



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Φαρμακευτικής
Τομέας Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακογονιδιοματικής

Προπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
Διπλωματική Εργασία

«Συχνότητα κατανομής των γονιδίων που εμπλέκονται στα επίπεδα
της LDL και ο ρόλος τους στην εμφάνιση
υπερλιπιδαιμίας στον Ευρωπαϊκό Νοτιοανατολικό Καυκάσιο πληθυσμό»

Ζώη Έλενα

Αθήνα 2024

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Δρακούλης Νικόλαος : Αναπληρωτής Καθηγητής Φαρμακολογίας ,
Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας , Τμήμα Φαρμακευτικής ,
Σχολή Επιστημών Υγείας , Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών (Επιβλέπων)

Βλάχου Μαριλένα: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακευτικής
Τεχνολογίας ,Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας ,Τμήμα
Φαρμακευτικής , Σχολή Επιστημών Υγείας ,Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Δεμέτζος Κωσταντίνος: Καθηγητής Φαρμακευτικής Τεχνολογίας
και Νανο-Τεχνολογίας , Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας ,
Τμήμα Φαρμακευτικής ,Σχολή Επιστημών Υγείας ,Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΥΧΑΡΙΣΤΕΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου προς τον επιβλέποντα Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, κύριο Νικόλαο Δρακούλη, για την πολύτιμη καθοδήγηση και βοήθειά του. Ευχαριστώ επίσης τη διδακτορική ερευνήτρια Άννια Τσολάκου, για την καθοδήγηση και την εκπαίδευσή μου στις τεχνικές του εργαστηρίου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Φαρμακευτικής Τεχνολογίας και Νανοτεχνολογίας, κύριο Κωνσταντίνο Δεμέτζο, και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, κυρία Μαριλένα Βλάχου, για την τιμή να αξιολογήσουν την εργασία μας ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τις οικογένεια και τους φίλους μου για τη συνεχή στήριξη καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας μου.

Περίληψη

Η υπερλιπιδαιμία περιλαμβάνει γενετικές και επίκτητες διαταραχές που περιγράφουν τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο σώμα (χοληστερόλη, λιποπρωτεΐνες, χυλομικρά, VLDL, LDL, HDL και απολιποπρωτεΐνες). Η πρωτογενής υπερλιπιδαιμία ή αλλιώς οικογενής συνδέεται με γενετικές διαταραχές όπως ο υποθυρεοειδισμός, το μεταβολικό σύνδρομο και ο διαβήτης τύπου 2. Η δευτερογενής ή αλλιώς επίκτητη υπερλιπιδαιμία σχετίζεται με διατροφή και φάρμακα. Στις περισσότερες ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες, η υπερλιπιδαιμία και συνεπώς η αθηροσκλήρωση είναι η κύρια αιτία καρδιακών παθήσεων και θανάτων. Η υπερλιπιδαιμία, ουσιαστικά, οδηγεί σε αθηροσκλήρωση. Τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία λιποπρωτεϊνών με διάφορες πυκνότητες. Οι ανώμαλες συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών πλάσματος, συμπεριλαμβανομένης της LDL χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων είναι κληρονομικοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, την κύρια αιτία θανάτου στο μεγαλύτερο μέρος του κόσμου. Τελική και σημαντικότερη επιπλοκή της νόσου αυτής είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οποίο εκδηλώνεται λόγω πλήρους απόφραξης των αγγείων της καρδιάς. Υπάρχουν πολλοί τύποι υπερλιπιδαιμίας (οικογενής υπερχυλομικροναϊμία, οικογενής υπερχοληστερολαϊμία, οικογενής συνδυασμένη/μικτή υπερλιπιδαιμία, οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία, οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία και οικογενής μικτή υπερτριγλυκεριδαιμία).

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί που συνδέονται με την υπερλιπιδαιμία και συνεπώς αθηρωμάτωση είναι οι rs384662, rs102275, rs2228671, rs646776, rs693, rs17321515, rs4420638 οι οποίοι επηρεάζουν τα επίπεδα LDL.

Στόχος της εργασίας είναι να καταγραφεί η συχνότητα κατανομής των πολυμορφισμών ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες Ευρωπαίους αλλά και μεταξύ Ευρωπαίων και των υπόλοιπων πληθυσμών της γης. Αυτό θα βοηθήσει στη σωστή καθοδήγηση του εκάστοτε πληθυσμού, σχετικά με την πρόληψη της υπερλιπιδαιμίας αλλά και τη σωστή θεραπευτική προσέγγιση, κατάλληλη για κάθε κλινική περίπτωση.

Abstract

Hyperlipidemia includes genetic and acquired disorders that describe elevated levels of lipids in the body (cholesterol, lipoproteins, chylomicrons, VLDL, LDL, HDL, and apolipoproteins). Primary hyperlipidemia, also known as familial, is associated with genetic disorders such as hypothyroidism, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Secondary or acquired hyperlipidemia is related to diet and medications. In most developed and developing countries, hyperlipidemia and consequently atherosclerosis are the main causes of heart disease and deaths. Hyperlipidemia essentially leads to atherosclerosis. Elevated levels of lipids in the blood result in the formation of lipoproteins with various densities. Abnormal concentrations of plasma lipoproteins, including LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C), and triglycerides (TG), are hereditary risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease, the leading cause of death in most parts of the world. The final and most significant complication of this disease is acute myocardial infarction, which occurs due to the complete blockage of the heart's vessels. There are many types of hyperlipidemia (familial hyperchylomicronemia, familial hypercholesterolemia, familial combined/mixed hyperlipidemia, familial dysbetalipoproteinemia, familial hypertriglyceridemia, and familial mixed hypertriglyceridemia).

The genetic polymorphisms associated with hyperlipidemia and consequently atherosclerosis are rs382662, rs102275, rs2228671, rs646776, rs693, rs17321515, rs4420638, rs714052, which affect triglyceride levels. Finally, the polymorphism rs4420638 affects both HDL and triglyceride levels simultaneously.

The aim of this study is to record the frequency distribution of these polymorphisms among European men and women, as well as between Europeans and other populations worldwide. This will help in correctly guiding each population regarding the prevention of hyperlipidemia and the appropriate therapeutic approach suitable for each clinical case.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή
 - 1.1. Ορισμός υπερλιπιδαιμίας
 - 1.2. Παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας
 - 1.3. Επιδημιολογία
 - 1.4. Παθοφυσιολογία
 - 1.4.1. Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη (HDL)
 - 1.4.2. Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη (LDL)
 - 1.4.3. Λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη (VLDL)
 - 1.4.4. Λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας σε χοληστερόλη (IDL)
 - 1.4.5. Τριγλυκερίδια (TG)
 - 1.4.6. Χυλομικρά
 - 1.5. Μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών
 - 1.6. Μορφές υπερλιπιδαιμίας
 - 1.7. Στεφανιαία νόσος – αθηροσκλήρωση
 - 1.7.1. Συσχέτιση της αθηροσκλήρωσης με υπερλιπιδαιμία
 - 1.8. Στάδια αθηροσκλήρωσης
 - 1.9. Συσχέτιση υπερλιπιδαιμίας με αρτηριακή πίεση
 - 1.10. Υπερλιπιδαιμία και κληρονομικότητα
 - 1.11. Διάγνωση της νόσου
 - 1.12. Βασική φαρμακευτική θεραπεία
 - 1.12.1. Μηχανισμός δράσης των στατινών
 - 1.12.2. Περιορισμοί στη χρήση
 - 1.12.3. Άλλες θεραπείες
 - 1.13. Γενετικό υπόβραθρο – πολυμορφισμοί
 - 1.13.1 Πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL)
 - 1.13.2 Πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TG)
 - 1.13.3 Πολυμορφισμός που επηρεάζει τα επίπεδα HDL και TG
 - 1.14. Σκοπός της εργασίας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Ενότητα 2: Υλικά και μέθοδοι
 - 2.1. Δείγματα ασθενών
 - 2.2. Μέθοδοι
 - 2.2.1. Αντιδραστήρια/Υλικά/Εξοπλισμός
 - 2.2.2. Λήψη αίματος
 - 2.2.3. Απομόνωση DNA
 - 2.2.4. Φωτομέτρηση διαλυμάτων DNA
 - 2.2.5. Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης Πραγματικού Χρόνου (Real Time PCR)
 - 2.3. Στατιστική επεξεργασία

3. Ενότητα 3: Αποτελέσματα στατιστικής επεξεργασίας
 - 3.1. Πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τα επίπεδα LDL μεταξύ αντρών και γυναικών
 - 3.1.1. Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs384662
 - 3.1.2. Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs102275
 - 3.1.3. Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs2228671
 - 3.1.4. Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs646776
 - 3.1.5. Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs693
 - 3.1.6. Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs17321515
 - 3.1.7. Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs4420638
 - 3.2 Συγκριση κατανομής ευρωπαϊκού με παγκόσμιο πληθυσμό
 - 3.2.1 Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs384662
 - 3.2.2 Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs102275
 - 3.2.3 Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs2228671
 - 3.2.4 Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs646776
 - 3.2.5 Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs693
 - 3.2.6 Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs17321515
 - 3.2.7 Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs4420638
 4. Ενότητα 4 : Συζήτηση
 - 4.1 Πολυμορφισμός rs384662
 - 4.2 Πολυμορφισμός rs102275
 - 4.3 Πολυμορφισμός rs2228671
 - 4.4 Πολυμορφισμός rs646776
 - 4.5 Πολυμορφισμός rs693
 - 4.6 Πολυμορφισμός rs17221515
 - 4.7 Πολυμορφισμός rs4420638
 - 5 .Ενότητα 5 : Συμπεράσματα
- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Ορισμός υπερλιπιδαιμίας

Η υπερλιπιδαιμία είναι ένας όρος που περιλαμβάνει γενετικές και επίκτητες διαταραχές που περιγράφουν τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο σώμα. Τα λιπίδια συνήθως περιλαμβάνουν την χοληστερόλη, λιποπρωτεΐνες, χυλομικρά, VLDL, LDL, HDL και τις απολιποπρωτεΐνες. (Ballantyne et al. 2000). Υπάρχουν πολλές μορφές υπερλιπιδαιμίας, οι οποίες περιλαμβάνουν την οικογενή υπερχυλομικροναϊμία, την οικογενή υπερχοληστερολαιμία, οικογενή συνδυασμένη/μικτή υπερλιπιδαιμία, την οικογενή δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία, οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία και την οικογενή μικτή υπερτριγλυκεριδαιμία (Βιβλίο φαρμακολογίας, Richard A. Harvey).

1.2 Παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας

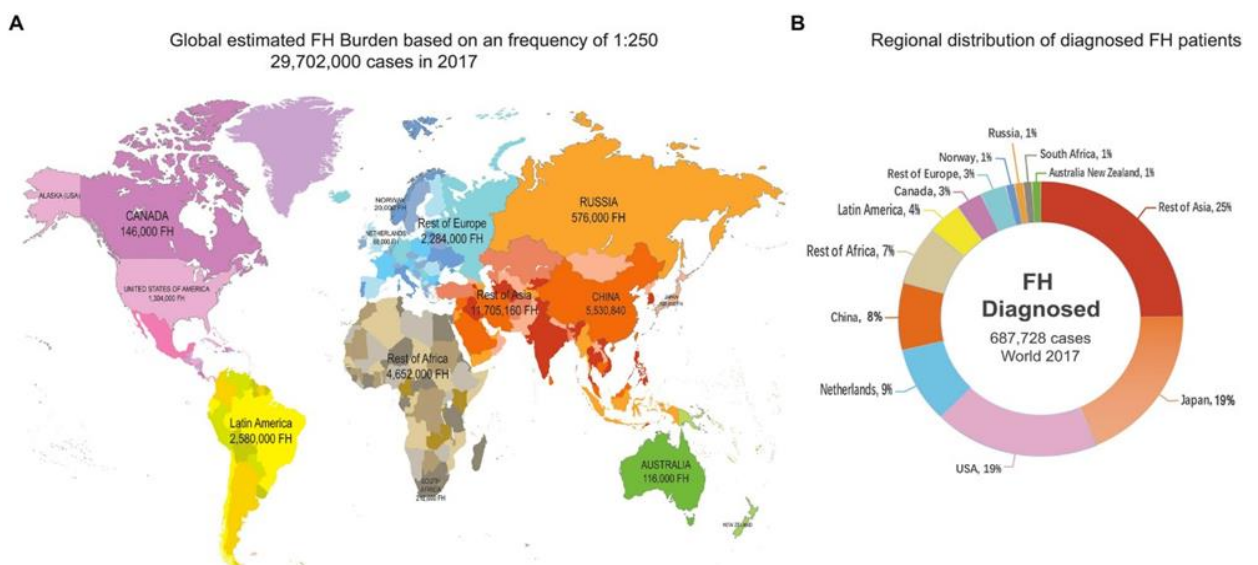
Γενετικές διαταραχές όπως ο υποθυρεοειδισμός, το μεταβολικό σύνδρομο και ο διαβήτης τύπου 2 είναι υπεύθυνες για πρωτογενή υπερλιπιδαιμία, η οποία αναφέρεται και ως οικογενής. Από την άλλη, παράγοντες όπως η διατροφή, ο υπερθυρεοειδισμός και η φαρμακευτική αγωγή οδηγούν στην δευτερογενή υπερλιπιδαιμία, η οποία είναι γνωστή και ως επίκτητη. (Hill et al. 2024)

Διατροφή	Φάρμακα	Ασθένειες και διαταραχές μεταβολισμού
Κορεσμένα και ακόρεστα λιπαρά	Θεοαζιδικά διουρητικά	Υποθυρεοειδισμός
Θερμικό πλεόνασμα	β αναστολείς	Παχυσαρκία
Αλκοόλ	Γλυκοκορτικοειδή	Διαβήτης τύπου 2
Κόκκινο κρέας	Ορμόνες του φύλου	Μεταβολικό σύνδρομο
Γάλα πλήρες σε λιπαρά	Ρετινοειδή	Νεφρική ανεπάρκεια
Αναψυκτικά και τρόφιμα με υψηλά ποσοστά ζάχαρης	Αντιψυχωτικά	HIV
	Αντιρετροικά	Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών
	Ανοσοκατασταλτικά	

Πίνακας 1.1: Αναφέρονται ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων, ασθενειών καθώς και συνηθειών διατροφής που συμβάλλουν στην εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας

1.3 Επιδημιολογία

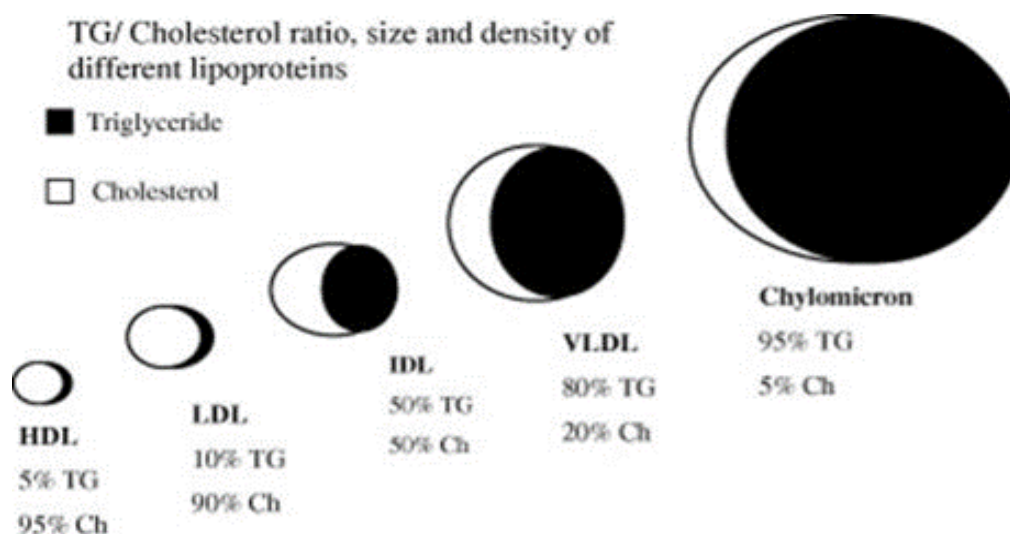
Το 1984 αποδείχθηκε για πρώτη φορά ότι υπάρχει σχέση μεταξύ των επιπέδων χοληστερόλης στον ορό και του κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Σήμερα, στις περισσότερες ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες, η υπερλιπιδαιμία και συνεπώς η αθηροσκλήρωση είναι η κύρια αιτία καρδιακών παθήσεων και θανάτων. Παγκοσμίως, η υπερλιπιδαιμία προκαλεί σχεδόν διπλάσιους θανάτους από αυτούς που προκαλούνται από καρκίνο και 10 φορές περισσότερους από αυτούς που προκαλούνται από ατυχήματα. Παρά τη σημαντική ιατρική πρόοδο, οι καρδιακές προσβολές λόγω στεφανιαίας νόσου (που οφείλεται ουσιαστικά σε αθηροσκλήρωση, η οποία επηρεάζει τις αρτηρίες που παρέχουν αίμα στην καρδιά) και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (που σχετίζεται και αυτό με την αθηροσκλήρωση, καθώς επηρεάζει τις αρτηρίες που παρέχουν αίμα στον εγκέφαλο) ευθύνονται για περισσότερους θανάτους από όλες τις άλλες αιτίες σε συνδυασμό. (Εικόνα 1.2) (Kishor S. Jain et al. 2007).



Εικόνα 1.2: Στην εικόνα παρουσιάζεται η κατανομή της νόσου σε όλες τις ηπείρους. Τα μεγαλύτερα ποσοστά παρουσιάζονται στην Ασία, Ιαπωνία και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. (Chen P. et al. 2019)

1.4 Παθοφυσιολογία

Υπερλιπιδαιμία εμφανίζεται όταν υπάρχει ανισορροπία στα επίπεδα LDL (λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη) και της HDL (λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας), ενώ σχετίζεται και με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων. (Εικόνα 1.3)



Εικόνα 1.3: Απεικόνιση της σύστασης των διαφόρων λιποπρωτεϊνών σε τριγλυκερίδια και χοληστερόλη (Kishor S. Jain et al. 2007)

1.4.1 HDL - Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη

Η HDL (High Density Lipoprotein - λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη) αποτελείται από χοληστερόλη, τριγλυκερίδια και διάφορες απολιποπρωτεΐνες (συγκεκριμένα ApoA-I, ApoA-II, ApoA-IV, ApoA-V, ApoC-II, ApoC-III και ApoE). Οι απολιποπρωτεΐνες είναι απαραίτητα μέρη των λιποπρωτεϊνών και εντοπίζονται στην επιφάνειά τους. Η HDL αναφέρεται και ως «Καλή χοληστερόλη», καθώς προστατεύει από την αθηρωμάτωση. Με κύρια λειτουργία της τη μεταφορά της χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ, έχει αντιαθηρογόνο δράση και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, καθώς απομακρύνει τη χοληστερόλη και από τα αφρώδη κύτταρα (foam cells) των αθηρωματικών πλακών και τη μεταφέρει στο ήπαρ, όπου και μεταβολίζεται. Έτσι, μειώνεται το μέγεθος της πλάκας και η σχετική φλεγμονή. (Adrian Bailey et al. 2022).

1.4.2 LDL - Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη

Η LDL (Low Density Lipoprotein ή λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη) είναι μία λιποπρωτεΐνη με μικρή ποσότητα χοληστερόλης, που κυκλοφορεί στο αίμα και μετακινεί τη χοληστερόλη σε ιστούς όπου υπάρχει ανάγκη για την επισκευή των κυττάρων, αλλά και μέσα στα τοιχώματα των αρτηριών. (Yasaman Pirahanchi et al. 2023). Εκεί, αυτή φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα και σχηματίζονται τα αφρώδη κύτταρα. Τα αφρώδη κύτταρα είναι ένας τύπος μακροφάγων που εντοπίζονται σε λιπώδεις εναποθέσεις στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων. Αυτά αφομοιώνουν τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας και συσσωρεύονται στο εσωτερικό τοίχωμα του αγγείου, οπότε σταδιακά σχηματίζεται αθηρωματική πλάκα. (Adrian Bailey et al. 2022).

1.4.3 VLDL - Λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη

Η VLDL (Very Low Density Lipoprotein ή λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη) είναι μία από τις βασικές κατηγορίες λιποπρωτεϊνών που έχει πολύ μικρή ποσότητα χοληστερόλης. Είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά υδρόφοβων λιπιδίων, όπως τα φωσφολιπίδια, τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη, στο πλάσμα (Fernando M et al. 2022). Αποτελεί, συνεπώς, πρόδρομο μόριο για τη σύνθεση της LDL χοληστερόλης στο αίμα.

1.4.4 IDL - Λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας σε χοληστερόλη

Η IDL (Intermediate Density Protein ή λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας σε χοληστερόλη) προκύπτει μετά την είσοδο της VLDL στα τριχοειδή. Εκεί, αυτή μεταβολίζεται και δίνει την IDL, η οποία μεταβολίζεται περαιτέρω προς LDL.

1.4.5 TG - Τριγλυκερίδια

Τα τριγλυκερίδια είναι εστέρες γλυκερόλης με 3 λιπαρά οξέα. Τα λαμβάνουμε με την τροφή και είναι είδος λιπιδίων που κυκλοφορούν στο σώμα. Συγκεκριμένα, στον

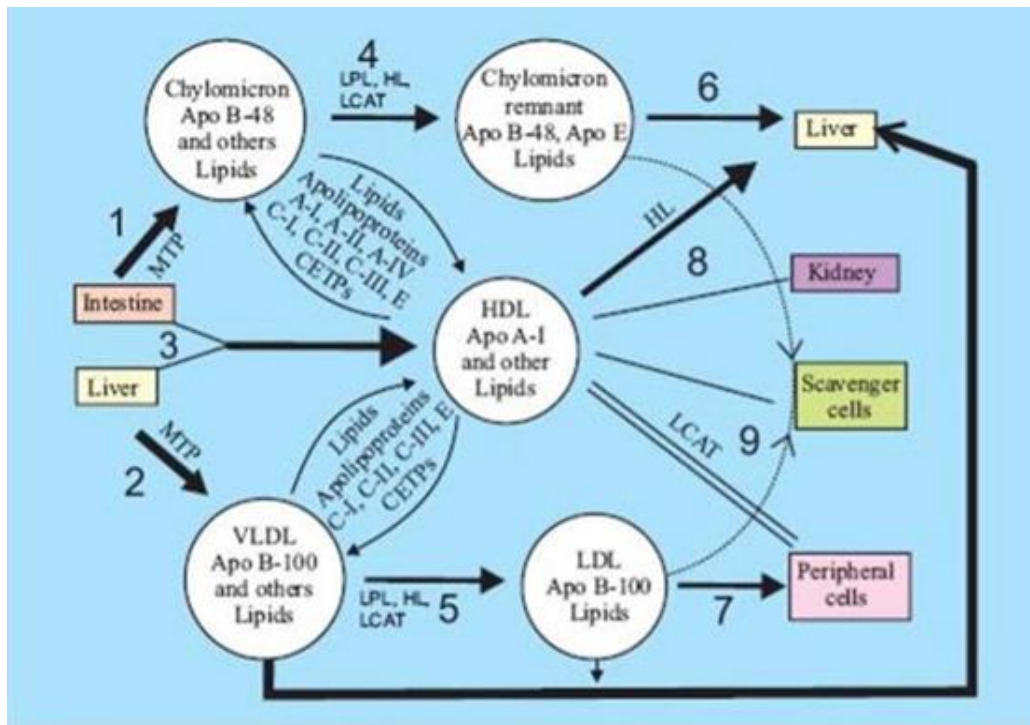
εντερικό βλεννογόνο σχηματίζονται τα χυλομικρά, που αποτελούνται κατά κύριο λόγο από τα τριγλυκερίδια που λαμβάνουμε μέσω της τροφής. Πλούσια σε τριγλυκερίδια είναι και τα μόρια VLDL που εκκρίνονται από το ήπαρ και τα οποία είναι αυτά που εισέρχονται στα τριχοειδή, για την παραγωγή εν τέλει της VLDL.

1.4.6 Χυλομικρά

Τα χυλομικρά είναι μεγάλες λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια που παράγονται στα εντεροκύτταρα από διατροφικά λιπίδια, δηλαδή, λιπαρά οξέα και χοληστερόλη. (Sehra Rahmany et al. 2023). Τα χυλομικρά μπαίνουν στα τριχοειδή και διασπώνται, οπότε ελευθερώνονται τα τρυγλυκερίδια.

1.5 Μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

Τα βασικά όργανα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών είναι το έντερο και το ήπαρ. Αφού σχηματιστούν τα χυλομικρά στο έντερο (από τα λιπίδια της τροφής) και εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος, υποβάλλονται γρήγορα σε λιπόλυση μέσω της δράσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Έτσι, χάνουν μεγάλο μέρος των τριακυλογλυκερολών τους και μένουν τα υπολείμματα χυλομικρών (έχουν ApoE και άλλα λιπίδια) (βήμα 4). Αυτά τα υπολείμματα προσλαμβάνονται από το ήπαρ μέσω υποδοχέων που δεσμεύουν την ApoE (βήμα 6), ώστε να ξαναχρησιμοποιηθούν για την παραγωγή εκ νέου χυλομικρών. Η VLDL που παράγεται από το συκώτι χάνει γρήγορα μεγάλο μέρος της τριακυλογλυκερόλης της μέσω λιπόλυσης με την λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) (βήμα 5), και έτσι μετατρέπεται σε HDL και σε LDL. Η LDL καθαρίζεται από το πλάσμα εν μέρει μέσω της δράσης του υποδοχέα LDL (βήμα 7) και πάει στο ήπαρ και στα περιφερικά κύτταρα, ενώ η HDL συλλέγει όλη τη χοληστερόλη από τους ιστούς και τα αγγεία και την επιστρέφει στο ήπαρ. Η Apo A-I είναι απαραίτητη για το σχηματισμό της HDL, επειδή απουσία της δεν υπάρχει HDL στο πλάσμα (βήμα 3) (Kishor S. Jain et al. 2007).



Εικόνα 1.4: Παραπάνω απεικονίζεται ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

1.6 Τύποι υπερλιπιδαιμίας

Υπάρχουν πέντε συνολικά τύποι υπερλιπιδαιμίας, εκ των οποίων ο δεύτερος χωρίζεται σε δύο επιπλέον υποκατηγορίες.

Τύπος I: Οικογενής υπερχυλομικροναϊμία.

Υπάρχει σοβαρή αύξηση χυλομικρών λόγω συγγενούς ανεπάρκειας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, η οποία διασπά τα χυλομικρά. Αυτό συνεπάγεται και αυξημένα τριγλυκερίδια ορού. Ο τύπος αυτός δεν σχετίζεται με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

Τύπος ΙΑ: Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Παρατηρείται αύξηση της LDL χοληστερόλης και φυσιολογικά επίπεδα VLDL, γεγονός που οφείλεται στην αδυναμία διάσπασης των σωματιδίων LDL. Τα σωματίδια αυτά δεν αποικοδομούνται λόγω βλάβης στη σύνθεση ή στην επεξεργασία των υποδοχέων που τα δεσμεύει (LDLR). Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων παραμένουν φυσιολογικά. Αυτά τα άτομα διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν πρόωρη στεφανιαία νόσο.

Τύπος ΙΙΒ: Οικογενής συνδυασμένη/μικτή υπερλιπιδαιμία

Χαρακτηρίζεται από την υπερπαραγωγή των VLDL σωματιδίων από το ήπαρ, οπότε αυξάνονται τα επίπεδα LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων.

Τύπος ΙΙΙ: Οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία

Αναπτύσσεται λόγω προβλήματος στην κάθαρση των υπολειμμάτων VLDL. Αυτά τα άτομα είτε υπερπαραγούν είτε αδυνατούν να αξιοποιήσουν ορθά τα IDL σωματίδια, λόγω της μεταλλαγμένης απολιποπρωτεΐνης Ε. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, λόγω της διάσπασης των σωματιδίων αυτών.

Τύπος ΙV: Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία

Χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα LDL, αλλά αυξημένα VLDL, λόγω υπερπαραγωγής ή μειωμένης απομάκρυνσης. Η LDL χοληστερόλη είναι είτε φυσιολογική είτε αυξημένη, ενώ τα τριγλυκερίδια είναι πολύ αυξημένα. Τα αίτια είναι πολλαπλά αλλά και γενετικά. Επιταχύνεται η ισχαιμική καρδιακή νόσος.

Τύπος V: Οικογενής μικτή υπερτριγλυκεριδαιμία

Εδώ εντοπίζονται αυξημένα επίπεδα χυλομικρών και VLDL. Η ελαττωματική απομάκρυνση ή η υπερπαραγωγή τους ευθύνονται για αυτό. Η LDL είναι φυσιολογική. Τα αίτια μπορεί να είναι γενετικά ή να προκύψουν δευτερογενώς στον σακχαρώδη διαβήτη, την παχυσαρκία ή την κατανάλωση αλκοόλ (Βιβλίο φαρμακολογίας, Richard A. Harvey)

Η υπερλιπιδαιμία από μόνη της δεν οδηγεί σε κρίσιμα συμπτώματα, ωστόσο αυτή η παθολογία οδηγεί συχνά σε σοβαρές ασθένειες και ίσως σε θάνατο. (Kishor S. Jain et al. 2007).

1.7 Στεφανιαία νόσος – αθηροσκλήρωση και συσχέτιση με την υπερλιπιδαιμία

Οι ανώμαλες συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών πλάσματος, συμπεριλαμβανομένης της LDL χοληστερόλης (LDL-C), της HDL χοληστερόλης (HDL-C) και των τριγλυκεριδίων (TG) είναι κληρονομικοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, την κύρια αιτία θανάτου στο μεγαλύτερο μέρος του κόσμου. Η στεφανιαία νόσος είναι ένας τύπος καρδιακής νόσου στην οποία οι αρτηρίες της καρδιάς (στεφανιαία αγγεία) δεν μπορούν να μεταφέρουν το οξυγονωμένο αίμα στην καρδιά. Προκαλείται από την χοληστερόλη, μια κηρώδη ουσία που συσσωρεύεται στο εσωτερικό των αγγείων σχηματίζοντας την αθηρωματική πλάκα. Η πλάκα αυτή εμποδίζει μερικώς ή πλήρως τη ροή του αίματος στις μεγάλες αρτηρίες της καρδιάς, με αποτέλεσμα τα κύτταρά της να μη λαμβάνουν το απαραίτητο για τη ζωή οξυγόνο. Η αθηροσκλήρωση ξεκινά με μια βλάβη στο ενδοθήλιο, λόγω απουσίας νιτρικού οξειδίου. Προκαλείται φλεγμονή σε εκείνο το σημείο, περιβάλλον ευνοϊκό για να συσσωρευτούν λιπίδια και συγκεκριμένα χοληστερόλη, στο εσωτερικό στρώμα του ενδοθηλίου. Μακροφάγα προ- σεγγίζουν το σημείο, ενσωματώνουν στο εσωτερικό τους τη χοληστερόλη και σχηματίζονται τα αφρώδη κύτταρα. Στα κύτταρα αυτά επέρχεται νέκρωση, καθώς διαταράσσεται η λειτουργία των μιτοχονδρίων. Τα κύτταρα αυτά, λοιπόν, επικάθονται στο εσωτερικό του αγγείου, σταδιακά το αγγείο στενεύει σε διάμετρο και μακροπρόθεσμα προκαλείται απόφραξη και κατ'επέκταση καρδιακό επεισόδιο. Συνήθως, η αθηροσκλήρωση παραμένει ασυμπτωματική, έως ότου η στένωση της πλάκας φτάσει το 70-80% της διαμέτρου του αγγείου. (Marcus F. Hill et al. 2023). Γενικά, το πρώτο σημάδι της στεφανιαίας νόσου είναι η στηθάγχη. Η στηθάγχη μπορεί να είναι σταθερή (στηθάγχη στην προσπάθεια, δηλαδή μετά από σωματική άσκηση, έκθεση στο κρύο ή συναισθηματική φόρτιση) αλλά και ασταθής (στηθάγχη στην ηρεμία). Ο στηθαγγικός πόνος χαρακτηρίζεται από αίσθημα πίεσης, βάρους, σφύξιμο και καψίματος στο στήθος, λόγω ανεπαρκούς προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο σε σχέση με αυτό που χρειάζεται για να λειτουργεί και το οποίο οφείλεται σε στένωση των στεφανιαίων αγγείων. Τα συμπτώματα μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο, μπορεί δε να απουσιάζουν εντελώς, οπότε το άτομο δεν γνωρίζει ότι πάσχει από στεφανιαία νόσο, ώσπου να εκδηλωθεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM), η λεγόμενη καρδιακή προσβολή. Το OEM εκδηλώνεται όταν γίνει πλήρης απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών, οπότε το αίμα δεν φτάνει στην καρδιά

και νεκρώνεται το αντίστοιχο τμήμα του μυοκαρδίου το οποίο τροφοδοτούν. Η απόφραξη αυτή οφείλεται σε ρήξη μιας προϋπάρχουσας αθηρωματικής πλάκας στο εσωτερικό του αγγείου, οπότε σχηματίζεται θρόμβος και διακόπτεται η ροή του αίματος προς την καρδιά. Η συμπτωματολογία του OEM περιλαμβάνει πόνο και αίσθημα καψίματος στο στήθος, δύσπνοια, καταβολή, αδυναμία, ωχροό και ψυχρό δέρμα. Τόσο στη στηθάγχη όσο και στο OEM, ο πόνος αντανακλά στον αριστερό βραχίονα, αριστερό ώμο, στην κάτω γνάθο, πλάτη και επιγαστρίο. Η στηθαγγική κρίση υφίεται τρία με πέντε λεπτά μετά τη χορήγηση νιτρώδων υπογλωσσίως, ενώ το OEM πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα από ειδικούς, με φαρμακευτική αγωγή και χειρουργική παρέμβαση για να μην οδηγήσει στο θάνατο (Βιβλίο Πρώτες Βοήθειες & Πρακτική Θεραπευτική Συνήθων Καταστάσεων, Γεώργιος Ι. Μπαλτόπουλος).

1.8 Στάδια αθηροσκλήρωσης

Αθηρωμάτωση ή αθηροσκλήρωση είναι η διαδικασία κατά την οποία εναποτίθεται στα τοιχώματα των αρτηριών η αθηρωματική πλάκα, η οποία αποτελείται από τα αφρώδη κύτταρα. Αυτά είναι ουσιαστικά μακροφάγα που έχουν εγκλωβίσει στο εσωτερικό τους χοληστερόλη, έχουν νεκρωθεί και στοιβάζονται στο εσωτερικό τοίχωμα των αγγείων. Σταδιακά, η πλάκα αυξάνεται σε πάχος, με αποτέλεσμα να μειώνεται η διάμετρος του αγγείου.

Στάδιο I: Η εσωτερική επιφάνεια της φυσιολογικής στεφανιαίας αρτηρίας είναι λεία και χωρίς εμφράξεις ή εμπόδια.

Στάδιο II: Με την αύξηση της ηλικίας, λιπίδια και λιπαρές ουσίες (χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) εναποτίθενται ως λωρίδες που σταδιακά αυξάνονται και δεν προκαλούν απόφραξη ή συμπτώματα. Αυτή είναι μόνο η αρχή του αθηρώματος.

Στάδιο III: Προκαλείται περαιτέρω αύξηση της συσσώρευσης λιπιδίων στη στοιβάδα και συνεπώς αύξηση του πάχους της, οπότε αρχίζει να εμποδίζει την ελεύθερη ροή του αίματος στη στεφανιαία αρτηρία, εκθέτοντας έτσι το άτομο σε μεγαλύτερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.

Στάδιο IV: Το πάχος της στοιβάδας ολοένα και αυξάνεται, με αποτέλεσμα να σχηματίζονται πλάκες στο εσωτερικό της στεφανιαίας αρτηρίας. Αυτή η εξάπλωση της πλάκας μπορεί να είναι έως και 50 ή περισσότερο της διαμέτρου του αγγείου και

οδηγεί σε απόφραξη επαρκή για τη μείωση της ροής του αίματος του καρδιακού μυός. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού.

Στάδιο V: Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι πλάκες εντός της εσωτερικής επιφάνειας της στεφανιαίας αρτηρίας μπορεί να αναπτύξουν μια ελαφριά ρωγμή ή ρήξη, η οποία προσελκύει τα αιμοπετάλια και διεγείρει την παραγωγή θρόμβων αίματος. Η παροχή της ροής του αίματος στον καρδιακό μυ μειώνεται σημαντικά και ο ασθενής αρχίζει να έχει έντονο και παρατεταμένο πόνο στο στήθος που εμφανίζεται σε ηρεμία. Αυτό είναι γνωστό ως ασταθής στηθάγχη.

Στάδιο VI: Σε περίπτωση που ο θρόμβος δεν κλείσει πλήρως το κανάλι της αρτηρίας και διατηρείται επαρκής ροή αίματος προς τον καρδιακό μυ, μπορεί να μην αναπτυχθεί καρδιακή προσβολή, υπό την προϋπόθεση ότι θα πραγματοποιηθεί η κατάλληλη και έγκαιρη θεραπεία. Ωστόσο, ο θρόμβος μπορεί να συνεχίσει να αναπτύσσεται σε πολλές περιπτώσεις. Αυτό μπορεί να φράξει πλήρως την αρτηρία και να διακόψει τη ροή του αίματος στο τμήμα του καρδιακού μυός στο οποίο τροφοδοτεί, μια κατάσταση γνωστή ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. (Matteo Pedrelli, 2014)

1.9 Συσχέτιση υπερλιπιδαιμίας με την αρτηριακή πίεση

Όπως προαναφέρθηκε, η υψηλή χοληστερόλη εναποτίθεται στα αγγεία και σχηματίζεται η αθηρωματική πλάκα, η οποία με την πάροδο του χρόνου φράσσει ολοένα και περισσότερο το εσωτερικό κανάλι του αγγείου. Αποτέλεσμα είναι να στενεύει η διάμετρος του, αυξάνεται η καρδιακή παροχή και επομένως αυξάνεται και η αρτηριακή πίεση. Κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο είναι η υψηλή αρτηριακή πίεση, η αυξημένη χοληστερόλη ορού και το κάπνισμα. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης δεν έχει αποδειχτεί ότι μειώνει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, ενώ αντίθετα η μείωση της χοληστερόλης οδηγεί σε μειωμένο κίνδυνο.

1.10 Υπερλιπιδαιμία και κληρονομικότητα

Συνήθως είναι πολυγονιδιακή ως προς την κληρονομικότητα. (Marcus F. Hill et al. 2023). Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο, πράγμα που σημαίνει ότι ένα μόνο αντίγραφο του μεταλλαγμένου γονιδίου αρκεί για να προκαλέσει την πάθηση. Η διαταραχή προκαλείται από μεταλλάξεις σε γονίδια που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της απολιποπρωτεΐνης Β (ApoB), η οποία είναι μια βασική πρωτεΐνη που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της χοληστερόλης και των

τριγλυκεριδίων. Παρουσιάζεται συχνά στην παιδική ηλικία ή στην πρώιμη ενήλικη ζωή και τα προσβεβλημένα άτομα μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα όπως ξανθώματα (κίτρινες εναποθέσεις λίπους κάτω από το δέρμα) και εκρηκτικά ξανθώματα (μικρά κίτρινα εξογκώματα στο δέρμα). Τα άτομα με κληρονομική υπερλιπιδαιμία, καθώς μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο να μεταβιβάσουν την πάθηση στα παιδιά τους. Συνολικά, η κληρονομική υπερλιπιδαιμία είναι μια σπάνια αλλά σημαντική γενετική διαταραχή που μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες για τα άτομα που πάσχουν. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι απαραίτητες για την πρόληψη ή τη διαχείριση των επιπλοκών αυτής της πάθησης (Braeckman RA, et al. 2017, Goldberg AC, et al. 2015, Austin MA, et al. 2004, Nordestgaard BG, et al. 2013).

Η διάγνωση της κληρονομικής υπερλιπιδαιμίας γίνεται συνήθως μέσω ενός συνδυασμού φυσικής εξέτασης, εργαστηριακών εξετάσεων και οικογενειακού ιστορικού. Οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν μέτρηση των λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένης της LDL και της HDL χοληστερόλης, καθώς και γενετικές εξετάσεις για τον εντοπισμό της συγκεκριμένης μετάλλαξης στο γονίδιο ApoB. Τα άτομα με υπερλιπιδαιμία έχουν διπλάσιο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, σε σχέση με αυτούς που έχουν φυσιολογικές τιμές ολικής χοληστερόλης. Τα ιδανικά επίπεδα ολικής χοληστερόλης είναι μικρότερα από 200 mg/dl, της HDL μεγαλύτερο από 40 και ιδανικά πάνω από 60 mg/dl, ενώ της LDL μικρότερη από 130 mg/dl. Κρίνεται, λοιπόν, απαραίτητο να ανιχνεύονται από νωρίς τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, ώστε να παρέχεται η κατάλληλη θεραπεία με σκοπό την μείωση των καρδιακών επεισοδίων και του ξαφνικού και πρόωρου θανάτου. (Marcus F. Hill et al. 2023).

1.11 Διάγνωση της νόσου

Κατά τη διαφορική διάγνωση ενός ασθενούς με υπερλιπιδαιμία, πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψιν οι πρωτογενείς διαταραχές, όπως η οικογενής υπερχοληστερολαιμία και οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία. Οι δευτερογενείς διεργασίες της νόσου πρέπει επίσης να εξετάζονται και να καταγράφονται, όπως για παράδειγμα η αποφρακτική ηπατική νόσος και το νεφρωσικό σύνδρομο. Τα άτομα με υπερλιπιδαιμία έχουν διπλάσιο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, σε σχέση με αυτούς που έχουν φυσιολογικές τιμές ολικής χοληστερόλης. Τα ιδανικά επίπεδα ολικής

χοληστερόλης είναι μικρότερα από 200 mg/dl, της HDL μεγαλύτερο από 40 και ιδανικά πάνω από 60 mg/dl, ενώ της LDL μικρότερη από 130 mg/dl. Κρίνεται, λοιπόν, απαραίτητο να ανιχνεύονται από νωρίς τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, ώστε να παρέχεται η κατάλληλη θεραπεία με σκοπό την μείωση των καρδιακών επεισοδίων και του ξαφνικού και πρόωρου θανάτου. (Marcus F. Hill et al. 2023).

1.12 Βασική φαρμακευτική θεραπεία

Η κυριότερη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων λιπιδίων είναι οι στατίνες (λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πιταβαστατίνη

1.12.1 Μηχανισμός δράσης των στατινών

Οι στατίνες είναι αναστολείς της αναγωγής του υδροξυμεθυλογλουταρικού συνένζυμου Α (HMG-CoA). Αναστέλλουν ανταγωνιστικά την αναγωγή του συνένζυμου HMG A (HMG-CoA), που μετατρέπει το HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ και συνεπώς συμμετέχει στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης. Έτσι, η ενδογενής παραγωγή χοληστερόλης σταματά και μειώνονται τα επίπεδά της. Επιπλέον, οι στατίνες αυξάνουν τα επίπεδα της HDL, κάτι που έχει καρδιαγγειακά προστατευτικά αποτελέσματα. Οι στατίνες μειώνουν την ευαισθησία των λιποπρωτεϊνών στην οξείδωση, τόσο in vitro όσο και ex vivo. Η οξειδωτική τροποποίηση της LDL φαίνεται να παίζει βασικό ρόλο στην πρόσληψή της από τα μακροφάγα και στον σχηματισμό αφρώδων κυττάρων.

1.12.2 Περιορισμοί στη χρήση των στατινών

Τα φάρμακα αυτά αποκτούν σχετικά γρήγορη αντοχή. Αντοχή εμφανίζεται όταν, στην ίδια δόση η δράση μηδενίζεται ή μειώνεται σε μεγάλο βαθμό). Επίσης, οι στατίνες έχουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως **όπως**. Τέλος, δεν πρέπει να παραληφθεί η έλλειψη συμμόρφωσης του ασθενή σχετικά με τη σωστή λήψη των φαρμάκων.

1.12.3 Άλλες θεραπείες

Συχνά, αυτή η μονοθεραπεία με στατίνες δεν καταφέρνει να ελέγξει τα επίπεδα χοληστερίνης στο αίμα, γι'αυτό οι συμπληρωματικές θεραπείες αποτελούν μονόδρομο. Συμπληρωματικές θεραπείες αποτελούν οι φιμπράτες, η νιασίνη, οι ρητίνες και η εξετιμίμπη.

- Φιμπράτες ή διεγερτικά λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (Clofibrate, Gemfibrozil, Fenofibrate, Ciprofi- brate, και Bezafibrate).

Οι φιμπράτες επηρεάζουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων ως αγωνιστές του ενζύμου υποδοχέα άλφα που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστική υπεροξισώματος (PPARα). Η ενεργοποίηση του υποδοχέα αυτού έχει ως αποτέλεσμα την περιφερική λιπόλυση λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια, μέσω της διέγερσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, μείωσης της αποπρωτεΐνης C-III, αύξησης της παραγωγής αποπρωτεΐνης A-I και έκφραση της apo A-II, η οποία αυξάνει την HDL. Αν και η κύρια επίδραση των φιμπρατών είναι η έντονη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, μπορεί επίσης να παρατηρηθεί μέτρια μείωση της LDL χοληστερόλης. Τέσσερις βασικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τις επιδράσεις των φιμπρατών: πρώτων, αυξημένη λιπόλυση, δεύτερον αυξημένη πρόσληψη ηπατικών λιπαρών οξέων, τρίτον μειωμένη παραγωγή ηπατικών τριγλυκεριδίων και τέλος αυξημένη πρόσληψη LDL από τους υποδοχείς LDL. Η διέγερση της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη HDL (Samantha Karr. 2017).

- Ρητίνες

Οι ρητίνες δεσμεύουν τα χολικά άλατα του οργανισμού, δεν γίνεται η εντεροηπατική κυκλοφορία των χολικών ώστε να ασκηθεί αρνητική ανάδρομη ρύθμιση στο ένζυμο που μετατρέπει τη χοληστερόλη σε χολικά οξέα, οπότε αυτό λειτουργεί, καταβολίζει τη χοληστερόλη και μειώνεται η συγκέντρωσή της στο αίμα.

- Εξετιμίμπη

Η εξετιμίμπη, με τη μορφή γλυκουρονιδίου, κολλάει στις λάχνες του εντέρου και εμποδίζει την απορρόφηση της χοληστερόλης της τροφής. (από βιβλίο 'Μαθήματα

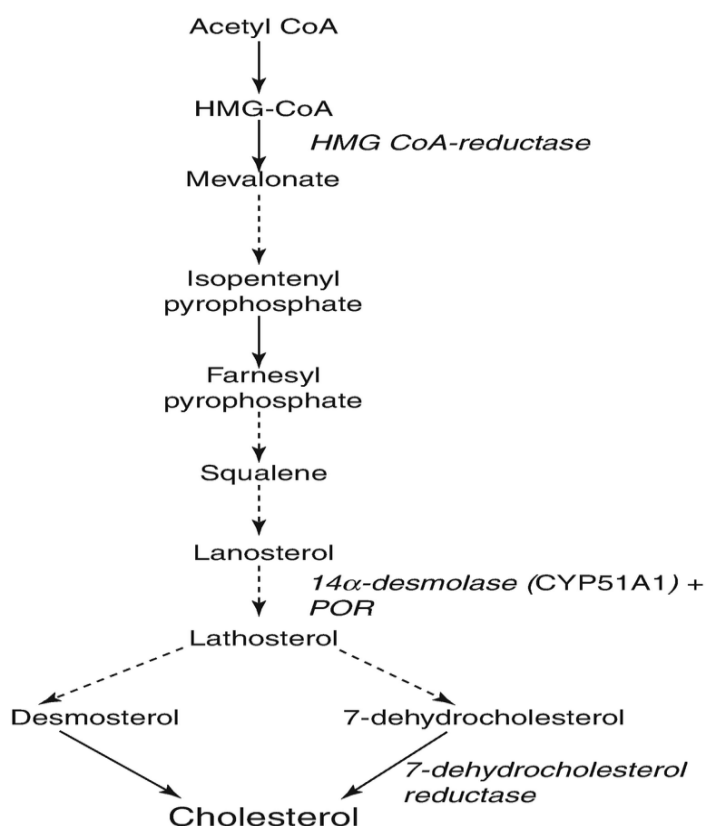
Φαρμακευτικής Χημείας – ορμόνες και παράγωγα φάρμακα, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, φάρμακα καρδιαγγειακού συστήματος’)

1.13 Γενετικό υπόβαθρο – πολυμορφισμοί

1.13.1 Πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τα επίπεδα της LDL

I. Το γονίδιο HMGCR

Το γονίδιο HMGCR (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase) κωδικοποιεί την αναγωγή του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου Α (HMG-CoA), το οποίο καταλύει τη μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ. Πρόκειται για μια οξειδοαναγωγή που εμπλέκεται στην ρύθμιση της σύνθεσης της χοληστερόλης (Εικόνα 1.5). Η δραστηριότητα της HMGCR ρυθμίζει τη διατήρηση της ομοιόστασης της χοληστερόλης στο σώμα. Όταν τα κυτταρικά επίπεδα της χοληστερόλης είναι χαμηλά, η έκφραση του γονιδίου HMGCR αυξάνεται για να ενισχύσει την παραγωγή χοληστερόλης. Αντίθετα, όταν τα επίπεδα χοληστερόλης είναι υψηλά, η έκφραση μειώνεται για να μειωθεί αντίστοιχα η σύνθεση της χοληστερόλης.



Εικόνα 1.5 : Σύνθεση χοληστερόλης. Η HMG CoA-αναγωγή είναι το βήμα που περιορίζει τον ρυθμό. Οι αντιδράσεις που καταλύονται από την 14 α -δεσμολάση (CYP51A1) και την ανα-

γωγάση της 7-δεϋδροχοληστερόλης επηρεάζονται στην ανεπάρκεια της οξειδοαναγωγής του κυτοχρώματος P450 και στο σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz, αντίστοιχα. (Gill Rumsby, Gary M. Woodward ,2019)

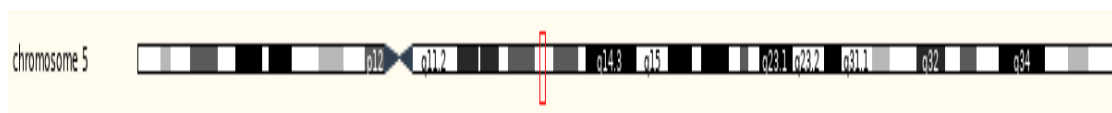
Η αντίδραση που καταλύεται από το HMGR είναι:



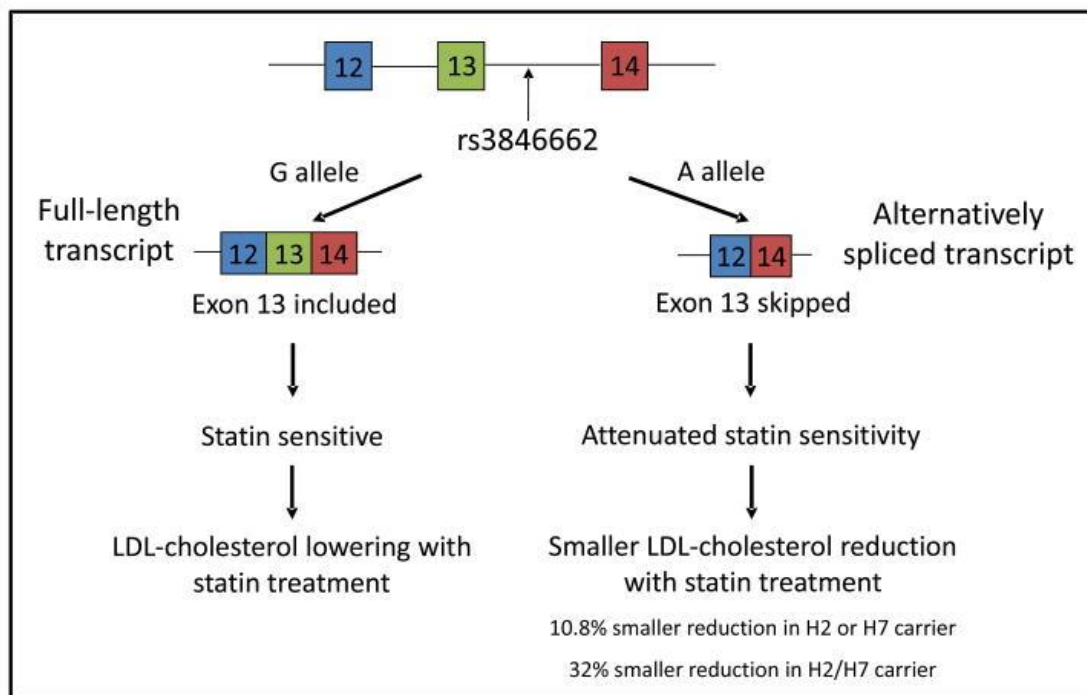
Ο πολυμορφισμός rs384662

Rs3846662

Ο πολυμορφισμός Rs3846662 εμφανίζεται στο γονίδιο HMGCR στο χρωμόσωμα 5 στη θέση 75355259 (Εικόνα 1.6)(Jon A Friesen corresponding and Victor W Rodwell , 2004). Η διαφοροποίηση που εμφανίζει σε σχέση με το φυσικό γονότυπο είναι ότι μια γουανίνη (G) έχει αντικατασταθεί από μια αδενίνη(A). Η αντικατάσταση προκαλεί εναλλακτικό μάτισμα με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας μη λειτουργικής ισομορφής της πρωτεΐνης από την οποία λείπουν 53 αμινοξέα εντός της καταλυτικής περιοχής του ενζύμου(Εικόνα) (Alfredo Mauriello et al 2023). Στην περιοχή του ενζύμου όπου πραγματοποιείται το μάτισμα προσδένονται συνήθως οι στατίνες για να ασκήσουν την ανασταλτική τους δράση.(Εικόνα 1.6)



Εικόνα 1.6:Απεικονίζεται το χρωμόσωμα 5 και με κόκκινη γραμμή η θέση του πολυμορφισμού στο γονίδιο HMGCR.

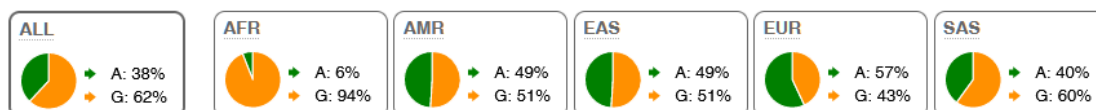


Εικόνα 1.7. Αποτέλεσμα του εναλλακτικού ματίσματος στο γονίδιο HMGCR (Marisa Wong Medina and Ronald M.Krauss 2010)

Δεδομένου ότι η λειτουργική HMGCR είναι ένα τετραμερές που αποτελείται από δύο διμερή διαφορετικοί συνδυασμοί του Δexon13 στο τετραμερές θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε διαφορετικά επίπεδα ενζυμικής δραστηριότητας και ευαισθησίας στις στατίνες(Alfredo Mauriello et al ,2023).

Πληθυσμιακά ποσοστά-Δεδομένα από τη βάση δεδομένων ALFA

Η συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs3846662 διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό, Η μέση συχνότητα εμφάνισης του φυσικού αλληλομόρφου G παγκοσμίως είναι 72% έναντι 38% για την παραλλαγή rs3846662 ενώ στον πληθυσμό της Ευρώπης το φυσικό αλληλόμορφο εμφανίζεται σε πολύ μικρότερο ποσοστό (43%).(Εικόνα 1.8)



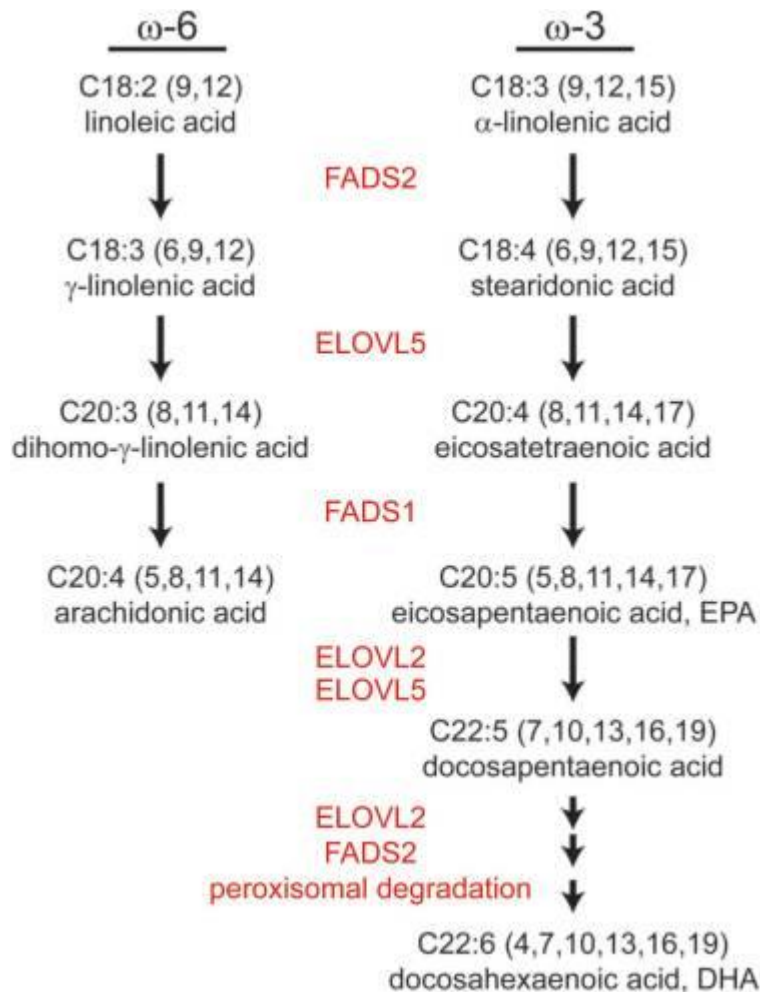
Εικόνα 1.8: Συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs3846662 σε διάφορους πληθυσμούς (ALL=Παγκόσμιος, AFR=Αφρικανικός, AMR=ιθαγενής αμερικανικός, EAS=ανατολικός ασιατικός, EUR=ευρωπαϊκός, SAS=νότιος ασιατικός πληθυσμός)

II. Τα γονίδια FADS και TMEM258

Η TMEM258 κωδικοποιεί μια μικρή πρωτεΐνη 76 αμινοξέων που περιέχει δύο predicted διαμεμβρανικές περιοχές και καμία πρόσθετη λειτουργική περιοχή που μπορεί εύκολα να προσδιοριστεί. Το TMEM258, το οποίο εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση της ομοιόστασης του. Η εξάντληση της TMEM258 έχει ως αποτέλεσμα μια ανεπίλυτη κατάσταση παθολογικού stress. Ως εκ τούτου, η ομοζυγωτική ανεπάρκεια του TMEM258 σε οργανοειδή του παχέος εντέρου οδηγεί σε ανεπίλυτο στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (ER), το οποίο τελικά οδηγεί σε απόπτωση. Αυτό υποδεικνύει ότι το TMEM258 διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση του ελέγχου της ποιότητας του ενδοπλασματικού δικτύου και της εντερικής ομοιόστασης.. (Daniel B. Graham et al,2016)

1.5.2.2. Το γονίδιο FADS

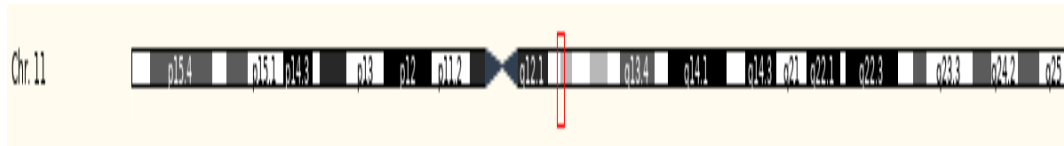
Το γονίδιο FADS κωδικοποιεί το ένζυμο αποκορεσμού λιπαρών οξέων, το οποίο καταλύει την εισαγωγή ενός διπλού δεσμού στη θέση δέλτα των λιπαρών οξέων. Τα γονίδια FADS2 και FADS1 κωδικοποιούν τα ένζυμα της αποκορεάσης (δέλτα-5 και δέλτα-6, αντίστοιχα), τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για την ενδογενή διαδικασία μετατροπής των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) σε λιπαρά οξέα πολύ μακράς αλυσίδας, όπως το αραχιδονικό οξύ (ARA), το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) και το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) [9]. Οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) σε αυτά τα γονίδια σχετίζονται με τη βιοδιαθεσιμότητα των ωμέγα-3 και ωμέγα-6 PUFAs.(Jerusa da Mota Santana et al,2022)



Εικόνα 1.9: VL PUFA συνθετικό μονοπάτι. Περιλαμβάνει τη μετατροπή του λινολεϊκού και α -λινολενικού οξέος από επιμήκυνση λιπαρών οξέων και δεσατουράσες στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου. Τα κύρια VL-PUFA που παράγονται είναι το αραχιδονικό οξύ, το EPA και το DHA (Young-Ah Moon 2023)

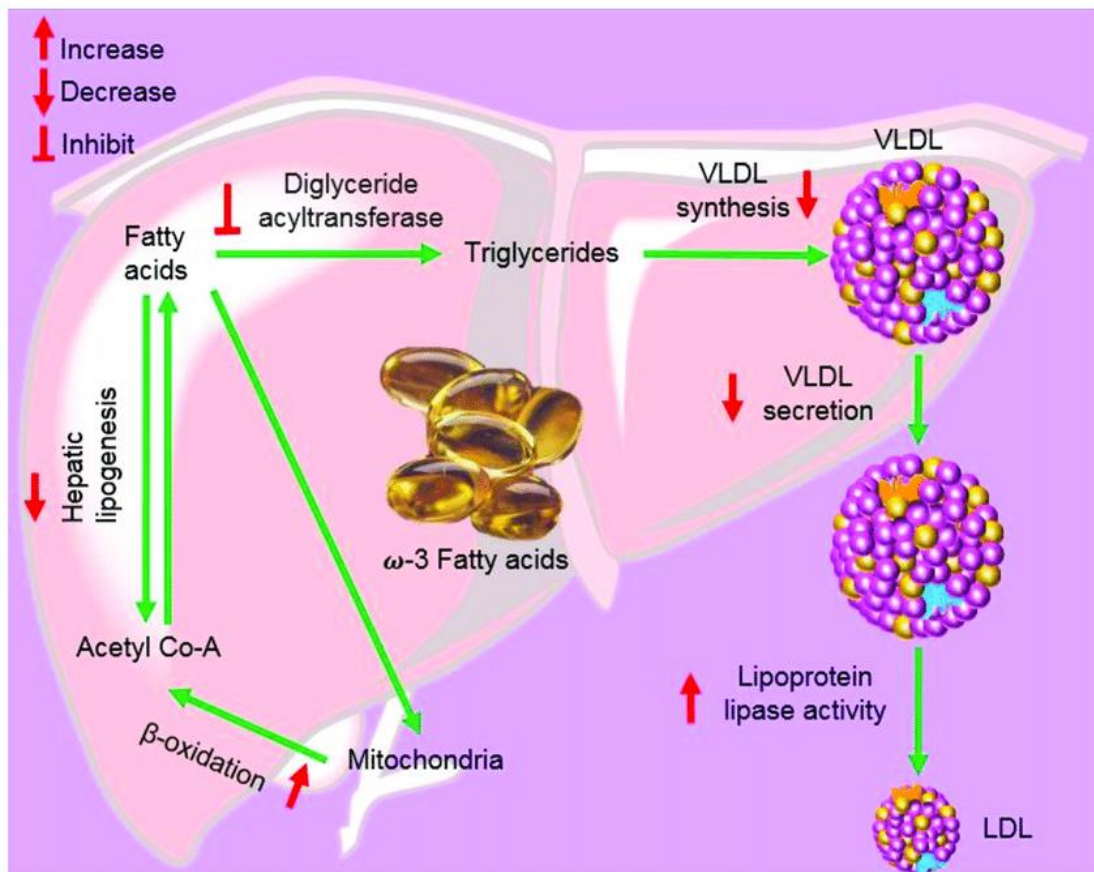
Ο πολυμορφισμός rs102275

Ο πολυμορφισμός εμφανίζεται στο χρωμόσωμα 11:61790331 στο γονίδιο FADS. Η διαφοροποίηση που εμφανίζεται σε σχέση με το φυσικό γονότυπο είναι ότι η T (θυμίνη) έχει αντικατασταθεί από C (κυτοσίνη). Αποτέλεσμα της παραλλαγής είναι η απώλεια του πρώτου ή του τελευταίου εξωνίου με αποτέλεσμα την πιθανή απώλεια της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης. (Εικόνα 1.10)



Εικόνα 1.10: Απεικονίζεται το χρωμόσωμα 11 και με κόκκινη γραμμή η θέση του πολυμορφισμού στο γονίδιο FADS.

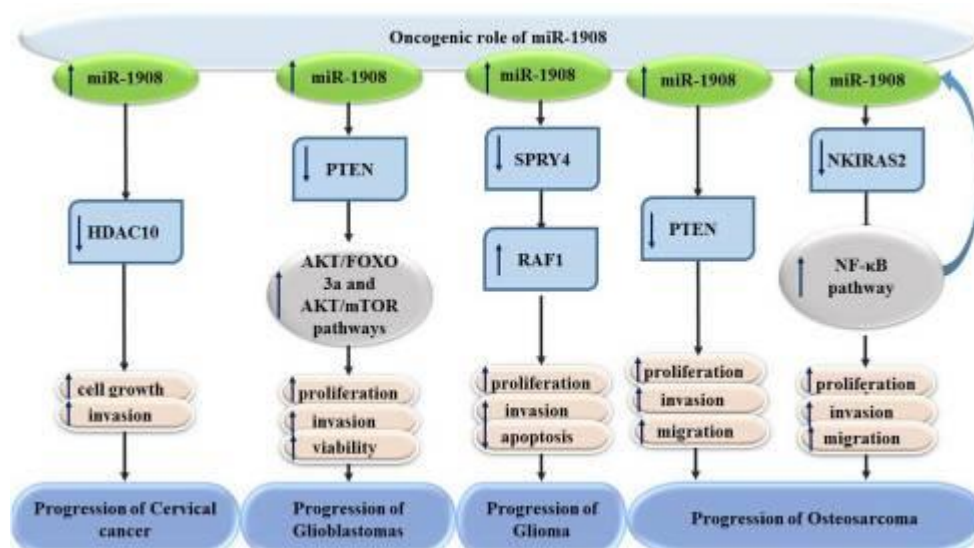
Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα πιστεύεται ότι μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων αναστέλλοντας τη σύνθεση της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (vLDL) στο ήπαρ. Αυτό οδηγεί στην παραγωγή μικρότερων, λιγότερο πυκνών σωματιδίων vLDL και LDL, με αποτέλεσμα ένα πιο ευνοϊκό λιπιδαιμικό προφίλ. Η παρουσία της παραλλαγής οδηγεί σε μείωση των επιπέδων ωμέγα 3 στο πλάσμα, με αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα LDL. Αυτό, με τη σειρά του, αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. (Oscar Coltell et al 2020)



Εικόνα 1.11 : Περιγράφεται ο μηχανισμός με τον οποίο τα ωμεγα-3 λιπαρά μειώνουν το μέγεθος των σωματιδίων VLDL και την μετατροπή τους σε LDL. (Mengwei Xu et al. , 2024)

Υπάρχει μια πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού με τη νόσο του Crohn. Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD) που μπορεί να προκαλέσει διαιτητικές προκλήσεις και αλλαγές στην απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών λόγω φλεγμονής και βλάβης στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ορισμένα άτομα με νόσο του Crohn παρουσιάζουν δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων των λιπών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μπορεί να υπάρχουν έμμεσες επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων, αλλά αυτές σχετίζονται περισσότερο με τις επιδράσεις της νόσου στην απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών παρά με την άμεση συσχέτιση με τα επίπεδα της LDL-C.

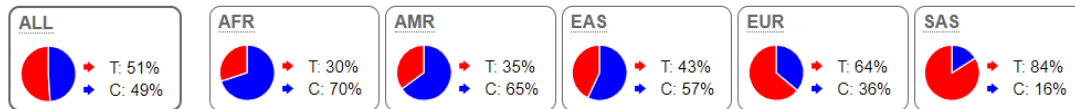
Το αλληλόμορφο C στον πολυμορφισμό εκτός από τη πιθανή συσχέτιση με την νόσο του Crohn εμφανίζει και αυξημένη γονιδιακή έκφραση miR-1908-5p. Τα mi-RNA είναι ρυθμιστικά μη κωδικοποιητικά RNA με μέγεθος περίπου 22 νουκλεοτιδίων. Στους πολυκύτταρους οργανισμούς, τα miRNAs επηρεάζουν τόσο τη σταθερότητα όσο και τη μετάφραση των mRNAs, συμμετέχοντας έτσι στη διαμόρφωση της γονιδιακής έκφρασης σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο. Το miR-1908 κωδικοποιείται από το γονίδιο MIR1908. Οι δοκιμασίες έκφρασης επιβεβαίωσαν μη φυσιολογικά επίπεδα έκφρασης του miR-1908 σε καρκινικά κύτταρα και βιολογικά δείγματα από καρκινοπαθείς. (Soudeh Ghafouri-Fard et al, 2022)



Εικόνα 1.12: Η ογκογόνος δράση των αυξημένων επιπέδων miR-1908.

Πληθυσμιακά ποσοστά-Δεδομένα από τη βάση δεδομένων ALFA

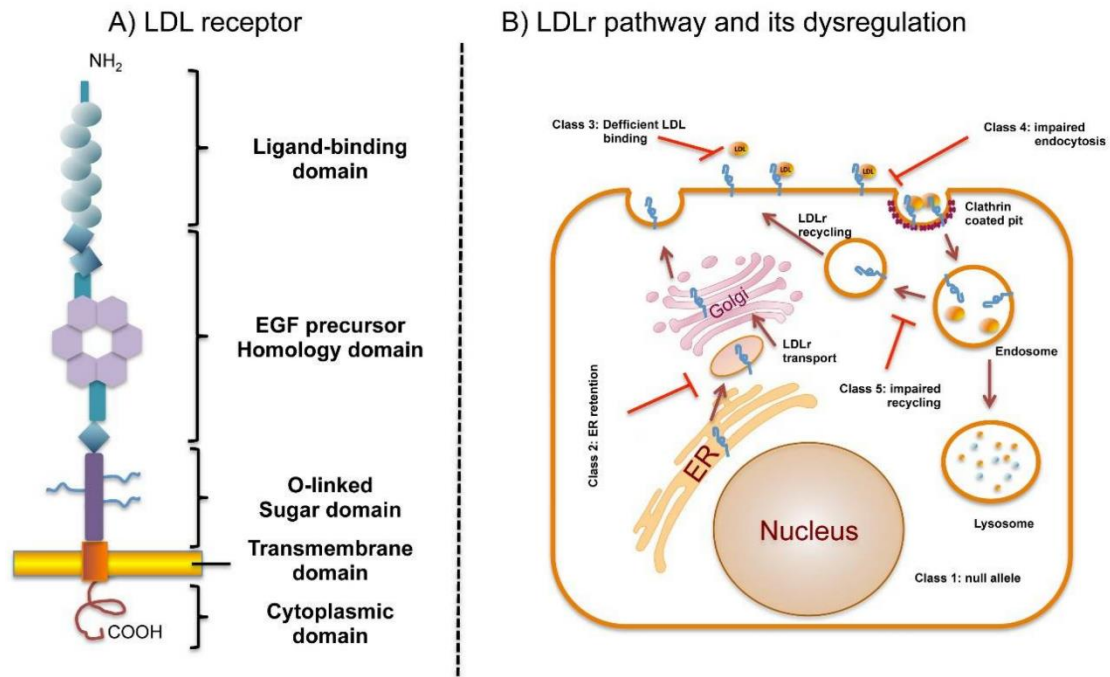
Η συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs102275 διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό, Η μέση συχνότητα εμφάνισης του φυσικού αλληλομόρφου T παγκοσμίως είναι 51% έναντι 49% για την παραλλαγή rs102275 ενώ στον πληθυσμό της Ευρώπης το φυσικό αλληλόμορφο εμφανίζεται σε λίγο αυξημένο ποσοστό (64%).(Εικόνα 1.12)



Εικόνα 1.13. Συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs102275 σε διάφορους πληθυσμούς (ALL=Παγκόσμιος, AFR=Αφρικανικός, AMR=ιθαγενής αμερικανικός, EAS=ανατολικός ασιατικός, EUR=ευρωπαϊκός, SAS=νότιος ασιατικός πληθυσμός)

III. Το γονίδιο LDLR

Το γονίδιο κωδικοποιεί τον υποδοχέα LDL ο οποίος διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων χοληστερόλης μέσω της ενδοκυττάρωσης των σωματιδίων LDL που διαμεσολαμβάνεται από τον υποδοχέα.

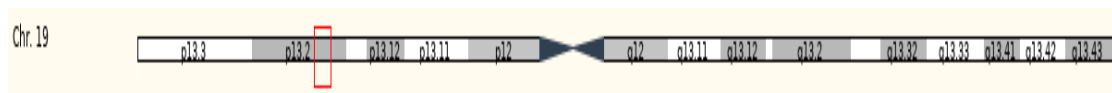


Εικόνα 1.14. Στην εικόνα δείχνει μια σχηματική αναπαράσταση των περιοχών της LDLr (αριστερά) και τον κύκλο της LDLr (δεξιά). Ο LDLR υποδοχέας συντίθεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και μεταφέρεται στο Golgi, όπου υφίσταται γλυκοζυλίωση. Στη συνέχεια μεταφέρεται στην πλασματική μεμβράνη, όπου η περιοχή δέσμευσης συνδέσμου προσδένεται στο τμήμα apo B100 των σωματιδίων LDL. Το σύμπλοκο LDLr/LDL υφίσταται ενδοκυττάρωση. Εντός του κυττάρου, τα συστατικά του σωματιδίου LDL στοχεύουν στη λυσοσωμική αποικοδόμηση, ενώ η LDLR ανακυκλώνεται στην κυτταρική επιφάνεια. (Asier Benito-Vicente, et al., 2018)

Ο πολυμορφισμός rs2228671

Ο πολυμορφισμός εμφανίζεται στο γονίδιο LDLR που κωδικοποιεί τον υποδοχέα LDL στο χρωμόσωμα 19. Η διαφοροποίηση που εμφανίζει σε σχέση με το φυσικό γονότυπο είναι ότι μια κυστίνη (C) έχει αντικατασταθεί από μια θυμίνη (T).

Συγκεκριμένα εντοπίζεται εντός του πρώτου εξωνίου του γονιδίου LDLR στην τρίτη θέση μιας τριπλέτας που κωδικοποιεί το αμινοξύ 27, μια κυστεΐνη. Ωστόσο, αυτή η παραλλαγή δεν οδηγεί σε αλλαγή αμινοξέος. (Εικόνα 1.15)



Εικόνα 1.15: Απεικονίζεται το χρωμόσωμα 19 και με κόκκινη γραμμή η θέση του πολυμορφισμού στο γονίδιο LDLR.

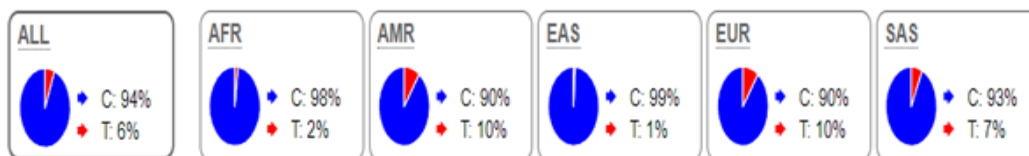
Ο πολυμορφισμός rs2228671, συγκεκριμένα το αλληλόμορφο T, σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C). Η γενετική επίδραση του rs2228671 στην LDL-C φαίνεται να είναι προσθετική, υποδεικνύοντας ότι τα άτομα με ένα αντίγραφο του αλληλόμορφου T εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα LDL-C κατά τη διάρκεια της ζωής τους σε σύγκριση με τα άτομα που είναι ομόζυγα για το αλληλόμορφο C, με μείωση 0,19 mmol/L ανά αλληλόμορφο T. Η μείωση των επιπέδων της LDL-C που σχετίζεται με το αλληλόμορφο T μπορεί να αποδοθεί τόσο στην αυξημένη λειτουργία όσο και στην αυξημένη έκφραση του υποδοχέα της LDL (LDLR).

Ο αντίκτυπος του αλληλόμορφου T στα επίπεδα της LDL-C είναι αξιοσημείωτος, ιδίως στο πλαίσιο της μακροχρόνιας θεραπείας με στατίνες, η οποία συνήθως διαρκεί 3-5 χρόνια. Οι στατίνες είναι γνωστό ότι μειώνουν τα επίπεδα της LDL-C και η παρουσία του αλληλόμορφου T μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω αυτή τη μείωση, συμβάλλοντας σε χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Αρκετοί α-ιοί χρησιμοποιούν τον LDLR ως υποδοχέα εισόδου στο κύτταρο. Μελέτες δείχνουν ότι ο LDLR συμμετέχει στη δέσμευση και την εσωτερίκευση των ιών του GETV και άλλων α-ιόν. Αυτό εξηγεί γιατί α-ιοί όπως ο GETV έχουν ευρύ φάσμα ξενιστών και ιστικό τροπισμό (Xiaofeng Zhai et al 2024). Επομένως ενδέχεται φορείς της παραλλαγής να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης από τους συγκεκριμένους ιούς.

Πληθυσμιακά ποσοστά-Δεδομένα από τη βάση δεδομένων ALFA

Η συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs2228671 διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό, Η μέση συχνότητα εμφάνισης του φυσικού αλληλομόρφου T παγκοσμίως είναι 6% έναντι 94% για την παραλλαγή rs2228671 με σχεδόν ίδιο ποσοστό και στον πληθυσμό της Ευρώπης όπου το φυσικό αλληλόμορφο εμφανίζεται σε λίγο μεγαλύτερο ποσοστό (10%). (Εικόνα 1.16)



Εικόνα 1.16. Συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs2228671 σε διάφορους πληθυσμούς (ALL=Παγκόσμιος, AFR=Αφρικανικός, AMR=ιθαγενής αμερικανικός, EAS=ανατολικός ασιατικός, EUR=ευρωπαϊκός, SAS=νότιος ασιατικός πληθυσμός)

IV. Το γονίδιο SORT1

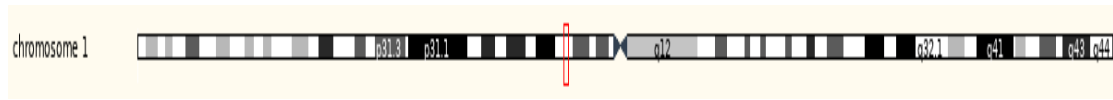
Η Sortilin είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου 1 και κωδικοποιείται από το γονίδιο 1 στο χρωμόσωμα 1 στον άνθρωπο. Είναι μονής διέλευσης δηλαδή διαπερνά τη λιπιδική διπλοστοιβάδα μιας κυτταρικής μεμβράνης μόνο μία φορά και έχει το N-τελικό άκρο της (αμινοτελικό άκρο) στην εξωκυτταρική πλευρά της μεμβράνης

Η Sortilin είναι μια πρόδρομη ουσία που περιέχει ένα προ-πεπτίδιο μήκους 44 υπολειμμάτων, γνωστό ως Spadin ή Sort-pro, το οποίο βοηθά στη μεταφορά του προ-υποδοχέα μέσω της βιοσυνθετικής οδού. Αυτή η διαδικασία συνεχίζεται μέχρι το Spadin να αποκοπεί από τις πρωτεϊνικές κονβερτάσες και να μεταφερθεί στο δίκτυο trans-Golgi. Η Sortilin υπάρχει επίσης στην επιφάνεια των κυττάρων, όπου δρα ως ενδοκυτταρικός υποδοχέας για διάφορα εξωκυτταρικά ligands.

Η Sortilin εμπλέκεται σε πολλές βιολογικές διεργασίες, όπως ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπιδίων, η κυκλοφορία εξωκυττάρων κυστιδίων, η κυτταρική ανάπτυξη και ο κυτταρικός θάνατος. Επίσης, συσχετίζεται με πολλές παθολογικές καταστάσεις, όπως ο καρκίνος και οι νευρολογικές διαταραχές (Roberta Anvisato et al 2022). Η Sortilin λειτουργεί τόσο ως πρωτεΐνη διαλογής όσο και ως υποδοχέας κυτταρικής επιφάνειας και εντοπίζεται στους σκελετικούς μύες και στα λιποκύτταρα. Ως πρωτεΐνη διαλογής, επιτρέπει την ινσουλινοδιαμεσολαβούμενη πρόσληψη γλυκόζης καταλύοντας τη βιογένεση των ευαίσθητων στην ινσουλίνη κυστιδίων που μεταφέρουν τον μεταφορέα γλυκόζης GLUT4 στην πλασματική μεμβράνη. Επιπλέον, μπορεί να δεσμεύει διάφορες πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, και ενδεχομένως να διευκολύνει την πρόσληψη λιποπρωτεϊνών. Συνολικά, οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν έναν μηχανισμό με τον οποίο η αυξημένη έκφραση της σερτιλίνης, όπως παρατηρείται με το αλληλόμορφο, θα μπορούσε να οδηγήσει σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις LDL χοληστερόλης στην κυκλοφορία (Kelly A. Mitok et al 2022).

Ο πολυμορφισμός rs646776

Ο πολυμορφισμός εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1:109275908 (forward strand). Η διαφοροποίηση που εμφανίζει σε σχέση με το φυσικό γονότυπο είναι ότι μια T (θυμίνη) αντικαθίσταται από μια C (κυτοσίνη). Η παραλλαγή εντοπίζεται σε μια διαγονιδιακή περιοχή τριών διαφορετικών γονιδίων: CELSR2, PSRC1 και SORT1.(Εικόνα 1.17)



Εικόνα 1.17 Απεικονίζεται το χρωμόσωμα 1 και με κόκκινη γραμμή η θέση που βρίσκεται ο πολυμορφισμός στο γονίδιο SORT1.

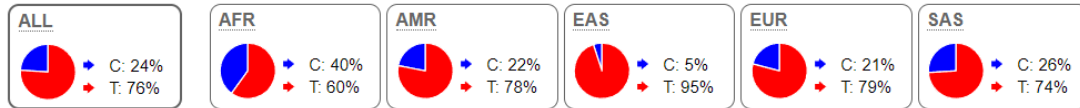
Οι γονότυποι που σχετίζονται στο γενικό πληθυσμό με αυξημένες τιμές LDL-χοληστερόλης πλάσματος είναι συχνότεροι από τους γονότυπους που σχετίζονται με χαμηλότερες τιμές LDL-χοληστερόλης πλάσματος(Jaroslav A. Hubacek et al 2024).

Η πρωτεΐνη SORT1 συμμετέχει στη ρύθμιση των επιπέδων της LDL στην κυκλοφορία. Το φυσιολογικό αλληλόμορφο T έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα LDL στο πλάσμα και κατά συνέπεια τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Αντίθετα η παραλλαγή έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει τα επίπεδα LDL.(Minerva M. Carrasquillo et al 2010) , (Prathima Arvind MSc et al 2014) (Kimberly E. Connors et al 2014). Αυτό πιθανόν συμβαίνει διότι η παρουσία της παραλλαγής δημιουργεί μια νέα θέση πρόσδεσης του μεταγραφικού παράγοντα CCAAT/enhancer binding protein που αυξάνει την ηπατική έκφραση της sortilin .Η υπερέκφραση της sortilin στο ήπαρ μειώνει την έκκριση της VLDL μέσω της ενισχυμένης προεκκριτικής αποικοδόμησης και αυξάνει τον καταβολισμό της LDL.Δεδομένου ότι η VLDL είναι πρόδρομος ουσία της LDL , συνολικά η παραλλαγή μειώνει τα επίπεδα της LDL (Kimberly E. Connors et.al.,2014) . Η παραλλαγή, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με θεραπεία με στατίνες, έχει αποδειχθεί ότι ασκεί ευεργετική επίδραση στη μείωση των επιπέδων της LDL και κατ'επέκταση μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου(Ciuculete D.M., Bandstein M et al 2016).

Πληθυσμιακά ποσοστά-Δεδομένα από τη βάση δεδομένων ALFA

Η συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs646776 διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό, Η μέση συχνότητα εμφάνισης του φυσικού αλληλομόρφου T παγκοσμίως

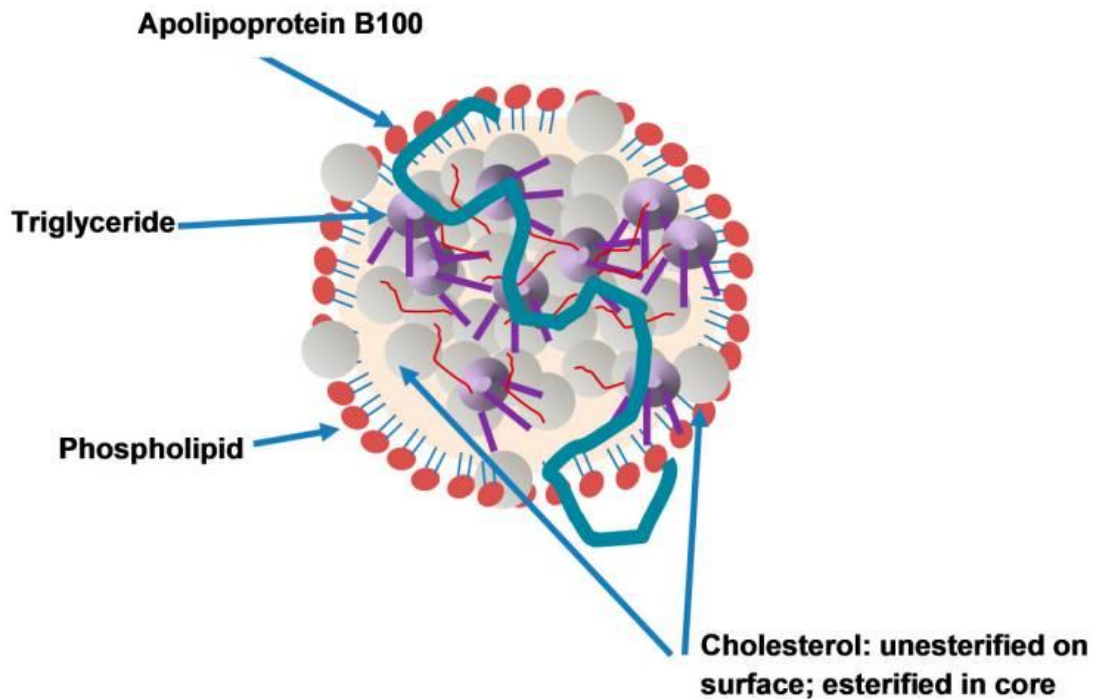
είναι 24% έναντι 76% για την παραλλαγή rs646776 με σχεδόν ίδιο ποσοστό και στον πληθυσμό της Ευρώπης όπου το φυσικό αλληλόμορφο εμφανίζεται σε μικρότερο ποσοστό (21%).(Εικόνα 1.18)



Εικόνα 1.18: Συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs646776 σε διάφορους πληθυσμούς (ALL=Παγκόσμιος, AFR=Αφρικανικός, AMR=ιθαγενής αμερικανικός, EAS=ανατολικός ασιατικός, EUR=ευρωπαϊκός, SAS=νότιος ασιατικός πληθυσμός)

V.Το γονίδιο apoB

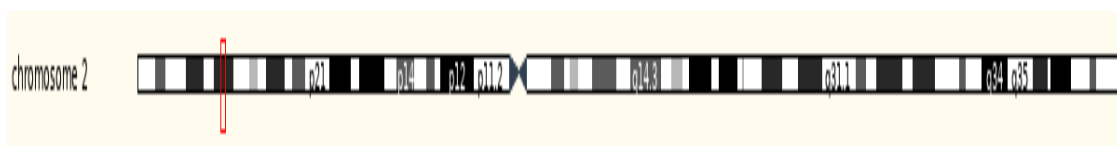
Η APOB είναι η κύρια λιποπρωτεΐνη των τριγλυκεριδίων και ο ρόλος της είναι η κατανομή της χοληστερόλης στους περιφερικούς ιστούς (Εικόνα 1.18). Το γονίδιο APOB κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνης B (apoB), μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Η apoB είναι ένα κρίσιμο συστατικό διαφόρων λιποπρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένης της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL). Κάθε σωματίδιο των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των χυλομικρών, της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), της λιποπρωτεΐνης ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL), της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και της λιποπρωτεΐνης (α), φέρει ένα μόριο APOB. Ως εκ τούτου, ένα υψηλό επίπεδο APOB συνδέεται άμεσα με υψηλά επίπεδα λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένων των TG, TC και/ή LDL-C.



Εικόνα 1.19 : Η Apo B είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια. Κάθε λιποπρωτεϊνικό σωματίδιο δεσμεύει ένα μόνο μόριο apoB στην επιφάνειά του. Η επιφάνεια αυτή περιλαμβάνει μια μονοστιβάδα φωσφολιπιδίων και ελεύθερης χοληστερόλης. ο υδρόφοβος πυρήνας αποτελείται από τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης.(Richard Danger et al 2022)

Ο πολυμορφισμός rs693

Εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 2:21009323 (forward strand) στο χρωμόσωμα 26. Η αλλαγή που παρατηρούμε είναι ότι το φυσιολογικό αλληλόμορφο C αντικαθίσταται από το αλληλόμορφο T . Το αποτέλεσμα είναι μια συνώνυμη μετάλλαξη δηλαδή δεν αλλάζει η αλληλουχία των αμινοξέων στην πρωτεΐνη .Συγκεκριμένα η αλλαγή συμβαίνει στο τελευταίο νουκλεοτίδιο από ACC σε ACT και έτσι δεν υπάρχει αλλαγή στο αμινοξύ της θρεονίνης(Caiqin Niu et al 2017)(Εικόνα 1.20)

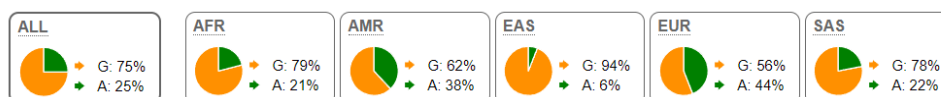


Εικόνα 1.20Απεικονίζεται το χρωμόσωμα 1.18 και με κόκκινη γραμμή η θέση του πολυμορφισμού στο γονίδιο apoB.

Εξαιτίας της σύνδεσης των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών με μόρια APOB, ένα υψηλό επίπεδο APOB συνδέεται άμεσα με υψηλά επίπεδα λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένων των TG, TC και/ή LDL-C. Παρατηρήθηκε ότι φορείς του T αλληλόμορφου φέρουν μεταξύ άλλων αυξημένα επίπεδα LDL (E.S. Alves et al 2020), (Caiqin Niu et al 2017), . Αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να οφείλεται στο γεγονός ότι το σπάνιο αλληλόμορφο rs693, ενισχύει τη μεταγραφική δραστηριότητα του γονιδίου APOB, επηρεάζουν τη δομή του mRNA APOB και αυξάνουν τα επίπεδα της πρωτεΐνης APOB στο πλάσμα και ως συνέπεια και τα επίπεδα LDL. (Niu C, Luo Z, Yu L, et al. 2017)

Πληθυσμιακά ποσοστά-Δεδομένα από τη βάση δεδομένων ALFA

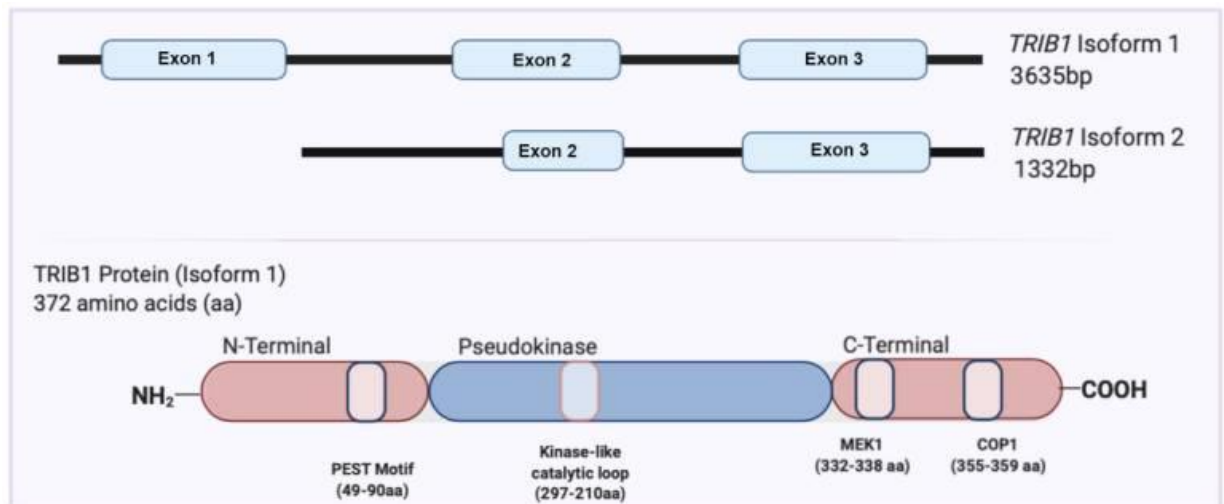
Η συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs693 διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό. Η μέση συχνότητα εμφάνισης του φυσικού αλληλομόρφου G παγκοσμίως είναι 75% έναντι 25% για την παραλλαγή rs693 ενώ στον πληθυσμό της Ευρώπης το φυσικό αλληλόμορφο εμφανίζεται σε πολύ μικρότερο ποσοστό (56%). (Εικόνα 1.21)



Εικόνα 1.21: Συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs693 σε διάφορους πληθυσμούς (ALL=Παγκόσμιος, AFR=Αφρικανικός, AMR=ιθαγενής αμερικανικός, EAS=ανατολικός ασιατικός, EUR=ευρωπαϊκός, SAS=νότιος ασιατικός πληθυσμός).

I. Το γονίδιο TRIB1

Το γονίδιο TRIB1 κωδικοποιεί το TRIB1, μέλος της οικογένειας πρωτεϊνών Tribbles των θηλαστικών. Οι πρωτεΐνες TRIB1, TRIB2 και TRIB3 των θηλαστικών χαρακτηρίζονται δομικά από μια εξελικτικά συντηρημένη κεντρική περιοχή που μοιάζει με κινάση και μια C-τελική θέση πρόσδεσης για τη λιγάση E3 ουβικουιτίνης COP1 (πρωτεΐνη 1 της συνισταμένης φωτομορφογένεσης). Οι πρωτεΐνες αυτές είναι καταλυτικά ανενεργές και προτείνεται να λειτουργούν ως πρωτεΐνες προσαρμογείς ή ικριώματα σε διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια (Lilli Arndt et al 2023). (Εικόνα 1.22)



Εικόνα 1.22 : Σχηματική αναπαράσταση των ισομορφών του TRIB1 (πάνω μέρος) και δομή της πρωτεΐνης TRIB1 (κάτω μέρος) (Richard Danger et al 2022)

Προάγουν την πρωτεασωμική αποικοδόμηση δύο μιτωτικών ενεργοποιητών, των String και Twine, για να εμποδίσουν τον κυτταρικό κύκλο και να επιτρέψουν τη συνέχιση της μορφογένεσης του μεσοδέρματος (Xinyue Sun et al 2023)

Ο πολυμορφισμός rs17321515

Ο rs17321515 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 8:125474167 (forward strand) . Η διαφοροποίηση που εμφανίζει σε σχέση με το φυσικό γονότυπο είναι ότι μια A(αδενίνη) έχει αντικατασταθεί από μια γουανίνη(G) ή από μια θυμίνη (T).Η αλλαγή εντοπίζεται σε μια μη κωδικοποιητική περιοχή του γονιδίου.(Εικόνα 1.23)



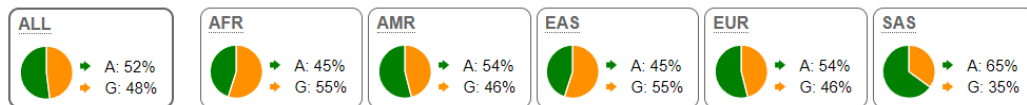
Εικόνα 1.23: Απεικονίζεται το χρωμόσωμα 8 και με κόκκινη γραμμή η θέση που βρίσκεται ο πολυμορφισμός στο γονίδιο TRIB1.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η παραλλαγή ενδέχεται να προκαλέσει αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ACC/AHA του 2018 , ESC/EAS του 2019 και τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χοληστερόλη της ομάδας θεραπείας ενηλίκων III (ATP III) , η LDL-C θεωρήθηκε η κύρια αιτία της ΚΑ και αντιμετωπίστηκε ως ο

πρωταρχικός στόχος της θεραπείας, ενώ άλλα λιπίδια χρησιμοποιήθηκαν ως δευτερεύοντες ή συμπληρωματικοί θεραπευτικοί στόχοι. Έχουν παρατηρηθεί σημαντικά αυξημένα επίπεδα LDL-C σε άτομα με rs17321515 , υποδεικνύοντας ότι ο rs17321515 μπορεί να χρησιμεύσουν ως γενετικός δείκτης για δυσλιπιδαιμία ή καρδιαγγειακή νόσου(Grundy SM et al 2018) , (François Mach et al 2019). Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στο γεγονός ότι η παραλλαγή επηρεάζει την εκφραση του υποδοχέα LDLR μειώνοντας τα επίπεδα του . Ως συνέπεια έχουμε αυξημένα επίπεδα LDL στην κυκλοφορία επειδή υπάρχουν λιγότεροι υποδοχείς LDLR για να προσδεθούν.

Πληθυσμιακά ποσοστά-Δεδομένα από τη βάση δεδομένων ALFA

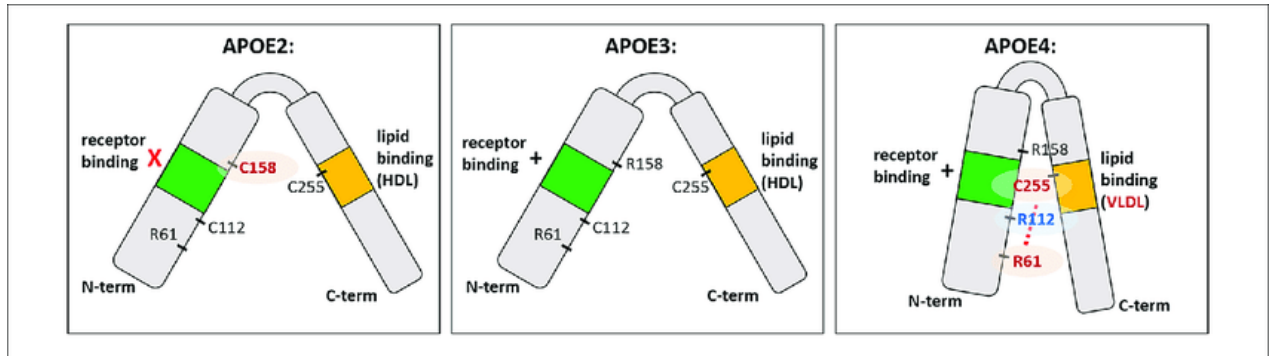
Η συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs17321515 διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό. Η μέση συχνότητα εμφάνισης του φυσικού αλληλομόρφου A παγκοσμίως είναι 52% έναντι 48% για την παραλλαγή rs17321515 . Στον πληθυσμό της Ευρώπης το φυσικό αλληλόμορφο εμφανίζεται σε σχεδόν ίδιο ποσοστό (54%).(Εικόνα 1.24)



Εικόνα 1.24 .Συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs17321515 σε διάφορους πληθυσμούς (ALL=Παγκόσμιος, AFR=Αφρικανικός, AMR=ιθαγενής αμερικανικός, EAS=ανατολικός ασιατικός, EUR=ευρωπαϊκός, SAS=νότιος ασιατικός πληθυσμός)

II. Το γονίδιο apoE

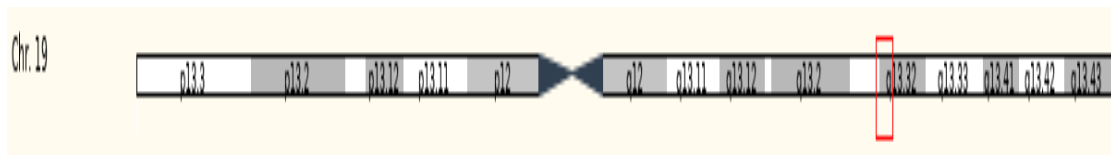
Η ApoE είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται στο ήπαρ και τον εγκέφαλο και διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη μεταφορά λιπιδίων και στη διατήρηση της ομοιόστασης της χοληστερόλης στο σώμα . Κωδικοποιείται από το γονίδιο ApoE, και η πρωτεΐνη αυτή έχει τρία κοινά αλληλόμορφα: ApoE2, ApoE3 και ApoE4, με τον ApoE3 να είναι ο πιο διαδεδομένος υπότυπος παγκοσμίως (Εικόνα 1.22). Συνολικά, η ApoE χρησιμεύει ως ζωτικής σημασίας πρωτεΐνη μεταφοράς λιπιδίων, ασκώντας κρίσιμη επίδραση στον μεταβολισμό των λιπιδίων και στη γνωστική λειτουργία του οργανισμού (Xin Zhang et al 2024).



Εικόνα 1.25 : Οι διαφορετικές ισομορφές της πρωτεΐνης APOE. Η N-τελική περιοχή περιλαμβάνει την περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα, ενώ η C-τελική περιοχή περιλαμβάνει την περιοχή πρόσδεσης λιπιδίων. Η δομή των ισομορφών APOE διαφέρει στις θέσεις αμινοξέων 112 και 158, προκαλώντας διαφορετική λειτουργία της APOE4 σε σχέση με τις άλλες ισομορφές (Celia Fernandez et al 2019).

Ο πολυμορφισμός rs4420638

Ο πολυμορφισμός rs4420638 βρίσκεται στο γονίδιο ApoE στο χρωμόσωμα 19:44919689 (forward strand). Η διαφοροποίηση που εμφανίζει σε σχέση με το φυσικό γονότυπο είναι ότι μια αδενίνη(A) έχει αντικατασταθεί από μια γουανίνη (G).. Η παραλλαγή εμφανίζεται σε μια γονιδιακή περιοχή όπου η RNA πολυμεράση και άλλες πρωτεΐνες διαμορφωτές της μεταγραφής συνδέονται και αλληλοεπιδρούν για να ρυθμίσουν τη σύνθεση του RNA.(Εικόνα 1.26)



Εικόνα 1.26:Απεικονίζεται το χρωμόσωμα 19 και με κόκκινη γραμμή η θέση του πολυμορφισμού στο γονίδιο apoE.

Η LPC είναι ένας βιοδείκτης που διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου (CVD) και της παχυσαρκίας. Είναι απαραίτητη στον κύκλο αποικοδόμησης της λυσίνης. Τα αυξημένα επίπεδα της LPC οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα της Lp-PLA2. Η Lp-PLA2 παρουσιάζει υψηλή συγγένεια για τη σύνδεση με τη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) και οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα LDL έχουν επιδείξει υψηλά επίπεδα Lp-PLA2.(Angela R Garcia et.al,2021)

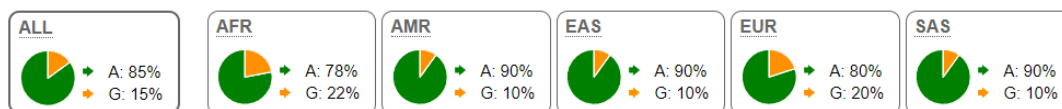
Τα άτομα με το αλληλόμορφο G μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση των επιπέδων της LDL(Hui Wang et al 2021).Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι λόγω

παραλλαγής προκύπτουν περισσότερα αντίγραφα της apoε4 τα οποία έχουν υψηλή συνάφεια για τον υποδοχέα LDLR. Το rs4420638 μπορεί να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρωση και συναφείς αγγειακές παθήσεις. (Hui Wang et al 2021) Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι το αλληλόμορφο αυτό μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της παιδικής παχυσαρκίας, η οποία συνδέεται άμεσα με υψηλότερα επίπεδα LDL(Licínio Manco et al 2024).

Επιπλέον, το αλληλόμορφο G αποτελεί γενετικό παράγοντα κινδύνου για τη νόσο Αλτσχάιμερ, με τα ετερόζυγα άτομα να έχουν υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τα άτομα που είναι ομόζυγα για το αλληλόμορφο G. Αυτό συμβαίνει διότι όλα τα μέλη της οικογένειας των υποδοχέων LDL μοιράζονται δομικές ιδιότητες που επιτρέπουν την αλληλεπίδραση με την ApoE. Η πλήρης δραστηριότητα πρόσδεσης του υποδοχέα απαιτεί αργινίνη στη θέση 172, η οποία βρίσκεται στην περιοχή άρθρωσης που συνδέει τις N- και C-τελικές περιοχές. Ενώ η ApoE3 και η ApoE4 προσδένονται στους υποδοχείς LDL με υψηλή συγγένεια, η πρόσδεση της ApoE2 είναι 50 έως 100 φορές ασθενέστερη [28]. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ApoE4 προσδίδει τον υψηλότερο κίνδυνο για την παθολογία της νόσου Alzheimer λόγω της αυξημένης συγγενείας της με τον LDLR. Η ApoE συν-αποτίθεται με το αμυλοειδές-β (Aβ) στις αμυλοειδείς πλάκες.(Michael Leon et.al.,2018) , (Lance A. Johnson et al 2014)

Πληθυσμιακά ποσοστά-Δεδομένα από τη βάση δεδομένων ALFA

Η συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs4420638 διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό, Η μέση συχνότητα εμφάνισης του φυσικού αλληλομόρφου A παγκοσμίως είναι 85% έναντι 15% για την παραλλαγή rs3846662 ενώ στον πληθυσμό της Ευρώπης το φυσικό αλληλόμορφο εμφανίζεται σε ελάχιστα μικρότερο ποσοστό (80%).(Εικόνα 1.28)



Εικόνα 1.28 : Συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs3846662 σε διάφορους πληθυσμούς (ALL=Παγκόσμιος, AFR=Αφρικανικός, AMR=ιθαγενής αμερικανικός, EAS=ανατολικός ασιατικός, EUR=ευρωπαϊκός, SAS=νότιος ασιατικός πληθυσμός)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.13 Σκοπός της εργασίας

Στα πρώτα στάδια της υπερλιπιδαιμίας δεν εκδηλώνονται καρδιαγγειακά συμπτώματα. Ωστόσο, όσο αυξάνονται τα επίπεδα λιπιδίων του πλάσματος ολοένα και στενεύουν τα αγγεία, εμφανίζεται στεφανιαία νόσος, ώσπου να επέλθει πλήρης απόφραξη και τότε εκδηλώνονται οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αλλά και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ειδικά οι καρδιακές παθήσεις είναι υπεύθυνες για τους περισσότερους θανάτους παγκοσμίως. Η αντιμετώπιση έγκειται σε από του στόματος φαρμακευτική αγωγή, πάντα σε συνδυασμό με αλλαγή του τρόπου ζωής, κυρίως με ισορροπημένη διατροφή, τακτική άσκηση και διακοπή του καπνίσματος.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η πρόβλεψη των επιπέδων της LDL χοληστερόλης καθώς και των τριγλυκεριδίων του αίματος, ανάλογα το γονότυπο των ασθενών. Με βάση αυτό, θα μπορεί να σχεδιαστεί το κατάλληλο σχήμα θεραπείας σε κάθε ασθενή, να προληφούν πιθανά καρδιαγγειακά συμβάντα και βλάβες, αλλά και να προφυλαχτούν όσοι έχουν ιστορικό και προδιάθεση να εκδηλώσουν στο μέλλον υπερλιπιδαιμία.

Κεφάλαιο 2: Υλικά και Μέθοδοι

2.1 Δείγματα ασθενών

Στις μελέτες συμμετείχαν συνολικά 503 άτομα από την Ευρώπη. Από αυτούς, οι 240 ήταν άντρες και οι 263 γυναίκες.

2.2 Μέθοδοι

2.2.1 Αντιδραστήρια/Υλικά/Εξοπλισμός

Έγινε απομόνωση του DNA από δείγμα του ολικού αίματος.

Για την εξαγωγή DNA χρησιμοποιήθηκαν:

1. Invitrogen PureLink™ Genomic DNA Mini Kit
2. Λυτικό διάλυμα (PureLink® Genomic Lysis/Binding Buffer)
3. RNάση A (20 mg/mL)
4. PureLink® Genomic Digestion Buffer
5. Διάλυμα έκπλυσης (Genomic Wash Buffer) 1
6. Διάλυμα έκπλυσης (Genomic Wash Buffer) 2
7. Διάλυμα έκλουσης (Genomic Elution Buffer)
8. Πρωτεϊνάση K (20 mg/mL)
9. Spin Columns με σωλήνες περισυλλογής (Collection Tubes)
10. Σωλήνες περισυλλογής (Collection Tubes)
11. Πιπέτες ακριβείας
12. Αναλώσιμα στόμια μικροπιπετών
13. Σωληνάρια τύπου Eppendorf
14. Κυψελίδες

15. Φυσιολογικός ορός
16. Απόλυτη αιθανόλη EtOH
17. Απεσταγμένο και αποστειρωμένο H₂O, ελεύθερο νουκλεασών και πυρετογόνων
18. Μικροφυγόκεντρος
19. Επωαστήρας σωληναρίων
20. Συσκευή Vortex
21. Φωτόμετρο

Για τη διαδικασία της PCR χρησιμοποιήθηκαν:

1. Real Time PCR Light Cyclers 480
2. Light Snip
3. MgCl₂
4. Plate
5. PCR clear Seal
6. Fast Start DNA Master Probe

2.2.2 Λήψη αίματος

Αρχικά, έγινε λήψη 2mL περιφερικού αίματος, το οποίο τοποθετήθηκε σε σωληνάρια τύπου Vacutainer K2EDTA. Στη συνέχεια, τα δείγματα μεταφέρθηκαν σε εργαστήριο εντός ειδικού δοχείου διατήρησης της θερμοκρασίας, όπου ανωνυμοποιήθηκαν και αποταυτοποιήθηκαν λαμβάνοντας νέο κωδικό.

2.2.3 Απομόνωση DNA

Η αρχή μεθόδου απομόνωσης βασίζεται στην ειδική σύσταση των μεμβρανών (silica membrane technology). Με τη χρήση ρυθμιστικών διαλυμάτων για έκπλυση και ρύθμιση του pH, κατάλληλων συγκεντρώσεων αλάτων και διαδοχικών

φυγοκεντρήσεων, οι στήλες αυτές κατακρατούν από το κυτταρικό εκχύλισμα μόνο το DNA, το οποίο προσροφάται μέσω ενός έντονου σταδίου φυγοκέντρωσης πάνω στη μεμβράνη, ενώ οι πρωτεΐνες και οι λοιπές προσμίξεις αφήνονται να απομακρυνθούν από τη στήλη. Το DNA που λαμβάνεται εκλούεται σε ελαφρώς αλκαλικό διάλυμα (elution buff) και είναι έτοιμο για αντιδράσεις PCR ή άλλες ενζυματικές διαδικασίες. Το DNA φυλάσσεται στους -20°C μετά την απομόνωσή του και παραμένει εκεί μέχρι τη χρήση του. (101), (102)

2.2.4 Φωτομέτρηση διαλυμάτων DNA

Αρχή μεθόδου

Φωτομέτρηση είναι η διαδικασία εκείνη η οποία έπεται της απομόνωσης του DNA από τα δείγματα και αποσκοπεί στον έλεγχο καθαρότητας και μέτρηση της ποσότητας του λαμβανόμενου DNA. Η φασματοφωτομετρία βασίζεται στην ικανότητα των μορίων να απορροφούν εκλεκτικά μέρος της ακτινοβολίας του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία αλληλεπιδρά με την ύλη προκαλώντας διέγερση των ηλεκτρονίων των εξωτερικών στιβάδων και παροδική μετάπτωσή τους σε μοριακά τροχιακά υψηλότερων ενεργειών. Κατά την αποδιέγερσή τους, τα μόρια αποδίδουν την ενέργεια που έχει απορροφηθεί είτε με τη μορφή θερμότητας είτε με τη μορφή φωσφορισμού ή φθορισμού. (103) Στη φασματοφωτομετρία υπεριώδους - ορατού (Ultraviolet/Visible, UV/Vis) με μήκος κύματος 200-750 nm, κάθε χημική ένωση παρουσιάζει τη μέγιστη απορρόφηση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας σε ένα χαρακτηριστικό μήκος κύματος (λ_{max}). Τα νουκλεϊκά οξέα εμφανίζουν το μέγιστο της απορρόφησής τους στα 260 nm. Κατά τη φωτομέτρηση μετρείται η απορρόφηση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στο λ_{max} και με βάση το νόμο Lambert-Beer υπολογίζεται η συγκέντρωση των νουκλεϊκών οξέων με βάση την απορρόφηση αυτή. (103)

Η μέτρηση της απορρόφησης της μονοχρωματικής ακτινοβολίας πραγματοποιείται με το φασματοφωτόμετρο. Το φασματοφωτόμετρο απλής δέσμης αποτελείται από:

- μία πηγή ακτινοβολίας
- έναν επιλογέα μήκους κύματος, που απομονώνει μονοχρωματική ακτινοβολία από το σύνολο του φάσματος που εκπέμπει η πηγή ακτινοβολίας

- μία κυψελίδα, στην οποία τοποθετείται το διάλυμα
- ένα ανιχνευτή, που μετατρέπει το εξερχόμενο από την κυψελίδα μονοχρωματικό φως σε ηλεκτρικό ρεύμα
- ένα όργανο καταγραφής, που περιλαμβάνει μια αναλογική ή ψηφιακή οθόνη στην οποία εμφανίζονται οι μετρήσεις της απορρόφησης. (104)

Διαδικασία φωτομέτρησης

Τα βήματα που ακολουθούνται για τη διαδικασία της φωτομέτρησης είναι τα εξής:

1. Προσθήκη 100 μL water for injection στην κυψελίδα
2. Φωτομέτρηση ύδατος.
3. Προσθήκη 5 μL του δείγματος του ΔΝΑ στην κυψελίδα και ανάδευση.
4. Φωτομέτρηση δείγματος DNA.

Για την εκτίμηση της καθαρότητας του δείγματος μετριέται η απορρόφηση σε δύο μήκη κύματος, στα 260 nm και στα 280 nm και στη συνέχεια υπολογίζεται ο λόγος των δύο απορροφήσεων $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$:

- Ο χαρακτηριστικός λόγος διαλύματος καθαρού ΔΝΑ $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$ είναι 1,8, συνεπώς λόγος $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$ μεταξύ 1,5 και 2 είναι αποδεκτός.
- Τιμές του λόγου $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$ 1,7 είναι ενδεικτικές της ύπαρξης προσμίξεων, συνήθως είτε πρωτεϊνών είτε φαινόλης που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διαδικασία της απομόνωσης.

Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του DNA βασίζεται στο νόμο Lambert-Beer και αναμένεται συγκέντρωση DNA εντός του εύρους 5 έως 50 $\text{ng}/\mu\text{L}$, καθώς σε αυτές τις συγκεντρώσεις εμφανίζεται γραμμική συσχέτιση με την απορρόφηση στα 260 nm.

2.2.5 Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης Πραγματικού Χρόνου (real-time PCR)

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (real-time PCR) αποτελεί μια εξέλιξη της συμβατικής PCR (Polymerase Chain Reaction), η οποία δίνει τη δυνατότητα ποσοτικοποίησης συγκεκριμένων αλληλουχιών DNA που πολλαπλασιάζονται. Η υψηλή αξιοπιστία της μεθόδου έγκειται στο γεγονός ότι η μέτρηση της ποσότητας του προϊόντος πραγματοποιείται καθ' όλη της διάρκειας της αντίδρασης (σε "πραγματικό χρόνο"), μέσω της παρακολούθησης της αύξησης του φθορισμού κάποιας φθορίζουσας ουσίας. Χρησιμοποιούνται ποικίλες διαφορετικές φθορίζουσες ουσίες για την ιχνηθέτηση του παραγόμενου προϊόντος και τελικά η αύξηση του σήματος φθορισμού είναι ανάλογη του συντιθέμενου προϊόντος και σχετίζεται άμεσα με την ποσότητα του αρχικού υποστρώματος. (105) Με αυτή την τεχνική, ένα ειδικό ολιγονουκλεοτίδιο-ανιχνευτής (probe) τοποθετείται στο 5' άκρο με ένα φθορίζον μόριο-ανταποκριτή (reporter molecule) και στο 3' άκρο με ένα μόριο-αποσβέστη (quencher molecule). Όταν κατά την PCR, οι εκκινητές συνδέονται με την αλληλουχία-στόχο, τότε το ολιγονουκλεοτίδιο-ανιχνευτής (probe) καταστρέφεται από τη DNA πολυμεράση, λόγω της ταυτόχρονης δράσης της ως 5-εξωνουκλεάσης και το φθορίζον μόριο-ανταποκριτής απομακρύνεται από το μόριο-αποσβέστη, με αποτέλεσμα την παρουσία σήματος φθορισμού, το οποίο και αυξάνεται ανάλογα με την αρχική ποσότητα του DNA στο δείγμα. (105), (106)

Μετά την ολοκλήρωση την αντίδρασης της Real-time PCR, ακολουθεί ανάλυση καμπυλών τήξης (melting curve analysis) κατά την οποία ανιχνεύονται συγκεκριμένοι νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) και διαπιστώνεται αν δείγμα DNA ανήκει σε ετερόζυγο ή ομόζυγο για το φυσικό ή ομόζυγο μεταλλαγμένο αλληλόμορφο (106).

Μία από τις πιθανές μεθοδολογίες είναι η μεθοδολογία LightSnip. Στην τεχνολογία αυτή χρησιμοποιείται ένας μοναδικός ανιχνευτής (SimpleProbe) που έχει τη δυνατότητα να δεσμεύεται στο πολυμορφικό και στο φυσικό αλληλόμορφο. Οποιαδήποτε ασυμβασία μεταξύ DNA και SimpleProbe μειώνει τους δεσμούς υδρογόνου και συνεπώς τη θερμοκρασία τήξης κατά την αποδιάταξη των αλυσίδων, καθιστώντας έτσι δυνατή την ανάλυση των πολυμορφισμών.

Αναλυτική Διαδικασία real time PCR

Ο χώρος στον οποίο θα εκτελεστεί η διαδικασία ανάμειξης των αντιδραστηρίων (εκκινητές, Taq- πολυμεράση, νερό, MgCl₂) ακτινοβολείται με υπεριώδη ακτινοβολία (UV, 254nm), για απολύμανση από DNA (DNA decontamination). Ακολούθως, απολυμαίνονται με υπεριώδη ακτινοβολία οι πιπέτες, τα tips και τα υπόλοιπα σκεύη (τα οποία έχουν ήδη αποστειρωθεί με υγρή αποστείρωση) που θα χρησιμοποιηθούν κατά την διάρκεια της αναλυτικής διαδικασίας. Όλα τα αντιδραστήρια φυλάσσονται στην κατάψυξη σε θερμοκρασία -20°C. Η κατασκευάστρια εταιρεία των εκκινητών (primers) και των ολιγονουκλεοτιδικών ανιχνευτών (probes) προτείνει συγκεκριμένο πρωτόκολλο για την επιτυχή διεξαγωγή των εκάστοτε PCR. Τα επιμέρους αντιδραστήρια και οι οδηγίες χρήσης τους περιλαμβάνονται στο kit LightSNip, το οποίο είναι διαφορετικό για κάθε πολυμορφισμό που πρόκειται να μελετηθεί. Σε κάθε kit LightSNip περιλαμβάνεται το Master mix, το οποίο περιέχει τα ολιγονουκλεοτίδια, τους ανιχνευτές και την θερμοανθεκτική πολυμεράση. Διάλυμα MgCl₂ 25mM (fast start) περιέχεται σε διαφορετικό φιαλίδιο. Το ύδωρ που χρησιμοποιείται είναι δις-απεσταγμένο, υπερκάθαρο, ελεύθερο ουσιών που μπορεί να αναστείλουν την PCR (PCR-Grade).

2.3 Στατιστική επεξεργασία

Η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με την χρήση του Microsoft Excel.

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα στατιστικής επεξεργασίας

3.1 Πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τα επίπεδα LDL

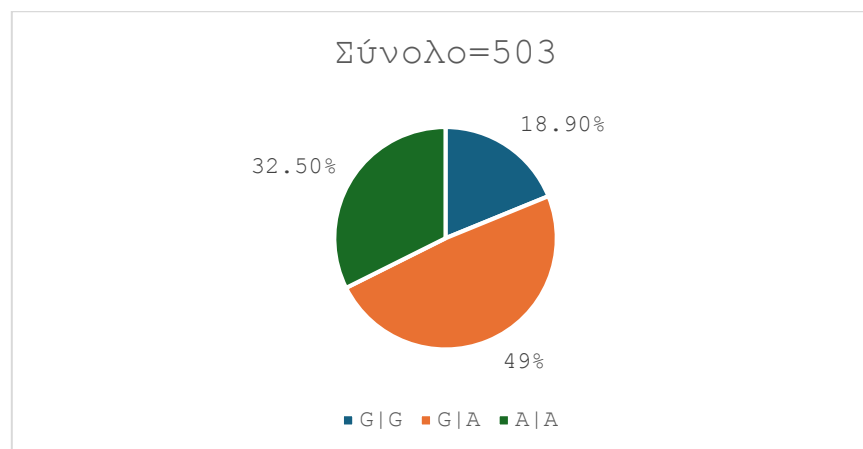
3.1.1 Συχνότητα κατανομής γονοτύπων και αλληλομόρφων του rs384662

Συχνότητα κατανομής γονοτύπων

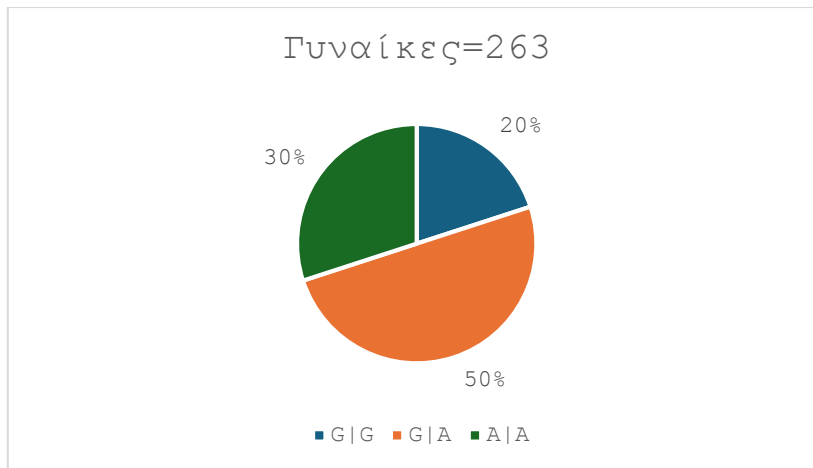
RS384662			
Γονότυποι	Σύνολο=503	Γυναίκες=263	Άνδρες=240
G G	95(18,9%)	53(20%)	42(17,5%)
G A	244(49%)	132(50%)	113(47%)
A A	163(32,5%)	78(30%)	85(35%)

Πίνακας 3.1: Κατανομή και πληθυσμιακά ποσοστά γονοτύπων για το σύνολο του πληθυσμού, τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα, για τον πολυμορφισμό rs384662

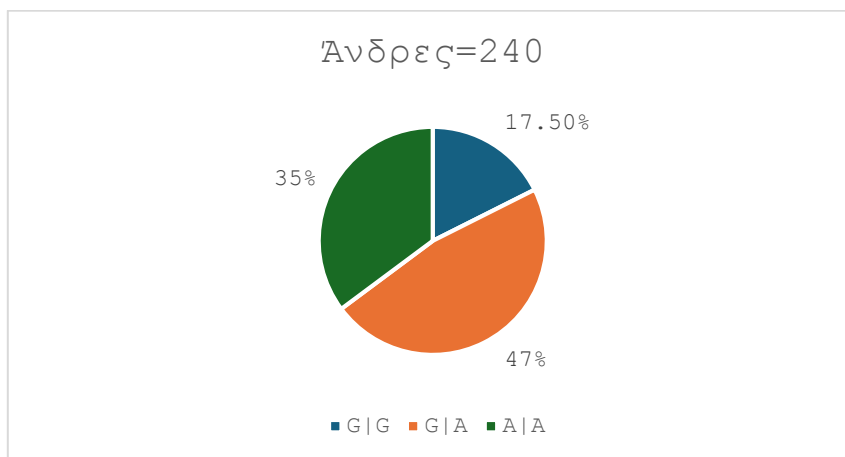
Από δείγμα Ευρωπαίων παρατηρούμε πως, από συνολικά 503 άτομα, οι 240 αποτελούν άντρες και 263 γυναίκες. Ο γονότυπος G|A επικρατεί τόσο στο συνολικό πληθυσμό(49%) όσο και στις υποκατηγορίες γυναικών (50%) και αντρών (47%). Ακολουθεί ο γονότυπος A|A που εμφανίζεται στο συνολικό πληθυσμό με ποσοστό (32,5%), στις γυναίκες (30%) και στους άντρες(35%). Τελευταίος ο γονότυπος G|G με συχνότητα εμφάνισης (18,9%) στο συνολικό πληθυσμό, στις γυναίκες (20%) και στους άντρες (17,5%)(Πίνακας 3.1).



Διάγραμμα 3.2 Απεικόνιση κατανομής γονοτύπων στο σύνολο του δείγματος των Ευρωπαίων με πίτα



Διάγραμμα 3.3 Απεικόνιση κατανομής γονοτύπων στις γυναίκες με πίτα



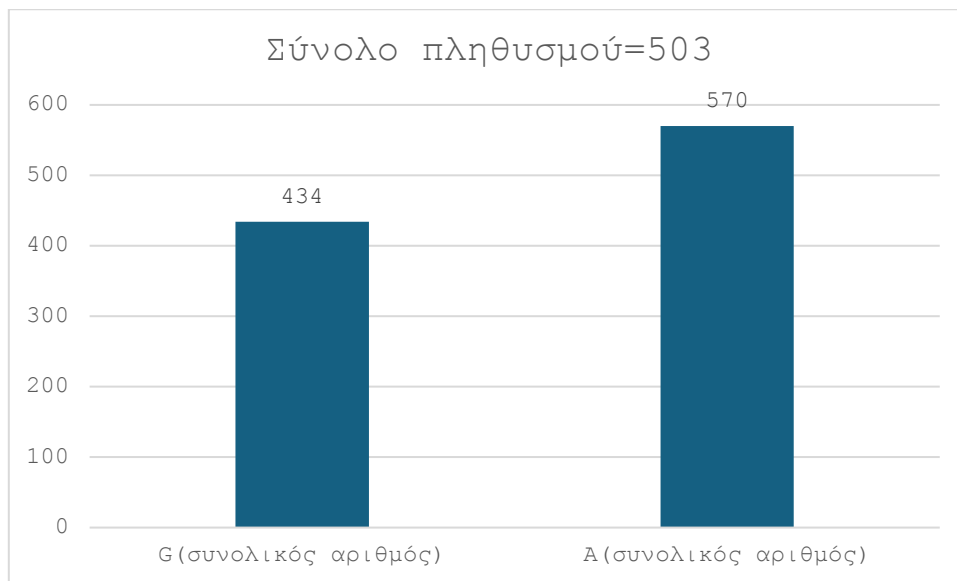
Διάγραμμα 3.4 Απεικόνιση κατανομής γονοτύπων στους άνδρες με

Συχνότητα κατανομής αλληλόμορφων

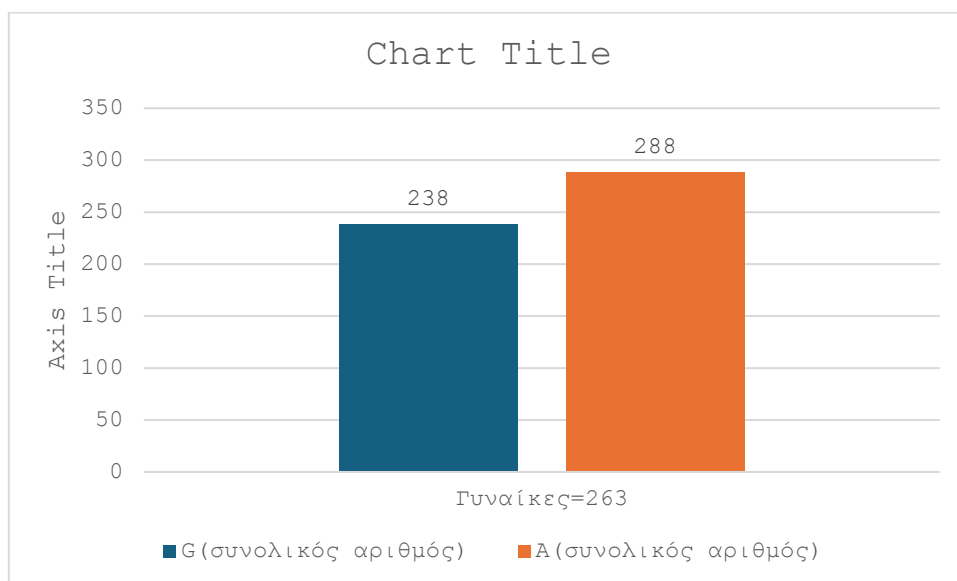
Το αλληλόμορφο A υπερτερεί σε σχέση με το G. Στο συνολικό πληθυσμό το A εμφανίζεται 570 φορές και το G 434. Όσον αφορά τα φύλα, στις γυναίκες το A εμφανίζεται 288 φορές και το G 238, ενώ στους άντρες 283 και 197 αντίστοιχα (Πίνακας 3.4)

Αλληλόμορφο	Σύνολο πληθυσμού=503	Γυναίκες=263	Άνδρες=240
G(συνολικός αριθμός)	434	238	197
A(συνολικός αριθμός)	570	288	283

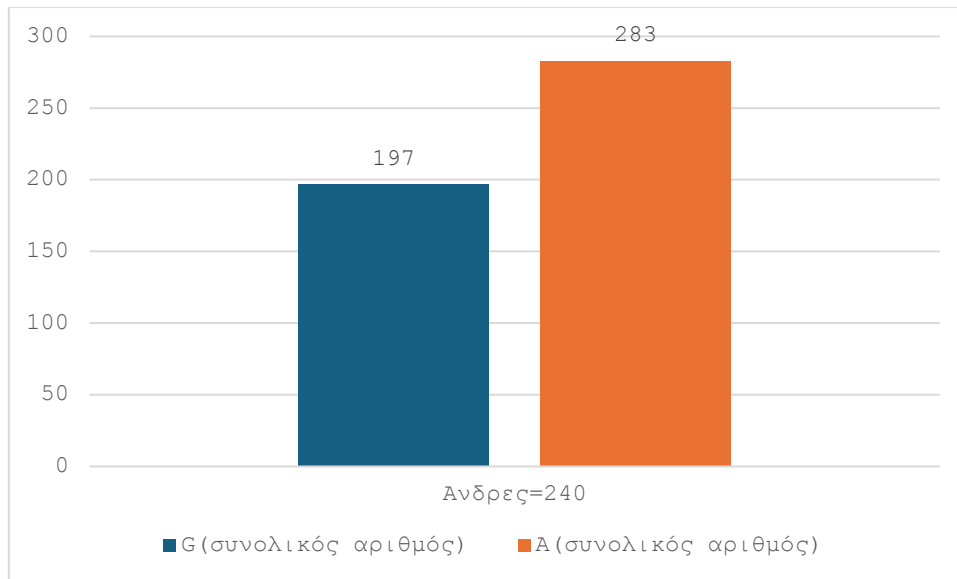
Πίνακας 3.5: Κατανομή των αλληλομόρφων για το σύνολο του πληθυσμού, τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα, για τον πολυμορφισμό rs384662



Διαγραμμα 3.6: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στο σύνολο του δείγματος των Ευρωπαίων με ραβδόγραμμα



Διάγραμμα 3.7 Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στις γυναίκες με ραβδόγραμμα



Διάγραμμα 3.8: Απεικόνιση της κατανομής αλληλομόρφων στους άνδρες με ραβδόγραμμα.

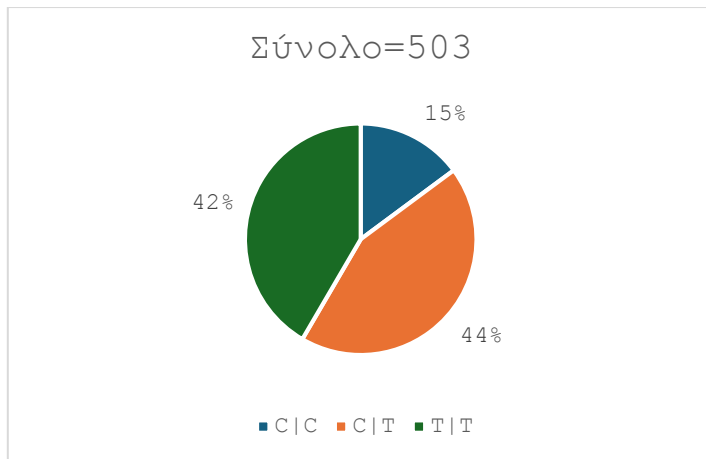
3.1.2 Συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs102275

Συχνότητα κατανομής γονοτύπων

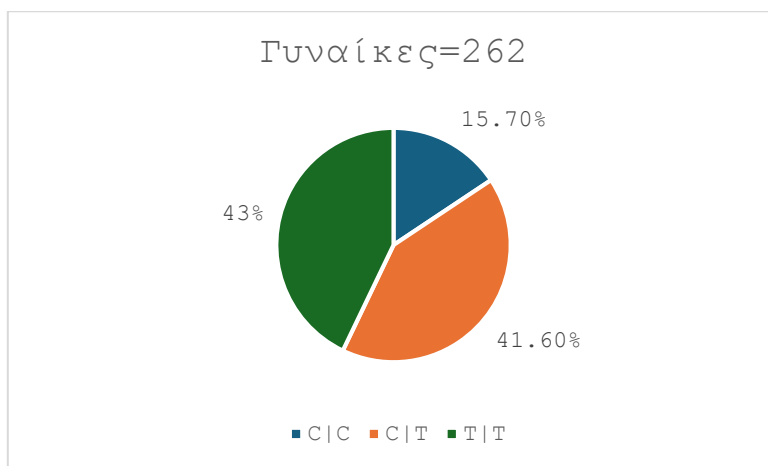
Από δείγμα Ευρωπαίων παρατηρούμε πως, από συνολικά 503 άτομα, οι 239 αποτελούν άντρες και 262 γυναίκες. Ο γονότυπος C|T επικρατεί τόσο στο συνολικό πληθυσμό(44%) όσο και στις υποκατηγορίες γυναικών (48%) και αντρών (41,6%). Ακολουθεί ο γονότυπος T|T που εμφανίζεται στο συνολικό πληθυσμό με ποσοστό (42%), στις γυναίκες (40,6%) και στους άντρες(43%). Τελευταίος ο γονότυπος C|C με συχνότητα εμφάνισης (15%) στο συνολικό πληθυσμό, στις γυναίκες (13,4%) και στους άντρες (15,7%)(Πίνακας 3.9).

Γονότυπος	Σύνολο=503	Άνδρες=240	Γυναίκες=263
C C	73(15%)	33(13,4%)	42(15,8%)
C T	219(44%)	110(48%)	109(41,6%)
T T	209(42%)	97(40,6%)	112(43%)

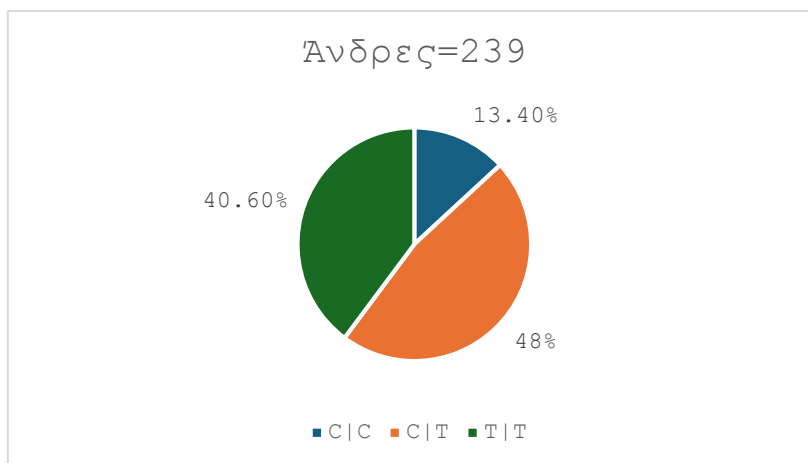
Πίνακας 3.9: Κατανομή και πληθυσμιακά ποσοστά γονοτύπων για το σύνολο του πληθυσμού, τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα, για τον πολυμορφισμό rs102275



Διάγραμμα 3.10: Απεικόνιση της κατανομής των γονοτύπων στο σύνολο του δείγματος των Ευρωπαίων με πίτα



Διάγραμμα 3.11: Απεικόνιση της κατανομής των γονοτύπων στις γυναίκες με πίτα



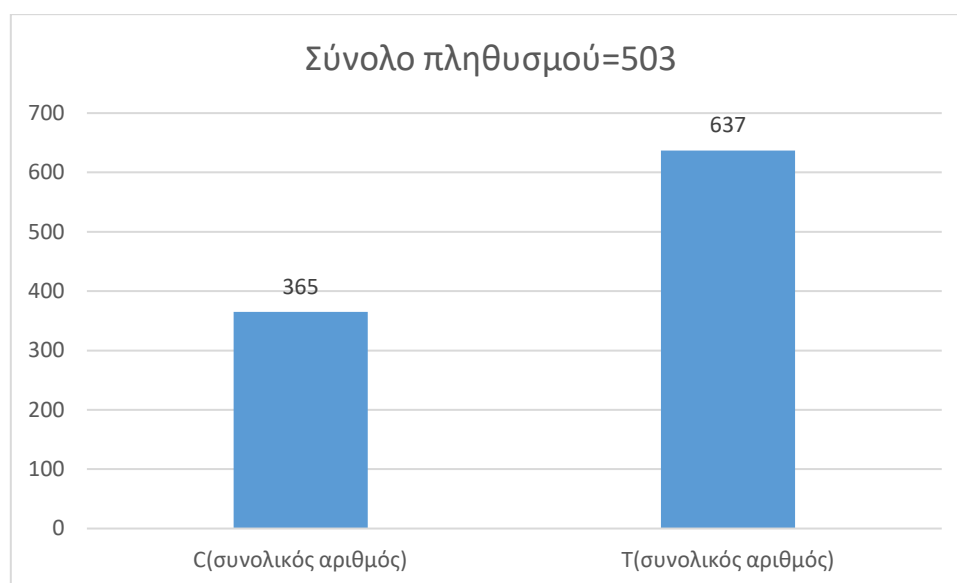
Διάγραμμα 3.12: Απεικόνιση της κατανομής των γονοτύπων στους άντρες με πίτα

Συχνότητα κατανομής αλληλόμορφων

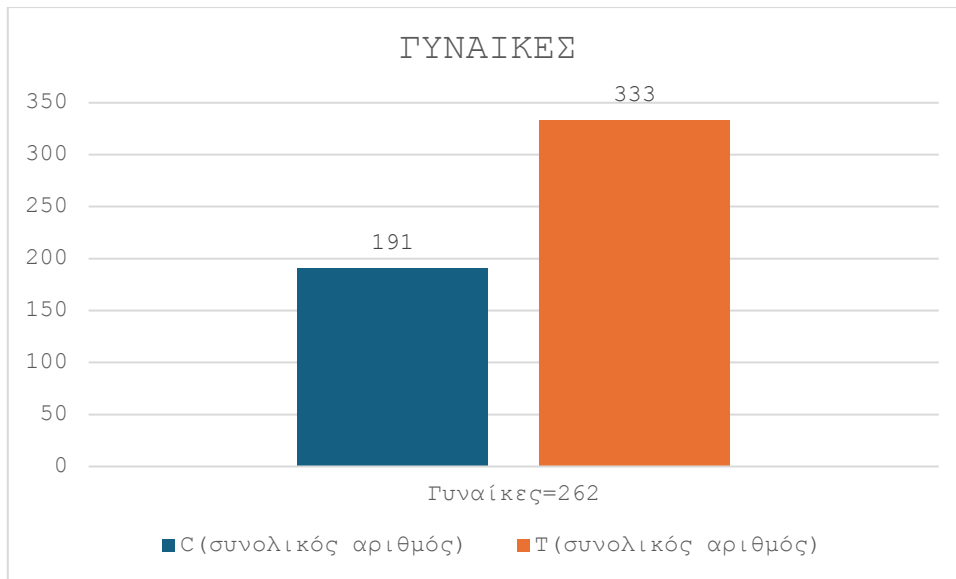
Το αλληλόμορφο T υπερτερεί σε σχέση με το C. Στο συνολικό πληθυσμό, το T εμφανίζεται 637 φορές και το C 365. Όσον αφορά στα φύλα, στις γυναίκες το T εμφανίζεται 333 φορές και το C 191, ενώ στους Άντρες 304 και 174 αντίστοιχα (Πίνακας 3.13).

Αλληλόμορφα	Σύνολο πληθυσμού=503	Άνδρες=240	Γυναίκες=262
C(συνολικός αριθμός)	365	174	191
T(συνολικός αριθμός)	637	304	333

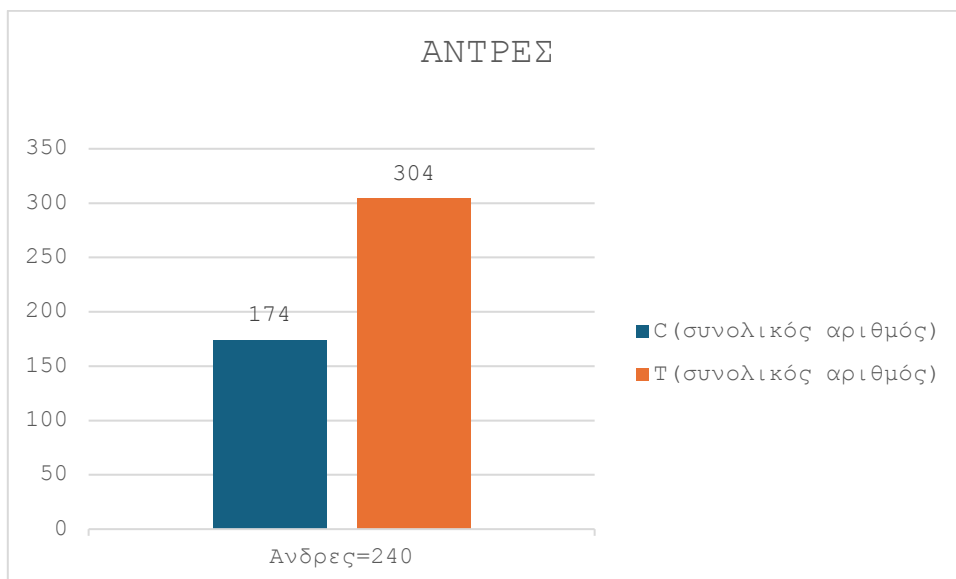
Πίνακας 3.13: Κατανομή των αλληλόμορφων για το σύνολο του πληθυσμού, τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα, για τον πολυμορφισμό rs102275



Διάγραμμα 3.14: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στο σύνολο του δείγματος των Ευρωπαίων με ραβδόγραμμα



Διάγραμμα 3.15: Απεικόνιση της κατανομής αλληλομόρφων στις γυναίκες με ραβδόγραμμα.



Διάγραμμα 3.16: Απεικόνιση της κατανομής αλληλομόρφων στους άνδρες με ραβδόγραμμα.

3.1.3 Συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs2228671

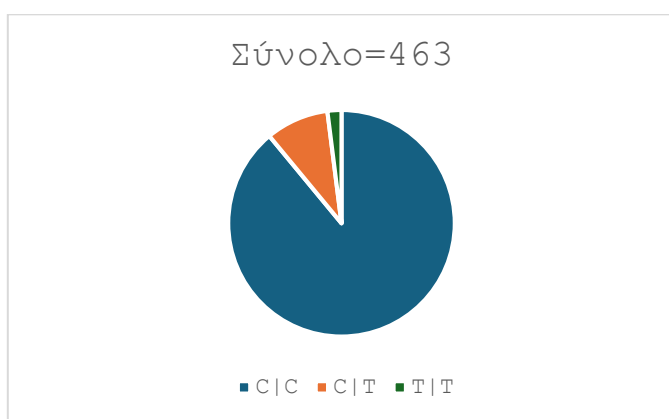
Συχνότητα κατανομής γονοτύπων

Από δείγμα Ευρωπαίων παρατηρούμε πως, από συνολικά 503 άτομα, οι 240 αποτελούν άντρες και 263 γυναίκες. Ο γονότυπος C|C επικρατεί τόσο στο συνολικό πληθυσμό(89%) όσο και στις υποκατηγορίες γυναικών (90%) και αντρών (80%). Ακολουθεί ο γονότυπος T|C που εμφανίζεται στο συνολικό πληθυσμό με ποσοστό

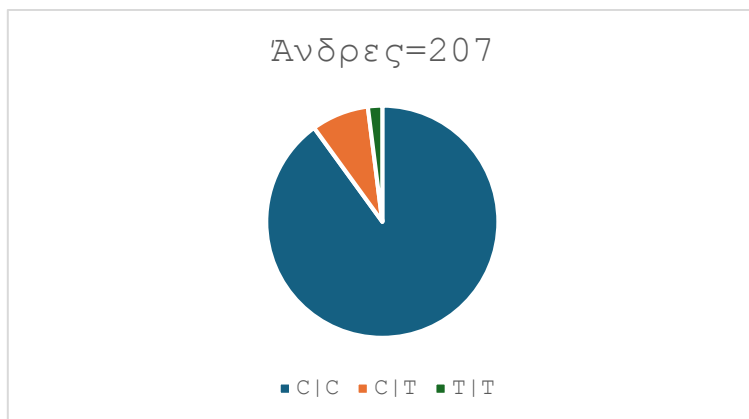
(9%), στις γυναίκες (8%) και στους άντρες(18%). Τελευταίος ο γονότυπος T|T με συχνότητα εμφάνισης (2%) στο συνολικό πληθυσμό , στις γυναίκες (2%) και στους άντρες (3%)(Πίνακας 3.17).

Γονότυπος	Σύνολο=503	Άνδρες= 240	Γυναίκες=263
T T	10(2%)	3(2%)	7(3%)
T C	42(9%)	17(8%)	48(18,%)
C C	411(89%)	203(90%)	208(79%)

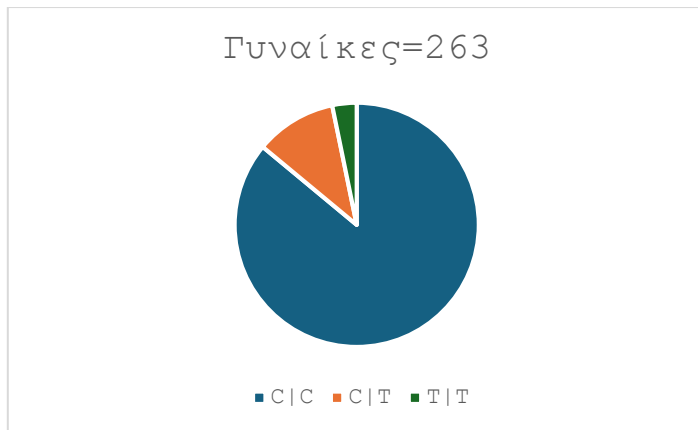
Πίνακας 3.17: Κατανομή και πληθυσμιακά ποσοστά γονοτύπων για το σύνολο του πληθυσμού, τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα, για τον πολυμορφισμό rs2228671.



Διάγραμμα 3.18: Απεικόνιση της κατανομής γονοτύπων στο σύνολο του δείγματος των Ευρωπαίων με πίτα



Διάγραμμα 3.19: Απεικόνιση της κατανομής των γονοτύπων στους άντρες με πίτα



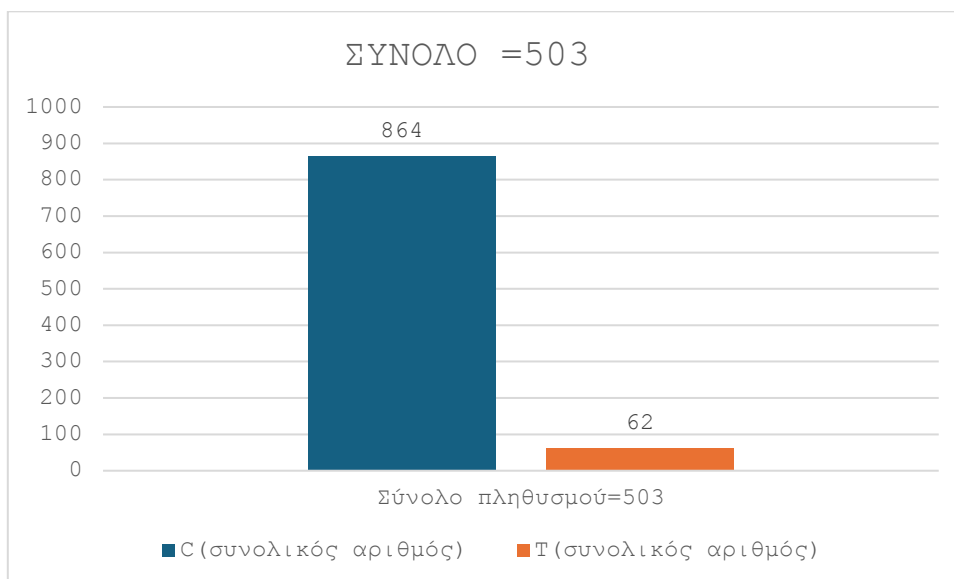
Διάγραμμα 3.20: Απεικόνιση της κατανομής των γονοτύπων στις γυναίκες με πίτα

Συχνότητα κατανομής αλληλόμορφων

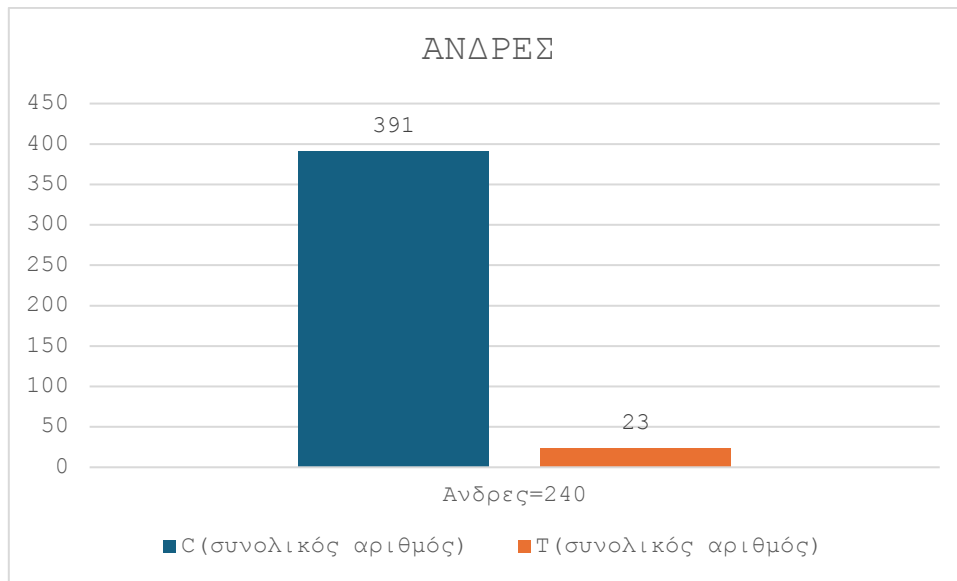
Το αλληλόμορφο C υπερτερεί σε σχέση με το T. Στο συνολικό πληθυσμό το C εμφανίζεται 864 φορές και το T 62. Όσον αφορά τα φύλα, στις γυναίκες το C εμφανίζεται 441 φορές και το T 36, ενώ στους άντρες 391 και 23 αντίστοιχα (Πίνακας 3.21).

Αλληλόμορφο	Σύνολο πληθυσμού=503	Ανδρες=240	Γυναίκες=263
T(συνολικός αριθμός)	62	23	36
C(συνολικός αριθμός)	864	391	441

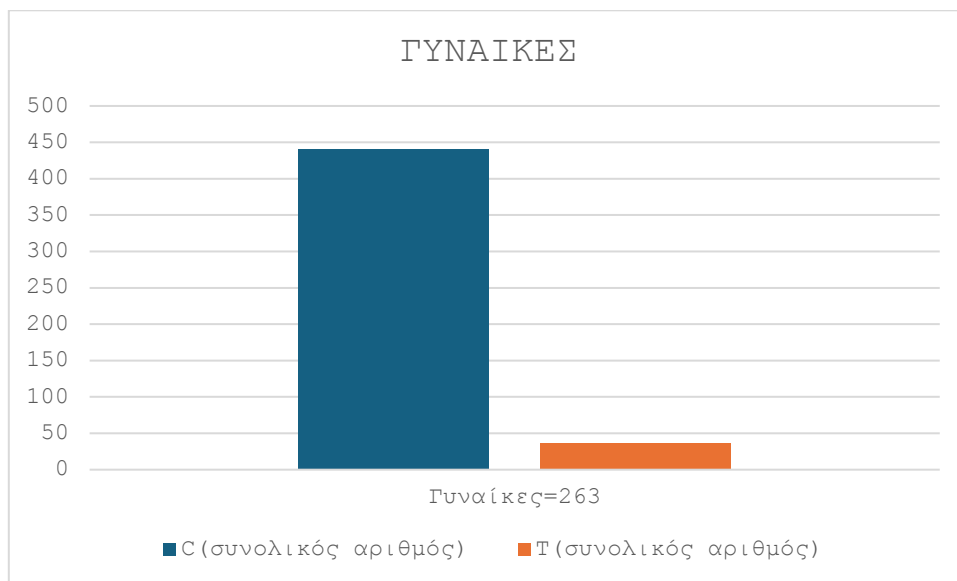
Πίνακας 3.21: Κατανομή των αλληλόμορφων για το σύνολο του πληθυσμού, τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα, για τον πολυμορφισμό rs2228671.



Διάγραμμα 3.22: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στο σύνολο του δείγματος των Ευρωπαίων με ραβδόγραμμα



Διάγραμμα 3.23: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στους άνδρες με ραβδόγραμμα



Διάγραμμα 3.24: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στις γυναίκες με ραβδόγραμμα

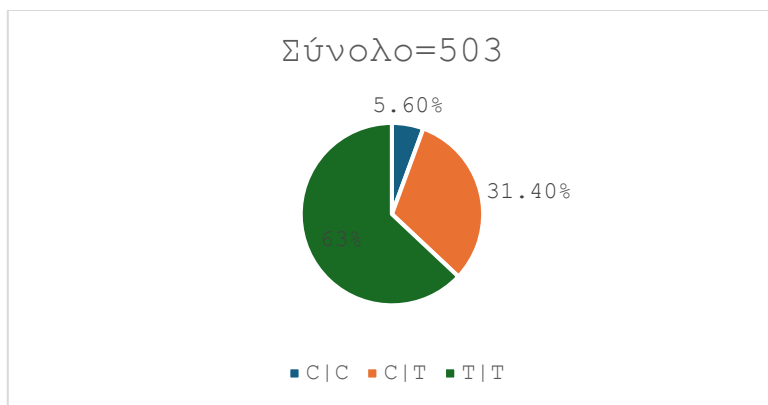
3.1.4 Συχνότητα κατανομής rs646776

Συχνότητα κατανομής γονοτύπων

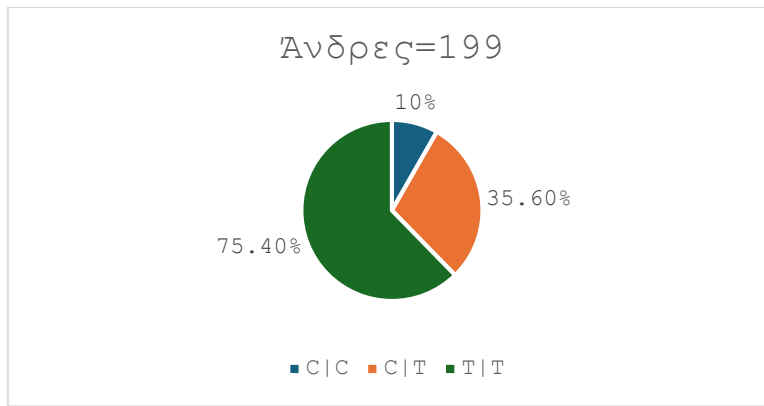
Από δείγμα Ευρωπαίων παρατηρούμε πως, από συνολικά 503 άτομα, οι 240 αποτελούν άντρες και 263 γυναίκες. Ο γονότυπος T|T επικρατεί τόσο στο συνολικό πληθυσμό(63%) όσο και στις υποκατηγορίες αντρών (72,4%) και γυναικών (63,5%). Ακολουθεί ο γονότυπος C|T που εμφανίζεται στο συνολικό πληθυσμό με ποσοστό (31,4%), στις άντρες (29,6%) και στους γυναίκες(33,1%). Τελευταίος ο γονότυπος C|C με συχνότητα εμφάνισης (5,6%) στο συνολικό πληθυσμό στους άντρες (8%) και στις γυναίκες (3,4%)

Γονότυπος	Σύνολο=503	Άνδρες=240	Γυναίκες=263
C C	28(5,6%)	19(8%)	9(3,4%)
C T	158(31,4%)	71(29,6%)	87(33,1%)
T T	317(63%)	150(72,4%)	167(63,5%)

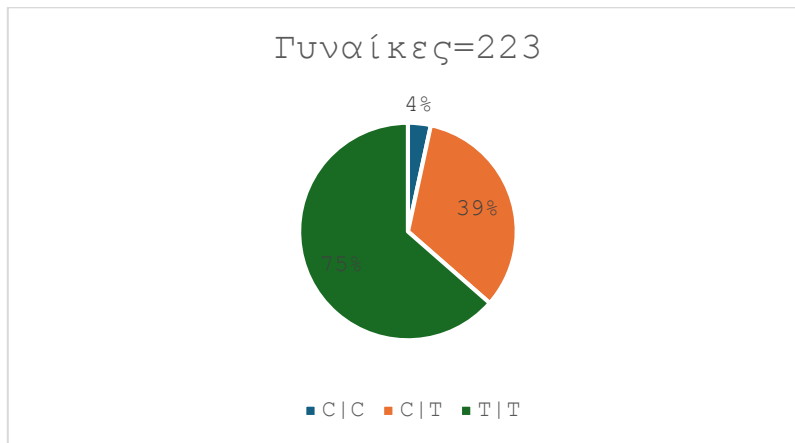
Πίνακας 3.25: Κατανομή και πληθυσμιακά ποσοστά γονοτύπων για το σύνολο του πληθυσμού, τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα, για τον πολυμορφισμό rs646776



Διάγραμμα 3.26: Απεικόνιση της κατανομής των γονοτύπων στο σύνολο του δείγματος των Ευρωπαίων με πίτα.



Διάγραμμα 3.27: Απεικόνιση της κατανομής των γονοτύπων στους άντρες.



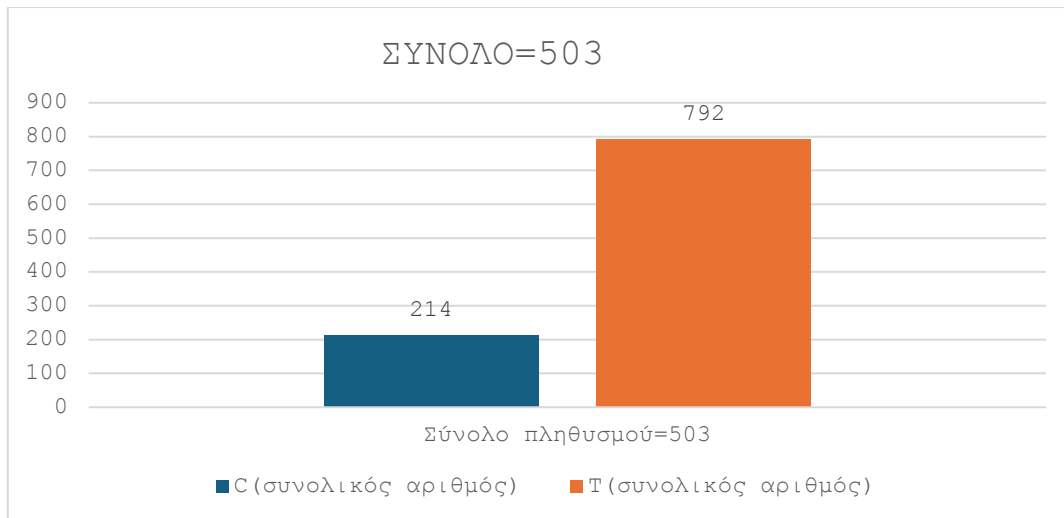
Διάγραμμα 3.28: Απεικόνιση της κατανομής γονοτύπων στις γυναίκες με πίτα.

Συχνότητα κατανομής αλληλομόρφων

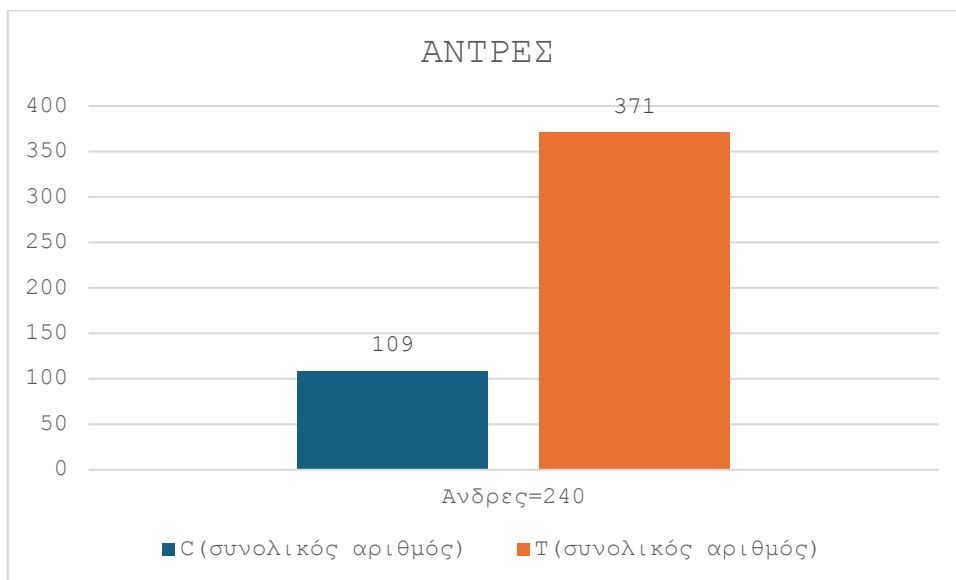
Αλληλόμορφα	Σύνολο πληθυσμού=503	Ανδρες=199	Γυναίκες=223
C(συνολικός αριθμός)	214	109	105
T(συνολικός αριθμός)	792	371	421

Πίνακας 3.29: Κατανομή των αλληλομόρφων για το σύνολο του πληθυσμού, τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα, για τον πολυμορφισμό rs693

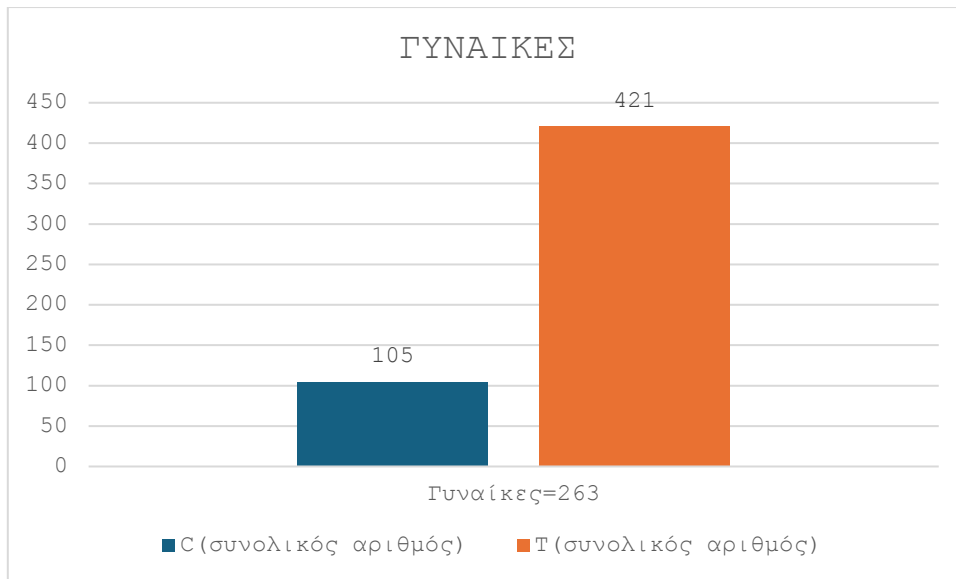
Το αλληλόμορφο T υπερτερεί σε σχέση με το C. Στο συνολικό πληθυσμό, το T εμφανίζεται 792 φορές και το C 214. Όσον αφορά στα φύλα, στις γυναίκες το T εμφανίζεται 421 φορές και το C 105, ενώ στους άντρες 371 και 109 αντίστοιχα (Πίνακας 3.29).



Διάγραμμα 3.30:Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στο σύνολο του δείγματος των Ευρωπαίων με ραβδόγραμμα.



Διάγραμμα 3.31:Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στους άντρες.



Διάγραμμα 3.32: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στις γυναίκες

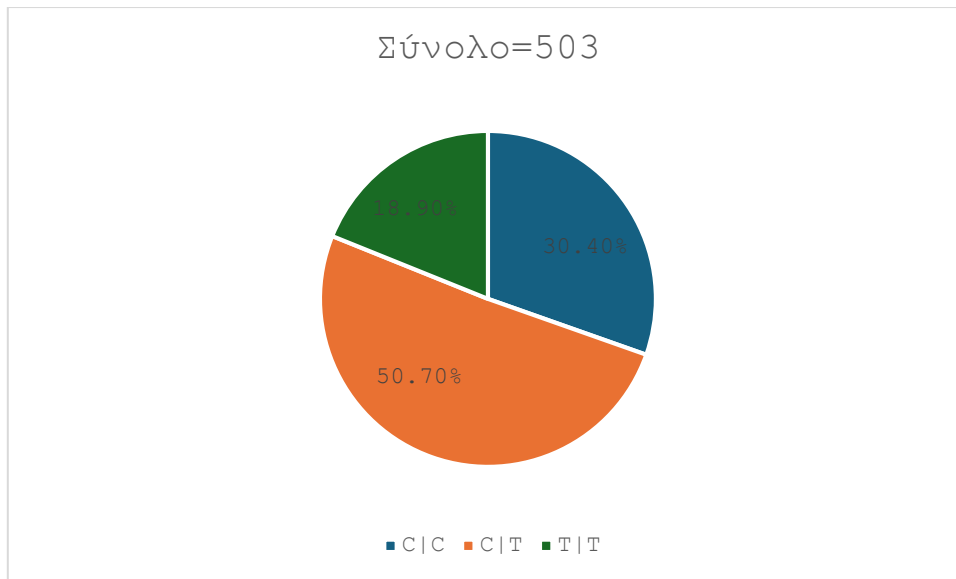
3.1.5 Συχνότητα κατανομής rs693

Συχνότητα γονοτύπων

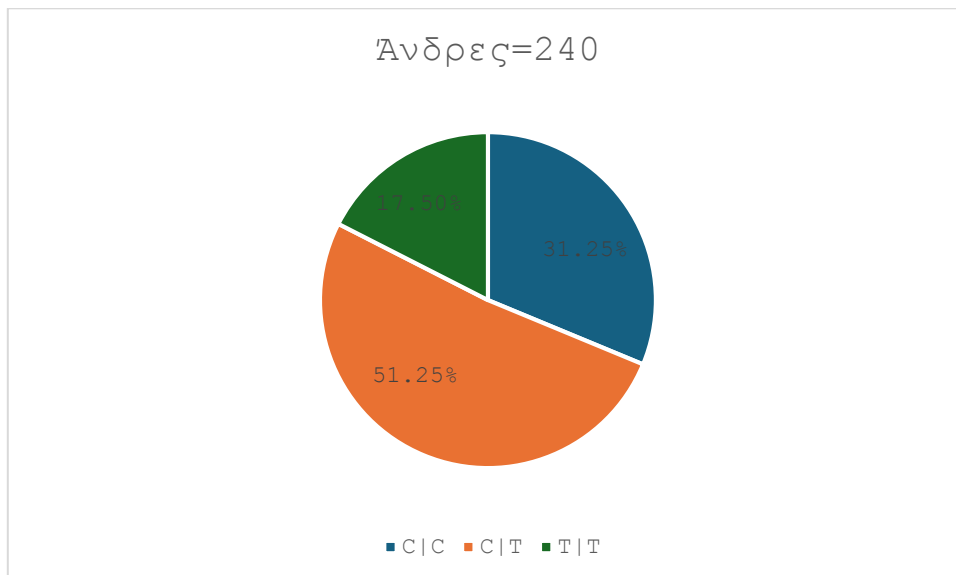
Από δείγμα Ευρωπαίων παρατηρούμε πως, από συνολικά 503 άτομα, οι 240 αποτελούν άντρες και 263 γυναίκες . Ο γονότυπος C/T επικρατεί τόσο στο συνολικό πληθυσμό(50,7%) όσο και στις υποκατηγορίες αντρών (51,25%) και γυναικών (50%). Ακολουθεί ο γονότυπος C/C που εμφανίζεται στο συνολικό πληθυσμό με ποσοστό (30,4%), στις άντρες (31,25%) και στους γυναίκες(30%). Τελευταίος ο γονότυπος T/T με συχνότητα εμφάνισης (18,9%) στο συνολικό πληθυσμό , στους άντρες (17,5%) και στις γυναίκες (20%)(Πίνακας 3.33).

Γονότυπος	Σύνολο=503	Άνδρες=240	Γυναίκες=263
C C	153(30,4%)	75(31,25%)	78(30%)
C T	255(50,7%)	123(51,25%)	132(50%)
T T	95(18,9%)	42(17,5%)	53(20%)

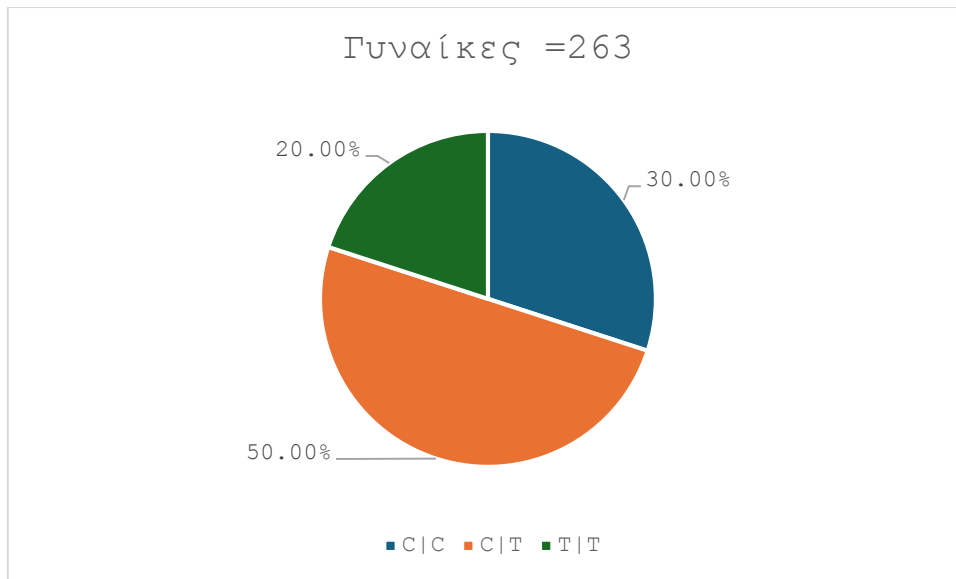
Πίνακας 3.33.Κατανομή και πληθυσμιακά ποσοστά γονοτύπων για το σύνολο του πληθυσμού , τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα για τον πολυμορφισμό rs693



Διάγραμμα 3.34: Απεικόνιση της κατανομής των γονοτύπων στο σύνολο του δείγματος των Ευρωπαίων με πίτα.



Διάγραμμα 3.35: Απεικόνιση της κατανομής των γονοτύπων στο σύνολο του δείγματος των αντρών



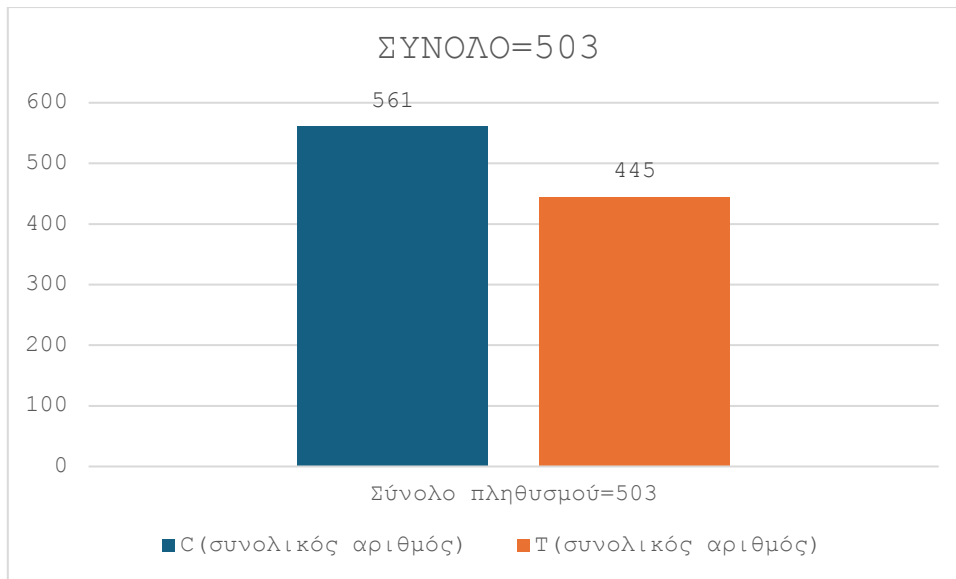
Διάγραμμα 3.36: Απεικόνιση της κατανομής των γονοτύπων των γυναικών.

Συχνότητα κατανομής αλληλομόρφων

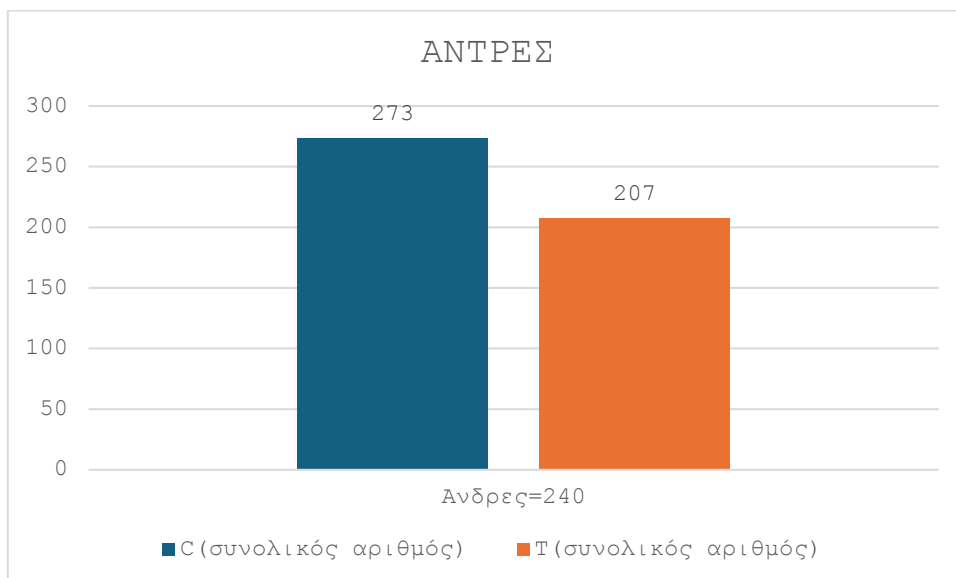
Το αλληλόμορφο C υπερτερεί σε σχέση με το T. Στο συνολικό πληθυσμό, το C εμφανίζεται 561 φορές και το T 445. Όσον αφορά στα φύλα, στις γυναίκες το C εμφανίζεται 288 φορές και το T 238, ενώ στους άντρες 273 και 207 αντίστοιχα (Πίνακας 3.37)

Αλληλόμορφο	Σύνολο πληθυσμού=503	Ανδρες=240	Γυναίκες=263
C(συνολικός αριθμός)	561	273	288
T(συνολικός αριθμός)	445	207	238

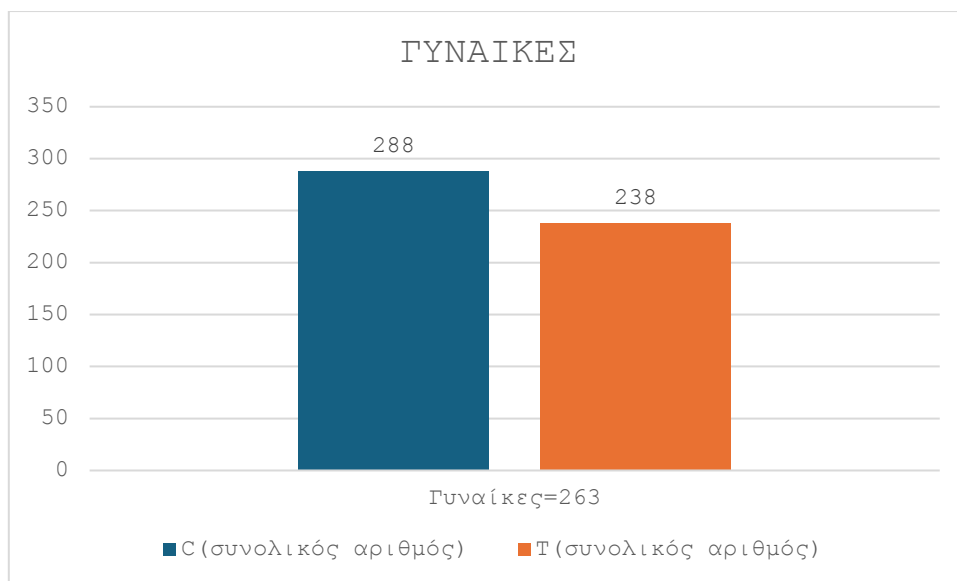
Πίνακας 3.37 :Κατανομή των αλληλομόρφων για το σύνολο του πληθυσμού, τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα, για τον πολυμορφισμό rs693



Διάγραμμα 3.38:Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στο σύνολο του δείγματος των Ευρωπαίων



Διάγραμμα 3.39:Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στους άντρες.



Διάγραμμα 3.40: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στις γυναίκες

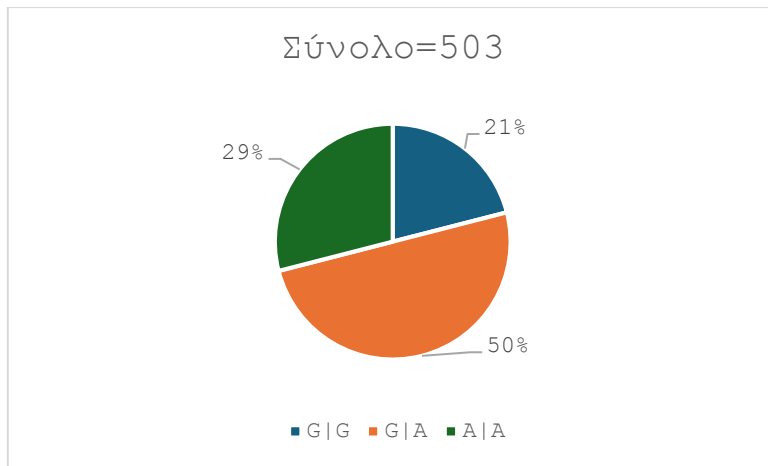
3.1.6 Συχνότητα κατανομής πολυμορφισμού rs17321515

Συχνότητα κατανομής γονοτύπων

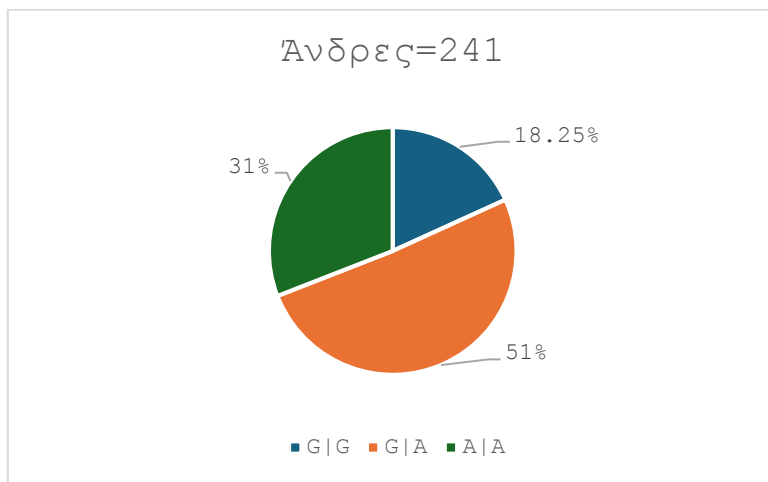
Από δείγμα Ευρωπαίων παρατηρούμε πως, από συνολικά 503 άτομα, οι 240 αποτελούν άντρες και 263 γυναίκες. Παρατηρούμε ότι ο γονότυπος G|A επικρατεί τόσο στο συνολικό πληθυσμό (50%) όσο και στις υποκατηγορίες αντρών (51%) και γυναικών (50%). Ακολουθεί ο γονότυπος A|A που εμφανίζεται στο συνολικό πληθυσμό με ποσοστό (29%), στις άντρες (31%) και στους γυναίκες (27%). Τελευταίος ο γονότυπος G|G με συχνότητα εμφάνισης (21%) στο συνολικό πληθυσμό, στους άντρες (18,25%) και στις γυναίκες (23%) (Πίνακας 3.41).

RS17321515			
Γονότυπος	Σύνολο=503	Άνδρες=241	Γυναίκες=263
G G	105(21%)	44(18,25%)	61(23%)
G A	252(50%)	123(51%)	130(50%)
A A	146(29%)	74(31%)	72(27%)

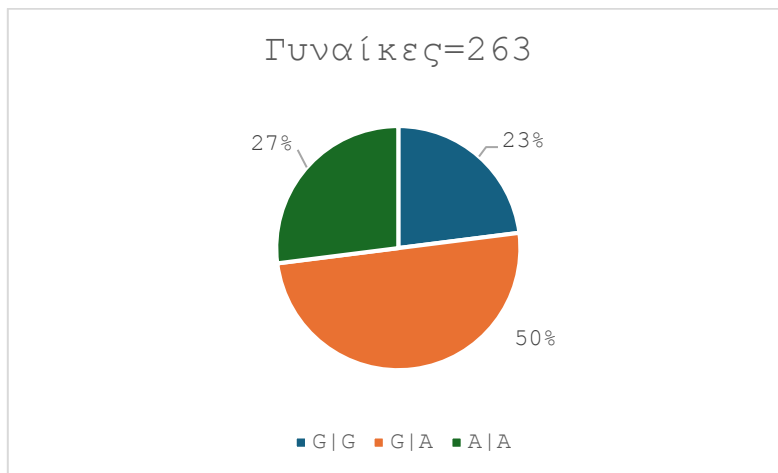
Πίνακας 3.41: Κατανομή και πληθυσμιακά ποσοστά γονοτύπων για το σύνολο του πληθυσμού, τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα για τον πολυμορφισμό rs17321515



Διάγραμμα 3.42: Απεικόνιση της κατανομής γονοτύπων στο σύνολο του δείγματος των Ευρωπαίων με πίτα



Διάγραμμα 3.43 :Απεικόνιση της κατανομής γονοτύπων στους άντρες.



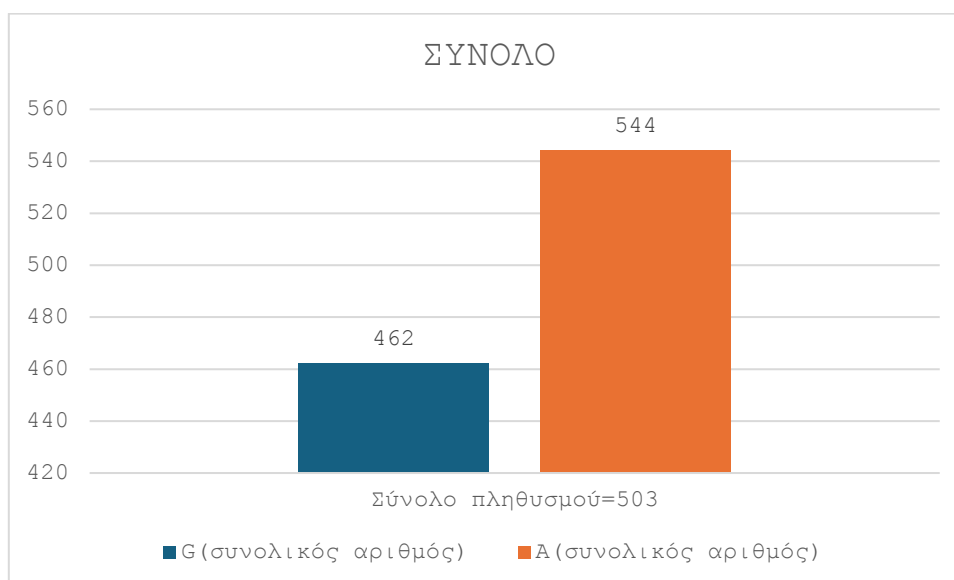
Διάγραμμα 3.44:Απεικόνιση της κατανομής των γονοτύπων στις γυναίκες.

Συχνότητα κατανομής αλληλόμορφων

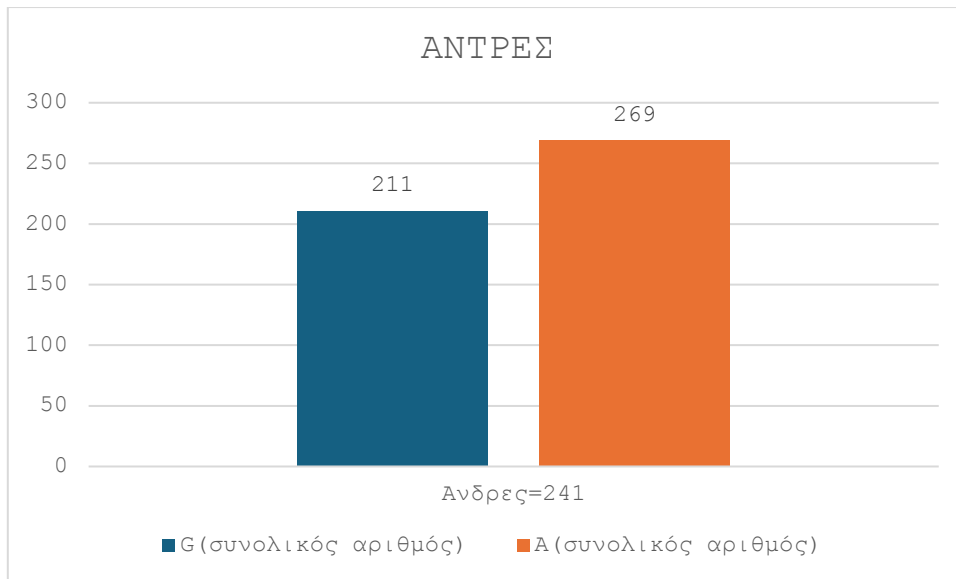
Το αλληλόμορφο A υπερτερεί σε σχέση με το G . Στο συνολικό πληθυσμό, το A εμφανίζεται 544 φορές και το G 462. Όσον αφορά στα φύλα, στις γυναίκες το A εμφανίζεται 274 φορές και το G 252, ενώ στους άντρες 269 και 211 αντίστοιχα (Πίνακας 3.45).

Αλληλόμορφο	Σύνολο πληθυσμού=503	Ανδρες=241	Γυναίκες=263
A(συνολικός αριθμός)	544	269	274
G(συνολικός αριθμός)	462	211	252

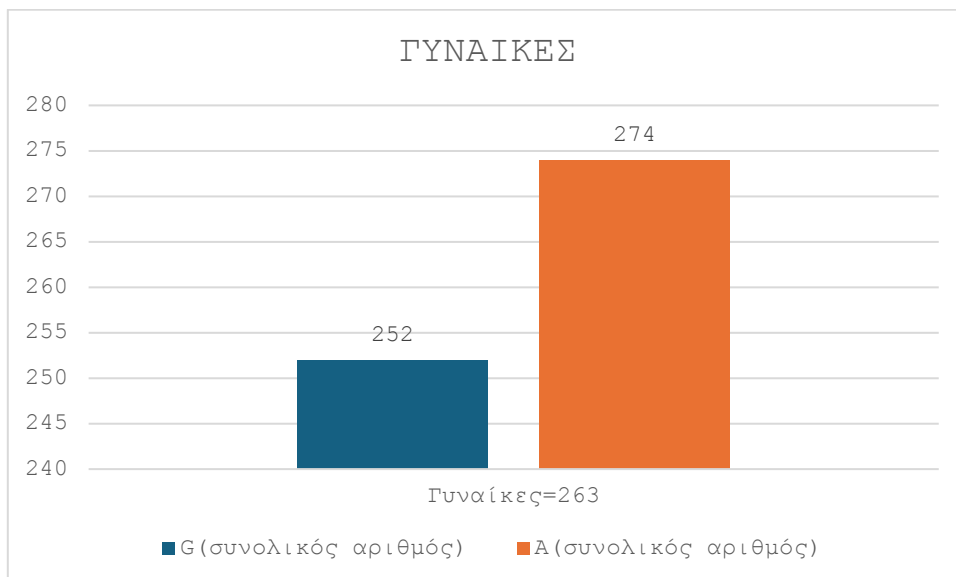
Πίνακας 3.45:Κατανομή των αλληλόμορφων για το σύνολο του πληθυσμού, τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα, για τον πολυμορφισμό rs17321515



Διάγραμμα 3.46:Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στο σύνολο του δείγματος των Ευρωπαίων με ραβδόγραμμα.



Διάγραμμα 3.47: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στους άνδρες.



Διάγραμμα 3.48: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στις γυναίκες.

3.1.7 Συχνότητα κατανομής πολυμορφισμού rs4420638

Συχνότητα κατανομής γονότυπων

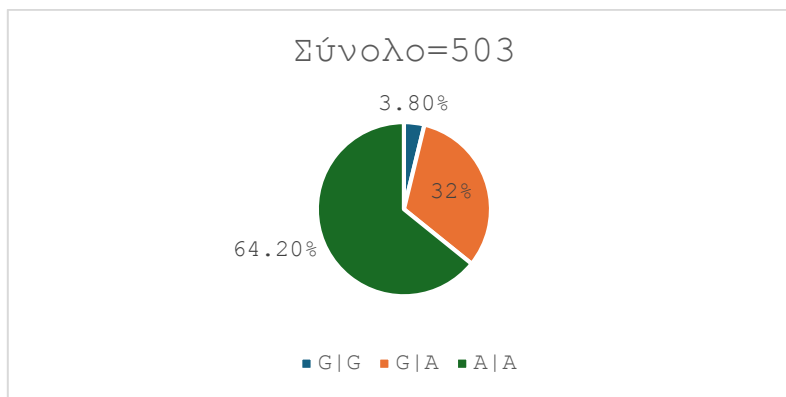
Από δείγμα Ευρωπαίων παρατηρούμε πως, από συνολικά 503 άτομα, οι 240 αποτελούν άντρες και 263 γυναίκες. Παρατηρούμε ότι ο γονότυπος A|A επικρατεί τόσο στο συνολικό πληθυσμό (64,2%) όσο και στις υποκατηγορίες αντρών (67%) και γυναικών (61,6%). Ακολουθεί ο γονότυπος G|A που εμφανίζεται στο συνολικό

πληθυσμό με ποσοστό (32%), στις άντρες (25%) και στους γυναίκες(34,2%).
 Τελευταίος ο γονότυπος G|G με συχνότητα εμφάνισης (3,8%) στο συνολικό πληθυσμό , στους άντρες (7,5%) και στις γυναίκες (4,2%)(Πίνακας 3.49)

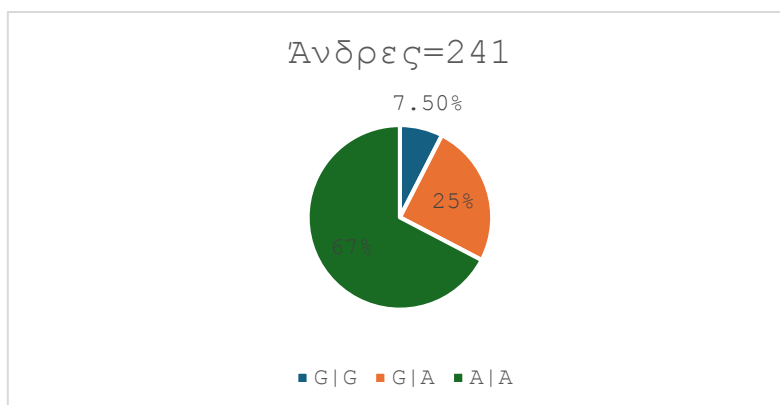
RS4420638

Γονότυπος	Σύνολο=503	Άνδρες=240	Γυναίκες=263
A A	323(64,2%)	161(67%)	162(61,6%)
A G	161(32%)	61(25%)	90(34,2%)
G G	19(3,8%)	18(7,5%)	11(4,2%)

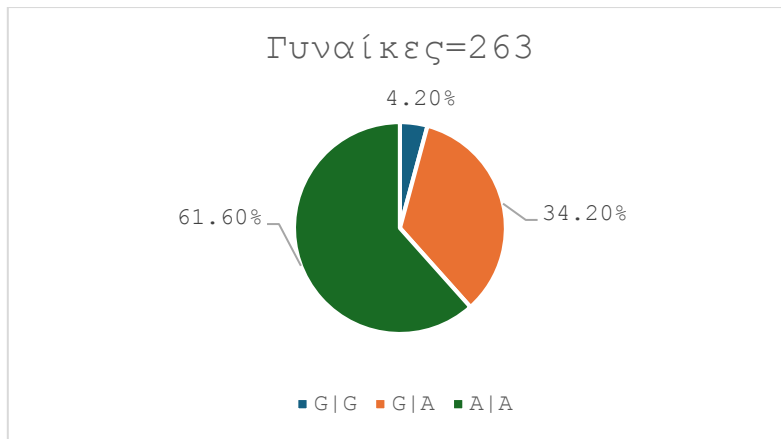
Πίνακας 3.49: Κατανομή και πληθυσμιακά ποσοστά γονοτύπων για το σύνολο του πληθυσμού , τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα για τον πολυμορφισμό rs4420638



Διάγραμμα 3.50 :Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στο συνολικό δείγμα των Ευρωπαίων



Διάγραμμα 3.51:Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στους άντρες.



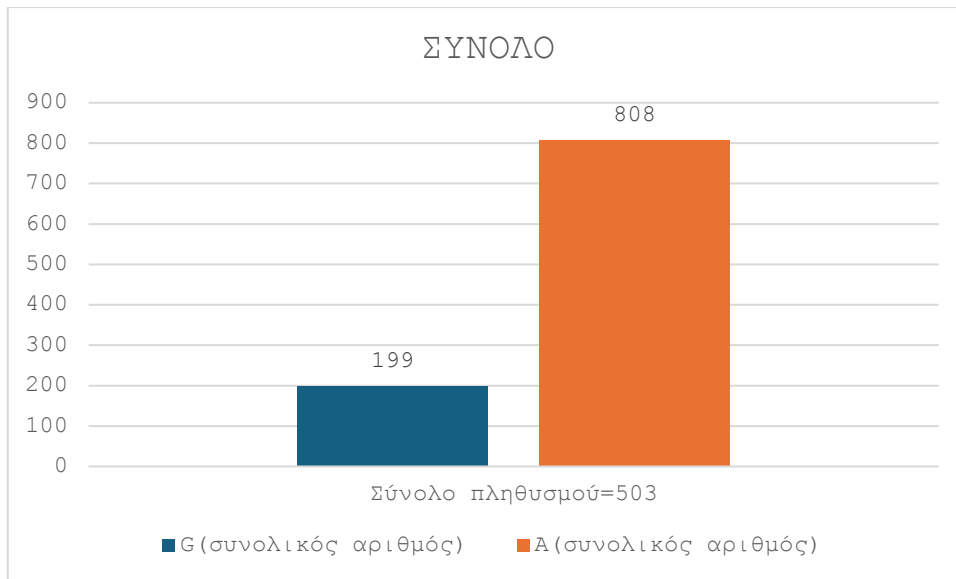
Διάγραμμα 3.52:Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στις γυναίκες.

Συχνότητα κατανομής αλληλομόρφων

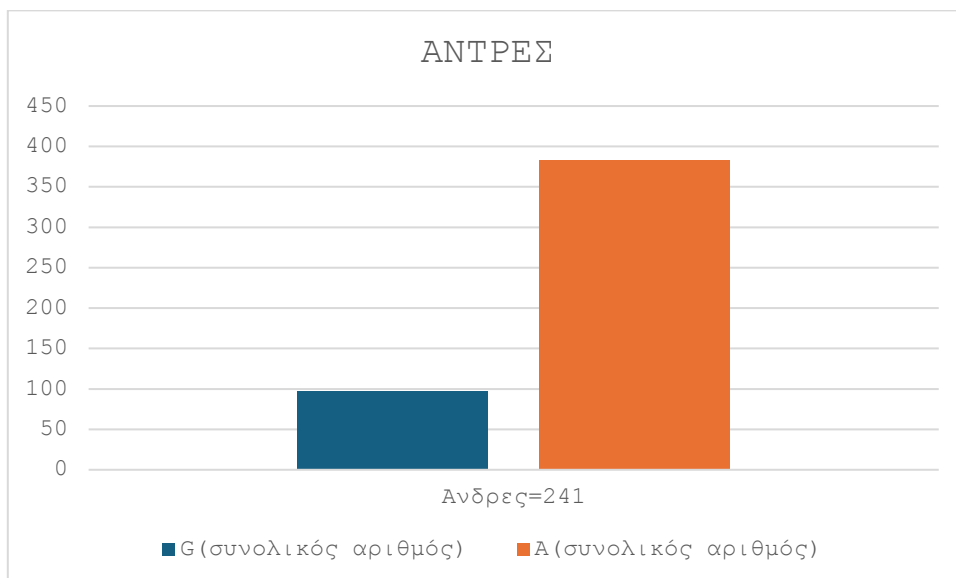
Το αλληλόμορφο A υπερτερεί σε σχέση με το G . Στο συνολικό πληθυσμό, το A εμφανίζεται 808 φορές και το G 199. Όσον αφορά στα φύλα, στις γυναίκες το A εμφανίζεται 414 φορές και το G 112, ενώ στους άντρες 383 και 97 αντίστοιχα (Πίνακας 3.53)

Αλληλόμορφα	Σύνολο πληθυσμού=503	Ανδρες=241	Γυναίκες=263
A(συνολικός αριθμός)	199	97	112
G(συνολικός αριθμός)	808	383	414

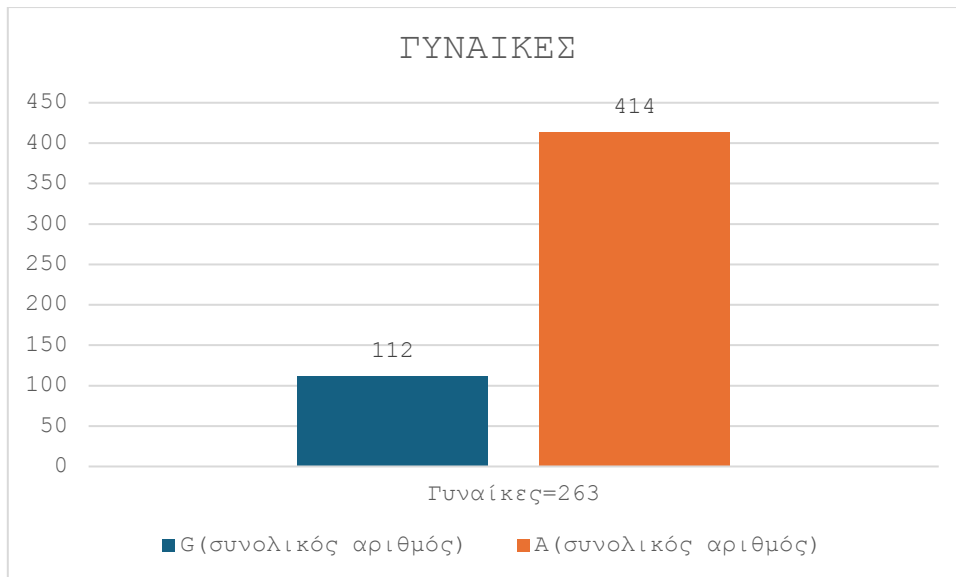
Πίνακας 3.53: Κατανομή των αλληλόμορφων για το σύνολο του πληθυσμού, τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα, για τον πολυμορφισμό rs4420638



Διάγραμμα 3.54 Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στο συνολικό δείγμα των Ευρωπαίων



Διάγραμμα 3.55 :Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομορφων στους άντρες.



Διάγραμμα 3.56: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στις γυναίκες

3.2 Αποτελέσματα στατιστικής επεξεργασίας των πολυμορφισμών που επηρεάζουν τα επίπεδα της LDL

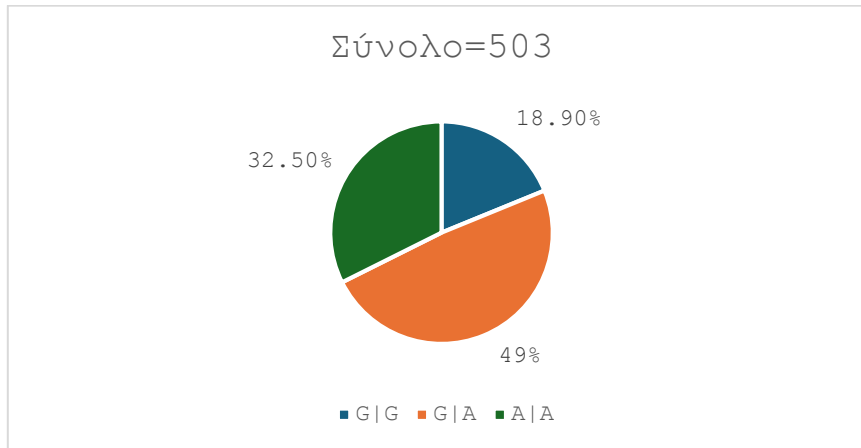
3.2.1 Συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού σε Ευρωπαίους και στον Παγκόσμιο πληθυσμό

3.2.1.1 Συχνότητα κατανομής γονοτύπων στους Ευρωπαίους

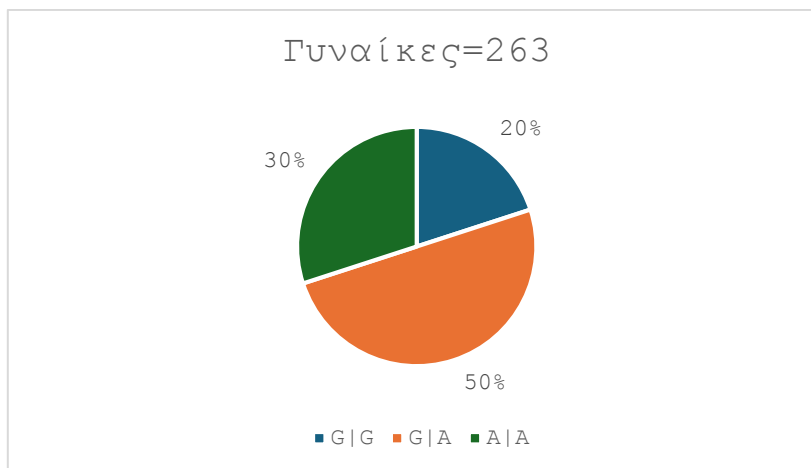
Παρατηρούμε ότι σχεδόν το 70% του πληθυσμού φέρει το αλληλόμορφο A που σχετίζεται με την διακύμανση στα επίπεδα της LDL είτε σε ομοζυγία είτε σε ετεροζυγία με ποσοστά (30%) και (50%) αντίστοιχα. Οι γυναίκες έχουν ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα του γονότυπου G|G σε σχέση με τους άνδρες και το συνολικό πληθυσμό. Η συχνότητα του γονότυπου G|A είναι περίπου ίδια τόσο για τις στο συνολικό πληθυσμό όσο και στις υποκατηγορίες ανδρών γυναικών. Οι άνδρες έχουν υψηλότερη συχνότητα του γονότυπου A|A σε σχέση με τις γυναίκες και το συνολικό πληθυσμό. Οι συχνότητες των γονοτύπων στους άνδρες και στις γυναίκες είναι αρκετά κοντά στις συνολικές συχνότητες, χωρίς μεγάλες αποκλίσεις και δεν δείχνει να υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση λόγω φύλου. (Πίνακας 3.57)

Γονότυποι	Σύνολο=503	Γυναίκες=263	Άνδρες=240
G G	95(18,9%)	53(20%)	42(17,5%)
G A	244(49%)	132(50%)	113(47%)
A A	163(32,5%)	78(30%)	85(35%)

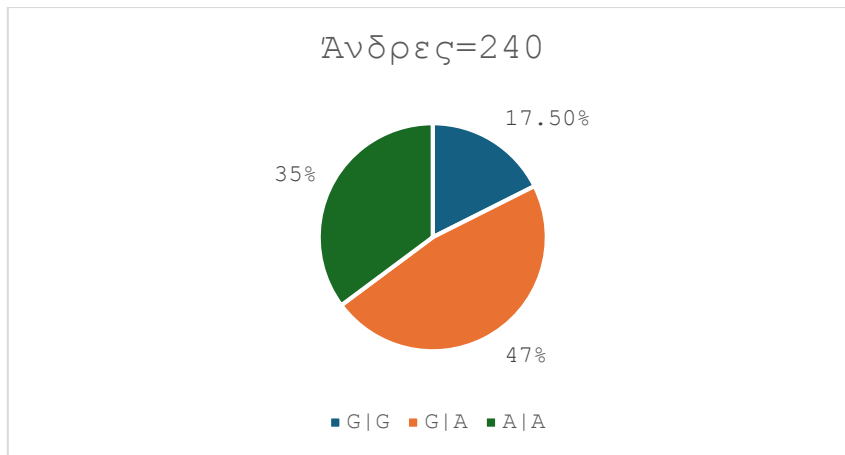
Πίνακας 3.57: Κατανομή και πληθυσμιακά ποσοστά γονοτύπων για το σύνολο του πληθυσμού των Ευρωπαίων , τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα για τον πολυμορφισμό rs384662.



Διάγραμμα 3.58: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στο συνολικό δείγμα των Ευρωπαίων σε πίτα



Διάγραμμα 3.60: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στο συνολικό δείγμα των Ευρωπαίων γυναικών σε πίτα.



Διάγραμμα 3.61: Απεικόνιση της κατανομής των αλληλομόρφων στο συνολικό δείγμα των Ευρωπαίων ανδρών σε πίτα.

Το αλληλόμορφο A υπερτερεί σε σχέση με το G, στο σύνολο του δείγματος, όπως και μεταξύ αντρών και γυναικών, με το αλληλόμορφο A να εμφανίζεται 288 φορές στις γυναίκες και 283 φορές στους άντρες. Παρόμοια, το G αλληλόμορφο εντοπίστηκε στο σύνολο του δείγματος περισσότερες φορές (570) απ'ότι το φυσικό (434). Πιο συγκεκριμένα, στις γυναίκες εντοπίστηκε 238 φορές, ενώ στους άντρες 197. (Πίνακας 3.62)

Αλληλόμορφο	Σύνολο πληθυσμού=503	Γυναίκες=263	Ανδρες=240
G(συνολικός αριθμός)	434	238	197
A(συνολικός αριθμός)	570	288	283

Πίνακας 3.62: Κατανομή των αλληλομόρφων G και A.

Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων από τους Ευρωπαίους

Μετά από σύγκριση του δείγματος αντρών και γυναικών της Ευρώπης, βρέθηκε ότι οι γυναίκες έχουν 1,08 φορές μικρότερη πιθανότητα να φέρουν δύο G αλληλόμορφα, δηλαδή τον γονότυπο G/G, έναντι των γονοτύπων G/A και A/A, σε σύγκριση με τους άντρες. Με OR=1,19, p=0,44 και διάστημα εμπιστοσύνης CI [0,76, 1,86], το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό και δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην κατανομή των γονοτύπων ανάμεσα στα δύο φύλα. (Πίνακας 3.63)

Rs384662	ΓΥΝΑΙΚΕΣ n=263	ΑΝΔΡΕΣ n=240	OR()	95% CI	P
G/G (n=95)	53(20,1%)	42(17,5%)	1,19	0,76-1,86	0,44
G/A + A/A (n=408)	210(79,8%)	198(82,5%)			

Πίνακας 3.63 : Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου G/G, με τους γονότυπους G/A και A/A στα δύο φύλα

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου A/A έναντι G/A και G/G, ανάμεσα στους άντρες και γυναίκες του ίδιου δείγματος Ευρωπαίων. Όπως φαίνεται από τον πίνακα ..., το αποτέλεσμα είναι αντίστοιχο με το προηγούμενο. Επομένως, τα δύο φύλα έχουν την ίδια πιθανότητα να έχουν τον μεταλλαγμένο γονότυπο A/A, έναντι των G/A και G/G ($p=0,16$, $OR=0,88$ και διάστημα εμπιστοσύνης από 0,53 έως 1,12). (Πίνακας 3.64)

Rs384662	ΓΥΝΑΙΚΕΣ n=263	ΑΝΔΡΕΣ n=240	OR()	95% CI	P
A/A (n=163)	78(29,7%)	85(35,4%)	0,88	0,53-1,12	0,16
G/A + G/G (n=340)	185(70,3%)	155(64,5%)			

Πίνακας 3.64 : Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου A/A, με τους γονότυπους G/A και G/G στα δύο φύλα

Αναφορικά με τη σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου G/A με τους γονότυπους G/G και A/A στο ίδιο δείγμα αντρών και γυναικών Ευρωπαίων, η ανάλυση δείχνει ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του φύλου και της κατανομής των γονοτύπων (G/A και A/A ,G/G) για την παραλλαγή rs384662. Επομένως και σε αυτή τη σύγκριση φαίνεται πως δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ αντρών και γυναικών ($p=0,48$, $OR=1,06$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,80 έως 1,61). (Πίνακας 3.65)

Rs384662	ΓΥΝΑΙΚΕΣ n=263	ΑΝΔΡΕΣ n=240	OR()	95% CI	P
G/A (n=245)	132 (50,2%)	113(47,1%)	1,06	0,80-1,61	0,48
A/A + G/G (n=)	131 (50%)	127(53%)			

Πίνακας 3.65: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου A/A, με τους γονότυπους G/A και G/G στα δύο φύλα

Πραγματοποιήθηκε, ακόμη, σύγκριση της κατανομής του αλληλόμορφου G έναντι του A στο ίδιο δείγμα αντρών και γυναικών Ευρωπαίων. Το αποτέλεσμα αυτής της σύγκρισης επιβεβαιώνει το αποτέλεσμα των δύο παραπάνω πινάκων (πίνακας 3.64 και 3.65), οπότε η πιθανότητα που έχουν οι γυναίκες να φέρουν το φυσικό G αλληλόμορφο έναντι του μεταλλαγμένου A είναι σχεδόν ίδια και δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην κατανομή των δύο αλληλόμορφων ανάμεσα στα δύο φύλα ($p=0,17$, $OR=1,08$ και CI από 0,92 έως 1,52) (Πίνακας 3.66).

Rs384662	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
G (n=435)	238(54,7%)	197(45,3%)	1,08	0,92-1,52	0,17
A (n=571)	288(50,4%)	283(49,7%)			

Πίνακας 3.66: Σύγκριση της κατανομής του αλληλόμορφου G και A στα δύο φύλα.

Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων από τη σύγκριση των Ευρωπαίων με τον παγκόσμιο πληθυσμό

Στον παγκόσμιο πληθυσμό συμπεριλαμβάνονται όλες οι πληθυσμιακές ομάδες εκτός από τον ευρωπαϊκό δηλαδή ο Αφρικανικός(AFR) , ο Αμερικανικός(AMR) , της Ανατολικής Ασίας(EAS) και της Νότιας Ασίας (SAS).

Η ανάλυση δείχνει μια σημαντική διαφορά στην κατανομή των γονότυπων rs384662 μεταξύ των Ευρωπαίων και του παγκόσμιου πληθυσμού. Οι Ευρωπαίοι έχουν σημαντικά λιγότερες πιθανότητες να έχουν τον γονότυπο G/G και περισσότερες πιθανότητες να έχουν τους γονότυπους G/A ή A/A σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό. Η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική, όπως αντικατοπτρίζεται από την αναλογία πιθανοτήτων και το διάστημα εμπιστοσύνης... (p=,OR=0,24 και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,19 έως 0,3 (Πίνακας 3.67).

Rs386443	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
G/G (n=1085)	95(18,9%)	990 (49,5%)	0,24	0,19 – 0,3	<<0,05
G/A + A/A (n=1419)	408(79,8%)	1011(50,5%)			

Πίνακας 3.67: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου G/G, με τους γονότυπους G/A και A/A ανάμεσα σε Ευρωπαίους και παγκόσμιο πληθυσμό

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου A/A έναντι G/A και G/G, ανάμεσα στα ίδια δείγματα. Η ανάλυση δείχνει μια αξιοσημείωτη διαφορά στον επιπολασμό των γονότυπων rs384662 μεταξύ των Ευρωπαίων και του παγκόσμιου πληθυσμού. Οι Ευρωπαίοι έχουν αποδεδειγμένα περισσότερες πιθανότητες να κατέχουν τον γονότυπο A/A σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό, με στατιστικά σημαντική διαφορά.. Επομένως, υπάρχει διαφορά στην κατανομή των γονοτύπων, με τον ομόζυγο μεταλλαγμένο γονότυπο να είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί σε Ευρωπαίους (p=, OR= 9,62 και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 7,22 έως 12,81).(Πίνακας 3.68)

Rs384662	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
A/A (n=459)	163(32,4%)	296(14,5%)	9,62	7,22-12,81	<<0,05
G/A + G/G (n=2045)	340 (70,3%)	1705(85,2%)			

Πίνακας 3.68: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου A/A, με τους γονότυπους G/A και G/G ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Αναφορικά με τη σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου G/A, με τους γονότυπους G/G και A/A στο ίδιο δείγμα από Ευρωπαίους και από άτομα του παγκόσμιου πληθυσμού, οι Ευρωπαίοι φαίνεται να έχουν 1,53 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν τον ετερόζυγο γονότυπο (G/A) αντί κάποιον από τους δύο ομόζυγους (G/G και A/A). Φαίνεται, λοιπόν, να υπάρχει αρκετά μεγάλη διαφορά στην κατανομή του γονοτύπου ανάμεσα στους Ευρωπαίους και τους υπόλοιπους πληθυσμούς του κόσμου ($p=1*10^{-7}$ με OR=1,71 και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 1,40 έως 2,08) (Πίνακας 3.69).

Rs384662	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
G/A (n=960)	245(48,7%)	715(35,7%)	1,71	1,40-2,08	$1*10^{-7}$
G/G + A/A (n=1544)	258 (50%)	1286(64,3%)			

Πίνακας 3.69: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου G/A, με τους γονότυπους και G/G και A/A ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό.

Πραγματοποιήθηκε, ακόμη, σύγκριση της κατανομής του αλληλόμορφου G έναντι του A στο ίδιο δείγμα Ευρωπαίων και ατόμων από όλους τους υπόλοιπους πληθυσμούς. Η πιθανότητα που έχουν οι Ευρωπαίοι να φέρουν το φυσικό G αλληλόμορφο έναντι του μεταλλαγμένου A 2,19 φορές μικρότερη από τον υπόλοιπο πληθυσμό. Οπότε υπάρχει σημαντική διαφορά στην κατανομή των δύο αλληλόμορφων ανάμεσα στους πληθυσμούς της Ευρώπης και του υπόλοιπου κόσμου ($p=6OR=0,37$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,32 μέχρι 0,43) (Πίνακας 3.70).

Rs384662	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
G (n=3130)	435 (117,9%)	2695 (147,2%)	0,37	0,32-0,43	<<0,05
A (n=1878)	571 (82,1%)	1307 (52,8%)			

Πίνακας 3.70 : Σύγκριση της κατανομής του αλληλόμορφου G και A ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

3.2.1.2 Ο πολυμορφισμός rs102275

Η σύγκριση των γονότυπων των Ευρωπαίων ανδρών και γυναικών δεν αποκάλυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή των γονότυπων μεταξύ των δύο φύλων. Κατά συνέπεια, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες έχουν την ίδια πιθανότητα να φέρουν τον ομόζυγο φυσικό γονότυπο T/T, σε σύγκριση με τους γονότυπους T/C και C/C ($p=0,62$, $OR=1,04$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,77 έως 1,56). Το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό και δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην κατανομή των γονότυπων μεταξύ των δύο φύλων. (Πίνακας 3.71)

Rs102275	ΓΥΝΑΙΚΕΣ n=262	ΑΝΔΡΕΣ n=241	OR()	95% CI	P
T/T (n=209)	112 (42,9%)	97 (40,2%)	1,09	0,77-1,56	0,62
T/C + C/C (n=192)	150(57,2%)	142(59%)			

Πίνακας 3.71: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου T/T, με τους γονότυπους T/C και C/C στα δύο φύλα

Η κατανομή του γονότυπου C/C έναντι των γονότυπων T/C και T/T συγκρίθηκε στη συνέχεια μεταξύ ανδρών και γυναικών στο ίδιο δείγμα Ευρωπαίων. Όπως φαίνεται στον πίνακα ..., το αποτέλεσμα βρέθηκε παρόμοιο με το προηγούμενο. Κατά συνέπεια, και τα δύο φύλα έχουν την ίδια πιθανότητα να εμφανίσουν τον μεταλλαγμένο γονότυπο A/A, σε σύγκριση με τους G/A και G/G ($p = 0,62$, $OR = 1,08$, με διάστημα εμπιστοσύνης που εκτείνεται από 0,84 έως 1,33).(Πίνακας 3.72)

Rs102275	ΓΥΝΑΙΚΕΣ n=262	ΑΝΔΡΕΣ n=241	OR()	95% CI	P
C/C (n=163)	41(15,6%)	34(13,3%)	1,06	0,84-1,33	0,62
T/C + T/T (n=340)	221(84%)	207(85,9%)			

Πίνακας 3.72 : Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου C/C, με τους γονότυπους C/T και T/T στα δύο φύλα

Αναφορικά με τη σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου T/C με τους γονότυπους T/T και C/C στο ίδιο δείγμα αντρών και γυναικών Ευρωπαίων, η ανάλυση δείχνει ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του φύλου και της κατανομής των γονοτύπων (G/A και A/A ,G/G) για την παραλλαγή rs384662.Επόμενως και σε αυτή τη σύγκριση φαίνεται πως δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ αντρών και γυναικών ($p=0,31$, $OR=0,92$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,59 έως 1,19). (Πίνακας 3.73)

Rs102275	ΓΥΝΑΙΚΕΣ n=262	ΑΝΔΡΕΣ n=241	OR()	95% CI	P
T/C (n=219)	109 (41,6%)	110(45,6%)	0,92	0,59-1,19	0,31
T/T + C/C (n=282)	153 (58,4%)	129(53,5%)			

Πίνακας 3.73: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου T/C, με τους γονότυπους T/T και C/C στα δύο φύλα

Συγκρίθηκε επίσης η κατανομή του αλληλόμορφου T έναντι του αλληλόμορφου C στο ίδιο δείγμα Ευρωπαίων ανδρών και γυναικών. Τα αποτελέσματα αυτής της σύγκρισης επιβεβαιώνουν εκείνα των δύο προηγούμενων πινάκων (Πίνακας ... και ...), υποδεικνύοντας ότι η πιθανότητα των γυναικών να φέρουν το φυσικό αλληλόμορφο T έναντι του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου C είναι σχεδόν ταυτόσημη και ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην κατανομή των δύο αλληλόμορφων μεταξύ των δύο φύλων ($p = 0,79$, $OR = 1,01$ και CI από 0,79 έως 1,32) (Πίνακας 3.74).

Rs102275	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
T (n=637)	333(52,3%)	304(47,7%)	1,01	0,79-1,32	0,79
C (n=369)	191(51,8%)	178(48,2%)			

Πίνακας 3.74 : Σύγκριση της κατανομής του αλληλόμορφου T και C στα δύο φύλα.

Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων από τη σύγκριση των Ευρωπαίων με τον παγκόσμιο πληθυσμό

Η ανάλυση αποκάλυψε μια σημαντική διαφορά στην κατανομή των γονότυπων Rs102275 μεταξύ των Ευρωπαίων και του παγκόσμιου πληθυσμού. Διαπιστώθηκε ότι οι Ευρωπαίοι είχαν σημαντικά συγκεκριμένα 1,76 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν τον γονότυπο T/T σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό. Η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική, όπως αντικατοπτρίζεται από την αναλογία πιθανοτήτων και το διάστημα εμπιστοσύνης.., ($p=0,00000005$, $OR=1,76$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 1,43 έως 2,15 (Πίνακας 3.75)).

Rs102275	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
T/T (n=789)	209(41,6%)	580(28,9%)	1,76	1,43-2,15	$5^{10^{-7}}$
T/C + C/C (n=1715)	292(58%)	1423(71,1%)			

Πίνακας 3.75: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου T/T, με τους γονοτύπους T/C και C/C ανάμεσα σε Ευρωπαίους και παγκόσμιο πληθυσμό.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου C/C έναντι T/C και T/T, ανάμεσα στα ίδια δείγματα. Η ανάλυση δείχνει μια αξιοσημείωτη διαφορά στον επιπολασμό των γονότυπων rs102275 μεταξύ των Ευρωπαίων και του παγκόσμιου πληθυσμού. Οι Ευρωπαίοι έχουν σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα του γονοτύπου C/C και υψηλότερη συχνότητα των γονοτύπων T/C και T/T συγκριτικά με τον παγκόσμιο πληθυσμό. Επομένως, υπάρχει διαφορά στην κατανομή των γονοτύπων, με τον ομόζυγο μεταλλαγμένο γονότυπο C/C να είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστεί σε Ευρωπαίους ($p=3*10^{-15}$, $OR=0,33$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,25 έως 0,43). (Πίνακας 3.76)

Rs102275	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
C/C (n=714)	73(14,5%)	681 (34,03%)	0,33	0,25-0,43	3*10 ⁻¹⁵
T/C + T/T (n=1750)	428(85%)	1322(66,7%)			

Πίνακας 3.76 : Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου C/C, με τους γονότυπους T/C και T/T ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό.

Αναφορικά με τη σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου T/C, με τους γονότυπους T/T και C/C στο ίδιο δείγμα από Ευρωπαίους και από άτομα του παγκόσμιου πληθυσμού, παρατηρείται σημαντικά υψηλότερη συχνότητα του γονότυπου T/C στον ευρωπαϊκό πληθυσμό σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό. . Φαίνεται, λοιπόν, να υπάρχει αρκετά μεγάλη διαφορά στην κατανομή του γονοτύπου ανάμεσα στους Ευρωπαίους και τους υπόλοιπους πληθυσμούς του κόσμου ($p=0,06$ με $OR=1,32$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 1,08 έως 1,61) (Πίνακας 3.77).

Rs102275	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
T/C (n=961)	219(43,5%)	742(37,1%)	1,32	1,08-1,61	0,006
T/T + C/C (n=1543)	282 (56,7%)	1261(63,01%)			

Πίνακας 3.77 : Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου T/C, με τους γονότυπους και T/T και C/C ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό.

Πραγματοποιήθηκε, ακόμη, σύγκριση της κατανομής του αλληλόμορφου T έναντι του C στο ίδιο δείγμα Ευρωπαίων και ατόμων από όλους τους υπόλοιπους πληθυσμούς. Παρατηρείται σημαντικά υψηλότερη συχνότητα του αλληλόμορφου T στους Ευρωπαίους σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό, ενώ το αλληλόμορφο C είναι λιγότερο διαδεδομένο. Οπότε υπάρχει σημαντική διαφορά στην κατανομή των δύο αλληλόμορφων ανάμεσα στους πληθυσμούς της Ευρώπης και του υπόλοιπου κόσμου ($p=$, $OR=1,93$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI (1,67-2,23) (Πίνακας 3.78).

rs102275	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
T (n=2539)	637 (117,9%)	1902 (147,2%)	1,93	1,67-2,23	<<0,05
C (n=2469)	365 (82,1%)	2104 (52,8%)			

Πίνακας 3.78: Σύγκριση της κατανομής του αλληλόμορφου T και C ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό.

3.2.1.3 Ο πολυμορφισμός Rs2228671

Η σύγκριση των γονότυπων των Ευρωπαίων ανδρών και γυναικών δεν αποκάλυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή των γονότυπων μεταξύ των δύο φύλων. Κατά συνέπεια, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες έχουν την ίδια πιθανότητα να φέρουν τον ομόζυγο για την παραλλαγή γονότυπο T/T, σε σύγκριση με τους γονότυπους T/C και C/C ($p=0,18$, $OR=0,38$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,02 έως 2,03). Το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό και δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην κατανομή των γονότυπων μεταξύ των δύο φύλων.

(Πίνακας 3.79)

Rs2228671	ΓΥΝΑΙΚΕΣ n=263	ΑΝΔΡΕΣ n=240	OR()	95% CI	P
T/T (n=5)	1 (0,4%)	4 (1,7%)	0,38	0,02-2,03	0,18
T/C + C/C (n=498)	262(99,6%)	236(98,3%)			

Πίνακας 3.79: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου T/T, με τους γονότυπους T/C και C/C

Η κατανομή του γονότυπου C/C έναντι των γονότυπων T/C και T/T συγκρίθηκε στη συνέχεια μεταξύ ανδρών και γυναικών στο ίδιο δείγμα Ευρωπαίων. Όπως φαίνεται στον πίνακα 3.80, το αποτέλεσμα βρέθηκε παρόμοιο με το προηγούμενο. Κατά συνέπεια, και τα δύο φύλα έχουν την ίδια πιθανότητα να εμφανίσουν τον μεταλλαγμένο γονότυπο C/C, σε σύγκριση με τους T/C και T/T ($p = 0,79$, $OR = 1,06$, με διάστημα εμπιστοσύνης που εκτείνεται από 0,67 έως 1,67). (Πίνακας 3.80)

Rs2228671	ΓΥΝΑΙΚΕΣ n=263	ΑΝΔΡΕΣ n=240	OR()	95% CI	P
C/C (n=411)	216(82,1%)	195(81,25%)	1,06	0,67-1,67	0,79
T/C + T/T (n=92)	47(17,9%)	45(18,75%)			

Πίνακας 3.80 : Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου C/C με τους γονότυπους T/C και T/T στα δύο φύλα

Αναφορικά με τη σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου T/C με τους γονότυπους T/T και C/C στο ίδιο δείγμα αντρών και γυναικών Ευρωπαίων, η ανάλυση δείχνει ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του φύλου και της κατανομής των γονοτύπων (G/A και A/A ,G/G) για την παραλλαγή rs384662.Επόμενως και σε αυτή τη σύγκριση φαίνεται πως δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ αντρών και γυναικών ($p=0,87$, $OR=1,02$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,65 έως 1,65) (Πίνακας 3.81)

Rs2228671	ΓΥΝΑΙΚΕΣ n=263	ΑΝΔΡΕΣ n=240	OR()	95% CI	P
T/C (n=87)	46 (17,5%)	41(17,1%)	1,02	0,65-1,65	0,87
T/T + C/C (n=418)	217 (75,7%)	201(82,3%)			

Πίνακας 3.81: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου T/C, με τους γονότυπους T/T και C/C στα δύο φύλα

Συγκρίθηκε επίσης η κατανομή του αλληλόμορφου T έναντι του αλληλόμορφου C στο ίδιο δείγμα Ευρωπαίων ανδρών και γυναικών. Τα αποτελέσματα αυτής της σύγκρισης επιβεβαιώνουν εκείνα των δύο προηγούμενων πινάκων (Πίνακας ... και ...), υποδεικνύοντας ότι η πιθανότητα των γυναικών να φέρουν το φυσικό αλληλόμορφο T έναντι του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου C είναι σχεδόν ταυτόσημη και ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην κατανομή των δύο αλληλόμορφων μεταξύ των δύο φύλων ($p=0,56$, $OR=0,88$ και $CI=0,58-1,34$) (Πίνακας 3.82).

Rs2228671	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
T (n=97)	48(49.5%)	49(50,5%)	0,88	0,58-1,34	0,56
C (n=909)	478(52,6%)	431 (47,4%)			

Πίνακας 3.82: Σύγκριση της κατανομής του αλληλόμορφου T και C στα δύο φύλα

Η ανάλυση δείχνει ότι ο γονότυπος T/T του Rs2228671 είναι πιο διαδεδομένος στους Ευρωπαίους (2%) από ό,τι στον παγκόσμιο πληθυσμό (0,6%), με αναλογία πιθανοτήτων (OR) 3,36. Το διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI: 0,90-9,05) υποδηλώνει ότι οι Ευρωπαίοι είναι πιθανότερο να φέρουν τον γονότυπο T/T, κάτι που επιβεβαιώνει η τιμή p-value 0,004 υποδηλώνει ότι η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας (Πίνακας 3.83).

Rs2228671	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
T/T (n=1085)	10(2%)	12(0,6%)	3,36	1,44-7,83	0,004
T/C + C/C (n=1419)	493(98%)	1989(99,4%)			

Πίνακας 3.83: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου T/T, με τους γονοτύπους T/C και C/C ανάμεσα στους Ευρωπαίους και τον υπόλοιπο παγκόσμιο πληθυσμό.

Η κατανομή του γονότυπου Rs2228671 διαφέρει σημαντικά μεταξύ των Ευρωπαίων και του παγκόσμιου πληθυσμού. Οι Ευρωπαίοι παρουσιάζουν χαμηλότερη συχνότητα του γονότυπου C/C(81,7%) και υψηλότερη συχνότητα των γονότυπων T/C και T/T.(18,3%) συγκριτικά με τον παγκόσμιο (90,95%) και (9,04%) αντίστοιχα (p=5*10, OR= 0,55 και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,34 έως 0,58)(Πίνακας 3.84)

Rs2228671	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
C/C (n=2231)	411(81,7%)	1820 (90.95%)	0,44	0,34-0,58	6*10 ⁻⁸
T/C + T/T (n=273)	92(18,3%)	181(9,04%)			

Πίνακας 3.84: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου C/C, με τους γονοτύπους T/C και T/T ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Αναφορικά με τη σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου T/C, με τους γονότυπους T/T και C/C στο ίδιο δείγμα από Ευρωπαίους και από άτομα του παγκόσμιου πληθυσμού παρατηρείται ότι ο γονότυπος T/C είναι πιο διαδεδομένος στους Ευρωπαίους (43,5%) από ό,τι στον παγκόσμιο πληθυσμό (37,1%), ενώ οι γονότυποι T/T και C/C είναι λιγότερο συχνόι στους Ευρωπαίους (56,7%) από ό,τι στον παγκόσμιο πληθυσμό (63,01%). Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν αυξημένη επικράτηση του ετερόζυγου γονότυπου T/C στους Ευρωπαίους, σε αντίθεση με τον παγκόσμιο πληθυσμό. ($p=0,06$ με $OR=4,01$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 2,99-5,36) (Πίνακας 3.85).

Rs2228671	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
T/C (n=261)	82(16,3%)	179(8.9%)	1,37	1,03-2,82	0,02
T/T + C/C (n=2055)	421 (83,7%)	1261(63,01%)			

Πίνακας 3.85: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου T/C, με τους γονότυπους και T/T και C/C ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό.

Πραγματοποιήθηκε, ακόμη, σύγκριση της κατανομής του αλληλόμορφου T έναντι του C στο ίδιο δείγμα Ευρωπαίων και ατόμων από όλους τους υπόλοιπους πληθυσμούς. Παρατηρείται σημαντικά υψηλότερη συχνότητα του αλληλόμορφου T στους Ευρωπαίους σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό, ενώ το αλληλόμορφο C είναι λιγότερο διαδεδομένο. Οπότε υπάρχει σημαντική διαφορά στην κατανομή των δύο αλληλόμορφων ανάμεσα στους πληθυσμούς της Ευρώπης και του υπόλοιπου κόσμου ($p=$, $OR=1,93$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI (1,67-2,23) (Πίνακας 3.86).

Rs2228671	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
T (n=285)	97 (117,9%)	188 (147,2%)	2,16	1,69-2,81	$2*10^{-8}$
C (n=4750)	909 (82,1%)	3841 (52,8%)			

Πίνακας 3.86 : Σύγκριση της κατανομής του αλληλόμορφου T και C ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

3.2.1.4 Ο πολυμορφισμός Rs646776

Ανάμεσα σε γυναίκες και άντρες Ευρωπαίους, ύστερα από σύγκριση της κατανομής του γονότυπου C/C έναντι των C/T και T/T, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, το οποίο δείχνει διαφορά στην κατανομή ανάμεσα στα δύο φύλα. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες φαίνεται να έχουν 2,4 φορές μικρότερη πιθανότητα να φέρουν τον ομόζυγο φυσικό γονότυπο σε σύγκριση με τους άντρες ($p=0,03$, $OR=0,41$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,18 έως 0,93) (Πίνακας 3.87).

Rs646776	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
C/C (n=28)	9 (3,4%)	19 (7,9%)	0,41	0,18 – 0,93	0,03
C/T + T/T (n=475)	254 (96,6%)	221 (92,0%)			

Πίνακας 3.87: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου C/C, με τους γονότυπους C/T και T/T στα δύο φύλα

Η κατανομή του ομόζυγου μεταλλαγμένου γονότυπου T/T έναντι του ετερόζυγου C/T και του φυσικού ομόζυγου C/C δεν φαίνεται να έχει σημαντική διαφορά σε επίπεδο φύλου, οπότε και οι άντρες και οι γυναίκες έχουν σχεδόν ίδια πιθανότητα να είναι ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο {με τις γυναίκες να έχουν μόλις 4% μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι ομόζυγες για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο, αντί ετερόζυγες και ομόζυγες για το φυσικό, σε σχέση με τους άντρες της Ευρώπης} ($p=0,8$, $OR=1,04$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,73 έως 1,5) (Πίνακας 3.88).

Rs646776	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
T/T (n=317)	167 (63,5%)	150 (62,5%)	1,04	0,73 – 1,5	0,82
C/T + C/C (n=186)	96 (36,5%)	90 (37,5%)			

Πίνακας 3.88: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου T/T, με τους γονότυπους C/T και C/C στα δύο φύλα

Ομοίως με παραπάνω, ετερόζυγος γονότυπος στις γυναίκες εμφανίζεται σχεδόν με ίδια πιθανότητα με τους άντρες, συγκριτικά με τους δύο ομόζυγους {κατά 18% περισσότερο, αντί των δύο ομόζυγων, σε σύγκριση με τους άντρες.} Θεωρείται, λοιπόν, ότι πάλι δεν υπάρχει διαφορά στην κατανομή {και εντοπίζεται στην ίδια σχεδόν συχνότητα στα δύο φύλλα} ($p=0,4$, $OR= 1,18$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,81 έως 1,72) (Πίνακας 3.89).

Rs646776	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
C/T (n=158)	87 (33,1%)	71 (29,6%)	1,18	0,81 – 1,72	0,4
C/C + T/T (n=345)	176 (67,0%)	169 (70,4%)			

Πίνακας 3.89: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου C/T, με τους γονότυπους C/C και T/T στα δύο φύλα

Πραγματοποιήθηκε, ακόμη, σύγκριση των αλληλόμορφων C και T στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κατανομή εν εξαρτάται από το φύλο {καθώς οι γυναίκες έχουν 18% μεγαλύτερη πιθανότητα} και οι πιθανότητες να φέρουν τη μετάλλαξη (το T αλληλόμορφο) είναι ίδιες ($p=0,3$, $OR=1,18$ CI και διάστημα εμπιστοσύνης 0,81 έως 1,72) (Πίνακας 3.90).

Rs646776	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
T (n=792)	421	371	1,18	0,87 – 1,59	0,3
C (n=214)	105	109			

Πίνακας 3.90: Σύγκριση της κατανομής των αλληλόμορφων T και C ανάμεσα σε Ευρωπαίους άντρες και γυναίκες

Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων από τη σύγκριση των Ευρωπαίων με τον παγκόσμιο πληθυσμό

Μετά από σύγκριση του δείγματος Ευρωπαϊκού και του παγκόσμιου πληθυσμού, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην κατανομή των γονοτύπων ανάμεσα στα δείγματα αυτά. Συγκεκριμένα, οι Ευρωπαίοι βρέθηκε να έχουν 1,56 φορές μικρότερη πιθανότητα να φέρουν τον ομόζυγο φυσικό γονότυπο C/C έναντι του ετερόζυγου C/T και του ομόζυγου μεταλλαγμένου T/T, σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό του κόσμου ($p=0,04$, $OR=0,64$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,43 έως 0,97) (Πίνακας 3.91).

Rs646776	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
C/C (n=196)	28 (5,6%)	168 (8,4%)	0,64	0,43 – 0,97	0,04
C/T + T/T (n=2308)	475 (94,4%)	1833 (91,6%)			

Πίνακας 3.91: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου C/C, με τους γονότυπους C/T και T/T ανάμεσα σε Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Ωστόσο, η κατανομή του ομόζυγου μεταλλαγμένου γονότυπου δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο δείγματα. ($p=0,14$, $OR=1,16$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,95 μέχρι 1,42) (Πίνακας 3.92).

Rs646776	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
T/T (n=1506)	317 (63,0%)	1189 (59,4%)	1,16	0,95 – 1,42	0,14
C/T + C/C (n=998)	186 (36,7%)	812 (40,6%)			

Πίνακας 3.92: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου T/T, με τους γονότυπους C/T και C/C ανάμεσα σε Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό.

Ομοίως με το παραπάνω αποτέλεσμα, ούτε η κατανομή του ετερόζυγου γονότυπου φαίνεται να διαφέρει μεταξύ Ευρωπαίων και του υπόλοιπου κόσμου, οπότε οι πιθανότητα να είναι ετερόζυγοι αντί ομόζυγοι είτε για το φυσικό είτε για το μεταλλαγμένο είναι ίδια σε όλους τους πληθυσμούς. Η πιθανότητα να έχουν οι πρώτοι τον ετερόζυγο γονότυπο έναντι των δύο ομόζυγων είναι 0,97 φορές μεγαλύτερη

συγκριτικά με την πιθανότητα που έχει το δείγμα από τον παγκόσμιο πληθυσμό ($p=0,73$, $OR=0,97$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,78 μέχρι 1,19) (Πίνακας 3.93).

Rs646776	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
C/T (n=802)	158 (31,4%)	644 (32%)	0,97	0,78 – 1,19	0,73
C/C + T/T (n=1702)	345 (68,6%)	1357 (67,8%)			

Πίνακας 3.93: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου C/T, με τους γονότυπους C/C και T/T ανάμεσα σε Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Η σύγκριση, τώρα, της κατανομής των αλληλόμορφων του συγκεκριμένου πολυμορφισμού έδωσε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, με τους Ευρωπαίους να έχουν 1,2 φορές μικρότερη πιθανότητα να είναι φορείς του φυσικού αλληλόμορφου C αντί του μεταλλαγμένου T, σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό του κόσμου ($p=0,03$, $OR=0,83$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,7 έως 0,98) (Πίνακας 3.94).

Rs646776	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
C (n=1194)	214	980	0,83	0,7 – 0,98	0,03
T (n=3814)	792	3022			

Πίνακας 3.94: Σύγκριση της κατανομής των αλληλόμορφων C και G ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

3.1.2.5 Ο πολυμορφισμός Rs693

Ανάμεσα σε γυναίκες και άντρες Ευρωπαίους, ύστερα από σύγκριση της κατανομής του γονότυπου G/G έναντι των G/A και A/A, ($p=0,69$, $OR=0,93$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,63-1,36) (Πίνακας 3.95).

Rs693	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
C/C (n=153)	78(30%)	75(31,25%)	0,93	0,63-1,36	0,69
C/T + T/T (n=350)	185(52,85%)	165(47,15%)			

Πίνακας 3.95: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου C/C, με τους γονότυπους C/T και T/T στα δύο φύλα

Η κατανομή του ομόζυγου μεταλλαγμένου γονότυπου A/A έναντι του ετερόζυγου G/A και του φυσικού ομόζυγου G/G δεν φαίνεται να έχει σημαντική διαφορά σε επίπεδο φύλου, οπότε και οι άντρες και οι γυναίκες έχουν σχεδόν ίδια πιθανότητα να είναι ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο {με τις γυναίκες να έχουν μόλις 4% μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι ομόζυγες για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο, αντί ετερόζυγες και ομόζυγες για το φυσικό, σε σχέση με τους άντρες της Ευρώπης} ($p=0,44$, $OR=1,19$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,76-1,86) (Πίνακας 3.96).

Rs693	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
T/T (n=95)	53(20,15%)	42(17,5%)	1,19	0,76-1,86	0,44
C/T+A/A (n=408)	210(79,85%)	198(82,5%)			

Πίνακας 3.96: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου T/T, με τους γονότυπους T/C και C/C στα δύο φύλα

Ομοίως με παραπάνω, ετερόζυγος γονότυπος στις γυναίκες εμφανίζεται σχεδόν με ίδια πιθανότητα με τους άντρες. Παρόμοια και οι ομόζυγοι γονότυποι εμφανίζονται με σχεδόν ίδια πιθανότητα στους άντρες και στις γυναίκες. Θεωρείται, λοιπόν, ότι πάλι δεν υπάρχει διαφορά στην κατανομή και εντοπίζεται στην ίδια σχεδόν συχνότητα στα δύο φύλα ($p=0,81$, $OR= 0,96$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,68-1,36) (Πίνακας 3.97).

Rs693	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
C/T (n=255)	132(50%)	123(51,25%)	0,96	0,68-1,36	0,81
C/C+T/T (n=248)	131(50%)	117(48,75%)			

Πίνακας 3.97: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου C/T, με τους γονότυπους C/C και T/T στα δύο φύλα

Πραγματοποιήθηκε, ακόμη, σύγκριση των αλληλόμορφων C και T στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κατανομή δεν εξαρτάται από το φύλο καθώς οι γυναίκες έχουν σχεδόν ίσες πιθανότητες να φέρουν τη μετάλλαξη (το T αλληλόμορφο) .Παρόμοια εικόνα εμφανίζει και το C αλληλόμορφο. (p=0,49, OR=0,92, CI και διάστημα εμπιστοσύνης 0,72-1,18) (Πίνακας 3.98)

Rs693	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
C (n=561)	288	273	0,92	0,72-1,18	0,49
T (n=445)	238	207			

Πίνακας 3.98: Σύγκριση της κατανομής των αλληλόμορφων G και A ανάμεσα σε Ευρωπαίους άντρες και γυναίκες

Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων από τη σύγκριση των Ευρωπαίων με τον παγκόσμιο πληθυσμό

Η ανάλυση της κατανομής των γονότυπων C/C, C/T και T/T του πολυμορφισμού rs693 μεταξύ των Ευρωπαίων και του παγκόσμιου πληθυσμού αποκαλύπτει σημαντικές διαφορές. Συγκεκριμένα, ο γονότυπος C/C είναι σημαντικά λιγότερο συχνός στους Ευρωπαίους (30,4%) σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό (64,4%), ενώ υπάρχει αυξημένη συχνότητα των γονότυπων C/T και T/T στους Ευρωπαίους (69,6%) σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό (30,6%). (p=, OR=0,21 και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,17-0,26) (Πίνακας 3.99).

Rs693	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
C/C (n=1442)	153(30,4%)	1289(64,4%)	0,21	0,17-0,26	<<0,05
C/T+C/C (n=962)	350(69,6%)	612(30,6%)			

Πίνακας 3.99: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου C/C, με τους γονότυπους C/T και T/T ανάμεσα σε Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Ο γονότυπος T/T είναι σημαντικά πιο διαδεδομένος στους Ευρωπαίους (19%) από ό,τι στον παγκόσμιο πληθυσμό (5%), ενώ οι γονότυποι C/T και C/C είναι λιγότερο συχνόι από ό,τι στον παγκόσμιο πληθυσμό, με αντίστοιχα ποσοστά 67,4% και 91,3% (p=0,0002, OR=1,72 και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 1,28-2,29) (Πίνακας 3.100).

Rs693	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
T/T (n=1506)	95(19%)	100(5%)	6,04	4,46-8,18	<<0,05
C/T+C/C (n=998)	339(67,4%)	1827(91,3%)			

Πίνακας 3.100: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου T/T, με τους γονότυπους C/T και C/C ανάμεσα σε Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Η στατιστική ανάλυση της κατανομής των γονότυπων του πολυμορφισμού rs693 αποκαλύπτει σημαντικές διαφορές μεταξύ του ευρωπαϊκού και του παγκόσμιου

πληθυσμού. Συγκεκριμένα, ο γονότυπος C/T είναι σημαντικά συχνότερος στους Ευρωπαίους (67,4%) σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό (26,9%), ενώ η συχνότητα των γονότυπων C/C και T/T είναι μειωμένη στους Ευρωπαίους (49,3%) σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό (72,3%). ($p=0,001$, OR=3,68 και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 3,04-4,45) (Πίνακας 3.101).

Rs693	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
T/C (n=877)	339(67,4%)	538(26,9%)	3,68	3,04-4,45	<<0,05
C/C + T/T (n=1695)	248(49,3%)	1447(72,3%)			

Πίνακας 3.101: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου C/T, με τους γονότυπους C/C και T/T ανάμεσα σε Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Η σύγκριση, τώρα, της κατανομής των αλληλόμορφων του συγκεκριμένου πολυμορφισμού έδωσε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, Η πιθανότητα που έχουν οι Ευρωπαίοι να φέρουν το φυσικό C αλληλόμορφο είναι μειωμένη κατά 60% ενώ έχουν και μειωμένη πιθανότητα κατά 30% περίπου να φέρουν το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο T συγκριτικά με τον υπόλοιπο παγκόσμιο πληθυσμό ($p=0,03$, OR=0,83 και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,7 έως 0,98) (Πίνακας 3.102).

Rs693	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
C (n=3751)	561(15%)	3190(85%)	0,32	0,28-0,37	<<0,05
T (n=1257)	445(35,4%)	812(64,6%)			

Πίνακας 3.102: Σύγκριση της κατανομής των αλληλόμορφων C και T ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

3.2.1.6 Ο πολυμορφισμός rs17321515

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση ανάμεσα σε δείγμα γυναικών και αντρών από την Ευρώπη και βρέθηκε πως η κατανομή του φυσικού γονότυπου A/A έναντι των A/G και G/G δεν παρουσιάζει σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες έχουν 1,17 φορές μικρότερη πιθανότητα να είναι ομόζυγες για το φυσικό A αλληλόμορφο, αντί ετερόζυγες ή ομόζυγες για το μεταλλαγμένο G, σε σχέση με τους άντρες ($p=0,39$, $OR=0,85$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,58 έως 1,24) (Πίνακας 3.103).

rs17321515	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
A/A (n=146)	72 (27,4%)	74 (31%)	0,85	0,58 – 1,24	0,39
A/G + G/G (n=357)	191 (72,6%)	166 (69%)			

Πίνακας 3.103 : Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου A/A, με τους γονότυπους A/G και G/G στα δύο φύλα

Το ίδιο συμβαίνει και με την κατανομή του ομόζυγου γονότυπου για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο G, οπότε τα δύο φύλα έχουν ίδιες πιθανότητες να έχουν γονότυπο G/G έναντι των A/G και G/G. {δηλαδή δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά, με τις γυναίκες να έχουν 35% μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν γονότυπο G/G έναντι των A/G και G/G, σε σύγκριση με τους άντρες} ($p=0,18$, $OR=1,35$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,87 μέχρι 2,08) (Πίνακας 3.104).

rs17321515	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
G/G (n=105)	61 (23,2%)	44 (18,3%)	1,35	0,87 – 2,08	0,18
A/G + A/A (n=398)	202 (76,8%)	196 (81,7%)			

Πίνακας 3.104: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου G/G, με τους γονότυπους A/G και A/A στα δύο φύλα

Η σύγκριση, του ετερόζυγου γονότυπου σε άντρες και γυναίκες πάλι δεν έδειξε σημαντικές διαφορές, οπότε η πιθανότητα για τον γονότυπο A/G έναντι των A/A και G/G είναι ίδια και στα δύο φύλα. {ανάμεσα με τις γυναίκες να έχουν 0,95 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι ετερόζυγες αντί ομόζυγες είτε για το φυσικό είτε για

το μεταλλαγμένο, σε σχέση με τους άντρες της Ευρώπης} ($p=0,75$, $OR=0,95$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,67 έως 1,34) (Πίνακας 3.105).

rs17321515	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
A/G (n=252)	130 (49,4%)	122 (50,8%)	0,95	0,67 – 1,34	0,75
A/A + G/G (n=251)	133 (50,6%)	118 (49,2%)			

Πίνακας 3.105: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου A/G, με τους γονότυπους A/A και G/G στα δύο φύλα

Όσον αφορά την κατανομή των αλληλόμορφων, το αποτέλεσμα της συγκεκριμένης σύγκρισης επιβεβαιώνει τα παραπάνω αποτελέσματα, καθώς ούτε εδώ παρατηρείται σημαντική διαφορά ως προς την κατανομή του φυσικού και του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου. {Οι γυναίκες, όπως φαίνεται, έχουν 1,17 φορές μικρότερη πιθανότητα να φέρουν το A αλληλόμορφο έναντι του G, σε σχέση με τους άντρες} ($p=0,18$, $OR=0,85$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,66 έως 1,08) (Πίνακας 3.106).

rs17321515	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
A (n=544)	274	270	0,85	0,66 – 1,08	0,18
G (n=462)	252	210			

Πίνακας 3.106: Σύγκριση της κατανομής του αλληλόμορφου G και C στα δύο φύλα.

Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων από τη σύγκριση των Ευρωπαίων με τον παγκόσμιο πληθυσμό

Επιπλέον, σε παγκόσμιο επίπεδο, έγινε σύγκριση των Ευρωπαίων με τον υπόλοιπο πληθυσμό της γης. Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στην κατανομή του ομόζυγου φυσικού γονότυπου A/A, έναντι των A/G και G/G. {Οι Ευρωπαίοι έχουν κατά 14% περισσότερη πιθανότητα να έχουν γονότυπο A/A, αντί A/G και G/G, ποσοστό που δεν προκαλεί αξιοσημείωτη διαφορά στην κατανομή του φυσικού ομόζυγου γονότυπου ανάμεσα στα δείγματα} ($p=0,23$, $OR=1,14$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,92 μέχρι 1,42) (Πίνακας 3.107).

Rs17321515	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
A/A (n=674)	146 (29%)	528 (26,4%)	1,14	0,92 – 1,42	0,23
A/G + G/G (n=2001)	357 (71%)	1473 (71,1%)			

Πίνακας 3.107: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου A/A, με τους γονότυπους A/G και G/G ανάμεσα σε Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Η σύγκριση της κατανομής του ομόζυγου για το μεταλλαγμένο γονότυπο δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, {καθώς οι Ευρωπαίοι έχουν μόνο 1,16 φορές μικρότερη πιθανότητα να φέρουν τον μεταλλαγμένο γονότυπο και όχι τον ετερόζυγο ή τον φυσικό, σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό παγκοσμίως.} Συνεπώς, δεν παρατηρείται διαφορά στην κατανομή ούτε αυτού του γονότυπου στα ίδια δείγματα ($p=0,23$, $OR=0,86$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,68 μέχρι 1,1) (Πίνακας 3.108).

Rs17321515	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
G/G (n=573)	105	468	0,86	0,68 – 1,1	0,23
A/G + A/A (n=1931)	398	1533			

Πίνακας 3.108 : Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου G/G, με τους γονότυπους A/G και A/A ανάμεσα σε Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Όσον αφορά το πως κατανέμεται ο ετερόζυγος γονότυπος A/G, η σύγκριση του δείγματος των Ευρωπαίων και του υπόλοιπου πληθυσμού έδειξε πως {οι Ευρωπαίοι έχουν περίπου 1 φορά μικρότερη πιθανότητα να είναι ετερόζυγοι από ομόζυγοι για τα δύο αλληλόμορφα, σε σχέση με τον παγκόσμιο πληθυσμό. Συνεπώς,} η διαφορά είναι ασήμαντη και θεωρείται ότι έχουν ίσες πιθανότητες τόσο οι Ευρωπαίοι, όσο και ο υπόλοιπος κόσμος ($p=0,95$, $OR=0,99$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,82 έως 1,21) (Πίνακας 3.109).

Rs17321515	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
A/G (n=1257)	252	1005	0,99	0,82 – 1,21	0,95
A/A + G/G (n=1247)	251	996			

Πίνακας 3.109: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου A/G, με τους γονότυπους A/A και G/G ανάμεσα σε Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Τα παραπάνω αποτελέσματα βρίσκουν σύμφωνα τα αποτελέσματα της μελέτης της κατανομής των αλληλόμορφων στα δείγματα. Έτσι, πάλι δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά {με τους Ευρωπαίους να έχουν 11% μεγαλύτερη πιθανότητα να φέρουν το φυσικό αλληλόμορφο A αντί το μεταλλαγμένο G} και η πιθανότητα να είναι φορείς του φυσικού αντί του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου είναι ίδια τόσο σε Ευρωπαίους όσο και στον υπόλοιπο πληθυσμό της γης ($p=0,14$, $OR=1,11$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,97 έως 1,27) (Πίνακας 3.110).

Rs17321515	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
A (n=2605)	544	2061	1,11	0,97 – 1,27	0,14
G (n=2403)	462	1941			

Πίνακας 3.110 Σύγκριση της κατανομής των αλληλόμορφων A και G ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

3.2.1.7 Ο πολυμορφισμός RS4420638

Η κατανομή του γονότυπου μεταξύ γυναικών και ανδρών έδειξε ότι το 61,6% των γυναικών και το 67% των ανδρών είχαν τον γονότυπο A/A, ενώ το 38,4% των γυναικών και το 32,3% των ανδρών είχαν είτε τον γονότυπο G/A είτε τον γονότυπο G/G. Οι γυναίκες έχουν 1,27 λιγότερες πιθανότητες να έχουν τον γονότυπο A/A σε σχέση με τους άνδρες. Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική, όπως αναφέρεται από τις τιμές ($p=0,79$, $OR=0,79$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,55-1,14) (Πίνακας 3.111).

Rs4420638	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
A/A (n=323)	162(61,6%)	161(67%)	0,79	0,55-1,14	0,2
G/A+G/G (n=180)	101(38,4%)	79 (32,3%)			

Πίνακας 3.111: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου G/G, με τους γονότυπους G/A και A/A στα δύο φύλα.

Ανάμεσα σε γυναίκες και άντρες Ευρωπαίους, ύστερα από σύγκριση της κατανομής του γονότυπου G/G έναντι των G/A και A/A, δεν έδειξε διαφορά στην κατανομή ανάμεσα σε γυναίκες και άντρες Ευρωπαίους, αφού η διαφορά κυμαίνεται στα 3-4% ($p=0,11$, $OR=0,54$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 0,25-1,16) (Πίνακας 3.112).

Rs4420638	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
G/G (n=29)	11(3,8%)	8(7,5%)	0,54	0,25-1,16	0,11
G/A + A/A (n=474)	252(95,8%)	222(92,5%)			

Πίνακας 3.112: Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου A/A, με τους γονότυπους G/A και G/G στα δύο φύλα

Η μελέτη έδειξε ότι το 34,2% των γυναικών και το 25,4% των ανδρών εμφάνισαν τον γονότυπο G/A. Αυτό υποδηλώνει ότι οι γυναίκες έχουν 1,21 περισσότερες πιθανότητες να έχουν τον γονότυπο G/A σε σύγκριση με τους άνδρες. Οι άνδρες έχουν υψηλότερη πιθανότητα κατά 9% να έχουν τους γονότυπους G/G και A/A από ότι οι γυναίκες ($p=0,03$, $OR= 1,53$ και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 1,04-2,25) (Πίνακας 3.113).

Rs4420638	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
G/A (n=151)	90(34,2%)	71(29,5%)	1,24	0,85-1.8	0,7
G/G+A/A (n=352)	173(65,8%)	169(70,5 %)			

Πίνακας 3.113: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου G/A, με τους γονότυπους G/G και A/A στα δύο φύλα

Πραγματοποιήθηκε, ακόμη, σύγκριση των αλληλόμορφων G και A στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες έχουν 1,03 φορές μικρότερη πιθανότητα να φέρουν το φυσιολογικό αλληλόμορφο συγκριτικά με τους άντρες . (p=0,49, OR=0,92, CI και διάστημα εμπιστοσύνης 0,72-1,18) (Πίνακας 3.114).

Rs4420638	Γυναίκες n=263	Άντρες n=240	OR	95% CI	P
G (n=112)	97	199	1,03	0,78-1,35	0,84
A (n=414)	383	808			

Πίνακας 3.114: Σύγκριση της κατανομής των αλληλόμορφων G και A ανάμεσα σε Ευρωπαίους άντρες και γυναίκες

Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων από τη σύγκριση των Ευρωπαίων με τον παγκόσμιο πληθυσμό

Ο γονότυπος A/A είναι λιγότερο κατά 10% διαδεδομένος στους Ευρωπαίους (64,2%) από ό,τι στον παγκόσμιο πληθυσμό (74,5%), ενώ οι γονότυποι G/A και G/G είναι σημαντικά λιγότερο διαδεδομένοι από ό,τι στον παγκόσμιο πληθυσμό, με αντίστοιχα ποσοστά 35,8% και 91,3% ($p=5*10^{-14}$, OR=2,2 και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 1,81-2,67) (Πίνακας 3.115).

Rs4420638	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
G/G (n=1442)	29(5,80%)	47 (2,35%)	1,85	1,11-2,11	0,01
G/A+A/A (n=962)	484 (96,22%)	1954 (97,65%)			

Πίνακας 3.115: Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου G/G, με τους γονότυπους G/A και A/A ανάμεσα σε Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Η ανάλυση της κατανομής των γονότυπων G/G, G/A και A/A του πολυμορφισμού rs4420638 μεταξύ των Ευρωπαίων και του παγκόσμιου πληθυσμού αποκαλύπτει σημαντικές διαφορές. Συγκεκριμένα, ο γονότυπος G/G είναι ελάχιστα πιο συχνός στους Ευρωπαίους (5,8%) σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό (2,35%), ενώ στους γονοτύπους G/A και A/A το ποσοστό διαφοράς είναι <1% οπότε δεν υπάρχει κάποια σημαντική διαφορά ανάμεσα στον ευρωπαϊκό και τον παγκόσμιο πληθυσμό. ($p=0,01$, OR=1,85 και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 1,11-2,11) (Πίνακας 3.116).

Rs4420638	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
A/A (n=1506)	323(64,2%)	1491(74,5%)	2,2	1,81-2,67	$5*10^{-14}$
G/A+G/G (n=998)	180(35,8%)	1827(91,3%)			

Πίνακας 3.116 : Σύγκριση της κατανομής του γονοτύπου A/A, με τους γονότυπους G/A και G/G ανάμεσα σε Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Η στατιστική ανάλυση της κατανομής των γονότυπων του πολυμορφισμού rs4420638 αποκαλύπτει στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του ευρωπαϊκού και του

παγκόσμιου πληθυσμού. Συγκεκριμένα, ο γονότυπος G/A είναι 1,42 φορές πιο συχνός σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό ενώ η συχνότητα των γονότυπων G/G και A/A είναι λίγο μειωμένη στους Ευρωπαίους (68%) σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό (76,9%). ($p=0,00004$, OR=1,56 και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 1,26-1,94) (Πίνακας 3.117).

Rs4420638	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
G/A (n=624)	161(32%)	463(23,1%)	1,56	1,26-1,94	0,00004
G/G + A/A (n=1880)	342 (68%)	1538(76,9%)			

Πίνακας 3.117 : Σύγκριση της κατανομής του γονότυπου G/A, με τους γονότυπους G/G και A/A ανάμεσα σε Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

Η σύγκριση, τώρα, της κατανομής των αλληλόμορφων του συγκεκριμένου πολυμορφισμού έδωσε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, με τους Ευρωπαίους να έχουν 1,39 φορές μικρότερη πιθανότητα να είναι φορείς του φυσικού αλληλόμορφου G αντί του μεταλλαγμένου A, σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό του κόσμου ($p=0,03$, OR=1,53 και διάστημα εμπιστοσύνης CI από 1,28-1,82) (Πίνακας 3.118).

Rs4420638	Ευρωπαίοι (n=503)	Παγκόσμιος πληθυσμός (n=2001)	OR	95% CI	P
G (n=756)	199(15%)	557(85%)	1,53	1,28-1,82	0,000003
A (n=4252)	807(35,4%)	3445(64,6%)			

Πίνακας 3.118: Σύγκριση της κατανομής των αλληλόμορφων G και A ανάμεσα στους Ευρωπαίους και στον παγκόσμιο πληθυσμό

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Rs384662

Ο πολυμορφισμός rs384662 στο γονίδιο HMGCR διερευνήθηκε αρχικά στον ευρωπαϊκό πληθυσμό, με συγκρίσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών. Αρχικά, συγκρίθηκε η κατανομή του προστατευτικού γονότυπου G/G με τον G/A και τον A/A, οι οποίοι οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα LDL. Παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες προστατεύονται εξίσου από την αύξηση των επιπέδων της LDL με τους άνδρες, καθώς δεν έχουν στατιστικά σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να φέρουν το ομόζυγο για το προστατευτικό αλληλόμορφο G. Ομοίως, η κατανομή του ομόζυγου γονότυπου για τον μεταλλαγμένο γονότυπο A/A έναντι των G/A και G/G, καθώς και η κατανομή του ετερόζυγου γονότυπου G/A έναντι των A/A και G/G, δεν παρουσιάζει αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των δύο φύλων. Κατά συνέπεια, άνδρες και γυναίκες διατρέχουν εξίσου κίνδυνο από μια πιθανή αύξηση των επιπέδων της LDL.

Σε δεύτερο στάδιο, έγινε σύγκριση μεταξύ του ευρωπαϊκού πληθυσμού και του υπόλοιπου παγκόσμιου πληθυσμού. Τα αποτελέσματα σχετικά με την κατανομή των ομοζυγωτών για το προστατευτικό αλληλόμορφο G έδειξαν ότι οι Ευρωπαίοι έχουν 1,53 φορές μικρότερες πιθανότητες να έχουν αυτόν τον γονότυπο σε σύγκριση με τους G/A και A/A σε σύγκριση με τον υπόλοιπο κόσμο. Παράλληλα φέρουν 9,62 και 10,81 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν τους γονότυπους A/A και G/A αντίστοιχα.

Συνολικά οι Ευρωπαίοι έχουν λιγότερες πιθανότητες να έχουν τον προστατευτικό γονότυπο και περισσότερες πιθανότητες να φέρουν τους γονότυπους A/A και G/A σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό του πλανήτη. Συνεπώς θεωρητικά, τα άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής έχουν μειωμένη προστασία και αυξημένο κίνδυνο από την αύξηση της LDL που προκύπτει από το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο A.

4.2 Rs102275

Η κατανομή των γονότυπων του rs102275 μεταξύ γυναικών και ανδρών διερευνήθηκε στην παρούσα μελέτη για τον προσδιορισμό πιθανών διαφορών μεταξύ των δύο φύλων. Η πιθανότητα οι γυναίκες να φέρουν το ομόζυγο για τον φυσιολογικό γονότυπο έναντι των άλλων δύο είναι 1,09 φορές μεγαλύτερη από ό,τι οι άνδρες. Το αποτέλεσμα αυτό καταδεικνύει ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά

στην κατανομή των γονότυπων και των αλληλόμορφων μεταξύ γυναικών και ανδρών. Από την άλλη, η πιθανότητα να φέρουν το μεταλλαγμένο T σε ομοζυγία, αντί το φυσικό σε ομοζυγία ή ετεροζυγία, είναι μεγαλύτερη κατά 1,13 φορές για τις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες. Ωστόσο και σε αυτή την περίπτωση δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών. Ομοίως, στην κατανομή του ετερόζυγου C/T γονότυπου έναντι των T/T και C/C δεν παρουσιάζονται αξιοσημείωτες διαφορές στα δύο φύλα. Κατά συνέπεια, τα επίπεδα λιπιδίων, τα οποία επηρεάζονται από τον πολυμορφισμό rs102275, καθορίζονται με τον ίδιο τρόπο σε άνδρες και γυναίκες και δεν υπάρχουν διακριτές διαφορές .

Από την άλλη, σε παγκόσμιο επίπεδο παρατηρούνται αξιοσημείωτα αποτελέσματα. Η σύγκριση μεταξύ των Ευρωπαίων και όλων των υπόλοιπων πληθυσμών του πλανήτη έδειξε ότι οι Ευρωπαίοι έχουν 1,76 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να φέρουν τον ομόζυγο για το προστατευτικό αλληλόμορφο T συγκριτικά με τον υπόλοιπο παγκόσμιο πληθυσμό. Ενώ παράλληλα έχουν 3,02 φορές μικρότερη πιθανότητα να φέρουν τον ομόζυγο για το μεταλλαγμένο γονότυπο. Για τον ετερόζυγο γονότυπο οι ευρωπαίοι έχουν περίπου 6% περισσότερες πιθανότητες να φέρουν αυτόν έναντι των δύο ομόζυγων. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν μια σημαντική διαφορά στην προστασία από την αύξηση των (LDL-C) μεταξύ των ευρωπαϊκών πληθυσμών και άλλων παγκόσμιων πληθυσμών. Τα δεδομένα δείχνουν ότι οι Ευρωπαίοι παρουσιάζουν ευνοϊκότερο λιπιδαιμικό προφίλ, με χαμηλότερα μέσα επίπεδα LDL-C επομένως είναι πιο προστατευμένοι από μια αύξηση των επιπέδων LDL στο αίμα.

4.3 RS2228671

Σε σχέση με αυτόν τον πολυμορφισμό και τις αρχικές συγκρίσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών Ευρωπαίων, η κατανομή του ομοζυγωτικού για το φυσιολογικό γονότυπο C/C έναντι των γονότυπων T/C και T/T, έδειξε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. Κατά συνέπεια, οι γυναίκες δεν είναι πιθανότερο να φέρουν τον ομόζυγο για το φυσικό αλληλόμορφο γονότυπο από ό,τι οι άνδρες. Επομένως, και τα δύο φύλα προστατεύονται εξίσου από την αύξηση των επιπέδων των LDL. Ομοίως η σύγκριση της κατανομής του γονότυπου T/T έναντι των C/T και C/C, που οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα, LDL καθώς και η κατανομή του ετερόζυγου γονότυπου T/C έναντι των γονότυπων T/T και C/C, δεν παρουσιάζουν αξιοσημείωτες

διαφορές μεταξύ των δύο φύλων. Κατά συνέπεια, άνδρες και γυναίκες διατρέχουν εξίσου κίνδυνο από την αύξηση των επιπέδων LDL.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η ανάλυση δείχνει ότι στη σύγκριση του ομόζυγου για το φυσιολογικό C/C με τους γονότυπους T/C και T/T στις δύο πληθυσμιακές ομάδες, η ανάλυση έδειξε ότι οι Ευρωπαίοι έχουν 1,83 φορές λιγότερες πιθανότητες να φέρουν τον γονότυπο C/C από ό,τι ο υπόλοιπος παγκόσμιος πληθυσμός. Ο ομόζυγος για την παραλλαγή T/T έχει 2,29 φορές μικρότερη συχνότητα εμφάνισης στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Στη σύγκριση μεταξύ ετερόζυγου T/C και T/T και C/C, οι Ευρωπαίοι παρουσίασαν 1,26 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να φέρουν τον ετερόζυγο γονότυπο σε σύγκριση με τον υπόλοιπο παγκόσμιο πληθυσμό. Οι Ευρωπαίοι είναι λιγότερο πιθανό να φέρουν τον γονότυπο C/C, γεγονός που περιορίζει την προστατευτική του δράση- ο γονότυπος T/T είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί, ο οποίος είναι λιγότερο ευνοϊκός για το λιπιδαιμικό προφίλ ενός ατόμου- ο γονότυπος C/T εμφανίζεται σε χαμηλότερο ποσοστό από τον T/T, αλλά σε υψηλότερο ποσοστό από τον T/T.

4.4 RS646776

Σύμφωνα με μια μελέτη σε Ευρωπαϊκές γυναίκες και άνδρες, η οποία εξέτασε τον πολυμορφισμό rs646776, οι γυναίκες έχουν λιγότερη πιθανότητα να έχουν το ομοζυγωτικό φυσικό αλληλόμορφο από τους άνδρες, υποδεικνύοντας έτσι μια διαφορά φύλου στην κατανομή του γονότυπου. Οι γυναίκες, λοιπόν, είναι περισσότερο προστατευμένες από μια πιθανή αύξηση των επιπέδων LDL. Επιπλέον, ο πολυμορφισμός επηρεάζει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, με την παραλλαγή να οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία η παρουσία του αλληλόμορφου T αυξάνει τα τριγλυκερίδια σε ένα ενδιάμεσο επίπεδο σε σύγκριση με τους ομόζυγους γονοτύπους για το φυσικό και το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Συνολικά, οι γυναίκες είναι περισσότερο προστατευμένες από μια αύξηση επιπέδων LDL και ταυτόχρονα έχουν αυξημένο κίνδυνο λόγω ανεβασμένων επιπέδων τριγλυκεριδίων.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, παρατηρείται διαφορά στην κατανομή του γονότυπου C/C σε Ευρωπαίους και στον υπόλοιπο κόσμο, με τους πρώτους να έχουν 1,56 φορές μικρότερη πιθανότητα να είναι ομόζυγοι για το φυσικό αλληλόμορφο, C. Η κατανομή του ετερόζυγου και του ομόζυγου για το μεταλλαγμένο γονότυπου δεν φαίνεται να παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δείγματα. Οι Ευρωπαίοι κινδυνεύουν περισσότερο στο να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Αντίθετα, η παραλλαγή σχετίζεται με μείωση των επιπέδων της LDL,

προσδίδοντας έτσι προστατευτικό αποτέλεσμα έναντι της αύξησης των επιπέδων της LDL. Συνολικά, η παραλλαγή rs646776 στο γονίδιο SORT1 θεωρείται ένας από τους πιο διαδεδομένους και ισχυρούς πολυμορφισμού χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C). Η συσχέτιση αυτή παραμένει εμφανής ακόμη και μετά από θεραπεία μείωσης των λιπιδίων. Επομένως υπερισχύει η προστατευτική επίδραση στα επίπεδα LDL έναντι της επίδρασης στα επίπεδα τριγλυκεριδίων που αυξάνονται.

4.5 RS693

Η σύγκριση μεταξύ γυναικών και ανδρών Ευρωπαίων αποκάλυψε ότι η κατανομή των γονότυπων δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων. Αυτό δείχνει ότι τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες έχουν παρόμοιες πιθανότητες να φέρουν έναν συγκεκριμένο γονότυπο σε σύγκριση με τους άλλους.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι Ευρωπαίοι παρουσίασαν 4,82 φορές μικρότερη πιθανότητα για τον ομόζυγο προστατευτικό γονότυπο C/C σε σύγκριση με τον παγκόσμιο πληθυσμό. Αντίθετα, οι Ευρωπαίοι έχουν 6,04 και 3,68 φορές περισσότερες πιθανότητες να φέρουν το ομόζυγο για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο και το ετερόζυγο, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τον υπόλοιπο παγκόσμιο πληθυσμό. Ο πολυμορφισμός επηρεάζει και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα. Τα δεδομένα δείχνουν ότι οι Ευρωπαίοι είναι λιγότερο προστατευμένοι από την αύξηση των επιπέδων της LDL και τριγλυκεριδίων λόγω της αυξημένης πιθανότητας να φέρουν το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο T κάτι που αυξάνει τις πιθανότητες για εμφάνιση υπερχοληστερολαιμίας και στεφανιαίας νόσου.

4.6RS17321515

Αυτός ο πολυμορφισμός σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα LDL στο αίμα. Μια σύγκριση μεταξύ γυναικών και ανδρών στον ευρωπαϊκό πληθυσμό δεν αποκάλυψε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην κατανομή των γονότυπων, γεγονός που υποδεικνύει ότι γυναίκες και άνδρες είναι εξίσου πιθανό να φέρουν τους γονότυπους που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα LDL.

Ο πολυμορφισμός rs17321515 έχει συσχετιστεί με μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων στο αίμα. Ωστόσο, η μελέτη δείχνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή αυτού του πολυμορφισμού μεταξύ γυναικών και ανδρών. Συγκεκριμένα, η πιθανότητα οι γυναίκες και οι άνδρες να φέρουν τους

γονότυπους A/A, A/G και G/G είναι παρόμοια. Επιπλέον, η σύγκριση της κατανομής των γονοτύπων μεταξύ του ευρωπαϊκού και του παγκόσμιου πληθυσμού δεν παρουσιάζει επίσης σημαντικές διαφορές.

Επομένως, ενώ ο πολυμορφισμός rs17321515 μπορεί να μειώσει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ταυτόχρονα να αυξήσει τα επίπεδα LDL οι επιδράσεις του φαίνεται να είναι παρόμοιες μεταξύ των δύο φύλων και μεταξύ διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων

4.7 RS4420638

Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός συνδέεται με τα επίπεδα LDL , HDL και τριγλυκεριδίων .Στη μελέτη του πολυμορφισμού rs4420638 παρατηρήθηκε ότι δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά την κατανομή των ομόζυγων για το φυσιολογικό των ομόζυγων για την παραλλαγή και των ετερόζυγων ατόμων.

Στη σύγκριση μεταξύ του ευρωπαϊκού πληθυσμού και των υπόλοιπων πληθυσμών του πλανήτη παρατηρήθηκε ότι οι ευρωπαίοι φέρουν υψηλότερες κατά 1,99 και 1,92 φορές να εμφανίζουν τους γονότυπους A/A και G/G αντίστοιχα .Επίσης έχουν 1,42 φορές περισσότερες πιθανότητες να φέρουν τον ετερόζυγο γονότυπο.

Συνολικά ο Ευρωπαϊκός πληθυσμός είναι λιγότερο προστατευμένος από μια πιθανή αύξηση των επιπέδων LDL,HDL και τριγλυκεριδίων . κάτι που συνιστά σημαντικό παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη των πολυμορφισμών που επηρεάζουν τα επίπεδα της LDL και να διερευνηθεί η κατανομή τους τόσο ανάμεσα στα δύο φύλα, όσο και ανάμεσα στην Ευρώπη και στον υπόλοιπο πληθυσμό παγκοσμίως.

Από την παρούσα εργασία προκύπτουν τα εξής σημαντικά συμπεράσματα:

Ενώ η πλειονότητα των πολυμορφισμών ασκεί συγκρίσιμη επίδραση στα επίπεδα λιπιδίων στα δύο φύλα, ο rs646776 εμφανίζει μια ξεχωριστή επίδραση στα τριγλυκερίδια και την LDL στις γυναίκες, τονίζοντας την ανάγκη να λαμβάνονται υπόψη οι επιδράσεις ανάλογα με το φύλο στις γενετικές μελέτες του μεταβολισμού των λιπιδίων. Αυτό υποδεικνύει ότι η γενετική παραλλαγή του rs646776 αλληλεπιδρά με βιολογικούς παράγοντες που σχετίζονται με το φύλο, με αποτέλεσμα διαφορετικά αποτελέσματα του μεταβολισμού των λιπιδίων στις γυναίκες,

Το μεταλλαγμένο A αλληλόμορφο του πολυμορφισμού rs384662 εμφανίζεται πιο συχνά στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό με συνέπεια αυτός να εμφανίζει υψηλότερα επίπεδα LDL. Ανάλογα τον συνδυασμό της Dexon 13 στο τετραμερές της πρωτεΐνης HMGCR τα άτομα εμφανίζουν διαφορετικά επίπεδα ενζυμικής δραστηριότητας και ευαισθησίας στη θεραπεία με στατίνες. Οπότε η θεραπεία με στατίνες πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα το συνδυασμό αυτό για το μέγιστο αποτέλεσμα.

Ο πολυμορφισμός rs102275 έχει συσχετιστεί με μείωση των επιπέδων των ω-3 (ω-3) λιπιδίων. Η παραλλαγή είναι λιγότερο διαδεδομένη μεταξύ των Ευρωπαίων, αλλά όσοι τη φέρουν μπορεί να χρειάζονται διατροφικές τροποποιήσεις για να εξασφαλίσουν επαρκή πρόσληψη ωμέγα-3 λιπιδίων. Αυτό μπορεί να συνεπάγεται την αύξηση της κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε ωμέγα-3, όπως τα λιπαρά ψάρια και οι λιναρόσποροι, ή τη χρήση συμπληρωμάτων ωμέγα-3 για την αντιστάθμιση πιθανών ελλείψεων.

Στον ευρωπαϊκό πληθυσμό, ο πολυμορφισμός rs2228671 ασκεί προστατευτική δράση μειώνοντας τα επίπεδα της LDL. Μέτρα όπως η άσκηση, η διατροφή και ο γενετικός έλεγχος μπορούν να ενισχύσουν αυτή την προστασία.

Ομοίως, ο πολυμορφισμός rs646776 ασκεί ευεργετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ μειώνοντας τα επίπεδα της LDL αλλά αυξάνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων . Αυτές οι τροποποιήσεις των λιπιδίων μπορούν να ενισχύσουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των στατινών.

Στον πολυμορφισμό η παραλλαγή rs17321515 σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα LDL στο πλάσμα. Τα άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υψηλότερων επιπέδων LDL, καθώς η πλειονότητα φέρει τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο T που ευθύνεται για τα αυξημένα επίπεδα. Ταυτόχρονα η παραλλαγή είναι υπεύθυνη για αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων κάτι που αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.

Στον πολυμορφισμό rs4420638 τα άτομα του Ευρωπαϊκού πληθυσμού που φέρουν την παραλλαγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερχοληστερολαιμίας εξαιτίας του συνδυασμού αυξημένων επιπέδων LDL και τριγλυκεριδίων . Τα άτομα αυτά απαιτείται να κάνουν προσαρμογές στη δίαιτα τους και να παρακολουθούν τα επίπεδα λιπιδίων τους μέσω εξετάσεων.

Συμπερασματικά η υπερλιπιδαιμία είναι μια σύνθετη διαταραχή που επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι γενετικές προδιαθέσεις, όπως συγκεκριμένες γονιδιακές παραλλαγές, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τον μεταβολισμό και τη μεταφορά των λιπιδίων, αυξάνοντας τον κίνδυνο υπερλιπιδαιμίας. Παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η διατροφή, η σωματική δραστηριότητα και το κάπνισμα, έχουν επίσης σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου. Υποκείμενες καταστάσεις υγείας, όπως ο διαβήτης, η παχυσαρκία και ο υποθυρεοειδισμός, μπορούν να επιδεινώσουν περαιτέρω τις λιπιδαιμικές ανισορροπίες. Η διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας αποτελεί πρόκληση λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των διαφόρων παραγόντων. Η θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει μια ολοκληρωμένη προσέγγιση με τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, φαρμακευτική αγωγή και τακτική παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hill, M. F., & Bordoni, B. (2024). Hyperlipidemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559182/>
2. Jain, K. S., Kathiravan, M. K., Somani, R. S., & Shishoo, C. J. (2007). The biology and chemistry of hyperlipidemia. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(14), 4674–4699. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.031>
3. Chen, P., Chen, X., & Zhang, S. (2019). Current Status of Familial Hypercholesterolemia in China: A Need for Patient FH Registry Systems. *Frontiers in Physiology*, 10, 280. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00280>
4. Bailey, A., & Mohiuddin, S. S. (2024a). Biochemistry, High Density Lipoprotein. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549802/>
5. Rahmany, S., & Jialal, I. (2024). Biochemistry, Chylomicron. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545157/>
6. Pirahanchi, Y., Sinawe, H., & Dimri, M. (2024). Biochemistry, LDL Cholesterol. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519561/>
7. Juarez Casso, F. M., & Farzam, K. (2024). Biochemistry, Very Low Density Lipoprotein. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587400/>
8. *Coronary Heart Disease - What Is Coronary Heart Disease? | NHLBI, NIH.* (2023, December 20). <https://www.nhlbi.nih.gov/health/coronary-heart-disease>
9. Pedrelli, M. (2014). *Understanding the molecular mechanisms behind lipid homeostasis: The role of apoE and hepatic ACAT 2 in atherogenesis.*
10. Grimm, R. H., & Hunninghake, D. B. (1986). Lipids and hypertension: Implications of new guidelines for cholesterol management in the treatment of hypertension. *The American Journal of Medicine*, 80(2, Supplement 1), 56–63. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90161-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90161-0)
11. Karr, S. (2017). Epidemiology and management of hyperlipidemia. *The American Journal of Managed Care*, 23(9 Suppl), S139–S148.
12. Rumsby, Gill, and Gary M. Woodward, eds. 2019. *Disorders of Steroidogenesis:*

Guide to Steroid Profiling and Biochemical Diagnosis. Cham: Springer International Publishing.

- a. Friesen, Jon A., and Victor W. Rodwell. 2004. 'The 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme-A (HMG-CoA) Reductases'. *Genome Biology* 5(11):248. doi: 10.1186/gb-2004-5-11-248
 - b. Mauriello, Alfredo, Antonia Ascrizzi, Riccardo Molinari, Luigi Falco, Alfredo Caturano, Antonello D'Andrea, and Vincenzo Russo. 2023. 'Pharmacogenomics of Cardiovascular Drugs for Atherothrombotic, Thromboembolic and Atherosclerotic Risk'. *Genes* 14(11):2057. doi: 10.3390/genes14112057.
 - c. Medina, Marisa Wong, and Ronald M. Krauss. 2009. 'The Role of HMGCR Alternative Splicing in Statin Efficacy'. *Trends in Cardiovascular Medicine* 19(5):173–77. doi: 10.1016/j.tcm.2009.10.003.
13. Anon. n.d. 'Genes | Free Full-Text | Pharmacogenomics of Cardiovascular Drugs for Atherothrombotic, Thromboembolic and Atherosclerotic Risk'. Retrieved 30 June 2024 (<https://www.mdpi.com/2073-4425/14/11/2057>).
 14. Wright, Sage M., Samantha L. Jensen, Kristen L. Cockriel, Brian Davis, JoAnn T. Tschanz, Ronald G. Munger, Christopher D. Corcoran, and John S. K. Kauwe. 2019. 'Association Study of Rs3846662 with Alzheimer's Disease in a Population-Based Cohort: The Cache County Study'. *Neurobiology of Aging* 84:242.e1-242.e6. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.004.
 15. Graham, Daniel B., Ariel Lefkovith, Patrick Deelen, Niek de Klein, Mukund Varma, Angela Boroughs, A. Nicole Desch, Aylwin C. Y. Ng, Gaelen Guzman, Monica Schenone, Christine P. Petersen, Atul K. Bhan, Manuel A. Rivas, Mark J. Daly, Steven A. Carr, Cisca Wijmenga, and Ramnik J. Xavier. 2016. 'TMEM258 Is a Component of the Oligosaccharyltransferase Complex Controlling ER Stress and Intestinal Inflammation'. *Cell Reports* 17(11):2955–65. doi: 10.1016/j.celrep.2016.11.042.
 - a. Santana, Jerusa da Mota, Marcos Pereira, Gisele Queiroz Carvalho, Maria do Carmo Gouveia Peluzio, Íuri Drumond Louro, Djanilson Barbosa dos Santos, and Ana Marlucia Oliveira. 2022. 'FADS1 and FADS2 Gene Polymorphisms Modulate the Relationship of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acid Plasma Concentrations in Gestational Weight Gain: A NISAMI Cohort Study'. *Nutrients* 14(5):1056. doi:

10.3390/nu14051056.

- b. Moon, Young-Ah. n.d. 'Emerging Roles of Polyunsaturated Fatty Acid Synthesis Pathway in Colorectal Cancer'. *Animal Cells and Systems* 27(1):61–71. doi: 10.1080/19768354.2023.2189933
16. Graham, D. B., Lefkovith, A., Deelen, P., de Klein, N., Varma, M., Boroughs, A., Desch, A. N., Ng, A. C. Y., Guzman, G., Schenone, M., Petersen, C. P., Bhan, A. K., Rivas, M. A., Daly, M. J., Carr, S. A., Wijmenga, C., & Xavier, R. J. (2016). TMEM258 Is a Component of the Oligosaccharyltransferase Complex Controlling ER Stress and Intestinal Inflammation. *Cell Reports*, 17(11), 2955–2965. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.11.042>
17. Santana, J. da M., Pereira, M., Carvalho, G. Q., Gouveia Peluzio, M. do C., Drumond Louro, I., dos Santos, D. B., & Oliveira, A. M. (2022). FADS1 and FADS2 Gene Polymorphisms Modulate the Relationship of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acid Plasma Concentrations in Gestational Weight Gain: A NIS-AMI Cohort Study. *Nutrients*, 14(5), 1056. <https://doi.org/10.3390/nu14051056>
18. Moon, Y.-A. (n.d.). Emerging roles of polyunsaturated fatty acid synthesis pathway in colorectal cancer. *Animal Cells and Systems*, 27(1), 61–71. <https://doi.org/10.1080/19768354.2023.2189933>
19. Genome-Wide Association Study for Serum Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids: Exploratory Analysis of the Sex-Specific Effects and Dietary Modulation in Mediterranean Subjects with Metabolic Syndrome—PMC. (n.d.). Retrieved 30 June 2024, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071282/>
20. Xu, M., Bai, Z., Xie, B., Peng, R., Du, Z., Liu, Y., Zhang, G., Yan, S., Xiao, X., & Qin, S. (2024). Marine-Derived Bisindoles for Potent Selective Cancer Drug

- Discovery and Development. *Molecules*, 29, 933. <https://doi.org/10.3390/molecules29050933>
21. Ghafouri-Fard, S., Khoshbakht, T., Hussien, B. M., Taheri, M., & Samsami, M. (2022). miR-1908: A microRNA with diverse functions in cancers and non-malignant conditions. *Cancer Cell International*, 22, 281. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02709-5>
 22. LDLR is used as a cell entry receptor by multiple alphaviruses | *Nature Communications*. (n.d.). Retrieved 30 June 2024, from <https://www.nature.com/articles/s41467-024-44872-5>
 23. Benito-Vicente, A., Uribe, K. B., Jebari, S., Galicia-Garcia, U., Ostolaza, H., & Martin, C. (2018). Validation of LDLr Activity as a Tool to Improve Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Retrospective on Functional Characterization of LDLr Variants. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 6. <https://doi.org/10.3390/ijms19061676>
 24. Linsel-Nitschke, P., Anika, G., Erdmann, J., Brænne, I., Braund, P., Hengstenberg, C., Stark, K., Fischer, M., Schreiber, S., El Mokhtari, N. E., Schaefer, A., Schrezenmeir, J., Schrezenmeier, J., Rubin, D., Hinney, A., Reinehr, T., Roth, C., Ortlepp, J., Hanrath, P., & Schunkert, H. (2008). Lifelong Reduction of LDL-Cholesterol Related to a Common Variant in the LDL-Receptor Gene Decreases the Risk of Coronary Artery Disease—A Mendelian Randomisation Study. *PloS One*, 3, e2986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002986>
 25. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease | *New England Journal of Medicine*. (n.d.). Retrieved 30 June 2024, from https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa054013?url_ver=Z39.88-

[2003&rfr_id=ori:rid:cross-ref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov](#)

26. Avvisato, R., Jankauskas, S. S., Varzideh, F., Kansakar, U., Mone, P., & Santulli, G. (2023). Sortilin and hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 32(2), 134–140. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000866>
27. Mitok, K. A., Keller, M. P., & Attie, A. D. (2022). Sorting through the extensive and confusing roles of sortilin in metabolic disease. *Journal of Lipid Research*, 63(8), 100243. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2022.100243>
28. Hubacek, J. A., Adamkova, V., Lanska, V., Staněk, V., Mrázková, J., Gebauerová, M., Kettner, J., Kautzner, J., & Pitha, J. (2024). Cholesterol associated genetic risk score and acute coronary syndrome in Czech males. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 164. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-09128-3>
29. Carrasquillo, M. M., Nicholson, A. M., Finch, N., Gibbs, J. R., Baker, M., Rutherford, N. J., Hunter, T. A., DeJesus-Hernandez, M., Bisceglia, G. D., Mackenzie, I. R., Singleton, A., Cookson, M. R., Crook, J. E., Dillman, A., Hernandez, D., Petersen, R. C., Graff-Radford, N. R., Younkin, S. G., & Rademakers, R. (2010). Genome-wide Screen Identifies rs646776 near Sortilin as a Regulator of Progranulin Levels in Human Plasma. *American Journal of Human Genetics*, 87(6), 890–897. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.11.002>
30. Arvind, P., Nair, J., Jambunathan, S., Kakkar, V. V., & Shanker, J. (2014). CELSR2–PSRC1–SORT1 gene expression and association with coronary artery disease and plasma lipid levels in an Asian Indian cohort. *Journal of Cardiology*, 64(5), 339–346. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.02.012>
31. Connors, K. E., Karlos, A. E., Gnatiuk, E. A., Shearer, J., Reimer, R. A., & Hittel,

- D. S. (2014). SORT1 Protective Allele Is Associated With Attenuated Postprandial. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 7(5), 576–582.
32. Su, X., Chen, L., Chen, X., Dai, C., & Wang, B. (2022). Emerging roles of sortilin in affecting the metabolism of glucose and lipid profiles. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(3), 340–352.
<https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.6601>
33. Ciuculete, D. m., Bandstein, M., Benedict, C., Waeber, G., Vollenweider, P., Lind, L., Schiöth, H. b., & Mwinyi, J. (2017). A genetic risk score is significantly associated with statin therapy response in the elderly population. *Clinical Genetics*, 91(3), 379–385. <https://doi.org/10.1111/cge.12890>
34. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.000534>
35. Devaraj, S., Semaan, J. R., & Jialal, I. (2024). Biochemistry, Apolipoprotein B. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538139/>
36. *Click on image to zoom*. (n.d.). Retrieved 30 June 2024, from
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=8869936_cancers-14-01011-g001.jpg
37. Alves, E. S., Henriques, A. D., Tonet-Furioso, A. C., Paula, R. S., Gomes, L. O., Moraes, C. F., & Nóbrega, O. T. (2020). The APOB rs693 polymorphism impacts the lipid profile of Brazilian older adults. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 53(3), e9102. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20199102>
38. Niu, C., Luo, Z., Yu, L., Yang, Y., Chen, Y., Luo, X., Lai, F., & Song, Y. (2017a). Associations of the APOB rs693 and rs17240441 polymorphisms with plasma APOB and lipid levels: A meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*,

- 16, 166. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0558-7>
39. Arndt, L., Hernandez-Resendiz, I., Moos, D., Dokas, J., Müller, S., Jeromin, F., Wagner, R., Ceglarek, U., Heid, I. M., Höring, M., Liebisch, G., Stadler, S. C., & Burkhardt, R. (2023). Trib1 Deficiency Promotes Hyperlipidemia, Inflammation, and Atherosclerosis in LDL Receptor Knockout Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 43(6), 979–994. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.318137>
40. Danger, R., Feseha, Y., & Brouard, S. (2022). The Pseudokinase TRIB1 in Immune Cells and Associated Disorders. *Cancers*, 14(4), 1011. <https://doi.org/10.3390/cancers14041011>
41. Sun, X., Wang, S., Miao, X., Zeng, S., Guo, Y., Zhou, A., Chen, Y., Chen, Y., Lv, F., Fan, Z., Wang, Y., Xu, Y., & Li, Z. (2023). TRIB1 regulates liver regeneration by antagonizing the NRF2-mediated antioxidant response. *Cell Death & Disease*, 14(6), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05896-9>
42. Morales Asin, F., Mostacero Miguel, E., García Alvarez, F., Olascoaga Urtaza, J., Domínguez Arranz, M., Morales Asin, J., & López del Val, J. (1980). [Clinical study of 8 families with various members affected with myotonic dystrophy of Curshmann Steinert's type. Genetic considerations]. *Revista clinica espanola*, 157(5), 319–323.
43. Liu, Q., Liu, S.-S., Zhao, Z.-Z., Zhao, B.-T., Du, S.-X., Jin, W.-W., & Xin, Y.-N. (2019). TRIB1 rs17321515 gene polymorphism increases the risk of coronary heart disease in general population and non-alcoholic fatty liver disease patients in Chinese Han population. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1108-2>
44. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon,

- L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., ... ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, *41*(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
45. Zhang, X., Yuan, T., Chen, X., Liu, X., Hu, J., & Liu, Z. (2024). Effects of DHA on cognitive dysfunction in aging and Alzheimer’s disease: The mediating roles of ApoE. *Progress in Lipid Research*, *93*, 101256. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101256>
46. FIGURE 1 | The structure of APOE isoforms. APOE is a soluble secreted... (n.d.). ResearchGate. Retrieved 30 June 2024, from https://www.researchgate.net/figure/The-structure-of-APOE-isoforms-APOE-is-a-soluble-secreted-protein-with-N-terminal-and_fig1_331023115
47. Garcia, A. R., Finch, C., Gatz, M., Kraft, T., Eid Rodriguez, D., Cummings, D., Charifson, M., Buetow, K., Beheim, B. A., Allayee, H., Thomas, G. S., Stieglitz, J., Gurven, M. D., Kaplan, H., & Trumble, B. C. (n.d.). APOE4 is associated with elevated blood lipids and lower levels of innate immune biomarkers in a tropical Amerindian subsistence population. *ELife*, *10*, e68231. <https://doi.org/10.7554/eLife.68231>
48. Wang, H., Wang, Y., Song, J.-Y., Zhang, P.-P., Song, Q.-Y., Li, C.-X., Li, L., & Wang, H.-J. (2022). Associations of genetic variants of lysophosphatidylcholine metabolic enzymes with levels of serum lipids. *Pediatric Research*, *91*(6), 1595–

1599. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01549-9>
49. Manco, L., Albuquerque, D., Rodrigues, D., Machado-Rodrigues, A. M., & Padez, C. (2024). Protective Association of APOC1/rs4420638 with Risk of Obesity: A case-control Study in Portuguese Children. *Biochemical Genetics*, 62(1), 254–263. <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10427-4>
50. Leon, M., Sawmiller, D., Giunta, B., & Tan, J. (2018). Therapeutic approach targeting apolipoprotein E binding region and low-density lipoprotein receptor for Alzheimer’s disease. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, 5(0), N/A-N/A. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2018.26>
51. Johnson, L. A., Olsen, R. H. J., Merkens, L. S., DeBarber, A., Steiner, R. D., Sullivan, P. M., Maeda, N., & Raber, J. (2014). Apolipoprotein E – Low Density Lipoprotein Receptor Interaction Affects Spatial Memory Retention and Brain ApoE Levels in an Isoform-Dependent Manner. *Neurobiology of Disease*, 64, 150–162. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.12.016>