



ΔΙΕΘΝΕΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

**ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΕΛΛΑΔΟΣ (ΔΙ.ΠΑ.Ε) ΣΧΟΛΗ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Τίτλος

**«Διερεύνηση συσχέτισης της γλυκοζυλιωμένης
αιμοσφαιρίνης (HbA1C) με το λιπιδαιμικό προφίλ, ατόμων με
Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τέσσα Ελένη
ΤΕ Νοσηλευτικής

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια : «Φροντίδα στο Σακχαρώδη Διαβήτη»

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Μηνασίδου Ευγενία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Τμήμα Νοσηλευτικής
Διεθνές Πανεπιστήμιο Ελλάδος

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2019



ΔΙΕΘΝΕΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

**ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΕΛΛΑΔΟΣ (ΔΙ.ΠΑ.Ε) ΣΧΟΛΗ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Τίτλος

**«Διερεύνηση συσχέτισης της γλυκοζυλιωμένης
αιμοσφαιρίνης (HbA1C) με το λιπιδαιμικό προφίλ, ατόμων με
Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τέσσα Ελένη
ΤΕ Νοσηλευτικής

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια : «Φροντίδα στο Σακχαρώδη Διαβήτη»

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Μηνασίδου Ευγενία – Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Διεθνές Πανεπιστήμιο Ελλάδος

ΜΕΛΟΣ: Καυκιά Θεοδώρα – Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Διεθνές
Πανεπιστήμιο Ελλάδος

ΜΕΛΟΣ: Θεοφανίδης Δημήτριος – Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Διεθνές
Πανεπιστήμιο Ελλάδος

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2019

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

Εγκρίθηκε την

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΗ:.....

ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ:.....

ΚΑΛΗ:.....

ΑΠΟΔΕΚΤΗ:.....

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

.....

.....

.....

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

.....

.....

.....

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ - ΑΦΙΕΡΩΣΗ

«Στο συζυγό μου, Δημοσθένη»

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, Κα Μηνασίδου Ευγενία, για την υποστήριξη και την πολύτιμη καθοδήγηση, καθ'όλη τη διάρκεια της οργάνωσης και συγγραφής της παρούσας εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	10
ABSTRACT	13
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	14
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	
1.1 Ορισμός	16
1.2 Ταξινόμηση Σακχαρώδη Διαβήτη	16
1.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1.....	16
1.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2.....	17
1.2.3 Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ).....	17
1.2.4 Άλλοι ειδικοί τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη.....	18
1.3 Αίτια του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2	19
1.3.1. Ηλικία-Φύλο και Φυλή.....	19
1.3.2 Οικογενειακό Ιστορικό Διαβήτη.....	19
1.3.3 Σωματικό Βάρος και έλλειψη δραστηριότητας.....	20
1.3.4 Χρήση καπνού.....	21
1.4 Συμπτώματα του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2	22
1.5 Ανίχνευση ασθενών, για κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη	22
1.6 Διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2	23
1.7 Προδιαβήτης	24
1.8 Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C)	25
1.8.1 Ιστορική αναδρομή της HbA1C.....	26
1.8.2 Εργαστηριακές μέθοδοι προσδιορισμού της HbA1C.....	26
1.8.3 Σχέση HbA1C και Σακχαρώδη Διαβήτη.....	26
1.8.4 Η HbA1C ως διαγνωστικό κριτήριο Σακχαρώδη Διαβήτη.....	27
1.8.5 Εξατομίκευση στους στόχους της HbA1c.....	28
1.8.6 Περιορισμοί – προϋποθέσεις μέτρησης της HbA1c	30
1.8.7 Ερμηνεία επιπέδων HbA1C - Προγνωστική Αξία μέτρησης της HbA1C.....	32

1.9 Επιπλοκές Σακχαρώδη Διαβήτη	33
1.9.1 Οξείες επιπλοκές.....	34
1.9.2 Μακροχρόνιες επιπλοκές.....	35

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΛΙΠΙΔΙΑ-ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

2.1 Λιπίδια - Βασικά μεταβολικά στοιχεία	38
2.1.1 Λιπαρά οξέα.....	38
2.2.2 Φωσφολιπίδια.....	38
2.2.3 Χοληστερόλη.....	39
2.2.4 Τριγλυκερίδια.....	39
2.2 Λιποπρωτεΐνες	40
2.2.1 Χυλομικρά.....	41
2.2.2 VLDL λιποπρωτεΐνες.....	42
2.2.3 IDL λιποπρωτεΐνες.....	43
2.2.4 LDL λιποπρωτεΐνες.....	43
2.2.5 HDL λιποπρωτεΐνες.....	43
2.2.6 Λιποπρωτεΐνη Lp(a).....	45
2.3 Απολιποπρωτεΐνες	45
2.3.1 Απολιποπρωτεΐνες A (Apo-A).....	46
2.3.2 Απολιποπρωτεΐνες B (Apo-B).....	47
2.3.3 Απολιποπρωτεΐνες C (Apo-C).....	48
2.3.4 Απολιποπρωτεΐνες D (Apo-D).....	49
2.3.5 Απολιποπρωτεΐνες E (Apo-E).....	49

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

3.1 Ορισμός	50
3.2 Ταξινόμηση	50
3.2.1 Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες	51
3.2.2 Υπολιποπρωτεϊναιμίες.....	55
3.3.3 Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες.....	56
3.3.4 Νοσήματα-καταστάσεις, συνδεόμενες με πρόκληση δευτ.δυσλιπιδαιμίας.....	56
3.3.4.1 Σακχαρώδης διαβήτης.....	56
3.3.4.2 Παχυσαρκία.....	57
3.3.4.3 Μεταβολικό σύνδρομο.....	58

3.3.4.4 Υποθυρεοειδισμός.....	58
3.3.4.5 Φαρμακευτικές επιδράσεις.....	59
3.3.4.6 Εξωγενής χορήγηση ορμονών.....	60
3.3.4.7 Φύλο – Εμμηνορροικός κύκλος – Εγκυμοσύνη.....	60
3.3.4.8 Νεφρική δυσλειτουργία.....	61
3.3.4.9 Δυσλειτουργία ήπατος.....	61
3.3.4.10 Χρήση ακλοόλ-καπνού.....	62
3.3.4.11 Λοιμώξεις -Εμφραγμα του μυοκαρδίου- Ουρική αρθρίτιδα.....	62
3.3 Παθοφυσιολογία Διαβητικής Δυσλιπιδαιμίας.....	63
3.4 Συμπτώματα και σημεία της νόσου.....	64
3.5 Προσυμπτωματικός έλεγχος (SCREENING TEST).....	65
3.6 Διάγνωση –Εργαστηριακός προσδιορισμός δυσλιπιδαιμίας.....	66
3.6.1 Χοληστερίνη (TC).....	67
3.6.2 Τριγλυκερίδια (TGs).....	70
3.6.3 HDL- Χοληστερόλη (HDL-C).....	71
3.6.4. LDL- Χοληστερόλη (LDL-C).....	73
3.6.5 TC/HDL-C.....	75
3.6.6 LHL/HDL.....	76
3.6.7 NON - HDL-C.....	77
3.6.8 TGs/HDL-C.....	78
3.6.9 Lp(a).....	78
3.6.10 VLDL.....	79
3.6.11 Apo A1/ApoB.....	80
3.6.12 HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance).....	81
3.7 Πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.....	82
3.7.1 Προσδιορισμός παραγόντων κινδύνου - στοχοποιημένες παρεμβάσεις.....	82
3.8 Αντιμετώπιση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας.....	86
3.8.1 Οδηγίες για την αλλαγή του τρόπου ζωής.....	86
3.8.2 Φαρμακευτική αγωγή, ανάλογα με το στόχο της αγωγής.....	88
3.8.3 Πρωτεύοντες στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής.....	88
3.8.4 Δευτερεύοντες στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής.....	90

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ	92
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	93
2.1 Υλικό και μέθοδος.....	93
2.2 Ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα.....	94
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	95
3.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	95
3.2 Σύγκριση εργαστηριακών μετρήσεων με δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	96
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ	104
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	114
5.1 Συμπεράσματα – προτάσεις.....	114
5.2 Περιορισμοί.....	115
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	116
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α	132

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Πίνακας 1.1	Κριτήρια διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.....	23
Πίνακας 1.2	Διαγνωστικά κριτήρια για Προδιαβήτη.....	24
Πίνακας 1.3	Κριτήρια ρύθμισης Σακχαρώδη Διαβήτη.....	28
Πίνακας 1.4	Παράγοντες που επηρεάζουν τις μετρήσεις της HbA1c	31
Πίνακας 3.1	Ταξινόμηση πρωτοπαθών δυσλιπιδαιμιών κατά Fredrickson.....	51
Πίνακας 3.2	Κατηγοριοποίηση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης.....	68
Πίνακας 3.3	Τιμές της χοληστερόλης σε σχέση με την ηλικία και το φύλο.....	69
Πίνακας 3.4	Κατηγοριοποίηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων TGs.....	71
Πίνακας 3.5	Κατηγοριοποίηση των επιπέδων HDL- Χοληστερόλης	73
Πίνακας 3.6	Κατηγοριοποίηση των επιπέδων LDL- Χοληστερόλης.....	73
Πίνακας 3.7	Κατηγοριοποίηση των επιπέδων Lp(a).....	79
Πίνακας 3.8	Κατηγοριοποίηση των επιπέδων Apo A1 & ApoB.....	80
Πίνακας 3.9	Κατηγοριοποίηση των επιπέδων αντίστασης στην insulin (IR).....	82
Πίνακας 3.10	Παράγοντες Καρδιαγγειακού Κινδύνου ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη.....	83
Πίνακας 3.11	Στοχοποιημένες παρεμβάσεις για την πρωτογενή πρόληψη.....	85

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Πίνακας 3.1	Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	95
Πίνακας 3.2	Εργαστηριακές μετρήσεις.....	95
Πίνακας 3.4	Σύγκριση εργαστηριακών μετρήσεων με το φύλο.....	96
Πίνακας 3.5	Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την ηλικία.....	97
Πίνακας 3.6	Σύγκριση τιμών εργαστηριακών μετρήσεων για HbA1c ≤ 7 με τις τιμές των εργαστηριακών μετρήσεων για HbA1c > 7	98
Πίνακας 3.7	Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την HbA1c.....	99
Πίνακας 3.8	Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την Χοληστερίνη TC.....	100
Πίνακας 3.9	Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με τα Τριγλυκερίδια TG.....	100
Πίνακας 3.10	Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την HDLC.....	101
Πίνακας 3.11	Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την LDLC.....	102
Πίνακας 3.12	Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με το δείκτη TC/HDL.....	102
Πίνακας 3.13	Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την LDL-HDL.....	103
Πίνακας 3.14	Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την TG-HDL.....	103

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή - σκοπός

Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή επίπτωση της δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), την αποδεδειγμένη σχέση, ανάμεσα σε δυσλιπιδαιμία και καρδιαγγειακή νόσο και την πολλαπλάσια εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων σε διαβητικούς ασθενείς, σε σύγκριση με μη διαβητικούς, σκοπός της παρούσας εργασίας, αποτέλεσε η διερεύνηση συσχέτισης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C), με τις κλασικές παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ, ατόμων με ΣΔ τύπου 2. Καθώς επίσης, και η διερεύνηση συσχέτισης της HbA1C, με αθηρωματικούς δείκτες (AIP), οι οποίοι ενδεχομένως παρουσιάζουν προγνωστική και προληπτική αξία, στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (CVD).

Υλικό - μέθοδος

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν άτομα με διάγνωση ΣΔ τύπου 2, τα οποία παραπέμφθηκαν, μέσω ιδιωτικού ιατρείου, προς διενέργεια βιοχημικών εξετάσεων. Μεταξύ αυτών, συμπεριλαμβανόταν, ο προσδιορισμός της HbA1C, καθώς των κλασικών παραμέτρων του λιπιδαιμικού προφίλ, χοληστερίνη (TC), τριγλυκερίδια (TG), λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoproteins, LDL-C), λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoproteins, HDL-C) και υπολογίστηκαν οι αναλογίες TC/HDL, LDL/HDL, TG/HDL, καθώς και η non-HDL-C (η non-HDL-C, είναι αποτέλεσμα της αφαίρεσης της HDL-C από την TC), ως βιοδείκτες αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης CVD. Η λήψη των δεδομένων, ξεκίνησε τον Φεβρουάριο του 2019, μέχρι και τις αρχές Ιουνίου 2019. Περιέλαβε τυχαίο δείγμα πληθυσμού 99 ατόμων, ηλικιακής διακύμανσης, από 40 έως 85 ετών, το οποίο και ομαδοποιήθηκε, με βάση την τιμή της HbA1c, σε υποομάδα με HbA1c ≤ 7 (καλός γλυκαιμικός έλεγχος) και υποομάδα με HbA1c > 7 (κακός γλυκαιμικός έλεγχος).

Αποτελέσματα

Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων της παρούσας μελέτης, παρουσιάστηκε δυσλιπιδαιμία, με αυξημένα τα επίπεδα λιπιδίων, σε δύο ή περισσότερες παραμέτρους του λιπιδικού προφίλ και με το χαρακτηριστικό φαινότυπο της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση, ανάμεσα στην HbA1c και τον αθηρωματικό δείκτη (AIP) LDL/HDL, όπως και μεταξύ του δείκτη TG/HDL και της non-HDL-C. Η ίδια παρατήρηση ισχύει και στην συσχέτιση ορισμένων παραμέτρων του λιπιδαιμικού προφίλ με τους AIP, όπως αυτή της LDL-C, με τους δείκτες LDL/HDL και non-HDL-C, με την επισήμανση, για τη σημαντικά σημαντική συσχέτιση όλων των εργαστηριακών μετρήσεων, με τα TG. Επίσης, το φύλο των συμμετεχόντων σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την TC, ενώ οι μέσοι όροι τιμών της υποομάδας με HbA1c ≤ 7 , ήταν σαφώς βελτιωμένοι, σε σύγκριση με αυτήν με HbA1c > 7 .

Συμπεράσματα

Άτομα με ΣΔ τύπου 2 και ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1c > 7) παρουσιάζουν σοβαρές διαταραχές των επιπέδων των λιπιδίων του πλάσματος, καθώς και των αναλογιών, που προσδιορίζουν τους AIP. Επομένως, αξιολογώντας την ικανότητα των βιοδεικτών λιπιδίων, για την πρόβλεψη εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, σε μια ήπια δυσλιπιδαιμική ομάδα, όπως αυτή της εν λόγω μελέτης (που δείχνει βαθμιαία συσχέτιση, ακόμη και γύρω από σχεδόν φυσιολογικές τιμές), επιβεβαιώθηκε, ότι σχεδόν όλοι, συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο CVD, ανεξάρτητα από άλλους καρδιομεταβολικούς παράγοντες.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης Διαβήτης, Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, Δυσλιπιδαιμία, Λιπιδαιμικό προφίλ, Καρδιαγγειακή νόσος.

Abstract

Introduction –target:

Considering the high incidence of dyslipidemia in patients with diabetes mellitus, the proven relationship between dyslipidemia and cardiovascular disease and the multiple incidence of cardiovascular events in diabetic patients compared to non-diabetic patients, of glycosylated hemoglobin (HbA1C), with classical lipid profile parameters, of individuals with type 2 diabetes mellitus. They may have predictive and preventive value in the occurrence of cardiovascular disease (CVD) risk.

Material – method:

The study sample consisted of individuals with type 2 diabetes diagnosed with biochemical tests, including HBA1C determination, as well as classical lipid profile parameters, cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoproteins (Low Density Lipoproteins, LDL-C), high density lipoproteins (High Density Lipoproteins, HDL-C) and the ratios of TC / HDL, LDL / HDL, TG / HDL, and non-HDL-C were calculated (non-HDL-C results from the removal of HDL-C from TC) as biomarkers of increased risk of development cardiovascular disease. Data acquisition began in February 2019, until early June 2019. It included a random sample of 99 people, ranging in age from 40 to 85 years, which was grouped by HbA1c value into a HBA1c subgroup ≤ 7 (good glycemetic control) and subgroup with HBA1c > 7 (poor glycemetic control).

Results:

In the present study, dyslipidemia appeared in the majority of the individuals, at elevated lipid levels, in two or more parameters of the lipidemic profile and with the characteristic phenotype of diabetic dyslipidemia. There was a statistically significant correlation between HbA1c and the LDL/HDL atherogenic index (AIP), as well as between the TG/HDL and the non-HDL-C indexes. The same observation also applies to the correlation of certain parameters of the lipidemic profile with AIP, such as the LDL-C index with the LDL/HDL and the non-HDL-C indexes, underlining the significant correlation of all laboratory measurements with TG. In addition, the gender of the participants was also statistically significantly associated with TC, while the average values of the HBA1c ≤ 7 subgroup were clearly improved, compared to the HBA1c > 7 one.

Conclusions:

Individuals with type 2 SD and inadequate glycemic control (HBA1c > 7) have severe levels of plasma lipids as well as the ratios that determine AIPs. Therefore, assessing the ability of lipid markers to predict cardiovascular disease in a mild dyslipidemia group, such as the one in this study (showing a gradual correlation, even at nearly normal values), it was confirmed that almost all were with the risk of CVD, independent of other cardiovascular factors.

Keywords:

Diabetes Mellitus, Glycosylated Hemoglobin, Dyslipidemia, Lipid profile, Cardiovascular disease.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση σοβαρών ασθενειών έχει ως αποτέλεσμα, τη σημαντική αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, γεγονός που αποτελεί επίτευγμα των ανεπτυγμένων χωρών. Ωστόσο, υφιστάμενο πλήγμα, αποτελούν νοσήματα, απόρροια του πολιτισμού, στα οποία εμπεριέχονται τα κακοήθη νεοπλάσματα, οι παθήσεις του αναπνευστικού και του κυκλοφορικού συστήματος, η άνοια, καθώς και ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ).

Με βάση τα στοιχεία της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF-2014), ο επιπολασμός του ΣΔ στην Ευρώπη το 2014 ήταν 7,9%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για την Ελλάδα, αφορούσε στο 7,04%. Ο αριθμός των νοσούντων, το 2040, αναμένεται να ξεπεράσει τα 642 εκατομμύρια παγκοσμίως, με την πλειονότητα των περιπτώσεων (ποσοστό 45,8%) , να παραμένουν αδιάγνωστοι, γεγονός υψίστης σημασίας, αν αναλογιστεί κανείς, ότι ο ΣΔ αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας. [1]. [2]

Για την συνεχόμενη αύξηση του προβλήματος αυτού, ευθύνη αποδίδεται στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης του πληθυσμού, καθώς και στις επιπτώσεις του αστικοποιημένου τρόπου ζωής. Αξιοσημείωτη δε, είναι η αύξηση του αριθμού των περιπτώσεων ΣΔ τύπου 2, σε μικρές ηλικιακά ομάδες, ως συνέπεια της αύξησης σωματικού βάρους και της έλλειψης σωματικής δραστηριότητας. [3]

Το σύνολο των μεταβολικών διαταραχών, στην εξελικτική πορεία της πολυσυστηματικής αυτής νόσου, έχει σαν αποτέλεσμα, την εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας, μακροαγγειοπάθειας και νευροπάθειας. Οι σοβαρές αυτές εκδηλώσεις, εμφανίζονται ως “επιπλοκές” του διαβητικού συνδρόμου, με απότοκη, την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

Συγκεκριμένα, ο ΣΔ, αποτελεί τη συχνότερη αιτία εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου και τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, ενώ παράλληλα, υπολογίζεται ότι 25-28% των διαβητικών Ευρωπαίων, πάσχει από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Αντίστοιχα, η εκτιμώμενη επίπτωση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας στην Ευρώπη, κυμαίνεται ανάμεσα σε 10% έως 35%. Επίσης, σύμφωνα με πορίσματα επιδημιολογικών μελετών, το 65% των ασθενών με ΣΔ, εμφανίζει δυσλιπιδαιμία ή λαμβάνει ήδη υπολιπιδαιμική αγωγή, ενώ οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, είναι πολλαπλάσια στους διαβητικούς, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς.[1]

Σε ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη, η δυσλιπιδαιμία είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, η οποία και παρουσιάζει θανατηφόρο έκβαση σε ποσοστό 80%. Επομένως, η διερεύνηση, η πρόληψη και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας, παρουσιάζει ιδιαίτερα πολύπλευρο επιστημονικό ενδιαφέρον.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1.1 Ορισμός

Με τον όρο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ), περιγράφεται το σύνδρομο, το οποίο περιλαμβάνει ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών, ως συνέπεια , πλήρους ή μερικούς έλλειψης ινσουλίνης στον ανθρώπινο οργανισμό, ή ελάττωσης της δραστηριότητάς αυτής, στους περιφερικούς ιστούς- στόχους ή και στα δύο. [4]

Επί συνόλου, ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι νόσος, που αποδεδειγμένα επηρεάζει δυναμικά και πολυεπίπεδα το άτομο που πάσχει από αυτόν, το θέτει σε δοκιμασίες, τόσο ως ατομική οντότητα , όσο και ως μέλος της κοινωνίας που ζει.

1.2 Ταξινόμηση Σακχαρώδη Διαβήτη

Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία (ADA), [5] ο ΣΔ τύπου 2, εντάσσεται στις εξής κύριες αιτιοπαθολογικές κατηγορίες:

1.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I

Ανοσολογικός

Στην κατηγορία αυτή του ΣΔ παρατηρείται πλήρης έλλειψη ινσουλίνης. Αφορά μόνο το 5-10% των ασθενών με ΣΔ και προκαλείται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Δείκτες της αυτοάνοσης φύσης της νόσου, αποτελούν αντιησιδιακά αντισώματα, έναντι της ινσουλίνης, της δεκαρβοξυλάσης, του γλουταμινικού οξέος και των φωσφατασών της τυροσίνης IA-2 και IA-2B. Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός του κυμαίνεται 0.6 - 2.6‰ και η επίπτωσή του, σε άτομα ηλικίας ≤ 15 ετών, αντιστοιχεί σε 9.7 - 49.0/100000 ετών/κατ' έτος, ενώ την Ελλάδα η επίπτωση είναι 9.7/100000/κατ' έτος.[6] [7]

Ιδιοπαθής ΣΔ

Ο ιδιοπαθής ΣΔ, αποτελεί μειονότητα του ΣΔ τύπου 1, στον οποίο δεν ανευρίσκεται αιτιολογικός παράγοντας. Ανευρίσκεται μεγάλος βαθμός κληρονομικότητας, χωρίς τεκμηριωμένη αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων και χωρίς HLA συσχέτιση. Αφορά

άτομα αφρικανικής ή ασιατικής καταγωγής, με ποικίλης βαρύτητας ινσουλινοανεπάρκεια, επεισόδια κέτωσης και με διαφοροποίηση στην αναγκαιότητα χρήσης ινσουλίνης.[7]

1.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Ο ΣΔ τύπου 2, αποτελεί τη δεύτερη και πιο συχνή κατηγορία ΣΔ. Κύριο αίτιο πρόκλησης θεωρείται η προοδευτική μείωση της επαρκούς ανταπόκρισης του β-κυττάρου στην έκκριση της ινσουλίνης (που απαιτείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών), με συνοδό αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Η υπεργλυκαιμία εγκαθίσταται βαθμιαία, χωρίς να θέτει την υπόνοια παρουσίας της νόσου για αρκετά χρόνια και με τον κίνδυνο ανάπτυξης μικρο και μακρο αγγειακών επιπλοκών, να ελοχεύει.

Οι παθοφυσιολογικές διαταραχές του ΣΔ τύπου 2 περιλαμβάνουν, τη διαταραχή έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας και τη διαταραχή δράσης ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς (ήπαρ, μυϊκό και λιπώδη ιστό), αλλά και την αυξημένη λιπόλυση, αυξημένη έκκριση γλυκαγόνης, διαταραχή στην έκκριση και τη δράση των ινκρετινών, αυξημένη επαναρρόφηση γλυκόζης από το νεφρό και διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Αν και η αιτιολογία του ΣΔ τύπου 2 δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, είναι γνωστό ότι αποτελεί πολυπαραγοντική σύνθεση. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, την παρουσία παχυσαρκίας και ιδιαίτερα με κοιλιακή κατανομή λίπους, καθώς και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Μεγαλύτερη συχνότητα προσβολής εμφανίζουν τα άτομα με δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, κατάταξη σε ειδικές εθνικές/φυλετικές υποομάδες, με προεξάρχουσα την υψηλή γενετική προδιάθεση, αν και ο τρόπος κληρονομικότητας είναι ακόμη ασαφής. Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός του κυμαίνεται 5-10%, ενώ στην Ελλάδα έχει τριπλασιασθεί τα τελευταία 35 χρόνια και σήμερα κυμαίνεται περί το 8%. [6] [7]

1.2.3 Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ)

Ως διαβήτης κύησης, ορίζεται η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων ποικίλης βαρύτητας, με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση στην εγκυμοσύνη.

Κάθε κύηση είναι δυνητικά διαβητογόνος. Η εγκυμοσύνη προκαλεί αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, ιδίως στο τέλος του 2ου και 3ου τριμήνου αυτής, με τον πλακούντα να παράγει ορμόνες, (οιστρογόνο, κορτιζόλη και ανθρώπινο πλακουντιανό γαλακτογόνο), οι

οποίες αναστέλλουν τη λειτουργία της ινσουλίνης και αυξάνουν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Σύμφωνα με τη μελέτη HAPO , η συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης με το δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα, είναι συνεχής και γραμμική, όπως και η συσχέτιση με μακροχρόνιες επιπλοκές στην παιδική και μετέπειτα ηλικία. Μετά τον τοκετό, συνήθως ο διαβήτης υποχωρεί, όμως υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανιστεί σε επόμενη κύηση ή να εξελιχθεί σε ΣΔ τύπου 2, γι' αυτό και επιβάλλεται συχνή παρακολούθηση. Επίσης, τα παιδιά μητέρων, οι οποίες εμφάνισαν ΣΔΚ, έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔ τύπου 2 ή να γίνουν παχύσαρκα. Σοβαροί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση ΣΔΚ, είναι η παχυσαρκία και η υπέρμετρη αύξηση του βάρους κατά την κύηση. Ο ΣΔΚ παρατηρείται στο 18% επί του συνόλου των κυήσεων, ενώ για την Ευρώπη τα ποσοστά αυτά κυμαίνονται από 4% έως 7%. [8]

1.2.4 Άλλοι ειδικοί τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη

Οι ειδικοί τύποι ΣΔ, οφείλονται σε γενετικές διαταραχές που συνδέονται με τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων ή τη δράση της ινσουλίνης καθώς και νόσους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, έκθεση σε φάρμακα, χημικές ουσίες, τοξίνες κ.ά. Εξ αυτών, ιδιαίτερη σημασία έχει ο όψιμης έναρξης διαβήτης των νέων, τύπου MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), ο οποίος είναι μια μονογονιδιακή μορφή ΣΔ, στην οποία υπάρχει ισχυρό θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, με κάθετη προσβολή, δύο τουλάχιστον προηγούμενων γενεών.

Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και εμφανίζεται σε νέα, μη παχύσαρκα άτομα, ηλικίας μικρότερης των 25 ετών, αλλά μπορεί να διαγνωσθεί και αργότερα στην ενήλικη ζωή.

Ο ακριβής επιπολασμός του διαβήτη MODY είναι άγνωστος. Υπολογίζεται ότι αντιπροσωπεύει το 1-2% του συνόλου των ατόμων με ΣΔ, ενώ ο μηχανισμός πρόκλησής του αφορά τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις διαφόρων γονιδίων, με αποτέλεσμα τη διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης. Έως σήμερα, έχουν αναγνωρισθεί μεταλλάξεις σε 11 γονίδια, που ευθύνονται για την εμφάνιση ισαριθμών τύπων MODY, με συχνότερους τους τύπους 2 και 3 και ιδίως τον MODY 3, που οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου TCF1/HNF1a, του χρωμοσώματος 12q. Κύρια δε επιπλοκή της νόσου, σε αρρυθμιστά επίπεδα γλυκόζης, αποτελεί η προσβολή των νεφρών. [6] [7]

1.3 Αίτια του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Πληθώρα παραγόντων οδηγούν στην ανάπτυξη του ΣΔ τύπου 2. Το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, η καταγωγή από μια συγκεκριμένη εθνοτική ομάδα και η ηλικία, αποτελούν ορισμένους μη ελεγχόμενους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι αφορούν στο γενετικό υπόβαθρο.

Άλλοι όμως παράγοντες, κλασικά παραδείγματα των οποίων είναι το υπερβολικό βάρος, η σωματική αδράνεια, η μη ισορροπημένη διατροφή (κατανάλωση τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε σάκχαρα), προφανώς είναι απόρροια του τρόπου ζωής και επομένως ο έλεγχός τους είναι εφικτός και ενίοτε επιβεβλημένος.[9]

1.3.1. Ηλικία-Φύλο και Φυλή.

Με την αύξηση της ηλικίας, αυξάνεται και ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2. Συγκεκριμένα, οι ηλικίες άνω των 40 (για λευκούς) και άνω των 25 (για έγχρωμους, ασιάτες και κάποιες μειονότητες) επηρεάζονται εντονότερα.

Κατά κύριο λόγο, ο ΣΔ τύπου 2, προσβάλλει άτομα από τη μέση ηλικία και μετά, με ποσοστό 80% να διαγιγνώσκονται μετά το 40^ο έτος. Στατιστικά, 1 στους 900 ανθρώπους εμφανίζουν διαβήτη από τη γέννηση μέχρι τα 20 χρόνια, ενώ μεταξύ των ηλικιών 41-50 ένας στους 200. Τα αυξημένα ποσοστά διαβήτη στις μεγαλύτερες ηλικίες, σχετίζονται με τη μείωση της ανοχής των υδατανθράκων και τη γενική έκπτωση των δυνατοτήτων λειτουργίας των κυττάρων.

Σχετικά με το φύλο, μεγαλύτερος επιπολασμός της νόσου αναφέρεται στο γυναικείο πληθυσμό, με πιθανή ενοχοποίηση την παχυσαρκία, την εμμηνόπαυση και την πολυτεκνία.[10]

1.3.2 Οικογενειακό Ιστορικό Διαβήτη.

Η κληρονομικότητα αποτελεί ισχυρό, καθοριστικό παράγοντα ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2. Γενετικές μελέτες που συνέκριναν DNA μεταξύ πασχόντων και υγείων, έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα πολυγονιδιακής νόσου, καθώς και στον εντοπισμό πολυάριθμων επιρρεπών γονιδιακών θέσεων, μερικές εκ των οποίων, συμμετέχουν στην ανάπτυξη και λειτουργία των β-κυττάρων.

Προφανώς, η νόσος εμφανίζεται όταν ένας διαβητογενετικός τρόπος ζωής (υπερθερμιδική πρόσληψη και ανεπαρκής κατανάλωση θερμίδων - παχυσαρκία) προστεθεί σε έναν επιρρεπή γονότυπο. Η αιτιολογία του ΣΔ τύπου 2, φαίνεται να περιλαμβάνει περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. [11]

Ο βαθμός συγγένειας είναι καθοριστικός στην εκτίμηση κινδύνου. Υπολογίζεται, ότι αν ένας εκ των γονέων πάσχει από ΣΔ τύπου 2, το τέκνο αυτού, παρουσιάζει πιθανότητα ανάπτυξης της ίδια νόσου σε ποσοστό 50%. Κατά τους Lou L , et al. η μεγαλύτερη επίδραση στην ανάπτυξη του ΣΔ τύπου 2, φαίνεται, ότι επέρχεται από πολυμορφισμό του γονιδίου transcription factor 7-like 2 (TCF7L2). Συγκεντρωτικές αναλύσεις 68 μελετών έδειξαν ότι, ο πολυμορφισμός TCF7L2 - rs7903146 συσχετίστηκε σημαντικά με την ευαισθησία στο ΣΔ στο συνολικό πληθυσμό, όπως και οι περαιτέρω αναλύσεις σε υποομάδες Ασιατών και Καυκασίων, δεικνύοντας, ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό ατόμων με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ. .[12]

1.3.3 Σωματικό Βάρος και έλλειψη δραστηριότητας.

Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό και ανεξάρτητο διαβητογόνο παράγοντα. Η μείωση του αριθμού υποδοχέων της ινσουλίνης λόγω ιστικής εναπόθεσης λίπους, προκαλεί υπερινσουλιναίμια και επί χρονιότητας της κατάστασης, εξάντληση λειτουργίας των β-κυττάρων των νησιδίων. Επί συνύπαρξης παχυσαρκίας και κληρονομικής προδιάθεσης, η εμφάνιση της νόσου , προέχει κατά πέντε έτη.

Η διαιτητικές παρεμβάσεις για διατήρηση του BMI σε φυσιολογικά επίπεδα και η συστηματική σωματική άσκηση, αποτελούν απαραίτητες συνιστώσες, στην πρόληψη και αντιμετώπιση του ΣΔ. Έχει παρατηρηθεί, ότι τα 4/5 των ανθρώπων που εκδήλωσαν ΣΔ τύπου 2, ήταν υπέρβαροι. Οποιαδήποτε αύξηση του BMI, σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης, αλλά και επιπλοκών του διαβήτη. Για το ανδρικό φύλο, ο αυξημένος κίνδυνος των επιπλοκών, εμφανίζεται σε υψηλότερα επίπεδα BMI, απ' ότι στο γυναικείο, με προεξάρχουσες τις επιπλοκές από τους οφθαλμούς.

Βάσει ερευνητικών δεδομένων, η τακτική σωματική δραστηριότητα, μπορεί να δράσει προληπτικά και να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης του ΣΔ τύπου 2. Ενήλικα άτομα που εμπλέκονται σε τακτική σωματική δραστηριότητα, έχουν περίπου 30% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, σε σχέση με τα άτομα που ακολουθούν υποκινητικό τρόπο

ζωής. Συνεπώς, υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας και του διαβήτη τύπου 2. [13]

1.3.4 Χρήση καπνού

Κατά τα συμπεράσματα μελετών, που κατέδειξαν αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου, της καρδιαγγειακής νόσου και της θνητότητας αυτών, αιτιώδης επίσης συσχέτιση παρατηρήθηκε και στην περίπτωση κλινικής εκδήλωσης ΣΔ τύπου 2.

Το κάπνισμα, συνδεδεμένο με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, αυξάνει το οξειδωτικό stress και τη φλεγμονή και τελικά οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία. Αποτελέσματα επιδημιολογικών ερευνών, κατέληξαν σε αιτιώδη σχέση μεταξύ της νικοτίνης και της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων, με αυξημένη απόπτωση και απώλεια β-κυτταρικής μάζας. Επίσης, η αθροιστική έκθεση στον καπνό, έδειξε ότι, τόσο το ενεργό, όσο και το παθητικό κάπνισμα, σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2, τιμές που μειώνονται σημαντικά, μετά την παρέλευση ετών από τη διακοπή.[14]

Δευτερογενής διαβήτης, μπορεί να προκύψει σε άτομα πάσχοντα από νοσήματα που ανταγωνίζονται τις δράσεις της ινσουλίνης (π.χ.σύνδρομο Cushing, ακρομεγαλία, φαιοχρωμοκύτωμα, πρωτοπαθή αλδοστερινισμό, νεοπλάσματα παγκρέατος, χρόνια παγκρεατίτιδα κ.ά) ή που λαμβάνουν επιδρώσα φαρμακευτική αγωγή (γλυκοκορτικοειδή, στατίνες, αντισυλληπτικά, ανοσοκατασταλτικά,β-αναστολείς κ.ά). Επίσης, καταστάσεις ψυχικού stress και κατάθλιψης, πιθανόν να αποτελούν γενεσιουργό αιτία παρόξυνσης, λανθάνοντος ή υποκλινικού διαβήτη.[9]

1.4 Συμπτώματα του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα υπερβεί το νεφρικό ουδό επαναρρόφησής της, (180 mg/dl), εμφανίζεται γλυκοζουρία που προκαλεί οσμωτική διούρηση, στην οποία αποδίδονται άμεσα τα συμπτώματα της νυχτουρίας και πολυουρίας. Η οσμωτική διούρηση, τείνει να οδηγήσει σε αφυδάτωση και αύξηση της οσμωτικότητας του πλάσματος, η οποία διεγείρει το αίσθημα της δίψας και προκαλεί πολυδιψία. Κάθε gr γλυκόζης στα ούρα, αντιπροσωπεύει περίπου 4,5 θερμίδες. Έτσι, ένας ασθενής με ελλιπώς ελεγχόμενο διαβήτη, χάνει καθημερινά ποσοστό θερμιδών, ικανών να προκαλέσουν

απώλεια βάρους και να διεγείρουν το αίσθημα της πείνας (πολυφαγία). Επίσης, ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο ΣΔ, αναφέρουν συχνά θάμβος όρασης, που οφείλεται σε ωσμωτική εξοίδηση του κρυσταλοειδούς φακού καθώς και λομώξεις του ουροποιητικού συστήματος, μη υφέσιμες με την χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής, αλλά και καταβολή δυνάμεων. [15]

1.5 Ανίχνευση ασθενών, για κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη

Δεδομένου ότι η χρονική περίοδος που μεσολαβεί μέχρι την εκδήλωση συμπτωμάτων ΣΔ τύπου 2, ενδεχομένως, να είναι αρκετά μεγάλη, όπως και ο κίνδυνος ανάπτυξης επιπλοκών, λόγω αυτού, σε διαγνωστικές δοκιμασίες ανίχνευσης, πρέπει να παραπέμπονται:

- ασυμπτωματικά άτομα, ηλικίας >45 ετών
- παχύσαρκα ή υπέρβαρα άτομα (BMI > 25 kg/m²), με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου
- συγγενείς πρώτου βαθμού, με ΣΔ
- αρτηριακή υπέρταση, (κατώτερο όριο αυτής 140/90 mmHg)
- δυσλιπιδαιμία
- ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- μέλος μη λευκής φυλής ή εθνικότητας, υψηλού κινδύνου (Αφροαμερικανοί Λατίνοι)
- γυναίκες, μετά από τοκετό παιδιού βάρους > 4 kg ή διαγνωσμένο διαβήτη κύησης
- γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- κλινικές καταστάσεις, που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση, όπως μελανίζουσα ακάνθωση
- μειωμένη φυσική δραστηριότητα

Σε άτομα με προδιαβήτη, ο έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά έτος, εφόσον βρίσκονται σε εφαρμογή οι ενδεικνυόμενες υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις, ενώ σε άτομα με φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων ο έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται, σε τρία έτη.[16]

1.6 Διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Η διάγνωση του ΣΔ, σύμφωνα με οδηγίες της American Diabetes Association (ADA) τίθεται, όταν πληρείται τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

- α) Τιμές γλυκόζης νηστείας πλάσματος ≥ 126 mg/dl, μετά από νηστεία 8 ωρών

β) Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl. (Τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας είναι η πολουρία, η πολυδιψία και η ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους, ενώ τυχαία τιμή γλυκόζης θεωρείται εκείνη που μετρήθηκε οποιαδήποτε στιγμή του 24-ώρου, ανεξάρτητα από το χρόνο που παρήλθε, από τη λήψη τροφής).

γ) Τιμές γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl, 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75gr per os, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (OGTT-oral glucose tolerance test)

δ) Τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης $\geq 6.5\%$ (HbA1c) [Πίνακας 1.1].

Όταν απουσιάζουν τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας, αυτά τα κριτήρια πρέπει να επιβεβαιώνονται, με επανάληψη της μέτρησης της γλυκόζης σε μια διαφορετική ημέρα. [17]

Πίνακας 1.1 *Κριτήρια διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2*

1. Τιμές γλυκόζης νηστείας πλάσματος > 126 (≥ 7.0 mmol/dl) μετά από 8ωρη νηστεία
ή
2. Τιμές γλυκόζης πλάσματος > 200 (≥ 11.1 mmol/l), 2 ώρες μετά την λήψη γλυκόζης (δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης)
ή
3. HbA1C $> 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol)
ή
4. Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος > 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l)

1.7 Προδιαβήτης

Εναρκτήριο στάδιο, της εξελικτικής πορείας του ΣΔ τύπου 2, αποτελεί ο προδιαβήτης, ο οποίος σύμφωνα με την American Diabetes Association (ADA) χαρακτηρίζεται, από:

□ διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) (Impaired Fasting Glucose, IFG), με σάκχαρο νηστείας 100-126 mg/dl, ή/και

□ διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, (IGT) (Impaired Glucose Tolerance, IGT), με σάκχαρο νηστείας, εντός των φυσιολογικών ορίων, και με σάκχαρο 140-199mg/dl, μετά από τη δίωρη εξέταση ανοχής της γλυκόζης (OGTT), ή

□ HbA1c στα πλαίσια 5.7%-6.4%. [18] [Πίνακας 1.2] [18]

Πίνακας 1.2 *Διαγνωστικά κριτήρια για Προδιαβήτη*

Διαγνωστικά κριτήρια για Προδιαβήτη
Εργαστηριακές τιμές
•Δοκιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας (8 ώρες νηστεία)
----Φυσιολογική: < από 100 mg/dL
----Διαταραχή γλυκόζης νηστείας /100-125 mg/ dL (IFG)
•Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (2 ώρες μετά την κατανάλωση 75-g διάλυμα γλυκόζης)
----Φυσιολογική : < από 140 mg/dL
----Διαταραχή ανοχής γλυκόζης /140-199 mg/dL(IGT)
•Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (HbA1c)
----Φυσιολογική: 5%
----Μη φυσιολογική: 5.7%-6.4%

Η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT), συνδέονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η διαφορά τους είναι, ότι τα άτομα με IGT, έχουν ελαφρά μειωμένη ή φυσιολογική ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη, και μέτρια έως βαριά μυϊκή αντίσταση στην ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, άτομα με IGT, εμφανίζουν προβλήματα σχετικά με τη δεύτερη φάση έκκρισης της ινσουλίνης, σε αντίθεση με τα άτομα με IFG, τα οποία παρουσιάζουν ηπατική ινσουλινοαντίσταση και φυσιολογική μυϊκή ινσουλινοευαισθησία, και εμφανίζουν ανωμαλίες που σχετίζονται με την πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης. Εάν συνυπάρχουν αυτές οι δύο καταστάσεις, τα άτομα μοιάζουν διαβητικούς τύπου 2, μιας και βιώνουν μυϊκή και ηπατική ινσουλινοαντίσταση.

Η IFG και IGT είναι ενδιάμεσες καταστάσεις, μεταξύ φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης και διαβήτη. Χαρακτηρίζονται προδιαβητικές, εμφανίζουν στενή συσχέτιση με την παχυσαρκία, και αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2. Συγκεκριμένα, οι Antonino Di Pino et al., το 2016, αναφέρουν ότι άτομα με μεμονομένη διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης (IFG, IGT ή HbA1c 39-46 mmol / mol) έχουν συχνότητα εμφάνισης διαβήτη 6% ετησίως, μια τιμή που είναι σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με νορμογλυκαιμικά άτομα (0,5% ανά έτος). Η πρόοδος σε σαφή διαβήτη τύπου 2 είναι 30% -40% τα επόμενα 3-8 χρόνια, με αύξηση κατά 10% όταν συνυπάρχουν IGT και IFG

Άτομα με IGT και IFG, παρουσιάζουν αυξημένο, κατά 65% κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη, σε χρονικό διάστημα έξι ετών, ενώ όσο αφορά τις καρδιαγγειακές παθήσεις, ο προ-

διαβήτη συνδέεται με πιο προχωρημένη αγγειακή βλάβη σε σύγκριση με τη νορμογλυκαιμία. Η μακροαγγειακή νόσος ξεκινάει πριν από την ανάπτυξη του διαβήτη και η ελαφρά αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα, που χαρακτηρίζουν τον προ-διαβήτη, έχει αποδειχθεί, ότι είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την CVD, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά 2-4 φορές.[19]

Επίσης, μελέτη των Vistisen D et al., το 2018, διάρκειας πέντε ετών, κατέδειξε ότι, εκτός της βελτίωσης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, η αναστροφή στην ευγλυκαιμία ατόμων με IGT, σχετίστηκε και με μείωση του μελλοντικού κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου.[20]

1.8 Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C)

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται, μια συνεχής αύξηση ενδιαφέροντος για τη μέτρηση της HbA1C σε άτομα με ΣΔ τύπου 2.

Η HbA1C αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη της διαχρονικής εξέλιξης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, καθώς και παράμετρο αναδρομικής εκτίμησης της υπεργλυκαιμίας, η οποία χαρακτηρίζεται ως ‘‘αποθηκευμένη μνήμη’’ τιμών της γλυκόζης του αίματος, αφού με αυτή μπορεί να εκτιμηθεί η μέση πυκνότητα γλυκόζης κατά τις προηγούμενες 4-8 εβδομάδες.

Κάθε αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 1%, αντιστοιχεί σε μεταβολή της μέσης πυκνότητας της γλυκόζης κατά 30-35mg/dl. [21]

1.8.1 Ιστορική αναδρομή της HbA1C

Η αιμοσφαιρίνη A1c διαχωρίστηκε από τις άλλες μορφές αιμοσφαιρίνης από τους Huisman και Meyering το 1958, χρησιμοποιώντας χρωματογραφική στήλη και για πρώτη φορά χαρακτηρίζεται ως γλυκοπρωτεΐνη από τους Bookchin και Gallor το 1968. Οι αντιδράσεις που οδηγούν στο σχηματισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης περιγράφηκαν από τους Bunn et al., το 1975. Η χρήση της αιμοσφαιρίνης A1c για την παρακολούθηση του μεταβολισμού της γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς, είχε προταθεί από τους Cerami, Koenig et al., ήδη από το 1976. Το 1980 εισήχθη στην κλινική πράξη και στη συνέχεια κατέστη ο ακρογωνιαίος λίθος στον έλεγχο ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος. [22]

1.8.2 Εργαστηριακές μέθοδοι προσδιορισμού της HbA1C

Η σπουδαιότητα του προσδιορισμού των επιπέδων της HbA1C για τους διαβητικούς ασθενείς, οδήγησε στην ανεύρεση πολλών και ποικίλων εργαστηριακών μεθόδων.

Προτιμώμενη μέθοδος εκτίμησης της HbA1C, αποτελεί η μέθοδος της Υψηλής απόδοσης, υγρής χρωματογραφίας (HPLC). Άλλες μέθοδοι είναι οι:

- Ανοσομέθοδος με μονοκλωνικά αντισώματα.
- Ηλεκτροφόρηση.
- Χρωματογραφία ιονταλλαγής σε στήλες ρητίνης.
- Χρωματογραφικές μέθοδοι.
- Μέθοδος θειοβαρβιτουρικού οξέως. [23]

1.8.3 Σχέση HbA1C και Σακχαρώδη Διαβήτη

Η γλυκόζη αντιδρά αυτόματα και μη ενζυμικά, με πρωτεΐνες. Η υπεργλυκαιμία, αυξάνει το ρυθμό σύνδεσης της γλυκόζης με την αιμοσφαιρίνη, μέσω μιας αντίδρασης που καλείται μη ενζυματική γλυκοζυλίωση, γιατί λαμβάνει χώρα χωρίς την παρουσία ενζύμου και συμβαίνει καθ' όλο το χρόνο ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Κατά την αντίδραση αυτή σχηματίζονται προϊόντα με υψηλό δείκτη αντιδραστικότητας, τα οποία αντιπροσωπεύουν ένα μίγμα ενδιάμεσων και τελικών προϊόντων, που αποκαλούνται προχωρημένα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs) και ίσως ευθύνονται για την εμφάνιση και των επιπλοκών του ΣΔ. Συνεπώς, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αποτελεί το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης που έχει υποστεί γλυκοζυλίωση. [24]

Η HbA1c είναι μια μορφή φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης, που προέρχεται από την χημική ένωσή της με τη γλυκόζη. Τα ερυθροκύτταρα του ανθρώπου, είναι εύκολα διαπερατά από τη γλυκόζη και στο φυσιολογικό pH, η ταχύτητα αντίδρασης σχηματισμού HbA1C εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα. Ο σχηματισμός της, είναι πρακτικά μη αναστρέψιμος, με αποτέλεσμα να παραμένει μέσα στα ερυθροκύτταρα καθ' όλο το χρονικό διάστημα επιβίωσής τους (100-120 ημέρες).

Η έναρξη παραγωγής της, περιλαμβάνει ελάχιστα ποσά, τα οποία σταθερά αυξάνουν, καθώς τα κύτταρα γηράσκουν. Σε ένα δείγμα αίματος, υπάρχουν ερυθρά αιμοσφαίρια σε διάφορα στάδια εξελίξεως, για αυτό και ελέγχεται μια συγκεκριμένη χρονική περίοδος.

Έτσι, το ποσοστό της HbA1C που εμπεριέχεται στα κύτταρα αυτά, αντικατοπτρίζει τη μέση τιμή των επιπέδων γλυκόζης του αίματος κατά τους προηγούμενους 2-3 μήνες και κατ' άλλους, κατά τους προηγούμενους 1-2 μήνες.

Δεδομένης της ευθέως ανάλογης αύξησης της HbA1C με τα επίπεδα σακχάρου αίματος νηστείας, τα μεταγευματικά επίπεδα σακχάρου, καθώς επίσης και με το σάκχαρο ούρων 24ωρου, ο προσδιορισμός της HbA1C αποτελεί καλύτερο δείκτη ελέγχου-ρύθμισης του διαβητικού ασθενούς, απ' ότι ο προσδιορισμός της γλυκόζης αίματος και ούρων. [21]

1.8.4 Η HbA1C ως διαγνωστικό κριτήριο Σακχαρώδη Διαβήτη

Βάση επιδημιολογικών παρατηρήσεων, η αξία της HbA1c στη διάγνωση του ΣΔ αμφισβητείται, κυρίως λόγω προβλημάτων ακρίβειας στη μέτρηση, με αποτέλεσμα να μην έχει καθιερωθεί διεθνώς. [25]

Πόρισμα Φιλανδικής μελέτης καταθέτει, ότι η ευαισθησία της μέτρησης επιπέδων HbA1c $\geq 6,5\%$, ως διαγνωστικό κριτήριο για ΣΔ τύπου 2 ήταν: στις γυναίκες 35% και στους άνδρες 47%, σε σύγκριση, με τη διάγνωση, που βασίζεται σε δύο διαδοχικές δοκιμές ανοχής γλυκόζης από το στόμα. [26]

Η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, δεν συνιστά τη χρησιμοποίηση της HbA1c ως μέθοδο διάγνωσης του ΣΔ, διότι δεν υπάρχει διαδικασία πιστοποίησης των εργαστηρίων της χώρας ώστε τα αποτελέσματά τους να είναι συγκρίσιμα, με τη θεσπισμένη μέθοδο αναφοράς. Αυτή η απόφαση, βασίστηκε στην κατευθυντήρια οδηγία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ότι η μέτρηση HbA1c μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστική δοκιμασία για τον ΣΔ, μόνο εφόσον υπάρχουν αυστηρά κριτήρια ακρίβειας των μετρήσεων. [27] Παρά ταύτα, η HbA1C, από τις αρχές του 2010, συμπεριλήφθηκε από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) στα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΔ. Το φυσιολογικό ποσοστό της HbA1c, πρέπει να είναι $<6,5\%$, ένα όριο που σημαίνει, ότι τα καθημερινά επίπεδα γλυκόζης, κυμαίνονται από 72-118 mg/dl.

Συγκεκριμένα:

- Τιμές της HbA1c $< 5,6\%$, σημαίνουν ότι τα επίπεδα γλυκόζης, είναι φυσιολογικά.
- Τιμές της HbA1c $5,7\%$ έως $6,4\%$, σχετίζονται με τη διάγνωση του προ-διαβήτη και αποτελούν ένδειξη αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ και κατ' επέκταση CVD
- Τιμές της HbA1c $> 6,5\%$, σηματοδοτούν ΣΔ, θέτοντας τη διάγνωσή του. [28]

1.8.5 Εξατομίκευση στους στόχους της HbA1c

Προκειμένου να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, είναι σαφές, ότι ο στόχος της θα πρέπει να εξατομικεύεται. Η HbA1c, αποτελεί κριτήριο ορθής ή μη, ρύθμισης των επιπέδων σακχάρου του αίματος. Όσο πιο κοντά στο φυσιολογικό ποσοστό είναι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, τόσο πιο καλή είναι η ρύθμιση του διαβήτη, η οποία και εξαρτάται από την κλινική εικόνα του ασθενούς.

Τόσο η Ευρωπαϊκή, όσο και η Αμερικάνικη Εταιρία Μελέτης του Διαβήτη, συστήνουν έγκαιρη παρέμβαση, με στόχο την καλύτερη δυνατή ρύθμιση και την αποφυγή αγγειακών επιπλοκών. [Πίνακας 1.3] [18]

Πίνακας 1.3 *Κριτήρια ρύθμισης Σακχαρώδη Διαβήτη*

HbA1c < 6%	φυσιολογικά άτομα ή αυστηρή ρύθμιση ΣΔ
HbA1c < 7%	καλή ρύθμιση ΣΔ
HbA1c > 7%	ανεπαρκής ρύθμιση ΣΔ
HbA1c > 9%	κακή ρύθμιση ΣΔ

Τα φυσιολογικά επίπεδα διακύμανσης της γλυκόζης νηστείας είναι από 72-108 mg/dl, καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Επιπλέον, στο πλαίσιο ενός καλού ελέγχου της γλυκόζης πρέπει η HbA1c, να είναι < 6 και το εύρος της συγκέντρωσης της γλυκόζης, δύο ώρες μετά το γεύμα, να είναι 90-144 mg/dl.

Σε νέους ασθενείς, με διάρκεια διαβήτη λίγων ετών, χωρίς συνοσηρότητα ή επιπλοκές της νόσου, η HbA1c θα πρέπει να διατηρείται < 7% ή και σε χαμηλότερα επίπεδα, υπό την προϋπόθεση, ότι είναι σε θέση να διαχειριστούν την υπογλυκαιμία.

Για τους ηλικιωμένους ασθενείς, η Αμερικανική διαβητολογική εταιρεία και η Αμερικανική Γηριατρική εταιρεία, έχουν προτείνει λιγότερο αυστηρούς στόχους, οι οποίοι εξαρτώνται, από τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, το επίπεδο εξάρτησης από τους φροντιστές και το προσδόκιμο επιβίωσης. Έτσι, ηλικιωμένα άτομα, με πολυετή διάρκεια διαβήτη και επιπλοκές νεφρικής ή καρδιαγγειακής αιτιολογίας, με χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης, και σοβαρό κίνδυνο υπογλυκαιμιών, ο στόχος της HbA1c, θα πρέπει να είναι >7%.

Η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, αλλά και διαβητολογικές εταιρείες άλλων χωρών, έχουν θέσει, ως στόχο HbA1C για άτομα με ΣΔ τύπου 2, ποσοστό < 7%, ενώ σε άλλες χώρες τίθενται πιο αυστηροί στόχοι, της τάξης < 6,5%.

Για το ΣΔ τύπου 1, ο στόχος είναι < 6,5%, ενώ στόχος του 7%, προτείνεται για τους ασθενείς που μπορούν να ταξινομηθούν στο μέσο του φάσματος. Για τις εγκύους με διαβήτη, επιθυμητά είναι τα επίπεδα HbA1C < 6% και η εξέταση πρέπει να γίνεται συχνότερα, για πιο στενή παρακολούθηση. [21] [29]

Τα πλεονεκτήματα από τη χρήση της HbA1c, ως δείκτη κλινικής προόδου στη ρύθμιση του ΣΔ, είναι σημαντικά:

- Αποτελεί καλύτερο δείκτη, της συνολικής γλυκαιμικής έκθεσης και αξιολόγησης του κινδύνου πιθανών επιπλοκών.
- Παρουσιάζει χαμηλή ενδο-ατομική διακύμανση (<2%)
- Για τον προσδιορισμό της, δεν απαιτείται προγενέστερη νηστεία
- Έχει καλή σταθερότητα, μετά τη συλλογή του αίματος
- Επηρεάζεται λιγότερο από οξεία νόσο
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου
- Σχετίζεται, τόσο με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, όσο και με τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης

1.8.6 Περιορισμοί – προϋποθέσεις μέτρησης της HbA1c

Η δοκιμασία μέτρησης της HbA1c, προϋποθέτει ερυθρά αιμοσφαίρια με φυσιολογική διαδικασία ωρίμανσης και φυσιολογικά ποσοστά των τύπων της αιμοσφαιρίνης.

Συνεπώς, η διάγνωση του διαβήτη, δεν μπορεί να βασιστεί στα επίπεδα της HbA1c, σε άτομα με γενετικές διαφοροποιήσεις στη μοριακή δομή της αιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρινοπάθειες - δρεπανοκυτταρική αναιμία), ηπατική νόσο, καθώς και σε όσα έχουν πρόσφατα αιμοδοτήσει. ή μεταγγιστεί, ή βρίσκονται υπό θεραπεία ερυθροποιητίνης.

Οξεία ή χρόνια απώλεια αίματος, η οποία μειώνει την διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων, και ως εκ τούτου, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη που περιέχουν, επηρεάζει τα επίπεδα της HbA1c, γι αυτό χρειάζεται προσοχή στην ερμηνεία αποτελεσμάτων, όπως επίσης και σε περιπτώσεις αναιμίας από έλλειψη σιδήρου, αιμορραγίας του γαστρεντερικού, αιμοχρωμάτωσης, αιμόλυσης, έλλειψης γλυκόζη-6-φωσφορική αφυδρογονάσης (G6PD), κλπ

Γενικά, χαμηλά επίπεδα HbA1c, παρατηρούνται σε πάσχοντα άτομα από νοσήματα, που προκαλούν πρόωρο θάνατο των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ αντίστοιχα υψηλά επίπεδα

HbA1c, παρατηρούνται σε ασθενείς, με παρατεταμένο χρόνο ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως σε ανεπάρκεια B12 ή φυλλικού οξέος.

Τα εργαστηριακά αποτελέσματα επιπέδων της HbA1c, μπορεί να διαφέρουν, ανάλογα με την τεχνική ανάλυσης, την ηλικία του ατόμου και την βιολογική μεταβολή ανάμεσα σε δύο άτομα. Έτσι, ασθενείς με την ίδια μέση τιμή γλυκόζης, μπορεί να έχουν τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, η οποία να διαφέρει ως και τρεις ποσοστιαίες μονάδες.

Αποφυγή μέτρησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, διάρκειας έξι εβδομάδων, συνιστάται, επί αλλαγής στη θεραπευτική αγωγή ή στη διατροφή. Εναλλακτική δοκιμασία ανίχνευσης της μέσης τιμής των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, των προηγούμενων 2-3 εβδομάδων, αποτελεί αυτή της φρουκτοζαμίνης.

Παράγοντες που μπορούν ακόμη να επιδράσουν στην μέτρησή της , αποτελούν:

--Η πάροδος της ηλικίας, κατά την οποία παρατηρείται αύξηση στις τιμές της κατά 0,1%,για κάθε δεκαετία , μετά από την ηλικία των 30 ετών.

--Η λήψη φαρμάκων (σαλκυκλικά, βιταμίνη B,C,E) συνδυάζεται με ψευδώς υψηλότερα ή ψευδώς χαμηλότερα επίπεδα

--Η σιδηροπενική αναιμία, η υπερτριγλυκεριδαιμία, η υπερχοληστεριναίμία, αλληλεπιδρούν με κάποιες από τις μεθόδους, αυξάνοντας ψευδώς τα αποτελέσματα.[30]

--Η έλλειψη Vit D. Συντριπτικό ποσοστό (96%) των ασθενών με ΣΔ τύπου 2, εμφανίζει ανεπάρκεια ή και έλλειψη της Vit D. Διαπιστώθηκε υψηλότερη HbA1c στους ασθενείς με έλλειψη Vit D, σε σχέση με αυτούς, που είχαν τιμές Vit D >20ng/ml [31]

--Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, όπου η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μπορεί να έχει υποστεί καρβονυλίωση, οπότε οι τιμές της αυξάνουν.

--Σε αιμοκαθαρόμενους διαβητικούς ασθενείς, η HbA1c αποτελεί αναξιόπιστο δείκτη γλυκαιμικής ρύθμισης, εφόσον υποεκτιμά την τιμή της πραγματικής HbA1c, κατά 1%.

Ελκυστικές, εναλλακτικές επιλογές, στην προκειμένη περίπτωση, αποτελούν α) η διορθωμένη HbA1c, με βάση τα επίπεδα της Hb και της Alb. του ορού και β) η γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη ορού-SGP [32] Συνοπτικά, σύμφωνα με τον World Health Organization (WHO) [21] κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν τις μετρήσεις της HbA1c, είναι: [Πίνακας 1.4] [21]

Πίνακας 1.4 *Παράγοντες που επηρεάζουν τις μετρήσεις της HbA1c*

Some of the factors that influence HbA1c and its measurement
<p>1. Erythropoiesis</p> <p><i>Increased HbA1c:</i> iron, vitamin B12 deficiency, decreased erythropoiesis.</p> <p><i>Decreased HbA1c:</i> administration of erythropoietin, iron, vitamin B12, reticulocytosis, chronic liver disease.</p>
<p>2. Altered Haemoglobin</p> <p>Genetic or chemical alterations in haemoglobin: haemoglobinopathies, HbF, methaemoglobin, may increase or decrease HbA1c.</p>
<p>3. Glycation</p> <p><i>Increased HbA1c:</i> alcoholism, chronic renal failure, decreased intraerythrocyte pH.</p> <p><i>Decreased HbA1c:</i> aspirin, vitamin C and E, certain haemoglobinopathies, increased intra erythrocyte pH.</p> <p><i>Variable HbA1c:</i> genetic determinants.</p>
<p>4. Erythrocyte destruction</p> <p><i>Increased HbA1c:</i> increased erythrocyte life span: Splenectomy.</p> <p><i>Decreased A1c:</i> decreased erythrocyte life span: haemoglobinopathies, splenomegaly, rheumatoid arthritis or drugs such as antiretrovirals, ribavirin and dapsone.</p>
<p>5. Assays</p> <p><i>Increased HbA1c:</i> hyperbilirubinaemia, carbamylated haemoglobin, alcoholism, large doses of aspirin, chronic opiate use.</p> <p><i>Variable HbA1c:</i> haemoglobinopathies.</p> <p><i>Decreased HbA1c:</i> hypertriglyceridaemia.</p>

1.8.7 Ερμηνεία επιπέδων HbA1C - Προγνωστική Αξία μέτρησης της HbA1C

Η μέτρηση της HbA1C, παρέχει μια ακριβή και αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου του επιπέδου ρύθμισης του διαβήτη, της αποτελεσματικότητας, της θεραπείας και κατ' επέκταση, του κινδύνου ανάπτυξης οξέων ή μακροχρόνιων επιπλοκών.

Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των ανθρώπινων πρωτεϊνών, εμφανίζεται περισσότερο έντονα στο ΣΔ και σχετίζεται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Έτσι, η γλυκοζυλίωση της σπεκτρίνης των ερυθρών, της αντιθρομβίνης III, της μυελίνης, της βασικής μεμβράνης του σπειράματος και των λιποπρωτεϊνών, πιθανώς συμβάλει στην εμφάνιση των επιπλοκών του διαβήτη. Είναι ευνόητος, λοιπόν, ο συσχετισμός της αυξημένης HbA1C, με τις επιπλοκές του ΣΔ, εφόσον σε κάποιο βαθμό, έχουν κοινή έκφραση με αυτές, που αποτελούν αξιόλογο παράγοντα κινδύνου για τη δημιουργία αθηρωμάτωσης.[33]

Η κλινική αξία της μέτρησης της HbA1C , κατανοήθηκε μετά από πολλές κλινικές μελέτες, που διενεργήθηκαν στα πλαίσια του DCCT (Diabetes Control & Complications Trial), όπου αποδείχθηκε, ότι η μείωση της HbA1C, συσχετίζεται ισχυρά με την παρεμπόδιση των διαβητικών επιπλοκών.

Οι αυξημένες τιμές επιπέδων γλυκόζης νηστείας και HbA1c, μεταξύ των οποίων, κατά τον Ito et al., το 2000 [34], υπάρχει μια ισχυρή θετική συσχέτιση, αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, ενώ επιδημιολογικές αναλύσεις των DCCT και UKPDS, έδειξαν παραβολική συσχέτιση μεταξύ της HbA1c και των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη.[36]

Η σχέση μεταξύ της HbA1c και της μακροαγγειακής νόσου εμφανίζεται γραμμική. Σύμφωνα με τον Vinod Mahato et al. [35], η HbA1C, αποτελεί δυνητικό βιοδείκτη πρόβλεψης καρδιαγγειακής νόσου(CVD), εφόσον για κάθε 1% αύξηση των απόλυτων τιμών αυτής, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος CVD κατά 18%.

Σε μελέτη της UKPDS, και στο σκέλος εντατικής μείωσης της HbA1C , παρατηρήθηκε μείωση εκδήλωσης του θανατηφόρου ή μη, εμφράγματος μυοκαρδίου, καθώς και του αιφνιδίου θανάτου. Μια πρόσφατη ανακοίνωση 10ετούς παρακολούθησης ασθενών της UKPDS , δείχνει μακροπρόθεσμη μείωση εμφράγματος μυοκαρδίου (κατά 15% με σουλφονουριδίες ή ινσουλίνη, και 33% με μετφορμίνη , ως αρχική αγωγή), καθώς και μείωση της ολικής θνητότητας (13% και 27% αντίστοιχα), συγκριτικά με το σκέλος συμβατικής αντιμετώπισης.[36]

Σε φιλανδική μελέτη, φαίνεται επίσης, ότι η συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας, με την οφειλόμενη σε καρδιαγγειακή νόσο θνησιμότητα, είναι ισχυρότερη στους διαβητικούς τύπου 1, σε σύγκριση με τους διαβητικούς τύπου 2. Αύξηση της της HbA1c κατά 1%, αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας κατά 53% στους διαβητικούς τύπου 1, συγκριτικά με αύξηση 8% στους διαβητικούς τύπου 2. Εν τούτοις, η συγκεκριμένη μελέτη, δε φανέρωσε διαφορά στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα μεταξύ των δύο τύπων διαβήτη, ενδεικτικό, του ότι στον ΣΔ τύπου 2, σημαντικό ρόλο για την αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, διαδραματίζουν και οι άλλοι κλασικοί παράγοντες κινδύνου (όπως έδειξε και η μελέτη UKPDS). [37]

Παρόλο λοιπόν, που η κλινική διάγνωση του ΣΔ, δεν εξαντλείται κατ' ανάγκη στην εξέταση των επιπέδων της HbA1c, η σημαντικότητά τους είναι πολύ μεγάλη σε βάθος χρόνου, για τον ασθενή με ΣΔ.

1.9 Επιπλοκές Σακχαρώδη Διαβήτη

Η χρόνια υπεργλυκαιμική έκθεση, σύμφωνα με πορίσματα μελετών, όπως η DCCT (Diabetes Control and Compication Trial) και η UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study), αποτελεί αρχική αιτία έναρξης ιστικών και οργανικών βλαβών. Αποδεικτικά στοιχεία που έχουν συσσωρευτεί, δείχνουν ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να παίζει καθοριστικό ρόλο στην αιτιολογία των διαβητικών επιπλοκών και κάποιες ενώσεις αναδύονται, ως μια νέα κατηγορία, βιολογικά ενεργών προϊόντων, του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος (arachidonic acid), με δυνητική σημασία για την ανθρώπινη αγγειακή νόσο. Εν τούτοις, ο σύνδεσμος ανάμεσα, στη χρόνια υπεργλυκαιμία και στην αγγειακή βλάβη, έχει αποδοθεί σε τέσσερα μη σχετιζόμενα μεταξύ τους βιοχημικά μονοπάτια: 1.Αυξημένη δραστηριότητα του μονοπατιού της πολυόλης, 2.Συσώρευση τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation Endproducts: AGEs) 3.ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και 4. Αυξημένη δραστηριότητα του μονοπατιού της εξοζαμίνης. Αυτά τα φαινομενικά μη σχετιζόμενα μεταξύ τους μοριακά μονοπάτια, έχουν έναν υποκείμενο κοινό μηχανισμό: υπερπαραγωγή ριζών υπεροξειδίου, από τη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων.

Η επίδραση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας, επηρεάζεται, βέβαια, και από γενετικούς παράγοντες, όπως επίσης και από συνοδές καταστάσεις, όπως η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, με αποτέλεσμα, παρόμοιες χρόνιες υπεργλυκαιμικές εκθέσεις, να προκαλούν διαφορετικού βαθμού και σοβαρότητας επιπλοκές, στα άτομα με ΣΔ. Σύμφωνα με τα δεδομένα της βρετανικής μελέτης UKPDS, η υπεργλυκαιμία, ήταν καθοριστικός παράγοντας για τις μικροαγγειακές επιπλοκές, όχι όμως για τις μακροαγγειακές. Συγκεκριμένα, αύξηση της HbA1c από το 5,5% στο 9,5%, δεκαπλασίασε τον κίνδυνο των μικροαγγειακών επιπλοκών, ενώ μόλις διπλασίασε τον κίνδυνο για τις μακροαγγειακές επιπλοκές, υποδηλώνοντας τη συνύπαρξη και άλλων παραγόντων. Οι επιπλοκές του ΣΔ, διαχωρίζονται σε οξείες και μακροχρόνιες.[38]

1.9.1Οξείες επιπλοκές

Διαβητική κετοξέωση

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚ) χαρακτηρίζεται από την παρουσία υπεργλυκαιμίας, κέτωσης και οξέωσης. Διαγνωστικά κριτήρια αποτελούν: pH αίματος < 7,30, διττανθρακικά < 15 mEq/L και γλυκόζη αίματος > 250 mg/dL, σε συνδυασμό, με μέτρια κετοναιμία και

κετονουρία. Με την κατάλληλη και έγκαιρη αντιμετώπιση, η θνητότητά της, σήμερα, κυμαίνεται μεταξύ 2,7-10%. Η κλασική κλινική εικόνα της ΔΚ περιλαμβάνει πολυουρία-πολυδιψία και απώλεια βάρους, γαστρεντερικές διαταραχές, αναπνοή Kussmaul, αφυδάτωση, με ξηρότητα βλεννογόνων και μείωση της σπαργής του δέρματος, απόπνοια ακετόνης, σημεία κυκλοφορικής καταπληξίας και, τέλος, κώμα. Αν και η λοίμωξη είναι συνηθέστατα ο εκλυτικός παράγοντας της κετοξέωσης, τα σημεία της μπορεί να ελλείπουν. Οι κυριότεροι παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της ΔΚ είναι οι λοιμώξεις (> 50% των ασθενών) και η ατελής θεραπεία με ινσουλίνη. Επιπλέον, φάρμακα, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, τραυματισμοί, αλκοολισμός, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, πνευμονική εμβολή, παγκρεατίτιδα και ψυχολογικοί παράγοντες, μπορεί να οδηγήσουν σε ΔΚ. [39]

Υπεργλυκαιμική, μη κετωτική υπερόσμωση

Η υπεργλυκαιμική μη κετωτική υπερόσμωση (ΥΜΚΥ), εμφανίζεται συνήθως σε άτομα ηλικίας, 57-69 ετών, συχνά με αδιάγνωστο ΣΔ τύπου 2 και πλημελή αντιμετώπιση. Ορίζεται, ως σοβαρή υπεργλυκαιμία, με αυξημένη οσμωτικότητα πλάσματος και βαριά αφυδάτωση, χωρίς σημαντική κέτωση ή οξέωση, με θνητότητα να κυμαίνεται μεταξύ 40% και 70%.

Ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας είναι οι λοιμώξεις, με εξέχουσα την πνευμονία και συνέπεια της λήψης θειαζιδικών διουρητικών. Η κλινική εικόνα είναι παρόμοια με εκείνη της ΔΚ και με εκλείποντα τα σημεία της οξέωσης και της κέτωσης, αλλά με εντονότερα εκείνα της αφυδάτωσης.[40]

Υπογλυκαιμία

Το συχνότερο αίτιο της υπογλυκαιμίας αποτελούν οι παρενέργειες της θεραπείας του ΣΔ. Εκτός από την υπέρβαση της δοσολογίας της ινσουλίνης και των σουλφονουριδίων, υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλέσουν: η κακή ως μηδενική λήψη τροφής, η κατάχρηση αιθανόλης (λόγω αναστολής της ηπατικής γλυκονογένεσης), η χορήγηση σαλικυλικών σε μεγάλες δόσεις, η παρακεταμόλη, η κινίνη, η πενταμιδίνη, μέσω τοξικής δράσης στο β-κύτταρο και η προπρανολόλη σε άτομα με ηπατική νόσο ή συμφορητική καρδιοπάθεια. Άλλα αίτια υπογλυκαιμίας περιλαμβάνουν την ηπατική ανεπάρκεια, τη βαριά συμφορητική καρδιοπάθεια και τη νεφρική ανεπάρκεια. Η υπογλυκαιμία εμφανίζεται, επίσης, στο πλαίσιο σήψης, αλλά και σε σπάνια νοσήματα, όπως τους μη νησιδιακούς όγκους. Η κλινική εικόνα της υπογλυκαιμίας περιλαμβάνει αδρενεργικά (από το

αυτόνομο νευρικό σύστημα) και νευρογλυκοπενικά συμπτώματα. Η παθοφυσιολογική συνέπεια, της μη ανακάμπτουσας υπογλυκαιμίας (ή του παρατεταμένου υπογλυκαιμικού κόματος), είναι το εγκεφαλικό οίδημα, το οποίο αποτελεί, συνήθως, απόρροια βαριάς υπογλυκαιμίας, διάρκειας άνω της μιας ώρας. Η αντιμετώπιση είναι παρόμοια με εκείνη των άλλων αιτιών του εγκεφαλικού οιδήματος. [41]

1.9.2 Μακροχρόνιες επιπλοκές

Η πλειονότητα των ατόμων με ΣΔ, ταλαιπωρείται από υψηλά ποσοστά μακροχρόνιων επιπλοκών της νόσου, οι οποίες οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, και διακρίνονται σε μικρο-αγγειακές και μακρο-αγγειακές.

Μικρο-αγγειακές επιπλοκές

Η γενεσεσιουργός αιτία της μικρο-αγγειακής νόσου, αποδίδεται στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Μορφολογικό χαρακτηριστικό που συνοδεύει τις μακροπρόθεσμες μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ, είναι η διάχυτη πάχυνση των βασικών μεμβρανών των μικρών αγγείων και η αύξηση της διαπερατότητάς τους στις πρωτείνες του πλάσματος.

- *Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια*: Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη και αποτελεί έναν κυρίαρχο παράγοντα τύφλωσης παγκοσμίως. Προσβάλλει τα προτριχοειδή αρτηρίδια, τα τριχοειδή και τα μετατριχοειδή φλεβίδια του αγγειακού δικτύου και εκδηλώνεται ως αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων ή ως μικροαγγειακή απόφραξη. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία τύφλωσης παγκοσμίως, σε ηλικίες των 20-74 ετών. Στο ΣΔ τύπου 1, το 90% των ασθενών, παρουσιάζει αμφιβληστροειδοπάθεια, μετά από διάρκεια νόσου 10-15 ετών, ενώ σε ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ τύπου 2, το ποσοστό ανέρχεται στο 53%, μετά την έλευση 15-19 ετών.

Στη μελέτη Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), το 3,6% των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και το 1,6% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2, οδηγήθηκαν σε τύφλωση, ενώ στην πολυεθνική μελέτη για την αγγειακή νόσο της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, η αμφιβληστροειδοπάθεια συσχετίστηκε με τη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου (MI) και του θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο (CVD).[42]

- *Διαβητική νεφροπάθεια*: Προεξέχουν βλάβες του σπειράματος, των αγγείων και του διάμεσου ιστού που μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια. Στην περίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, η νόσος αναπτύσσεται στο 20% των διαβητικών ασθενών τύπου 2. [43]

- *Διαβητική νευροπάθεια* : Αφορά μονο ή πολυνευροπάθεια ή νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Συχνά εμφανίζεται απώλεια της αισθητικότητας (αρχικά στα κάτω άκρα) και στυτική δυσλειτουργία. Η επίπτωσή της σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, ανέρχεται στο 50%, σε διάρκεια νόσου 25 ετών. [44].

Μακρο-αγγειακές επιπλοκές

Οι μακροαγγειακές, καρδιαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ αποτελούν απόρροια της αρτηριοσκλήρυνσης. Η αρτηριοσκλήρωση έχει ως κύριο χαρακτηριστικό, την πάχυνση και την απώλεια της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος. Περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές μορφολογικές καταστάσεις α) το σχηματισμό αθηρώματος στον έσω χιτώνα της αρτηρίας β) την αγγειίτιδα τύπου Monckeberg (Monckeberg's medial calcific sclerosis), που χαρακτηρίζεται από επασβέσωση του μέσου χιτώνα των αρτηριών και γ) η εναπόθεση υαλίνης και η πάχυνση του τοιχώματος των μικρών αρτηριών και αρτηριολίων.[45] [46]

Οι βλάβες των αγγειακών τοιχωμάτων, αφορούν στη στένωση του αυλού, την αντικατάσταση των λείων ενδοθηλιακών τοιχωμάτων από ανώμαλες παρυφές και τη μειωμένη διατατικότητα (σκλήρυνση) των τοιχωμάτων από την εναπόθεση ασβεστίου. Αυτές οι βλάβες έχουν ως αποτέλεσμα μια επιβράδυνση, αλλά και ενίοτε στροβιλώδη ροή της αιματικής κυκλοφορίας, που διευκολύνει τη θρομβογένεση. Η εξέλκωση και η πιθανή ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, θα οδηγήσει στην απόφραξη του αυλού. Οι περισσότεροι επιρρεπείς στη ρήξη πλάκες, είναι εκείνες, που περιέχουν πυρήνα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπίδια, μεγάλη πυκνότητα αφρωδών κυττάρων και ένδεια ή ανυπαρξία λείων μυϊκών κυττάρων και κολλαγόνου στον ινώδη μανδύα, στοιχεία που οδηγούν σε εξασθένηση του μανδύα και προσδίδουν «αστάθεια» στην πλάκα. Αθηρωματικές πλάκες, με τα ανωτέρω χαρακτηριστικά συνήθως αποτελούν το 10 – 20% του συνόλου, αλλά είναι υπεύθυνες για το 80 – 90% των συμβαμάτων. [47] [48]

Η δημιουργία της αθηρωμάτωσης, ξεκινά πολύ πριν από την εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας και αυξάνει τους ρυθμούς ανάπτυξής της, μετά την ηλικία των 40 ετών. Στην παθογένειά τους εμπλέκεται η υπεργλυκαιμία, αλλά και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Κλινική εκδήλωση αυτών, αποτελεί η στεφανιαία νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (κυρίως ισχαιμικού τύπου), η περιφερική αρτηριοπάθεια και η διαβητική καρδιομυοπάθεια. Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι οι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, που σχετίζονται με τον διαβήτη.[49]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΛΙΠΙΔΙΑ-ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ

2.1 Λιπίδια - Βασικά μεταβολικά στοιχεία

Τα λιπίδια, αποτελούν ενώσεις υψηλής βιολογικής αξίας για τους ζωικούς οργανισμούς, ανόμοια από άποψης χημικής δομής. Είναι αδιάλυτα στο νερό, διαλυτά όμως σε οργανικούς διαλύτες (χλωροφόρμιο, βενζόλιο, ακετόνη κ.α.).

Η δομική σύσταση των λιπιδίων, περιλαμβάνει άνθρακα, υδρογόνο και οξυγόνο, ενώ η προέλευσή τους, δύναται να είναι εξωγενούς προελεύσεως, όταν προέρχονται από τις προσλαμβανόμενες τροφές ή ενδογενούς προελεύσεως, όταν προέρχονται από τη μετατροπή των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων, μέσω συγκεκριμένων μεταβολικών οδών.

Τα κυριότερα λιπίδια του πλάσματος είναι τα λιπαρά οξέα, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη και τα φωσφολιπίδια. [50]

2.1.1 Λιπαρά οξέα

Διακρίνονται, ανάλογα με τον αριθμό και τη θέση των διπλών δεσμών τους, σε κεκορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα και κυκλοφορούν είτε συνδεδεμένα με άλλα οργανικά μόρια (κατ' εξοχήν με τη χοληστερίνη - εστεροποιημένα λιπαρά οξέα) είτε ελεύθερα.

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (Free Fatty Acids, FFA) χρησιμεύουν στη βιοσύνθεση των τριών άλλων μεγάλων κατηγοριών των λιπιδίων που κυκλοφορούν στο αίμα ,δηλαδή των τριγλυκεριδίων, της χοληστερόλης και των φωσφολιπιδίων.[51]

2.2.2 Φωσφολιπίδια

Τα περισσότερο διαδεδομένα φωσφολιπίδια αποτελούν ενώσεις από ένα μόριο γλυκερόλης, δύο μόρια λιπαρών οξέων, ένα μόριο φωσφορικού οξέος και ένα μόριο ακόμη μικρότερο, καλούμενο γενικά πολικό μόριο.

Περιέχουν φωσφορική ρίζα και αζωτούχα βάση . Τα φωσφολιπίδια αποτελούν το δομικό υλικό της κυτταρικής ή πλασματικής μεμβράνης, των οποίων η χημική συμπεριφορά τους παίζει καθοριστικό ρόλο στη ζωή των κυττάρων γενικότερα. Αποτελούν το κυριότερο δομικό συστατικό των βιολογικών μεμβρανών .

Οι αλκοόλες που συναντάμε συχνότερα στα γλυκεροφωσφολιπίδια είναι η χολίνη, η αιθανολαμίνη, η ινοσιτόλη και η σερίνη. Το σηματοδοτικό δε, φωσφολιπίδιο του πλάσματος είναι η λεκιθίνη που ως πολικό μόριο φέρει μια αζωτούχο βάση, τη χολίνη και είναι η πηγή του λινολεϊκού οξέος. Τα φωσφολιπίδια παρουσιάζουν μικρό βαθμό πολικότητας και γι' αυτό συγκεντρώνονται αυτόματα στην επιφάνεια των λιποπρωτεϊνών. [52]

2.2.3 Χοληστερόλη

Αποτελεί συστατικό της χολής και είναι απαραίτητη στη δομική σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών, των ορμονών των επινεφριδίων και των γονάδων.

Η χοληστερόλη του ήπατος προέρχεται

- από τη de novo σύνθεση αυτής, από τη χοληστερόλη των τροφών, η οποία καταλήγει στο ήπαρ από το έντερο, με τα υπολείμματα των χυλομικρών και
- από τη χοληστερόλη των εξωηπατικών ιστών, η οποία καταλήγει στο ήπαρ, μέσω της HDL (αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης).

Η χοληστερόλη εκκρίνεται από το ήπαρ

- με τη χολή, ως ελεύθερη χοληστερόλη ή ως χολικά οξέα, μετά από μετατροπή, και
- με τις λιποπρωτεΐνες VLDL ή HDL (αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης).

Κυκλοφορεί σε ποσοστό 75% περίπου, συνδεδεμένη με λιπαρά οξέα (εστέρες χοληστερόλης) και το υπόλοιπο 25%, σαν ελεύθερη χοληστερόλη. Ο εστέρας της χοληστερόλης με τα λιπαρά οξέα είναι αδιάλυτος στο νερό, ενώ η ελεύθερη χοληστερόλη παρουσιάζει μικρό βαθμό πολικότητας. Αυτός άλλωστε είναι και ο λόγος στον οποίο η συγκέντρωση της μικρής ποσότητας ελεύθερης χοληστερόλης, στην επιφάνεια του σωματιδίου των λιποπρωτεϊνών, ενώ η εστεροποιημένη μορφή της, καταλαμβάνει το κέντρο του σωματιδίου.[53]

2.2.4 Τριγλυκερίδια.

Χρησιμεύουν ως καύσιμη ύλη και ως αποθήκη ενέργειας στο λιπώδη ιστό. Είναι οργανικές ενώσεις που ανήκουν στην κατηγορία των εστέρων και προκύπτουν από την ένωση της γλυκερόλης με τρία λιπαρά οξέα, μακριάς αλυσίδας, όπως το στεατικό (18 άτομα άνθρακα) ή το παλμιτικό (16 άτομα άνθρακα), τα οποία μπορεί να είναι όμοια (απλά τριγλυκερίδια) ή διαφορετικά μεταξύ τους (μικτά τριγλυκερίδια).

Τα τριγλυκερίδια, μπορεί να είναι εξωγενούς προέλευσης, όταν προέρχονται από το λίπος της τροφής (που είναι ποσοτικά και τα περισσότερα και αντιστοιχούν σε 1000 gr ημερησίως) ή εδογενούς προέλευσης, όταν συντίθενται κυρίως στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστο (αντιστοιχούν μόνο σε 30 gr ημερησίως)

Οι κυριότερες λειτουργίες των λιπιδίων στον ανθρώπινο οργανισμό περιλαμβάνουν:

--- Τη δομική σύσταση των μεμβρανών και συμμετοχή στις διάφορες διεργασίες που γίνονται μέσω αυτών

--- Αποθήκευση των σακχάρων στις λεγόμενες “λιπαοθήκες”, οι οποίες προσφέρουν το 30-35% της ανθρώπινης ενέργειας

--- Προστατευτική δράση, στην επιφάνεια πολλών οργάνων, για τη θερμική μόνωση αυτών, αλλά και για την ηλεκτρική μόνωση των κυττάρων

--- Σημαντικές βιολογικές δράσεις, όπως η συμμετοχή τους στην κυτταρική αναγνώριση και ιστική ανοσία

--- Κάποια λιπίδια, σχηματίζουν ενώσεις μεγάλης βιολογικής σημασίας, με πρωτεΐνες (λιποπρωτεΐνες) και σάκχαρα (γλυκοπρωτεΐνες).

--- Στην κατηγορία των λιπιδίων, ανήκουν οι βιταμίνες A, K, E, οι σεξουαλικές ορμόνες και οι ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων.[54]

2.2 Λιποπρωτεΐνες

Τα λιπίδια (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια), δεδομένου ότι αποτελούν μη υδατοδιαλυτά μόρια στο πλάσμα του αίματος, διακινούνται εντός του ανθρώπινου οργανισμού, μέσω της οργάνωσή τους σε μακρομοριακά συσσωματώματα λιπιδίων, που καλούνται λιποπρωτεΐνες.

Το λιποπρωτεϊνικό σύμπλοκο, έχει σφαιρική δομή, διαμορφούμενο από έναν κεντρικό πυρήνα, ο οποίος εμπεριέχει υδρόφοβα λιπίδια, καθώς και πολική επιφάνεια πρωτεϊνών, οι οποίες διατάσσονται περιφερικά. Τα πρωτεϊνικά συστατικά των λιποπρωτεϊνών, καλούνται απολιποπρωτεΐνες.

Ο ρόλος του συστήματος μεταφοράς των λιποπρωτεϊνών περιλαμβάνει, τη μεταφορά τριγλυκεριδίων που βρίσκονται στο έντερο και το ήπαρ, στους μύες και τον λιπώδη ιστό, καθώς και τη μεταφορά χοληστερόλης, στους περιφερικούς ιστούς ή στο ήπαρ.

Στις σταθερές κολλοειδείς μορφές των λιποπρωτεϊνών, κυρίως εμπεριέχονται τριγλυκερίδια, που αποτελούν μια βασική πηγή ενέργειας για τον οργανισμό, αλλά και χοληστερόλη, που διαδραματίζει βασικό δομικό ρόλο, στην κυτταρική σύσταση και στη βιοσύνθεση των ορμονών. Άλλες ουσίες που μεταφέρονται είναι τα φωσφολιπίδια, οι λιποδιαλυτές βιταμίνες καθώς και κάποια λιποδιαλυτά φάρμακα.

Οι λιποπρωτεΐνες διαφοροποιούνται, ως προς το μέγεθος και την πυκνότητα. Συγκεκριμένα, περιεκτικότητά τους σε λιπίδια, είναι ανάλογη με το μέγεθος, και αντιστρόφως ανάλογη με τη πυκνότητα των σωματιδίων. Επίσης, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε λιπίδια έχουν μικρότερη πυκνότητα από τις άλλες πρωτεΐνες.

Το γεγονός αυτό, επιτρέπει τον διαχωρισμό τους από τα υπόλοιπα μόρια, αλλά και τον μεταξύ τους διαχωρισμό, με μεθόδους υπερφυγοκέντρωσης και ηλεκτροφόρησης [55]. Σε σειρά αυξανόμενης πυκνότητας, πρόκειται για:

- τα Χυλομικρά
- τις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (Very Low Density Lipoproteins) - VLDL
- τις λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης (Intermediate Density Lipoproteins) - IDL
- τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoproteins) - LDL-C
- τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoproteins) - HDL-C

2.2.1 Χυλομικρά

Τα χυλομικρά, είναι μεγαλομοριακά συμπλέγματα, μεγέθους 1.000-4.000 Angstrom, που αποτελούνται κατά 98%-99,5% από λιπίδια και κατά 0,5-2% από πρωτεΐνες. Η πυκνότητά τους είναι μικρότερη από 0.94g/ml και περιέχουν κυρίως τριακυλογλυκερόλες (τριγλυκερίδια) και μικρές ποσότητες χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων..

Σχηματίζονται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού σωλήνα από το διαιτητικό λίπος, ενώ στη λειτουργία τους εντάσσεται η διαμεσολάβηση, στη μεταφορά των διατροφικών λιπιδίων, από το έντερο, προς τους περιφερικούς ιστούς, και το ήπαρ.

Στην κυκλοφορία, μεταβολίζονται μερικώς από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, (LpL) που βρίσκεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών, και ακολούθως καταβολίζονται σε υπολείμματα χυλομικρών από ηπατικές λιπάσες (HL).

Τα υπολείμματα χυλομικρών, προσλαμβάνονται από τις apoE και απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω των υποδοχέων της LDL.

Εάν ο μηχανισμός ηπατικής κάθαρσης είναι ανεπαρκής, τότε τα κατάλοιπα αθροίζονται στο αίμα και εκδηλώνεται μια μορφή λιπιδικής διαταραχής, γνωστή ως Υπερλιποπρωτεϊναιμία Τύπου III.

Η κύρια απολιποπρωτεΐνη των χυλομικρών στον άνθρωπο είναι η apoB48, που σχηματίζει ένα αμφίφυλο σφαιρικό κέλυφος με υδρόφιλη εξωτερική επιφάνεια. Τα υπολείμματα των χυλομικρών, πιθανώς να φέρουν και αυτά κάποια αθηρογόνα δράση. Άλλες απολιποπρωτεΐνες που συναντώνται είναι η apoE, apoA-IV και η apoC-II. (Οι απολιποπρωτεΐνες των χυλομικρών είναι οι ίδιες με τις VLDL, εκτός του ότι περιλαμβάνουν την απολιποπρωτεΐνη B48, αντί της B100) [56]

2.2.2 VLDL λιποπρωτεΐνες

Οι λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας VLDL, είναι μεγάλα σωμάτια, με μέγεθος που κυμαίνεται από 400-700 Angstrom, πυκνότητα μεταξύ 0.95-1.006 g/ml, διάμετρο 30-80 nm και περιεκτικότητα 85-90% λιπιδίων (45-65% τριγλυκερίδια, 15-20% φωσφολιπίδια και 20-30% χοληστερόλη, ελεύθερη και εστεροποιημένη). και 10-15% πρωτεϊνών, συμπεριλαμβάνοντας το 10-15% της συνολικής χοληστερόλης ορού.

Τα σωμάτια αυτά, τα οποία αποτελούν πρόδρομες ενώσεις της LDL, συντίθενται ενδογενώς στο ήπαρ. Η σύνθεσή τους, εξαρτάται από τις ανάγκες των περιφερικών ιστών, στους οποίους και ανακατανέμονται και εκκρίνονται, προκειμένου να γίνει ανακατανομή του πλεονάζοντος ενεργειακού φορτίου του ήπατος, να καλυφθούν οι ενεργειακές ανάγκες των περιφερικών κυττάρων, κατά τη νηστεία, και να προστατευτεί το ήπαρ, από επιπτώσεις υπερβολικής συσσώρευσης λίπους.

Ο μεταβολισμός τους στην περιφέρεια, είναι ανάλογος αυτού των χυλομικρών.

- Υδρόλυση από την λιποπρωτεϊνική λιπάση
- Απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων, για είσοδο στα κύτταρα και παροχή ενέργειας
- Εκ' νέου αποθήκευση, ως λίπος

Οι απολιποπρωτεΐνες των VLDL είναι οι B100, C1, C2, C3 και E. [57]

2.2.3 IDL λιποπρωτεΐνες

Τα IDL είναι σωμάτια, πλούσια σε εστέρες χοληστερόλης, που το μέγεθος τους κυμαίνεται στα 275-300 Angstrom. Οι λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας προκύπτουν από τον καταβολισμό των VLDL. Η πυκνότητά τους κυμαίνεται στα επίπεδα 1.006-1.019 g/mL. Η αύξηση της πυκνότητας, οφείλεται στην υδρόλυση των τριγλυκεριδίων, που υπάρχουν σε αφθονία στα VLDL. Τα σωμάτια αυτά που είναι πλούσια σε εστέρες χοληστερόλης, έχουν δύο προορισμούς: Τα μισά από αυτά μεταφέρουν τα λιπίδια στο ήπαρ και σε άλλους περιφερικούς ιστούς για περαιτέρω επεξεργασία και τα άλλα μισά μετατρέπονται με την αφαίρεση περισσότερων τριακυλογλυκερολών σε λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας LDL [58]

2.2.4 LDL λιποπρωτεΐνες

Οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, LDL, προκύπτουν από τον περαιτέρω καταβολισμό των IDL. Μεταφέρουν, ως επί το πλείστον, εστέρες χοληστερόλης και σε μικρότερο βαθμό φωσφολιπίδια και τριλυκερίδια. Κύριος ρόλος των LDL, είναι η μεταφορά χοληστερόλης από το ήπαρ προς στα κύτταρα των περιφερικών ιστών, για την εξυπηρέτηση των βιοσυνθετικών αναγκών τους και τη συμβολή στη ρύθμιση της de novo σύνθεσης της χοληστερόλης, αλλά και στεροειδών ορμονών σε αυτούς τους ιστούς.

Η πυκνότητά τους είναι 1.019-1.063 g/ml και περιέχουν 75% λιπίδια και 25% πρωτεΐνες. Το μέγεθός τους κυμαίνεται από 225-275 Angstrom, με διάμετρο 22 nm. Τα λιπίδια που περιέχουν είναι κυρίως χοληστερόλη (περίπου κατά 60-70% - με πυρήνα περίπου 1500 εστεροποιημένων μορίων χοληστερόλης). Οι περιλαμβανόμενες απολιποπρωτεΐνες των LDL, είναι οι B100 και E. [59]

2.2.5 HDL λιποπρωτεΐνες

Οι λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας, HDL, είναι οι μικρότερες σε μέγεθος λιποπρωτεΐνες και αποτελούν το 20-30% της συνολικής χοληστερόλης ορού. Το σχήμα τους είναι σφαιρικό ή δισκοειδές, καθορίζεται από τη λιπιδική τους σύσταση και είναι αυτό που ενδεχομένως επηρεάζει τη λειτουργικότητά τους.

Η ώριμη σφαιρική HDL περιέχει 45-55% απολιποπρωτεΐνες, 26-32% φωσφολιπίδια, 15-20% εστεροποιημένη χοληστερόλη, 3-5% ελεύθερη χοληστερόλη, και περίπου 5% τριγλυκερίδια.

Οι HDL διαμεσολαβούν στην απομάκρυνση της χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς και την επαναπρόσληψή της από το ήπαρ, όπου και καταβολίζεται. Συγκεκριμένα, τα HDL σωματίδια προσλαμβάνουν την ελεύθερη χοληστερόλη από τους ιστούς και στη συνέχεια με τη δράση της ακετυλοτρανσφεράσης LCAT (Lecithin:Cholesterol Acyl Transferase), η ελεύθερη χοληστερόλη μετατρέπεται σε εστέρες χοληστερόλης. Μέρος της εστεροποιημένης χοληστερόλης της HDL μεταφέρεται στα VLDL και LDL σωματίδια μέσω της δράσης του ενζύμου CETP, ενώ το υπόλοιπο εναποτίθεται στο ήπαρ, μέσω του υποδοχέα SR-BI.

Η HDL του ανθρώπινου πλάσματος, είναι μια εξαιρετικά ετερογενής οικογένεια λιποπρωτεϊνών, που αποτελείται από διάφορες υποκατηγορίες, οι οποίες διαφέρουν ως προς την πυκνότητα, το μέγεθος, το σχήμα και τη σύνθεση λιπιδίων και πρωτεϊνών και περιγράφησαν αρχικά από τους De Lalla OF και Gofman JW [60] στις αρχές της δεκαετίας του 1950, χρησιμοποιώντας την αναλυτική υπερφυγοκέντρωση. Ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και των ενζύμων των HDL, έχουν ως αποτέλεσμα, την ύπαρξη διαφόρων κλασμάτων που διαφέρουν στο σχήμα, την πυκνότητα, στο μέγεθος και το φορτίο. Με υπερφυγοκέντρωση διακρίνονται δύο κλάσματα HDL: οι HDL2 με πυκνότητα 1,063 – 1,125 g/mL και οι HDL3 με πυκνότητα 1,125 – 1,210 g/mL. Με ανάλογο τρόπο, τα σωματίδια της HDL2 διαχωρίζονται σε δύο υποπληθυσμούς: HDL2a (1,1 – 1,125 g/mL) και HDL2b (1,063 – 1,1 g/mL), ενώ η HDL3 στους υποπληθυσμούς: HDL3a (1,125 – 1,147 g/mL), HDL3b (1,147 – 1,167 g/mL) και HDL3c (1,167– 1,21 g/mL). Η ύπαρξη αυτών των ξεχωριστών υποομάδων των σωματιδίων, είναι σε συνάρτηση με τους πολλαπλούς βιολογικούς ρόλους της HDL. [61]

Απαραίτητες, για τη βιοσύνθεση της κλασσικής HDL, είναι οι απολιποπρωτεΐνες, apoA-I και apoA-II. Η HDL περιέχει επίσης ένζυμα και μια ποικιλία άλλων πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων τις apoA-IV, apoC-I, apoC-II, apoC-III, apoD, apoE, apoJ, apoL-I, apoM, τρανσφερίνη, σερουλοπλασμίνη. Πρόσφατες μελέτες πρωτεομικής, έχουν συσχετίσει την απομονωμένη με υπερφυγοκέντρωση HDL, με περισσότερες από 75 πρωτεΐνες.[62] [63]

2.2.6 Λιποπρωτεΐνη Lp(a)

Η Lp(a) ανακαλύφθηκε, ως παράγωγο μετάλλαξης μίας χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), το 1963 από τον Νορβηγό γενετιστή Berg και είναι μια γενετική μορφή λιποπρωτεΐνης, που αποτελείται από ένα σωματίδιο LDL χοληστερόλης, του οποίου η αποπρωτεΐνη B-100 είναι συνδεδεμένη με δισουλφιδικό δεσμό με μια δεύτερη αποπρωτεΐνη, την apo-A.

Η αλληλουχία των αμινοξέων της, προσδιορίστηκε το 1987 από τον McLean. Παράγεται στο ήπαρ και ελέγχεται γενετικά από μονήρες γονιδιακό τμήμα στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 6. Παρουσιάζει εκπληκτική δομική ομοιότητα με το πλασμινογόνο, αλλά στερείται της ινωδολυτικής δράσεως αυτού. Η ομοιότητα αυτή της δίνει την δυνατότητα να παρεμβαίνει τοπικά, με ανταγωνιστικό αποκλεισμό, στη διαδικασία μετατροπής του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, να προκαλεί την ελάττωση της φυσιολογικής ινωδόλυσης, να ανατρέπει την ισορροπία θρόμβωσης - ινωδόλυσης και να στρέφει τον μηχανισμό πήξης, προς τη θρομβωτική φάση, ευνοώντας έτσι, την εξέλιξη της αθηροσκληρώσεως. Σήμερα, θεωρείται ένας από τους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την Ισχαιμική Νόσο του Μυοκαρδίου, την Στεφανιαία Νόσο, όπως και των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων σε παρόμοια ποσοστά σε άντρες και γυναίκες.

Έχει βρεθεί ακόμη, και υψηλού βαθμού συσχέτιση των επιπέδων της, με τον κίνδυνο στενώσεως των μοσχευμάτων στα στεφανιαία αγγεία. Επιπλέον, η οξειδωμένη μορφή της Lp(a), επιδεινώνει, τυχόν προϋπάρχουσα, αρτηριακή υπέρταση.[64] [65]

2.3 Απολιποπρωτεΐνες

Τα πρωτεϊνικά συστατικά των λιποπρωτεϊνών, ονομάζονται απολιποπρωτεΐνες. Οι απολιποπρωτεΐνες, αποτελούν περίβλημα των λιποπρωτεϊνών, συντίθενται κυρίως στο ήπαρ και στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου και λιγότερο σε άλλους ιστούς. Διαθέτουν ένα άκρο πλούσιο σε μη πολικά αμινοξέα κι επομένως υδρόφοβο, και ένα άκρο πλούσιο σε πολικά αμινοξέα που είναι υδρόφιλο και επομένως συντάσσεται προς την έξω μεριά της λιποπρωτεΐνης για να βρίσκεται σε επαφή με το υδατικό περιβάλλον. Οι απολιποπρωτεΐνες πέρα από το δομικό τους ρόλο, δρουν σαν τροποποιητές δράσης ενζύμων και συνδέτες κυτταρικών υποδοχέων. Διαλυτοποιούν τα υδρόφοβα λίπη και περιέχουν σήματα κυτταρικής στόχευσης.

Έχουν παρατηρηθεί διάφορες ισομορφές των απολιποπρωτεϊνών, οι οποίες αποτελούν αντικείμενο της σύγχρονης μοριακής έρευνας, κυρίως σε σχέση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι κύριες κατηγορίες και οι πιο συχνά απαντώμενες είναι οι A, B, C, E και a.[66]

2.3.1 Απολιποπρωτεΐνες A (Apo-A)

Απολιποπρωτεΐνες Apo-AI

Οι Apo-AI, συμμετέχουν κυρίως στο σχηματισμό της HDL-C και των χυλομικρών. Υπάρχουν τρεις κύριες υποομάδες Apo-A, οι Apo-AI, Apo-AII και Apo-IV. Η apoA-I, συντίθεται στο ήπαρ και στον εντερικό σωλήνα, είναι το κυριότερο δομικό χαρακτηριστικό των σωματιδίων της HDL και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, στη βιογένεση και στη λειτουργικότητα της HDL. Απουσία της apoA-I, η κλασσική HDL δεν σχηματίζεται.

Η apoA-I, αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα εκκαθαριστή (SR-BI), ο οποίος είναι γνωστός και ως ο υποδοχέας της HDL. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει, ότι η αλληλεπίδραση της apoA-I με τον SR-BI, είναι σημαντική για την αθηροπροστατευτική δράση της HDL. Η Apo-AI προάγει τη μεταφορά της ελεύθερης χοληστερόλης από τα κύτταρα στην HDL-C (δηλαδή ασκεί αντιαθηρογόνο δράση) και έχει αντιοξειδωτική δράση στα μόρια της LDL-χοληστερόλης. Οι συγκεντρώσεις της Apo-AI, δεν είναι ανάλογες των συγκεντρώσεων της HDL, καθώς τα σωματίδια της HDL, μπορεί να περιέχουν ποικίλο αριθμό μορίων Apo-AI, ο οποίος κυμαίνεται από δύο έως πέντε.

Το εύρος των φυσιολογικών τιμών της apoA-I, διαφέρει ανάμεσα στα δύο φύλα, δεδομένου, ότι σχετίζεται με την HDL, η οποία και ανευρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα στο γυναικείο φύλο. Οι φυσιολογικές τιμές για τους άνδρες, είναι >120 mg/dl, ενώ για τις γυναίκες >140 mg/dl, τιμές οι οποίες μειώνονται με το πέρασμα της ηλικίας. Χαμηλά επίπεδα apoA-I, σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ειδικά με ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων Apo-B. Πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε για πρώτη φορά πως αυξημένη αναλογία HDL-C/ apoA-I, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, καρκίνο και θνησιμότητα από πάσα αιτία.

Η απολιποπρωτεΐνη A-I εισέρχεται στα κύτταρα, όπου έχει τη δυνατότητα να ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση (AMPK) επηρεάζοντας τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Η ενεργοποίηση αυτής της κινάσης οδηγεί σε αύξηση της απορρόφησης της γλυκόζης στα κύτταρα του σκελετικού μυ και σε μείωση της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ. Μέσω αυτού του

μηχανισμού, η apoA-I ρυθμίζει την ομοιόσταση της γλυκόζης και βελτιώνει την αντίσταση των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη. Για το λόγο αυτό η HDL έχει προστατευτική δράση έναντι του διαβήτη τύπου 2, μειώνοντας τις πιθανότητες εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη, βελτιώνοντας παράλληλα την αντίσταση στην ινσουλίνη με την ενεργοποίηση της AMPK μέσω της apoA-I

Απολιποπρωτεΐνες Apo-AII

Οι Apo-AII αποτελούν τις δεύτερες κύριες πρωτεΐνες της HDL-C και λειτουργούν ως παρεμποδιστές του ενζύμου LCAT. Οι Apo-AII, σχετίζονται με το σχηματισμό των πλούσιων σε τριακυλογλυκερόλες λιποπρωτεϊνών, αλλά οι λειτουργίες τους ακόμα παραμένουν άγνωστες.[67] [68]

2.3.2 Απολιποπρωτεΐνες B (Apo-B)

Αποτελούν τις κύριες δομικές πρωτεΐνες των LDL-C και VLDL-C και των χυλομικρών και διακρίνονται σε δύο κύριες υποομάδες τις Apo-B100 και τις Apo-B48.

Απολιποπρωτεΐνες B 100(Apo-B100)

Οι Apo-B100 συντίθενται στο ήπαρ και συμβάλλουν στην έκκριση της VLDL-C από αυτό, και την πρόσληψη των μορίων της LDL-C από τα κύτταρα, μέσω των υποδοχέων της LDL-C. Αποτελούν τις κύριες απολιποπρωτεΐνες των LDL, ενώ τα αυξημένα επίπεδά τους στο πλάσμα, θεωρούνται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης.

Απολιποπρωτεΐνες B 48(Apo-B48)

Οι Apo-B48 παράγονται στο έντερο και είναι απαραίτητες για τη δημιουργία και την έκκριση των χυλομικρών από αυτό.

Η ApoA1 και η ApoB έχουν άμεση σχέση με την βαρύτητα και έκταση της αρτηριοσκλήρωσης (αθηρωμάτωσης) και είναι περισσότερο αξιόπιστοι δείκτες, σε σχέση με τον προσδιορισμό της χοληστερίνης και της HDL-C.[69]

2.3.3 Απολιποπρωτεΐνες C (Apo-C)

Συντίθενται στο ήπαρ και βρίσκονται σε όλα τα μόρια των λιποπρωτεϊνών, εκτός από αυτά των LDL- C, στα οποία βρίσκονται σε ίχνη. Διακρίνονται σε τρεις κύριες υποομάδες, τις Apo-CI, Apo-CII και Apo-CIII.

Απολιποπρωτεΐνες C I(Apo-CI)

Οι Apo-CI πιθανώς λειτουργούν ως ενεργοποιητές του ενζύμου LCAT και ως παρεμποδιστές της πρόσληψης των χυλομικρών και της VLDL-χοληστερόλης, από το ήπαρ.

Απολιποπρωτεΐνες CII (Apo-CII)

Οι Apo-CII είναι ενεργοποιητές της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, δηλαδή του ενζύμου που υδρολύει τα τριγλυκερίδια των χυλομικρών και μετατρέπει τα χυλομικρά σε μόρια VLDL και IDL-C. Όταν απουσιάζει η Apo-CII, παρατηρείται σοβαρή υπερτριγλυκεριδαμία.

Απολιποπρωτεΐνες CIII (Apo-CIII)

Η Apo-CIII είναι αναστολέας, του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση και της πρόσληψης των χυλομικρών, όπως και της VLDL-χοληστερόλης από το ήπαρ. Αποτελεί μια «προφλεγμονώδη», «προαθηρογονική» πρωτεΐνη, που εντοπίζεται σε όλες τις τάξεις των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Ο λόγος των συγκεντρώσεων Apo-CII/Apo-CIII, στην επιφάνεια των τριγλυκεριδοφόρων λιποπρωτεϊνών, έχει κλινική σημασία, γιατί καθορίζει την ταχύτητα της λιπόλυσης των τριγλυκεριδίων, σε ελεύθερα λιπαρά οξέα. C-III (apo C-III),[70]

2.3.4 Απολιποπρωτεΐνες D (Apo-D)

Η (Apo-D) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που συνδέεται κυρίως με την HDL, αλλά οι λειτουργίες της δεν είναι ακόμα γνωστές. Δεν διαθέτει τυπική δομή απολιποπρωτεΐνης, ανήκει στην οικογένεια λιποκλίνης και εκφράζεται σε πολλούς ιστούς,

συμπεριλαμβανομένου του ήπατος. Η apo-D μεταφέρει μικρούς υδρόφοβους συνδέτες (ligands) οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια με το αραχιδονικό οξύ. Στο πλάσμα, η apo-D σχηματίζει δεσμούς με την apoA-II. [71]

2.3.5 Απολιποπρωτεΐνες E (Apo-E)

Συντίθενται στο ήπαρ και λιγότερο σε κύτταρα άλλων ιστών, όπως μακροφάγα και νευρώνες, και αποτελούν δομικές πρωτεΐνες της VLDL-C, της HDL-C των χυλομικρών και των υπολειμμάτων των χυλομικρών (δηλαδή όλων των λιποπρωτεϊνών εκτός της LDL- C). Οι Apo-E, λειτουργούν ως απολιποπρωτεΐνες μεσολαβητές, της σύνδεσης των λιποπρωτεϊνών με τον υποδοχέα της LDL- C, τον υποδοχέα των χυλομικρών και τον υποδοχέα της IDL- C.

Οι Apo-E παρουσιάζουν πολυμορφισμό (κοινές μορφές τους είναι, οι E2, E3 και E4) και κάθε διαταραχή στη δομή ή στη λειτουργία τους, επηρεάζει το φαινόμενο της απόσυρσης των λιποπρωτεϊνών από την κυκλοφορία, φαινόμενο που κατ'επέκταση, έχει επιπτώσεις στη συγκέντρωση των λιπιδίων στο αίμα. [72]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

3.1 Ορισμός

Ο όρος δυσλιπιδαιμία, ορίζει την παθολογική εκείνη κατάσταση του οργανισμού, που χαρακτηρίζεται από απόκλιση των επιπέδων λιπιδίων του αίματος, πέραν των ορίων, τα οποία καθορίζονται, ως φυσιολογικά.

Οι όροι δυσλιπιδαιμία ή δυσλιποπρωτεϊναιμία, είναι επικρατέστεροι των: υπερλιπιδαιμία ή υπερλιποπρωτεϊναιμία, διότι απαντάται σημαντικός αριθμός ασθενών, που εμφανίζει διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και παράλληλα καρδιαγγειακή νόσο, χωρίς τα ολικά λιπίδια να είναι αυξημένα και αντίθετα άλλες, όπου, ενώ παρατηρούνται αυξημένα λιπίδια, αυτά έχουν ευεργετική επίδραση στην καρδιαγγειακή νόσο.

3.2 Ταξινόμηση

Οι δυσλιπιδαιμίες καλύπτουν ένα μεγάλο φάσμα διαταραχών των λιπιδίων και ανάλογα με την ταξινόμησή τους, μας δίνουν σημαντικές προβλέψεις για την εμφάνιση Καρδιαγγειακής νόσου (CVD).

Βάσει ερευνητικών προγραμμάτων, ο προσδιορισμός του παθογενετικού ρόλου των δυσλιπιδαιμιών, επέτρεψε την ακριβή διερεύνηση των γενετικών διαταραχών, τον προσδιορισμό των ειδικών υποδοχέων των κυτταρικών μεμβρανών, καθώς και τον ποιοτικό προσδιορισμό των διαφόρων ενζύμων και των δομικών στοιχείων των λιποπρωτεϊνών. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα, την αξιόπιστη συγκρότηση στοιχείων, στήριξης της ταξινόμησης των δυσλιπιδαιμιών , σε δυο βασικές κατηγορίες: α) τις Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες, που οφείλονται σε γενετικές και περιβαλοντικές διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και β) τις Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες, που εκδηλώνονται ως συνέπεια κάποιων άλλων παθολογικών καταστάσεων ή ως αποτέλεσμα χορήγησης κάποιας φαρμακευτικής αγωγής.

3.2.1 Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες

Οι πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες, είναι σπανιότερες από τις δευτεροπαθείς. Οφείλονται σε γενετικές διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, μονογονιδιακής ή πολυγονιδιακής αιτιολογίας. Χαρακτηρίζονται από σημαντικές διαταραχές των λιπιδίων, εμφανίζονται σε νεότερη ηλικία, σε σχέση με τις δευτεροπαθείς μορφές, και είναι σε σημαντικό βαθμό υπεύθυνες, για την εμφάνιση CVD (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αιφνίδιος θάνατος και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια), σε νεαρές, ηλικιακά πληθυσμιακές ομάδες (3^η και 4^η δεκαετία ζωής).

Ταξινόμηση πρωτοπαθών δυσλιπιδαιμιών

Η πιο διαδεδομένη ταξινόμηση των δυσλιπιδαιμιών, είναι αυτή κατά Fredrickson, η οποία βασίζεται στη διαφορετική ηλεκτροφορητική κινητικότητα των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος και διακρίνει τους εξής τύπους υπερλιποπρωτεϊναιμιών. [Πίνακας 3.1] [73]

Πίνακας 3.1 Ταξινόμηση πρωτοπαθών δυσλιπιδαιμιών κατά Fredrickson

Phenotype	Increased Lipoprotein	Plasmatic Cholesterol	Plasmatic Triglycerides	Atherogenesis	Frequency (%)
I	Chylomicrons	Normal or ↑	↑↑↑↑	+	< 1
IIa	LDL	↑↑	Normal	+++	10
IIb	LDL & VLDL	↑↑	↑↑	+++	45
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	< 1
IV	VLDL	Normal or ↑	↑↑	+	45
V	VLDL & chylomicrons	↑↑	↑↑↑↑	+	< 1

Οι πρωτοπαθείς διαταραχές των λιπιδίων κατά Fredrickson είναι οι παρακάτω:

Τύπος I - Οικογενής Υπερχυλομικροναϊμία ↑↑↑↑τριγλυκεριδίων (>1000 mg/dL)

Πρόκειται για σπάνια γενετική μεταβολική διαταραχή, που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Χαρακτηρίζεται από σημαντική υπερχυλομικροναϊμία νηστείας, ακόμα και μετά από φυσιολογική πρόσληψη λιπαρών, η οποία οδηγεί σε μεγάλη αύξηση τριακυλογλυκερόλης ορού (>1000mg/dl). Στην κλινική εκδήλωση της νόσου, όχι πριν από το δέκατο έτος της ηλικίας, παρατηρούνται κοιλιακό άλγος, διόγκωση ήπατος και σπληνός και κιτρινόχρωα αγγεία κατά την οφθαλμοσκόπηση. Η χυλομικροναϊμία δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όμως συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας.

Τύπος Ια - Οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FH)

Ομόζυγη Οικογενής υπερχοληστερολαιμία (1/160.000-1/1.000.000 άτομα): ↑↑↑↑ LDL-C

Αποτελεί γενετική μεταβολική διαταραχή και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Μια παθογόνος παραλλαγή σε γονίδιο που αφορά στον υποδοχέα της LDL χοληστερόλης (LDL-R), APO-B ή PCSK9, μπορεί να ταυτοποιηθεί σε 30% έως 80% των ασθενών, με κλινικά διαγνωσμένη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (familial hypercholesterolemia, - FH). Εναλλακτικά, το ~ 20% της κλινικής FH πιστεύεται ότι έχει πολυγενή αιτία. Συνηθέστερα, το παθολογικό γονίδιο αφορά στον υποδοχέα της LDL-C, ο οποίος είναι υπεύθυνος, για την απομάκρυνση της LDL-C από την κυκλοφορία. Ο επιπολασμός της ανέρχεται στα 4,5 εκατομμύρια άτομα στην Ευρώπη και 35 εκατομμύρια παγκοσμίως (20-25% παιδιά και έφηβοι).

Στην FH, παρατηρείται συσσώρευση της LDL-C, λόγω γενετικής, εκ γενετής, εξαλλαγής, ως συνέπεια, της ελαττωματικής λειτουργίας ή του μειωμένου αριθμού των φυσιολογικών LDL υποδοχέων. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη LDL-C ορού (υψηλότερα επίπεδα LDL-C, σε σχέση με την ετερόζυγη), με φυσιολογικά επίπεδα VLDL-C, λόγω παρεμπόδισης της αποδόμησης της LDL-C. Συνέπεια αυτών, τα επίπεδα χοληστερόλης ορού να είναι αυξημένα (συχνά και από τη γέννηση, στο αίμα του ομφάλιου λώρου), ενώ αυτά των τριακυλογλυκερολών, να είναι φυσιολογικά.

Κλινικά, παρατηρούνται τενόντια ξανθώματα, από τη βρεφική ή νηπιακή ηλικία, κυρίως στα άκρα και τους γλουτούς, καθώς και ξανθελάσματα στα βλέφαρα και γεροντότοξα. Οι γενετικές εξετάσεις για FH παρέχουν σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες, ανεξάρτητες από τα επίπεδα LDL-C, ενώ η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία με υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή, μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων καρδιακών παθήσεων (CHD). Ασθενείς με μονογονιδιακή FH και υπερκαλυμμένα επίπεδα πολυγενούς κινδύνου LDL-C, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρης CVD, αυξημένης κατά είκοσι φορές, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.

Ετερόζυγη Οικογενής υπερχοληστερολαιμία (1/200-500 άτομα): ↑↑↑↑ LDL χοληστερόλης

Η συχνότητά της κυμαίνεται από 1/200 έως 1/250 άτομα, και χαρακτηρίζεται από αύξηση της TC >250- 550mg/dl και LDL >200 mg/dl.

Συνήθως δεν προκαλεί κλινικές εκδηλώσεις, πριν από τη 2η δεκαετία της ζωής, ωστόσο οι αθηροσκληρωτικές βλάβες μπορεί να είναι εμφανείς από την ηλικία των 10 χρόνων, όπως αυξημένο πάχος των τοιχωμάτων του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων.

Η διάγνωση πρέπει να γίνεται από την παιδική ηλικία (>5 χρόνων για αγόρια και κορίτσια), διότι ακόμη και στην ετερόζυγη FH, 25% των ατόμων εμφανίζουν πρόωμη αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων, από την ηλικία 11-23 χρόνων.

Οι ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, έχουν εικοσαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης πρόωμης στεφανιαίας νόσου, εξαιτίας των πολύ αυξημένων επιπέδων LDL-C, ήδη από τη στιγμή της γέννησης. Μέχρι την ηλικία των 60 ετών, ο κίνδυνος νόσησης ή θανάτου από στεφανιαία νόσο είναι μεγαλύτερος από 50% σε άνδρες και 30% σε γυναίκες με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Στα παιδιά με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, εμφανίζονται και άλλα προβλήματα και κυρίως στένωση της αορτικής βαλβίδας της καρδιάς.

Τύπος IIb - Οικογενής Συνδυασμένη (Μικτή) (1/300 άτομα): ↑ LDL χοληστερόλης, ↑↑ τριγλυκεριδίων, ↓↓ HDL χοληστερόλης

Είναι μια αρκετά συχνή διαταραχή, με συχνότητα 1/300 άτομα, που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Τα χαρακτηριστικά της είναι παρόμοια με αυτά της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, εκτός του ότι, η VLDL-C είναι επίσης αυξημένη, με αποτέλεσμα την αύξηση της τριακυλογλυκερόλης του ορού, όπως επίσης και της χοληστερόλης.

Επίσης, η οικογενής Μικτή Υπερλιπιδαιμία, χαρακτηρίζεται και από μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης. Ως θεραπεία συστήνεται διατροφολογική αντιμετώπιση καθώς και φαρμακευτική αγωγή.

Τύπος III - Οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία (νόσος των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων) (1:10.000 άτομα): ↑LDL χοληστερόλης, ↑↑ τριγλυκεριδίων, ↓ HDL χοληστερόλης.

Πρόκειται για γενετική διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών (νόσος των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων). Χαρακτηρίζεται από τις αυξημένες συγκεντρώσεις IDL-C στον ορό, οι οποίες οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα τριακυλογλυκερόλης και χοληστερόλης,

καθώς επίσης και από τις μειωμένες συγκεντρώσεις HDL-C. Το αίτιο είναι είτε η υπερπαραγωγή είτε ή υπερχρησιμοποίηση της IDL-C, ίσως εξαιτίας μιας μεταλλαγμένης αποπρωτεΐνης E.

Βασικά κλινικά διαγνωστικά χαρακτηριστικά αποτελούν, τα ταινιοειδή ξανθώματα των παλαμών και τα οζώδη ξανθώματα, ενώ στεφανιαία νόσος καθώς και νόσος των περιφερικών αγγείων εμφανίζονται νωρίτερα σε ασθενείς μέσης ηλικίας. Στον τύπο της οικογενούς δυσβηταλιποπρωτεϊναιμίας, ως θεραπεία, συστήνεται διαιτολογική αντιμετώπιση, καθώς και φαρμακευτική αγωγή.

Τύπος IV - Οικογενής Υπερτριγλυκεριδαιμία (1/2.000 άτομα): ↑↑τριγλυκεριδίων

Είναι σχετικά συχνή ασθένεια με συχνότητα 1:2.000 άτομα. Τα επίπεδα της VLDL-C είναι αυξημένα, ενώ τα επίπεδα της LDL-C είναι φυσιολογικά ή ελαττωμένα, οδηγώντας σε φυσιολογική ή αυξημένη χοληστερόλη και εξαιρετικά αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας τριακυλογλυκερόλης. Αποδίδεται σε υπερπαραγωγή ή και ελαττωμένη απομάκρυνση της VLDL-C από τον ορό. Εκτός του ότι επιταχύνει την ισχαιμική καρδιοπάθεια, οι άλλες κλινικές εκδηλώσεις είναι λίγες, Οι ασθενείς με τη διαταραχή αυτή είναι συχνά παχύσαρκοι, διαβητικοί και υπερουριχαιμικοί. Ως θεραπεία, συστήνεται η διαιτολογική αντιμετώπιση και, εάν κριθεί απαραίτητο, και η φαρμακευτική αγωγή.

Τύπος V - Οικογενής Μικτή Υπερτριγλυκεριδαιμία

Στην περίπτωση αυτή, το αίτιο είναι η αυξημένη παραγωγή ή η ελαττωμένη απομάκρυνση της VLDL και των χυλομικρών. Συχνά υπάρχει γενετική διαταραχή και συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς παχύσαρκους ή και διαβητικούς. Τα συμπτώματα ποικίλλουν (κοιλιακοί πόνοι, παγκρεατίτιδα ηπατοσπληνομεγαλία, παχυσαρκία, διαβήτης κλπ), ενώ η κατάσταση επιδεινώνεται σε διατροφή πλούσια σε λίπος, αλλά και σε υδατάνθρακες.

Τα επίπεδα της χοληστερόλης στο πλάσμα, έχουν μια ισχυρή κληρονομική βάση, με εκτιμήσεις κληρονομικότητας 40-60%. Η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων HDL-C και του κινδύνου στεφανιαίας νόσου (CAD), έχει οδηγήσει σε εκτεταμένη αναζήτηση γενετικών παραγόντων, που επηρεάζουν τις σχετικές συγκεντρώσεις. Τα τελευταία 30 χρόνια, γενετικές μελέτες συσχέτισης της HDL-C με το γονίδιο GWA, έχουν εντοπίσει αρκετές γενετικές παραλλαγές για τα επίπεδα HDL-C. Ωστόσο, ο

λειτουργικός ρόλος πολλών από αυτές τις παραλλαγές, παραμένει άγνωστος και δεν συσχετίζεται πάντοτε με CAD.[73] [74] [75]

Σημειώνεται, ότι η ταξινόμηση κατά Fredrickson τείνει να εγκαταληφθεί, διότι δεν αποτελεί «αιτιολογική» διαγνωστική ταξινόμηση, δεν λαμβάνει καθόλου υπόψη τις HDL (ούτε τις απολιποπρωτεΐνες) και δεν ταξινομεί τους ασθενείς «προγνωστικά».

3.2.2 Υπολιποπρωτεϊναιμίες

Πρόκειται για σπάνιες καταστάσεις, με ιδιαίτερη αξία αναφοράς, διότι οι διαταραχές της της σύνθεσης των λιποπρωτεϊνών που τις προκαλούν, διαφώτισαν σπουδαίες φυσιολογικές λειτουργίες των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος.

Νόσος της Ταγγέρης (Tagier disease). Πρόκειται για σπάνια υπολειπόμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από έλλειψη HDL, με αποτέλεσμα την ελλιπή διακίνηση της χοληστερίνης του πλάσματος. Το παθολογοανατομικό γνώρισμα της νόσου είναι η διάχυτη εναπόθεση χοληστερινικών εστέρων στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και στα κύτταρα του Schwann. Οι κλινικές εκδηλώσεις συνίσταται, σε ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, εκσεσημασμένη διόγκωση των αμυγδαλών, περιφερική νευροπάθεια και πρόωρη αγγειοπάθεια. Ειδική θεραπεία δεν υπάρχει.

Έλλειψη λεκιθινο-χοληστερινο-ακυλο-τρανσφεράσης (LACT). Είναι σπάνια διαταραχή, την οποία χαρακτηρίζει η ανικανότητα σχηματισμού εστέρων της χοληστερίνης στον ορό, που έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση ελεύθερης χοληστερίνης στους ιστούς και ιδιαίτερα στους νεφρούς και στο μυελό των οστών. Κλινικά, η πάθηση εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία, αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια.

Αβηταλιποπρωτεϊναιμία Είναι σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή, που οφείλεται στην ελλιπή σύνθεση της apoB, η οποία είναι απαραίτητη για τη σύνθεση των χυλομικρών, VLDL και LDL. Προκαλεί σοβαρή μείωση της διακίνησης των λιποειδών του πλάσματος και οι ασθενείς από μικρή ηλικία, εμφανίζουν δυαπορρόφηση, προιούσα αταξία, νυσταγμό, απώλεια περιφερικής αισθητικότητας και ελάτωση όρασης. Η πρόγνωση παραμένει βαριά.[76]

3.3.3 Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες

Οι δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες, σχετίζονται κυρίως, με μη σωστές διαιτητικές συνθήκες (η προσλαμβανόμενη χοληστερόλη και το κορεσμένο λίπος, υπερβαίνουν το 40% της συνολικής πρόσληψης θερμίδων), καθιστική ζωή, λήψη φαρμάκων συγκεκριμένων κατηγοριών, κατάχρηση αλκοόλ, καθώς και με συνοδά νοσήματα ή καταστάσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυροειδισμός, το νεφρωσικό σύνδρομο, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η παχυσαρκία. Ανάλογα δε, με την προεξάρχουσα διαταραχή και το επαυξημένο είδος λιπιδίων, διακρίνεται σε υπερχοληστερολαιμία (αύξηση της χοληστερόλης), υπερτριγλυκεριδαιμία (αύξηση τριγλυκεριδίων) και μικτή δυσλιπιδαιμία (αύξηση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων).

Χαρακτηριστικό γνώρισμα των δευτεροπαθών δυσλιπιδαιμιών, είναι η άμεση αποκατάσταση τους, μετά την εξάλειψη του αιτίου που τις προκάλεσε.

3.3.4 Νοσήματα-καταστάσεις, συνδεδεμένες με πρόκληση δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας

3.3.4.1 Σακχαρώδης διαβήτης

Η δυσλιπιδαιμία οφειλόμενη σε ΣΔ, σχετίζεται με επίπεδα των λιποπρωτεϊνών και την καλή ρύθμιση του διαβήτη. Όταν η ρύθμιση είναι ανεπαρκής, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των VLDL και κατά συνέπεια και των τριγλυκεριδίων. Αυτό οφείλεται στην απόλυτη ή σχετική απουσία δράσης της ινσουλίνης με αποτέλεσμα, την αύξηση της κινητικότητας των ελεύθερων λιπαρών οξέων (Ε.Λ.Ο), από τον λιπώδη ιστό στο ήπαρ και τη μείωση του καταβολισμού των VLDL, μέσω της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LpL).

Τα επίπεδα των HDL είναι ιδιαίτερα χαμηλά, λόγω μείωσης του καταβολισμού των VLDL, μέσω της LpL, καθώς και αύξησης του καταβολισμού των HDL 2, μέσω ηπατικής λιπάσης, που δείχνει να έχει αυξημένη δραστηριότητα στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Τα επίπεδα των LDL μπορεί να είναι επίσης αυξημένα στον αρρυθμιστο ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, εξ' αιτίας της μειωμένης δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στο ήπαρ, αλλά και από την ενζυματική γλυκοζυλίωση των μορίων τους.

Επίσης τα μόρια των λιποπρωτεϊνών στο ΣΔ είναι περισσότερο εμπλουτισμένα σε τριγλυκερίδια απ' ό,τι σε κανονικές συνθήκες, γεγονός που τα καθιστά πλέον αθηρογόνα.

Άλλες διαταραχές που παρατηρούνται αρκετά συχνά στον αρρύθμιστο σακχαρώδη διαβήτη είναι, η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των λιποπρωτεϊνών, οξείδωση των μορίων των LDL και διαταραχές ενζύμων και πρωτεϊνών όπως LCAT και C.E.T.P αντίστοιχα.[77] [78] [79]

3.3.4.2 Παχυσαρκία

Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της δυσλιπιδαιμίας, όπως και στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, διαδραματίζει η κατανομή λίπους και ιδιαίτερα, η κεντρικού τύπου σπλαχνική παχυσαρκία.

Η σημαντικότερη διαταραχή των λιπιδίων που παρατηρείται στην παχυσαρκία, είναι η υπερπαραγωγή των VLDL, που έχει σαν αποτέλεσμα την υπερτριγλυκεριδαιμία. Το γεγονός αυτό οφείλεται, στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και στην υπερινσουλιναιμία, που παρατηρούνται συχνά στους παχύσαρκους, παρά τις φυσιολογικές τιμές σακχάρου τους. Αρκετές όμως φορές, η υπερπαραγωγή των VLDL, αντισταθμίζεται από την αύξηση της δραστηριότητας της LpL, που συμβάλλει στη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων τριγλυκεριδίων. Η ταχεία υδρόλυση των VLDL, συντελεί στη δημιουργία μικρών και πυκνών μορίων LDL, που είναι περισσότερο αθηρογόνα. Αυτό σημαίνει, ότι φυσιολογικές τιμές λιπιδίων στους παχύσαρκους, δεν μαρτυρούν πάντοτε φυσιολογικό μεταβολισμό λιπιδίων τους. Παρά τον αυξημένο καταβολισμό των VLDL σε LDL, δεν παρατηρείται υπερχοληστερολαιμία, λόγω της ενεργοποίησης του μηχανισμού απομάκρυνσης των LDL από την κυκλοφορία.

Άλλη χαρακτηριστική διαταραχή στους παχύσαρκους, είναι τα χαμηλά επίπεδα των HDL. Επίσης, προσωρινή υπερχοληστερολαιμία, ενίοτε επιφέρεται, από απότομη απώλεια σωματικού βάρους.[80]

3.3.4.3 Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο, αποτελείται από μια συστάδα μεταβολικών διαταραχών, που προάγουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την αύξηση της επίπτωσης του ΣΔ. Στη συνάθροιση των διαταραχών αυτών, την οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1988 από τον G.Reaven, συμπεριλαμβάνονται έξι βασικές καταστάσεις, οι οποίες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, και αφορούν τη σπλαγχνική παχυσαρκία, τη δυσλιπιδαιμία, την υψηλή αρτηριακή πίεση, την αντίσταση στην ινσουλίνη, με ή χωρίς διαταραχή ανοχής της γλυκόζης, καθώς και την αύξηση του οξειδωτικού στρες και παραγόντων υπερπηκτικότητας και φλεγμονής, που οδηγούν στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Στο μεταβολικό σύνδρομο, η δυσλιπιδαιμία εκδηλώνεται με αύξηση των τριγλυκεριδίων, μείωση της HDL-C, αύξηση των υπολειμμάτων λιποπρωτεϊνών (κυρίως χυλομικρών και VLDL), αύξηση της apo-B, μικρά πυκνά σωματίδια LDL και μικρά σωματίδια HDL. Οι παραπάνω διαταραχές, σχετίζονται ισχυρά με την ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη και κατ' επέκταση με την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2.[81]

3.3.4.4 Υποθυρεοειδισμός

Ο υποθυρεοειδισμός έχει αναγνωριστεί, ως μια σημαντική και σχετικά κοινή αιτία υπερλιπιδαιμίας. Η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού, μεταξύ των ασθενών που παραπέμπονται προς διερεύνηση του λιπιδαιμικού τους προφίλ, είναι τουλάχιστον διπλάσια από αυτήν του γενικού πληθυσμού, με συχνότερα παρατηρούμενη λιπιδαιμική διαταραχή, την υπερχοληστερολαιμία, αν και αναφέρθηκαν και περιπτώσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας, με συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων άνω των 3000mg/dl .

Ο βαθμός της δυσλιπιδαιμίας, δεν είναι ανάλογος της σοβαρότητας του υποθυρεοειδισμού. Έτσι, συχνά παρατηρείται σοβαρή υπερχοληστερολαιμία σε ασθενείς με ήπιο υποθυρεοειδισμό. Αυτό συμβαίνει συνήθως, σε περιπτώσεις εμφάνισης υποθυρεοειδισμού σε έδαφος οικογενούς δυσλιπιδαιμίας, και συνήθως, με τη μορφή υπερχοληστερολαιμίας, λόγω αύξησης της LDL-C.

Στον υποθυρεοειδισμό, τα χαμηλά επίπεδα θυροξίνης, ευθύνονται για την ελάττωση του καταβολισμού, όλων σχεδόν των στοιχείων του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένων και των λιποπρωτεϊνών, με αποτέλεσμα, τη συσσώρευση τους και την αύξηση των συγκεντρώσεων τους. Λόγω ελαττωμένου μεταβολισμού, καθυστερεί η μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά οξέα καθώς και η χολική απέκκριση της χοληστερόλης και των χολικών οξέων. Τα παραπάνω συντελούν στην παραμονή της χοληστερόλης στο πλάσμα, για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και στη συσσώρευση της. Αξιοσημείωτο είναι, ότι στην

φάση αυτή, ο οργανισμός αντιδρά στην υπάρχουσα κατάσταση, ελαττώνοντας τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης. [82]

3.3.4.5 Φαρμακευτικές επιδράσεις

Η χρήση ορισμένων διουρητικών, επηρεάζει το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Οι θειαζίδες, σε υψηλές δόσεις, και τα διουρητικά της αγκύλης του Henle αυξάνουν τη LDL-C του πλάσματος ή και την VLDL, με συνοδό, ίσως, αύξηση των τριγλυκεριδίων.

Ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία και κυρίως αναστολείς πρωτεάσης αντιμετωπίζουν ινσουλινοαντοχή και δυσλιπιδαιμία. Ένα ποσοστό της τάξης του 80% αναπτύσσει υπερτριγλυκεριδαιμία, ενώ ένα ποσοστό της τάξης του 50% εμφανίζει υπερχοληστερολαιμία.

Έχει βρεθεί, ότι τα άτυπα αντιψυχωσικά συνδέονται με παχυσαρκία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπεργλυκαιμία και διαβήτη τύπου 2. Η κλοζαπίνη και η ολανζαπίνη επηρεάζουν περισσότερο το μεταβολισμό, ακολουθούν η ρισπεριδόνη και η κουετιαπίνη, ενώ τελευταίες έρχονται η αριπιπραζόλη και η ζιπρασιδόνη.

Τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν αύξηση όλων σχεδόν των λιποπρωτεϊνών του αίματος. Η αύξηση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη. Τα τριγλυκερίδια αυξάνονται, λόγω της υπερπαραγωγής των VLDL, ενώ η χοληστερόλη αυξάνεται λόγω της επίσης αυξημένης μετατροπής των VLDL σε LDL. Όσο για την αύξηση των HDL, πιστεύεται ότι οφείλεται στην αναστολή του ενζύμου ηπατικής λιπάσης, καθώς και στην ελάττωση των επιπέδων της πρωτεΐνης C.E.T.P

Γενικά, φάρμακα που προκαλούν δυσλιπιδαιμία, είναι τα: προγεστερινοειδή, αναβολικά στεροειδή, κορτικοστεροειδή, θειαζιδικά διουρητικά (σε υψηλές δόσεις), κλασικοί β-αποκλειστές, αντιρετροϊκά φάρμακα, ιντερφερόνη-α, ρετινοειδή, οιστρογόνα-ταμοξιφαίνη, κυκλοσπορίνη-everolimus-tacrolimus. [83] [84]

3.3.4.6 Εξωγενής χορήγηση ορμονών

Η χορήγηση οιστρογόνων από το στόμα, συνεπάγεται ελάττωση των συγκεντρώσεων των LDL-C και αύξηση εκείνων των HDL-C και των τριγλυκεριδίων. Τα οιστρογόνα μειώνουν τη χοληστερόλη, μέσω ενεργοποίησης της σύνθεσης των LDL υποδοχέων, ενώ παράλληλα αυξάνουν τα τριγλυκερίδια, μέσω αύξησης της σύνθεσης των VLDL, καθώς και μέσω της αναστολής της αποδόμησης τους, από την LpL. Η αύξηση των συγκεντρώσεων των HDL, και κυρίως των HDL 2, φαίνεται να οφείλεται κυρίως στην ελάττωση της αποδόμησης τους, από την ηπατική λιπάση.

Η χορήγηση ανδρογόνων και τα στεροειδών αναβολικών, προκαλούν σημαντική ελάττωση των επιπέδων των HDL (κυρίως των HDL 2), γεγονός που θεωρείται ότι οφείλεται στην αύξηση της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης, ενώ σε δόση αποκατάστασης παρατηρούνται πολύ μικρές μεταβολές. [85]

3.3.4.7 Φύλο – Εμμηνορροϊκός κύκλος - Εγκυμοσύνη

Μετά την εφηβεία, τα επίπεδα της HDL-C είναι χαμηλότερα, ενώ τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και των VLDL είναι υψηλότερα στους άνδρες, από ό,τι στις γυναίκες. Αυτές οι διαφορές έχουν ορμονική εξάρτηση, καθώς τα οιστρογόνα φαίνεται, ότι μειώνουν τα επίπεδα των LDL και αυξάνουν τα επίπεδα HDL, ενώ τα ανδρογόνα έχουν αντίθετη επίδραση.

Αλλά και ο εμμηνορροϊκός κύκλος επηρεάζει τα τριγλυκερίδια και τη χοληστερόλη. Συγκεκριμένα, φθάνουν σε μέγιστο, στο μέσον του κύκλου, κατά την ωορρηξία και σταδιακά υποχωρούν στη διάρκεια της προγεστινικής φάσης (δεύτερο μισό), παραμένοντας χαμηλά, μέχρι την επόμενη εμμηνορρουσία.

Φυσιολογικά, η εγκυμοσύνη συνοδεύεται από μέτρια αύξηση στη χοληστερόλη και στα τριγλυκερίδια, αντικατοπτρίζοντας τις αυξήσεις στις VLDL, LDL και HDL, λόγω της αυξημένης παραγωγής και παραμονής των οιστρογόνων στην κυκλοφορία. Αν και η παροδική υπερλιπιδαιμία δεν φαίνεται να προκαλεί βλάβες στο ενδοθήλιο των αγγείων, έρευνες έδειξαν, ότι η υπερλιπιδαιμία καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή έστω και περιοδικά, συνδέεται με την ανάπτυξη πλακών λίπους στα νεογνά, που αποτελεί πρόδρομο αθηρωματικών βλαβών.[86]

3.3.4.8 Νεφρική δυσλειτουργία

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί σύνηθες εύρημα στους ασθενείς με ΧΝΝ. Ανευρήσκονται όχι τόσο ποσοτικές, αλλά κυρίως ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών. Κυρίως, υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων, αύξηση των υπολειμματικών λιποπρωτεϊνών, ελάττωση της HDL, αύξηση της Lp(a), αύξηση των μικρών πυκνών, σωματιδίων της LDL (sdLDL) και αύξηση της ApoA-IV, ενώ οι αυξημένες τιμές LDL-C δεν αποτελούν τυπικό εύρημα.

Στους ασθενείς με τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (ΤΣΧΝΝ) ο αριθμός των LDL σωματιδίων είναι φυσιολογικός, αλλά υπάρχει συσσώρευση των σωματιδίων των αποπρωτεϊνών Β, C και ΑΠ, Β, D, E στο φάσμα πυκνότητας των VLDL και IDL. Η αύξηση της ApoCIII αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο για αθηρογενετικά συμβάματα. Η δυσλιπιδαιμία συμβάλλει, επίσης, στην πρόκληση νεφρικής βλάβης (προάγοντας την αθηροσκλήρωση των νεφρικών αγγείων ή με άμεση τοξική επίδραση των λιπιδίων στα νεφρικά κύτταρα) καθώς και στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου, ενώ η χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (στατίνες) την επιβραδύνουν. [87] [88] [89]

3.3.4.9 Δυσλειτουργία ήπατος

Στην οξεία ηπατική χολόσταση, υπάρχει σαφής υπερτριγλυκεριδαιμία, η οποία προκαλείται από παροδική έλλειψη δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης, καθώς και ήπια υπερχοληστεριναίμια, με αύξηση των φωσφολιπιδίων, που προέρχονται από το σχηματισμό μίας παθολογικής λιποπρωτεΐνης, της λιποπρωτεΐνης X, η οποία είναι μια ανώμαλη λιποπρωτεΐνη που εμφανίζεται στους ορούς των ασθενών με αποφρακτικό ίκτερο και επομένως αποτελεί ευαίσθητο δείκτη της χολόστασης. Οι διαδικασίες υπερφυγοκέντρωσης που χρησιμοποιήθηκαν για την απομόνωση του Lp-X, έδειξαν, ότι σχετίζεται με το κλάσμα λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας. Σε ασθενείς με έλλειψη ακυλ-τρανσφεράσης (LCAT), υπάρχει μια αντίστροφη σχέση, μεταξύ των επιπέδων πλάσματος Lp-X και της δράσης LCAT.[90]

3.3.4.10 Χρήση ακλοόλ-καπνού

Η υπέρμετρη χρήση αλκοόλ, αποτελεί συνήθη αιτία υπετριγλυκεριδαιμίας. Η οξείδωση της αιθυλικής αλκοόλης στο ήπαρ απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα, που χρησιμεύουν στην σύνθεση τριγλυκεριδίων. Ένας άλλος μηχανισμός εκδήλωσης υπετριγλυκεριδαιμίας, είναι η ελάττωση της δραστηριότητας της LpL. Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ προκαλεί αύξηση των επιπέδων των HDL, ιδιαίτερα των HDL 3, που επιτυγχάνεται μέσω της ελάττωσης των συγκεντρώσεων της πρωτεΐνης C.E.T.P και της αποπρωτεΐνης E, καθώς επίσης και μέσω της αύξησης της apo-A1. Ο προστατευτικός ρόλος των HDL3, έναντι των παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος, παραμένει αδιευκρίνιστος, αφού, ως τώρα, πιστεύεται, ότι μόνον οι HDL 2 διαδραματίζουν τέτοιο ρόλο. Αντίθετα, η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ, συντελεί στη δημιουργία πυκνών και μικρών μορίων LDL, που θεωρούνται περισσότερο αθηρογόνα, καθώς και στην ελάττωση της συγγένειας των LDL υποδοχέων τους.

Η χρήση καπνού προκαλεί αύξηση της μάζας των ερυθρών, συσσώρευση αιμοπεταλίων και ινοδογόνου, καθώς και παραγόντων που συμβάλουν στην θρομβογένεση. Επίσης, μεταξύ άλλων ενοχοποιείται για την αύξηση χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, των VLDL λιποπρωτεϊνών, της apoA5, καθώς και για μια ενδιαφέρουσα αντιοιστρογονική δράση. .[91] [92]

3.3.4.11 Λοιμώξεις -Έμφραγμα του μυοκαρδίου- Ουρική αρθρίτιδα

Οξείες λοιμώξεις, προκαλούμενες από Gram-αρνητικά βακτήρια, παρουσιάζουν προσωρινή υπετριγλυκεριδαιμία. Επίσης, το 50% των ασθενών με θετικό H.I.V, εμφανίζουν ήπια υπετριγλυκεριδαιμία, ενώ αντίθετα αυτοί που νοσούν, έχουν σαφώς πιο αυξημένες τιμές, γεγονός, οφειλόμενο, στην έκκριση κυτοκινών, που έχουν την ιδιότητα ν' αναστέλλουν την αποδόμηση των τριγλυκεριδίων. Αντίθετα, σε λοιμώξεις, προκαλούμενες από Gram-θετικά βακτήρια, είναι δυνατό, να παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων χοληστερόλης.

Επίσης, κατά τη μετεμφραγματική περίοδο, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων, κυρίως στο διάστημα της 3ης ως και της 6ης εβδομάδας. Αντίθετα στο διάστημα της 1ης και 2ης εβδομάδας, παρατηρείται σημαντική μείωση των επιπέδων χοληστερόλης και LDL, οι οποίες επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα, μετά την παρέλευση τριών ως και τεσσάρων μηνών.

Αντίστοιχα, στην ουρική αρθρίτιδα, παρατηρείται αύξηση της χοληστερίνης, της ApoB-100 και των τριγλυκεριδίων, καθώς και μείωση της ApoA-I. Αίτια πρόκλησης

δυσλιπιδαιμίας, αποτελούν επίσης αιματολογικές διαταραχές (κακοήθειες) και νοσήματα του συνδετικού ιστού (Σ.Ε.Λ.) [94]

3.3 Παθοφυσιολογία Διαβητικής Δυσλιπιδαιμίας

Η διαβητική δυσλιπιδαιμία συναντάται συχνά σε άτομα παχύσαρκα ή μη, με αντίσταση στην ινσουλίνη, και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, με ένα συγκεκριμένο λιπιδαιμικό προφίλ, οποίο χαρακτηρίζεται από:

- αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων,
- φυσιολογικά ή ηπιώς αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, με χαμηλή πυκνότητα λιποπρωτεϊνών (LDL-C), με αυξημένη συγκέντρωση των μικρών πυκνών μορίων (sd-LDL-C), και
- χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης με υψηλή πυκνότητα λιποπρωτεϊνών (HDL-C)

Από τον συνδυασμό των τριών ανωτέρω διαταραχών, δημιουργείται η χαρακτηριστική τριάδα της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας, στην οποία κυρίαρχο ρόλο, φαίνεται ότι κατέχει η αντίσταση στην ινσουλίνη. [95]

Λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη, που εμφανίζουν τα κύτταρα του λιπώδους ιστού, πραγματοποιείται μεγαλύτερου βαθμού διάσπαση των αποθηκευμένων σε αυτά τριγλυκεριδίων, με συνέπεια, να απελευθερώνεται μεγαλύτερη ποσότητα ελεύθερων λιπαρών οξέων, από την περιφέρεια προς το ήπαρ. Το ήπαρ, υπό την παρουσία επαρκών αποθηκών γλυκογόνου, χρησιμοποιεί τα ελεύθερα λιπαρά οξέα για να συνθέσει τριγλυκερίδια. Η παρουσία αυξημένων τριγλυκεριδίων, διεγείρει τη σύνθεση και την έκκριση απολιποπρωτεΐνης apoB και χοληστερόλης με πολύ χαμηλή πυκνότητα λιποπρωτεϊνών (VLDL-C).

Υπό την παρουσία αυξημένων επιπέδων VLDL-C και φυσιολογικής δραστηριότητας και συγκέντρωσης στο πλάσμα της μεταφορικής πρωτεΐνης CETP, ανταλλάσσονται τριγλυκερίδια και HDL-χοληστερινικοί εστέρες, ανάμεσα στη VLDL-C και την HDL-C, κάνοντας τη VLDL-C πλούσια σε χοληστερόλη και τα σωματίδια της HDL-C πλούσια σε τριγλυκερίδια.

Αυτή η πλούσια σε τριγλυκερίδια HDL-C, υπό τη δράση της ηπατικής λιπάσης και άλλων ενζύμων, υφίσταται διάφορες δομικές αλλαγές, με αποτέλεσμα, να διασπώνται οι δεσμοί με την απολιποπρωτεΐνη (apo) A-I. Η ελεύθερη apo A-I καθαίρεται πιο γρήγορα από

τους νεφρούς από ό,τι η συνδεδεμένη με την HDL-C, και έτσι ελαττώνονται τόσο τα επίπεδα της apo A-I όσο και της HDL-C.

Επιπλέον, σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, η αυξημένη δραστηριότητα της CETP, εξαντλεί τους χοληστερινικούς εστέρες της HDL-C και συμβάλλει άμεσα στην ελάττωση των επιπέδων της. Υπό τη δράση της ίδιας μεταφορικής πρωτεΐνης, ανταλλάσσονται τριγλυκερίδια και LDL-χοληστερινικοί εστέρες ανάμεσα στη VLDL-C και την LDL-C. Έτσι έχουμε πλούσια σε τριγλυκερίδια μόρια LDL-C τα οποία, υφιστάμενα υδρόλυση από την ηπατική ή τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, οδηγούν στον σχηματισμό των αθηρογόνων σωματιδίων sd-LDL-C.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, βασικά ένζυμα τα οποία εμπλέκονται στον μεταβολισμό της HDL-C είναι τροποποιημένα. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, σχετίζεται ακόμα με μειωμένη αναλογία στο πλάσμα λιποπρωτεϊνικής, προς ηπατική λιπάση, η οποία συμβάλλει στα χαμηλά επίπεδα HDL-C.

Τέλος, η αδιπονεκτίνη φαίνεται να διαδραματίζει έναν άμεσο ρόλο στον καταβολισμό της HDL-C. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ισχυρή αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης και στον ρυθμό κλασματικής κάθαρσης της apo A-I, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τη θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL-C και της αδιπονεκτίνης. Παρ' όλα αυτά, η θετική αυτή συσχέτιση συμβαίνει ανεξάρτητα από την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. [96]

3.4 Συμπτώματα και σημεία της νόσου

Συνήθως, η δυσλιπιδαιμία δεν συνοδεύεται από εντυπωσιακά συμπτώματα ή εμφανή σημεία στο ανθρώπινο σώμα, αλλά η βλαπτική της επίδραση, υφίσταται στα αγγεία επί πολλά χρόνια.

Ενίοτε και κυρίως σε πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, εντοπίζονται ως ενδείξεις, δερματολογικές εκδηλώσεις, όπως:

--ξανθελάσματα βλεφάρων

--γεροντότοξο (λεπτή άσπρη γραμμή κατά μήκος της περιφέρειας της ίριδας)

--διαφόρων τύπων ξανθώματα (γραμμοειδή, οζώδη, εκθυτικά), που μπορεί να υπάρχουν στις παλάμες, στους αγκώνες, στα γόνατα, στον Αχιλλέιο τένοντα, στους γλουτούς και στη ράχη.

Επί συμπτωματολογίας στηθάγχης, τότε θεωρείται πλέον, ότι η δυσλιπιδαιμία έχει σχεδόν ήδη ολοκληρώσει το καταστροφικό της έργο. [97]

3.5 Προσυμπτωματικός έλεγχος (SCREENING TEST)

Είναι κοινά αποδεκτό, ότι η δυσλιπιδαιμία αναπτύσσει και επιταχύνει τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων, η οποία και αποτελεί γενεσιουργό αιτία της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Επομένως, η συστηματική έρευνα του πληθυσμού για πιθανή ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας έχει τεράστια σημασία στον τομέα της πρόληψης. Συμβάλει στην ποιότητα ζωής, στη μείωση του ποσοστού πρόωρου θανάτου, καθώς και στην οικονομική επιβάρυνση σε ατομικό επίπεδο, αλλά και του κόστους ιατρικής φροντίδας.

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τη δυσλιπιδαιμία πρέπει να είναι καθολικός και να αποτελεί τμήμα της αποτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου, σε τακτική βάση, σε όλους τους ενήλικες, αδιακρίτως φύλου.

Στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης, σύμφωνα με το Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel, ATP III), NCEP το 2011, για άρτια και αποτελεσματική αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών, επιβάλλεται να ελέγχεται το λιπιδιμικό προφίλ νηστείας, όλων των ενηλίκων άνω των 20 ετών, ανα 4-6 χρόνια. Ωστόσο, οι περισσότερες αρμόδιες αρχές συνιστούν, μια εστιασμένη και επιλεκτική προσέγγιση.[98]

Έτσι, με βάση τις υπηρεσίες πρόληψης των ΗΠΑ, SCREENING TEST προτείνεται σε:

- Άτομα με αθηροσκληρωτική νόσο ανεξάρτητα από την ηλικία ή με κλινικά ευρήματα ενδεικτικά δυσλιπιδαιμίας
- Άνδρες άνω των 40 ετών και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Ο έλεγχος σε νεότερους ενήλικες (άνδρες 20–35 ετών και γυναίκες 20–45 ετών) για λιπιδαιμικές διαταραχές, εάν συνυπάρχει και άλλος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ΣΝ: σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου σε άρρηνες συγγενείς ηλικίας <50 ετών ή σε γυναίκες συγγενείς 60 ετών, ιστορικό οικογενούς υπερλιπιδαιμίας, καθώς και επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για ΣΝ (κάπνισμα, υπέρταση κ.ά.)
- Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από την ηλικία
- Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο[υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) <60 mL/min/1,73 m² ή παρουσία αλβουμινουρίας]

- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου
- Άτομα με αρτηριακή υπέρταση
- Άτομα με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση, ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας)
- Ενήλικα άτομα που καπνίζουν
- Ενήλικα άτομα με σεξουαλική δυσλειτουργία
- Υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα με BMI >27kg/m²
- Συγγενείς ατόμων με κληρονομικές διαταραχές των λιπιδίων
- Παιδιά με κληρονομικό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας ή καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες κινδύνου

Τακτικότερος έλεγχος συστήνεται, όταν τα επίπεδα λιπιδίων, απαιτούν χρήση φαρμακευτικής αγωγής και λιγότερο συχνός, στα άτομα χαμηλού κινδύνου ή σε αυτά που είχαν φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων, σε επαναλαμβανόμενους ελέγχους.

Η ηλικία λήξης διερεύνησης του λιπιδαιμικού profil, δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Ο επαναλαμβανόμενος έλεγχος, είναι λιγότερο σημαντικός, για άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, επειδή τα επίπεδα των λιπιδίων, είναι λιγότερο πιθανό να αυξηθούν, μετά την ηλικία των 65 ετών. Ωστόσο, επειδή οι ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν αυξημένο βασικό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, απολαμβάνουν μεγαλύτερο απόλυτο όφελος από τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας, σε σύγκριση με τους νεότερους ενήλικες.[80]

3.6 Διάγνωση –Εργαστηριακός προσδιορισμός δυσλιπιδαιμίας

Για τη διάγνωση της δυσλιπιδαιμίας και βάσει της αρχής, ότι δεν πρέπει να γίνεται κατάχρηση των εργαστηριακών εξετάσεων, ο λιπιδαιμικός εργαστηριακός έλεγχος, προκειμένου να ληφθούν αξιόπιστα αποτελέσματα, πρέπει να αφορά τις τιμές της TC, LDL, HDL, TG, μετά από 12ωρη νηστεία. (Σε περίπτωση μη-νηστείας, μόνο τα επίπεδα της non-HDL-C μπορούν να αξιολογηθούν). Συστήνεται, αποφυγή του προσδιορισμού των υπολοίπων αθηρωματικών δεικτών (π.χ απολιποπρωτεϊνών apoB, apoA1, Lp(a), λόγος apoB/apoA1 κλπ) ως διαγνωστικό έλεγχο ρουτίνας, στο γενικό πληθυσμό, εκτός των περιπτώσεων με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό, πρώιμης στεφανιαίας αρτηριακής νόσου.

Για την οριστική τεκμηρίωσή της, θα πρέπει να γίνουν επανειλημμένες μετρήσεις μέσα σε διάστημα τουλάχιστον 2 μηνών και με απόσταση μεταξύ τους τουλάχιστον μιας εβδομάδας διατηρώντας τις ίδιες προαναλυτικές και αναλυτικές συνθήκες.

Μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της δυσλιπιδαιμίας, δίνεται με τη διενέργεια περισσότερο εξατομικευμένων και εξειδικευμένων μετρήσεων (ορμονικές ή ηπατικές παράμετροι), οι οποίες και καταδεικνύουν τη βαρύτητα της νόσου, ενώ ειδικότερες και πολυπλοκότερες εξετάσεις σπάνια χρειάζονται, και συνήθως γίνονται σε επιλεγμένες περιπτώσεις, για τον αποκλεισμό ή την επιβεβαίωση της πιθανής ύπαρξης πρωτοπαθούς νόσου, ως εκλεικτικό παράγοντα της δυσλιπιδαιμίας.

Σε περίπτωση εμφάνισης διαταραχών στις τιμές των λιπιδίων, συστήνεται διερεύνηση των αιτιών (πρωτοπαθών και δευτεροπαθών) της δυσλιπιδαιμίας, με τη λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, τη διενέργεια φυσικής εξέτασης καθώς και συμπληρωματικού εργαστηριακού ελέγχου (έλεγχος θυρεοειδικής, ηπατικής, νεφρικής λειτουργίας και γλυκόζης αίματος).

Παιδιά με γονέα φορέα οικογενούς υπερχοληστεριναιμίας, έχουν 50% πιθανότητα να κληρονομήσουν τη μετάλλαξη. Σε περίπτωση ανεύρεσης μετάλλαξης, σε συγγενή πρώτου βαθμού ή σε περίπτωση θανάτου γονέα από πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο, συνιστάται γονιδιακός έλεγχος (αλλά και μη ανίχνευση γνωστής μετάλλαξης δεν αποκλείει την οικογενή υπερχοληστερολαιμία).

Επειδή δεν είναι πάντα εφικτό να γίνει γονιδιακός έλεγχος, θα πρέπει κανείς να ξεχωρίσει τους «ύποπτους ασθενείς», οι οποίοι είναι οι ασθενείς με επίμονα αυξημένη LDL, σε συνδυασμό με θετικό οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας (παρουσία >2 συγγενών α' βαθμού με αυξημένη LDL ή τενόντια ξανθώματα). [99]

3.6.1 Χοληστερίνη (TC)

Εκτός της εξωγενούς προσλαμβανόμενης χοληστερόλης, καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει και η ενδογενώς παραγόμενη, λόγω κληρονομικότητας, γι αυτό και επιβάλλεται ο προσδιορισμός του λιπιδαιμικού προφίλ, σε παιδική ηλικία. Παιδιά με φυσιολογικό σωματικό βάρος και ανάπτυξη, συνιστάται να υποβάλλονται σε εξέταση μέτρησης της TC, σε ηλικία 9-12 ετών και επαναληπτικά, σε ηλικία 17-21 ετών, ενώ παιδιά με παράγοντες κινδύνου, όπως διαβήτης, παχυσαρκία ή θετικό οικογενειακό ιστορικό υψηλής χοληστερίνης, η εξέταση πρέπει να γίνεται σε ηλικία 2-8 ετών και σε ηλικία 12-16 ετών.

Η ολική χοληστερόλη υπολογίζεται, προσθέτοντας την HDL, την LDL και 20% των τριγλυκεριδίων. Η τιμή της, δεν πρέπει να ξεπερνά 200mg/dl. Τιμή 200-239 mg/dl,

θεωρείται οριακά υψηλή, ενώ υψηλή, κρίνεται και η ολική χοληστερόλη, όταν ξεπερνά τα 240mg/dl. [Πίνακας 3.2] [100]

Πίνακας 3.2

Κατηγοριοποίηση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης (mg/dl) βάσει του ATP III [100]

<200 - Επιθυμητά
200-239 - Οριακά υψηλά
≥240 - Υψηλά

Αντικειμενικός προσδιορισμός χοληστερίνης, πρέπει να λαμβάνει χώρα, όταν ένα άτομο είναι υγιές ή τουλάχιστον μετά την παρέλευση έξι εβδομάδων από οποιαδήποτε ασθένεια. Τιμές χοληστερόλης παρατηρούνται παροδικά ελαττωμένες (<100mmol/L), κατά τη διάρκεια οξείας νόσου, μετά από οξύ ισχαιμικό επεισόδιο ή κατά τη διάρκεια stress χειρουργείου ή σοβαρού τραυματισμού, όπως και σε περιπτώσεις κακοήθειας, ηπατικής νόσου, ή κακής διατροφής.[101]

Επιδημιολογικές, μελέτες, έχουν εντοπίσει συσχέτιση, μεταξύ χαμηλών επιπέδων ολικής χοληστερόλης (<130 mg / dL) και αυξημένης θνητότητας, ανεξαρτήτου αιτιολογίας, σε άτομα Αφροαμερικανικής καταγωγής. Σε έρευνα των Shores J at al. το 2003 [102] που έλαβε χώρα στο Texas Medical Branch στο Galveston, μεταξύ 1996 και 2001, και αφορούσε στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών, με αιφνίδιο θάνατο (SCD), κατέδειξε σημαντικά μειωμένες τιμές χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και LDL, συμπεραίνοντας, ότι τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης, ενδεχομένως να επιδεινώνουν τα ιατρικά προβλήματα, ιδίως ασθενειών, οφειλόμενων σε γενετικές αιματολογικές διαταραχές.

Αυξημένη χοληστερόλη, εμφανίζεται κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης, αλλά και σε περιπτώσεις λήψης αναβολικών, στεροειδών, Β-αναστολέων, βιταμίνης D, αντισυλληπτικών και επινεφρίνης Η υψηλή χοληστερόλη, είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ποσοστό 46% των ανδρών και 40% των γυναικών, έχει επίπεδα ολικής χοληστερίνης μεγαλύτερα από 200mg/dl.

Η σχέση μεταξύ υψηλής ολικής χοληστερόλης (TC) ορού και στεφανιαίας νόσου οφείλεται κυρίως στα υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης. Η μελέτη Framingham, the Multiple Risk Factor Intervention Trial και η έρευνα Lipid Research Clinics Trial, κατέδειξαν μια άμεση σχέση μεταξύ των επιπέδων LDL-C (ή της ολικής χοληστερόλης) και του αριθμού των νέων περιστατικών στεφανιαίας νόσου, που αρχικά είχαν ελεύθερο ιστορικό.[103]

Κατά τους Corbin et al, το 1996 [104] τα άτομα με υψηλή TC έχει αποδειχθεί, ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης CVD. Για κάθε ποσοστιαία μονάδα μείωσης του επιπέδου χοληστερόλης, μειώνεται κατά 2% η πιθανότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου. Συγκεκριμένα, μείωση της τάξης του 10% στα επίπεδα TC σε ανδρικό πληθυσμό, οδηγεί σε 50% μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, μέσα σε πέντε έτη. Επίσης, για κάθε ποσοστιαία μονάδα μείωσης του επιπέδου χοληστερόλης, μειώνεται κατά 2%, και η πιθανότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου

Οι Liu J et al, το 2006 [105] αναφέρουν, ότι στις ΗΠΑ, άνω του 50% των γυναικών, μεγαλύτερων των 55 ετών, έχουν επίπεδα χοληστερόλης μεγαλύτερα των 240 (mg/dL), ενώ φαίνεται να υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ολικής χοληστερόλης ορού και εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων.

Οι τιμές της χοληστερόλης επηρεάζονται από την ηλικία και το φύλο [106]. Έτσι, για κάθε ηλικιακή ομάδα ενός φύλου, επιθυμητές τιμές, είναι [Πίνακας 3.3]:

Πίνακας 3.3 Τιμές της χοληστερόλης σε σχέση με την ηλικία και το φύλο

Ηλικία (έτη)	Χοληστερόλη (mg%)	Χοληστερόλη (mg%)	Τριγλυκερίδια (mg%)	Τριγλυκερίδια (mg%)
	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες
20 - 24	185	181	34 - 137	32 - 97
25 - 29	202	190	40 - 157	33 - 100
30 - 34	216	199	43 - 171	35 - 106
35 - 39	226	209	45 - 182	38 - 110
40 - 44	235	219	48 - 189	40 - 117
45 - 49	242	229	50 - 192	41 - 122
50 - 54	246	241	50 - 195	43 - 128
55 - 59	250	253	51 - 197	38 - 110

Στις γυναίκες, ανεξάρτητα από την επίδραση της ηλικίας στα επίπεδα χοληστερόλης, οι ορμονικές μεταβολές που επέρχονται με την εμμηνόπαυση, συντελούν στην αύξηση της ολικής και της LDL-C.

3.6.2 Τριγλυκερίδια (TGs)

Σε κατάσταση νηστείας, η παρουσία χυλομικρών και VLDL στο πλάσμα, υποδηλώνει, ότι ο μηχανισμός της πλασματοκάθαρσης των τριγλυκεριδοφόρων λιποπρωτεϊνών, είναι ανεπαρκής, συνήθως, λόγω ελλείψεως της Apo CII ή μεγάλης αυξήσεως της Apo CIII ή λόγω υπέρμετρης αυξήσεως της εκκρίσεως των VLDL και κορεσμού του μηχανισμού της πλασματοκάθαρσης.

Τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, αντιπροσωπεύουν έναν σημαντικό βιοδείκτη CVD, εξ αιτίας της σύνδεσής τους με αθηρογόνα κατάλοιπα και την απολιποπρωτεΐνη CIII, μια προφλεγμονώδη, προαθηρογόνο πρωτεΐνη, η οποία βρίσκεται σε όλες τις τάξεις των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος.

Υπάρχει άμεση συσχέτιση της μέτριας υπερτριγλυκεριδιναιμίας (στις οποίες ανευρίσκονται υψηλές συγκεντρώσεις των πιο αθηρογόνων IDL, των small particles LDL, VLDL) με CVD, όχι όμως και στις περιπτώσεις πολύ υψηλών συγκεντρώσεων TGs (TGs > 400), οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν παγκρεατίτιδα. Η υπερτριγλυκεριδαιμία διεγείρει την πρωτεΐνη CETP, η οποία είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά των τριγλυκεριδίων, από τις λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια (χυλομικρά και VLDL), στις HDL και LDL. Ο εμπλουτισμός των HDL μορίων με τριγλυκερίδια, οδηγεί στον αυξημένο καταβολισμό τους και στη μειωμένη συγκέντρωσή τους στο αίμα, ενώ τα μόρια LDL καθίστανται περισσότερο αθηρογόνα. [107].

Αύξηση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος, με τιμές νηστείας, άνω των 150 mg/dl, έχουν συσχετιστεί με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επίσης, η μεταγευματική υπερλιπιδαιμία, καθίσταται εξαιρετικά αθηρογόνος και έχει πρόσφατα συνδεθεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Συγκεκριμένα, σε δύο μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες, την Copenhagen City Heart Study και την Copenhagen General Population Study, τα επίπεδα των μεταγευματικών τριγλυκεριδίων, συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου, στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικού εγκεφαλικού και ολικής θνητότητας.

Οι Barbir, M. et al. το 1998, αναφέρονται σε προοπτική μελέτη του ίδιου έτους, η οποία συμπεριέλαβε αρχικά υγιείς γυναίκες και κατέδειξε μετά από παρακολούθηση 11 ετών, πως τα επίπεδα των μεταγευματικών τριγλυκεριδίων, συσχετίζονταν με την επίπτωση καρδιαγγειακού συμβάματος, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, τα επίπεδα άλλων λιπιδίων και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τέλος, τα ίδια αποτελέσματα κατέγραψε και άλλη προοπτική μελέτη, η οποία εξέτασε άντρες και γυναίκες ηλικίας 20 έως 93 ετών, αποδεικνύοντας συσχέτιση, μεταξύ των επιπέδων τριγλυκεριδίων σε κατάσταση μη νηστείας και της επίπτωσης θανατηφόρου ή μη εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμικής καρδιακής νόσου. [108].

Πίνακας 3.4

Κατηγοριοποίηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων (TGs) (mg/dl) βάσει του ATP III [100]

Άνδρες: 40-160 / γυναίκες 35-135 / παιδιά 40-140
φυσιολογικά <150
οριακά αυξημένα - 150-199
υψηλά επίπεδα (υπερτριγλυκεριδαιμία) - 200-499
πολύ υψηλά επίπεδα (βαριά υπερτριγλυκαιριδαιμία) >500

3.6.3 HDL - Χοληστερόλη (HDL-C)

Η λιποπρωτεΐνες HDL, ανευρίσκονται συχνά μειωμένη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Σε αυτό συμβάλουν η αύξηση των τριγλυκεριδίων, η χρήση καπνού η παχυσαρκία, όπως και φαρμακευτικοί παράγοντες. Στο φαινόμενο αυτό, φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία διεγείρει τη δραστικότητα της LpI. Πληθυσμιακές μελέτες και μετα-αναλύσεις, δείχνουν μια συσχέτιση των υψηλών επιπέδων πλάσματος της HDL-C, με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης CVD (αν και πολλοί ασθενείς που παρουσιάζουν ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα, έχουν φυσιολογικά ή ακόμη και υψηλά επίπεδα της HDL-C). Τα σωμάτια της HDL, έχουν την ικανότητα να προάγουν την εκροή της χοληστερόλης, από τα μακροφάγα κύτταρα των αρτηριακών τοιχωμάτων και να την μεταφέρουν πίσω στο ήπαρ, όπου η χοληστερόλη κατανέμεται ή αποβάλλεται. Επίσης, προστατεύουν από την αθηροσκλήρωση, ρυθμίζοντας την φλεγμονή και καταστέλλοντας τη συσσώρευση των VLDL, την οξείδωση, την ενδοθηλιακή βλάβη και τη θρόμβωση.[109]

Η συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης, για οποιοδήποτε επίπεδο της ολικής χοληστερόλης στο πλάσμα, θεωρείται, ως ο καλύτερος δείκτης κινδύνου, για πρόωρη αθηροσκλήρωση και στεφανιαία νόσο. Έχει προταθεί, πως για κάθε 1 mg/dl αύξηση στην HDL-C, μειώνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος κατά 2-3%. Η προγνωστική ικανότητα της HDL-C στον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, έχει εκτιμηθεί, ότι είναι τέσσερις φορές μεγαλύτερη από την LDL-C και οκτώ φορές μεγαλύτερη από την ολική χοληστερόλη. Συνεπώς, όσο πιο υψηλά είναι τα επίπεδα της HDL-C, τόσο πιο προστατευτική δράση εμφανίζουν στο καρδιαγγειακό σύστημα.[110] [111]

Η συνάρτηση μείωσης των επιπέδων HDL-C με την CVD, είναι σχεδόν γραμμική και επιδημιολογικά, η συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης φαίνεται να έχει μεγαλύτερη σημασία, από αυτή της LDL-C, στην προδιάθεση για καρδιαγγειακό σύμβαμα.[112]

Στους άνδρες τιμή < 35 mg/dl , συγκαταλέγεται στους δείκτες υψηλού κινδύνου, ενώ για τις γυναίκες, όπου τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης παρουσιάζονται αυξημένα, ως δείκτης υψηλού κινδύνου, αναφέρονται τιμές μικρότερες από 45 mg/dl. Αντίθετα, τιμές μεγαλύτερες από 58 mg/dl για τους άνδρες και 66 mg/dl για τις γυναίκες, μειώνουν τον κίνδυνο, που απονέμουν οι άλλοι παράγοντες κινδύνου.

Τόσο τα χαμηλά όσο και τα πολύ υψηλά επίπεδα της HDL αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας. Μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει όχι μόνο η ποσότητα, αλλά και το μέγεθος του μορίου της HDL. Η συγκέντρωση πρωτεϊνών και ενζύμων στο σωματίδιο της HDL σε διαφορετική εξατομικευμένη συγκεντρωση, την καθιστούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακό νόσημα και στόχο διερεύνησης στο πλαίσιο της πρόληψης και της θεραπείας. Διαφορετικά υποκλάσματα της HDL χοληστερόλης, παίζουν διαφορετικούς ρόλους στην αθηρογένεση. Τα μεγαλύτερα και μικρότερης πυκνότητας HDL2 σωματίδια, θεωρούνται περισσότερο προστατευτικά, ενώ τα μικρής πυκνότητας HDL3 σωματίδια είναι αθηρογόνα και συσχετίζονται αντίστροφα με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού και τα μικρής πυκνότητας LDL σωματίδια [113]

Στη δοκιμή PROVE IT-TIMI 22, , τα επίπεδα της HDL-C δεν είχαν προγνωστική αξία, σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, υπό επιθετική θεραπεία ατορβαστατίνης. Ωστόσο, στη μελέτη COURAGE, σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, στους οποίους επιτεύχθηκαν επίπεδα της LDL-C 58-60 mg / dl , μέσω της εντατικής θεραπείας μείωσης λιπιδίων, παρατηρήθηκε συσχέτιση, μεταξύ του καρδιαγγειακού κινδύνου και επιπέδων πλάσματος της HDL-C. Η ευθύνη των αντιφατικών αυτών ευρημάτων, πιθανώς να οφείλεται στην ετερογένεια των σωματιδίων HDL και όχι στη μεταφερόμενη χοληστερόλη. [114]

Στη Framingham Heart Study, το 57% των αντρών που ανέπτυξαν στεφανιαία νόσο είχαν επίπεδα HDL-C <40 mg/dl. και στην Cholesterol and Recurrent Events (CARE), το 40% περίπου των γυναικών, που εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, είχαν επίπεδα HDL<40 mg/dl. [115]

Πίνακας 3.5

Κατηγοριοποίηση των επιπέδων HDL- Χοληστερόλης (mg/dl) βάσει του ATP III [100]

Χαμηλά > 40 Υψηλά \geq 60
Άνδρες >40
Γυναίκες >50

3.6.4. LDL- Χοληστερόλη (LDL-C)

Οι μετρήσεις της χοληστερόλης, στις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) και στις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL), αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της εκτίμησης του κινδύνου των καρδιαγγειακών παθήσεων. Κι αυτό, διότι υπάρχει άμεση σχέση, μεταξύ επιπέδων LDL-C στο πλάσμα και της στεφανιαίας νόσου και μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της HDL-C. Έμμεσος τρόπος υπολογισμού της LDL-C, η οποία μεταφέρει το 60-70% της ολικής χοληστερόλης, αποτελεί η εξίσωση Friedewald:

$LDL = \text{ολική χοληστερόλη} - HDL - \text{τριγλυκερίδια}/5$. Περιορισμός εφαρμογής της εξίσωσης αυτής, η οποία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1972, τίθεται σε υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων.

Πίνακας 3.6

Κατηγοριοποίηση των επιπέδων LDL- Χοληστερόλης (mg/dl) βάσει του ATP III [100]

Επιθυμητά <100
Σχεδόν επιθυμητά 100-129
Οριακά υψηλά 130-189
Πολύ υψηλά >190

Η συγκέντρωση της LDL-C στο πλάσμα, ποικίλει από άτομο σε άτομο ακόμη και μεταξύ ατόμων με «φυσιολογικά» και τα δύο γονίδια των LDL – υποδοχέων. Το ρυθμιστικό σύστημα που ελέγχει τη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα, αποτελεί τη συνισταμένη των παραγόντων που ρυθμίζουν την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης της τροφής, τη μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά οξέα, τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης και την ανάδρομη ρύθμιση των Apo B/E υποδοχέων. [116]

Υψηλά επίπεδα LDL-C συσχετίζονται με τη Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ). Η επιδημιολογική μελέτη Framingham Heart Study και οι κλινικές μελέτες Multiple Risk Factor Clinics και Lipid Research Clinics, έδειξαν μια άμεση συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα LDL-C και στην εμφάνιση ΣΝ, σε υγιή αρχικά άτομα, που στην πορεία την εκδήλωσαν. Οποιαδήποτε τιμή LDL-C > 100 mg/dl, φαίνεται να είναι αθηρογόνος. Συγκεκριμένα, μείωση 1 mmol/L στα επίπεδα της LDL-C, συντελούν σε 23% ετήσια μείωση του κινδύνου ΣΝ. Αντίθετα, μείωση της LDL κατά 40 mg/dL συνοδεύεται από μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου κατά 21% .

Το 60 – 70% της ολικής χοληστερόλης στο πλάσμα βρίσκεται στις LDL. Οι τιμές των LDL στους άνδρες είναι γενικά υψηλότερες συγκριτικά με αυτές των γυναικών, πριν την εμμηνόπαυση. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό, είναι το γεγονός, ότι οι λεγόμενες ορμόνες του φύλου και συγκεκριμένα τα οιστρογόνα, βοηθούν στη διατήρηση χαμηλότερων επιπέδων LDL και επομένως και χοληστερίνης στις γυναίκες ασκώντας έτσι προστατευτική δράση στο μυοκάρδιο και γενικότερα στο κυκλοφορικό. Μετά την εμμηνόπαυση όμως, όπως έχει διαπιστωθεί, οι γυναίκες διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο με τους άνδρες ίδιας ηλικίας να προσβληθούν από ΣΝ.[117] [118]

Είναι γνωστό, ότι οι τάξεις των λιποπρωτεϊνών είναι ετερογενείς, αποτελούμενες από πολλά υποκλάσματα, τα οποία ποικίλουν ως προς το μέγεθος των σωματιδίων, την πυκνότητα και τη χημική σύσταση. Η ετερογένεια των λιποπρωτεϊνών έχει καταδειχθεί με διάφορες αναλυτικές μεθόδους όπως υπερφυγοκέντρηση σε βαθμωτό (gradient) πυκνότητας, πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό (NMR), μη αποδιατακτική ηλεκτροφόρηση σε βαθμωτό πήκτωμα (GGE), και σύστημα Liporprint (ένα γραμμικό σύστημα ηλεκτροφόρησης σε πήκτωμα πολυακρυλαμιδίου). Η LDL μπορεί να αναλυθεί με το σύστημα Liporprint , σε έως επτά υποκλάσματα LDL. Τα υποκλάσματα LDL έχουν ονομαστεί από LDL-1, που αποτελείται από τα μεγαλύτερα σωματίδια, μέχρι LDL-7, που αποτελείται από τα μικρότερα σωματίδια. Για το βαθμό ετερογένειας των LDL, ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα, ευθύνονται γενετικοί αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η συγκέντρωση πρωτεϊνών και ενζύμων στο σωματίδιο της HDL, σε άλλοτε άλλη συγκέντρωση, εξατομικευμένα, την καθιστούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακό νόσημα και στόχο διερεύνησης, στο πλαίσιο της πρόληψης και της θεραπείας.

Για το βαθμό ετερογένειας των LDL ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα, ευθύνονται γενετικοί αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η ηλικία, το φύλο και η κατάσταση των λιπιδίων είναι γνωστό, ότι επηρεάζουν το προφίλ των υποκλασμάτων LDL. Άτομα που

εμφανίζουν προφίλ λιποπρωτεϊνών αποτελούμενα κυρίως από τα μεγαλύτερα, ελαφρά υποκλάσματα LDL-1 και LDL-2, έχουν καθορισθεί ως Πρότυπο Α, ενώ τα προφίλ στα οποία κυριαρχούν μικρότερα και πυκνότερα υποκλάσματα (LDL-3 έως LDL-7) έχουν καθορισθεί ως Πρότυπο Β. Σε μια μελέτη 109 ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου (MI) οι Austin et al., έδειξαν, ότι το υποκλάσμα LDL του Προτύπου Β συνδέεται με τριπλάσιο κίνδυνο για MI, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία και το σχετικό βάρος. [119] Ο Krauss et al., ανέφερε παρόμοια αποτελέσματα.[120] Οι Rajman et al., [121] αναφέρονται επίσης στον παράγοντα κινδύνου που συνδέεται με υποκλάσματα λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας, σε άνδρες με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα. [121]

3.6.5 TC/HDL-C

Η αναλογία ολική/HDL- C συμπεριλαμβάνει την προστατευτική δράση των υψηλών επιπέδων HDL-C, την καθοριστική επίδραση των υψηλών επιπέδων LDL-C, αλλά και τη σημαντική συμβολή των υψηλών επιπέδων τριγλυκεριδίων, τα οποία βρίσκονται σε μεγάλη ποσότητα στα σωματίδια VLDL.

Η μέτρηση της HDL-C υποβοηθά στην εκτίμηση του κινδύνου CVD, κυρίως ατόμων γυναικείου φύλου, όπου μέτρια αύξηση της ολικής χοληστερόλης, οφείλεται σε αυξημένη συγκέντρωση της HDL-C. Έτσι, κλινική σημασία αποκτά ο λόγος TC / HDL χοληστερόλη, τα όρια του οποίου θα πρέπει να κυμαίνονται μεταξύ 3,5 και 4,5 και όχι υψηλότερα από 5. Από την τιμή του λόγου θα εκτιμηθεί η ανάγκη για θεραπευτική αντιμετώπιση, για επίπεδα χοληστερόλης μεταξύ 195 – 250 mg/dl.[122] [123]

Αυξημένες τιμές του αθηρωματικού δείκτη, συχνά σε συνδυασμό με άλλες μεταβολικές διαταραχές, παρουσιάζονται σε υπέρβαρα, υπερινσουλιναιμικά και υπερτριγλυκεριδαιμικά άτομα, με υψηλά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β.

Αν και η αναλογία (ApoB / ApoA-1) , θεωρείται ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας συστηματικής φλεγμονής και κατ' επέκταση αθηροσκλήρωσης σε ενήλικα άτομα, ερευνητική αναφορά των Lemieux I. et al., καταδεικνύει τον αθηρωματικό δείκτη ισχυρότερο, στη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου, σε παχύσαρκους εφήβους. [124]

Σε ερευνητικό πρόγραμμα των Yusuf S. et al., διάρκειας δεκαπέντε ετών, σε 582 ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, ο αθηρωματικός δείκτης (TC/HDL-C), ιδίως του ανδρικού φύλου, ήταν η λιπιδαιμική παράμετρος που συνδέθηκε στενότερα με την εμφάνιση

μεταβολικού συνδρόμου, αποτελώντας έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης αυτού.[125]

Σύμφωνα με τη μελέτη FRAMINGHAM η προγνωστική αξία του λόγου TC/HDL, όσον αφορά στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στους άνδρες, είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με τον κάθε παράγοντα ξεχωριστά. Φυσιολογικές δε, τιμές της αναλογίας TC/HDL, σύμφωνα με την European Atherosclerosis Society (EAS)[122], θεωρούνται αυτές <4 [126]

3.6.6 LHL/HDL

Η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) και η χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL-c), τα οποία αποτελούν συστατικά της ολικής χοληστερόλης, έχουν υποδειχθεί, ότι συνδέονται με τον κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου (SCD).

Υψηλές τιμές του λόγου LDL-C / HDL-C, σχετίζονται με την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας, ενώ η μειωμένη αναλογία, που επιτυγχάνεται με φαρμακευτικές παρεμβάσεις, μπορεί να σχετίζεται με αποτροπή εξέλιξης αυτής.

Τέσσερις προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, αποκάλυψαν μια θετική γραμμική συσχέτιση, μεταξύ του λόγου LDL-C / HDL-C και μεταβολών στον όγκο της στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας. Επιπλέον, μια αυξημένη αναλογία LDL-C / HDL-C, αποτελεί πρόβλεψη πλούσιων σε λιπίδια πλακών και ευπάθειας της αθηρωματικής πλάκας, που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου. Η ρήξη των ευαίσθητων πλακών υψηλού κινδύνου, θεωρείται, ότι είναι η κύρια οδός στην ανάπτυξη της στεφανιαίας θρόμβωσης, η οποία τελικά οδηγεί σε στεφανιαία νόσο, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και θανατηφόρα κατάληξη.[127]

Η οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (ox-LDL), διαδραματίζει κύριο ρόλο στις επιπλοκές του διαβήτη, αν και οι συγκεντρώσεις και οι λειτουργίες της, εξαρτώνται από άλλα οξειδωτικά και αντιοξειδωτικά σωματίδια. Η σχέση ox-LDL, προς λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (ox-LDL / LDL) και ox-LDL προς λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (ox-LDL / HDL), ως νέων βιοδεικτών λιπιδίων, μπορεί να χρησιμεύσει, ως δείκτης εκτίμησης οξείδωσης στον ΣΔ τύπου 2.

Σε μελέτη εξέτασης των Setor Kunutsor et al., το 2017, επιπέδων ox-LDL / LDL και ox-LDL / HDL, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και σύγκριση αυτών με ομάδα ελέγχου, (προκειμένου να αξιολογηθεί η διαγνωστική τους ακρίβεια, αλλά και η διερεύνηση συσχέτισης αυτών, όπως επίσης και τα επίπεδα αναλογίας με τριγλυκερίδια και HDL)

αποκάλυψαν, ότι τα ox-LDL / LDL και ox-LDL / HDL είναι ισχυροί βιοδείκτες του ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι αντανακλούν προφανώς τη συσχέτιση μεταξύ λιπιδίων, στην κατάσταση οξειδωτικού stress. [128] Φυσιολογικές τιμές της αναλογίας LHL/HDL, σύμφωνα με την EAS [122], θεωρούνται αυτές <6.

3.6.7 NON - HDL-C

Ο προσδιορισμός της non-HDL-C πραγματοποιείται, εάν από την ολική χοληστερόλη, αφαιρεθεί η HDL-C (non-HDL-C= ολική χοληστερόλη – HDL-C).

Στο επίπεδο διάγνωσης και εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου, η μέτρηση αυτή, προσφέρει μια καλύτερη εκτίμηση του υπολειπόμενου δυσλιπιδαιμικού φορτίου, απ' ότι η μονομερής μέτρηση της HDL χοληστερόλης, ακριβώς διότι περιλαμβάνει εκτίμηση για ApoB, VLDL, IDL, LDL και Lp(a).

Συστήνεται σε ασθενείς, με μετρίως αυξημένα τριγλυκερίδια (200 - 500 mg/dL), μεταβολικό σύνδρομο, ΣΔ ή/και CVD.

Στα περισσότερα άτομα, με επίπεδα τριγλυκεριδίων < 200 mg/dl, η VLDL-C δεν είναι αρκετά αυξημένη και συνεπώς η non-HDL-C, συσχετίζεται πιο πολύ με την LDL-C. Όταν, όμως, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων είναι 200 mg/dl και άνω, η VLDL-C αυξάνεται αισθητά και η LDL- C σχετίζεται λιγότερο με τη non-HDL-C. Συνεπώς, τα μονομερή επίπεδα της LDL- C, είναι ανεπαρκή, για τη σωστή πρόβλεψη κινδύνου CVD.

Η διαγνωστική αξία της non-HDL-C, ως προάγγελος της CVD, επιβεβαιώθηκε με πολλές κλινικές μελέτες, όπου διαπιστώθηκε, ότι αύξησή της non-HDL-C κατά 1mg/dl, αύξησε τον κίνδυνο θανάτου από CVD, κατά 5%, αποτελώντας έναν δείκτη υπολογισμού της ολικής apo B, στην κλινική πράξη, η οποία θεωρητικά, είναι και η πιο αθηρογόνος απολιποπρωτεΐνη.

Επίσης, τα δεδομένα του επανελέγχου της μελέτης Lipid Research Clinic, αναφέρουν ισχυρότερη συσχέτιση της non-HDL-C με τη θνησιμότητα λόγω ΣΝ, έναντι της HDL-C.[129] Φυσιολογικές τιμές της non-HDL-C, σύμφωνα με την EAS [122], θεωρούνται αυτές < 130mg/dl.

3.6.8 TGs/HDL-C

Η λιπιδαιμική διαταραχή, που διαπιστώνεται συχνότερα στους διαβητικούς ασθενείς, είναι η άνοδος της στάθμης των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα και η ελάττωση της HDL. Ο λόγος TGs/HDL-C αποτελεί πολύ σημαντικό διαγνωστικό δείκτη, της εικόνας για

τα small particles της LDL, τα οποία είναι πολύ υψηλού κινδύνου. Κατά τους Mc Laughlin et al., τιμές αναλογίας TGs/HDL-C άνω του 3,5 σχετίζονται ισχυρά με αντίσταση στην ινσουλίνη και αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, ιδιαίτερα στο ανδρικό φύλο.[130] Επίσης, κατά τους Girona J et al.[131] μετά από μελέτη 502 ασθενών (δοκιμή Liposcale), με ΣΔ τύπου 2 ή μεταβολικό σύνδρομο, κατέληξαν σε σημαντική θετική συσχέτιση της αναλογίας TGs/HDL-C, με την επιδείνωση του μεταβολισμού της γλυκόζης, τα ολικά τριγλυκερίδια, τη γλυκερόλη, το λιπώδη ηπατικό δείκτη, και την κυκλοφορική πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρα χοληστερόλης (CETP), καθώς και την εμφάνιση αθηρωματικών κρωτιδικών πλακών. Έντονη αρνητική συσχέτιση, παρατηρήθηκε επίσης, με τα επίπεδα HDL-C.

Συνεπώς, η αναλογία TGs/HDL-C, θα πρέπει να θεωρείται βιοδείκτης μεταβολικού και καρδιαγγειακού κινδύνου και θα μπορούσε να αποτελέσει δείκτη HDL δυσλειτουργίας, όπως και ισχυρό προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης ΣΝ. Σύμφωνα με την EAS, για τα επίπεδα TGs/HDL-C, ιδανικές θεωρούνται οι τιμές < 2 , ενώ υψηλές > 4 .[122]

3.6.9 Lp(a)

Η Lp (a) θεωρείται ισχυρός, ανεξάρτητος γενετικός παράγοντας, εκδήλωσης πρώιμης ΣΝ. Θεωρείται, ότι προωθεί τη διαδικασία της αθηρογένεσης, μέσω της εναπόθεσης χοληστερόλης στα αρτηριακά τοιχώματα και/ή μέσω της σύνδεσης σε οξειδωμένα προ-φλεγμονώδη φωσφολιπίδια, ενώ η apo A αναστέλει τη λύση του ινώδους θρόμβου, λόγω ομολογίας της με το πλασμινογόνο και πιθανόν ενισχύει την πήξη του αίματος.

Μελέτες δείχνουν, πως η Lp (a) συνέβαλε σε αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, μόνο όταν τα επίπεδα της LDL-C ήταν αυξημένα, ενώ άλλες δεν δείχνουν καμία αλληλεπίδραση. Τα επίπεδα της, είναι γενετικά προκαθορισμένα και παραμένουν σταθερά κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου. Η συγκέντρωση στο πλάσμα, η οποία παρουσιάζει εξαιρετική ποικιλότητα και κυμαίνεται από 0,1 έως και >180 nmol/L, εξαρτάται από κληρονομικούς παράγοντες καθώς και από τη γενετική έκφραση του γονιδίου της apo A.

Τα επιθυμητά επίπεδα Lp (a) είναι κάτω των 35 mg/dl. Πρόσφατες μελέτες Mendelian, αναφέρουν, ότι επίπεδα πολύ άνω του φυσιολογικού, σχετίζονται με διπλάσια αύξηση κινδύνου, για έμφραγμα μυοκαρδίου.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του National Cholesterol Education program (NCEP), the Adult treatment Panel III, ο προσδιορισμός της Lp(a), ως νέου βιοδείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου, συνιστάται σε ασθενείς, με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, σε

συνδυασμό, με θετικό οικογενειακό ιστορικό, ιστορικό οικογενούς υπερχοληστεριναϊμίας, και εμμένουσα εξελισσόμενη καρδιαγγειακή νόσο.[132].

Τα επίπεδα της Lp(a), σύμφωνα με την EAS [122], κατηγοριοποιούνται σχετικά με την εμφάνιση CAD, ως εξής: [Πίνακας 3.7]

Πίνακας 3.7 Κατηγοριοποίηση των επιπέδων Lp(a) (mg/dl) βάσει EAS.

Επιθυμητές: <14 (<35 nmol / l)
Οριακού κινδύνου: 14 - 30 (35 - 75 nmol / l)
Υψηλού κινδύνου: 31 – 50 (75 έως 125 nmol / l)
Πολύ υψηλού κινδύνου:> 50 (> 125 nmol / l)

3.6.10 VLDL

Η ποσοτικοποίηση της VLDL, εκφράζεται μέσω του συνολικού επιπέδου τριγλυκεριδίων, αποτελώντας το 1/5 αυτών, υπό την προϋπόθεση, ότι η περιεκτικότητα τους στο πλάσμα δεν ξεπερνάει το επίπεδο των 400 mg/dl. Υψηλά επίπεδα VLDL, καταδεικνύουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης CVD. Σε περιπτώσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς και σε ΣΔ τύπου 2 και συνοδό εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας, παρατηρείται περίσσεια ηπατικής παραγωγής VLDL, με το κατά αύξηση μέγεθος των συγκεκριμένων σωματιδίων, να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε αυξημένα επίπεδα τιμών αρτηριακής πίεσης, όπως και εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (ειδικά στο γυναικείο φύλο), η προγνωστική αξία της χοληστερόλης, που συνδέεται με τη VLDL, σχετικά τη στεφανιαία νόσο, ανεξάρτητα από άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, έχει φανεί ότι είναι περισσότερο ισχυρή σε σχέση με τα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β στο πλάσμα. Η μείωση των επιπέδων VLDL μπορεί να πραγματοποιηθεί με νικοτινικό οξύ, στατίνες, εξετιμίμπη και με φιμπράτες ή με συνδυασμό αυτών των φαρμάκων. Επιθυμητές τιμές των επιπέδων VLDL, κυμαίνονται μεταξύ 12-69mg/dl. [133]

3.6.11 Apo A1/ApoB

Η Apo A1 αποτελεί το κύριο συστατικό των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας, ενώ η ApoB η είναι το κύριο χαρακτηριστικό των λιποπρωτεϊνών χαμηλής συγκέντρωσης.

Η Apo A1 και ApoB , έχουν άμεση σχέση με τη βαρύτητα και την έκταση της αθηρωμάτωσης και είναι περισσότερο αξιόπιστοι δείκτες, σε σχέση με τον προσδιορισμό της χοληστερόλης και της HDL.

Το εύρος φυσιολογικών τιμών της απολιποπρωτεΐνης A1, διαφέρει ανάμεσα στα δυο φύλα. Οι φυσιολογικές τιμές είναι για τους άντρες, πάνω από 120 mg/dl, ενώ για τις γυναίκες πάνω από 140 mg/dl., με σχετική κάθοδο των τιμών, με το πέρας της ηλικίας. Μειωμένα επίπεδα apo A1, σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ειδικά με την παράλληλη ύπαρξη υψηλών επιπέδων apo B. Ο λόγος αυτής της ποικιλίας είναι ότι η apo A1 σχετίζεται με την HDL. Οι γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα HDL, συνεπώς και υψηλότερα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης A1.

Πίνακας 3.8

Κατηγοριοποίηση των επιπέδων Apo A1 & ApoB (mg/dl) βάσει του ATP III [100]

<u>Επίπεδα Apo A1</u>	<u>Επίπεδα ApoB</u>
Επιθυμητές τιμές-άνδρες: >120 mg/dl	Επιθυμητές τιμές-άνδρες,γυναίκες:<150 mg/dl,
Επιθυμητές τιμές-γυναίκες >140 mg/dl	

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της HDL-C και apo A1, έχουν αποτελέσει το αντικείμενο πολλών μελετών. Μεταξύ αυτών, πρόσφατη προοπτική μελέτη, έδειξε για πρώτη φορά πως, αναλογία HDL-C/apoA1, διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακών παθήσεων, καθώς και ότι αύξηση αυτής, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, καρκίνο και θνησιμότητα από πάσα αιτία. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα, για να επιβεβαιωθεί αυτή η σχέση [134] Επίσης, σύμφωνα με τη μελέτη INTERHEART, ο λόγος Apo-B/Apo-AI θεωρείται πολύ καλός προγνωστικός δείκτης , για έμφραγμα του μυοκαρδίου.[135]

3.6.12 HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance)

Το ομοιοστατικό μοντέλο HOMA-IR , αποτελεί μέθοδο αξιολόγησης της λειτουργίας των β-κυττάρων και της αντίστασης στην ινσουλίνη, μέσω των συγκεντρώσεων

της βασικής γλυκόζης νηστείας και της ινσουλίνης ή του c-πεπτιδίου. Αναπτύχθηκε από την ομάδα της Οξφόρδης (Turner, Levy και συνεργάτες) και ενσωματώνει μαθηματικές περιγραφές των διαφόρων οργάνων, που ενέχονται στη ρύθμιση της γλυκόζης στο πλάσμα, καθώς και τις αλληλεπιδράσεις τους, βασιζόμενο σε εμπειρικά δεδομένα, και στις εξής αρχές:

- Ο έλεγχος γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης και c-πεπτιδίου στο πλάσμα, πραγματοποιείται από μια αυτοπεριοριζόμενη κλειστή αγκύλη ανατροφοδότησης μεταξύ παγκρέατος, ήπατος και ινσουλινο-ευαίσθητων και μη ινσουλινο-ευαίσθητων ιστών
- Η ευαισθησία μεταξύ των ατόμων, εκφράζεται σε σχέση με τις τιμές ενός τυποποιημένου ατόμου, στο οποίο έχει δοθεί η τιμή 100, και οι μεταβολές ευαισθησίας τόσο στην περιφέρεια όσο και στο ήπαρ είναι παράλληλες.

Βάσει επιδημιολογικών μελετών και μελέτης cohort , το ομοιοστατικό μοντέλο HOMA-IR, μπορεί να αποδώσει πολύτιμα κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα, σχετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την άμεση σχέση του μεταβολικού συνδρόμου και κατ' επέκταση, και με τον υψηλό κίνδυνο CVD. Καθορίζεται από τον μαθηματικό τύπο: Αντίσταση (IR)= γλυκόζη πλάσματος X ινσουλίνη/22,5[136] Σύμφωνα με την American diabetes association (ADA) [122] σχετικά με τα επίπεδα αντίστασης στην insulin (IR), κατά HOMA-IR, κατηγοριοποιούνται ως εξής:

Πίνακας 3.9

Κατηγοριοποίηση των επιπέδων αντίστασης στην insulin (IR) κατά HOMA-IR

Ήπια αντίσταση < 2,5
Μέτρια αντίσταση 2,5-4,8
Έντονη αντίσταση >4,8

3.7 Πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου

3.7.1 Προσδιορισμός παραγόντων κινδύνου- στοχοποιημένες παρεμβάσεις

Κατά γενική ομολογία, ο ΣΔ θεωρείται ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου. Επομένως, σε ασθενείς με ΣΔ, καθίσταται εξέχουσα η επιδίωξη περιορισμού των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, μέσω της πρώιμης διάγνωσης και εξατομικευμένης επιθετικής πολυπαραγοντικής προσέγγισής τους,

«Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη, που αποσκοπεί και στην αποφυγή απόκτησης κακής γλυκαιμικής κληρονομιάς, συνθέτει πάζλ, στο οποίο εμπεριέχονται σαν ψηφίδες ο έλεγχος της γλυκόζης αίματος, η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και της υπερλιπιδαιμίας, η διακοπή του καπνίσματος και η υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής μέσω της εκπαίδευσης των ασθενών και της ενημέρωσής τους για τους κινδύνους που διατρέχουν και τα οφέλη που μπορούν να αποκομίσουν από την έγκαιρη και αποτελεσματική παρέμβαση».
[137]

Το όφελος της πολύπλευρης θεραπευτικής παρέμβασης, εκφράζεται από το NNT (number needed to treat). NNT=80, σημαίνει, ότι ανα 80 άτομα που αντιμετωπίζονται με επιτυχία, αναφορικά με τον στόχο της θεραπευτικής παρέμβασης, υπάρχει όφελος μείωσης ενός μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος. [138]

Η αξία της πολυπαραγοντικής παρέμβασης, επικυρώθηκε με τον καλύτερο τρόπο, μέσω της μελέτης STENO2, καθώς στην ομάδα που έγινε επιθετική αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου, παρατηρήθηκε μείωση κατά 50% των θανατηφόρων και μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συγκριτικά με την ομάδα, που έγινε συμβατική αντιμετώπιση (NNT= 5). Επίσης, στη μελέτη SURE, που η πολυπαραγοντική παρέμβαση αποσκοπούσε στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τιμές HbA1c<7%, LDL-C<100mg% και TG<150mg%, καταδείχτηκε μείωση των θανατηφόρων επεισοδίων, αλλά και του κινδύνου ανάγκης για αιμοκάθαρση, σε διαβητικούς, με ήδη εγκατεστημένη ΧΝΑ.[139]

Καθίσταται λοιπόν, αυτονόητο, ότι μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από συνάθροιση πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, αποτελεί αφ' εαυτής, ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου, σε σχέση με τις επιμέρους καταστάσεις. Γι αυτό, είναι επιτακτική, η αναγνώριση, η αποτελεσματική στοχοποίηση και αντιμετώπιση των παραγόντων αυτών. [Πίνακας 3.11] Τα αίτια του αυξημένου κινδύνου αρτηριοσκλήρυνσης στον διαβήτη, αφορούν:

- Στην αυξημένη συνυπάρχουσα συχνότητα, άλλων παραγόντων κινδύνου [Πίνακας 3.10]
[140]
- Στον ίδιο τον διαβήτη, που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αρτηριοσκλήρυνσης
- Στο διαβήτη, που σε συνδυασμό με τους άλλους παράγοντες κινδύνου, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρυνσης

Πίνακας 3.10

Τα άτομα με Διαβήτη έχουν αυξημένους Παράγοντες Καρδιαγγειακού Κινδύνου		
Παράγοντας Κινδύνου	Τύπου 1	Τύπου 2
Δυσλιπιδαιμία		
Μικρή και πυκνή LDL-X	+	++
Αυξημένη apoB	+	++
Χαμηλά Επίπεδα HDL	+/-	++
Υπερτριγλυκεριδαιμία	++	++
Υπέρταση	+	++
Υπερινσουλιναίμια / Αντίσταση στην Ινσουλίνη	+	++
Κεντρική Παχυσαρκία	-	++
Οικογενειακό Ιστορικό Αθηροσκλήρωσης	-	+
Κάπνισμα	-	-
+ = μέτρια αυξημένος σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. ++ = αρκετά αυξημένο σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. - = ίσο με τους μη διαβητικούς.		

Adapted from Chait A, Bierman EL. In: Joslin's Diabetes Mellitus. 13th ed. Philadelphia: Lea & Febiger

Ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ισοδύναμα αυτής, θεωρούνται υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, θεωρούνται μέτριου κινδύνου.

Στα ισοδύναμα Στεφανιαίας Νόσου, εμπεριέχονται:

- ο Σακχαρώδης Διαβήτης, ιδίως σε άτομα >40 ετών, με σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I
- το ιχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- η αρτηριακή υπέρταση,
- η χρόνια νεφρική νόσος, σταδίου 3-5, με ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 60mg/dl.
- χρήση καπνού
- παχυσαρκία (Δ.Μ.Σ.> 30 kg/m²)
- αυτοάνοση διαταραχή (ρευματοειδής αρθρίτις, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ψωρίαση) με συνυπάρχον οικογενειακό ιστορικό, πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου ή κληρονομικής υπερλιπιδαιμίας

Πίνακας 3.11

Στοχοποιημένες παρεμβάσεις, βάσει κατευθυντήριων οδηγιών της Ελληνικής Διαβητολογικής εταιρείας, για την πρωτογενή πρόληψη στα άτομα με ΣΔ [141]

<u>Παράγοντες κινδύνου</u>	<u>Στόχοι αγωγής</u>
Κάπνισμα	- Διακοπή καπνίσματος
LDL χοληστερόλη	- Στόχος < 100 mg/dl - Λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής ανεξάρτητα επιπ. LDL εάν ηλικία > 40ετων + ένας τουλ. παρ. κινδύνου ή - Σε διαβητικούς χαμηλού κινδύνου χορήγηση στατίνης εάν επιμένει LDL>100 ή επί παρουσίας πολλών παρ. κινδύνου
Τριγλυκερίδια	- <150 mg/dl
HDL	- Αύξηση HDL>40 mg/dl (άνδρες) - και >50 mg/dl (γυναίκες)
Προθρομβωτική κατάσταση	- Μικρή δόση ασπιρίνης : 75 - 162 mg/ ημ. σε άτομα με ΣΔ >50 ετών(άνδρες) ή >60 ετων(γυναίκες) με 1 επιπλεον παράγοντα κινδύνου) (C)
Γλυκαιμική ρύθμιση	- Γενικά A1C <7% - Εξατομικευμένος στόχος A1C εγγύτερα του φυσιολογικού (<6%)
Υπερβάλλον βάρος - Παχυσαρκία (BMI≥25)	- Στόχος η απώλεια 5 - 7% του σωματικού βάρους
Έλλειψη σωματικής άσκησης	- Αεροβική άσκηση μέτριας έντασης 150 min/ εβδ. ή - Αεροβική άσκηση έντονη 90 min/ εβδ.
Αρτηριακή πίεση	- <140/ 80 mmHg

3.8 Αντιμετώπιση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας

Για την αντιμετώπιση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας και σύμφωνα με την Ελληνική διαβητολογική εταιρεία [141], ο στόχος LDL παραμένει $LDL < 100 \text{ mg/dl}$, εκτός κι αν υπάρχει εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος, οπότε, προτείνεται στόχος $LDL < 70 \text{ mg/dL}$. Η ελληνική εταιρεία αθηροσκλήρωσης είναι πιο επιθετική στους στόχους της, ταυτιζόμενη με τις οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας (ESC) [142], θέτει αυστηρότερους στόχους, κατά τους οποίους, όλοι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και όλοι οι ασθενείς > 40 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, θεωρούνται ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και επιδιώκουν τιμές $LDL - C < 70 \text{ mg/dL}$.

Σύμφωνα με ανάλογες απόψεις του Αμερικάνικου κολλεγίου Ενδοκρινολόγων (AACE)[143], οι διαβητικοί ασθενείς ταξινομούνται σε μετρίου - υψηλού - και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, οπότε προτείνεται, αντίστοιχα, στόχος $LDL - C < 100 \text{ mg/dL}$ και $< 70 \text{ mg/dL}$, αντίστοιχα. Οι επιπλέον επιθυμητές τιμές, αφορούν τη $HDL - C > 40 \text{ mg/dl}$ στους άνδρες και $> 50 \text{ mg/dl}$ στις γυναίκες και τα TG νηστείας $< 150 \text{ mg/dl}$.

3.8.1 Οδηγίες για την αλλαγή του τρόπου ζωής

Η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας στο ΣΔ περιλαμβάνει κατ' αρχήν, τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος. Ο βέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος, που αποσκοπεί στην επίτευξη ευγλυκαιμίας, όσο το δυνατόν πιο νωρίς στη διαδρομή του διαβήτη, θα συνεισφέρει θετικά, στην ομαλοποίηση του λιπιδαιμικού προφίλ, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων πλάσματος ($> 200 \text{ mg/dL}$) και γενικά στην αποτροπή των χρόνιων επιπλοκών.

Αναφορικά με τους στόχους της γλυκαιμικής ρύθμισης, στα άτομα με βραχύ χρόνο διάγνωσης ΣΔ, επιδιώκεται η άριστη, κατά το δυνατόν ρύθμιση, με $HbA1c < 6,5\%$ και γενικά με $HbA1c < 7\%$. Σε περιπτώσεις εγκατεστημένων επιπλοκών, μικρού προσδόκιμου επιβίωσης και ύπαρξης κινδύνου υπογλυκαιμιών, θεωρείται επαρκής, ο γλυκαιμικός στόχος, με $HbA1c < 8\%$. [141]

Ο τρόπος με τον οποίο τα λιπίδια του πλάσματος ανταποκρίνονται στις διατροφικές αλλαγές, εξαρτάται από γενετικούς παράγοντες και το αρχικό λιπιδαιμικό προφίλ του διαβητικού ασθενούς. [144]

Εξατομικευμένες, λοιπόν, διατροφικές παρεμβάσεις, που λαμβάνουν υπ όψιν τα αρχικά επίπεδα λιπιδίων, την ηλικία, την συνυπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή και την συννοσηρότητα, σύμφωνα με τις γενικές κατευθυντήριες οδηγίες, περιλαμβάνουν την

ελάττωση των προσλαμβανόμενων κορεσμένων, trans-ακόρεστων λιπαρών οξέων και χοληστερόλης (περιορισμός της ημερήσιας πρόσληψης χοληστερόλης στα 300 mg/ημερησίως), και την αύξηση των προσλαμβανόμενων φυτικών ινών και ω-3 λιπαρών οξέων, των οποίων η συνεισφορά στη μείωση των τριγλυκεριδίων είναι πολύ καλά τεκμηριωμένη.[145]

Η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας βοηθά στην απώλεια και διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους, με ρεαλιστικό στόχο, τη μείωση αυτού κατά 7-10%, σε μια περίοδο 6-12μηνών, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τα επίπεδα της HDL-C. Τόσο η αερόβια όσο και η αναερόβια άσκηση, βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ωστόσο ο συνδυασμός τους, μαζί με ταυτόχρονη κατάλληλη διατροφική παρέμβαση, προκαλεί την ελάττωση των επιπέδων της VLDL-C, πιθανώς μέσω μείωσης του ρυθμού έκκρισης της apo B.

Αποτελέσματα της μελέτης HUNT, αποδεικνύουν, ότι η αναλογία καρδιακού κινδύνου σε διαβητικά άτομα με αυξημένη σωματική δραστηριότητα, ήταν ίδια με αυτήν των μη διαβητικών, με περιορισμένη σωματική δραστηριότητα. Γενικώς, τα πιθανά οφέλη της άσκησης είναι πολλαπλά, και εκτείνονται πέρα από τη συνεισφορά της στον γλυκαιμικό έλεγχο και το λιπιδαιμικό προφίλ[146]

Η παθητική ή μη, εισπνοή καπνού έχει δόσοεξαρτώμενη αρνητική σχέση, με τα επίπεδα της HDL-C. Διακοπή καπνίσματος, μπορεί να συμβάλλει σε άμεση μείωση των επιπέδων της LDL-C των διαβητικών ασθενών και κατ' επέκταση του καρδιαγγειακού κινδύνου,[45] ενώ η κατανάλωση μικρών ποσοτήτων αλκοόλ, σύμφωνα με σειρά επιδημιολογικών ερευνών, φαίνεται ότι βελτιώνει αρκετούς παράγοντες, που σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου, εφόσον ενισχύει θετικά τα επίπεδα HDL-C σε άνδρες και γυναίκες. Μικρές ποσότητες αιθανόλης, δεν προκαλούν οξεία επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης ή τριγλυκεριδίων, σε αντίθεση με την υπέρμετρη κατανάλωση, η οποία συμβάλλει στην πρόκληση υπεργλυκαιμίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας, ηπατοτοξικότητας, αλλά και μυοκαρδιοπάθειας. [147]

3.8.2 Φαρμακευτική αγωγή, ανάλογα με το στόχο της αγωγής

Σε ασθενείς με ΣΔ, οι δυσλιπιδαιμίες αποτελούν μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου, ενώ η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση, μειώνουν σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Diabetes Association (ADA), έναρξη φαρμακευτικής αγωγής συνιστάται μετά την παρέλευση τριών έως έξι μηνών, από την έναρξη της υγεινοδιαιτητικής παρέμβασης, χωρίς ικανοποιητική επίτευξη των στόχων μείωσης της χοληστερόλης (υπέρβαση του επιθυμητού στόχου, κατά 25 mg/dL) και παρακολούθηση βάσει του ελέγχου συμμόρφωσης και αποτελεσματικότητας της αγωγής αυτής.

Πριν την έναρξη της υπολιπιδαιμικής αγωγής, απαιτείται ο προσδιορισμός των λιπιδαιμικών παραμέτρων (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη και υπολογισμός της LDL χοληστερόλης, μετά νηστεία 12-14h). Παράλληλα με τον προσδιορισμό των επιπέδων της γλυκόζης, απαιτείται προσδιορισμός TSH, για τον αποκλεισμό υποκείμενου υποθυρεοειδισμού, καθώς και των τρανσαμινασών (AST/ALT) και της CPK, για τον έλεγχο της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

3.8.3 Πρωτεύοντες στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής

Το 2015, η ADA αναθεώρησε τις οδηγίες σχετικά με την έναρξη και την εντατικοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, η οποία πλέον καθορίζεται, βάσει του λιπιδαιμικού προφίλ του κάθε ατόμου με ΣΔ, με στόχο τη μείωση της LDL-C, κατά τουλάχιστον 30% από την αρχική της τιμή.

Οι στατίνες, εξακολουθούν να θεωρούνται φάρμακο εκλογής, για τη μείωση της LDL-C και την παροχή καρδιοπροστασίας στους διαβητικούς ασθενείς.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής και Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας, επιβάλεται η χορήγηση στατίνης, ανεξαρτήτων επιπέδων LDL-C, σε:

- Όλους τους ασθενείς με CVD, με στόχο τουλάχιστον επίπεδα 100 ή 70 mg/dl
- Χωρίς CVD, και ηλικία > 40 ετών + ≥ 1 παράγοντα κινδύνου CVD
- Ηλικίας ≤ 40 ετών, με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου

Επίσης, εάν τα επίπεδα της LDL-C > 100mg/dl, στατίνη χορηγείται, σε:

- Σε άτομα ηλικίας ≤ 40 ετών, χωρίς πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, καθώς και
- Σε άτομα ηλικίας > 40ετών, χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου. [148]

Η συνδυασμένη θεραπεία στατίνης και φιμπράτης, είναι γνωστό, ότι είναι αποτελεσματική στη μείωση της LDL-C και των τριγλυκεριδίων και στην αύξηση της HDL-C. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς με ΣΔ, που αναμένεται να έχουν κλινικό όφελος. Ο κίνδυνος πρόκλησης ραβδομυόλυσης, αν και είναι υπαρκτός, συνδέεται συχνότερα με συνυπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, χορήγηση υψηλών δόσεων στατινών και συγχορήγησή τους με γκεμφιπροζίλη και όχι φαινοφιμπράτη.

Η συνδυασμένη θεραπεία στατίνης με εξετιμίμπη, έχει ως στόχο, την ακόμα μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C, και κατ' επέκταση, την επιπλέον καρδιοπροστασία, ιδίως ατόμων που έχουν υποστεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Η συνδυασμένη θεραπεία στατίνης και νιασίνης δεν συστήνεται σε ασθενείς με ΣΔ, λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας στις πρωτογενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις και πιθανή αύξηση των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Η μείωση των τριγλυκεριδίων (<150mg/dl) και η αύξηση της HDL-C (>40mg/dl για άνδρες και >50mg/dl για γυναίκες), θεωρούνται επιθυμητοί στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής, κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.

Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ελαττωμένα επίπεδα HDL-C, χωρίς διαταραχές στην LDL-C, αντιμετωπίζονται με αλλαγές στον τρόπο ζωής και διαιτητικές παρεμβάσεις, καθώς και χρήση φαρμάκων που στοχεύουν στην ομαλοποίηση των λιπιδίων αυτών(προσθήκη στη στατίνη, φιμπράτη ή νιασίνη ή ω-3 λιπαρά οξέα)

Σε περιπτώσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας (τριγλυκερίδια ≥ 500 mg/dl), συστήνεται στοχευμένη φαρμακευτική αγωγή (φιμπράτη) για την αποφυγή του κινδύνου παγκρεατίτιδας. Μετά τη μείωση των τριγλυκεριδίων, γίνεται επανεκτίμηση της λιπιδαιμικής εικόνας και αναπροσαρμόζεται η θεραπευτική αγωγή, με στόχο πάντα τη μείωση της LDL-C.

Το νικοτινικό οξύ είναι το μόνο υπολιπιδαιμικό φάρμακο που μειώνει τα επίπεδα της Lp(a), που επίσης, θεωρείται ένας επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, ενώ αποτελεί και το φάρμακο εκείνο, που προκαλεί τις μεγαλύτερες αυξήσεις της HDL-C.

Σε περίπτωση μη επίτευξης των πρωταρχικών θεραπευτικών στόχων με τις μέγιστες δόσεις των ισχυρών στατινών, σε συνδυασμό και με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες για τους εν λόγω ασθενείς, έχουν θέση τα νέα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, οι αναστολείς της proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), για την περαιτέρω μείωση της LDL-C. Οι αναστολείς της PCSK9 συμμετέχουν στο μεταβολισμό του υποδοχέα

της LDL, εμποδίζοντας τον καταβολισμό του. Η χορήγησή τους γίνεται επιπρόσθετα στις στατίνες.

Η εμφάνιση υπερπηκτικότητας στον ΣΔ οφείλεται σε διαταραχές της πήκτικότητας, της ινωδόλυσης και της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν χαμηλότερη, από τον γενικό πληθυσμό, δραστηριότητα της αντιθρομβίνης III και επίκτητη ανεπάρκεια στη δραστηριότητα της πρωτεΐνης C, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή εξουδετέρωση των ενεργοποιημένων παραγόντων πήξεως V και VIII.

Για την υπερπηκτικότητα που συνοδεύει τον ΣΔ, συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης 100 mg/ ημέρα. Ενδείκνυται σε όλα τα άτομα με διαβήτη, που έχουν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (δευτερογενής πρόληψη), αλλά και ως πρωτογενή πρόληψη σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 και 2, όταν τα άτομα αυτά, είναι αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε αυτή την κατηγορία, ανήκουν οι περισσότεροι άνδρες, ηλικίας > 50 ετών και οι γυναίκες ηλικίας > 60 ετών, που έχουν έναν τουλάχιστον επιπλέον παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία ή μικρολευκωματινουρία), υπό την προϋπόθεση, ότι δεν υπάρχουν στοιχεία, που να υποδεικνύουν πιθανό κίνδυνο από το γαστρεντερικό (σύμφωνα με την μελέτη RCTs, το όφελος από την χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην πρωτογενή πρόληψη, υπολείπεται του κόστους των αιμορραγιών).

Σε άτομα με διαβήτη ηλικίας < 30 ετών δεν χορηγείται ασπιρίνη, ενώ σε αυτά, με τεκμηριωμένη αλλεργία στην ασπιρίνη, συνιστάται η χορήγηση κλοπιδρογέλης 75 g/ημέρα.

3.8.4 Δευτερεύοντες στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής

Σε διαβητικούς ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, η non-HDL-C, έχει αναγνωρισθεί, ως δευτερεύον στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής, με φυσιολογικά επίπεδα, τα εκάστοτε φυσιολογικά επίπεδα LDL-C, επαυξημένα κατά 30 mg/dl. Με τη non-HDL-C, ουσιαστικά προσδιορίζεται το σύνολο των αθηρογόνων λιποσωματιδίων, με ευχερή τρόπο.

Επίσης, ως στόχος της αγωγής, έχει προστεθεί η μείωση του αθηρωματικού δείκτη TC /HDL-C (TC/HDL-C<4), ενώ επίσης επιθυμητοί στόχοι θεωρούνται, η μείωση των τριγλυκεριδίων (<150mg/dl) και η αύξηση της HDL-C (>40mg/dl για άνδρες και >50mg/dl για γυναίκες) [149]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ

Τα τελευταία χρόνια, ο επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2, σημειώνει ιδιαίτερα αυξητική τάση, σχεδόν σε όλες τις χώρες της Ευρώπης, αλλά και σε παγκόσμιο επίπεδο, αποτελώντας μια από τις κυριότερες χρόνιες νόσου του 21^{ου} αιώνα, με χαρακτήρα πανδημίας. Ο ρυθμός αύξησης των ατόμων με ΣΔ, είναι μεγαλύτερος στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθόσον η διαφορετικότητα στον τρόπο ζωής και στις διατροφικές συνήθειες, καθίστανται εντονότερα και με ταχύτερο ρυθμό, με επίπτωση την επιβολή αντιμετώπισης των καρδιαγγειακών επιπλοκών, που εκκρίπουν από τη νόσο, καθώς και της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας.[150]

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C), αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη της διαχρονικής εξέλιξης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, καθώς και παράμετρο αναδρομικής εκτίμησης της υπεργλυκαιμίας, κατά τις προηγούμενες 4-8 εβδομάδες. Υψηλότερα επίπεδα HbA1C, σε διαβητικά άτομα, φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο ποσοστό εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. [151]

Επιπλέον, ο ΣΔ τύπου 2, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (CVD) και αιτία ενίσχυσης των επιδράσεων, άλλων κοινών παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. [152]

Λαμβάνοντας υπόψη, τη σημασία του γλυκαιμικού ελέγχου, στην πρόληψη της ευρείας έκτασης καρδιαγγειακών επιπλοκών, την υψηλή επίπτωση της δυσλιπιδαιμίας σε άτομα με ΣΔ, την αποδεδειγμένη σχέση, ανάμεσα σε δυσλιπιδαιμία και καρδιαγγειακή νόσο και την πολλαπλάσια εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς, σκοπός της παρούσας εργασίας, είναι η διερεύνηση συσχέτισης της HbA1C, με τις κλασικές παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ, ατόμων με ΣΔ τύπου 2.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1 Υλικό και μέθοδος

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν άτομα με διάγνωση ΣΔ τύπου 2, τα οποία παραπέμφθηκαν, προς διενέργεια βιοχημικών εξετάσεων, μεταξύ των οποίων, συμπεριλαμβανόταν, ο προσδιορισμός της HBA1C, καθώς των κλασικών παραμέτρων του λιπιδαιμικού προφίλ χοληστερίνη (TC), τριγλυκερίδια (TG), λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoproteins, LDL-C), λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoproteins, HDL-C).

Η λήψη των δεδομένων, ξεκίνησε τον Φεβρουάριο του 2019, μέχρι και τις αρχές Ιουνίου 2019. Περιέλαβε τυχαίο δείγμα πληθυσμού 99 ατόμων, ηλικιακής διακύμανσης, από 40 έως 85 ετών, το οποίο παραπέμφθηκε μέσω ιδιωτικού ιατρείου, προς διενέργεια βιοχημικού ελέγχου. Η ιατρική παραπομπή, εκτός από τον έλεγχο γλυκαιμικής ρύθμισης και επιπέδων λιπιδίων, περιελάμβανε και προσδιορισμό περισσότερων μικροβιολογικών εξετάσεων, βάσει του λόγου προσέλευσης των ασθενών, προς ιατρική εξέταση. Τα άτομα ελάμβαναν ή όχι, αντιδιαβητική ή υπολιπιδαιμική αγωγή.

Προκειμένου να υπάρχουν αυστηρά κριτήρια ακρίβειας των μετρήσεων, τα βιοχημικά αποτελέσματα λήφθηκαν από συγκεκριμένο, πιστοποιημένο ως προς τα μηχανήματα, μικροβιολογικό εργαστήριο.

Προσδιορίστηκε η τιμή της HBA1C, οριοθετώντας φυσιολογικό ποσοστό της $< 6,5\%$, (ένα όριο που σημαίνει, ότι τα καθημερινά επίπεδα γλυκόζης, κυμαίνονται από 72-118 mg/dL), και έγινε διαχωρισμός των ατόμων σε δύο υποομάδες. Η πρώτη, περιελάμβανε άτομα με επίπεδα HBA1c ≤ 7 (καλός γλυκαιμικός έλεγχος) και η δεύτερη, με επίπεδα HBA1c > 7 (κακός γλυκαιμικός έλεγχος).

Προκειμένου να προσδιοριστεί το επίπεδο δυσλιπιδαιμίας, το οποίο χαρακτηρίζεται από απόκλιση των επιπέδων λιπιδίων του αίματος, πέραν των ορίων, που χαρακτηρίζονται ως φυσιολογικά, καταγράφηκαν οι τιμές των κλασικών παραμέτρων του λιπιδαιμικού προφίλ TC, TG, LDL-C, HDL-C και υπολογίστηκαν οι αναλογίες TC/HDL, LDL/HDL, TG/HDL, καθώς και η non-HDL-C (η non-HDL-C, είναι αποτέλεσμα της αφαίρεσης της HDL-C από την TC), ως βιοδείκτες αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Τα σημεία αποκοπής που χρησιμοποιήθηκαν, είναι TC: 200 mg / dL, TG: 150 mg / dL, LDL-C: 130 mg / dl και non-HDL-C: 40 mg / dL.

Στη μελέτη, δεν έγινε καταγραφή και συσχετισμός του ΣΔ και της δυσλιπιδαιμίας, με τυχόν συνυπάρχοντες συμπεριφορικούς και κλινικούς δείκτες, τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (CVD), παρά μόνο με τα κληρονομούμενα χαρακτηριστικά, των μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (ηλικία-φύλο).

Επίσης, εξαιρέθηκαν ασθενείς με νοσήματα, που μπορούν να επηρεάσουν τις τιμές της HbA1C, (σιδηροπενική αναιμία, αιμοσφαιρινοπάθειες, δρεπανοκυτταρική αναιμία, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οξεία ή χρόνια απώλεια αίματος, πρόσφατη μετάγγιση κλπ.), αλλά και τις τιμές μέτρησης των λιπιδίων (εμύρето, σοβαρή λοίμωξη, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγγεφαλικό επεισόδιο, σοβαρό χειρουργείο, εγκυμοσύνη, πρόσφατη λήψη αλκοόλ, απότομη μεταβολή του σωματικού βάρους, ηπατοπάθειες, θυρεοειδοπάθειες κλπ)

Αρχικά, εφαρμόστηκε επαγωγική ανάλυση, για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης, μεταξύ δύο μεταβλητών, δηλαδή ενός προσδιοριστή και μιας έκβασης. Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν, ως απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση.

Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ μιας ποσοτικής μεταβλητής που ακολουθεί την κανονική κατανομή και μιας διχοτόμου μεταβλητής, χρησιμοποιείται ο έλεγχος t (student's t-test), ενώ για εκείνες που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή, η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U-test. Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης, μεταξύ μιας ποσοτικής μεταβλητής και μιας διατάξιμης μεταβλητής, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (r' correlation coefficient), ενώ στην περίπτωση της μη κανονικής κατανομής, εφαρμόστηκε ή αντίστοιχη μη παραμετρική μέθοδος Spearman (ρ correlation coefficient). Επιπλέον, για τον προσδιορισμό της σχέσης ανάμεσα σε δύο ποσοτικές μεταβλητές, πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία της γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression) Η ανάλυση των δεδομένων, πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα IBM SPSS 25.0 (Statistical Package for Social Sciences

2.1 Ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα

Η συλλογή δεδομένων έγινε, μετά από ενημέρωση και συγκατάθεση τόσο του θεράποντος ιατρού, όσο και των ασθενών. Επίσης, διασφαλίστηκε η ανωνυμία και η εμπιστευτικότητα της συμμετοχής των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, με βάση τα κριτήρια της διακήρυξης του Ελσίνκι.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

► Στη μελέτη συμμετείχαν 99 ασθενείς, από τους οποίους το 45,5% (45/99) ήταν άντρες και το 54,5% (54/99) γυναίκες. Η ηλικία των ερωτώμενων ήταν από 40 έως 85 έτη και η μέση ηλικία του δείγματος ήταν 66,64 έτη ($\pm 11,65$) [Πίνακας 3.1]

Πίνακας 3.1 *Δημογραφικά χαρακτηριστικά*

Δημογραφικά χαρακτηριστικά		
	n/N	% N
Φύλο		
Άνδρας	45/99	45,5
Γυναίκα	54/99	54,5
Μέση τιμή		
Ηλικία	66,64	$\pm 11,65$

► Στον Πίνακα 3.2 παρουσιάζονται αναλυτικά οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις των εργαστηριακών μετρήσεων των ερωτώμενων. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η μέση τιμή της χοληστερίνης TC ήταν ίση με 198,13 ($\pm 49,43$) και του αθηρωματικού δείκτη 5,72 ($\pm 7,03$).

Πίνακας 3.2 *Εργαστηριακές μετρήσεις*

Εργαστηριακές μετρήσεις		
	Μέση τιμή	TA
HbA1c	7.03	$\pm 1,31$
TC	198,13	$\pm 49,43$
TG	159,55	$\pm 79,90$
HDL-C	49,80	$\pm 12,98$
LDL-C	118,70	$\pm 46,64$
TC/HDL	5,72	$\pm 7,03$

LDL/HDL	2,60	±1,40
TG/HDL	3,82	±3,13
non-HDL-C	147,39	±52,69

3.2 Σύγκριση εργαστηριακών μετρήσεων με δημογραφικά χαρακτηριστικά

► Από τη σύγκριση του φύλου με τις εργαστηριακές μετρήσεις των ασθενών βρέθηκε ότι η μέση τιμή της HbA1c ήταν ίση με 6,95 για τους άνδρες και 7,09 για τις γυναίκες χωρίς ωστόσο να αποτυπώνεται στατιστικά σημαντική σχέση ($p>0,05$). Όσον αφορά στη χοληστερίνη TC βρέθηκε ότι σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το φύλο των συμμετεχόντων ($p=0,03$) και συγκεκριμένα βρέθηκε ότι για τον ανδρικό πληθυσμό η μέση τιμή ήταν 186,44 και για το γυναικείο 207,87. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης των εργαστηριακών μετρήσεων με το φύλο παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 3.4

Πίνακας 2.4 Σύγκριση εργαστηριακών μετρήσεων με το φύλο

Σύγκριση εργαστηριακών μετρήσεων με το φύλο			
		Μέση τιμή	p
HbA1c	Άνδρες	6,95	0,59
	Γυναίκες	7,09	
TC	Άνδρες	186,44	0,03
	Γυναίκες	207,87	
TG	Άνδρες	158,93	0,95
	Γυναίκες	160,06	
HDL-C	Άνδρες	47,47	0,10
	Γυναίκες	51,74	
LDL-C	Άνδρες	112,67	0,24
	Γυναίκες	123,72	
TC/HDL	Άνδρες	4,79	0,15

	Γυναίκες	6,85	
LDL/HDL	Άνδρες	2,60	0,99
	Γυναίκες	2,60	
TG/HDL	Άνδρες	4,22	0,25
	Γυναίκες	3,49	
non-HDL-C	Άνδρες	136,98	0,07
	Γυναίκες	156,07	

► Από τη συσχέτιση των εργαστηριακών μετρήσεων με την ηλικία βρέθηκε ότι δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση ανάμεσα τους καθώς ο συντελεστής r' για κάθε εργαστηριακό δείκτη κυμαίνονταν μεταξύ των ορίων $-0,3 < r' < 0,3$. Ωστόσο, βρέθηκε ότι για κάθε ένα έτος αύξησης της ηλικίας των ερωτώμενων ο εργαστηριακός δείκτης LDL-HDL μειώνεται κατά 0,02 μονάδες ($p=0,05$) και ο TG-HDL κατά 0,06 μονάδες ($p=0,03$). (Πίνακας 3.5)

Πίνακας 3.5 *Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την ηλικία*

Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την ηλικία			
	r'	B	p
HbA1c	0,06	0,01	0,59
TC	-0,13	-0,56	0,20
TG	-0,05	-0,37	0,60
HDL-C	0,10	0,12	0,31
LDL-C	-0,13	-0,52	0,20
TC/HDL	-0,10	-0,06	0,33
LDL/HDL	-0,19	-0,02	0,05
TG/HDL	-0,21	-0,06	0,03
non-HDL-C	-0,14	-0,64	0,16

► Οι τιμές των εργαστηριακών μετρήσεων για τους ασθενείς με HbA1c μικρότερη ίση του 7 συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες τιμές των ασθενών με HbA1c μεγαλύτερη του 7 χωρίς ωστόσο να προκύπτει σχέση στατιστικά σημαντική ($p>0,05$). (Πίνακας 3.6)

Πίνακας 3.6 Σύγκριση τιμών εργαστηριακών μετρήσεων για HbA1c \leq 7 με τις τιμές των εργαστηριακών μετρήσεων για HbA1c $>$ 7

Σύγκριση τιμών εργαστηριακών μετρήσεων για HbA1c \leq 7 με τις τιμές των εργαστηριακών μετρήσεων για HbA1c $>$ 7			
		Μέση τιμή	p
TC	HbA1c \leq 7	195,90	0,59
	HbA1c $>$ 7	201,29	
TG	HbA1c \leq 7	154,12	0,42
	HbA1c $>$ 7	167,22	
HDL-C	HbA1c \leq 7	50,36	0,59
	HbA1c $>$ 7	49,00	
LDL-C	HbA1c \leq 7	120,14	0,71
	HbA1c $>$ 7	116,66	
TC/HDL	HbA1c \leq 7	4,56	0,11
	HbA1c $>$ 7	6,55	
LDL/HDL	HbA1c \leq 7	2,50	0,39
	HbA1c $>$ 7	2,74	
TG/HDL	HbA1c \leq 7	3,89	0,79
	HbA1c $>$ 7	3,72	
non-HDL-C	HbA1c \leq 7	146,90	0,91
	HbA1c $>$ 7	148,10	

► Στη συνέχεια ελέγχθηκε η συσχέτιση που υπάρχει ανάμεσα στην HbA1c και τις υπόλοιπες εργαστηριακές μετρήσεις των συμμετεχόντων χωρίς ωστόσο να υπάρχει γραμμική

συσχέτιση μεταξύ τους ($-0,3 < r' < 0,3$). Επιπλέον, υπολογίστηκε ότι αύξηση της HbA1c κατά μία μονάδα συνεπάγεται και αύξηση του δείκτη LDL-HDL κατά 0,21 μονάδες, όπως και μείωση του δείκτη HDLC κατά 1,69 μονάδες. Οι μεταβλητές αυτές σχετίζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο $p=0,05$ και $p=0,04$ αντίστοιχα. (Πίνακας 3.7)

Πίνακας 3.7 *Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την HbA1c*

Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την HbA1c			
	r'	B	p
TC	0,07	2,58	0,50
TG	0,14	8,60	0,16
HDL-C	-0,17	-1,69	0,04
LDL-C	0,03	1,09	0,76
TC/HDL	-0,10	-0,53	0,33
LDL/HDL	0,20	0,21	0,05
TG/HDL	0,11	0,27	0,27
non-HDL-C	0,04	1,34	0,73

► Στη συνέχεια, εξετάστηκε η σχέση ανάμεσα στη Χοληστερίνη TC και τις υπόλοιπες εργαστηριακές μετρήσεις και βρέθηκε ότι υπάρχει ασθενής γραμμική συσχέτιση με τα Τριγλυκερίδια TG ($0,3 < r' < 0,5$). Επιπλέον, βρέθηκε ότι η Χοληστερίνη TC έχει μέση γραμμική συσχέτιση με τον δείκτη LDLC ($0,5 < r' < 0,7$) και πολύ ισχυρή με τον δείκτη LDL-HDL ($0,8 < r' < 1$). Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων βρέθηκε ότι για κάθε μία μονάδα αύξησης της Χοληστερίνης TC αυξάνονται τα Τριγλυκερίδια TG κατά 0,57 μονάδες ($p=0,00$), ο δείκτης LDLC κατά 0,83 μονάδες ($p=0,00$), ο δείκτης LDL-HDL κατά 0,02 μονάδες ($p=0,00$) και ο δείκτης non-HDL κατά 0,96 μονάδες ($p=0,00$). (Πίνακας 3.8)

Πίνακας 3.8 *Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την Χοληστερίνη TC*

Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την Χοληστερίνη TC			
	r'	B	p
Τριγλυκερίδια TG	0,35	0,57	0,00
HDL-C	-0,04	-0,01	0,69
LDL-C	0,87	0,83	0,00
TC/HDL	0,05	0,01	0,65
LDL/HDL	0,61	0,02	0,00
TG/HDL	0,11	0,01	0,28
non-HDL-C	0,90	0,96	0,00

► Στον Πίνακα 3.9, παρουσιάζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη συσχέτιση των Τριγλυκερίδιων TG με τα εργαστηριακά στοιχεία των ερωτώμενων. Συγκεκριμένα, τα Τριγλυκερίδια TG σχετίζονται με ασθενή γραμμική συσχέτιση ($-0,5 < r' < -0,3$ ή $0,3 < r' < 0,5$) με τους εργαστηριακούς δείκτες HDLC, LDLC, LDL-HDL και non-HDL. Επίσης, τα Τριγλυκερίδια TG έχουν μέση γραμμική συσχέτιση ($0,5 < r' < 0,7$) με τον δείκτη TG-HDL και μη γραμμική σχέση ($-0,3 < r' < 0,3$) με τον Αθηρωματικό δείκτη. Όλες οι εργαστηριακές μετρήσεις σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τα Τριγλυκερίδια TG ($p < 0,05$). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι όταν τα Τριγλυκερίδια TG αυξάνονται μία μονάδα ο δείκτης non-HDL αυξάνεται κατά 0,26 μονάδες. (Πίνακας 3.9)

Πίνακας 3.9 Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με τα Τριγλυκερίδια TG

Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με τα Τριγλυκερίδια TG			
	r'	B	p
HDL-C	-0,43	-0,07	0,00
LDL-C	0,35	0,20	0,00
TC/HDL	0,22	0,02	0,03
LDL/HDL	0,37	0,01	0,00
TG/HDL	0,66	0,03	0,00
non-HDL-C	0,39	0,26	0,00

► Όσον αφορά στην HDLC βρέθηκε ότι έχει ασθενή γραμμική συσχέτιση με τον δείκτη LDL-HDL ($-0,5 < r' < -0,3$) και μέση ($0,5 < r' < 0,7$) με τον δείκτη TG-HDL. Επιπλέον, υπολογίστηκε ότι ο δείκτης LDL-HDL μειώνεται κατά 0,05 μονάδες και ο δείκτης TG-HDL κατά 0,13 μονάδες όταν η εργαστηριακή μέτρηση της HDLC αυξάνεται μία μονάδα. (Πίνακας 3.10)

Πίνακας 3.10 Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την HDL- C

Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την HDLC			
	r'	B	p
LDLC	-0,12	-0,42	0,25
TC/HDL	-0,21	-0,11	0,04
LDL/HDL	-0,46	-0,05	0,00
TG/HDL	0,54	-0,13	0,00
non-HDL-C	0,28	-1,13	0,01

► Ο δείκτης LDLC βρέθηκε ότι έχει μέση γραμμική συσχέτιση ($0,5 < r' < 0,7$) με τον LDL-HDL και πολύ ισχυρή γραμμική συσχέτιση ($0,8 < r' < 1$) με τον TG-HDL. Επίσης, δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στον εργαστηριακό δείκτη LDLC και τον Αθηρωματικό δείκτη και τον δείκτη TG-HDL ($-0,3 < r' < 0,3$). Η σχέση ανάμεσα στον δείκτη LDLC και τους

δείκτες LDL-HDL και non-HDL φαίνεται ότι είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,00$) και συγκεκριμένα βρέθηκε ότι όταν η LDL-C αυξάνεται κατά μία μονάδα οι δύο δείκτες αυξάνονται κατά 0,02 και 0,93 μονάδες αντίστοιχα. (Πίνακας 3.11)

Πίνακας 3.11 *Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την LDLC*

Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την LDLC			
	r'	B	p
TC/HDL	0,01	0,00	0,92
LDL/HDL	0,69	0,02	0,00
TG/HDL	0,20	0,01	0,04
non-HDL-C	0,85	0,93	0,00

► Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.12, δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στον Αθηρωματικό δείκτη και τις μετρήσεις για την LDL-HDL, τη TG-HDL και την non-HDL ($-0,3 < r' < 0,3$). Επίσης, δεν προέκυψε σχέση στατιστικά σημαντική ανάμεσα στον Αθηρωματικό δείκτη TC/HDL και τις εν λόγω μετρήσεις. (Πίνακας 3.12)

Πίνακας 3.12 *Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με το δείκτη TC/HDL*

Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με τον Αθηρωματικό δείκτη			
	r'	B	p
LDL/HDL	0,09	0,02	0,40
TG/HDL	0,16	0,07	0,13
non-HDL-C	0,11	0,81	0,29

► Η εργαστηριακή μέτρηση LDL-HDL φαίνεται ότι έχει μέση γραμμική συσχέτιση με την non-HDL ($0,5 < r' < 0,7$) και ασθενή με την TG-HDL ($0,3 < r' < 0,5$). Συγκεκριμένα, από την ανάλυση των δεδομένων υπολογίστηκε ότι όταν ο δείκτης LDL-HDL αυξάνεται μία μονάδα ο δείκτης TG-HDL αυξάνεται κατά 0,74 μονάδες ($p=0,00$) και ο δείκτης non-HDL κατά 24,90 μονάδες ($p=0,00$). (Πίνακας 3.13)

Πίνακας 3.13 *Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την LDL-HDL*

Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την LDL-HDL			
	r'	B	p
TG/HDL	0,33	0,74	0,00
non-HDL-C	0,66	24,90	0,00

► Τέλος, βρέθηκε ότι δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στην εργαστηριακή μέτρηση TGL-HDL και την non-HDL ($-0,3 < r' < 0,3$). Ωστόσο, η σχέση ανάμεσα στις δύο μεταβλητές είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,02$) και συγκεκριμένα αύξηση μίας μονάδας του δείκτη TG-HDL συνεπάγεται αύξηση του δείκτη non-HDL κατά 3,82 μονάδες. (Πίνακας 3.14)

Πίνακας 3.14 *Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την TG-HDL*

Συσχέτιση εργαστηριακών μετρήσεων με την TG-HDL			
	r'	B	p
non-HDL-C	0,23	3,82	0,02

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ΣΔ τύπου 2, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (CVD) και αιτία ενίσχυσης των επιδράσεων, άλλων κοινών παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία.

Άτομα, με ΣΔ τύπου 2, παρουσιάζουν υψηλότερη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η CVD, αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου των ατόμων με ΣΔ, εκ των οποίων το 75%, οφείλεται στη στεφανιαία νόσο, ενώ το 25% οφείλεται στην περιφερική αγγειοπάθεια και στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, που σχετίζεται με ΣΔ, πιθανόν να συνδράμει στη μείωση κινδύνου CVD.

Η HbA1c αποτελεί χρήσιμο βιοδείκτη μακροχρόνιου γλυκαιμικού ελέγχου, αλλά και έναν καλό προγνωστικό παράγοντα των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου μέσω της HbA1c, θα μπορούσε να έχει επιπρόσθετα οφέλη, για τον εντοπισμό ασθενών με διαβήτη, που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών. [153]

Στη μελέτη μας, αξιολογήθηκε ο συσχετισμός της HbA1c, με τους βιοδείκτες λιπιδίων και αθηρωματικών αναλογιών, σε άτομα με ΣΔ τύπου 2. Περιελάμβανε 99 άτομα, διαγνωσμένα, με ΣΔ τύπου 2. Το 45,5% (45/99) εξ αυτών, ήταν άντρες και το 54,5% (54/99) γυναίκες, ηλικίας 40 έως 85 έτη και μέση ηλικία του δείγματος 66,64 έτη ($\pm 11,65$).

Η μέση τιμή της HbA1c, η οποία αποτελεί έναν κλινικό δείκτη, μακροπρόθεσμου ελέγχου της γλυκόζης στο αίμα (αντανακλαστικό του ελέγχου του σακχάρου στο αίμα τους τελευταίους τρεις μήνες), δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων. Επίσης, δεν αποτυπώθηκε σχέση, στατιστικά σημαντική, μεταξύ της HbA1c, και των παραμέτρων του φύλου ή της ηλικίας, παρά μόνο, μια διαφορά της τάξης 0,14, στους μέσους όρους τιμών, με μεγαλύτερη αυτή των γυναικών. Στη μελέτη των Hsu WC et al., το 2015 [10] αποτυπώνεται μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ στο γυναικείο πληθυσμό, με πιθανή ενοχοποίηση την παχυσαρκία, την σωματική κατανομή λίπους, την εμμηνόπαυση και την πολυτεκνία.

Είναι τεκμηριωμένο βιβλιογραφικά, ότι τα επίπεδα HbA1c, μειώνονται στους άνδρες άνω των 60 ετών, ενώ αναφέρονται και εποχικές διαφορές.[154] Οι Nathan DM., et al. το 2007 [155] αναφέρουν επίσης, διαφορές ανάμεσα στα επίπεδα HbA1c, ανάλογα με το ιστορικό του διαβήτη, καθώς και τη λήψη αντιδιαβητικών δισκίων ή τη βραχυχρόνια ή μακροχρόνια χορήγηση ινσουλίνης.

Σημειώνεται δε, ότι τα επίπεδα HbA1c, σε γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση, συχνά τροποποιούνται από διακυμάνσεις των επιπέδων Hb, που προκαλούνται από την εμμηνόρροια, αν και δεν είναι γνωστό, σε ποιο βαθμό, αυτά τα ασταθή επίπεδα Hb, επηρεάζουν τα επίπεδα HbA1c. Καθοριστικός, ίσως να είναι και ο ρόλος της επίδρασης των οιστρογόνων στο ρυθμό γλυκοζυλίωσης, όπως και η εμπλοκή γενετικών επιδράσεων. Επίσης, οι Snider et al το 2001 [156] αναφέρουν, ότι σε μελέτη διδύμων, το 69% της διακυμάνσεως της HbA1c, προσαρμόζοντας την ηλικία και τον BMI, αποδίδεται σε γενετικούς παράγοντες και το υπόλοιπο 31%, είναι αποτέλεσμα περιβαλλοντικών επιδράσεων.

Είναι ενδιαφέρον, ότι βάσει των κατευθυντήριων γραμμών NCEP ATP III [100] στο μεγαλύτερο ποσοστό των διαβητικών ατόμων της παρούσας μελέτης, παρουσιάστηκε δυσλιπιδαιμία, με αυξημένα επίπεδα λιπιδίων, σε δύο ή περισσότερες παραμέτρους του λιπιδικού προφίλ. Παρά ταύτα, σε έλεγχο της HbA1c, σε σχέση με τους βιοδείκτες λιπιδίων και αθηρωματικών αναλογιών, δεν παρατηρήθηκε γραμμική συσχέτιση, εύρημα, που δεν συνάδει με παρελθοντικές μελέτες, όπως αυτή των Andersen G. et al., το 1983 [157] και Ohta T. et al., το 1998 [158] οι οποίες αναφέρουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της HbA1c και της HDL-C, αλλά θετική σημαντική συσχέτιση μεταξύ της HbA1c και των δεικτών TC, LDL-C και TGs.

Πρόσφατες επίσης, εργασίες, όπως των Gligor R et al, το 2011 [159] και Begum A. et al., το 2019 [160] αναφέρουν συσχέτισμό της HbA1C και των επιπέδων των κλασικών παραμέτρων του λιπιδαιμικού προφίλ, ενώ άλλες, όπως των Zhe Yan et al., το 2012 [161] δεν καταδεικνύουν σχέση, στατιστικά σημαντική.

Ο μέσος όρος τιμών των κλασικών λιπιδαιμικών δεικτών (TC - TG - HDL-C - LDL-C), στην συγκεκριμένη μελέτη, παρουσιάζεται οριακά αυξημένος (Πίνακας 2) και φαινοτυπικά συμφωνεί με τα δεδομένα των διεθνών βιβλιογραφικών αναφορών, σχετικά με τη χαρακτηριστική διαταραχή της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας, η οποία, σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, τόσο σε άνδρες, όσο και σε γυναίκες, περιλαμβάνει αύξηση των τριγλυκεριδίων, με συνοδό αύξηση της λιποπρωτεΐνης VLDL και τη μείωση της HDL-C, λόγω της αρνητικής συσχέτισής της με τα τριγλυκερίδια, ενώ δεν επηρεάζονται σημαντικά οι τιμές της TC και της LDL-C.

Ωστόσο, αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, οδηγεί σε αύξηση της γλυκοζυλίωσης των LDL λιποπρωτεϊνών, αλλά και στο σχηματισμό των μικρών πυκνών μορίων της LDL-C (sd-LDL-C), τα οποία είναι εξαιρετικά αθηρογόνα, εφόσον έχουν μεγαλύτερη διεισδυτικότητα στους ιστούς και υφίστανται ευκολότερα οξείδωση.[161] Χαρακτηριστική δε, είναι η

αναφορά των Adiels M. et al., το 2006 [162] ότι η διαταραχή των λιπιδαιμικών παραμέτρων, ενδεχομένως, να προηγείται της διάγνωσης του ΣΔ.

Στη συσχέτιση των εργαστηριακών τιμών των λιπιδίων, της υποομάδας των ατόμων με HbA1c < 7, με τις αντίστοιχες τιμές των ατόμων με HbA1c >7, δεν προέκυψε σχέση στατιστικά σημαντική. Παρά ταύτα, οι μέσες τιμές των λιπιδίων, παρουσιάζονται περισσότερο βελτιωμένες, στην ομάδα ατόμων με HbA1c < 7. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με βιβλιογραφική αναφορά των Kenneth R Feingold et al, το 2000 [163] με την επισήμανση, ότι σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και καλό γλυκαιμικό έλεγχο, το λιπιδικό προφίλ είναι παρόμοιο με αυτό του γενικού πληθυσμού. Αντίθετα, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ακόμη και με τιμές HbA1c στα πλαίσια του καλού γλυκαιμικού ελέγχου, υπάρχουν συχνά διαταραχές των λιπιδίων (αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και non-HDL-C, μειωμένη HDL χοληστερόλη και αύξηση της πυκνότητας LDL).

Η αύξηση της HbA1c, αφού λαμβάνει υπόψη της τα επεισόδια μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, που σχετίζονται θετικά με τις επιπλοκές του διαβήτη και κυρίως τις καρδιαγγειακές επιπλοκές, θεωρητικά, αποτελεί παράγοντα συμβολής, στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Μελέτες των Syed I.[164] και Khan WA., το 2011 [165] κατέδειξαν ότι ο βιοχημικός προσδιορισμός του γλυκαιμικού δείκτη HbA1c, καθώς και των λιπιδαιμικών, αποτελεί κρίσιμο παράγοντα, για την πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών ΣΔ τύπου 2, καθώς και ότι HbA1c, με τιμές έως 7%, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Έμμεση απόδειξη της συσχέτισης του διαβήτη, με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, αποτελεί η μείωση των επεισοδίων στεφανιαίας νόσου, με ανάλογη πτώση των επιπέδων σακχάρου. Ωστόσο, παρά την καλή ρύθμιση γλυκόζης πλάσματος, παρατηρείται αύξηση των επεισοδίων στεφανιαίας νόσου, όταν αυξάνεται η διάρκεια του διαβήτη.

Σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας, επάγεται η αύξηση του οξειδωτικού stress, η προσκόλληση λευκών αιμοσφαιρίων στο αγγειακό ενδοθήλιο, η οξείδωση των λιποπρωτεϊνών LDL και η μη ενζυμική γλυκοζύλιωση πρωτεϊνών, που οδηγεί στο σχηματισμό των AGEs (advanced glycosylation end products). Τα AGEs προάγουν την αθηροσκλήρυνση, μέσω της επίδρασής τους στη λειτουργία του ενδοθηλίου.[166]

Κατά τον Vinod Mahato et al, το 2011 [167] για κάθε 1% αύξηση των απόλυτων τιμών της HbA1c, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος CVD κατά 18%, ενώ η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Έχει προβλεφθεί, ότι η μείωση της τιμής HbA1c κατά 0,2% θα μπορούσε να μειώσει τη θνησιμότητα κατά 10%. Σύμφωνα με τις συγκεκριμένες αναφορές, παρατήρηση της

παρούσας μελέτης είναι, ότι αύξηση της HbA1c κατά μία μονάδα, συνεπάγεται και αύξηση του αθηρωματικού δείκτη LDL/HDL, όπως και μείωση των επιπέδων HDL-C, με τις μεταβλητές αυτές, να σχετίζονται μεταξύ τους, στατιστικά σημαντικά.

Με βάση τις συστάσεις, για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας, από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC), η LDL-C καθίσταται, ως η κύρια εστίαση, στη διαχείριση του προφίλ λιπιδίων, σε ασθενείς με CVD ή ισοδύναμο παράγοντα κινδύνου CVD, όπως ο διαβήτης, με στόχο, αυστηρό λιπιδαιμικό έλεγχο επιπέδων LDL-C, με τιμές, κάτω από 70 mg / dL.[168] Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι γυναίκες με ΣΔ τύπου 2, βρέθηκαν να έχουν ελαφρώς υψηλότερο μέσο όρο επιπέδων LDL, σε σύγκριση με τους άνδρες, γεγονός που συμφωνεί με προηγούμενες αναφορές. [169] Κατά τους Khan HA. et al., το 2007 [170] και Williams K. et al., το 2008 [171] η διαβητική δυσλιπιδαιμία είναι περισσότερο αθηρογόνος και οι γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς σε αυτήν. Η υπερλιπιδαιμία στις γυναίκες με ΣΔ τύπου 2, μπορεί να αποδοθεί στις επιδράσεις των ορμονών φύλου και στην κατανομή σωματικού λίπους, γεγονός που οδηγεί, σε διαφορές στις μεταβαλλόμενες λιποπρωτεΐνες.[172] Η γλυκαιμική οξείδωση της LDL, συντελεί στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με αποτέλεσμα την επέλευση εμφράγματος μυοκαρδίου ή θανατηφόρου καρδιακού συμβάματος, σε μέσο χρόνο διαστήματος 5,1 και 8,1 έτη, [173] ενώ τα ποσοστά CVD των διαβητικών γυναικών, προσεγγίζουν τα ποσοστά των ανδρών, με ΣΔ τύπου 1.[174]

Η σχέση ανάμεσα στον δείκτη LDL-C και τους δείκτες LDL/HDL και non-HDL, στην παρούσα μελέτη, φαίνεται ότι είναι στατιστικά σημαντική, με αύξηση της LDL-C, να συνεπάγεται, αντίστοιχη αύξηση των δύο δεικτών (Πίνακας 9). Όπως επίσης και η παρατήρηση ότι αύξηση του δείκτη LDL/HDL, αντανακλά σε σημαντική αύξηση της non-HDL-C. (Πίνακας 11). Το δεδομένο αυτό, παραπέμπει σε διεθνείς βιβλιογραφικές αναφορές, σχετικά με τη χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών μη υψηλής πυκνότητας (non-HDL-C), η οποία αποτελεί δευτερεύον στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής, και αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο, ως ένας σημαντικός δείκτης αθηρογόνων σωματιδίων, καθώς αντανακλά τη χοληστερόλη, σε όλα τα σωματίδια λιποπρωτεϊνών, που θεωρούνται αθηρογόνα (sdLDLC.) Η non-HDL-C έχει αναφερθεί, ως προγνωστικός παράγοντας ΣΝ, αλλά και ως παράγοντας θνησιμότητας, σε έδαφος καρδιακής ανεπάρκειας. [175]

Υπάρχουν επίσης, αρκετές αναφορές, σχετικά με τη συσχέτιση της non- HDL-C και του επιπέδου υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες, σημείωσαν επίσης, ότι το επίπεδο non-HDL-C ήταν καλύτερος προγνωστικός παράγοντας της καρωτιδικής αθηρωμάτωσης, από τις απομονωμένες παραμέτρους λιπιδίων, ακόμη και από την αναλογία TC / HDL-C.[176]

Χαμηλά επίπεδα HDL, με αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, είναι συνήθης λιπιδαιμική διαταραχή στο ΣΔ. [177] Στην παρούσα μελέτη, παρατηρείται μέσος όρος τιμών HDL, κατώτερος των φυσιολογικών, που θεωρούνται προστατευτικά, για μείωση κινδύνου CVD, ενώ αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση, ότι αύξηση της HbA1c, συνεπάγεται μείωση του δείκτη HDL-C, καθώς και ότι οι μεταβλητές αυτές, σχετίζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο (Πίνακας 5), δεδομένα που συμφωνούν με αντίστοιχες βιβλιογραφικές αναφορές, σχετικά με τη λειτουργία της HDL. Πολυπληθείς μελέτες, μεταξύ των οποίων των οποίων των Hwang Y-C et al., το 2015 [178] και Turner RC et al., το 1998 [179] αναφέρονται, στην αντιστρόφως ανάλογη σύνδεση της HDL-C, με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Η συγκέντρωση της HDL-C, για οποιοδήποτε επίπεδο της TC στο πλάσμα, θεωρείται ως ο καλύτερος δείκτης κινδύνου για πρόωγη αθηροσκλήρωση και στεφανιαία νόσο.[180] Όσο ελαττώνονται τα επίπεδα της HDL-C, τόσο ο κίνδυνος αυξάνει. Η συνάρτηση είναι σχεδόν γραμμική και επιδημιολογικά η συγκέντρωση της HDL-C, φαίνεται να έχει μεγαλύτερη σημασία, από ότι της LDL-C, στην προδιάθεση για στεφανιαία νόσο. [181]

Η τροποποιημένη σύνθεση HDL σε άτομα με διαβήτη, υπό συνθήκες γλυκοζυλιώσης, εμφανίζει μειωμένη ικανότητα μεταφοράς χοληστερόλης και γλυκοζυλιωμένου ινώδους από τους ιστούς προς το ήπαρ, όπου μεταβολίζονται. Αντίθετα, υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι αντιαθηρωματικές ιδιότητες της HDL, εκτός από την απομάκρυνση της χοληστερόλης από το αρτηριακό τοίχωμα, περιλαμβάνουν τη μείωση του ρυθμού οξειδωσης της LDL, καθώς και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ανάμεσα στους παράγοντες, που μειώνουν τη δράση της HDL και διαταράσσουν τον προστατευτικό της ρόλο, είναι και ο ΣΔ.[181]

Τα χαμηλά επίπεδα της HDL-C, συχνά συνοδεύουν άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η χρήση καπνού (καθώς και η λήψη β – αναστολέων και θειαζιδών), οι οποίοι όμως, δεν λήφθηκαν υπ' όψιν, στη συγκεκριμένη μελέτη. Αντίθετα, αποκλείστηκαν μέσω αιματολογικών εξετάσεων, ο υπο και ο υπερθυρεοειδισμός, οι χρόνιες αναιμίες, η οξεία και χρόνια ηπατοκυτταρική νόσος, το οξύ stress, λόγω εμφράγματος μυοκαρδίου ή χειρουργικού τραύματος και η παρεντερική σίτιση, που επίσης συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων HDL- C.[182]

Η μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» είναι η πρώτη επιδημιολογική μελέτη καταγραφής του επιπολασμού των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στον ελληνικό πληθυσμό και

πραγματοποιήθηκε από την Α' Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η αρχική φάση της συλλογής και αξιολόγησης του δείγματος έλαβε χώρα, κατά τα έτη 2001-2002, ενώ η 10ετής παρακολούθηση ολοκληρώθηκε το 2012. Σύμφωνα με πορίσματα της μελέτης ΑΤΤΙCΑ, η υψηλή χοληστερίνη είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ποσοστό 46% των ανδρών και 40% των γυναικών, είχε επίπεδα TC μεγαλύτερα από 200mg/dl. [182]

Στην παρούσα μελέτη, η TC βρέθηκε, ότι σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το φύλο των συμμετεχόντων, με ανώτερο μέσο όρο τιμών, αυτό των γυναικών, δεδομένο που συμφωνεί με βιβλιογραφικές αναφορές, ότι η ηλικία και το φύλο αποτελούν παράγοντες, που επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπιδίων και ότι ο φαινότυπος της δυσλιπιδαιμίας είναι διαφορετικός μεταξύ των μη ηλικιωμένων και ηλικιωμένων ατόμων, καθώς και των ατόμων διαφορετικού φύλου.

Συγκεκριμένα, η European Atherosclerosis Society (1992), αναφέρει, ότι τα επίπεδα της χοληστερόλης αυξάνουν, κατά μέσο όρο, κατά 40 – 50 mg/dl, μεταξύ 25 - 50 ετών. Στην ηλικία των 25 ετών, επίπεδα χοληστερόλης άνω των 250 mg/dl, σπάνια παρατηρούνται, ενώ στην ηλικία των 50 ετών, περίπου το 15% του γενικού πληθυσμού, παρουσιάζει τιμές, μεγαλύτερες των 250 mg/dl. Συνδυαστικά αναφέρεται, ότι με την πάροδο της ηλικίας, αυξάνεται και ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2. Συγκεκριμένα, οι ηλικίες άνω των 40 (για λευκούς) και άνω των 25 (για έγχρωμους, ασιάτες και κάποιες μειονότητες) επηρεάζονται εντονότερα, με ποσοστό 80% να διαγιγνώσκονται μετά το 40^ο έτος.

Στο γυναικείο φύλο, ήπια υπερχοληστερολαιμία, με τιμές χοληστερόλης 200 – 239 mg/dl, που αντιστοιχούν σε τιμές LDL-C 130 – 159 mg/dl, μπορεί να οφείλονται σε αυξημένη πρόσληψη χοληστερόλης και κεκορεσμένων λιπαρών με την τροφή, αύξηση του λιπώδους ιστού (παχυσαρκία) με την πάροδο των ετών, αύξηση της χοληστερόλης με την ηλικία και εμμηνόπαυση, με μείωση παραγωγής προστατευτικών οιστρογόνων.[183] Σε μελέτη του Gold E. B., το 2011 [184] αναφέρεται, ότι απότομη πτώση των οιστρογόνων, κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης, οδηγεί σε σημαντική αύξηση των επιπέδων TC. Επίσης, ο Bushnell CD., το 2008 [185] αναφέρει, ότι ενώ τα επίπεδα TC σε γυναίκες, αυξάνονται με την ηλικία, τα αντίστοιχα των ανδρών, τείνουν να παραμένουν σταθερά.

Αντίστοιχα, οι Giuseppina Russo et al., το 2015 [186] αναφέρουν, ότι η διαχείριση της LDL-C σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 2, είναι περισσότερο δυσχερής, ως προς την επίτευξη των στόχων μείωσης των τιμών. Το χάσμα δε αυτό, αυξάνεται με τη γήρανση, και ιδίως σε γυναίκες ηλικίας ≥ 75 ετών και με μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη (> 10 έτη), με συνέπεια οι περισσότερες γυναίκες, άνω των 55 ετών, να παρουσιάζουν περισσότερο διαταραγμένες

τιμές λιπιδαιμικού προφίλ, σε σύγκριση με τους νεότερους ομολόγους τους. Αυτές οι αλλαγές, εξηγούν τουλάχιστον εν μέρει, γιατί ο κίνδυνος καρδιακής προσβολής μιας γυναίκας υπερδιπλασιάζεται, μετά την εμμηνόπαυση.

Κατά τους Corbin et al, το 1996 [187] τα άτομα με υψηλή συνολική χοληστερόλη και υψηλά επίπεδα LDL-C, έχει αποδειχθεί, ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης CVD. Για κάθε ποσοστιαία μονάδα μείωσης του επιπέδου χοληστερόλης, μειώνεται κατά 2% η πιθανότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Οι Glasser et al., το 2016 [188] σε μελέτη συσχέτισης των επιπέδων λιπιδίων και του εγκεφαλικού επεισοδίου, καταγράφουν, ότι τα επίπεδα LDL-C και non-HDL-c, συνδέονται σημαντικά με τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ ο Bowman et al., το 2003 [189] ότι η θνησιμότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου, σχετίζεται θετικά με την ολική χοληστερόλη, σε νεαρές γυναίκες και αντιστρόφως ανάλογα, σε άτομα ηλικίας 60 έως 70 ετών.

Δεδομένου, ότι η μεγάλη ηλικία είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης [190] αξιολογήθηκε η σχέση γήρανσης με το λιπιδικό προφίλ, ατόμων με ΣΔ τύπου 2, χωρίς ωστόσο, να διαπιστωθεί γραμμική συσχέτιση ανάμεσά τους. Η συγκεκριμένη μελέτη, αν και ανταποκρίνεται σε μικρό δείγμα πληθυσμού, αποκαλύπτει, ότι ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας, φαίνεται να είναι υψηλός στην ηλικιακή ομάδα των 70-75 ετών, τόσο σε άνδρες, όσο και σε γυναίκες. Ανάλογες μελέτες των Khan HA. et al., το 2007 [191] και Tenenbaum A. et al., το 2012 [192] αναφέρουν υψηλό επιπολασμό αθηρογενούς δυσλιπιδαιμίας, σε ηλικιακές ομάδες 66-75 ετών, νορμογλυκαιμικών και διαβητικών ατόμων, με υπεροχή όμως της δυσλιπιδαιμίας, επί διαβητογόνου εδάφους.

Σχετικά με τη συμβολή της διάρκειας του διαβήτη, για την πρόκληση δυσλιπιδαιμίας και τον προσδιορισμό κινδύνου CVD, μελέτες καταδεικνύουν αντιφατικά αποτελέσματα. Ο Davis TM., το 2001 [193] και ο Zhang L., το 2010 [194] αναφέρουν ελάχιστη συσχέτιση, ενώ οι Blebil AQ., το 2011 [195] και Samsudin IN., το 2014 [196] επέδειξαν θετική συσχέτιση της διάρκειας ΣΔ, με τον κίνδυνο CVD.

Στο ΣΔ τύπου 2, ακόμη και με καλό γλυκαιμικό έλεγχο, υπάρχουν συχνά διαταραχές των λιπιδίων (αυξημένα τριγλυκερίδια και non-HDL-C, και αύξηση sd LDL-C). Παρατήρηση της παρούσας μελέτης αποτέλεσε, η στατιστικά σημαντική συσχέτιση όλων των εργαστηριακών μετρήσεων, συμπεριλαμβανομένης και της HbA1c με τα TG, καθώς επίσης και η σημαντική συσχέτιση της αναλογίας TG/HDL, με το δείκτη non-HDL-C και

με την LDL-C. Αυτό, σύμφωνα με ανάλογες βιβλιογραφικές αναφορές των Dobiásonά M. και Frohlich J., το 2001, [196] ίσως να υποδεικνύει, ότι ο λόγος TGs/HDL-C, αποτελεί πολύ σημαντικό διαγνωστικό δείκτη, της εικόνας για τα small particles της LDL-C, τα οποία είναι πολύ υψηλού κινδύνου, αλλά και ίσως περισσότερο βελτιωμένο δείκτη πρόβλεψης CAD, από την μονομερή αξιολόγηση των TGs και HDL-C. Κατά τους McLaughlin et al, το 2005, [197] τιμές αναλογίας TGs/HDL-C άνω του 3,5, σχετίζονται ισχυρά με αντίσταση στην ινσουλίνη και αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, ιδιαίτερα στο ανδρικό φύλο.

Σε άτομα με ΣΔ, οι αυξήσεις των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στον ορό, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Δεν είναι σαφές, εάν αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις ή αν η αύξηση των τριγλυκεριδίων αποτελεί δείκτη άλλων δυσλειτουργιών, όπως μειωμένα επίπεδα HDL-C ή αυξημένα επίπεδα non-HDL-C.[198] Πρόσφατες μελέτες - Mendelian Randomization studies-, κατέληξαν στην υποστήριξη, αιτιώδους σχέσης μεταξύ τριγλυκεριδίων και αθηροσκλήρωσης. [199]

Επίσης, η αναλογία TGs/HDL-C, θα μπορούσε να αποτελέσει δείκτη HDL δυσλειτουργίας, όπως και ισχυρό προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης εμφράγματος μυοκαρδίου και στεφανιαίας νόσου.[200] Σύμφωνα με μελέτη τους Wen J. et al., το 2017,[201] οι αναλογίες TG / HDL-C και non-HDL-C / HDL-C, καθώς και οι τιμές TG και HDL-C, συσχετίζονται και με τον επιπολασμό της χρόνιας νεφροπάθειας, ενώ ο Lemos da Luz et al, το 2011 [202] σε μελέτη του, αναφέρει, ότι η αναλογία TG/HDL, έδειξε την ισχυρότερη συσχέτιση, σχετικά με την έκταση της αθηρωματικής βλάβης.

Οι αθηρωματικοί δείκτες πλάσματος (AIP), δεν αποτελούν κριτήριο για το σχεδιασμό θεραπευτικού πλάνου, αλλά ίσως είναι χρήσιμοι δείκτες προσδιορισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στην παρούσα μελέτη, παρατηρούνται αυξημένες τιμές μέσου όρου του δείκτη TC/HDL στην υποομάδα των ατόμων με HbA1c <7%, καθώς και ότι αύξηση της HbA1c, συνεπάγεται και αύξηση του δείκτη LDL/HDL. Αντίστοιχη μελέτη του Dobiasona M., το 2006 [203] αναφέρει συσχέτιση του AIP, με σωματομετρικούς δείκτες (περιφέρεια μέσης, λόγο μέσης / ισχίου, ΔΜΣ) καθώς και με τη σωματική δραστηριότητα, το ποσοστό σπλαχνικού λίπους, την ηλικία, την αρτηριακή πίεση αλλά και τη γλυκαιμική ρύθμιση.

Επιπλέον, παρατήρηση της παρούσας μελέτης, είναι η ανεύρεση υψηλών τιμών της αναλογίας TC/HDL, σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών, επιβεβαιώνοντας έτσι, την σχετική αναφορά των Lemieux I. et al., το 2001 [204] και Arsenault B.J. et al., το 2009 [205] ότι η αυξανόμενη ηλικία, συμβάλει στην πιθανότητα αθηροσκλήρωσης, σε διαβητικά

άτομα. Σημαντική δε, είναι η αναφορά μεγάλης Καναδικής πληθυσμιακής μελέτης το 2006 , η οποία έδειξε, ότι η μετάβαση από τον μέτριο, στον υψηλό CAD, στα άτομα με Σ.Δ., γίνεται περίπου στα 41 χρόνια για τους άντρες και στα 48 για τις γυναίκες.[206]

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, ο AIP είναι ένας καλός δείκτης πρόβλεψης του κινδύνου αθηροσκλήρωσης και στεφανιαίας νόσου, [202] η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 70% των θανάτων, ατόμων με ΣΔ τύπου 2. [207] Σχετίζεται με το μέγεθος των σωματιδίων της αντιαθηροσκληρωτικής λιποπρωτεΐνης, αντικατοπτρίζοντας έτσι, την ισορροπία μεταξύ προστατευτικών και αθηρογενών λιποπρωτεϊνών. Οι τιμές AIP, δείχνουν ουσιαστική συμφωνία, με τα αποτελέσματα της στεφανιαίας αγγειογραφίας [208] και χρησιμοποιούνται για την πρόγνωση οξέων στεφανιαίων επεισοδίων, την πρόγνωση ασθενών, με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ακόμα και ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2, με συνοδές μικροαγγειακές επιπλοκές.[209]

Η σχέση μεταξύ AIP και διαβητικών μικροαγγειακών επιπλοκών, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει, ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και αυξημένο AIP, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για μικρολευκωματινουρία.[210] [211] Οι Socorro Souza e Silva Moura et al, το 2014 [212] αναφέρουν, ότι ο AIP συσχετίζεται θετικά με τη μικροαλβουμινουρία, σε ασθενείς με υπέρταση. Οι Akdoğan et al., το 2016 [213] δεν παρουσίασαν διαφορά στον AIP, μεταξύ ασθενών με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, σε σύγκριση με ασθενείς, μη διαβητικούς, χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια. Ωστόσο, ο Miric D. J., et al, το 2016 [214] κατέδειξε, ότι ο AIP ήταν υψηλότερος σε διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια, σε σύγκριση με διαβητικούς ασθενείς, χωρίς νευροπάθεια.

Με συστάσεις παρέμβασης, για τη βελτίωση των δεικτών μεταβολισμού, όπως η γλυκόζη και τα λιπίδια του αίματος, καθώς και με την παροχή καθοδήγησης, σχετικά με τη διατροφή και τη σωματική δραστηριότητα, ο AIP μπορεί να μειωθεί , σε επίπεδο, που να υποδεικνύει χαμηλά μόνο επίπεδα κινδύνου.[215]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

5.1 Συμπεράσματα – προτάσεις

Με βάση τα αποτελέσματα της διενεργηθείσας μελέτης, η HbA1c, εκφράζοντας τη γλυκαιμική κατάσταση των ατόμων με ΣΔ, μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο μέσο, στη διάκριση ατόμων υψηλού κινδύνου, προκειμένου να ωφεληθούν, από την έγκαιρη παρέμβαση και τη μείωση κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Άτομα με ΣΔ τύπου 2 και ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση, με υψηλές τιμές HbA1c, παρουσιάζουν σοβαρές διαταραχές επιπέδων των λιπιδίων του πλάσματος, καθώς και των αναλογιών, που προσδιορίζουν τους αθηρωματικούς δείκτες.

Η δυσλιπιδαιμία αυξάνει, τον ήδη υπάρχοντα κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου σε διαβητικά άτομα, ενώ η χαρακτηριστική τριάδα διαταραχών των λιπιδίων, που οφείλεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, την καθιστά εξαιρετικά αθηρογόνο.

Αξιολογώντας την ικανότητα των βιοδεικτών λιπιδίων, για την πρόβλεψη εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, σε μια ήπια δυσλιπιδαιμική ομάδα, όπως αυτή της εν λόγω μελέτης (που δείχνει βαθμιαία συσχέτιση, ακόμη και γύρω από σχεδόν φυσιολογικές τιμές), επιβεβαιώθηκε, ότι σχεδόν όλοι, συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ανεξάρτητα από άλλους καρδιομεταβολικούς παράγοντες.

Είναι επομένως προφανές, ότι η δυνατότητα πρώιμης διάγνωσης και παρακολούθησης της πολυπαραγοντικής, υποκλινικής, αγγειακής νόσου, σε έδαφος ΣΔ τύπου 2, πρέπει να αποτελέσει σημαντική στρατηγική πρόληψης, με στόχο, τον αναίμακτο προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου και τον καθορισμό θεραπευτικών παρεμβολών. Ο εντοπισμός των καλύτερων προγνωστικών παραγόντων για μια ασθένεια, είναι μείζονος σημασίας, για τη σωστή διαχείριση της νόσου, σε ατομικό και συνολικό επίπεδο.

5.2 Περιορισμοί

Η δυσλιπιδαιμία, παρουσία ΣΔ, είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τις επιπλέον επιπλοκές του διαβήτη. Ωστόσο, η σημαντικότητα της σχέσης, μεταξύ των λιπιδίων του αίματος και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, μπορεί να επηρεάζεται και από παράγοντες σχετιζόμενους με τους σωματομετρικούς δείκτες, τον τρόπο ζωής, τις διαιτητικές συνήθειες

και τις κοινωνικοοικονομικές καταστάσεις , οι οποίοι στην εν λόγω μελέτη, δεν ελήφθησαν υπόψη.

Η HbA1C, αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη της διαχρονικής εξέλιξης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, καθώς και παράμετρο αναδρομικής εκτίμησης της υπεργλυκαιμίας. Ωστόσο, σημαντικός περιορισμός της μελέτης είναι, ότι χρησιμοποιήθηκε μία μεμονωμένη μέτρηση και κατά συνέπεια, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, για την μελλοντική, αγγειακή επίδρασή της.

Επιπλέον, το δείγμα μελέτης, ατόμων με ΣΔ τύπου 2, ήταν τυχαίο και όχι εκτεταμένο, γεγονός, που ίσως καθιστά ασαφείς και όχι στατιστικά ισχυρές, τις συσχετίσεις μεταξύ των γλυκαιμικών και λιπιδαιμικών παραμέτρων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract* 2014, 103: 206-17.
2. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2014, 103: 150-60.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27: 1047-53.
4. Kitabchi A., Umpierrez G., Miles ILES, J., Filsher J. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32 (7):1335-43.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014, 37 (Suppl.1):81-90.
6. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Follow up report on the diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003, 26: 3160 -3167.
7. American Diabetes Association .Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019 Jan, 42(Supplement 1):13-28.
8. Duncan JM. On puerperal diabetes. *Transactions of the Obstetrical Society of London* 1982, 24: 256-85.
9. Day C and Bailey C.J. Obesity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2011, 11 (2):157-63.
10. Hsu WC, Araneta MRG, Kanaya AM, Chiang JL, Fujimoto W. BMI cut- points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening. *Diabetes Care* 2015,38:150-158.
11. Λιμενόπουλος Β. Αιτιολογία Παθογένεια σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στο: Καζάκος Κ. υπ. Έκδοσης. Διαβητολογία - Θεωρία και πρακτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Πασχαλίδης», 2016 σελ.225-226.
12. Lou L, Wang J, Wang J. Genetic associations between Transcription Factor 7 Like 2 rs7903146 polymorphism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 115,809 subjects. 2019 Jul 5, 11:56.
13. Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. *Jama* 2015 Jan, 108(1):29-36.
14. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2007, 298:2654-64.
15. Nathaniel G, Clark Kathleen M. Fox, Susan Grandy. Symptoms of Diabetes and Their Association With the Risk and Presence of Diabetes. *Diabetes Care* 2007 Nov, 30(11): 2868-2873.

16. Goff, D.C., Jr., et al., ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* (25 Suppl 2):2013, 49-73.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30(Suppl 1):S4–S41.
18. Antonino Di Pino, Francesca Urbano, Salvatore Piro, Francesco Purrello, and Agata Maria Rabuazzo. Update on pre-diabetes: Focus on diagnostic criteria and cardiovascular risk 2016 Oct, 7(18): 423–432.
19. International Expert Committee. Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32:1327–34.
20. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, Kivimäki M, Tabák AJørgensen ME, Færch K. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. *Diabetes care* 2018 Apr, 41(4):899-906.
- 21 .Use of Glycated Haemoglobin (HbA1C) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization. 2011. p. 2, Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes. Retrieved 2 December 2018.
22. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med* 1976, 295 (8): 417–20.
23. Peterson KP, Pavlovich JG, Goldstein D, Little R, England J, Peterson CM. What is hemoglobin A1c? An analysis of glycated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. *Clinical Chemistry* 1998, 44 (9): 1951–58.
24. Ε.Σιούλιου, Γ.Συμεωνίδης, Τ.Μουσλέχ, Μ.Αρχανιωτάκη, Ε.Λίζα, Β.Κυριαζοπούλου. Ελληνικά διαβητολογικά χρονικά. Σύγκριση μεθόδων προσδιορισμού της HbA1c 1998, 11,1: 67-73.
25. Kowall B, Rathmann W, Landgraf R. Is HbA1c a valid and feasible tool for the diagnosis of diabetes? *Diabetes research and clinical practice* 2011, 93(3):314-6.
26. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. HbA1c in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetic Medicine* 2011, 28(1):36-42.
27. Organization WH. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation 2011.
28. Executive summary: Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010 Jan, 33(Suppl 1): S4–10.

29. Lehman R, Krumholz HM. Tight control of blood glucose in long standing type 2 diabetes. *Br Med J*. 2009, 338:800.
30. Πάγκαλος Ε. Διαγνωστικά Κριτήρια σακχαρώδη διαβήτη. Στο: Καζάκος Κ. υπ. Έκδοσης. Διαβητολογία - Θεωρία και πρακτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Πασχαλίδης», 2016 σελ.138-139.
31. Badurudeen Mahmood Buhary, Ohoud Almohareb, Naji Aljohani, Saleh Alrajhi, Samer Elkaissi, Suphia Sherbeeni, Abdulrahman Almaghamsi, Shawana Abdulhamid Khan, and Mussa H. Almalki: Association of Glycosylated Hemoglobin Levels With Vitamin D. Status 2017 Dec, 9(12): 1013–1018.
32. M. Haneda, K. Utsunomiya, D. Koya, T. Babazono, T. Moriya, H. Makino, et al. A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from joint committee on diabetic nephropathy. *J Diabetes Invest* 2015, 6 (2): 242-246.
33. Αλεβίζος Μ. Ελληνικά διαβητολογικά χρονικά.. Μη ενζυμική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών. 1990, 3:57-63.
34. Ito C et al. Correlation among fasting plasma glucose, two-hour plasma glucose levels in OGTT and HbA1C. *Diabetes Res. Clinical Practice* 2000; 50(3): 225-230.
35. Vinod Mahato, R, Gyawali, P, Raut, PP. Association between glycaemic control and serum lipid profile in type II diabetic patient : glycated haemoglobin as a dual biomarker. *Biomed Rew* 2011, 22 : 375-380.
36. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA 10-year follow-up of intensive glucose control I type II diabetes. *N Engl J Med* 2008, 359: 1577-1589.
37. P Gaede, P Vedel, N Larsen et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM* 2003, 348: 383 – 393.
38. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 359:1577–89.
39. Fleckman AM. Diabetic ketoacidosis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am* 1993, 22: 181–207.
40. Kitabchi A, Fisher J, Murphy M, Rumbak M. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. In: Kahn C, Weir G, eds. *Joslin’s Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea & Febiger 1994, 738–70.
41. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013, 36:1384-1395.
42. Fong D. S., Aiello L., Gardner T. W., King G. L., Blankenship G., Cavallerano J. D., Ferris F. L. III, Klein R. and the American Diabetes Association. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27: 84-87.

43. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004, (27)1 : 79-83.
44. Grobin W. Neuropathy and Diabetes. *The Canadian Medical Association Journal*. 2006, 83(3): 126.
45. Bierman, E.L. Atherosclerosis and other forms of atherosclerosis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK (eds). *Harrison's principles of Internal Medicine*, 12th edition. International edition, Mc Graw – Hill 1991, 992 – 1001.
46. Cotran, R.S., Kumar, V., Robbins, S.L. *Pathologic Basis of Disease*. 5th edition, Philadelphia, Saunders 1994, 467 – 516.
47. Lendon, C.L., Davies, M.J., Born, G.V.R., Richardson, P.D. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophage density is increased. *Atherosclerosis* 1991; 87: 87 – 90.
48. Loree, H.M., Kamm, R.D., Strongfellow, R.G., Lee, R.T. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circulation Research*. 1992, 71: 850 – 858.
49. Raggi P, Bellasi A, Ratti C. Ischemia Imaging and Plaque Imaging in Diabetes Complementary tools to improve cardiovascular risk management. *Diabetes Care* 2005, 28: 2787-2794.
50. Grundy SM. Absorption and Metabolism of Dietary-Cholesterol. *Annual Review of Nutrition* 1983, 3: 71-96.
51. Bierman E, Glomset J. Disorders of Lipid Metabolism. In: Wilson and Fostered Williams Textbook of Endocrinology. 8th ed, W.B Saunders 1992, 2: 1367 -1391
52. Oberman A, Kreisberg R, Henkin Y. Pathophysiology and Clinical Concepts. In: Principles and management of Lipid Disorders. William and Wilkin 1992, 3: 87 – 171
53. Yokoyama, S. Release of cellular cholesterol: molecular mechanism for cholesterol homeostasis in cells and in the body. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids* 2000, 1529: 231-244
54. Le NA, Walter MF. The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2007, 2:110-5
55. Zannis VI, Kypreos KE, Chroni A, Kardassis D, Zanni EE. Lipoproteins and atherogenesis. In *Molecular Mechanisms of Atherosclerosis*. Loscalzo, J.ed 2004, 1:111-174
56. Hussain, M. M. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis* 2000, 148: 1-15
57. Tribble, D.L., et al., Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density

- lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia. *Metabolism* 2008, 57(6): 796-801.
58. Morita SY. Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Biol Pharm Bull.* 2016, 39(1):1-24.
59. Mateu, L., Scanu, A. M., Tardieu, A., AGGERBEC.L, Luzzati, V. (1972) Structure of Human Serum Low-Density Lipoprotein. *Journal of Molecular Biology* 1972, 70: 105-&
60. De Lalla OF, Gofman JW. Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins. *Methods Biochem Anal* 1954, 1:459–478.
61. Asztalos BF, Schaefer EJ. High-density lipoprotein subpopulations in pathologic conditions. *Am J Cardiol* 2003, 91:12–17.
62. Fayanne ET, David LW. *Encyclopedia of Biological Chemistry* 2004, 70:588-593
63. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport 2005, 80: 1221-1232.
64. Rifai, N., et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. *Clin Chem* 2004, 50: 1364-71.
65. Barlera, S., et al. Multiple QTL influence the serum Lp(a) concentration: a genome-wide linkage screen in the PROCARDIS study. *Eur J Hum Genet* 2007, 15 : 221-7.
66. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2014, 52 (12): 1695–727.
67. Duriez P, Fruchart JC. High-density lipoprotein subclasses and apolipoprotein A-I. *Clin Chim Acta* 1999, (1–2) :97–114.
68. Scherer M et al (2010) Sphingolipid profiling of human plasma and FPLC-separated lipoprotein fractions by hydrophilic interaction chromatography tandem mass spectrometry. *Biochim Biophys Acta* 2010, 1811(2):68–75.
69. Contois, J.H., et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem* 2009, 55:407-1.
70. Allan CM, Taylor JM. Expression of a novel human apolipoprotein (apoC-IV) causes hypertriglyceridemia in transgenic mice. *J Lipid Res* 1996, 37(7):1510–1518.
71. Mc Conathy WJ, Alaupovic P. Isolation and partial characterization of apolipoprotein D: a new protein moiety of the human plasma lipoprotein system. *FEBS Lett* 37, 1973, (2):178–182.
72. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews. Neurology* 2013, 9 (2): 106–18.

73. Tripathi, K. D. Essentials of Medical Pharmacology, 6th edn, India: JP brothers medical publishers 2008, 1: 613-614.
74. Frederickson DS, Lee RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965, 31(3): 321–27.
75. Ελισάφ Μ, Πίτσαβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, Τζιόμαλος Κ, Άθυρος Β, Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης, Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών 2014, 5(3):151–163.
- 76 . Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997, 20: 1183– 1197
77. Stone N. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North America* 1994, 78 (1): 117 - 141.
78. Consensus statement of the American Diabetes Association, Detection and management of Lipid disorders in diabetes. *Diabetes care* 1993, 16: 106 - 112.
79. Modan M, Halkin H, et al. Hyperinsulinemia is characterized by disturbed plasma V.L.D.L., L.D.L and H.D.L levels. *Arteriosclerosis* 1988, 8: 227 -236.
80. Anderson AJ, Sobocinski, et al. Body Fat distribution, plasma lipids and Lipoproteins, *Arteriosclerosis* 1988, 8: 88 - 94.
81. Hoyas I, Leon-Sanz M, Nutritional Challenges in Metabolic Syndrome. *Clin Med* 2019 Aug, 24:8(9).
82. Althaus B, Staub J, Ryff A, et al. L.D.L / H.D.L - changes in subclinical hypothyroidism: Possible risk factors for coronary artery disease. *Clin Endocrinol* 1988, 28: 157
83. Thoson Gr. Lipoprotein metabolism. In: A hand book of hyperlipidemia, London, Current Science L.T.D 1989, 1: 23 - 40.
84. Henkin Y, Como JA, Obermann A. Secondary hyperlipidemia: Inadvertent effects of drugs in clinical practice. *JAMA* 1992, 267: 961 – 968
85. Lipoprotein disorders. In: Principles and practice of Endocrinology and Metabolism. J. B. Lippincott 1990, 25: 1224 - 1240.
86. Elisaf, M. and Tsimihodimos, V. Secondary dyslipidemias. *Open Cardiovasc Med J.* 2011, 5:22–23
87. Mahley R. Biochemistry and physiology of Lipid and Lipoprotein Metabolism. In: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. J. B. Lippincott 1990, 1: 1219 - 1280.
88. Oberman A, Kreisberg R, Henkin Y. Pathophysiology and Clinical Concepts. In: Principles and management of Lipid Disorders. William and Wilkin 1992, 1: 87 – 171

89. Taskinem MR, Nikkila EA. Lipoprotein Lipase activity of adipose tissue and Skeletal muscle in insulin - deficient human diabetes. *Diabetologica* 1979, 17: 351 -356.
90. Stone N. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North America* 1994, 78 (1): 117 - 141.
91. Suh IL et al. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: The role of high density lipoprotein cholesterol. *Ann Intern Med* 1992, 1: 881 - 887.
92. Zannis V. Molecular aspects of Dyslipidemia. Second physicians Education Course on Clinical Management of Lipid Disorders: American Heart Association 1997, 1:26 -47.
93. Γεωργακοπούλου Ε, Σκαραγκάς Ν, Ζαφειρίου Ι, Βούκλιας Μ, Κοντογιάννης Μ. Διαβητολογικά Χρονικά. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και κάπνισμα. 1992, (5) 1:63-67
94. Consensus Conference: treatment of hypertriglyceridemia. *JAMA* 1984, 251: 1196–1200.
- Hamsten A, Karpe F. Triglycerides and Coronary heart disease – has epidemiology given us the right answer- In: Betteridge ed, *Lipids: Current Perspectives*, Martin Dunitz 1996: 43 - 58.
- 95 Γραμματίκη Ε, Κολλάρη Μ. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά. Δυσλιπιδαιμία στον Σακχαρώδη Διαβήτη 2015; (28) 2: 157-164.
96. Ira J. Goldberg. Diabetic Dyslipidemia: Causes and Consequences . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001, 85: 965–971.
97. Tripathi, K. D. *Essentials of Medical Pharmacology*, 6th edn, India: JP brothers medical publishers 2008, 1:613-614
98. Screening for Lipid Disorders in Adults: Recommendation Statement. *Am Fam Physician* 2009 Dec (11) 1 :1273-1274.
99. Sridevi D, Ishwarlal J. Laboratory Investigation of Dyslipidemia. *Laboratory Medicine* 1998, 7: 432–436.
100. Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel, ATP III), U.S. Department of Health & Human Services, "National Educational Cholesterol Programme ATP III guidelines," NIH Publication No. 02-5215, 2002, September.
101. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Pediatric Nutrition Handbook*. 6th USA: American Academy of Pediatrics 2009,1:719-32.
102. Shores J, Peterson J, VanderJagt D, Glew RH. Reduced cholesterol levels in African-American adults with sickle cell disease. *J Matl Med Assoc* 2003 Sep, 95(9):813-7.
103. Cotto, A.M. Jr., Laroca, J.C., Hunninghake, D. et al. The cholesterol facts: a summary of the evidence relating dietary facts, serum cholesterol and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation* 1990, 81: 1721 – 1733.

104. Corbin, C.B., Pangrazi, P.P. What You Need to Know About the Surgeon General's Report on Physical Activity and Health. *Physical Activity and Fitness Research Digest* 1996, 2: 1.
105. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006 Nov 15, 98(10):1363-8.
106. Adlersberg, D., Schaefer, L.E., Steinberg, A.G. and Wang, C.I. Age, sex, Serum lipids, and coronary atherosclerosis. *JAMA*, 1956 (162):619.
107. Stein, E.A., Myers, G.L. National cholesterol education program recommendations for triglyceride measurement: executive summary. *Clinical Chemistry* 1995, 41: 1421 – 1426.
108. Barbir, M., Wile, D., Trayner, J., Arber, V.R., Thompson, G.R. High prevalence of hypertriglyceridemia and apolipoprotein abnormalities in coronary artery disease. *British Heart Journal* 1998, 60: 397 – 403.
109. Miyazaki A, Rahim AT, Ohta T, Morino Y, Horiuchi S. High density lipoprotein mediates selective reduction in cholesterol esters from macrophage foam cells. *Biochim Biophys Acta* 1992, 1126: 73-80.
110. Assmann, G., Schulte, H. Modeling the Helsinki Heart Study by means of risk equations obtained from PROCAM Study and the Framingham Heart Study 1990, 40: 13 –18
111. Castelli, W.P. The role of plasma lipids as predictors of risk for coronary heart disease. *Drugs* 1990, 40: 1 – 6.
112. European Atherosclerosis Society. Summary of the second report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Journal of the American Statistical Association* 1992; 269: 3015 – 3023.
113. Franceschini G et al (1985) Effects of storage on the distribution of high density lipoprotein subfractions in human sera. *J Lipid Res* 1985, 26(11):1368–1373.
114. Kannel WB. Range of serum cholesterol in the population developing coronary artery disease. *Am J Card* 1995, 76: 69-75.
115. Lewis S, Sacks F, Mitchell S, East C, Glasser S, Kell S. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the Cholesterol and Recurrent Events trial. *J Am Col Card* 1998, 32:140-146.
116. Goldstein, J.L., Brown, M.S. Lipoprotein receptors and the control of plasma LDL cholesterol levels. *European Heart Journal* 1992, 13: 34 – 36.
117. Mc Namara JR, Campos H, Ordovas JM, Peterson J, Wilson PW, Schaefer EJ. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis* 1987, 7: 483-490.
118. Baigent, C., Keech, A., Kearney, P.M., Blackwell, L., Bunk, G., Pollicino, C., et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering

treatment: meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005, 366 (9493): 1267-1278.

119. Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterization of low-density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. *Current Opinion in Lipidology* 1994, 5(6): 395-403.

120. Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass and risk of coronary heart disease. *Current Opinion in Lipidology* 1991, 2: 248-252.

121. Rajman I, Kendall MJ, Cramb R, Holder RL, Salih M, Gammage MD. Investigation of low density lipoprotein subfractions as a coronary risk factor in normotriglyceridaemic men. *Atherosclerosis* 1996, 125(2): 231-242.

122. European Atherosclerosis Society. Prevention of coronary heart disease: Scientific background and new clinical guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for prevention of coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 1992, 2: 113 – 156.

123. Stampfer, M.J., Sacks, F.M., Salvini, S., Willett, W.C., Hennekens, C.H. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 1991, 325: 373 – 381.

124. Lemieux, I., et al., Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2001, 161(22): 2685-92.

125. Yusuf, S., et al., Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364 (9438): 937-52.

126. Castelli, W.P., et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992;2 (1-2) 23-8

127. Pahwa MB, Seth S, Seth RK. Lipid profile in various phases of menstrual cycle and its relationship with percentage plasma volume changes. *Clin Chim Acta.* 1998;273(2):201–207

128. Setor Kunutsor, Francesco Zaccardi, Jouni Karppi, Sudhir Kurl, Jari A Laukkanen Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIID Study 2017 Jun 1; 24(6): 600–608

129. Cui, Y., et al., Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*, 2001. 161(11): p. 1413-9.

130. McLaughlin, T., et al., Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol*, 2005; 96(3): 399-404.

131. Girona J, Amigó N, Ibarretxe D, Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Heras MFerré , RGil MCorreig, XMasana L. HDL Triglycerides: A New Marker of Metabolic and Cardiovascular Risk 2019 Jun 27;20(13).

132. Loscalzo J, Weifield M, Fless GM. Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10: Lp (a), 240-246
133. Contois, J.H., et al., Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem*, 2009. 55(3): 407-19.
134. Luo DX, Cao DL, Xiong Y, Peng XH, Liao DF. A novel model of cholesterol efflux from lipid-loaded cells. *Acta pharmacoconl Sin*. 2010 Oct;31(10):1243-57
135. Mc Queen, M.J. et al., Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study., *Lancet* 2008; (372) 9634: 224-33
136. Tara M.Wallase, MD, Jonathan C.Levy, MD and David R.Matthews, MD. American diabetes association, diabetes care. Use and abuse of HOMA modeling, *diabetes care* 2004 JUN;27(6):1487-1495
137. Ανδρέας Μελιδώνης Α. Πολυπαραγοντική προσέγγιση του διαβητικού ασθενούς: Νέα δεδομένα *Επιστημονικά Χρονικά* 2015;20(3):230-233
138. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol - lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo - controlled trial *The Lancet* 2003; 361: 2005 - 2016
139. J Chan, M So, C Yeung et al. Effects of Structured Versus Usual Care on Renal Endpoint in Type 2 Diabetes: The SURE Study *Diabetes Care* 2009; 32: 977 - 982
140. Chait A, Bierman EL. In: *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994:648-664.
141. ΕΔΕ: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς 2013: σελ. 65 - 69
142. Z Reiner, A Catapano, G De Backer et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769 - 1818
143. Y Handelsman, Z Bloomgarden, G Grunberger et al. American Association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015 *endocrine practice* 2015; 21(Suppl 1): 1
144. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 2265-72.
145. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nut* 1998, 67:577-582

146. B. Moe, L. Augestad, W. Flanders The adverse association of diabetes with risk of first acute myocardial infarction is modified by physical activity and body mass index: prospective data from the HUNT Study, Norway *Diabetologia* 2015; 1: 59 – 66
147. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): 61-78.
148. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1): 52-54.
149. Donatella Zodda, Rosario Giammonaa, Silvia Schifilliti. Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs. *Pharmacy (Basel)* 2018 Mar; 6 (1):10
150. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103: 206-17.
151. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care.* 2007; 30: 753–9.
152. Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 965–971.
153. Khaw K, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413–420.
154. Arnetz BB., Kallner A., Theorell T., The influence of aging on Hemoglobin A1c (HbA1c). *J Gerontol* 1982; 37: 648-650.
155. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care.* 2007;30: 753–9.
156. Snider H, Sawtell PA, Ross L, Walker J, Spector TD, Leslie RD. HbA1c levels are genetically determined even in type 1 diabetes: evidence from healthy and diabetic twins. *Diabetes* 2001;50:2858-2863.
157. Andersen G, Christiansen J, Mortensen H, et al. Plasma lipid and lipoprotein in type 1 diabetic children and adolescent in relation to metabolic regulation, obesity and genetic hyperlipoproteinemia. *Acta Paediatr Scand* 1983;72: 361–365.
158. Ohta T, Nishiyama S, Nakamura T, et al. Predominance of large low density lipoprotein particles and lower fractional esterification rate of cholesterol in high density lipoprotein in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 276–281
159. Gligor Ramona et al. Relationship between glycosylated hemoglobin and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes. *Studia Universitatis “Vasile Goldiș”, Seria Științele Vieții* 2011;21(2): 313-318

160. Begum A., Irfan SR, Hoque MR, Habib SH, Parvin S, Malek R, Akhter S, Sattar S, Sarkar S. Relationship between HbA1c and Lipid Profile Seen in Bangladeshi Type 2 Diabetes Mellitus Patients Attending BIRDEM Hospital: A Cross-Sectional Study. *Mymensingh Med J.* 2019 Jan;28(1):91-95.
161. Zhe Yan, Yang Liu, Hui Huang. Association of glycosylated hemoglobin level with lipid ratio and individual lipids in type 2 diabetic patients. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2012; 469-471
162. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Dabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17(3):238–246.
163. Kenneth R Feingold, Carl Grunfeld. Diabetes and Dyslipidemia. A service of the National Library of Medicine. National Institutes of Health. *Endotext* 2019;January 3
164. Syed I, Khan WA. Glycated haemoglobin – a marker and predictor of cardiovascular disease. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 690–695
165. Khan HA, Sobki SH, Khan SA. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med.* 2007;7:24–29.
166. Creager MA, LuScher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003, 108:1527–1532
167. Vinod Mahato R, Gyawali P, Raut PP, et al. Association between glycaemic control and serum lipid profile in type 2 diabetic patients: glycated haemoglobin as a dual biomarker. *Biomed Res* 2011; 22: 375–380
168. European Heart Journal ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias 2016; (37): 2999–3058
169. Firdous S, Khan M. Comparison of patterns of lipid profile in type-2 diabetics and non-diabetics. *Ann King Edward Med Coll* 2007; 13: 84–87.
170. Khan HA, Sobki SH, Khan SA. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med.* 2007;7:24–29.
171. Williams K, Tchernof A, Hunt KJ, et al. Diabetes, abdominal adiposity, and atherogenic dyslipoproteinemia in women compared with men. *Diabetes.* 2008;57:3289–3296
172. Sibley SD, Thomas W, de Boer I, et al. Gender and elevated albumin excretion in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort: role of central obesity. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 223–232.
173. Lloyd CE, Kuller LH, Ellis D, Becker DJ, Wing RR, Orchard TJ. Coronary artery disease in IDDM. Gender differences in risk factors but not risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:720–726.
174. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia.* 2003;46:760–765.
175. Miller M, Ginsberg HN, Schaefer EJ Relative atherogenicity and predictive value of non-high-density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 101. 2008; 1003-1008.

- 176 Rishi Puri Steven E. Nissen Mingyuan Shao Mohamed B. Elshazly Yu Kataoka Samir R. Kapadia E. Murat Tuzcu and Stephen J. Nicholls. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016; 36:2220–2228
177. European Atherosclerosis Society. Prevention of coronary heart disease: Scientific background and new clinical guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for prevention of coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 1992; 2: 113 – 156.
178. Hwang Y-C, Hayashi T, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, Boyko EJ. Differential association between HDL subclasses and the development of type 2 diabetes in a prospective study of Japanese Americans. *Diabetes Care* 2015;38:2100–2105.
179. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) *BMJ*. 1998;316:823–828.
180. Castelli, W.P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease – the Framingham Heart Study. *Canadian Journal of Cardiology*. 1998;4: 5 – 10.
181. Senti, M., Nogues, X., Pedro – Botet, J., Rubies – Prat, J., Vidal – Barraquer, F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation*, 1992;85: 30 – 36.
182. Panagiotakos DB, Georgousopoulou E Pitsavos C, Chrysohoou C, Metaxa V, Georgiopoulos GA, Kalogeropoulou K, Tousoulis D, Stefanadis C; ATTICA Study group, "Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: the ATTICA Study, *Int J Cardiol*, 2015; 180, 178-84, 2015
183. European Atherosclerosis Society. Prevention of coronary heart disease: Scientific background and new clinical guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for prevention of coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 1992; 2: 113 – 156.
- 184 Gold, E. B. The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011; 38: 425–40
185. Bushnell CD. Stroke and the female brain. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:22–33.
186. Giuseppina Russo, Basilio Pintaudi, Carlo Giorda, Giuseppe Lucisano, Antonio Nicolucci, Maria Rosaria Cristofaro, Concetta Suraci, Maria Franca Mulas, Angela Napoli, Maria Chiara Rossi, and Valeria Manicardi. Age- and Gender-Related Differences in LDL-Cholesterol Management in Outpatients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2015; 87: 67-79
187. Corbin, C.B., Pangrazi, P.P. What You Need to Know About the Surgeon General’s Report on Physical Activity and Health. *Physical Activity and Fitness Research Digest*, 1996; 2: 1.
188. Glasser SP, Mosher A, Howard G, et al. What is the association of lipid levels and incident stroke? *Int J Cardiol* 2016;220:890–4.

189. Bowman TS, Sesso TS, Ma J, et al. Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2930–4.
190. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res.* 2012;111:245–259.
191. Khan HA, Sobki SH, Khan SA. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med.* 2007;7:24–29.
192. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:125.
193. Davis TM, Cull CA, Holman RR. The relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 Y of type 2 diabetes UK prospective diabetes study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 2001;24:1167-74.
194. Zhang L, Qiao Q, Tuomilehto J, Janus ED, Lam TH, Ramachandran A, *et al.* Distinct ethnic differences in lipid profiles across glucose categories. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1793-801.
195. Blebil AQ, Hassan Y, Dujaili JA. Differences in demographics, lipid profile and other clinical characteristics among type 2 diabetic patients in the state of penang, Malaysia according to gender and races. *Asian J Pharm Clin Res* 2011;4 Suppl 2:130-3.
196. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and Citation: Adu EM, Ukwamedu HA, Oghagbon ES (2015) Assessment of Cardiovascular Risk indices in Type 2 Diabetes Mellitus. *Trop Med Surg.* 2015;3: 399-404.
197. Mc Laughlin, T., et al., Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol*, 2005. 96(3):
198. Brunzell J.D., et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care.* 2008;31(4):811–22.
199. Nordestgaard B.G. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res.* 2016;118(4):547–63.
200. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE (1997) Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation.* 1997; 96: 2520-2525.
201. Wen J ,Chen Y, Huang Y, Lu Y, Liu X, Zhou H, Yuan H. Kidney blood press res. Association of the TG/HDL-C and Non-HDL-C/HDL-C Ratios with Chronic Kidney Disease in an Adult Chinese Population. ,2017; 42(6):1141-1154
202. Lemos da Luz, Desiderio Favarato, Jose Rocha Faria-Neto Junior, Pedro Lemos, Antonio Carlos Palandri Chagas. Insituto do Coração, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo/SP, Brazil. Faculdade de Medicina, Pontificia Universidade Católica do Paraná - Paraná, Brazil. High ratio of triglycerides to hdl-cholesterol predicts extensive coronary disease.2008;4:63

203. Dobiasova M. AIP-- an atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitřní Lekarství* 2006;52:64-71.
204. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2001;161:2685–2692.
205. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. *J Am Coll Cardiol.*2009;55:35–41.
206. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006, 368(9529):29-36
207. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER HDL). *Clin Biochem* 2001;34:583-8.
208. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
209. Vinod Mahato R, Gyawali P, Raut PP, Regmi P, Singh KP, Raj Pandeya D, et al. Association between glycaemic control and serum lipid profile in type 2 diabetic patients: glycated haemoglobin as a dual biomarker. *Biomed Res* 2011;22:375-80.
210. Jia L., Wei Z., Yajing Z., Hong Z. Relationship between atherogenic index of plasma and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chinese Journal of Clinicians.* 2014;14:2570–2573
211. Yu W., Bo Y., Yanhua W. Relationship of blood uric acid and atherogenic index of plasma atherogenic index of plasma to diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Internal Medicine.*2017;8:541–544
212. Do Socorro Souza e Silva Moura R., Vasconcelos D. F., Freitas E., de Moura F. J. D., Rosa T. T., Veiga J. P. R. Cystatin C, CRP, Log TG/HDLc and metabolic syndrome are associated with microalbuminuria in hypertension. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2014;102(1):54–59.
213. Akdoğan M., Ustundag-Budak Y., Huysal K. The association of hematologic inflammatory markers with atherogenic index in type 2 diabetic retinopathy patients. *Clinical Ophthalmology.* 2016;10:1797–1801.
214. Miric D. J., Kusic B. M., Filipovic-Danic S., et al. Xanthine oxidase activity in type 2 diabetes mellitus patients with and without diabetic peripheral neuropathy. *Journal Diabetes Research.* 2016;2016, article 4370490:7.
215. Dobiášová M. AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitř Lek.* 2006;52:64–71.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α. Τιμές βιοχημικών εξετάσεων και αθηρωματικών δεικτών του δείγματος της μελέτης.

ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	HBA1C	TC	TG	HDL-C	LDL-C	TC/HDL	LDL/HDL	TG/HDL	non-HDL-C
------	--------	-------	----	----	-------	-------	--------	---------	--------	-----------

2	60	6,3	202	111	32	148	6,3	4,6	3,4	170
2	63	6,3	292	211	40	210	7,3	5,3	5,2	252
2	54	5,4	243	157	44	168	5,5	5,8	3,5	194
1	77	6,7	166	168	39	93	4,2	2,3	4,3	127
1	73	6,5	145	114	39	83	37	2,3	2,9	106
1	59	5,3	248	74	63	170	3,9	2,6	1,2	185
2	61	5,4	211	127	71	115	29	1,6	1,8	170
2	75	6,8	168	81	73	79	2,3	1,1	1,1	95
1	73	8,7	174	117	46	105	3,7	8,3	2,5	128
1	60	11,5	226	256	38	137	5,9	3,6	6,7	188
1	77	7,9	228	219	35	152	6,5	4,3	6,2	193
1	82	6,1	149	67	75	61	1,9	0,8	0,8	74
2	70	6,8	153	181	45	72	3,4	1,6	4,1	108
1	85	6,5	119	120	41	54	2,9	1,3	0,9	78
1	79	6,1	145	135	37	81	3,9	1,1	3,6	168
2	52	6,2	196	276	45	96	4,3	2,1	6,1	151
1	58	7,3	151	110	70	59	2,7	2,8	1,6	81
2	57	7,4	187	134	51	109	3,6	2,1	2,6	136
2	76	14,1	212	235	25	140	8,4	5,6	9,4	187
2	76	6,2	171	97	49	103	3,4	2,1	1,9	122
2	80	6,4	171	269	29	92	5,8	3,1	8,5	148
1	76	7,6	149	144	55	65	2,3	1,1	2,6	94
1	69	9,9	271	284	41	185	6,6	4,5	5,4	130
1	41	6,1	193	105	53	119	3,6	2,2	1,9	140
1	43	6,8	169	158	32	105	5,2	3,2	4,7	137
1	46	6,4	114	91	39	87	3,4	2,2	2,3	75
1	53	5,8	198	368	41	83	48	2,1	8,9	152
1	65	5,4	148	107	39	88	3,7	2,2	2,7	104
1	79	5,8	173	151	49	94	3,5	1,9	3,1	124
1	84	7,1	120	66	57	50	2,1	0,8	1,1	63
1	62	5,9	195	165	57	105	3,4	1,8	2,8	58
2	58	9,3	201	86	75	108	2,6	1,4	1,1	126
2	72	8,5	230	194	49	142	4,6	2,8	3,9	81
1	78	6,4	229	142	76	125	3,1	1,6	1,8	153
1	74	5,7	167	100	61	86	2,7	1,4	1,6	106
2	77	5,9	187	200	46	161	4,1	2,1	4,3	141
2	75	7,1	227	243	57	120	3,9	2,1	4,2	170
2	85	9,1	142	178	45	61	3,1	1,3	3,9	97
2	60	5,9	226	162	45	149	5,1	3,3	3,6	181
2	50	5,8	225	224	41	139	5,4	3,4	5,4	184
2	82	7,5	180	152	42	108	4,2	2,5	3,6	138
2	47	9	185	68	70	103	2,6	1,4	0,9	115
1	70	6,7	207	164	45	162	4,6	3,6	3,6	162
2	70	8,4	139	136	60	52	2,3	0,8	2,2	79
2	47	5,4	231	66	65	153	3,5	2,3	1,4	166

1	56	7,3	118	96	43	56	8,7	1,3	2,2	75
2	79	6,6	212	91	67	127	3,1	1,8	1,3	145
1	47	5,9	211	122	45	142	4,6	3,1	7,7	166
1	60	7,3	194	118	40	130	4,8	3,2	2,9	154
1	67	6,1	218	116	55	140	3,9	2,5	2,1	163
2	65	7,1	263	346	35	159	7,5	4,5	9,8	228
1	77	5,9	203	159	43	141	4,7	3,2	3,6	200
1	73	6,7	176	88	48	40	3,6	2,3	1,8	128
1	56	6,7	171	141	32	111	5,3	3,4	4,4	139
2	54	8,7	187	127	50	111	3,7	2,2	2,5	157
2	59	7,8	329	38	38	93	8,6	2,4	1,1	291
1	57	6,4	245	175	39	171	6,2	4,3	4,4	206
2	77	7,2	190	174	53	102	3,5	1,9	3,2	137
2	69	6,5	105	66	42	50	2,5	1,1	1,5	63
2	40	8,2	176	123	64	87	2,7	1,3	1,9	112
1	80	9,1	215	94	58	138	3,7	2,3	1,6	157
1	83	7,9	146	173	36	75	4,1	2,1	4,8	110
1	71	6,5	150	128	38	86	39	2,2	3,3	112
2	78	7,3	156	157	64	96	3,5	1,9	3,5	112
2	74	6,5	167	41	67	92	1,9	1,3	0,6	100
1	81	8,1	223	80	44	163	5,1	1,2	1,8	179
1	71	6,9	215	483	34	176	6,3	2,2	14,2	181
1	66	8,1	153	157	48	74	3,1	1,5	3,2	105
2	69	6,7	181	187	52	91	3,1	1,7	3,5	129
2	44	6,2	204	196	35	130	5,8	3,7	5,6	169
1	85	6,1	208	88	68	122	3,1	1,7	1,2	140
2	57	7,1	270	127	41	184	6,5	4,4	3,1	229
2	85	6,8	283	101	79	184	3,5	2,3	1,2	204
1	59	5,6	127	138	88	71	4,4	0,8	1,5	39
2	75	6,1	146	117	68	55	2,1	0,8	1,7	78
2	71	6,2	138	98	72	59	1,9	0,8	1,3	66
1	66	7,2	150	103	48	101	3,1	2,1	2,1	102
2	66	6,3	193	152	50	93	3,8	1,8	5,1	143
1	53	8,2	281	260	32	223	8,7	6,9	8,1	249
2	52	7,3	221	367	46	104	4,8	2,2	7,9	175
2	85	7,1	260	197	49	144	5,3	3,9	4,1	211
2	81	6,1	216	298	38	118	5,6	3,1	7,8	178
2	65	6,2	205	173	49	121	4,1	2,4	3,5	156
2	63	6,3	272	211	40	210	7,3	5,2	5,2	252
1	56	6,8	304	187	59	208	5,1	3,5	3,1	245
2	65	7,4	209	214	54	112	3,8	2,1	3,9	155
2	54	6,6	280	117	69	208	5,7	4,2	2,3	231
1	60	6,8	120	203	34	45	3,5	1,3	5,9	86
1	59	6,6	171	172	37	100	4,6	2,7	4,6	134
1	57	8,5	307	446	39	208	7,8	5,3	11,4	268

2	82	6,1	225	161	52	141	4,3	2,7	3,1	173
2	74	6,8	336	209	63	289	5,1	4,4	3,2	271
2	64	6,5	239	130	47	166	5,1	3,5	2,7	192
2	61	9,3	140	63	50	77	2,8	1,5	1,3	80
2	74	7,1	184	118	60	100	3,1	1,6	1,9	124
2	80	7,3	268	195	48	195	5,3	4,1	3,5	210
2	55	7,8	187	125	55	110	3,4	2,1	2,2	132
2	68	7,4	210	218	58	115	3,6	1,9	3,7	160
2	62	7,3	194	118	40	130	4,8	3,2	2,9	154