ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗΣ ΛΙΠΑΙΜΙΑΣ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΦΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ΓΕΥΜΑΤΟΣ»

ΤΖΕΡΑΒΙΝΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗΣ ΛΙΠΑΙΜΙΑΣ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΦΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ΓΕΥΜΑΤΟΣ»

ΤΖΕΡΑΒΙΝΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2018

Τριμελής επιτροπή:

Τεντολούρης Νικόλαος, Καθηγητής , Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Μακρυλάκης Κωνσταντίνος, Αν. Καθηγητής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Κόκκινος Αλέξανδρος, Αν. Καθηγητής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Ημερομηνία Εξέτασης: 13/09/2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αυτή η εργασία υποστηρίχθηκε οικονομικά με υποτροφία από το «Κοινωφελές Ίδρυμα Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης».

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον καθηγητή μου, κ. Νικόλαο Κ. Τεντολούρη, για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την εν λόγω εργασία καθώς και την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησής της.

Στην εξαιρετική συνάδελφο και καλή φίλη Φανή Αποστολίδου-Κιούτη για τη σημαντική βοήθεια που μου προσέφερε στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Στους γονείς μου, Γεώργιο και Αρχοντούλα Τζεραβίνη και στους θείους μου, Γεώργιο και Παναγιώτα Καπελιάνη για την ηθική και υλική υποστήριξη που μου παρείχαν καθ΄ολη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, οφείλω ευγνωμοσύνη σε όλες τις συμμετέχουσες που αφιλοκερδώς έλαβαν μέρος και κατέστησαν εφικτή την ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ……..9

ABSTRACT……11

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ…….....13

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ……..16

1.ΟΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ……...16

1.1. Γενικά……...16

1.2. Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών…….....18

1.2.1. Γενικά……...18

1.2.2. Τα χυλομικρά……..19

1.2.2.α. Η σύνθεση των χυλομικρών……...19

1.2.2.β. Ο καταβολισμός των χυλομικρών……21

1.3. Οι λιπορωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας……23

1.3.1. Η προέλευση των λιπαρών οξέων στις VLDL……24

1.3.2. Ο καταβολισμός των VLDL…….....24

1.4. Ρύθμιση της σύνθεσης των TRLs……25

1.4.1. Ο ρόλος των ελεύθερων λιπαρών οξέων……...25

1.4.2. Η δράση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των TRLs……...25

1.4.3. Η επίδραση της αντίστασης στην ινσουλίνη/ ΣΔ……...29

1.4.4. Η γλυκόζη και η φρουκτόζη……..31

1.4.5. Η γλυκαγόνη……31

1.4.6. Οι ινκρετίνες……33

1.4.7. Κυτταροκίνες και αδιποκίνες……33

1.5. Οι λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας…….34

2. Η ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΛΙΠΑΙΜΙΑ……..38

2.1. Ορισμός……...38

2.2. Τα τριγλυκερίδια ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου……..39

2.2.1. Τα τριγλυκερίδια νηστείας ως παράγοντας ΚΑ κινδύνου……..40

2.2.2. Τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια ως παράγοντας ΚΑ κινδύνου…….....42

2.3. Ο ρόλος της μεταγευματικής λιπαιμίας στην παθογένεα της αθηροσκλήρωσης-πιθανοί μηχανισμοί…….....45

2.3.1. Είσοδος στο αγγειακό τοίχωμα…….....45

2.3.2. Η φλεγμονή……47

2.3.3. Οξειδωτικό στρες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία……48

2.3.4. Διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού…….....49

2.3.5. Επίδραση στις άλλες λιποπρωτεΐνες……..50

3. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΦΥΛΟΥ ΣΤΟ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ…….52

3.1. Διαφορές των δύο φύλων στο μεταβολισμό των λιπιδίων……..52

3.2. Η επίδραση της εμμηνόπαυσης……..54

3.3. Τα εξωγενώς χορηγούμενα στεροειδή του φύλου……..56

3.3.1. Τα εξωγενώς χορηγούμενα οιστρογόνα……57

3.3.2. Τα εξωγενώς χορηγούμενα προγεσταγόνα……...60

3.3.3. Τα εξωγενώς χορηγούμενα ανδρογόνα……61

3.4. Η επίδραση του εμμηνορρυσιακού κύκλου στα λιπίδια και

τις λιποπρωτεΐνες……...63
3.4.1. Ο φυσιολογικός κύκλος……64
3.4.1.α. Ορμονικές μεταβολές κατά τη διάρκεια του κύκλου……65
3.4.2. Η επίδραση του εμμηνορρυσιακού κύκλου στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες νηστείας…….....71
3.4.3. Η επίδραση του εμμηνορρυσιακού κύκλου στη μεταγευματική λιπαιμία……76
4. ΣΥΧΡΟΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ…..77
4.1. Μέτρηση τριγλυκεριδίων νηστείας ή μη;……77
4.2. Φυσιολογικές τιμές και επιδημιολογικά στοιχεία……...78
5. ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ- ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ΓΕΥΜΑΤΟΣ……..80
5.1. Ποσότητα και σύσταση του πρότυπου γεύματος……..80
5.2. Διάρκεια της καμπύλης λιπιδίων……81
5.3. Τι μετράμε και ποιες είναι οι φυσιολογικές τιμές;……82
5.4. Ποιοι πρέπει να υποβάλλονται σε OFTT;……82
6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ……..83
6.1. Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις……...85
6.1.1. Δίαιτα……85
6.1.2. Άσκηση……87
6.1.3. Φαρμακευτική αγωγή……88
6.1.3.α. Οι φιμπράτες……88
6.1.3.β. Η νιασίνη……92
6.1.3.γ. Τα ω-3 λιπαρά οξέα……..93
6.1.3.δ. Οι στατίνες……93

6.1.3.ε. Η εζετιμίμπη……...95

6.1.3.στ. GLP-1 ανάλογα και DPP-4 αναστολείς……95

6.1.3.ζ. Νεότερες θεραπείες……..96

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ……98

1. Υλικό……98

1.1. Οι συμμετέχουσες……..98

1.2. Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού…….....99

2. Μέθοδος…….....101

2.1. Διαδικασία……101

2.2. Ατομικό Αναμνηστικό-Έξης-Ανεπιθύμητες Ενέργειες.....101

2.3. Εκτίμηση της φάσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου……102

2.4. Ανθρωπομετρικά στοιχεία και ζωτικά σημεία……102

2.5. Συλλογή και επεξεργασία των δειγμάτων αίματος……103

2.6. Βιοχημικές μετρήσεις……..103

3. Το Lipotest®……..105

4. Στατιστική Ανάλυση……107

5. Υπολογισμός μεγέθους δείγματος/ υπολογισμός ισχύος……..109

6. Αποτελέσματα……..110

6.1. Ανθρωπομετρικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά…….110

6.2. Τα Τριγλυκερίδια……..111

6.3. Οι ApoB……113

6.4. Ανεπιθύμητες Ενέργειες……125

7. Συζήτηση……...127

8. Συμπεράσματα……134

Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ……135

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός αυτής της μελέτης παρέμβασης είναι ο έλεγχος της ακρίβειας και της επαναληψιμότητας της χρήσης του Lipotest® πρότυπου γεύματος για την εκτίμηση της μεταγευματικής λιπαιμίας στις δύο φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Υλικά και μέθοδος: Είκοσι πέντε υγιείς γυναίκες, αναπαραγωγικής ηλικίας έλαβαν μέρος στη μελέτη. Κάθε εξεταζόμενη υποβλήθηκε σε από του στόματος δοκιμασία ανοχής λίπους σε δύο ξεχωριστές περιπτώσεις, μία κατά την ωοθυλακική και μία κατά την ωχρινική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, μετά από ολονύκτια νηστεία 10-12 ωρών. Σε κάθε επίσκεψη λαμβάνονταν δείγματα αίματος πριν (νηστείας, χρόνος 0) και κάθε μία ώρα για 6 ώρες μετά την κατανάλωση του πρότυπου γεύματος (χρόνοι 1,2,3,4,5,6), με σκοπό τον προσδιορισμό των τριγλυκεριδίων (TG) και της ολικής απολιποπρωτεΐνης Β (ApoB). Εξετάσαμε την ακρίβεια, την αξιοπιστία και τη συμφωνία του Lipotest® γεύματος ανάμεσα στις δύο φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου, χρησιμοποιώντας διαγράμματα Bland-Altman, τον συντελεστή συσχέτιση (r value) και τον συντελεστή συσχέτισης συμφωνίας (CCC) για τις τιμές των TG και της ApoB. Η επαναληψιμότητα επίσης εκτιμήθηκε με τη χρήση του intraclass correlation coefficient (ICC). Τέλος, υπολογίστηκε η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις τιμές TG και για τις τιμές ApoB προκειμένου να εκτιμηθεί η συνολική μεταγευματική απάντηση.

Αποτελέσματα: Η ακρίβεια και η αξιοπιστία των μετρήσεων για τα TG ($r \leq 0.64$, $p<0.05$, $CCC<0.7$,) ήταν μέτρια ενώ για την την ApoB ήταν μέτριες έως ικανοποιητικές ($r > 0.7$, $p<0.001$, $CCC<0.7$). Τα Bland-Altman διαγράμματα έδειξαν υψηλή συμφωνία των μετρήσεων τόσο για τα TG όσο και για την ApoB. Η

επαναληψιμότητα ήταν καλή έως υψηλή (ICC 0.689-0.848 για τα TG, 0.721-0.771 για την ApoB). Η συνολική μεταγευματική απάντηση όπως εκτιμήθηκε με την AUC δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο φάσεις, τόσο για τα TG όσο και για την ApoB (p=0.114 και p=0.915 αντίστοιχα).

Συμπεράσματα: Το Lipotest® ως πρότυπο γεύμα για τη μελέτη της μεταγευματικής λιπαιμίας σε υγιείς γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας παρουσιάσε μέτρια ακρίβεια, ικανοποιητική συμφωνία και καλή επαναληψιμότητα των μετρήσεων ανάμεσα στις δύο φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου όταν η εκτίμηση της μεταγευματικής λιπαιμίας έγινε με χρήση μόνο της τιμής των TG, η ακρίβεια και η συμφωνία των μετρήσεων όμως αυξήθηκαν όταν έγινε εκτίμηση και των τιμών της ApoB.

ABSTRACT

Aim: The aim of this interventional study was to evaluate the precision and reproducibility of examination using Lipotest® meal to assess postprandial lipaemia on two different occasions; luteal and follicular phase of menstrual cycle.

Material and Methods: Twenty five healthy, menstruating women participated in the trial. Each of them underwent an oral fat tolerance test (OFTT) twice; once during the follicular phase of menstrual cycle and once during the luteal phase. Prior to each visit participants had fasted overnight for 10-12 hours. Blood samples were collected at baseline (time 0, fasting) and 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours after consumption of the Lipotest® meal. Concentrations of triglycerides (TG) and apolipoprotein B (ApoB) were measured. The accuracy, precision and agreement of Lipotest® meal between the two phases of menstrual cycle were examined using Bland-Altman plots, correlation coefficient (r-value) and concordance correlation coefficient (CCC). Reproducibility was tested using the intraclass correlation coefficient (ICC). The area under the curve (AUC) of both TG and ApoB was also calculated.

Results: The precision and accuracy between the visits of luteal and follicular phase were moderate for TG values ($r \leq 0.64$, $p<0.05$, CCC<0.7,) and moderate to high for ApoB values($r > 0.7$, $p<0.001$, CCC<0.7). The Bland-Altman plots depicted high agreement for both TG and ApoB values. Reproducibility of the measurements was good to excellent (ICC 0.689-0.848 for TG and 0.721-0.771 for ApoB). The values of the AUC between the two visits were not different for both TG and ApoB ($p=0.114$ and $p=0.915$ respectively)

Conclusion: This study has shown that an OFTT using Lipotest® meal for the assessment of postprandial lipemia among healthy, menstruating women has

moderate accuracy, satisfactory precision and fair reproducibility of the TG measurements between the two menstrual phases; when ApoB values are taken into account, accuracy and precision are reinforced.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

TRLs: πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες

CM: χυλομικρά

VLDL: λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας

RLPs: υπολείμματα των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών

RLP-C: υπολείμματα χυλομικρών

RLP-TG: υπολείμματα των VLDL

LpL: λιποπρωτεϊνική λιπάση

LDL: λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας

IDL: ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεϊνες

Apo: αποπρωτεΐνη

LDL-R: υποδοχείς των LDL

HDL: λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας

LCAT: ακυλοτρανσφεράση λεκιθίνης-χοληστερόλης

CETP: πρωτεΐνη *μεταφοράς* εστέρων χοληστερόλης

TG: τριγλυκερίδια

CE: εστέρες χοληστερόλης

FFA: ελεύθερα λιπαρά οξέα

MTTP: μικροσωμική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων

LRP: σχετιζόμενες με τον υποδοχέα LDL πρωτεΐνες

HSPGs: πρωτεογλυκάνες θειϊκής ηπαράνης

HL: ηπατική λιπάση

HSL: ορμονοευαίσθητη λιπάση

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

GLP-1: πεπτίδιο που ομοιάζει με την γλυκαγόνη-1

GIP: γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο

TNFa: παράγοντας νέκρωσης όγκων-α

IL-6: ιντερλευκίνη-6

ΚΑ: καρδιαγγειακός κίνδυνος

RR: σχετικός κίνδυνος

ΣΝ: στεφανιαία νόσος

Ο.Ε.Μ.: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

FDA: Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α.

ICAM-1: ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης 1

VCAM-1: αγγειακό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης 1

ROS: δραστικές μορφές οξυγόνου

NO: μονοξείδιο του αζώτου

PCOS: σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

FSH: θυλακιοτρόπος ορμόνη

LH: ωχρινοτρόπος ορμόνη

GnRH: γοναδοεκλυτίνη

AACE: Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων Αμερικής

AHA: Καρδιολογική Ένωση Αμερικής

ES: Ενδοκρινολογική Κοινότητα

ESC/EAS: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία / Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

NCEP ATP III: Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης στη Χοληστερόλη Πλαίσιο Θεραπεία Ενηλίκων III

NLA: Εθνική Εταιρεία Λιπιδίων

OFTT: από του στόματος δοκιμασία ανοχής λίπους

MCFA: μεσαίας αλύσου λιπαρά οξέα

PUFA: μακράς αλύσου πολυακόρεστα ω-3 λιπαρά οξέα

DPP-4: διπεπτιδυλ-πεπτιδάση 4

WHS: Women's Health Study

NCS: Norwegian Counties Study

CCHS: Copenhagen City Heart Study

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση

ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση

HR: καρδιακή συχνότητα

SD: σταθερή απόκλιση

CCC: συντελεστής συσχέτισης συμφωνίας (concordance correlation coefficient)

CV: συντελεστής μεταβλητότητας

ICC: intraclass correlation coefficient

AUC: εμβαδό κάτω από την καμπύλη (area under the curve)

i AUC: incremental area under the curve

iC_{max}: μέγιστη συγκέντρωση

T_{max}: χρόνος εμφάνισης της μέγιστης συγκέντρωσης

CI: διάστημα εμπιστοσύνης

r value: συντελεστής συσχέτισης

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ.

1.1. Γενικά.

Ο όρος πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες (TRLs) αναφέρεται στα χυλομικρά (CM), στις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) και στα υπολείμματα αυτών (RLPs), που προκύπτουν με την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων των χυλομικρών (RLP-C) και των VLDL (RLP-TG), από την λιποπρωτεϊνική λιπάση (LpL) [1]. Οι TRLs έχουν παρόμοια δομή. Αποτελούνται από μία επιφάνεια από αποπρωτεΐνες, χοληστερόλη και φωσφολιπίδια και έναν πυρήνα από τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης [1]. Η κύρια αποπρωτεΐνη (apo) των TRLs είναι η apoB, η οποία αποτελεί και τη θέση πρόσδεσης στους LDL υποδοχείς (LDL-R). Η apoB απαντάται σε δύο μορφές, την apoB48 και την apoB100, που κωδικοποιούνται από το ίδιο γονίδιο. Υπάρχει ένα μόριο apoB για κάθε σωματίδιο TRL, συνεπώς με τη μέτρηση των παραγόμενων apoB εκτιμάμε ταυτόχρονα την παραγωγή TRLs [1].

Τα χυλομικρά περιέχουν την apoB48 ισομορφή. Η apo B-48 στον άνθρωπο σχηματίζεται αποκλειστικά στο εντέρο μετά από ιστοειδική επεξεργασία του apo B100 mRNA [2, 3]. Τα χυλομικρά περιέχουν επίσης apoA-I, apoA-IV, apoE, apoCs [4].

Για τις VLDL αντίθετα, κύρια δομική αποπρωτεΐνη αποτελεί η apoB 100, η οποία συντίθεται από το ήπαρ. Στην επιφάνεια των VLDL υπάρχουν και άλλες αποπρωτεΐνες (apoC-I, apoC-II, apoC-III, apoE) [5].

Τα σωματίδια που περιέχουν apoB100 και apoB48 απομακρύνονται από την κυκλοφορία με τους ίδιους μηχανισμούς, όπως θα περιγραφεί στη συνέχεια, συνεπώς ανταγωνίζονται μεταξύ τους για την κάθαρση τους από τον οργανισμό [6].

Οι λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL), αποτελούν έναν ετερογενή πληθυσμό λιποπρωτεϊνών πυκνότητας 1.063-1.210 g/ml, με κοινό συστατικό την αποπρωτεΐνη apoA-I, η οποία συντείθεται από κύτταρα του εντέρου και του ήπατος και ποικίλη σύσταση σε τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια, ελεύθερη χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης [7]. Κάθε σωματίδιο HDL περιέχει 2-5 μόρια apoA-I, οπότε η συγκέντρωση της apoA-I δεν είναι ενδεικτική αυτής της HDL [7]. Άλλα πρωτεϊνικά συστατικά των HDL αποτελούν οι apoA-II, apoA-IV, apoA-V, apoE, apoJ, apoM, η ακυλοτρανσφεράση λεκιθίνης-χοληστερόλης (LCAT), η πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP) και τα αντιοξειδωτικά ένζυμα παραοξονάση-1 (PON-1) και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης [8].

Στους παρακάτω πίνακες (Πίνακας 1 & 2) φαίνεται η σύσταση των διαφόρων λιποπρωτεϊνών σε πρωτεΐνες και λιπίδια, συμπεριλαμβανομένων των ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (IDL) και των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), που σχηματίζονται κατά τον καταβολισμό των VLDL και θα αναφερθούν στη συνέχεια.

		Σύσταση(%)				
Λιποπρω-τεΐνες	**Πυκνότητα (g/ml)**	**Πρωτετεΐνες**	**Φωσφολιπίδια**	**Ελεύθερη χοληστερόλη**	**Εστέρες Χοληστερόλης**	**Τριακυλο-γλυκερόλες**
Χυλομικρά	<1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95-1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006-1.063	23	20	8	37	*10*
HDL	1.063-1.210	55	24	2	15	4

Πίνακας 1 [9]: Κύριες τάξεις λιποπρωτεϊνών πλάσματος.
VLDL: λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλης πυκνότητας,

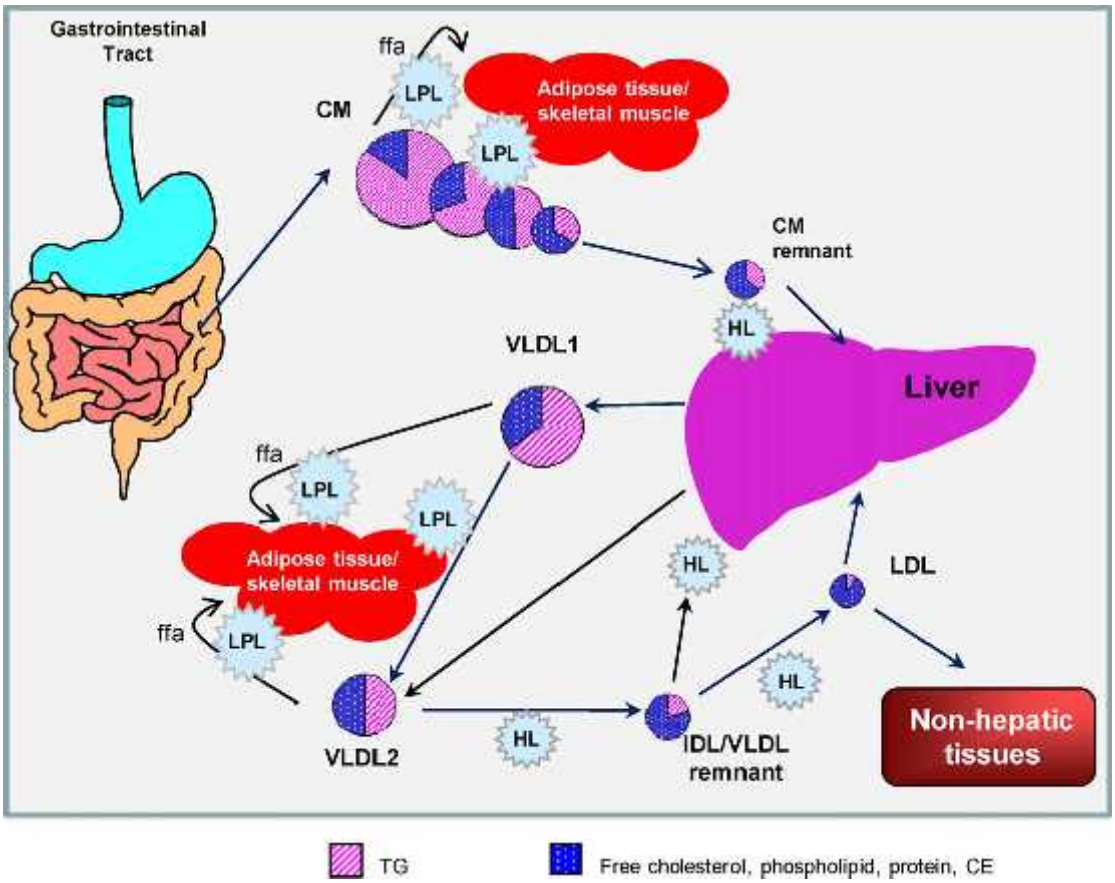
Απολιποπρωτεΐνη	Μοριακό Βάρος	Σχετική Λιποπρωτεΐνη	Δράση
ApoA-I	28,331	HDL	Ενεργοποίηση LCAT, αλ/ση με ABC μεταφορέα
ApoA-II	17,380	HDL	
ApoA-IV	44,000	Χυλομικρά, HDL	
ApoB-48	240,000	Χυλομικρά	
ApoB-100	513,000	VLDL, LDL	Πρόσδεση στον LDL υποδοχέα
ApoC-I	7,000	VLDL, HDL	
ApoC-II	8,837	Χυλομικρά, HDL, VLDL	Ενεργοποίηση LpL
ApoC-III	8,751	Χυλομικρά, HDL, VLDL	Αναστολή LpL
ApoD	32,500	HDL	
ApoE	34,145	Χυλομικρά, HDL, VLDL	Ενεργοποίηση κάθαρσης υπολειμμάτων VLDL & χυλομικρών

Πίνακας 2 [10]: Οι απολιποπρωτεΐνες των ανθρώπινων λιποπρωτεϊνών.
VLDL: λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλης πυκνότητας, Apo: απολιποπρωτεΐνη, LpL: λιποπρωτεϊνική λιπάση, LCAT: ακυλοτρανσφεράση λεκιθίνης-χοληστερόλης

1.2. Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών.

***1.2.1. Γενικά*.**

Τα τριγλυκερίδια (TG) του πλάσματος προέρχονται από το έντερο και το ήπαρ. Τα TG των τροφών εισέρχονται στην κυκλοφορία με τα χυλομικρά (εξωγενής οδός), ενώ τα TG που συντίθενται de novo στο ήπαρ (ενδογενής οδός) εκκρίνονται με τη μορφή VLDL [1]. Μια σύνοψη της ενδογενούς και της εξωγενούς οδού μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών φαίνεται στην εικόνα 1 [11].



Εικόνα 1 [11]: Απλοποιημένη επισκόπηση του μεταβολισμού των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών (TRL). Μετά από ένα γεύμα που περιέχει λίπος, συντίθενται χυλομικρά (CMs) στο λεπτό έντερο και μετά την απελευθέρωσή τους στην κυκλοφορία, τα περιεχόμενα τριγλυκεριδία (TG) υδρολύονται με τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) παράγοντας υπολείμματα χυλομικρών εμπλουτισμένων σε εστέρες χοληστερόλης (CE).

Η κάθαρση των υπολειμμάτων χυλομικρών είναι πιθανό να απαιτεί αλληλεπίδραση με την ηπατική λιπάση (HL) πριν από την πρόσληψή τους από το ήπαρ με τη μεσολάβηση του ηπατικού υποδοχέα (εξωγενής οδός).

Οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (VLDL) παρέχουν μια οδό για τη μεταφορά των ενδογενών TG από το ήπαρ προς την περιφέρεια και ακολουθούν παρόμοια οδό μεταβολισμού στην κυκλοφορία με τα CM.

FFA: ελεύθερα λιπαρά οξέα, IDL: λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας, LDL: λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας

1.2.2. Τα χυλομικρά.

1.2.2.α. Η σύνθεση των χυλομικρών.

Τα λίπη των τροφών απορροφώνται από το έντερο με παθητική διάχυση, αφού προηγουμένως διασπαστούν και γίνουν υδατοδιαλυτά. Αν και το γαστρικό υγρό

περιέχει λιπάση, το μεγαλύτερο μέρος της πέψης των λιπιδίων πραγματοποιειται στο δωδεκαδάκτυλο. Εκεί τα χολικά οξέα και η λεκιθίνη (περιέχονται στη χολή) γαλακτωματοποιούν το λίπος, μετατρέποντας το σε μικρά σφαιρίδια [12]. Δημιουργείται έτσι το κατάλληλο υπόστρωμα για να δράσει η παγκεατική λιπάση, η οποία διασπά τα λίπη σε ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) και γλυκερίδια. Τα μονογλυκερίδια και η χοληστερόλη που σχηματίζονται κατά τη διάσπαση των λιπών, δεσμεύονται από τα χολικά άλατα και σχηματίζουν τα μικκύλια. Τα μικκύλια στη συνέχεια κινούνται κατά μήκος της ψηκτροειδούς παρυφής, αποδεσμεύοντας τα λιπίδια (μονογλυκερίδια, φωσφολιπίδια, λιπαρά οξέα και χοληστερόλη) που βρίσκονται σε επαφη με την κυτταρική μεμβράνη [12].

Τα λιπίδια που εισέρχονται μέσα στα εντεροκύτταρα μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση εστέρων χοληστερόλης, φωσφολιπιδίων και TG που θα λάβουν μέρος στο σχηματισμό χυλομικρών, να οξειδωθούν ή να αποθηκευτούν σε λιποσταγονίδια στο κυτταρόπλασμα [13]. Ο μηχανισμός σχηματισμού χυλομικρών από τα εντεροκύτταρα δεν είναι πλήρως κατανοητός, φαίνεται όμως ότι σημαντικό ρόλο παίζει η μικροσωμική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTTP), η οποία ελέγχει την προσθήκη λιπιδίων στις apoB48 [13].

Τα σωματίδια που περιέχουν apo B-48 εκκρίνονται συνεχώς από το εντεροκύτταρο και σε περιόδους υπερβολικής διαθεσιμότητας τριγλυκεριδίων, τα σταγονίδια λιπιδίων συγχωνεύονται με τις παραγόμενες λιποπρωτεΐνες

με αποτέλεσμα την έκκριση τεράστιων χυλομικρών [14, 15]. Στην πραγματικότητα, τα πρώτα χυλομικρά που εμφανίζονται στην κυκλοφορία μετά την πρόσληψη τροφής περιέχουν τριγλυκερίδια από το προηγούμενο γεύμα [16, 17]. Αυτή η παρατήρηση προτείνει την ύπαρξη μιας «αποθήκης» TG εντός των εντεροκυττάρων, που χρησιμεύει για την απελευθέρωση χυλομικρών άμεσα (εντός 10-30 min) μετά τη

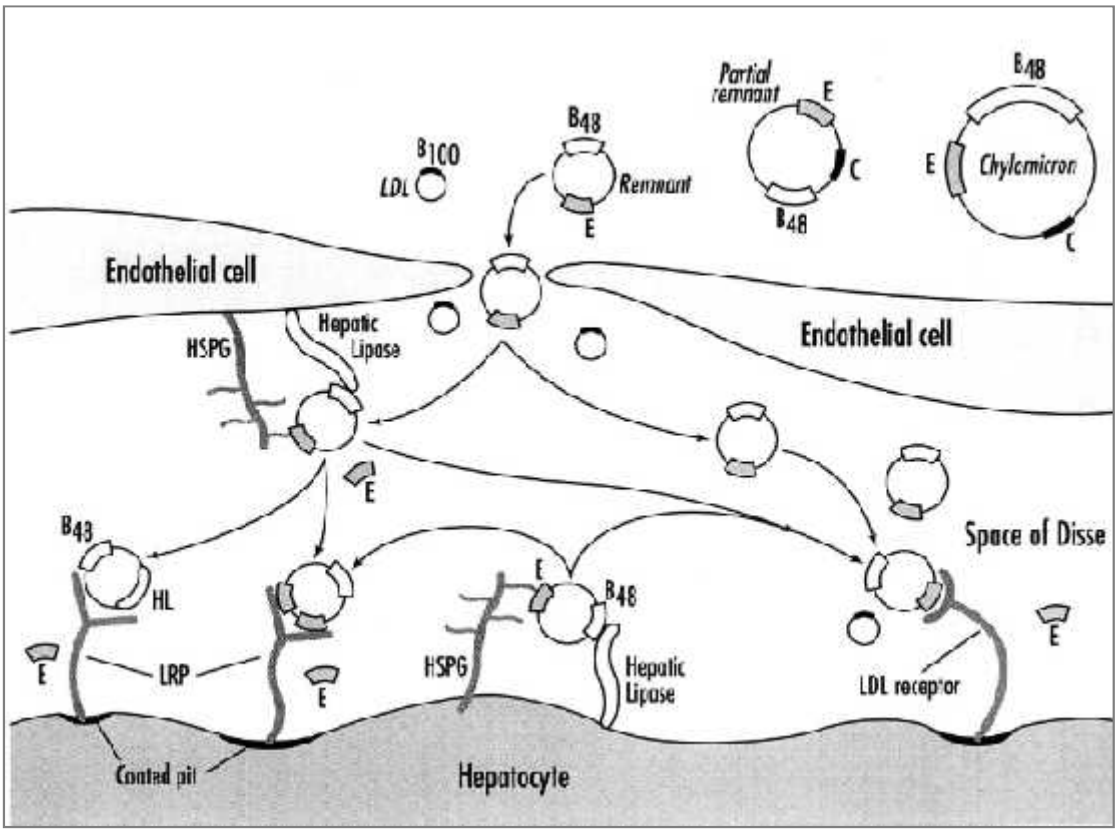
λήψη τροφής, δημιουργώντας έτσι μία πρώτη κορυφή στη συγκέντρωση των κυκλοφορούντων χυλομικρών [13]. Στην πρώιμη αυτή απελευθέρωση χυλομικρών φαίνεται πως παίζει ρόλο ένας «κεφαλικός» μηχανισμός, που πυροδοτείται με τη γεύση της τροφής ή/και την απορρόφηση μόνο της γλυκόζης. Ακολουθεί μία δεύτερη κορυφή, 3-4 ώρες μετά το γεύμα, που οφείλεται σε χυλομικρά που περιέχουν κυρίως νεοσυντιθέμενα TG [13].

1.2.2.β. Ο καταβολισμός των χυλομικρών.

Μετά τη σύνθεσή τους τα χυλομικρά εκκρίνονται στα μεσεντέρια λεμφαγγεία και μέσω του θωρακικού πόρου εισέρχονται τελικά στη συστηματική κυκλοφορία [18]. Κατά το πέρασμά τους από τη λεμφική κυκλοφορία, τα χυλομικρά υφίστανται κάποιες αλλαγές στις λιποπρωτεΐνες τους: η apoA-IV απομακρύνεται, ενώ αυξάνεται η συγκέντρωση της apoC-II. Στα τριχοειδή των ιστών, τα χυλομικρά προσδένονται στην LpL, η οποία ενεργοποιείται από την apoC-II. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη λιπόλυση των τριγλυκεριδίων των χυλομικρών. Η απώλεια τριγλυκεριδίων, apo-A και apoC, οδηγεί στη μείωση του μεγέθους των χυλομικρών, τα οποία πλέον αποτελούν «υπολείμματα χυλομικρών» (chylomicron remnants, RLP-C) [18]. Τα RLP-C είναι πλούσια σε εστέρες χοληστερόλης, apo-B48 και apoE [18]. Να σημειώσουμε εδώ ότι τα RLP-C περιέχουν φωσφατιδυλοχολίνη- το ίδιο και η οξειδωμένη LDL. Η φωσφατιδυλοχολίνη είναι βιολογικώς δραστική και μπορεί να διεγείρει την έκφραση μορίων προσκόλλησης και την παραγωγή κυτοκινών, βήματα σημαντικά στην πρόκληση αθηρωμάτωσης [19]. Το ήπαρ είναι η κύρια θέση απομάκρυνσης των RLP-C, που φτάνουν σε αυτό με την ηπατική αρτηρία ή την πυλαία φλέβα [20, 21]. Μόνο τα μικρού μεγέθους RLP-C, που έχουν προκύψει από τη δράση της LpL, καταφέρνουν να περάσουν στο χώρο του Disse και από εκεί στα ηπατοκύτταρα [20,

21]. Η πρόσληψη των υπολειμμάτων από τα ηπατοκύτταρα γίνεται με διάφορους μηχανισμούς. Ο πρώτος και σημαντικότερος είναι η άμεση πρόσληψη με τη βοήθεια του LDL-R, ο οποίος χρησιμοποιεί την apoE ως θέση πρόσδεσης. Ένας δεύτερος μηχανισμός μεσολαβείται από τις σχετιζόμενες με τον υποδοχέα LDL πρωτεΐνες (LRP), στις οποίες τα υπολείμματα χυλομικρών προσδένονται, αφού πρώτα εμπλουτιστούν σε apoE, η οποία εκκρίνεται ελεύθερα στο χώρο του Disse από τα ηπατοκύτταρα [20, 21]. Οι πρωτεογλυκάνες θειϊκής ηπαράνης (HSPGs) είναι εξωκυττάριες πρωτεΐνες που αφθονούν στο χώρο του Disse και παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο, καθώς συνδέουν την apoE με την LpL και την ηπατική λιπάση (HL) και διευκολύνουν την μεσολαβούμενη από τους LDL-R και τις LRP απομάκρυνση των υπολειμμάτων χυλομικρών [20, 21].

Η ηπατική απομάκρυνση των χυλομικρών από το ήπαρ φαίνεται σχηματικά στην εικόνα 2 [21].



Εικόνα 2 [21]: Οδοί απομάκρυνσης των υπολειμμάτων χυλομικρών (RLP-C) από το ήπαρ.
Αν το σωματίδιο έχει το κατάλληλο μέγεθος, εισέρχεται στο χώρο του Disse όπου μπορεί: I) να προσληφθεί άμεσα με πρόσδεση στον υποδοχέα LDL, 2) να αποκτήσει πρόσθετη απολιποπρωτεΐνη E (apoE) και να προσληφθεί με τη μεσολάβηση των σχετιζόμενων με τον υποδοχέα LDL πρωτεϊνών (LRP), ή 3) να απομακρυνθεί με δέσμευση σε πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαράνης, με τη μεσολάβηση της apoE και / ή με τη βοήθεια της δράσης της ηπατικής λιπάσης (HL), που μεσολαβείται από την apoB. Τα σωματίδια που προκύπτουν μπορούν στη συνέχεια να μεταφερθούν με τον υποδοχέα LDL ή LRP.

1.3. Οι λιπορωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας.

Τα σωματίδια VLDL διαχωρίζονται συνήθως σε δύο κύριες κατηγορίες: μεγάλα, πλούσια σε τριγλυκερίδια VLDL σωματίδια [Svedberg flotation rate (Sf) 60-400] και μικρότερα, πιο πυκνά VLDL σωματιδία (Sf 20-60). Τα μεγάλα VLDL σωματίδια φαίνεται να είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας για τη διακύμανση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος μεταξύ υγιών ατόμων [22].

Η σύνθεση των VLDL, όπως ήδη αναφέρθηκε, γίνεται από το ήπαρ, με διαδικασίες οι οποίες υπόκεινται σε πολύπλοκη ρύθμιση, όπως θα περιγραφεί στη συνέχεια.

1.3.1. Η προέλευση των λιπαρών οξέων στις VLDL.

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που χρησιμοποιούν τα ηπατοκύτταρα για τη σύνθεση των VLDL τριγλυκεριδίων προέρχονται στην πλειοψηφία τους –ιδίως στις περιόδους νηστείας- από το λιπώδη ιστό, όπου σχηματίζονται με τη διαδικασία της λιπόλυσης. Ένα μικρότερο ποσοστό αυτών των FFA εν τούτης, προέρχεται από άλλες πηγές όπως είναι η de novo σύνθεση στο ήπαρ, οι αποθήκες λιπιδίων του κυτταροπλάσματος, η υδρόλυση φωσφολιπιδίων, τα υπολείμματα χυλομικρών και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα των χυλομικρών [23, 24].

1.3.2. Ο καταβολισμός των VLDL.

Ο καταβολισμός των VLDL μοιράζεται αρκετές κοινές οδούς με αυτόν των χυλομικρών. Τα τριγλυκερίδια των VLDL υφίστανται υδρόλυση από την LpL. Η apoC-II ενεργοποιεί την LpL, ενώ αντίθετα η apoC-III την αναστέλλει [1]. Τα FFA που προκύπτουν αποδίδονται στο λιπώδη ιστό και τους μυς, ενώ αυτό που απομένει από τις VLDL είναι μικρότερα σε μέγεθος και πιο πυκνά σωματίδια, που αποτελούν μια ενδιάμεση μορφή [13, 25]. Με περεταίρω υδρόλυση, μετατρέπονται τελικά σε IDL. Τα μικρά VLDL σωματίδια και οι IDL λέγονται και υπολείμματα VLDL (remnants). Ένα μέρος των IDL απομακρύνεται από την κυκλοφορία από τους LDL υποδοχείς (LDL-R) του ήπατος και ένα μέρος αυτών με τη δράση της HL μετατρέπεται σε LDL, οι οποίες απομακρύνονται από την κυκλοφορία με τους ίδιους LDL-R [13, 25]. Η HL είναι ένα ένζυμο που συντείθεται κυρίως από τα ηπατοκύτταρα και υδρολύει τόσο τα τριγλυκερίδια όσο και τα φωσφολιπίδια των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος [26]. Δρα σε όλες τις λιποπρωτεΐνες, ο κύριος ρόλος της όμως είναι η μετατροπή των IDL σε LDL, όπως ήδη αναφέρθηκε, και η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων των HDL, όπως θα περιγραφεί καλύτερα στη συνέχεια [26].

1.4. Ρύθμιση της σύνθεσης των TRLs.

Παρακάτω γίνεται αναφορά σε κάποιους από τους πιο βασικούς ρυθμιστές της παραγωγής και κάθαρσης των VLDL και των χυλομικρών.

1.4.1. Ο ρόλος των ελεύθερων λιπαρών οξέων.

Η ροή των FFA από την κυκλοφορία στο ήπαρ θεωρείται σημαντικός διεγέρτης της σύνθεσης VLDL [27-29]. Τόσο τα FFA που προέρχονται από τις τροφές όσο και τα ενδογενή FFA φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο. Απουσία λιπιδίων, οι apoB αποδομούνται και η σύνθεση VLDL μειώνεται [1]. Η χρόνια αύξηση των FFA φαίνεται να αυξάνει όχι μόνο την ηπατική, αλλά και την εντερική σύνθεση TRLs, με ένα πλήθος όχι πλήρως κατανοητών μηχανισμών. Εντούτοις, η χρόνια αύξηση των FFA προκαλεί οξειδωτικό στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων, περιορίζοντας έτσι ως ένα βαθμό τη σύνθεση apoB100 και άρα VLDL [1]. Αυτό ίσως είναι μία εξήγηση στο γιατί κάποιες έρευνες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τη συσχέτιση της ροής FFA και της σύνθεσης VLDL [30-33]. Παρόμοιο φαινόμενο για τα εντεροκύτταρα δεν είναι μέχρι στιγμής γνωστό [1].

Όσο αφορά τα χυλομικρά, η ροή λιπιδίων των τροφών στα εντεροκύτταρα είναι ο κύριος ρυθμιστής της σύνθεσης τους [17].

1.4.2. Η δράση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των TRLs.

Τα επίπεδα κυρίως των μεγαλύτερων και πιο πλούσιων σε τριγλυκερίδια VLDL σωματιδίων βρίσκονται κάτω από τον αυστηρό έλεγχο της ινσουλίνης [13].

Η δράση της ινσουλίνης στο λιπώδη ιστό ευννοεί τη σύνθεση και αποθήκευση TG με τους εξής μηχανισμούς:

Παρουσία ινσουλίνης αυξάνεται η έκφραση των ινσουλινοευαίσθητων GLUT4 μεταφορέων γλυκόζης στα λιποκύτταρα, αυξάνοντας έτσι την είσοδο γλυκόζης σε αυτά [34]. Σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στο μυϊκό ιστό και το ήπαρ, στο λιπώδη ιστό μικρή μόνο ποσότητα της γλυκόζης αποθηκεύεται ως γλυκογόνο. Από την υπόλοιπη γλυκόζη, ένα μέρος μεταβολίζεται σε α-φωσφορική γλυκερόλη και ένα μέρος σε μαλονύλ-CoA και ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA), δομικά μόρια δηλαδή που χρησιμεύουν στη σύνθεση TG. Η ινσουλίνη αυξάνει επίσης τη ροή της γλυκόζης σε FFA διεγείροντας τα ένζυμα πυροσταφυλική αφυδρογονάση και καρβοξυλάση του ακέτυλο-CoA και επιπλέον ευοδώνει τη σύνθεση TG με απλή δράση μαζών [34]. Τα αυξημένα επίπεδα α-φωσφορικής γλυκερόλης οδηγούν σε αυξημένη εστερροποίησή της με FFA για την παραγωγή TG. Μερικά από τα FFA προέρχονται από το μεταβολισμό της γλυκόζης στα λιποκύτταρα, όπως ήδη αναφέρθηκε. Τα περισσότερα όμως εισέρχονται στο λιποκύτταρο μέσω των χυλομικρών και των VLDL[34].

Παραπέρα, η ινσουλίνη περιορίζει τη δραστικότητα της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (HSL). Στο λιπώδη ιστό, το ενζυμο αυτό ρυθμίζει τη μετατροπή αποθηκευμένων TG σε FFA και γλυκερόλη, τα οποία στη συνέχεια μεταφέρονται σε άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος [13]. Η ινσουλίνη τέλος, αυξάνει την έκφραση της LPL στο ενδοθήλιο των αγγείων. Για την ακρίβεια, η LPL συντίθεται στα λιποκύτταρα και μεταφέρεται στη συνέχεια στην εξωτερική επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου, προς την πλευρά του αίματος. Η LPL δε δρα στα αποθηκευμένα τριγλυκερίδια, αλλά στις TRLs της κυκλοφορίας και διασπά τα TG τους σε FFA και γλυκερόλη[35, 36]. Τα FFA που προκύπτουν, απορροφώνται στη συνέχεια από τα εγγύς λιποκύτταρα, επανεστεροποιούνται με φωσφορική γλυκερόλη και αποθηκεύονται με τη μορφή TG σε λιποσταγονίδια εντός των κυττάρων[34].

Στους γραμμωτούς μυς, η ινσουλίνη αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης και την αποθήκευσή της ως γλυκογονο. Όπως και στο λιπώδη ιστό, έτσι και στα μυϊκά κύτταρα, η ινσουλίνη αυξάνει την έκφραση των GLUT4 μεταφορέων και την είσοδο γλυκόζης σε αυτά [34]. Επίσης, η ινσουλίνη ευννοεί τη μετατροπή της γλυκόζης σε γλυκογόνο με ενεργοποίηση των ενζύμων εξοκινάση και συνθετάση του γλυκογόνου, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τη διάσπαση και οξείδωση της γλυκόζης αυξάνοντας τη δραστικότητα της φωσφοφρουκτοκινάσης και της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης. Τέλος, η ινσουλίνη διεγείρει τη σύνθεση πρωτεϊνών από τους σκελετικούς μυς, επιβραδύνει την αποδόμηση των ήδη υπαρχόντων, ελαχιστοποιεί τη χρήση λίπους, ενώ αυξάνει την αποθήκευση λιπαρών οξέων με τη μρφή TG [34].

Έτσι, μετά τη λήψη τροφής, η αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της παροχής λιπαρών οξέων και αμινοξέων από το λιπώδη ιστό και τους μυς στο ήπαρ προς σχηματισμό VLDL, ενώ σε περιόδους νηστείας η μείωση των επιπέδων ινσουλίνης αναστρέφει τις διαδικασίες που αναφέρθηκαν.

Όσο αφορά το ήπαρ, η ινσουλίνη ευννοεί τη χρήση της γλυκόζης που εισέρχεται στα ηπατοκύτταρα με τους μη ινσουλινοευαίσθητους GLUT-2 μεταφορείς, για τη σύνθεση γλυκογόνου, ενώ αυξάνει και τη γλυκόλυση και οξείδωση των υδατανθράκων [34]. Ταυτόχρονα αναστέλλει τη νεογλυκογένεση. Το πυροσταφυλικό που είναι διαθέσιμο από τη γλυκόλυση μπορεί τώρα να χρησιμοποιηθει για τη σύνθεση FFA. Η επίδραση της ινσουλίνης στον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης και αποθήκευσης λιπών μέσω αύξησης της δραστικότητας της καρβοξυλάσης του ακετυλενζύμου Α (ακέτυλο-CoA) και της συνθετάσης των λιπαρών οξέων. Τα αυξημένα επίπεδα μαλονυλ-CoA που προκύπτουν με τη δράση της καρβοξυλάσης του ακέτυλο-CoA αναστέλλουν την ακετυλοτρανσφεράση Ι της καρνιτίνης και άρα την οξείδωση των λιπών [34]. Συνεπώς, επειδή η ινσουλίνη

προάγει το σχηματισμό του μαλονυλ-CoA και FFA και αναστέλλει την οξείδωση των λιπαρών οξέων, ευννοεί την εστεροποίηση των FFA με γλυκερόλη και το σχηματισμό TG. Το ήπαρ μπορεί είτε να αποθηκεύσει τα TG αυτά με τη μορφή λιποσταγονιδίων, είτε να τα εκκρίνει με τη μορφή VLDL. Πολλές από τις αποπρωτεΐνες της VLDL επάγονται από την ινσουλίνη [34].

Επιπλέον, τα FFA εμποδίζουν τη διάσπαση της apoB-100 ενώ αντίθετα η ινσουλίνη την αυξάνει, καθυστερώντας έτσι την απελευθέρωση VLDL κατά την απορροφητική φάση, όπου υπάρχουν διαθέσιμα λιπαρά οξέα στα κυκλοφορούντα χυλομικρά [13].

Από τα ανωτέρω προκύπτει πως η επίδραση της ινσουλίνης στην παραγωγή VLDL από το ήπαρ είναι περίπλοκη. Υπάρχουν ωστόσο αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν οτί η ινσουλίνη οξέως οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης τόσο των VLDL τριγλυκεριδίων όσο και των VLDL apoB100 και συνεπώς της παραγωγής VLDL σωματιδίων από το ήπαρ [27, 37-41]. Βέβαια, αξίζει να σημειωθεί πως καμία από αυτές τις δράσεις της ινσουλίνης δε φαίνεται να είναι σημαντική για την έκκριση των μικρότερων και λιγότερο πλούσιων σε τριγλυκερίδια VLDL, ο μηχανισμός ρύθμισης των οποίων είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστος [16]. Εντούτοις, φαίνεται ότι η διαθεσιμότητα χοληστερόλης ή ο ρυθμός σύνθεσης χοληστερόλης μπορεί να συμβάλουν στη διαδικασία αυτή [42]. Κατά συνέπεια, η έκκριση των μεγάλων VLDL μπορεί να διαταραχθεί επί ύπαρξης αντοχής στην ινσουλίνη, ενώ η έκκριση των μικρού μεγέθους VLDL, όχι.

Τέλος, η ινσουλίνη αναστέλλει την παραγωγή της apoB48 και την έκκριση των χυλομικρών [22].

1.4.3. Η επίδραση της αντίστασης στην ινσουλίνη/ ΣΔ.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2 είναι καταστάσεις που συνδέονται με πιο έντονη και παρατεταμένη μεταγευματική λιπαιμία, ως αποτέλεσμα μιας σειράς αλλαγών του μεταβολισμού. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν στη λεγόμενη αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, η οποία συνίσταται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, τόσο σε νηστεία όσο και μεταγευματικά, των TRLs, των μικρών πυκνών LDLs με ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης [43].

Η ομοιόσταση γλυκόζης και λιπιδίων ρυθμίζονται διαφορετικά σε ένα ήπαρ ανθεκτικό στην ινσουλίνη. Έτσι, ενώ η ινσουλίνη αποτυγχάνει να καταστείλλει τη γλυκονεογένεση, συνεχίζει να διεγείρει τη λιπογένεση (με διέγερση του παράγοντα μεταγραφής SREBP-1c), οδηγώντας σε υπεργλυκαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία [43]. Πιο συγκεκριμένα, η καταστολή της παραγωγής VLDL από την ινσουλίνη υπολείπεται, η de novo λιπογένεση διεγείρεται λόγω της υπερσουλιναιμίας και ευνοείται η εστεροποίηση των FFA έναντι της οξείδωσης τους. Η ροή FFA από τους εξωηπατικούς ιστούς προς το ήπαρ φαίνεται να είναι αυξημένη. Τελικά η ηπατική παραγωγή VLDL αυξάνεται [1, 22].

Από την άλλη, η κάθαρση των TRLs από την κυκλοφορία με τη μεσολάβηση της LpL είναι μειωμένη παρουσία ινσουλινοαντίστασης. Όπως έχει ήδη ειπωθεί, η apoC-III αναστέλλει τη δραστικότητα της LPL. Η γονιδιακή έκφραση της apoC-III καταστέλλεται από την ινσουλίνη και διεγείρεται από τη γλυκόζη [44-46]. Έτσι, σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, αφενός μεν υπολείπεται ο ανασταλτικός ρόλος της ινσουλίνης στην έκφραση της apoC-III, αφετέρου τα υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης τη διεγείρουν περαιτέρω. Το αποτέλεσμα είναι μία μείωση της δράσης της LpL και της κάθαρσης των TRLs από την κυκλοφορία [13]. Σε άτομα με T2D, η

ηπατική πρόσληψη των VLDL, IDL και LDL είναι επίσης μειωμένη, γεγονός που συμβάλει στον αυξημένο χρόνο παραμονής αυτών των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα [13].

Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχει μία αύξηση των κυκλοφορούντων χυλομικρών και των υπολειμμάτων τους μεταγευματικά, επί ύπαρξης αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία οφείλεται τόσο στη μειωμένη απομάκρυνσή τους από το πλάσμα όσο και σε αυξημένη σύνθεσή τους από το έντερο [22, 47]. Δεδομένου ότι οι εντερικές και οι ηπατικές TRLs μοιράζονται κοινές καταβολικές οδούς, η κάθαρση των χυλομικρών και των υπολειμμάτων χυλομικρών μπορεί να επηρεαστεί ως αποτέλεσμα της αύξησης των VLDL [6, 48]. Η μειωμένη δραστικότητα της LPL εμπλέκεται επίσης στην αργή απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία [1].

Έτσι, τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζουν ένα διαταραγμένο μεταβολισμό λιπιδίων, με μια σοβαρή και παρατεταμένη μεταγευματική λιπαιμία, κυρίως λόγω της υπερπαραγωγής μεγάλων, πλούσιων σε τριγλυκερίδια VLDL και λόγω της μειωμένης απομάκρυνσης των υπολειμμάτων TRL απο την κυκλοφορία.

Ένας επιπλέον μηχανισμός που πιθανόν συμβάλλει στην καθυστερημένη κάθαρση των VLDL σε ασθενείς με ΣΔ2 είναι η απρόσφορα αυξημένη έκκριση γλυκαγόνης, αν και η διαταραχή αυτή δεν είναι τόσο καλά περιγεγραμένη όσο της ινσουλίνης. Αν και τα επίπεδα γλυκαγόνης νηστείας σε ασθενείς με ΣΔ2 είναι συγκρίσιμα με αυτά των υγιών ατόμων, η ικανότητα της γλυκόζης να καταστέλει της έκκριση γλυκογόνης είναι μειωμένη επί ύπαρξης ΣΔ2, με αποτέλεσμα τη σχετική μεταγευματική υπεργλυκαγοναιμία [1].

Καθώς ο ΣΔ2 και η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρούνται προφλεγμονώδεις καταστάσεις, η ύπαρξη χρόνιας, υποκλινικής φλεγμονής πιθανώς συμβάλλει στην μεταγευματική λιπαιμία [49].

Τέλος, η διαταραχή στη δράση των ινκρετινών που παρατηρείται στους ασθενείς με ΣΔ2, συμβάλει ίσως και αυτή στην εμφάνιση μεταγευματικής λιπαιμίας [50].

Στους ασθενείς με τύπου 1 ΣΔ και κακή γλυκαιμική ρύθμιση επίσης παρατηρείται αύξηση των VLDL, των TG και της LDL-C, ιδίως αν βρίσκονται σε κατάσταση κετοξέωσης. Πιο συγκεκριμένα, η έλλειψη ινσουλίνης οδηγεί σε μείωση της δραστικότητας της LpL, αύξηση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό και αυξημένη ροή FFA στο ήπαρ, με αποτέλεσμα αύξηση της σύνθεσης των VLDL και μείωση της κάθαρσης τους, καθώς και μείωση της κάθασης των χυλομικρών από την κυκλοφορία. Οι μεταβολές αυτές όμως αναστρέφονται με τη χορήγηση επαρκούς ινσουλινοθεραπείας [4].

1.4.4. Η γλυκόζη και η φρουκτόζη.

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που υποστηρίζουν τη διέγερση της σύνθεσης των χυλομικρών και των VLDL από τους υδατάνθρακες, τόσο μεταγευματικά όσο και σε κατάσταση νηστείας. Αυτή η υπερτριγλυκεριδαιμία που προκαλείται από υδατάνθρακες οφείλεται σε υπερπαραγωγή τόσο των TG (αύξηση μέγεθους σωματιδίων), όσο και των apoB (αύξηση αριθμού σωματιδίων) μαζί με μειωμένη κάθαρση των σωματιδίων [1].

Ο μονοσακχαρίτης φρουκτόζη εμφανίζει εξαιρετικά λιπογενείς ιδιότητες [51]. Χρόνια κατανάλωση διαιτητικής φρουκτόζης προάγει τη δυσλιπιδαιμία, μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και αυξάνει το σπλαχνικό λίπος [1].

***1.4.5. Η γλυκαγόνη*.**

Η γλυκαγόνη είναι ορμόνη που εκκρίνεται από τα α κύτταρα του παγκρέατος και έχει δράσεις αντίθετες από αυτές της ινσουλίνης. Ευνοεί την ηπατική παραγωγή

γλυκόζης, διεγείροντας τις διαδικασίες της γλυκογονόλυσης και της νεογλυκογένεσης. Επομένως, ευοδώνει τη χρήση ενός ποσοστού των λιπαρών οξέων και της γλυκερολης για τη σύνθεση γλυκόζης [34].

Η σηματοδοτική οδός της γλυκαγόνης έχει αποδειχθεί σημαντική για τον μεταβολισμό των ηπατικών λιπιδίων. Η γλυκαγόνη διεγείρει την οξείδωση των λιπών έμμεσα, αναστέλλοντας την καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA.Το αποτέλεσμα αυτού είναι η μείωση της συγκέντρωσης του μαλονυλ-CoA, το οποιό έχει ανασταλτική δράση στην ακετυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης, το ένζυμο που ρυθμίζει τη μεταφορά των λιπαρών οξέων διαμέσου της μιτοχονδριακής μεμβράνης [34]. Τελικά η γλυκαγόνη ευννοεί την εισοδο των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια και την οξείδωσή τους. Όταν η οξείδωση αυτή υπερβεί τις ανάγκες του κυττάρου σε ενέργεια, η περίσσεια των λιπαρών οξέων οξειδώνεται μερικώς, προς σχηματισμό κετονικών σωμάτων που θα χρησιμοποιηθούν από άλλους ιστους [34]. Αυτή η διέγερση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων περιορίζει τελικά την παροχή υποστρωμάτων για τη σύνθεση TG στο ήπαρ [13].

Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι, παρόλο που αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη συμμετοχή της γλυκαγόνης στο μεταβολισμό των λιπιδίων, πολύ περιορισμένες είναι οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το ρόλο της γλυκαγόνης per se στα λιπίδια και το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, δεδομένου ότι οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει μέχρι στιγμής διεξάγονται υπό συνθήκες, όπου οι άμεσοι ρόλοι της γλυκαγόνης δεν μπορούν να διαχωριστούν από τις ταυτόχρονες μεταβολές της γλυκόζης και άλλων ορμονών [13]. Σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη, τα υψηλά επίπεδα γλυκαγόνης μειώνουν τόσο την παραγωγή όσο και το ρυθμό κάθαρσης των apoB-100 στα μεγαλύτερα VLDL σωματίδια, χωρίς καθαρές επιδράσεις στις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις VLDL, ενώ δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό των

προερχόμενων από το έντερο λιποπρωτεϊνών [52]. Αυτό μπορεί να αντανακλά τη σχετικά λιγότερο άφθονη έκφραση των υποδοχέων γλυκογόνης στο έντερο παρά στο ήπαρ [53]. Μπορεί επίσης να προτείνει έναν διαφορετικό ρόλο της γλυκαγόνης στη ρύθμιση της παραγωγής λιποπρωτεϊνών σε αυτά τα δύο όργανα.

1.4.6. Οι ινκρετίνες.

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν το ρόλο του πεπτιδίου που ομοιάζει με την γλυκαγόνη-1 (GLP-1) στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Φαίνεται πως το GLP-1 αναστέλει τη σύνθεση και έκκριση των χυλομικρών, εν μέρει μέσω των ινσουλινότροπων δράσεων του και εν μέρει με άμεση δράση πάνω στα εντεροκύτταρα [54, 55]. Ανάλογη επίδραση μοιάζει να έχει και στην ηπατική παραγωγή TG και VLDL [1]. Συνολικά πάντως οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης του GLP-1 στο μεταβολισμό των λιπιδίων δεν είναι πλήρως κατανοητοί και χρειάζεται παρεταίρω διερεύνηση. Μία άλλη ινκρετίνη, το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο (GIP) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη μεταγευματική λιπαιμία, αν και με διαφορετικούς μηχανισμούς [1].

Ένα άλλο πεπτίδιο που ομοιάζει με τη γλυκαγόνη, το GLP-2, πιθανολογείται πως έχει αντίθετη δράση, διεγείροντας έμμεσα τη σύνθεση χυλομικρών, κυρίως μέσω αύξησης της χρήσης των FFA για τη σύνθεσή τους [1, 22].

1.4.7. Κυτοκίνες και αδιποκίνες.

Αρκετές αδιποκινίνες και κυτοκίνες έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τον μεταβολισμό των TRLs. Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNFa) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) οδηγούν σε αύξηση, σύμφωνα με μελέτες, της σύνθεσης apoB48 και apoB100 αντίστοιχα [1]. Η ρεζιστίνη, μια αδιποκίνη που

εκκρίνεται από λιποκύτταρα και μακροφάγα στον λιπώδη ιστό, έχει συσχετιστεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένα επίπεδα apoB. Η ρεζιστίνη φαίνεται να διεγείρει την ηπατική σύνθεση VLDL [56, 57].

Αντιθέτως, μια άλλη αδιποκίνη, η αδιπονεκτίνη,σχετίζεται με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και φαίνεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στα επίπεδα TG, στο μέγεθος των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων και το ποσοστό λίπους στο ήπαρ [58, 59]. Η υπολιπιδαιμική επίδραση της αδιπονεκτίνης αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην προαγωγή του καταβολισμού των VLDL-TG, όπως φαίνεται σε ποντικούς και ανθρώπου [1].

1.5. Οι λιπορωτεΐνες υψηλής πυκνότητας.

Κύριο συστατικό των HDL, όπως αναφέρθηκε, αποτελεί η αποπρωτεΐνη apoA-I, η οποία συντείθεται από κύτταρα του εντέρου και του ήπατος και εκκρίνεται στην κυκλοφορία. Στο ήπαρ και στο έντερο η πρωτεΐνη ABCA1 (ATP binding cassette transporter, sub-family A, member 1) προσθέτει φωσφολιίδια στις apoA-I, σχηματίζοντας έτσι τις πρωταρχικές (nascent) HDL ή αλλιώς pre-β-HDL ή HDL4 ή πολύ μικρές (very small) HDL. Σε αυτές τις pre-β-HDL προστίθεται χοληστερόλη, η οποία εστεροποιείται στη συνέχεια, αυξάνεται το μέγεθός τους και μειώνεται η πυκνοτητά τους για να σχηματιστούν τελικά οι ώριμες μορφές HDL, δηλαδή HDL2, HDL3 και HDL4 (σωματίδια α). Πιο συγκεκριμένα, οι ABCA1 σε άλλους ιστούς πέραν του εντέρου και του ήπατος, προσθέτουν ελεύθερη χοληστερόλη στις pre-β-HDL, οι οποίες ετσι μετατρέπονται σε δισκοειδή σωματίδια, πλούσια σε ελεύθερη χοληστερόλη (μικρές HDL). Σε αυτά δρα στη συνέχεια το ένζυμο LCAT. Η LCAT παράγεται κυρίως από το ήπαρ και κυκλοφορεί στο πλάσμα δεσμευμένη με τις HDL και τις LDL, όπου καταλύει την εστεροποίηση της χοληστερόλης σε εστέρες

χοληστερόλης (CE) και φωσφατιδυλοχολίνη. Αυτή η διαδικασία είναι απαραίτητη για την προσθήκη CE στο εσωτερικό των HDL και για τη διατήρηση μίας κλίσης στη συγκέντρωση ελεύθερης χοληστερόλης , απαραίτητης προκειμένου να συνεχιστεί η ροή χοληστερόλης από τους ιστούς στις HDL. Οι HDL που προκύπτουν με αυτή τη διαδικασία έχουν ένα πιο σφαιρικό σχήμα (ενδιάμεσες HDL). Σε αυτές προστίθεται περισσότερη χοληστερόλη, με τη βοήθεια των ABCA1 και ενός άλλου μορίου, του SR-BI και στη συνέχεια εστεροποιείται, οπότε σχηματίζονται μεγάλα σωματίδα (μεγάλες και πολύ μεγάλες HDL) [7, 8].

Η χοληστερόλη από τις HDL μπορεί να επιστρέψει στο ήπαρ με δύο οδούς. Η πρώτη αφορά την άμεση πρόσληψη των HDL από ηπατικούς υποδοχείς SR-BI, οι οποίοι προσλαμβάνουν εκλεκτικά τη χοληστερόλη και όχι τις πρωτεΐνες [7, 8]. Η δεύτερη μεσολαβείται από τη δράση της CETP και η χοληστερόλη προσλαμβάνεται τελικά από το ήπαρ με τους LDL-R, αφού πρώτα μεταφερθεί σε άλλες λιποπρωτεΐνες [7].

Η CETP είναι μια υδρόφοβη γλυκοπρωτεΐνη που εκκρίνεται από το ήπαρ και συνδέεται κυρίως με την HDL. Η CETP προωθεί την ανακατανομή των εστέρων χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και, ως ένα βαθμό, των φωσφολιπιδίων μεταξύ των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Επειδή οι περισσότεροι εστέρες χοληστερόλης στο πλάσμα προέρχονται από την HDL και το μεγαλύτερο μέρος των τριγλυκεριδίων εισέρχεται στο πλάσμα ως συστατικό των TRLs, το συνολικό αποτέλεσμα της CETP είναι μια καθαρή μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από την αντιαθηρογόνο HDL στις προαθηρογόνες TRLs και LDL και μία μεταφορά τριγλυκεριδίων με αντίστροφη πορεία, από τις TRLs στην LDL και την HDL [60, 61].

Συνέπεια αυτών των μεταβιβάσεων με τη μεσολάβηση της CETP είναι μία μείωση του περιεχομένου των HDL σε εστέρες χοληστερόλης και apoA-I, με ταυτόχρονη

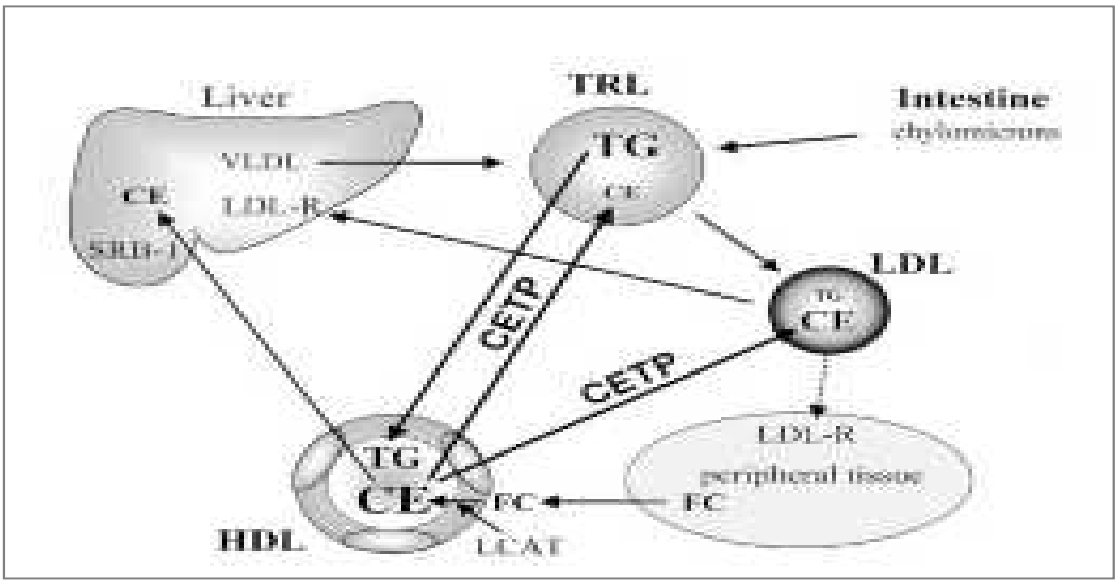
μείωση του μεγέθους τους. Τα ανωτέρω έχουν ως συνέπεια την αποσταθεροποίηση των σωματιδίων HDL και αύξηση του καταβολισμού τους από τους νεφρούς [7]

Οι VLDL από την άλλη, αυξάνουν το περιεχόμενό τους σε εστέρες χοληστερόλης. Οι LDL που προκύπτουν από τη δράση της CETP, γίνονται πιο μικρές και πυκνές (small-dense LDL) καθώς περιέχουν εστέρες χοληστερόλης και λιγότερα TG. Τα παραπάνω μόρια VLDL και LDL είναι πλέον πιο αθηρογόνα. Έλλειψη του CETP έχει συσχετιστεί με αύξηση της HDL και μείωση των επιπέδων της LDL, δηλαδή ένα ευνοϊκό προφίλ έναντι της αθηρωμάτωσης [60, 61].

Ακολούθως οι HDL υφίστανται αναδιαμόρφωση από λιπάσες και πιο συγκεκριμένα από τις LpL, HL και την ενδοθηλιακή λιπάση. Η LpL δρα μάλλον έμμεσα, με την απελευθέρωση απολιποπρωτεϊνών από τα χυλομικρά και τις VLDL, που χρησιμεύουν στη σύνθεση και ωρίμανση των HDL. Αυτός είναι ίσως και ένας μηχανισμός που εξηγεί την αντίστροφη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα τριγλυκεριδίων και HDL. Για την HL έχει ήδη γίνει λόγος. Η ενδοθηλιακή λιπάση τέλος δρα κυρίως ως φωσφολιπάση [7].

Πέρα από την CETP, υπάρχει και μία άλλη πρωτεΐνη, η πρωτεΐνη μεταφοράς φωσφολιπιδίων (PLTP), η οποία μεταφέρει φωσφολιπίδια από τις apo-B λιποπρωτεΐνες στις HDL [7].

Ο ρόλος του CETP φαίνεται σχηματικά στην εικόνα 3 [61].



Εικόνα 3 [61]**:** Ο Ρόλος της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP) στη μεταφορά λιπιδίων στο πλάσμα. Η CETP προωθεί αμφίδρομες μεταφορές εστέρων χοληστερόλης (CE) και τριγλυκεριδίων (TG) μεταξύ των λιποπρωτεϊνών πλάσματος. Το συνολικό αποτέλεσμα είναι μια μεταφορά CE από τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL) στις πλούσιες σε TG λιποπρωτεΐνες (TRLs) και τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) καθώς και μεταφορά TG από τις TRLs στις LDL και HDL. Οδοί που μεταφέρουν CE από το πλάσμα στο ήπαρ περιλαμβάνουν την ηπατική πρόσλήψη CE από την HDL μέσω του υποδοχέα B-1 (SRB-1) ή από τις LDL μέσω του LDL υποδοχέα (LDL-R).

2. Η ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΛΙΠΑΙΜΙΑ.

2.1. Ορισμός

Με τον όρο μεταγευματική λιπαιμία αναφερόμαστε στις μεταβολικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα μετά την πέψη και απορρόφηση ενός γεύματος που περιέχει λίπος [11]. Η μεταγευματική λιπαιμία είναι ένα ανομοιογενές φαινόμενο και η παθοφυσιολογία του δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή. Μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά, παρατηρείται μία φυσιολογική αύξηση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων για 3 έως 7 ώρες μεταγευματικά. Οι προερχόμενες από το έντερο (χυλομικρά και υπολλείμματα αυτών) και το ήπαρ (οι VLDL και τα υπολείμματά τους) TRLs είναι υπεύθυνες για αυτή την αύξηση των τριγλυκεριδίων [62]. Αντίθετα, η ολική χοληστερόλη και η HDL-C δε μεταβάλλονται μεταγευματικά σύμφωνα με μελέτες με γεύματα πλούσια σε λίπος [63]. Τα επίπεδα TG πλάσματος φαίνεται να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα των TRLs και των υπολειμμάτων τους και επομένως είναι χρήσιμα για την εκτίμηση της μεταγευματικής λιπαιμίας [64]. Η μεταγευματική απάντηση εξαρτάται τόσο από το ποσό όσο και από το είδος των λιπαρών που περιέχονται στο καταναλωθέν γεύμα, ενώ παρουσιάζει ευρεία διακύμανση μεταξύ των ατόμων [11, 65]. Διαταραχή της μεταγευματικής λιπαιμίας αποτελεί η πέραν του φυσιολογικού αύξηση των TRLs μεταγευματικά, η οποία έχει συσχετισθεί με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (ΚΑ), όπως θα παρουσιαστεί εκτενέστερα στη συνέχεια [66]. Αυτή η αύξηση της συγκέντρωσης των TRLs είναι αποτέλεσμα αύξησης στην παραγωγή ή/και μείωση της κάθαρσης αυτών [66]. Σε κάποια άτομα από την άλλη, μπορεί να παρουσιάζεται μία καθυστέρηση στην επιστροφή των λιπιδίων σε προγευματική κατάσταση, το κατά πόσο αυτή όμως σχετίζεται με αυξημένο ΚΑ κίνδυνο δεν είναι σαφές [67]. Αύξηση των τριγλυκεριδίων μεταγευματικά μπορεί να εμφανιστεί και σε άτομα με φυσιολογικά τριγλυκερίδια νηστείας, είναι δε πιο συχνή

επί ύπαρξης συνοδών καταστάσεων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία και η νεφρική δυσλειτουργία [4, 62].

2. 2. Τα τριγλυκερίδια ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σε αντίθεση με την LDL-C και την HDL-C, οι οποίες είναι καθιερωμένοι ανεξάρτητοι παράγοντες ΚΑ κινδύνου, η σχέση των τριγλυκεριδίων με τον κίνδυνο ΚΑ συμβάματος παραμένει αμφιλεγόμενη εδώ και δεκαετίες [4]. Ακόμα όμως και μετά από επαρκή θεραπεία με στατίνες, κάποιοι από τους ασθενείς εξακολουθούν να εμφανίζουν ΚΑ επεισόδια, υπάρχει δηλαδή ένας υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα ήταν επομένως λογικό να υποθέσουμε πως κάποιο ρόλο σε αυτό τον υπολειπόμενο κίνδυνο παίζουν τα τριγλυκεριδία [68].

Παραδοσιακά η μέτρηση των λιπιδίων γίνεται μετά από ολονύχτια νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών. Η τακτική αυτή έχει επικρατήσει για τους εξής λόγους: Πρώτον, η νηστεία πριν τη μέτρηση των λιπιδίων θεωρείται πως προσφέρει μεγαλύτερη επαναληψιμότητα στις μετρήσεις, καθώς τα μεταγευματικά λιπίδια παρουσιάζουν ευρεία διακύμανση. Δεύτερον, τα λιπίδια νηστείας επιτρέπουν την πιο ακριβή εκτίμηση της LDL-C με τον μαθηματικό τύπο του Friedewald σε σχέση με τα μεταγευματικά (για τιμές TG μικρότερες από 400mg/dl) και τρίτον, μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχαν οδηγίες για το ποιες τιμές μεταγευματικών λιπιδίων θεωρούμε φυσιολογικές [69]. Στην πραγματικότητα όμως οι περισσότεροι από εμάς καταναλώνουμε δύο με τρία κύρια γεύματα την ημέρα, ενώ πολλοί λαμβάνουν και ενδιάμεσα γευματίδια. Το μεγαλύτερο μέρος του εικοσιτετραώρου επομένως βρισκόμαστε σε μεταγευματική κατάσταση και όχι σε συνθήκες νηστείας [70].

Έτσι, ενώ αρχικά η μελέτη της συσχέτισης των TG με τον ΚΑ κίνδυνο είχε επικεντρωθεί στα TG νηστείας, ολοένα και περισσότερα δεδομένα συσχετίζουν τη

μεταγευματική αύξηση των τριγλυκεριδίων με τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ επιπλοκών. Δεν υπάρχει εντούτοις, πλήρης ομοφωνία των ευρημάτων μεταξύ των μελετών που διερευνούν τη σχέση της μεταγευματικής λιπαιμίας με τον ΚΑ. Μία πιθανή εξήγηση σε αυτό είναι το γεγονός πως οι περισσότερες μελέτες μετρούν μόνο τα TG μη νηστείας και όχι τις μεταγευματικές λιποπρωτεΐνες, οι οποίες στην πραγματικότητα διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη δράση τους στην πρόκληση αθηρωματικών βλαβών [62].

2.2.1.Τα τριγλυκερίδια νηστείας ως παράγοντας ΚΑ κινδύνου.

Σε μία μετανάλυση 17 μελετών το 1996, ο Hokanson JE et al συσχέτισαν τα TG νηστείας με τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ νόσου [71]. Ο παρατηρηθείς σχετικός κίνδυνος (RR) ήταν 1,32 για τους άνδρες και 1,76 για τις γυναίκες με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) (1,26-1,39) και (1,50-2,07) αντίστοιχα, δείχνοντας αύξηση κατά 30% περίπου του κινδύνου στους άνδρες και κατά 75% στις γυναίκες με την αύξηση στην τιμή των TG . Όταν έλαβαν υπόψη τους την HDL-C και άλλους παραγόντες κινδύνου, εξασθένησε ο RR σε 1.14 (95% CI 1.05-1.28) για τους άντρες και 1.37 (95% CI 1.13-1.66) για τις γυναίκες, παρέμεινε όμως στατιστικά σημαντικός.

Σε μία νεότερη μετανάλυση του 2007, ο Sarwar et al. αναφέρθηκαν στη σχέση μεταξύ TG, κυρίως νηστείας, και στον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) [72]. Τα πρωτότυπα δεδομένα από τη μελέτη European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk (TG μη νηστείας) και τη μελέτη του Ρέικιαβικ (TG νηστείας) παρουσιάστηκαν μαζί με μια ενημερωμένη μετανάλυση που περιελάμβανε 27 πρόσθετες προοπτικές μελέτες, οι οποίες στην πλειοψηφία τους αφορούσαν TG νηστείας. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της τιμής των TG με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ, χωρίς όμως να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών

και γυναικών, σε αντίθεση με ότι είχαν παρατηρήσει οι Hokanson JE et al , ούτε μεταξύ τιμών TG νηστείας και μη. Ενδιαφέρον επίσης σημείο σε αυτή τη μελέτη αποτέλεσε η παρατήρηση ότι η από έτος σε έτος και η από δεκαετία σε δεκαετία ενδοατομική διακύμανση των τιμών των τριγλυκεριδίων είναι παρόμοια με εκείνη της αρτηριακής πίεσης και των άλλων λιπιδίων του ορού [72].

Σύμφωνα με πιο πρόσφατα δεδομένα από την Emerging Risk Factor Collaboration (ERFC), στην οποία συμμετείχαν 300.000 άτομα από 68 ξεχωριστές προοπτικές μελέτες, ο σχετικός λόγος (HR) της σχέσης TG και κινδύνου εμφάνισης ΣΝ, προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία και το φύλο ήταν 1.37 (95% CI, 1.31–1.42) [73]. Όταν όμως συμπεριλήφθησαν στο μοντέλο η HDL-C και η non-HDL-C, ο HR μειώθηκε σε 0.99 (95% CI, 0.94–1.05) και ήταν πλέον στατιστικά μη σημαντικός.

Οι διαφορές στην παρατηρούμενη δύναμη συσχέτισης TG και ΚΑ κινδύνου στις δύο τελευταίες μεταναλύσεις είναι πιθανό να οφείλεται στο βαθμό διόρθωσης των συγχυτικών παραγόντων. Στην ERFC ίσως έγινε υπερδιόρθωση, καθώς όπως έχει ήδη αναφερθεί η συγκεντρωση των TG επηρεάζει in vivo αυτήν της HDL, κυρίως με τη μεσολάβηση του CETP. Έτσι, ενώ από την άποψη της χρήσης των TG ως προγνωστικού παράγοντα θα μας ενδιέφερε η τεκμηρίωση ανεξαρτησίας από την HDL-C, από παθοφυσιολογική σκοπιά αυτό δεν είναι σημαντικό.

Ο Labreuche et al, από την άλλη, εστίασαν στη σχέση των TG με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, την οποία βρήκαν στατιστικά σημαντική (προσαρμοσμένος RR 1.05 ανά 10mg/dl αύξηση των TG με 95% CI 1.03-1.07) [74]

Τέλος, ο Murad et al σε μία μετανάλυση 37 μελετών το 2012, έδειξαν στατιστικά σημαντική σχέση των TG νηστείας με τα ΚΑ συμβάματα, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Ο.Ε.Μ.) και το θάνατο από ΚΑ αίτια [75].

Επιπρόσθετα στοιχεία έχουμε από μελέτες παρέμβασης, όπου έγινε χορήγηση στατινών. Στη μελέτη σύγκρισης της πραβαστατίνης με την ατορβαστατίνη σε ασθενείς που νοσηλεύονταν για Ο.Ε.Μ. ή ασταθή στηθάγχη [the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22)] φάνηκε ότι, μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με στατίνη μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τιμή TG νηστείας κατά τη θεραπεία <150 mg/dL (1,7 mmol/L) σχετιζόταν με μικρότερη συχνότητα υποτροπής έναντι των υψηλότερων επιπέδων TG, ακόμη και μετά την προσαρμογή για τα επίπεδα HDL-C και LDL-C (HR= 0.8, P = 0.025) [76].

Παρομοίως, σε μια συνδυασμένη ανάλυση δύο άλλων μελετών, ο κίνδυνος ΚΑ νόσου παρουσίασε αύξηση παράλληλα με την αύξηση της τιμής των TG νηστείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ οι ασθενείς στο υψηλότερο πεμπτημόριο TG είχαν 63% υψηλότερο ποσοστό ΚΑ συμβαμάτων έναντι εκείνων στο χαμηλότερο πεμπτημόριο (P=0.001). Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση εξασθένησε (P=0.044) μετά την προσαρμογή για την HDL-C και το λόγο apoB / apoA1 [77].

2.2.2. Τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια ως παράγοντας ΚΑ κινδύνου.

Ήδη από το 1979 ο Zilversmit είχε προτείνει τη σημασία της μεταγευματικής λιπαιμίας στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης [78]. Από τότε αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί προκειμένου να διερευνήσουν την παραπάνω υπόθεση.

Τρεις μεγάλες προοπτικές μελέτες, η Women’s Health Study (WHS) [79], η Norwegian Counties Study (NCS) [80] και η Copenhagen City Heart Study (CCHS) [81] επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση και προσέφεραν πρόσθετα δεδομένα.

Στην WHS, η οποία συμπεριέλαβε 26,509 αρχικά υγιείς γυναίκες, με 20,118 δείγματα νηστείας και 6391 μεταγευματικά, σημειώθηκε κατά την παρακολούθηση (μέσος

χρόνος 11,4 έτη) μία ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση των μεταγευματικών TG (non-fasting) με τα ΚΑ επεισόδια, η οποία παρέμεινε και στο πλήρως προσαρμοσμένο μοντέλο (fully adjusted), όπου οι HRs για τα κατά αύξουσα σειρά τεταρτημόρια των μεταγευματικών TG ήταν 1.44 (95% CI 0.90–2.29) and 1.98 (95% CI 1.21–3.25) αντίστοιχα. Αντίθετα, τα TG νηστείας δεν έδειξαν ανεξάρτητη συσχέτιση [79].

Η CCHS ήταν μία προοπτική μελέτη με 13.000 άτομα από τον πληθυσμό της Δανίας και παρατήρησε ότι τιμές TG μεγαλύτερες από 5 mmol/L (442.5 mg/dl) συγκριτικά με τιμές μικρότερες από 1 mmol/L (88,5 mg/dl) και λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, σχετίζονταν με αύξηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου (Ο.Ε.Μ.) κατά 17 φορές στις γυναίκες και κατά 5 φορές στους άντρες, καθώς και με αύξηση του κινδύνου πρόωρου θανάτου κατά 5 φορές στις γυναίκες και κατά 2 στους άντρες. Η συσχέτιση των μεταγευματικών TG με τον κίνδυνο εμφάνισης Ο.Ε.Μ., ΣΝ και θανάτου παρέμεινε και μετά την προσαρμογή για τις τιμές HDL και στα δύο φύλα [81].

Στην NCS τέλος, η σχέση μεταξύ των μεταγευματικών TG και του ΚΑ κινδύνου ήταν στατιστικά σημαντική για τις γυναίκες, όχι όμως και για τους άντρες μετά από έλεγχο για παράγοντες κινδύνου πέραν της HDL-C [80].

Συμπερασματικά, τόσο στην CCHS όσο και στη NCS, τα μεταγευματικά TG φάνηκαν να προβλέπουν καλύτερα τον ΚΑ κίνδυνο στις γυναίκες απ΄ ότι στους άντρες, αποτελέσματα που είναι σύμφωνα με αυτά της WHS.

Ο Iso et al, σε μία προοπτική μελέτη με 11,068 ιαπωνικής καταγωγής άνδρες και γυναίκες, επιβεβαίωσε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής και ανεξάρτητης σχέσης μεταξύ των μεταγευματικών TG και της ΣΝ και σε άτομα που δεν προέρχονταν από δυτικούς πληθυσμούς, δεν επισήμαναν όμως διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα [82].

Ένας αριθμός μελετών ασθενών-μαρτύρων έχει επίσης διερευνήσει τη σημασία της μεταγευματικής λιπαιμίας ως παράγοντα ΚΑ κινδύνου [16, 83-85]. Ο Patch et al. για παράδειγμα, υπέβαλαν 61 άνδρες με σοβαρή ΣΝ και 40 υγιείς μάρτυρες σε καμπύλη λιπιδίων μετά τη χορήγηση πρότυπου γεύματος [86]. Παρατήρησαν στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στα μεταγευματικά TG και την ύπαρξη ΣΝ, η οποία παρέμεινε και μετά τη διόρθωση για άλλους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της HDL.

Ένας αριθμός μελετών, από την άλλη, εστίασε στη σχέση της χοληστερόλης των υπολειμμάτων (RLP-C) με τον ΚΑ κίνδυνο. Αποτελέσματα από ένα σύνολο 1,567 γυναικών από τη μελέτη Framingham (Framingham Heart study) έδειξαν ότι η RLP-C σχετιζόταν ανεξάρτητα με την εμφάνιση ΣΝ στις γυναίκες [87]. Σε μία άλλη μελέτη από τον ιαπωνικό πληθυσμό, υψηλές τιμές RLP-C σχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικού επεισοδίου σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΣΝ [88]. Ο Kim et al., επίσης, παρατήρησαν πως η RLP-C ήταν παράγοντας κινδύνου για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισοδίο, ιδίως για αυτό από μεγάλες αρτηρίες [σχετικός λόγος (OR)=2.54, p=0.045] [89]. Ανάλογα αποτελέσματα είχε και μία άλλη μελέτη, η οποία όμως αφορούσε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και ήπια αθηροσκλήρωση καρωτίδων [90]. Ο Varbo et al, ποσοτικοποίησαν τη σχέση μεταξύ της RLP-C και του ΚΑ κινδύνου. Αξιοποιώντας δεδομένα από 73,513 άτομα, παρατήρησαν ότι αύξηση της RLP-C κατά 1mmol/L (88.6mg/dl) αντιστοιχούσε σε αύξηση του κινδύνου ΣΝ κατά 2.8 φορές, η σχέση δε ήταν ανεξάρτητη από την τιμή της HDL [91]. Η μελέτη Honolulu (Honolulu Heart study) από την άλλη, μία προοπτική με 1156 άνδρες και 17 έτη παρακολούθησης, αν και έδειξε σατιστικά σημαντική και ανεξάρτητη σχέση με τον ΚΑ κίνδυνο τόσο για την RLP-C, όσο και για τα RLP-TG και τα ολικά TG, παρατήρησε ότι τα TG νηστείας σχετίζονταν επίσης

ισχυρά με τα RLP-TG και την RLP-C, προτείνοντας έτσι ότι η RLP-C δεν έχει τελικά πρόσθετη των TG προγνωστική αξία [92]. Πάντως, από το 2000 ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (FDA) αναγνώρισε τις υψηλές τιμές της RLP-C ως παράγοντα κινδύνου για ΣΝ [63].

Από τα ανωτέρω μπορούμε να συμπεράνουμε ότι τα μεταγευματικά TG έχουν προγνωστική αξία ως παράγοντας ΚΑ κινδύνου. Αν και δεν μπορούμε να αποφανθούμε με βεβαιότητα υπέρ της υπεροχής τους έναντι των TG νηστείας, φαίνεται να είναι τουλάχιστον ισάξια στην πρόβλεψη των ΚΑ συμβαμάτων. Επίσης, αν και υπάρχουν ενδείξεις πως τα TG αποτελούν καλύτερο προγνωστικό δείκτη για τις γυναίκες απ΄ότι για τους άνδρες, το κατά πόσο αυτό είναι αληθές και μπορεί να γενικευθεί και σε μη δυτικούς πληθυσμούς χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.

2.3. Ο ρόλος της μεταγευματικής λιπαιμίας στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης - πιθανοί μηχανισμοί.

Παρόλο που η σχέση των μεταγευματικών TG με τον κινδύνο ΚΑ συμβαμάτων έχει διαπιστωθεί σε πολυάριθμες μελέτες, ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης αθηρωμάτωσης από τις μεταγευματικές TRLs δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Φαίνεται όμως να είναι συνδυασμός άμεσων επιδράσεων στο αγγειακό τοίχωμα και έμμεσων, μέσω αλλαγών που προκαλεί η αύξηση των τριγλυκεριδίων σε άλλους παράγοντες ΚΑ κινδύνου και με τη βοήθεια μίας χαμηλού βαθμού φλεγμονής [11, 66].

2.3.1. Είσοδος στο αγγειακό τοίχωμα

Οι μεγαλύτερες σε μέγεθος TRLs, όπως τα χυλομικρά δυσκολεύονται να δυεισδύσουν στο αγγειακό τοίχωμα. Γι’ αυτό και τα άτομα με χυλομικροναιμία

(υπερλιπιδαιμία τύπου Ι) δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης [18]. Τα υπολείμματα των TRLs από την άλλη έχουν μικρότερο μέγεθος. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι τα υπολείμματα χυλομικρών μπορούν άμεσα να διηθήσουν το αρτηριακό τοίχωμα [93]. Στον άνθρωπο, τα υπολείμματα χυλομικρών φαίνεται να προσφέρουν τα λιπίδιά τους στην αθηρωματική πλάκα με δύο τρόπους.

Πρώτον, τα σωματίδια των υπολειμμάτων προσδένονται και διεισδύουν στο αγγειακό τοίχωμα με τη βοήθεια ενός συνδέτη (biglycan), που εκκρίνεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα, με τρόπο δηλαδή παρόμοιο με τις LDL. Δεύτερον, προσδένονται στην προσαύλια επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων με τη μεσολάβηση μίας πρωτεΐνης, της GPIHBP -1, και αποδομούνται με τη δράση λιπασών [11]. Παρόλο που σύμφωνα με μελέτες, ο αριθμός των καταλοίπων χυλομικρών που δεσμεύονται στο biglycan είναι χαμηλότερος από αυτόν των LDL, απελευθερώνεται τελικά μεγαλύτερη ποσότητα χοληστερόλης λόγω της μεγαλύτερης περιεκτικότητας των υπολειμμάτων σε χοληστερόλη [94]. Ίσως λοιπόν δεν είναι τα TG αυτά καθ’ αυτά που προκαλούν αθηροσκλήρωση, αλλά η χοληστερόλη που περιέχεται στις TRLs [81]. Αφού προκληθεί η αρχική βλάβη στο αγγειακό τοίχωμα, είναι πλέον δυνατόν να εισέλθουν και μεγαλύτερες σε μέγεθος λιποπρωτεΐνες [18].

Μετά τη διείσδυσή τους στο αγγειακό τοίχωμα, οι TRLs προσλαμβάνονται από μακροφάγα στον υπενδοθηλιακό χώρο και ευοδώνουν τη μετατροπή αυτών σε αφρώδη κύτταρα και άρα συντελούν στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας [64]. Σε αντίθεση με τις LDL, οι TRLs μπορούν να προσληφθούν άμεσα από τα μακροφάγα, χωρίς να έχει προηγηθεί η οξείδωση τους. Αυτός είναι και ένας λόγος που οι TRLs θεωρούνται περισσότερο αθηρογόνες [64]. Στην είσοδο των προερχόμενων από το έντερο TRLs στα μακροφάγα φαίνεται να παίζει ρόλο ένας υποδοχέας που αναγνωρίζει την apoB48 ως θέση πρόσδεσης [63].

Επιπλέον, τα υπολείμματα των CM και των VLDL πιθανόν να προάγουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) [95].

2.3.2. Η φλεγμονή.

Φαίνεται πως μετά από κάθε γεύμα ακολουθεί μία χαμηλού βαθμού, παροδική φλεγμονώδης απόκριση, η καλούμενη μεταγευματική μεταβολική φλεγμονή [11].

Η μεσολαβούμενη από την LPL υδρόλυση των TRLs έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση λιπολυτικών προϊόντων και οξειδωμένων ελεύθερων λιπαρών οξέων κατά μήκος του ενδοθηλίου ή και εντός του αγγειακού τοιχώματος. Αυτά τα προϊόντα καθώς και οι ίδιες οι TRLs ενεργοποιούν μία σειρά από προφλεγμονώδη, προθρομβωτικά και προαποπτωτικά σηματοδοτικά μονοπάτια που συμμετέχουν στην πρόκληση της αθηροσκλήρωσης [64].

Τα οξειδωμένα ελεύθερα λιπαρά οξέα αυξάνουν την έκφραση φλεγμονωδών ιντερλευκινών και κυτοκινών, ενώ τα υπολείμματα των TRLs ενεργοποιούν την ενδοθηλιακή έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης 1 (ICAM-1) και το αγγειακό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης 1 (VCAM-1), καθώς και άλλων μορίων όπως η κασπάση-1, ο μεταγραφικός παράγοντας NF-Kβ και το μόριο CD40 [18, 64, 66]. Έτσι ευνοείται η χημειοταξία και προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, καθώς και η διαπίδυση τους στον υπενδοθηλιακό χώρο, μέσω ενεργοποίησης της έκφρασης της χημειοτακτικής πρωτεΐνης 1 των μονοκυττάρων (MCP-1) [66]. Τα υπολείμματα των TRLs τέλος, φαίνεται πως επάγουν την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και των ουδετεροφίλων [64].

2.3.3. Οξειδωτικό στρες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Ο Wallace et al. , σε ένα άρθρο ανασκόπησης (review) παρατήρησαν ότι υπάρχει σχέση της μεταγευματικής λιπαιμίας με το οξειδωτικό στρες και της μεταγευματικής λιπαιμίας με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια να σημειώνουν την ισχυρότερη συχέτιση έναντι των άλλων μεταγευματικών λιπιδίων [96].

Πράγματι, τα υπολείμματα των TRLs αυξάνουν την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), οι οποίες με τη σειρά τους αυξάνουν την διαπερατότητα του ενδοθηλίου, προάγουν την προσκόλληση λευκοκυττάρων και σε υψηλές συγκεντρώσεις μπορούν να προκαλέσουν κυτταρική βλάβη και κυτταρικό θάνατο [64]. Οι ROS μπορούν να ενεργοποιήσουν την παραγωγή προαποπτωτικών κυτοκινών, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF-a) και η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), ευνοώντας έτσι την απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων και την επακόλουθη αγγειακή βλάβη [64]. Από την άλλη, προάγουν την οξείδωση της LDL, διαδικασία που φαίνεται απαραίτητη ώστε η LDL να λάβει μέρος στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας [97].

Ένας πιθανός μηχανισμός που εξηγεί την υπερπαραγωγή ROS ως αποτέλεσμα της μεταγευματικής λιπαιμίας είναι ο εξής: Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα καταβολίζονται μέσω της β-οξείδωσης και του κύκλου του κιτρικού οξέος και οδηγούν σε παραγωγή δοτών ηλεκτρονίων (NADH, $FADH_2$), οι οποιοι με τη σειρά τους μεταφέρουν ηλεκτρόνα στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων προς σχηματισμό τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) [96]. Όταν υπάρχει πλεόνασμα λιπαρών οξέων και υπερπαραγωγή NADH και $FADH_2$, επέρχεται κορεσμός της αναπνευστικής αλυσίδας και τα πλεονάζοντα ηλεκτρόνια μεταφέρονται σε μοριακό οξυγόνο με αποτέλεσμα το σχηματισμό ριζών υπεροξειδίου (O_2^-) και οξειδωτική καταπόνηση των κυττάρων [98].

Το ενδοθήλιο με τη σειρά του παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου μέσω της παραγωγής αγγειοδραστικών παραγόντων, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO) που έχει αγγειοδιασταλτική δράση. Μελέτες σε υγιή άτομα έδειξαν διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου για 2-8 ώρες μετά από κατανάλωση γεύματος πλούσιου σε λίπος (36-80 gr λίπους) [11, 18]. Οι ρίζες υπεροξειδίου O_2^- αντιδρούν με το NO και αφενός μεν δεν του επιτρέπουν να δράσει, αφετέρου οδηγούν στο σχηματισμό περοξυνιτρικού ($ONOO^-$), που συντελεί στη συντήρηση του οξειδωτικού στρες [98]. Επιπλέον οι O_2^- και το $ONOO^-$ μπορούν να οξειδώσουν την τετραϋδροπτερίνη (BH_4), έναν συμπαράγοντα της συνθετάσης του NO, με αποτέλεσμα την απενεργοποίησή της και τη μείωση της σύνθεσης NO [98]. Δημιουργείται έτσι ένας φαύλος κύκλος που οδηγεί σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

2.3.4. Διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού.

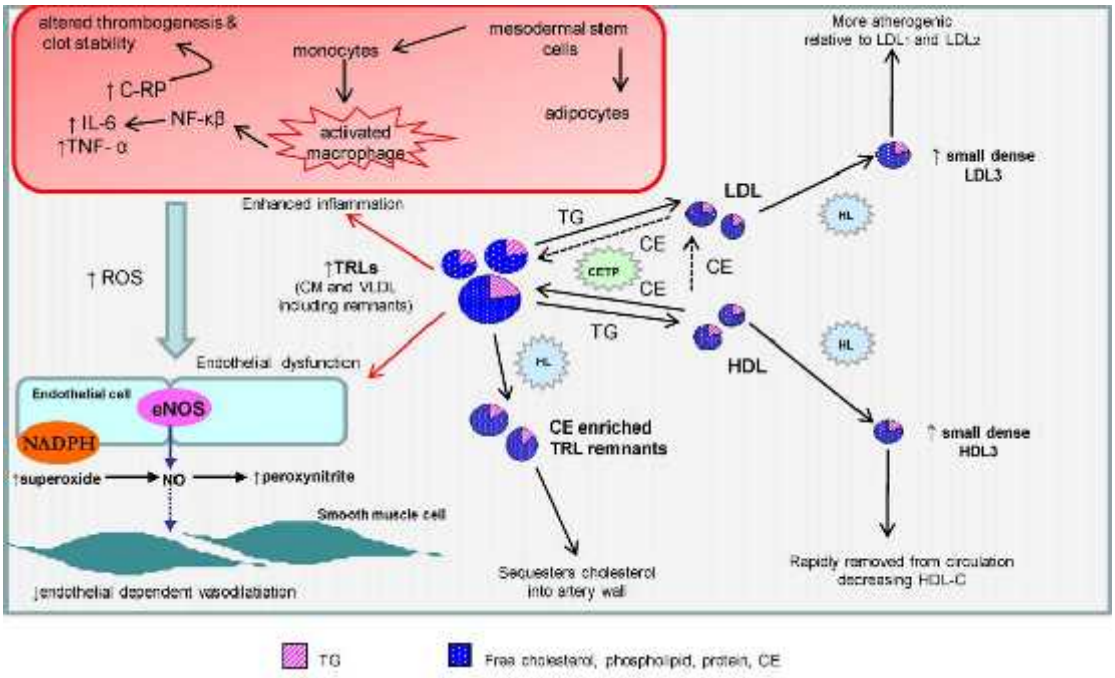
Οι TRLs και τα υπολείμματά τους προάγουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβων, καθώς αυξάνουν την έκφραση του αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου-1 (PAI-1) και ευοδώνουν το σχηματισμό του συμπλέγματος της προθρομβινάσης. Από την άλλη, αυξάνουν την ενδοθηλιακή έκφραση του ιστικού παράγοντα, ο οποίος έχει κεντρικό ρόλο στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης [64, 66]. Επίσης, μετά από ένα λιπαρό γεύμα τα επίπεδα του ενεργοποιημένου παραγόντων VII (FVIIa) και η ενεργότητα αυτού (FVIIc) φαίνεται να αυξάνονται [11]. Ο παράγοντας VIIa συμμετέχει στον μηχανισμό της πήξης και η πηκτική του ενεργότητα έχει συσχετιστεί με την ΚΑ θνησιμότητα [11].

2.3.5. Επίδραση στις άλλες λιποπρωτεινες.

Έχει γίνει ήδη λόγος για την αλληλεπίδραση των λιποπρωτεϊνών με τη μεσολάβηση του CETP. Η καθυστερημένη κάθαρση των TRLs υπολειμμάτων από την κυκλοφορία ευνοεί το σχηματισμό μικρών πυκνών LDL, που είναι πιο αθηρογόνες, καθώς και μικρών HDL που καθαίρονται ταχύτερα από την κυκλοφορία με αποτέλεσμα μείωση της συγκέντρωσης της HDL-C [11].

Η apoC-III, βασικό συστατικό των TRLs, φαίνεται επίσης πως συμμετέχει στην πρόκληση αθηροσκλήρωσης. Η apoC-III μπορεί να περιορίσει την πρόσδεση των VLDL στους κυτταρικούς υποδοχείς, ευνοώντας έτσι το σχηματισμό μικρών πυκνών LDL, ενώ μπορεί να συσωρρευτεί στις HDL και να μειώσει έτσι τη δραστικότητα τους [64].

Μία σύνοψη των ανωτέρω φαίνεται στην εικόνα 4 [11].



Εικόνα 4 [11]**:** Η επίδραση της καθυστερημένης κάθαρσης των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών (TRLs) στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών υψηλής (HDL) και χαμηλής (LDL) πυκνότητας ,στη φλεγμονή και την αγγειακή λειτουργία. Αυξημένα επίπεδα των TRLs, δηλαδή τα χυλομικρά, οι λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) και τα υπολείμματα αυτών, προάγουν τη μεταφορά τριγλυκεριδίων (TG) από τις TRLs στις HDL και τις LDL καθώς και τη μεταφορά εστέρων χοληστερόλης (CEs) από τις HDL στις TRLs και τις LDL με τη μεσολάβηση της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP). Οι εμπλουτισμένες σε CE TRLs μπορούν να εισέλθουν στο αγγειακό τοίχωμα, ενώ οι εμπλουτισμένες σε CE HDL και LDL οδηγούν στο σχηματισμό μικρών, προαθηρογόνων LDL3 και HDL3 σωματιδίων.

Τα αυξημένα επίπεδα TRLs ευοδώνουν την φλεγμονώδη διαδικασία, η οποία μπορεί να είναι προθρομβωτική, και προάγουν την αγγειακή δυσλειτουργία. Τα μονοκλωνικά προ-φλεγμονώδη μονοκύτταρα, διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, συσσωρεύονται στο τοίχωμα του αγγείου σε αθηροσκληρωτικές πλάκες και παράγουν τις κυτοκίνες ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και τον παράγοντα νέκρωση όγκων α (TNF-a). Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης, όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), αυξάνονται και μπορεί με τη σειρά τους να οδηγήσουν σε θρομβογένεση. Η αύξηση των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) προάγει το σχηματισμό ανιόντος υπεροξειδίου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία αντιδρούν ταχέως με το μονοξείδιο του αζώτου (NO) για να σχηματίσουν περοξυνιτρικό. Αυτό μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή , με αποτέλεσμα την αγγειακή δυσλειτουργία.

3. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΦΥΛΟΥ ΣΤΟ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ.

Διαφορές τόσο στα λιπίδια νηστείας όσο και στη μεταγευματική λιπαιμία (PPL) φαίνεται να υπάρχουν μεταξύ ανδρών και γυναικών, καθώς και μεταξύ γυναικών προ και μετά την εμμηνόπαυση. Οι εξωγενώς χορηγούμενες ορμόνες του φύλου φαίνεται να επηρεάζουν το λιπιδαιμικό προφίλ προγευματικά καθώς και την απάντηση του οργανισμού σε ένα λιπαρό γεύμα, ενώ η διακύμανση των ενδογενών ορμονών κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου ίσως να παίζει επίσης κάποιο ρόλο.

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας φαίνεται να διατρέχουν χαμηλότερο ΚΑ κίνδυνο σε σύγκριση με άντρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της ίδιας ηλικίας [99-101]. Επίσης, η αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή οδηγεί σε μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων και έχει συσχετιστεί με αυξημένο ΚΑ κίνδυνο [100]. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι ορμόνες του φύλου επηρεάζουν τους παράγοντες ΚΑ κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών**.**

3.1.Διαφορές των δύο φύλων στο μεταβολισμό των λιπιδίων.

Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φαίνεται να έχουν ένα λιγότερο προαθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ από τους άνδρες. Συγκεκριμένα, έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση HDL και χαμηλότερη συγκέντρωση LDL, VLDL, ολικών και VLDL τριγλυκεριδίων από άντρες αντίστοιχης ηλικίας [102, 103]. Αυτό είναι αποτέλεσμα διαφορών στην παραγωγή και την κάθαρση των λιποπρωτεϊνών ανάμεσα στα δύο φύλα, αν και οι διαφορές αυτές δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως.

Πιο συγκεκριμένα, η σύνθεση των LDL και VLDL τριγλυκεριδίων στις γυναίκες είναι ταχύτερη και όχι πιο αργή, σε συνδυασμό όμως με μία ταχύτερη κάθαρση οδηγεί τελικά σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις VLDL τριγλυκεριδίων και LDL [102]. Αντίθετα, ο ρυθμός έκκρισης της apoB-100 των VLDL είναι χαμηλότερος στις γυναίκες από ότι

στους άνδρες. Συνεπώς, οι γυναίκες παράγουν λιγότερα, αλλά κατά μέσο όρο πιο πλούσια σε τριγλυκερίδια VLDL σωματίδια από τους άνδρες [104]. Το μεγαλύτερο μέσο μέγεθος των νεοσχηματισθέντων σωματιδίων VLDL πιθανόν διευκολύνει την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων τους από την λιποπρωτεϊνική λιπάση και κατά συνέπεια την απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία [105].

Όσο αφορά την HDL, η διαφορά στη συγκέντρωση της σχετίζεται με τη μεγαλύτερη ταχύτητα σύνθεσης απολιποπρωτεΐνης A-I στις γυναίκες, χωρίς διαφορές στο ποσοστό απομάκρυνσης της ανάμεσα στα δύο φύλα, καθώς και με μία ταχύτερη σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης A-II, αν και η τελευταία συνδυάζεται με μία αύξηση στην κάθαρση αυτής [106].

Δεν φαίνεται να υπάρχουν αρκετές πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις του φύλου στην κινητική της χοληστερόλης των διαφόρων κλασμάτων λιποπρωτεϊνών στους ανθρώπους [102].

Στη μεταγευματική φάση, οι γυναίκες φαίνεται να παρουσιάζουν μικρότερη αύξηση των τριγλυκεριδίων τους σε σχέση με τους άνδρες, μετά την κατανάλωση λιπαρού γεύματος [107]. Αυτό είναι μάλλον αποτέλεσμα μίας ταχύτερης κάθαρσης στις γυναίκες των πλούσιων σε τριγλυκερίδια σωματιδίων που κυκλοφορούν μεταγευματικά στο πλάσμα, παρά διαφοράς στη σύνθεσή τους ανάμεσα στα δύο φύλα [108, 109]. Η Κολοβού et al επιβεβαίωσαν την ύπαρξη διαφοράς στη μεταγευματική λιπαιμία και μεταξύ ανδρών και γυναικών με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, γεγονός που ίσως εξηγεί τις διαφορές στον ΚΑ κίνδυνο μεταξύ των δύο φύλων και σε αυτή την ιδιαίτερη ομάδα του πληθυσμού [110].

Ο Kovár J et al από την άλλη, μελέτησαν τη μετεγευματική λιπαιμία σε νέες γυναίκες και άνδρες μετά από μία περίοδο δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και μία περίοδο δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Παρατήρησαν μικρότερη αύξηση

των τριγλυκεριδίων μεταγευματικά στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, διαφορά όμως που ήταν σημαντική μόνο μετά την περίοδο της πλούσιας σε λίπος δίαιτας. Υπέθεσαν λοιπόν ότι το γυναικείο φύλο συνδέεται με καλύτερη προσαρμογή στην αυξημένη πρόσληψη διατροφικού λίπους [111]. Η καλύτερη ανταπόκριση των γυναικών στη μεταγευματική λιπαμία πιθανόν ερμηνεύει ένα μέρος του μικρότερου ΚΑ κινδύνου που διατρέχουν οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σχέση με άντρες αντίστοιχης ηλικίας, όπως ήδη αναφέρθηκε.

Οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για αυτές τις διαφορές στην κινητική των λιποπρωτεϊνών ανάμεσα στα δύο φύλα δεν είναι πλήρως γνωστοί, οι ορμόνες του φύλου φαίνεται ωστόσο να παίζουν ρόλο. Σε αυτό συνηγορούν και οι μεταβολές που επιφέρει στο λιπιδαιμικό προφίλ η απώλεια της ωοθηκικής λειτουργίας μετά την εμμηνόπαυση, καθώς και στοιχεία από μελέτες με εξωγενώς χορηγούμενα στεροειδή.

3.2.Η επίδραση της εμμηνόπαυσης.

Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων, LDL-C, VLDL-C και ολικής χοληστερόλης και πιο αργή κάθαρση των χυλομικρών από την κυκλοφορία [102, 112, 113]. Όσο αφορά τις VLDL υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τόσο την ταχύτερη απελευθέρωση όσο και κάθαρση των VLDL τριγλυκεριδίων, εν μέρει λόγω αύξησης της δραστικότητας της LpL, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ η αύξηση της συγκέντρωσης της LDL-C είναι μάλλον αποτέλεσμα μιας πιο αργής κάθαρσης παρά αύξησης στη σύνθεσή της [114, 115]. Σχετικά με την HDL-C, υπάρχουν μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα, καθώς σε άλλες σημειώθηκαν μεγαλύτερες και σε άλλες μικρότερες

συγκεντρώσεις στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ σε κάποιες δεν υπήρχε σημαντική διαφορά [115].

Αναφορικά με τη μεταγευματική λιπαιμία, ο van Beek et al συνέκριναν 23 μετεμμηνοπαυσιακές με 21 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αντίστοιχης ηλικίας. Παρατήρησαν ότι ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα τριγλυκερίδια νηστείας, τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια ήταν σημαντικά υψηλότερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (p=0.024), γεγονός που εξηγεί ένα μέρος της αύξησης του ΚΑ κινδύνου που επιφέρει η εμμηνόπαυση [116]. Μία άλλη μελέτη από τους Masding et al επιβεβαίωσε τα ευρήματα της προηγούμενης για τις μη διαβητικές γυναίκες, όχι όμως και για αυτές με ΣΔ2, καθώς φαίνεται ότι η ύπαρξη ΣΔ2 στερεί από τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες το πλεονέκτημα στην κάθαρση των χυλομικρών έναντι των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών [117]. Ο Nipura et al, τέλος παρατήρησαν ότι η κάθαρση των TRLs μεταγευματικά ήταν σημαντικά μειωμένη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σύγκριση με προεμμηνοπαυσιακές, ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη σύνθεση αυτών [115].

Ωστόσο, αυτές οι αλλαγές είναι δύσκολο να ερμηνευτούν. Η αιτία της σχετιζόμενης με την εμμηνόπαυση δυσλιπιδαιμίας είναι, κατά το μεγαλύτερο μέρος, η ίδια η χρονολογική γήρανση και όχι η απώλεια της λειτουργίας των ωοθηκών. Ίσως τη μόνη εξαίρεση σε αυτό να αποτελεί η μέτρια αύξηση της ολικής και της LDL χοληστερόλης καθώς και της LDL απολιποπρωτεΐνης Β-100 [102]. Οι διαφορές στις συγκεντρώσεις και το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών μεταξύ προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και ανδρών συνοψίζονται στον πίνακα 3 [102].

	Διαφορές Άνδρες Vs Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	**Φύλων** Άνδρες Vs Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	**Εμμηνόπαυση** Προεμμηνοπαυσιακές Vs Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
Οιστραδιόλη	↓↓	↔	↓↓
Προγεστερόνη	↓	↔	↓
Τεστοστερόνη	↑↑	↑↑	↔
Συγκέντρωση Ολικών και VLDL TG	↑↑	↑	↔
VLDL-TG σύνθεση	↓	↔	↑
VLDL TG κάθαρση	↓↓	↓	↑
VLDL apoB-100 σύνθεση	↑	↑	↔
VLDL apoB-100 κάθαρση	↔	↔	↔
HDL-C συγκέντρωση	↓	↓	↔
HDL apoAI σύνθεση	↓	↔	↔
HDL apoAI κάθαρση	↔	↑	↔
HDL apoAII σύνθεση	↓	↔	↔
HDL apoAII κάθαρση	↓	↔	↔
LDL-C συγκέντρωση	↑	↔	↑
LDL apoB-100 σύνθεση	↓	↔	↔
LDL apoB-100 κάθαρση	↓↓	↔	↓

Πίνακας 3 [102]: Διαφορές στο λιπιδαιμικό προφίλ μεταξύ ανδρών,προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.
VLDL: λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας, HDL-C: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, TG: τριγλυκερίδια, LDL-C: λιποπρωτεΐνη χαμηλης πυκνότητας, Apo: απολιποπρωτεΐνη. Σύμβολα που υποδηλώνουν σχετικές διαφορές: ↑ για αύξηση, ↓ για μείωση και ↔ για απουσία διαφοράς.

3.3. Τα εξωγενώς χορηγούμενα στεροειδή του φύλου.

Στοιχεία για την επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στο μεταβολισμό των λιπιδίων λαμβάνουμε από μελέτες εξωγενώς χορηγούμενων ορμονών, είτε ως θεραπεία υποκατάστασης σε γυναίκες μετά από φυσική ή τεχνιτή εμμηνόπαυση, είτε

ως μέθοδος αντισύλληψης, είτε τέλος ως θεραπεία σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη.

3.3.1. Τα εξωγενώς χορηγούμενα οιστρογόνα.

Τα από του στόματος χορηγούμενα οιστρογόνα σχετίζονται με αύξηση των συγκεντρώσεων των ολικών και VLDL τριγλυκεριδίων, αύξήση της συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης και μείωση των συγκεντρώσεων της ολικής και LDL χοληστερόλης [102].

Η υπερτριγλυκεριδαιμική επίδραση των από του στόματος χορηγούμενων οιστρογόνων είναι σε μεγάλο βαθμό αποτέλεσμα αύξησης της ηπατικής έκκρισης μεγάλων σωματιδίων VLDL πλούσιων σε τριγλυκερίδια, η οποία σχετίζεται με τη σειρά της με ταυτόχρονη αύξηση της παραγωγής VLDL apoB-100 και VLDL τριγλυκεριδίων από το ήπαρ [118, 119]. Αν και η παραγωγή των μικρών VLDL σωματιδίων επίσης αυξάνεται, κυρίως λόγω της μετατροπής των μεγάλων VLDL σωματιδίων σε μικρότερα και όχι αύξησης της ηπατικής έκκρισης αυτών, τούτο αντισταθμίζεται από μία αύξηση του ρυθμού απομάκρυνσής τους και μετατροπή τους σε λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL). Συνολικά πάντως η κάθαρση των VLDL τριγλυκεριδίων και σωματιδίων δεν επηρεάζεται, καθώς ευνοείται η μετατροπή των μεγάλων VLVL σε μικρά VLDL σωματίδια και όχι σε IDL [118].

Όσο αφορά την LDL χοληστερόλη, η μείωση της συγκέντρωσης της στο πλάσμα σε απόκριση στη θεραπεία με από του στόματος οιστρογόνα, σχετίζεται με αύξηση του καταβολισμού της apoB-100 των μεγάλων LDL σωματιδίων η οποία υπερβαίνει μία μικρότερη αύξηση στην σύνθεση αυτής. Η παραγωγή των μικρών σωματιδίων LDL, που ως γνωστών είναι και πιο αθηρογόνα, αυξάνεται, κυρίως μέσω μετατροπής των IDL σε LDL, αλλά ταυτόχρονα αυξάνεται και ο καταβολισμός τους, με αποτέλεσμα να

μην παρατηρείται διαφορά στη συγκέντρωσή τους [118]. Τα οιστρογόνα φαίνεται να αυξάνουν την απομάκρυνση των LDL σωματιδίων από την κυκλοφορία ενισχύοντας επίσης την έκφραση των LDL υποδοχέων (LDL-R) και άλλες ανεξάρτητες από τον LDL-R οδούς [118].

Τελικά, παρά την αύξηση των τριγλυκεριδίων με τη χρήση των οιστρογόνων, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει σε άλλες καταστάσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας, παρατηρείται μία μείωση στο χρόνο ζωής των πιο πυκνών VLDL και LDL σωματιδίων, γεγονός που τα καθιστά λιγότερο αθηρογόνα [118].

Η αύξηση της συγκέντρωσης της HDL-C με την από του στόματος χορήγηση οιστρογόνων οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αύξηση της περιεκτικότητας σε χοληστερόλη των μεγάλων, πλούσιων σε χοληστερόλη HDL_2 σωματιδίων και σε μείωση της κάθαρσης των HDL σωματιδίων από την κυκλοφορία ως συνέπεια της κατασταλτικής δράσης που έχουν τα οιστρογόνα στην ηπατική λιπάση [102, 120]. Αυτό το φαινόμενο συνοδεύεται από αύξηση της σύνθεσης apoA-I και μικρές έως καθόλου μεταβολές στην κάθαρση αυτής και στο μεταβολισμό της apoA-II [102].

Η μειωμένη απορρόφηση της χοληστερόλης της διατροφής, αν και μικρότερης σημασίας, μπορεί επίσης να συμβάλει στην υποχοληστερολαιμική επίδραση των οιστρογόνων [121].

Όσο αφορά τη μεταγευματική λιπαιμία, τα εξωγενώς χορηγούμενα οιστρογόνα φαίνεται να έχουν ευνοϊκή επίδραση. Οι Westerveld HT et al μελέτησαν την επίδραση της 17β-οιστραδιόλης ως θεραπεία υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και παρατήρησαν σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις των χυλομικρών και των υπολειμμάτων τους μετά τη θεραπεία [122]. Ανάλογα αποτελέσματα είχαν και άλλες μελέτες [123, 124] .Οι M. G. Masding et al από την άλλη, επιβεβαίωσαν μεν τα παραπάνω ευρήματα σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όχι όμως και σε αυτές

με ΣΔ τύπου 2 [125]. Σε μία άλλη μελέτη που αφορούσε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η χορήγηση οιστρογόνων με τη μορφη αντισυλληπτικού χαπιού είχε επίσης σαν αποτέλεσμα μείωση στη συγκέντρωση των κυκλοφορούντων χυλομικρών μεταγευματικά [126]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η κάθαρση των χυλομκρών και των υπολειμμάτων τους από την κυκλοφορία εξαρτάται από τη δράση των LDL-R, της LpL και των LRPs. Καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν οποιαδήποτε επίδραση των εξωγενώς χορηγούμενων οιστρογόνων στη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπασης και των σχετιζόμενων με τον LDL-R πρωτεϊνών, αυτή η αύξηση της κάθαρσης των χυλομικρών είναι πιθανότατα αποτέλεσμα μιας μεσολαβούμενης από τα οιστρογόνα αύξησης στη δράση των LDL-R [122, 125].

Αντίθετα με όσα ειπώθηκαν για τα από του στόματος χορηγούμενα οιστρογόνα, η διαδερμική χορήγηση 17β-οιστραδιόλης, η οποία μιμείται καλύτερα τη δράση των ενδογενών οιστρογόνων, έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στη συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης (0 - 5% αύξηση), οδηγεί σε μέτρια μόνο μείωση (κατά 10%) της LDL χοληστερόλης, και δεν επηρεάζει ή μειώνει μόνο ελαφρά (κατά 10%) τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες , γυναίκες με PCOS , καθώς και υγιείς άνδρες και άνδρες με καρκίνο του προστάτη [102, 127-129].

Ομοίως, η διαδερμική χορήγηση οιστραδιόλης, σε αντίθεση με την από του στόματος χορήγηση, δεν μεταβάλλει ούτε τη συγκέντρωση ούτε το μεταβολισμό των VLDL τριγλυκεριδίων, της apoB-100 των LDL και VLDL και της apoA-I της HDL [119, 121, 130].

Οι ποσότητες εστραδιόλης που χορηγήθηκαν διαδερμικά σε αυτές τις μελέτες οδήγησαν σε αντίστοιχες συγκεντρώσεις στο πλάσμα που κυμαίνονταν από ίσες έως ανώτερες των φυσιολογικών τιμών των ενδογενών ορμονών, ενώ όσο αφορά τις από

του στόματος χορηγούμενες ορμόνες, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τουλάχιστον δόθηκαν σε δόσεις υποκατάστασης [102]. Φαίνεται επομένως πιθανό, αιτία των παρατηρούμενων διαφορών να είναι η πρώτη δίοδος των οιστρογόνων από το ήπαρ, όταν αυτά χορηγούνται από του στόματος και όχι διαφορές στις συγκεντρώσεις οιστρογόνων που επιτυγχάνονται με τις διαφορετικές οδούς χορήγησης [115].

Από τα παραπάνω εξάγεται, έμμεσα βέβαια, το συμπέρασμα ότι τα ενδογενή οιστρογόνα μικρό μόνο ρόλο διαδραματίζουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων υπό φυσιολογικές συνθήκες.

3.3.2. Τα εξωγενώς χορηγούμενα προγεσταγόνα.

Τα προγεσταγόνα (χορηγούμενα μόνα ή σε συνδυασμό με οιστρογόνα) φαίνεται να σχετίζονται με μείωση της συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων και της HDL-C του πλάσματος, ανεξάρτητα της οδού χορήγησης, της δόσης και του τρόπου χορήγησης (κυκλικά ή συνεχώς), τόσο στις προεμμηνοπαυσιακές όσο και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αντίθετα, μικρή μόνο είναι η επίδραση που ασκούν στη συγκέντρωση της LDL-C και της LDL apoB-100, αν και αυξάνουν τόσο την παραγωγή όσο και την απομάκρυνσης της τελευταίας [102, 127].

Η υποτριγλυκεριδαιμική δράση των προγεσταγόνων είναι αποτέλεσμα αύξησης της κάθαρσης τόσο των τριγλυκεριδίων όσο και της apoB-100 των VLDL [102]. Από την άλλη, η μείωση της HDL-C είναι πιθανό να σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή apoA-I, η οποία υπερνικά την ταυτόχρονη μείωση στην κάθαρσή της, καθώς και με την προκαλούμενη από τα προγεσταγόνα αύξηση της δράσης της ηπατικής λιπάσης [131, 132]. Αναφορικά με την επίδραση των εξωγενώς χορηγούμενων

προγεσταγόνων στο μεταβολισμό των χυλομικρών και τη μεταγευματική λιπαιμία, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία.

3.3.3. Τα εξωγενώς χορηγούμενα ανδρογόνα.

Σε αντίθεση με το τεράστιο όγκο των πληροφοριών που αφορούν την επίδραση των γυναικείων σεξουαλικών ορμονών στο μεταβολισμό των λιπιδίων, τα διαθέσιμα δεδομένα όσο αφορά τα ανδρογόνα είναι περιορισμένα.

Από τις μέχρι τώρα ενδείξεις, φαίνεται πως η ενεργοποίηση του υποδοχέα των ανδρογόνων ευθύνεται εν μέρει για τις διαφορές στη συγκέντρωση της HDL-C ανάμεσα στα δύο φύλα. Μελέτες έδειξαν ότι τόσο η τεστοστερόνη (χορηγούμενη από του στόματος, διαδερμικά ή ενδομυϊκά) όσο και τα αρωματοποιημένα (π.χ. ανδροστενεδιόλη και ανδροστενεδιόνη από του στόματος) και μη (π.χ. στανοζολόλη, από του στόματος) παράγωγα αυτής μειώνουν, κατά τρόπο δοσοεξαρτώμενο την HDL χοληστερόλη και την apoA-I, αν και φαίνεται πως η αρωματοποίηση αμβλύνει κάπως το φαινόμενο αυτό [102, 133] . Αυτή η μείωση είναι αποτέλεσμα της μειωμένης παραγωγής apoA-I και ταυτόχρονης αύξησης του ρυθμού καταβολισμού αυτής [134]**.**

Απο την άλλη, η τεστοστερόνη συνδέεται μόνο με μέτριες μειώσεις στη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης, όταν χορηγείται σε υπογοναδικούς άνδρες σε δόσεις υποκατάστασης. Αντίθετα, δε φαίνεται να έχει επίδραση στην LDL-C σε ευγοναδικούς άνδρες, ενώ μπορεί να αυξήσει την LDL-C σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όταν χορηγείται από του στόματος αλλά όχι διαδερμικά [135-137]. Ως εκ τούτου,η δράση των ανδρογόνων κατά πάσα πιθανότητα δεν είναι υπεύθυνη για τις διαφορές στη συγκέντρωση της LDL-C ανάμεσα στα δύο φύλα.

Οι επιδράσεις των εξωγενώς χορηγούμενων ανδρογόνων στη συγκέντρωση και το μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων δεν είναι πλήρως κατανοητές, αλλά μπορεί να είναι ειδικές για το φύλο. Στους άνδρες, η χορήγηση είτε τεστοστερόνης, είτε παραγώγων της δε φαίνεται να επηρεάζει τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, τη δόση και τη διάρκεια θεραπείας. Αντίθετα στις γυναίκες, η τεστοστερόνη και τα αρωματισμένα παράγωγά της, όταν δίνονται από του στόματος αυξάνουν τις συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, λόγω αύξησης της ηπατικής παραγωγής τριγλυκεριδίων, η οποία υπερνικά μία ταυτόχρονη αλλά λιγότερο έντονη αύξηση στην κάθαρση των τριγλυκεριδίων. Από την άλλη, η χορήγηση των ορμονών αυτών διαδερμικά ή σε μη αρωματοποιημένη μορφή δε φαίνεται να επιδρά στα τριγλυκερίδια [102]. Στον πίνακα 4 συνοψίζονται οι επιδράσεις των εξωγενώς χορηγούμενων στεροειδών ορμονών στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος [102].

	Οιστρογόνα		Προγεσταγόνα	Ανδρογόνα (per os &Παρεντερικά) Αρωμα/μένα		Μη αρωμα/μένα	
	Per os	Παρεντερικά	Per os & Παρεντερικά	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες
Συγκέντρωση TG (ολικών και VLDL)	↑↑	↔ ή ↓	↓	↔	↔/↑	↔	↔
Σύνθεση VLDL-TG	↑↑	?	↔	?	↑↑	?	?
Απομάκρυνση VLDL-TG	↔	?	↑	?	↑	?	?
Σύνθεση VLDL apoB-100	↑↑	↔	↔	↔	?	?	?
Απομάκρυνση VLDL apoB-100	↔	↔	↑	↔	?	?	?
Συγκέντρωση HDL-C	↑↑	↔ ή ↑	↓	↓	↓	↓↓	↓↓
Σύνθεση HDL apoA-I	↑↑	↔	↓↓	↓	↓	↓↓	↓↓
Απομάκρυνση HDL apoA-I	↔	↔	↓	↑	↑	↑↑	↑↑
Σύνθεση HDL apoA-II	↔	?	?	?	?	?	?
Απομάκρυνση HDL apoA-II	↔	?	?	?	?	?	?
Συγκέντρωση LDL-C	↓↓	↔ ή ↓	↔ ή ↓	↔	↔	↔ ή ↑	↔ ή ↑
Σύνθεση LDL apoB-100	↑	↔	↔ ή ↑	?	?	?	?
Απομάκρυνση LDL apoB-100	↑↑	↔	↔ ή ↑	?	?	?	?

Πίνακας 4 [102]: Επίδραση των εξωγενώς χορηγούμενων ορμονών στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες. VLDL: λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας, HDL-C: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, TG: τριγλυκερίδια, LDL-C: λιποπρωτεΐνη χαμηλης πυκνότητας, Apo: απολιποπρωτεΐνη. Σύμβολα που υποδηλώνουν σχετικές διαφορές: ↑ για αύξηση, ↓ για μείωση και ↔ για απουσία διαφοράς.

3.4. Η επίδραση του εμμηνορυσιακού κύκλου στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες.

Η κατανόηση των μεταβολών στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στις διαφορετικές φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου είναι σημαντική, επειδή μπορεί να υπάρχουν κλινικές επιπτώσεις ανάλογα με τη χρονική στιγμή πραγματοποίησης μετρήσεων των λιπιδίων, καθώς και επιπτώσεις στο σχεδιασμό και την ερμηνεία μελετών στις

γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Προηγουμένως παρουσιάστηκαν στοιχεία που υποδηλώνουν την ύπαρξη επίδρασης των ορμονών του φύλου στη συγκέντρωση και το μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών. Τα στοιχεία αυτά αφορούσαν μελέτες που έγιναν είτε σε άτομα διαφορετικού φύλου, είτε σε γυναίκες διαφορετικής δυνατότητας αναπαραγωγής, είτε τέλος σε άτομα που έλαβαν εξωγενώς στεροειδή του φύλου. Τι επίδραση έχει όμως η φυσιολογική διακύμανση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου στα λιπίδια μίας γυναίκας αναπαραγωγικής ηλικίας;

3.4.1. Ο φυσιολογικός κύκλος.

Η αναπαραγωγική ηλικία των γυναικών ξεκινά με την εμμηναρχή (μεταξύ 8.5 και 13 ετών συνήθως) και σταματά με την εμμηνόπαυση, γύρω στα 50 έτη [138]. Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος αρχίζει την πρώτη μέρα της εμμηνορρυσίας και λήγει με την έναρξη της επόμενης εμμηνορρυσίας, έχει δε διάρκεια που κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 26 και 35 ημερών, ενώ υπάρχει διακύμανση στη διάρκεια του κύκλου όχι μόνο μεταξύ των γυναικών, αλλά και στην ίδια γυναίκα από κύκλο σε κύκλο, με λίγες μόνο γυναίκες να έχουν στην πραγματκότητα κύκλο 28 ημερών [138, 139]. Διάρκεια εμμηνορρυσιακού κύκλου μικρότερη των 21 ημερών ονομάζεται συχνομηνόρροια, ενώ διάρκεια μεγαλύτερη των 35 ημερών αραιομηνόρροια [140]. Ο κύκλος μπορεί να χωριστεί αδρά σε δύο φάσεις, την πρώτη ή ωοθηλακική (follicular) και τη δεύτερη ή ωχρινική (lureal). Η ωχρινική φάση του κύκλου είναι η πιο σταθερή, με συνήθη διάρκεια 14 ημέρες, ενώ η ωοθηλακική φάση είναι αυτή που μεταβάλλεται (διάρκεια 10-16 ημέρες) και ευθύνεται για τις μεταβολές στο μήκος του κύκλου [140, 141]. Η ωοθηλακική φάση αρχίζει με την έναρξη της εμμηνορρυσίας και φτάνει έως την ωορρηξία [140]. Η εμμηνορρυσία, διαρκεί συνήθως 3-6 μέρες (εύρος 2-12 ημερών)

[138]. Η μετάβαση από την ωοθηλακική στην ωχρινική φάση γίνεται με την ωορρηξία, περίπου στο μέσον του κύκλου. Η αρχή της ωχρινικής φάσης σηματοδοτείται από την ωορρηξία και τη μετατροπή του ραγέντος ωοθυλακίου σε ωχρό σωμάτιο ενώ η λήξη της με την εμφάνιση νέας εμμηνορρυσίας [34].

3.4.1.α. Ορμονικές μεταβολλές κατά τη διάρκεια του κύκλου

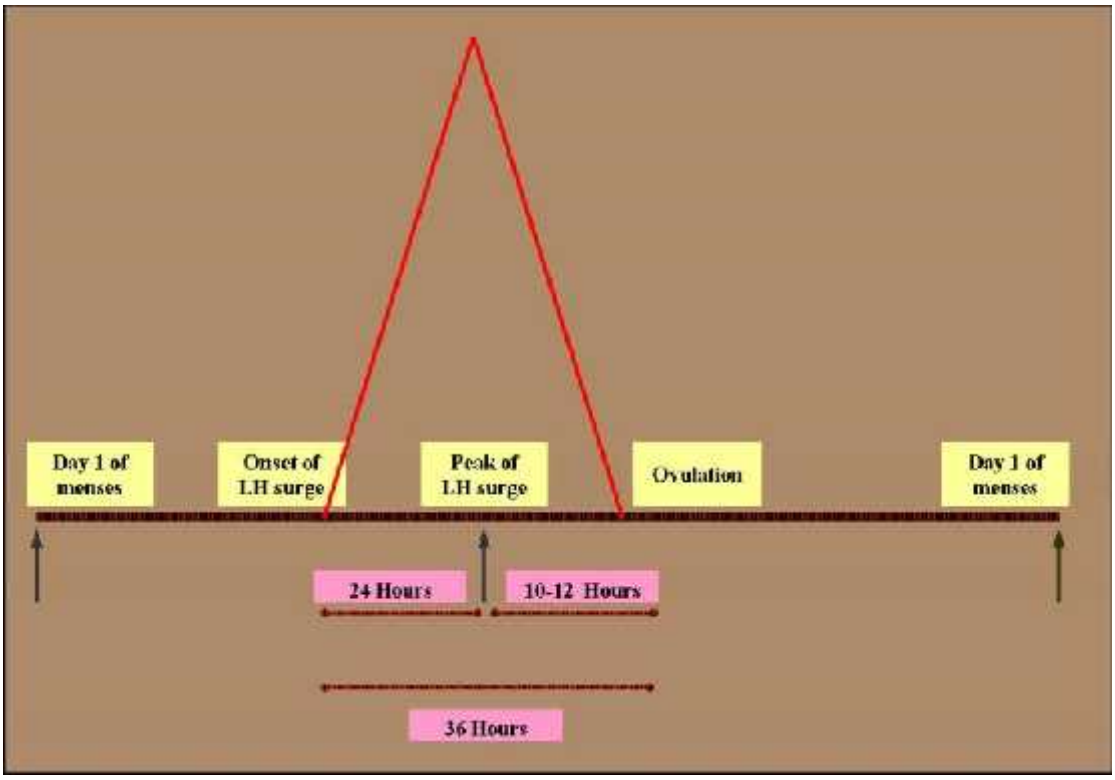
Η θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH), παράγεται από την υπόφυση και αρχίζει να αυξάνεται στο τέλος του προηγούμενου κύκλου, περίπου 4 ημέρες πριν την εμμηνορρυσία, φτάνει στη μέγιστη συγκέντρωση στην αρχή της ωοθυλακικής φάσης, τη στιγμή που γίνεται η επιλογή του επικρατούντος ωοθυλακίου, και στη συνέχεια πέφτει αργά (ημέρες 5-13) για να φτάσει στο ναδίρ αμέσως πριν την αιχμή της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) που σηματοδοτεί την ωορρηξία [138]. Επίσης, μία παροδική αύξηση της FSH, αντίστοιχη αλλά μικρότερη από την αιχμή της LH παρατηρείται αμέσως πριν την ωορρηξία [34]. Η μειωμένη παραγωγή στεροειδών του φύλου από το ωχρό σωμάτιο προς το τέλος της ωχρινικής φάσης και τα χαμηλά επίπεδα ανασταλτίνης Α σε συνδυασμό με μία αύξηση του ρυθμού έκκρισης της γοναδοεκλυτίνης (GnRH) από τον υποθάλαμο (δευτεροπαθώς, λόγω μείωσης των επιπέδων οιστρογόνων και προγεστερόνης), επιτρέπουν αυτή την αύξηση της FSH, ενώ αντίθετα η αύξηση των οιστρογόνων και της ανασταλτίνης Β στην αρχή της ωοθυλακικής φάσης μειώνουν τα επίπεδα της FSH μέσω αρνητικής παλλίνδρομης ρύθμισης [140]. Η αύξηση της προγεστερόνης και της ακτιβίνης αμέσως πριν την ωορρηξία φαίνεται να πυροδοτούν τη σύντομη αιχμή της FSH [34]. Η FSH είναι σημαντική για την «στρατολόγηση» μίας ομάδας ωοθυλακίων (θυλακιογένεση) από κάθε ωοθήκη (ημέρες 1-4 του κύκλου), ενώ η πτώση στη συγκέντρωσή της δημιουργεί το κατάλληλο περιβάλλον ώστε ένα από αυτά τα ωοθυλάκια να επιλεγεί

(ημέρες 5-7) για να γίνει τελικά το επικρατόν (ημέρα 8) που θα υποστεί ωορρηξία σε αυτό τον κύκλο [140]. Υποδοχείς της FSH βρίσκονται στα κοκκιώδη κύτταρα των ωοθυλακίων [34].

Η LH, που επίσης παράγεται από την υπόφυση, είναι σε χαμηλά επίπεδα στην αρχή της ωοθυλακικής φάσης, αρχίζει να αυξάνεται μετά το μέσον της και παρουσιάζει μία αιχμή προς το τέλος της ωοθυλακικής φάσης και πριν την ωορρηξία, διάρκειας 48-54 ωρών, με τη μέγιστη συγκέντρωση να παρατηρείται περίπου τη 14^{η} μέρα του κύκλου [138]. Αυτή η αιχμή της LH είναι αποτέλεσμα θετικής παλλίνδρομης ρύθμισης από τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης, που παράγονται από το προ-ωορρηκτικό ωοθυλάκιο, σε συνδυασμό με τον αυξημένο ρυθμό έκκρισης της GnRH [34]. Η ωορρηξία λαμβάνει χώρα περίπου 38 ώρες από την αρχή του παλλιρροϊκού κύματος της LH (10-12 ώρες μετά την κορύφωση) και 24-36 ώρες μετά την αιχμή της συγκέντρωσης των οιστρογόνων [138, 140]. Η αιχμή της LH είναι σημαντική για την πρόκληση της ωορρηξίας, και στη συνέχεια τη μετατροπή των κοκκιωδών κυττάρων και των κυττάρων της θήκης σε ωχρινικά κύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των στεροειδών ορμονών του φύλου κατά την ωχρινική φάση [140]. Λόγω αυτής της σχέσης της LH με την ωορρηξία, η συγκέντρωση των μεταβολιτών της στα ούρα σε συνδυασμό με αυτή της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης, έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της ωορρηξίας [138]. Στη συνέχεια, καθώς τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται, πεφτουν κάτω από ένα κρίσιμο επίπεδο και ασκούν πλέον αρνητική παλλίνδρομη ρύθμιση στην έκκριση των γοναδοτροπινών, σε συνδυασμό με τις ανασταλτίνες και τα αυξημένα επίπεδα της προγεστερόνης [34, 142]. Έτσι τα επίπεδα της LH κατά την ωχρινική φάση παραμένουν χαμηλά [34]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η LH παράγεται από την υπόφυση κατά κύματα και οι μεταβολές στη συγκέντρωσή της οφείλονται εν μέρει στις αλλαγές στη συχνότητα της

παλμικής της έκκρισης [138]. Η LH ασκεί τη δράση της μέσω σύνδεσης με υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται τόσο στα κοκκιώδη κύτταρα, όσο και στα κύτταρα της θήκης και σε αυτά του ωχρού σωματίου [34].

Στην εικόνα 5 φαίνεται η αιχμή της LH [140].



Εικόνα 5 [140]:Η έναρξη της αιχμής της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) συνήθως προηγείται της ωορρηξίας κατά 36 ώρες. Η κορύφωση της , από την άλλη, συνήθως παρατηρείται 10-12 ώρες προ της ωορρηξίας.

Κατά την ωοθυλακική φάση τα επίπεδα των οιστρογόνων αρχίζουν να αυξάνονται μετά την θυλακιογένεση, παράλληλα με τη αύξηση του μεγέθους και του αριθμού των κυττάρων των ωοθυλακίων, και η παραγωγή τους επιταχύνεται μετά την επιλογή του επικρατούντος ωοθηλακίου, για τη σύνθεσή τους δε απαιτείται συνεργασία δύο τύπων κυττάρων, των κοκκιωδών και των κυττάρων της θήκης, καθώς και των δύο γοναδοτροπινών (FSH και LH) [34, 140]. Προς το τέλος της ωοθυλακικής φάσης και αμέσως πριν την αιχμή της LH τα επίπεδα των οιστρογόνων πέφτουν δραματικά,

γεγονός που ίσως οφείλεται στην προς τα κάτω ρύθμιση (downregulation) των LH υποδοχέων ή σε αναστολή της σύνθεσης των οιστρογόνων από την προγεστερόνη [140].Μετά την ωορρηξία, αυξάνονται εκ νέου έως το μέσον της ωχρινικής φάσης (7-9 μέρες μετά την ωορρηξία), όπου φτάνουν στη μέγιστη συγκέντρωσή τους, και στη συνέχεια μειώνονται, καθώς το ωχρό σωμάτιο υποστρέφει (ωχρινόλυση) [138, 140]. Κατά την ωχρινική φάση τα οιστρογόνα παράγονται από τα κύτταρα του ωχρού σωματίου (τα ωχρινικά κύτταρα της θήκης σε συνεργασία με τα κοκκιώδη) [34]. Συνεπώς, τα επίπεδα των οιστρογόνων παρουσιάζουν δύο αιχμές κατά τη διάρκεια του κύκλου, την πρώτη στο μέσο της ωοθυλακικής φάσης και μία δεύτερη, μεγαλύτερη, στο μέσο της ωχρινικής.

Οι δύο κύριες προγεστίνες είναι η προγεστερόνη και η 17-α υδρόξυπρογεστερόνη, με την προγεστερόνη να παίζει το σημαντικότερο ρόλο [34]. Τα επίπεδα των προγεστινών αρχίζουν να αυξάνονται προς το τέλος της ωοθυλακικής φάσης, περίπου δύο μέρες πριν την ωορρηξία, κάτω από την επίδραση της LH, και αυτή η αύξηση συμμετέχει στην πυροδότηση της αιχμής της FSH, όπως ήδη αναφέρθηκε [138]. Η συγκέντρωση των προγεστινών κορυφώνεται περίπου 6 μέρες μετά την ωορρηξία, καθώς αυτές αποτελούν το κύριο προϊόν του ωχρού σωματίου, και στη συνέχεια μειώνονται, για να φτάσουν στα χαμηλότερα επίπεδά τους πριν την νέα εμμηνορρυσία [138].

Στη ρύθμιση της έκκρισης της FSH σημαντικό ρόλο παίζουν, όπως αναφέρθηκε, οι ανασταλτίνες, οι οποίες ασκούν αρνητική παλλίνδρομη ρύθμιση. Οι ανασταλτίνες είναι πεπτίδια που παράγονται από τα κύτταρα του ωοθυλακίου, του ωχρού σωματίου και από άλλους ιστούς, η δε παραγωγή τους διεγείρεται από την FSH, την LH και τα οιστρογόνα [34]. Η ανασταλτίνη Β παράγεται από τα κοκκιώδη κύτταρα και επικρατεί κατά την ωοθυλακική φάση, ενώ η ανασταλτίνη Α παράγεται από το ωχρό

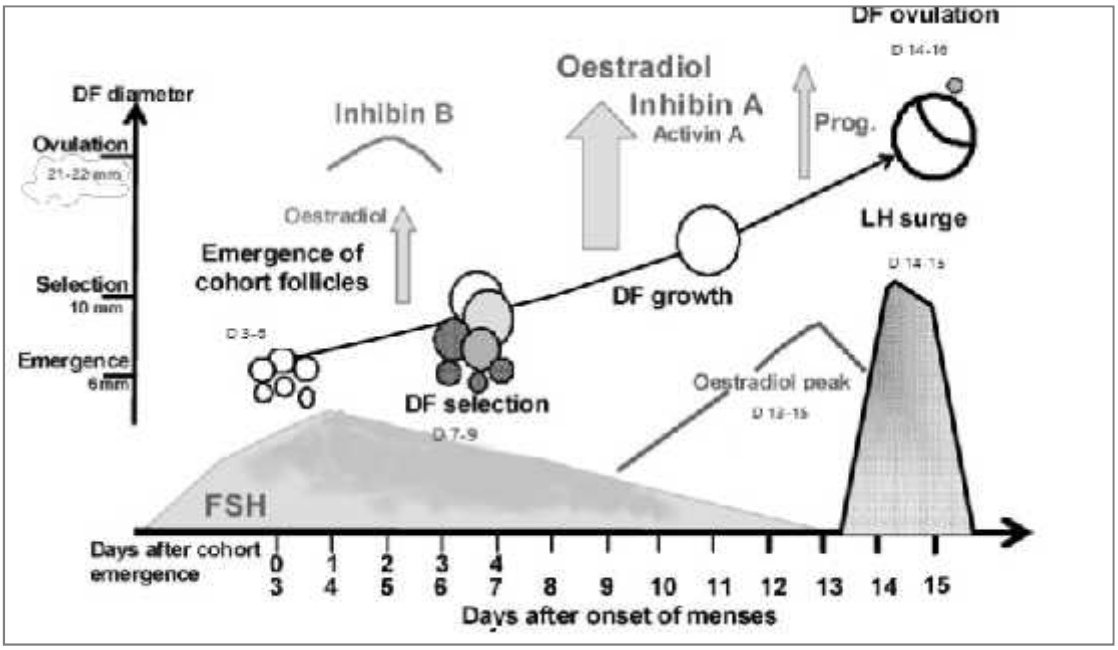
σωμάτιο και είναι η κύρια ανασταλτίνη της ωχρινικής φάσης [140, 142].Αντίθετη δράση έχει μία άλλη κατηγορία πεπτιδίων, οι ενεργοποιητίνες, οι οποίες επίσης παράγονται από τα κύτταρα του ωοθυλακίου [34, 142]. Τέλος, στις ωοθήκες παράγονται και ανδρογόνα (τεστοστερόνη, διϋδροτεστοστερόνη και ανδροστενεδιόνη) [34].

Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται συγκριτικά οι ρυθμοί παραγωγής των στεροειδών του φύλου στις δύο φάσεις του κύκλου [140].

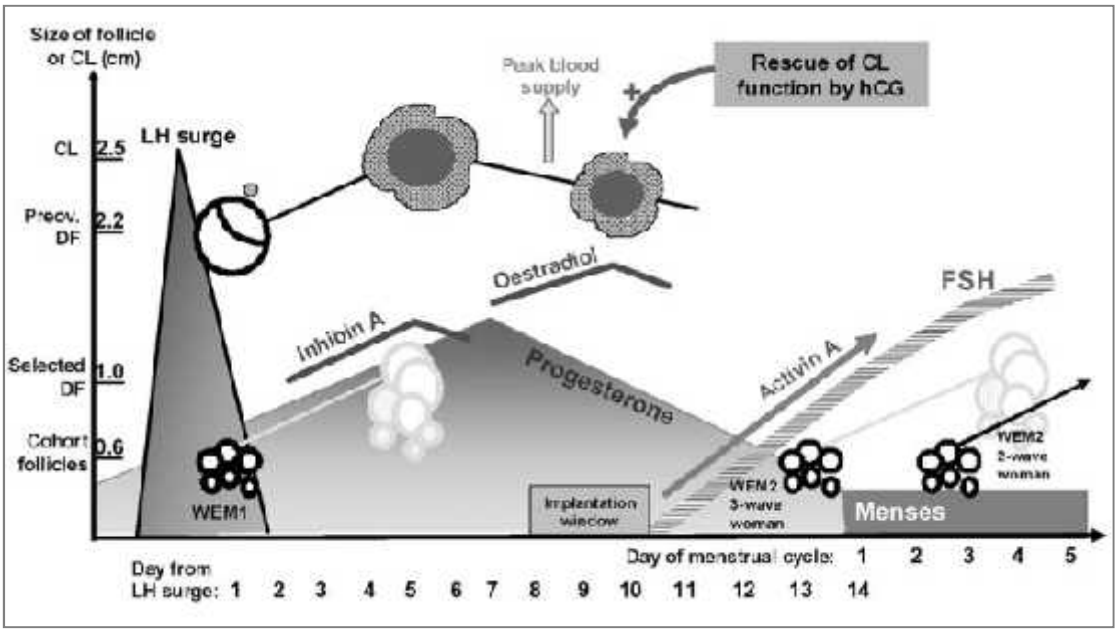
Επίσης στις εικόνες 6 και 7 παρουσιάζεται μια σύνοψη των ανωτέρω μεταβολών στις συγκεντρώσεις των ορμονών κατά τη διάρκεια του κύκλου [138].

	Ημερίσιος ρυθμός παραγωγής		
Στεροειδή του φύλου (σε mg ή μg ανά 24ωρο)	Πρώιμη Ωοθυλακική φάση	Προ της ωορρηξίας	Μέσο-ωχρινική φάση
Προγεστερόνη (mg)	1	4	25
17α-Υδροξυπρογεστερόνη (mg)	0.5	4	4
Δεϋδροεπιανδροστερόνη (mg)	7	7	7
Ανδροστενεδιόνη (mg)	2.6	4.7	3.4
Τεστοστερόνη (μg)	144	171	126
Οιστρόνη (μg)	50	350	250
Οιστραδιόλη (μg)	36	380	250

Πίνακας 5 [140]: ημερίσιος ρυθμός παραγωγής των στεροειδών ορμονών του φύλου κατά τη διάρκεια του κύκλου.



Εικόνα 6 [138]: Παράσταση των μεταβολών στις συγκεντρώσεις των γοναδοτροπινών, των στεροειδών του φύλου και των ανασταλτινών κατά την ωοθυλακική φάση του κύκλου.
Prog= προγεστερόνη, DF= επικρατόν ωοθυλάκιο, FSH= ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, LH= ωχρινοτρόπος ορμόνη, D= ημέρα



Εικόνα 7 [138]: Σχηματική αναπαράταση των ορμονικών μεταβολών κατά την ωχρινική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου. CL= ωχρό σωμάτιο, DF= επικρατόν ωοθυλάκιο, FSH= ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, LH= ωχρινοτρόπος ορμόνη, hCG= ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη.

3.4.2. Η επίδραση του εμμηνορυσιακού κύκλου στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες νηστείας.

Τα ενδογενή οιστρογόνα φαίνεται να προκαλούν αύξηση της σύνθεσης VLDL, μείωση της συγκέντρωσης της LDL και αύξηση της HDL. Τα ανωτέρω επιτυγχάνονται μέσω ενεργοποίησης της σύνθεσης των LDL-R, των ABCA1 και apoA-I και μείωση της έκφρασης των SR-BI [143].Τα οιστρογόνα επίσης, πιθανόν να μειώνουν τη δραστικότητα της LpL [144]. Παρόλο που αυτές οι αλλαγές τείνουν να αυξήσουν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα οιστρογόνα φαίνεται να οδηγούν κυρίως σε αύξηση των ελαφρών VLDL (light VLDL), οι οποίες δεν είναι αθηρογόνες [143].

Από μελέτες με εξωγενώς χορηγούμενα προγεσταγόνα, όπως ήδη αναφέρθηκε, γνωρίζουμε πως αυτά έχουν αντίθετες των οιστρογόνων επιδράσεις στα λιπίδια.

Θα περιμέναμε λοιπόν μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης, αύξηση της HDL και ίσως μία αύξηση των VLDL και των τριγλυκεριδίων στο δεύτερο μισό του κύκλου, αν και η ταυτόχρονη αύξηση των κυκλοφορούντων προγεσταγόνων θα μπορούσε να αντισταθμίσει τις επιδράσεις των οιστρογόνων.

Οι Oliver και Boyd ήταν οι πρώτοι που μελέτησαν τη μεταβολή των λιπιδίων κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου το 1953 και παρατήρησαν μία παροδική πτώση κατά 15% της ολικής χοληστερόλης κατά την ωορρηξία [145]. Από τότε πολυάριθμες μελέτες που συγκρίνουν τα λιπίδια νηστείας στις δύο φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου έχουν πραγματοποιηθεί, τα αποτελέσματα όμως είναι αντικρουόμενα. Υπάρχει, ωστόσο, ετερογένεια μεταξύ των μελετών ως προς τη μέθοδο προσδιορισμού της φάσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Αρκετές μελέτες στηρίχθηκαν σε κατά προσέγγιση προσδιορισμό της φάσης του κύκλου με βάση την εμμηνορρυσία ή την παρακολούθηση της θερμοκρασίας του σώματος, ενώ άλλες σε μέτρηση των κυκλοφορούντων ορμονών- της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) ή/και της

θυλακιοτρόπου (FSH), της οιστραδιόλης ή/και της προγεστερόνης, προσφέροντας μεγαλύτερη ακρίβεια στις εκτιμήσεις. Ο αριθμός των δειγμάτων αίματος που αναλύθηκαν στις μελέτες αυτές και ο χρόνος λήψης τους κατά τη διάρκεια του κύκλου παρουσιάζει επίσης ετερογένεια. Διαφορές υπήρχαν τέλος και ως προς τον αριθμό των γυναικών που μελετήθηκαν, κατά συνέπεια το πολύ μικρό μεγεθος δείγματος σε κάποιες από αυτές τις μελέτες είναι πιθανό να ευθύνεται για τη μειωμένη ισχύ και την αδυναμία κατάδειξης στατιστικά σημαντικών διαφορών και όχι η απουσία διαφοράς.

Στον πίνακα 6 παρουσιάζεται ένα σύνολο μελετών και τα αποτελέσματά τους, σχετικά με τα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες σε κατάσταση νηστείας.

Πρώτος Συγγραφέας, Έτος (Αριθμός παραπομπής)	**Μετρηθέντες Βιοδείκτες**	**Μέγεθος Δείγματος**	**Αριθμός μετρήσεων στη διάρκεια του κύκλου**	**Προσδιορισμός ημέρας του κύκλου/ ωορρηξίας**	**Κύρια Ευρήματα**
Vashishta,2017 [146]	TG,VLDL-C,TC , HDL-C,LDL-C	111	2(μία σε κάθε φάση τουκυκλου)	Μέρες από την εμμηνορρυσία και διάρκεια κύκλου	TC ↓L, LDL-C↓L, TG↔, HDL-C↔, VLDL-C↔ TC/HDL↓L, LDL/HDL↓L, TG/HDL↓L
Gupta,2015 [147]	VLDL-TG, VLDL-apoB100 (LpL, Hepatic lipase,FFA)	120	2(μία σε κάθε φάση τουκυκλου)	Μέρες από την εμμηνορρυσία και διάρκεια κύκλου	TC↑F, TG↑F, LDL-C↑F, VLDL-C↑F, HDL-C↑L TC/HDL-C↑F,LDL-C/HDL-C↑F, TG/HDL-C↑F
Mumford,2010 [143]	TG,VLDL-C,TC , HDL-C,LDL-C	259	8 ανά κύκλο, Δύο κύκλοι	Μέρες από την εμμηνορρυσία, OPK, LH, E_2 και P_4 ορού	TG↔, TC ↑ F, HDL-C ↑ mid cycle, LDL-C↑ F
Magkos,2006 [148]	TG,VLDL-C,TC , HDL-C,LDL-C	7	2(μία σε κάθε φάση του κυκλου)	Μέρες από την εμμηνορρυσία και μέτρηση ορμονών	VLDL-TG & VLDL-apoB100: Συγκέντρωση/ηπατική παραγωγή/χρόνος ζωής↔
Barnett,2004 [141]	TG,VLDL-C,TC , HDL-C,LDL-C	44	1 κύκλος- 2 μετρήσεις	Μέρες από την εμμηνορρυσία και OPK	TG↔ ,TC↔ ,VLDL-C↔ HDL-C↔, LDL-C↓L(6.2%), TC/HDL ↓L(5.1%), LDL/HDL↓(8.4%)
Elhadd,2003 [149]	TG,T C ,HDL-C, LDL-C apoA-I, apoB	20	3	Μέρες από την εμμηνορρυσία και διάρκεια κύκλου	↔
Pahwa,1998 [150]	TG,VLDL-C,TC , HDL-C,LDL-C	30	6(3 ανά κύκλο για 2 κύκλους)	Μέρες από την εμμηνορρυσία	TC↑F(8%), LDL-C↑F(14%), TG↑F VLDL-C↔, HDL-C↔
Haines,1997 [151]	TG,T C ,HDL-C, LDL-C	43(και 47 control)	2	Μέρες από την εμμηνορρυσία	↔
Larsen,1996 [152]	TC ,HDL-C, LDL-C	19	~18(2 ανά εβδομάδα για 9 εβδομάδες)	Μέρες από την εμμηνορρυσία	TC↓L(8%) ,HDL-C↑ peri Ov, LDL-C↓L(10%) HDL↓ late luteal vs Ov (8%)

Muesing,1996 [153]	HDL-C,LDL-C,TC, TG apoA-I, apoB	12	3 κύκλους-4 μετρήσεις ανά κύκλο	Μέρες από την ωορρηξία (LH ορού, P_4 για ωχρινική φάση) και εμμηνορρυσία	HDL-C↑ F , LDL-C↓L(4%) TC↔, TG↔, apoA-I↔, apoB↔ LDL/HDL↓L(6%), apoB/apoA-I↑F
Tonolo,1995 [154]	TG,TC , HDL-C,LDL-C	16	1 κύκλος: 2 μετρήσεις κατά την έμμηνο ρύση και μετά καθημερινά	Μέρες από την ωορρηξία (LH ορού) και εμμηνορρυσία	TG↔ ,TC ↓L(9.3%) ,HDL-C↑ peri Ov΄H L(11.4%) , LDL-C↓L(12.5%)
Wall,1994 [155]	TG,TC , HDL-C,LDL-C	12	~20 (4 ανά εβδομάδα για 5 εβδομάδες)	Διακύμανση ορμονών (E_2, P_4 ορού) μεταξύ ωορρηξίας (LH ορού) και εμμηνορρυσίας	TG↔,TC ↑ F and Ov(9%), HDL-C↑ Ov-L(12%), LDL-C↑ F-Ov(11%)
Schijf,1993 [156]	TG,TC ,HDL-C, LDL-C, apoA-I, apoB	54	2	Μέρες από την ωορρηξία και μέτρηση ορμονών	T G↔ , T C ↓L(6.4%) , LDL-C↓L(12%), HDL-C↔, ApoA-I↔, LDL/HDL↓L (12.5%), TC/HDL↓L(7.3%), apoB↓L(1.3%), apoB/apoA-I↔
Nduka, 1993 [157]	TG,TC ,HDL-C	41	1 κύκλος- 20 μετρήσεις	Μέτρηση ορμονών	TC↓L (5%), HDL-C ↑ L (11%), TG↔
De Leon,1992 [158]	TG,TC ,HDL-C	29	~21 για έναν κύκλο	Μέτρηση ορμονών και θερμοκρασίας σώματος	TG↓L (17%), TC ↓L (4%), HDL-C↔
Azogui,1992 [159]	TG,T C ,HDL-C, LDL-C apoA-I, apoB	18	1 κύκλος- 3 μετρήσεις	Μέρες από την εμμηνορρυσία	HDL-C ↔ (↑ pre Ov vs F 16%), apoA-I ↑ pre Ov-L (14-19%) TC↔,TG↔,LDL↔, VLDL↔
Lussier-Cacan,1991 [160]	TC, TG (εδωσαν και αντισυλληπτικα	18	4 ανά κύκλο σε 3 κύκλους	Μέτρηση ορμονών και θερμοκρασίας σώματος	TC↔, TG↔
Lebech,1989 [161]	TG,T C ,HDL-C, LDL-C	37	1 κύκλος- 3 μετρήσεις	Μέρες από την εμμηνορρυσία και μέτρηση ορμονών	↔
Jones,1988 [162]	TG,TC ,HDL-C	31	2 μετρήσεις ανά κύκλο για 3 κύκλους	Μέρες από την εμμηνορρυσία και θερμοκρασία σώματος	TC↓L(6%), TG↔ HDL-C↔
Woods,1987 [163]	TG,VLDL-C,TC , HDL-C,LDL	15	1 κύκλος- 3 μετρήσεις	Μέρες από την εμμηνορρυσία, ΟΡΚ και P_4 ορού	↔
AhumadaHemer,1985 [164]	TG,T C ,HDL-C, LDL-C, VLDL-C	114	1 κύκλος- 1 μέτρηση (5 ομάδες)	Μέρες από την εμμηνορρυσία και μέτρηση ορμονών	TG↔ , TC ↑F, HDL-C↔ , LDL-C↓L, VLDL ↑L,
Mattsson,1984 [165]	TG,TC ,HDL-C, LDL-C	22	1 κύκλος- 4μετρήσεις	Μέρες από την ωορρηξία, μέτρηση ορμονών και βασικής θερμοκρασίας σώματος	TG↑ Ov, TC↔, VLDL-C↔, HDL-C↑ L(11%),LDL-C↓ L(10%), LDL-C/HDL-C ↓L (18%), TC/HDL↓L (12%)
Basdevant., 1981 [166]	TG,TC ,HDL-C	8	3 μετρήσεις ανά κύκλο για 18 κύκλους	Μέτρηση ορμονών (E_2 και P_4 ορού)	↔
Kim,1979 [167]	TG,TC ,HDL-C, LDL-C, LDL-apoB, apoA-I	14	3 κύκλοι-μετρήσεις ανά 3-5 ημέρες	Μέρες από την εμμηνορρυσία και θερμοκρασία σώματος	TG↔, TC ↓L(10%), HDL-C ↔, apoA-I↔ LDL-C↔, LDL-apoB↓L
Barclay,1965 [168]	TG,VLDL-C,TC , HDL-C,LDL-C	11	12 μετρήσεις ανά βδομάδα για 3 κύκλους	Μέρες από την εμμηνορρυσία	HDL-C↔ (HDL-C2↑ peri Ov 49%)

Πίνακας 6: Συνοπτική παρουσίαση μελετών σύγκρισης των λιπιδίων νηστείας στις δύο φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου.
VLDL: λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας, HDL-C: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, TG: τριγλυκερίδια, LDL-C: λιποπρωτεΐνη χαμηλης πυκνότητας, Apo: απολιποπρωτεΐνη,
F: ωοθηλακική φάση του κύκλου, L: ωχρινική φάση, FFA: ελεύθερα λιπαρά οξέα,
LpL: λιποπρωτεϊνική λιπάση, LH: ωχρινοτρόπος ορμόνη, FSH: θυλακιοτρόπος ορμόνη,
E_2: οιστραδιόλη, P_2: προγεστερόνη, OPK: δοκιμασία πρόβλεψης ωορρηξιας,
OV: ωορρηξία. Σύμβολα που υποδηλώνουν σχετικές διαφορές: ↑ για στατιστικά σημαντική αύξηση($p<0.005$), ↓ για στατιστικά σημαντική μείωση ($p<0.005$), και ↔ για απουσία στατιστικά σημαντικής αλλαγής.

Πολλές μελέτες αναφέρουν χαμηλότερα επίπεδα LDL-C στην ωχρινική φάση σε σύγκριση με την ωοθυλακική [141, 143, 146, 147, 150, 152-156, 164, 165, 167, 169] ενώ άλλες δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές [149, 151, 159, 161, 163, 166, 168].

Ωστόσο, στην πλειοψηφία τους οι μελέτες που δεν ανέδειξαν διαφορά στην LDL-C δεν περιελάμβαναν τη μέτρηση ορμονών για τον ακριβή προσδιορισμό της φάσης του κύκλου [149, 151, 159, 168] ή στηρίχθηκαν σε μετρήσεις πολύ κοντά στην έμμηνο ρύση [163], πριν την αιχμή της LDL-C που σύμφωνα με άλλες μελέτες παρατηρείται προς το τέλος της ωοθηλακικής φάσης [139, 169].

Αντίθετα στις μελέτες που σχεδιάστηκαν για να ταυτοποιήσουν τις διαφορετικές φάσεις του κύκλου με βάση την αιχμή της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και κατά συνέπεια με ακρίβεια προσδιορισμό της ωορρηξίας, με συνοδό μέτρηση της οιστραδιόλης ή/και της προγεστερόνης, παρατηρήθηκε μία αύξηση της LDL-C στην ωοθηλακική φάση πριν την ωορρηξία και μείωση αυτής στην ωχρινική φάση [143, 153-156, 164, 165, 169]. Συλλογικά, αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η LDL-C αλλάζει περίπου 4% -12.5% σε ολόκληρο τον κύκλο [169].

Οι αλλαγές στην ολική χοληστερόλη φαίνεται να ακολουθούν ένα πρότυπο παρόμοιο με αυτό της LDL-C, φτάνοντας στα μέγιστα επίπεδα στο μέσον της ωοθυλακικής

φάσης, για να μειωθούν στη συνέχεια περί την ωορρηξία και να παραμείνουν χαμηλά κατά την ωχρινική φάση [169]. Οι μεταβολές στη συνολική χοληστερόλη σε ολόκληρο τον κύκλο κυμαίνονταν μεταξύ 4% και 10%, με την αναφερόμενη μέση ενδοατομική (indraindividual) μεταβλητότητα να κυμαίνεται από 8% έως 19% [139].

Όσον αφορά την HDL-C, αρκετές μελέτες παρατήρησαν απουσία σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στις φάσεις του κύκλου. Ωστόσο, κάποιες μελέτες κατέδειξαν μία άνοδο στη συγκέντρωση της HDL-C προς το τέλος της ωοθηλακικής φάσης, κορύφωση αυτής πέρι την ωορρηξία και πτώση στη συνέχεια κατά την ωχρινική φάση [143, 154, 155].΄Οπως είναι αναμενόμενο τέτοιες μεταβολές είναι δυνατόν να παρατηρηθούν μόνο σε μελέτες που περιλαμβάνουν συχνή λήψη δειγμάτων αίματος κατά τη διάρκεια του κύκλου. Τελικά, από τα μέχρι τώρα δεδομένα η συγκέντρωση της HDL-C φαίνεται να παρουσιάζει μια αύξηση της τάξης του 11% στην περί την ωορρηξία περίοδο και μία αντίστοιχη μείωση στη συνέχεια κατά την ωχρινική φάση του κύκλου [169]. Ένας μικρός αριθμός μελετών που περιελάμβανε μετρήσεις ορμονών έδειξε επίσης μία θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των οιστρογόνων και σε αυτά της HDL-C, αν και αυτό το εύρημα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό σε όλες τις μελέτες [143, 155, 170-172].

Όσο αφορά τα τριγλυκερίδια νηστείας, σχεδόν όλες οι μελέτες συμφωνούν πως δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις τους μεταξύ ωοθηλακικής και ωχρινικής φάσης, όπως φαίνεται και στον πίνακα 6. Οι Magkos et al, πιο συγκεκριμένα μελέτησαν όχι μόνο τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων νηστείας, αλλά και την κινητική των VLDL-TG και VLDL apoB-100, συμπεριλαμβανομένων των συγκεντρώσεων των LpL και HL, και επιβεβαίωσαν την απουσία διαφοράς κατά τη διάρκεια του κύκλου [148].

3.4.3. Η επίδραση του εμμηνορρυσιακού κύκλου στη μεταγευματική λιπαιμία.

Ενώ όσο αφορά την επίδραση του κύκλου στα λιπίδια νηστείας υπάρχουν αρκετές μελέτες, εστώ και αν υπάρχει ασυμφωνία στα αποτελέσματά τους, λίγα στοιχεία έχουμε σχετικά με την επίδραση αυτού στα μεταγευματικά λιπίδια.

Οι Gill et al, μελέτησαν τη μεταγευματική λιπαιμία σε 11 υγιείς γυναίκες μετά την κατανάλωση πρότυπου γεύματος στις δύο φάσεις του κύκλου και παρατήρησαν μία οριακά σημαντική μείωση των μεταγευματικών τριγλυκεριδίων τους κατά την ωχρινική φάση (p=0.05) [173]. Αντίθετα, μία προγενέστερη μελέτη δεν είχε αναδείξει σημαντική διαφορά στα τριγλυκερίδια τόσο τα νηστείας όσο και τα μεταγεματικά ανάμεσα στις δύο φάσεις του κύκλου [174]. Οι Bell et al, από την άλλη, συνέκριναν την μεταγευματική αύξηση των τριγλυκεριδίων κατά την έμμηνο ρύση και πριν την ωορρηξία και επίσης δεν παρατήρησαν σημαντική διαφορά, παρά την ύπαρξη διαφοράς στα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων [175].

4. ΣΥΧΡΟΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ.

4.1.Μέτρηση τριγλυκεριδίων νηστείας ή μη;

Τα μεταγευματικά TG, όπως φάνηκε από τα ανωτέρω, όχι μόνο δεν υπολείπονται των TG νηστείας στην πρόβλεψη του ΚΑ κινδύνου, αλλά πιθανόν να υπερέχουν αυτών. Από την άλλη, η μέτρηση των TG χωρίς να έχει προηγηθεί νηστεία είναι πρακτικά πιο εύκολη και επιτρέπει την καλύτερη συμμόρφωση των εξεταζόμενων. Τέλος, φαίνεται πως η κατανάλωση ενός συνηθισμένου γεύματος σχετίζεται με μικρή αύξηση της τιμής των TG (κατά μέσο όρο 26mg/dl) και η αντίστοιχη υποεκτίμηση της LDL, όταν αυτή υπολογίζεται έμμεσα, είναι ισοδύναμη με αυτή που θα είχαμε αν παρά τη νηστεία ο εξεταζόμενος είχε καταναλώσει νερό πριν την αιμοληψία [69].

Έτσι, από το 2013 οι κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου Κολεγίου Καρδιολογίας (ACC/AHA) δεν απαιτούν τη νηστεία ως ρουτίνα για τη μέτρηση του λιπιδαιμικού προφίλ, παρά μόνο σε επικείμενη έναρξη αγωγής με στατίνες και σε εκείνους με τιμές non-HDL-C≥220mg/dl ή TG≥500mg/dl, καθώς γενετικές διαταραχές ή δευτεροπαθείς αιτίες μπορεί να ενέχονται στην πρόκληση δυσλιπιδαιμίας σε αυτούς τους ασθενείς [176]. Ομοίως, και στο Ηνωμένο Βασίλειο επικράτησε η τυχαία μέτρηση των λιπιδίων έναντι της νηστείας από το 2014 [139].

Οι πιο πρόσφατες οδηγίες των Αμερικάνων Ενδοκρινολόγων (AACE) από την άλλη, προτείνουν τη νηστεία, όταν όμως δεν υπάρχει πρακτικό πρόβλημα, πριν τη μέτρηση τον λιπιδίων [177].

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιολόγων (ESC/ECC), τα μεταγευματικά TG θεωρούνται ισάξια αυτών της νηστείας για την πρόβλεψη του ΚΑ κινδύνου, με εξαίρεση ίσως τους διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους παρατηρήθηκε μία υποεκτίμηση της LDL-C της τάξης του 0.6mmol/l. Επιπλέον, σε περίπτωση εύρεσης υψηλής τιμής TG μη νηστείας,

προτείνεται η μέτρηση των TG νηστείας για την ακριβή ταξινόμηση της υπερτριγλυκεριδαιμίας και τη μετέπειτα παρακολούθηση [178].

Η ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης επίσης, σε συνεργασία με την ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Κλινικής Χημείας και Εργαστηριακής Ιατρικής, συστήνει τη μέτρηση των λιπιδίων χωρίς να έχει προηγηθεί νηστεία για τους περισσότερους εξεταζόμενους [69]. Αντίθετα, η νηστεία κρίνεται σκόπιμη σε περίπτωση που βρεθεί τιμή μεταγευματικών TG>440mg/dl, σε ασθενείς με γνωστή υπερτριγλυκεριδαιμία, σε ασθενείς που αναρρώνουν απο υπερτριγλυκεριδαιμική παγκρεατίτιδα, πριν την έναρξη αγωγής που δύναται να προκαλέσει σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία ή σε περίπτωση που η νηστεία απαιτείται για άλλη συνοδό εξέταση, όπως είναι η μέτρηση της γλυκόζης.

4.2. Φυσιολογικές τιμές και επιδημιολογικά στοιχεία.

Οι τιμή των TG θεωρείται παθολογική όταν υπερβαίνει τα **150** mg/dl για τιμές νηστείας και τα **175-180** mg/dl για τυχαία μέτρηση [69, 95]. Ως προς τον ορισμό της σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας υπάρχουν διαφορές μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών, οι οποίες συνοψίζονται στον πίνακα 7 [4, 177-182].

Η τιμή της χοληστερόλης των υπολειμμάτων (remnant clolesterol), η οποία υπολογίζεται ως η TCHOL μείον την LDL και μείον την HDL, ισοδυναμεί με το άθροισμα των VLDL, IDL και των υπολειμμάτων CM μεταγευματικά και φυσιολογικά είναι μικρότερη από 35 mg/dl, σε κατάσταση νηστείας δε εκφράζει το άθροισμα των VLDLκαι IDL και φυσιολογικά είναι μικρότερη από 30mg/dl [69].

Παθολογικές τιμές TG νηστείας φαίνεται να παρουσιάζει το 30% των ενηλίκων στις Η.Π.Α. [183]. Σύμφωνα με αντίστοιχα δεδομένα από τον ελλαδικό χώρο, το 28% των ανδρών και το 13% των γυναικών έχουν παθολογική τιμή TG νηστείας(> 150 mg/dl)

[184]. Στη μελέτη EUROASPIRE III αναλύθηκαν δεδομένα από τους ιατρικούς φακέλους 13,935 ατόμων από 76 κέντρα σε 22 ευρωπαϊκές χώρες και φάνηκε ότι το 35% των ασθενών με ΣΝ είχαν αυξημένα TG (1.7mmol/l , 150mg/dl), ενώ η επίπτωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας αυξανόταν με την ηλικία και ήταν πιο συχνή στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες [185]. Επίσης, σύμφωνα με στοιχεία από την Copenhagen General Population Study, το 38% των ανδρών και το 20% των γυναικών έχουν παθολογικές τιμές μεταγευματικών TG (TG >180 mg/dl) [81]. Στη WHS από την άλλη, το 33.4% όλων των γυναικών που υποβλήθηκαν σε μέτρηση μεταγευματικών λιπιδίων είχαν τιμή TG≥ 171, ενώ αν λάβουμε υπόψιν μόνο τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το 29.7% αυτών είχαν υψηλή τιμή μεταγευματικών τριγλυκεριδίων (TG≥ 171) [79].

AACE [177]		**AHA[1] [4]**		**ES [180]**		**ESC/EAS [178]**		**NCEP ATP III [181]**		**NLA [182]**	
Κατηγορία	TG mmol/l (mg/dl)	Κατηγορία	TG mmol/l (mg/dl)	Κατηγορία	TG mmol/l (mg/dl)	Κατηγορία	TG mmol/l (mg/dl)	Κατηγορία	TG mmol/l	Κατηγορία	TG mmol/l (mg/dl)
		Ιδανικά	<1.1 (<100)								
Φυσιολ.	<1.7 (<150)	Φυσιολ.	<1.7 (<150)	Φυσιολ.	<1.7 (<150)	Επιθυμητά	<1.7 (<150)	Φυσιολ.	<1.7 (<150)	Φυσιολ.	<1.7 (<150)
Οριακά υψηλά	1.7-2.2 (150-199)	Οριακά Υψηλά	1.7-1.2 (150-199)	Ήπια	1.7-2.3 (150-199)			Οριακά Υψηλά	1.7-2.2 (150-199)	Οριακά Υψηλα	1.7-2.2 (150-199)
Υψηλά	2.2-5.6 (200-499)	Υψηλά	2.2-5.6 (200-499)	Μέτρια	2.3-11.2 (200-999)	Υψηλά	>1.7 (>150)	Υψηλά	2.2-5.6 (200-499)	Υψηλά	2.2-5.6 (200-499)
Πολύ υψηλά	≥5.6 (≥500)	Πολύ υψηλά	≥5.6 (≥500)	Σοβαρή	11.2-22.4 (1000-1999)			Πολύ Υψηλά	≥5.6 (≥500)	Πολύ Υψηλά (σοβαρή)	≥5.6 (≥500)
				Πολύ Σοβαρή	≥22.4 (≥2000)						

Πίνακας 7: Ορισμός υπερτριγλυκεριδαιμίας με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες.

AACE: Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων Αμερικής, AHA: Καρδιολογική Ένωση Αμερικής, ES: Ενδοκρινολογική Κοινότητα, ESC/EAS: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία / Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης, NCEP ATP III: Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης στη Χοληστερόλη Πλαίσιο Θεραπείας Ενηλίκων III, NLA: Εθνική Εταιρεία Λιπιδίων. TG: τριγλυκερίδια. [1]Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 για τη θεραπεία των δυσλιπιδαιμιών από την AHA [176], παραπέμπουν στις οδηγίες του 2011 όσο αφορά τη διάγνωση και θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας [4].

5. ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ- ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ΓΕΥΜΑΤΟΣ.

Η μεταγευματική αύξηση των TG εξαρτάται τόσο από τη σύσταση όσο και από το ποσό λίπους που περιέχεται στο καταναλωθέν γεύμα [4, 186]. Για το λόγο αυτό έχουν γίνει πολυάριθμες προσπάθειας κατασκευής μίας πρότυπης δοκιμασίας ανοχής λίπους για τον έλεγχο της μεταγευματικής λιπαιμίας, στα πρότυπα της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης που χρησιμοποιείαι για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη και προδιαβήτη [187]. Τα πρότυπα γεύματα που έχουν χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό ποικίλλουν μεταξύ τους ως προς τη σύσταση σε λίπος, πρωτεΐνες και υδατάνθρακες [62]. Έτσι, ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών ενός πρότυπου γεύματος που θα χρησιμοποιηθεί σε OFTT δεν είναι εύκολος. Το 2011, μία ομάδα ειδικών αξιοποιώντας τη διαθέσιμη βιβλιογραφία προσπάθησε να δώσει κάποιες κατευθύνσεις στο θέμα της δοκιμασιας ανοχής λίπους [95].

5.1. Ποσότητα και σύσταση του πρότυπου γεύματος.

Προτείνεται ένα πρότυπο γεύμα να περιέχει 70-80mg λίπους ως μίγμα κορεσμένων και ακόρεστων λιπαρών, καθώς αυτή φαίνεται να είναι η κατά μέσο όρο συγκέντρωση λίπους που οδηγεί στη μέγιστη αναπαραγώγιμη (standardized) μεταβολή της τιμής των TG τόσο στις 4 όσο και στις 6 ώρες μεταγευματικά, με βάση μία μετανάλυση 113 μελετών [95, 188]. Το ποσό αυτό είναι περίπου αντίστοιχο με την ημερίσια κατανάλωση σε λίπος, καθώς ένα συνηθισμένο γεύμα περιέχει κατά μέσο όρο 20-40g λίπους και ένα άτομο καταναλώνει συνήθως 3-4 γεύματα την ημέρα [189]. Ωστόσο, ένα συνηθισμένο γεύμα με την ανωτέρω περιεκτικότητα σε λίπος, φαίνεται να προκαλεί μικρή μόνο μεταβολή των λιπιδίων του ορού (+ 26mg/dl για τα TG, -8mg/dl για την TCOL, -8mg/dl για την LDL-C, +8mg/dl για την RLP-C και -8mg/dl για τη non-HDL-C) κατά μέσο όρο όπως έχει ήδη ειπωθεί, ενώ μετά από ένα

γεύμα φόρτισης με λίπος η μεταγευματική αύξηση των TG είναι μεγαλύτερη, της τάξης των 1-2 mmol/l (88.5-177.1 mg/dl) [13, 69]. Άρα το κατά πόσο η φόρτιση με λίπος είναι κατάλληλη για την εκτίμηση της μεταγευματικής απάντησης του οργανισμού και δεν υπερδιαγιγνώσκει τη διαταραχή αυτής μένει να εκτιμηθεί με περαιτέρω έρευνα.

Επιπλέον, προτείνεται το πρότυπο γεύμα να περιέχει επίσης 10g πρωτεΐνες και 25g υδατάνθρακες, προκειμένου να αναπαραχθεί η απάντηση του οργανισμού στη λήψη τροφής [95].

5.2. Διάρκεια της καμπύλης λιπιδίων.

Στην μετανάλυση από τους Mihas et al, φάνηκε ότι η συγκεντρωση των TG 4 ώρες και 6 ώρες μεταγευματικά ήταν αντιπροσωπευτική της μεταγευματικής λιπαιμίας [188]. Για τα περισσότερα άτομα επομένως μέτρηση του λιπιδαιμικού προφίλ έως και 4 ώρες μεταγευματικά φαίνεται να επαρκεί, όχι όμως και για τα άτομα με υπερτριγλυκαιριδαιμία, που η εξάωρη διάρκεια του OFTT φαίνεται πιο κατάλληλη [95, 190]. Για τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 ωστόσο, η διάρκεια των μετρήσεων θα ήταν σκόπιμο να επεκταθεί έως και 8 ώρες από την κατανάλωση του πρότυπου γεύματος, καθώς οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μια πιο καθυστερημένη κάθαρση των TRLs και των υπολειμμάτων τους [191].

Συνεπώς στην κλινική πράξη και για λόγους ευκολίας προτείνεται η αιμοληψία να γίνεται στο χρόνο 0, πριν δηλαδή την κατανάλωση του πρότυπου γεύματος, και 4 ώρες μετά, και όπου είναι δυνατόν να πραγματοποιείται και μία τρίτη αιμοληψία στις 6 ώρες. Αντίθετα, όταν η OFTT πραγματοποιείται για ερευνητικούς σκοπούς, όπως στην παρούσα μελέτη, προτιμάται η ωριαία αιμοληψία [95]. Επίσης, συστείνεται να έχει προηγηθεί νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών προ της έναρξης της OFTT [95].

5.3. Τι μετράμε και ποιες είναι οι φυσιολογικές τιμές;

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η μεταγευματική λιπαιμία είναι αποτέλεσμα των προερχόμενων τόσο από το έντερο όσο και από το ήπαρ TRLs. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μέτρηση των CM, των CM-TG, των VLDL, των IDL, της apoA-IV, των RLPs και των TG για την εκτίμηση της μεταγευματικής λιπαιμιας [95]. Η μέτρηση της apoB-48, επίσης είναι ένας καλός δείκτης των CM και των υπολειμμάτων τους, καθώς καθένα από αυτά τα σωματίδια φέρει ένα μόνο μόριο apoB-48 και επιτρέπει τη διάκριση των ηπατικών από τα εντερικής προέλευσης TRLs [13]. Τα επίπεδα TG πλάσματος πάντως, φαίνεται να αντικατοπτρίζουν αρκετά ικανοποιητικά τα επίπεδα των TRLs και των υπολειμμάτων τους, η μέτρησή τους δε γίνεται από τα περισσότερα εργαστήρια και επομένως είναι χρήσιμα για την εκτίμηση της μεταγευματικής λιπαιμίας [64].

Ο προσδιορισμός των φυσιολογικών τιμών λιπιδίων μετά από φόρτιση με λίπος είναι δύσκολος, εξαιτίας της ετερογένειας των πρότυπων γευμάτων και του χρόνου μέτρησης της μεταγευματικής λιπαιμίας που έχουν χρησιμοποιηθεί από τους διάφορους ερευνητές. Σύμφωνα με την Kolovou et al., τιμή μεταγευματικών TG μεγαλύτερη από **220mg/dl** (2.5mmol/l) σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή του OFTT θεωρείται παθολογική απόκριση [95].

5.4. Ποιοι πρέπει να υποβάλλονται σε OFTT;

Άτομα με τιμή TG νηστείας μικρότερη από 89mg/dl, έχουν μικρή πιθανότητα να εμφανίσουν διαταραχή της μεταγευματικής λιπαιμίας και επομένως να οφεληθούν αν υποβήθούν σε OFTT. Από την άλλη άτομα με τιμή TG νηστείας μεγαλύτερη από 180mg/dl είναι σχεδόν βέβαιο πως θα έχουν παθολογική τιμή και μεταγευματικών TG. Επομένως πιο χρήσιμη θα ήταν η δοκιμασία σε άτομα με TG νηστείας μεταξύ 89-180mg/dl [95].

6.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.

Αν και υπάρχουν διαφορές στον ορισμό της σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας, όπως φάνηκε στον πίνακα 8, οι οδηγίες συμφωνούν πως χρήζει άμεσης έναρξης υποτριγλυκεριδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής με σκοπό τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας. Όσο αφορά τη μέτρια προς ήπια υπερτριγλυκεριδαιμία, από την άλλη, πρωταρχικός στόχος της αγωγής παραμένει η LDL-C και δευτερευόντως η non-HDL-C και ως εκ τούτου συνίσταται αρχικά η χορήγηση στατίνης, συμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες [4, 177-182, 192]. Όπως ήδη όμως αναφέρθηκε, η αύξηση των TG πέραν του φυσιολογικού σχετίζεται με άυξηση του ΚΑ κινδύνου, συνεπώς πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια μείωσης των TG. Επιπλέον, σημαντική είναι η διερεύνηση των ασθενών για πιθανές διαταραχές που προκαλούν δευτεροπαθώς την αύξηση των TG, όπως φαίνεται και στον πίνακα 9 [4, 178, 193].

Μία σύνοψη των κατευθυντήριων οδηγιών [4, 177-182, 192] παρουσιάζεται στον πίνακα 8 (προσαρμογή από [193]).

Οδηγία	Κατηγορία	Σύσταση
AACE [177]	-Όλες	-Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση
	-Υπερτριγλυκεριδαιμία(1.7-5.6mmol/l [150-499mg/dl]) & χαμηλή HDL-C (<1mmol/l [40mg/dl])για τους άντρες, <1.3mmol/l [50mg/dl] για τις γυναίκες)	-Νιασίνη ή φιμπράτες σε συνδυασμό με στατίνη
	-Σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία(>5.6mmol/l [500mg/dl])	-Φιμπράτες ±2-4g ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου
AHA[1] [4]	-Όλες	-Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση
	-Υψηλά TG (2.2-5.6mmol/l [200-499mg/dl]), χαμηλή HDL-C(<1mmol/l [40mg/dl]) για τους άντρες, <1.3mmol/l [50mg/dl] για τις γυναίκες) ή και τα δύο	-Στατίνες ή φιμπράτες ως μονοθεραπεία ίσως να είναι οφέλιμες
	-Πολύ υψηλά TG(≥5.6mmol/l [≥500mg/dl])	-Εντατική υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση και υποτριγλυκεριδαιμική φαρμακευτική αγωγή
ES [180]	-Ήπια προς μέτρια υπερτριγλυκεριδαιμία (1.7-11.2mmol/l [150-999mg/dl])	-Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση αρχικά
	-Μέτρια προς σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία (2.3-22.4mmol/l [200-1999mg/dl])	-Νιασίνη, φιμπράτες ή ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με στατίνη
	-Σοβαρή ή πολύ σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία (>11.2mmol/l [>1000mg/dl])	-Μείωση διαιτητικής πρόσληψης λίπους -Φιμπράτες ως πρώτης γραμμής αγωγή
ESC/EAS [178]	-Όλες	-Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση αρχικά
	-TG>2.3mmol/l (>200mg/dl) και υψηλός ΚΑ κίνδυνος	-Στατίνη ως πρώτη επιλογή, προσθήκη φαινοφιμπράτης επί μη επίτευξης στόχου. Προσθήκη ω-3 λιπαρών οξέων ως τρίτο φάρμακο αν τα TG δεν ελέγχονται με το συνδυασμό στατίνης- φαινοφιμπράτης.
	-TG>10mmol/l (>800mg/dl)	- Δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος (10-15%), μειωμένες θερμίδες και αποφυγή αλκοόλ. Χορήγηση φαινοφιμπράτης ± 2-4g/ημέρα ω-3 λιπαρών οξέων ± νικοτινικό οξύ ± λομιταπίδη.
NCEP ATP III [181]	-Όλες	-Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση
	-Οριακά ηψηλά TG (1.7-2.2mmol/l [150-199mg/dl])	-LDL-C ως πρωτεύων στόχος θεραπείας
	-Υψηλά TG(2.2-5.6mmol/l [200-499mg/dl])	-Η LDL-C ως πρωτεύων στόχος θεραπείας και η non-HDL-C ως δευτερεύων στόχος -Στατίνη, φιμπράτες, νιασίνη ή μέτριες δόσεις στατίνης σε συνδυασμό με φιμπράτη ή νιασίνη
	-Πολύ υψηλά TG(≥5.6mmol/l [≥500mg/dl])	-Τα TG πρωταρχικός στόχος της θεραπείας με τις φιμπράτες ή τη νιασίνη ωα πρώτης γραμμής αγωγή
NLA [182]	-Όλες	-Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση
	-Υψηλά TG(2.3-5.6mmol/l [200-499mg/dl])	-Στατίνη ως πρώτης γραμμής αγωγή -Προσθήκη υποτριγλυκεριδαιμικού φαρμάκου, αν με τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης δεν επιτυγχάνεται ο στόχος της non-HDL-C.
	-Σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία(≥5.6mmol/ [≥500mg/dl])	-Δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος(<15%) -Υποτριγλυκεριδαιμική φαρμακευτική αγωγή (φιμπράτες, νιασίνη ή ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου) ή στατίνη ως πρώτης γραμμής αγωγή. Η στατίνη ίσως είναι καλή επιλογή για ασθενείς με TG 500-999mg/dl χωρίς ιστορικό παγκρεατίτιδας.
	-TG≥11.3mmol/l [≥1000mg/dl]	- Νιασίνη, φιμπράτες ή υψηλή δόση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου(2-4g/ημέρα) ως πρώτης γραμμής αγωγή

Πίνακας 8 [193]: Σύνοψη των κατευθυντήριων οδηγιών για τη θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας. AACE: Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων Αμερικής, AHA: Καρδιολογική Ένωση Αμερικής, ES: Ενδοκρινολογική Κοινότητα, ESC/EAS: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία / Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης, NCEP ATP III: Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης στη Χοληστερόλη Πλαίσιο Θεραπείας Ενηλίκων III, NLA: Εθνική Εταιρεία Λιπιδίων TG: τριγλυκερίδια,

[1]Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 για τη θεραπεία των δυσλιπιδαιμιών από την AHA [176], παραπέμπουν στις οδηγίες του 2011 όσο αφορά τη διάγνωση και θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας [4].

Πιθανές Αιτίες Υπερτριγλυκαιριδαιμίας
Γενετική Προδιάθεση ⁾ Ανεπάρκεια LpL ⁾ Ανεπάρκεια apoC-II ⁾ Ανεπάρκεια apoAV ⁾ Ανεπάρκεια GPIHBP1 ⁾ Σύνδρομο Marinesco-Sjögren ⁾ Νόσος Anderson ⁾ Οικογενής υπερτριγλυκαιριδαιμία (σε συνδυασμό με επίκτητους παράγοντες) Παχυσαρκία Τύπου 2 ή αρύθμιστος τύπου 1 Σακχαρώδης Διαβήτης Κατάχρηση αλκοόλ Δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες Νεφρική νόσος Υποθυρεοειδισμός Κύηση (φυσιολογικός διπλασιασμός των TG στο 3^{ο} τρίμηνο) Παραπρωτεϊναιμία Αυτοάνοση χυλομικροναιμία (αντισώματα κατά της LpL, ΣΕΛ) Φάρμακα ⁾ Κορτικοστεροειδή ⁾ Ταμοξιφένη ⁾ Οιστρογόνα (κυρίως από του στόματος) ⁾ Αντιυπερτασικά: β-αποκλειστές, θειαζίδες ⁾ Ισορετινοΐνη ⁾ Δεσμευτικές των χολικών οξέων ρητίνες ⁾ Κυκλοσπορίνη ⁾ Ιντερφερόνη-α ⁾ Sirolimus ⁾ Αντιρετροϊκή αγωγή (αναστολείς πρωτεάσης) ⁾ Ψυχόροπα φάρμακα: φαινοθειαζίδες, αντιψυχωσικά 2^{ης} γενιάς

Πίνακας 9 [4, 178]: Πιθανές αιτίες υπετριγλυκαιριδαιμάις που πρέπει να διερευνηθούν σε άτομα με ηψηλά τριγλυκερίδια.

Σ.Ε.Λ.: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος , LpL: Λιποπρωτεϊνική λιπάση.

6.1.Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις.

6.1.1.Δίαιτα.

Το προσλαμβανόμενο με τις τροφές λίπος φαίνεται να επηρεάζει κατά τρόπο δοσοεξαρτώμενο τη μεταγευματική λιπαιμία [67]. Η σύσταση του προσλαμβανόμενου λίπους επίσης φαίνεται να παίζει ρόλο. Ο Tholstup et al, παρατήρησαν ότι το μήκος της αλυσίδας των λιπαρών οξέων και ο βαθμός κορεσμού αυτών επηρεάζουν το βαθμό και τη διάρκεια της μεταγευματικής λιπαιμίας [194]. Τα μεσαίας αλύσου λιπαρά οξέα (MCFA), έχουν έναν σκελετό από 8-10 άτομα άνθρακα, περιέχονται σε

πολλά τρόφιμα, αλλά κύρια διατροφική πηγή τους αποτελούν το φοινικέλαιο και τα έλαια καρύδας [195]. Τα MCFA αφού απορροφηθούν από το έντερο, μεταφέρονται άμεσα στο ήπαρ με την πυλαία φλέβα, αντί να εισέλθουν στην κυκλοφορία ως συστατικό των CM. Στο ήπαρ καταβολίζονται ταχέως με β-οξείδωση και συνεισφέρουν στην επαγόμενη από την τροφή θερμογένεση [195]. Συμβάλλουν συνεπώς λιγότερο στη μεταγευματική αύξηση των λιπιδίων, σε σχέση με τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (≥12 άτομα άνθρακα) [196]. Σε μία άλλη μελέτη από τον Thomsen et al, η λήψη ελαιολάδου σχετιζόταν με μικρότερη αύξηση των TG και υψηλότερες τιμές HDL-C απ' οτι η λήψη βουτύρου [197].

Το ιχθυέλαιο από την άλλη, είναι πλούσιο σε μακράς αλύσου πολυακόρεστα ω-3 λιπαρά οξέα (PUFA), εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και δοκοσαπεντανοϊκό οξύ (DHA) και φαίνεται να μειώνει τις apoB-48 και apoB-100 TRLs, μειώνοντας τη σύνθεσή τους [198]. Η πρόσληψη ω-6 PUFA επίσης μειώνει τα επίπεδα των VLDL, μέσω αύξησης της λιπόλυσης και της ηπατικής τους πρόσληψης. Σε μία μελέτη η πρόσληψη ω-6 PUFA με υψηλή περιεκτικότητα σε παλμιτικό σχετίστηκε με μείωση της μεταγευματικής λιπαιμίας [199].

Η λήψη τροφών που περιέχουν φυτικές ίνες , όπως τα προϊόντα βρώμης και σίτου, επιβραδύνει την απορρόφηση των λιπιδίων στο έντερο και επιδρά θετικά στη μεταγευματική λιπαιμία [200]. Οι πολυφαινόλες που περιέχονται στις τροφές, όπως το τσάι, η σοκολάτα και το κόκκινο κρασί, έχουν ανάλογες επιδράσεις τόσο στα μεταγευματικά TG όσο και στα νηστείας, ενώ παρουσιάζουν αντιοξειδωτικές δράσεις και έχουν σχετιστεί με μείωση του ΚΑ κινδύνου [201]. Η διακυλογλυκερόλη (DAG) είναι συστατικό αρκετών ελαίων όπως το σογιέλαιο, το φοινικέλαιο, το ελαιόλαδο και το αραβοσιτέλαιο και επίσης έχει ευνοϊκή επίδραση στη μεταγευματική λιπαιμία [202-

204]. Η αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων τέλος επιδρά αρνητικά στο λιπιδαιμικό προφίλ [4, 205].

Συνεπώς, μία δίαιτα κοντά στα πρότυπα της μεσογειακής διατροφής, πλούσια σε φρέσκα, μη επεξεργασμένα φρούτα και λαχανικά σε συνδυασμό με αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών, μέτριες ποσότητες πρωτεϊνών και οφέλημων λιπαρών οξέων όπως είναι τα Ω-3 λιπαρά οξέα και αποφυγή trans και κορεσμένων λιπαρών, απλών υδατανθράκων και φρουκτόζης μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα των λιπιδίων τόσο της νηστείας όσο και των μεταγευματικών [4, 96].

6.1.2 Άσκηση.

Η άσκηση πριν την κατανάλωση ενός πλούσιου σε λίπος γευματος έχει φανεί πως μειώνει τη μεταγευματική λιπαιμία, η δε μείωση εξαρτάται από την ενέργεια που δαπανήθηκε στην άσκηση [206-209]. Πάντως μετά τη διακοπή της άσκησης, η μεταγευματική λιπαιμία αυξάνεται ταχέως, εντός 24 ωρών [210]. Τα άτομα που γυμνάζονται συστηματικά παρουσιάζουν τουλάχιστον 25% μικρότερη αύξηση των λιπιδίων μεταγευματικά από εκείνα που κάνουν καθιστική ζωή [207-209]. Πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν την επίδραση της άσκησης στη μεταγευματική απάντηση, αποτελούν η αύξηση της δράσης της LpL των μυών [211], η μείωση της δραστικότητας της ηπατικής λιπάσης [212], η μείωση της απελευθέρωσης TG [213], η αύξηση της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης από τους ιστούς στο ήπαρ [214] καθώς και η αύξηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης [215, 216]. Η άσκηση μάλιστα φαίνεται να έχει μεγαλύτερη επίδραση στη μεταγευματική λιπαιμία από τις αλλαγές στη διατροφή [217-219].

Τέλος, η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους φαίνεται να βοηθά στην αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας [4].

6.1.3.Φαρμακευτική αγωγή.

6.1.3.α. Οι φιμπράτες.

Αποτελέσματα αρκετών μελετών έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα αυτής της κατηγορίας φαρμάκων ως μονοθεραπεία στη μείωση των TG [220-223]. Σύμφωνα με μία μετανάλυση 53 μελετών, οι φιμπράτες φαίνεται να προκαλούν μείωση της τιμής των TG κατά 36%, και αύξηση της HDL-C κατά περίπου 10%, ενώ σε μία άλλη μετανάλυση παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα της non-HDL κατά 6-16% και της LDL-C κατά 8% [224, 225]. Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο ότι σε ασθενεις με σοβαρή υπερτριγυκεριδαιμία έχει παρατηρηθεί αύξηση της LDL-C μετά τη χορήγηση φιμπράτης [226, 227].

Οι φιμπράτες είναι αγωνιστές του ενεργοποιούμενου από τους πολλαπλασιαστές των υπεροξειδιοσωμάτων υποδοχέα α (PPAR-a), που δρα ως μεταγραφικός παράγοντας [228]. Οι φιμπράτες έχουν ευνοϊκή επίδραση σε αρκετές από τις διαταραχές που οδηγούν στην εμφάνιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Αναστέλλουν την καρβοξυλάση του ακετυλ-συνενζύμου Α, η οποία αποτελλεί το περιοριστικό ένζυμο στη σύνθεση των λιπαρών οξέων, κατά συνέπεια μειώνουν τη διαθεσιμότητα των FFA στο ήπαρ, ευννοούν την έκκριση κανονικών σε μέγεθος VLDL σωματιδίων, αυξάνουν τη δραστικότητα της LpL και βελτιώνουν την ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης από την περιφέρεια στο ήπαρ [229]. Καθώς οι φιμπράτες μειώνουν την έκκριση πλούσιων σε TG VLDL και αυξάνουν τον καταβολισμό των TRLs, οδηγούν σε αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων και σε μείωση της πυκνότητας αυτών, με συνέπεια τη μείωση της συγκέντρωσης των μικρών πυκνών LDL [193]. Σύμφωνα με μία μελέτη, η χορήγηση γεμφιμπροζίλης επίσης φάνηκε να οδηγεί σε αύξηση στον αριθμό και μείωση στο μέγεθος των HDL σωματιδίων, αλλαγές που σχετίστηκαν με ΚΑ όφελος [230].

Οι φιμπράτες φαίνεται επίσης να έχουν ευνοϊκή επίδραση στη μεταγευματική λιπαιμία, οι διαθέσιμες μελέτες ωστόσο είναι λίγες [67]. Ο Foger et al, έδειξαν πως η χορήγηση φαινοφιμπράτης σε 11 ασθενείς με τύπου IIB υπερλιποπρωτεϊναιμία μείωσε τα TG νηστείας κατά 41%, τα μεταγευματικά CM κατά 60% και αύξησε τη δραστικότητα της LpL κατά 34%, ενώ δεν είχε καμία επίδραση στην ηπατική λιπάση και τη CETP [231]. Σύμφωνα με τον Rosenson et al, η χορήγηση φαινοφιμπράτης σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία και μεταβολικό σύνδρομο περιόρισε τη μεταγευματική αύξηση των VLDL-C, LDL-C και των υπολειμμάτων των TRLs καθώς και την οξείδωση των λιπαρών οξέων, νηστείας και μεταγευματικών, ενώ μείωσε και τα επίπεδα των κυκλοφορούντων VCAM-1 και ICAM-1 [232]. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά, η φαινοφιμπράτη πιθανώς να βελτιώνει τη μεταγευματική οξείδωση των FFA και την φλεγμονώδη απόκριση.

Ευνοϊκά αποτελέσματα παρουσίασε και ο Evans et al, με τη χορήγηση κιπροφιμπράτης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 [233]. Η γεμφιμπροζίλη, από την άλλη, σε μία μελέτη μείωσε τα επίπεδα των TRLs κατά 30% με μία αντίστοιχη μείωση των TG νηστείας. Αυτές οι αλλαγές πιθανόν να είναι συνδυασμός μίας αύξησης της οξείδωσης των FFA στο ήπαρ με μία ταυτόχρονη αύξηση της δραστικότητας της LpL, ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης του PPAR-a υποδοχέα από τη γεμφιμπροζίλη [229]. Η χορήγηση βεζαφιμπράτης επίσης φάνηκε να μειώνει τη μεταγευματική αύξηση των TRLs και την προκαλούμενη από τη μεταγευματική λιπαιμία ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [234]. Άλλοι ερευνητές από την άλλη, προσπάθησαν να ρήξουν φως στους μηχανισμούς με τους οποίους οι φιμπράτες επιδρούν στη μεταγευματική λιπαιμία, με τη χορήγηση βεζαφιμπράτης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και με μεταβολικό σύνδρομο [235-237]. Άλλες μελέτες τέλος, έδειξαν ότι τόσο η

γεμφιμπροζίλη όσο και η φαινοφιμπράτη μειώνουν τη μεταγευματική λιπαιμία [238-241].

Παρά την ευνοϊκή επίδραση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων στο λιπιδαιμικό προφίλ, τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με την επίδραση των φιμπρατών στον ΚΑ κίνδυνο είναι αντικρουόμενα. Η χορήγηση γεμφιμπροζίλης φάνηκε να σχετίζεται με μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων [220, 221, 242]. Ωστόσο, στη μελέτη πρόληψης εμφράγματος με τη χρήση βεζαφιβράτης (BIP study) και στη μελέτη χορήγησης φαινοφιμπράτης για τη μείωση των συμβαμάτων σε ασθενείς με διαβήτη (FIELD study), δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία του Ο.Ε.Μ. και του αιφνιδίου θανάτου, ούτε στα στεφανιαία επεισόδια με τη χορήγηση φιμπράτης [222, 223]. Ωστόσο και στις δύο αυτές μελέτες παρατηρήθηκε μία σηματικά υψηλότερη συχνότητα λήψης στατινών στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με την ομάδα της φιμπράτης, γεγονός που μπορεί να λειτούργησε ως συγχυτικός παράγοντας. Επίσης στη μελέτη BIP υπήρξαν ευνοϊκά αποτελέσματα όσο αφορά τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο (31% μείωση των Ο.Ε.Μ.) και αυτά με TG>200mg/dl (στατιστικά σημαντική μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου), παρόλο που στο σύνολο του εξεταζόμενου πληθυσμού δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Αντίθετα, μία άλλη μελέτη που εκτίμησε τη χορήγηση βεζαφιβράτης έδωσε θετικά αποτελέσματα [243].

Στη μελέτη για τον έλεγχο του ΚΑ κινδύνου στο Διαβήτη (ACCORD study), αν και υπήρξε μία θετική τάση, ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με σιμβαστατίνη δεν φάνηκε να υπερτερεί της μονοθεραπείας με στατίνη όσο αφορά τα μείζονα ΚΑ συμβάματα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Ωστόσο στην υποομάδα των συμμετοχόντων με συνδυασμό υπερτρτιγλυκεριδαιμίας (TG≥204mg/dl) και χαμηλής HDL (HDL<34mg/dl) φάνηκε όφελος από τη συνδυαστική θεραπεία [244].

Στοιχεία από μία μετανάλυση με περισσότερα από 15.000 άτομα έδειξαν ότι οι φιμπράτες σχετίζονταν με μείωση κατά 25% του ΚΑ κινδύνου, όταν τα ηψηλά TG χρησιμοποιούνταν ως το κύριο θεραπευτικό κριτήριο, ενώ στα άτομα που δεν είχαν αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, η μείωση των TG δεν σχετίστηκε με μείωση του ΚΑ κινδύνου [245]. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και δύο άλλων μεταναλύσεων όπου επίσης τα άτομα που οφελήθηκαν από τη χορήγηση φιμπράτης ήταν αυτά με αυξημένα TG ή αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία (συνδυασμό δηλαδη, υψηλών TG με χαμηλή HDL-C) [246, 247].

Τελικά, από τα ανωτέρω εξάγεται το συμπέρασμα ότι είναι πιθανότερο να οφεληθούν από τη χορήγηση φιμπράτης τα άτομα με αυξημένα TG (TG>200mg/dl) με ή χωρίς συνοδό χαμηλή τιμή HDL-C, καθώς και τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο.

Από τις πιο αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες των φιμπρατών είναι η μυοπάθεια, η χολολιθίαση, η φλεβοθρόμβωση και η αύξηση της κρεατινίνης του ορού [248]. Η εμφάνηση μυοπάθειας φαίνεται να είναι 5.5 φορές πιο συχνή με τη χορήγηση φιμπράτης ως μονοθεραπεία έναντι της μονοθεραπείας με στατίνη, αυξάνεται δε με τη συγχορήγηση αυτών [248-250]. Η συγχορήγηση γεμφιμπροζίλης με στατίνη σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών έναντι του συνδυασμού φαινοφιμπράτης με στατίνη, καθώς η γεμφιμπροζίλη μειώνει τη νεφρική κάθαρση των στατινών [251, 252]. Αντίθετα σε δύο μελέτες συγχορήγησης φαινοφιμπράτης με στατίνη, δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια ραβδομυόλυσης και η φαινοφιμπράτη δεν επηρεάζει το μεταβολισμό των στατινών [223, 248, 253], γι΄αυτό η φαινοφιμπράτη προτιμάται όταν πρόκειται να γίνει συγχορήγηση με στατίνη [178-180].

6.1.3.β. Η νιασίνη.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της νιασίνης. Η νιασίνη ή νικοτινικό οξύ φαίνεται να σχετίζεται με κατά μέσο όρο μείωση των TG κατά 20%, αύξηση της HDL-C κατά 16%, μείωση της LDL-C κατά 12% και της non-HLD-C κατά 7-39%, ενώ έχει παρατηρηθεί και μία μείωση της Lp(a) της τάξης του 40% [193]. Η θεραπεία με νιασίνη έχει φανεί να μειώνει τη συγκέντρωση των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων, των IDL και των VLDL, σχετίζεται δε με μείωση της συγκέντρωσης των μικρών HDL σωματιδίων και αύξηση αυτής των μεγάλων HDL [254-256]. Όσο αφορά τη μεταγευματική λιπαιμία, επίσης η νιασίνη μοίαζει να έχει θετικά αποτελέσματα [67]. Όσο αφορά τον ΚΑ κίνδυνο, η χορήγηση νιασίνης έχει σχετιστεί με μείωση της εμφάνισης ΚΑ συμβαμάτων, καθώς και με βελτίωση της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών και μείωση του πάχους του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων [257, 258]. Σε μία μελέτη που έγινε στην προ των στατινών εποχή (The Coronary Drug Project), η νιασίνη φάνηκε να μειώνει τον ΚΑ κίνδυνο και την ολική θνησιμότητα, ακόμα και στους ασθενείς με ΣΔ [259, 260]. Παρόλα αυτά, η προσθήκη νιασίνης στην αγωγή με στατίνη δεν έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, έναντι της μονοθεραπείας με στατίνη. Στη μελέτη AIM-HIGH, η προσθήκη νιασίνης στην αγωγή με στατίνη δεν έδειξε μείωση των ΚΑ συμβαμάτων και γι΄αυτό η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα [261]. Ωστόσο, σε μετέπειτα ανάλυση των δεδομένων, τα άτομα με υψηλά TG (TG≥180mg/dl) και χαμηλή HDL-C (HDL-C<33mg/dl) φάνηκαν να οφελήθηκαν περισσότερο από τη λήψη νιασίνης [262]. Σε μία άλλη μελέτη πάντως, η προσθήκη νιασίνης όχι μόνο δε μείωσε τα ΚΑ συμβάματα, αλλά αύξησε και τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών [263].

Παρά την αποτελεσματικότητάτης στη μείωση των TG, η χορήγηση νιασίνης είναι περιορισμένη στην κλινική πράξη λόγω των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως

είναι η αγγειοδιαστολή των υποδόριων αγγείων (flushing), ο κνησμός, οι γαστρεντερικές διαταραχές, οι διαταραχές της όρασης, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπεργλυκαιμία, η υπερουριχαιμία, η μυοπάθεια και η αύξηση των ηπατικών ενζύμων [193].

6.1.3.γ. Τα ω-3 λιπαρά οξέα.

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα φαίνεται να είναι επίσης αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας και η χορήγησή τους σχετίζεται με

κατά μέσο όρο μείωση των TG κατά 25-34%, με τη μεγαλύτερη μείωση να σημειώνεται με τη χορήγηση της μέγιστης δόσης ω-3 λιπαρών οξέων και επί υψηλής αρχικής τιμής TG, μικρή αύξηση της HDL-C (1-3%) και μείωση της non-HLD-C κατά 8-14% [193]. Ωστόσο, μία αύξηση στην τιμή της LDL-C της τάξης του 5-11% έχει επίσης παρατηρηθεί [264]. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην αύξηση της δραστικότητας της LpL από τα ω-3 λιπαρά οξέα, με αποτέλεσμα αύξηση του καταβολισμού των VLDL σωματιδίων και των CM και ως εκ τούτου αύξηση της παραγωγής IDL και LDL σωματιδίων [64]. Ωστόσο, το μέγεθος των LDL σωματιδίων τείνει να αυξάνεται, καθώς η συγκέντρωση των μικρών πυκνών LDL μειώνεται και αυξάνεται αυτή των μεγαλύτερων σωματιδίων [193]. Επίσης, η χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων έχει σχετιστεί με αύξηση του μεγέθους των HDL και μείωση του μεγέθους των VLDL [193]. Αναφορικά με τη μεταγευματική απόκριση, η αύξηση της δραστικότητας της LpL από τα ω-3 λιπαρά οξέα οδηγεί σε μείωση και των μεταγευματικών TG, ενώ μείωση έχει παρατηρηθεί και στη μεταγευματική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [67, 265]. Ωστόσο, διαφορετικές μορφές των ω-3 λιπαρών οξέων έχουν μάλλον διαφορετική επίδραση στη μεταγευματική λιπαιμία και

το συνοδό οξειδωτικό στρες και συνεπώς χρειάζεται περισσότερη έρευνα σε αυτή την κατεύθυνση [66].

Ως προς την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στον ΚΑ κίνδυνο, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα. Αποτελέσματα δύο μελετών, μιας από τον ιταλικό και μίας από τον ιαπωνικό πληθυσμό, έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στα ΚΑ συμβάματα [266, 267]. Τρεις άλλες μελέτες και τρεις μεταναλύσεις αντίθετα δεν παρατήρησαν σημαντικό ΚΑ όφελος από τη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων [268-273]. Συνεπώς απαιτούνται και άλλες μελέτες προκειμένου να αποφανθούμε περί της καρδιοπροστατευτικής δράσης αυτής της κατηγορίας φαρμάκων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ω-3 λιπαρών οξέων είναι μάλλον ήπιες, με τις γαστρεντερικές διαταραχές να αποτελούν τις πιο συχνές από αυτές, ενώ αντίθετα με τις άλλες κατηγορίες υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, δεν προκαλούν αύξηση των ηπατικών ενζύμων [193].

6.1.3.δ. Οι στατίνες.

Οι στατίνες αν και είναι κυρίως γνωστές για τη δράση τους στην LDL-C, την οποία μπορούν να μειώσουν έως και 60%, με ανάλογη μείωση και της ολικής χοληστερόλης, μειώνουν εντούτοις και τα επίπεδα των TG νηστείας [274, 275]. Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα ωστόσο, που να υποστηρίζουν ευννοϊκή επίδραση των στατινών στη μεταγευματική λιπαιμία [70]. Σύμφωνα με τον Parhofer et al., η χορήγηση 10mg ατορβαστατίνης ημερισίως οδήγησε σε βελτίωση της μεταγευματικής απόκρισης σε υπερτριγλυκερδαιμικούς ασθενείς [276]. Η ατορβαστατίνη αύξησε τον καταβολισμό των υπολειμμάτων CM ή/ και μείωσε τη μετατροπή των CM στα υπολείμματά τους, ενώ δεν επηρέασε τη σύνθεση και το μεταβολισμό των CM [276]. Η ατορβαστατίνη φάνηκε επίσης να αυξάνει τη

δραστικότητα της LpL έμμεσα, μειώνοντας τα επίπεδα της apoC-III [277]. Σε σχέση με άλλες στατίνες (σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη, λοβαστατίνη), η ατορβαστατίνη ήταν πιο αποτελεσματική στη μείωση της μεταγευματικής λιπαιμίας σε ασθενείς με ΣΝ [278].

Θετική επίδραση της χορήγησης στατινών στη μεταγευματική απόκριση φάνηκε τέλος και από άλλες μελέτες, τόσο για την ατορβαστατίνη όσο και για άλλες στατίνες [66, 67].

6.1.3.ε. Η εζετιμίμπη.

Η εζετιμίμπη δρα αναστέλλοντας την εντερική απορρόφηση χοληστερόλης [279] και έχει φανεί να έχει ευνοϊκή επίδραση στη μεταγευματική λιπαιμία σε ασθενείς με τύπου IIb υπερλιπιδαιμία, μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία καθώς και σε υγιή άτομα [280-282]. Η αγωγή με εζετιμίμπη φαίνεται να καταστέλλει τη μεταγευματική αύξηση των TG, της apoB-48, των CM και της χοληστερόλης των υπολειμμάτων των λιποπρωτεϊνών καθώς και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται μεταγευματικά [280, 282]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δύο μελετών (IMPROVE-IT και PRECISE-IVUS), η προσθήκη εζετιμίμπης σε ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη είχε επιπλέον ΚΑ όφελος [283]. Αυτό οφειλόταν εν μέρει στην επιπλέον μείωση της LDL-C με τη χορήγηση της εζετιμίμπης, πιθανόν όμως να έπαιξε ρόλο και η παρατηρηθήσα μείωση των TG και της RLP-C στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας [70].

6.1.3.στ. GLP-1 ανάλογα και DPP-4 αναστολείς.

Οι αγωνιστές του πεπτιδίου που ομοιάζει με την γλυκαγόνη-1 (GLP-1) και οι αναστολείς του ενζύμου διπεπτιδυλ-πεπτιδάση 4 (DPP-4), εκτός από τις γωστές τους

δράσεις στην ομοιόσταση της γλυκόζης φαίνεται να επιδρούν και στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Ο DPP-4 αναστολέας σιταγλιπτίνη περιορίζει τη μεταγευματική αύξηση της apoB-100, της apoB-48, των TG, των VLDL-C και των FFAs [284]. Η βιλνταγλιπτίνη έχει επίσης θετική επίδραση στη μεταγευματική λιπαιμία, καθώς φαίνεται να περιορίζει τα επίπεδα των υπολειμμάτων CM, ενώ και ένας άλλος DPP-4 αναστολέας, η αλογλιπτίνη παρουσίασε ευνοϊκά αποτελέσματα [285-287]. Ο GLP-1 αγωνιστής λιραγλουτίδη, καταστέλλει τη μεταγευματική αύξηση των TG και και της apoB-48, χωρίς να επιδρά στα επίπεδα των FFAs, ενώ η χορήγηση εξενατίδης σχετίστηκε με μείωση μεταγευματικά πέραν των TG και της apoB-48, της apoC-III, των RLP-C και RLP-TG ($p<0.001$), αλλά και των FFAs ($p<0.05$) [288, 289].

6.1.3.ζ. Νεότερες θεραπείες.

Ένας αναστολέας της μετάφρασης του mRNA της apoC-III, ο volanesorsen (NCT02211209), μειώνει τα επίπεδα της apoC-III (που δρα ως αναστολέας της LpL όπως έχει ήδη αναφερθεί), δοκιμάστηκε σε άτομα με οικογενή υπερχυλομικραιμία και ολοκλήρωσε τον Μάρτιο του 2017 τη φάση 3 των κλινικών δοκιμών, αλλά δεν έχει πάρει ακόμα έγκριση από τον FDA, ενώ βρίσκεται σε εξέλιξη μία δεύτερη μελέτη σε άτομα με οικογενή μερική λιποδυστροφία (NCT02527343) [290]. Πρόσφατα βγήκε στην κυκλοφορία γονιδιακή θεραπεία υποκατάστασης της έλλειψης της LpL, η Alipogene Tiparvovec, η οποία αφορά, προς το παρόν τουλάχιστον, ασθενείς με οικογενή έλλεψη της LpL και έχει πάρει έγκριση στην Ευρώπη, όχι όμως και στην Αμερική [64, 291]. Λαμβάνοντας υπόψη τους μηχανισμούς μεταβολισμού των λιπιδίων, πιθανόν στο μέλλον τα φάρμακα αυτά να φανούν χρήσιμα και στην αντιμετώπιση της μεταγευματικής λιπαιμίας.

Η Μιπομερσένη και η Λομιταπίδη έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία της ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, επειδή όμως και τα δύο φάρμακα εκτός από τη μείωση της LDL-C μειώνουν και την ηπατική σύνθεση των TRLs και τα TG πλάσματος, πιθανόν να βρουν εφαρμογή και στην βελτίωση της μεταγευματικής απόκρισης [292, 293].

Στον πίνακα 10 φαίνεται μία σύνοψη της επίδρασης των διαφόρων παρεμβάσεων στα επίπεδα των TG.

Παρέμβαση	**Μείωση των TG (%)**
Απώλεια Βάρους (5-10% του αρχικού σωματικού βάρους)	20
Μεσογειακή διατροφή	10-15
ω-3 λιπαρά οξέα	20-50
Φιμπράτες	30-50
Νιασίνη	10-30
Στατίνες	10-30
Εζετιμίμπη	5-10

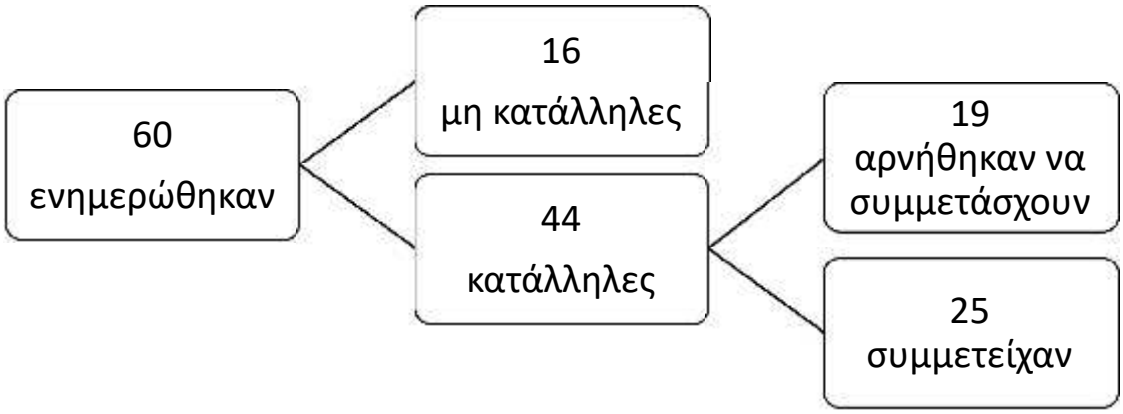
Πίνακας 10 [4]: Επίδραση των κυριότερων παρεμβάσεων στην τιμή των TG.

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Υλικό

1.1. Οι συμμετέχουσες

Στην παρούσα μελέτη ζητήθηκε η συμμετοχή σε 60 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Από αυτές, οι 16 εμπίπτταν σε κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού (κυρίως το ενεργό κάπνισμα και οι διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου), 14 αρνήθηκαν να λάβουν μέρος, κυρίως λόγω της μεγάλης διάρκειας της εξέτασης και της ανάγκης για δύο επισκέψεις στο ερευνητικό μας κέντρο, ενώ 5 αρνήθηκαν να συμμετάσχουν λόγω φόβου σχετιζόμενου με τη διαδικασία της αιμοληψίας. Έτσι ένα σύνολο 25 γυναικών έλαβε μέρος στη μελέτη. Η συμμετοχή τους ήταν εθελοντική, κατόπιν ενημέρωσης σχετικά με τη διαδικασία στην οποία θα υποβάλλονταν. Η εύρεση των εθελοντριών έγινε από το οικείο περιβάλλον της ερευνήτριας και από εργαζόμενες στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «*Λαϊκό*».



Διάγραμμα «στρατολόγησης» των συμμετεχουσών στη μελέτη.

1.2. Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού.

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν ενήλικες γυναίκες, αναπαραγωγικής ηλικίας, οι οποίες είχαν συμπληρώσει το έντυπο συγκατάθεσης, είχαν TG νηστείας <220mg/dl και δεν εμπίπταν σε κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού.

Ως κριτήρια αποκλεισμού θεωρήθηκαν το ενεργό κάπνισμα, η διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας μη ρυθμισμένη με αγωγή, η ύπαρξη ΣΔ, η λήψη αντισυλληπτικών χαπιών, η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής ή άλλων φαρμάκων που είναι δυνατόν να επηρεάσουν την τιμή των TG (όπως ρετινοειδή, κορτικοστεροειδή, θειαζίδες, αντιψυχωσικά, β-αδρενεργητικοί αποκλειστές, ιντερφερόνη, ραλοξιφένη, sirolimus, αναστολείς πρωτεάσης), το ιστορικό σοβαρής ηπατικής ή παγκρεατικής νόσου, η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η παρουσία οξείας νόσου ή οποιασδήποτε φλεγμονώδους κατάστασης, η κατάχρηση αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών, η κύηση και η γαλουχία, η αλλεργία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του Lipotest® και οι διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου [4, 178].

Πιο συγκεκριμένα σχετικά με τον εμμηνορρυσιακό κύκλο, δεν συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη γυναίκες με κύκλο μικρότερο των 25 ημερών ή μεγαλύτερο των 40, γιατί είναι πιθανό οι γυναίκες αυτές να έχουν ανωορρηκτικούς κύκλους και έτσι να μην παρουσιάζουν το συνηθισμένο πρότυπο μεταβολής των ορμονών του φύλου κατά τη διάρκεια του κύκλου [141]. Κατά συνέπεια είναι δυνατόν οι γυναίκες αυτές να παρουσιάζουν απρόβλεπτες ορμονοεξαρτώμενες μεταβολές των λιπιδίων τους στις δύο φάσεις του κύκλου [141]. Η λήψη αντισυλληπτικής αγωγής επιδρά στο λιπιδαιμικό προφίλ, όπως έχει ήδη αναφερθεί, οπότε δεν συμπεριλάβαμε γυναίκες που ελάμβαναν αντισυλληπτικά είτε από του στόματος είτε παρεντερικά [102].

Επίσης, η παρουσία διαγνωσμένου ΣΔ ή προδιαβήτη, όπως ορίζεται με τα κριτήρια της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας [294] ή τυχαία μέτρηση γλυκόζης

νηστείας ≥126 mg/dl θεωρήθηκαν κριτήρια αποκλεισμού, καθώς είναι γνωστό πως οι διαταραχές στην έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης επηρεάζουν τα λιπίδια [13, 22, 47].

Στον πίνακα 11 φαίνονται συνοπτικά τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού.

Κριτήρια εισαγωγής
1. Γυναικείο φύλο 2. Αναπαραγωγική ηλικία 3. Άτομα που έχουν υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης 4. Τριγλυκερίδια νηστείας <220mg/dl 5. Ηλικία ≥ 18 ετών
Κριτήρια αποκλεισμού
1. Ενεργό κάπνισμα 2. Διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας μη ρυθμισμένη με αγωγή 3. Σακχαρώδης Διαβήτης 4. Λήψη αντισυλληπτικών χαπιών 5. Λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (στατίνες, φιμπράτες, εζετιμίμπη, Ω-3 λιπαρά οξέα, κολεσεβελάμη, proprotein convertase subtilisin/kexintype 9 inhibitors) 6. Λήψη άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν τις τιμές τριγλυκεριδίων (π.χ. ρετινοειδή, κορτικοστεροειδή, θειαζίδες, αντιψυχωσικά, β-αδρενεργητικούς αποκλειστές, ιντερφερόνη, ραλοξιφένη, sirolimus, αναστολείς πρωτεάσης) 7. Ιστορικό ηπατικής ή παγκρεατικής νόσου 8. Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας 9. Οποιαδήποτε φλεγμονώδης κατάσταση 10. Οξεία νόσος 11. Κατάχρηση αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών 12. Διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου 13. Κύηση και γαλουχία 14. Αλλεργία/ δυσανεξία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του Lipotest®

Πίνακας 11: κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού.

2. Μέθοδος

2.1. Διαδικασία

Οι εξεταζόμενες πραγματοποίησαν δύο επισκέψεις στο Διαβητολογικό Εργαστήριο του νοσοκομείου μας, μία κατά την ωχρινική φάση του κύκλου και μία κατά την ωοθυλακική. Η κάθε επίσκεψη έγινε το πρωί περί τις 08:30 π.μ. μετά από ολονύκτια νηστεία 12 ωρών [95]. Είχε γίνει σύσταση για αποφυγή άσκησης [295], κατανάλωσης αλκοόλ και καφεΐνης τις τελευταίες 24 ώρες καθώς και για ακολούθηση της συνηθισμένης τους διατροφής τις ημέρες προ της εξέτασης.

Στην αρχή γινόταν ενημέρωση σχετικά με το σκοπό της μελέτης. Έπειτα κάθε εξεταζόμενη υπέγραφε το έντυπο συγκατάθεσης.

Η μελέτη έχει λάβει έγκριση διεξαγωγής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και από την Επιστημονική Επιτροπή του Γ.Ν.Α. 'Λαϊκό', διασφαλίζοντας τη νομιμότητα της διεξαγωγής της, τη συμμόρφωση με τα ιατρικά και τα δεοντολογικά πρότυπα, καθώς και την επιστημονική εγκυρότητα. Το ερευνητικό πρωτόκολλο είναι σύμφωνο με τις αρχές της Διακύρηξης του Ελσίνκι [296].

2.2. Ατομικό Αναμνηστικό- Έξης- Ανεπιθύμητες Ενέργειες.

Ελήφθει ιστορικό λήψης φαρμάκων, νοσημάτων, καπνίσματος και κατανάλωσης οινοπνεύματος, καθώς και πληροφορίες σχετικά με τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, τυχόν ανωμαλίες αυτού και την ακριβή ημέρα του τρέχοντος κύκλου. Επίσης καταγράφησαν ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανόν να σχετίζονταν με τη λήψη του πρότυπου γεύματος (όπως ναυτία και διαρροϊκές κενώσεις) κατά τη διάρκεια της διαδικασίας και με τηλεφωνική επικοινωνία 24 ώρες μετά.

2.3. Εκτίμηση της φάσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Για την εύρεση της φάσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από το ημερολόγιο κάθε εξεταζόμενης σχετικά με τη διάρκεια του κύκλου και την ημερομηνία τελευταίας εμμηνορρυσίας. Επίσης με βάση τις προσωπικές καταγραφές των συμμετεχουσών έγινε εκτίμηση της σταθερότητας του εμμηνορρυσιακού κύκλου και αποκλείστηκαν γυναίκες με διαταραχές. Για τις μετρήσεις που αφορούσαν την ωοθυλακική φάση, οι εξεταζόμενες κλήθηκαν να προσέλθουν ενώ βρίσκονταν σε έμμηνο ρύση ή μέχρι δύο ημέρες μετά το πέρας της τελευταίας εμμηνορρυσίας. Τέλος, οι μετρήσεις που αφορούσαν την ωχρινική φάση έγιναν εντός 7 ημερών πριν την εκτιμώμενη έναρξη της επόμενης εμμηνορρυσίας.

2.4. Ανθρωπομετρικά στοιχεία και ζωτικά σημεία.

Στην αρχή κάθε επίσκεψης πραγματοποιήθηκε μέτρηση του σωματικού βάρους και του ύψους κάθε εξεταζόμενης. Το σωματικό βάρος (ΣΒ) υπολογίστηκε με προσέγγιση 0.1kg, το πρωί, σε κατάσταση νηστείας, με ελαφρύ ρουχισμό και μετά την αφαίρεση των υποδημάτων σε ψηφιακό ζυγό (Tanita WB-110MA, Japan). Η μέτρηση του ύψους έγινε με αναστημόμετρο (SECA Mode 220, Hanburg Germany) και με προσέγγιση 0.1cm. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε με διαίρεση του σωματικού βάρους (kg) με το τετράγωνο του ύψους (m^2) [297]. Επίσης, έγινε μέτρηση της περιμέτρου μέσης (waist circumference), στη μεσότητα της απόστασης μεταξύ της τελευταίας πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας, σε όρθια στάση και σε ελαφρά εκπνοή, και της μέγιστης περιμέτρου ισχίων (hip circumferance) με τη χρήση μεζούρας σώματος [298].

Μετά τις ανωτέρω μετρήσεις, κάθε εξεταζόμενη παρέμεινε καθιστή για 5 λεπτά και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν 3 μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης με

μεσοδιαστήματα των 1-2 λεπτών. Για τις μετρήσεις της συστολικής (ΣΑΠ) και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) χρησιμοποιήθηκε σφυγμομανόμετρο OMRON HEM-907XL (OMRON, Kyoto, Japan). Στη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή των δύο τελευταίων μετρήσεων [299]. Τέλος, ο υπολογισμός της καρδιακής συχνότητας (HR, σφύξεις ανά λεπτό) έγινε με ψηλάφηση του αρτηριακού σφυγμού στη θέση της κερκιδικής αρτηρίας για διάστημα ενος λεπτού από την ερευνήτρια ιατρό, με τη βοήθεια ενός ωρολογίου χειρός.

2.5. Συλλογή και επεξεργασία των δειγμάτων αίματος.

Σε κάθε επίσκεψη, γινόταν τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα 22G σε φλέβα του αντιβραχίου και λήψη δείγματος αίματος πριν την κατανάλωση του Lipotest® (χρόνος μηδέν, t0) και κάθε μία ώρα για 6 ώρες μετά την κατανάλωση του (t1- t6). Η κατανάλωση του Lipotest® γινόταν σε διάστημα 5min. Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων ζητήθηκε από τις εξεταζόμενες να παραμένουν καθιστές και να μην καταναλώνουν τροφές ή ροφήματα άλλα εκτός από νερό [4, 300].

Η ποσότητα αίματος που χρειάστηκε σε κάθε αιμοληψία ήταν 10ml. Προς διευκόλυνση της λήψης αίματος, εφορμόστηκε ελαστική περίδεση για λιγότερο από ένα λεπτό κάθε φορά [300].

2.6. Βιοχημικές μετρήσεις.

Το δείγμα αίματος από κάθε αιμοληψία μοιράστηκε σε 2 σωληνάρια Wasserman. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν στις 4.000 στροφές και στους 4 ºC για 10min, άμεσα μετά τη συλλογή τους. Στη συνέχεια ο ορός από ένα σωληνάριο Wasserman από κάθε αιμοληψία τοποθετήθηκε στο ψυγείο στους 4 ºC και εντός 48 ωρών τα δείγματα στάλθηκαν σε εργαστήριο όπου έγινε μέτρηση της ολικής χοληστερόλης (TC), της

LDL-C, της HDL-C , των τριγλυκεριδίων και της ολικής ApoB. Έγινε επίσης μέτρηση της γλυκόζης νηστείας και κρεατινίνης αίματος πριν την κατανάλωση του πρότυπου γεύματος (t0), προς αποκλεισμό διαταραχών που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις μετρήσεις. Η μέτρηση των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης, της HDL-C και της ApoB έγινε με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο, με τη χρήση του Biolis 24i Premium αναλυτή (Tokyo Boeki Medical System). Ο υπολογισμός της LDL-C πραγματοποιήθηκε έμμεσα, με τη χρήση της εξίσωσης του Friedewald (LDL-C= TC-HDL-C- TAG/5) [301]. Σύμφωνα με τις συστάσεις του ISO 1994 και 2012, όλες οι μετρήσεις έγιναν στο ίδιο εργαστήριο, με τη χρήση του ίδιου αναλυτή, τον ίδιο ακριβώς εξοπλισμό και κάτω από τις ίδιες συνθήκες [302].

3. Το Lipotest®.

Πρόκειται για ένα διαγνωστικό γεύμα, ειδικού ιατρικού σκοπού, χαρακτηρισμένο από τον ΕΟΦ ως "Τρόφιμο για εξειδικευμένη διαγνωστική εξέταση τριγλυκεριδίων" (Αρ. Γνωστ. ΕΟΦ 13664/21-02-12012, 75198/23-10-12). Κάθε φάκελος προϊόντος περιέχει 115gr σκόνης η οποία πρέπει να αναμειχθεί με 150ml χλιαρού νερού. Η σκόνη και το νερό στη συνέχεια ομογενοποιούνται με τη χρήση ενός αναδευτήρα χειρός για 2-3 λεπτά και το μίγμα τοποθετείται στο ψυγείο μέχρι να σταθεροποιηθεί. Το παρασκεύασμα παραμένει σταθερό για 24 ώρες μετά την παρασκευή του.

Τα συστατικά του Lipotest® είναι: Υδρογονωμένα φυτικά λιπαρά, στερεά αμυλοσιροπίου, πρωτεΐνες γάλακτος, ζάχαρη, γαλακτωματοποιητές (γαλακτικοί και οξικοί εστέρες των μόνο- και δι- γλυκεριδίων των λιπαρών οξέων), κακάο (20-22% λιπαρά), αποβουτυρωμένο κακάο (10-12% λιπαρά), αρωματικές ύλες. Πιθανόν να περιέχει ίχνη από σιτηρά που περιέχουν γλουτένη. Η διατροφικές πληροφορίες του Lipotest® σε σχέση με τις ημερήσιες διατροφικές τιμές αναφοράς (% Δ.Τ.Α.) παρουσιάζονται στον πίνακα 12. Το Lipotest® πληρεί τα κριτήρια που έχουν τεθεί από τους ειδικούς για τα πρότυπα γεύματα κατάλληλα προς χρήση στην εκτίμηση της μεταγευματικής λιπαιμίας [95].

Διατροφικές πληροφορίες	τιμή	FDA DRV (%)	European GDA (%)
Ενέργεια	832 kcal	42	42
Πρωτεΐνες	10 g	20	20
Υδατάνθρακες	25 g	8.3	10
Σάκχαρα	14.3g	-	16
Λίπη	75g	115	109
Εκ των οποίων κορεσμένα	75g	375	375
Φυτικές ίνες	2.1g	8.4	
Αλάτι	0.15g	2.5	

Πίνακας 12: Η σύσταση και η διατροφική αξία του Lipotest® πρότυπου γεύματος και η συμμετοχή του στην ημερίσια συνιστώμενη πρόσληψη.

FDA: Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α., DRV: ημερίσια συνιστώμενη ποσότητα, GDA: συνιστώμενο ημερίσιο ποσό.

4. Στατιστική ανάλυση.

Όλα τα δεδομένα καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων για τη στατιστική επεξεργασία. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS (IBM SPSS software version 23.0 for Windows, Armonk, NY, USA), STATA (STATACorp software 12.0 version) και R-programming language

Τα δεδομένα αναλύθηκαν ως προς την ύπαρξη κανονικής κατανομής των τιμών τους με τη χρήση της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov test. Για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών με κανονική κατανομή ανάμεσα στις δύο επισκέψεις χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές μέθοδοι (t-test κατά ζεύγη), ενώ για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή μη παραμετρικές μέθοδοι (Wilcoxon Signed Rank test). Οι ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (Mean ± SD), ενώ οι μεταβλητές με μη κανονική κατανομή ως διάμεσος τιμή με το ενδο-τεταρτημοριακό εύρος (25%, 75%).

Επειδή οι τιμές των τριγλυκεριδίων δεν παρουσίαζαν κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές μέθοδοι. Η σύγκριση των τιμών των τριγλυκεριδίων στις διαφορετικές χρονικές στιγμές έγινε με Bland-Altman διαγράμματα και υπολογίστηκαν τα μη παραμετρικά όρια συμφωνίας (limits of agreement) [303, 304]. Η μη παραμετρική μέθοδος Spearman χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του συντελεστή συσχέτισης (correlation coefficient, r) των τιμών των τριγλυκεριδίων ανάμεσα στις δύο επισκέψεις. Ο συντελεστής συσχέτισης συμφωνίας (CCC, concordance correlation coefficient) υπολογίστηκε επίσης [305]. Ο CCC αποτελεί ένα μέτρο τόσο της ακρίβειας όσο και της αξιοπιστίας της σχέσης μεταξύ δύο μετρήσεων. Οι τιμές κυμαίνονται μεταξύ 0.00 (απουσία συμφωνίας) και 1.00 (πλήρης συμφωνία). Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων εκτιμήθηκε με τον ‘ενδοταξικό’ συντελεστή συσχέτισης (intraclass correlation coefficient , ICC). Τιμές

ICC≥0.75 δηλώνουν άριστη επαναληψιμότητα [306]. Επίσης το εμβαδό κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) χρησιμοποιήθηκε για τη συνολική εκτίμηση της μεταγευματικής απάντησης όσο αφορά τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων [307]. Οι μέγιστες μεταβολές (iC_{max}) υπολογίστηκαν αφαιρώντας τις αρχικές συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων (baseline) από τις μέγιστες. Οι διαφορές στις iC_{max} αναλύθηκαν με μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών (Δ.Μ.Σ., περίμετρος μέσης, ηλικία) και ο χρόνος έως την εμφάνιση της μέγιστης συγκέντρωσης (T_{max}) αναλύθηκε με μη παραμετρικό Sign test. Οι ίδιες στατιστικές μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της επαναληψιμότητας των τιμών της ολικής apoB, οι οποίες επίσης ακολουθούσαν μη κανονική κατανομή. Τέλος ως όριο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε το $p<0.05$.

5. Υπολογισμός μεγέθους δείγματος/ υπολογισμός ισχύος.

Δεν πραγματοποιήσαμε υπολογισμό μεγέθους δείγματος αλλά στηριχθήκαμε στη βιβλιογραφία. Ως προς την επιθυμητή διαφορά, από μελέτες με μετρήσεις TG νηστείας φαίνεται ότι υπάρχει μία ενδοατομική διακύμανση των τιμών τους από μέρα σε μέρα της τάξης του 10% σε φυσιολογικά άτομα [308]. Επίσης, τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια παρουσιάζουν αντίστοιχη διακύμανση με τα τριγλυκερίδια νηστειας [69]. Η αλλαγή και μόνο από την όρθια στην καθιστή θέση σώματος και η επακόλουθη αλλαγή στον δραστικό κυκλοφορούντα όγκο αίματος φαίνεται να σχετίζεται με αλλαγή στη συγκέντρωση των TAG της τάξης του 12%, η οποία χαρακτηρίζεται ως μη σημαντική [69]. Άρα μία διαφορά έως 12% μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτή ανάμεσα στις μετρήσεις της ωοθυλακικής και της ωχρινικής φάσης του κύκλου. Με βάση έναν υπολογισμό μεγέθους δείγματος που έγινε από άλλους συγγραφείς, θα χρειάζονταν 21 εξεταζόμενες για να τεκμηριωθεί μία διαφορά της τάξης του 15% μεταξύ των δύο φάσεων του κύκλου και ένα σύνολο 45 γυναικών για να διαπιστωθεί μία διαφορά της τάξης του 10% [173]. Άρα ένα σύνολο από 25 εξεταζόμενες μπορεί να ανιχνεύσει μία διαφορά μεταξύ 10 και 15%.

6. Αποτελέσματα.

6.1.Ανθρωπομετρικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά.

Στην παρούσα μελέτη έλαβαν μέρος 25 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι συμμετέχουσες ήταν όλες καυκάσιες, κατά μέσο όρο νορμοβαρείς (ΔΜΣ 22.3 ± 2.8) και ανήκαν σε ένα ηλικιακό εύρος μεταξύ 19 και 45 ετών. Ανάμεσα στις δύο επισκέψεις δεν υπήρχε καμία διαφορά ως προς το ύψος και την ηλικία, ενώ μη σημαντικές στατιστικά ήταν οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στο σωματικό βάρος (p= 0.924), το ΔΜΣ (p= 0.689), την περίμετρο μέσης (p= 0.282), την περίμετρο ισχίων (p=0.882), τη ΣΑΠ (p= 0.966), τη ΔΑΠ (p= 0.336), την καρδιακή συχνότητα (p= 0.280), τη γλυκόζη νηστείας (p= 0.069), την ολική χοληστερόλη νηστείας (p = 0.170), την τιμή LDL νηστείας (p = 0.965) και την τιμή HDL νηστείας (p = 0.837).

Οι τιμές των ανθρωπομετρικών στοιχείων και των κλινικών χαρακτηριστικών των συμμετεχουσών παρουσιάζονται στον πίνακα 13.

Μεταβλητή (μονάδες μέτρησης)	Ωοθυλακική Φάση	Ωχρινική Φάση	P value
Σύνολο (n)	25	25	
Ηλικία (έτη), (εύρος)	27 (25, 37) (19-45)		
Ύψος (cm)	166.2 ± 4.8		
Βάρος (kg)	61.7 ± 8.8	61.7 ± 8.9	p= 0.924*
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m^2) (εύρος)	22.3 ± 2.8 (17.2-28.0)	22.3 ± 2.8 (17.2-28.0)	p= 0.689*
Περίμετρος Μέσης (cm)	74.8 ± 7.6	75.5 ± 7.8	p= 0.282*
Περίμετρος Ισχίων (cm)	98.4 ± 5.8	98.3 ± 5.6	p= 0.882*
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	110.0 (105.0, 110.5)	108.8 ± 9.4	p= 0.966**
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	70.0 (65.5, 71.0)	67.8 ± 5.7	p= 0.336**
Καρδιακή Συχνότητα (παλμοί/λεπτό)	74.2 ± 9.1	72.6 ± 9.2	p= 0.280*
Γλυκόζη Νηστείας (mg/dl)	91.8 ± 7.0	89.0 ± 7.5	p= 0.069*
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	163.0 (152.0, 196.0)	166.4 ± 25.6	p = 0.170**
Χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (mg/dl)	102.9 ± 27.3	103.0 ± 20.8	p = 0.965*
Χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (mg/dl)	54.6 ± 9.8	54.3 ± 8.6	p = 0.837*

Πίνακας 13: Ανθρωπομετρικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχουσών.

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Μέση Τιμή ± Σταθερή Απόκλιση , ή ως διάμεσος τιμή (ενδο-τεταρτομοριακό εύρος).

* Τιμές p στατιστικής σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων με το paired t-test.

** Τιμές p στατιστικής σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων με τη δοκιμασία Wilcoxon Signed Rank test.

6.2.Τα Τριγλυκερίδια

Οι διάμεσες τιμές των iCmax των τριγλυκεριδίων πλάσματος ήταν 60 mg/dl και 69 mg/dl και των iTmax ήταν 300 min και 180 min στην ωοθυλακική (F) και την ωχρινική (L) φάση αντίστοιχα. Η διαφορά ήταν στατιστικά μη σημαντική για τις iCmax

(p=0.128) και σημαντική για τους iTmax (p=0.018) (σχήμα 2^{α}, πίνακας 14). Η διαφορά στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων ανά ώρα ήταν στατιστικά σημαντική (p<0.05) ανάμεσα στις δύο φάσεις του κύκλου για όλες τις μετρήσεις εκτός από τις συγκεντρώσεις την 1^{η} και την 6^{η} ώρα (p= 0.073 και p=0.072 αντίστοιχα) (πίνακας 14). Στο σχήμα 1α φαίνεται η μέση τιμή της συγκέντρωση των TG σε σχέση με το χρόνο.

Η συμφωνία των τιμών TG ανάμεσα στις δύο φάσεις του κύκλου ήταν υψηλή, όπως φαίνεται από τα Bland-Altman διαγράμματα (σχήμα 3α-ζ). Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman για τα TG ήταν μέτριος και ήταν υψηλότερος για τις μετρήσεις που έγιναν την 5^{η} ώρα, η συσχέτιση των τιμών των TAG ανάμεσα στις δύο φάσεις ήταν στατιστικά σημαντική (p<0.05) για όλες τις χρονικές στιγμές εκτός από τις μετρήσεις της 4^{ης} και της 6^{ης} ώρας (p=0.077 και p=0.155 αντίστοιχα) (πίνακας 14). Ο CCC ήταν 0.569 για τις τιμές νηστείας (t0) και μεταξύ 0.491 και 0.695 για τις τιμές 1, 2, 3, 4, 5, 6 μετά τη λήψη του πρότυπου γεύματος (πίνακας 14). Ο ICC ήταν μεταξύ 0.691 και 0.848, με την υψηλότερη τιμή να παρατηρείται την 5^{η} ώρα (πίνακας 15). Οι μέσες διαφορές στη συγκεντρωση των TG ανάμεσα στις δύο φάσεις του κύκλου ήταν μικρές. Τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI) του ICC και τα όρια συμφωνίας (limits of agreement) των τιμών των TG παρουσιάζονται στον πίνακας 15).

Η μέση τιμή (± SD) της incremental AUC (iAUC) της συγκέντρωσης TG πλάσματος δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις μετρήσεις της ωχρινικής και αυτές της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου (408 ± 155 mg x h/dL για την ωοθυλακική και 348 ± 102 mg x h/dL για την ωχρινική φάση, p=0.114). Η iAUC των TAG δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία (r= -0.257, p= 0.216), το δείκτη μάζας σώματος (r= -0.126, p=0.548) και την περίμετρο μέσης (r=0.006, p=0.978)(σχήμα 4).

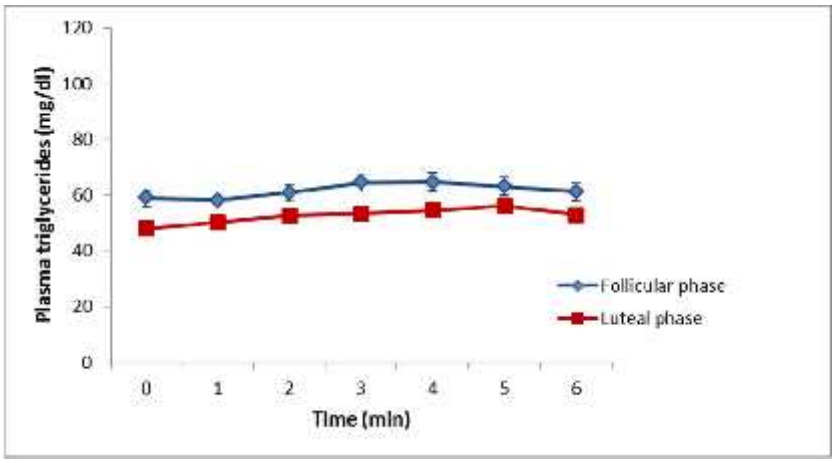
6.3.Οι ApoB.

Οι διάμεσες τιμές των iCmax των ApoB πλάσματος ήταν 79 mg/dl και 77 mg/dl και των iTmax ήταν 300 min και 300 min στην ωοθυλακική (F) και την ωχρινική (L) φάση αντίστοιχα, η δε διαφορά ήταν στατιστικά μη σημαντική (όλα τα p>0.05) ανάμεσα στις δύο φάσεις του κύκλου (σχήμα 2β, πίνακας 14). Οι συγκεντρώσεις των apoB σε σχέση με το χρόνο φαίνονται στο σχήμα 1β. Οι τιμές της ApoB δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο φάσεις του κύκλου για όλες τις χρονικές στιγμές (όλα τα p> 0.05) (πίνακας 14).

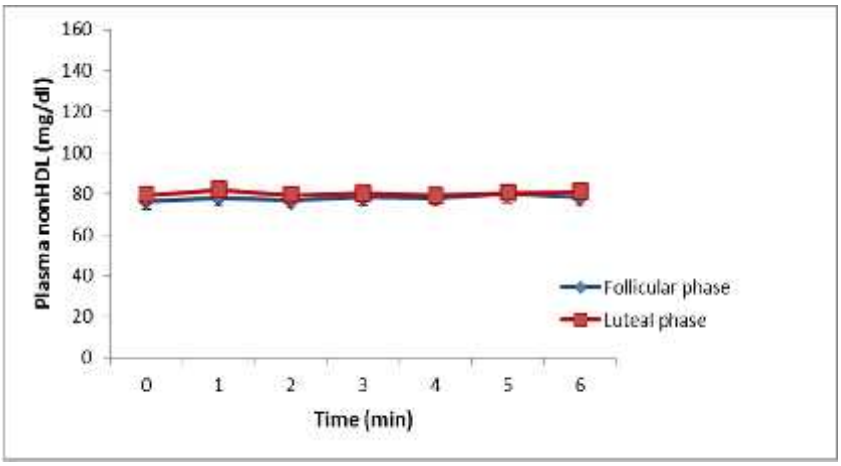
Η συμφωνία των τιμών ApoB ανάμεσα στις δύο φάσεις του κύκλου ήταν υψηλή, όπως φαίνεται από τις Bland-Altman plots (σχήμα 3η-ιδ). Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman για την ApoB ήταν επίσης υψηλός και ήταν υψηλότερος για τις μετρήσεις που έγιναν την 1η ώρα (όλα τα p<0.001) (πίνακας 14). Ο CCC ήταν 0.560 για τις τιμές νηστείας (t0) και μεταξύ 0.584 και 0.626 για τις τιμές 1, 2, 3, 4, 5, 6 μετά τη λήψη του πρότυπου γεύματος (πίνακας 14). Ο ICC ήταν μεταξύ 0.741 και 771 με την υψηλότερη τιμή να σημειώνεται την 4η ώρα (πίνακας 15).Οι μέσες διαφορές στη συγκεντρωση της ApoB ανάμεσα στις δύο φάσεις του κύκλου ήταν μικρές. Τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης (95% CI) του ICC και τα όρια συμφωνίας (limits of agreement) των τιμών της ApoB φαίνονται στον πίνακας 15.

Ο αριθμητικός μέσος (±SD) της incremental AUC (iAUC) της συγκέντρωσης της ApoB πλάσματος δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις μετρήσεις της ωχρινικής και αυτές της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου (516 ± 104 mg x h/dL για την ωοθυλακική και 531 ± 197 mg x h/dL για την ωχρινική φάση, p= 0.195). Η iAUC της ApoB δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία (r= -0.252, p= 0.224), με το δείκτη μάζας σώματος (r= 0.037, p=0.861) και την περίμετρο μέσης (r=0.047, p= 0.823) (σχήμα 5).

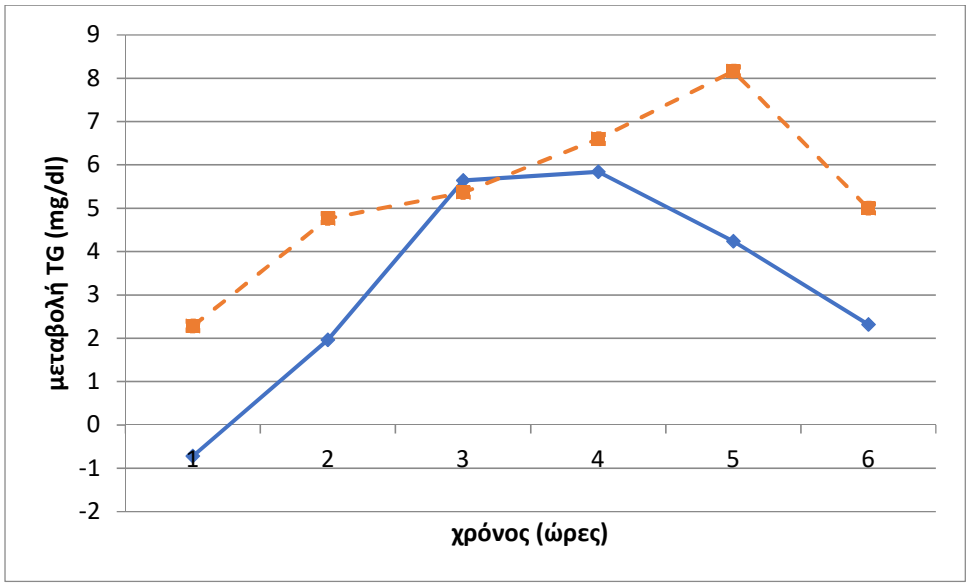
1α)

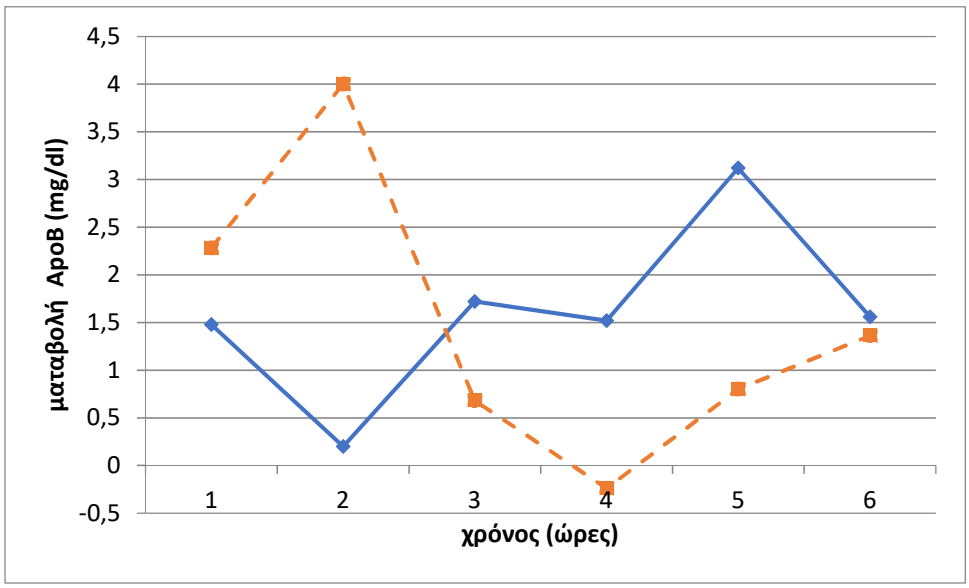


1β)



Σχήμα 1: Συγκέντρωση τριγλυκεριδίων (σχήμα 1α) και ApoB (σχήμα 1β) πλάσματος πριν και εως 6 ώρες μετά την κατανάλωση του Lipotest® πρότυπου γεύματος. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή. ApoB: απολιποπρωτεΐνη Β.





Σχήμα 2: Μεταβολή της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων (σχήμα 1α) και της ApoB (σχήμα 1β) κατά τις επισκέψεις της ωοθυλακικής φάσης (συνεχής γραμμή) και της ωχρινικής φάσης (διακεκομμένη γραμμή). Τα δεδομένα παρουσιάζονταιως μέση τιμή (n=25).ApoB: απολιποπρωτεΐνη Β. TG: τριγλυκερίδια.

	Μέση Τιμή ± SD Διάμεσος Τιμή (25ο ,75ο εκατοστημόριο)		**p value**	**r value (p-value)**	**CCC-value**
	Επίσκεψη Ωοθυλακικής Φάσης	Επίσκεψη Ωχρινικής Φάσης			
Χρόνος 0΄ (baseline)					
Τριγλυκερίδια	59 ± 26 53 (44,69)	48 ± 17 43 (39, 54)	0.008*	0.514 (0.009)*	0.569
ApoB	77 ± 17 76 (68, 90)	79 ± 33 73 (67, 86)	0.427	0.834 (p<0.001)*	0.560
1η Ώρα					
Τριγλυκερίδια	58 ± 24 54 (41, 68)	50 ± 17 49 (34,62)	0.073	0.424 (0.035)*	0.491
ApoB	78 ± 15 74 (69, 90)	82 ± 32 76 (69, 89)	0.989	0.858 (p<0.001)*	0.593
2η Ώρα					
Τριγλυκερίδια	61 ± 24 54 (46, 72)	53 ± 17 49 (39, 62)	0.045*	0.424 (0.035)*	0.530
ApoB	77 ± 17 76 (68, 90)	80 ± 26 73 (69, 86)	0.864	0.800 (p<0.001)*	0.610
3η Ώρα					
Τριγλυκερίδια	65 ± 25 58 (48, 73)	53 ± 14 51 (42, 65)	0.006*	0.485 (0.014)*	0.454
ApoB	78 ± 15 74 (69, 89)	80 ± 31 71 (66, 86)	0.317	0.807 (p<0.001)*	0.623
4η Ώρα					
Τριγλυκερίδια	65± 23 61 (50, 73)	55 ± 16 51 (43, 66)	0.017*	0.360 (0.077)	0.538
ApoB	78 ± 15 73 (68, 86)	79 ± 28 72 (67, 86)	0.607	0.720 (p<0.001)*	0.626
5η Ώρα					
Τριγλυκερίδια	63 ± 23 56 (49, 71)	56 ± 18 52 (44, 68)	0.034*	0.636 (p<0.001)*	0.695
ApoB	80 ± 16 76 (69, 91)	80 ± 30 74 (69, 86)	0.260	0.761 (p<0.001)*	0.618
6η Ώρα					
Τριγλυκερίδια	61 ± 24 58 (46, 71)	53 ± 15 50 (45, 63)	0.072	0.293 (0.155)	0.506
ApoB	78 ± 16 77 (69, 88)	81 ± 30 74 (68, 87)	0.943	0.811 (p<0.001)*	0.584
iC_{max} (mg/dl)					
Τριγλυκερίδια	65 ± 20 60 (48, 78)	71 ± 23 69 (55, 78)	0.128		
ApoB	81 ± 17 79 (70, 92)	85 ± 31 77 (73, 91)	0.592		
T_{max} (min)					
Τριγλυκερίδια	264 ± 101 300 (210, 360)	190 ± 105 180 (120, 270)	0.018*		
ApoB	245 ± 130 300 (120, 360)	226 ± 120 300 (90, 300)	0.528		

Πίνακας 14: Οι τιμές των τριγλυκεριδίων ορού (mg/dl) και της ApoB (mg/dl) στις επισκέψεις της ωχρινικής και της ωοθυλακικής φάσης.

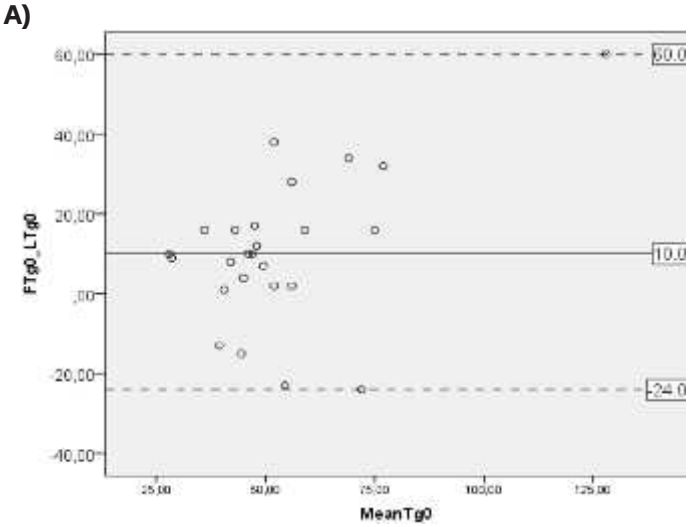
Τα p values προκύπτουν από τη σύγκριση των τιμών ανάμεσα στις δύο επισκέψεις με Wilcoxon Sign Rank test.

*Στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p< 0.05$)

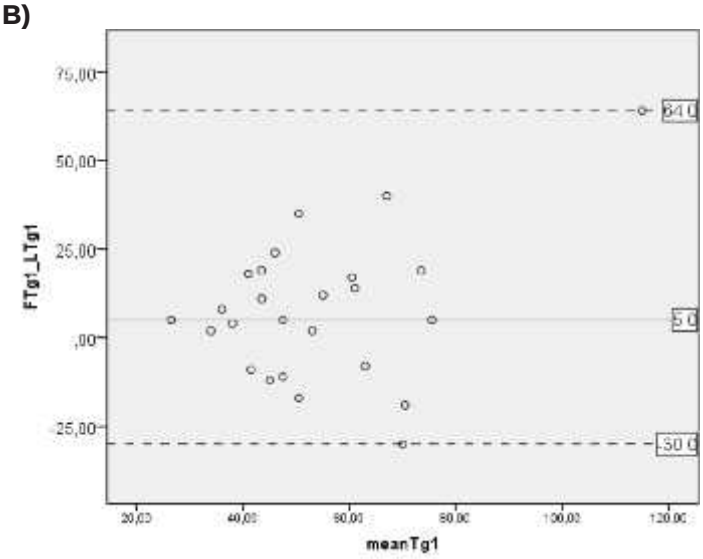
SD: σταθερή απόκληση, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, r value: συντελεστής συσχέτησης κατά Spearman, CCC: συντελεστής συσχέτησης συμφωνίας, CV: συντελεστής μεταβλητότητας, iC_{max}: μέγιστη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων / ApoB,

T_{max}: χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων/ ApoB. ApoB: απολιποπρωτεΐνη Β (ολική).

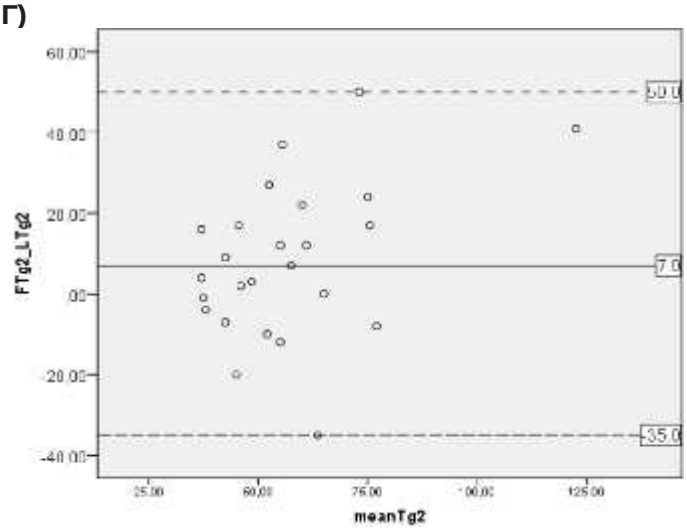
A)


60,00
40,00
20,00
,00
-20,00
-40,00
FTg0_LTg0
60.0
10.0
-24.0
25,00
50,00
75,00
100,00
125,00
MeanTg0

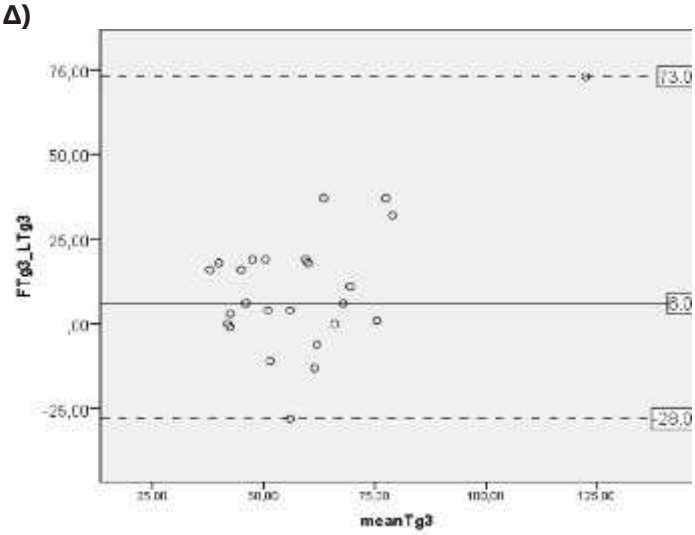
B)


75,00
50,00
25,00
,00
-25,00
FTg1_LTg1
64.0
5.0
-50.0
20,00
40,00
60,00
80,00
100,00
120,00
meanTg1

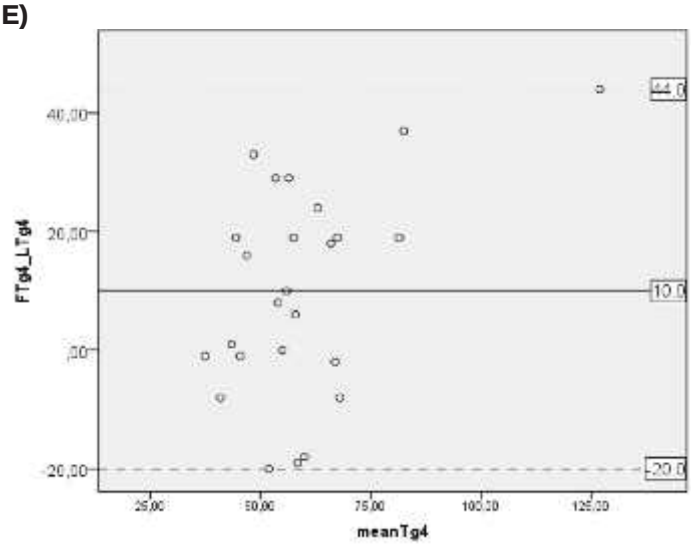
Γ)


60.00
40.00
20.00
.00
-20.00
-40.00
FTg2_LTg2
50.0
7.0
-35.0
25,00
50,00
75,00
100,00
125,00
meanTg2

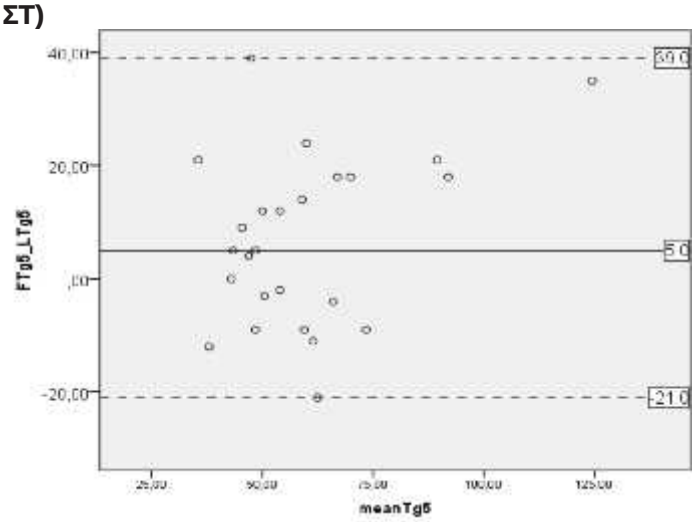
Δ)


76,00
50,00
25,00
,00
-25,00
FTg3_LTg3
73,0
3,0
-28,0
meanTg3

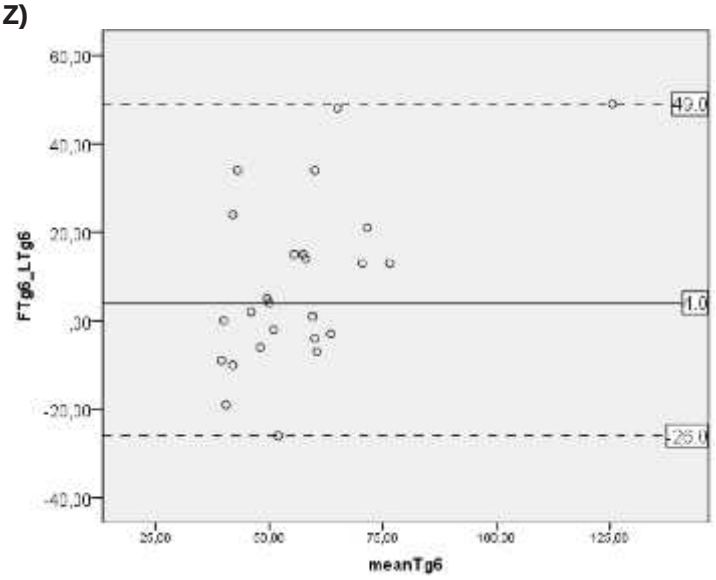
Ε)


40,00
20,00
,00
-20,00
FTg4_LTg4
44,0
10,0
-20,0
meanTg4

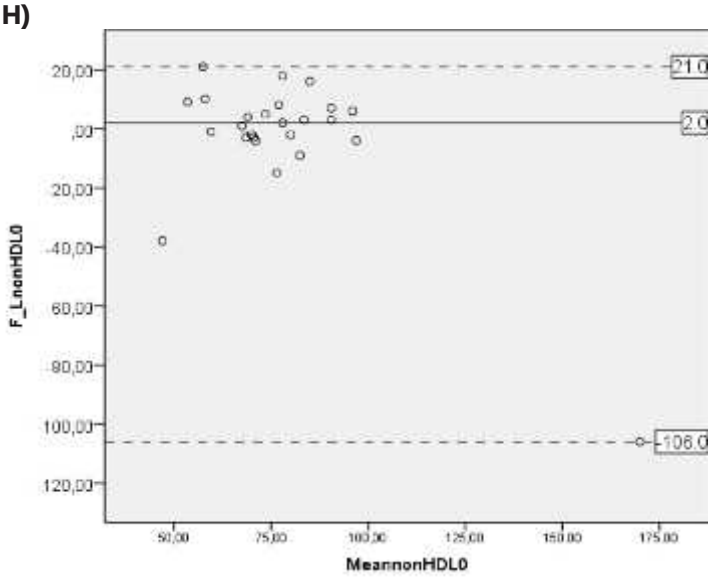
ΣΤ)


40,00
20,00
,00
-20,00
FTg5_LTg5
39,0
5,0
-21,0
meanTg5

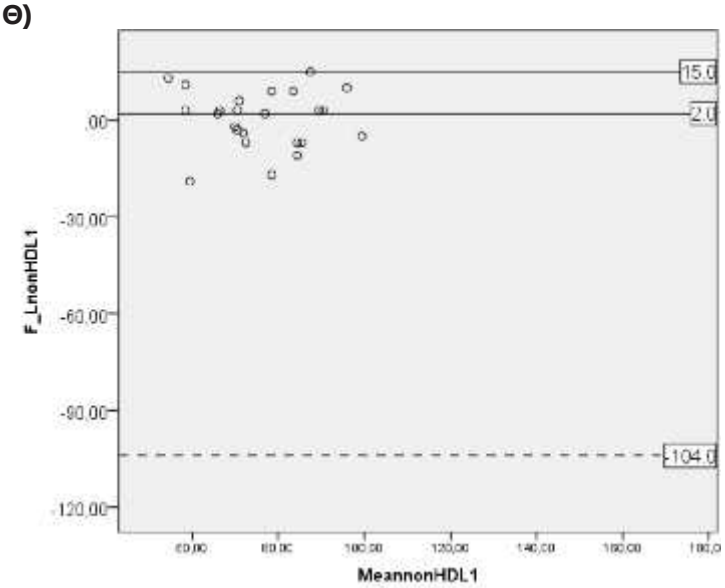
Z)


FTg6_LTg6
meanTg6
49,0
1,0
-25,0

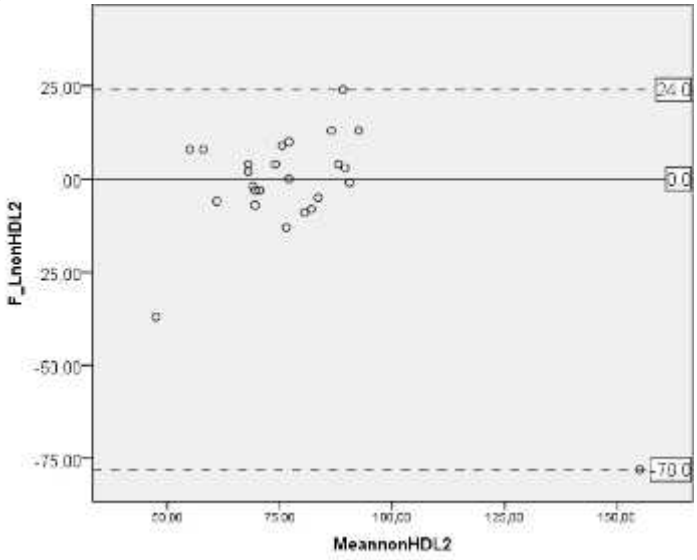
H)


F_LnonHDL0
MeannonHDL0
21,0
2,0
-106,0

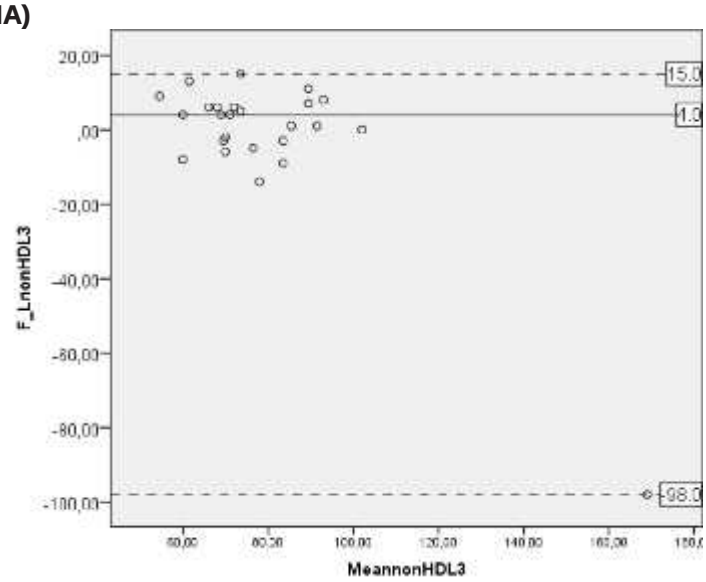
Θ)


F_LnonHDL1
MeannonHDL1
15,0
2,0
-104,0

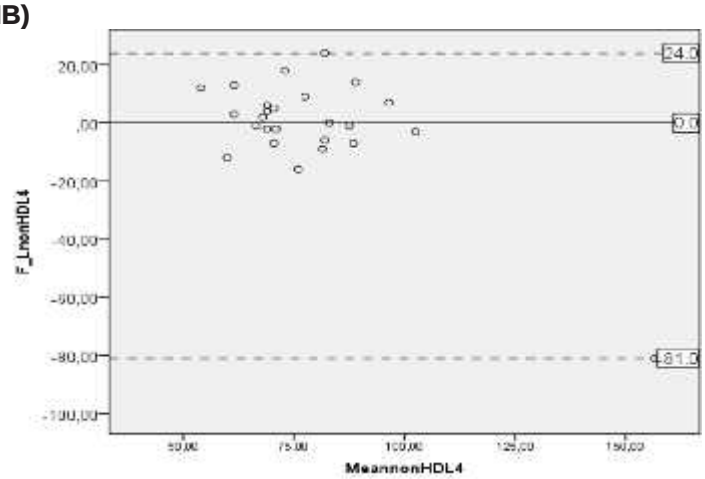
I)


25,00
0,0
-25,00
-50,00
-75,00
24,0
0,0
-70,0
F_LnonHDL2
MeannonHDL2

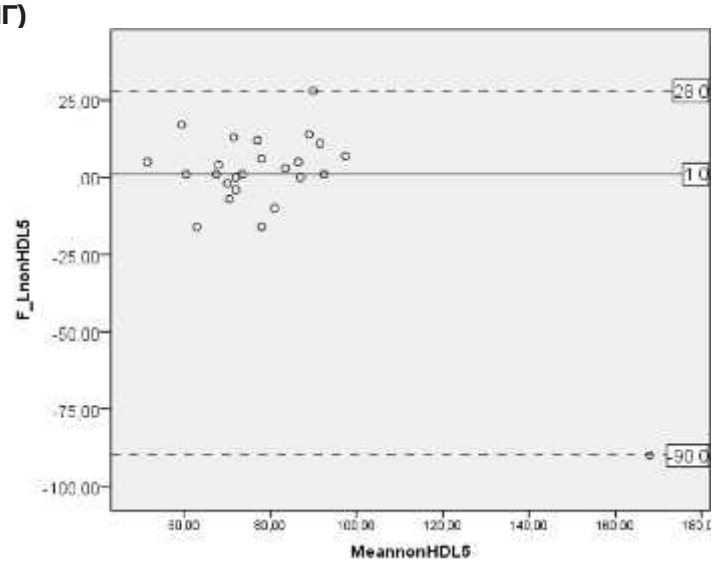
IA)


20,00
,00
-20,00
-40,00
-60,00
-80,00
-100,00
15,0
1,0
-98,0
F_LnonHDL3
MeannonHDL3

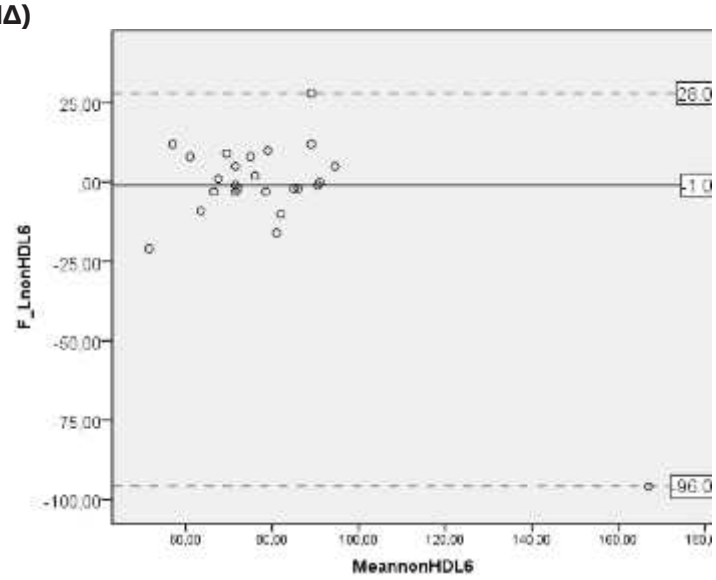
IB)


20,00
,00
-20,00
-40,00
-60,00
-80,00
-100,00
24,0
0,0
-81,0
F_LnonHDL4
MeannonHDL4

ΙΓ)



ΙΔ)



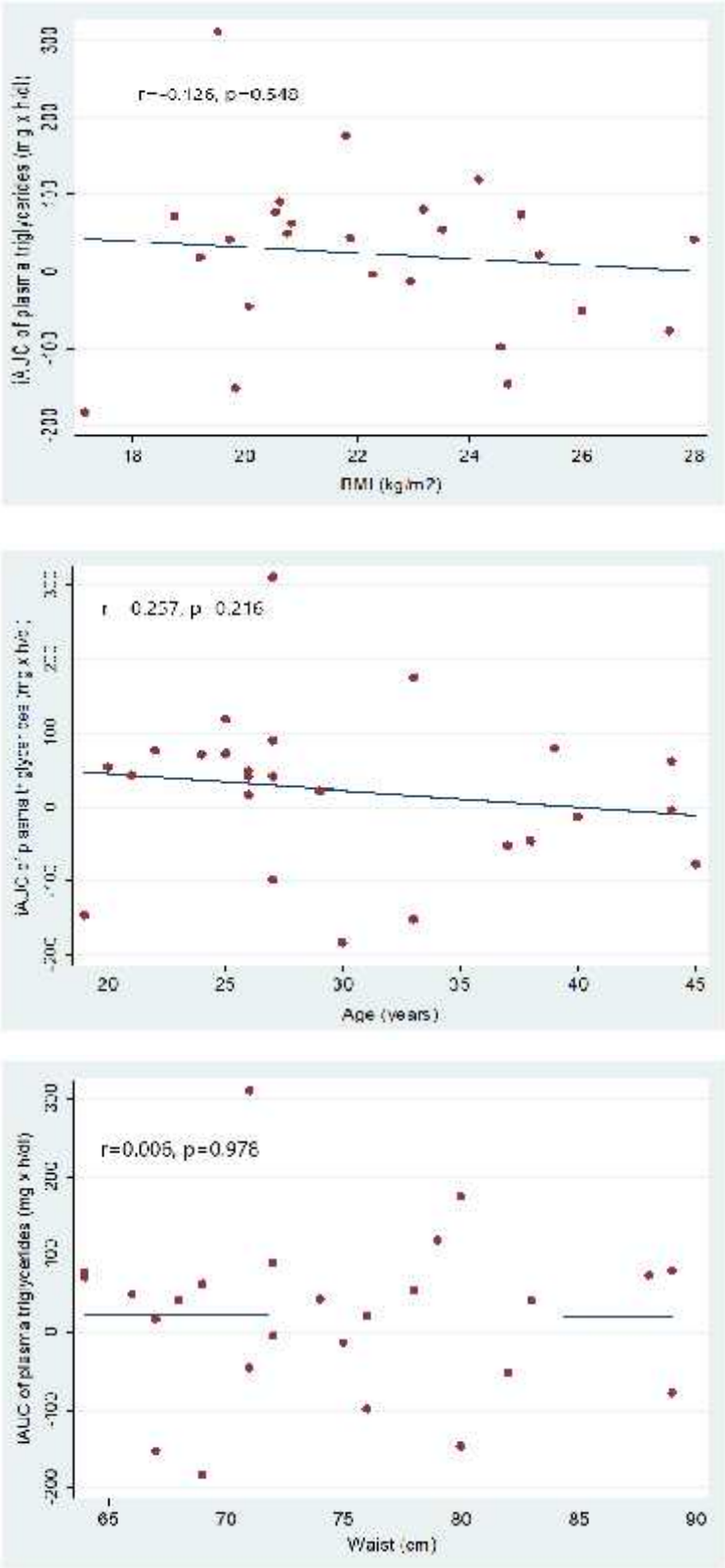
Σχήμα 3: Διαγράμματα Bland-Altman**.** Παρουσιάζεται η συμφωνία των τιμών τριγλυκεριδίων (Α-Ζ) και της ApoB (Η-ΙΔ) πριν (χρόνος 0) και 1, 2, 3, 4, 5 και 6 ώρες μετά την κατανάλωση του πρότυπου γεύματος αντίστοιχα.Η μεσαία συνεχής έντονη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεση τιμή της διαφοράς και επί τα εκτός αυτής διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στο 2.5^{ο} και το 97.5^{ο} εκατοστημόριο (μη παραμετρικά όρια συμφωνίας, limits of agreement). TG: τριγλυκερίδια, non-HDL: λιποπρωτεΐνες άλλες από τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (απολιποπρωτεΐνη B), Mean: μέση τιμή, F: ωοθυλακική φάση, L: ωχρινική φάση, F_L: διαφορά τιμών ωχρινικής από τις τιμές της ωοθυλακικής φάσης.

	Διαφορά [μέση τιμή ± SD, Διάμεσος (25ο, 75ο τεταρτημόριο)]	95% όρια συμφωνίας		Όρια αξιοπιστίας		
		Κατώτερο	Ανώτερο	ICC	Κατώτερο	Ανώτερο
TG						
TG νηστείας	11 ± 19 10 (2, 17)	-26	48	0.781	0.504	0.904
TG 1η ώρα	8 ± 20 5 (-9, 19)	-32	48	0.691	0.299	0.864
TG 2η ώρα	8 ± 19 7 (-6, 20)	-30	46	0.727	0.382	0.880
TG 3η ώρα	11 ± 20 6 (0, 19)	-28	50	0.689	0.294	0.863
TG 4η ώρα	10 ± 18 10 (-2, 22)	-25	45	0.758	0.451	0.893
TG 5η ώρα	7 ± 15 5 (-7, 18)	-23	37	0.848	0.655	0.933
TG 6η ώρα	8 ± 19 4 (-5, 18)	-29	46	0.710	0.341	0.872
ApoB						
ApoB νηστείας	-3 ± 24 2 (-4, 8)	-51	45	0.721	0.367	0.877
ApoB 1η ώρα	-4 ± 23 2 (-7, 8)	-48	41	0.750	0.433	0.890
ApoB 2η ώρα	-3 ± 19 0 (-7, 8)	-41	35	0.762	0.459	0.895
ApoB 3η ώρα	-2 ± 21 4 (-4, 7)	-44	40	0.769	0.477	0.898
ApoB 4η ώρα	-1 ± 19 0 (-7, 8)	-39	36	0.771	0.480	0.899
ApoB 5η ώρα	-1 ± 21 1(-3, 9)	-42	41	0.764	0.465	0.896
ApoB 6η ώρα	-3 ± 22 -1 (-3, 8)	-45	40	0.741	0.412	0.886

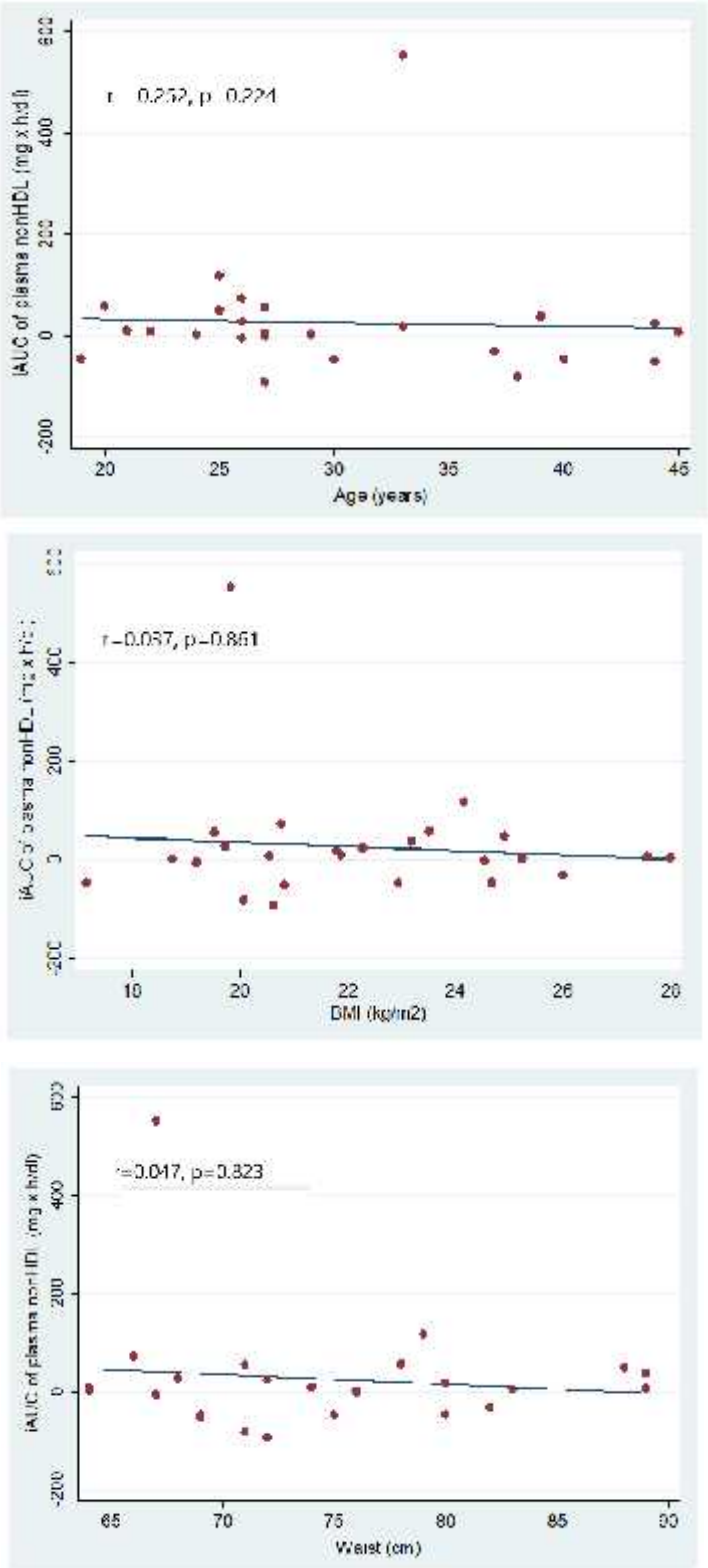
Πίνακας 15: Συμφωνία μεταξύ των τιμών τριγλυκεριδίων καθώς και μεταξύ των τιμών ApoB ορού μεταξύ της επίσκεψης της ωχρινικής και της ωοθυλακικής φάσης. Οι διαφορές είναι ανάμεσα στις τιμές τριγλυκεριδίων/ τιμές ApoB της ωοθυλακικής και της ωχρινικής φάσης. TG: τριγλυκερίδια, ApoB: απολιποπρωτεΐνη Β (ολική), SD: σταθερή απόκλιση, ICC: 'ενδοταξικός' συντελεστής συσχέτισης (intraclass correlation coefficient).

Περιοχή Κάτω από την καμπύλη (AUC)	**Αριθμητικός μέσος ± SD** (mg x h/dl) **Διάμεσος (25ο, 75ο)**		**p value**
	Επίσκεψη Ωοθυλακικής Φάσης	Επίσκεψη Ωχρινικής Φάσης	
Τριγλυκερίδια	408 ± 155 377 (312, 459)	348± 102 335 (272, 414)	0.114
ApoB	516 ± 104 509 (456, 586)	531 ± 197 479 (452, 468)	0.915

Πίνακας 16: Σύγκριση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) των τιμών τριγλυκεριδίων καθώς και των τιμών ApoB της ωοθυλακικής με τις τιμές της ωχρινικής φάσης. ApoB: απολιποπρωτεΐνη Β. SD: σταθερή απόκλιση.



Σχήμα 4: Συσχέτιση μεταξύ της περιοχής κάτω από την καμπύλη (incremental area unter the curve, iAUC) της τιμής τριγυκεριδίων με την ηλικία (4α) και το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (4β) και την περίμετρο μέσης (waist)(4γ). BMI: Δείκτης μάζας Σώματος, ApoB: αποπρωτεΐνη B, non-HDL: λιποπρωτεΐνες άλλες από τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας. r: συντελεστής συσχέτισης Spearman.



Σχήμα 5: Συσχέτιση μεταξύ της περιοχής κάτω από την καμπύλη (incremental area unter the curve, iAUC) της τιμής non-HDL (ApoB) με την ηλικία (5α) και το δείκτη μάζας σώματος (5β) και την περίμετρο μέσης (waist). BMI: Δείκτης μάζας Σώματος, ApoB: αποπρωτεΐνη B, non-HDL: λιποπρωτεΐνες άλλες από τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας. r: συντελεστής συσχέτισης Spearman.

6.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το Lipotest® ήταν καλά ανεκτό από την πλειοψηφία των συμμετεχουσών, ενώ 10 (40.0%) από τις εξεταζόμενες εμφάνισαν ναυτία μικρής διάρκειας άμεσα μετά την κατανάλωση του πρότυπου γεύματος. Μία από τις εξεταζόμενες παρουσίασε εκτός από ναυτία και διαρροϊκές κενώσεις λίγες ώρες μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν. Όλες οι εξεταζόμενες ολοκλήρωσαν τη διαδικασία και στις δύο επισκέψεις.

7.Συζήτηση.

Στην παρούσα μελέτη δείξαμε ότι το Lipotest® ως πρότυπο γεύμα για τη μελέτη της μεταγευματικής λιπαιμίας σε υγιείς γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας παρουσιάζει μέτρια ακρίβεια, ικανοποιητική συμφωνία και καλή επαναληψιμότητα των μετρήσεων ανάμεσα στις δύο φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου όταν η εκτίμηση της μεταγευματικής λιπαιμίας γίνεται με χρήση μόνο της τιμής των TG, η ακρίβεια και η συμφωνία των μετρήσεων όμως αυξάνονται εάν γίνει εκτίμηση και των τιμών της ApoB.

Ο Τεντολούρης και συν. είχαν μελετήσει το ίδιο πρότυπο γεύμα σε υγιείς άνδρες και είχαν παρατηρήσει ικανοποιητική επαναληψιμότητα των μετρήσεων (CV: 15.59-23.83%, ICC≥0.75) [309]. Στις γυναίκες όμως, η φυσιολογική διακύμανση των ορμονών του φύλου κατά τη διάρκεια του κύκλου θα μπορούσε να επηρεάσει τη μεταγευματική απάντηση. Η συγκέντρωση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων παρουσιάζει δύο αιχμές, μία κατά την ωοθυλακική φάση προ της ωορρηξίας και μία δεύτερη, μεγαλύτερη κατά την ωχρινική [138, 140], ενώ η συγκέντρωση των προγεσταγόνων παραμένει χαμηλή καθ’ όλη την ωοθυλακική φάση, για να αυξηθει σημαντικά περί το μέσο της ωχρινικής [140]. Από μελέτες με εξωγενώς χορηγούμενα οιστρογόνα γνωρίζουμε πως οι ορμόνες αυτές τείνουν να αυξήσουν τη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων νηστείας [102], επηρεάζοντας την κινητική των λιποπρωτεϊνών [118, 119], ενώ τα προγεσταγόνα φαίνεται να έχουν αντίθετες επιδράσεις από αυτές των οιστρογόνων στα επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος [102, 127]. Όσο αφορά τη μεταγευματική λιπαιμία, τα οιστρογόνα έχουν μάλλον ευνοϊκή επίδραση [123, 124], καθώς ενισχύουν την κάθαρση των χυλομικρών από την κυκλοφορία [122, 125], ενώ δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη δράση των προγεσταγόνων στα λιπίδια μη νηστείας.

Μελέτες ωστόσο, με υγιείς γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την λήψη εξωγενών ορμονών έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τις μεταβολές των τριγλυκεριδίων νηστείας κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου (πίνακας 6). Άλλες από αυτές παρατήρησαν υψηλότερη συγκέντρωση των TG κατά την ωοθυλακική φάση του κύκλου [147, 150, 158] και άλλες δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές [141, 143, 146, 148, 149]. Ανάλογα ήταν τα ευρήματα των Wendler et al, σχετικά με τη λιπαιμική απάντηση σε 13 υγιείς γυναίκες μετά τη λήψη πρότυπου γεύματος, όπου δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφορά κατά τη διάρκεια του κύκλου [174]. Αντίθετα, σε μία μελέτη από τους Gill et al, 11 γυναίκες υποβλήθηκαν σε OFTT και η επαναληψιμότητα των μετρήσεων ήταν μέτρια (ICC=0.65), με τα μεταγευματικά TG να είναι χαμηλότερα στην ωχρινική φάση του κύκλου σε σχέση με την ωοθυλακική, τα αποτελέσματα ήταν ωστόσο οριακά σημαντικά (p=0.05) [173].

Στη δική μας μελέτη τόσο η ακρίβεια και η αξιοπιστία των μετρήσεων των τιμών TG μεταξύ των δύο φάσεων του κύκλου, όπως εκτιμήθηκε με το Spearman συντελεστή συσχέτισης και τον CCC ήταν μέτρια. Η τιμές του CCC κυμαίνονταν μεταξύ 0.491 και 0.695 που θεωρούνται μέτριες έως υποβέλτιστες [310]. Η συμφωνία των τιμών TAG όπως εκτιμήθηκε με τα διαγράμματα Bland-Altman ήταν ωστόσο υψηλή. Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων όπως προσεγγίστηκε με τον ICC ήταν από καλή έως υψηλή, με την υψηλότερη τιμή (ICC=0.848) να παρατηρείται για τις μετρησειςτης 5^{ης} ώρας μεταγευματικά. Τιμές ICC≥ 0.75 θεωρούνται ενδεικτικές εξαιρετικής επαναληψιμότητας [306]. Οι συγκεντρώσεις των TG ήταν σημαντικά υψηλότερες κατά την ωοθυλακική φάση, τόσο οι τιμές νηστείας όσο και 2,3,4,5 ώρες μεταγευματικά ($p<0.05$) σε σχέση με την ωχρινική, ενώ οι μετρήσεις της 1^{ης} και της 6^{ης} ώρας παρουσίαζαν μία τάση υπέρ της ωοθυλακικής φάσης χωρίς να φτάνουν το

επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας. Η ολική μεταγευματική απάντηση πάντως όπως εκτιμήθηκε από την iAUC δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις επισκέψεις της ωχρινικής και της ωοθυλακικής φάσης (p=0.114). Συνεπώς τα ευρήματα μας συμφωνούν με αυτά άλλων μελετών, υπάρχουν ωστόσο και αντικρουόμενα στοιχεία που καθιστούν αναγκαία την περεταίρω έρευνα. Πάντως, πλεονέκτημα της δικής μας μελέτης αποτελεί ο μεγαλύτερος αριθμός συμμετεχουσών που υποβλήθηκαν σε OFTT, σε σχέση με άλλες μελέτες της μεταγευματικής λιπαιμίας στις δύο φάσεις του κύκλου [173, 174].

Τα επίπεδα TG πλάσματος φαίνεται να αντικατοπτρίζουν αρκετά ικανοποιητικά τα επίπεδα των TRLs και των υπολειμμάτων τους [64]. Καθώς επίσης τα TG νηστείας και μη έχουν συσχετιστεί με τον ΚΑ κίνδυνο, έχει προταθεί μετά την κατανάλωση πρότυπου γεύματος να γίνεται μέτρηση και αξιολόγηση της τιμής των TG [95]. Στην παρούσα μελέτη μετρήσαμε εκτός από την τιμή των τριγλυκεριδίων και την τιμή της ολικής apoB (apoB48 και apoB100), ενώ για τεχνικούς λόγους δεν κατέστη δυνατή η εκτίμηση των επιμέρους κλασμάτων. Υπάρχει, ωστόσο ένα μόριο apoB για κάθε σωματίδιο TRL, συνεπώς με τη μέτρηση των παραγόμενων apoB εκτιμάμε ταυτόχρονα την παραγωγή TRLs [1]. Η apoB νηστείας είναι σχεδόν αποκλειστικά η apoB100 των VLDL και των άλλων ενδογενώς παραγόμενων λιποπρωτεϊνών (VLDL remnants, IDL, LDL), τουλάχιστον σε άτομα με τιμές TG νηστείας < 100 mg/dl [311]. Αντίθετα, το 80% της αύξησης των TG μετά από ένα λιπαρό γεύμα προέρχεται από τις apoB-48 λιποπρωτεΐνες (χυλομικρά και υπολείμματα αυτών), ενώ περίπου το 80% της παρατηρούμενης αύξησης στον αριθμό των σωματιδίων οφείλεται στις VLDL [13]. Σε αντίθεση με τις τιμές TG, βρήκαμε ικανοποιητική ακρίβεια και αξιοπιστία των μετρήσεων ανάμεσα στην ωχρινική και την ωοθυλακική φάση όσο αφορά τις τιμές της apoB, ενώ και συμφωνία των τιμών της όπως φαίνεται και από

τα Bland-Altman διαγράμματα ήταν επίσης εξαιρετική. Οι τιμές του συντελεστή συσχέτισης Spearman ήταν κοντά στη μονάδα και η συσχετίσεις των τιμών ανάμεσα στις δύο φάσεις του κύκλου ήταν στατιστικά σημαντικές (όλα τα $p<0.001$). Οι τιμές του CCC ήταν μεταξύ 0.560 και 0.626 που θεωρούνται ωστόσο υποβέλτιστες [310]. Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων όπως εκτιμήθηκε με τον ICC ήταν υψηλή για τις μετρήσεις 1,2,3,4 και 5 ώρες μεταγευματικά ($ICC\geq0.75$), με την υψηλότερη τιμή ($ICC=0.771$) να παρατηρείται για τις μετρησειςτης 4^{ης} ώρας μεταγευματικά, ενώ οι τιμές ICC νηστείας και 6^{ης} μεταγευματικής ώρας ήταν καλές (0.721 και 0.741 αντίστοιχα). Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές apoB τόσο της νηστείας όσο και των μεταγευματικών (όλα τα $p<0.05$) και η σύγκριση των iAUC της ωχρινικής και της ωοθυλακικής φάσης έδειξε απουσία σημαντικής διαφοράς ($p=0.915$).

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη, απ΄όσο γνωρίζουμε, στην οποία έγινε μέτρηση της συγκέντρωσης της apoB στις δύο φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου μετά την κατανάλωση πρότυπου γεύματος από υγιείς γυναίκες. Τα ευρήματα μας συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων μελετών με μετρήσεις λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας, στις οποίες δε φάνηκε σημαντική διαφορά τόσο στη συγκέντρωση της apoB (apoB-100) [148, 149, 153, 159] όσο και στην κινητική των LpL και HL [148] στις δύο φάσεις του κύκλου. Ομοίως, η διαδερμική χορήγηση οιστραδιόλης, η οποία μιμείται καλύτερα τη δράση των ενδογενών οιστρογόνων σε σχέση με τα από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα, δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά στη συγκέντρωση, τη σύνθεση και την απομάκρυνση της apoB-100 [119, 121, 130]. Σχετικά με την apoB48 εντούτοις, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν αύξηση της κάθαρσης των χυλομικρών και των υπολειμμάτων τους μετά τη χορήγηση από του στόματος οιστρογόνων [122-124]. Ωστόσο, η επίδραση που έχει η διακύμανση των ενδογενών ορμονών του

φύλου κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου στην κινητική της apoB-48 δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως.

Σχετικά με τη διάρκεια του OFTT, σύμφωνα με δεδομένα μιας πρόσφατης μετανάλυσης, η συγκεντρωση των TG 4 έως 6 ώρες μεταγευματικά φαίνεται να είναι αντιπροσωπευτική της μεταγευματικής λιπαιμίας [188], με εξαίρεση τα άτομα με ΣΔ τύπου 2, για τα οποία η οκτάωρη καμπύλη φόρτισης λίπους είναι πιθανόν πιο κατάλληλη [191]. Και από κλινικής άποψης, η συγκέντρωση TG την 4η ώρα μεταγευματικά παρουσίαζει ίσως το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, όπως φαίνεται και από τα αποτελέσματα της Women's Health Study, όπου η συγκέντρωση TG 2-4 ώρες μεταγευματικά είχε την ισχυρότερη συσχέτιση με τον ΚΑ κίνδυνο [79]. Στην CCS επίσης, οι τιμές τριγλυκεριδίων των ατόμων χωρίς ΣΔ παρουσίαζαν τη μέγιστη συγκέντρωση τους γύρω από την 4η ώρα τόσο μετά την κατανάλωση συνηθισμένου γεύματος όσο και μετά τη λήψη πρότυπου γεύματος [81, 312]. Αντίθετα, στη μελέτη των Gill et al., η μέγιστη συγκέντρωση TG παρατηρήθηκε την 3η ώρα στις μετρήσεις της ωοθυλακικής φάσης και τη 2η ώρα σε αυτές της ωχρινικής [173]. Στη δική μας μελέτη η μέγιστη συγκέντρωση των TAG σημειώθηκε την 5η ώρα για τις μετρήσεις της ωοθυλακικής φάσης και την 3η ώρα για τις μετρήσεις της ωχρινικής ($p=0.018$ για τον χρόνο) και των ApoB την 5η ώρα και για τις δύο φάσεις του κύκλου ($p>0.05$ για τον χρόνο). Ο ICC για τις τιμές των TG ήταν υψηλός την 4η και 5η ώρα μεταγευματικά και για τις τιμές apoB ομοίως, δείχνοντας υψηλή επαναληψιμότητα των μετρήσεων. Αντίθετα οι τιμές ICC ήταν υποβέλτιστες για τις μετρήσεις της 6ης μεταγευματικής ώρας τόσο για τα TG όσο και για την apoB. Συνεπώς τα αποτελέσματά μας συμφωνούν εν πολλοίς με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας.

Όσο αφορά την ποσότητα του πρότυπου γεύματος, εμείς χρησιμοποιήσαμε την ίδια ποσότητα Lipotest® σε όλες τις εξεταζόμενες, ενώ σε άλλες μελέτες η ποσότητα του

λίπους ήταν ανάλογη του σωματικού βάρους των συμμετεχουσών [62, 173, 175]. Η περιεκτικότητα του Lipotest® ωστόσο σε λίπος (75g), πρωτεΐνες (10g) και υδατάνθρακες (25g) ανά μερίδα είναι σύμφωνη με τις τρέχουσες οδηγίες σχετικά με τα γεύματα που χρησιμοποιούνται για τη διενέργεια OFTT, οι οποίες με τη σειρά τους έχουν βασιστεί σε μία μετανάλυση 113 μελετών με διαφορετικά πρότυπα γεύματα [95, 188]. Το ποσό αυτό είναι περίπου αντίστοιχο με την ημερίσια κατανάλωση σε λίπος, καθώς ένα συνηθισμένο γεύμα περιέχει κατά μέσο όρο 20-40g λίπους και ένα άτομο καταναλώνει συνήθως 3-4 γεύματα την ημέρα [189]. Ωστόσο, ένα συνηθισμένο γεύμα με την ανωτέρω περιεκτικότητα σε λίπος, φαίνεται να προκαλεί μικρή μόνο μεταβολή των λιπιδίων του ορού (+ 26mg/dl για τα TG, -8mg/dl για την TCOL, -8mg/dl για την LDL-C, +8mg/dl για την RLP-C και -8mg/dl για τη non-HDL-C) κατά μέσο όρο, ενώ μετά από ένα γεύμα φόρτισης με λίπος η μεταγευματική αύξηση των TG είναι μεγαλύτερη, της τάξης των 1-2 mmol/l (88.5-177.1 mg/dl) [13, 69]. Άρα το κατά πόσο η φόρτιση με λίπος είναι κατάλληλη για την εκτίμηση της μεταγευματικής απάντησης του οργανισμού και δεν υπερδιαγιγνώσκει τη διαταραχή αυτή μένει να εκτιμηθεί.

Είναι γνωστό πως η σύσταση του δείπνου πριν την ημέρα της εξέτασης μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα, παρομοίως και η κατανάλωση αλκοόλ [311]. Επίσης η έντονη σωματική άσκηση 24 ώρες προ της εξέτασης έχει επίδραση στη μεταγευματική απάντηση [295]. Σε όλες τις συμμετέχουσες είχε γίνει σύσταση αποφυγής κατανάλωσης αλκοόλ, καφέ καθώς και πραγματοποίησης έντονης άσκησης την παραμονή κάθε επίσκεψης, είχε ζητηθεί να ακολουθήσουν νηστεία 10-12 ωρών προ των μετρήσεων, δεν είχαν γίνει ωστόσο ιδιαίτερες συστάσεις σχετικά με τη μορφή του δείπνου. Είχε προταθεί να ακολουθήσουν τη συνηθισμένη τους διατροφή. Παρόλα αυτά, βρήκαμε ικανοποιητική επαναληψιμότητα των μετρήσεων,

γεγονός που είναι σημαντικό γιατί θα μπορούσε να απλοποιήσει την όλη διαδικασία εάν αυτή εφαρμοστεί στην καθημέρα κλινική πράξη.

Η παρούσα μελέτη έχει βεβαίως κάποιος περιορισμούς. Πρώτα από όλα, όλες οι συμμετέχουσες ήταν καυκάσιες, υγιείς γυναίκες ηλικίας μεταξύ 19 και 45 ετών, μη καπνίστριες, χωρίς διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Τα ευρήματά μας επομένως δεν μπορούν να εφαρμοστούν αδιακρίτως και σε άλλους πληθυσμούς. Δεύτερον, αν και η παχυσαρκία δεν αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού, οι εξεταζόμενες ανήκαν σε ένα εύρος Δ.Μ.Σ. μεταξύ 17.2 και 28, με μία από τις συμμετέχουσες να είναι ελλειποβαρής, μόνο 4 υπέρβαρες, και καμία παχύσαρκη, όπως ορίζεται με βάση το Δ.Μ.Σ. (Δ.Μ.Σ ≤18.5, 25 ≤ Δ.Μ.Σ. < 30 και Δ.Μ.Σ. ≥ 30 αντίστοιχα) [313]. Επομένως, παρόλο που βρήκαμε ότι η μεταγευματική απάντηση δεν συσχετιζόταν με τον Δ.Μ.Σ, περεταίρω έρευνα χρειάζεται προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το Lipotest® πρότυπο γεύμα είναι κατάλληλο για την εκτίμηση της μεταγευματικής λιπαιμίας και σε παχύσαρκες, υπέρβαρες ή ελλειποβαρείς γυναίκες.

Τρίτον, η εκτίμηση της φάσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου έγινε με βάση το προσωπικό ημερολόγιο κάθε εξεταζόμενης και χωρίς τη μέτρηση ορμονών. Η ωοθυλακική φάση είναι η πιο μεταβλητή του κύκλου (10-16 μέρες συνήθως) [140, 141], και επομένως υπάρχει πιθανότητα σφάλματος στην εκτίμηση της διάρκειας της. Προσπαθήσαμε ωστόσο να πραγματοποιήσουμε τις μετρήσεις όσο το δυνατόν πιο κοντά στην αρχή του κύκλου. Επίσης, οι μετρήσεις της ωχρινικής φάσης έγιναν με βάση την εκτιμώμενη έναρξη της επόμενης εμμηνορρυσίας με βάση το μήκος του κύκλου και την ημερομηνία έναρξης του τρέχοντος κύκλου. Υπάρχει ωστόσο διακύμανση στη διάρκεια από κύκλο σε κύκλο ακόμα και για την ίδια γυναίκα [138, 139] και συνεπώς ένα ενδεχόμενο σφάλματος στις εκτιμήσεις μας.

8.Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης το Lipotest® ως πρότυπο γεύμα παρουσιάζει μέτρια ακρίβεια, ικανοποιητική συμφωνία και καλή επαναληψιμότητα των μετρήσεων ανάμεσα στις δύο φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου σε υγιείς γυναίκες, όταν η εκτίμηση της μεταγευματικής λιπαιμίας γίνεται με χρήση μόνο της τιμής των TG. Η ακρίβεια και η συμφωνία των μετρήσεων όμως αυξάνονται εάν γίνει εκτίμηση και των τιμών της ApoB.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Xiao, C., et al., *Gut-liver interaction in triglyceride-rich lipoprotein metabolism.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011. **301**(3): p. E429-46.
2. Powell, L.M., et al., *A novel form of tissue-specific RNA processing produces apolipoprotein-B48 in intestine.* Cell, 1987. **50**(6): p. 831-40.
3. Chen, S.H., et al., *Apolipoprotein B-48 is the product of a messenger RNA with an organ-specific in-frame stop codon.* Science, 1987. **238**(4825): p. 363-6.
4. Miller, M., et al., *Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association.* Circulation, 2011. **123**(20): p. 2292-333.
5. Kuchinskiene, Z. and L.A. Carlson, *Composition, concentration, and size of low density lipoproteins and of subfractions of very low density lipoproteins from serum of normal men and women.* J Lipid Res, 1982. **23**(5): p. 762-9.
6. Brunzell, J.D., et al., *Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man.* J Clin Invest, 1973. **52**(7): p. 1578-85.
7. Brunham, L.R. and M.R. Hayden, *Human genetics of HDL: Insight into particle metabolism and function.* Prog Lipid Res, 2015. **58**: p. 14-25.
8. Santos-Gallego, C.G., J.J. Badimon, and R.S. Rosenson, *Beginning to understand high-density lipoproteins.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2014. **43**(4): p. 913-47.
9. D, K., *atherosclerosis and nutrition.* Nutr Int, 1986. **2**: p. 290-297.
10. Vance, D.E.V.J.E., *Biochemistry of Lipidsand Membranes*. 1995, Menlo Park, CA: The Benjamin/ Cummings Publishing Company.
11. Jackson, K.G., S.D. Poppitt, and A.M. Minihane, *Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants.* Atherosclerosis, 2012. **220**(1): p. 22-33.
12. Damjanov, I., *Pathophysiology*. 1st ed. 2009, Philadelphia: Saunders/Elsevier. vii, 464 p.
13. Boren, J., et al., *Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor.* Clin Chim Acta, 2014. **431**: p. 131-42.
14. Martins, I.J., et al., *Lipid and apolipoprotein B48 transport in mesenteric lymph and the effect of hyperphagia on the clearance of chylomicron-like emulsions in insulin-deficient rats.* Diabetologia, 1994. **37**(3): p. 238-46.
15. Hayashi, H., et al., *Fat feeding increases size, but not number, of chylomicrons produced by small intestine.* Am J Physiol, 1990. **259**(5 Pt 1): p. G709-19.
16. Karpe, F., *Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis.* J Intern Med, 1999. **246**(4): p. 341-55.
17. Lambert, J.E. and E.J. Parks, *Postprandial metabolism of meal triglyceride in humans.* Biochim Biophys Acta, 2012. **1821**(5): p. 721-6.
18. Fujioka, Y. and Y. Ishikawa, *Remnant lipoproteins as strong key particles to atherogenesis.* J Atheroscler Thromb, 2009. **16**(3): p. 145-54.
19. Morimoto, S., et al., *The renin-angiotensin system is involved in the production of plasminogen activator inhibitor type 1 by cultured endothelial cells in response to chylomicron remnants.* Hypertens Res, 2003. **26**(4): p. 315-23.
20. Mahley, R.W. and Y. Huang, *Atherogenic remnant lipoproteins: role for proteoglycans in trapping, transferring, and internalizing.* J Clin Invest, 2007. **117**(1): p. 94-8.
21. Cooper, A.D., *Hepatic uptake of chylomicron remnants.* J Lipid Res, 1997. **38**(11): p. 2173-92.
22. Taskinen, M.R. and J. Boren, *New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes.* Atherosclerosis, 2015. **239**(2): p. 483-95.
23. Nielsen, S. and F. Karpe, *Determinants of VLDL-triglycerides production.* Curr Opin Lipidol, 2012. **23**(4): p. 321-6.
24. Barrows, B.R., M.T. Timlin, and E.J. Parks, *Spillover of dietary fatty acids and use of serum nonesterified fatty acids for the synthesis of VLDL-triacylglycerol under two different feeding regimens.* Diabetes, 2005. **54**(9): p. 2668-73.

25. Errico, T.L., et al., *[Basic mechanisms: structure, function and metabolism of plasma lipoproteins].* Clin Investig Arterioscler, 2013. **25**(2): p. 98-103.
26. Connelly, P.W. and R.A. Hegele, *Hepatic lipase deficiency.* Crit Rev Clin Lab Sci, 1998. **35**(6): p. 547-72.
27. Lewis, G.F., et al., *Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans.* J Clin Invest, 1995. **95**(1): p. 158-66.
28. Havel, R.J., et al., *Splanchnic metabolism of free fatty acids and production of triglycerides of very low density lipoproteins in normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic humans.* J Clin Invest, 1970. **49**(11): p. 2017-35.
29. Lewis, G.F., *Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production.* Curr Opin Lipidol, 1997. **8**(3): p. 146-53.
30. Carpentier, A., et al., *Sensitivity to acute insulin-mediated suppression of plasma free fatty acids is not a determinant of fasting VLDL triglyceride secretion in healthy humans.* Diabetes, 2002. **51**(6): p. 1867-75.
31. Sondergaard, E., et al., *Effects of exercise on VLDL-triglyceride oxidation and turnover.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011. **300**(5): p. E939-44.
32. Krag, M.B., et al., *Growth hormone-induced insulin resistance is associated with increased intramyocellular triglyceride content but unaltered VLDL-triglyceride kinetics.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. **292**(3): p. E920-7.
33. Gormsen, L.C., et al., *Energy expenditure, insulin, and VLDL-triglyceride production in humans.* J Lipid Res, 2006. **47**(10): p. 2325-32.
34. Boron, W.F.a.E.L.B., *Medical physiology : a cellular and molecular approach. .* Elsevier Saunders, 2005. **Philadelphia** (xiii).
35. Ong, J.M. and P.A. Kern, *Effect of feeding and obesity on lipoprotein lipase activity, immunoreactive protein, and messenger RNA levels in human adipose tissue.* J Clin Invest, 1989. **84**(1): p. 305-11.
36. Semb, H. and T. Olivecrona, *Two different mechanisms are involved in nutritional regulation of lipoprotein lipase in guinea-pig adipose tissue.* Biochem J, 1989. **262**(2): p. 505-11.
37. Sorensen, L.P., et al., *Increased VLDL-triglyceride secretion precedes impaired control of endogenous glucose production in obese, normoglycemic men.* Diabetes, 2011. **60**(9): p. 2257-64.
38. Mittendorfer, B., et al., *VLDL-triglyceride kinetics during hyperglycemia-hyperinsulinemia: effects of sex and obesity.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. **284**(4): p. E708-15.
39. Sorensen, L.P., et al., *Basal and insulin mediated VLDL-triglyceride kinetics in type 2 diabetic men.* Diabetes, 2011. **60**(1): p. 88-96.
40. Timlin, M.T., B.R. Barrows, and E.J. Parks, *Increased Dietary Substrate Delivery Alters Hepatic Fatty Acid Recycling in Healthy Men.* Diabetes, 2005. **54**(9): p. 2694-2701.
41. (Suppl 1):Sondergaard E, S.L., Rahbek I, et al. , *Impaired postprandial suppression of endogenous VLDL-TG secretion in type 2 diabetic men.* Diabetes Care, 2011. **60 (Suppl 1)**(A190).
42. Watts, G.F., et al., *Direct correlation between cholesterol synthesis and hepatic secretion of apolipoprotein B-100 in normolipidemic subjects.* Metabolism, 1995. **44**(8): p. 1052-1057.
43. Brown, M.S. and J.L. Goldstein, *Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox.* Cell Metab, 2008. **7**(2): p. 95-6.
44. Altomonte, J., et al., *Foxo1 mediates insulin action on apoC-III and triglyceride metabolism.* J Clin Invest, 2004. **114**(10): p. 1493-503.
45. Chen, M., et al., *Transcriptional regulation of the apoC-III gene by insulin in diabetic mice: correlation with changes in plasma triglyceride levels.* J Lipid Res, 1994. **35**(11): p. 1918-24.
46. Caron, S., et al., *Transcriptional activation of apolipoprotein CIII expression by glucose may contribute to diabetic dyslipidemia.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011. **31**(3): p. 513-9.
47. Adeli, K. and G.F. Lewis, *Intestinal lipoprotein overproduction in insulin-resistant states.* Curr Opin Lipidol, 2008. **19**(3): p. 221-8.

48. Bjorkegren, J., et al., *Accumulation of large very low density lipoprotein in plasma during intravenous infusion of a chylomicron-like triglyceride emulsion reflects competition for a common lipolytic pathway.* J Lipid Res, 1996. **37**(1): p. 76-86.
49. Shoelson, S.E., J. Lee, and A.B. Goldfine, *Inflammation and insulin resistance.* J Clin Invest, 2006. **116**(7): p. 1793-801.
50. Sanusi, H., *The role of incretin on diabetes mellitus.* Acta Med Indones, 2009. **41**(4): p. 205-12.
51. Dekker, M.J., et al., *Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010. **299**(5): p. E685-94.
52. Xiao, C., et al., *Effects of acute hyperglucagonemia on hepatic and intestinal lipoprotein production and clearance in healthy humans.* Diabetes, 2011. **60**(2): p. 383-90.
53. Hansen, L.H., N. Abrahamsen, and E. Nishimura, *Glucagon receptor mRNA distribution in rat tissues.* Peptides, 1995. **16**(6): p. 1163-6.
54. Hsieh, J., et al., *The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice.* Diabetologia, 2010. **53**(3): p. 552-61.
55. Xiao, C., et al., *Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012. **32**(6): p. 1513-9.
56. Norata, G.D., et al., *Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome.* Eur J Endocrinol, 2007. **156**(2): p. 279-84.
57. Costandi, J., et al., *Human resistin stimulates hepatic overproduction of atherogenic ApoB-containing lipoprotein particles by enhancing ApoB stability and impairing intracellular insulin signaling.* Circ Res, 2011. **108**(6): p. 727-42.
58. Weiss, R., et al., *Adiponectin and lipoprotein particle size.* Diabetes Care, 2009. **32**(7): p. 1317-9.
59. Bajaj, M., et al., *Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients.* J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(1): p. 200-6.
60. Barter, P., *CETP and atherosclerosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(9): p. 2029-31.
61. Barter, P.J., et al., *Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(2): p. 160-7.
62. Kolovou, G.D., et al., *Definition of postprandial lipaemia.* Curr Vasc Pharmacol, 2011. **9**(3): p. 292-301.
63. Tanaka, A., *Postprandial hyperlipidemia and atherosclerosis.* J Atheroscler Thromb, 2004. **11**(6): p. 322-9.
64. Toth, P.P., *Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease.* Vasc Health Risk Manag, 2016. **12**: p. 171-83.
65. Lopez-Miranda, J., C. Williams, and D. Lairon, *Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism.* Br J Nutr, 2007. **98**(3): p. 458-73.
66. Masuda, D. and S. Yamashita, *Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins.* J Atheroscler Thromb, 2017. **24**(2): p. 95-109.
67. Kolovou, G.D., et al., *Clinical relevance of postprandial lipaemia.* Curr Med Chem, 2005. **12**(17): p. 1931-45.
68. Malhotra, G., A. Sethi, and R. Arora, *Hypertriglyceridemia and Cardiovascular Outcomes.* Am J Ther, 2016. **23**(3): p. e862-70.
69. Nordestgaard, B.G., et al., *Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* Eur Heart J, 2016. **37**(25): p. 1944-58.
70. Nakamura, K., et al., *Postprandial hyperlipidemia as a potential residual risk factor.* J Cardiol, 2016. **67**(4): p. 335-9.

71. Hokanson, J.E. and M.A. Austin, *Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies.* J Cardiovasc Risk, 1996. **3**(2): p. 213-9.
72. Sarwar, N., et al., *Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies.* Circulation, 2007. **115**(4): p. 450-8.
73. Emerging Risk Factors, C., et al., *Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease.* JAMA, 2009. **302**(18): p. 1993-2000.
74. Labreuche, J., et al., *Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-regression analysis.* Atherosclerosis, 2010. **212**(1): p. 9-15.
75. Murad, M.H., et al., *The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis.* BMC Endocr Disord, 2012. **12**: p. 2.
76. Miller, M., et al., *Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial.* J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(7): p. 724-30.
77. Faergeman, O., et al., *Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease.* Am J Cardiol, 2009. **104**(4): p. 459-63.
78. Zilversmit, D.B., *Atherogenesis: a postprandial phenomenon.* Circulation, 1979. **60**(3): p. 473-85.
79. Bansal, S., et al., *Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women.* JAMA, 2007. **298**(3): p. 309-16.
80. Lindman, A.S., et al., *Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian Counties Study.* Eur J Epidemiol, 2010. **25**(11): p. 789-98.
81. Nordestgaard, B.G., et al., *Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women.* JAMA, 2007. **298**(3): p. 299-308.
82. Iso, H., et al., *Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women.* Am J Epidemiol, 2001. **153**(5): p. 490-9.
83. Karpe, F., et al., *Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides.* J Lipid Res, 2001. **42**(1): p. 17-21.
84. Masuda, D., et al., *Correlation of fasting serum apolipoprotein B-48 with coronary artery disease prevalence.* Eur J Clin Invest, 2012. **42**(9): p. 992-9.
85. Mori, K., et al., *Fasting serum concentration of apolipoprotein B48 represents residual risks in patients with new-onset and chronic coronary artery disease.* Clin Chim Acta, 2013. **421**: p. 51-6.
86. Patsch, J.R., et al., *Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state.* Arterioscler Thromb, 1992. **12**(11): p. 1336-45.
87. McNamara, J.R., et al., *Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study.* Atherosclerosis, 2001. **154**(1): p. 229-36.
88. Kugiyama, K., et al., *Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease.* Circulation, 1999. **99**(22): p. 2858-60.
89. Kim, J.Y., et al., *High levels of remnant lipoprotein cholesterol is a risk factor for large artery atherosclerotic stroke.* J Clin Neurol, 2011. **7**(4): p. 203-9.
90. Nakamura, T., et al., *High serum levels of remnant lipoproteins predict ischemic stroke in patients with metabolic syndrome and mild carotid atherosclerosis.* Atherosclerosis, 2009. **202**(1): p. 234-40.
91. Varbo, A., et al., *Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease.* J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(4): p. 427-36.

92. Imke, C., et al., *Are remnant-like particles independent predictors of coronary heart disease incidence? The Honolulu Heart study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(8): p. 1718-22.
93. Proctor, S.D. and J.C. Mamo, *Intimal retention of cholesterol derived from apolipoprotein B100- and apolipoprotein B48-containing lipoproteins in carotid arteries of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(9): p. 1595-600.
94. Vine, D.F., D.R. Glimm, and S.D. Proctor, *Intestinal lipid transport and chylomicron production: possible links to exacerbated atherogenesis in a rodent model of the metabolic syndrome.* Atheroscler Suppl, 2008. **9**(2): p. 69-76.
95. Kolovou, G.D., et al., *Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement.* Curr Vasc Pharmacol, 2011. **9**(3): p. 258-70.
96. O'Keefe, J.H. and D.S. Bell, *Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor.* Am J Cardiol, 2007. **100**(5): p. 899-904.
97. Le, N.A., *Lipoprotein-associated oxidative stress: a new twist to the postprandial hypothesis.* Int J Mol Sci, 2014. **16**(1): p. 401-19.
98. Wallace, J.P., et al., *Postprandial lipaemia, oxidative stress and endothelial function: a review.* Int J Clin Pract, 2010. **64**(3): p. 389-403.
99. Kannel, W.B., et al., *Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study.* Ann Intern Med, 1976. **85**(4): p. 447-52.
100. Colditz, G.A., et al., *Menopause and the risk of coronary heart disease in women.* N Engl J Med, 1987. **316**(18): p. 1105-10.
101. Roeters van Lennep, J.E., et al., *Risk factors for coronary heart disease: implications of gender.* Cardiovasc Res, 2002. **53**(3): p. 538-49.
102. Wang, X., F. Magkos, and B. Mittendorfer, *Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(4): p. 885-93.
103. Freedman, D.S., et al., *Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study.* Clin Chem, 2004. **50**(7): p. 1189-200.
104. Magkos, F., et al., *Women produce fewer but triglyceride-richer very low-density lipoproteins than men.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(4): p. 1311-8.
105. Karpe, F., et al., *Removal of triacylglycerols from chylomicrons and VLDL by capillary beds: the basis of lipoprotein remnant formation.* Biochem Soc Trans, 2007. **35**(Pt 3): p. 472-6.
106. Schaefer, E.J., et al., *Human apolipoprotein A-I and A-II metabolism.* J Lipid Res, 1982. **23**(6): p. 850-62.
107. Magkos, F. and B. Mittendorfer, *Gender differences in lipid metabolism and the effect of obesity.* Obstet Gynecol Clin North Am, 2009. **36**(2): p. 245-65, vii.
108. Watts, G.F., P. Moroz, and P.H. Barrett, *Kinetics of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in normolipidemic subjects: pooled analysis of stable-isotope studies.* Metabolism, 2000. **49**(9): p. 1204-10.
109. Matthan, N.R., et al., *Gender-specific differences in the kinetics of nonfasting TRL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100 in men and premenopausal women.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(10): p. 1838-43.
110. Kolovou, G.D., et al., *Gender influence on postprandial lipemia in heterozygotes for familial hypercholesterolemia.* Ann Clin Lab Sci, 2007. **37**(4): p. 335-42.
111. Kovar, J. and R. Poledne, *Sex differences in the response of postprandial lipemia to a change from a low-fat low-cholesterol diet to a high-fat high-cholesterol diet.* Physiol Res, 2000. **49**(2): p. 233-9.
112. Tremollieres, F.A., et al., *Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women.* Atherosclerosis, 1999. **142**(2): p. 415-23.
113. Derby, C.A., et al., *Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation.* Am J Epidemiol, 2009. **169**(11): p. 1352-61.

114. Magkos, F., et al., *Estrogen deficiency after menopause does not result in male very-low-density lipoprotein metabolism phenotype.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(7): p. 3377-84.
115. Matthan, N.R., et al., *TRL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100 and HDL apolipoprotein A-I kinetics as a function of age and menopausal status.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(8): p. 1691-6.
116. van Beek, A.P., et al., *Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipemia.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**(11): p. 2737-41.
117. Masding, M.G., et al., *Premenopausal advantages in postprandial lipid metabolism are lost in women with type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2003. **26**(12): p. 3243-9.
118. Campos, H., et al., *Effect of estrogen on very low density lipoprotein and low density lipoprotein subclass metabolism in postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(12): p. 3955-63.
119. Walsh, B.W., et al., *Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins.* N Engl J Med, 1991. **325**(17): p. 1196-204.
120. Berenson, A.B., M. Rahman, and G. Wilkinson, *Effect of injectable and oral contraceptives on serum lipids.* Obstet Gynecol, 2009. **114**(4): p. 786-94.
121. Karjalainen, A., et al., *Mechanisms regulating LDL metabolism in subjects on peroral and transdermal estrogen replacement therapy.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(4): p. 1101-6.
122. Westerveld, H.T., et al., *17 beta-Estradiol improves postprandial lipid metabolism in postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(1): p. 249-53.
123. Weintraub, M., et al., *Hormone replacement therapy enhances postprandial lipid metabolism in postmenopausal women.* Metabolism, 1999. **48**(9): p. 1193-6.
124. Julius, U., et al., *Impact of hormone replacement therapy on postprandial lipoproteins and lipoprotein(a) in normolipidemic postmenopausal women.* Clin Investig, 1994. **72**(7): p. 502-7.
125. Masding, M.G., et al., *The benefits of oestrogens on postprandial lipid metabolism are lost in post-menopausal women with Type 2 diabetes.* Diabet Med, 2006. **23**(7): p. 768-74.
126. Berr, F., R.H. Eckel, and F. Kern, Jr., *Contraceptive steroids increase hepatic uptake of chylomicron remnants in healthy young women.* J Lipid Res, 1986. **27**(6): p. 645-51.
127. Godsland, I.F., *Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000.* Fertil Steril, 2001. **75**(5): p. 898-915.
128. Soares, G.M., et al., *Metabolic and cardiovascular impact of oral contraceptives in polycystic ovary syndrome.* Int J Clin Pract, 2009. **63**(1): p. 160-9.
129. Steg, A. and G. Benoit, *Percutaneous 17 beta-estradiol in treatment of cancer of prostate.* Urology, 1979. **14**(4): p. 373-5.
130. Walsh, B.W., H. Li, and F.M. Sacks, *Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism.* J Lipid Res, 1994. **35**(11): p. 2083-93.
131. Lamon-Fava, S., et al., *Role of the estrogen and progestin in hormonal replacement therapy on apolipoprotein A-I kinetics in postmenopausal women.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(2): p. 385-91.
132. Godsland, I.F., et al., *The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism.* N Engl J Med, 1990. **323**(20): p. 1375-81.
133. Monroe, A.K. and A.S. Dobs, *The effect of androgens on lipids.* Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013. **20**(2): p. 132-9.
134. Munzer, T., et al., *Growth hormone and sex steroid effects on serum glucose, insulin, and lipid concentrations in healthy older women and men.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(10): p. 3833-41.
135. Somboonporn, W., et al., *Testosterone for peri- and postmenopausal women.* Cochrane Database Syst Rev, 2005(4): p. CD004509.

136. Isidori, A.M., et al., *Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis.* Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **63**(3): p. 280-93.
137. Whitsel, E.A., et al., *Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis.* Am J Med, 2001. **111**(4): p. 261-9.
138. Mihm, M., S. Gangooly, and S. Muttukrishna, *The normal menstrual cycle in women.* Anim Reprod Sci, 2011. **124**(3-4): p. 229-36.
139. Schisterman, E.F., S.L. Mumford, and L.A. Sjaarda, *Failure to consider the menstrual cycle phase may cause misinterpretation of clinical and research findings of cardiometabolic biomarkers in premenopausal women.* Epidemiol Rev, 2014. **36**: p. 71-82.
140. Reed, B.G. and B.R. Carr, *The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation*, in *Endotext*, L.J. De Groot, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
141. Barnett, J.B., et al., *Plasma lipid and lipoprotein levels during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle.* J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(2): p. 776-82.
142. Messinis, I.E., C.I. Messini, and K. Dafopoulos, *Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle.* Reprod Biomed Online, 2014. **28**(6): p. 714-22.
143. Mumford, S.L., et al., *A longitudinal study of serum lipoproteins in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(9): p. E80-5.
144. Mayes, J.S. and G.H. Watson, *Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity.* Obes Rev, 2004. **5**(4): p. 197-216.
145. Oliver, M.F. and G.S. Boyd, *Changes in the plasma lipids during the menstrual cycle.* Clin Sci, 1953. **12**(2): p. 217-22.
146. Vashishta, S., S. Gahlot, and R. Goyal, *Effect of Menstrual Cycle Phases on Plasma Lipid and Lipoprotein Levels in Regularly Menstruating Women.* J Clin Diagn Res, 2017. **11**(5): p. CC05-CC07.
147. Gupta K, M.K., Sankhla M Sch. J., *Influence of menstrual cycle phases on serum levels of lipids and lipoproteinratios in eumenorrheic women.* App. Med. Sci, 2015. **3**(4C): p. 1769-1772.
148. Magkos, F., B.W. Patterson, and B. Mittendorfer, *No effect of menstrual cycle phase on basal very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B-100 kinetics.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006. **291**(6): p. E1243-9.
149. Elhadd, T.A., et al., *Influence of the hormonal changes during the normal menstrual cycle in healthy young women on soluble adhesion molecules, plasma homocysteine, free radical markers and lipoprotein fractions.* Int Angiol, 2003. **22**(3): p. 222-8.
150. Pahwa, M.B., S. Seth, and R.K. Seth, *Lipid profile in various phases of menstrual cycle and its relationship with percentage plasma volume changes.* Clin Chim Acta, 1998. **273**(2): p. 201-7.
151. Haines, C.J., L.P. Cheung, and C.W. Lam, *Changes in atherogenic lipids and lipoproteins during natural and hyperstimulated cycles in healthy women.* Fertil Steril, 1997. **68**(2): p. 231-5.
152. Larsen, L.F., et al., *Variation in risk indicators of cardiovascular disease during the menstrual cycle: an investigation of within-subject variations in glutathione peroxidase, haemostatic variables, lipids and lipoproteins in healthy young women.* Scand J Clin Lab Invest, 1996. **56**(3): p. 241-9.
153. Muesing, R.A., et al., *Cyclic changes in lipoprotein and apolipoprotein levels during the menstrual cycle in healthy premenopausal women on a controlled diet.* J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(10): p. 3599-603.
154. Tonolo, G., et al., *Cyclical variation of plasma lipids, apolipoproteins, and lipoprotein(a) during menstrual cycle of normal women.* Am J Physiol, 1995. **269**(6 Pt 1): p. E1101-5.
155. Lyons Wall, P.M., et al., *Increase of high-density lipoprotein cholesterol at ovulation in healthy women.* Atherosclerosis, 1994. **105**(2): p. 171-8.
156. Schijf, C.P., et al., *Differences in serum lipids, lipoproteins, sex hormone binding globulin and testosterone between the follicular and the luteal phase of the menstrual cycle.* Acta Endocrinol (Copenh), 1993. **129**(2): p. 130-3.

157. Nduka, E.U. and E.O. Agbedana, *Total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and steroid hormone changes in normal weight women during the menstrual cycle.* Int J Gynaecol Obstet, 1993. **41**(3): p. 265-8.
158. De Leon, R.G., et al., *Lipid and hormonal profile of Panamanian women during the menstrual cycle.* Int J Gynaecol Obstet, 1992. **39**(3): p. 219-26.
159. Azogui, G., et al., *High density lipoprotein concentration is increased during the ovulatory phase of the menstrual cycle in healthy young women.* Gynecol Endocrinol, 1992. **6**(4): p. 253-7.
160. Lussier-Cacan, S., et al., *Cyclic fluctuations in human serum lipid and apolipoprotein levels during the normal menstrual cycle: comparison with changes occurring during oral contraceptive therapy.* Metabolism, 1991. **40**(8): p. 849-54.
161. Lebech, A.M. and A. Kjaer, *Lipid metabolism and coagulation during the normal menstrual cycle.* Horm Metab Res, 1989. **21**(8): p. 445-8.
162. Jones, D.Y., et al., *Menstrual cycle effect on plasma lipids.* Metabolism, 1988. **37**(1): p. 1-2.
163. Woods, M., et al., *Effect of menstrual cycle phase on plasma lipids.* J Clin Endocrinol Metab, 1987. **65**(2): p. 321-3.
164. Ahumada Hemer, H., et al., *Variations in serum lipids and lipoproteins throughout the menstrual cycle.* Fertil Steril, 1985. **44**(1): p. 80-4.
165. Mattsson, L.A., G. Silfverstolpe, and G. Samsioe, *Lipid composition of serum lipoproteins in relation to gonadal hormones during the normal menstrual cycle.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1984. **17**(5): p. 327-35.
166. Basdevant, A., et al., *Estradiol, progesterone and plasma lipids during the menstrual cycle.* Diabete Metab, 1981. **7**(1): p. 1-4.
167. Kim, H.J. and R.K. Kalkhoff, *Changes in lipoprotein composition during the menstrual cycle.* Metabolism, 1979. **28**(6): p. 663-8.
168. Barclay, M., et al., *Fluctuations in Human Serum Lipoproteins during the Normal Menstrual Cycle.* Biochem J, 1965. **96**: p. 205-9.
169. Mumford, S.L., et al., *Variations in lipid levels according to menstrual cycle phase: clinical implications.* Clin Lipidol, 2011. **6**(2): p. 225-234.
170. Lamon-Fava, S., et al., *Effect of exercise and menstrual cycle status on plasma lipids, low density lipoprotein particle size, and apolipoproteins.* J Clin Endocrinol Metab, 1989. **68**(1): p. 17-21.
171. Reed, R.G., et al., *Variation of lipids and lipoproteins in premenopausal women compared with men and postmenopausal women. DELTA (Dietary Effects on Lipoproteins and Thrombogenic Activity) Investigators.* Metabolism, 2000. **49**(9): p. 1101-5.
172. Gorbach, S.L., et al., *Plasma lipoprotein cholesterol and endogenous sex hormones in healthy young women.* Metabolism, 1989. **38**(11): p. 1077-81.
173. Gill, J.M., D. Malkova, and A.E. Hardman, *Reproducibility of an oral fat tolerance test is influenced by phase of menstrual cycle.* Horm Metab Res, 2005. **37**(5): p. 336-41.
174. Wendler, D., et al., *Menstrual cycle exhibits no effect on postprandial lipemia.* Horm Metab Res, 1992. **24**(12): p. 580-1.
175. Bell, H.K. and R.J. Bloomer, *Impact of serum estradiol on postprandial lipemia, oxidative stress, and inflammation across a single menstrual cycle.* Gend Med, 2010. **7**(2): p. 166-78.
176. Stone, N.J., et al., *2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(25 Pt B): p. 2889-934.
177. Jellinger, P.S., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease.* Endocr Pract, 2017. **23**(Suppl 2): p. 1-87.
178. Catapano, A.L., et al., *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.* Eur Heart J, 2016. **37**(39): p. 2999-3058.

179. Chapman, M.J., et al., *Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management.* Eur Heart J, 2011. **32**(11): p. 1345-61.
180. Berglund, L., et al., *Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(9): p. 2969-89.
181. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, E. and A. Treatment of High Blood Cholesterol in, *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* Circulation, 2002. **106**(25): p. 3143-421.
182. Jacobson, T.A., et al., *National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary.* J Clin Lipidol, 2014. **8**(5): p. 473-88.
183. Toth, P.P., D. Potter, and E.E. Ming, *Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006.* J Clin Lipidol, 2012. **6**(4): p. 325-30.
184. Pitsavos, C., et al., *Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study.* BMC Public Health, 2003. **3**: p. 32.
185. Kotseva, K., et al., *EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries.* European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 2009. **16**(2): p. 121-137.
186. Monfort-Pires, M., et al., *Impact of the Content of Fatty Acids of Oral Fat Tolerance Tests on Postprandial Triglyceridemia: Systematic Review and Meta-Analysis.* Nutrients, 2016. **8**(9).
187. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Diabetes Care, 1997. **20**(7): p. 1183-1197.
188. Mihas, C., et al., *Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis.* Curr Vasc Pharmacol, 2011. **9**(3): p. 271-80.
189. Silva, K.D., et al., *Meal ingestion provokes entry of lipoproteins containing fat from the previous meal: possible metabolic implications.* Eur J Nutr, 2005. **44**(6): p. 377-83.
190. Maraki, M., et al., *Validity of abbreviated oral fat tolerance tests for assessing postprandial lipemia.* Clin Nutr, 2011. **30**(6): p. 852-7.
191. Mohanlal, N. and R.R. Holman, *A standardized triglyceride and carbohydrate challenge: the oral triglyceride tolerance test.* Diabetes Care, 2004. **27**(1): p. 89-94.
192. Hegele, R.A., et al., *The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(8): p. 655-66.
193. Ito, M.K., *Long-chain omega-3 fatty acids, fibrates and niacin as therapeutic options in the treatment of hypertriglyceridemia: a review of the literature.* Atherosclerosis, 2015. **242**(2): p. 647-56.
194. Tholstrup, T., et al., *Effect of 6 dietary fatty acids on the postprandial lipid profile, plasma fatty acids, lipoprotein lipase, and cholesterol ester transfer activities in healthy young men.* Am J Clin Nutr, 2001. **73**(2): p. 198-208.
195. Takeuchi, H., et al., *The application of medium-chain fatty acids: edible oil with a suppressing effect on body fat accumulation.* Asia Pac J Clin Nutr, 2008. **17 Suppl 1**: p. 320-3.
196. Aoyama, T., N. Nosaka, and M. Kasai, *Research on the nutritional characteristics of medium-chain fatty acids.* J Med Invest, 2007. **54**(3-4): p. 385-8.
197. Thomsen, C., et al., *Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects.* Am J Clin Nutr, 1999. **69**(6): p. 1135-43.
198. Ooi, E.M., et al., *Effects of Therapeutic Lifestyle Change diets high and low in dietary fish-derived FAs on lipoprotein metabolism in middle-aged and elderly subjects.* J Lipid Res, 2012. **53**(9): p. 1958-67.
199. Ooi, E.M., et al., *Effect of dietary Fatty acids on human lipoprotein metabolism: a comprehensive update.* Nutrients, 2015. **7**(6): p. 4416-25.

200. Cara, L., et al., *Effects of oat bran, rice bran, wheat fiber, and wheat germ on postprandial lipemia in healthy adults.* Am J Clin Nutr, 1992. **55**(1): p. 81-8.
201. Annuzzi, G., et al., *Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: a randomized controlled trial.* Am J Clin Nutr, 2014. **99**(3): p. 463-71.
202. Yanai, H., et al., *Diacylglycerol oil for the metabolic syndrome.* Nutr J, 2007. **6**: p. 43.
203. Maki, K.C., et al., *Postprandial metabolism with 1,3-diacylglycerol oil versus equivalent intakes of long-chain and medium-chain triacylglycerol oils.* Nutrition, 2009. **25**(6): p. 627-33.
204. Takase, H., et al., *Effect of diacylglycerol on postprandial lipid metabolism in non-diabetic subjects with and without insulin resistance.* Atherosclerosis, 2005. **180**(1): p. 197-204.
205. Roche, H., *Dietary carbohydrates and triacylglycerol metabolism.* Proceedings of the Nutrition Society, 1999. **58**(1): p. 201-207.
206. Aldred, H.E., I.C. Perry, and A.E. Hardman, *The effect of a single bout of brisk walking on postprandial lipemia in normolipidemic young adults.* Metabolism, 1994. **43**(7): p. 836-41.
207. Tsetsonis, N.V., A.E. Hardman, and S.S. Mastana, *Acute effects of exercise on postprandial lipemia: a comparative study in trained and untrained middle-aged women.* Am J Clin Nutr, 1997. **65**(2): p. 525-33.
208. Gill, J.M., M.H. Murphy, and A.E. Hardman, *Postprandial lipemia: effects of intermittent versus continuous exercise.* Med Sci Sports Exerc, 1998. **30**(10): p. 1515-20.
209. Tsetsonis, N.V. and A.E. Hardman, *Effects of low and moderate intensity treadmill walking on postprandial lipaemia in healthy young adults.* Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1996. **73**(5): p. 419-26.
210. Zhang, J.Q., et al., *Effect of exercise timing on postprandial lipemia in hypertriglyceridemic men.* Can J Appl Physiol, 2004. **29**(5): p. 590-603.
211. Seip, R.L., T.J. Angelopoulos, and C.F. Semenkovich, *Exercise induces human lipoprotein lipase gene expression in skeletal muscle but not adipose tissue.* Am J Physiol, 1995. **268**(2 Pt 1): p. E229-36.
212. Thomas, T.R., et al., *Effect of exercise and medium-chain fatty acids on postprandial lipemia.* J Appl Physiol (1985), 2001. **90**(4): p. 1239-46.
213. Simonelli, C. and R.P. Eaton, *Reduced triglyceride secretion: a metabolic consequence of chronic exercise.* Am J Physiol, 1978. **234**(3): p. E221-7.
214. Assmann, G. and J.R. Nofer, *Atheroprotective effects of high-density lipoproteins.* Annu Rev Med, 2003. **54**: p. 321-41.
215. Tansey, M.J., et al., *The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes.* Diabetes Care, 2006. **29**(1): p. 20-5.
216. Mann, S., et al., *Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence.* Diabetes Metab Res Rev, 2014. **30**(4): p. 257-68.
217. Gill, J.M. and A.E. Hardman, *Postprandial lipemia: effects of exercise and restriction of energy intake compared.* Am J Clin Nutr, 2000. **71**(2): p. 465-71.
218. Gill, J.M. and A.E. Hardman, *Exercise and postprandial lipid metabolism: an update on potential mechanisms and interactions with high-carbohydrate diets (review).* J Nutr Biochem, 2003. **14**(3): p. 122-32.
219. Koutsari, C., et al., *Exercise prevents the accumulation of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants seen when changing to a high-carbohydrate diet.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(9): p. 1520-5.
220. Frick, M.H., et al., *Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease.* N Engl J Med, 1987. **317**(20): p. 1237-45.
221. Rubins, H.B., et al., *Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group.* N Engl J Med, 1999. **341**(6): p. 410-8.

222. Bezafibrate Infarction Prevention, s., *Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease.* Circulation, 2000. **102**(1): p. 21-7.
223. Keech, A., et al., *Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial.* Lancet, 2005. **366**(9500): p. 1849-61.
224. Birjmohun, R.S., et al., *Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(2): p. 185-97.
225. Robinson, J.G., et al., *Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk.* J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(4): p. 316-22.
226. Farnier, M., *Update on the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing.* Vasc Health Risk Manag, 2008. **4**(5): p. 991-1000.
227. Davidson, M.H., et al., *Effects of fenofibrate on atherogenic dyslipidemia in hypertriglyceridemic subjects.* Clin Cardiol, 2006. **29**(6): p. 268-73.
228. Chinetti-Gbaguidi, G., J.C. Fruchart, and B. Staels, *Pleiotropic effects of fibrates.* Curr Atheroscler Rep, 2005. **7**(5): p. 396-401.
229. Karpe, F., *Postprandial lipemia--effect of lipid-lowering drugs.* Atheroscler Suppl, 2002. **3**(1): p. 41-6.
230. Otvos, J.D., et al., *Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial.* Circulation, 2006. **113**(12): p. 1556-63.
231. Foger, B., et al., *Fenofibrate improves postprandial chylomicron clearance in II B hyperlipoproteinemia.* Clin Investig, 1994. **72**(4): p. 294-301.
232. Rosenson, R.S., et al., *Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinemia, oxidative stress, and the inflammatory response in subjects with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome.* Diabetes Care, 2007. **30**(8): p. 1945-51.
233. Evans, M., et al., *Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus.* Circulation, 2000. **101**(15): p. 1773-9.
234. Ohno, Y., et al., *Bezafibrate improves postprandial hypertriglyceridemia and associated endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome: a randomized crossover study.* Cardiovasc Diabetol, 2014. **13**: p. 71.
235. Attia, N., et al., *Post-prandial metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in non-insulin-dependent diabetic patients before and after bezafibrate treatment.* Eur J Clin Invest, 1997. **27**(1): p. 55-63.
236. Attia, N., et al., *Postprandial concentrations and distribution of apo C-III in type 2 diabetic patients. Effect Of bezafibrate treatment.* Atherosclerosis, 2000. **149**(2): p. 427-33.
237. Autran, D., et al., *Postprandial reverse cholesterol transport in type 2 diabetic patients: effect of a lipid lowering treatment.* Atherosclerosis, 2000. **153**(2): p. 453-60.
238. Ooi, T.C., et al., *Effect of fibrates on postprandial remnant-like particles in patients with combined hyperlipidemia.* Atherosclerosis, 2004. **172**(2): p. 375-82.
239. Tsimihodimos, V., et al., *Fenofibrate: metabolic and pleiotropic effects.* Curr Vasc Pharmacol, 2005. **3**(1): p. 87-98.
240. Cavallero, E., et al., *Micronized fenofibrate normalizes the enhanced lipidemic response to a fat load in patients with type 2 diabetes and optimal glucose control.* Atherosclerosis, 2003. **166**(1): p. 151-61.
241. Westphal, S., et al., *Chylomicron remnants of various sizes are lowered more effectively by fenofibrate than by atorvastatin in patients with combined hyperlipidemia.* Atherosclerosis, 2003. **171**(2): p. 369-377.
242. Frick, M.H., et al., *Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL*

cholesterol. Lopid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Circulation, 1997. **96**(7): p. 2137-43.
243. Ericsson, C.G., et al., *Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients.* Lancet, 1996. **347**(9005): p. 849-53.
244. Group, A.S., et al., *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods.* Am J Cardiol, 2007. **99**(12A): p. 21i-33i.
245. Lee, M., et al., *Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis.* Atherosclerosis, 2011. **217**(2): p. 492-8.
246. Bruckert, E., et al., *Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis.* J Cardiovasc Pharmacol, 2011. **57**(2): p. 267-72.
247. Jun, M., et al., *Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis.* Lancet, 2010. **375**(9729): p. 1875-84.
248. Davidson, M.H., et al., *Safety considerations with fibrate therapy.* Am J Cardiol, 2007. **99**(6A): p. 3C-18C.
249. Graham, D.J., et al., *Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs.* JAMA, 2004. **292**(21): p. 2585-90.
250. Gaist, D., et al., *Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study.* Epidemiology, 2001. **12**(5): p. 565-9.
251. Chang, J.T., et al., *Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004. **13**(7): p. 417-26.
252. Kyrklund, C., et al., *Gemfibrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance.* Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2003. **73**(6): p. 538-544.
253. Group, A.S., et al., *Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus.* N Engl J Med, 2010. **362**(17): p. 1563-74.
254. Lin, C., et al., *The effects of extended release niacin on lipoprotein sub-particle concentrations in HIV-infected patients.* Hawaii J Med Public Health, 2013. **72**(4): p. 123-7.
255. Bays, H., et al., *Extended-release niacin/laropiprant effects on lipoprotein subfractions in patients with type 2 diabetes mellitus.* Metab Syndr Relat Disord, 2012. **10**(4): p. 260-6.
256. Nikolic, D., et al., *Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches.* Nutrients, 2013. **5**(3): p. 928-48.
257. Bruckert, E., J. Labreuche, and P. Amarenco, *Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis.* Atherosclerosis, 2010. **210**(2): p. 353-61.
258. Lavigne, P.M. and R.H. Karas, *The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression.* J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(4): p. 440-6.
259. *The Coronary Drug Project. Findings leading to discontinuation of the 2.5-mg day estrogen group. The coronary Drug Project Research Group.* JAMA, 1973. **226**(6): p. 652-7.
260. Canner, P.L., et al., *Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin.* J Am Coll Cardiol, 1986. **8**(6): p. 1245-55.
261. Investigators, A.-H., et al., *Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy.* N Engl J Med, 2011. **365**(24): p. 2255-67.
262. Guyton, J.R., et al., *Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes).* J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(17): p. 1580-4.
263. Group, H.T.C., *HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment.* Eur Heart J, 2013. **34**(17): p. 1279-91.
264. Harris, W.S., *n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies.* Am J Clin Nutr, 1997. **65**(5 Suppl): p. 1645S-1654S.

265. Miyoshi, T., et al., *Omega-3 fatty acids improve postprandial lipemia and associated endothelial dysfunction in healthy individuals - a randomized cross-over trial.* Biomed Pharmacother, 2014. **68**(8): p. 1071-7.
266. *Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.* Lancet, 1999. **354**(9177): p. 447-55.
267. Yokoyama, M., et al., *Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis.* Lancet, 2007. **369**(9567): p. 1090-8.
268. Kromhout, D., et al., *n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction.* N Engl J Med, 2010. **363**(21): p. 2015-26.
269. Rauch, B., et al., *OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction.* Circulation, 2010. **122**(21): p. 2152-9.
270. Risk, et al., *n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors.* N Engl J Med, 2013. **368**(19): p. 1800-8.
271. Kotwal, S., et al., *Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis.* Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012. **5**(6): p. 808-18.
272. Rizos, E.C., et al., *Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis.* JAMA, 2012. **308**(10): p. 1024-33.
273. Aung, T., et al., *Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: Meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals.* JAMA Cardiology, 2018.
274. Dart, A., et al., *A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia.* Am J Cardiol, 1997. **80**(1): p. 39-44.
275. Davidson, M., et al., *Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. Atorvastatin Study Group I.* Am J Cardiol, 1997. **79**(11): p. 1475-81.
276. Parhofer, K.G., E. Laubach, and P.H. Barrett, *Effect of atorvastatin on postprandial lipoprotein metabolism in hypertriglyceridemic patients.* J Lipid Res, 2003. **44**(6): p. 1192-8.
277. Blackett, P.R., et al., *ApoC-III bound to apoB-containing lipoproteins increase with insulin resistance in Cherokee Indian youth.* Metabolism, 2005. **54**(2): p. 180-7.
278. Schaefer, E.J., et al., *Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects.* Am J Cardiol, 2004. **93**(1): p. 31-9.
279. Pirillo, A., A.L. Catapano, and G.D. Norata, *Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) Inhibition and Cardiovascular Diseases.* Curr Med Chem, 2016. **23**(10): p. 983-99.
280. Masuda, D., et al., *Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia.* Eur J Clin Invest, 2009. **39**(8): p. 689-98.
281. Hajer, G.R., et al., *The effect of statin alone or in combination with ezetimibe on postprandial lipoprotein composition in obese metabolic syndrome patients.* Atherosclerosis, 2009. **202**(1): p. 216-24.
282. Yunoki, K., et al., *Ezetimibe improves postprandial hyperlipemia and its induced endothelial dysfunction.* Atherosclerosis, 2011. **217**(2): p. 486-91.
283. Cannon, C.P., et al., *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.* N Engl J Med, 2015. **372**(25): p. 2387-97.
284. Tremblay, A.J., et al., *Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab, 2011. **13**(4): p. 366-73.
285. Matikainen, N., et al., *Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes.* Diabetologia, 2006. **49**(9): p. 2049-57.

286. Boschmann, M., et al., *Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(3): p. 846-52.
287. Noda, Y., et al., *Alogliptin ameliorates postprandial lipemia and postprandial endothelial dysfunction in non-diabetic subjects: a preliminary report.* Cardiovasc Diabetol, 2013. **12**: p. 8.
288. Schwartz, E.A., et al., *Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus.* Atherosclerosis, 2010. **212**(1): p. 217-22.
289. Hermansen, K., et al., *Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial.* Diabetes Obes Metab, 2013. **15**(11): p. 1040-8.
290. Digenio, A., et al., *Antisense-Mediated Lowering of Plasma Apolipoprotein C-III by Volanesorsen Improves Dyslipidemia and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes.* Diabetes Care, 2016. **39**(8): p. 1408-15.
291. Scott, L.J., *Alipogene tiparvovec: a review of its use in adults with familial lipoprotein lipase deficiency.* Drugs, 2015. **75**(2): p. 175-82.
292. Toth, P.P., *Emerging LDL therapies: Mipomersen-antisense oligonucleotide therapy in the management of hypercholesterolemia.* J Clin Lipidol, 2013. **7**(3 Suppl): p. S6-10.
293. Toth, P.P., et al., *Use of microsomal triglyceride transfer protein inhibitors in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: translating clinical trial experience into clinical practice.* Rev Cardiovasc Med, 2014. **15**(1): p. 1-10.
294. American Diabetes, A., *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018.* Diabetes Care, 2018. **41**(Suppl 1): p. S13-S27.
295. Teeman, C.S., et al., *Postprandial lipemic and inflammatory responses to high-fat meals: a review of the roles of acute and chronic exercise.* Nutr Metab (Lond), 2016. **13**: p. 80.
296. *World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects.* JAMA, 1997. **277**(11): p. 925-6.
297. Eknoyan, G., *Adolphe Quetelet (1796-1874)--the average man and indices of obesity.* Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(1): p. 47-51.
298. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio Report of a WHO Expert Consultation*. 2008.
299. Pickering, T.G., et al., *Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research.* Circulation, 2005. **111**(5): p. 697-716.
300. Stein, E.A. and G.L. Myers, *National Cholesterol Education Program recommendations for triglyceride measurement: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement.* Clin Chem, 1995. **41**(10): p. 1421-6.
301. Friedewald, W.T., R.I. Levy, and D.S. Fredrickson, *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge.* Clin Chem, 1972. **18**(6): p. 499-502.
302. ISO 5725–1 (1994) Accuracy (trueness and precision) of Measurement methods and results—part1:general principles And definitions. International Organization for Standardization and S. Geneva.
303. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Measurement error proportional to the mean.* BMJ, 1996. **313**(7049): p. 106.
304. Grilo, L.M. and H.L. Grilo, *Robust statistical approaches to assess the degree of agreement of clinical data.* AIP Conference Proceedings, 2016. **1738**(1): p. 470005.
305. Lin, L.I., *A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility.* Biometrics, 1989. **45**(1): p. 255-68.
306. Muller, R. and P. Buttner, *A critical discussion of intraclass correlation coefficients.* Stat Med, 1994. **13**(23-24): p. 2465-76.

307. Matthews, J.N., et al., *Analysis of serial measurements in medical research.* BMJ, 1990. **300**(6719): p. 230-5.
308. Mjøs, O.D., et al., *A longitudinal study of the biological variability of plasma lipoproteins in healthy young adults.* Atherosclerosis, 1979. **34**(1): p. 75-81.
309. Tentolouris, N., et al., *Assessment of the Validity and Reproducibility of a Novel Standardized Test Meal for the Study of Postprandial Triacylglycerol Concentrations.* Lipids, 2017. **52**(8): p. 675-686.
310. Ashby, D., *Practical statistics for medical research. Douglas G. Altman, Chapman and Hall, London, 1991. No. of pages: 611. Price: £32.00.* Statistics in Medicine, 1991. **10**(10): p. 1635-1636.
311. EJ, P., *Recent Findings in the Study of Postprandial Lipemia.* Curr Atheroscler Rep, 2001. **3**(6): p. 462-470.
312. Langsted, A. and B.G. Nordestgaard, *Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study.* Clin Chem, 2011. **57**(3): p. 482-9.
313.], W.H.O.W.P.R., *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment [Internet] Geneva: World Health Organization; 2000.* 2016.