

## Το σύστημα αντιμεταφοράς Na-Li (SLC) σε φυσιολογικά και σε υπερτασικά άτομα Ο ρόλος της δυσλιπιδαιμίας

**Χ.Γ. Σαββόπουλος<sup>1</sup>**  
**Μ.Σ. Μπαλτατζή<sup>1</sup>**  
**Α.Ι.Χατζητόλιος<sup>1</sup>**  
**Α.Γ. Ζιάκας<sup>2</sup>**  
**Μ.Λ.Σιών<sup>1</sup>**  
**Γ.Δ. Καϊάφα<sup>1</sup>**  
**Δ. Καλαμπαλικά<sup>1</sup>**  
**Μ. Κοσμίδου<sup>1</sup>**  
**Γ. Ζιούτας<sup>3</sup>**  
**Ν. Ραΐκος<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup> Α' Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>3</sup> Έδρα Στατιστικής, Τμήμα Τοπογράφων, Πολυτεχνική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>4</sup> Εργαστήριο Ιατροδικαστικής & Τοξικολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Οι Δυσλιπιδαιμίες (Δ) προκαλούν μεταβολές στα λιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών με πιθανό αποτέλεσμα διαταραχές των διαμεμβρανικών λειτουργιών, ειδικότερα της αντλίας αντιμεταφοράς Na-Li -Sodium-Lithium countertransport (SLC). Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σχετικά με την επίδραση της Δ στη SLC σε άτομα με ιδιοπαθή Αρτηριακή Υπέρταση (ΙΑΥ). Σκοπός της μελέτης μας είναι ο ρόλος της Δ σύμφωνα με τα κριτήρια της European Atherosclerosis Society (EAS) στην SLC και η σημασία της συνύπαρξης ΙΑΥ. **Υλικό και μέθοδος:** 128 άτομα (74 άνδρες:Α και 54 γυναίκες:Γ) διαιρέθηκαν σε 4 υποομάδες: Α. 33 δυσλιπιδαιμικοί (Δ+) υπερτασικοί (ΙΑΥ+) (19 Α και 14 Γ), 46,9+ 13,8 ετών. Β.36Δ+ νορμοτασικοί (ΙΑΥ) (23 Α και 13Γ), 45,8+ 11,6 ετών.Γ.31 Νορμολιπιδαιμικοί (Δ-) ΙΑΥ+ (19 Α και 12Γ), 45,8+ 15,3 ετών.Δ (μάρτυρες).28 Δ-και ΙΑΥ- (13 Α και 15Γ), 44,7+ 11,2 ετών. Ο προσδιορισμός των λιπιδίων έγινε με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο σε αυτόματο αναλυτή Hitachi 912 της Roche.Η μέτρηση της SLC έγινε με τη μέθοδο της Mitzzy Capessa και συν, για την εκτίμησή της χρησιμοποιήθηκε γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης (regression analysis), ενώ η στατιστική επεξεργασία έγινε με t-student κατανομή. **Αποτελέσματα:** 1) Στις μέσες τιμές της SLC υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 3 ομάδων των ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0,001$ ), χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά στις μέσες τιμές της SLC ( $p > 0,10$ ) όταν συγκρίνονται μεταξύ τους οι 3 ομάδες των ασθενών. 2) Στους άνδρες παραμένει η στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0,001$ ) στις μέσες τιμές της SLC μεταξύ των 3 ομάδων ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ και όταν συγκρίνονται μεταξύ τους οι 3 ομάδες των ασθενών ως προς τις μέσες τιμές της SLC παρατηρείται-ασθενέστερη- στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Δ+/ΙΑΥ+ και των Δ+/ ΙΑΥ- που εμφανίζουν υψηλότερη δραστηριότητα ( $p < 0,01$ ) και μεταξύ των Δ+/ΙΑΥ- που επίσης εμφανίζουν υψηλότερη δραστηριότητα σε σύγκριση με τους Δ-/ ΙΑΥ+ ( $p < 0,05$ ), ενώ δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p > 0,10$ ) όταν συγκρίνονται οι μέσες τιμές των Δ+/ΙΑΥ+ με των Δ-/ΙΑΥ+. Στις Α αντίθετα δεν παρατηρείται καμία στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων τιμών της SLC μεταξύ των διαφόρων ομάδων. 3) Σύγκριση των μέσων τιμών της SLC ανάμεσα στα δύο φύλα σε κάθε μία από τις 4 ομάδες της μελέτης αποκαλύπτει ύπαρξη στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο υπέρ των Α ( $p < 0,01$ ) στην ομάδα των Δ+/ΙΑΥ-. **Συμπεράσματα:** 1) Η επίδραση της Δ και της ΙΑΥ αυξάνει τη SLC ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη της άλλης νόσου, πιθανώς διότι ασκείται σε διαφορετικό επίπεδο. 2) Η ποιοτική διαταραχή της δυσλιπιδαιμίας, υπό την έννοια της συνδυασμένης διαταραχής (μεταβολών) περισσότερων λιπιδαιμικών παραμέτρων, φαίνεται ότι επηρεάζει τη δραστηριότητα της αντλίας,

ανεξάρτητα από την όποια επίδραση δυνατόν να επιφέρει η ποσοτική μόνο διαταραχή μιας λιπιδαιμικής παραμέτρου.3) Η σχετικά αυξημένη SLC των μαρτύρων Γ έναντι των αντίστοιχων Α (χωρίς να αναπτύσσεται ΙΑΥ ή Δ) δυνατόν εμμέσως να σημαίνει τη μεγαλύτερη συμμετοχή της SLC στην παθογένεια της ΙΑΥ ή και της Δυσλιπιδαιμίας ειδικά στους Α .

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από 20ετίας περίπου, οι διαταραχές των φυσιολογικών ιδιοτήτων της μεμβράνης των κυττάρων και των συστημάτων μεταφοράς ιόντων, έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της ιδιοπαθούς ΑΥ<sup>1,2</sup>. Συγκεκριμένα, οι ενδείξεις συνηγορούν ότι η αύξηση της ΑΠ επέρχεται εξαιτίας αύξησης της δραστηριότητας της αντλίας αντιμεταφοράς Na-Li της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων (SLC)<sup>3,4,14</sup>. Η έρευνα έδειξε ότι η δραστηριότητα των αντλιών ιόντων επηρεάζεται από μία μεγάλη ποικιλία γενετικών και επίκτητων παραγόντων, με αποτέλεσμα η έρευνα να στραφεί στη μελέτη των παραγόντων αυτών. Η αντλία που είναι περισσότερο πρόσφορη για τη μελέτη αυτή, είναι η SLC<sup>15,16</sup>.

Υπάρχουν ενδείξεις, ότι η SLC, αντανακλά το σύστημα μεταφοράς ιόντων νατρίου-υδρογόνου (Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> antiporter), που βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα και ρυθμίζει λειτουργίες όπως η κυτταρική ανάπτυξη και το pH του κυττάρου. Οι διεργασίες αυτές γίνονται με την ανταλλαγή του εξωκυττάρου Na<sup>+</sup> με το ενδοκυττάριο H<sup>+</sup> στο εγγύς σωληνάριο του νεφρώνα<sup>12</sup>. Η αυξημένη ανταλλαγή Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της υπέρτασης, με αύξηση του τόνου των αγγείων και της κυτταρικής ανάπτυξης και πιθανόν και της επαναρρόφησης του Na<sup>+</sup> στα κύτταρα τους εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου<sup>3,17-21</sup>.

Μεταξύ των παραγόντων που επηρεάζουν τη δραστηριότητα της SLC, σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι διαδραματίζει η συγκέντρωση των λιπιδίων στον ορό<sup>22-24</sup>. Από μελέτες προκύπτει, ότι η συγκέντρωση των λιπιδίων επιδρά στην υφή και στις λειτουργίες της μεμβράνης των κυττάρων<sup>22,24,25</sup>. Τα αποτελέσματα των λίγων μελετών που αναφέρονται στη διαφοροποίηση της SLC στους δυσλιπιδαιμικούς αρρώστους δεν είναι σαφή και στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντιφατικές ενδείξεις<sup>18,26-28</sup>. Τα παραπάνω αποτέλεσαν αφορμή για την πραγματοποίηση της μελέτης μας, η οποία είχε ως σκοπό τη διερεύνηση του ρόλου της δυσλιπιδαιμίας στη SLC σε φυσιολογικά και υπέρτατικά άτομα, αφενός γιατί στην Ελληνική βιβλιογραφία πολύ λί-

γα δεδομένα υπάρχουν για τη μελέτη της δραστηριότητας της SLC σε άτομα με ιδιοπαθή ΑΥ και αφετέρου γιατί δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σχετικές με την επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στο σύστημα αντιμεταφοράς, τόσο σε φυσιολογικά, όσο και σε άτομα με ΙΑΥ.

## ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ

### Ασθενείς και μάρτυρες

Για την πραγματοποίηση της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν 128 ασθενείς Κανκάσιας φυλής, ηλικίας > 20 ετών. Όλοι οι υπέρτατικοί ασθενείς έπασχαν από ιδιοπαθή υπέρταση, που διαγνώστηκε μετά από ενδελεχή κλινικοεργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο για τον αποκλεισμό δευτεροπαθούς υπέρτασης. Οι προς μελέτη ασθενείς και μάρτυρες δεν λάμβαναν κάποιο φάρμακο, που θα ήταν δυνατόν να επηρεάσει τις παραμέτρους της μελέτης. Όσοι λάμβαναν θεραπεία, αυτή διακόπτετο, ένα μήνα πριν την ένταξή τους στη μελέτη. Όλοι βρίσκονταν σε ελεύθερη διαίτα, χωρίς περιορισμό στην πρόσληψη νατρίου.

Ως προς τη δυσλιπιδαιμία, συμπεριλάβαμε άτομα με αυξημένες τιμές μόνο χοληστερόλης, μόνο τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και ποιοτικές διαταραχές των λιπιδίων (φυσιολογική χοληστερόλη ή και τριγλυκερίδια, ιδιαίτερα όμως χαμηλές τιμές HDL-χοληστερόλης). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με νεφρική ανεπάρκεια, με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, με σακχαρώδη διαβήτη και από τους υπέρτατικούς αρρώστους, όσοι είχαν 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού αλλοιώσεις στον αμφιβληστροειδή.

Τα 128 αυτά άτομα (74 άνδρες και 54 γυναίκες) διαιρέθηκαν σε 4 υποομάδες:

**A.** 33 δυσλιπιδαιμικοί υπέρτατικοί (19 άνδρες -14 γυναίκες), 46,9±13,8 ετών

**B.** 36 δυσλιπιδαιμικοί νορμοτασικοί (23 άνδρες -13 γυναίκες), 45,8±11,6 ετών

**Γ.** 31 νορμολιπιδαιμικοί υπέρτατικοί (19 άνδρες - 12 γυναίκες), 45,8±15,3 ετών

**Δ.** (μάρτυρες).28 νορμολιπιδαιμικοί νορμοτασικοί (13 άνδρες-15 γυναίκες), 44,7±11,2 ετών.

Η κατανομή των ηλικιών ασθενών και μαρτύρων δεν παρουσίαζε διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης, τόσο στο σύνολο όσο και ανά φύλο.

Ο προσδιορισμός των λιπιδίων έγινε με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο σε αυτόματο αναλυτή Hitachi 912 της Roche.

### Προσδιορισμός της δραστηριότητας της αντλίας Na<sup>+</sup>-Li<sup>+</sup> στα ερυθρά αιμοσφαίρια

Η μέτρηση της δραστηριότητας της αντλίας Na-Li (SLC) στα ερυθρά αιμοσφαίρια έγινε σύμφωνα με τη μέθοδο της Mitzy Canessa και συνεργατών<sup>25</sup>. Συγκεκριμένα, ερυθρά εμπλουτισμένα με λίθιο, εισάγονται ταυτόχρονα σε δύο διαλύματα ελεύθερα λιθίου, από τα οποία το ένα περιέχει νάτριο (Na) και το άλλο μαγνήσιο (Mg). Σε κάθε διάλυμα χωριστά προσδιορίζεται η εκροή λιθίου (σε mmoles Li/L ερυθρών/ h) από τα ερυθρά και η διαφορά εκροής στα δύο διαλύματα καθορίζεται ως μέγιστος ρυθμός της αντλίας Na<sup>+</sup>-Li<sup>+</sup>.

Η μέθοδος περιλαμβάνει 3 στάδια: 1<sup>ο</sup> Διαχωρισμός των ερυθρών, 2<sup>ο</sup> Εμπλουτισμός με λίθιο, 3<sup>ο</sup> Προσδιορισμός της εκροής του Li.

### Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκαν: 1) Ένα γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης (regression analysis) για την εκτίμηση της δραστηριότητας της αντλίας Na<sup>+</sup>-Li<sup>+</sup> 2) Η σύγκριση της δραστηριότητας της αντλίας Na<sup>+</sup>-Li<sup>+</sup>, των λιπιδαιμικών παραμέτρων (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL) και των τιμών της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των τεσσάρων ομάδων, έγινε με στατιστικό έλεγχο, χρησιμοποιώντας την t-Student κατανομή, επειδή ο αριθμός παρατηρήσεων είναι σχετικά μικρός (n < 30 ή n ~ 30). Οι διαφορές θεωρούνται στατιστικά σημαντικές όταν ξεπερνούν το όριο της σημαντικότητας με p < 0,05.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο πίνακας 1 δείχνει τις μέσες τιμές και τις τυπικές αποκλίσεις των συγκεντρώσεων των λιπιδίων καθώς και των τιμών της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ), της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) και της δραστηριότητας της SLC ανά ομάδα, στις τέσσερις ομάδες των ατόμων που εξετάστησαν

Όπως φαίνεται στον πίνακα 2, τόσο στο σύνολο των ατόμων στις τέσσερις ομάδες της μελέτης, όσο και ξεχωριστά ανά φύλο σ' αυτές, διαπιστώθηκε για την ολική χοληστερόλη ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς (p < 0,001) σε όλες τις συγκρίσεις ομάδων πλην της σύγκρισης των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών με τους αμιγώς δυσλιπιδαιμικούς (p > 0,05) και των αμιγώς υπερτασικών με την ομάδα ελέγχου (p > 0,10), κάτι αναμενόμενο σύμφωνα με την κατάταξη των ατόμων στις τέσσερις ομάδες της μελέτης. Απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς παρατηρήθηκε και στην σύγκριση των μέσων τιμών συγκέντρωσης της ολικής χοληστερόλης ανάμεσα στα δύο φύλα σε κάθε ομάδα ξεχωριστά (p > 0,05 και p > 0,10), (Πίν. 3). Ανάλογα ευρήματα, παρατηρήθηκαν κατά τη σύγκριση των μέσων τιμών των τριγλυκεριδίων στο σύνολο και στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες υπάρχει απουσία ύπαρξης στατιστικά σημαντικής διαφοράς (p > 0,10) σε όλες τις συγκρίσεις των ομάδων πλην αυτής των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών με την ομάδα ελέγχου (p < 0,05) και αυτής των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών, με την ομάδα των αμιγώς υπερτασικών, με ασθενέστερη όμως στατιστικά σημαντική διαφορά (p < 0,10), (Πίν. 2). Επίσης στην σύγκριση των μέσων τιμών της συγκέντρωσης των

**Πίνακας 1.** Λιπίδια ορού, ΑΠ και δραστηριότητα αντιμεταφοράς Na<sup>+</sup>-Li<sup>+</sup> στις 4 ομάδες ατόμων

	Δυσλιπιδαιμικοί/ Υπερτασικοί ασθενείς (n=33)	Δυσλιπιδαιμικοί/ Νορμοτασικοί ασθενείς (n=36)	Νορμολιπιδαιμικοί Υπερτασικοί ασθενείς (n=31)	Νορμολιπιδαιμικοί Νορμοτασικοί μάρτυρες (n=28)
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	251,45+36,51	269,12+45,19	191,13+23,46	186,14+26,68
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	182,73+73,21	190,19+121,71	111,11+39,55	92,93+40,58
HDL – χοληστερόλη (mg/dl)	45,36+13,77	48,14+8,72	52,45+11,41	51,25+11,67
LDL – χοληστερόλη (mg/dl)	161,71+39,10	176,11+46,53	113,31+ 19,67	112,81+28,11
ΣΑΠ (mmHg)	160,4 + 3,4	122,2 + 4,2	155,2 + 6,1	127,3 + 6,1
ΔΑΠ (mmHg)	98,4+12,6	74+15	101,1+12,9	72,4+12,4
SLC(mmol/lit ερυθρών /h)	0,250+0,184	0,299+0,162	0,247+0,152	0,106+0,104

**Πίνακας 2.** Σύγκριση με t-Student test μεταξύ των τιμών ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και HDL-χοληστερόλης του ορού απόμων των τεσσάρων ομάδων

Ομάδες ατόμων	Συγκρίσεις τιμών χοληστερόλης στο σύνολο ασθενών	Συγκρίσεις τιμών χοληστερόλης στους άνδρες	Συγκρίσεις τιμών χοληστερόλης στις γυναίκες
1 και 2	251,45 με 269,97 mg/dl 0,05<p=0,06<0,10	242,05 με 262,26 mg/dl p=0,17	264,21 με 283,62 mg/dl 0,05<p=0,08<0,10
1 και 3	251,45 με 191,13 mg/dl p<0,001	242,05 με 187,53 mg/dl p<0,001	264,21 με 196,83 mg/dl p<0,001
1 και 4	251,45 με 186,14 mg/dl p<0,001	242,05 με 193,62 mg/dl p<0,001	264,21 με 179,67 mg/dl p<0,001
2 και 3	269,97 με 191,13 mg/dl p<0,001	262,26 με 187,53 mg/dl p<0,001	283,62 με 196,83 mg/dl p<0,001
2 και 4	269,97 με 186,14 mg/dl p<0,001	262,26 με 193,62 mg/dl p<0,001	283,62 με 179,67 mg/dl p<0,001
3 και 4	191,13 με 186,14 mg/dl p = 0,45	187,53 με 193,62 mg/dl p = 0,5	196,83 με 179,67 mg/dl 0,05<p=0,06<0,10
Ομάδες ατόμων	Συγκρίσεις τιμών χοληστερόλης στο σύνολο ασθενών	Συγκρίσεις τιμών χοληστερόλης στους άνδρες	Συγκρίσεις τιμών χοληστερόλης στις γυναίκες
1 και 2	182,73 με 190,19 mg/dl p = 0,76	204,84 με 208,57 mg/dl p = 0,88	152,71 με 157,69 mg/dl p = 0,92
1 και 3	182,73 με 111,1 mg/dl 0,05<p=0,054<0,10	204,84 με 113,42 mg/dl p<0,001	152,71 με 107,42 mg/dl 0,05<p=0,09<0,10
1 και 4	182,73 με 92,93 mg/dl p<0,001	204,84 με 106,77 mg/dl p<0,001	152,71 με 80,93 mg/dl p <0,05
2 και 3	190,19 με 111,1 mg/dl p<0,001	208,57 με 113,42 mg/dl p<0,001	157,69 με 107,42 mg/dl p = 0,28
2 και 4	190,19 με 92,93 mg/dl p<0,001	208,57 με 106,77 mg/dl p<0,001	157,69 με 80,93 mg/dl p = 0,11
3 και 4	111,1 με 92,93 mg/dl 0,05<p= 0,88<0,10	113,42 με 106,77 mg/dl p = 0,58	107,42 με 80,93 mg/dl p = 0, 14
Ομάδες ατόμων	Συγκρίσεις τιμών χοληστερόλης στο σύνολο ασθενών	Συγκρίσεις τιμών χοληστερόλης στους άνδρες	Συγκρίσεις τιμών χοληστερόλης στις γυναίκες
1 και 2	45,36 με 48,14 mg/dl p = 0,44	39,79 με 41,17 mg/dl p = 0,6	52,93 με 60,46 mg/dl p = 0,27
1 και 3	45,36 με 52,45 mg/dl p <0,05	39,79 με 47,05 mg/dl p <0,01	52,93 με 61 mg/dl p = 0,15
1 και 4	45,36 με 51,25 mg/dl 0,05<p=0,08<0,10	39,79 με 45,23 mg/dl p = 0,11	52,93 με 56,47 mg/dl p = 0,5
2 και 3	48,14 με 52,45 mg/dl p = 0,2	41,17 με 47,05 mg/dl 0,02<p=0,026<0,05	60,46 με 61 mg/dl p = 0,93
2 και 4	48,14 με 51,25 mg/dl p = 0,37	41,17 με 45,23 mg/dl p = 0,22	60,46 με 56,47 mg/dl p = 0,49
3 και 4	52,45 με 51,25 mg/dl p = 0,69	47,05 με 45,23 mg/dl p = 0,58	61 με 56,47 mg/dl p = 0,3

τριγλυκεριδίων ανά φύλο σε κάθε μία από τις τέσσερις ομάδες παρατηρήθηκε απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς στην ομάδα των αμιγώς υπερτασικών και σ' αυτή των αμιγώς δυσλιπιδαιμικών ( $p > 0,10$ ) και ύπαρξη ασθενούς στατιστικά σημαντικής διαφοράς στις άλλες δύο ομάδες, δηλαδή των δυσλιπιδαιμικών /υπερτασικών και της ομάδος ελέγχου ( $0,10 > p > 0,05$ ), (Πίν. 3).

Τέλος κατά τη σύγκριση των μέσων τιμών των

συγκεντρώσεων της HDL παρατηρήθηκε απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς σε όλες τις συγκρίσεις ( $p > 0,10$ ) εκτός απ' αυτές της ομάδας των δυσλιπιδαιμικών/ υπερτασικών και των αμιγώς υπερτασικών ( $p < 0,05$ ) καθώς και της ομάδας των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0,10$ ).

Κατά τη στατιστική ανάλυση με βάση το φύλο υπήρξε κάποια διαφοροποίηση. Στους άνδρες πα-

**Πίνακας 3.** Σύγκριση με t-Student test μεταξύ των μέσων τιμών ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και HDL-χοληστερόλης ανάμεσα στα δύο φύλα ανά ομάδα

Ομάδες ατόμων	Συγκρίσεις τιμών χοληστερόλης (mg/dl) στην ίδια ομάδα ανάμεσα στα 2 φύλα		Συγκρίσεις τιμών τριγλυκεριδίων (mg/dl) στην ίδια ομάδα ανάμεσα στα 2 φύλα		Συγκρίσεις τιμών HDL- χοληστερόλης (mg/dl) στην ίδια ομάδα ανάμεσα στα 2 φύλα	
	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες
1	242,05 ± 44,74	264,21±14,13	204,84 ± 56,14	152,71± 84,1	39,79 ± 8,2	52,93 ±16,4
	0,05< p=0,054<0,10		0,05< p=0,057 <0,10		0,01<p=0,13 <0,02	
2	262,26 ± 49,15	283,62±34,82	208,57 ± 96,26	157,69± 56,3	41,17±8,72	60,46±17,9
	p = 0,14		p = 0,3		p<0,01	
3	187,53 ±26,81	196,83 ±16,36	113,42±38,39	107,42±42,77	47,05± 7,77	61±11,22
	p = 0,24		p = 0,7		p<0,01	
4	193,62 ± 23,3	179,67 ± 29,1	106,77±28,29	80,93±46,46	45,23 ± 9,66	56,47±16,41
	p = 0,17		0,05< p=0,08 <0,10		p<0,01	

**Πίνακας 4.** Σύγκριση με t- Student test μεταξύ των μέσων τιμών της δραστηριότητας της αντλίας Na<sup>+</sup>-Li<sup>+</sup> των ερυθροκυττάρων των ατόμων των τεσσάρων ομάδων

Ομάδες	Συγκρίσεις τιμών της δραστηριότητας της αντλίας Na <sup>+</sup> -Li <sup>+</sup> στο σύνολο ασθενών	Συγκρίσεις τιμών της δραστηριότητας της αντλίας Na <sup>+</sup> -Li <sup>+</sup> στους άνδρες	Συγκρίσεις τιμών της δραστηριότητας της αντλίας Na <sup>+</sup> -Li <sup>+</sup> στις γυναίκες
1 και 2	0,251 με 0,299 mmol/Lt/h p<0,25	0,224 με 0,353 mmol/Lt/h p<0,01	0,287 με 0,203 mmol/Lt/h p = 0,29
1 και 3	0,251 με 0,247 mmol/Lt/h p = 0,94	0,224 με 0,245 mmol/Lt/h p = 0,58	0,287 με 0,250 mmol/Lt/h p = 0,68
1 και 4	0,251 με 0,106 mmol/Lt/h p<0,001	0,224 με 0,078 mmol/Lt/h p<0,001	0,287 με 0,131 mmol/Lt/h 0,05<p=0,07<0,10
2 και 3	0,299 με 0,247 mmol/Lt/h p = 0,19	0,353 με 0,245 mmol/Lt/h p<0,05	0,203 με 0,250 mmol/Lt/h p = 0,45
2 και 4	0,299 με 0,106 mmol/Lt/h p<0,001	0,353 με 0,078 mmol/Lt/h p<0,001	0,203 με 0,131 mmol/Lt/h p = 0,16
3 και 4	0,247 με 0,106 mmol/Lt/h p<0,001	0,245 με 0,078 mmol/Lt/h p<0,001	0,250 με 0,131 mmol/Lt/h 0,05<p=0,08<0,10

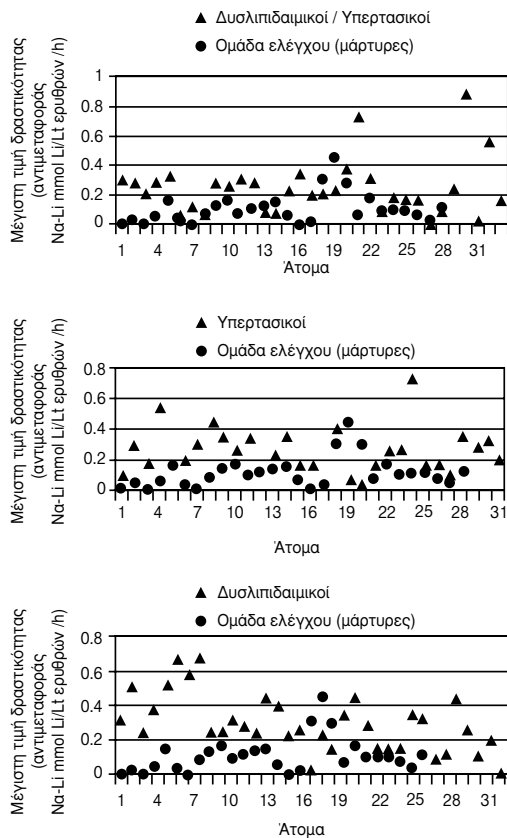
ρέμεινε η απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς στις ομάδες των ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ στη σύγκριση των ομάδων ασθενών μεταξύ τους παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών και των αμιγώς υπερτασικών (p<0,01) και ασθενέστερη μεταξύ των αμιγώς δυσλιπιδαιμικών και των αμιγώς υπερτασικών (p<0,05). Αντίθετα στις γυναίκες δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις συγκρίσεις (p>0,10), (Πίν. 2).

Εξάλλου ΣΣΔ ανευρέθη στην σύγκριση των μέσων τιμών συγκέντρωσης HDL ανάμεσα στα δύο φύλα σε κάθε μία από τις τέσσερις ομάδες ξεχωριστά (p<0,02 στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών και p<0,01 στις άλλες τρεις ομάδες) (Πίν. 3).

Όσον αφορά τις μέσες τιμές της δραστηριότητας

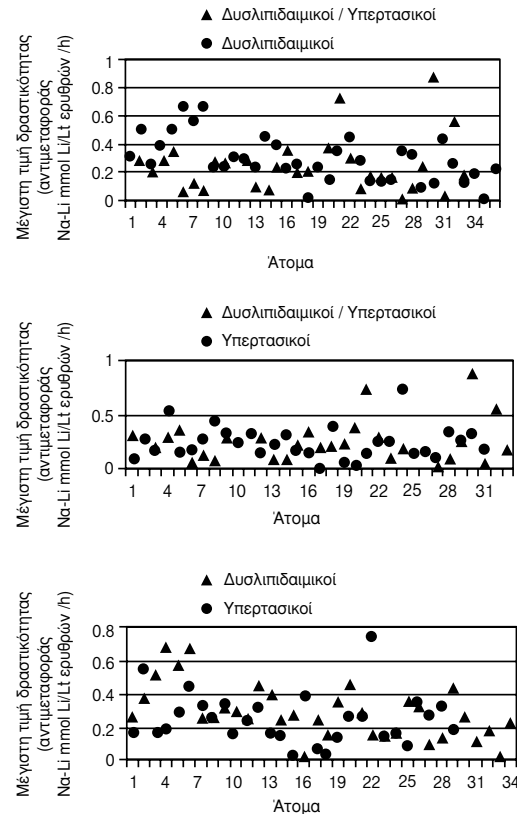
της SLC υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων των ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (p<0,001), χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά στις μέσες τιμές (p>0,10) μεταξύ των ομάδων των ασθενών (Εικ. 1 και Εικ. 2).

Διαφοροποίηση επέρχεται στην στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης όταν αυτή γίνει επιμέρους για κάθε φύλο στις τέσσερις ομάδες (Πίν. 4). Συγκεκριμένα στους άνδρες παραμένει η στατιστικά σημαντική διαφορά (p<0,001) στις τιμές της δραστηριότητας της SLC μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ και όταν συγκρίνονται μεταξύ τους οι τρεις ομάδες των ασθενών ως προς τις μέσες τιμές της δραστηριότητας της SLC παρατηρείται - ασθενέστερη βέβαια - στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών και των



**Εικ. 1.** Διαγράμματα που απεικονίζουν τις τιμές δραστηριότητας της αντιμεταφοράς Na-Li για τη σύγκριση της εκάστοτε ομάδας ασθενών (Δυσλιπιδαιμικοί/Υπερτασικοί, Δυσλιπιδαιμικοί, Υπερτασικοί αντίστοιχα) με την ομάδα ελέγχου των Νορμοτασικών/Νορμολιπιδαιμικών.

αμιγώς δυσλιπιδαιμικών και των αμιγώς δυσλιπιδαιμικών που εμφανίζουν υψηλότερη δραστηριότητα ( $p < 0,01$  και  $p < 0,05$  αντίστοιχα), ενώ δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p > 0,10$ ) στις μέσες τιμές των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών μ' αυτή των νορμολιπιδαιμικών/υπερτασικών. Στις γυναίκες αντίθετα δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των τιμών της δραστηριότητας της SLC τόσο στη σύγκριση των τριών ομάδων των α-



**Εικ. 2.** Διαγράμματα που απεικονίζουν τις τιμές δραστηριότητας της αντιμεταφοράς Na-Li για τη σύγκριση της κάθε ομάδας ασθενών μεταξύ τους (Δυσλιπιδαιμικοί/Υπερτασικοί, Δυσλιπιδαιμικοί, Υπερτασικοί αντίστοιχα).

σθενών με την ομάδα ελέγχου ( $p > 0,05$ ), όσο και κατά την μεταξύ τους σύγκριση ( $p > 0,10$ ).

Τέλος σύγκριση των τιμών της δραστηριότητας της SLC ανάμεσα στα δύο φύλα σε κάθε μία από τις τέσσερις ομάδες της μελέτης αποκαλύπτει απουσία ύπαρξης στατιστικά σημαντικής διαφοράς ( $p > 0,10$ ) στις 3 απ' αυτές (υπερτασικοί/δυσλιπιδαιμικοί, αμιγώς υπερτασικοί, μάρτυρες) και ύπαρξη ΣΣΔ υπέρ των ανδρών ( $p < 0,01$ ) μόνο στην ομάδα των αμιγώς δυσλιπιδαιμικών (Πίν. 5).

**Πίνακας 5.** Σύγκριση με t-Student test μεταξύ των μέσων τιμών της δραστηριότητας της αντλίας  $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$  των ερυθροκυττάρων ανάμεσα στα δύο φύλα ανά ομάδα

Ομάδες ατόμων	Συγκρίσεις τιμών δραστηριότητας αντλίας $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ των ερυθροκυττάρων στην ίδια ομάδα ανάμεσα στα δύο φύλα		
	Άνδρες	Γυναίκες	p
1	0,224 mmol/Lt/h	0,287 mmol/Lt/h	p=0,41
2	0,353 mmol/Lt/h	0,203 mmol/Lt/h	p<0,005
3	0,245 mmol/Lt/h	0,250 mmol/Lt/h	p=0,94
4	0,078 mmol/Lt/h	0,131 mmol/Lt/h	p=0,11

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι ήδη γνωστή, από επιδημιολογικές, κλινικές και πειραματικές μελέτες, η ύπαρξη σχέσης μεταξύ της ιδιοπαθούς ΑΥ και της δραστικότητας της αντλίας Na-Li (SLC)<sup>3,4-14,16,20,21</sup>. Η ύπαρξη ανάλογης σχέσης μεταξύ της δυσλιπιδαιμίας και της δραστικότητας της ίδιας αντλίας δεν έχει επαρκώς διασαφηνισθεί<sup>9-37</sup>. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες, η υπερλιπιδαιμία προκαλεί μεταβολές και στα λιπίδια των μεμβρανών των κυττάρων<sup>22-24</sup> με πιθανό αποτέλεσμα να επέρχονται και διαταραχές στις λειτουργίες τους και ιδιαίτερα στην SLC<sup>25</sup>.

Όπως προκύπτει από μελέτες, η δυσλιπιδαιμία επιδρά με διαφορετικό μηχανισμό στην αντλία από αυτόν της αρτηριακής υπέρτασης. Οι διαφορές αφορούν κυρίως στην κινητική και στις μεταβλητές παραμέτρους της SLC<sup>38,39</sup>. Ο ακριβής πάντως παθοφυσιολογικός μηχανισμός της αύξησης της δραστικότητας της SLC παραμένει μη απόλυτα εξακριβωμένος, τόσο στην ιδιοπαθή υπέρταση, όσο και στην υπερλιπιδαιμία, εικάζεται όμως ότι πιθανώς περιλαμβάνει τη συμμετοχή τόσο γονιδιακών χαρακτηριστικών, όσο και την επίδραση περιβαλλοντικών τροποποιητικών παραγόντων, όπως είναι οι τιμές των λιπιδίων του ορού, που βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία με τα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, τις φυσικοχημικές της ιδιότητες και συνεπώς και με τους αντιμεταφορείς ιόντων σ' αυτήν<sup>16,27,32,33,39,40</sup>. Αντίθετες ενδείξεις παρέχονται από μία άλλη μελέτη<sup>25</sup>, που έγινε σε δυσλιπιδαιμικούς μη υπερτασικούς αρρώστους, όπου δεν εντοπίστηκαν μεταβολές, ανατομικές ή λειτουργικές, στη μεμβράνη.

Μετά τα ευρήματα, που συσχετίζουν τις διαταραχές των λιπιδίων του ορού με τη λειτουργία της μεμβράνης, έγιναν προσπάθειες να καθορισθεί εάν υπάρχουν ή όχι ειδικότερες μεταβολές στη συμπεριφορά των μεμβρανών, ανάλογα με τις διαφοροποιήσεις των επιμέρους παραμέτρων των λιπιδίων στον ορό. Ειδικότερα η μεταβολή της δραστικότητας της SLC στη δυσλιπιδαιμία, δεν είναι παραδεκτή από όλους. Ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν αύξηση γενικά στη δραστικότητα της αντλίας<sup>25,36</sup>, ενώ αντίθετα υπάρχουν μελέτες που δεν διαπιστώνουν μεταβολή της δραστικότητάς της, σε όλους τουλάχιστον τους δυσλιπιδαιμικούς αρρώστους<sup>30-33,35-37</sup>.

Οι Carr και συν<sup>37</sup> διαπίστωσαν αυξημένη μεν δραστικότητα της SLC σε δυσλιπιδαιμικούς/υπερτασικούς ασθενείς συγκριτικά με αμιγώς δυσλιπι-

δαιμικούς ή υπερτασικούς, η οποία όμως ήταν ΣΣΔ ( $p < 0,001$ ), μόνο όταν η σύγκριση έγινε με ομάδα ελέγχου νορμοτασικών και νορμολιπιδαιμικών. Παράλληλα υπήρχαν συγγενείς αυτών των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών ασθενών, που εμφάνιζαν είτε αυξημένη, είτε φυσιολογική δραστικότητα της SLC. Η παρόμοια αύξηση της δραστικότητας της SLC στους δυσλιπιδαιμικούς/νορμοτασικούς όσο και στους νορμολιπιδαιμικούς/υπερτασικούς, αποδεικνύει κατά τους συγγραφείς την ανεξάρτητη από την υπέρταση επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στην αυξημένη δραστικότητα της αντλίας. Επιπλέον οι Carr και συν<sup>37</sup> συμπεραίνουν ότι, η αυξημένη δραστικότητα, που παρατηρείται σε δυσλιπιδαιμικούς/υπερτασικούς, σχετίζεται με τη μεσολαβητική δράση δύο ανεξάρτητων μηχανισμών κατά τη συνύπαρξη των δύο αυτών παθολογικών καταστάσεων. Η συσχέτιση της SLC με την αρτηριακή υπέρταση αποδίδεται κυρίως σε γενετικούς παράγοντες, ενώ με την υπερλιπιδαιμία σε επίδραση των παθολογικών τιμών των λιπιδίων του ορού στην κυτταρική μεμβράνη.

Η παρατήρηση άλλωστε ότι, η λειτουργική αύξηση της δραστικότητας της SLC επέρχεται με κάποιον μη κοινό μεσολαβητικό μηχανισμό με την ιδιοπαθή υπέρταση, επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες<sup>10,39,41,42</sup>, στις οποίες φαίνεται ότι, η χορηγούμενη αντιυπερτασική αγωγή, προκαλεί ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ και ρύθμιση αυτής, χωρίς να επιφέρει και αντίστοιχη μεταβολή στο επίπεδο δραστικότητας της αντλίας, ενώ η υπολιπιδαιμική αγωγή επιφέρει μείωση και ομαλοποίηση των τιμών των λιπιδίων στον ορό, και ιδιαίτερα των τριγλυκεριδίων, με μείωση και της δραστικότητας της SLC.

Ανάλογα αποτελέσματα μείωσης της δραστικότητας της αντλίας στους δυσλιπιδαιμικούς αρρώστους, παρατηρήθηκαν και σε άλλη μελέτη μετά από πλασμαφαίρεση<sup>43</sup>. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν βέβαια και μελέτες<sup>44-46</sup>, όπου αντίθετα η αντιυπερτασική αγωγή (καπτοπρίλη, νιφεδιπίνη, δοξαζοσίνη) οδήγησε, πέραν της πτώσεως των επιπέδων της ΑΠ, και σε μείωση της δραστικότητας της αντλίας, αλλά αφορούσε μόνο υπερτασικούς με συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Αναφέρεται επίσης και άλλη μελέτη<sup>47</sup>, όπου η υπολιπιδαιμική αγωγή με λοβαστατίνη δεν προκάλεσε μεταβολές στην δραστικότητα της SLC σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς, όμως στη μελέτη αυτή σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες μελέτες υπολιπιδαιμικής θεραπευτικής παρέμβασης<sup>39,42,43</sup>, και την συντριπτική πλειοψηφία των υπολοίπων που αφο-

ρούσαν την επίδραση της υπερλιπιδαιμίας στο ιοντικό αυτό σύστημα αντιμεταφοράς<sup>31,35-37</sup>, - η δραστηριότητα της αντλίας δεν ήταν υψηλή στους υπερλιπιδαιμικούς πριν την εφαρμογή της θεραπείας. Τέλος, μία πλέον πρόσφατη μελέτη<sup>43</sup> προσδιορίζει επακριβώς την επίδραση της υπερχοληστερολαιμίας στα κυτταρικά συστήματα αντιμεταφοράς ιόντων στα νεφρικά σωληνάκια, με αύξηση της δραστηριότητας της SLC, της παθητικής επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  και της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου  $\text{Na}^+$ , καθώς και το όφελος της υπολιπιδαιμικής αγωγής, που προκαλεί ελάττωση της δραστηριότητας της αντλίας και ελάττωση στην συγκέντρωση του ενδοκυττάρου  $\text{Na}^+$ .

Αντίθετα υπάρχουν υποστηρικτές της άποψης ότι, η μεταβολή των επιπέδων μιας λιπιδαιμικής παραμέτρου στον ορό δεν επιφέρει κατά ανάγκη αύξηση στη δραστηριότητα της SLC, ούτε στον αμιγώς δυσλιπιδαιμικό πληθυσμό, ούτε και σε όλους τους αρρώστους στους οποίους συνυπάρχει δυσλιπιδαιμία με ΑΥ. Ταυτόχρονα έγινε συνεκτίμηση της επίδρασης όλων των παράλληλων μεταβολών των επιμέρους λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL) στη λειτουργία της SLC οπότε και διαπιστώθηκε ποικιλομορφία ευρημάτων, συχνά αντιφατικών μεταξύ τους.

Αναλυτικότερα, σε διάφορες μελέτες βρέθηκαν ισχυρά σημαντικές<sup>22,34,47</sup>, και σε άλλες ασθενώς θετικές συσχετίσεις της δραστηριότητας της αντλίας με τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, ή/και αρνητική συσχέτιση με τη HDL<sup>35-37</sup>, ενώ σε άλλες μελέτες δεν βρέθηκαν συσχετίσεις με την ολική χοληστερόλη, αλλά σημαντική συσχέτιση με τα τριγλυκερίδια και την HDL-χοληστερόλη<sup>17,26</sup>. Εξάλλου σε διάφορες μελέτες η επίδραση των επιμέρους λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων στη SLC βρέθηκε να εμφανίζει φυλετική εξάρτηση<sup>16,30,32</sup>.

Φαίνεται ότι η αντίθεση που παρατηρείται στα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών, αντανακλά τους πολλούς παράγοντες που υπεισέρχονται και τις δυσχέρειες που προκύπτουν στη μελέτη της επίδρασης μίας πολύμορφης μεταβολικής διαταραχής, της δυσλιπιδαιμίας, σε μια ετερογενή νόσο, όπως είναι η ΑΥ, κάτι που έγινε σαφές στις μελέτες του Gubbio<sup>25</sup> και του Rochester<sup>14</sup>.

Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του ορού φαίνεται ότι επιδρούν άμεσα στα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης<sup>32,35-37</sup> ενώ η HDL-χοληστερόλη φαίνεται ότι ασκεί τη δράση της κυρίως με έμμεσο τρόπο, συμμετέχοντας στις μεταβολές των συγκεντρώσεων των άλ-

λων λιπιδίων στον ορό<sup>36,48,49</sup>. Υποστηρίζεται όμως ότι η HDL ασκεί και άμεση δράση στην κυτταρική μεμβράνη, δεδομένου ότι, παρατηρούνται και μεταβολές στη δραστηριότητα της SLC που συνοδεύουν διαταραχές των επιπέδων της HDL, χωρίς να μεταβάλλονται τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης<sup>31,35</sup>.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η δραστηριότητα της αντλίας  $\text{Na}^+-\text{Li}^+$  σε άτομα που κατατάχθηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με την παρουσία ή μη αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε η επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στο σύστημα αντιμεταφοράς σε άτομα που εμφάνιζαν μόνο δυσλιπιδαιμία, σε άτομα με δυσλιπιδαιμία και υπέρταση και σε άτομα που εμφάνιζαν μόνο υπέρταση. Τα αποτελέσματα όλων των ομάδων συγκρίθηκαν με φυσιολογικούς μάρτυρες (ομάδα ελέγχου), αλλά και μεταξύ τους.

Ωστόσο παρά την έντονη στατιστικά συσχέτιση της δραστηριότητας της SLC στο σύνολο των υπερτασικών και δυσλιπιδαιμικών ασθενών, παρατηρήθηκε μία ευρεία διακύμανση των τιμών της δραστηριότητας της αντλίας ως προς το ύψος τους, εντός ή και κάτω των φυσιολογικών ορίων σε επιμέρους ασθενείς κάτι όμως που έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες<sup>35,36</sup> και αποτελεί φαινόμενο που δυσχεραίνει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Συγκεκριμένα, στην παρούσα μελέτη, περίπου οι μισοί αμιγώς υπερτασικοί ασθενείς (9 άνδρες και 6 γυναίκες στο σύνολο των 31) είχαν φυσιολογική δραστηριότητα SLC, ενώ και στους υπερτασικούς ασθενείς που εμφάνιζαν δυσλιπιδαιμία, υπήρχαν αρκετοί (5 άνδρες και 9 γυναίκες σε σύνολο 33 ασθενών) με τιμή κάτω από τη φυσιολογική, παρά το γεγονός ότι υπάρχει βιβλιογραφική ομοφωνία για την αύξηση της SLC στην ιδιοπαθή ΑΥ<sup>3,4-14,20,34</sup>, όπως άλλωστε επιβεβαίωσε και η μελέτη μας με τη σημαντική συσχέτιση που παρατηρήθηκε στο σύνολο των υπερτασικών (0,247 έναντι 0,106 mmol Li /L ερυθρών /ώρα των φυσιολογικών μαρτύρων,  $p < 0,001$ ). Αντίστοιχα μόνο μικρότερος αριθμός αμιγώς δυσλιπιδαιμικών (2 άνδρες και 8 γυναίκες σε σύνολο 36) εμφάνιζαν τιμές κάτω από 0,25 mmol Li /L ερυθρών/ώρα, εύρημα που αν συνδυασθεί και με την υψηλότερη τιμή δραστηριότητας της αντλίας στην ομάδα αυτή έναντι των υπολοίπων ομάδων ασθενών (0,298 έναντι 0,250 mmolLi/L ερυθρών/ώρα των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών και 0,247 mmol Li/L ερυθρών /ώρα των αμιγώς υπερτασικών), αποτελεί ένδειξη για την επί-



δραση της δυσλιπιδαιμίας, πιθανώς σε διαφορετική παράμετρο της λειτουργίας της αντλίας από αυτή στην οποία δρα η υπέρταση<sup>38,39</sup>.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης προκύπτει ότι, υπάρχει πολύ σημαντική αύξηση της δραστηριότητας της αντλίας σε όλες τις ομάδες των ασθενών, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0,001$ ).

Ειδικότερα, στους υπερτασικούς/νορμολιπιδαιμικούς η δραστηριότητα βρέθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με τους μάρτυρες (0,247 έναντι 0,106 των φυσιολογικών μαρτύρων,  $p < 0,001$ ). Επίσης στους δυσλιπιδαιμικούς/νορμοτασικούς παρατηρήθηκε παρόμοια στατιστικά σημαντική δραστηριότητα της αντλίας (0,299 έναντι 0,106 των φυσιολογικών μαρτύρων,  $p < 0,001$ ). Το ίδιο παρατηρήθηκε και στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών κατά τη σύγκρισή τους με την ομάδα ελέγχου (0,251 έναντι 0,106  $p < 0,001$ ). Αντίθετα, όταν συγκριθεί η μέση τιμή της SLC σε κάθε μία από τις τρεις ομάδες ασθενών μεταξύ τους, προκύπτει ότι, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p > 0,10$ ).

Τα παραπάνω συμφωνούν με τους υποστηρικτές της άποψης<sup>40-43</sup> ότι, η επίδραση των δύο παθολογικών καταστάσεων - υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας - στη λειτουργικότητα της SLC, αυξάνει τη δραστηριότητά της ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη της άλλης παθολογικής κατάστασης, πιθανώς διότι ασκείται σε διαφορετικό επίπεδο. Η παρατήρηση μάλιστα ότι η συνύπαρξη των δύο καταστάσεων δεν οδηγεί σε αθροιστικό αποτέλεσμα θα μπορούσε να σημαίνει ότι, οι δύο μηχανισμοί επίδρασης εν μέρει τουλάχιστον αλληλοαναιρούνται, γεγονός που στα αποτελέσματά μας ήταν ιδιαίτερα έκδηλο στους άνδρες δυσλιπιδαιμικούς/νορμοτασικούς (0,353 έναντι 0,224 στους άνδρες δυσλιπιδαιμικούς/υπερτασικούς,  $p < 0,01$ ). Αντίθετα διαφωνούν με ευρήματα άλλων μελετών<sup>37,49</sup> που υποστηρίζουν γενικά αύξηση της δραστηριότητας της αντλίας όταν συνυπάρχουν οι δύο παθολογικές καταστάσεις, κάτι που εμείς παρατηρήσαμε και μάλιστα με ασθενώς στατιστικά σημαντική συσχέτιση, μόνο στις γυναίκες δυσλιπιδαιμικές/υπερτασικές έναντι των δυσλιπιδαιμικών/νορμοτασικών (0,287 έναντι 0,203  $p = 0,29$ ).

Γενικότερα τα ευρήματά μας για κάθε ομάδα ατόμων της μελέτης μας, εμφανίζουν διαφορές ανάλογα με το φύλο, σημείο όπου τα ευρήματα παρόμοιων μελετών της δραστηριότητας της αντλίας  $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$  είναι σχετικώς ελλιπή. Συγκεκριμένα, στους άνδρες, ενώ διατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση της δραστηριότητας της

αντλίας κατά τη σύγκριση των τριών ομάδων ασθενών με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0,001$ ), παρατηρήθηκε επιπλέον και μία αντίθετα με το αναμενόμενο, στατιστικά σημαντική αυξημένη δραστηριότητα της αντλίας κατά τη σύγκριση των δυσλιπιδαιμικών/νορμοτασικών με τους δυσλιπιδαιμικούς/υπερτασικούς ( $p < 0,01$ ). Αυτό αποτελεί εύρημα, που για πρώτη φορά περιγράφεται και δεν έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά μέχρι σήμερα. Επίσης αυξημένη δραστηριότητα της αντλίας παρατηρήθηκε και κατά τη σύγκριση των δυσλιπιδαιμικών/νορμοτασικών με τους νορμολιπιδαιμικούς/υπερτασικούς ( $p < 0,05$ ).

Αντίθετα στις γυναίκες, τόσο κατά τη σύγκριση των τριών ομάδων ασθενών μεταξύ τους, αλλά ακόμη και κατά τη σύγκριση κάθε ομάδας με την ομάδα ελέγχου, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της δραστηριότητας της SLC ( $p > 0,10$  μεταξύ των ομάδων ασθενών γυναικών και  $p > 0,05$  έναντι των μαρτύρων γυναικών), γεγονός που πρέπει να αποδοθεί στην αυξημένη τιμή (εντός όμως των φυσιολογικών ορίων) της δραστηριότητας της SLC στις γυναίκες μάρτυρες έναντι της αντίστοιχης μέσης τιμής στους άνδρες μάρτυρες και στο σύνολο της ομάδας ελέγχου (0,131 έναντι 0,078 και 0,106  $\text{mmol Li}^+ / \text{L}$  ερυθρών/ώρα αντίστοιχα). Αν και το δείγμα των μαρτύρων δεν είναι ικανό για την εξαγωγή γενικευμένων εν προκειμένω συμπερασμάτων, ούτε ο σκοπός της μελέτης η διαπίστωση τυχόν διαφορών της δραστηριότητας της SLC σε φυσιολογικά άτομα ανάλογα με το φύλο, η παρατηρηθείσα στη μελέτη μας σχετικά αυξημένη δραστηριότητα της αντλίας των μαρτύρων γυναικών έναντι των αντίστοιχων ανδρών, δυνατόν να σημαίνει τη μεγαλύτερη συμμετοχή της αντλίας στην παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης ή και της δυσλιπιδαιμίας ειδικά στους άνδρες. Ένα τέτοιο συμπέρασμα βέβαια, είχε εκφραστεί και από τον Turner και συν<sup>44</sup> σε μεγαλύτερο δείγμα ατόμων (424 άτομα), χωρίς όμως να στοιχειοθετηθεί επαρκώς, μια και απαιτούνταν η χρήση και άλλων, πλέον εξειδικευμένων δεικτών, που αντανακλούν τις υπάρχουσες βιολογικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα.

Περαιτέρω τα ευρήματα της μελέτης που αφορούν στους δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς και ειδικότερα η αυξημένη δραστηριότητα της SLC στους δυσλιπιδαιμικούς/νορμοτασικούς άνδρες σε σχέση με τους δυσλιπιδαιμικούς/υπερτασικούς άνδρες καθώς και σε σχέση με τις δυσλιπιδαιμικές/νορμοτασικές γυναίκες, θα μπορούσαν να ερμηνευθούν με βάση το ειδικότερο λιπιδαιμικό προφίλ των α-

σθενών των ομάδων αυτών.

Ειδικότερα, κατά τη σύγκριση των επιμέρους λιπιδαιμικών παραμέτρων των ομάδων των δυσλιπιδαιμικών αρρώστων της μελέτης μας (δυσλιπιδαιμικοί/υπερτασικοί και δυσλιπιδαιμικοί/νορμοτασικοί), υπάρχει ελαφρώς στατιστικά σημαντική αύξηση ( $p=0,06$ ) της μέσης τιμής της χοληστερόλης υπέρ των δυσλιπιδαιμικών/νορμοτασικών, κάτι που δεν παρατηρείται στη σύγκριση των αντίστοιχων τιμών των τριγλυκεριδίων και της HDL, συνθήκες που παρόλο που επιφέρουν αύξηση της δραστηριότητας της SLC στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών/νορμοτασικών ασθενών, δεν την καθιστούν στατιστικά σημαντική έναντι της αντίστοιχης τιμής της ομάδας των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών. Επιμέρους ανά φύλο, δεν παρατηρείται καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των επιμέρους λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων στις δύο παραπάνω ομάδες, κατά τη σύγκριση μεταξύ τους ( $p>0,10$ ). Όταν όμως συγκριθούν σε κάθε ομάδα χωριστά, ανάμεσα στα δύο φύλα, παρατηρείται ύπαρξη ασθενούς στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0,055$ ) στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών με αυξημένες τιμές των γυναικών για τη χοληστερόλη, χωρίς ανάλογη διαφορά στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών/νορμοτασικών. Το ίδιο ακριβώς συμβαίνει όσον αφορά τις αυξημένες τιμές των τριγλυκεριδίων στις γυναίκες στην αντίστοιχη σύγκριση ( $p=0,055$  στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών και  $p>0,10$  στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών/νορμοτασικών), ενώ κατά τη σύγκριση των τιμών της HDL παρατηρείται σαφής στατιστικά σημαντική διαφορά με αυξημένες τιμές των γυναικών στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών/υπερτασικών ( $p=0,013$ ), που γίνεται ακόμη στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p<0,01$ ) στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών/νορμοτασικών.

Από τη συσχέτιση της SLC με τις τιμές των επιμέρους λιπιδαιμικών παραμέτρων φαίνεται ότι, οι μεταβολές της δραστηριότητας SLC σχετίζονται περισσότερο με ποιοτικές και όχι μόνο ποσοτικές μεταβολές της δυσλιπιδαιμίας. Το γεγονός αυτό εξάλλου υποστηρίζουν πολλοί συγγραφείς<sup>31,33-37</sup> που δέχονται ότι η ποιοτική διαταραχή της δυσλιπιδαιμίας, υπό την έννοια της συνδυασμένης διαταραχής (μεταβολών) περισσότερων λιπιδαιμικών παραμέτρων, επηρεάζει τη SLC, ανεξάρτητα από την όποια επίδραση δυνατόν να επιφέρει η ποσοτική μόνο διαταραχή μιας λιπιδαιμικής παραμέτρου.

Έτσι η αυξημένη δραστηριότητα της SLC στους δυσλιπιδαιμικούς/νορμοτασικούς άνδρες σε

σχέση με τους δυσλιπιδαιμικούς/υπερτασικούς άνδρες ( $p<0,01$ ) μπορεί να αποδοθεί σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας σε ποσοτική διαταραχή της χοληστερόλης, έστω και κοντά στα όρια σημαντικότητας (262,26 mg/dl έναντι 242,05 mg/dl,  $p=0,17$ ), δεδομένου ότι αντίθετα οι διαφορές στις τιμές των τριγλυκεριδίων και της HDL ήταν σαφώς μη σημαντικές (208,57 έναντι 204,84 mg/dl,  $p=0,88$  και 41,17 έναντι 39,79 mg/dl,  $p=0,59$  αντίστοιχα).

Η αυξημένη δραστηριότητα της SLC στους δυσλιπιδαιμικούς/νορμοτασικούς άνδρες σε σχέση με τις δυσλιπιδαιμικές/νορμοτασικές γυναίκες ( $p<0,005$ ) πρέπει αντίθετα να αποδοθεί σε μία ευρύτερη ποιοτική δυσλιπιδαιμική διαταραχή με στατιστικά σημαντική μειωμένες τιμές HDL (41,17 έναντι 60,46 mg/dl,  $p=0,002$ ), ενώ οι μεν τιμές των τριγλυκεριδίων αν και αυξημένες δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά (208,57 έναντι 157,69 mg/dl,  $p=0,30$ ), οι δε τιμές της χοληστερόλης παρουσίαζαν αρνητική συσχέτιση με αυξημένες τιμές στις γυναίκες έστω και κοντά στα όρια σημαντικότητας (262,26 mg/dl στους άνδρες έναντι 283,62 mg/dl στις γυναίκες,  $p=0,14$ ).

Με βάση τα όσα ήδη προαναφέρθηκαν φαίνεται ότι, η έλλειψη συμφωνίας στα ευρήματα, πέρα από τις όποιες διαφορετικές μεθοδολογίες χρησιμοποιήθηκαν, οφείλεται κυρίως στην ύπαρξη πολλών παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν τη δραστηριότητα της SLC<sup>54</sup>. Έτσι παρά τις επιμέρους ισχυρές ενδείξεις που διαπιστώσαμε αναφορικά με τη SLC, η ποικιλομορφία των ευρημάτων της μελέτης μας, όσο και αναλόγων μελετών, οφείλεται στο ότι προφανώς επηρεάζεται από γενετικά και ιδιοσυστασιακά χαρακτηριστικά των ατόμων που συμμετέχουν στις μελέτες, το φύλο, την ηλικία, τις συγκεντρώσεις των διαφόρων παραμέτρων των λιπιδίων του ορού και τις επιμέρους τιμές της αρτηριακής πίεσης δηλαδή σε ένα μωσαϊκό πιθανών γονιδιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων που αλληλοεπηρεάζονται, ώστε να μην γίνεται δυνατή η ακριβής διασαφήνιση της συμμετοχής του κάθε παράγοντα στη λειτουργία της αντλίας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, καθώς και με τα αντικρουόμενα και μη σταθερά ευρήματα των διαφόρων άλλων μελετών, που συγκλίνουν όμως σε παρόμοιες διαπιστώσεις, φαίνεται ότι ενώ η μεταβολή της λιπιδαιμικής σύνθεσης της μεμβράνης, τόσο στους υπερτασικούς, όσο και στα φυσιολογικά άτομα είναι καθοριστικός παράγοντας που επιδρά στη δραστηριότητα SLC, τα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος είναι πτωχός

δείκτης της επίδρασης στη δραστικότητα αυτής.

Τόσο η παραδοχή της συχνής συνύπαρξης καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και της κατά συνέπεια ανάγκης εκτίμησης του συνολικού κινδύνου στους υπερτασικούς και δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς<sup>50-56</sup>, όσο και τα θεαματικά αποτελέσματα μεγάλων πρόσφατων μελετών (Heart Protection Study με βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών μετά από φαρμακευτική προληπτική παρέμβαση έναντι περισσότερων παραγόντων κινδύνου)<sup>57</sup>, επισημαίνουν την ανάγκη αναγνώρισης κοινών παθογενετικών καταβολών των διαφόρων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, μεταξύ των οποίων εξέχουσα θέση έχουν η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, καθώς και την ανάγκη εξεύρεσης όσο το δυνατόν προϋμότερων διαγνωστικών και προγνωστικών δεικτών των καταστάσεων αυτών.

Παρά τα αντιφατικά αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας για το βαθμό συσχέτισης των μεταβολών της δραστικότητας της SLC με την ΑΥ ή/και τη δυσλιπιδαιμία, η καθιέρωση του προσδιορισμού της δραστικότητας της SLC γενικότερα στις καταστάσεις αυτές ή και ειδικότερα στους δυσλιπιδαιμικούς, ως δείκτη προέγνωσης ανάπτυξης ΑΥ, απαιτεί περαιτέρω μελέτες, παραμένει πάντως μία ελκυστική προοπτική, δεδομένου ότι οι μεταβολές της δραστικότητάς της αντανακλούν ευρύτερα τις μεταβολές της διαμεμβρανικής διακίνησης ιόντων, ενός από τους κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς ανάπτυξης ιδιοπαθούς ΑΥ.

## SUMMARY

*Savopoulos Ch, Baltatzi M, Hatzitolios A, Ziakas A, Sion M, Kaiafa G, Kalabalika D, Kosmidou M, Zioutas G, Raikos N. The sodium-lithium antiport system in normotensives and hypertensives. The role of dyslipidaemia. Arterial Hypertension 2003; 12: 87-99.*

There is little evidence in literature about Dyslipidaemia (D) and SLC in normotensive (IH-) and hypertensive (IH) individuals. D causes alterations in cell membrane lipids, probably causing abnormalities in their function and especially in SLC. Aim of the study: The role of D in SLC in IH- and IH. **Patients and methods:** 128 individuals (74 ♂ and 54 ♀), who were classified in 4 subgroups (Subgroup A. 33-19 ♂ and 14 ♀ D+/IH+, 46.9±13.8 years old, Subgroup B. 36-23 ♂ and 13 ♀ D+/IH-, 45.8±11.6 years old, Subgroup C. 31-19 ♂ and 12 ♀ - normolipidaemic (D-)/IH+, 45.8±15.3 years old, Subgroup D-control Gro-

up - 28-13 ♂ and 15 ♀ - D-/IH-, 44.7±15.3 years old. All individuals had lipid disorders according to the European Atherosclerosis Society (EAS) standards. The SLC was studied, according to the method of Mitzy Canessa and collaborators and was computed from the linear regression analysis while the statistical analysis was performed using the Student's t-test.

**Results:** 1) SLC was statistically significant increased in all patients' groups compared to the control group ( $p < 0.001$ ) but not at the comparison between the three patients' groups ( $p > 0.10$ ). 2) In ♀ the statistically significant increased of SLC is maintained at the comparison of three patients' group with the control group but when in the comparison between the 3 patients' groups we found minor between D+/IH+ and D+/IH- who have higher SLC ( $p < 0.01$ ) and between D+/IH- who also had higher SLC compared to the D-/IH+ ( $p < 0.05$ ), while there is no statistically significant increased ( $p > 0.10$ ) when comparing D+/IH+ and D-/IH+. In ♀, no statistically significant increased was observed at the comparison of all groups. 3) When comparing the two sexes, we found statistically significant increased of SLC only in D+/IH- ♂ ( $p < 0.01$ ). **Conclusions:** 1) These two abnormal situations, IH and D increase SLC independently from the coexistence of the other abnormal situation, probably because of its effects at different level. 2) The qualitative disturbance of dyslipidaemia, under the significance of combined derangement of more lipidaemic parameters, influences the sodium-lithium countertransport activity, independently from any effect that could possibly involve the quantitative only derangement of lipidaemic parameter. 3) The relatively increased SLC of D-/IH- ♀ against the corresponding ♂, possibly means the greater participation of pump in the pathogenesis of IH or even D in men.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Russo C, Oliveri O, Girelli D, et al. Increased membrane ratios of metabolite to precursor fatty acid in essential hypertension. *Hypertension* 1977; 29: 1058-1063.
2. Hamet H, In, Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management*. Raven Press: NY, 1995: 575-607.
3. Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Conolly TM, Tosteson DC. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *New Engl J Med* 1980; 3: 772-6.
4. Woods WT, Falk RJ, Pittman AW, Klemmer PJ, Wetson BS, Namboodiri K. Increased red cell sodium-lithium countertransport in normotensive sons of hypertensive parents. *N Engl J Med* 1982; 306: 593-596.
5. Fujita T, Noda H, Ando S, Sato Y. Peripheral resistance and red cell sodium-lithium countertransport in borderline hypertension. *Life Sci* 1983; 32: 1621-1627.

6. *Adranga N, Canessa M, Solomon HS, Slater E, Tosteson DC.* Red cell sodium-lithium countertransport and sodium cotransport in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 795-804.
7. *Brugnara C, Corrocher R, Foroni L, Steinmayr M, Bonfanti F, De Sandre G.* Sodium-lithium countertransport in erythrocytes of normal and hypertensive subjects. Relationship with age and renin plasma activity. *Hypertension* 1983; 5: 529-534.
8. *Clegg G, Morgan DB, Davidson C.* The heterogeneity of essential hypertension. Relation between lithium efflux and sodium content of erythrocytes and family history of hypertension. *Lancet* 1982; II: 891-894.
9. *Morgan DB, Stewart AD, Davidson C.* Relation between lithium efflux, blood pressure and family history of hypertension and cardiovascular disease. Studies in a factory workforce and hypertension clinic. *J Hypertens* 1986; 4: 609-615.
10. *Carr SJ, Thomas TH, Wilkinson R.* Erythrocyte sodium-lithium countertransport in primary and renal hypertension: relation to family history. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 101-106.
11. *Woods JW, Watson BS.* Red cell sodium-lithium countertransport in sons of normotensive and hypertensive parents: A follow up study. *N Engl J Med* 1984; 310: 1191-1196.
12. *Lewitter FI, Canessa ML.* Red cell sodium transport studies in adult twins (abstract). *Am J Hum Genet* 1984; 36: 172S.
13. *Williams RR, Hunt SC, Kuideia H, et al.* Sodium-lithium countertransport in erythrocytes of hypertension prone families in Utah. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 338-344.
14. *Turner ST, Michels VV.* Sodium-lithium countertransport and hypertension in Rochester, Minnesota. *Hypertension* 1991; 18: 183-190.
15. *Turner ST, Sing SF.* Erythrocyte sodium transport and the probability of having hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 829-837.
16. *Ragone E, Strazzullo P, Siani A et al.* Ethnic differences in red blood cell sodium/lithium countertransport and metabolic correlates of hypertension: an international collaborative study. *Am J Hypertens*, 1998; 11 (8Pt): 935-41.
17. *Semplicini A, Mozato MG, Same B, et al.* Na/H and Na/Li exchanges in red cells of normotensive and hypertensive patients with IDDM. *Am J Hypertens* 1982; 2: 174-177.
18. *Κούρτογλου Γ.* Επίδραση της αναστολής του μεταφεπικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στην νεφρική λειτουργία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι. Διαδακτορική διατριβή, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, 1997: 17.
19. *Chiarelli F, Catino M, Tumini S, et al.* Increased Na<sup>+</sup>/Li<sup>+</sup> countertransport activity may help to identify type 1 diabetic adolescents and young adults at risk for developing persistent microalbuminuria. *Diabetes Care*, 1999; 22(7): 1158-64.
20. *Sanchez RA, Giannone C, Masnatta et al.* Higher urinary albumin excretion is associated with abnormal erythrocyte Na(+)/Li(+) countertransport (SCL) in non-modulating essential hypertensive and offspring of hypertensive parents. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (1): 128-32.
21. *Vervoort G, Elving L.D, Wetzels JFM, et al.* Sodium-lithium countertransport is increased in normoalbuminuric type 1 diabetes but is not related to other risk factors for microangiopathy. *Eur J Clin Inv* 2002; 32: 93-99.
22. *Yeagle PL.* Lipid regulation of cell membrane structure and function. *FASEB J.* 1989; 3: 1833-1842.
23. *Carruthers A, Melchior DL.* Human erythrocyte hexose transporter activity is governed by bilayer lipid composition in reconstituted vesicles. *Biochemistry* 1984; 23: 6901-6911.
24. *Killian JA.* Hydrophobic mismatch between protein lipids in membranes. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1376: 401-15.
25. *Dowd A, Thomas TH, Wilkinson R.* Increased human erythrocyte sodium-lithium countertransport in hyperlipidaemic patients may indicate increased membrane lipid fluidity. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 102-107.
26. *Diaz MN, Frei B, Vita JJ, et al.* Mechanisms of disease. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-416.
27. *Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, et al.* Familial dyslipidaemic hypertension. Evidence from 58 Utah families. *JAMA* 1988; 259: 3579-3586.
28. *Hunt SC, Wu LL, Hopkins PN, et al.* Apolipoproteins, low density lipoprotein subfractions and insulin. Associations with familial combined hyperlipidaemia. Study of Utah patients with familial dyslipidaemic hypertension. *Arteriosclerosis* 1989; 29: 335-344.
29. *Swales JD.* Functional disturbance of the cell membrane in hypertension. *J Hypertens* 1990; 8(Suppl 7): S 203-S211.
30. *Trevisan M, Laurenzi M.* Correlates of sodium-lithium countertransport. Findings from the Gubbio Epidemiological Study. The Gubbio Collaborative Study Group. *Circulation* 1991; 84: 2011-2019.
31. *Adranga N, Chang S, Morey M, Williams R.* Effects of exercise on cation transport in human red cells. *Hypertension* 1985; 7: 132-139.
32. *Ragone E, Strazzullo P, Siani A, et al.* Ethnic differences in red blood cell sodium/lithium countertransport and metabolic correlates of hypertension: an international collaborative study. *Am J Hypertens* 1998; 11: 935-41.
33. *Krzesinski JM, Saint-Remy A, Du F, Rorive G.* Red blood cell Na-Li countertransport, hypertensive hereditary and cardiovascular risk in young adults. *Am J Hypertens* 1993; 6: 314-316.
34. *Tepper T, Sluiter WJ, Huisman RM, de Zeeuw D.* Erythrocyte Na/Li countertransport and Na/K-2Cl co-transport measurement in essential hypertension: useful diagnostic tool or failure? A meta-analysis of 17 years of literature. *Clin Sci* 1998; 95: 649-657.
35. *Hunt S, Williams R, Smith JB, Ash KO.* Association of 3 blood cell cation transport systems with plasma lipids in Utah subjects. *Hypertension* 1986; 8: 30-36.
36. *Corrocher R, Steinmayer M, Ruzzenente O, et al.* Eleva-

- tion of red cell Na-Li CT in hyperlipidaemias. *Life Sci* 1985; 36: 649-655.
37. Carr SJ, Thomas TH, Laker MF, et al. Elevated Na-Li CT. A familiar marker of hyperlipidaemia and hypertension? *J Hypertension* 1990; 8: 139-140.
  38. Rutherford PA, Thomas TH, Wilkinson R. Increased erythrocyte sodium-lithium countertransport activity in essential hypertension is due to an increased affinity for extracellular sodium. *Clin Sci Lond* 1990; 79: 365-369.
  39. Rutherford PA, Thomas TH, Laker MF, Wilkinson R. Plasma lipids affect maximum velocity not sodium affinity of human sodium-lithium countertransport : distinction from essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 719-724.
  40. Ευθυμιάδης Α. Υπερλιπιδαιμίες. Θεραπευτική Παρέμβαση. Α.Ευθυμιάδης, Θεσσαλονίκη 1999: 23-30.
  41. Ζιάκας Γ. και συνεργάτες. Υπερλιπιδαιμίες και αθηροσκλήρωση στον 21ο αιώνα. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Univercity Studio 2001: 59-60.
  42. Carr SJ, Thomas TH, Laker MF, Wilkinson R. Lipid lowering therapy leads to a reduction in sodium-lithium countertransport activity. *Atherosclerosis* 1991; 87: 103-108.
  43. Messner H, Kleophas W, Hein D, et al. Sodium-lithium countertransport is acutely affected by heparin-induced extra-corporeal LDL precipitation. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 215-218.
  44. Schachter D, Cogan U, Abbott RE. Asymmetry of lipid dynamics in human erythrocyte membranes studied with permeant fluorophores. *Biochemistry* 1982; 21: 2146-2150.
  45. Turner ST, Boerwinkle E, Johnson M, Richelson E, Sing CF. Sodium-lithium countertransport in ambulatory hypertensive and normotensive patients. *Hypertension* 1987; 9: 24-34.
  46. Soleimani M, Singh G. Physiologic and molecular aspects of the Na/H exchangers in health and disease processes. *J Invest Med* 1995; 43: 419-430.
  47. Weder AB, Serr C, Zweifler AJ, Bassett DR. Effects of treatment of hypercholesterolaemia on RBC Li<sup>+</sup> /Na<sup>+</sup> and platelet Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange. *J Hypertens* 1990; 8( Suppl. 3): 306 abstract.
  48. Erdmann E, Schmidinger V. Ouabain-sensitive and insensitive cation transport in normotensives and hypertensives in hypokalemic states, in Villazael H, Sambhi MP (eds): *Topics in Pathophysiology of Hypertension*. Boston, Martinus Nijhoff Publishing; 1984: 162-171.
  49. Van Norren K, Thien T, Berden JH, Elving LD, De Pont JJ. Relevance of erythrocyte Na<sup>+</sup>/Li<sup>+</sup> countertransport measurement in essential hypertension, hyperlipidaemia and diabetic nephropathy: a critical review. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 339-352.
  50. WHO Expert Committee. *Hypertension control*. Geneva: World Health Organization 1996.
  51. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
  52. Nilsson P, Andersson DKG, Andersson P-E, et al. Cardiovascular risk factors in treated hypertensives-a nation-wide, cross-sectional study in Sweden. *J Intern Med* 1993; 233: 239-245.
  53. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. *Hypertens Res* 1999; 18: 181-196.
  54. Rutherford PA, Thomas TH. Methodologies in Na/Li CT as related to other cation transport system in diabetes. In: Mogensen CE, Standl E. *Research methodologies in human diabetes*. Part I, de Gruyter 1994: 241-253.
  55. Saitta A, Castaldo M, Sardo A, et al. Effects of fluvastatin treatment on red blood cell Na<sup>+</sup> transport systems in hypercholesterolemic subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 376-382.
  56. Zilversmit DB. A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoprotein. *Circ Res* 1973; 33: 633-638.
  57. Collins R, Peto R, Armitage J. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 53-56.