καθηγήτρια Πανεπιστημίου
Αθηνών

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΟΙΤΗΤΗ :

Ζανανδρίτσος Σπυρίδων

Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηριών

Α.Μ. : 2009708

Θερμές ευχαριστίες στην κα Τραυλού και
στη κα Μερκούρη για την πολύτιμη υποστήριξη
και βοήθεια που μου προσέφεραν απλόχερα
για την συγγραφή αυτής της εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	σελ 5
1. <u>Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ</u>	σελ 7
1.1 Γενικά	σελ 7
1.2 Η Πρωτογενής Αιμόσταση	σελ 8
1.3 Η Δευτερογενής Αιμόσταση	σελ 9
1.4 Ανασταλτές της πήξης του αίματος	σελ 12
1.5 Ινωδόλυση	σελ 13
2 <u>ΦΛΕΒΙΚΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ</u>	σελ 14
2.1 Γενικά	σελ 14
2.2 Αρτηριακή Θρόμβωση	σελ 18
2.3 Στεφανιαία Νόσος	σελ 19
2.3.1. Επιδημιολογία	σελ 19
2.3.2 Η ανατομία της καρδιάς και των στεφανιαίων αρτηριών	σελ 20
2.3.3 Πώς αναπτύσσεται η αρτηριοσκλήρωση	σελ 20
2.3.4 Η παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου	σελ 21
2.3.5 Παράγοντες πρόγνωσης της στεφανιαίας νόσου	σελ 22
2.3.6 Στηθάγχη (κρίση στηθάγχης)	σελ 23
2.4 Έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασπιρίνη	σελ 24
2.5 Περιφερικές αρτηριοπάθειες	σελ 25
2.6 Αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα	σελ 27

3	<u>Ο ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ</u>	σελ 28
3.1	Ταξινόμηση του λιπώδους ιστού	σελ 28
3.2	Το λιποκύτταρο	σελ 32
3.3	Μηχανισμοί λιπογένεσης	σελ 33
3.4	Ο πλειοτροπικός ρόλος του λευκού λιπώδους ιστού	σελ 36
3.5	Ο σπλαχνικός λευκός λιπώδης ιστός	σελ 40
3.6	Η παχυσαρκία σχετίζεται με την φλεγμονή	σελ 40
4.	<u>ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ</u>	σελ 45
4.1	Ρεζιστίνη : Παραγωγή και βιολογικές δράσεις	σελ 45
4.1.1.	Η ρεζιστίνη στα ποντίκια	σελ 49
4.1.2.	Η ρεζιστίνη στον άνθρωπο	σελ 51
4.2	Ο ρόλος της ρεζιστίνης στην αντίσταση στην ινσουλίνη – Μεταβολικό Σύνδρομο	σελ 54
4.3	Η ρεζιστίνη στην φλεγμονή και την αυτοανοσία	σελ 56
4.4	Ρεζιστίνη και καρδιακή νόσος	σελ 59
4.4.1.	Πειραματικές μελέτες στην καρδιακή δράση της ρεζιστίνης	σελ 60
4.5	Ο ρόλος της ρεζιστίνης στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου από τον λιπώδη ιστό και τις λιποκίνες	σελ 61
4.5.1	Αγγειοδραστικοί λιποκίνες στην φυσιολογία και την παχυσαρκία και η αγγειοσυσταλτική δράση της ρεζιστίνης	σελ 63
4.6	Λιποκίνες σχετιζόμενοι με θρόμβωση : Θρομβωσπονδίνη (TSP) και αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1)	σελ 65
	ΕΠΙΛΟΓΟΣ	σελ 67
	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ 69
	ABSTRACT	σελ 71
	BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ 72

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει αναπτύξει ποικίλους αμυντικούς μηχανισμούς προκειμένου να είναι σε θέση να προφυλαχθεί και να διατηρηθεί στη ζωή. Ένας από αυτούς τους κύριους αμυντικούς μηχανισμούς είναι και εκείνος της πήξης του αίματος που έχει σκοπό να προφυλάσσει τον άνθρωπο από αιμορραγία ή θρόμβωση και να διασφαλίζει την ομαλή ροή του αίματος και την σωστή αιμάτωση και οξυγόνωση ολόκληρου του οργανισμού. Για να διατηρηθεί μια τέτοια λεπτή ισορροπία έχουν αναπτυχθεί ανατροφοδοτικοί και αλληλοεξαρτώμενοι μηχανισμοί που δρουν παράλληλα σε απόλυτη αρμονία υπό φυσιολογικές συνθήκες .

Όμως ο σύγχρονος τρόπος ζωής που έχει υιοθετηθεί διαταράσσει αυτή την ισορροπία και έχει ως αποτέλεσμα να εμφανίζονται πολλά προβλήματα στην υγεία ενός ανθρώπου που θέτουν την ζωή του σε κίνδυνο. Η διατροφή πλούσια σε λιπαρά, ο καθιστικός τρόπος ζωής μας, το έντονο άγχος, το κάπνισμα, οι κληρονομικοί και επίκτητοι παράγοντες κινδύνου, η υπέρταση και η παχυσαρκία είναι κάποιοι μόνο από τους παράγοντες που μας εκθέτουν σε σοβαρές βλάβες του καρδιαγγειακού συστήματος και σε θρομβοφιλικές διαταραχές.

Κύριο ρόλο σε αυτές τις διαταραχές κατέχει η παχυσαρκία. Βάσει επιδημιολογικών μελετών η ραγδαία αύξηση της παχυσαρκίας έχει ως αποτέλεσμα και την ραγδαία αύξηση στα καρδιολογικά και αγγειακά νοσήματα καθώς και στις θρομβοφιλικές διαταραχές. Όπως ήταν λοιπόν αναμενόμενο, νέες έρευνες και μελέτες έχουν στραφεί στην εξέταση και διερεύνηση του ρόλου και λειτουργίας του λιπώδους ιστού στον ανθρώπινο οργανισμό. Έχει διαπιστωθεί πια πως ο λιπώδης ιστός δεν δρα μόνο ως αποθηκευτικό μέσο ενέργειας με την μορφή λίπους αλλά κατέχει και ρόλο ενδοκρινούς οργάνου, καθώς είναι σε θέση να εκκρίνει διάφορες ουσίες που επιδρούν πάνω στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η ρεζιστίνη είναι μια από τις ουσίες που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και έχει επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Νέες μελέτες λοιπόν έχουν εστιάσει στην ίδια την ρεζιστίνη καθώς φαίνεται να κατέχει κάποιο σημαντικό ρόλο στην παθολογία των αγγειακών νοσημάτων όπως είναι η αθηρωμάτωση. Οι ερευνητές πιστεύουν πως μέσα από την μελέτη και παρακολούθηση τόσο της ρεζιστίνης, αλλά και των άλλων εκκρινόμενων ουσιών, θα καταφέρουν να κατανοήσουν πληρέστερα την

παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων και να βρουν αποτελεσματικούς τρόπους για την αντιμετώπιση αλλά και την πρόληψη τους.

Σε αυτήν την εργασία γίνεται λόγος για τον ρόλο του λιπώδους ιστού στα καρδιαγγειακά νοσήματα και γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στα μέχρι σήμερα δεδομένα που έχουν αποκτηθεί για τον ρόλο και δράση της ίδιας της ρεζιστίνης.

1. Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

1.1 ΓΕΝΙΚΑ

Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει αναπτύξει μια σειρά από πολύπλοκους αμυντικούς μηχανισμούς που αποσκοπούν στην προστασία του και την διατήρηση της ομαλής και σταθερής λειτουργίας του.

Ένας από αυτούς τους βασικούς αμυντικούς μηχανισμούς είναι και εκείνος της αιμόστασης. Η αιμόσταση είναι αποτέλεσμα ενός συνόλου πολύπλοκων βιοχημικών μηχανισμών και μηχανισμών αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυττάρων του αίματος και του ενδοθηλιακού τοιχώματος του αγγείου. Σκοπός λοιπόν αυτού του μηχανισμού είναι :

- 1) Η διατήρηση του αίματος σε ρευστή μορφή εντός του κυκλοφορικού συστήματος
- 2) Η αποτροπή της θρόμβωσης και της παρεμπόδισης της κυκλοφορίας
- 3) Και η προστασία του οργανισμού από αιμορραγία

Ο μηχανισμός της αιμόστασης διαχωρίζεται αδρά σε τρία στάδια :

- 1) Πρωτογενής αιμόσταση
- 2) Δευτερογενής αιμόσταση
- 3) Ινωδόλυση

1.2 Η ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

- Ο αγγειακός μηχανισμός

Το ενδοθήλιο αποτελεί την εσωτερική επιφάνεια του αγγείου και είναι εκ φύσεως αντιθρομβωτικό, ευοδώνει την αγγειοδιαστολή, αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (ΑΜΠ) και των λευκών αιμοσφαιρίων και προλαμβάνει την θρόμβωση.

Μόλις προκύψει τρώση ενός αγγείου το ενδοθήλιο του αγγείου εκκρίνει μια σειρά ουσιών που προκαλούν αγγειοσύσπαση και αγγειοχάλαση (ενδοθηλίνη, αγγειοτενσίνη, προσταγλανδίνες, κολλαγόνο, προστακυκλίνη (PGI₂), μιμητές ηπαρίνης, ο EDRF (endothilium derived releasing factor) και ο αναστολέας της εξωγενούς οδού της πήξης) προκειμένου να περιοριστεί η αιμορραγία.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα όμως εκτός από ουσίες που επηρεάζουν τον αγγειακό τόνο παράγουν και εκκρίνουν και άλλες ουσίες που συμμετέχουν ενεργά στην κινητοποίηση ολόκληρου του αιμοστατικού μηχανισμού.⁽¹⁾

- Τα αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια κατέχουν κύριο ρόλο στην πρωτογενή αιμόσταση. Αποσκοπούν στην γρήγορη δημιουργία ενός διαλυτού αιμοπεταλιακού θρόμβου για τον άμεσο περιορισμό της αιμορραγίας.

Η διαδικασία της δημιουργίας του αιμοπεταλιακού θρόμβου διακρίνεται σε τρία βασικά στάδια :

4. την προσκόλληση των ΑΜΠ με το υπενδοθήλιο (adhesion)
5. την αντίδραση απελευθέρωσης (release reaction)
6. και την συσσώρευση των ΑΜΠ για την δημιουργία του θρόμβου (aggregation)

Τα αιμοπετάλια προσκολλούνται στο ενδοθήλιο αλλά και μεταξύ τους χάριν στους υποδοχείς της γλυκοπρωτεΐνης GPIb και GPIIb/IIIa αντίστοιχα που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων.

Ταυτόχρονα τα αιμοπετάλια εκκρίνουν μια σειρά ουσιών που εντείνουν τόσο την ενεργοποίηση τους όσο και την συσσώρευση αυτών.⁽¹⁾

1.3 Η ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Ο μηχανισμός της πήξης του αίματος συνιστάται σε σειρά αλληλοδιαδοχικών ενζυμικών αντιδράσεων που διέπονται από αυτοκαταλυτικούς μηχανισμούς, μηχανισμούς ανατροφοδότησης (feed-back) και εξισορροπείται από την δράση ανασταλτικών μηχανισμών.

Οι παράγοντες της πήξης, συντίθενται ως προένζυμα και είναι γνωστοί με λατινικούς αριθμούς, στη διαδικασία πήξης μετατρέπονται σε ενεργά ένζυμα και αυτό συμβολίζεται με την προσθήκη του γράμματος α δίπλα στον λατινικό αριθμό (π.χ. X → Xα). Σήμερα είναι γνωστή η δομή των παραγόντων της πήξης. Είναι πρωτεΐνες με γνωστό MB, με δεδομένη αλληλουχία αμινοξέων και νουκλεοτιδίων που κωδικοποιούν την κυοφορούσα πρωτεΐνη μέσω συμπληρωματικού DNA. Είναι γνωστή η χρωματοσωματική εντόπιση γονιδίων που εφορεύουν την παραγωγή τους.⁽²⁾ Οι παράγοντες της πήξης φαίνονται και στον ακόλουθο πίνακα.

ΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ				
ΟΝΟΜΑ	ΤΟΠΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ	MB (Kda)	ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ	ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ
I (ινωδογόνο)	Ήπαρ	330	200-400 mg/dl	4
II (προθρομβίνη)	Ήπαρ	72	10 mg/dl	11
III	Πολλά είδη κυττάρων	45	-	1
V	Ήπαρ	330	10 µg/ml	1
VII	Ήπαρ	48	0.5 µg/ml	13
VIII (αντιαμορφοφιλική σφαιρίνη)	ήπαρ	330	0.1 µg/ml	X
IX	Ήπαρ	55	4 µg/ml	X
X	Ήπαρ	55	10 µg/ml	13

XI	Ήπαρ	160	5 µg/ml	4
XII	Ήπαρ	80	30 µg/ml	5
XIII	Ήπαρ	320	10 µg/ml	1
Κινινογόνο	Ήπαρ	120	80 µg/ml	3
Προκαλλικρεΐνη	Ήπαρ	88	30 µg/ml	4

Πίνακας 1. Οι παράγοντες της πήξης⁽¹⁾

Ο μηχανισμός της δευτερογενούς αιμόστασης για διδακτικούς λόγους διακρίνεται στις εξής φάσεις

1. φάση επαφής
2. εξωγενής οδός
3. ενδογενής οδός
4. κοινή οδός
5. σχηματισμός θρομβίνης
6. σχηματισμός ινώδους
7. στεθεροποίηση ινώδους

Στην φάση επαφής ο παράγων XII ενεργοποιείται μερικώς ερχόμενος σε επαφή με το υπενδοθήλιο. Ο XIIα μετατρέπει την προκαλλικρεΐνη σε καλλικρεΐνη που δρα ανατροφοδοτικά (feed-back) ενεργοποιώντας πλήρως τον παράγοντα XII. Στην αντίδραση αυτή συμμετέχει κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους (KYMB) που σχηματίζει σύμπλεγμα μαζί με τον XII και την καλλικρεΐνη που προσδένεται στους υπενδοθηλιακούς ιστούς μέσω του KYMB. ⁽³⁾

Στην ενδογενή οδό ο XIIα ενεργοποιεί τον IX παρουσία Ca^{++} . Ο IXα σε μορφή συμπλέγματος με τον ενεργοποιημένο VIII (VIIIa), τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 3 (PLF3) και Ca^{++} ενεργοποιεί τον X σε Xα.

Στην εξωγενή οδό είναι απαραίτητη η παρουσία του ιστικού παράγοντα (TF) που βρίσκεται σε πολλά κύτταρα του περιαγγειακού χώρου. Ο ιστικός παράγοντας είναι γλυκοπρωτεΐνη που σχηματίζει σύμπλεγμα με τον VIIα ενώ ο τρόπος ενεργοποίησης του παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστος. Η παρουσία Ca^{++} είναι

απαραίτητη. Το σύμπλεγμα TF-VIIa ενεργοποιεί τον X. Ο VIIa ενεργοποιεί επίσης τον IX και έτσι συνδέεται η ενδογενής με την εξωγενή οδό παρακάμπτοντας την φάση επαφής.

Στην κοινή οδό ο Xα μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη (IIa). Η αντίδραση όμως αυτή όπως και η ενεργοποίηση του X προαπαιτεί την δημιουργία συμπλέγματος του Xα με τον Va, παρουσία Ca^{++} και φωσφολιπιδίου στην ενεργοποιημένη επιφάνια του αιμοπεταλίου. ⁽³⁾

Ο σχηματισμός της θρομβίνης δημιουργεί δράσεις προς πολλές κατευθύνσεις :

5. Ενεργοποιεί τον XI παρουσία αρνητικά φορτισμένων επιφανειών και παρακάμπτεται έτσι η φάση επαφής
6. Δρα επανατροφοδοτικά ενεργοποιώντας τον V και τον VIII
7. Προκαλεί συσώρευση των αιμοπεταλίων
8. Μετατρέπει το ινωδογόνο σε μονομερές του ινώδους και ενεργοποιεί τον XIII. ^(3, 4)

Ο σχηματισμός του ινώδους είναι η σπουδαιότερη δράση της θρομβίνης. Η θρομβίνη επιδρά στο ινωδογόνο, απελευθερώνει τα ινωδοπεπτίδια A και B και το μετατρέπει σε μονομερές του ινώδους. Το μονομερές του ινώδους αυτόματα πολυμερίζεται και σχηματίζει δίκτυο ινικής. Παράλληλα ο XIII καταλύει τον σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ γειτονικών μορίων και σταθεροποιείται το δίκτυο ινικής. ⁽⁴⁾

Η θρομβίνη δεσμεύεται από την θρομβομοντουλίνη που είναι πρωτεΐνη της επιφάνειας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η δεσμευμένη με την θρομβομοντουλίνη θρομβίνη ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C που με την παρουσία ιόντων Ca^{++} και φωσφολιπιδίου αδρανοποιεί τους παράγοντες Va και VIIa.

Η αντίδραση αυτή ενισχύεται από την πρωτεΐνη S που δρα ως συμπαράγοντας. ⁽⁵⁾

1.4 Ανασταλτές της πήξης του αίματος

Με την παρουσία και λειτουργία των ανασταλτών της πήξης η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και η ποσότητα της παραγόμενης θρομβίνης περιορίζονται στα απαραίτητα όρια. Οι φυσιολογικοί ανασταλτές της πήξης αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Φυσιολογικοί ανασταλτές της πήξης			
Όνομα	Τόπος σύνθεσης	Επίπεδα πλάσματος μg/ml	Χρωμοσωμική εντόπιση
Αναστολέας του ιστικού παράγοντα (TF)	Ενδοθήλιο και ήπαρ	120	2
Αντιθρομβίνη III	Ήπαρ	290	1
Πρωτεΐνη C	Ήπαρ	4	2
Πρωτεΐνη S	Ήπαρ	22	3
Θρομβομοντουλίνη	Ενδοθήλιο	-	20

Πίνακας 2. Οι ανασταλτές της πήξης. ⁽¹⁾

Ο αναστολέας του ιστικού παράγοντα αναστέλλει τον Xα και το σύμπλεγμα TF-VIIa παρουσία του Xα.

Η αντιθρομβίνη III εξουδετερώνει τους παράγοντες XIIa, Xα, IXa και θρομβίνη. Η ηπαρίνη επίσης δρα in vivo επιταχύνοντας την δράση της αντιθρομβίνης.

Η φυσιολογική δράση των ανασταλτών πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S και θρομβομοντουλίνη εξασκείται συνεργατικά. ^(3, 6)

1.5 Ινωδόλυση

Ινωδόλυση καλείται το φαινόμενο της λύσεως του θρόμβου της ινικής που είναι το τελικό προϊόν της ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης. Βασικό ρόλο στο ινωδολυτικό σύστημα κατέχει το πλασμινογόνο, ένα ανενεργό προένζυμο το οποίο αφού ενεργοποιηθεί σε πλασμίνη έχει την δυνατότητα να διασπά την ινική σε διαλυτά προϊόντα και να διαλύει τον θρόμβο. ⁽¹⁾

Κάθε φορά που σχηματίζεται ένας θρόμβος, μια μεγάλη ποσότητα πλασμινογόνου παγιδεύεται μέσα σε αυτόν μαζί με άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν ουσίες που ενεργοποιούν το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. ⁽⁷⁾

Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου σε πλασμίνη καταλύεται από ουσίες που ονομάζονται ενεργοποιητές του πλασμινογόνου και είναι :

- Ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA) που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων
- Ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάση (u-PA) που παράγεται στα νεφρικά κύτταρα και
- Πλασματικοί ενεργοποιητές του πλασμινογόνου όπως οι παράγοντες XI, XII, η καλλικρεΐνη και το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (YMBK).

Η δραστηριότητα του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου αυξάνει μετά την σύνδεση του με την ινική, δράση που προκαλεί την έντονη και εντοπισμένη παραγωγή της πλασμίνης πάνω στο θρόμβο.

Η πλασμίνη προκαλεί : **1)** αδρανοποίηση των παραγόντων V, VIII, XIII,

2) διάσπαση του ινωδογόνου και

3) διάσπαση του ινώδους. ^(3, 6)

Για την εξισορρόπηση της ινωδόλυσης υπάρχει ο ανασταλτής-1 του πλασμινογόνου (PAI-1) και ο ανασταλτής-2 του πλασμινογόνου (PAI-2) που αδρανοποιούν τον tPA και τον u-PA αντίστοιχα και η α_2 αντιπλασμίνη που θεωρείται ο κύριος αναστολέας της πλασμίνης. ^(3, 4)

2. ΦΛΕΒΙΚΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

2.1. ΓΕΝΙΚΑ

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το αγγειακό σύστημα δέχεται καθημερινές καταπονήσεις στο ενδοθήλιο. Οι ελάχιστες ποσότητες ιστικού παράγοντα (TF-tissue factor) που απελευθερώνονται από το υπενδοθήλιο είναι ικανές να ενεργοποιήσουν μικρές ποσότητες του παράγοντα VII (TF-VIIa) με επακόλουθη ήπια ενεργοποίηση του παράγοντα X και παραγωγή ελάχιστων ποσοτήτων θρομβίνης. Η ενδογενής οδός λόγω ανεπαρκούς ενεργοποίησης του παράγοντα IX είναι αποκλεισμένη και δεν συμμετέχει, ενώ οι υπάρχοντες φυσικοί αναστολείς περιορίζουν και αδρανοποιούν τόσο το σύμπλεγμα TF-VIIa όσο και τις ελάχιστες ποσότητες θρομβίνης.

Στο **προθρομβωτικό** στάδιο αυξάνει η δράση του συμπλέγματος TF-VIIa με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα της θρομβίνης, όπως φαίνεται από τα αυξημένα επίπεδα του συμπλέγματος TAT (θρομβίνη-αντιθρομβίνη), του διαλυτού ινώδους και των D-dimers. Η ενδογενής οδός παραμένει αποκλεισμένη, ενώ οι φυσικοί αναστολείς της πήξης περιορίζουν και αδρανοποιούν σε μεγάλο βαθμό τα επίπεδα θρομβίνης, έτσι ώστε να μην είναι δυνατή η δημιουργία του θρόμβου. Έτσι το προθρομβωτικό στάδιο χαρακτηρίζεται από την δημιουργία ικανών ποσοτήτων θρομβίνης, που αδρανοποιούνται όμως από φυσικούς ανασταλτικούς μηχανισμούς.

Στο **θρομβωτικό** στάδιο η μεγάλη αύξηση του συμπλέγματος TF-VIIa ενεργοποιεί την ενδογενή οδό μέσω ενεργοποίησης του παράγοντα IX, οπότε η ενεργοποίηση του παράγοντα X και επομένως η παραγωγή θρομβίνης μεγιστοποιείται, ενώ οι φυσικοί αναστολείς της πήξης δεν επαρκούν για να την αδρανοποιήσουν, με επακόλουθο την δημιουργία θρόμβου.

Η θρόμβωση θεωρείται ως μια διαδικασία της φυσιολογικής αιμόστασης που λαμβάνει όμως χώρα σε λάθος μέρος και αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στο Δυτικό κόσμο.⁽⁸⁾

Ο όρος **θρόμβωση** αναφέρεται στην απόφραξη της φλεβικής ή αρτηριακής κυκλοφορίας που οφείλεται σε διαταραχές της αιμόστασης σε τοπικό επίπεδο. Εκδηλώνεται συνήθως ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα αίτια που μπορούν

να προκαλέσουν θρόμβωση είναι κληρονομικά, επίκτητα ή συνδυασμός και των δυο. Έτσι, η θρόμβωση αποτελεί ένα πολύπλοκο πολυγονιδιακό και πολυπαραγοντικό σύνδρομο, στο οποίο κληρονομικοί, επίκτητοι και φυσιολογικοί παράγοντες κινδύνου παίζουν καθοριστικό ρόλο. Η θρόμβωση θεωρείται ως κατάσταση φθοράς του ενδοθηλίου, συμβαδίζει με την ηλικία και είναι σχετικά συχνή σε προχωρημένη ηλικία. Όμως, η εμφάνιση θρομβώσεων σε νεότερα άτομα, η υποτροπιάζουσα θρόμβωση ασχέτως ηλικίας και η θρόμβωση σε ασυνήθιστα μέρη, όπως μεσεντέρια, νεφρικά, ηπατικά αγγεία, φλέβες του εγκεφάλου ή του οφθαλμού, αποτελούν ασυνήθιστες εκδηλώσεις θρόμβωσης, οι οποίες και απαιτούν εξειδικευμένη εργαστηριακή διερεύνηση.^(3, 8)

Με την πάροδο του χρόνου η κλινική αυτή παρατήρηση και η τεχνολογική εξέλιξη στη μοριακή βιολογία είχε ως αποτέλεσμα την υιοθέτηση νέων όρων στην θρόμβωση. Έτσι δημιουργήθηκαν οι όροι θρομβοφιλία και θρομβοφιλική διάθεση για να καλύψουν και να ερμηνεύσουν την κλινική και εργαστηριακή αυτή παρατήρηση.

Ο όρος **θρομβοφιλία** αναφέρεται σε άτομα με υποτροπιάζουσα ή επαναλαμβανόμενη θρόμβωση ασχέτως ηλικίας ή αιτίας, με ή χωρίς πνευμονική εμβολή. Μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικά ή επίκτητα αίτια ή σε συνδυασμό και των δυο αιτιών. Επομένως διακρίνεται σε κληρονομική, επίκτητη και μεικτή θρομβοφιλία. Φαίνεται όμως πως στην κλινική πράξη συχνά απουσιάζει η μονοπαραγοντική αιτιολόγηση της θρόμβωσης και συνήθως επικρατεί το πολυπαραγοντικό μοντέλο. Δηλαδή, ένας και μόνο θρομβοφιλικός παράγοντας, κληρονομικός ή επίκτητος αν και δυνητικά αποτελεί σταθερό και μόνιμο κίνδυνο θρόμβωσης, συχνά δεν είναι σε θέση να εκδηλώσει θρόμβωση. Δηλαδή θα πρέπει να συνυπάρξει και ένας δεύτερος θρομβοφιλικός παράγοντας για να εκδηλωθεί θρόμβωση. Πιο συνήθης συνδυασμός είναι η ύπαρξη κληρονομικού παράγοντα που συνοδεύεται από επίκτητο θρομβοφιλικό παράγοντα π.χ. γυναίκα με παράγοντα V-Leiden κατά τη διάρκεια κύησης. Λιγότερο συχνός συνδυασμός είναι η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων επίκτητων θρομβοφιλικών παραγόντων.

Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι η εκδήλωση θρόμβωσης συνήθως πυροδοτείται από την συνύπαρξη κληρονομικού θρομβοφιλικού παράγοντα που δρα εκλυτικά στην εκδήλωση θρόμβωσης. Έτσι εξηγείται και το γεγονός ότι οι θρομβωτικές εκδηλώσεις μπορούν να εμφανιστούν είτε μια δεδομένη στιγμή είτε και κατά ώσεις.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα περισσότερα άτομα που είναι ετερόζυγα για ένα θρομβοφιλικό παράγοντα δεν θα έχουν ποτέ στη ζωή τους θρομβωτικό επεισόδιο, όπως επίσης ότι δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ποια άτομα θα εκδηλώσουν θρόμβωση.

Η συχνότητα ανεύρεσης των συνήθων και γενικά αποδεκτών κληρονομούμενων αιτιών θρόμβωσης αγγίζει σήμερα περίπου 15% του γενικού πληθυσμού, στο οποίο αν προστεθεί ποσοστό περίπου 10% των μικτών αιτιών θρόμβωσης, αγγίζει σήμερα το 25% του γενικού πληθυσμού. Το μεγάλο αυτό ποσοστό δείχνει και την σοβαρότητα της θρομβοφιλίας, όπου με συντηρητικές στατιστικές σημαίνει ότι το 25% του γενικού πληθυσμού δυνητικά μπορεί να εκδηλώσει θρομβοεμβολικά επεισόδια. ^(8, 9)

Ο όρος **θρομβοφιλική διάθεση** αναφέρεται στην τάση εκδήλωσης θρόμβωσης και μπορεί επίσης να οφείλεται σε κληρονομικά ή σε επίκτητα αίτια ή και σε συνδυασμό και των δύο αιτιών. Δηλαδή αναφέρεται σε άτομα με εν δυνάμει θρόμβωση, δηλαδή δεν έχουν εκδηλώσει ακόμα θρόμβωση. Τα άτομα αυτά συνήθως έχουν ένα ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι μπορεί να είναι κληρονομικοί, επίκτητοι ή αμφότεροι.

Ομάδες ατόμων που οφείλουν να ελέγχονται για το ενδεχόμενο ύπαρξης θρομβοφιλίας είναι οι παρακάτω :

- Άτομα με επαναλαμβανόμενα θρομβοεμβολικά επεισόδια, αρτηριακά ή φλεβικά, ασχέτως ηλικίας και χωρίς άλλη υποκείμενη νόσο.
- Παιδιά ή νεαροί μεσήλικες με πρωτοεμφανιζόμενη θρόμβωση, με ή χωρίς οικογενή επιβάρυνση.
- Γυναίκες με πολλαπλές αυτόματες αποβολές. ^(8, 10)

Η θρόμβωση ανάλογα το είδος του αγγείου στο οποίο εκδηλώνεται διακρίνεται σε δύο βασικά είδη : την φλεβική και την αρτηριακή θρόμβωση.

Η φλεβική θρόμβωση εκδηλώνεται συνήθως ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και πνευμονική εμβολή (PE), ενώ η αρτηριακή θρόμβωση εκδηλώνεται συνήθως ως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η παθογένεια της φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης, παρά τα κοινά σημεία, διαφέρει ως προς τον τρόπο δημιουργίας και την εξέλιξη της. Για παράδειγμα ο αρτηριακός θρόμβος συνήθως είναι μικρός, είναι πλούσιος σε αιμοπετάλια και λαμβάνει χώρα πάνω σε προϋπάρχουσα βλάβη του ενδοθηλίου του αρτηριακού τοιχώματος (αθηρωματική βλάβη). Αντίθετα, ο φλεβικός θρόμβος είναι μεγάλος σε μέγεθος, είναι πλούσιος σε ινώδες και δεν προϋποθέτει την ύπαρξη βλάβης του φλεβικού τοιχώματος.

Συνοπτικά λοιπόν, τα αίτια που μπορούν να προκαλέσουν την θρόμβωση είναι κληρονομικά, επίκτητα ή συνδυασμός και των δύο. Η θρόμβωση θεωρείται αποτέλεσμα φθοράς του ενδοθηλίου, συμβαδίζει με την ηλικία και επομένως είναι συχνότερη σε προχωρημένη ηλικία. Σε περιπτώσεις όμως θρομβώσεων σε νεότερα άτομα, σε υποτροπιάζουσα θρόμβωση και σε θρόμβωση σε ασυνήθιστα μέρη, όπως σε μεσεντέρια, νεφρικά ή ηπατικά αγγεία, σε φλέβες του εγκεφάλου ή του οφθαλμού, απαιτείται εξειδικευμένη εργαστηριακή διερεύνηση στα πλαίσια της θρομβοφιλίας. ^{(9,}

11)

2.2. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Ο αρτηριακός θρόμβος είναι αποτέλεσμα είτε ενδοθηλιακής βλάβης και άμεσου σχηματισμού θρόμβου είτε αποτέλεσμα αύξησης ή ρήξης υπάρχουσας αθηρωματικής πλάκας. Όσο λιγότερο οργανωμένη είναι η αθηρωματική πλάκα (μεγάλος λιπιδικός πυρήνας, πολλά μακροφάγα, λίγες μυϊκές ίνες, λεπτή κάψα) τόσο περισσότερο ευάλωτη είναι στη ρήξη. Ανεξάρτητα από τον τρόπο που σχηματίζεται, ο αρτηριακός θρόμβος αποτελεί ένα εξελισσόμενο φαινόμενο. Αρχικά ο θρόμβος αποτελείται αποκλειστικά από αιμοπετάλια, ενώ σύντομα ενεργοποιείται η πήξη του αίματος και παράγεται ινώδες στο οποίο εγκλωβίζονται τα ερυθροκύτταρα.

Με την πάροδο του χρόνου επεκτείνεται προς τον αυλό της αρτηρίας, αυξάνεται σε μέγεθος και τελικά μπορεί να αποφράξει πλήρως την αρτηρία. Ο αρτηριακός θρόμβος διαθέτει την ιδιότητα της ελάττωσης ή αύξηση του μεγέθους του, ενώ συσσωματώματα από αιμοπετάλια αποκολλώνται μερικές φορές από τον θρόμβο και δημιουργούν μικροέμβολα. Στην αρτηριακή θρόμβωση περιλαμβάνονται συνήθως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και λιγότερο συχνά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.^(3, 8)

Αποτελεί σύνθετη πολυπαραγοντική διαταραχή και η εκδήλωση της εξαρτάται από επίκτητους παράγοντες που αλληλεπιδρούν με κληρονομικούς παράγοντες αυξημένου κινδύνου, ενώ συχνά η αρτηριακή θρόμβωση εξαρτάται και από αλληλεπιδράσεις γονιδίων. Έτσι, στην αρτηριακή θρόμβωση συμμετέχουν κληρονομικοί και επίκτητοι θρομβογόνοι παράγοντες.

Η υπερλιπιδαιμία και η υπερομοκυστεϊναιμία αποτελούν συχνούς παράγοντες αρτηριακής θρόμβωσης κληρονομικής αιτιολογίας.

Η ηλικία, η παχυσαρκία, το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (APS), ορισμένα αιματολογικά νοσήματα (παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, μυελούπερπλαστικά νοσήματα, δρεπανοκυτταρική αναιμία), τα ηπατικά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υπερθυρεοειδισμός, η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και πιθανά η εγκυμοσύνη και ο καρκίνος, αποτελούν τους συχνότερους παράγοντες που συμμετέχουν στην αρτηριακή θρόμβωση επίκτητης αιτιολογίας.⁽¹²⁾

2.3. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Η αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών είναι μια νόσος της αρχαιότητας, όπως τεκμηριώνονται από νεκροψία σε μια 50 ετών μούμια από την 21η Αιγυπτιακή δυναστεία του 1000 π.Χ. περίπου, όπου βλέπουμε σε τομές των στεφανιαίων αρτηριών πάχυνση και εναπόθεση ασβεστίου. Από τους Αρχαίους Αιγυπτιακούς πάπυρους υπάρχουν περιγραφές στεφανιαίας νόσου και αιφνίδιου θανάτου.

Η στεφανιαία νόσος επιμένει να είναι ένα μέγιστο πρόβλημα υγείας και είναι η υπ' αριθμόν μία αιτία θανάτου στο σύγχρονο κόσμο⁽¹³⁾

2.3.1. Επιδημιολογία

Είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Το 1990, η στεφανιαία νόσος προκάλεσε 6,3 εκατομμύρια θανάτους. Σε παγκόσμιο επίπεδο το 2003 το ποσοστό των θανάτων από στεφανιαία νόσο στον πληθυσμό των ΗΠΑ ήταν 162 ανά 100.000 κατοίκους.

Ασταθής στηθάγχη και και έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς Q αντιπροσωπεύουν 2.500.000 εισαγωγές σε νοσοκομεία ανά έτος. Κάθε χρόνο περίπου 900.000 άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες υποφέρουν από καρδιακή προσβολή, και 225.000 από αυτούς πεθαίνουν. Το ήμισυ των θανάτων από καρδιακή προσβολή συμβαίνουν μέσα σε μια ώρα από τα συμπτώματα (αιφνίδιος καρδιακός θάνατος).

Η στεφανιαία νόσος, τα εγκεφαλικά επεισόδια και η περιφερική αγγειοπάθεια αποτελούν μορφές της καρδιαγγειακής νόσου.

Στην Ευρώπη, τα καρδιαγγειακά νοσήματα προκαλούν ετησίως 4 εκατομμύρια θανάτους, εκ των οποίων άνω των 1,5 εκατομμυρίων αντιστοιχούν στις χώρες-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Αυτό ισοδυναμεί με το ήμισυ περίπου όλων των θανάτων στην Ευρώπη (48%) και στην Ε.Ε. (41%).

Η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου, λαμβάνοντας υπόψη την κατανομή της ηλικίας στον ελληνικό πληθυσμό, εκτιμήθηκε ότι είναι 110 θάνατοι ανά 100.000 άτομα (θνησιμότητα). Με βάση το φύλο, η επίπτωση θανατηφόρων επεισοδίων της στεφανιαίας νόσου κατανέμεται ως εξής:

- 79 θάνατοι ανά 100.000 άνδρες

- 31 θάνατοι ανά 100.000 γυναίκες

Τα ποσοστά καρδιακής προσβολής είναι μεγαλύτερα στους ηλικιωμένους, είναι υψηλότερα στους άνδρες παρά στις γυναίκες, και είναι υψηλά μεταξύ των ανθρώπων με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση.⁽¹³⁾

2.3.2 Η ανατομία της καρδιάς και των στεφανιαίων αρτηριών

Η καρδιά είναι μια τετράχωρος (δύο κόλποι και δύο κοιλίες) μυϊκή αντλία για την κυκλοφορία του αίματος στο σώμα μας. Έχει 4 βαλβίδες (τριχλώχινα, πνευμονική, μιτροειδή και αορτική βαλβίδα). Επίσης έχει δύο προσαγωγά αγγεία (άνω και κάτω κοίλες φλέβες, πνευμονικές φλέβες) και δύο απαγωγά αγγεία (πνευμονική αρτηρία και αορτή).

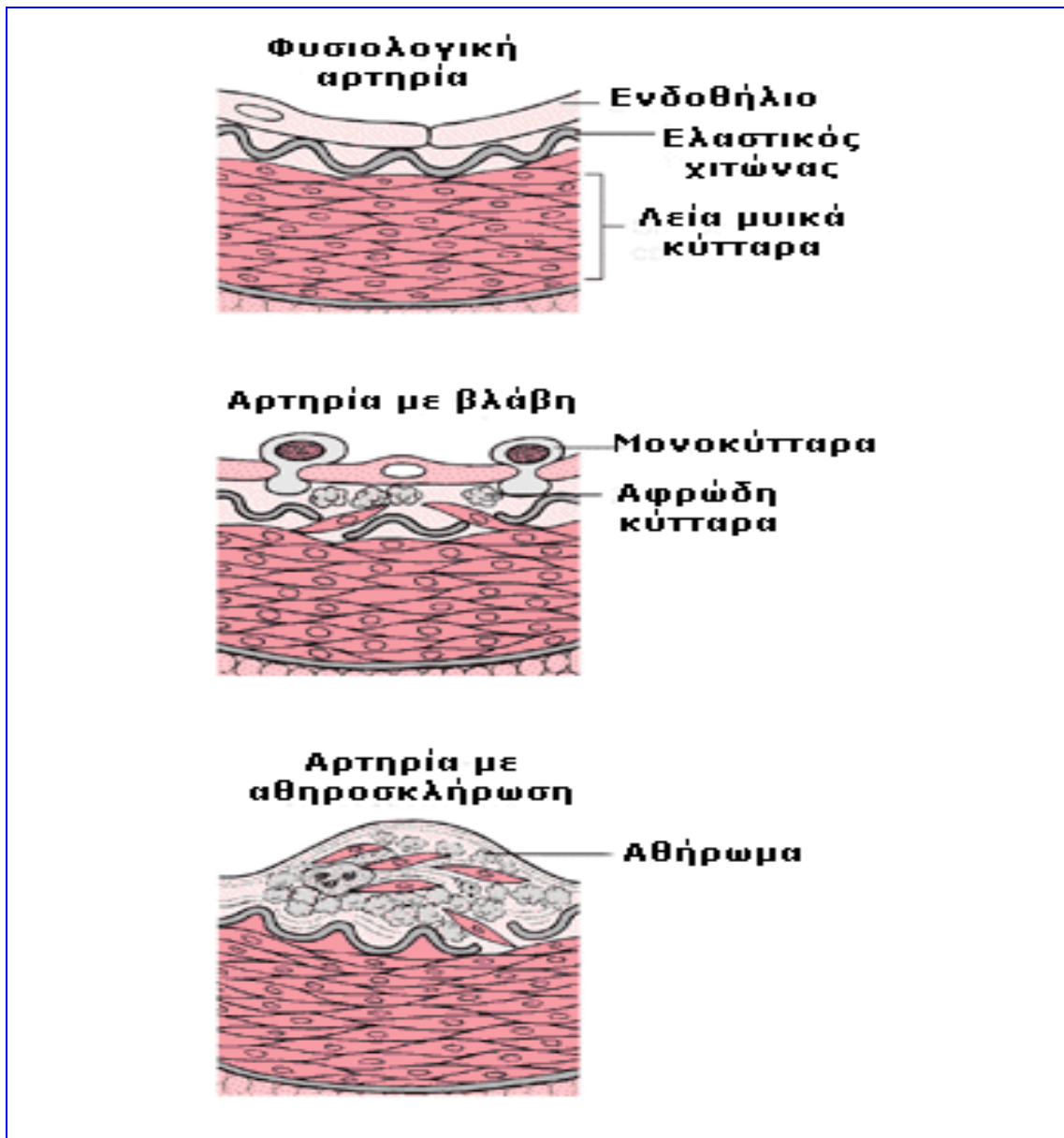
Ο καρδιακός μυς χρειάζεται οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες, τις οποίες παίρνει από τις στεφανιαίες αρτηρίες. Η αορτή μόλις βγει από την καρδιά και αμέσως πάνω από την αορτική βαλβίδα δίνει τη δεξιά και αριστερά στεφανιαία αρτηρία. Η δεξιά στεφανιαία διακλαδίζεται σε επιχείλιο κλάδο, οπίσθιο κατιόντα και οπισθοπλάγιο κλάδο. Η αρχή της αριστεράς στεφανιαίας ονομάζεται στέλεχος και μετά διχάζεται στον πρόσθιο κατιόντα (κλάδοι: διαγώνιοι και διαφραγματικοί) και περισπωμένη (κλάδοι: επιχείλιος).⁽¹⁴⁾

2.3.3 Πώς αναπτύσσεται η αρτηριοσκλήρωση

Το τοίχωμα μιας αρτηρίας αποτελείται από διάφορα στρώματα. Η εσωτερική επένδυση ή το εσωτερικό στρώμα (ενδοθήλιο) είναι συνήθως ομαλή και συνεχής. Η αρτηροσκλήρωση αρχίζει όταν τραυματίζεται το ενδοθήλιο.

Κατόπιν ορισμένα λευκοκύτταρα του αίματος αποκαλούμενα μονοκύτταρα ενεργοποιούνται και κινούνται από το αίμα και μέσω του τραυματισμένου ενδοθηλίου μιας αρτηρίας στο τοίχωμα αυτής. Μέσα στο τοίχωμα μετασχηματίζονται σε αφρώδη κύτταρα, τα οποία είναι κύτταρα που συλλέγουν τα λιπαρά υλικά, κυρίως χοληστερόλη. Ταυτόχρονα, τα λεία μυϊκά κύτταρα κινούνται από το μέσο χιτώνα προς το ενδοθήλιο και εκεί πολλαπλασιάζονται. Επίσης συνδετικός και ελαστικός ιστός συσσωρεύεται κάτω από το ενδοθήλιο, όπως επίσης και συντρίμμια κυττάρων, κρύσταλλοι χοληστερόλης και ασβέστιο.

Αυτή η συσσώρευση των αφρώδων κυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων, και άλλων υλικών διαμορφώνει μια ετερόκλητη συσσώρευση αποκαλούμενη αθήρωμα ή αθηροσκληρυντική πλάκα. Καθώς η πλάκα μεγαλώνει από τη συνεχή εναπόθεση των ανωτέρω υλικών, παχύνεται και καταλαμβάνει το εσωτερικό της αρτηρίας. Αυτό δημιουργεί τοπικά στένωση της αρτηρίας που εμποδίζει την ομαλή ροή του αίματος. ^(14, 15)



Εικόνα 1. Σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας σε αρτηρίες. ⁽¹⁵⁾

2.3.4 Η παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου

Η στένωση των στεφανιαίων αρτηριών γίνεται από το σχηματισμό μιας πλάκας (αθήρωμα) στο τοίχωμα της αρτηρίας. Με το χρόνο η πλάκα αυξάνει σε πάχος έτσι ώστε μικραίνει τη διάμετρο του αυλού της αρτηρίας δηλαδή προκαλείται στένωση του αγγείου. Η ροή του αίματος ελαττώνεται, εφ' όσον η στένωση του αυλού της αρτηρίας γίνει μεγαλύτερα του 50% της διαμέτρου ή μεγαλύτερα του 75% του εμβαδού της επιφανείας του αυλού της αρτηρίας. Η ελάττωση της προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο εκφράζεται κλινικά με την στηθάγχη.

Η ρήξη της πλάκας και δημιουργία θρόμβου (αθηροθρόμβωση) προκαλεί τα οξεία ισχαιμικά ή στεφανιαία σύνδρομα.⁽¹²⁾

Η δημιουργία αποφρακτικού θρόμβου έχει αποτέλεσμα την παντελή και παρατεταμένη έλλειψη οξυγόνου στο μυοκάρδιο που προκαλεί νέκρωση του μυοκαρδίου (έμφραγμα). Η δημιουργία τοιχωματικού μη αποφρακτικού θρόμβου έχει αποτέλεσμα την μεγάλη μείωση οξυγόνου στο μυοκάρδιο και προκαλείται το σύνδρομο της ασταθούς στηθάγχης.

Έχει βρεθεί ότι το 10% περίπου των ανδρών ηλικίας 50-59 ετών έχει, έστω σιωπηλή, στεφανιαία νόσο. Σε άτομα, όμως, με συμπτώματα ομοιάζοντα με στηθάγχη η συχνότητα, αγγειογραφικά επιβεβαιωμένης, στεφανιαίας νόσου αγγίζει το 60-90%.^(12,13)

2.3.5 Παράγοντες πρόγνωσης της στεφανιαίας νόσου

Έτσι, όσο πιο βαθμιαία έγινε η απόφραξη, τόσο πιο ήπιες είναι οι συνέπειες, γιατί έχει προλάβει να αναπτυχθεί παράπλευρη κυκλοφορία. Αν αποφραχθεί μια αρτηρία, ενώ οι άλλες έχουν ήδη βλάβες, δεν υπάρχει δυνατότητα να αναπτυχθεί σημαντική παράπλευρη κυκλοφορία.

Ο ασθενής που έχει νόσο 3 αγγείων κινδυνεύει σοβαρά, αφού η απόφραξη της μιας αρτηρίας δεν μπορεί να αντρωσθεί από τις άλλες. Οι συνέπειες ενός εμφράγματος είναι βαρύτερες, αν έχει προηγηθεί άλλο έμφραγμα. Το πρώτο έμφραγμα έχει ήδη νεκρώσει ένα ποσοστό της διαθέσιμης μυοκαρδιακής μάζας.

Όταν προστεθεί νέα νέκρωση στην πρώτη, το υγιές μυοκάρδιο που μένει ενδέχεται αν μην είναι αρκετό, για να διατηρήσει την αναγκαία ισχύ της η καρδιά.

Οξέως μπορεί να υπάρξει τότε πνευμονικό οίδημα ή καρδιογενής καταπληξία, ενώ, αν επιβιώσει ο άρρωστος, η καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολύ πιθανή.

Έτσι, από τις κύριες επιπλοκές του οξέος εμφράγματος, οι μηχανικές (καρδιακή ανεπάρκεια και καταπληξία) εξαρτώνται κυρίως από την έκταση της βλάβης.

Οι αρρυθμίες όμως εξαρτώνται περισσότερο από την εντόπισή της (π.χ. πολύ μικρό έμφραγμα στην περιοχή του δεματίου του His προκαλεί κολποκοιλιακό αποκλεισμό)^(12, 13)

Η στεφανιαία νόσος μπορεί να εμφανισθεί με τις παρακάτω κλινικές μορφές:

- Σταθερή στηθάγχη
- Οξέα στεφανιαία σύνδρομα
 - Ασταθής στηθάγχη
 - Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς Q
 - Έμφραγμα του μυοκαρδίου με Q
 - Αιφνίδιος θάνατος

Ενίοτε όμως βρίσκονται βαριές αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις σε άτομα τα οποία ουδέποτε έχουν παρουσιάσει ενοχλήματα. ^(12, 13)

2.3.6 Στηθάγχη (κρίση στηθάγχης)

Σε όλες τις μορφές στεφανιαίας νόσου το σύμπτωμα που κυριαρχεί είναι οπισθοστερνικός πόνος που λέγεται στηθάγχη. Ο τυπικός στηθαγχικός πόνος εμφανίζεται ύστερα από την επίδραση κάποιου εκλυτικού παράγοντα

Οι εκλυτικοί παράγοντες της στηθάγχης είναι:

- Η κόπωση
- Το άγχος και οι έντονες συναισθηματικές καταστάσεις
- Επώδυνες καταστάσεις
- Έκθεση σε έντονο ψύχος.
- Βαρύ γεύμα

Είναι δυνατόν η κρίση στηθάγχης να εμφανίζεται στην ηρεμία χωρίς την επίδραση κάποιου εκλυτικού παράγοντα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η στηθάγχη είναι σοβαρή και χρειάζεται εντατικότερη θεραπεία. (14)

Η στηθάγχη αρχίζει στην οπισθοστερνική περιοχή, περιγράφεται ως αίσθημα συσφυκτικό, πίεσης, καύσου ή πνιγμονής και μπορεί να αντανakλά στα δυο χέρια, στην περιοχή του τραχήλου, της κάτω γνάθου, στη μεσοπλάτια χώρα και στο επιγάστριο. Αν ο ασθενής βρίσκεται σε κίνηση, ο πόνος τον αναγκάζει να σταματήσει.

Ορισμένες φορές, όταν ο πόνος είναι έντονος, παρουσιάζονται ιδρώτας, ναυτία ή εμετός.

Η στηθάγχη υποχωρεί με την ανάπαυση, την απομάκρυνση του εκλυτικού παράγοντα που την προκαλεί ή τη χορήγηση υπογλωσσίων δισκίων νιτρογλυκερίνης. (12)

2.4 Έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασπιρίνη.

Η ασπιρίνη χρησιμοποιείται είτε στην πρωτοπαθή είτε στην δευτερογενή προφύλαξη της καρδιαγγειακής νόσου. Η χορήγηση ασπιρίνης στη δευτερογενή προφύλαξη ελαττώνει το λιγότερο κατά 25% το μακροχρόνιο κίνδυνο από νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου, νέο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατο αγγειακής αιτιολογίας.

Η χορήγηση της ασπιρίνης στην πρωτογενή προφύλαξη της θρόμβωσης έχει ένδειξη σε άνδρες ή γυναίκες ηλικίας >50 ετών με γνωστούς παράγοντες κινδύνου, όπως βεβαρημένο κληρονομικό ιστορικό ή υπερχοληστερολαιμία και σε άνδρες ή γυναίκες ηλικίας <50 ετών με αθηρωματοσκληρυντική νόσο ή πολλαπλούς ισχυρούς παράγοντες κινδύνου. Σε άτομα με χαμηλό profile κινδύνου, μάλλον δεν συνιστάται η χρήση ασπιρίνης, δεδομένου ότι η χορήγηση της σχετίζεται με μικρό αλλά στατιστικά σημαντικό κίνδυνο γαστρεντερικής και ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Καθημερινή άπαξ χορήγηση 80-160 mg ασπιρίνης στην πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή προφύλαξη από την καρδιαγγειακή νόσο, θεωρείται γενικά αποδεκτή. (8)

Παρά την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών φαίνεται ότι δεν ωφελείται από την χορήγηση ασπιρίνης. Η αδυναμία επαρκούς θεραπευτικής ανταπόκρισης στην χορήγηση ασπιρίνης που εκφράζεται με

την μη ικανοποιητική δράση της στα αιμοπετάλια είναι γνωστή ως αντίσταση στην χορήγηση ασπιρίνης. Αν και έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι ανίχνευσης ατόμων με αντίσταση στη χορήγηση ασπιρίνης, μέχρι σήμερα δεν φαίνεται ότι υφίσταται δοκιμασία ρουτίνας που να βοηθά στην κατεύθυνση αυτή. Η μελέτη της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων με τον αναλυτή PFA-100 και η μέτρηση επιπέδων των TXB_2 του ορού ή της 11-δεϋδροθρομβοξάνης B_2 των ούρων (και οι δυο είναι μεταβολίτες της TXA_2), ίσως αποτελούν τον προσφορότερο τρόπο παρακολούθησης ατόμων στα οποία χορηγείται ασπιρίνη, αλλά και ανίχνευσης ατόμων με αντίσταση στην χορήγηση της.⁽⁸⁾

2.5 Περιφερικές αρτηριοπάθειες.

Αναφέρεται σε ετερογενή ομάδα νοσημάτων τα οποία οδηγούν σε διακοπή της ροής του αίματος σε περιφερικές αρτηρίες, εκτός από τις στεφανιαίες και τις εγκεφαλικές αρτηρίες. Επομένως στην ομάδα αυτή περιλαμβάνεται η απόφραξη των αρτηριών των άνω και κάτω άκρων, η θρόμβωση της καρωτίδας, η θρόμβωση της νεφρικής αρτηρίας και η θρόμβωση της μεσεντέριου αρτηρίας, αν και συνήθως αναφορά στην περιφερική αρτηριοπάθεια υπονοεί την περιφερική αρτηριακή θρόμβωση των κάτω άκρων.

Η περιφερική αρτηριακή θρόμβωση των κάτω άκρων οφείλεται σε αθηρωματοσκλήρυνση και απόφραξη των αρτηριών των κάτω άκρων. Μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να συνοδεύεται από οξεία ή χρόνια συμπτωματολογία, ανάλογα με την εντόπιση, το μέγεθος και την αιτιολογία της θρόμβωσης. Οι κυριότεροι παράγοντες αρτηριακής θρόμβωσης είναι η προχωρημένη ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, η υπερομοκυστεϊναιμία και το κάπνισμα. Ο κίνδυνος αρτηριακής θρόμβωσης υπολογίζεται 2-3 φορές μεγαλύτερος σε διαβητικούς και 1,4-10 φορές μεγαλύτερος σε καπνιστές και των δυο φύλων.⁽¹⁵⁾

Η κλινική εικόνα της αρτηριακής θρόμβωσης συνήθως εκδηλώνεται με έντονο πόνο, ωχρότητα του άκρου, απώλεια της μυϊκής ισχύος αλλά και της αισθητικότητας, όπως με την έλλειψη περιφερικών σφύξεων. Το ισχαιμικό άκρο γίνεται οίδηματώδες, παραμένει ωχρο αλλά και κυανωτικό λόγω της φλεγμονής. Συχνά η έλλειψη του σφυγμού προηγείται του οξέος επεισοδίου. Η εντόπιση του πόνου πολλές φορές προσδιορίζει και το ύψος της αρτηριακής θρόμβωσης. Πόνος

στη κνήμη οφείλεται σε απόφραξη της επιπολής μηριαίας αρτηρίας, ενώ πόνος στο ισχίο, στο γλουτό ή στο μηρό οφείλεται σε απόφραξη ή στένωση της αορτής ή των λαγονίων αρτηριών. Χαρακτηριστικό αλλά όχι σταθερό σύμπτωμα της αρτηριακής θρόμβωσης των κάτω άκρων αποτελεί η διαλείπουσα χωλότητα. Η διαλείπουσα χωλότητα χαρακτηρίζεται από έντονο μυϊκό πόνο των κάτω άκρων κατά το βάδισμα και ιδιαίτερα στις γαστροκνημιαίες που αναγκάζει τον ασθενή να σταματά συχνά. Με τη στάση ο ασθενής ανακουφίζεται, αλλά με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της νόσου ο πόνος εμφανίζεται και κατά την ηρεμία και ιδιαίτερα κατά την διάρκεια της νύκτας. Η βαρύτητα των εκδηλώσεων επέρχεται προοδευτικά και συνιστάται σε προοδευτική υποξία των ιστών, ισχαιμική εξέλκωση, γάγγραινα και τελικά σε αναπόφευκτο ακρωτηριασμό. (11, 15)

Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με έγχρωμο duplex υπερηχογράφημα, με ελικοειδή αξονική τομογραφία και αγγειακή μαγνητική τομογραφία.

Η αντιμετώπιση της αρτηριακής θρόμβωσης εξαρτάται από την έκταση της απόφραξης και την υποκείμενη νόσο. Αντίθετα με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό ισχαιμικό επεισόδιο, ο χρόνος έναρξης της θρομβόλυσης μπορεί να επιχειρηθεί μέχρι και 14 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Επειδή η συστηματική θρομβόλυση κατά κανόνα είναι αναποτελεσματική, συνήθως επιχειρείται θρομβόλυση καθοδηγούμενη με ειδικό ενδοαρτηριακό καθετήρα που οδηγεί σε επανασηραγγοποίηση στο 85% των περιστατικών⁽⁸⁾. Στην περιφερική αρτηριακή θρόμβωση θρομβολυτικό φάρμακο επιλογής είναι η ουροκινάση, σαφώς αποτελεσματικότερη της στρεπτοκινάσης. Όπως και με το έμφραγμα του μυοκαρδίου, προσθήκη HMMB και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων προφυλάσσει από επαναστένωση της αρτηρίας και αυξάνει την αποτελεσματικότητα της θρομβολυτικής αγωγής. Η αντιμετώπιση της οξείας θρόμβωσης που συνοδεύεται από ευρήματα ιστικής υποξίας αντιμετωπίζεται με την χορήγηση ηπαρίνης και κουμαρινικών, ενώ συχνά απαιτείται άμεση χειρουργική αντιμετώπιση, με αγγειοπλαστική (τοποθέτηση μοσχεύματος, bypass), εφαρμογή stent ή επανασηραγγοποίηση της αρτηρίας. Πριν από την χειρουργική προσπέλαση, η εφαρμογή τοπικής θρομβόλυσης συχνά αποδίδει. Σε περίπτωση όπου η διαλείπουσα χωλότητα δεν περιορίζει τις δραστηριότητες του ασθενούς, συνιστάται φαρμακευτική αγωγή και άσκηση. Οι ασθενείς με περιφερική αρτηριακή εμφανίζουν αυξημένη θνησιμότητα (>20% ετησίως). Σε ασθενείς με χρόνια αρτηριακή ανεπάρκεια των

κάτω άκρων συνιστάται η δια βίου χορήγηση ασπιρίνης, μόνης της ή σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη. Η κλοπιδογρέλη φαίνεται ότι υπερέχει της ασπιρίνης και οπωσδήποτε συνιστάται η χορήγηση της σε περίπτωση αντένδειξης χορήγησης ασπιρίνης.^(8, 12)

2.6 Αποφρακτική θρομβαγγειίτιδα

Η αποφρακτική θρομβαγγειίτιδα (νόσος του Burger), παρά την κοινή συμπτωματολογία με τις άλλες περιφερικές αρτηριοπάθειες, ανήκει στις αγγειίτιδες. Προσβάλλει τις κοινές και μεσαίου μεγέθους αρτηρίες κατά κανόνα των κάτω άκρων και σπανίως του εγκεφάλου ή της κοιλιάς. Είναι περισσότερο διαδεδομένη σε περιοχές της μέσης Ανατολής, Ινδίας, Κορέας και Ιαπωνίας, ενώ στη δυτική Ευρώπη η συχνότητα είναι μικρή (<1%).

Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη, αν και φαίνεται ότι συμμετέχει ανοσολογικός μηχανισμός. Απαντά συχνότερα σε άτομα ηλικίας <50 ετών και τη νόσο επιδεινώνει το κάπνισμα.

Η νόσος εκδηλώνεται προοδευτικά με διαλείπουσα χωλότητα, πόνο κατά την ανάπαυση, έλκη και γάγγραινα των δακτύλων των κάτω άκρων, αλλά και των άνω άκρων. Με την πάροδο του χρόνου η νόσος επιδεινώνεται και συχνά καταλήγει σε ακρωτηριασμό του κάτω άκρου, συνήθως στο ύψος της κνήμης. Χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα αποτελεί η θετική δοκιμασία Allen, κατά την οποία πίεση της κερκιδικής ή της ωλένιας αρτηρίας του χεριού προκαλεί ωχρότητα στην αντίστοιχη περιοχή του χεριού, ενώ άρση της πίεσης δε συνοδεύεται από επαναφορά του χρώματος.

Τα εργαστηριακά ευρήματα κατά την οξεία φάση της νόσου είναι φυσιολογικά (TKE, CRP) όπως και οι ορολογικές δοκιμασίες και οι ανοσολογικοί δείκτες. Η αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνει άμεση και αυστηρή διακοπή του καπνίσματος. Στη θεραπεία της προχωρημένης αποφρακτικής αγγειακής νόσου, όταν δεν έχει ένδειξη η χειρουργική επέμβαση, η χορήγηση ιλοπρόστης βελτιώνει τον πόνο κατά την ανάπαυση, όμως δεν βελτιώνει την όλη κλινική εικόνα.^(8, 12)

3. Ο ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

3.1 Ταξινόμηση του λιπώδους ιστού.

Λιπώδης ιστός (σπαν. αδιπικός ιστός) (Αγγλ. Adipose tissue) ονομάζεται στην ανατομία ο χαλαρός συνδετικός ιστός που αποτελείται από λιποκύτταρα (σπαν. αδιποκύτταρα) (adipocytes). Η κύρια λειτουργία του είναι η αποθήκευση ενέργειας με τη μορφή λίπους. Δευτερεύοντες ρόλοι είναι η απόσβεση των κραδασμών (που μπορεί να δεχτεί το σώμα) και η θερμομόνωση του σώματος. Σχετικά πρόσφατα αποκαλύφθηκε ότι ο λιπώδης ιστός έχει και σημαντική ενδοκρινή δράση, καθώς έχει την ικανότητα να παράγει ορμόνες όπως η λεπτίνη (leptin), η ρεζιστίνη (resistin) και ο παράγοντας TNF-α (Tumor Necrosis Factor-alpha).⁽¹⁶⁾

Ο λιπώδης ιστός (ΛΙ) σχηματίζει «αποθήκες» οι οποίες βρίσκονται διεσπαρμένες σε όλο το ανθρώπινο σώμα το περιεχόμενο των οποίων διατάσσεται σε λοβία με τη μεσολάβηση ινωδών διαφραγμάτων. Οι εστίες αυτές του ΛΙ περιστοιχίζονται από ένα πλούσιο δίκτυο νευρικών ινών και τριχοειδών αγγείων.

Ο λιπώδης ιστός είναι κυρίως τοποθετημένος γύρω από τα αγγεία, γύρω από τα εσωτερικά όργανα (σπλαχνικό ή κοιλιακό) ή υποδόρια και αποτελείται από ένα ετερογενές κυτταρικό μείγμα (το οποίο αποτελείται από λιποκύτταρα, πρόδρομα κύτταρα, μακροφάγα, ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα) και κυτταρικές δομές (όπως μικρά αγγεία και νεύρα).⁽¹⁶⁾

Ο ΛΙ αποτελεί τη μεγαλύτερη αποθήκη ενέργειας του ανθρώπινου σώματος. Η ιδιότητα του αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι πρόκειται για έναν υδρόφοβο ιστό που έχει την ικανότητα να αποθηκεύει μεγάλο ενεργειακό δυναμικό ανά μονάδα βάρους (ένα γραμμάριο ΛΙ περιέχει περίπου 800mg τριακυλ-γλυκερόλης και μόνο 100mg νερού). Στους ενήλικες άνδρες αντιπροσωπεύει το 10-20% και στις γυναίκες το 20-30% του ΣΒ.⁽¹⁷⁾

Ο κυρίαρχος κυτταρικός τύπος στον λιπώδη ιστό είναι τα λιποκύτταρα, τα οποία μπορεί να είναι λευκά ή φαιά (καφέ). Σύμφωνα με το είδος των κυττάρων που συνθέτουν τον ιστό, ο λιπώδης ιστός διαχωρίζεται σε λευκό και σε καφέ ή φαιό.

Ο λευκός λιπώδης ιστός αποτελεί το 20-25% του συνολικού σωματικού βάρους. Γενικά, δρα κυρίως ως αποθήκη ενέργειας ή απόθεμα (δηλ. αποθήκη λίπους) και επεκτείνεται στην παχυσαρκία. Επίσης, παρέχει θερμική μόνωση (υποδόριος λιπώδης ιστός) και στηρίζει το σώμα έναντι μηχανικών κακώσεων και σοκ (π.χ. δέρμα ή νεφρά).

Ο λευκός λιπώδης ιστός (ΛΛΙ) αναπτύσσεται σε αναλογία με την αύξηση του σωματικού βάρους (ΣΒ). Ο αριθμός των λιπο-λοβίων παραμένει γενικά σταθερός κατά τη διάρκεια της ζωής, μεταβάλλεται όμως το μέγεθος αυτών. Στη γένεση, ο ΛΛΙ αντιπροσωπεύει το 16% περίπου του ΣΒ ενώ ο φαιός ΛΙ το 2-5%. Στα παχύσαρκα άτομα, ο ΛΛΙ μπορεί εύκολα να αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο ενδοκρινές όργανο του ανθρωπίνου σώματος.⁽¹⁷⁾

Ο καφέ λιπώδης ιστός ρυθμίζει τη θερμοκρασία σώματος μέσω του μεταβολισμού των λιπιδίων, δηλαδή με την μετατροπή της αποκομιζόμενης από την τροφή ενέργειας σε θερμότητα, διατηρώντας ένα μείζονα ρόλος στη θερμογένεση, στα νεογνήνητα θηλαστικά και στα ζώα που πέφτουν σε χειμερία νάρκη. Στο νεογνήνητο ο φαιός ΛΙ είναι καλά ανεπτυγμένος στον αυχένα και στην υπερκλείδιο χώρα. Στην παιδική ηλικία και στην ενήλικη ζωή έχει προσδετικά περιορισμένη κατανομή και λειτουργικότητα. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι υγιείς ενήλικες έχουν ακόμα ένα μέρος, μεταβολικά ενεργού, καφέ λιπώδους ιστού στην περιοχή γύρω από τον λαιμό και υποκλείδια καθώς επίσης παρασπονδύλια, μεσοθωράκια και σε τμήματα γύρω από τους νεφρούς. Επιπλέον, σε πρόσφατες μελέτες έχει παρατηρηθεί η διήθηση εστιών ΛΛΙ από φαιά λιποκύτταρα που εκφράζουν την πρωτεΐνη θερμογενίνη ή UCP-1 (uncoupled protein-1), η οποία χρησιμοποιείται για την παραγωγή θερμότητας μη προερχόμενης από τον μυϊκό τρόπο. Το ποσοστό της προαναφερόμενης διήθησης ποικίλει ανάλογα με το είδος του θηλαστικού, την ανατομική θέση της λιπώδους αποθήκης και τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Ο φαιός ΛΙ οφείλει το χρώμα του στο πλούσιο αγγειακό δίκτυο και στα άφθονα μιτοχόνδρια και λυσοσώματα.⁽¹⁸⁾

Αν και ο προληπτικός ρόλος του καφέ λιπώδους ιστού ενάντια στην παχυσαρκία είναι εδώ και καιρό θέμα προς συζήτηση, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν πως υπάρχει σαφώς μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ δείκτη σωματικής μάζας και της δραστηριότητας του καφέ λιπώδη ιστού στον άνθρωπο. Η σχέση μεταξύ των δυο αυτών μορφών ΛΙ (λευκός και καφέ ή φαιός) δεν είναι ακόμα σαφής.

Η ολική μάζα του λιπώδους ιστού υπολογίζεται λαμβάνοντας υπόψη όλες τις αποθήκες αυτού εκτός του μυελού των οστών και μικρής ποσότητας λίπους που υπάρχει στις παλάμες, τα πέλματα και την κεφαλή. Η μάζα αυτή κατανέμεται στον υποδόριο και τον εσωτερικό ΛΙ. Ο πρώτος συνθέτει την στοιβάδα λίπους, που βρίσκεται μεταξύ της επιδερμίδας και των απονευρώσεων και υπο-κατηγοριοποιείται στον επιπολής και στον εν τω βάθει υποδόριο ΛΙ. Ο δεύτερος περιλαμβάνει τον σπλαχνικό και μη-σπλαχνικό λίπος που βρίσκεται στο εσωτερικό του σώματος. Την ταξινόμηση του ΛΙ σε κατηγορίες «λιπωδών διαμερισμάτων» με βάση την ανατομική εντόπιση περιγράφεται στον παρακάτω πίνακα. (17)

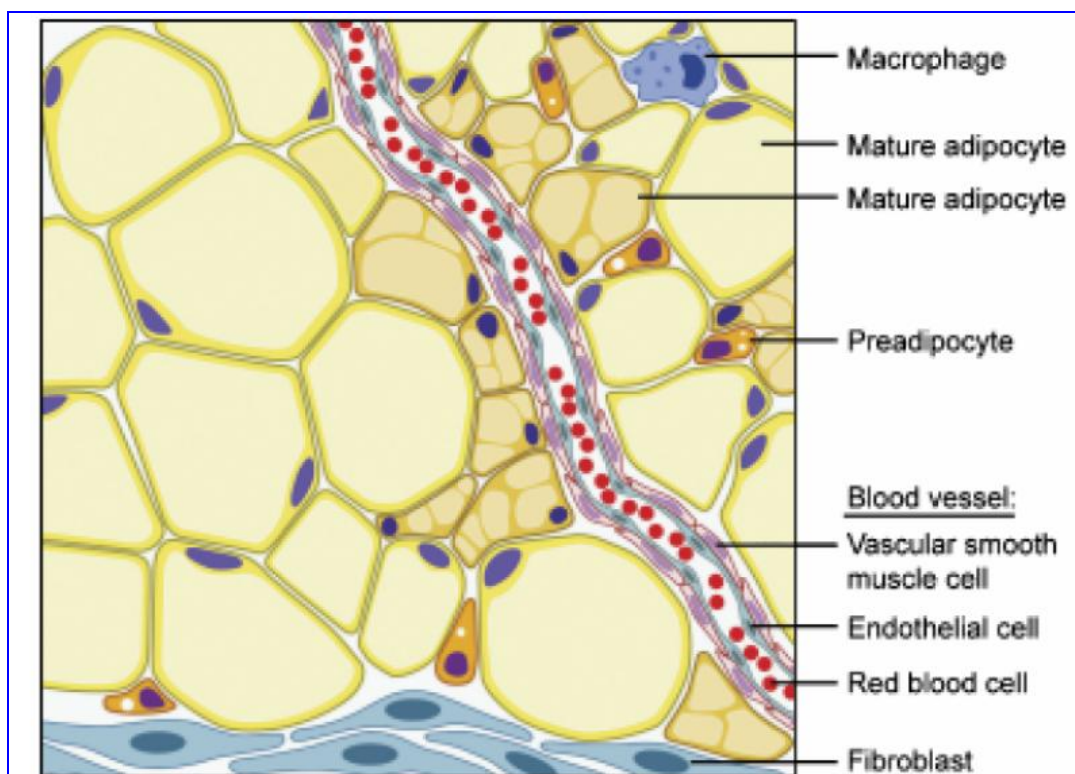
Υποδόριος (~80%)	Εσωτερικός – σπλαχνικός	Εσωτερικός – μη σπλαχνικός
Κορμός • Αυχενικός • Ραχιαίος • Οσφυϊκός	Ενδοθωρακικός	Ενδομυϊκός
Κοιλιακός	Ενδοπεριτοναϊκό – πυελικό • Ενδοπεριτοναϊκός • Επιπλοϊκός • Μεσεντέριος • Ομφαλικός	Περιμυϊκός • Διαμυϊκός • Παραοστικός
Γλουτο - μηριαίος	Εξωπεριτοναϊκός • Ενδοκοιλιακός ⇒ Προπεριτοναϊκός ⇒ Οπισθοπεριτοναϊκός • Ενδοπυελικός	Κογχικός

	$\Rightarrow$ Γοναδικός $\Rightarrow$ Ουρογεννητικός	
Μαζικός		Έκτοπος
		Στεάτωση
		Ενδομυοκαρδιακός
		Λίπωμα
		Λιποδυστροφία

Πίνακας 3. Ταξινόμηση του λιπώδους ιστού με βάση την ανατομική θέση. ⁽¹⁷⁾

3.2 Το λιποκύτταρο

Στην ενήλικη ζωή τα λιποκύτταρα αντιπροσωπεύουν το 35 - 70% της λιπώδους μάζας ποσοστό που αντιστοιχεί μόνο στο 25% του συνολικού κυτταρικού πληθυσμού του ΛΙ. Ο τελευταίος δεν αποτελείται μόνο από λιποκύτταρα αλλά και από μακροφάγα, ινοβλάστες, κύτταρα του αίματος, ενδοθηλιακά κύτταρα και πρόδρομοι μορφές των λιποκυττάρων. Αυτή η ετερογενής ομάδα λιποκυττάρων συνθέτει το εναπομείναν 75% του κυτταρικού πληθυσμού του ΛΙ. Τα λιποκύτταρα έχουν σφαιρικό σχήμα και διάμετρο μεταξύ 20-200μm. Τα λιποσταγονίδια περιέχουν ένα μείγμα ουδέτερων λιπών, τριγλυκεριδίων, λιπαρών οξέων, φωσφολιπιδίων και χοληστερόλης. Το 95% περίπου του ολικού λιπώδους περιεχομένου είναι αποθηκευμένο στη μορφή των τριακυλ-γλυκερολών (αποτελούμενα κυρίως από ολεϊκό και παλμιτικό οξύ) και σε μικρότερο βαθμό στη μορφή των διακυλ-γλυκερολών, των φωσφιλιπιδίων των ακόρεστων λιπαρών οξέων και της χοληστερόλης. Τα αποθηκευμένα λιπίδια υφίστανται μια συνεχή κινητοποίηση και ανανέωση μέσω εστεροποίησης των λιπαρών οξέων και υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων ακόμη και στα άτομα με ενεργειακή ισορροπία.⁽¹⁷⁾



Εικόνα 2. Δομή του λευκού λιπώδους ιστού.⁽¹⁹⁾

Ο χρόνος ημίσειας ζωής των αποθηκών λίπους στα ποντίκια είναι 8 ημέρες, γεγονός που σημαίνει ότι το 10% περίπου του αποθηκευμένου ΛΙ αντικαθίσταται καθημερινά. Τα λιποκύτταρα έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν την διάμετρο τους 20 φορές και τον όγκο τους μερικές χιλιάδες φορές το μέγεθος τους, προκειμένου να ανταπεξέλθουν στο αυξανόμενο λιπώδες φορτίο. Ωστόσο, η μεγέθυνση του λιποκυττάρου είναι πεπερασμένη. Ο σχηματισμός νέων λιποκυττάρων από τα πρόδρομα κύτταρα λαμβάνει χώρα όταν ο όγκος των υπαρχόντων λιποκυττάρων φτάνει τα 1000 pL. Τα ώριμα λιποκύτταρα περιέχουν μια μεγάλη λιποσταγόνα σε αντίθεση με τα αναπτυσσόμενα λιποκύτταρα που περιέχουν πολλαπλά λιποσταγονίδια τα οποία συγχωνεύονται σε μια σταγόνα με την πρόοδο της διαφοροποίησης. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το λιποσταγονίδιο καταλαμβάνει το 90% του όγκου του λιποκυττάρου, αντιλαμβανόμαστε ότι ο πυρήνας παίρνει σχήμα αποπλαντισμένου μισοφέγγαρου ωθούμενου στην άκρη του κυττάρου. Μια λεπτή μεμβράνη χωρίζει το λιποσταγονίδιο από την κυτταροπλασματική θεμέλιο ουσία του λιποκυττάρου, η οποία και αυτή εξωθείται ουσιαστικά στην περιφέρεια του λιποκυττάρου δίνοντας την εικόνα ενός λεπτού στεφανιού. Ο αριθμός των μιτοχονδρίων γύρω από τον πυρήνα είναι μικρός. Επίσης μικρή είναι και η συσκευή του Golgi με μικρή περιεκτικότητα σε ριβοσώματα. Το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο έχει στοιχειώδη διάταξη και ο αριθμός των λυσοσωμάτων είναι επίσης μικρός.⁽¹⁷⁾

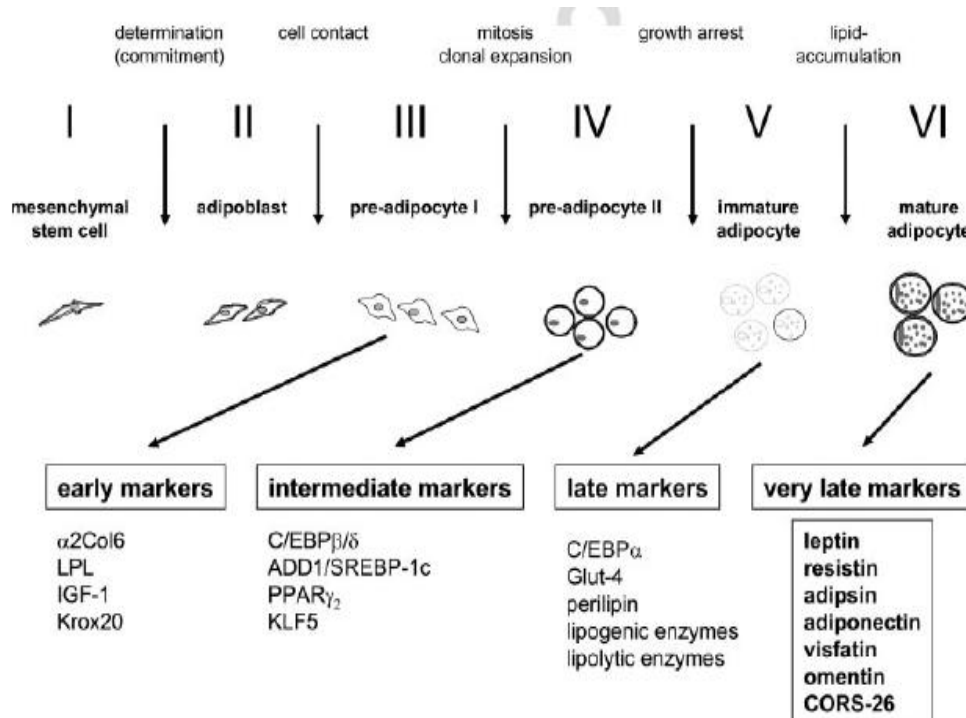
3.3 Μηχανισμοί λιπογένεσης

Τα ώριμα λιποκύτταρα προκύπτουν μέσα από μια διαδικασία διαφοροποίησης πολυδύναμων μεσεγχυματικών προγονικών κυττάρων, που διατηρούν χονδρογενή, οστεογενή, μυογενή, και λιπογενή χαρακτηριστικά. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τέτοια πολυδύναμα προγονικά κύτταρα μπορούν να απομονωθούν από περιοχές ώριμου ΛΛΙ⁽²⁰⁾. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται λιπογένεση και ποικίλει ανάλογα με το φύλλο και την ηλικία. Αμέσως μετά την γένεση και την ηλικιακή ομάδα 9-13 ετών έχει παρατηρηθεί η κορύφωση της ανάπτυξης του ΛΛΙ. Ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των λιποκυττάρων είναι διαδικασίες εντονότερες στον πρώτο χρόνο ζωής και προοδευτικά επιβραδύνονται μέχρι την εφηβεία. Η επιβράδυνση αυτή συνεχίζεται στην ενήλικη ζωή και στα άτομα με σταθερό ΣΒ ο ρυθμός ανάπτυξης του ΛΛΙ παραμένει σχετικά σταθερός στην υπόλοιπη ζωή τους. Κάτω από συνθήκες ενεργειακής περίσσειας ο ΛΛΙ αρχικά διευρύνεται μέσω αύξησης της μεγέθυνσης

των υπαρχόντων λιποκυττάρων (υπερτροφία). Εφόσον όμως η ενεργειακή περίσσεια παραμένει, ανακύπτει η σοβαρή παχυσαρκία μέσω αύξησης και του ολικού αριθμού λιποκυττάρων (υπερπλασία). Στο παρελθόν υπήρχε η αντίληψη ότι ο ΛΛΙ δεν υφίσταται απόπτωση. Η άποψη αυτή με τα σημερινά δεδομένα έχει διαφοροποιηθεί.⁽¹⁷⁾

Το πρώτο βήμα στη διαδικασία της λιπογένεσης είναι η «δέσμευση» του πολυδύναμου κυττάρου για ανάπτυξη προς την κατεύθυνση του λιποκυττάρου. Από την διαδικασία αυτή προκύπτουν οι λιποβλάστες. Οι τελευταίοι μέσω φωσφοριλίωσης του ογκο-κατασταλτικού γονιδίου Rd (retinoblastoma protein), αλληλεπίδρασης με το μεταγραφικό παράγοντα E2F και επακόλουθη ενεργοποίηση/απενεργοποίηση εξαρτώμενων από την κυκλική κινασών, διαφοροποιούνται σε προ-λιποκύτταρα 1^{ης} τάξης⁽²¹⁾. Τα τελευταία εκφράζουν πρώιμα γονίδια όπως το α₂Col6 (α₂ chain of collagen 6), μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο IGF-I (insulin growth factor I) και ο Krox20 (Krox-20 homolog Drosophila, πρώην EGR2, early growth response 2) και την λιποπρωτεϊνική λιπάση. Μετά από διαδοχικές μιτώσεις και κλωνική ανάπτυξη προκύπτουν τα προ-λιποκύτταρα 2^{ης} τάξης τα οποία υφίστανται αναστολή της περαιτέρω διαφοροποίησής τους. Μόνο αυτή η ομάδα προ-λιποκυττάρων θα διατηρήσει την δυνατότητα να διαφοροποιηθεί σε ώριμα λιποκύτταρα, διαδικασία η οποία θα εξαρτηθεί από την έκφραση πρώιμων και ενδιάμεσων δεικτών διαφοροποίησης όπως είναι οι τυπικοί λιπογενείς παράγοντες μεταγραφής C/EBPβ (CCAAT-enhancer binding protein β), C/EBPδ, PPARγ₂ (peroxisome proliferator activated receptor γ₂) και ADD1/SREBP1 (adipocyte determination and differentiation depended factor 1/sterol regulatory element binding protein 1). Ως συνέπεια αυτών των μεταγραφικών γεγονότων, ανώριμα λιποκύτταρα αρχίζουν να αποθηκεύουν λιποσταγονίδια και να εκφράσουν όψιμους δείκτες διαφοροποίησης όπως ο C/EBPα, ο GLUT4 (glucose transporter 4), η perilipin καθώς και διάφορα λιπογενή και λιπολυτικά ένζυμα με αποτέλεσμα να μετατρέπονται σε ώριμα λιποκύτταρα⁽²²⁾. Η επιτυχής διαδικασία της λιπογένεσης δε βασίζεται μόνο στη θετική αλληλουχία γεγονότων που λαμβάνουν χώρα αλλά και στην παρεμπόδιση της έκφρασης ανασταλτικών για τη λιπογένεση παραγόντων μεταγραφής όπως είναι οι GATA-2 και 3 (αναστολείς των C/EBPα, CEBPβ και PPARγ), η αλληλουχία ενδοκυττάρων σημάτων Wnt (wingless type), ο KLF2 (Kruppel-like transcription factor 2, αναστολέας της διαφοροποίησης των προ-λιποκυττάρων σε λιποκύτταρα), ο

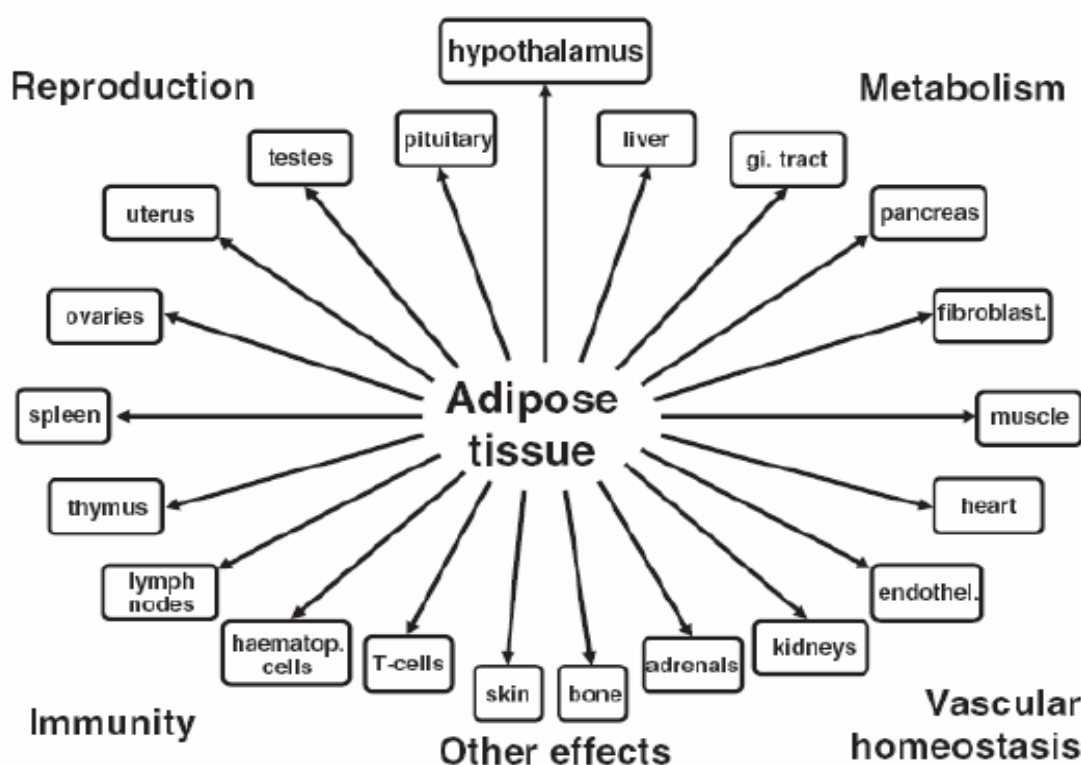
Pref-1 (preadipocyte factor-1, επίσης αναστολέας της διαφοροποίησης των προ-λιποκυττάρων), ο Foxo1 (forkhead box O1), ο Foxa2 (forkhead box A2), ο SMAD-3 (mothers against decapentaplegic Drosophila homolog 3) και ο Wnt-10b (wingless type MMTV integration site family member 10b) ⁽²⁴⁾.



Εικόνα 3. Αλληλουχία των σταδίων διαφοροποίησης στη διαδικασία της λιπογένεσης. σε κάθε στάδιο αναφέρονται οι παράγοντες που συμμετέχουν. Στο τελευταίο στάδιο ενεργοποίησης του ώριμου λιποκυττάρου αναφέρονται και οι λιποκίνες ⁽²³⁾.

3.4 Ο πλειοτροπικός ρόλος του λευκού λιπώδους ιστού.

Ο ΛΛΙ συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας μέσω περίπλοκων ενδοκρινικών, παρακρινικών και αυτοκρινών μηνυμάτων που επηρεάζουν την ομοιόσταση ιστών όπως ο υποθάλαμος, το πάγκρεας, οι σκελετικοί μύες, οι νεφροί, το ενδοθηλιακό και το ανοσολογικό σύστημα.



Εικόνα 4. Η αποτύπωση του ΛΛΙ ως ένα δυναμικό όργανο μέσω της παράθεσης των πολλαπλών λειτουργικών παρεμβάσεων του σε πολλά όργανα του ανθρώπινου οργανισμού ⁽¹⁷⁾.

Οι βασικοί ρόλοι του ΛΛΙ είναι η αποθήκευση ενέργειας, η «μόνωση» για την αποφυγή απώλειας θερμότητας μέσω του δέρματος και η δημιουργία προστατευτικών στρωμάτων γύρω από συγκεκριμένα όργανα. Η διάθεση ενέργειας από τον ΛΛΙ σε περιόδους ασιτίας είναι ταχύτατη και ολοκληρωτική. Παράλληλά όμως τα λιποκύτταρα έχουν την ικανότητα να συμμετέχουν στην ρύθμιση λειτουργιών όπως η αναπαραγωγή, η ανοσολογική απόκριση, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, ο

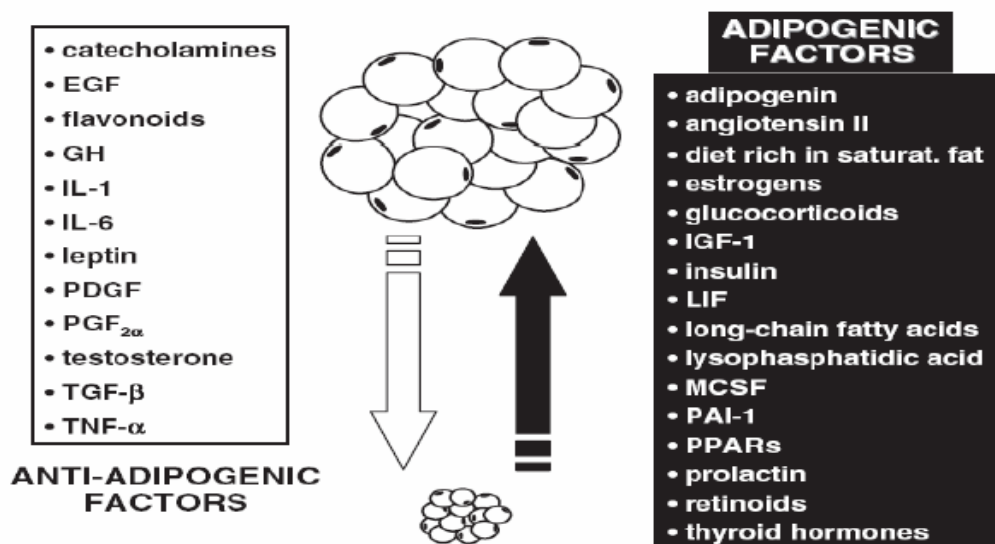
μηχανισμός πήξης, η ινωδόλυση και η αγγειογένεση. Ο ΛΛΙ θεωρείται λοιπόν ένας ενδοκρινής αδένας ταχείας δράσης σε στενή συνεργασία με το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω της έκφρασης υποδοχέων τόσο για υποφυσιακές ορμόνες όσο και για υποθαλαμικούς εκλυτικούς παράγοντες (λιποτροπίνες) ⁽²⁴⁾. Τα ώριμα λιποκύτταρα αλλά και τα στρωματικά κύτταρα του ΛΛΙ εκφράζουν και παράγουν ένα μεγάλο αριθμό μορίων, τα οποία έχουν ονομαστεί λιποκίνες ⁽²⁵⁾. Τα μόρια αυτά είτε αποτελούν αποκλειστικά προϊόντα του ΛΛΙ είτε πρόκειται για προϊόντα, που παράγονται και από άλλους ιστούς.

Κλασικές κυτταροκίνες	TNF α , IL-1 β , IL-1RA, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-17D, IL-18
Χημειοκίνες	IFN γ , IP-10 (CXCL10), IL-8 (CXCL8), MCP-1 (CCL2), MIF, MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4), RANTES (CCL5)
Αυξητικοί παράγοντες	GM-CSF, EGF, LIF, HGF, IGF-1, MCFS, NGF (neurotrophin), TGF- $\alpha\beta$, VEGF, thrombopoietin
Μέλη οικογένειας CTRP	Cartonectin (CORS-26)
Μέλη οικογένειας C1q/TNF α	Adiponectin, C1qTNF3, C1QDC1, C1q
Μεταγραφικοί παράγοντες για το λιποκύτταρο	PPAR γ , ADD1/SREBP1c, KLF-5, RXRa, KROX-20, C/EBP α,β,δ
Πρωτεΐνες συμπληρώματος	Adispin, factor B, C3a, ASP, CR1, properdin
Πρωτεΐνες αγγειακής ομοιόστασης	PAI-1, tissue factor, monobutyrin
Πρωτεΐνες ρύθμισης αρτηριακής πίεσης	Rennin, AGT, angiotensin I & II, ATI & II, ACE, chymase, cathepsins D/G/S, tonin
Πρωτεΐνες μεταβολισμού των λιπιδίων	FABP, RBP4, CETP, apoE, perilipin, zinc- α 2-glycoprotein
Πρωτεΐνες μεταβολισμού των	Cytochrome P450-dependent aromatase,

στεροειδών	LDL,
Πρωτεΐνες οξείας φάσης και stress	Haptoglobin, metallothionein, SAA 1&2, CRP, α1-acid glycoprotein
Κλασικές λιποκίνες	Leptin, resistin, hepcidin
Νεότερες λιποκίνες	Omentin, apelin, visfatin, vaspin, chemerin

Πίνακας 4. Ταξινόμηση των προϊόντων του ΛΛΙ (εκτός των αποκλειστικά σχετιζομένων με την αποθήκευση ενέργειας) με βάση τον μηχανισμό δράσης τους ⁽¹⁶⁾.

Παράλληλα τα κύτταρα του ΛΛΙ εκφράζουν και υποδοχείς των λιποκινών με αποτέλεσμα να παρατηρείται μια συνεχής ανταλλαγή μηνυμάτων σε τοπικό αλλά και σε συστηματικό επίπεδο σε απάντηση εξωτερικών ερεθισμάτων και μεταβολικών αλλαγών.



Εικόνα 5. Παράγοντες που επηρεάζουν τη λιπογένεση αλλά και την έκφραση διαφόρων παραγόντων των λιποκυττάρων ⁽¹⁷⁾.

Σημαντικές αλλαγές στη σύσταση και τη μάζα του ΛΛΙ (λόγω της υπέρμετρης πρόσληψη τροφής) οδηγούν σε μεταβολές στην παραγωγή αλλά και στην έκφραση των περισσότερων από τα προϊόντα του ΛΛΙ. Σε καταστάσεις υπερτροφίας του ΛΛΙ παρατηρείται διήθηση αυτού από σημαντικό αριθμό μακροφάγων σε ευθεία αναλογία με το βαθμό παχυσαρκίας ⁽²⁶⁾. Στην κατάσταση αυτή οι λιποκίνες φαίνεται να παράγονται κυρίως από τα μακροφάγα και σε μικρότερο βαθμό από τα λιποκύτταρα αν και τα τελευταία μεγαλώνουν σε μέγεθος. Στον υπερτροφικό λοιπόν ΛΛΙ παρατηρείται μια έντονη διαπίδυση μονοκυττάρων από τα τριχοειδή και μετατροπή τους σε ιστικά μακροφάγα ⁽²⁷⁾. Το ποσοστό των μακροφάγων στο ΛΛΙ υπολογίζεται από 10-50% στα παχύσαρκα άτομα, αναδεικνύοντας την πλαστικότητα που χαρακτηρίζει την κυτταρική σύσταση του ΛΛΙ στις περιπτώσεις μεταβολής της μάζας του. Επιπλέον ορισμένα μακροφάγα του ΛΛΙ φαίνεται να προέρχονται από παρεκκλίνουσα διαφοροποίηση προ-λιποκυττάρων, υποδηλώνοντας την ικανότητα αλληλομετατροπής του ενός κυτταρικού τύπου στον άλλο ⁽²⁸⁾. Αυτά τα προ-λιποκύτταρα μάλιστα εκφράζουν και ειδικά για τα μακροφάγα αντιγόνα. Η κοινή συμμετοχή του peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) τόσο στην διαφοροποίηση των λιποκυττάρων όσο και στην ωρίμανση των μακροφάγων πιθανόν να εξηγεί την στενή σχέση και ομοιότητα των δυο κυτταρικών τύπων.

Ο ΛΛΙ λοιπόν αντιπροσωπεύει τόσο την πηγή όσο και το υπόστρωμα δράσης διαφόρων προ-φλεγμονωδών μορίων, γεγονός που υποδηλώνεται και από την ικανότητα του να εκφράζει και τους υποδοχείς των μορίων αυτών. Ο ρόλος του ως ενός πολύ-λειτουργικού οργάνου που συνδέει τον ενεργειακό μεταβολισμό με την ανοσολογική απόκριση, έχει θεμελιωθεί τα τελευταία 15-20 χρόνια μέσα από πληθώρα ερευνητικών μελετών, οι οποίες αμφισβήτησαν την εικόνα του ΛΛΙ ως ενός οργάνου παθητικής αποθήκευσης της περίσσειας ενέργειας με τη μορφή λίπους. Οι μελέτες αυτές έχουν ερευνήσει το ρόλο των λιποκινών στην παχυσαρκία, την αντοχή της ινσουλίνης, την αθηρωμάτωση, τις καρδιοπάθειες, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, διάφορες χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, μεταβολικές παθήσεις και διάφορες μορφές καρκίνου ⁽²⁹⁾.

3.5 Ο σπλαχνικός λευκός λιπώδης ιστός.

Ο σπλαχνικός ΛΛΙ παρουσιάζει ορισμένες ανατομικές, βιοχημικές και μεταβολικές ιδιαιτερότητες, που του προσδίδουν κεντρικό ρόλο στην κατανόηση των εντερικών και μεσεντέριων παθήσεων : πυλαία παροχέτευση με αποτέλεσμα όλα τα προϊόντα που παράγει να καταλήγουν απευθείας στο ήπαρ, πλούσια αγγείωση και νεύρωση, έντονο ρυθμό μεταβολισμού, τοπικό πλεόνασμα γλυκοκορτικοειδών και αυξημένη παραγωγή και έκλυση ελευθέρων λιπαρών οξέων λόγω αυξημένης λιπόλυσης, ελαττωμένης δραστηριότητας της acylation stimulating protein (ASP) και αυξημένη ευαισθησία στην επίδραση των κατεχολαμινών ⁽³⁰⁾. Επομένως λοιπόν παραγόμενες λιποκίνες και ελεύθερα λιπαρά οξέα βρίσκονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στην πυλαία σε σχέση με τη συστηματική κυκλοφορία και κατά συνέπεια ασκείται εντονότερη άμεση επίδραση στη φυσιολογία του ήπατος. Ο σπλαχνικός ΛΛΙ διατηρεί ένα ιδιαίτερο πρότυπο παραγόμενων λιποκινών σε σχέση με τον υποδόριο ΛΛΙ. Για παράδειγμα η έκκριση ιντερλευκίνης 6 (IL-6), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) και ρεξιστίνης είναι υψηλότερη στο σπλαχνικό σε σχέση με τον υποδόριο ΛΛΙ. Το αντίστροφο ισχύει για την έκκριση της λιπονεκτίνης (adiponectin) ⁽³⁰⁾.

3.6 Η παχυσαρκία σχετίζεται με την φλεγμονή

Πολλές πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την ραγδαία αύξηση και επικράτηση της παχυσαρκίας. Σύμφωνα με δεδομένα από το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων και Επίβλεψης Παραγόντων Κινδύνου, 22 πολιτείες των Ηνωμένων Πολιτειών έχουν ποσοστά παχυσαρκίας (δείκτης σωματικής μάζας (BMI) $>30\text{kg/m}^2$) πάνω από 30% για το 2006, όταν μόλις πριν 10 χρόνια σε καμία από τις πολιτείες των ΗΠΑ τα ποσοστά αυτά δεν ξεπερνούσαν το 20%. Μαζί με την αύξηση της παχυσαρκίας υπάρχει και μια παράλληλη αύξηση και στον διαβήτη τύπου 2, διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης και άλλες διαταραχές της παχυσαρκίας, όπως υπέρταση, άπνοια στον ύπνο και αρθρίτιδα ⁽³¹⁾. Εάν η σημαντική αυτή αύξηση της

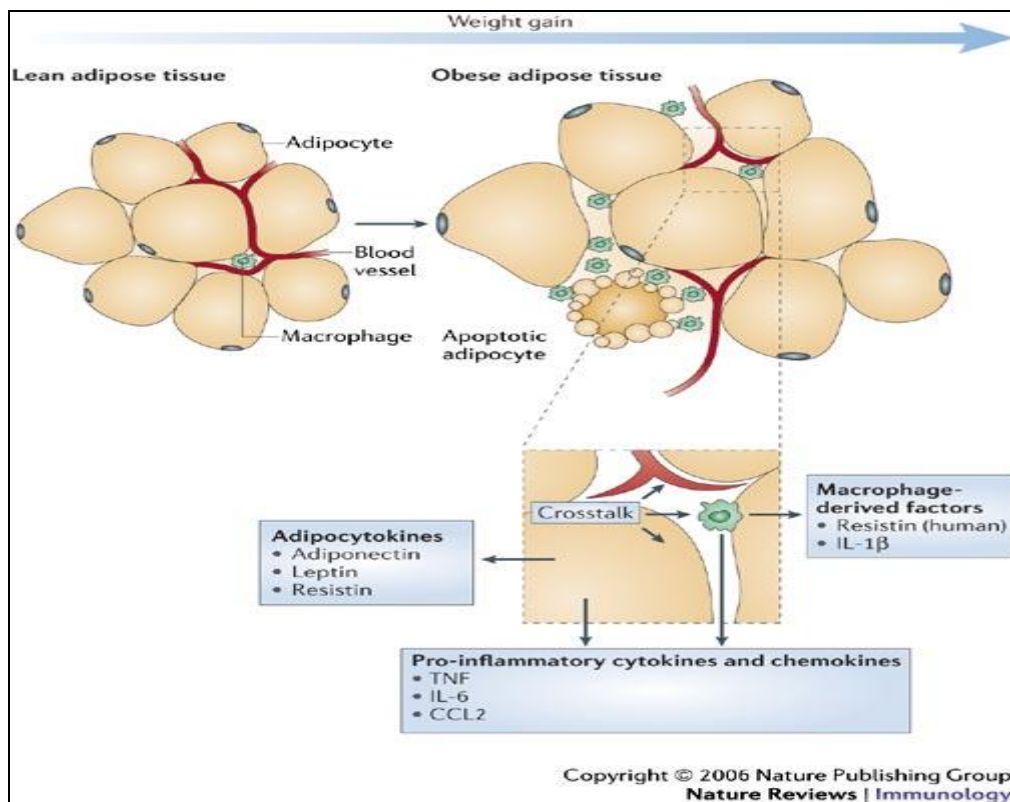
παχυσαρκίας οδηγεί σε αύξηση της εμφάνισης νοσημάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία παραμένει ως ένα ερώτημα προς διευκρίνιση. Μια πρόσφατη μελέτη υποδεικνύει πως στο μέλλον το προσδόκιμο επιβίωσης αναμένεται να μειωθεί για πρώτη φορά λόγω της αύξησης της παχυσαρκίας⁽³²⁾.

Οι μεταβολικές επιπλοκές της παχυσαρκίας, συχνά αναφερόμενες ως μεταβολικό σύνδρομο, αποτελείται από αντίσταση στην ινσουλίνη, συχνά με κατάρρευση των β-κυττάρων, διατάραξη της ανοχής της γλυκόζης και διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και πρόωρη καρδιακή νόσο. Αύξηση της εναπόθεσης του κοιλιακού λίπους, έκτοπη συσσώρευση των λιπιδίων, ηπατική στεάτωση και άπνοια στον ύπνο μπορούν επίσης να εμπλέκονται στις μεταβολικές επιπλοκές στην παχυσαρκία⁽³³⁾.

Ο ρόλος του λιπώδους ιστού στο μεταβολικό σύνδρομο συνεχίζει να εξελίσσεται με την περιγραφή πολυάριθμων πρωτεϊνών παραγόμενων από τα λιποκύτταρα. Αυτοί οι λιποκίνες ρυθμίζουν καθοριστικά την αντίσταση στην ινσουλίνη, είτε μέσω παραδοσιακής ορμονικής επίδρασης (μέσω της κυκλοφορίας) είτε μέσω τοπικής επίδρασης πάνω στα λιποκύτταρα.

Η έκφραση του TNFα από τον λιπώδη ιστό σε παχύσαρκα τρωκτικά και ανθρώπους παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στα μέσα της δεκαετίας του 1990. Μεταγενέστερα, και άλλες πρωτεΐνες εκκρινόμενες από τον λιπώδη ιστό περιγράφηκαν και πολλοί από αυτούς τους λιποκίνες έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της χρόνιας φλεγμονής και την αντίσταση της ινσουλίνης που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Εκτός από την παραγωγή προ-φλεγμονοδών κιτοκινών που προάγουν τις μεταβολικές επιπλοκές, ο λιπώδης ιστός είναι η μοναδική πηγή παραγωγής της αδιπονεκτίνης, η οποία είναι αντιφλεγμονώδης και σχετίζεται με την προστασία από την αθηροσκλήρωση⁽³⁴⁾.

Η μελέτη της φλεγμονής του λιπώδους ιστού έχει σημαντικά επηρεαστεί από την παρουσία μακροφάγων κυττάρων στον λιπώδη ιστό. Ο λιπώδης ιστός των παχύσαρκων τρωκτικών και ανθρώπων περιέχει μεγάλη ποσότητα μακροφάγων και μόλις αυτά ενεργοποιηθούν, εκκρίνουν ένα πλήθος κιτοκινών όπως, TNFα, IL-6 και IL-1. Η έκφραση αυτών των κιτοκινών από τα μακροφάγα στον λιπώδη ιστό βρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση σε ασθενείς με παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη και επιπλέον σχετίζονται με την έκφραση του ιστικού TNFα και IL-6.



Εικόνα 6. Η επέκταση του λιπώδους ιστού κατά την αύξηση βάρους έχει ως αποτέλεσμα την διέγερση των μικροφάγων του λιπώδους ιστού, τη φλεγμονώδη αντίδραση του ιστού και την έκκριση φλεγμονωδών λιποκινών. Τα μακροφάγα αυτά εντοπίζονται κυρίως γύρω από αποπτωτικά λιποκύτταρα ενώ οι λιποκίνες που εκκρίνονται συμβάλλουν στην τοπική αλλά και στην συστηματική φλεγμονή (2006).

Υπάρχουν πολλοί πιθανοί μηχανισμοί που να προκαλούν την διήθηση λιπώδους ιστού από τα μακροφάγα. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η ανάπτυξη χημοκινών από τα λιποκύτταρα, η οποία έλκει στη συνέχεια τα μακροφάγα. Τα λιποκύτταρα εκκρίνουν χαμηλά επίπεδα από μια χημειοπροσδετική πρωτεΐνη που συνδέει τα μονοκύτταρα (MCP-1) ⁽²⁶⁾.

Από μια άλλη επαναστατική προοπτική, τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού ίσως να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στο πλήθος των αμυντικών μηχανισμών έναντι τραυματισμών και μολύνσεων.

Από την άλλη, πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει ότι τα μακροφάγα διηθούν τον λιπώδη ιστό ως μέρος μιας εκκαθαριστικής λειτουργίας ως ανταπόκριση στη

νέκρωση των λιποκυττάρων. Προσεκτικές ανοσοϊστολογικές μελέτες σε λιπώδη ιστό παχύσαρκων ποντικών έδειξαν ότι τα περισσότερα μακροφάγα περιέκλειαν νεκρά λιποκύτταρα και σχημάτιζαν ένα συγκύτιο, καλούμενο και «δομή στέμματος» ⁽³⁵⁾.

Με την ραγδαία αύξηση της παχυσαρκίας (στα γενετικά και διατροφολογικά παχύσαρκα μοντέλα τρωκτικών) ο αριθμός αυτών των «δομών στέμματος» στον λιπώδη ιστό αυξάνει ραγδαία.

Εάν η νέκρωση των λιποκυττάρων είναι πράγματι το εναρκτήριο γεγονός στη διαδικασία της διήθησης των μακροφάγων, τότε υπάρχει μια πληθώρα αιτιών της εμφάνισης της.

Η υποξία έχει προταθεί να είναι μια αιτιολογία της νέκρωσης των λιποκυττάρων. Με την παχυσαρκία και την διεύρυνση των λιποκυττάρων, η αιμάτωση αυτών ενδέχεται να μειωθεί και η επαγωγή στην υποξία των λιποκυττάρων *in vitro* έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση πολυάριθμων φλεγμονωδών κιτοκινών.

Πράγματι, σε ασθενείς με άπνοια στον ύπνο τους έχει αναφερθεί μια αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία οφείλεται στην διαλείπουσα υποξία, στην φλεγμονή και το οξειδοτικό stress, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία ⁽³⁶⁾.

Μια άλλη σκέψη προτείνει ότι, η ανεξέλεγκτη επέκταση των λιποκυττάρων και η συσσώρευση τριγλυκεριδίων στον λιπώδη ιστό είναι τελικώς ένα καλοήθες φαινόμενο και πιθανόν ακόμα και να ωφέλιμο για την ανακούφιση της λιποτοξικότητας στο συκώτι, στους σκελετικούς μύες και άλλες έκτοπες θέσεις.

Φλεγμονή του λιπώδους ιστού μπορεί να προκύψει όταν η επέκταση των λιποκυττάρων είναι περιορισμένη, είτε λόγω ελαττωματικής ανάπτυξης, μείωσης της σύνθεσης των λιπιδίων, είτε λόγω παραγόντων που εμποδίζουν την κυτταρική διεύρυνση. Ένα παράδειγμα περιορισμένης ανάπτυξης των λιποκυττάρων είναι η λιποδυστροφία. Άνθρωποι ή τρωκτικά με ακραίες μορφές λιποδυστροφίας έχουν λίγο ή καθόλου λιπώδη ιστό και ακραία εναπόθεση λίπους σε έκτοπες θέσεις, οδηγώντας σε λιποτοξικότητα και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ωστόσο, μικρότερου βαθμού λιποδυστροφίας απαντάται σε ασθενείς με HIV λιποδυστροφία, οι οποίοι εμφανίζουν χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Ο λιπώδης ιστός, στους HIV θετικούς ασθενείς, εμφανίζει αυξημένη φλεγμονή και χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης της λιπίνης-β. Η λιπίνη είναι μια φωσφατάση που

εμπλέκεται στην σύνθεση των λιπιδίων και τα ζώα με έλλειψη λιπίνης είναι λιποδυστροφικά.

Άλλα γονίδια που σχετίζονται με την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων ή την λιπογένεση μπορεί επίσης να σχετίζονται με την φλεγμονή στον λιπώδη ιστό.

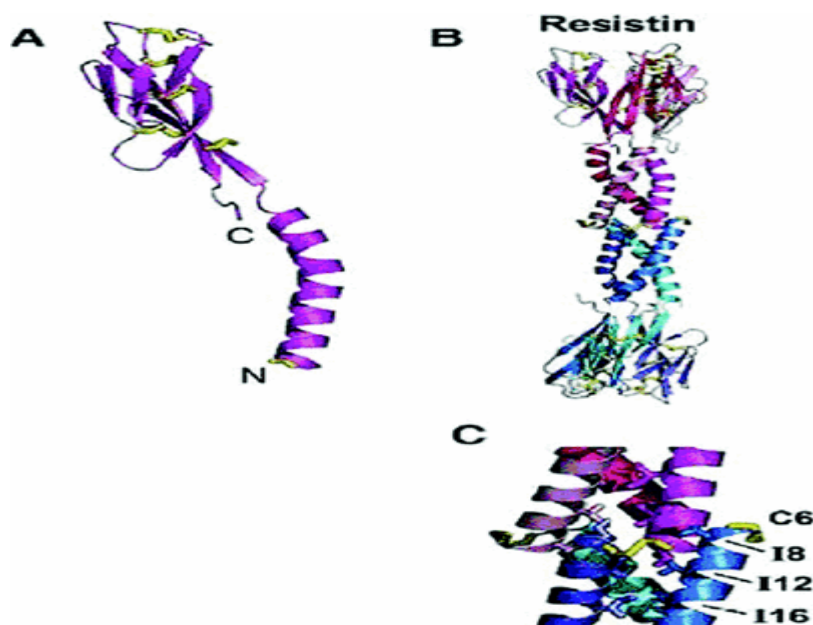
Γι' αυτό τον λόγο, η σχέση της παχυσαρκίας με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την φλεγμονή είναι καλά εδραιωμένη. Το σενάριο της περιορισμένης επέκτασης των λιποκυττάρων που οδηγεί στην φλεγμονή και πολλές από τις συνέπειες του μεταβολικού συνδρόμου στην παχυσαρκία, είναι κάπως αντιφατικό αλλά χαίρει υποστήριξης από την βιβλιογραφία. Αυτό το σενάριο χρήζει περισσότερης ανάπτυξης και διευκρίνησης με μελλοντικές μελέτες ⁽³⁷⁾.

4. ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ

4.1 Ρεζιστίνη : Παραγωγή και βιολογικές δράσεις.

Η ρεζιστίνη, επίσης ονομάζεται FIZZ3 (Found in Inflammatory Zone 3) ή ADSF (ειδικός εκκριτικός παράγοντας των λιποκυττάρων), αναγνωρίστηκε ως ένα πολυπεπτίδιο 12,5 kDa. Το τελικό μόριο έχει την τάση να σχηματίζει ολιγομερή και επομένως να κυκλοφορεί στον ορό σε μικρού ή σε μεγάλου μοριακού βάρους ισομερές, οι οποίες διατηρούν την στερεοδομή τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Ο όρος ρεζιστίνη αρχικά προτάθηκε λόγω του ρόλου της στην αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ η συγκέντρωσή της στον ορό κυμαίνεται από 7-22 ng/ml.

Η ρεζιστίνη ανήκει στην οικογένεια των πλουσίων σε κυστεΐνη πρωτεϊνών, που ονομάζονται RELMs (resistin-like molecules). Στη δομή της η κυστεΐνη αποτελεί το πιο κοινό αμινοξύ αντιστοιχώντας στο 12% περίπου της συνολικής αλληλουχίας αμινοξέων (11 από τα 94 αμινοξέα που αποτελούν την ρεζιστίνη) ⁽³⁸⁾.



Εικόνα 7. Αναπαράσταση της δομής της ρεζιστίνης. Στο σχέδιο A) φαίνεται η μονομερής δομή της ρεζιστίνης ενώ, στο B) φαίνεται η εξαμερής μορφή της που συγκρατείται από 2 δισουλφιδικούς δεσμούς. Στο σχέδιο C) υπάρχουν ιδιαίτερα εκτεθειμένοι δισουλφιδικοί δεσμοί μεταξύ των αλυσίδων που παρουσιάζονται στην εξαμερή μορφή της ρεζιστίνης (Patel, S. D., Rajala, M. W., Rossetti, L., Scherer, P. E. and Shapiro, L., 2004).

Εκφράζεται και εκκρίνεται από τον λευκό λιπώδη ιστό αλλά και από τα μακροφάγα στον άνθρωπο. Ωστόσο όμως τα δεδομένα όσον αφορά την παραγωγή ρεζιστίνης από τον ανθρώπινο ΛΛΙ είναι διφορούμενα. Πέραν των μελετών που υποστηρίζουν την παραγωγή της ρεζιστίνης από τον ΛΛΙ υπάρχουν και άλλες που υποστηρίζουν ότι η ρεζιστίνη δεν είναι λιποκίνη αλλά κυτταροκίνη προερχόμενη από το μυελό των οστών. Το mRNA της ανθρώπινης ρεζιστίνης έχει εντοπιστεί και σε ιστικά μακροφάγα, μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, ενδοθηλιακά και λείων μυϊκών ινών κύτταρα των τριχοειδών αγγείων. Τέλος, τόσο το mRNA όσο και το ίδιο το μόριο της ρεζιστίνης έχουν εντοπιστεί και στο φαιό ΛΙ αρουραίων. Στα ίδια πειραματόζωα η ρεζιστίνη έχει εντοπιστεί και στο γαστρικό βλεννογόνο του θόλου και του πυλωρού και συγκεκριμένα στα οξυντικά και τα νευροενδοκρινικά κύτταρα ενώ ίχνη αυτής έχουν βρεθεί και στον δωδεκαδάκτυλο. Η έκφραση της ρεζιστίνης είναι περίπου 15 φορές υψηλότερη στο σπλαχνικό σε σχέση με τον υποδόριο ΛΛΙ στους επίμυες. Στους ανθρώπους, η έκφραση του mRNA της ρεζιστίνης ήταν υψηλότερη στον ενδοπεριτοναϊκό, υποδόριο και επιπλοϊκό ΛΛΙ και χαμηλότερη σε αυτή των γλουτών και των μαστών ⁽³⁸⁾.

Η ρεζιστίνη είναι πιθανό να εμπλέκεται στην συναίσθηση της διατροφικής κατάστασης καθώς τα επίπεδα του mRNA της ρεζιστίνης είναι μειωμένα κατά τη διάρκεια νηστείας και αυξημένα μετά από κατανάλωση τροφής, ακολουθώντας την συγκέντρωση τόσο της γλυκόζης όσο και της ινσουλίνης ⁽³⁹⁾.

Είναι ενδιαφέρον ότι, δραματική επαγωγή της ρεζιστίνης παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων και επίσης παρατηρήθηκε η ανασταλτική της δράση σε αυτό, δείχνοντας πως η ρεζιστίνη δρα ως ρυθμιστής της λιπογένεσης. Επιπλέον, η έκφραση του γονιδίου της ρεζιστίνης αυξάνει σημαντικά από τη γλυκόζη και μεσολαβητές, που είναι γνωστό πως αυξάνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα όπως τα γλυκοκορτικοειδή. Ο ρόλος της ινσουλίνης στην ρύθμιση της παραγωγής της ρεζιστίνης έχει ερευνηθεί, αλλά υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα από αυτές τις έρευνες. Η μελέτη του Kim και των συνεργατών του (2001) έχει δείξει αυξημένα επίπεδα έκφρασης mRNA της ρεζιστίνης στον λιπώδη ιστό διαβητικών ποντικών, στα οποία χορηγείται ινσουλίνη. Αντιθέτως, σε άλλες έρευνες η χορήγηση ινσουλίνης φαίνεται να έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της έκφρασης του γονιδίου της ρεζιστίνης ^(39, 40).

Επιπλέον, τα αντιδιαβητικά φάρμακα TZDs (θειαζολιδινεδιόνες), τα οποία μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ενεργοποιώντας τον πυρηνικό υποδοχέα, PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), φαίνεται πως επίσης ρυθμίζουν την έκφραση της ρεζιστίνης. Ωστόσο, τόσο αύξηση όσο και μείωση ⁽⁵⁰⁾ της έκφρασης του γονιδίου της ρεζιστίνης έχει παρατηρηθεί μετά από αγωγή με TZDs. Για αυτό, η ρύθμιση των επιπέδων της ρεζιστίνης είναι πιθανώς άσχετη με τα αντιδιαβητικά αποτελέσματα των TZDs ⁽⁴¹⁾.

Επίσης, η έκφραση της ρεζιστίνης αυξάνεται σε απάντηση στην αυξητική ορμόνη, την υπεργλυκαιμία, τη δεξαμεθαζόνη, την ενδοθηλίνη-1, τον PPAR α , τις ανδρικές γεννητικές ορμόνες, το νευροπεπτίδιο Y και τη γήρανση, ενώ μειώνεται σε απάντηση στην ινσουλίνη, τον αυξητικό παράγοντα της ινσουλίνης, τις θυρεοειδικές ορμόνες, τις θειαζολιδινεδιόνες, την επινεφρίνη, την ισοπροτερενόλη και τον PPAR γ που αναφέρθηκε παραπάνω. Σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συγκέντρωση της ρεζιστίνης στις γυναίκες.

Τρεις είναι οι φυσιολογικοί ρόλοι που έχουν προταθεί για την ρεζιστίνη : 1) συμμετοχή στη ρύθμιση του μεταβολισμού γενικά και ειδικότερα αυτού της γλυκόζης, 2) στο μηχανισμό της λιπογένεσης και 3) σε φλεγμονώδεις διεργασίες. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η ρεζιστίνη συμβάλλει στην ανάπτυξη αντοχής στην ινσουλίνη μέσω δράσης της σε όργανα-στόχους όπως το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και ο ΛΛΙ ^(39,41).

Η πιο ευρέως όμως πολυσυζητημένη βιολογική δράση της ρεζιστίνης είναι εκείνη της ρύθμισης της ομοιόστασης της γλυκόζης και της αντίστασης στην ινσουλίνη καθώς παρεμποδίζει τη δράση της. Αν και κάποιες μελέτες επιβεβαιώνουν βλάβη στον μηχανισμό ανοχής της γλυκόζης και δράση της ινσουλίνης σε ανταπόκριση στη ρεζιστίνη, καθώς και σχετική συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης στην κυκλοφορία με υπερινσουλιναιμία και υπεργλυκαιμία, αυτές οι παρατηρήσεις δεν είναι χωρίς αμφισβήτηση.

Σε ποικίλα μοντέλα παχύσαρκων ποντικών που σχετίζονται με ευαισθησία στην ινσουλίνη, έχει παρατηρηθεί μείωση της έκφρασης του mRNA της ρεζιστίνης στον λιπώδη ιστό ή σε μεμονωμένα λιποκύτταρα. Σε μελέτες πάνω σε ανθρώπινα περιστατικά, τα επίπεδα της ρεζιστίνης στην κυκλοφορία ή η έκφραση του γονιδίου

ποικίλουν από αυξημένα σε ανεπηρεάστα στην παχυσαρκία ή τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ^(34, 38).

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, οι πιθανοί μηχανισμοί της προδιαβητικής δράσης της ρεζιστίνης μπορεί να συμπεριλαμβάνουν : 1) αναστολή της δραστηριότητας των μεταφορέων της γλυκόζης, 2) καταστολή της μετατόπισης του GLUT4 ή της έκφρασης του γονοδίου του, 3) επαγωγή της αναστολής της σήμανσης της ινσουλίνης, 4) αποκλεισμό της σήμανσης της ινσουλίνης, 5) ερεθισμό της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης πιθανά μέσω μειωμένης δραστηριότητας του AMP – activated protein kinase και αυξημένης έκφρασης του γλυκονεογόνου ενζύμου (gluconeogenic enzyme) στο ήπαρ και 6) ενεργοποίηση της απελευθέρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό. Παρ' όλα αυτά ο υποδοχέας της ρεζιστίνης και το μονοπάτι της σήμανσης της δεν έχουν ακόμα ταυτοποιηθεί.

Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν πως η ρεζιστίνη εμπλέκεται επίσης και στον έλεγχο της προσλαμβάνουσας τροφής. Έχει αναφερθεί πως η ρεζιστίνη εκφράζεται επίσης στον υποθάλαμο και είναι ικανή να ενεργοποιήσει τους νευρώνες του υποθαλάμου. Έχουν βρεθεί στοιχεία που υποδεικνύουν την ρεζιστίνη ως ένα πιθανό παράγοντα που εμπλέκεται σε διατροφικές διαταραχές (ανορεξία) που πηγάζουν από τον υποθάλαμο, ομοίως με την λεπτίνη και την ινσουλίνη ^(41,42, 43).

4.1.1. Η ρεζιστίνη στα ποντίκια

Ο Steppan και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν ότι το μόριο της ρεζιστίνης του ποντικίου περιέχει 114 αμινοξέα και κυκλοφορεί σαν διμερές, αποτελούμενο από 2 πεπτίδια ενωμένα με δισουλφιδικό δεσμό. Έχουν βρεθεί μέχρι σήμερα τουλάχιστον 5 ομόλογα ρεζιστίνης. Απ' αυτά τα 3 εντοπίστηκαν σε ποντικούς και τα 2 στον άνθρωπο. Ένα από τα ομόλογα του ποντικίου εκφράζεται σε φλεγμονώδη κύτταρα του πνεύμονα κατά την φλεγμονώδη διήθηση. Γι' αυτό το λόγο η ρεζιστίνη ονομάζεται και FIZZ3.

Σε σύγκριση με τα φυσιολογικού βάρους ποντίκια, τα επίπεδα της ρεζιστίνης στο πλάσμα ευρέθηκαν αυξημένα στα γενετικά παχύσαρκα ποντίκια αλλά και σε εκείνα που πάχυναν λόγω αυξημένης πρόσληψης τροφής. Στα ποντίκια η ρεζιστίνη εκφράζεται κυρίως στον λευκό λιπώδη ιστό, ανιχνεύεται στα προ-λιποκύτταρα και στον ορό, πράγμα το οποίο δείχνει ότι ασκεί επίδραση σε απομακρυσμένους ιστούς-στόχους. Το γονίδιο *retn*, το οποίο κωδικοποιεί τη ρεζιστίνη, εκφράζεται σχεδόν αποκλειστικά στο ΛΛΙ των επίμυων ⁽⁴¹⁾.

Η συγκέντρωση της στον ορό, η οποία παρουσιάζεται ιδιαίτερα αυξημένη στα παχύσαρκα ποντίκια, μειώνεται με την χορήγηση ροσιγλιταζόνης καθώς και άλλων θειαζολιδινεδιονών, που είναι φάρμακα τα οποία χορηγούνται με σκοπό τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπλέον, εξουδετέρωση της δράσης της κυκλοφορούσας ρεζιστίνης με τη χορήγηση δεσμευτικών εναντίον της αντισωμάτων, μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στον ορό και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα ποντίκια που έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη ^(44 46).

Αντίθετα, χορήγηση μεταλλαγμένων λιποκυττάρων που υπερπαράγουν ρεζιστίνη σε ποντίκια επιδεινώνει την ανοχή της γλυκόζης και προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε άλλη μελέτη στα ποντίκια, βρέθηκε ότι η χορήγηση ρεζιστίνης μείωνε μεν την ευαισθησία στην ινσουλίνη του ηπατοκυττάρου, αλλά δεν επηρέαζε την περιφερική διάθεση της γλυκόζης.

Σε *in vitro* πειράματα, με σειρές λιποκυττάρων, η ρεζιστίνη αναστέλλει την πρόσληψη γλυκόζης, που διεγείρει η ινσουλίνη, αλλά η εξουδετέρωση της με αντισώματα αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης ⁽⁴⁶⁾.

Ενδιαφέρουσες μελέτες ⁽³⁹⁾ έγιναν, όπου διαπιστώθηκε ότι σε διαβητικά ινσουλινοπενικά ποντίκια, τα επίπεδα της ρεζιστίνης ήταν μειωμένα. Η κατάσταση

αυτή αναστρεφόταν, δηλαδή τα επίπεδα της ρεζιστίνης αυξάνονταν πάλι στο φυσιολογικό μετά την χορήγηση ινσουλίνης. Οι δυο τελευταίες μελέτες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι είναι πιθανόν η ινσουλίνη να αυτορρυθμίζει τη δραστηριότητα της μέσω της ρεζιστίνης.

Είναι ακόμα πιθανό, σε πειραματικά μοντέλα, η ρεζιστίνη να ρυθμίζει τη μάζα του λιπώδους ιστού, δηλαδή τον βαθμό παχυσαρκίας, μέσω μηχανισμού αρνητικής αλληλοτροφοδότησης, δηλαδή αυξάνεται κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων, αλλά μετά από ένα ορισμένο βαθμό ανάπτυξης του λιπώδους ιστού αναστέλλει την λιπογένεση ^(44,46).

Σε μια πρόσφατη μελέτη ⁽⁴³⁾, μελέτησαν τη δράση της ρεζιστίνης σε μυϊκά κύτταρα ποντικού για 24 ώρες. Παρατήρησαν ότι μειώθηκε μετά από 2 ώρες τόσο η βασική πρόσληψη γλυκόζης όσο και η πρόσληψη γλυκόζης κατόπιν διέγερσης με ινσουλίνη. Επίσης διαπιστώθηκε ότι μειώθηκε η συγκέντρωση του μεταφορέα της γλυκόζης GLUT4 στην κυτταρική μεμβράνη. Επιπλέον, τις επόμενες ώρες μειώθηκε, μετά την επίδραση της ρεζιστίνης, η οξείδωση της γλυκόζης καθώς και η σύνθεση του γλυκογόνου είτε η βασική είτε κατόπιν διέγερσης με ινσουλίνη, ενώ δεν άλλαξε η παραγωγή γαλακτικού οξέος. Περαιτέρω μετρήσεις έδειξαν ότι όλες οι παραπάνω δράσεις δεν πραγματοποιούνταν από την επίδραση της ρεζιστίνης στον υποδοχέα της ινσουλίνης. Οι επιδράσεις της ρεζιστίνης στα ποντίκια φαίνονται στον παρακάτω πίνακα ^(44, 47).

➤ Διαταραχή του μεταβολισμού – αναστολή πρόσληψης γλυκόζης από τους ιστούς
➤ Μείωση δράσης της γλυκόζης
➤ Ανταγωνισμός δράσης της ινσουλίνης (αντίσταση στην ινσουλίνη) • Μείωση αναστολής ηπατικής παραγωγής γλυκόζης • Μείωση πρόσληψης της γλυκόζης από μυϊκό ιστό • Μείωση παραγωγής της γλυκόζης από λιπώδη ιστό • Μείωση πρόσληψης γλυκόζης από μυϊκό ιστό, μετά από διέγερση με ινσουλίνη • Μείωση πρόσληψης της γλυκόζης από λιπώδη ιστό, μετά από διέγερση με ινσουλίνη
➤ Αναστολή λιπογένεσης in vitro
➤ Πιθανός ρόλος στη φλεγμονή

4.1.2. Η ρεζιστίνη στον άνθρωπο

Η ανθρώπινη ρεζιστίνη αποτελείται από 108 αμινοξέα, έχει μοριακό βάρος 12,5 kDa και περιλαμβάνει μια αλληλουχία κωδικοποίησης, μια μεταβλητή περιοχή και μια σταθερή C-αλληλουχία. Στον άνθρωπο ορό κυκλοφορούν διαφορετικές υψηλού μοριακού βάρους ισομορφές της ρεζιστίνης. Ενώ η δράση της ρεζιστίνης στο ήπαρ επιτυγχάνεται με την υψηλού μοριακού βάρους μορφή, η δράση της στα καρδιακά μυϊκά κύτταρα απαιτεί διάσπαση της πολυμερούς μορφής. Πιθανολογείται ότι τα олиγομερή της ρεζιστίνης υφίστανται επεξεργασία στο ήπαρ για να γίνουν μονομερή και να αποκτήσουν βιολογική δραστηριότητα ^(44, 48).

Στον άνθρωπο, το γονίδιο της ρεζιστίνης ευρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p 13.3, περιοχή που προηγουμένως δεν είχε συσχετιστεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη. Ο παθοφυσιολογικός ρόλος της ρεζιστίνης στον άνθρωπο παραμένει αδιευκρίνιστος, γιατί το μόριο της μόνο κατά 59% παρουσιάζει ομολογία με εκείνο του ποντικού. Επιπλέον φαίνεται ότι διαφέρουν οι ιστοί που την παράγουν, καθώς στον άνθρωπο παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα και όχι από τον λιπώδη ιστό. Επιπλέον, το γονίδιο της ρεζιστίνης ανιχνεύθηκε με τη χρήση RT-qPCR στο μυελό των οστών και στον ανθρώπινο πνεύμονα ενώ στα ώριμα λιποκύτταρα ήταν οριακά ανιχνεύσιμο σε αντίθεση με τα προ-λιποκύτταρα ^(44, 48)..

Όταν χορηγήθηκε, *in vitro*, ινσουλίνη σε ανθρώπινα λιποκύτταρα υποδόριου ιστού, αυξανόταν η έκκριση της ρεζιστίνης σε μικρό βαθμό, αλλά δεν επηρεαζόταν η m-RNA έκφραση της. Η επίδραση αυτή καταργείται με τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης, παρατήρηση που δείχνει μια πιθανή δράση διέγερσης του υποδοχέα Peroxisome Proliferator – Activated Receptor – gamma (PPAR γ) στο γονίδιο της ρεζιστίνης.

Σε διαφοροποιημένα ανθρώπινα προ-λιποκύτταρα, η ρεζιστίνη ελάχιστα μείωνε την πρόσληψη της γλυκόζης, δείχνοντας ότι είναι μικρής σημασίας παράγοντας στη ρύθμιση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επίσης δεν φαίνεται να έχει ρόλο στην διαφοροποίηση των λιποκυττάρων στον άνθρωπο, γιατί σε χρόνια χορήγηση δεν επηρέασε του δείκτες διαφοροποίησης του λιποκυττάρου, δηλαδή την έκκριση λεπτίνης και την συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων ⁽⁴⁹⁾.

Πρόσθετη δυσκολία στην κατανόηση της παθοφυσιολογικής σημασίας της ρεζιστίνης αποτελεί η διαπίστωση ότι δεν ανιχνεύεται στα λιποκύτταρα του ανθρώπου. Παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα ⁽⁴⁸⁾.

Σε κλινική μελέτη που αφορούσε σε 45 παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2, τα επίπεδα της ρεζιστίνης ορού που μελετήθηκαν, με ειδική ELISA μέθοδο, ευρέθησαν 20% υψηλότερα (16,6 ng/ml) συγκρινόμενα με 34 παχύσαρκα μη διαβητικά άτομα (13,5ng/ml). Επιπλέον η ρεζιστίνη δεν συσχετιζόταν με τους δείκτες παχυσαρκίας (ΔΜΣ, περίμετρος μέσης, επίπεδα ινσουλίνης και λεπτίνης) ούτε με τον βαθμό του μεταβολικού ελέγχου. Συσχετίζονταν όμως ασθενώς μόνο στην ομάδα των διαβητικών, με τη CRP.

Σε άλλη κλινική μελέτη από τους Youn και τους συνεργάτες του ⁽⁴⁷⁾, η συγκέντρωση της ρεζιστίνης στο πλάσμα των διαβητικών βρέθηκε υψηλότερη από τα φυσιολογικά άτομα (0,50 +/- 0,39 ng/ml προς 0.28 +/- 0.51 ng/ml, $p < 0.001$) και αυτή η διαφορά παρέμενε σημαντική μετά τη διόρθωση για το φύλο και το ΔΜΣ. Επιπλέον, η συγκέντρωση ρεζιστίνης είχε ισχυρότερη συσχέτιση με τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας και των τριγλυκεριδίων του ορού, ενώ δεν είχε συσχέτιση με την αντίσταση στην ινσουλίνη (μετρούμενη με τη μέθοδο HOMA), την περίμετρο μέσης, το ΔΜΣ, την αρτηριακή πίεση και την ολική χοληστερόλη ^(44, 46).

Τέλος σε άλλη μελέτη ⁽⁷³⁾ συγκρίθηκαν 14 άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη με 12 άτομα χωρίς αντίσταση, ταυτοποιημένα ως προς την ηλικία, το βάρος σώματος, το ΔΜΣ, τη φυσική δραστηριότητα, τη γλυκόζη νηστείας και την HbA_{1c}. Η σύγκριση αφορούσε στη συγκέντρωση ρεζιστίνης πλάσματος, TNFα, ιντερλαυκίνη-6 (IL-6) και αδιπονεκτίνης. Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στις δυο ομάδες ατόμων σε καμία από τις παραπάνω παραμέτρους και οι αντίστοιχες τιμές για την ρεζιστίνη ήταν 0,79 +/- 0,24 ng/ml προς 0,77 +/- 0,24 ng/ml στις δυο ομάδες. Τούτο δεν δείχνει, κατά τους ερευνητές, σημαντικό ρόλο των παραγόντων αυτών στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Δεν είναι σαφής, μέχρι σήμερα, ο ρόλος της ρεζιστίνης στην παθογένεια και στην παθοφυσιολογία καταστάσεων όπως η παχυσαρκία, η λοίμωξη και η χρόνια φλεγμονή. Δεν είναι γνωστό ακόμα αν σχετίζεται και σε ποιο βαθμό με την αντίσταση στην ινσουλίνη που παρουσιάζεται στις παραπάνω καταστάσεις.

Ενδεχομένως, μερικές δράσεις της ρεζιστίνης να πραγματοποιούνται μέσω του TNFα⁽⁴⁶⁾.

Παρά τις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των ειδών, στον άνθρωπο, τα επίπεδα της ρεζιστίνης ευρέθησαν αυξημένα σε παχύσαρκα και διαβητικά τύπου 2 άτομα⁽⁴⁵⁾. Μειώθηκαν μάλιστα τα επίπεδα αυτά όταν στα άτομα με διαβήτη χορηγήθηκε θειαζολιδινεδιόνη. Συγκεκριμένα σε μια μελέτη από την ομάδα του Bajraj⁽⁷⁴⁾, η χορήγηση 45 mg πιογλιταζόνης ημερησίως σε 13 άτομα με διαβήτη τύπου 2 για 16 εβδομάδες προκάλεσε μείωση των επιπέδων της ρεζιστίνης στο πλάσμα από 5,3 +/- 0,3 ng/ml σε 3,5 +/- 0,3 ng/ml ($p < 0.01$).

Μερικές μελέτες συσχετίζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον διαβήτη με τα επίπεδα ρεζιστίνης, άλλες όμως δεν διαπιστώνουν κάποια συσχέτιση^(44, 45).

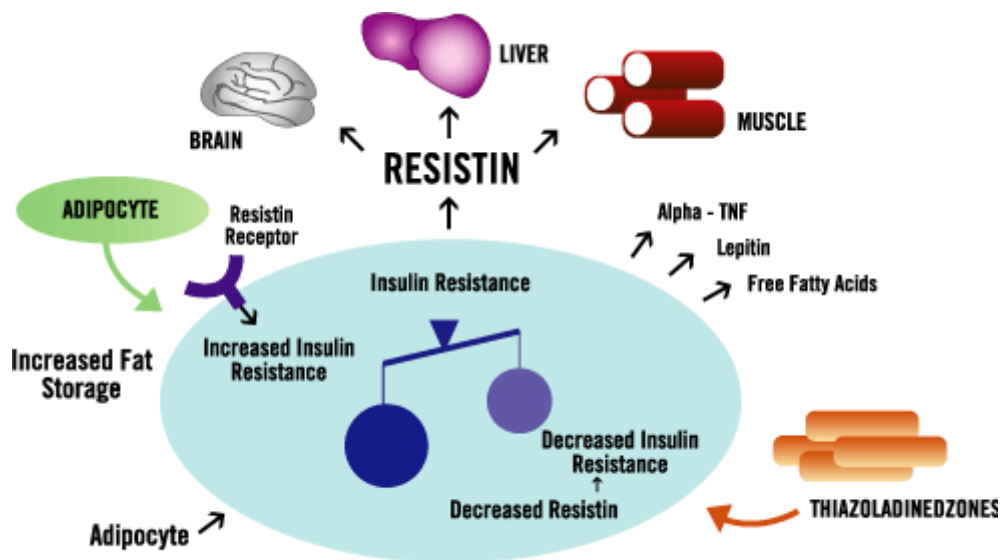
Υπάρχουν προς το παρόν πολλά ερωτήματα και λίγες απαντήσεις σχετικά με το ρόλο της ρεζιστίνης στον μεταβολισμό. Ένα από τα προβλήματα είναι κατά πόσον τα ευρήματα στα ποντίκια μπορούν να μεταφερθούν στον άνθρωπο.

Δεν είναι γνωστό επίσης αν δρα στα κύτταρα του μυϊκού, του ηπατικού ή του λιπώδους ιστού. Επιπλέον η σημασία της ρεζιστίνης στο πλάσμα και η συσχέτιση της με άλλες βιολογικές παραμέτρους παραμένει προς το παρόν αδιευκρίνιστη⁽⁵⁰⁾.

4.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΤΗΣ **ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ – ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

Η ινσουλίνη αποτελεί βασική ορμόνη για την επιβίωση του οργανισμού, καθώς καθορίζει την απορρόφηση και την χρησιμοποίηση ή/και συσσώρευση για μελλοντική χρήση καυσίμων πρώτων υλών στους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς, δηλαδή τους μύες, το ήπαρ και το λιπώδη ιστό. Η δράση της ινσουλίνης επιτυγχάνεται μέσω ενός πολύπλοκου ενδοκυττάριου καταρράκτη που ξεκινάει με την σύνδεση της σε ένα διαμεμβρανικό υποδοχέα με ιδιότητες τυροσίνης κινάσης και καταλήγει στη μετάθεση ενός μεταφορέα γλυκόζης από τον ενδοκυττάριο χώρο στην κυτταρική μεμβράνη. Η ινσουλίνη δρα στο λιπώδη ιστό αυξάνοντας την λιπόλυση και συνεπώς την παροχή ελεύθερων λιπαρών οξέων ως καύσιμη ύλη σε ενεργειακά ευαίσθητους ιστούς. Επιπρόσθετα, αυξάνει την παραγωγή και απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ και συνεπώς την παροχή ενέργειας στο γλυκοζοεξαρτώμενο εγκεφαλικό ιστό. Παράλληλα, η υπερινσουλιναιμία συμμετέχει στη φλεγμονώδη απάντηση και την επούλωση τραυμάτων. Στην εξέλιξη του ανθρωπίνου είδους η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτέλεσε τελεολογική απάντηση στην έλλειψη τροφής και στην αντιμετώπιση λοιμώξεων και τραυμάτων. Στις σημερινές κοινωνίες της αφθονίας όπου η κατανάλωση ενέργειας υπολείπεται σημαντικά της πρόσληψης, η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί νόσο και συνδυάζεται με την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο ⁽⁵¹⁻⁵²⁾.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η κατάσταση στην οποία υψηλότερες από το φυσιολογικό συγκεντρώσεις ινσουλίνης απαιτούνται για την επίτευξη φυσιολογικής μεταβολικής απάντησης ή όπου οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης δεν επαρκούν για την επίτευξη φυσιολογικής μεταβολικής απάντησης. Οι συνέπειες της ινσουλinoαντοχής εξαρτώνται από το αν η δυσλειτουργία του σήματος αφορά στους περιφερικούς ιστούς ή στο ήπαρ. Η περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη έχει σαν αποτέλεσμα την ελαττωμένη μεταφορά γλυκόζης από το αίμα στους σκελετικούς μύες και την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα. Αντίθετα, η κύρια συνέπεια της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη είναι η ανεξέλεγκτη παραγωγή και απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ ⁽⁵³⁾.



Εικόνα 8. Ταυτοποίηση της ρεζιστίνης ως ένας ρυθμιστής της αντίστασης στην ινσουλίνη ⁽⁵³⁾.

Η μέθοδος αναφοράς για τον ποσοτικό προσδιορισμό της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη είναι η υπερινσουλιναιμική ευγλυχαιμική καθήλωση γλυκόζης (euglycemic clamp), η οποία όμως είναι μέθοδος πολύπλοκη, χρονοβόρος και δύσκολη για τον ασθενή. Για τους παραπάνω λόγους χρησιμοποιούνται πιο εύχρηστοι δείκτες, όπως ο HOMA-IR, ο οποίος υπολογίζεται με βάση τις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας ως εξής : $HOMA-IR = \text{ινσουλίνη νηστείας (}\mu\text{u/ml)} \times \text{γλυκόζη νηστείας (mmol/L)} / 22.5$. Ο HOMA-IR χρησιμοποιείται πρακτικά σε όλες τις κλινικές μελέτες για τον καθορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η ποσοτική μέτρηση της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη απαιτεί ιδιαίτερα πολύπλοκες μεθόδους με ραδιοσημασμένα ισότοπα γλυκόζης και γίνεται μόνο σε κέντρα αναφοράς ως μέρος ερευνητικών πρωτοκόλλων ⁽⁵⁴⁾.

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί την συνεκδήλωση στενά συσχετιζόμενων νοσολογικών οντοτήτων, που συσχετίζονται παθογενετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Το μεταβολικό σύνδρομο ορίζεται ως η συνύπαρξη τουλάχιστον τριών εκ των παρακάτω κριτηρίων :

- 1) Σάκχαρο νηστείας ≥ 110 mg/dl
- 2) Κεντρική παχυσαρκία, η οποία ορίζεται σαν περίμετρος μέσης > 102 cm στους άνδρες και > 88 cm στις γυναίκες

- 3) Υπέρταση, η οποία ορίζεται σαν συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 130 mmHg διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 85 mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής θεραπείας
- 4) Τριγλυκερίδια ορού ≥ 150 mg/dl και
- 5) HDL χοληστερόλη ορού <40 mg/dl σε άνδρες ή <50 mg/dl σε γυναίκες ^(51, 54).

4.3 Η ρεζιστίνη στην φλεγμονή και την αυτοανοσία.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η ρεζιστίνη παίζει ένα ρόλο στην φλεγμονή και την ανοσία. Ενώ στα τρωκτικά η ρεζιστίνη κυρίως εκφράζεται στα λιποκύτταρα, η ανάλυση της έκφρασης του γονιδιώματος της ρεζιστίνης μέσα σε μια ποικιλία ανθρώπινων ιστών αποκάλυψε ότι τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs), τα μακροφάγα και τα κύτταρα του μυελού των οστών είναι κύριες πηγές της ρεζιστίνης στον άνθρωπο. Γι' αυτό το λόγο στους ανθρώπους η ρεζιστίνη είναι πιθανότερο να εμπλέκεται στην διαδικασία της φλεγμονής παρά στην διαμόρφωση της παχυσαρκίας και της ομοιόστασης της γλυκόζης.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι φλεγμονώδη ερεθίσματα μεσολαβούν στην παραγωγή της ρεζιστίνης. Στον άνθρωπο τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs), οι προ-φλεγμονώδεις κιτοκίνες όπως IL-1, IL-6 και TNF- α καθώς και το LPS προκαλούν έντονα την έκφραση του m-RNA της ρεζιστίνης. Από την άλλη, στα λιποκύτταρα και τις πρώιμες μορφές αυτών μετά από χορήγηση TNF- α παρατηρείται σημαντική μείωση της έκφρασης του m-RNA της ρεζιστίνης. Είναι ενδιαφέρον πως, ο LPS διεγείρει τα επίπεδα του m-RNA της ρεζιστίνης τόσο στα λιποκύτταρα όσο και στα λευκά αιμοσφαίρια in vivo και in vitro ^(38, 55).

Η ρεζιστίνη δρα ως προ-φλεγμονώδης παράγοντας. Τόσο στον άνθρωπο όσο και σε κυτταροκαλλιέργειες μακροφάγων η ρεζιστίνη ενισχύει την έκκριση προ-φλεγμονωδών κιτοκινών, όπως ο TNF- α και IL-12 και ήταν ικανή να επάγει την πυρηνική μετατόπιση του μεταγραφικού παράγοντα του NF-kappaB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells ⁽⁵⁶⁾). Στα 3T3-L1 λιποκύτταρα η ρεζιστίνη ενισχύει την παραγωγή των TNF- α , IL-6 και την χειμιοπροσδετική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων 1 (MCP-1). Επιπλέον, η διέγερση των ανθρώπινων PBMC με ανασυνδιασμένη ρεζιστίνη είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη ρύθμιση της

έκφρασης του γονιδίου των TNF- α , IL-6, IL-1 β και της ίδιας της ρεζιστίνης, δείχνοντας πως η ρεζιστίνη επάγει ένα θετικό μηχανισμό ανατροφοδότησης στην ίδια την έκφραση της. Επιπλέον, η έκθεση κυτταροκαλλιέργειας ανθρώπινων ηπατικών κυττάρων σε ανασυνδιασμένη ρεζιστίνη προκάλεσε αύξηση της έκφρασης των MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) και IL-8 μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού Ca²⁺/NF-kappaB⁽⁵⁷⁾. Τέλος η ρεζιστίνη ενισχύει σημαντικά την ηπατική φλεγμονή και νέκρωση στο ήπαρ ποντικών [που έχουν υποστεί βλάβη από LPS (λιποσακχαρίτες)]. Αυτή η αντίδραση της ρεζιστίνης ήταν πιθανώς αποτέλεσμα της ενεργοποίησης μηχανισμών που συμπεριλαμβάνουν την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και της συσσώρευσης του ινώδους⁽⁴⁶⁾.

Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι στη παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης υπάρχει μια συσχέτιση με την φλεγμονή που προκαλείται από την ρεζιστίνη. Η ρεζιστίνη έχει φανεί πως επάγει άμεσα την έκφραση του VCAM-1, ICAM-1 και MCP-1 και ταυτόχρονα μειώνει τον υποδοχέα του TNF (TRAF-3) που εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα (TNF Receptor-Associated Factor 3). Σε μία άλλη μελέτη⁽⁵⁷⁾ αναφέρθηκε πως η ρεζιστίνη επίσης ενεργοποιεί τα λεία μυϊκά κύτταρα στην ανθρώπινη αορτή.

Η ρεζιστίνη είναι πιθανό πως παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη χρόνια φλεγμονή και τα αυτοάνοσα νοσήματα. Στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου έχει παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων της ρεζιστίνης που σχετίζεται με την άθροιση των λευκοκυττάρων, αυξημένες τιμές αντιδραστικής πρωτεΐνης C (CRP) και ενεργής νόσος⁽⁵⁸⁾. Αυξημένα επίπεδα ρεζιστίνης παρατηρήθηκαν και σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα συσχετίζοντας την με την ανάπτυξη της παγκρεατικής ίνωσης⁽⁵⁹⁾. Σε ασθενείς με SLE (συστηματικός ερυθροματώδης λύκος), παρατηρήθηκαν παρόμοια επίπεδα ρεζιστίνης στο πλάσμα με αυτά στα δείγματα ελέγχου (controls). Ωστόσο, αυξημένα επίπεδα ρεζιστίνης σχετίζονται φανερά με γενικότερη φλεγμονή και νεφρική νόσο στους ασθενείς με SLE⁽⁶⁰⁾.

Επίσης, υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν πως υπάρχει μια προ-φλεγμονώδη δράση της ρεζιστίνης στην παθογένεση της αρθρίτιδας. Σε υγιή ποντίκια, στα οποία χορηγήθηκε ανασυνδιασμένη ρεζιστίνη σε ενέσιμη μορφή στις αρθρώσεις του γονάτου αναπτύχθηκε αρθρίτιδα και εμφανίστηκε διήθηση του αρθρικού ιστού με λευκοκύτταρα που σχετίζονται με υπερτροφία του αρθρικού υμένα⁽⁵⁷⁾. Στην ανθρώπινη RA (ρευματοειδής αρθρίτιδα), ανιχνεύθηκαν υψηλά επίπεδα

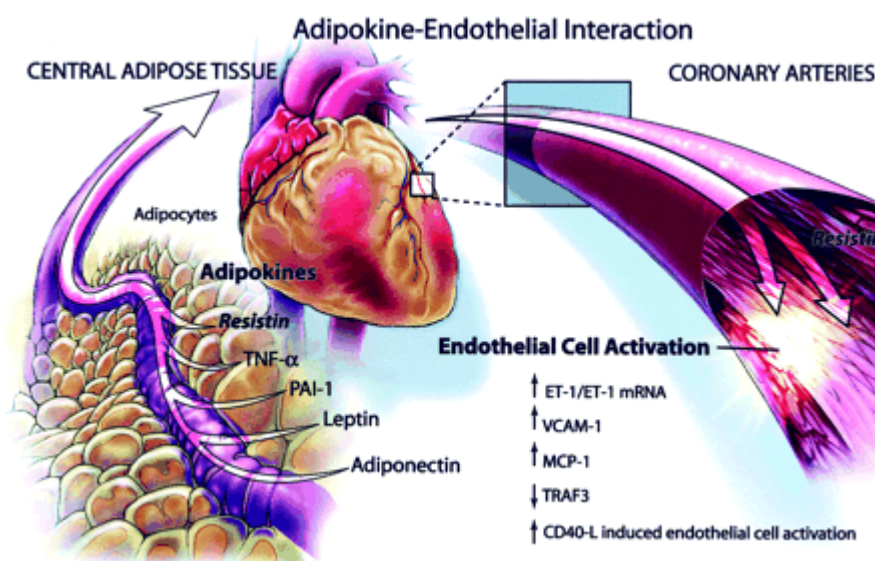
ρεξιστίνης στο αρθρικό υγρό που συσχετίζονται με αυξημένη έκφραση της ρεξιστίνης στον αρθρικό υμένα, συσσώρευση άφθονων φλεγμονωδών κυττάρων και αυξημένα επίπεδα IL-6 στο αρθρικό υγρό ⁽⁶¹⁾. Ωστόσο, οι υπάρχουσες μελέτες διαφέρουν ως προς τα αποτελέσματα των επιπέδων της κυκλοφορούσας ρεξιστίνης σε ασθενείς με RA. Ενώ σε ορισμένες μελέτες τα επίπεδα της ρεξιστίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με RA, φαίνονται όμοια με εκείνα των δειγμάτων ελέγχου (controls) ^(59, 61), ενώ σε άλλη έρευνα ⁽⁶²⁾ βρέθηκαν υψηλά επίπεδα ρεξιστίνης στο πλάσμα, σχετιζόμενα με ενεργούς δείκτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) όπως CRP, TNF-α, και ΤΚΕ. Σε μοντέλα ποντικών με RA παρατηρήθηκαν σταθερά επίπεδα ρεξιστίνης σε σύγκριση με εκείνα των controls ⁽⁶⁰⁾.

Όσον αφορά τον χόνδρο της άρθρωσης, έχει παρατηρηθεί έντονη επίδραση της ρεξιστίνης στην υποβάθμιση των πρωτεογλυκανών σε καλλιέργεια κυττάρων χόνδρου ποντικίου και αναστολή της βιοσύνθεσης των πρωτεογλυκανών σε ανθρώπινα χόνδρινα έκφυτα ⁽⁵⁸⁾. Επιπλέον, σε καλλιέργεια κυττάρων χόνδρου ποντικίου, στην οποία εφαρμόστηκε ανασυνδιασμένη ρεξιστίνη παρατηρήθηκε αύξηση των προ-φλεγμονωδών κιτοκινών.

Δεδομένου αυτών των ευρημάτων αυξημένα επίπεδα ρεξιστίνης, τόσο γενικευμένα όσο και εστιασμένα στον χόνδρο κατά τη διάρκεια της αρθρίτιδας, μπορεί να ενισχύσει την φλεγμονή των αρθρώσεων ⁽⁵⁸⁾.

4.4 Ρεζιστίνη και καρδιακή νόσος

Σύγχρονες μελέτες φανερώνουν πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ρεζιστίνης και της καρδιακής νόσου, για παράδειγμα, σε γυναίκες με στεφανιαία νόσο βρέθηκαν υψηλά επίπεδα ρεζιστίνης. Ποιος είναι ο ρόλος στην εξέλιξη της νόσου παραμένει άγνωστο, αν και σε ασθενείς με αθηροθρομβωτικό εγκεφαλικό, τα αυξημένα επίπεδα ρεζιστίνης στο πλάσμα σχετίζονται με αυξημένο ρίσκο θνησιμότητας εντός 5 ετών. Η συγκέντρωση της ρεζιστίνης στο πλάσμα φαίνεται να είναι επίσης αυξημένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με τα επίπεδα της να συσχετίζονται με την σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας σύμφωνα με την λειτουργική ταξινόμηση του New York Health Association. Αν και αυτές οι μελέτες δεν δείχνουν σχέση αιτίας – αιτιατού, ωστόσο αυξημένα επίπεδα ρεζιστίνης στο πλάσμα φαίνονται να είναι ένας δείκτης πτωχής πρόγνωσης σε ασθενείς με καρδιοαγγειακές νόσους ⁽⁶³⁾.



Εικόνα 9. Μοντέλο αλληλεπίδρασης λιποκινών και ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ικανότητα λιποκινών όπως η ρεζιστίνη να διεγείρει ευθέως την ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό σύνδεσμο μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και καρδιοαγγειακής νόσου ⁽⁶⁴⁾.

4.4.1. Πειραματικές μελέτες στην καρδιακή δράση της ρεζιστίνης.

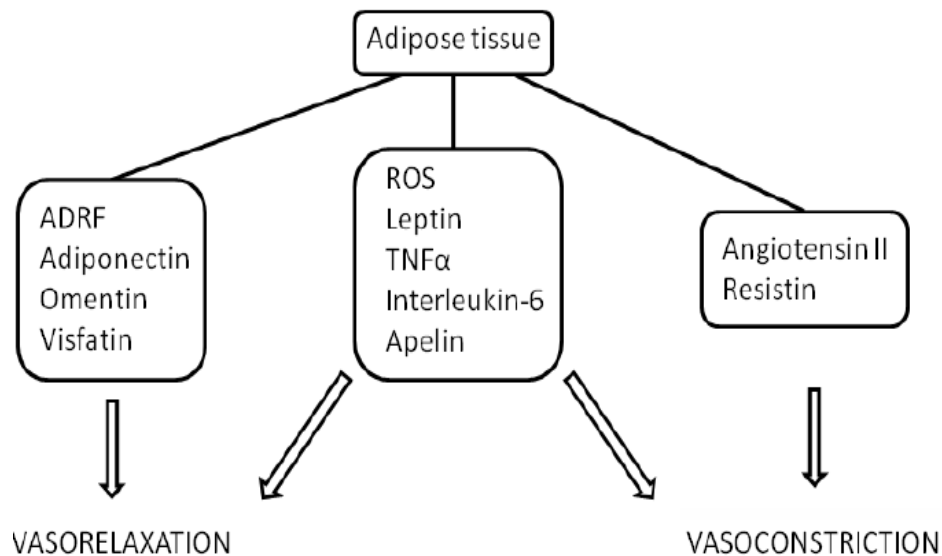
Αν και δεν έχουν ανιχνευθεί ακόμα κυτταρικοί υποδοχείς της ρεζιστίνης στην καρδιά, στα καρδιομυϊκά κύτταρα ενήλικων ποντικών, που χορηγήθηκε ρεζιστίνη, φαίνεται μια μείωση στην πρόσληψη της γλυκόζης μετά από διέγερση με ινσουλίνη. Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους η ρεζιστίνη ασκεί τη δράση της στη μεταφορά της γλυκόζης δεν είναι απόλυτα κατανοητοί αλλά αυτό φαίνεται να συμβαίνει με παρεμπόδιση της κυστικής μεταφοράς ⁽⁶³⁾.

Ο πιθανός ρόλος της ρεζιστίνης στην καρδιακή παθολογία δεν έχει ακόμα μελετηθεί επαρκώς, αν και είναι ενδιαφέρον ότι μηχανική διάταση των καρδιακών κυττάρων νεογνών ποντικών επάγει την έκφραση του γονιδίου της ρεζιστίνης και της ίδιας της πρωτεΐνης μέσα από την ενεργοποίηση ενός μηχανισμού που βασίζεται στον TNF-α. Αυτό θα μπορούσε να καθιστά την ρεζιστίνη ως την υπεύθυνη ουσία για τα υπερτροφικά ερεθίσματα αν και, αν η ρεζιστίνη παίζει κάποιο ρόλο στην υπερτροφική αντίδραση είναι προς το παρόν άγνωστο. Θα ήταν επίσης σημαντικό να καθοριστεί εάν η έκφραση της ρεζιστίνης αλλάζει από ορμονικά ερεθίσματα όπως η φαινυλεθρίνη, η ενδοθηλίνη-1 ή η αγγειοτενσίνη-2 ⁽⁶⁵⁾.

Επίσης έχουν διεξαχθεί μελέτες για να αξιολογηθεί η επίδραση της ρεζιστίνης σε μια ισχαιμική και επαναιματοωμένη καρδιά με αντιφατικά αποτελέσματα. Στην μια αναφορά, η ρεζιστίνη παρεμποδίζει την λειτουργική ανάρρωση σε μεμονωμένες καρδιές ποντικών που έχουν υποστεί ισχαιμία, δράση η οποία φαίνεται να είναι εξαρτώμενη από την δραστηριότητα του NFκΒ. Από την άλλη, σε μια διαφορετική μελέτη παρατηρήθηκε πως η ρεζιστίνη μειώνει το μέγεθος του έμφρακτου σε ποντίκια που έχουν υποβληθεί σε απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας και επαναιμάτωση. Αυτές οι μελέτες υπέδειξαν πως η ρεζιστίνη βελτιώνει τη λειτουργική ανάρρωση καρδιών ποντικών και μειώνει το μέγεθος του έμφρακτου και προτείνουν ότι η ρεζιστίνη μπορεί να έχει και ευεργετική επίδραση. Η εμφανής διαφορά των δυο μελετών είναι δύσκολο να εξηγηθεί προς το παρόν αλλά μπορεί να κρύβει διαφορετικές συγκεντρώσεις ρεζιστίνης, διαφορές στα πειραματικά μοντέλα ή διαφορά ειδών ⁽⁶⁶⁾.

4.5 Ο ρόλος της ρεζιστίνης και του λιπώδους ιστού στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως ο λιπώδης ιστός είναι ένα ενεργό ενδοκρινές και παρακρινές όργανο που εκκρίνει διάφορους μεσολαβητές που ονομάζονται λιποκίνες ή αδιποκίνες. Οι λιποκίνες περιλαμβάνουν ορμόνες, φλεγμονώδεις κιτοκίνες και άλλες πρωτεΐνες. Στην παχυσαρκία ο λιπώδης ιστός γίνεται δυσλειτουργικός, με αποτέλεσμα να καταλήγει στην υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών λιποκινών και σε χαμηλότερη παραγωγή αντιφλεγμονωδών λιποκινών. Η παθολογική συσσώρευση δυσλειτουργικού λιπώδους ιστού που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία είναι ένας κύριος παράγοντας κινδύνου για πολλές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καρδιοαγγειακές ασθένειες και υπέρτασης. Πολλαπλοί φυσιολογικοί ρόλοι έχουν αποδοθεί στους λιποκίνες συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης του αγγειακού τόνου. Για παράδειγμα, ο άγνωστος λιποκυτταρικός χαλαρωτικός παράγοντας (ADRF) που απελευθερώνεται από τον λιπώδη ιστό χαλαρώνει τις αρτηρίες. Πέραν από τον ADRF, και άλλοι λιποκίνες όπως η αδιπονεκτίνη, η ομεντίνη και η βισφατίνη είναι αγγειοχαλαρωτικοί. Από την άλλη, η αγγειοτενσίνη 2 και η ρεζιστίνη είναι αγγειοσυσπαστικές και απελευθερώνονται από τα λιποκύτταρα. Ενώ, άλλα είδη ριζών οξυγόνου TNF-α, η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και η απελίνη έχουν τόσο αγγειοχαλαρωτικές όσο και αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες. Στην απορυθμισμένη σύνθεση των αγγειοδραστικών και προφλεγμονωδών λιποκινών μπορεί να οφείλεται η αποσταθεροποίηση της αγγειακής λειτουργίας τόσο στην παχυσαρκία όπως και σε διαταραχές σχετιζόμενες με την παχυσαρκία⁽⁶⁷⁾.



Εικόνα 10. Ο λιπώδης ιστός απελευθερώνει μια ποικιλία λιποκινών που έχουν αγγειοδραστικές ιδιότητες ⁽⁶⁷⁾.

Όλες αυτές οι πολυάριθμες βιοενεργές ουσίες παράγονται και απελευθερώνονται είτε άμεσα στους περιβαλλόμενους ιστούς (αυτόματα ή παρακρινικά) είτε μέσα στην κυκλοφορία του αίματος (ενδοκρινικά). Οι λιποκίνες εμπλέκονται σε ποικίλες φυσιολογικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης του αγγειακού τόνου. Γι' αυτό το λόγο, ο λιπώδης ιστός επηρεάζει όχι μόνο το σύνολο του μεταβολισμού αλλά και την λειτουργικότητα πολλών οργάνων και ιστών όπως μύες, ήπαρ, εγκέφαλο και το αγγειακό σύστημα. Απόλυτη απουσία του λιπώδους ιστού δεν μπορεί να συμβαδίζει με την βιωσιμότητα, γεγονός που δίνει έμφαση στον ουσιαστικό ρόλο του λιπώδους ιστού στην ανθρώπινη φυσιολογία. Η διατήρηση μιας φυσιολογικής ποσότητας λιπώδους ιστού είναι ουσιαστικής σημασίας, γιατί ανισορροπία μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα υγείας και η ανεξέλεγκτη απελευθέρωση των λιποκινών μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακές διαταραχές και φλεγμονή ⁽⁶⁷⁾.

4.5.1 Αγγειοδραστικοί λιποκίνες στην φυσιολογία και την παχυσαρκία και η αγγειοσυσταλτική δράση της ρεξιστίνης

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ο αγγειακός τόνος επηρεάζεται από τους λιποκίνες. Ωστόσο, θεωρείται πως η ρύθμιση του αγγειακού τόνου διακυβεύεται στην παχυσαρκία και στις διαταραχές σχετιζόμενες με την παχυσαρκία, στις οποίες η ποσότητα του λιπώδους ιστού έχει υπερβεί της σωστής αναλογίας. Αυτό τελικά οδηγεί στην απορυθμισμένη σύνθεση των αγγειοδραστικών λιποκινών λόγω δυσλειτουργίας του λιπώδους ιστού υπέρ των βλαβερών προφλεγμονωδών λιποκινών (π.χ. λεπτίνη) ⁽⁶⁸⁾. Η απορυθμισμένη σύνθεση και /ή έκκριση των λιποκινών και η διήθηση των μακροφάγων στον λιπώδη ιστό, πιθανόν ως αποτέλεσμα της πρωτεΐνης των μονοκυττάρων (MCP-1) και της λεπτίνης που απελευθερώνεται από τα λιποκύτταρα, οδηγεί σε φλεγμονή του λιπώδους ιστού. Μια φλεγμονή στον λιπώδη ιστό μπορεί όχι μόνο να προκαλέσει απορύθμιση του αγγειακού τόνου αλλά επίσης τοπική αντίδραση στην ινσουλίνη, προσκόλληση των μονοκυττάρων, αγγειακή αναδιαμόρφωση και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO), χαλάρωση του ενδοθηλίου και μειωμένη αντίδραση του ενδοθηλίου στις ορμόνες που κυκλοφορούν στο αίμα. Όλες αυτές οι αλλαγές είναι προφανές πως ευνοούν την ανάπτυξη καρδιοαγγειακών ασθενειών και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 ⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾.

Έχει προταθεί πως η υποξία αποτελεί την βάση της φλεγμονής, καθώς η υποξία λαμβάνει μέρος σε περιοχές αποθήκευσης λίπους, όταν η παροχή οξυγόνου από τα αγγεία μειώνεται λόγω της μαζικής επέκτασης του ιστού. Πρόσφατα έχει αποδειχθεί σε ποντίκια πως ο αυξανόμενος λιπώδης ιστός αντιμετωπίζει πρόβλημα υποξίας. Επιπλέον, μελέτες βασιζόμενες σε κυτταροκαλλιέργειες λιποκυττάρων ποντικών και ανθρώπων υποστηρίζει ισχυρά τον ρυθμιστικό ρόλο της υποξίας στην παραγωγή διαφόρων προφλεγμονωδών λιποκινών ⁽⁶⁹⁾.

Επιπλέον, η αγγειογένεση προάγεται ως αντίδραση στην υποξία, γεγονός που θεωρείται αυτόματος μηχανισμός για να αντιμετωπιστεί η υποξία και για να διασφαλιστεί η επάρκεια θρεπτικών στοιχείων και οξυγόνου στους διάφορους ιστούς.

Κατά την υποξία πυροδοτείται η έκφραση αγγειογενετικών λιποκινών όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο ηπατοκυτταρικός

αυξητικός παράγοντας και ο PAI-1, οι οποίοι προάγουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και τον σχηματισμό αγγείων^(68, 69).

Η ρεζιστίνη, η οποία εκφράζεται στον λευκό και τον καφέ λιπώδη ιστό, είναι μέλος των πρωτεϊνών πλούσιων σε κυστεΐνη. Η ρεζιστίνη εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και κυκλοφορεί στο πλάσμα. Ωστόσο, τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα και μακροφάγα φαίνονται να είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της ρεζιστίνης στον άνθρωπο. Αν και η ρεζιστίνη δεν επηρεάζει άμεσα τη συσταλτικότητα των απομονωμένων αιμοφόρων αγγείων, η στεφανιαία ροή αίματος, η μέση αρτηριακή πίεση ή ο καρδιακός ρυθμός, σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την στεφανιαία νόσο.

Αρχικά ευρήματα υποδεικνύουν πως υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και αυξημένων επιπέδων της ρεζιστίνης στο πλάσμα. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμα και από άλλες έρευνες. Η έκφραση της ρεζιστίνης διεγείρεται από τον TNF-α και IL-6 και οι δυο αυτοί είναι αυξημένοι στην παχυσαρκία, γεγονός που προσφέρει μια εξήγηση για τα αυξημένα επίπεδα της ρεζιστίνης στην παχυσαρκία. Η ρεζιστίνη αυξάνει την απελευθέρωση της ενδοθελίνης-1, η οποία προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επιπλέον, η ρεζιστίνη εξασθενεί την ενδοθηλιακή λειτουργία με ή χωρίς την αύξηση της παραγωγής του υπεροξειδίου, με αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή του NO στο ενδοθήλιο και τα μειωμένα επίπεδα αυτού. Η ρεζιστίνη επίσης αυξάνει την έκφραση του VCAM-1 και MCP-1, και οι δύο εκ των οποίων εμπλέκονται σε πρόωρο σχηματισμό αθηρωμάτωσης. Έχει επίσης φανεί πως υψηλά επίπεδα ρεζιστίνης στο πλάσμα σχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένο ρίσκο εμφάνισης υπέρτασης σε μη διαβητικές γυναίκες.

Σε ένα δυσλειτουργικό λιπώδη ιστό, τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης και της ομεντίνης είναι μειωμένα, ενώ τα επίπεδα της λεπτίνης, της ρεζιστίνης, της απελίνης και των προφλεγμονωδών κιτοκινών είναι αυξημένα. Μια θεραπευτική στρατηγική λοιπόν, για να αντιμετωπιστεί η εξέλιξη των αγγειακών ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία θα ήταν η αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και της ομεντίνης^(67, 68, 70).

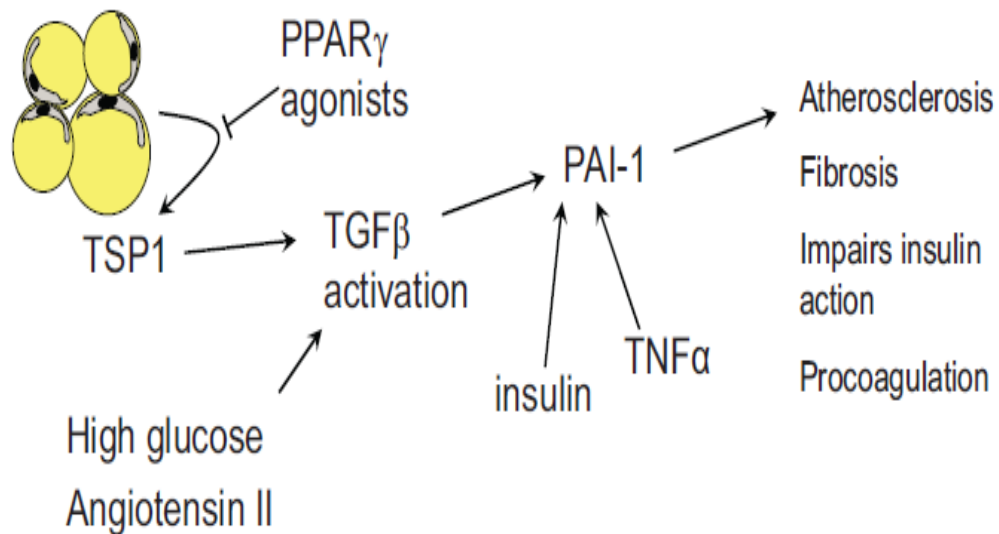
4.6 Λιποκίνες σχετιζόμενοι με θρόμβωση : Θρομβοσπονδίνη (TSP) και αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1).

Ο PAI-1 βρίσκεται αυξημένος σε μεταβολικές επιπλοκές της παχυσαρκίας και εκφράζεται στο στρωματικό τμήμα του λιπώδους ιστού, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο PAI-1 αναστέλλει τόσο τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου όσο και τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης, μέσω της λειτουργίας του αναστολέα πρωτεάσης τύπου σερίνης, και αυτή η αναστολή της ινωδόλυσης μπορεί να συνεισφέρει σε ένα προθρομβωτικό στάδιο.

Η έκφραση του γονιδίου του PAI-1 ελέγχεται από το TGF-β, το οποίο συνδυάζεται με το φωσφορυλιωμένο SMAD και προσδεόμενο με τον προωθητή του PAI-1 ^(37, 71).

Άλλος ένας σημαντικός σύνδεσμος στην ενεργοποίηση του PAI-1 είναι η έκφραση του TSP1 στα λιποκύτταρα. Ο TSP1 εκφράζεται από πολλούς ιστούς και έχει πολλές διαφορετικές δραστηριότητες, συμπεριλαμβανομένων αναστολή της αγγειογένεσης, κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επούλωση πληγών. Ο TSP1 είναι ένας κύριος ενεργοποιητής του TGF-β και έχει περιγραφεί ενεργοποίηση του PAI-1 από τον TSP1.

Σε μια πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε μεγάλη έκφραση του TSP1 από τα λιποκύτταρα σε σύγκριση με το στρωματικό αγγειακό κλάσμα του λιπώδους ιστού, γεγονός που υποδεικνύει ότι ο TSP1 είναι ένας πραγματικός λιποκίνης ⁽⁷¹⁾.



Εικόνα 11. Ο ρόλος του TSP1, του TGF-β και του PAI-1 στον λιπώδη ιστό. Ο TSP1 εκφράζεται από τον λιπώδη ιστό και ενεργοποιεί τον TGF-β, ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί τον PAI-1, ο οποίος είναι προθρομβωτικός παράγοντας. Ο TGF-β επίσης ενεργοποιείται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης και αγγειοτενσίνης II. Η έκφραση του TSP1 αναστέλεται από τους αγωνιστές του PPARγ, το οποίο μπορεί να εξηγήσει μερικές από τις ευεργετικές δράσεις αυτών των φαρμάκων ⁽³⁷⁾.

Η έκφραση του TSP-1 βρίσκεται αυξημένη σε παχύσαρκα ποντίκια, με αντίσταση στην ινσουλίνη, συσχετίζεται με τα επίπεδα του PAI-1 στο πλάσμα και σχετίζεται θετικά με τους μακροφαγικούς δείκτες του λιπώδους ιστού. Επιπλέον, η έκφραση του TSP-1 στα λιποκύτταρα μειώνεται με θεραπεία με PPARγ αγωνιστή, πιογλυταζόνη.

Ο TSP-1 έχει χημιοτακτικές ιδιότητες και συνδέεται με την φλεγμονή των λιποκυττάρων που προέρχεται από τα μακροφάγα. Επιπλέον, σε πειράματα με συγκαλλιέργειες λιποκυττάρων και μακροφάγων εντοπίστηκε το γονίδιο του TSP-1 και μιας πρωτεΐνης αυξορύθμισης και από τα δυο είδη κυττάρων, προτείνοντας έναν ανάδρομο μηχανισμό φλεγμονής στον λιπώδη ιστό. Ο TSP-1 ίσως να είναι ένα σημαντικό συστατικό της φλεγμονής και της πήξης στις μεταβολικές επιπλοκές της παχυσαρκίας ^(37, 72).

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Είναι σαφές πως η παχυσαρκία κατέχει κύριο ρόλο στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών παθήσεων. Ο λιπώδης ιστός, εκτός της αποθήκευσης ενέργειας με την μορφή τριγλυκεριδίων, εκκρίνει μια σειρά από ουσίες που καλούνται λιποκίνες και έχουν έντονη επίδραση τόσο πάνω στον μεταβολισμό όσο και στην λειτουργία των αγγείων. Ρυθμίζουν καθοριστικά την αντίσταση στην ινσουλίνη, είτε μέσω παραδοσιακής ορμονικής επίδρασης (μέσω της κυκλοφορίας) είτε μέσω τοπικής επίδρασης πάνω στα λιποκύτταρα. Οι λιποκίνες περιλαμβάνουν ορμόνες, φλεγμονώδεις κιτοκίνες και άλλες πρωτεΐνες. Στην παχυσαρκία ο λιπώδης ιστός γίνεται δυσλειτουργικός, με αποτέλεσμα να καταλήγει στην υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών λιποκινών και σε χαμηλότερη παραγωγή αντιφλεγμονωδών λιποκινών.

Οι μεταβολικές επιπλοκές της παχυσαρκίας, συχνά αναφερόμενες ως μεταβολικό σύνδρομο, χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη, συχνά με κατάρρευση των β-κυττάρων, διατάραξη της ανοχής της γλυκόζης και διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και πρόωρη καρδιακή νόσο. Αύξηση της εναπόθεσης του κοιλιακού λίπους, έκτοπη συσσώρευση των λιπιδίων, ηπατική στεάτωση και άπνοια στον ύπνο μπορούν επίσης να εμπλέκονται στις μεταβολικές επιπλοκές στην παχυσαρκία.

Μια από τις κύριες ουσίες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό και και μακροφάγα στον άνθρωπο είναι η ρεζιστίνη. Τρεις είναι οι φυσιολογικοί ρόλοι που έχουν προταθεί για την ρεζιστίνη : 1) συμμετοχή στη ρύθμιση του μεταβολισμού γενικά και ειδικότερα αυτού της γλυκόζης, 2) στο μηχανισμό της λιπογένεσης και 3) σε φλεγμονώδεις διεργασίες. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η ρεζιστίνη συμβάλλει στην ανάπτυξη αντοχής στην ινσουλίνη μέσω δράσης της σε όργανα-στόχους όπως το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και ο ΛΛΙ. Η συγκέντρωση της ρεζιστίνης στο πλάσμα φαίνεται να είναι επίσης αυξημένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με τα επίπεδα της ρεζιστίνης να σχετίζονται ευθέως με την σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας, γεγονός που υποδεικνύει μια συσχέτιση της ρεζιστίνης με την καρδιακή ανεπάρκεια. Φαίνεται πως τα επίπεδα της ρεζιστίνης μειώνονται κατά την χορήγηση αντιδιαβητικών φαρμάκων TZDs (θειαζολιδινεδιόνες). Συνάμα η ρεζιστίνη φαίνεται να εμπλέκεται στην συναίσθηση της διατροφικής κατάστασης.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως τα μονοπύρηνια του αίματος, τα μακροφάγα και τα κύτταρα του μυελού των οστών αποτελούν τις κύριες πηγές παραγωγής ρεζιστίνης στον άνθρωπο, γεγονός που υποδεικνύει πως η ρεζιστίνη είναι πιθανόν να εμπλέκεται και στην διαδικασία της φλεγμονής.

Παράλληλα κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ο αγγειακός τόνος επηρεάζεται από τους λιποκίνες. Ωστόσο, θεωρείται πως η ρύθμιση του αγγειακού τόνου διακυβεύεται στην παχυσαρκία και στις διαταραχές σχετιζόμενες με την παχυσαρκία. Η ρεζιστίνη φαίνεται πως διαθέτει αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες

Συμπερασματικά, κατά την παχυσαρκία ο λιπώδης ιστός βρίσκεται σε φάση φλεγμονής και ως αντίδραση παράγει μια σειρά από λιποκίνες που έχουν επίδραση πάνω στα αγγεία, και στον μεταβολισμό ουσιών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και μεταβολικού συνδρόμου. Η ίδια η ρεζιστίνη φαίνεται να εμπλέκεται στον μηχανισμό της φλεγμονής και μέσω αυτού να μπορεί να κινητοποιήσει τον μηχανισμό της πήξης, προκαλώντας θρομβοφιλικές συνθήκες.

Ακόμα όμως η μελέτη της ρεζιστίνης βρίσκεται σε αρχικά στάδια. Παρ' ότι φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο πολυσύνθετο ρόλο τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα μελετών δεν μπορούν να μας καθοδηγήσουν με ασφάλεια στη συνεισφορά όλων των δεδομένων στην πρόληψη και αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών και μεταβολικών νοσημάτων. Αλλά σίγουρα πρόκειται για ένα πεδίο έρευνας πολλά υποσχόμενο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει αναπτύξει διάφορους μηχανισμούς προστασίας για να διαφυλάσσεται από τους πολυάριθμους παράγοντες κινδύνου. Ένας εξ αυτών είναι ο μηχανισμός της πήξης που σκοπός του είναι η διατήρηση του αίματος σε ρευστή μορφή μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα διασφαλίζοντας έτσι την οξυγόνωση όλων των ιστών και κυττάρων.

Υπάρχουν όμως διαταραχές που οφείλονται σε κληρονομικούς και επίκτητους παράγοντες που διαταράσσουν την ισορροπία της αιμόστασης και έχουμε ως αποτέλεσμα είτε αιμορραγία είτε θρόμβωση.

Ο λιπώδης ιστός διακρίνεται σε λευκός ή φαιός ανάλογα με το είδος των λιποκυττάρων που τον αποτελούν. Έχει ως κύριο ρόλο την αποθήκευση ενέργειας με την μορφή λίπους, την απόσβεση των κραδασμών προκειμένου να προστατέψει τα όργανα τα οποία περιβάλλει και επιτελεί και ρόλο θερμομόνωσης. Επιπλέον όμως, ο ΛΙ έχει και ενδοκρινική λειτουργία παράγοντας μια σειρά από διάφορες ουσίες που ονομάζονται λιποκίνες και έχουν ποικίλες δράσεις. Στην παχυσαρκία όμως όπου ο ΛΙ φλεγμαίνει, κυρίως λόγω υποξίας, αυτή η παραγωγή και έκκριση των λιποκινών διαταράσσεται με αποτέλεσμα κυρίως την υπερέκκριση αυτών των ουσιών.

Μια από αυτές τις ουσίες είναι η ρεζιστίνη, ένα πολυπεπτίδιο 12,5 KDa, πλούσιο σε κυστεΐνη. Κυκλοφορεί στο αίμα ως ολιγομερή μικρού και μεγάλου μοριακού βάρους και διατηρεί τη δομή του μέσω δισουλφιδικών δεσμών. Ρυθμίζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης, αναστέλλει την λιπογένεση ενώ συμμετέχει και σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Κύριο όμως γνώρισμα της ρεζιστίνης είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη που έχει ως αποτέλεσμα να απαιτούνται υψηλότερες ποσότητες ινσουλίνης προκειμένου να επιτευχθεί φυσιολογικός μεταβολισμός. Εντοπίζονται υψηλότερες συγκεντρώσεις ρεζιστίνης σε διαβητικούς τύπου II ασθενείς και σε παχύσαρκα άτομα.

Επιπλέον, η ρεζιστίνη στον άνθρωπο φαίνεται να κατέχει κάποιο ρόλο στην φλεγμονή και την ανοσία καθώς έχει ανιχνευθεί εκτός από τα μακροφάγα και στα μονοκύτταρα αλλά και στο μυελό των οστών, ενώ αυξάνει ως απάντηση σε υψηλά επίπεδα IL-1, IL-6, TNFα. Παράλληλα έχουν εντοπιστεί υψηλές συγκεντρώσεις σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, χρόνια παγκρεατίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα και ερυθροματώδη λύκο.

Ακόμα η ρεζιστίνη φαίνεται πως κατέχει κάποιο ρόλο στα καρδιαγγειακά νοσήματα καθώς προκαλεί άμεση διέγερση του ενδοθηλίου. Έχουν βρεθεί υψηλές συγκεντρώσεις σε γυναίκες με στεφανιαία νόσο ενώ αποτελεί δείκτη πρόγνωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια και είναι ανάλογη της σοβαρότητας της νόσου. Επιπλέον φαίνεται πως έχει κάποιο ρόλο στην δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας μέσω του μηχανισμού της φλεγμονής και ενεργοποίησης των λείων μυϊκών ινών των αρτηριών. Η ρεζιστίνη έχει ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου καθώς προκαλεί αγγειοσύσπαση.

ABSTRACT

Many defensive mechanisms have been developed by human organism in order to be protected from numerous threats. One of those mechanisms is the coagulation system which purpose is to sustain blood in liquid form in the circulation system, reassuring the oxygenation of every tissue and cell.

However, there are disorders arising from inherited and acquired factors that disturb the hemostasis balance and result in bleeding or thrombosis.

The predominant cell type in adipose tissue is the adipocyte, which may be white or brown. In accordance with the type of adipocytes which compose it, adipose tissue is subdivided into white and brown adipose tissue. In general adipose tissue acts mainly as an energy store and expands during obesity. It also provides thermal insulation, support the body against mechanical shocks and regulates body temperature. Furthermore, adipose tissue is an active endocrine organ secreting several mediators called adipokines, which have several roles. In obesity, adipose tissue becomes dysfunctional, resulting in an overproduction of proinflammatory adipokines and a lower production of anti-inflammatory adipokines.

Resistin is a proinflammatory adipokine, also called FIZZ3 (found in inflammatory zone) and was identified as a 12.5 KDa polypeptide expressed and secreted by white adipose tissue and macrophages. The term resistin was originally proposed for its role as a mediator of insulin resistance. Resistin belongs to the family of cystein-rich proteins, termed RELMs (resistin-like molecules). It impairs glucose metabolism, induces insulin resistance and inhibits adipogenesis. Resistin may have a role in inflammation. In human, it is produced mainly by the macrophages. Resistin is found in higher levels in the plasma of obese and diabetic humans. Its concentration diminishes with administration of thiazolidinedione.

Resistin has been associated with endothelial dysfunction and coronary artery disease. Resistin expression is stimulated by TNF α and IL-6, both of which offers an explanation for an increased level of resistin in obesity. Resistin augments endothelin-1 release, which causes endothelium dysfunction. Also, resistin augments the expression of VCAM-1 and MCP-1, both of which are involved in early atherosclerotic formation. Also it can induces vasoconstriction.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Δερβενούλας Γ. Ιωάννης, Παθολογία II – Διαταραχές της αιμόστασης, 2002.
2. Σταθάκης Ν.Ε. Αιμοραγικές καταστάσεις.Εσωτερική Παθολογία Σ. Ράπτη
3. Γεωργούλης Επ. Ιωάννης, Αιμόσταση : διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις, 2004.
4. Robert W. Colman, Victor J. Marder, Alexander W. Clowes, James N. George, Samuel Z. Goldhaber, Hemostasis and Thrombosis basic principles and clinical practice, 2006.
5. Μακρής Π.Ε Αιμόσταση - Παθολογία.Θεσσαλονίκη, Δεκέμβριος 1996
6. Hoffbrand A.V., Pettit J.E. Essential Haematology. Blackwell Scientific 1993.
7. Carolyn A. Staton, Claire Lewis, Roy Bicknell, Angiogenesis assays, 2006.
8. Γεωργούλης Επ. Ιωάννης, Αιματολογία - κλινικό μέρος, 2010
9. Bertina RM : Genetic approach to thrombophilia. Thromb Haemost 86:92, 2001.
10. Bovil EG et al. : Hereditary thrombophilia as a model for multigenic disease. Thromb Haemost 82:662, 1999.
11. Christopher Haslett, Edwin R. Chilvers, John A.A. Hunter, Nickolas A. Boon. Davinson's Γενικές αρχές και κλινική πράξη της ιατρικής,
12. Μ.Ι. Αναστασίου – Νανά, Δημήτρης Κρεμαστινός, Μιχάλης Κυριακίδης, Ανδρέας Μιχαηλίδης, Χ.Ι. Στεφανάδης. Παθολογία – Ισχαιμική Καρδιακή Νόσος, 2002
13. Frank H. Netter, Marschall S. Runge, E. Magnus Ohman, Παθολογία – Καρδιαγγειακό Σύστημα, Γενική Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης : Χριστόδουλος Στεφανάκης, 2010
14. Philip I. Aaronson, Jeremy P.T. Ward, Charles M. Wiener, Steven P. Schulman, Jaswinder S. Gill, Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης : Χριστόδουλος Στεφανάδης, Σοφία Βαϊνά, Το Καρδιαγγειακό Σύστημα με μια Ματιά, 2003.
15. C. Diehm, J.R. Allenberg, K. Nimura – Eckert, F.J. Veith. Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης : Παν. Β. Δημακάκος, Παθήσεις των αγγείων, 2002.

16. Καρμίρης Κωνσταντίνος, Διαταραχές του λίπους και ο ρόλος των ορμονών της ενεργειακής ομοιόστασης σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο, 2009.
17. Fruhbeck G., Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods Mol Biol* 2008; 456:1-22
18. Cypess AM , Lehman S., Williams G., Tal I., Rodman D., Goldfine AB., Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolondy GM, Kahn CR : Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1509-1517.
19. Judith Radin M et al., *Vet Clim Pathol*, 2009; 38: 136-156.
20. Dani C., Embryonic stem cell-derived adipogenesis. *Cells Tissues Organs*, 1999; 165: 173-180.
21. Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends Mol Med* 2002; 8: 442-447.
22. Urs S, Smith C., Cambell B., et al. Gene expression profiling in human preadipocytes and adipocytes by microarray analysis., *J Nutr* 2004; 134: 762-770.
23. Shaffler A, Scholmerich J, Buechler C. The role of adipose tissue as an inflammatory organ in human disease. *Endocr Rev* 2006; 27: 449-467.
24. Shaffler A, Scholmerich J, Buechler C. The role of adipotropins and the clinical importance of a potential hypothalamic-pituitary-adipose axis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 374-383.
25. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 211-217.
26. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1769-1808.

27. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, et al. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages : induction of diapedesis by human mature adipocytes, *Diabetes* 2004; 53: 1285-1292.
28. Charrière G, Cousin B, Arnaud E, et al. Preadipocyte conversion to macrophage . Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9850-9855.
29. Lehrke M, Lazar MA. Inflamed about obesity. *Nat Med* 2004; 10: 126-127.
30. Shaffler A, Scholmerich J, Buechler C. Mechanisms of disease : adipocytokines and visceral adipose tissue-emerging role in intestinal and mesenteric disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2:273-280.
31. Harris MI, Diabetes in America : epidemiology and scope of the problem, 1994, *Diabetes Care* 21:C11-C14.
32. Bray GA, Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 2583-2589.
33. Parati G, Narkiewicz K, Sleep apnea : epidemiology, pathophysiology and relation to cardiovascular risk. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293:1671-1683.
34. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB, The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. 2003, *J Clin Invest* 95: 2111-2119.
35. Wellen KE, Hotamisligil, Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue, 2003, *J Clin Invest* 112:1785-1788.
36. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW, DeFuria J, Jick Z, Obin MS. Adipocyte death, adipose tissue remodelling and obesity complications. 2007, *Diabetes* 56:2910-2918.
37. Neda Rasouli, Philip A. Kern, Adipocytokines and the metabolic complications of obesity, 2008, *J Clin Endocrinol Metab*, 93(11):564-573.
38. Stofkova A., Resistin and visfatin : regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity, 2010, 44:25-36.

39. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS :A cystein-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 276:11252-11256. 2001.
40. Liu F, Fan HQ, Wang B, Zhang M, Gu N, Fei L, et al. A paradox : insulin inhibits expression and secretion of resistin which induces insulin resistance. *World J Gastroenterol* 14:95-100, 2008.
41. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307-312, 2001.
42. Vazquez MJ, Gonzalez CR, Varela L, et al, Central resistin regulates hypothalamic and peripheral lipid metabolism in a nutritional-dependent fashion. *Endocrinology* 149:4534-4543, 2008.
43. Tovar S, Nogueiras R, Tung LY, Castaneda TR, et al, Central administration of resistin promotes short-term satiety in rats. *Eur J Endocrinol* 153, 2005.
44. Lampropoulos L.G, Salpigktis I.S. Resistin : new hormone of adipose tissue. *Hellen Diabetol Chron*, 2007; 3:186-189.
45. Degawa-Yamauchi M, Bovenkert JE, Juliar B, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5452-5.
46. Shuldiner AK, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance – the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001; 345:1345-6.
47. Youn B-S, Yu KY, Park HJ, et al. Is resistin responsible for diabetes in human? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:150-60.
48. Ghosh S, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ehtesham NZ. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin functional implications. *Gene* 2003; 305:27-34.
49. McTernan PG, Fisher FM, Valmasakis G, et al. Resistin and type 2 diabetes : regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:6098-06.

50. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004;255:439-47
51. Τσόχατζης Εμμανουήλ. Επίπεδα λιποκινών σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα, 2008.
52. Sanqual AJ. Insulin resistance and tissue repair : a fat logical phenomenon. *Gastroenterology*, 2003;125:1886-9
53. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance : a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42:987-1000.
54. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28.
55. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003; 309:286-290.
56. Silswal N, Sigh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulate the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 334:1092-1101.
57. Bertolani C, Faili P, Batarell R, Milani S, et al. Resistin as a intrahepatic cytokine : overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am J Path*, 2006; 169:2042-2053.
58. Lee et al. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17:613-620.
59. Adrych K, Smoczynski M, Sledzinski T, et al. Increased serum resistin concentration in patients with chronic pancreatitis : possible cause of pancreatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol*, 2008.
60. Almehed K, Castren H, Bokarewa M. Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 2008.
61. Bokarewa M, Nagaev I, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*, 2005; 174:5789-5795.

62. Migita K, Maeda Y, Kimura H, et al. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24:698-701.
63. Morris Karmazyn, Daniel M. Purdham, Venkatesh Rajapurohitam, Asad Zeidan. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. 2008; 79:279-286.
64. Verma S, et al. *Circulation*. 2003
65. Wang BW, Hung HF, Chang H, Kuan P, Shyu KG. Mechanical stretch enhances the expression of resistin gene in cultured cardiomyocytes via tumor necrosis factor-alpha. *Am J Physiol*, 2007; 293:2305-2312
66. Gao J, Chang CC, Chen Z, Wang H, Xu X, et al. Resistin, an adipocytokine, offers protection against acute myocardial infraction. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43:601-609.
67. Nele Maenhaut , Johan Van de Voorde. Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC Medicine*, 2011; 9:25.
68. Hajer GR, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular diseases. *Eur Heart J*, 2008; 29:2959-2971.
69. Wang B, Wood IS, Trayhurn P. Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes. *Pflugers Arch*, 2007; 455:479-492.
70. Dick GM, Katz PS, Farias M, et al. Resistin impairs endothelium-dependent dilation to bradykinin, but not acetylcholine in the coronary circulation. *Am J Physiol Heart* 2006; 291:2997-3002.
71. Varma V, Yao-Borengasser A, Bodles AM, Rasouli N, et al. Thrombospondin-1 is an adipokine associated with obesity, adipose inflammation, and insulin resistance. *Diabetes*, 2008; 57:432-439.
72. Esemuede N, Lee T, Pierre-Paul D, Sumpio BE, Gahtan V. The role of thrombospondin-1 in human disease. *J Surg Res*, 2004; 122:135-142.
73. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2004; 350:664-71.

74. Bajaja M, Suraamornkal S, Hardies LJ, Pratipanawar T, De Fronzo RA. Plasma resistin concentrations, hepatic fat content and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone treated type II diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004; 28:738-9.
75. Verma S, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction, *Circulation* 2003;108:736-740