



ΑΘΗΡΟΓΟΝΟ ΛΙΠΙΔΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΩΝ HDL ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ: ΜΙΑ ΠΙΘΑΝΗ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΥΤΟΥΣ

Καρτσώλη Σ.¹, Κωσταρά Χ.², Καλαμπόκης Γ.³, Τσιμιχόδημος Β.³, Μπαϊρακτάρη Ε.², Χριστοδούλου Δ.¹

¹Γαστρεντερολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, ²Εργαστήριο Κλινικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, ³Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

ABSTRACT

Οι ασθενείς με NAFLD παρουσιάζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν πως η αθηροπροστατευτική δράση της HDL δεν επηρεάζεται μόνο από την περιεκτικότητα του σωματιδίου σε χοληστερόλη αλλά από τη συνολική λιπιδική σύσταση.

Στην παρούσα μελέτη έγινε σύγκριση της συνολικής λιπιδικής σύστασης των HDL ασθενών με NAFLD, με αυτή υγιών ατόμων αλλά και ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο (CHD).

Οι ασθενείς με NAFLD εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη % περιεκτικότητα σε φωσφατιδυλοχολίνη, φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη και αυξημένη περιεκτικότητα σε σφιγγολιπίδια κυρίως λόγω της αύξησης των κεραμιδίων. Το μέσο μήκος αλυσίδας των λιπαρών οξέων και η περιεκτικότητα του σωματιδίου σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα όπως αραχιδονικό, εικοσαπεντανοϊκό και εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με NAFLD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Οι παραπάνω μεταβολές έχουν παρατηρηθεί και στα ηπατοκύτταρα ασθενών με NAFLD και πιθανά αντανακλούν τις μεταβολικές διαταραχές που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της νόσου. Επιπλέον, οι διαφορές στο προφίλ των φωσφολιπιδίων και των λιπαρών οξέων που παρατηρήθηκαν επηρεάζει τόσο την δομική ακεραιότητα του σωματιδίου όσο και τις αντιαθηρογόνες ιδιότητες και πιθανά εξηγούν τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών με NAFLD.

Καρτσώλη Σοφία, MD, MSc, PhD candidate
Γαστρεντερολογική κλινική, Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων
Email: s.kartsoli@uoi.gr

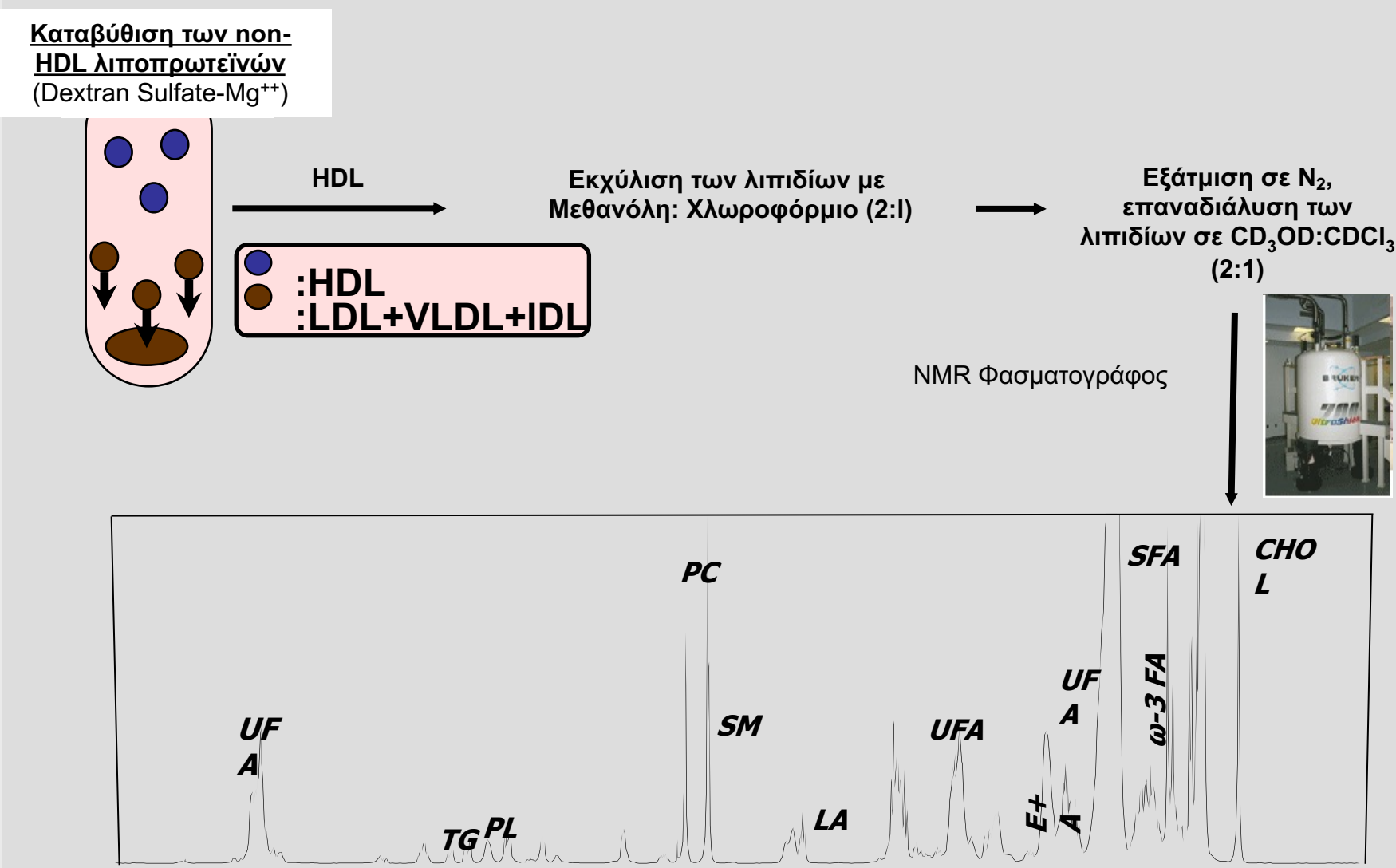
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), η πιο συχνή χρόνια ηπατική νόσος, προτάθηκε πρόσφατα ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης Καρδιαγγειακής Νόσου (Coronary Heart Disease, CHD). Νεότερες μελέτες προτείνουν πως οι ιδιότητες του σωματιδίου της HDL λιποπρωτεΐνης αλλά και η αντιαθηρογόνος της δράση δεν καθορίζονται μόνο από την περιεκτικότητα της σε χοληστερόλη αλλά και από τη συνολική λιπιδική σύσταση του σωματιδίου της. Τα Lipidomics επιτρέπουν την συνολική ανάλυση του λιπιδικού προφίλ (lipidome) και καθιστούν εφικτή την αναγνώριση διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων σε παθολογικές καταστάσεις.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Συλλέχθηκαν δείγματα ορού από 51 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο ήπατος (υπερηχογραφικά επιβεβαιωμένη), 50 ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (CHD) τεκμηριωμένη αγγειογραφικά και 50 υγιή άτομα (ομάδα ελέγχου). Εκχυλίστηκαν τα λιπίδια των HDL λιποπρωτεϊνών και το λιπιδικό προφίλ τους καταγράφηκε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου 1H-NMR. Οι ομάδες επιλέχθηκαν ώστε να μην έχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα μεταξύ τους χαρακτηριστικά. Πίνακας 1.

Το λιπιδικό περιεχόμενο των HDL λιποπρωτεϊνών εκχυλίστηκε σύμφωνα με τη πειραματική διαδικασία:



Εικόνα 1: 1H NMR φάσμα εκχυλίσματος λιπιδίων των HDL λιποπρωτεϊνών

Συντομίες: CHOL: Χοληστερόλη, ω-3 FA: ω-3 λιπαρά οξέα, SFA: Κορεσμένα λιπαρά οξέα, UFA: Ακόρεστα λιπαρά οξέα, E+A: Εικοσαπεντανοϊκό και Αραχιδονικό οξύ, LA: Λινελαϊκό οξύ, LPC: Λυσοφωσφατιδυλοχολίνη, SM: Σφινγολιπίδια, PUFA: Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, PC: Φωσφατιδυλοχολίνη, PL: Φωσφολιπίδια, TG: Τριγλυκερίδια

Η ανάλυση του λιπιδικού προφίλ των HDL λιποπρωτεϊνών πραγματοποιήθηκε με φασματοσκοπία NMR. Στην Εικόνα 1, παρουσιάζεται ένα αντιπροσωπευτικό φάσμα εκχυλίσματος λιπιδίων των HDL λιποπρωτεϊνών. Η λήψη των φασμάτων NMR πραγματοποιήθηκε σε φασματογράφο Bruker DRX-500 στο Κέντρο NMR του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	Ομάδα Ελέγχου	Ασθενείς με NAFLD	Ασθενείς με CHD
Αριθμός	50	51	50
Ηλικία (έτη)	53.65 ± 11.97	49.40 ± 12.68	54.80 ± 9.24
Φύλο (Α/Γ)	25/25	27/24	29/21
Ολική Χοληστερόλη (mg/dL)	199.05 ± 36.43	214.80 ± 46.93	194.40 ± 48.41
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	115.15 ± 38.35	135.10 ± 42.08	128.75 ± 42.88
HDL-Χοληστερόλη (mg/dL)	47.75 ± 8.13	46.05 ± 10.44	42.35 ± 8.27
LDL-Χοληστερόλη (mg/dL)	128.3 ± 31.73	142.20 ± 39.18	126.30 ± 43.39
Γλυκόζη (mg/dL)	93.89 ± 7.85	98.10 ± 11.79	100.59 ± 15.49

Πίνακας 1 : Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Στους ασθενείς με NAFLD παρατηρήθηκε εμπλουτισμός του πυρήνα του σωματιδίου σε τριγλυκερίδια (5.67 vs 5.38, p>0.05) και μείωση της περιεκτικότητας σε εστεροποιημένη χοληστερόλη (31.76 vs 32.08, p>0.05) σε σχέση με τους υγιείς, χωρίς όμως οι αλλαγές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές. Οι στατιστικά σημαντικές αλλαγές που παρατηρούνται στην HDL των NAFLD ασθενών σε σύγκριση με τους υγιείς είναι η μείωση της φωσφατιδυλοχολίνης (PC), φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI) και η αύξηση των σφιγγολιπιδίων κυρίως λόγω της αύξησης των κεραμιδίων (Cer).

	Ομάδα Ελέγχου	Ασθενείς με NAFLD
% Φωσφολιπίδια (PLs)	52.98 ± 2.1	52.89 ± 2.85
• Γλυκεροφωσφολιπίδια GPLs)	41.03 ± 2.03	39.60 ± 2.73
Φωσφατιδυλοχολίνη (PC)	34.05 ± 1.61	32.21 ± 2.69*
Λυσοφωσφατιδυλοχολίνη (LPC)	2.49 ± 0.51	2.56 ± 0.79
Φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη (PE)	1.18 ± 0.31	1.04 ± 0.34
Φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (PI)	2.01 ± 0.61	1.35 ± 0.44*
Υπόλοιπα λιπίδια ^α	2.42 ± 1.77	3.63 ± 2.80
• Αιθερικά Γλυκερολιπίδια (Ether GLs)	4.95 ± 0.98	5.27 ± 1.48
Πλασμαλογόνα	1.66 ± 0.29	1.84 ± 0.44
Υπόλοιπα Αιθερικά λιπίδια ^β	3.29 ± 0.9	3.42 ± 1.25
• Σφιγγολιπίδια (SLs)	7.01 ± 0.63	8.03 ± 0.63**
Σφιγγομυελίνη (SM)	6.58 ± 0.66	6.62 ± 0.71
Υπόλοιπα Σφιγγολιπίδια ^γ	0.42 ± 0.19	1.40 ± 0.31**

* p<0.05 και ** p<0.01 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

α: κυρίως φωσφατιδυλοστερίνη και φωσφατιδυλογλυκερόλη, β: PAF, γ: κυρίως κεραμίδια

Πίνακας 2 : Λιπίδια Επιφάνειας των HDL

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

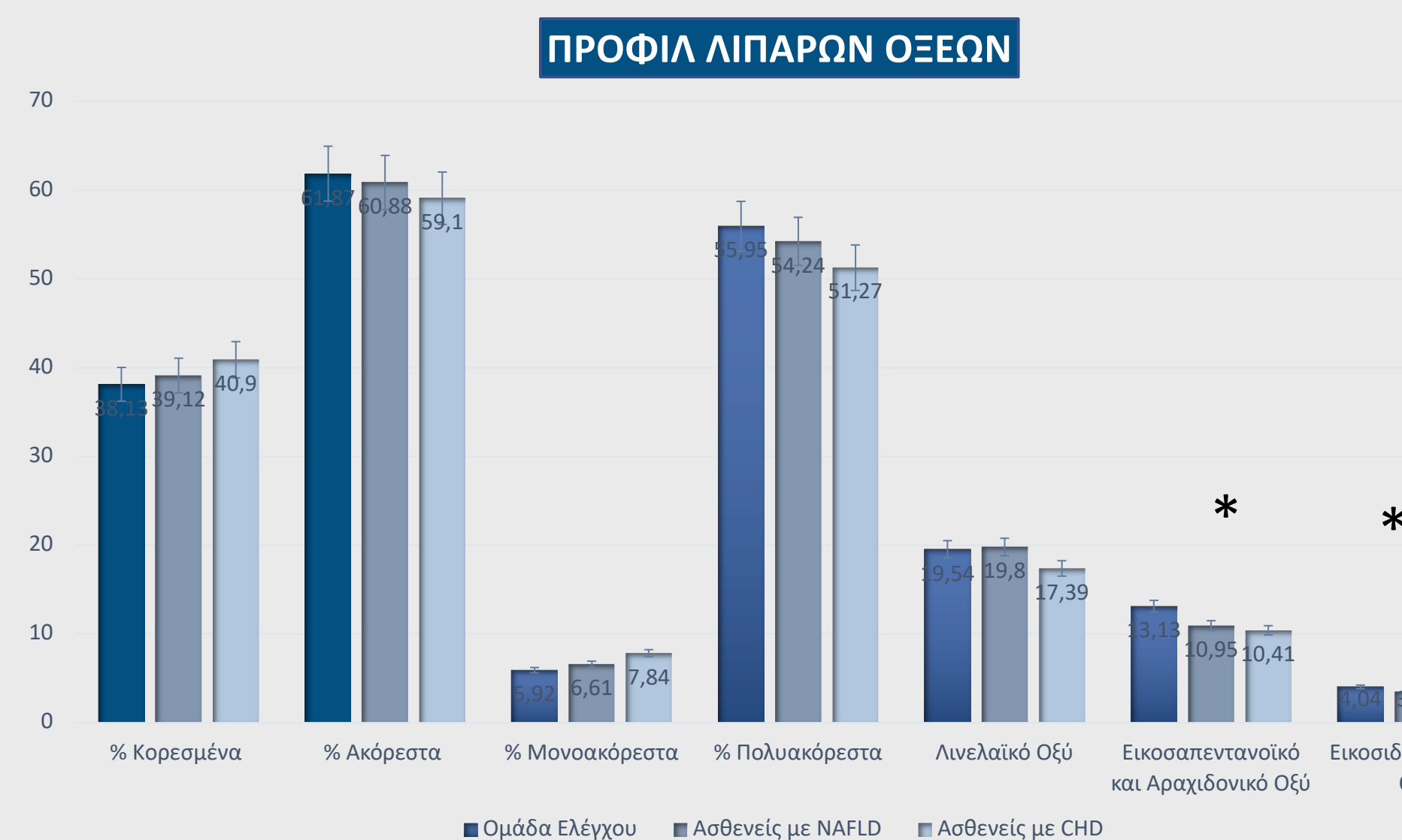
Το μέσο μήκος αλυσίδας των λιπαρών οξέων και η περιεκτικότητα του σωματιδίου σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα όπως αραχιδονικό, εικοσαπεντανοϊκό και εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ είναι μειωμένη στους ασθενείς με NAFLD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ευρήματα όμοια με ευρήματα μελετών στα ηπατοκύτταρα ασθενών με NAFLD.

Λιπαρά Οξέα	Ομάδα Ελέγχου	Ασθενείς με NAFLD
% Κορεσμένα	38,13 ± 4,44	39,12 ± 2,4
% Ακόρεστα	61,87 ± 4,44	60,88 ± 2,4
% Μονοακόρεστα	5,92 ± 3,76	6,64 ± 3,56
% Πολυακόρεστα	55,95 ± 3,79	54,24 ± 3,91
➤ Λινελαϊκό Οξύ	19,54 ± 2,72	19,80 ± 2,78
➤ Εικοσαπεντανοϊκό (EPA) και Αραχιδονικό Οξύ (ARA)	13,13 ± 2,84	10,95 ± 1,98**
➤ Εικοσιδιεξαενοϊκό Οξύ (DHA)	4,04 ± 0,86	3,51 ± 0,81*
Μέσο Μήκος Αλυσίδας Λιπαρών Οξέων	16,67 ± 1,35	15,18 ± 0,52**
Κορεσμένα/Ακόρεστα	0,62 ± 0,12	0,64 ± 0,06
Κορεσμένα/Πολυακόρεστα	0,69 ± 0,11	0,73 ± 0,08

* p<0.05 και ** p<0.01 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

Πίνακας 3 : Προφίλ λιπαρών οξέων των HDL

Συγκριτικά με τους CHD ασθενείς, οι ασθενείς με NAFLD παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αυξημένη περιεκτικότητα σε σφιγγολιπίδια (8.03 vs 6.74, p<0.01), σφιγγομυελίνη (6.62 vs 5.94, p<0.01), κεραμίδια (1.40 vs 0.8, p<0.01) και μειωμένη σε φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (1.35 vs 3.08, p<0.01). Λαμβάνοντας υπόψη τη NAFLD ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και ως μία πιθανή πρόδρομη κατάσταση της CHD αξιοσημείωτη είναι η σταδιακή αύξηση των κορεσμένων και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και η σταδιακή ελάττωση των ακόρεστων και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων στο σωματίδιο της HDL.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ήπαρ αποτελεί το κύριο όργανο σύνθεσης και μεταβολισμού των HDL λιποπρωτεϊνών και πιστεύεται πως συνεισφέρει την πλειοψηφία των φωσφολιπιδίων που ανευρίσκονται στα σωματίδια των HDL. Μείωση της PC, της PI και αύξηση των κεραμιδίων έχει παρατηρηθεί και στα ηπατοκύτταρα των ασθενών με NAFLD και τα ευρήματα της παρούσας μελέτης πιθανά οφείλονται στον κεντρικό ρόλο του ήπατος στη σύνθεση των HDL.

Πιο συγκεκριμένα, η χαμηλή ηπατική συγκέντρωση της PC οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή VLDL σωματιδίων, αδυναμία απομάκρυνσης της περίσσειας των τριγλυκεριδίων από το ήπαρ και σε αύξηση της De novo lipogenesis. Επιπλέον, η PC της HDL αναστέλλει την έκφραση φλεγμονωδών μορίων στο ενδοθήλιο, συνεπώς η μείωση της που παρατηρήθηκε στο σωματίδιο της HDL, πιθανά οδηγεί σε μειωμένη αντιφλεγμονώδη και αντιαθηρογόνο λειτουργία της HDL.

Τα κεραμίδια είναι βιοδραστικά λιπίδια με κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της NAFLD. Η αύξηση της σύνθεσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων, η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες οδηγούν σε αυξημένη σύνθεση των κεραμιδίων από το ήπαρ. Μάλιστα τα ίδια τα κεραμίδια ως σηματοδοτικά μόρια οδηγούν σε μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών, σε αύξηση του οξειδωτικού στρες και στην ενεργοποίηση της κυτταρικής απόπτωσης, καταστάσεις που χαρακτηρίζουν την παθοφυσιολογία και εξέλιξη της νόσου.

Επιπλέον, στους NAFLD ασθενείς παρατηρήθηκε μείωση συγκεκριμένων PUFA, εύρημα που συμφωνεί με lipidomics μελέτες ηπατοκυττάρων NAFLD ασθενών. Αν και η διατροφή επηρεάζει τα συγκεκριμένα λιπαρά οξέα, τα ηπατικά ένζυμα βιοσύνθεσης των παραπάνω λιπαρών οξέων παρουσιάζουν ελαττωμένη δραστηριότητα στη NAFLD. Τέλος, οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των HDL μειώνονται όσο αυξάνεται η περιεκτικότητά τους σε κορεσμένα, ενώ βελτιώνονται όσο αυξάνονται τα πολυακόρεστα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στη λιπιδική σύσταση της HDL λιποπρωτεΐνης των ασθενών με NAFLD σε σχέση με των υγιών, αντανακλούν τις διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της NAFLD και μπορούν να αποτελέσουν μη επεμβατικούς βιοδείκτες διάγνωσης και εξέλιξης της. Ακόμη, οι διαφορές αυτές έχει βρεθεί πως επηρεάζουν τις αντιαθηρογόνες ιδιότητες της HDL λιποπρωτεΐνης και αυτό πιθανά εξηγεί εν μέρει τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου που παρουσιάζουν οι ασθενείς με NAFLD.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. Metabolism. 2016;65(8):1136-50.
- Konush, A.; Lhomme, M.; Chapman, M. J. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. J. Lipid Res. 2013, 54, 2950-2963.
- Kostara, C.; Bairaktari, E.T. Lipid profiling in health and disease. In Methodologies for Metabolomics: Experimental Strategies and Techniques. Lutz, N.; Sweedler, J.; Wevers, R.A., Eds.; Cambridge University Press, 2012; pp 317-332.
- Bligh, E. G.; Dyer, W. J. A rapid method of total lipid extraction and purification. Can. J. Biochem. Physiol. 1959, 37, 911-917.
- Kartsoli S, Kostara CE, Tsimihodimos V, Bairaktari ET, Christodoulou DK. Lipidomics in non-alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2020 Aug 27;12(8):436-450.