

Λιποπρωτεΐνη Lp(a) και αγγειογραφικά δεδομένα στην περιφερική αγγειοπάθεια των κάτω άκρων

Μ. Παπασταματίου, Α. Διονυσίου – Αστερίου, Ι. Κασκαρέλης ,
Δ. Χαρδαλούμπας, Η. Μπαστούνης, Δ. Βελεχέρης.

- Μορφολειτουργικός Τομέας, Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών.
- Α' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Λαϊκό Νοσοκομείο»
- Χειρουργική Κλινική , 7^ο Νοσοκομείο Ι.Κ.Α. Αθηνών.

Η Λιποπρωτεΐνη (a), Lp(a), ανήκει στην ομάδα των λιποπρωτεϊνών του ορού με μόριο πλούσιο σε χοληστερόλη. Η ύπαρξη της στον ανθρώπινο πλάσμα πιστοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Berg το 1963 με τη χρήση ανοσολογικής μεθόδου. Σήμερα θεωρείται ένας από τους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την Ισχαιμική Νόσο του Μυοκαρδίου, την Στεφανιαία Νόσο, όπως και των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων^{3,4}. Έχει βρεθεί ακόμη και υψηλού βαθμού συσχέτιση των επιπέδων της με τον κίνδυνο στενώσεως των μοσχευμάτων στα στεφανιαία αγγεία. Δεν έχει όμως ακόμη διερευνηθεί λεπτομερώς, η σημασία της Lp(a) στο πλάσμα, όσον αφορά την εκδήλωση αρτηριοπάθειας των κάτω άκρων. Σκοπός της εργασίας ήταν να χαρτογραφηθεί το επίπεδο και ο βαθμός στένωσης των αγγείων νοσηλευόμενων ασθενών με οξεία αποφρακτικά αγγειακά επεισόδια των κάτω άκρων και να συσχετισθούν τα αγγειογραφικά ευρήματα που προκύπτουν, με τις αντίστοιχες τιμές της Lp(a) που μετρήθηκαν στο πλάσμα.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας, μελετήθηκαν συνολικά 38 νοσηλευόμενοι ασθενείς με σοβαρά οξεία αγγειακά αποφρακτικά επεισόδια των κάτω άκρων και των δύο φύλων. Οι 33 (28 άντρες και 5 γυναίκες)

υποβλήθηκαν σε παλίνδρομο διαδερμική αγγειογραφία με την τεχνική που περιέγραψε ο Seldinger και οι υπόλοιποι 3 (1 άντρας και 2 γυναίκες) σε ψηφιακή ενδοφλέβια αγγειογραφία. Τυχαία στο δείγμα παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός ανδρών. Η ηλικία κυμαινόταν από 51 μέχρι 85 ετών (μέση ηλικία 67.5). Η ταξινόμηση των πασχόντων κατά ομάδες ηλικιών φαίνεται στον Πίνακα 1. Ήταν διαφόρων επαγγελματιών και διαφόρων τόπων καταγωγής και διαμονής, Η ταξινόμηση των πασχόντων ανάλογα με τον τόπο καταγωγής και διαμονής φαίνεται στον Πίνακα 2.

Έτη	Πάσχοντες
51 – 61	5
61 – 70	7
71 – 80	18
80 +	6
Σύνολο	36

Πίνακας 1. Ταξινόμηση πασχόντων κατά ομάδες ηλικιών

	Καταγωγή πασχόντων	Διαμονή πασχόντων
1. Αγροτική περιοχή	50%	5%
2. Ημιαστική περιοχή	45%	25%
3. Αστική περιοχή	5%	50%

Πίνακας 2. Ταξινόμηση πασχόντων ανάλογα με τον τόπο καταγωγής και διαμονής

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών περιελάμβανε αγγειοδιασταλτικούς και αιμορρολογικούς παράγοντες (μπουφομενδίλη, πεντοξυφιλίνη) αντιδιαβητικά δισκία και ινσουλίνη. Δεν είχαν υποβληθεί στον παρελθόν σε διαδερμική αγγειογραφία, ούτε είχαν χειρουργηθεί με σκοπό αντιμετώπιση αγγειακού προβλήματος. Ως προς την συνήθεια του καπνίσματος, η συμμετοχή των καπνιστών στον αντρικό πληθυσμό ήταν 89,1%, ενώ στον γυναικείο ήταν 14,5%. Το ποσοστό των καρδιοπαθών ασθενών ήταν 63,9% και αντιμετώπιζαν με φαρμακευτική αγωγή (αντισχαιμική, αντιυπερτασική και καρδιακής ανεπάρκειας). Εκτιμήθηκε ακόμα η ύπαρξη ή μη αρτηριακής υπέρτασης (με βάση τα κριτήρια A.C.S.) και διαπιστώθηκε ποσοστό υπερτασικών στο σύνολο των πασχόντων 60%. Σακχαρώδη διαβήτη παρουσίαζαν άντρες σε ποσοστό 79,1% και οι γυναίκες σε ποσοστό 57,1%. Υπήρχε υπεροχή των ασθενών που ρυθμιζόταν το επίπεδο του σακχάρου στον ορό με ινσουλίνη. Στον Πίνακα 3 φαίνεται η ταξινόμηση των πασχόντων σε σχέση με τον διαβήτη.

Προσδιορίστηκαν και συνεκτιμήθηκαν στον ορό των ασθενών με τον ίδιο ακριβώς τρόπο, στο ίδιο εργαστήριο και από την ίδια ομάδα, οι βιοχημικές παράμετροι: 1) λιπιδιακοί παράμετροι: Lp(a) λιποπρωτεΐνη, η ολική χοληστερόλη, τα ολικά τριγλυκερίδια και η HDL-χοληστερόλη. 2) οι απολιποπρωτεΐνες: Apo A1, και Apo B-100, 3) Το σάκχαρο, η Κρεατινίνη και τα ολικά λευκώματα. Η αιμοληψία γινόταν στις 8π.μ. με νηστικούς τους πάσχοντες μετά επίσης από ολονύχτια νηστεία. Η λήψη της αρτηριακής πίεσης, γινόταν το πρωί πριν από την αιμοληψία με υδραργυρικό μανόμετρο.

Η μέθοδος προσδιορισμού της Lp(a) έγινε με την Ραδιοανοσολογική

μέθοδο (IRMA), η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως μέθοδος επιλογής. Χρησιμοποιήθηκαν τυποποιημένα αντιδραστήρια (Kit) “Apolipoprotein (a) RIA 100” της Pharmacia – Diagnostics AB Upsala. Αγιογραφικά η μέθοδος που εφαρμόστηκε ήταν της παλίνδρομης αγγειογραφίας κατά Seldinger τροποποιημένη κατά Sutton¹. Η αορτογραφία απαιτούσε γρήγορες σειριακές λήψεις στα κάτω άκρα (4 λήψεις μέσα σε 5 – 6 sec είναι συνήθως αρκετές). Η χρήση 30 ml 65% Hyraque ή Conran 420 θεωρείται ασφαλής αν ενεθεί σε 1,5-2 δευτ. με ταχύτητα έγχυσης του σκιαγραφικού 8 ml το sec. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε ηλεκτρονικό υπολογιστή PC/AT Intel 86DX/33Mhz. Για την ανάλυση και παρουσίαση των σχεδιαγραμμάτων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Statgraphics της Statistical Graphics Corporation Ver. και το 3.00 Excel Ver. 5.00 της Microsoft(1994).

	Διαβητικοί	Μη διαβητικοί	Συνολο
Ανδρες	23	6	29
Γυναικες	4	3	7
Σύνολο	27	9	36

Πίνακας 3. Ταξινόμηση πασχόντων σε σχέση με τον διαβήτη

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρατηρείται ότι η διακύμανση των τιμών της Lp(a) λιποπρωτεΐνης παρουσιάζει μεγάλη διασπορά με όρια τιμών 0.69-278.3mg/dl. Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται αναλυτικά οι τιμές των ασθενών που μετρήθηκαν σε αντιστοιχία με τις υπόλοιπες βιοχημικές παραμέτρους.

Ο Πίνακας 5 παρουσιάζει την ταξινόμηση του επιπέδου στενώσεως των αγγείων, όπως και τον βαθμό της στενώσεως τους, που προκύπτει μετά από μελέτη των αγγειογραφιών που έγιναν κατ Seldinger (33 περιστατικά), σε σχέση με τα επίπεδα

της Lp(a) λιποπρωτεΐνης στον ορό στα αντίστοιχα δείγματα. Στα 3 περιστατικά που υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβιο ψηφιακή αγγειογραφία, εκτιμήθηκε μόνο το επίπεδο βλάβης χωρίς να συνεκτιμηθεί και ο βαθμός στένωσης των αγγείων.

Το επίπεδο στένωσης των αγγείων αφορά: 1) τον **αορτολαγόνιο άξονα**: Αορτή (Α), Κοινή Λαγόνιο δεξιά-αριστερά ΚΛ (δ), (α), Εξω Λαγόνιο δεξιά-αριστερά ΕΛ (δ),(α). 2)τον **μηροϊγνυακό άξονα**: Κοινή Μηριαία δεξιά-αριστερά ΚΜ(δ),(α), Επιπολής Μηριαία δεξιά-αριστερά ΕΜ(δ),(α), Ιγνυακή δεξιά-αριστερά Ι(δ),(α). 3)τον **κνημοποδικό άξονα** : Πρόσθια Κνημιαία δεξιά-αριστερά ΠΚ (δ),(α), Οπίσθια Κνημιαία ΟΚ (δεν παρατηρήθηκε βλάβη στο δείγμα που μελετήθηκε).

Στην **Εικόνα 1** παρουσιάζονται χαρτογραφημένα τα αποτελέσματα του πίνακα 5. Στον Πίνακα 6 παρουσιάζεται η στατιστική ανάλυση που αφορά την Lp(a) λιποπρωτεΐνη που παρουσιάζει διάμεσο τιμή 30,7 mg/dl. Το 95% διάστημα αξιοπιστίας των μέσων τιμών της Lp(a) του δείγματος βρίσκεται μεταξύ των τιμών 43,932-71,942 mg/dl. Προσδιορίστηκαν και συνεκτιμήθηκαν με τη Lp(a) και οι υπόλοιπες βιοχημικές παράμετροι που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Οι τιμές που μετρήθηκαν ήταν: LDL-χοληστερόλης($\chi=131 \pm 49$ mg/dl) HDL($\chi=31\pm 11$ mg/dl), Apo B λιποπρωτεΐνη ($\chi=115 \pm 44$ mg/dl), Apo A1 λιποπρωτεΐνη ($\chi=87\pm 30$ mg/dl), χοληστερόλη($\chi=1,23\pm 1$ mg/dl), και τα ολικά λευκώματα ($\chi=6,35\pm 0,90$ mg/dl).

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την συσχέτιση των τιμών της Lp(a) λιποπρωτεΐνης και του βαθμού στενώσεως των περιφερικών αγγείων ήταν της Πολλαπλής Παλινδρόμησης (Multiple Regretion). Στη μέθοδο αυτή διερευνάται η σχέση μεταξύ μιας

μεταβλητής (εξαρτημένης και διαφόρων μεταβλητών (ανεξάρτητων), που επιδρούν επί της εξαρτημένης, ή συσχετίζονται με αυτήν σε βαθμό σημαντικά στατιστικό. Ειδικότερα η μέθοδος ανάλυσης ήταν της σταδιακής εφαρμογής (Stewise Regression). Διαπιστώσαμε ότι η εντόπιση των αθηρωματικών βλαβών αφορούσε κυρίως την μηροϊγνυακή περιοχή και μετά την αορτολαγόνιο. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του βαθμού των στενώσεων και των αντίστοιχων τιμών της Lp(a) λιποπρωτεΐνης στον ορό των πασχόντων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η Lp(a) ανέχεται στο μηχανισμό της αθηρογένεσης και στην προαγωγή του σχηματισμού του θρόμβου. Ήδη από την δεκαετία του '70 διαπιστώθηκε η σαφής συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης συγκέντρωσης της Lp(a) στον ορό με τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Σήμερα γνωρίζουμε ότι τα υψηλά επίπεδα της Lp(a) αποτελούν ένα σημαντικό και ανεξάρτητο γενετικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη πρώιμης στεφανιαίας νόσου (HID). Σε τέτοιο βαθμό μάλιστα ώστε προτείνεται ο προσδιορισμός των επιπέδων Lp(a) να περιλαμβάνεται σε κάθε πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου για τον κίνδυνο ανάπτυξης HID. Άλλες μελέτες επίσης, έχουν αποδείξει την άμεση σχέση που υπάρχει μεταξύ των υψηλών επιπέδων της Lp(a) και της περιφερικής αποφρακτικής αγγειοπάθειας των κάτω άκρων οι μελέτες που έχουν παρουσιαστεί μέχρι σήμερα είναι ελάχιστες. Τα δεδομένα που συνηγορούν υπέρ της «διάχυτης φύσης» της αθηροσκληρυντικής νόσου υπάρχουν, ωστόσο έχουν διαπιστωθεί σημαντικές διαφορές μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και των μηχανισμών δράσης τους στις στεφανιαίες, εγκεφαλικές και

περιφερικές εντοπίσεις. Σε μελέτες του Nogues, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τα επίπεδα της Lp(a) στον ορό σε 86 εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με περιφερική αποφρακτική αγγειοπάθεια των κάτω άκρων σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Άλλη εργασία που παρουσιάστηκε από τον Norrgard αναφέρει επίσης ότι σε 66 εξωνοσοκομειακούς ασθενείς δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ νοσούντων – μαρτύρων.

Πίνακας 6. Lp(a) Λιποπρωτεΐνη

Μέγεθος δείγματος	36
Μέση τιμή	57,93
Μεταβλητότητα	4090,42
Τοπική Απόκλιση	63,95
Πιθανό Σφάλμα	10,65
Ελάχιστη Τιμή	0,69
Μέγιστη Τιμή	278,27
Εύρος Κατανομής	277,58

	Σάκχαρο 65-110 mg/dl	Τριγλυκ/δια 35-160 mg/dl	Χοληστ/λη 140-250 mg/dl	Κρεατ/νη 0,6-1,5 mg/dl	HDL 35-85 mg/dl	LDL 100- 190 mg/dl	Apo- A1 115- 220 mg/dl	Apo- B 60- 160 mg/dl	Ολ. Λευκ/τα 6,0-8,3 g/dl	Λευκοματίνες 3,5-5,3 g/dl	Σφαιρίνες 2,5-3,5 g/dl	Lp(a) Mg/dl
1	93	36	160	1,1	26	126,8	91,4	109	6,2	3,1	3,1	41,9
2	175	147	131	0,7	24	77,6	60	95	6,1	3,4	2,7	79
3	254	196	182	1	15	127,8	50	130	6,2	3	3,2	30,54
4	175,5	49	111	1,5	20	82	66	76	6,6	2,9	3,7	7,93
5	170,5	25	101	1,1	22	74	69	78	6,4	2,8	3,6	7,12
6	76,1	245	244	1,8	29	167	100	168	8,3	4,5	3,8	3,41
7	278,8	127	111	0,6	26	59,6	57	86	8,2	3,2	3	29,6
8	158	115	233	1	63	147	120	137	7,6	4	3,7	133,8
9	60	111	240	1	48	169,8	116	131	7,6	4,2	3,4	140,9
10	110,8	178	149	0,8	18	95,4	64	134	6,6	3,4	3,2	8,36
11	113,6	200	168	0,8	20	108	65	135	6,7	3,7	3	15,8
12	142	85	116	1,2	22	77	76	90	6,9	3,2	3,7	9,62
13	160,8	222	180	0,9	29	108	115	179	6,2	3,6	2,6	172,3
14	152	217	199	0,9	32	106,6	105	170	6,2	3,9	2,3	114,9
15	91,3	98	174	0,8	24	123,6	74,4	105	7,2	4,3	2,9	26,26
16	120	157	148	1,5	30	130	64	92	5,9	3,3	2,6	61,71
17	128,3	143	224	0,8	37	87	91	114	6,2	3,8	2,4	26,96
18	79,4	70	120	8,6	33	73	61,7	58,5	6,9	4,1	2,8	40,3
19	140,9	118	153	1,6	23	158	83,7	97,6	5,1	3	2,2	97,73
20	153,6	138	183	1,8	28	127	94,7	121	5,5	3,2	2,4	109,5
21	102,1	348	337	0,7	52	215	167	218	7,3	3,2	3	8,56
22	270,7	760	373	0,7	32	189	103	251	7,7	4,3	3,3	66,25
23	93	158	186	1,2	30	124	86	131	7,2	4,2	3,3	278,3
24	103,7	130	218	0,7	35	157	84,5	119	7,6	4,5	3,1	27,54
25	132,5	89	174	0,6	25	131	67,4	90	5,5	2,9	2,6	176,7
26	168,7	35	152	0,8	40	111	80,3	64,8	5,5	3,1	2,5	18,45
27	155,1	59	192	1,2	35	145	87,6	96,3	5,9	3,2	2,7	3,89
28	157,5	58	186	1,3	35	139	81,7	99,3	6	3,3	2,7	4,18
29	73,3	49	209	1,5	38	161	103	97,6	6	3,2	2,9	9,51
30	65	87	325	0,7	48	259	192	162	6,9	3,6	3,3	114,5
31	160	79	251	0,9	35	200	88,5	123	5,2	3	2,2	0,7
32	79,5	163	318	1,3	42	244	112,5	147	6	3,2	2,7	5,39
33	65,9	111	192	1	44	146	101	68,2	6,2	3,5	2,6	0,69
34	154	61	90	0,8	12	65,8	35	55	3,5	1,8	1,7	8,56
35	79,4	70	120	0,8	33	73	61,7	58,5	6	3,5	2,5	18,1
36	130	72	168	0,7	23	120	62,4	80	5,5	2,9	2,6	36,24

Πίνακας 4

Πίνακας 5. Επίπεδο και βαθμός των αγγείων σε αντιστοιχία με τις τιμές της Lp(a) στον ορό σε mg/dl

	A	ΚΛ(δ)	ΚΛ(α)	ΕΛ(δ)	ΕΛ(α)	ΚΜ(δ)	ΚΜ(α)	ΕΜ(δ)	ΕΜ(α)	Ι(δ)	Ι(α)	ΠΚ(δ)	ΠΚ(α)	Lp(a)
1							90	100						41,9
2										80	50			79
3			100			60					40		20	8,56
4														30,54
5												80		7,93
6							100	100					100	7,12
7			80			100			100				100	3,41
8						85	100							29,6
9									95	99				133,8
10	60	100						100	95	10		100	100	140,9
11						80	70							8,36
12					100	100		100	100					15,8
13		85	75											9,62
14		80					80	100						172,3
15								80		60				114,9
16					65			100	50		100			26,26
17							40	60	80		60			61,71
18									100					26,96
19									80					40,3
20								70			40			97,73
21			60	80	75									109,5
22									80			100		8,56
23	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ											66,25
24	ΕΕΑ													278,3
25						100								27,54
26							ΔΑ	80	ΔΑ					176,6
27	ΔΑ													18,45
28				100										3,89
29					95					10				9,51
30			80							0	100			114,5
31				85				90						0,7
32	ΕΑ													5,39
33		ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ		ΔΑ		ΔΑ						0,69

ΔΑ=Διάχυτες αλλοιώσεις, ΕΑ=Εξέλκωση αορτής, ΕΕΑ=Εξέλκωση και ελίκωση αορτής

Στη μελέτη μας σχετικά με τα επίπεδα της Lp(a) που μετρήθηκαν στον ορό των πασχόντων που ήταν νοσηλευόμενοι ασθενείς παρατηρήθηκε διάμεσος τιμή υψηλότερη (30,07 mg/dl) από ότι στους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς που παρουσιάζουν αντιστοιχία οι μελέτες του Nogues και Norrgard. Δεν είχε επιχειρηθεί στις μελέτες αυτές όμως, που είναι αντιπροσωπευτικές, συσχέτιση των τιμών της Lp(a) με

αγγειογραφία.. Όσον αφορά την συσχέτιση των μετρήσεων των άλλων βιοχημικών παραμέτρων δεν παρουσιάζονται διαφορές με αποτέλεσμα άλλων συγγραφέων. εκτός της τιμής της χοληστερόλης που στο δείγμα μας παρατηρήθηκε ελαττωμένη. Αναφέρεται σχετικά ότι τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης μπορούν να εκτιμηθούν τις πρώτες 24-48 ώρες του εμφράγματος, αλλά μετά δύο ημέρες από την προσβολή

διαπιστώνεται σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης. Επίσης τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης συνεχίζουν να μειώνονται βαθμιαία κατά μέσον όρο και μετά επανέρχονται στα προ της προσβολής επίπεδα. Με βάση τα ανωτέρω, πιθανόν να υπάρχει συσχέτιση και αιτιολογία των αποτελεσμάτων μας που αφορούν τις χαμηλές τιμές χοληστερόλης που παρατηρήθηκαν. Πιστεύουμε ότι χρειάζονται επιπλέον μελέτες για την τεκμηρίωση της τιμής της συγκέντρωσης της Lp(a) στον ορό, η οποία θα μπορούσε να θεωρηθεί ουδός για τον κίνδυνο ανάπτυξης της περιφερικής αγγειοπάθειας των κάτω άκρων και να εκτιμηθεί τυχόν αθροιστική συσχέτιση της με τις λοιπές λιπιδικές παραμέτρους που αποτελούν παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης νόσου.

range: 30,7 mg/dl). In the PVD pts, where the diagnosis was verified in case by angiography (Seldinger's Method) and it was found the femoral-popliteal lesions more frequently than aorta-iliac once. Mean total cholesterol, LDL, HDL-cholesterol and Apo-A1, concentrations were lower in severe PVD pts than in controls.

SUMMARY

According to recent reports serum concentration of Lp(a) may be just as important as those as LDL and HDL in determining risk for Coronary Heart Disease and cerebral strokes. As far as Peripheral Vascular Disease (PVD) is concerned the data are limited and contra-dictory. Much is discussed on the relation between the various risk factors and the dominant or exclusive sites of development of the atherogenic process and further more, different risk factors are attributed to PVD, from those related to Ischaemic Heart Disease and Ischaemic cerebral Disease.

In this study, the serum concentration of Lp(a) lipoprotein was determined in 36 patient with severe PVD requiring surgical treatment. Serum concentrations of Lp(a) lipoprotein was higher in a total of PVD pts than in controls (median

