



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΤΟΥ
ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΛΙΠΟΥΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ
ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΜΥΝΤΙΚΟΥΣ
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΤΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΤΟΥ
ΣΤΟΜΑΧΟΥ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Α ΠΑΓΚΑΛΟΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 2009



Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου

Καθηγητή κ. Η. Κουρούμαλη, Καθηγητή κ. Α. Καφάτο

και την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Ι. Μοσχανδρέα

για τη συμβολή τους σε όλα τα στάδια εκπόνησης της Διδακτορικής Διατριβής

Στους γονείς μου,
Αντώνη και Κλειώ
και
τη σύζυγό μου Έρση
για τη συνεχή στήριξή τους

Ο ρόλος των λιπαρών οξέων του υποδορίου λίπους
και του γαστρικού βλεννογόνου
στους αμυντικούς μηχανισμούς του βλεννογόνου του
στομάχου

Βασίλειος Α. Πάγκαλος

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	7
Εισαγωγή.....	7
Υλικά και μέθοδοι	7
Αποτελέσματα.....	7
Συμπεράσματα.....	8
Abstract	9
Background	9
Methods	9
Results	9
Conclusions	10
Εισαγωγή.....	11
Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (<i>Helicobacter pylori</i>)	11
Επιδημιολογία.....	11
Παθογένεια	13
Γενική ιστολογία του στομάχου.....	16
Βλεννογόνος.....	18
Καρδιακή περιοχή.....	19
Θόλος και σώμα	20
Πυλωρός.....	25
Άλλες στοιβάδες του στομάχου.....	26
Οι αμυντικοί μηχανισμοί του βλεννογόνου του στομάχου.....	27
Φυσιολογία του στομάχου	27
Φυσιολογική έκκριση.....	27
Φυσιολογική άμυνα.....	29
Προστασία του στομάχου σε μοριακό επίπεδο	31
Η διαφοροποίηση ανάλογα με το φύλο	32
Τα λιπαρά οξέα	33
Οι τριακυλογλυκερόλες ως υψηλής συγκέντρωσης αποθήκες ενέργειας.....	36
Τα ω-3 και ω-6 Λιπαρά οξέα και η διατροφή	37
Τα λιπαρά οξέα του υποδορίου λίπους.....	39

Σχέση λιπαρών οξέων με <i>H. pylori</i>	42
In vitro ενδείξεις τοξικότητας των PUFA απέναντι στο <i>H. pylori</i>	42
Σχέση λιπαρών οξέων με την ανοσολογική απάντηση.....	45
Το Τ-λεμφοκύτταρο στην ανοσολογική απάντηση.....	45
Σχέση των λιποκυττάρων με την ανοσολογική απάντηση	47
Σχέση των λιπαρών οξέων με το ανοσοποιητικό σύστημα	50
Σχέση λιπαρών οξέων με προσταγλαδίνες.....	52
Τα λιπαρά οξέα στην κυτταρική μεμβράνη	54
Υλικά και Μέθοδοι.....	56
Δείγμα πληθυσμού	56
Ανίχνευση του γαστρικού έλκους.....	59
Ανίχνευση του <i>H. pylori</i>	59
Μέτρηση συγκέντρωσης λιπαρών οξέων στο υποδόριο λίπος.....	63
Ανατομική περιοχή δειγματοληψίας.....	63
Τεχνική δειγματοληψίας.....	64
Ανάλυση δειγμάτων υποδορίου λίπους.....	68
Δειγματοληψία και ανάλυση δειγμάτων γαστρικού βλεννογόνου.....	72
Στατιστική ανάλυση	77
Αποτελέσματα.....	78
Συζήτηση	93
Λιπαρά οξέα υποδορίου λίπους και γαστρικό έλκος	93
Λιπαρά οξέα υποδορίου λίπους και <i>H. pylori</i>	95
Λιπαρά οξέα γαστρικού βλεννογόνου και γαστρικό έλκος	100
Ο ρόλος των φωσφολιπιδίων	100
Ο ρόλος των προσταγλαδινών.....	102
Συμπεράσματα.....	104
Βιβλιογραφία	105

Περίληψη

Εισαγωγή

Τόσο *in vitro*, όσο και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που προσλαμβάνονται από τη διατροφή μπορούν να παίξουν σημαντικό προστατευτικό ρόλο έναντι του γαστρικού έλκους στους ανθρώπους. Η σύσταση του υποδορίου λίπους σε λιπαρά οξέα αντικατοπτρίζει την μακροχρόνια πρόσληψη λιπαρών οξέων μέσω της διατροφής. Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να διερευνήσουμε τα επίπεδα λιπαρών οξέων του υποδορίου λίπους και γαστρικού βλεννογόνου σε σχέση με το γαστρικό έλκος

Υλικά και μέθοδοι

Στη μελέτη συμμετείχαν πενήντα δύο εξωτερικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστροσκόπηση. Η λήψη δειγμάτων υποδορίου λίπους έγινε από την κοιλιακή και γλουτιαία χώρα, ενώ ιστοτεμάχια γαστρικού βλεννογόνου ελήφθησαν από ένα υποσύνολο 30 ατόμων. Η παρουσία του *Ελικοβακτηρίου του πυλωρού* ανιχνεύθηκε με τη χρήση του CLO τεστ. Η μέθοδος της αέριας φασματογραφίας χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή των λιπαρών οξέων από τα δείγματα υποδορίου λίπους και γαστρικού βλεννογόνου.

Αποτελέσματα

Τα μονοακόρεστα (MUFAs) C18:1*n*-12c, C16:1*n*-5, C16:4*n*-1 και τα πολυακόρεστα (PUFAs) C16:3*n*-4, C20:3*n*-3, C20:4*n*-6, C21:5*n*-3 και C18:2*n*-9c,12t του γαστρικού βλεννογόνου ήταν παρόντα σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε ασθενείς αρνητικούς για γαστρικό έλκος. Επιπλέον, υψηλότερα επίπεδα eicosapentaenoic acid (EPA) C20:5*n*-3 και docosahexaenoic

acid (DHA) C22:6n-3 εντοπίστηκαν στο κοιλιακό και γλουτιαίο υποδόριο λίπος ασθενών CLO αρνητικών.

Συμπεράσματα

Ορισμένα μονοακόρεστα και πολυακόρεστα του γαστρικού βλεννογόνου φαίνεται να βρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε ασθενείς αρνητικούς για γαστρικό έλκος. Επίσης, τα υψηλότερα μέσα επίπεδα EPA και DHA στο υποδόριο λίπος ασθενών αρνητικών για γαστρικό έλκος μπορούν να αποτελέσουν μία ένδειξη ότι τα λιπαρά οξέα που προσλαμβάνονται με τη διατροφή μπορούν να αναστείλουν την ανάπτυξη του *Ελικοβακτηρίου του πυλωρού* .

Abstract

Background

Both in vitro and epidemiological studies indicate that dietary polyunsaturated fatty acids may play a protective role against peptic ulcer in humans. Adipose tissue fatty acid composition is thought to reflect dietary fatty acid intake. The aim of the present study is to investigate adipose and gastric mucosa fatty acid levels in relation to gastric ulceration status.

Methods

Fifty two adult outpatients undergoing upper gastrointestinal tract endoscopy participated in the study. Adipose tissue samples were taken from the abdomen and buttock during the endoscopy procedure and samples from gastric tissue were taken from a subsample of 30 subjects. The presence of *Helicobacter pylori* was determined using the CLO test. Capillary gas chromatography was used for the extraction of adipose tissue and gastric mucosa lipids.

Results

The monounsaturated fatty acids (MUFAs) C18:1*n*-12*c*, C16:1*n*-5, C16:4*n*-1 and the polyunsaturated fatty acids (PUFAs) C16:3*n*-4, C20:3*n*-3, C20:4*n*-6, C21:5*n*-3 and C18:2*n*-9*c*,12*t* of the gastric mucosa were present in higher proportions in ulcer negative patients. In addition, higher average levels of eicosapentaenoic acid (EPA) C20:5*n*-3 and docosahexaenoic acid (DHA) C22:6*n*-3 were detected in abdominal and buttock samples in CLO negative controls, compared to CLO positive controls.

Conclusions

Certain MUFAs and PUFAs of the gastric mucosa appear to be present in higher proportions in ulcer negative patients. The higher average levels of EPA and DHA in abdominal and buttock adipose tissue in CLO negative controls could be an indicator that dietary FAs inhibit *Helicobacter pylori* growth.

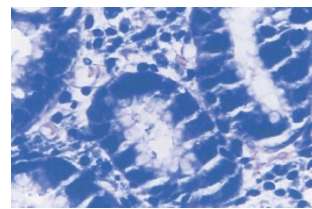
Εισαγωγή

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*)

25 χρόνια έχουν περάσει από τότε που οι Marshall και Warren έδειξαν τη σχέση ανάμεσα στη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori* - *H. pylori*) και την ανάπτυξη γαστρικού έλκους.[1]



Εικόνα 1: Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού



Εικόνα 2: Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού
(φωτομικρογραφία)

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι ένας gram-αρνητικός, ουρεάση-θετικός οργανισμός.

Επιδημιολογία

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός μελετών στη βιβλιογραφία που αφορούν στον επιπολασμό της λοίμωξης από *H. Pylori*, στον τρόπο μετάδοσης και στους παράγοντες κινδύνου που συμμετέχουν στην ανάπτυξη της νόσου. Η ετήσια επίπτωση, όπως αυτή προκύπτει από μελέτες σε δείγμα ενηλίκων από ανεπτυγμένες χώρες είναι από 0.3% έως 0.5% ανά έτος.[2-4] Ο επιπολασμός

εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις ανάλογα με την τοποθεσία και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετάται. Σε γενικές γραμμές, ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία, ενώ υπάρχει θετική συσχέτιση με τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, ιδιαίτερα κατά την παιδική ηλικία.[5, 6] Η είσοδος του *H. Pylori* στον οργανισμό γίνεται συνήθως νωρίς στη ζωή των ασθενών μέσω της κοπρανοστοματικής ή στοματοστοματικής οδού.[7] Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1) φαίνονται οι κυριότεροι παράγοντες που επιδημιολογικά σχετίζονται με την εξάπλωση της λοίμωξης από *H. Pylori*.

Πίνακας 1: Παράγοντες που προάγουν την εξάπλωση της λοίμωξης από το *H. Pylori* [8]

Διαμονή σε αναπτυσσόμενες χώρες
Χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση
Μεγάλος αριθμός μελών της οικογένειας κάτω από την ίδια στέγη
Μεγάλες οικογένειες με μικρά παιδιά
Πτωχές συνθήκες υγιεινής
Μολυσμένο νερό και τροφή
Επαφή με γαστρικό περιεχόμενο (ιατροί και νοσηλευτικό προσωπικό)

(πηγή: Bartinik W, Pol Arch Med Wewn, 2008)

Παγκοσμίως, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες, η λοίμωξη από *H. Pylori* έχει πτωτική πορεία.[9]

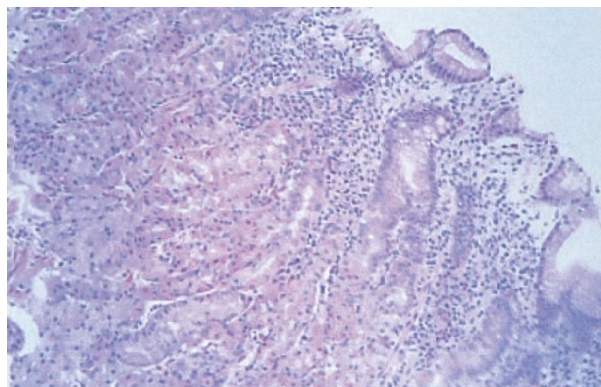
Παθογένεια

Η παθογένεια του *H. pylori* αρχικά θεωρήθηκε τυπική των γαμν αρνητικών βακτηριδίων. (εικόνα 2) Με την πρόοδο των βιοχημικών τεχνικών, προέκυψαν νέες πληροφορίες σχετικά με την παθογένεια και την τοξικότητα του *H. pylori*. Σήμερα πιστεύουμε ότι η λοίμωξη από *H. pylori* είναι αποτέλεσμα μίας πολυσύνθετης αλληλεπίδρασης ανάμεσα σε παράγοντες που αφορούν τόσο το *H. pylori* όσο και τον ξενιστή.

Μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη διαφόρων βακτηριακών πρωτεϊνών απαραίτητων για τον εποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου από το *H. pylori*, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών που βοηθούν στη μεταφορά του *H. pylori* στην επιφάνεια του γαστρικού βλεννογόνου (π.χ. η flagellin που κωδικοποιείται από τα γονίδια *flaA* και *flaB*). [10] Από τη στιγμή που το *H. pylori* έρχεται σε επαφή με το γαστρικό βλεννογόνο προκαλεί μία παροδική υποχλωρυδρία. Η ουρεάση που παράγεται από το βακτήριο αλλάζει το μικροπεριβάλλον του οργανισμού ώστε να διευκολύνει τον εποικισμό.[11] Στη συνέχεια, προσκολλάται το βακτήριο μέσα από την αλληλεπίδραση ανάμεσα στις επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες και τις συγκολλητίνες τις ειδικές για το *H. pylori*. [12] Επίσης, κάποιο ρόλο φαίνεται να παίζουν και οι πρωτεΐνες που ονομάζονται *cescropins* που παράγονται από το *H. pylori* και αναστέλλουν την ανάπτυξη ανταγωνιστών μικροοργανισμών καθώς και μία P-type αδενοσινο-τρι-φωσφατάση που βοηθά στην πρόληψη από την υπερβολική αλκάλωση του μικροπεριβάλλοντος που προκαλεί η ουρεάση. [13, 14]

Από τη στιγμή που το *H. pylori* προσκολλάται στο γαστρικό βλεννογόνο προκαλεί κυτταρική βλάβη μέσω ενός καταρράκτη γεγονότων που εξαρτώνται τόσο από τον μικροοργανισμό, όσο και από τον ξενιστή. Το *H. pylori*, όπως όλα τα gram-αρνητικά βακτήρια έχει στο κύτταρό του ένα λιποπολυσακχαρίτη που δρα καταστρέφοντας την ακεραιότητα του βλεννογόνου.[15] Επιπλέον, το *H. pylori* απελευθερώνει αρκετές παθογόνες πρωτεΐνες που προκαλούν κυτταρική καταστροφή. Τέτοια είναι, για παράδειγμα, η CagA πρωτεΐνη που παράγεται από το cytotoxic-associated gene A (cagA) και σχετίζεται με περισσότερο σοβαρές καταστάσεις, όπως το δωδεκαδακτυλικό έλκος και το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα.[16, 17] Επιπλέον, πρωτεϊνικά παράγωγα του γονιδίου A της κενοτοποιώδους κυτοτοξίνης (vacuolating cytotoxin A gene – vacA) και του A γονιδίου που εκλύονται από την επαφή με το επιθήλιο (iceA) σχετίζονται με τον τραυματισμό του βλεννογόνου.[18, 19]

Από τη στιγμή που έχει λάβει χώρα ο εποικισμός του γαστρικού βλεννογόνου από το *H. pylori*, οι ανοσογόνες ιδιότητές του προκαλούν μια φλεγμονώδη διεργασία που οδηγεί στη εμφάνιση γαστρίτιδας από ουδετερόφιλα με τις κλινικές εκδηλώσεις της φλεγμονής (εικόνα 3) Στη διαδικασία αυτή συμμετέχουν



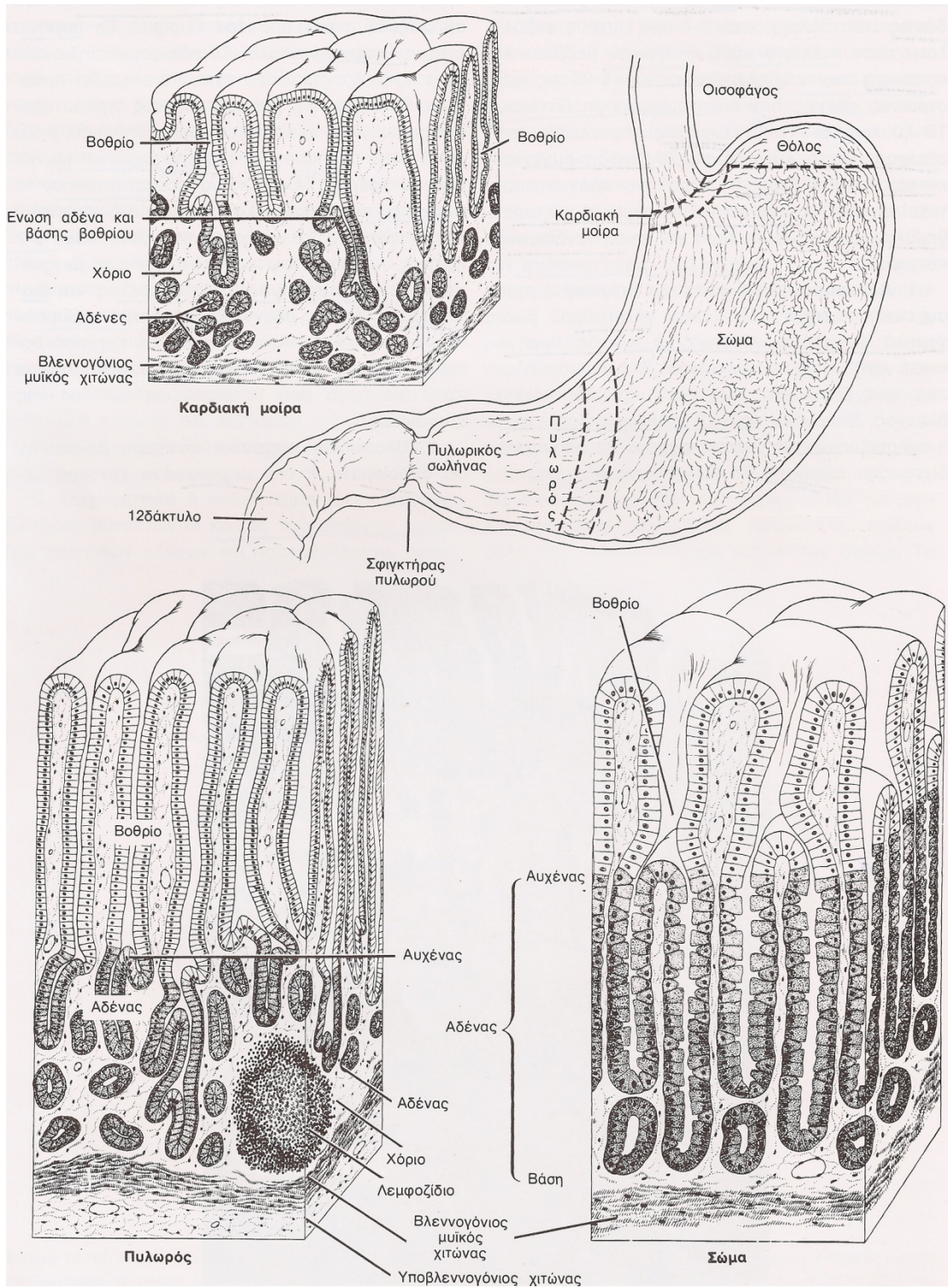
Εικόνα 3: Ουδετερόφιλη γαστρίτιδα από *H. Pylori* (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης x125)

παράγοντες του ξενιστή όπως οι ιντερλευκίνες (IL) 1, 2, 6, 8 και 12, η ιντερφερόνη

γάμμα (INF-γ), ο tumor necrosis factor (TNF) και τα β-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα.[20] Ενώ, επίσης, το *H. pylori* φαίνεται να αυξάνει τον προγραμματισμένο ρυθμό θανάτου των επιθηλιακών κυττάρων (απόπτωση).[21]

Γενική ιστολογία του στομάχου

Το στομάχι είναι ένα διατεταμένο τμήμα της πεπτικής οδού, του οποίου η κύρια λειτουργία είναι να προσθέτει όξινο υγρό στην προς πέψη τροφή, μετατρέποντάς την, με τη μυϊκή του δραστηριότητα, σε μία ιξώδη μάζα (χυμός). Συνεχίζει επίσης τη διαδικασία της πέψης που άρχισε στη στοματική κοιλότητα εκκρίνοντας το πρωτεολυτικό ένζυμο πεψίνη. Μακροσκοπικά διακρίνεται σε τέσσερις περιοχές: την καρδιά, το θόλο, το σώμα και τον πυλωρό (εικόνα 4). Ο θόλος και το σώμα έχουν την ίδια μικροσκοπική δομή, συνεπώς ιστολογικά διακρίνονται τρεις περιοχές. Ο βλεννογόνος και ο υποβλεννογόνιος χιτώνας του μη διατεταμένου στομάχου προβάλλει προς τα μέσα επιμήκεις αναδιπλώσεις γνωστές σαν πτυχές. Όταν το στομάχι είναι γεμάτο με τροφή, αυτές οι πτυχές ισοπεδώνονται.[22]

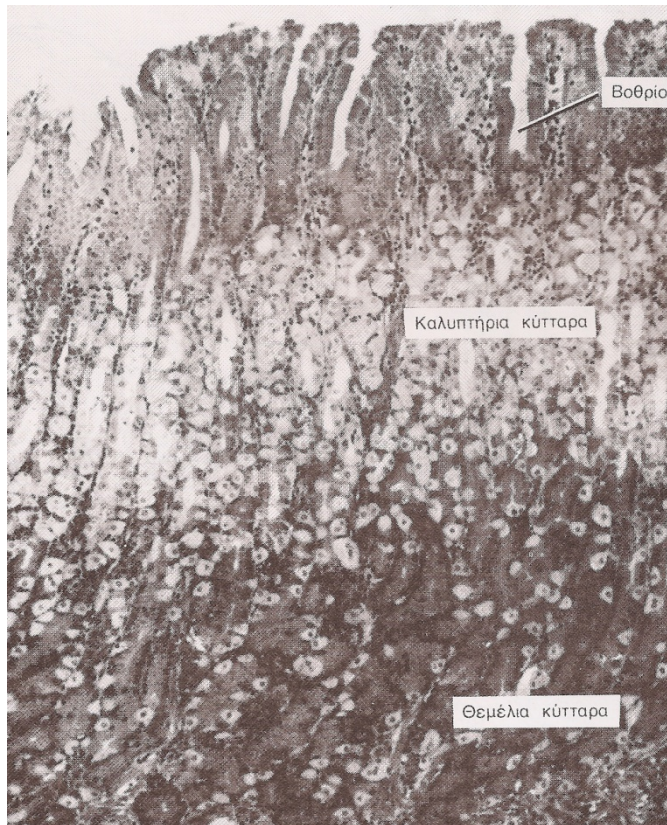


Εικόνα 4: Οι περιοχές του στομάχου και η ιστολογική δομή τους. Πηγή: Junqueira L, Carneiro J: Basic Histology 11 edn. USA: Oxford University Press

Βλεννογόνος

Ο γαστρικός βλεννογόμος αποτελείται από ένα καλυπτήριο επιθήλιο που καταδύεται σε ποικίλη έκταση προς το χόριο σχηματίζοντας τα γαστρικά βοθρία. Οι σωληνοειδείς αδένες (καρδιακοί, γαστρικοί, πυλωρικοί) που είναι χαρακτηριστικοί της κάθε περιοχής του στομάχου διακλαδίζονται και αδειάζουν στα γαστρικά βοθρία. Το χόριο του στομάχου αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό διάσπαρτο με λείες μυϊκές ίνες και λεμφοκύτταρα. Ο βλεννογόμος χωρίζεται από τον υποκείμενο υποβλεννογόνο χιτώνα με μία στιβάδα λείου μυϊκού ιστού, την βλεννογόνο μυϊκή στιβάδα. Αυτή η στοιβάδα συγκροτείται από μία εξωτερική άθροιση επιμήκων ινών και από κυκλωτερείς ίνες που βρίσκονται πιο κοντά στον αυλό.[22]

Όταν η επιφάνεια του αυλού του στομάχου παρατηρηθεί με μικρή μεγέθυνση, φαίνονται πολυάριθμες μικρές κυκλωτερείς ή ωοειδείς εγκολπώσεις του καλυπτηρίου επιθηλίου. Αυτές αποτελούν τα ανοίγματα των γαστρικών βοθρίων ή γαστρικά στόμια (εικόνες 4 και 5) το επιθήλιο που καλύπτει την επιφάνεια και επενδύει τα βοθρία είναι απλό κυλινδρικό και όλα τα κύτταρα εκκρίνουν βλέννα. Τα επιθηλιακά κύτταρα έχουν ύψος 20-40 μm, στρογγυλό ή ωοειδή πυρήνα κοντά στη βάση τους και περιέχουν πολυάριθμα κοκκία βλέννας. Αυτά τα κοκκία που αφορίζονται από μεμβράνη, περιέχουν πρωτεΐνες πλούσιες σε υδατάνθρακες, οι οποίες σχηματίζονται στο εκτεταμένο σύμπλεγμα Golgi που βρίσκεται πάνω από τον πυρήνα των κυττάρων της επιφάνειας και των βοθρίων. Όταν απελευθερώνεται από αυτά τα κύτταρα η βλέννα σχηματίζεται μία παχιά στιβάδα που προστατεύει τα κύτταρα αυτά από την επίδραση του οξέος που εκκρίνει το στομάχι. Σε επόμενο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι αμυντικοί μηχανισμοί του βλεννογόνου του στομάχου αναλυτικότερα.[22]



Εικόνα 5: Μικρογραφία τομής γαστρικού αδένου του θόλου του στομάχου. Τα καλυπτήρια ή τοιχωματικά κύτταρα υπερέχουν στην ανώτερη περιοχή του αδένου, ενώ τα θεμέλια κύτταρα στην κατώτερη. Πηγή: Junqueira L, Carneiro J: Basic Histology 11 edn. USA: Oxford University Press

Καρδιακή περιοχή

Η καρδιακή περιοχή είναι μία στενή κυκλωτερής ταινία 1.5-3 cm σε πλάτος κατά τη μετάπτωση μεταξύ του οισοφάγου και του στομάχου. (εικόνα 4) Το χόριο της περιέχει απλούς ή διακλαδισμένους σωληνοειδείς καρδιακούς αδένες. Το τελικό τμήμα αυτών των αδένων συχνά είναι περιελιγμένο και συχνά έχει μεγάλο αυλό. Τα περισσότερα από τα εκκριτικά κύτταρα παράγουν λυσοζύμη αλλά μπορεί να βρεθούν και λίγα τοιχωματικά ή καλυπτήρια κύτταρα (τα οποία εκκρίνουν HCl) Οι

αδένες αυτοί έχουν όμοια δομή με τους καρδιακούς αδένες του τελικού τμήματος του οισοφάγου.[22]

Θόλος και σώμα

Το χόριο αυτών των περιοχών είναι γεμάτο με διακλαδισμένους σωληνοειδείς γαστρικούς αδένες (του θόλου), ενώ 3-7 από αυτούς εκβάλλουν στον πυθμένα κάθε γαστρικού βοθρίου. Η κατανομή των επιθηλιακών κυττάρων στους γαστρικούς αδένες δεν είναι ομοιόμορφη. (εικόνες 4 και 5) Ο αυχένας αποτελείται από αδιαφοροποίητα κύτταρα και βλεννώδη αυχενικά κύτταρα, ενώ η βάση (ή σώμα) των αδένων αποτελείται από τοιχωματικά (οξυπαραγωγά) κύτταρα, θεμέλια, ζυμογόνα κύτταρα και εντεροενδοκρινή κύτταρα.[22]

1. Αδιαφοροποίητα κύτταρα βρίσκονται στην αυχενική περιοχή, αλλά είναι ολιγάριθμά. Είναι χαμηλά κυλινδρικά κύτταρα με ωσειδή πυρήνα κοντά στη βάση των κυττάρων. Στο κυτταρόπλασμά τους βρίσκονται ελάχιστα ή καθόλου κοκκία βλέννας. Υπάρχουν πολλά ελεύθερα ριβοσωμάτια ή πολυριβοσωμάτια, αλλά το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο είναι ελάχιστο. Τα μιτοχόνδρια είναι σπάνια, όμως υπάρχει ένα ευκρινές σύμπλεγμα Golgi, που εντοπίζεται πάνω από τον πυρήνα. Ο πυρινίσκος είναι αναπτυγμένος καλά. Τα αδιαφοροποίητα κύτταρα εντοπίζονται όπου έχει παρατηρηθεί πρόσληψη ^3H θυμιδίνης, χρησιμοποιώντας την αυτοραδιογραφία και εκεί όπου παρατηρήθηκαν μιτώσεις. Αυτά τα κύτταρα διαφοροποιούνται και κινούνται προς τα πάνω για να αντικαταστήσουν τα κύτταρα

των βοθρίων και τα βλεννώδη κύτταρα της επιφανείας, τα οποία ανανεώνονται κάθε 3-7 ημέρες. Άλλα αδιαφοροποίητα κύτταρα μεταναστεύουν βαθύτερα μέσα στους αδένες και διαφοροποιούνται σε βλεννώδη αυχενικά, τοιχωματικά, σε ζυμογόνα, σε θεμέλια και σε εντεροενδοκρινή κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα αντικαθίστανται πολύ πιο αργά από τα βλεννώδη κύτταρα της επιφανείας.

2. Βλεννώδη αυχενικά κύτταρα βρίσκονται σε αθροίσματα ή σαν μεμονωμένα κύτταρα μεταξύ των τοιχωματικών κυττάρων στον αυχένα των γαστρικών αδένων. Παρόλο που είναι βλεννώδη κύτταρα, έχουν μορφολογικά και ιστοχημικά χαρακτηριστικά που κάνουν την έκκριση της βλέννας τους τελείως διαφορετική από αυτή των βλενωδών επιθηλιακών κυττάρων της επιφανείας. Έχουν ακανόνιστο σχήμα και ο πυρήνας τους βρίσκεται στη βάση του κυττάρου. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρουσιάζουν ένα μεγάλο σύμπλεγμα Golgi πάνω από τον πυρήνα και διαγραφόμενες, πολυάριθμες μεμονωμένες εικόνες αδρού ενδοπλασματικού δικτύου. Κάθε ενδοπλασματικό δίκτυο περιβάλλει ένα μιτοχόνδριο. Τα ωοειδή ή σφαιρικά κοκκία τους βρίσκονται κοντά στην κορυφαία επιφάνειά τους και χρωματίζονται έντονα με PAS ή βλεννοκαρμίνη. Αντίθετα, από την ουδέτερη βλεννώδη έκκριση των κυττάρων της επιφανείας, τα βλεννώδη αυχενικά κύτταρα εκκρίνουν όξινη βλέννα.

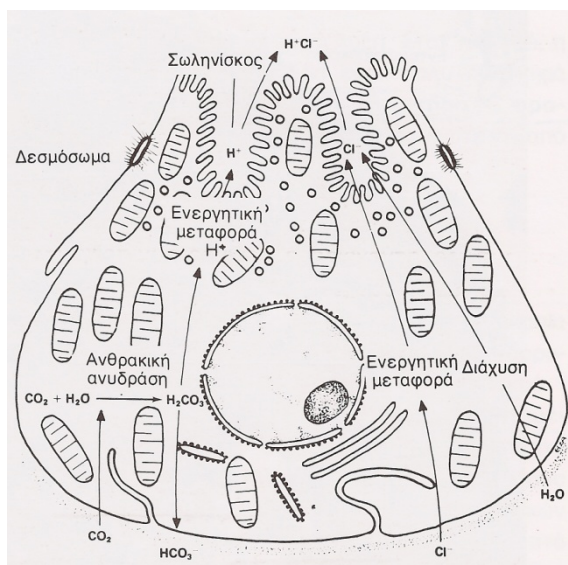
3. Τοιχωματικά ή καλυπτήρια (οξυπαραγωγά κύτταρα) συναντώνται κυρίως στο ανώτερο ήμισυ των γαστρικών αδένων και παρεμβάλλονται μεταξύ των βλενωδών αυχενικών κυττάρων (εικόνες 4 και 5). Είναι σπανιότερα στη βάση του αδένου. Είναι στρογγυλά ή πυραμιδικά κύτταρα με διάμετρο 20-30 μm με ένα ή και δύο μερικές

φορές σφαιρικούς πυρήνες που είναι κεντρικά τοποθετημένοι και παρουσιάζουν έντονα ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Από τις παρατηρήσεις με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο το πιο εντυπωσιακό χαρακτηριστικό είναι μια βαθιά κυκλική εγκόλπωση στην κορυφαία πλασματική μεμβράνη που σχηματίζει τον ενδοκυτταρικό σωληνίσκο. Όταν το κύτταρο ηρεμεί, φαίνεται ένας αριθμός από σωληνοκυστικές δομές στην κορυφαία περιοχή του κυττάρου ακριβώς κάτω από την πλασματική μεμβράνη του. Όταν διεγερθούν για την παραγωγή του υδροχλωρικού οξέος, τα σωληνοκυστίδια συγχωνεύονται με την κυτταρική μεμβράνη και σχηματίζουν περισσότερες μικρολάχνες. Τα ινίδια ακτίνης που υπάρχουν μεταξύ των σωληνοκυστιδίων, κατά πάσα πιθανότητα, παίζουν ρόλο στην αλληλεπίδραση αυτών των δομών. Το ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα περιέχει ένα μεγάλο αριθμό μιτοχονδρίων με άφθονες ακρολοφίες, παρουσιάζει ένα δυσδιάκριτο σύμπλεγμα Golgi κοντά στη βάση του κυττάρου και δεν έχει εκκριτικά κοκκία.

Τα τοιχωματικά κύτταρα παράγουν το υδροχλωρικό οξύ που υπάρχει στο γαστρικό υγρό. Σε διάφορες ασθένειες ο αριθμός των τοιχωματικών κυττάρων συσχετίζεται με την ικανότητα παραγωγής οξέως από το στομάχι. Στην περίπτωση, για παράδειγμα, της ατροφικής γαστρίτιδας, τόσο τα τοιχωματικά κύτταρα, όσο και τα θεμέλια κύτταρα είναι πολύ λιγότερα και το γαστρικό υγρό έχει μικρή ή καμία δραστηριότητα τόσο όξινη όσο και πεψίνης.[22]

Τα τοιχωματικά κύτταρα εκκρίνουν υδροχλωρικό οξύ 0.16 mol/L , χλωριούχο κάλιο 0.07 mol/L , ίχνη άλλων ηλεκτρολυτών και γαστρικό ενδογενή παράγοντα. Το

υδροχλωρικό οξύ παράγεται από το χλώριο που υπάρχει στο αίμα συν ένα κατιόν (H^+) που είναι αποτέλεσμα της δράσης της ανθρακικής ανυδράσης. Η ανθρακική ανυδράση επιδρά στο CO_2 για την παραγωγή ανθρακικού οξέως, το οποίο διασπάται σε διττανθρακικό και H^+ . Τόσο το κατιόν, όσο και το ανιόν χλώριο μεταφέρονται ενεργητικά διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ το νερό διαχέεται παθητικά λόγω της ωσμωτικής κλίσης (εικόνα 6) Η παρουσία άφθονων μιτοχονδρίων στα τοιχωματικά κύτταρα είναι ενδεικτική της κατανάλωσης μεγάλου ποσού ενέργειας για τις μεταβολικές δραστηριότητες. Είναι γεγονός ότι αυτός ο κυτταρικός τύπος παρουσιάζει ιστοχημικές ιδιαιτερότητες που το κατατάσσουν σαν ένα από τα κύτταρα με τον μεγαλύτερο ενεργειακό μεταβολισμό.[22]



Εικόνα 6: Σχηματική εικόνα καλυπτήριου κυττάρου

που δείχνει τα κύρια στάδια της σύνθεσης υδροχλωρικού οξέος. Το CO_2 του αίματος κάτω από τη δράση της ανθρακικής ανυδράσης παράγει ανθρακικό οξύ που διασπάται σε διττανθρακικά ιόντα και σε ένα πρωτόνιο H^+ , το οποίο αντιδρά με ιόντα χλωρίου ώστε να παραχθεί υδροχλωρικό οξύ. Τα σωληνοκυτίδια της κορυφής του κυττάρου φαίνεται πως ενέχονται στην έκκριση του υδροχλωρικού οξέος καθώς ελαττώνονται μετά τη διέγερση των καλυπτηρίων κυττάρων. Τα διττανθρακικά ιόντα ξαναγυρίζουν στο αίμα και είναι υπεύθυνα για αύξηση του pH του αίματος κατά τη διάρκεια της πέψης. Πηγή: Junqueira L, Carneiro J: Basic Histology 11 edn. USA: Oxford University Press

Από αυτοραδιογραφικές μελέτες που εκτελέσθηκαν με βιταμίνη B₁₂ συμπεραίνεται ότι τα τοιχωματικά κύτταρα αποτελούν στους ανθρώπους τη θέση παραγωγής του ενδογενή παράγοντα, μιας γλυκοπρωτεΐνης που δεσμεύεται με τη βιταμίνη B₁₂. Η παρουσία του ενδογενή παράγοντα απαιτείται φυσιολογικά για την απορρόφηση της βιταμίνης B₁₂ και αυτή η βιταμίνη ενώνεται ισχυρά με τον ενδογενή παράγοντα στον αυλό του στομάχου. Αυτό το σύμπλεγμα απορροφάται από τα κύτταρα στον ειλεό. Αυτό εξηγεί γιατί η έλλειψη του παράγοντα μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια B₁₂, μίας νόσου που καταλήγει σε διαταραχή του μηχανισμού παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η νόσος αυτή είναι γνωστή σαν κακοήθης αναιμία και συνήθως προκαλείται από ατροφική γαστρίτιδα. Σε ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων η κακοήθης αναιμία φαίνεται να είναι αυτοάνοση νόσος, καθώς συχνά στο αίμα των ασθενών ανιχνεύονται αντισώματα των πρωτεϊνών των τοιχωματικών κυττάρων.[22]

Η εκκριτική ικανότητα των τοιχωματικών κυττάρων υποκινείται με διάφορους μηχανισμούς. Ο ένας είναι διαμέσου χολινεργικών νευρικών απολήξεων. Η ισταμίνη και η γαστρίνη που εκκρίνονται από το γαστρικό βλεννογόνο έχουν ισχυρή διεγερτική δράση για την παραγωγή υδροχλωρικού οξέος.[22]

4. Θελέλια (ζυμογόνα) κύτταρα κυριαρχούν στην κατώτερη περιοχή των σωληνοειδών αδένων και έχουν όλα τα χαρακτηριστικά ενός κυττάρου που συνθέτει και εξάγει πρωτεΐνες. Τα κοκκία που φαίνονται στο κυτταρόπλασμα τους περιέχουν το ανενεργό ένζυμο πεψινογόνο. Η βασιφιλία τους οφείλεται στο άφθονο αδρό

ενδοπλασματικό δίκτυο. Στους ανθρώπους αυτά τα κύτταρα παράγουν τα ένζυμα πεψίνη και λιπάση. Όταν το ανενεργό πεψινογόνο εκλύεται στο όξινο περιβάλλον του στομάχου, το προένζυμο μετατρέπεται στο υψηλά ενεργό πρωτεολυτικό ένζυμο πεψίνη.

5. Τα εντεροενδοκρινή κύτταρα της πεπτικής οδού βρίσκονται κοντά στη βάση των γαστρικών αδένων. Στο θόλο και στο σώμα του στομάχου φαίνεται ότι η 5-υδροξυτριπταμίνη (σεροτονίνη) είναι ένα από τα κύρια εκκριτικά προϊόντα.

Πυλωρός

Στον πυλωρό υπάρχουν βαθιά γαστρικά βοθρία στα οποία εκβάλλουν διακλαδισμένοι σωληνοειδείς αδένες, οι πυλωρικοί αδένες, οι οποίοι είναι όμοιοι με τους αδένες της καρδιακής περιοχής. Στην πυλωρική περιοχή βρίσκονται επιμήκη βοθρία και κοντοί ελικοειδείς αδένες (αντίθετα από την καρδιακή περιοχή). Αυτοί οι αδένες εκκρίνουν βλέννα καθώς και μία αξιοσημείωτη ποσότητα του ενζύμου λυσοζύμη. Τα κύτταρα γαστρίνης (G) παρεμβάλλονται μεταξύ των βλεννωδών κυττάρων των πυλωρικών αδένων και απελευθερώνουν γαστρίνη η οποία διεγείρει την έκκριση οξέος από τα καλυπτήρια ή τοιχωματικά κύτταρα των γαστρικών αδένων. Άλλα εντεροενδοκρινή κύτταρα (D κύτταρα) εκκρίνουν σωματοστατίνη η οποία αναστέλλει την απελευθέρωση άλλων ορμονών συμπεριλαμβανομένης και της γαστρίνης.[22]

Άλλες στοιβάδες του στομάχου

Η υποβλεννογόνιος στιβάδα αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό, αιμοφόρα και λεμφοφόρα αγγεία και είναι διηθημένη από λεμφικά και σιτευτικά κύτταρα. Η εξωτερική μυϊκή στοιβάδα αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες προσανατολισμένες προς τρεις κατευθύνσεις. Η εξωτερική στοιβάδα είναι επιμήκης, η μέση στοιβάδα κυκλωτερής και η εσωτερική είναι λοξή. Στον πυλωρό, η κυκλωτερής στοιβάδα είναι πολύ πιο παχιά και σχηματίζει τον πυλωρικό σφιγκτήρα. Ο ορογόνος χιτώνας είναι λεπτός και καλύπτεται από μεσοθήλιο.[22]

Οι αμυντικοί μηχανισμοί του βλεννογόνου του στομάχου

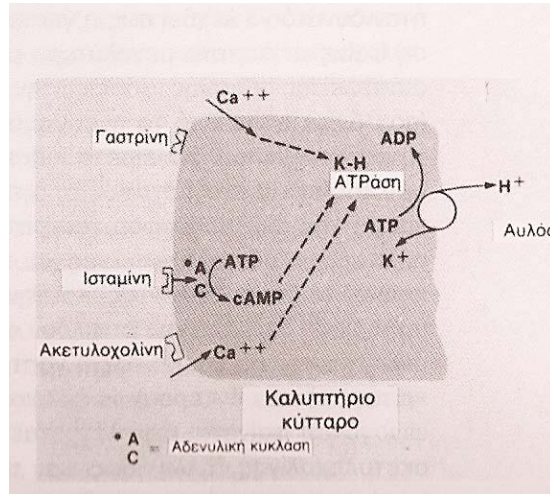
Φυσιολογία του στομάχου

Ο στόμαχος χρησιμεύει ως δεξαμενή μέσα στην οποία η τροφή αναμιγνύεται και διασπάται σε μικρά τμήματα πριν προωθηθεί στο δωδεκαδάκτυλο. Επιπλέον μέσα στο στομάχι αρχίζει η διαδικασία της πέψης με την έκκριση υδροχλωρικού οξέος και πεψινογόνου. Το πεψινογόνο παρουσία του υδροχλωρικού οξέος μετατρέπεται γρήγορα στο πρωτεολυτικό ένζυμο πεψίνη.

Φυσιολογική έκκριση

Το υδροχλωρικό οξύ εκκρίνεται από τα καλυπτήρια κύτταρα και το πεψινογόνο από τα θεμέλια κύτταρα που βρίσκονται στο βλεννογόνο του στομάχου, ιδιαίτερα στο σώμα και στον πυθμένα. (Εικόνα 7) Η έκκριση του οξέος διεγείρεται από τρεις ενδογενείς χημικές ουσίες: τη γαστρίνη, την ισταμίνη και την ακετυλοχολίνη. Η ακετυλοχολίνη απελευθερώνεται από τις νευρικές απολήξεις του πνευμονογαστρικού. Η γαστρίνη απελευθερώνεται από τα «κύτταρα G» του άντρου του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου που διεγείρονται κυρίως από τα προϊόντα της πέψης των πρωτεϊνών και την αλκαλοποίηση του περιεχομένου του στομάχου. Η ισταμίνη βρίσκεται σε κύτταρα του γαστρικού τοιχώματος, τα οποία μοιάζουν με μαστοκύτταρα και γειτονεύουν στενά με τα θεμέλια κύτταρα του στομάχου. Η

κυκλοφορία ισταμίνης στην αιματική κυκλοφορία οδηγεί σε αυξημένη γαστρική έκκριση.[23]



Εικόνα 7: Το καλυπτήριο κύτταρο έχει τρεις υποδοχείς: της ισταμίνης, της γαστρίνης και της ακετυλοχολίνης. Οι τρεις αυτές ουσίες διεγείρουν μία ATPάση καλίου-υδρογόνου (αντλία υδρογόνου) Πηγή: Deveney CW: The stomach. In Smith LH Jr and Their SO (eds): Pathophysiology: The biological Principles of Disease. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1985

Η γαστρική έκκριση, στο μεγαλύτερο μέρος της, συντελείται σε τρεις φάσεις: την κεφαλική (που διεγείρεται από το πνευμονογαστρικό), τη γαστρική (που διεγείρεται από τον ερεθισμό του πνευμονογαστρικού από τη διάταση και με την απελευθέρωση γαστρίνης την οποία προκαλούν οι πρωτεΐνες και η αλκαλοποίηση του περιβάλλοντος) και την εντερική (που διεγείρεται με την επιπλέον απελευθέρωση γαστρίνης και με το μη γαστρικό εκκριταγωγό του εντέρου).[23]

Η βασική έκκριση οξέος είναι περίπου 1.0-2.0 mEq ανά ώρα στους άνδρες και μικρότερη στις γυναίκες. Τα φυσιολογικά όρια, ωστόσο, παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις: από 0 έως 10.5 mEq/h στους άνδρες και 0 έως 5.6 mEq/h στις γυναίκες. Μετά από τη μέγιστη διέγερση της έκκριση με χορήγηση εκκριταγωγού (π.χ. πενταγαστρίνης ή βηταζόλης που είναι ανάλογο της ισταμίνης) ο ρυθμός

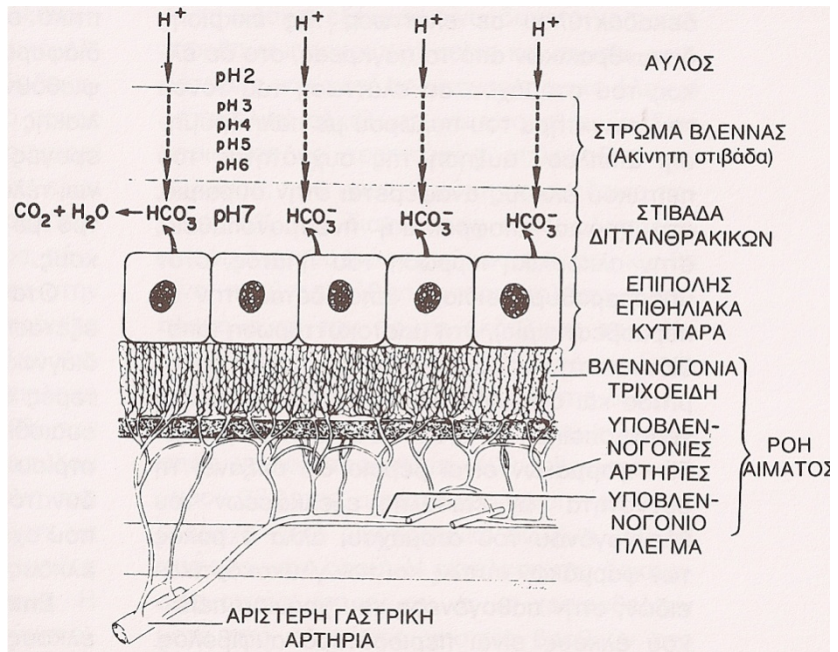
έκκρισης μπορεί να φτάσει στα 50 mEq/h στους άνδρες και στα 30 mEq/h στις γυναίκες.[23]

Φυσιολογική άμυνα

Ο βλεννογόνος του στομάχου αμύνεται εναντίον του μείγματος οξέος-πεψίνης του γαστρικού υγρού με διάφορους μηχανισμούς. Έτσι, τα κύτταρα του βλεννογόνου προστατεύονται με ένα λεπτό στρώμα βλέννας που παράγεται διαρκώς και επαλείφει ολόκληρο το βλεννογόνο, μειώνοντας την επαφή των κυττάρων αυτών με το γαστρικό υγρό. Τα επιπολής κύτταρα εκκρίνουν διττανθρακικά τόσο μέσα στη στιβάδα της βλέννας όσο και κάτω από αυτήν, τα οποία εξουδετερώνουν τα ιόντα υδρογόνου που διαχέονται από τον αυλό προς τα κύτταρα. Τα επιθηλιακά κύτταρα συνεχώς αποπίπτουν και ανανεώνονται επιτυγχάνοντας με τον τρόπο αυτό αναπλήρωση των κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβες. Αποτέλεσμα των παραπάνω διαδικασιών είναι η ικανότητα του μέσου ατόμου να εκκρίνει περισσότερα από 100 mmol HCl την ημέρα χωρίς να προκαλούνται σημαντικές βλάβες του βλεννογόνου.[24]

Στο παρακάτω σχήμα φαίνονται συνολικά οι μηχανισμοί που συντηρούν την ακεραιότητα του βλεννογόνου του στομάχου. (Εικόνα 8)

Εικόνα 8: Οι μηχανισμοί που συντηρούν την ακεραιότητα του βλεννογόνου του στομάχου. Τα επιπολής επιθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν βλέννα και διττανθρακικά, τα οποία βοηθούν στη διατήρηση διαφοράς pH μεταξύ του αυλού και του βλεννογόνου και προστατεύουν τα κύτταρα από την επιβλαβή επίδραση του οξέος και της πεψίνης. Πηγή: Richardson CT: Peptic ulcer: Pathogenesis. In Wyngaarden JB and Smith LH Jr (eds): Cecil Textbook of Medicine 17th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1985.



Η μικροκυκλοφορία του γαστρικού βλεννογόνου παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην προστασία του στομάχου καθώς εμπλέκεται στην απομάκρυνση του οξέος και στην προσφορά HCO_3^- . [25]

Προστασία του στομάχου σε μοριακό επίπεδο

Η άμυνα του στομάχου λαμβάνει χώρα και σε μοριακό επίπεδο περιλαμβάνοντας παράγοντες όπως το νιτρικό οξύ, τις πολυαμίνες και τις κυτοκίνες. Η κυκλοοξυγενάση (COX)-1 περιορίζει τη ζημιά του γαστρικού βλεννογόνου διεγείροντας την έκκριση βλέννας και HCO_3^- και αυξάνοντας την αιματική ροή του βλεννογόνου. Η κυκλοοξυγενάση (COX)-2 ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του επιθηλίου στην περιοχή της βλάβης ενώ παράλληλα αναστέλλει την προσκόλληση των λεμφοκυττάρων στο αγγειακό επιθήλιο. Το νιτρικό οξύ, οι πολυαμίνες και ο ενεργοποιούμενος-από-την-προτεΐνάση-υποδοχέας-2 επίσης δρουν προστατευτικά: Οι κυτοκίνες παίζουν μείζων ρόλο στη φλεγμονή με την ιντερλευκίνη 1β και τον Tumor Necrosis Factor (TNF) να απελευθερώνονται κατά την οξεία φάση. Στο ανώτερο γαστρεντερικό η ιντερλευκίνη 1β μειώνει την ζημιά που έχει υποστεί το στομάχι, αναστέλλει την γαστρική έκκριση οξέος και επάγει την COX-2 και τη συνθετάση νιτρικού οξέος (inducible nitric oxide synthase – iNOS) και παράγεται νιτρικό οξύ.[26] Σε αντίθεση με την ιντερλευκίνη, ο TNF συμμετέχει και επιτείνει την γαστρική βλάβη που δημιουργούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.[25]

Η διαφοροποίηση ανάλογα με το φύλο

Στην περίπτωση ύπαρξης βλαβών στο γαστρικό βλεννογόνο, οι capsaicin-sensitive αισθητικοί νευρώνες αυξάνουν τη ροή αίματος στο γαστρικό βλεννογόνο απελευθερώνοντας το calcitonin gene-related peptide (CGRP) από τις απολήξεις των αισθητικών νευρικών κυττάρων. Αυτό, με τη σειρά του, αυξάνει την ενδοθηλιακή παραγωγή νιτρικού οξέος το οποίο στη συνέχεια ενεργοποιεί την COX-1 και αυξάνει την παραγωγή προστακυκλίνης. Η προστακυκλίνη στη συνέχεια αναστέλλει την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων μειώνοντας, με αυτό τον τρόπο, την φλεγμονώδη αντίδραση.[27] Μία πρόσφατη μελέτη χρησιμοποίησε αυτό το μοντέλο για να διερευνήσει τη διαφορά, ανάλογα με το φύλο στην άμυνα του γαστρικού βλεννογόνου, όπως αυτή εμφανιζόταν μέσα από την χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης του πεπτικού έλκους στις γυναίκες. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι σε πειραματόζωα CGRP^{+/+} τα θηλυκά είχαν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης έλκους από τα αρσενικά και τα CGRP^{-/-} με σαλπινγεκτομή. Έτσι, οι διαφορές στην άμυνα του γαστρικού βλεννογόνου μπορεί εν μέρει να οφείλονται στην παρουσία οιστρογόνων τα οποία αυξάνουν την παραγωγή CGRP και καθιστούν της γυναίκες ανθεκτικότερες στο τραυματισμό του βλεννογόνου.[28]

Τα λιπαρά οξέα

Τα λιπαρά οξέα αποτελούνται από μία μακρά άλυσσο υδρογονανθράκων και μία τελική καρβοξυλική ομάδα. Τα λιπαρά οξέα έχουν τρεις βασικούς ρόλους στην φυσιολογία:

(α) είναι δομικά συστατικά των φωσφολιπιδίων και των γλυκολιπιδίων,

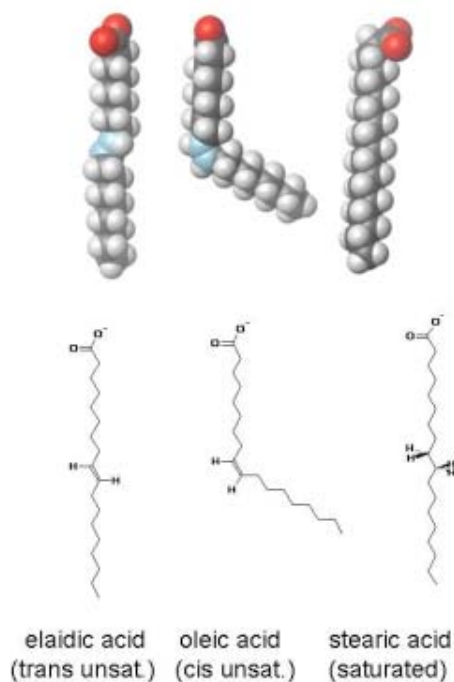
(β) χρησιμεύουν ως ορμονικοί (στεροειδείς ορμόνες) και κυτταρικοί (λευκοτριένες, προσταγλαδίνες, κ.α.) αγγελιοφόροι και

(γ) αποτελούν πηγή ενέργειας (τριακυλογλυκερόλες).[29]

Τα λιπαρά οξέα στη βιολογία συνήθως περιέχουν άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα από 12 έως 26, με τα λιπαρά οξέα που έχουν 16 και 18 άτομα να είναι τα συνηθέστερα. Διακρίνονται σε κορεσμένα λιπαρά οξέα (saturated fatty acids, SFA) αν δεν διαθέτουν διπλούς δεσμούς στην αλειφατική αλυσίδα και σε ακόρεστα λιπαρά οξέα (unsaturated fatty acids, UFA). Αν τα ακόρεστα λιπαρά οξέα διαθέτουν ένα διπλό δεσμό ονομάζονται μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (monounsaturated fatty acids, MUFA), ενώ αν διαθέτουν δύο ή περισσότερους ονομάζονται πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (polyunsaturated fatty acids, PUFA). Οι ιδιότητες των λιπαρών οξέων και των λιπών που συνθέτονται από αυτά εξαρτώνται από το μήκος της αλυσίδας και το βαθμό κορεσμού. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν χαμηλότερο σημείο τήξης απ' ό τι τα κορεσμένα με ίδιο μήκος αλύσου. Έτσι, για παράδειγμα, το σημείο τήξης του κορεσμένο στεατικό οξύ ($C_{18}H_{36}O_2$) είναι $69.6^\circ C$, ενώ αυτό του ολεϊκού οξέος

(C₁₈H₃₄O₂) που περιέχει έναν *cis* διπλό δεσμό είναι μόλις 13.4° C. Το σημείο τήξης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με 18 άτομα άνθρακα είναι ακόμα χαμηλότερο. Το μήκος της αλύσου επίσης επηρεάζει το σημείο τήξης, όπως φαίνεται από το γεγονός ότι το σημείο τήξης του παλμιτικού οξέος (C16) είναι 6.5 βαθμούς χαμηλότερο από αυτό του στεατικού (C18). Η βιολογική σημασία των παραπάνω είναι ότι τα ακόρεστα λιπαρά οξέα με μικρό μήκος αλύσου καθώς και τα παράγωγά τους έχουν αυξημένη ρευστότητα.[29]

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα μπορούν να υπάρχουν σε άπειρες διαμορφώσεις στο χώρο με περιστροφή γύρω από απλούς δεσμούς. Στα ακόρεστα λιπαρά οξέα, ο διπλός δεσμός, ο οποίος δεν επιτρέπει την περιστροφή, αναγκάζει την αλυσίδα σε κάμψη. Η μορφή *cis* προκαλεί κάμψη της αλύσου σε γωνία 30°. Πολλοί διπλοί δεσμοί προκαλούν κάμψη, στράβωμα και κόντεμα της αλύσου. Οι διάφορες αυτές διαμορφώσεις είναι σημαντικές στη δομή και λειτουργία των μεμβρανών. (Εικόνα 9)

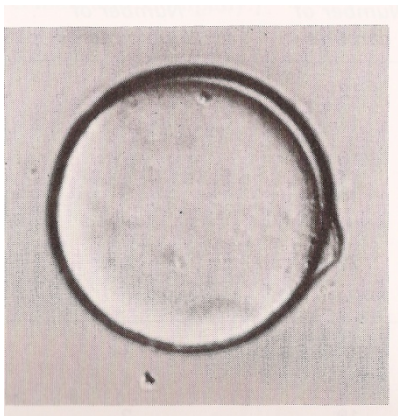


Εικόνα 9: Διαμόρφωση *trans*, *cis* και κορεσμένων λιπαρών οξέων στο χώρο

Η γεωμετρική ισομέρεια των διπλών δεσμών (όπου υπάρχουν) είναι κατά κανόνα *cis*-. Ωστόσο, υπάρχουν κάποια φυσικά και κυρίως συνθετικά (που δημιουργούνται κατά τη μερική υδρογόνωση ακόρεστων φυτικών ελαίων) ακόρεστα λιπαρά οξέα με *trans* δεσμούς. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι η παρατεταμένη θέρμανση *cis*- λιπαρών οξέων τα μετατρέπει σταδιακά σε *trans*-. Σε αντίθεση με τα *cis*- ακόρεστα λιπαρά οξέα που είναι ευεργετικά στην υγεία του ανθρώπου, τα *trans*- φαίνεται ότι συχνά είναι επιβλαβή.[30] Μια δυσμενής επίπτωση είναι η υποκατάσταση των δύσκολα οξειδούμενων κορεσμένων λιπαρών οξέων από τα εύκολα οξειδούμενα ακόρεστα *trans*- λόγω της παραπλήσιας στερεοχημικής δομής (πρακτικώς εξίσου ευθυγραμμισμένα) στη δομή των κυτταρικών μεμβρανών, γεγονός που τις καθιστά πιο ευπρόσβλητες στις οξειδώσεις.[31, 32]

Οι τριακυλογλυκερόλες ως υψηλής συγκέντρωσης αποθήκες ενέργειας

Οι τριακυλογλυκερόλες (TAG) είναι υψηλής συγκέντρωσης αποθήκες ενέργειας για τον οργανισμό. Η ενέργεια που παράγεται από την πλήρη οξείδωση των λιπαρών οξέων είναι 9 Kcal/g σε σχέση με τις 4 Kcal/g των υδρογονανθράκων και των πρωτεϊνών. Οι TAGs είναι αδιάλυτες στο νερό και δεν έχουν πολικές ομάδες, γεγονός που επιτρέπει την αποθήκευσή τους στο λιπώδη ιστό σε άνυδρη κατάσταση με αποτέλεσμα να μπορούν αποθηκευτούν σε μικρό σχετικά χώρο. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την υψηλή απόδοση σε ενέργεια καθιστούν τις TAGs ιδεώδεις αποθήκες ενέργειας στους ζωντανούς οργανισμούς. Οι TAGs βρίσκονται αποθηκευμένες στο κυτόπλασμα των λιποκυττάρων, τα οποία είναι κύτταρα εξειδικευμένα για την σύνθεση και εναποθήκευση τους, καθώς και για την κινητοποίησή τους σε περίπτωση ανάγκης.[29] (εικόνες 10 & 11)



Εικόνα 10: Μικροφωτογραφία λιποκυττάρου. Μια μεγάλη σφαίρα λίπους περιβάλλεται από ένα λεπτό κυτταρόπλασμα και έναν προεξέχον πυρήνα. Πηγή: Stryer L: Fatty Acid Metabolism. Biochemistry. 3rd ed New York. Freeman WH & co, 1988



Εικόνα 11: Φωτογραφία λιποκυττάρου με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Πηγή: Stryer L: Fatty Acid Metabolism. Biochemistry. 3rd ed New York. Freeman WH & co, 1988

Τα ω-3 και ω-6 Λιπαρά οξέα και η διατροφή

Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιείται εκτεταμένη έρευνα πάνω στη συσχέτιση του είδους της διατροφής του ανθρώπου με ζωικά και φυτικά λίπη με διάφορες ασθένειες.[30, 33] Έχει πλέον αποδειχθεί ότι διατροφή πλούσια σε κορεσμένα ζωικά λίπη αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, αυξημένη χοληστερόλη στο αίμα και παχυσαρκία. Αντίθετα, η κατανάλωση ακόρεστων λιπαρών οξέων, κυρίως από φυτικά έλαια, είναι ευεργετική στην υγεία του ανθρώπου.[30, 34-44]

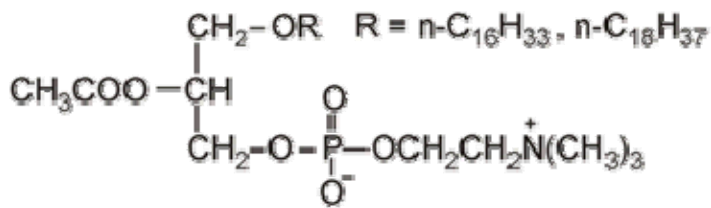
Ένας ευρύτατα χρησιμοποιούμενος τρόπος διάκρισης των ακόρεστων λιπαρών οξέων βασίζεται στη θέση του πρώτου διπλού δεσμού ξεκινώντας από το πιο απόμακρο άτομο άνθρακα (άνθρακα της μεθυλομάδας, CH₃-) σε σχέση με την καρβοξυλική ομάδα. Ο άνθρακας αυτός ονομάζεται «ωμέγα». Έτσι, ως ω-3 (*n*-3) και ω-6 (*n*-6) χαρακτηρίζονται τα ακόρεστα λιπαρά οξέα των οποίων ο πρώτος διπλός δεσμός βρίσκεται στο 3^ο και 6^ο άτομο άνθρακα αντίστοιχα, ξεκινώντας την αρίθμηση από τον «ωμέγα» άνθρακα.

Τα ω-3 (*n*-3) και ω-6 (*n*-6) λιπαρά οξέα είναι απαραίτητα συστατικά της διατροφής του ανθρώπου. Ο ανθρώπινος οργανισμός μπορεί να κάνει αλληλομετατροπές των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (για παράδειγμα, μετατροπή του λινελαϊκού σε αραχιδονικό), όμως δεν μπορεί να βιοσυνθέσει το λινελαϊκό από άλλες πηγές. Για το λόγο αυτό, λιπαρά οξέα όπως το λινελαϊκό πρέπει

να λαμβάνονται από την τροφή και για το λόγο αυτό ονομάζονται απαραίτητα λιπαρά οξέα (essential fatty acids, EFAs).

Τα σημαντικότερα ω -3 (n -3) λιπαρά οξέα είναι το λινολεϊκό, το εικοσα-πεντα-εν-οϊκό (EPA) και το εικοσιδυα-εξα-εν-οϊκό (DHA) οξύ. Τα ω -3 (n -3) λιπαρά οξέα βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα λιπαρά ψάρια και στα ιχθυέλαια και σε μικρότερες αναλογίες (με ορισμένες εξαιρέσεις) στα φυτικά έλαια. Η κατανάλωσή τους έχει συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ασθενειών.[36] Τα σημαντικότερα ω -6 (n -6) λιπαρά οξέα είναι το λινελαϊκό, το γ -λινολενικό και το αραχιδονικό οξύ. Τα ω -6 (n -6) λιπαρά οξέα βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα φυτικά έλαια. Οι περισσότερες έρευνες δείχνουν ότι τα ω -3 (n -3) και ω -6 (n -6) λιπαρά οξέα έχουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες γεγονός που τα καθιστά σημαντικούς παράγοντες προστασίας από χρόνιες ασθένειες, όπως τα κακοήθη νεοπλασμάτα, ο διαβήτης, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, η νόσος Alzheimer και η αρθρίτιδα. [30, 34-46]

Πρόσφατες έρευνες έχουν συνδέσει την κατανάλωση ω -3 (n -3) λιπαρών οξέων με τον Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (Platelet-Activating-Factor). Η κατανάλωση ω -3 (n -3) λιπαρών οξέων μεταβάλλει τη σύσταση των λιποειδών των μεμβρανών των κυττάρων που αποτελούν τις πρόδρομες ουσίες για τη βιοσύνθεση του PAF επηρεάζοντας αρνητικά την παραγωγή του. Έτσι, ο οργανισμός προστατεύεται από τον ισχυρότατο αυτό φλεγμονώδη παράγοντα που σχετίζεται άμεσα με χρόνιες ασθένειες φθοράς, αλλά και καρδιαγγειακές ασθένειες.[47, 48]



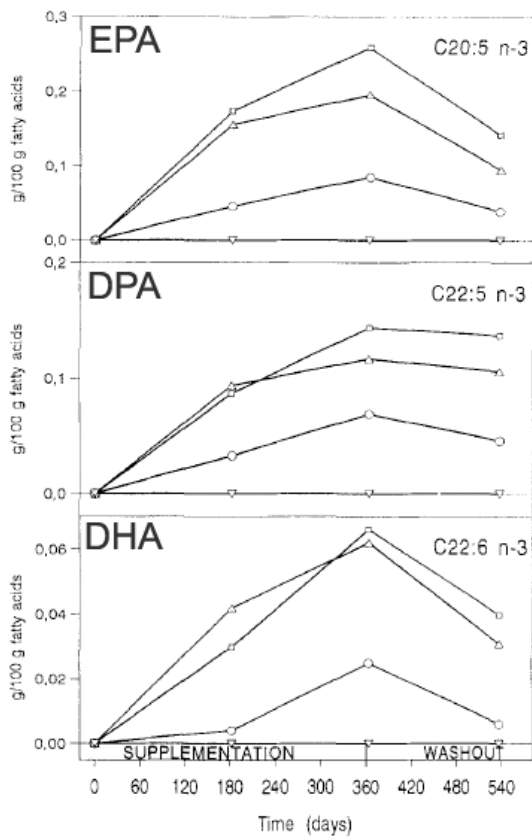
Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF)

Τα λιπαρά οξέα του υποδορίου λίπους

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η χρήση biomarkers για την εκτίμηση των προσλαμβανόμενων με τη διατροφή ουσιών.[49] Οι biomarkers μπορούν να δώσουν περισσότερο ακριβείς πληροφορίες για την μακροχρόνια πρόσληψη ουσιών σε σχέση με τα ερωτηματολόγια, καθώς η χρήση τους δεν βασίζεται στη μνήμη των ασθενών, στην προσωπική αντίληψη ή στην αλληλεπίδραση μεταξύ ασθενούς και εξεταστή. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις των προσλαμβανόμενων με την τροφή ουσιών στους ιστούς ή το αίμα δεν αντιπροσωπεύουν πάντα την δίαιτα καθώς μπορούν να επηρεαστούν από γενετικούς παράγοντες, το κάπνισμα, την παχυσαρκία, τη σωματική δραστηριότητα και το μεταβολισμό.[50]

Το υποδόριο λίπος (adipose tissue) αποτελεί μία πολύ καλή επιλογή για τη μελέτη της μακροχρόνιας πρόσληψης λιπαρών οξέων καθώς το περιεχόμενό του παρουσιάζει πολύ αργή ανανέωση (turnover) και η σύστασή του δεν αλλάζει στην περίπτωση οξείας νόσου. Από πολύ νωρίς, οι Katan et al (1997) είχαν μελετήσει την κινητική της ενσωμάτωσης των λιπαρών οξέων που προσλαμβάνονται με την τροφή

στους εστέρες χοληστερόλης του πλάσματος, στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων και στο υποδόριο λίπος.[51] Στη μελέτη αυτή, χρησιμοποιήθηκε μεγάλο δείγμα εθελοντών στους οποίους γινόταν τροποποίηση της διατροφής με χορήγηση από του στόματος σκευασμάτων λιπαρών οξέων για ένα χρονικό διάστημα 18 μηνών. Έτσι, ενώ με τις αλλαγές στα προσλαμβανόμενα λιπαρά οξέα υπήρχε άμεση αλλαγή στη σύσταση των εστέρων χοληστερόλης του πλάσματος και στη συγκέντρωση λιπαρών οξέων στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων, δεν συνέβαινε το ίδιο και με το υποδόριο λίπος. Η αλλαγή στη σύσταση των λιπαρών οξέων του υποδορίου λίπους γινόταν με πολύ αργό ρυθμό μέχρι να σταθεροποιηθεί στη νέα κατάσταση. Για να αυξηθεί η τιμή του EPA στο υποδόριο λίπος χρειάστηκε συνεχής χορήγηση από του στόματος EPA για μία περίοδο 12 μηνών και για να μειωθεί η τιμή από την κορυφή (peak) στο μισό χρειάστηκε διακοπή της πρόσληψης για 6 μήνες. Ανάλογα αποτελέσματα βρέθηκαν και για άλλα λιπαρά οξέα (DHA, C22:5n-3 κ.α.), ενώ παρατηρήθηκαν διαφορές στις αλλαγές της σύστασης σε λιπαρά οξέα ανάμεσα στο υποδόριο λίπος της κοιλιακής και γλουτιαίας χώρας.[51] (Εικόνα 12)



Εικόνα 12: Βραδείες αλλαγές στα επίπεδα των ω-3 λιπαρών οξέων του υποδορίου λίπος (γλουταϊά χώρα) σε εθελοντές που χορηγήθηκαν από του στόματος σκευάσματα. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν αλλαγές από τη βασική τιμή (baseline) διορθωμένη για αλλαγές στην ομάδα που ελάμβανε placebo.

Πηγή: Kattan et al: Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J Lipid Res* 1997 38(10):2012-22

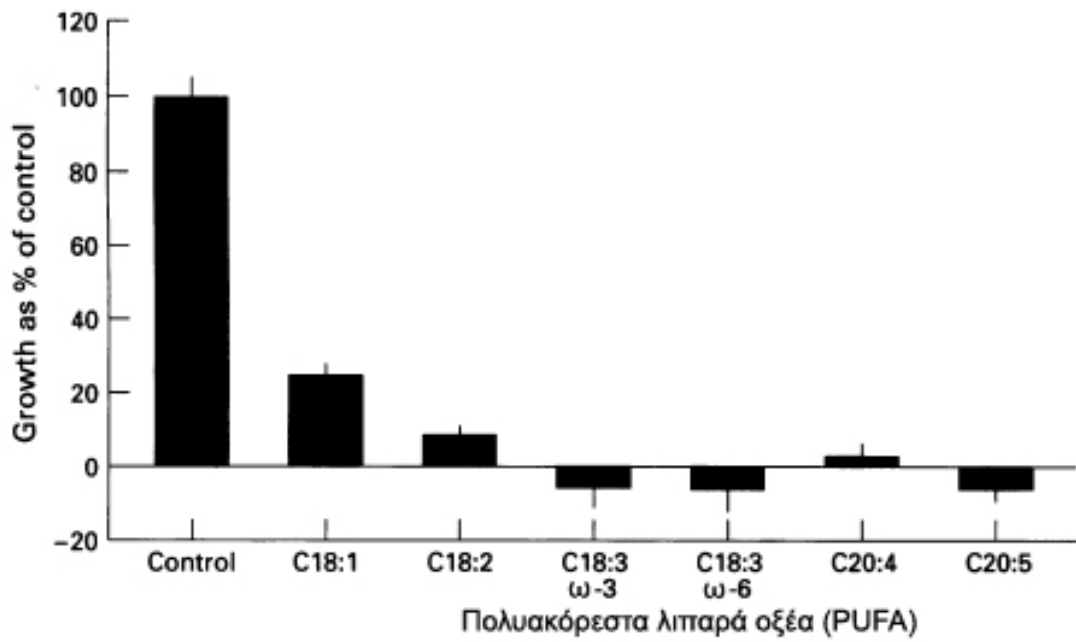
Σχέση λιπαρών οξέων με *H. pylori*

In vitro ενδείξεις τοξικότητας των PUFA απέναντι στο *H. pylori*

Από τότε που οι Hollander και Tarnawski συνέδεσαν την μείωση της συχνότητας εμφάνισης δωδεκαδακτυλικού έλκους με την αυξημένη κατανάλωση PUFA, υπήρξε ερευνητικό ενδιαφέρον για τη επίδραση των PUFA στο *H. pylori*. Οι Thompson et al παρουσίασαν στο Gut (1994) τα αποτελέσματα της έρευνας τους πάνω στην in vitro αναστολή της ανάπτυξης του *H. pylori* από PUFA.[52] Πριν από αυτούς, έρευνες είχαν δείξει ότι τα PUFA μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως αντιμικροβιακοί παράγοντες έναντι βακτηριδίων του παχέος εντέρου.[53, 54] Στην μελέτη των Thompson et al χρησιμοποιήθηκαν καλλιέργειες *H. Pylori* στις οποίες έγινε έκθεση διαφόρων PUFA. Η ανάπτυξη του *H. pylori* ελεγχόταν με τη μέτρηση της οπτικής πυκνότητας. Από τα αποτελέσματα της μέτρησης της οπτικής πυκνότητας φάνηκε ότι τα PUFA: ολεϊκό, λινολεϊκό, λινολενικό (ω -3 και ω -6), το αραχιδονικό και το EPA αναστέλλουν την ανάπτυξη του *H. pylori*, ενώ ο μικροσκοπικός έλεγχος έδειξε ανώμαλους κυτταρικούς σχηματισμούς, σχηματισμό φυσαλίδων στην εξωτερική μεμβράνη των βακτηριδίων, ανωμαλίες στην επιφάνεια καθώς και κυτταρικές λύσεις. Επιπλέον με τη χρήση ραδιενεργά-σημασμένου ω -3 λινολενικού φάνηκε ότι το λιπαρό οξύ ενσωματώνεται στην εξωτερική μεμβράνη του βακτηριδίου.[52]

Το αποτέλεσμα της έκθεσης των καλλιιεργειών *H. pylori* σε PUFA εξαρτάται από τη συγκέντρωσή τους. Έτσι, ενώ οι υψηλές συγκεντρώσεις PUFA οδηγούν σε καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης και λύση του κυττάρου, οι χαμηλότερες στις πρώτες 24 ώρες της επώασης μειώνουν σε μεγάλο βαθμό την κινητικότητα των βακτηριδίων.

Από τις παραπάνω παρατηρήσεις οι ερευνητές συμπέραναν ότι η *in vitro* αναστολή ανάπτυξης του *H. pylori* οφείλεται σε διαταραχή της εξωτερικής λιπιδικής στιβάδα της βακτηριακής μεμβράνης. Τα PUFA ενσωματώνονται στη βακτηριακή μεμβράνη, αυξάνουν την ρευστότητά της και συνεπώς τη διαπερατότητά της σε μικρά μόρια όπως νερό, χλώριο και φάρμακα. Είναι πιθανό ότι με ενσωμάτωση των PUFA, τα κανάλια της μεμβράνης επιτρέπουν σε περισσότερες ουσίες να διέρχονται με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η ισορροπία του εσωτερικού του βακτηριδίου με το περιβάλλον με θανατηφόρες για αυτό συνέπειες. Επιπλέον, όταν προστίθενται PUFA σε αερόβιες καλλιέργειες gram θετικών οργανισμών, η προκαλούμενη αύξηση της διαπερατότητας των μιτοχονδριακών και άλλων κυτταρικών μεμβρανών σε πρωτόνια οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης αμινοξέων, διαφυγή αμινοξέων εκτός κυττάρου και συγχρόνως αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου.[52] Στο παρακάτω διάγραμμα φαίνεται η αναστολή της ανάπτυξης *H. pylori* από μία σειρά από PUFA που δοκιμάστηκαν από τους Thompson et al. (Εικόνα 13)



Εικόνα 13: Επίδραση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην ανάπτυξη του *H. pylori*. Η αναστολή της ανάπτυξης ήταν σημαντική για όλα τα λιπαρά οξέα που εξετάστηκαν.

Πηγή: Thompson L, Cockayne A, Spiller RC. Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on the growth of *Helicobacter pylori*: a possible explanation of the effect of diet on peptic ulceration. *Gut*. 1994 Nov;35(11):1557-61

Σχέση λιπαρών οξέων με την ανοσολογική απάντηση

Το T-λεμφοκύτταρο στην ανοσολογική απάντηση

Τα T-λεμφοκύτταρα φέρουν πληθώρα υποδοχέων στη μεμβράνη τους οι οποίοι ρυθμίζουν τις διάφορες φάσεις της λειτουργίας του κυττάρου. Οι κυριότεροι από αυτούς είναι:

(α) Ο αντιγονικός υποδοχέας του T-λεμφοκυττάρου. Πρόκειται για έναν σύνθετο υποδοχέα αποτελούμενο από δύο επιμέρους υποδοχείς τον T_i και τον CD_3 . Ο T_i υποδοχέας αποτελείται από δύο αλύσους, την α και β που αποτελούν τις θέσεις αναγνώρισης των αντιγόνων. Ο CD_3 υποδοχέας αποτελείται από επτά επιμέρους αλύσους και ο ρόλος του είναι να στέλνει σήματα διέγερσης του T-λεμφοκυττάρου μετά την αναγνώριση του αντιγόνου.

(β) Ο CD_2 υποδοχέας. Αποτελεί το κυριότερο μόριο προσκόλλησης του T-λεμφοκυττάρου καθώς και την εναλλακτική οδό διέγερσής του κυττάρου.

(γ) Ο υποδοχέας CD_4 . Ο υποδοχέας αυτός χαρακτηρίζει τον υποπληθυσμό των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων (T-helpers) . Είναι απαραίτητος υποδοχέας για την αναγνώριση του αντιγόνου που συνεκφράζεται με μόρια MHC της τάξης II.

(δ) Ο υποδοχέας CD_8 . Χαρακτηρίζει τον υποπληθυσμό των T-λεμφοκυττάρων που χαρακτηρίζονται ως ανασταλτικά/κυτταροτοξικά (T suppressor/cytotoxic). Είναι

απαραίτητος υποδοχέας για την αναγνώριση του αντιγόνου που συνεκφράζεται με μόρια MHC της τάξης I.

Λειτουργική υποδιαίρεση των CD_4^+ (T Helpers) κυττάρων: Τα T-helpers κύτταρα διακρίνονται σε δύο υπομονάδες Th-1 και Th-2 οι οποίες διαφέρουν ως προς τις παραγόμενες λεμφοκίνες (ουσίες που εκκρίνονται από τα T-λεμφοκύτταρα και έχουν αυτοκρινή ή παρακρινή δράση) και εν μέρει από τις λειτουργίες τους. Τα Th-1 παράγουν τις ιντερλευκίνες IL-2 και IL-3, αλλά όχι τις IL-4 και IL-5, ενώ επίσης, παράγουν ιντερφερόνη- γ (IFN- γ) και τον GM-CSF (παράγοντα που διεγείρει τις αποθήκες των πολυμορφοπύρηνων-μονοκυττάρων). Τα Th-2 παράγουν IL-3, IL-4, IL-5 και GM-CSF, αλλά όχι IL-2 ή IFN- γ . Όσον αφορά στις λειτουργίες, τα Th-1 βοηθούν στην παραγωγή IgG και IgM και στην επιβραδυνόμενη ευαισθησία και τα Th-2 βοηθούν στην παραγωγή IgG, IgM, IgE, αλλά δεν βοηθούν στην επιβραδυνόμενη ευαισθησία.[55]

Σχέση των λιποκυττάρων με την ανοσολογική απάντηση

Τα λιποκύτταρα δεν θεωρούνται πλέον αποκλειστικά χώροι αποθήκευσης ενέργειας, αλλά και σημαντικά ενδοκρινή κύτταρα που απελευθερώνουν ορμόνες σε απόκριση εξωκυτταρικών διεγέρσεων και μεταβολικών αλλαγών.[56] Στις ουσίες που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα ανήκει η καλά μελετημένη λεπτίνη (leptin).

Η λεπτίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης και την φλεγμονή. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι το αμυντικό σύστημα του οργανισμού αποτελεί έναν από τους στόχους της λεπτίνης, ενώ in vivo μελέτες σε πειραματόζωα με ανεπάρκεια της λεπτίνης ή του υποδοχέα της έδειξαν αλλαγές στο ανοσοποιητικό τους σύστημα. Τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται οξέως σε καταστάσεις όπου έχουμε διέγερση του ανοσοποιητικού και κυκλοφορία προφλεγμονωδών κυτταροκινών, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής Th-1 ειδικών κυτταροκινών.[57] Ο υποσιτισμός και ο λιμός, δύο καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα λεπτίνης επίσης σχετίζονται με καταστολή του ανοσοποιητικού, ενώ, σε ερευνητικό επίπεδο, οι αλλαγές αυτές αναστράφηκαν με την εξωγενή χορήγηση λεπτίνης. Πιο αναλυτικά, in vitro μελέτες έδειξαν ότι η λεπτίνη ρυθμίζει άμεσα την παραγωγή πολλών κυτταροκινών. Έτσι, έχει παρατηρηθεί αύξηση της παραγωγής IL-2 και IFN-γ και μείωση της IL-4. Η λεπτίνη με τον τρόπο αυτό παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ισορροπίας ανάμεσα στα Th-1 και Th-2 T-λεμφοκυττάρων.[57]

Εκτός από την λεπτίνη υπάρχουν και άλλες ουσίες που εκκρίνουν τα λιποκύτταρα και σχετίζονται με τους αμυντικούς μηχανισμούς. Η adiponectin και η resistin ανήκουν στις adipokines που εκκρίνουν τα λιποκύτταρα και οι οποίες είναι ανταγωνιστές που ρυθμίζουν την ευαισθησία και την αντίσταση στην ινσουλίνη αντίστοιχα.[58] Η adipsin, γνωστή και με το όνομα “adipocyte complement factor D precursor” εκκρίνεται επίσης από τα λιποκύτταρα, συμμετέχει στο εναλλακτικό μονοπάτι του συμπληρώματος, βγαίνει στην αιματική κυκλοφορία και έχει δράση πρωτεάσης της σερίνης (serine protease).[59]

Οι Mueller et al (2003) παρουσίασαν τους τρόπους με τους οποίους τα λιποκύτταρα σχετίζονται με την ανοσολογική απάντηση στο *H. pylori*:

- Υδατοδιαλυτοί παράγοντες που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα διαχέονται διαμέσου του επιθηλίου στον αυλό του στομάχου. Εκεί η adipsin συνδέεται με το IgA αντίσωμα που βρίσκεται στο βλεννογόνο αδρανοποιώντας το *H. pylori*. [56]
- Οι παράγοντες που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα παίζουν έμμεσο ρόλο δραστηριοποιώντας τους γειτονικούς πληθυσμούς T-λεμφοκυττάρων. Στο μηχανισμό αυτό συμμετέχουν τα CD₄⁺. Η αλληλεπίδραση λιποκυττάρων-λεμφοκυττάρων λαμβάνει χώρα και προς τις δύο κατευθύνσεις, καθώς τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα με τη σειρά τους διεγείρουν τη λιπόλυση από το γειτονικό στους λεμφαδένες λιπώδη ιστό. [56]

- Τα Τ και Β λεμφοκύτταρα που στρέφονται συντονισμένα εναντίον του *H. pylori* βρίσκονται μέσα σε συστοιχίες λιποκυττάρων.[56]

Σχέση των λιπαρών οξέων με το ανοσοποιητικό σύστημα

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός από μελέτες στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση των λιπαρών οξέων που προσλαμβάνονται με την τροφή στη μοριακή και κυτταρική πλευρά της ανοσίας. Τα λιπαρά οξέα της διατροφής επιδρούν στο ανοσοποιητικό σύστημα με τους παρακάτω μηχανισμούς:

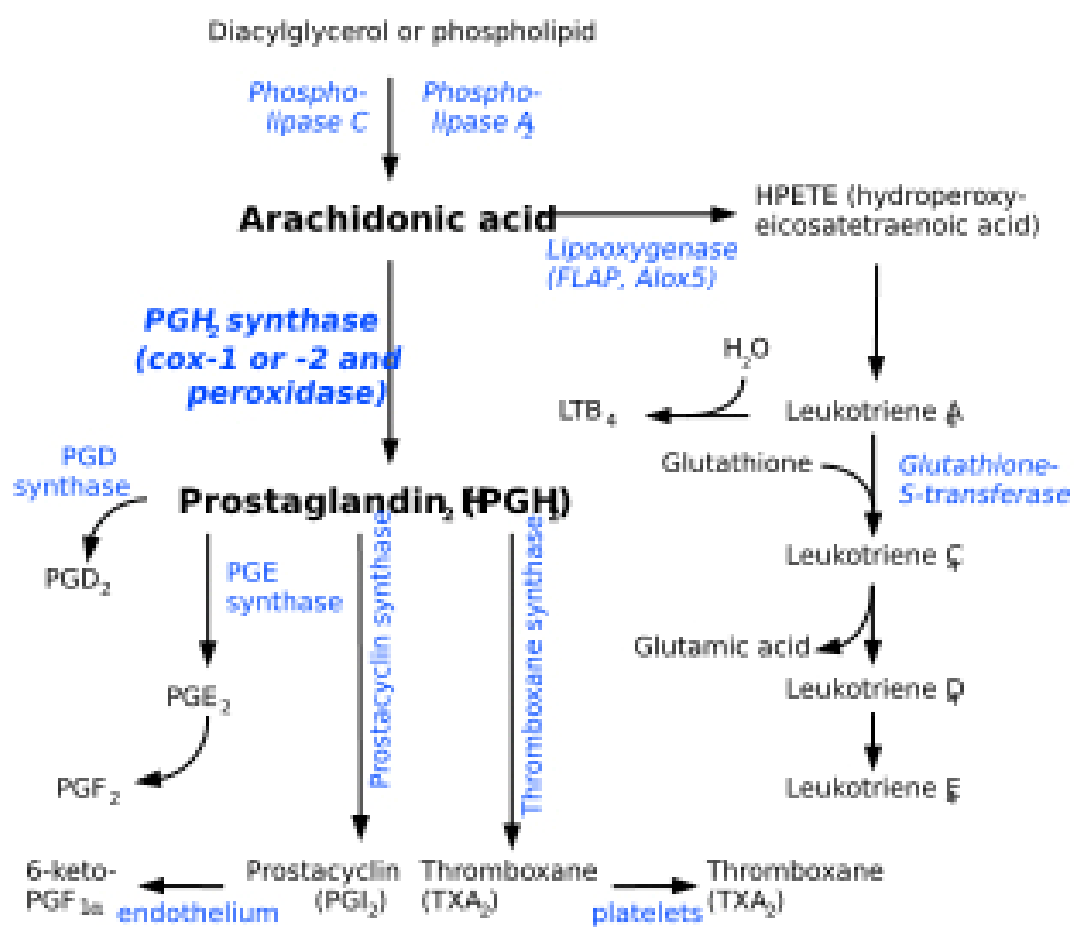
- I. Τροποποίηση της ανοσιακής απάντησης μέσω αλληλεπίδρασης με τους Toll-like receptors (TLR) των κυττάρων του ανοσοποιητικού. Οι TLR αναγνωρίζουν τους εισβολείς και ενεργοποιούν τη φυσική ανοσία. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA) μπορούν να ενεργοποιήσουν του TLR2 και TLR4, ενώ τα ακόρεστα αναστέλλουν τα ρυθμιζόμενα από τους TLR μονοπάτια.[60, 61]
- II. Ρόλος ως αποθήκες ενέργειας: Στην περίπτωση ξένης εισβολής, ο οργανισμός έχει ανάγκη από γρήγορη παροχή ενέργειας που θα του δώσει τη δυνατότητα άμεσης απάντησης. Ο λιπώδης ιστός είναι αυτός που προμηθεύει τον οργανισμό με την απαραίτητη ενέργεια.[62]
- III. Συμμετοχή στη δομή των μεμβρανών. Τα λιπαρά οξέα αποτελούν βασικά δομικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών. Ο συνδυασμός διαφορετικών ειδών λιπιδίων δημιουργεί μία μικρο-πολυμορφία στις κυτταρικές μεμβράνες που οδηγεί στο σχηματισμό μικροπεριοχών που ονομάζονται rafts.[63, 64] Οι διαφορές στη λιπιδική σύσταση των rafts έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με αλλαγές στην T-λεμφοκυτταρική μεταβίβαση του μηνύματος και στη δημιουργία σύναψης μεταξύ των αντογονοπαρουσιαστικών

κυττάρων (Antigen-presenting cells – APCs) και των Τ-λεμφοκυττάρων.[65-67] Η σύσταση της μεμβράνης των δενδριτικών και λεμφικών κυττάρων σε λιπαρά οξέα φαίνεται να σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με αυτή των γειτονικών λιποκυττάρων. Καθώς τα λιπαρά οξέα δεν παράγονται μόνο από τον οργανισμό αλλά προσλαμβάνονται και από τις τροφές, αλλαγές στην διατροφή μπορούν να επηρεάσουν άμεσα τη δομή της μεμβράνης των κυττάρων του ανοσοποιητικού και κατά συνέπεια την λειτουργικότητά τους. Οι Martinez et al σε in vivo μελέτη έχουν δείξει ότι προσλαμβανόμενα με τη τροφή ω-3 PUFA επηρεάζουν την σύνθεση των microdomains των Τ-λεμφοκυττάρων, επιδρώντας έτσι στην επικοινωνία και την ενεργοποίησή τους.[68, 69]

Σχέση λιπαρών οξέων με προσταγλαδίνες

Οι προσταγλαδίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της ακεραιότητας της γαστροδωδεκαδακτυλικής μεμβράνης.[70] Οι προσταγλαδίνες διεγείρουν την έκκριση διττανθρακικών από τη μεμβράνη, προάγουν την έκκριση βλέννης και την αιματική κυκλοφορία στο γαστρικό βλεννογόνο, και ευνοούν τόσο την σταθεροποίηση των λυσοσωμάτων, όσο και το σχηματισμό των φωσφολιπιδίων του βλεννογόνου.[71-74] Το προσλαμβανόμενο από τη διατροφή λινολεϊκό οξύ μετατρέπεται σε αραχιδονικό οξύ το οποίο είναι το βασικό λιπαρό οξύ με 20 άτομα άνθρακα που χρησιμοποιείται για την παραγωγή των προσταγλαδινών μέσα από το μονοπάτι της κυκλοοξυγενάσης. (εικόνα 14) Συνεπώς, αυξημένη πρόσληψη λινοεϊκού οξέως μπορεί να οδηγήσει στην αυξημένη παραγωγή ενδογενών προσταγλαδινών.

Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα των EPA και DHA οδηγούν σε μία κατάσταση όπου τα εικοσανοειδή της 2^{ης} σειράς (προσταγλαδίνες, προστακυκλίνες και θρομβοξάνες) που αποτελούν σημαντικούς αγγελιοφόρους σε μία μεγάλη ποικιλία ιστών, αντικαθίστανται από εικοσανοειδή της 3^{ης} σειράς και οι 4^{ης} σειράς λευκοτριένες αντικαθίστανται εν μέρει από 5^{ης} σειράς λευκοτριένες. (Εικόνα 14) Τα εικοσανοειδή 3^{ης} σειράς και οι 5^{ης} σειράς λευκοτριένες είναι πολύ λιγότερο προφλεγμονώδεις όσον αφορά στην αγγειοσύσπαση, στο σχηματισμό οιδήματος και στην πήξη.[75]



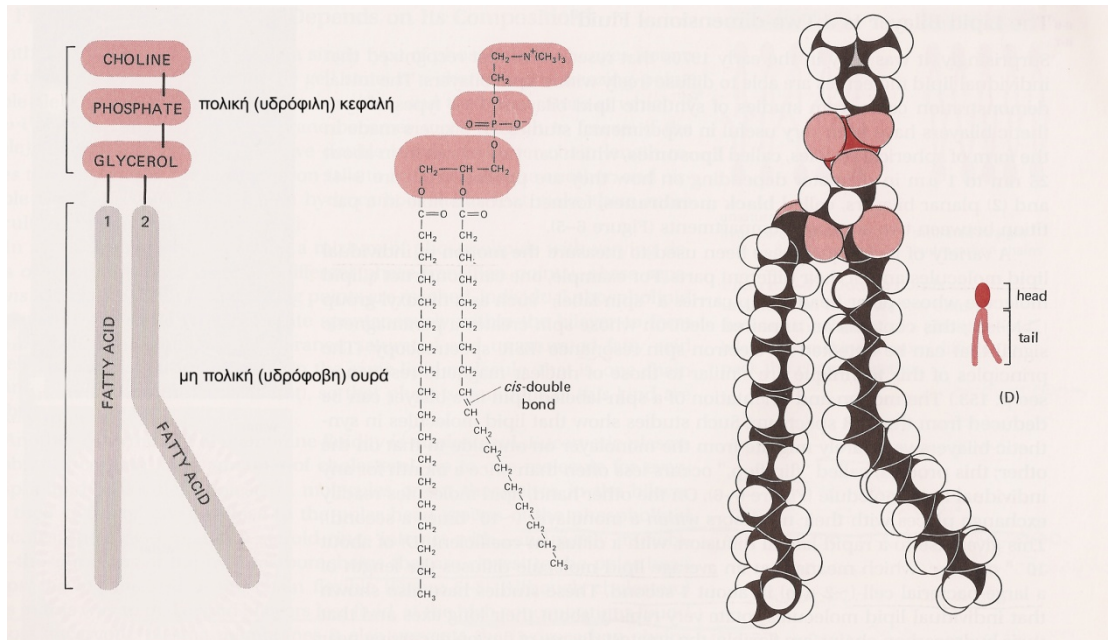
Εικόνα 14: Βιοσύνθεση των εικοσανοειδών της 2^{ης} σειράς

Τα λιπαρά οξέα στην κυτταρική μεμβράνη

Η κυτταρική μεμβράνη περικλείει το κύτταρο, το οριοθετεί και διαχωρίζει το εσωτερικό του από το εξωτερικό περιβάλλον. Η κυτταρική μεμβράνη αποτελεί ένα πολύ εκλεκτικό φίλτρο και ένα όργανο ενεργητικής μεταφοράς. Ελέγχει την είσοδο των θρεπτικών ουσιών, την αποβολή των κυτταρικών αποβλήτων και δημιουργεί διαφορές στη συγκέντρωση ιόντων ανάμεσα στο εσωτερικό του κυττάρου και το εξωτερικό περιβάλλον. Επίσης λειτουργεί ως αισθητήρας για εξωτερικά σήματα επιτρέποντας στο κύτταρο να αλλάζει σε απόκριση των μηνυμάτων του περιβάλλοντος.[76]

Όλες οι βιολογικές μεμβράνες, συμπεριλαμβανομένου και του γαστρικού βλεννογόνου έχουν κοινή γενική κατασκευή. Η βασική δομή της βασικής μεμβράνης είναι η λιπιδική διπλοστιβάδα η οποία αποτελεί έναν φραγμό για τη διέλευση των υδατοδιαλυτών μορίων. Η λιπιδική διπλοστιβάδα σχηματίζεται από τρεις κύριους τύπους λιπιδίων: τα φωσφολιπίδια, τη χοληστερόλη και τα γλυκολιπίδια. Τα λιπίδια αυτά έχουν ένα υδρόφιλο, πολικό άκρο και ένα υδρόφοβο, μη πολικό άκρο. Το τυπικό φωσφολιπίδιο έχει μια υδρόφιλη, πολική κεφαλή και δύο υδρόφοβες, μη πολικές ουρές. (Εικόνα 15) Οι ουρές μπορεί να διαφέρουν στο μήκος και συνήθως η μία έχει έναν ή περισσότερους διπλούς δεσμούς (ακόρεστο λιπαρό οξύ), ενώ η άλλη όχι (κορεσμένο). Η ύπαρξη κάθε διπλού δεσμού δημιουργεί μία κάμψη στην ουρά του φωσφολιπιδίου. Οι διαφορές στο μήκος της ουράς και στο κορεσμό έχουν

μεγάλη σημασία καθώς επηρεάζουν την ικανότητα των φωσfolιπιδίων να συνενώνονται και να σχηματίζουν μεμβράνες και έτσι επηρεάζουν και την ρευστότητα των μεμβρανών αυτών.[76]



Εικόνα 15: Τα μέρη ενός φωσfolιπιδίου της κυτταρικής μεμβράνης.

Πηγή: Alberts B, Bray D, Lewis J et al: Molecular Biology of the Cell

Υλικά και Μέθοδοι

Δείγμα πληθυσμού

Η μελέτη έλαβε χώρα μεταξύ Ιουνίου 2000 και Νοεμβρίου 2004 στα εξωτερικά ιατρεία της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Έλαβαν μέρος ασθενείς που υποβάλλονταν σε γαστροσκόπηση για τη διερεύνηση επιγαστραλγίας. Εξαιρούνταν από το δείγμα ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από συνοδές νόσους, ασθενείς που ελάμβαναν ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, βισμούθιο, αντιβιοτικά, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή κορτικοστεροειδή για τους τελευταίους 2 μήνες πριν την εξέταση.

Η εξαίρεση των ασθενών αυτό από το δείγμα έγινε για τον αποκλεισμό των συγχυτικών παραγόντων καθώς τα φάρμακα αυτά είτε μειώνουν τη γαστρική οξύτητα και την εμφάνιση πεπτικού έλκους (ανταγωνιστές H₂-υποδοχέων, αναστολείς αντλίας), είτε δρουν ενάντια στο *H. pylori* (αναστολείς αντλίας, βισμούθιο, αντιβιοτικά), είτε αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης έλκους (ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή):

- Ανταγωνιστές H₂-υποδοχέων (σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, φαμοτιδίνη, νιζατιδίνη)

Οι παράγοντες αυτοί αναστέλλουν ανταγωνιστικά τη σύνδεση της ισταμίνης στον H₂-υποδοχέα των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου,

ελαττώνοντας έτσι τα ενδοκυττάρια επίπεδα του cAMP και της έκκρισης οξέος. Αναστέλλουν ιδιαίτερα την βασική και νυκτερινή παραγωγή οξέος, αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στην αναστολή της διεγχειρόμενης από την τροφή έκκρισης οξέος. Οι ανταγωνιστές H₂-υποδοχέων είναι ευρέως χορηγούμενοι καθώς είναι εξαιρετικά καλά ανεκτοί και οι σοβαρές παρενέργειες είναι σπάνιες.

- Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων έχουν άμεση αντιμικροβιακή δράση έναντι του *H. pylori*. Επιπλέον, με την αύξηση του ενδογαστρικού pH καταστέλλουν τη βακτηριδιακή ανάπτυξη και βελτιστοποιούν την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών.

- Βισμούθιο

Οι συνδυασμοί υποσαλικυλικού βισμούθιου (C₇H₅BiO₄) μαζί με δύο αντιβιοτικά (τετρακυκλίνη μαζί με μετρονιδαζόλη ή κλαριθρομυκίνη) επιτυγχάνουν σε μεγάλο βαθμό εκρίζωση μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας.

- Αντιβιοτικά

Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών για θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori* ή άλλους λόγους μπορεί να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα στη μελέτη. Η κλαριθρομυκίνη, η μετρονιδαζόλη, η αμοξυκιλλίνη και η τετρακυκλίνη είναι αντιβιοτικά αποτελεσματικά έναντι του *H. pylori*.

- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) χρησιμοποιούνται ευρέως και στις ανεπιθύμητες ενέργειες τους από το γαστρεντερικό περιλαμβάνεται το γαστρικό έλκος. Οι χρήστες ΜΣΑΦ εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα από το γενικό πληθυσμό να υποφέρουν από σοβαρές επιπλοκές των γαστρικών ελκών, όπως αιμορραγία, διάτρηση ή γαστρική απόφραξη. Οι κυριότεροι μηχανισμοί με τους οποίους τα ΜΣΑΦ βλάπτουν το γαστρικό βλεννογόνο είναι ο τοπικός τραυματισμός και η αναστολή COX-1 που οδηγεί σε καταστολή των γαστρικών προσταγλαδινών. Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η μεγάλη ηλικία, τα προϋπάρχοντα έλκη, η σύγχρονη χρήση γλυκοκορτικοστεροειδών ή αντιπηκτικών και οι υψηλές δόσεις ή παρατεταμένη χρήση ΜΣΑΦ.[77]

- Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται για ένα μεγάλο αριθμό νεοπλαστικών, ανοσολογικών και αλλεργικών νόσων. Η αποτελεσματικότητά τους συχνά επισκιάζεται από τις πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες στις οποίες περιλαμβάνεται και η ανάπτυξη πεπτικού έλκους.[78]

Συνολικά στο δείγμα συμμετείχαν 52 ασθενείς, όλοι κάτοικοι Κρήτης με ηλικίες να κυμαίνονται από 21 έως 89 έτη (mean age 60, SD 16.9, median 64 έτη). Η αναλογία αντρών-γυναικών ήταν παρόμοια στην ομάδα των ασθενών με έλκος και στην ομάδα των ασθενών χωρίς έλκος (56% και 58% αντίστοιχα).

Η συλλογή του υποδορίου λίπους καθώς και η συλλογή τμημάτων του γαστρικού βλεννογόνου έγιναν στο Ενδοσκοπικό τμήμα της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Δείγματα από το υποδόριο λίπος της γλουτιαίας περιοχής έδωσαν όλοι οι ασθενείς, 42 από αυτούς έδωσαν δείγματα από την κοιλιακή περιοχή και από 30 συλλέξαμε υλικό από το γαστρικό βλεννογόνο.

Ανίχνευση του γαστρικού έλκους

Η παρουσία γαστρικού έλκους ελέγχθηκε μακροσκοπικά κατά την ενδοσκόπηση που ελάμβανε χώρα στο Ενδοσκοπικό τμήμα της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Γινόταν καταγραφή της παρουσίας ή απουσίας έλκους καθώς και της θέσης του και λήψη υλικού βιοψίας (pinch biopsy).

Ανίχνευση του *H. pylori*

Για την ανίχνευση του *H. pylori* μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα διαγνωστικά tests. Σε αυτά περιλαμβάνονται επεμβατικά ή μη επεμβατικά, ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι υψηλές.[79]

Επεμβατικά τεστ

Καλλιέργεια: Λόγω της απαιτητικής φύσης του *H. pylori*, η καλλιέργειά του είναι επίπονη, ενώ δεν πλεονεκτεί έναντι της απλής ιστολογικής εξέτασης. Επιπλέον η καλλιέργεια περιλαμβάνει και το κόστος της ενδοσκόπησης, οπότε η μέθοδος αυτή ανίχνευσης του *H. pylori* δεν είναι τόσο πρακτική.

Ιστολογική εξέταση του δείγματος βιοψίας: Η συνήθης ιστολογική εξέταση του δείγματος βιοψίας είναι μία πρακτική μέθοδος εύρεσης του *H. pylori*. Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται ο γαστρικός βλεννογόνος και γίνεται δυνατή η ανίχνευση ιστολογικής εικόνας γαστρίτιδας ή σοβαρότερων βλαβών, όπως το τύπου MALT λέμφωμα. Ωστόσο η χρήση της ιστολογικής εξέτασης για την ανίχνευση του *H. pylori* έχει ορισμένα μειονεκτήματα. Πρώτον το *H. pylori* μπορεί να έχει ανομοιογενή κατανομή στο στομάχι οπότε είναι αναγκαίο να ληφθούν περισσότερα από δύο δείγματα για να έχουμε αξιόπιστα αποτελέσματα. Δεύτερον οι συνήθεις χρώσεις (π.χ. ηωσίνης) δεν είναι πολύ αξιόπιστες για την ανίχνευση του *H. pylori*. Τέλος, στα αρνητικά της μεθόδου είναι ότι πέρα από το ότι είναι απαραίτητη η ενδοσκόπηση, υπάρχει αναμονή αρκετών ημερών για τα αποτελέσματα.

Campylobacter-like organism test – CLO test: Το τεστ αυτό βασίζεται στην εμβύθιση δειγμάτων γαστρικού βλεννογόνου σε ένα μέσο που περιέχει ουρία και ερυθρή φαινόλη, μία χρωστική της οποίας το χρώμα αλλάζει όταν το pH είναι ίσο ή μεγαλύτερο με 6.0. Το pH ανεβαίνει πάνω από 6.0 όταν το *H. pylori*, ο *Campylobacter-like organism*, μεταβολίσει την ουρία σε αμμωνία μέσω της δράσης

της ουρεάσης. Το τεστ αυτό είναι εμπορικά διαδεδομένο και για το λόγο αυτό αρκετά οικονομικό. Για το αποτέλεσμα χρειάζονται περίπου 30 λεπτά και εμφανίζει 98% ευαισθησία και 100% ειδικότητα.

Μη επεμβατικά τεστ

Τεστ εκπνοής: Παρόλο που το ίδιο το *H. pylori* δεν μπορεί να βρεθεί με μη επεμβατικό τρόπο, η δραστηριότητα της ουρεάσης μπορεί να ανιχνευτεί μέσω ενός τεστ εκπνοής. Στο τεστ αυτό γίνεται πρόσληψη ουρίας σημασμένης ραδιενεργά με άνθρακα 13 και άνθρακα 14. Η βακτηριακή ουρεάση παράγει ραδιενεργά σεσημασμένο διοξείδιο του άνθρακα το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί στην αναπνοή. Το τεστ έχει ευαισθησία και ειδικότητα κοντά στο 100%. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι έχουμε έκθεση σε ραδιενεργά ισότοπα (παρόλο που ο άνθρακας 13 είναι σταθερός και δεν εκπέμπει ακτινοβολία). Επίσης για την ανίχνευσή του απαιτείται ένα μεγάλων διαστάσεων σπεκτόμετρο, παράγοντας που εισάγει οικονομικούς και χωροταξικούς περιορισμούς.

Ανίχνευση του IgG αντισώματος: Όταν ο οργανισμός αναγνωρίσει το *H. pylori*, το ανοσοποιητικό παράγει IgG και IgA αντισώματα. Ο ορολογικός έλεγχος για αντισώματα έναντι του *H. pylori* με τη χρήση ELISA είναι ευρέως αποδεκτός. Το συγκεκριμένο τεστ είναι απλό, φτηνό, εύκολα διαθέσιμο και η ευαισθησία του είναι έως 99% και η ειδικότητα 100%. Λόγω του ότι η αυτόματη κάθαρση του οργανισμού από IgG και IgA αντισώματα είναι σπάνια, ένας υψηλός τίτλος αντισωμάτων είναι αποτέλεσμα συμβατό με εν ενεργεία λοίμωξη. Το τεστ αυτό μπορεί να

χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσουμε την μείωση του τίτλου IgG μετά την θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori*. [79]

Συνοπτικά τα διαγνωστικά τεστ για το *H. pylori* φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Διαγνωστικά τεστ για την ανίχνευση του *H. pylori*

Test	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Ανάγκη ενδοσκόπησης	Σχετικό κόστος
Καλλιέργεια	77-92	100	Ναι	Υψηλό
Ιστολογική εξέταση	93-99	95-99	Ναι	Υψηλό
CLO	89-98	93-100	Ναι	Χαμηλό
Ορολογικός έλεγχος	88-99	86-100	Όχι	Χαμηλό
Carbon 13 urea breath test	90-100	98-100	Όχι	Μέσο
Carbon 14 urea breath test	90-97	89-100	Όχι	Μέσο

Στη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε το CLO test για την ανίχνευση του *H. pylori*. Κατά την ενδοσκόπηση γινόταν λήψη τμήματος του γαστρικού βλεννογόνου (pinch biopsy) το οποίο μεταφερόταν στο CLO test. Η ανάγνωση του τεστ γινόταν στον προκαθορισμένο χρόνο και τα αποτελέσματα καταγράφονταν.

Επιπλέον του CLO test, από 25 ασθενείς ελήφθησαν βιοψίες από το γαστρικό βλεννογόνο για ιστολογική επιβεβαίωση του αποτελέσματος του CLO test. Τα αποτελέσματα του CLO test και της ιστολογικής εξέτασης συμφωνούσαν σε όλα τα δείγματα.

Μέτρηση συγκέντρωσης λιπαρών οξέων στο υποδόριο λίπος

Ανατομική περιοχή δειγματοληψίας

Στη μελέτη μας συλλέξαμε δείγματα υποδορίου λίπους από δύο περιοχές: την κοιλιακή και τη γλουτιαία, καθώς έχουν αναφερθεί να υπάρχουν ανάμεσά τους διαφορές στις συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων.[43]

Πέρα από τις διαφορές στις συγκεντρώσεις σε λιπαρά οξέα των δύο περιοχών, μελέτες έχουν δείξει και διαφορές ανάμεσα στη κοιλιακή και γλουτιαία περιοχή στην ταχύτητα με την οποία γίνεται το turnover των λιπαρών οξέων. Οι Kattan et al (1997) έδειξαν ότι παρόλο που στη δική τους μελέτη οι συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων, μετά από συγκεκριμένη διαίτα, έφτασαν τελικά στα ίδια περίπου επίπεδα στην κοιλιακή και γλουτιαία χώρα, η ταχύτητα με την οποία οι τιμές αυτές επιτεύχθηκαν ήταν διαφορετική, με την κοιλιακή χώρα να ανταποκρίνεται γρηγορότερα στην αυξημένη από του στόματος πρόσληψη λιπαρών οξέων απ' ότι η γλουτιαία.[51] Σε μία μελέτη των Kather et al (1977) φάνηκε ότι το αποτέλεσμα της επίδρασης της αδρεναλίνης στην αδενυλική κυκλάση ήταν μεγαλύτερο στον υποδόριο ιστό της κοιλιακής απ' ότι της γλουτιαίας περιοχής.[80] Επίσης, οι Field και Chandinin (1984) μελέτησαν την ανανέωση μαρκαρισμένων λιπαρών οξέων στο υποδόριο λίπος της κοιλιακής και γλουτιαίας περιοχής, όπου φάνηκε ότι στα υπό μελέτη λιπαρά οξέα ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 363 ημέρες για τη γλουτιαία και 134 ημέρες για την κοιλιακή.[81]

Τεχνική δειγματοληψίας

Η συλλογή των δειγμάτων έγινε με αναρρόφηση, χρησιμοποιώντας την τεχνική που περιέγραψαν οι Beynen και Katan.[82]

Λήψη υποδορίου λίπους από την περιοχή του γλουτού

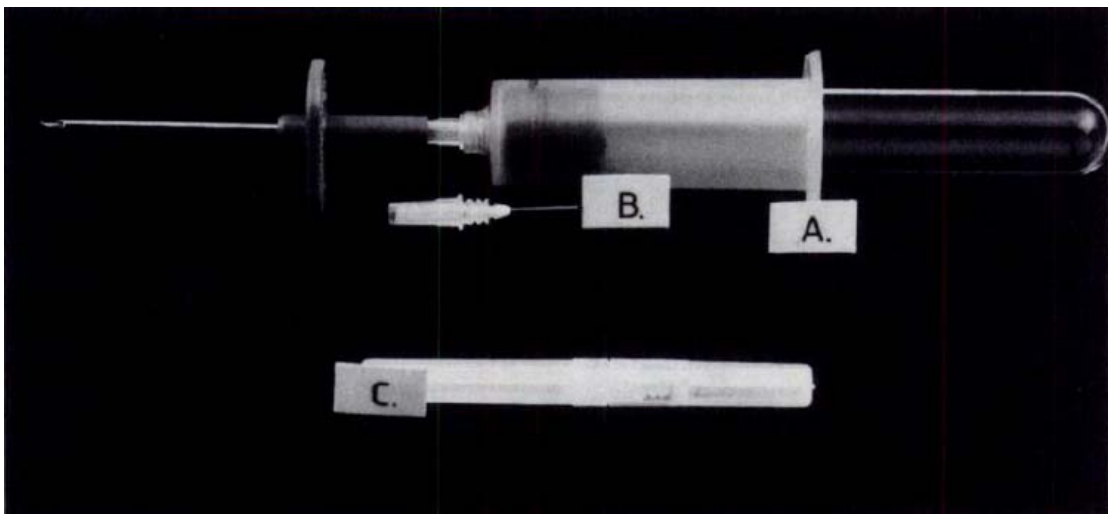
Ο ασθενής ξάπλωνε μπρούμυτα στο εξεταστικό κρεβάτι που υπάρχει στον προθάλαμο του ενδοσκοπικού τμήματος. Κατεβάζαμε ελαφρά το παντελόνι ή τη φούστα έτσι ώστε να αποκαλύπτεται το πάνω μέρος του γλουτού. Γινόταν τοπική αναισθησία με ψεκάσμο με ψυκτικό σπρέι. Στη συνέχεια γινόταν τοπική αντισηψία με αλκοολούχο διάλυμα (70%). Παραγγέλναμε στο ασθενή να συσπάσει τους γλουτιαίους μύες έτσι ώστε να μπορεί να γίνει σαφής διαχωρισμός του γλουτιαίου μυ από το υπερκείμενο δέρμα. Με το δείκτη και τα δύο δάκτυλα του ενός χεριού πιάναμε μία πτυχή του δέρματος στην περιοχή του άνω-έξω τεταρτημορίου και με τον τρόπο αυτό ελαττώναμε ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο τραυματισμού του ισχιακού νεύρου. Με το άλλο χέρι εισάγαμε την βελόνα με τον σωλήνα κενού αερίου (εικόνα 16) στο δέρμα με γωνία 45° (εικόνα 13). Η βελόνα που χρησιμοποιούσαμε ήταν 17 gauge, καθώς λεπτότερες από 16 gauge βελόνες δεν θα επέτρεπαν τη διόδο του υποδορίου λίπους. Μετά την είσοδο της βελόνας στο δέρμα

σπρώχναμε προς τα μπροστά τον σωλήνα κενού αέρα για να γίνει η σύνδεσή του με τη βελόνα. Αφού γινόταν η σύνδεση και μπορούσε πλέον χάρη στο κενό αέρα του σωλήνα να εφαρμοστεί αρνητική πίεση στη βελόνα, με απαλές παλινδρομικές κινήσεις κινούσαμε τη βελόνα μέσα στο στρώμα του υποδορίου λίπους. Κατά τη φάση αυτή προσέχαμε ώστε η γωνία μεταξύ βελόνας και γλουτού να μην είναι πολύ ρηχή καθώς, στην περίπτωση αυτή, θα υπήρχε ο κίνδυνος η άκρη της βελόνας να έρθει σε επαφή με το εσωτερικό του δέρματος που έχει πολύ μεγάλη ευαισθησία. Με την τεχνική αυτή το υποδόριο λίπος συγκεντρώνεται στην κορυφή του προσαρμογέα (Luer adaptor), ανάμεσα στη βελόνα και το σωλήνα. Αφού γίνει η συλλογή του λίπους, ο σωλήνας αποσυνδέεται. Τοποθετούσαμε τον προσαρμογέα που περιέχει το βιοψικό υλικό (υποδόριο λίπος) σε ένα φορητό θερμομονωτικό δοχείο και το δείγμα μεταφερόταν αμέσως σε ένα ψυγείο που βρίσκεται στο ενδοσκοπικό τμήμα σε απόσταση λίγων μέτρων από το δωμάτιο της λήψης. Εκεί τα δείγματα φυλασσόταν στους -80°C .

Λήψη υποδορίου λίπους από την περιοχή της κοιλιακής χώρας.

Ο ασθενής ξάπλωνε ανάσκελα στο εξεταστικό κρεβάτι που υπάρχει στον προθάλαμο του ενδοσκοπικού τμήματος. Σηκώναμε την μπλούζα έτσι ώστε να αποκαλύπτεται όλη η κοιλιακή χώρα, μέχρι το ύψος του θώρακα. Γινόταν τοπική αναισθησία με ψεκάσμο με ψυκτικό σπρέι. Στη συνέχεια γινόταν τοπική αντισηψία με αλκοολούχο διάλυμα (70%). Παραγγέλναμε στο ασθενή να συσπάσει τους

κοιλιακούς μύες έτσι ώστε να μπορεί να γίνει σαφής διαχωρισμός των μυών από το υπερκείμενο δέρμα. Με το δείκτη και τα δύο δάκτυλα του ενός χεριού πιάνουμε μία πτυχή του δέρματος στην περιοχή του άνω-αριστερού τεταρτημορίου της κοιλιακής περιοχής, κοντά στον ομφαλό. Στη συνέχεια με την ίδια τεχνική που περιγράφηκε παραπάνω γινόταν η λήψη υποδορίου λίπους από την κοιλιακή χώρα. Τα δείγματα μεταφέρονταν στους 80° C.

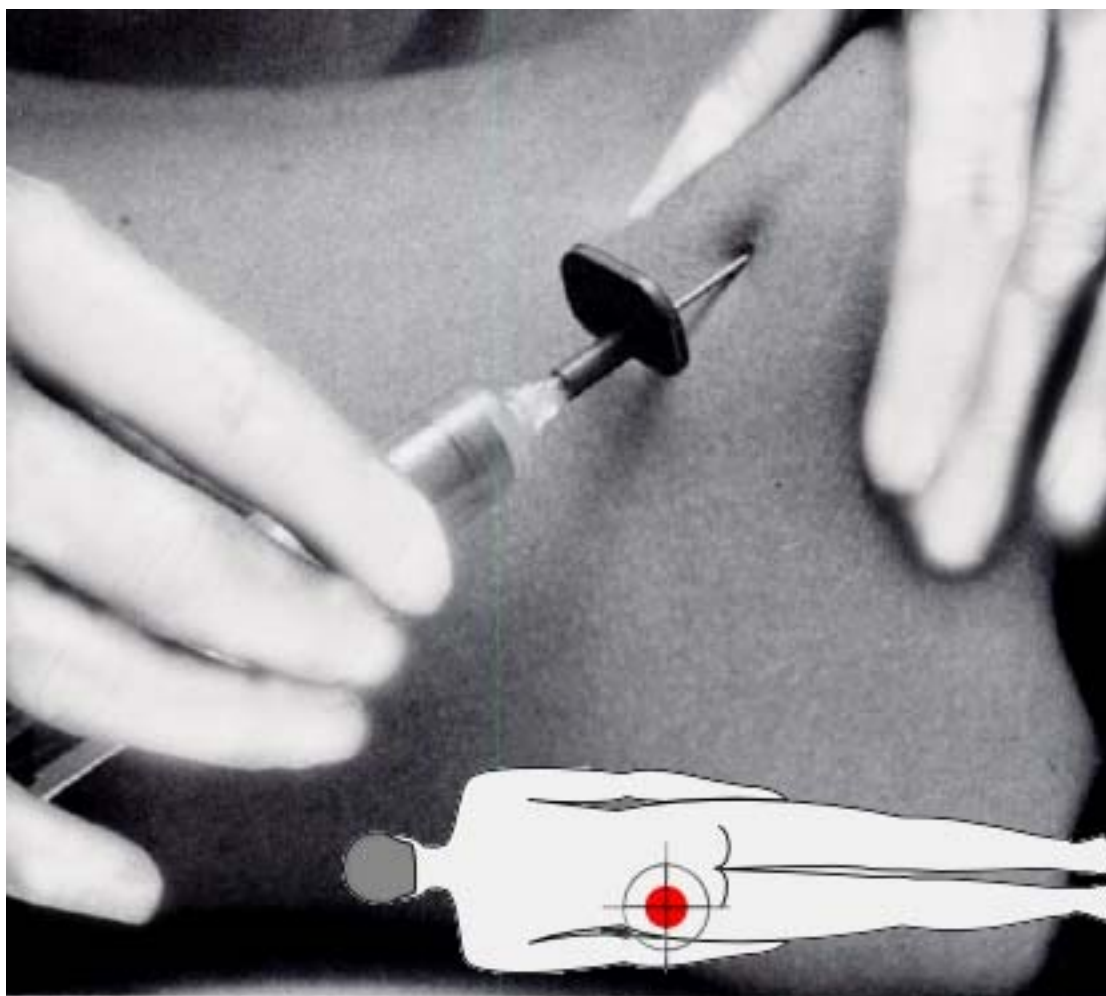


Εικόνα 16: Το σύστημα που χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη του υποδορίου λίπος.

A: το σύστημα του σωλήνα κενού αέρος το οποίο αποτελούνταν από το σωλήνα των 10ml, την πλαστική θήκη του σωλήνα, τον συνδετήρα (Luer adaptor) και τη βελόνα (17 gauge)

B: ο Luer adaptor

C: η θήκη του Luer adaptor μέσα στην οποία έμπαινε ο Luer adaptor με το δείγμα και φυλασσόταν



Εικόνα 17: Λήψη υποδορίου λίπους από την περιοχή του γλουτού

Ανάλυση δειγμάτων υποδορίου λίπους

Η ανάλυση των δειγμάτων υποδορίου λίπους έγινε στα εργαστήρια της Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Μετά τη συλλογή, τα δείγματα του υποδορίου λίπους αποθηκεύτηκαν στους -80°C . Στη συνέχεια, αφού ξεπάγωσαν, το λίπος μεταφέρθηκε με πιπέτες Pasteur σε δοκιμαστικούς σωλήνες όπου προστέθηκαν 0.5 ml μείγματος choloform και methanol σε αναλογία 2:1.

Ακολούθησε η παρασκευή των μεθυλεστέρων (Fatty Acid Methyl Esters – FAME) σύμφωνα με τη μέθοδο Metcalfe.[83] Το δείγμα του υποδορίου λίπους ποσότητας ίσης με 20-30mg μεταφέρθηκε σε ογκομετρικό δοχείο και προστέθηκε methanolic sodium hydroxide. Το μείγμα θερμάνθηκε μέχρι τα σφαιρίδια λίπους να διαλυθούν μέσα στο διάλυμα. Στην συνέχεια προστέθηκε 14% BF_3 -methanol στο διάλυμα και το μείγμα βράστηκε για περίπου 2 λεπτά. Ποσότητα ίση με 3 ml κορεσμένο χλωριούχου νατρίου προστέθηκε στο δοχείο για να αναγκάσει τους μεθυλεστέρες να ανέβουν προς το λεπτό στόμιο του δοχείου και από το σημείο αυτό να μπορέσει να γίνει η συλλογή τους με σύριγγα.

Στη συνέχεια οι FAME μεταφέρθηκαν σε φιαλίδια αέριας φασματογραφίας τα οποία και αποθηκεύτηκαν στους -20°C μέχρι την ανάλυσή τους. Για το διαχωρισμό των FAME χρησιμοποιήθηκε στήλη αέριας φασματογραφίας 100 x 0.25

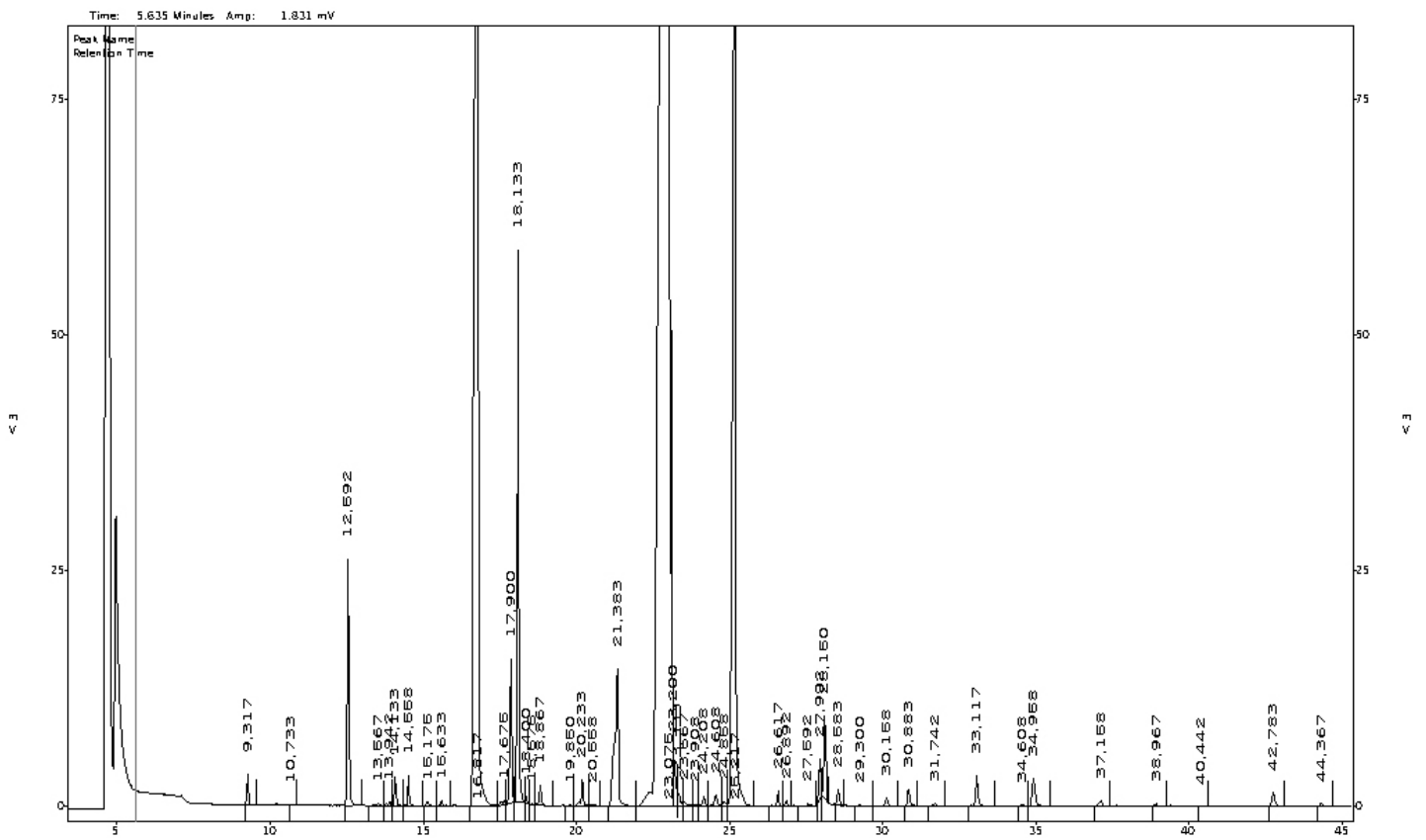
mm Id. SP-2560 επενδυμένη με 0.25 mm κυανοπροπυλικής σιλικόνης. Η στήλη της αέριας φασματογραφίας ήταν κατασκευασμένη από την SUPELCO (Bellefonte, PA, USA – SGE Australia). Ο αέριος φασματογράφος μέσα στον οποίο τοποθετήθηκε η στήλη ήταν Shimadzu GC-17A/FID της Shimadzu Corporation (Kyoto, Japan) ο οποίος ήταν εφοδιασμένος με αυτόματο ακροφύσιο ψεκασμού AOC-20I. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων ήταν το Class-VP chemstation software.

Οι κορυφές των μεθυλεστέρων που προέκυψαν από την αέριο φασματογραφία ταυτοποιήθηκαν με τη χρήση στανταρισμένων μεθυλεστέρων της Sigma. (εικόνα 18)

Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των FAME ήταν:

- Όγκος δείγματος: 1 μl
- Αέριο μέσο: ήλιο με ρυθμό 1.1 ml/λεπτό
- Θερμοκρασία ψεκασμού: 250° C
- Θερμοκρασία FID (Flame Ionization Detector): 260° C
- Κλάσμα διαχωρισμού: 1:4 έως 1:20 ανάλογα με την ποσότητα του δείγματος
- Θερμοκρασία κλιβάνου: 140° C έως 245° C με πρόγραμμα βαθμίδων αυξανόμενης θερμοκρασίας
- Συνολικός χρόνος ανάλυσης: 54 λεπτά

Τα λιπαρά οξέα που εξάχθηκαν από το υποδόριο λίπος ήταν: C12:0, C14:0, C14:1*n*-5*t*, C14:1*n*-7*t*, C14:1*n*-9*t*, C15:0, C16:0, C16:1*n*-9*t*, C16:1*n*-7*c*, C16:1*n*-9*c*, C17:0, C18:0, άθροισμα όλων των C18:1, C18:1*n*-9*c*, C18:1*n*-11*cis*, C18:1*n*-12*c*, C18:1*n*-13*c*, C18:1*n*-14*c*, C18:2*n*-9*t*,12*t*, C18:2*n*-9*c*,12*t*, C18:2-9*c*,12*c*, C20:0, C18:3*n*-6, C20:1, C18:3*n*-3, C18:2 conjugated, C20:2*n*-9, C20:2*n*-6, C20:3*n*-6, C20:4*n*-6, C20:3*n*-3, C20:5*n*-3, C22:3*n*-3, C22:4, C22:5*n*-3 και το C22:6*n*-3. (Εικόνα 18) Στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων συμπεριελήφθησαν όλες οι συγκεντρώσεις των παραπάνω λιπαρών οξέων καθώς και οι ομάδες των κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, η ομάδα των *trans* λιπαρών οξέων, ο λόγος κορεσμένων προς μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, ο λόγος κορεσμένα προς πολυακόρεστα καθώς και το άθροισμα του εικοσα-πεντα-εν-οϊκού (EPA) και εικοσιδωα-εξα-εν-οϊκού (DHA) οξέος.



Εικόνα 18: Παράδειγμα κορυφών των μεθυλεστέρων που προέκυψαν από την αέριο φασματογραφία για δείγμα υποδορίου λίπους

Δειγματοληψία και ανάλυση δειγμάτων γαστρικού βλεννογόνου

Η συλλογή των δειγμάτων γαστρικού βλεννογόνου έγινε κατά τη διάρκεια της γαστροσκόπησης με την εισαγωγή από τον σωλήνα του ενδοσκοπίου λαβίδας pinch biopsy. Στη μελέτη μας έγινε λήψη 8 ιστοτεμαχίων από κάθε ασθενή. Ο αριθμός αυτός των ιστοτεμαχίων επιλέχθηκε ως ο καταλληλότερος για να μπορέσουμε να πάρουμε αξιόπιστη ανάλυση από την αέριο φασματογραφία διατηρώντας τη διαδικασία της λήψης σε καλά ανεκτά για τον ασθενή επίπεδα. Η συλλογή των ιστοτεμαχίων έγινε από το πυλωρικό άντρο, ενώ στις περιπτώσεις που υπήρχε έλκος, η λήψη γινόταν από περιοχές που βρισκόταν σε απόσταση από την ελκωτική περιοχή.

Η ανάλυση των δειγμάτων υποδορίου λίπους έγινε στα εργαστήρια της Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Μετά τη συλλογή, τα δείγματα του γαστρικού βλεννογόνου αποθηκεύτηκαν στους -80° C. Στη συνέχεια, αφού ξεπάγωσαν, αθροίστηκε το υλικό των 8 ιστοτεμαχίων από κάθε ασθενή και μεταφέρθηκε με πιπέτες Pasteur σε δοκιμαστικούς σωλήνες όπου προστέθηκαν 0.5 ml μείγματος choloform και methanol σε αναλογία 2:1.

Ακολούθησε η παρασκευή των μεθυλεστέρων (Fatty Acid Methyl Esters – FAME) σύμφωνα με τη μέθοδο Metcalfe.[83] Στην περίπτωση του γαστρικού

βλεννογόνου, οι FAME εξάχθηκαν τόσο από triacylglycerols όσο και φωσφολιπίδια καθώς η συνολική ποσότητα του γαστρικού βλεννογόνου που συλλέχθηκε από κάθε ασθενή ήταν σχετικά μικρή. Το δείγμα του γαστρικού βλεννογόνου ποσότητας ίσης με 20-30mg μεταφέρθηκε σε ογκομετρικό δοχείο και προστέθηκε methanolic sodium hydroxide. Το μείγμα θερμάνθηκε μέχρι τα σφαιρίδια λίπους να διαλυθούν μέσα στο διάλυμα. Στην συνέχεια προστέθηκε 14% BF₃-methanol στο διάλυμα και το μείγμα βράστηκε για περίπου 2 λεπτά. Ποσότητα ίση με 3 ml χλωριούχου νατρίου προστέθηκε στο δοχείο για να αναγκάσει τους μεθυλεστέρες να ανέβουν προς το λεπτό στόμιο του δοχείου και από το σημείο αυτό να μπορέσει να γίνει η συλλογή τους με σύριγγα.

Στη συνέχεια οι FAME μεταφέρθηκαν σε φιαλίδια αέριας φασματογραφίας τα οποία και αποθηκεύτηκαν στους -20° C μέχρι την ανάλυσή τους. Για το διαχωρισμό των FAME χρησιμοποιήθηκε στήλη αέριας φασματογραφίας 100 x 0.25 mm Id. SP-2560 επενδυμένη με 0.25 mm κυανοπροπυλικής σιλκόνης. Η στήλη της αέριας φασματογραφίας ήταν κατασκευασμένη από την SUPELCO (Bellefonte, PA, USA – SGE Australia). Ο αέριος φασματογράφος μέσα στον οποίο τοποθετήθηκε η στήλη ήταν Shimadzu GC-17A/FID της Shimadzu Corporation (Kyoto, Japan) ο οποίος ήταν εφοδιασμένος με αυτόματο ακροφύσιο ψεκασμού AOC-20I. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων ήταν το Class-VP chemstation software.

Οι εστέρες που εξάχθηκαν από ορισμένα δείγματα γαστρικού βλεννογόνου διαχωρίστηκαν επίσης από μία δεύτερη στήλη για να μπορέσουμε να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα και να μπορέσουμε να επιλέξουμε την καταλληλότερη. Η δεύτερη στήλη ήταν η BPX70 50 x 0.22 mm 0.25 μ επενδυμένη με 0.2 μ m δι-κυανοπροπυλικό πολύ-σιλοξάνιο που χρησιμοποιήθηκε σε αέριο φασματογράφο Shimadzu GC 2010GC ο οποίος ήταν εφοδιασμένος με αυτόματο ακροφύσιο ψεκασμού AOC-20I και FID, ενώ στην περίπτωση αυτή το λογισμικό ήταν το GC Solution software. Από τη σύγκριση προέκυψε ότι η πρώτη στήλη έδινε καθαρότερα αποτελέσματα για τα *cis* και *trans* ισομερή του C18:1 και C18:2 και συνεπώς ήταν αυτή που τελικά χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση όλων των δειγμάτων.

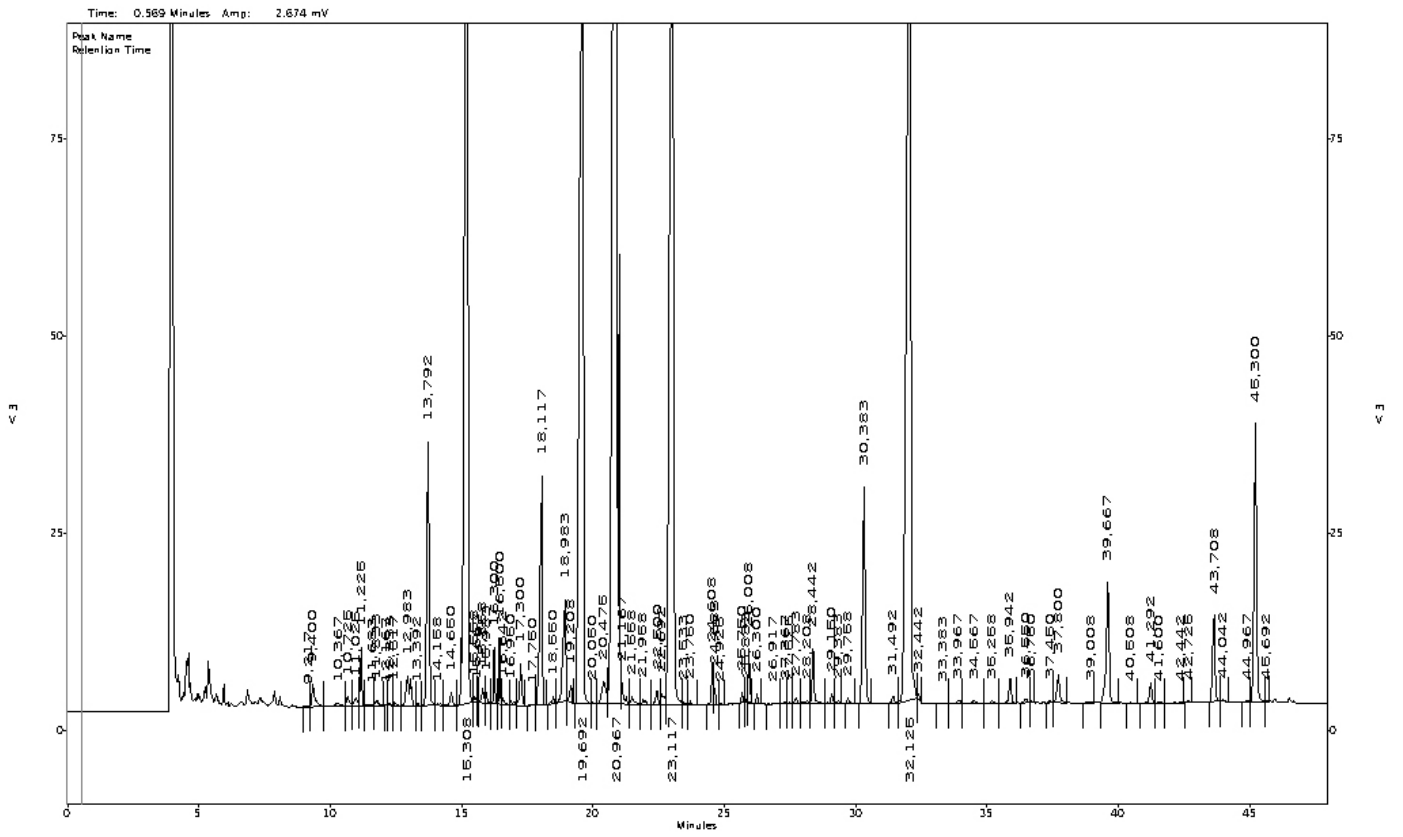
Οι κορυφές των μεθυλεστέρων που προέκυψαν από την αέριο φασματογραφία ταυτοποιήθηκαν με τη χρήση στανταρισμένων μεθυλεστέρων της Sigma. (εικόνα 19)

Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των FAME ήταν:

- Όγκος δείγματος: 1 μ l
- Αέριο μέσο: ήλιο με ρυθμό 20 cm^2 /λεπτό, υδρογόνο για τη στήλη BPX70
- Θερμοκρασία ψεκασμού: 250° C
- Θερμοκρασία FID (Flame Ionization Detector): 260° C
- Κλάσμα διαχωρισμού: 1:20 έως 1:50 ανάλογα με την ποσότητα του δείγματος

- Θερμοκρασία κλιβάνου: 140° C έως 240° C (από 140° C έως 240° C για η στήλη BPX70) με πρόγραμμα βαθμιδών αυξανόμενης θερμοκρασίας
- Συνολικός χρόνος ανάλυσης: 60 λεπτά

Τα λιπαρά οξέα που εξάχθηκαν από τον γαστρικό βλεννογόνο ήταν: C12:0, C13:0, C14:0, C15:0, C16:0, C17:0, C18:0, C20:0, C22:0, C14:1*n*-9*c*, C16:1*n*-9*c*, C18:1*n*-9*c*, C18:1*n*-11*c*, C18:1*n*-12*c*, C18:1*n*-13*c*, C18:1*n*-14*c*, C20:1, C16:1*n*-5, C16:2*n*-4, C16:4*n*-1, C16:3*n*-4, C18:2-9*c*,12*c*, C18:3*n*-3, C18:3*n*-6, C18:2 conjugated, C20:3*n*-3, C20:3*n*-6, C20:4*n*-3, C20:4*n*-6, C20:5*n*-3, C21:5*n*-3, C22:4*n*-3, C22:5*n*-3, C22:6*n*-3, C22:5*n*-6, C16:1*n*-9*t*, C14:1*n*-5*t*, C14:1*n*-7*t*, άθροισμα όλων των *trans* C18:1, C18:2*n*-9*t*,12*t*, C18:2*n*-9*c*,12*t* και C18:2*n*-9*t*,12*c*. (Εικόνα 19) Στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων συμπεριελήφθησαν όλες οι συγκεντρώσεις των παραπάνω λιπαρών οξέων καθώς και οι ομάδες των κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, η ομάδα των *trans* λιπαρών οξέων, ο λόγος κορεσμένων προς μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, ο λόγος κορεσμένα προς πολυακόρεστα καθώς και το άθροισμα του εικοσα-πεντα-εν-οϊκού (EPA) και εικοσιδυα-εξα-εν-οϊκού (DHA) οξέος.



Εικόνα 19: Παράδειγμα κορυφών των μεθυλεστέρων που προέκυψαν από την αέριο φασματογραφία για δείγμα γαστρικού βλεννογόνου

Στατιστική ανάλυση

Το chi-squared test ανεξαρτησίας χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο πιθανών συσχετίσεων ανάμεσα στα αποτελέσματα από τις συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων από το υποδόριο λίπος της κοιλιακής, το υποδόριο λίπος της γλουτιαίας χώρας και το γαστρικό βλεννογόνο.

Η Pearson's correlation coefficient υπολογίστηκε για να εντοπίσουμε πιθανή γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων κάθε μίας από τις προς εξέταση περιοχές.

Το Student's t-test χρησιμοποιήθηκε για να γίνει έλεγχος της σχέσης των μέσων τιμών λιπαρών οξέων από τις προς εξέταση περιοχές ως προς την ύπαρξη ή όχι γαστρικού έλκους.

Επιπρόσθετα έγινε ανάλυση της συνδιακύμανσης για να εξαλείψουμε το πιθανό συγχυτικό παράγοντα της ηλικίας.

Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά στο επίπεδο του 5%.

Αποτελέσματα

Από τους 52 ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη, οι 16 (31%) είχαν γαστρικό έλκος. Είκοσι από αυτούς (39%) ήταν CLO θετικοί. Όπως ήταν αναμενόμενο, το θετικό CLO αποτέλεσμα σχετιζόταν σε μεγάλο βαθμό με την ύπαρξη γαστρικού έλκους ($p=0.003$): έντεκα από 16 ασθενείς (69%) με γαστρικό έλκος ήταν CLO θετικοί, ενώ εννέα από τους 36 (25%) ήταν χωρίς γαστρικό έλκος ήταν CLO θετικοί. Όσον αφορά στην ηλικιακή κατανομή, οι ασθενείς που έπασχαν από γαστρικό έλκος είχαν μέσο όρο ηλικίας 67 έτη ($SD=15.2$), ενώ η μέση ηλικία των ασθενών χωρίς έλκος ήταν τα 58έτη ($SD=17.4$) (πίνακας 3)

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά ασθενών σύμφωνα με την ύπαρξη έλκους

Παράγοντες	Παρουσία γαστρικού έλκους (n=16)	Απουσία γαστρικού έλκους (n=36)	p-value
	N (%)	N (%)	
CLO, θετικό	11 (69%)	9 (25)	0.003
Συνεχείς μεταβλητές	Mean (SD)	Mean (SD)	
Ηλικία	67 (15.2)	58 (17.4)	0.031

Από τη σύγκριση της σύστασης σε λιπαρά οξέα του υποδορίου λίπους της κοιλιακής και γλουτιαίας περιοχής προέκυψε ότι υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση ανάμεσά τους. Έτσι, συγκρίνοντας τα δείγματα από τους 42 ασθενείς που είχαν δώσει υποδόριο λίπος και από τις δύο περιοχές βλέπουμε να σχετίζονται θετικά τα παρακάτω λιπαρά οξέα: SFA ($r=0.73$, $p<0.0001$), MUFA ($r=0.81$, $p<0.0001$), PUFA ($r=0.84$, $p<0.0001$), $n-3$ cluster ($r=0.54$, $p<0.0001$), άθροισμα των $n-6$ ($r=0.83$, $p<0.0001$), *trans* ($r=0.612$, $p<0.0001$), το κλάσμα MUFA:PUFA ($r=0.86$, $p<0.0001$), το κλάσμα MUFA:SFA ($r=0.74$, $p<0.0001$), το κλάσμα $n-3:n-6$ ($r=0.63$, $p<0.0001$) και το άθροισμα των EPA και DHA ($r=0.88$, $p<0.0001$).

Όσον αφορά στη σύγκριση της σύστασης σε λιπαρά οξέα του γαστρικού βλεννογόνου και του υποδορίου λίπους τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις στους δύο τύπους ιστών δεν σχετίζονται. Βρέθηκε μονάχα μία θετική σχέση στη συγκέντρωση του αθροίσματος των $n-6$ ανάμεσα στο γαστρικό βλεννογόνο και την περιοχή του γλουτού (buttock $r=0.37$, $p=0.043$, $n=30$) και στη συγκέντρωση του αθροίσματος των *trans* (abdomen $r=0.41$, $p=0.047$, $n=23$).

Όπως φαίνεται από τους πίνακες 4 και 5, η σύσταση του υποδορίου λίπους σε λιπαρά οξέα δεν φαίνεται να διαφέρει σε ποσοστά στατιστικά σημαντικά σε ασθενείς θετικούς και αρνητικούς για την ύπαρξη γαστρικού έλκους. (Πίνακες 4 και 5)

Πίνακας 4: Ενδεικτικές συγκεντρώσεις ορισμένων λιπαρών οξέων του υποδορίου λίπους της κοιλιακής χώρας σε σχέση με την παρουσία έλκους στο γαστρικό βλεννογόνο. Σε όλες τις περιπτώσεις το $p > 0.05$, οπότε τα αποτελέσματα δεν αξιολογούνται.

Λιπαρό οξύ	Παρουσία γαστρικού έλκους			Απουσία γαστρικού έλκους			p-value
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	
SFA ^α	22.94	2.58	22.91	23.40	3.36	22.83	>0.05
MUFA ^β	63.97	2.96	64.98	62.66	4.72	63.22	>0.05
PUFA ^γ	12.63	1.93	12.68	13.50	2.11	13.60	>0.05
n-3 [*]	1.22	0.20	1.16	1.21	0.26	1.20	>0.05
n-6 ^{**}	10.64	1.85	10.55	11.45	2.05	11.36	>0.05
n-6/n-3	8.90	2.04	8.45	9.97	3.44	9.18	>0.05
MUFA/SFA	2.83	0.41	2.83	2.75	0.55	2.74	>0.05
MUFA/PUFA	5.19	0.90	5.03	4.79	1.04	4.66	>0.05
Κορεσμένα Λιπαρά οξέα (Saturated fatty acids)							
C12:0	0.18	0.05	0.18	0.22	0.15	0.18	>0.05
C14:0	1.55	99.55	0.21	1.63	0.52	1.45	>0.05
C15:0	0.18	1.22	0.20	0.19	0.04	0.18	>0.05
C16:0	17.70	8.90	2.04	18.15	2.51	17.99	>0.05
C17:0	0.19	0.02	0.00	0.19	0.03	0.18	>0.05
C18:0	3.01	0.11	0.04	2.89	0.78	2.85	>0.05
C20:0	0.14	3.01	0.54	0.13	0.04	0.14	>0.05
Μονοακόρεστα Λιπαρά οξέα (Monounsaturated fatty acids)							
12c	0.35	0.04	0.01	0.42	0.41	0.36	>0.05
13c	0.11	0.85	0.10	0.11	0.05	0.10	>0.05

14c	0.05	2.56	0.79	0.06	0.02	0.06	>0.05
C14:19 <i>cis</i>	0.11	12.63	1.93	0.13	0.09	0.10	>0.05
C16:17 <i>cis</i>	0.85	5.19	0.90	0.80	0.15	0.79	>0.05
C16:19 <i>cis</i>	2.56	0.18	0.05	2.81	1.06	2.43	>0.05
C18:19 <i>cis</i>	56.97	0.05	0.01	53.39	11.26	55.89	>0.05
C18:11 <i>cis</i>	2.07	17.70	2.14	3.83	9.08	2.19	>0.05
C20:01	0.35	56.97	3.42	0.40	0.06	0.38	>0.05

Πολυακόρεστα Λιπαρά οξέα (Polyunsaturated fatty acids)

C18:02	9.82	0.17	0.02	10.58	1.96	10.12	>0.05
C18:3 <i>n-3</i>	0.66	2.07	0.23	0.64	0.13	0.63	>0.05
C18conjugated	0.17	0.35	0.12	0.19	0.09	0.18	>0.05
C18:3 <i>n-6</i>	0.05	0.46	0.12	0.06	0.02	0.05	>0.05
C20:2 <i>n-6</i>	0.14	0.05	0.01	0.15	0.04	0.15	>0.05
C20:2 <i>n-9</i>	0.06	0.11	0.04	0.07	0.01	0.07	>0.05
C20:3 <i>n-3</i>	0.05	9.82	1.65	0.04	0.02	0.04	>0.05
C20:3 <i>n-6</i>	0.23	0.09	0.01	0.25	0.09	0.24	>0.05
C20:4 <i>n-6</i>	0.40	0.13	0.02	0.41	0.13	0.40	>0.05
C20:5 <i>n-5</i>	0.04	0.14	0.04	0.04	0.01	0.04	>0.05
C22:04	0.03	0.35	0.07	0.04	0.01	0.03	>0.05
C22:3 <i>n-3</i>	0.15	0.05	0.02	0.16	0.07	0.16	>0.05
C22:5 <i>n-3</i>	0.16	0.66	0.15	0.16	0.05	0.15	>0.05
C22:6 <i>n-3</i>	0.17	0.17	0.04	0.17	0.07	0.17	>0.05

Trans Λιπαρά οξέα

C14:15t	0.02	22.94	2.58	0.03	0.01	0.02	>0.05
---------	------	-------	------	------	------	------	-------

C14:17t	0.03	63.97	2.96	0.03	0.01	0.03	>0.05
C16:19t	0.04	2.83	0.41	0.05	0.03	0.04	>0.05
C18:1t ¹	0.46	0.18	0.03	0.61	0.40	0.50	>0.05
C18:2tt	0.09	0.06	0.03	0.10	0.04	0.09	>0.05
C18:2ct	0.13	0.19	0.03	0.14	0.04	0.14	>0.05

^a SFA=σύνολο των κορεσμένων λιπαρών οξέων

^β MUFA=σύνολο των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων

^γ PUFA=σύνολο των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων

* σύνολο των ω-3 (*n*-3) λιπαρών οξέων

** σύνολο των ω-6 (*n*-6) λιπαρών οξέων

¹ όλα τα *trans* C18:1 (C18:1*n*-6t, C18:1*n*-7t, C18:1*n*-8t and C18:1*n*-9t)

Πίνακας 5: Ενδεικτικές συγκεντρώσεις ορισμένων λιπαρών οξέων του υποδορίου λίπους της γλουτιαίας χώρας σε σχέση με την παρουσία έλκους στο γαστρικό βλεννογόνο. Σε όλες τις περιπτώσεις το $p > 0.05$, οπότε τα αποτελέσματα δεν αξιολογούνται.

Λιπαρό οξύ	Παρουσία γαστρικού έλκους			Απουσία γαστρικού έλκους			p-value
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	p-value
SFA ^α	20.64	2.98	20.76	21.22	3.65	20.60	>0.05
MUFA ^β	66.09	3.98	66.99	64.88	5.22	66.08	>0.05
PUFA ^γ	12.94	2.24	12.70	13.45	2.23	13.14	>0.05
<i>n</i> -3 [*]	1.22	0.24	1.18	1.12	0.21	1.13	>0.05
<i>n</i> -6 ^{**}	10.86	2.12	10.68	11.40	2.14	10.96	>0.05
<i>n</i> -6/ <i>n</i> -3	9.15	2.21	9.29	10.72	3.46	9.97	>0.05
MUFA/SFA	3.29	0.66	3.15	3.19	0.78	3.18	>0.05
MUFA/PUFA	5.29	1.16	5.29	5.00	1.12	5.06	>0.05

Κορεσμένα Λιπαρά οξέα (Saturated fatty acids)

C12:0	0.14	0.04	0.14	0.19	0.12	0.16	>0.05
C14:0	1.39	0.24	1.41	1.51	0.45	1.42	>0.05
C15:0	0.17	0.04	0.18	0.18	0.04	0.18	>0.05
C16:0	16.35	2.21	16.01	16.77	2.63	16.29	>0.05
C17:0	0.16	0.05	0.15	0.16	0.04	0.16	>0.05
C18:0	2.32	0.84	2.00	2.31	0.73	2.15	>0.05
C20:0	0.10	0.03	0.10	0.10	0.04	0.10	>0.05

Μονοακόρεστα Λιπαρά οξέα (Monounsaturated fatty acids)

12c	0.40	0.10	0.41	0.38	0.09	0.36	>0.05
13c	0.12	0.03	0.12	0.12	0.05	0.11	>0.05

14c	0.05	0.01	0.05	0.05	0.02	0.05	>0.05
C14:19 <i>cis</i>	0.16	0.07	0.14	0.19	0.10	0.16	>0.05
C16:17 <i>cis</i>	0.96	0.10	0.94	0.89	0.18	0.87	>0.05
C16:19 <i>cis</i>	3.75	1.30	3.81	3.94	1.40	3.82	>0.05
C18:11 <i>cis</i>	2.39	0.33	2.45	2.27	0.46	2.23	>0.05
C18:19 <i>cis</i>	57.35	4.11	58.67	56.05	5.71	57.07	>0.05
C20:01	0.36	0.10	0.33	0.39	0.08	0.38	>0.05

Πολυακόρεστα Λιπαρά οξέα (Polyunsaturated fatty acids)

C18:02	10.02	1.94	9.72	10.53	2.07	10.03	>0.05
C18:3 <i>n</i> -6	0.05	0.02	0.05	0.05	0.02	0.05	>0.05
C18:3 <i>n</i> -3	0.60	0.14	0.59	0.56	0.13	0.55	>0.05
C18conjugated	0.18	0.05	0.19	0.22	0.08	0.22	>0.05
C20:2 <i>n</i> -9	0.06	0.01	0.06	0.06	0.01	0.06	>0.05
C20:2 <i>n</i> -6	0.14	0.04	0.14	0.15	0.04	0.13	>0.05
C20:3 <i>n</i> -6	0.25	0.11	0.25	0.26	0.09	0.24	>0.05
C20:4 <i>n</i> -6	0.41	0.12	0.41	0.43	0.14	0.42	>0.05
C20:3 <i>n</i> -3	0.05	0.03	0.05	0.05	0.02	0.04	>0.05
C20:5 <i>n</i> -5	0.04	0.01	0.04	0.04	0.01	0.03	>0.05
C22:3 <i>n</i> -3	0.16	0.06	0.18	0.16	0.06	0.15	>0.05
C22:04	0.03	0.01	0.03	0.03	0.01	0.03	>0.05
C22:5 <i>n</i> -3	0.17	0.05	0.17	0.17	0.06	0.17	>0.05
C22:6 <i>n</i> -3	0.19	0.06	0.19	0.17	0.06	0.17	>0.05

Trans Λιπαρά οξέα

C14:15t	0.02	0.00	0.02	0.02	0.01	0.02	>0.05
C14:17t	0.03	0.01	0.03	0.03	0.01	0.03	>0.05
C16:19t	0.04	0.01	0.04	0.05	0.01	0.04	>0.05
C18:1t ¹	0.46	0.16	0.46	0.50	0.21	0.45	>0.05
C18:2tt	0.10	0.02	0.10	0.11	0.04	0.11	>0.05
C18:2ct	0.14	0.03	0.13	0.15	0.04	0.15	>0.05

^α SFA=σύνολο των κορεσμένων λιπαρών οξέων

^β MUFA=σύνολο των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων

^γ PUFA=σύνολο των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων

* σύνολο των ω-3 (*n*-3) λιπαρών οξέων

** σύνολο των ω-6 (*n*-6) λιπαρών οξέων

¹ όλα τα *trans* C18:1 (C18:1*n*-6t, C18:1*n*-7t, C18:1*n*-8t and C18:1*n*-9t)

Παίρνοντας την ομάδα των ασθενών με γαστρικό έλκος και προσπαθώντας να συγκρίνουμε τις διαφορές στη σύσταση του υποδορίου λίπους σε σχέση με το αποτέλεσμα του CLO τεστ, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι η σύγκριση αυτή δεν ήταν εφικτή καθώς μονάχα ένας ασθενής ήταν αρνητικός για έλκος και θετικός στο CLO. Για να μπορεί να διερευνηθεί αυτός ο συσχετισμός χρειάζεται πολύ μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

Ανάλογη σύγκριση έγινε στην ομάδα των ασθενών χωρίς γαστρικό έλκος η οποία έδειξε:

Όσον αφορά στη σύσταση του υποδορίου λίπους της κοιλιακής χώρας, υπήρχαν διαφορές ανάλογα με το αποτέλεσμα του CLO test με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα C12:0 και C20:0 να έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις στους CLO θετικούς ασθενείς και τα C20:4n-6, C20:3n-3, C20:5n-3, C22:4, C22:5n-3 και C22:6n-3 να έχουν μέσες συγκεντρώσεις μεγαλύτερες στους CLO αρνητικούς ασθενείς. (Πίνακας 6)

Πίνακας 6: Μέσες τιμές λιπαρών οξέων που εξάχθηκαν από το υποδόριο λίπος της κοιλιακής χώρας ασθενών χωρίς γαστρικό σε σχέση με το αποτέλεσμα του CLO τεστ¹

Fatty acid	CLO + (N=7) Mean (SE)	CLO - (N=23) Mean (SE)	95% Confidence interval.	p-value
<i>n</i> -3*	1.02 (0.065)	1.27 (0.054)	-0.469 to -0.038	0.023
C12:0	0.34 (0.091)	0.19 (0.020)	0.026 to 0.274	0.019
C20:0	0.16 (0.016)	0.12 (0.009)	0.001 to 0.075	0.044
C20:4 <i>n</i> -6	0.32 (0.040)	0.44 (0.026)	-0.224 to -0.009	0.035
C20:3 <i>n</i> -3	0.03 (0.005)	0.05 (0.004)	-0.035 to -0.001	0.037
C20:5 <i>n</i> -3	0.02 (0.002)	0.04 (0.003)	-0.026 to -0.006	0.002
C22:4	0.03 (0.002)	0.04 (0.003)	-0.023 to -0.003	0.012
C22:5 <i>n</i> -3	0.11 (0.011)	0.18 (0.011)	-0.107 to -0.023	0.004
C22:6 <i>n</i> -3	0.10 (0.008)	0.19 (0.015)	-0.142 to -0.031	0.003

* σύνολο των *n*-3 λιπαρών οξέων

¹ Μόνο συγκρίσεις στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο του 5% παρουσιάζονται στον πίνακα αυτό (p<0.05)

Όσον αφορά στη σύσταση του υποδορίου λίπους της γλουτιαίας χώρας, υπήρχαν διαφορές ανάλογα με το αποτέλεσμα του CLO test με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα C12:0 και C20:0 να έχουν επίσης υψηλότερες συγκεντρώσεις στους CLO θετικούς ασθενείς. Υψηλότερες συγκεντρώσεις στο CLO θετικούς ασθενείς είχε και το μονοακόρεστο C20:1, ενώ, τα πολυακόρεστα C16:1*n*-7*c*, C20:3*n*-6, C20:4*n*-6, C22:5*n*-3 και C22:6*n*-3 είχαν μέσες συγκεντρώσεις χαμηλότερες. (Πίνακας 7)

Πίνακας 7: Μέσες τιμές λιπαρών οξέων που εξάχθηκαν από το υποδόριο λίπος της γλουτιαίας χώρας ασθενών χωρίς γαστρικό σε σχέση με το αποτέλεσμα του CLO τεστ¹

Fatty acid	CLO + (N=7) Mean (SE)	CLO - (N=23) Mean (SE)	95% Confidence interval.	p-value
C12:0	0.26 (0.061)	0.16 (0.017)	0.004 to 0.186	0.042
C20:0	0.13 (0.014)	0.09 (0.005)	0.017 to 0.065	0.001
C16:1 <i>n</i> -7 <i>c</i>	0.79 (0.048)	0.93 (0.034)	-0.268 to -0.003	0.046
C20:1	0.44 (0.034)	0.38 (0.013)	0.003 to 0.123	0.039
C20:3 <i>n</i> -6	0.20 (0.029)	0.27 (0.016)	-0.138 to -0.007	0.030
C20:4 <i>n</i> -6	0.34 (0.051)	0.45 (0.026)	-0.217 to 0.001	0.050
C22:5 <i>n</i> -3	0.13 (0.012)	0.18 (0.011)	-0.090 to -0.011	0.015
C22:6 <i>n</i> -3	0.12 (0.013)	0.18 (0.012)	-0.112 to -0.021	0.006

¹ Μόνο συγκρίσεις στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο του 5% παρουσιάζονται στον πίνακα αυτόν (p<0.05)

Στην περίπτωση του γαστρικού βλεννογόνου εντοπίστηκαν διαφορές στη σύσταση των λιπαρών οξέα ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι γαστρικού έλκους. Οι διαφορές αυτές φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 8. Συνοπτικά, στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν στα κορεσμένα C13:0 και C15:0, με μεγαλύτερες μέσες συγκεντρώσεις στους ασθενείς με γαστρικό έλκος. Οι μέσες συγκεντρώσεις των παρακάτω μονοακόρεστων (MUFA) λιπαρών οξέων βρέθηκαν επίσης να διαφέρουν σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών: C14:1*n*-9*c*, C16:1*n*-5, C16:4*n*-1, C18:1*n*-12*c* και C20:1 με υψηλότερες μέσες συγκεντρώσεις για τα C14:1*n*-9*c* και C20:1 και χαμηλότερες C16:1*n*-5, C16:4*n*-1 και C18:1*n*-12*c* σε ασθενείς με έλκος. Τα πολυακόρεστα (PUFA) που διέφεραν ήταν: C16:2*n*-4, C16:3*n*-4, C20:3*n*-3, C20:4*n*-6, C21:5*n*-3, C22:4*n*-3 και το *trans* C18:2*n*-9*c*,12*t* με υψηλότερες μέσες συγκεντρώσεις των C16:2*n*-4 σε θετικούς για έλκος ασθενείς και υψηλότερες μέσες συγκεντρώσεις για τα C16:3*n*-4, C20:3*n*-3, C20:4*n*-6, C21:5*n*-3, C22:4*n*-3 και C18:2*n*-9*c*,12*t* σε αρνητικούς. (Πίνακας 8)

Πίνακας 8

Μέσες συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων του γαστρικού βλεννογόνου σε σχέση με την παρουσία (N=11) ή την απουσία (N=19) γαστρικού έλκους

Λιπαρό Οξύ	Παρουσία έλκους (N=11)	Απουσία έλκους (N=19)	95% Confidence interval.	p-value	p-value τροποποι ημένο για την ηλικία
	Mean (SE)	Mean (SE)			
SFA ^α	30.12 (0.540)	28.31 (0.668)	-0.179 to 3.806	0.073	0.069
MUFA ^β	27.17 (0.735)	25.87 (0.491)	-0.442 to 3.052	0.137	0.156
PUFA ^γ	39.19 (0.825)	41.01 (0.510)	-3.701 to 0.052	0.056	0.090
<i>n</i> -3 *	17.72 (1.407)	18.88 (0.550)	-3.787 to 1.468	0.374	0.410
<i>n</i> -6**	18.01 (0.768)	18.07 (0.503)	-1.869 to 1.740	0.942	0.856
<i>n</i> -6/ <i>n</i> -3	1.09 (0.100)	0.98 (0.045)	-0.080 to 0.313	0.237	0.205
MUFA/SFA	0.91 (0.034)	0.92 (0.020)	-0.087 to 0.061	0.729	0.675
MUFA/PUFA	0.70 (0.028)	0.63 (0.019)	0.004 to 0.131	0.065	0.089
EPA† + DHA‡	14.34 (1.306)	15.14 (0.550)	-3.305 to 1.698	0.516	0.560
Total trans	0.94 (0.074)	0.98 (0.054)	-0.220 to 0.150	0.702	0.700
Κορεσμένα λιπαρά οξέα					
C12:0	0.36 (0.046)	0.31 (0.039)	-0.087 to 0.169	0.519	0.837
C13:0	0.39 (0.077)	0.17 (0.031)	0.081 to 0.371	0.003	0.005
C14:0	0.65 (0.071)	0.53 (0.040)	-0.029 to 0.279	0.108	0.088
C15:0	1.92 (0.053)	1.56 (0.071)	0.158 to 0.576	0.001	0.002
C16:0	17.38 (0.344)	16.40 (0.390)	-0.207 to 2.155	0.103	0.072
C17:0	0.36 (0.040)	0.31 (0.032)	-0.058 to 0.152	0.371	0.481
C18:0	8.03 (0.292)	8.28 (0.364)	-1.333 to 0.834	0.641	0.672
C20:0	0.23 (0.051)	0.16 (0.012)	-0.020 to 0.148	0.134	0.190
C22:0	0.51 (0.131)	0.28 (0.055)	-0.018 to 0.481	0.069	0.070

Μονοακόρεστα Λιπαρά οξέα

C14:1 <i>n</i> -9c	0.25 (0.028)	0.17 (0.007)	0.035 to 0.130	0.001	0.001
C16:1 <i>n</i> -5	0.09 (0.019)	0.17 (0.019)	-0.133 to - 0.013	0.018	0.010
C16:1 <i>n</i> -9c	0.55 (0.057)	0.55 (0.044)	-0.153 to 0.142	0.943	0.867
C16 :4 <i>n</i> -1	0.60 (0.056)	0.78 (0.046)	-0.332 to - 0.027	0.022	0.020
C18:1 <i>n</i> -9c	22.38 (0.608)	21.19 (0.485)	-0.428 to 2.799	0.144	0.169
C18:1 <i>n</i> -11c	2.09 (0.042)	2.00 (0.057)	-0.073 to 0.263	0.259	0.273
C18:1 <i>n</i> -12c	0.09 (0.009)	0.13 (0.009)	-0.066 to - 0.011	0.006	0.012
C18:1 <i>n</i> -13c	0.04 (0.006)	0.02 (0.006)	-0.001 to 0.035	0.059	0.035
C18:1 <i>n</i> -14c	0.14 (0.018)	0.13 (0.009)	-0.032 to 0.041	0.814	0.615
C20:1	0.20 (0.030)	0.11 (0.009)	0.037 to 0.140	0.001	0.001

Πολυακόρεστα Λιπαρά οξέα

C16:2 <i>n</i> -4	0.55 (0.057)	0.33 (0.031)	0.973 to 0.339	0.001	0.001
C16:3 <i>n</i> -4	1.13 (0.079)	1.45 (0.089)	-0.592 to - 0.053	0.021	0.014
C18:2-9c,12c	16.97 (0.864)	16.57 (0.514)	-1.521 to 2.328	0.671	0.497
C18:3 <i>n</i> -3	0.34 (0.056)	0.47 (0.067)	-0.331 to 0.072	0.200	0.167
C18:3 <i>n</i> -6	0.14 (0.018)	0.15 (0.023)	-0.077 to 0.058	0.778	0.700
C18:2 conjugated	0.10 (0.008)	0.08 (0.005)	-0.002 to 0.032	0.095	0.061
C20:3 <i>n</i> -3	0.04 (0.01)	0.34 (0.07)	-0.493 to - 0.092	0.006	0.004
C20:3 <i>n</i> -6	0.05 (0.008)	0.04 (0.010)	-0.014 to 0.044	0.307	0.241
C20:4 <i>n</i> -3	2.20 (0.114)	1.91 (0.118)	-0.076 to 0.655	0.116	0.110
C20:4 <i>n</i> -6	0.11 (0.018)	0.38 (0.084)	-0.492 to - 0.035	0.025	0.018
C20:5 <i>n</i> -3	11.58 (1.119)	12.53 (0.440)	-3.043 to 1.147	0.362	0.433
C21:5 <i>n</i> -3	0.13 (0.014)	0.23 (0.015)	-0.148 to - 0.057	<0.0001	<0.0001

C22:4 <i>n</i> -3	0.15 (0.030)	0.22 (0.017)	-0.134 to -0.001	0.045	0.047
C22:5 <i>n</i> -3	0.67 (0.136)	0.79 (0.036)	-0.350 to 0.109	0.293	0.373
C22:6 <i>n</i> -3	2.75 (0.222)	2.61 (0.223)	-0.549 to 0.838	0.673	0.792
C22:5 <i>n</i> -6	0.73 (0.145)	0.94 (0.053)	-0.474 to 0.055	0.117	0.139
<i>trans</i> λιπαρά οξέα					
C14:1 <i>n</i> -5t	0.09 (0.017)	0.11 (0.017)	-0.080 to 0.027	0.318	0.199
C14:1 <i>n</i> -7t	0.33 (0.046)	0.28 (0.032)	-0.060 to 0.163	0.351	0.514
C16:1 <i>n</i> -9t	0.18 (0.027)	0.21 (0.023)	-0.107 to 0.041	0.372	0.374
C18:1 <i>n</i> -t ¹	0.23 (0.012)	0.32 (0.038)	-0.190 to 0.019	0.108	0.162
C18:2 <i>n</i> -9t,12t	0.12 (0.029)	0.06 (0.021)	-0.014 to 0.130	0.111	0.047
C18:2 <i>n</i> -9c,12t	0.17 (0.039)	0.42 (0.068)	-0.437 to -0.050	0.015	0.009
C18:2 <i>n</i> -9t,12c	0.12 (0.009)	0.27 (0.068)	-0.333 to 0.037	0.114	0.063

^α SFA=σύνολο των κορεσμένων λιπαρών οξέων

^β MUFA=σύνολο των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων

^γ PUFA=σύνολο των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων

* σύνολο των *n*-3 λιπαρών οξέων

** σύνολο των *n*-6 λιπαρών οξέων

†Eicosapentaenoic acid C20:5*n*-3 (EPA)

‡Docosahexaenoic acid C22:6*n*-3 (DHA)

¹ όλα τα *trans* C18:1 (C18:1*n*-6t, C18:1*n*-7t, C18:1*n*-8t and C18:1*n*-9t)

Συζήτηση

Λιπαρά οξέα υποδορίου λίπους και γαστρικό έλκος

Στην μελέτη μας δεν φάνηκαν να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη σύσταση των λιπαρών οξέων του υποδορίου λίπους σε σχέση με την παρουσία ή απουσία γαστρικού έλκους. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με την μελέτη των Seidelin et al (1993) οι οποίοι διερεύνησαν τον πιθανό προστατευτικό ρόλο του λινολεϊκού απέναντι στο γαστρικό έλκος.[84] Οι συγγραφείς αυτοί χρησιμοποίησαν ένα μικρό δείγμα ασθενών (N=15) και μέτρησαν τις συγκεντρώσεις λινολεϊκού από το υποδόριο λίπος σε ασθενείς με γαστρικό έλκος και σε ομάδα ελέγχου. Η λήψη υποδορίου λίπους έγινε με την ίδια τεχνική με τη δική μας μελέτη και για την ανίχνευση του λινολεϊκού χρησιμοποιήθηκε αέριος φασματογράφος.

Αντίθετα, άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν την ύπαρξη προστατευτικού ρόλου στο λινολεϊκό οξύ και το ελαιόλαδο απέναντι στην εμφάνιση γαστρικού έλκους.[85, 86] Οι Grant et al (1990) είχαν βρει σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση λινολεϊκού στο υποδόριο λίπος ασθενών με γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.[85] Οι συγγραφείς συνέδεσαν την αυξημένη συγκέντρωση λινολεϊκού στο υποδόριο λίπος στην ομάδα των υγιών μαρτύρων με την ευόδωση της παραγωγής προσταγλαδινών και την μειωμένη γαστρική έκκριση.[85]

Οι διαφορές που παρατήρησαν άλλοι συγγραφείς με τα δικά μας ευρήματα μπορεί να οφείλονται:

(Α) Στο ότι οι ασθενείς με γαστρικό έλκος έχουν τροποποιήσει τις διατροφικές τους συνήθειες συνεπεία της πάθησής τους. Οι αλλαγές αυτές αποτυπώνονται στο υποδόριο λίπος με χαμηλότερες συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων (όπως το λινολεϊκό).

(Β) Στο ότι στη μελέτη μας, όπως και στην μελέτη των Seidelin et al τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών που εφαρμόστηκαν ήταν πολύ αυστηρά (όλοι οι παράγοντες που θα επηρέαζαν θετικά ή αρνητικά την εικόνα ως προς το γαστρικό έλκος ελήφθησαν υπόψη και χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή του δείγματος). Παλαιότερες δημοσιευμένες μελέτες φαίνεται να έκαναν επιλογή ασθενών με ευρύτερα κριτήρια.[85, 87]

(Γ) Στο ότι το λινολεϊκό είναι ένα λιπαρό οξύ με πολύ μεγάλη διακύμανση στη συγκέντρωσή του στο υποδόριο λίπος ανάμεσα στους πληθυσμούς. Για παράδειγμα οι Maoris της Νέας Ζηλανδίας έχουν στο υποδόριο λίπος λινολεϊκό οξύ σε ποσοστό 2.6% σε σύγκριση με του non-Ashkenazic Israeli Jews όπου το ποσοστό είναι 25.6%.[88, 89] Οι διαφορές αυτές, που έχουν μεγάλη σημασία γιατί παρατηρήθηκαν στο γενικό πληθυσμό και όχι μετά από εφαρμογή συγκεκριμένης δίαιτας, αφενός αποτελούν αντίλογο σε μελέτες που υποστηρίζουν τη σχέση του λινολεϊκού με το γαστρικό έλκος και αφετέρου πιθανότατα αντικατοπτρίζουν διαφορές στις διατροφικές συνήθειες των λαών.[84]

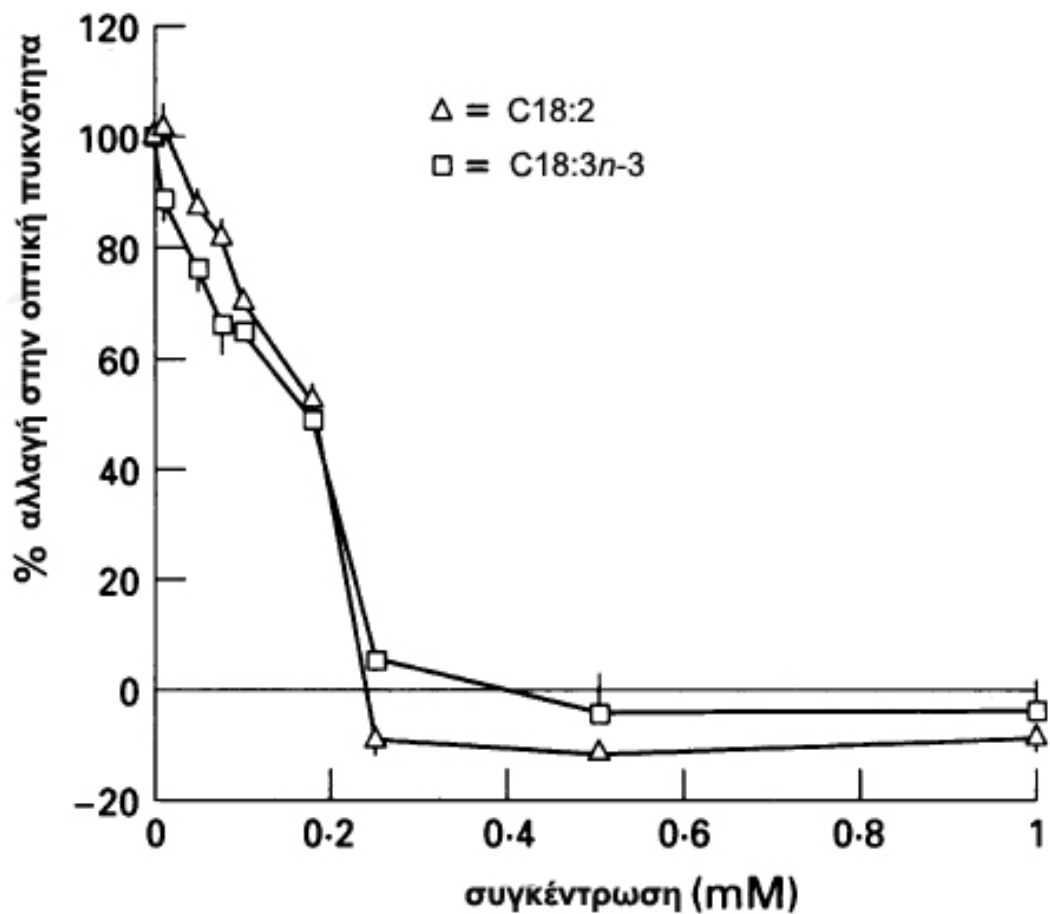
Λιπαρά οξέα υποδορίου λίπους και *H. pylori*

Στην μελέτη μας οι ελεύθεροι έλκους ασθενείς εμφάνισαν διαφορά όσον αφορά στη σύσταση του υποδορίου λίπους σε σχέση με το αποτέλεσμα του CLO test εμφανίζοντας υψηλότερα επίπεδα C20:4n-6, C20:3n-3, C20:5n-3 (EPA), C22:4, C22:5n-3 και C22:6n-3 (DHA) σε δείγματα από την κοιλιά και C16:1n-7cis, C20:3n-6, C20:4n-6, C22:5n-3 και C22:6n-3 σε δείγματα από το γλουτό σε CLO αρνητικούς ασθενείς.

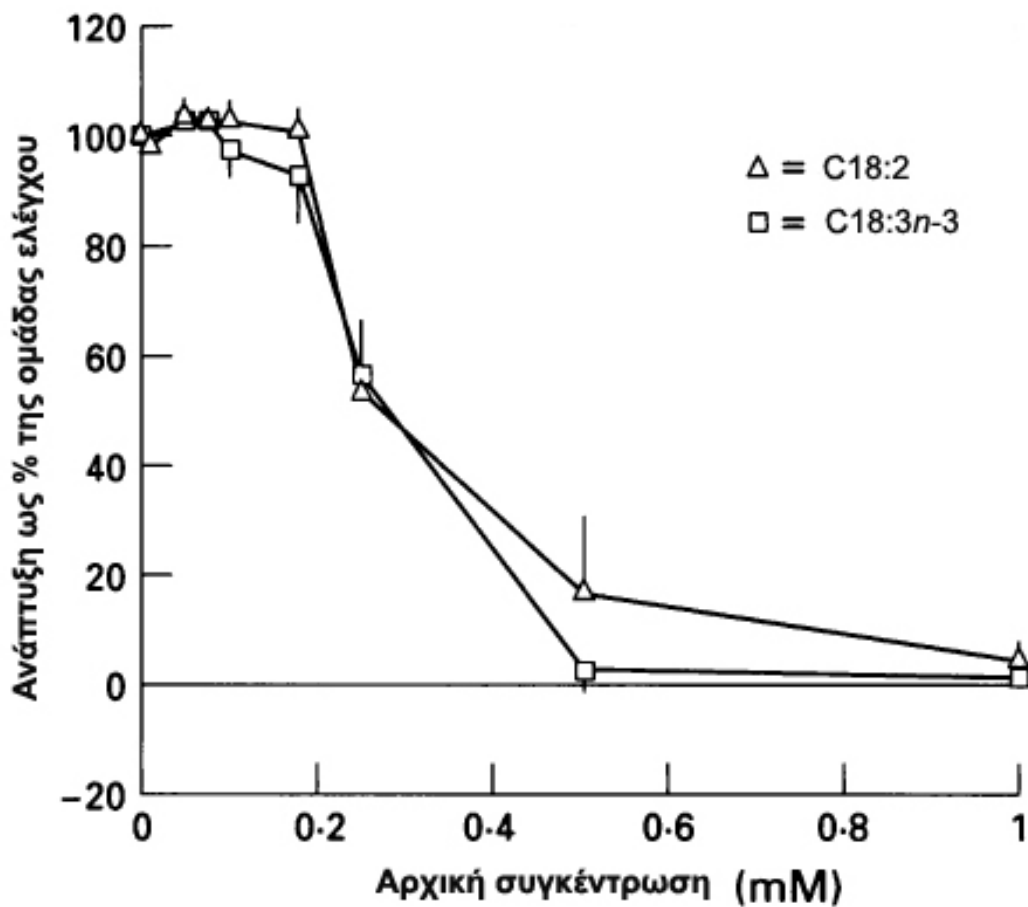
Είναι δυνατόν η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων να αναστέλλει την ανάπτυξη του *H. pylori* και τον εποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με άλλες μελέτες που έχουν δείξει ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που μπορεί φυσιολογικά να προσληφθούν με τη διατροφή, μπορούν να αναστείλουν την ανάπτυξη του *H. pylori* in vitro.[52, 90] Η βλαπτική επίδραση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην ανάπτυξη του *H. pylori* οφείλεται:

- Στη διαταραχή της εξωτερικής λιπιδικής μεμβράνης του *H. pylori* που οδηγεί σε κυτταρική λύση.
- Στην αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης με συνέπεια την διαταραχή των συγκεντρώσεων ουσιών (όπως τα ιόντα υδρογόνου) μεταξύ εσωτερικού του οργανισμού και εξωτερικού περιβάλλοντος με θανατηφόρες συνέπειες για το *H. pylori*.

Σημαντικό είναι ότι σύμφωνα με την *in vitro* διερεύνηση της επίδρασης των πολυακόρεστων από τους Thompson et al, η αποτελεσματικότητα των λιπαρών οξέων έναντι του *H. pylori* είναι τόσο μεγάλη ώστε πέρα από την αναστολή της ανάπτυξης των κυτταρικών πληθυσμών, η ανάκαμψή τους μετά την απομάκρυνση των πολυακόρεστων γίνεται σε επίπεδα σαφώς χαμηλότερα. (εικόνες 20 και 21)



Εικόνα 20: επίδραση των C18:2 και C18:3n-3 στην ανάπτυξη του *H. pylori*. Η ανάπτυξη εκφράζεται % της αύξησης της οπτικής πυκνότητας των καλλιεργειών. Φαίνεται σημαντική αναστολή της ανάπτυξης σε όλες τις συγκεντρώσεις (εκτός της 0.01mM) και για τα δύο λιπαρά οξέα. (Thompson et al)



Εικόνα 21: Ανάκαμψη των καλλιιεργειών μετά από την απομάκρυνση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Η ανάκαμψη ήταν ουσιαστικά πλήρης για τις χαμηλές συγκεντρώσεις, αλλά σημαντικά μειωμένη για συγκεντρώσεις άνω των 0.05mM, με μηδενική ανάπτυξη μετά από έκθεση σε 0.5 και 1 mM πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. (Thompson et al)

Είναι επίσης πιθανό τα υψηλότερα επίπεδα ορισμένων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ιδιαίτερα των *n-3*, σε CLO αρνητικούς ασθενείς να αντικατοπτρίζουν το ρόλο των λιπαρών οξέων στην τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης απέναντι στο *H. pylori*. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο λιπώδης ιστός παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση βλαπτικών παραγόντων, όπως το *H. pylori* από το ανοσοποιητικό. Οι Mueller et al (2003) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ένας αριθμός γονιδίων που εκφράζεται στα λιποκύτταρα συνδέονται στενά με την προστασία από

το *H. pylori*.^[56] Στα γονίδια αυτά, που η διέγερσή τους συνδέεται με γαστροπροστασία, ανήκει ένας αριθμός παραγόντων ειδικών για τα λιποκύτταρα. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι ειδικές για τα λιποκύτταρα κυττοκίνες: adiponin, resistin και adiponectin και ο επιφανειακός παράγοντας CD36. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι τα γονίδια αυτά υπερεκφράζονται σε πειραματόζωα ανθεκτικά απέναντι στο *H. pylori*. Επιπλέον, ο υποκινητής της αγγειογένεσης, η αγγειοποιητίνη 2 εκφράζεται επίσης στα λιποκύτταρα και από προηγούμενες μελέτες έχει φανεί ότι ο λιπώδης ιστός είναι μια βασική πηγή αυτής της εκκρινόμενης πρωτεΐνης.^[91] Η επαγωγή της αγγειοποιητίνης 2 από τη λεπτίνη των λιποκυττάρων φαίνεται να ενεργοποιεί την αναδιοργάνωση της μικροκυκλοφορίας του λιπώδους ιστού.^[91]

Οι εκκρινόμενες από τα λιποκύτταρα adipokines αποτελούν τους διαμεσολαβητές στην αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ λιποκυττάρων και λεμφοκυττάρων. Η adiponin φαίνεται να προσκολλάει στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων τα οποία είναι οργανωμένα σε ομάδες και εμβυθισμένα στο λιπώδη ιστό.^[56] Η παρακρινής δράση των adipokines πιθανώς εξηγεί τη σχέση ανάμεσα στην παραγωγή και έκκριση adipokines και την προστατευτική ανταπόκριση έναντι του *H. pylori*.^[56] Είναι πιθανόν οι παράγοντες που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα να διεγείρουν τους γειτονικούς πληθυσμούς των T-λεμφοκυττάρων.^[56] Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από ένα πλήθος ερευνών που αναδεικνύουν ένα σημαντικό ρόλο των CD₄⁺ T-λεμφοκυττάρων στην προστασία έναντι του *H. pylori*.^[92-94]

Ωστόσο ευρήματα από μελέτες παρέμβασης στη δίαιτα των υπό μελέτη πληθυσμών έδειξαν ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που χορηγήθηκαν ως συμπληρώματα διατροφής από το στόμα δεν κατάφεραν να αναστείλουν την ανάπτυξη του *H. pylori*, αλλά και ούτε μπόρεσαν να βελτιώσουν τη φλεγμονώδη εικόνα της γαστρίτιδας.[90] Οι Duggan et al χρησιμοποίησαν ένα δείγμα 40 ασθενών οι οποίοι είχαν αποδεδειγμένη προσβολή από *H. pylori* και ενδοσκοπικά τεκμηριωμένο έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου. Στη μελέτη αυτή χορηγήθηκαν τυχαιοποιημένα κάψουλες που περιείχαν πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ή κάψουλες placebo (ομάδα ελέγχου). Τόσο η ομάδα μελέτης, όσο και η ομάδα ελέγχου ελάμβαναν συγχρόνως H₂ ανταγωνιστές. Για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας γινόταν γαστροσκόπηση και αναζήτηση τυχόν επούλωσης των ελκών, καθώς και έλεγχος του *H. pylori* με λήψη βιοψιών από το άντρο, καλλιέργεια ουρεάσης και ιστολογική εξέταση για τον έλεγχο της βαρύτητας της λοίμωξης. Παρά τη σημαντική διαφορά στην κατανάλωση πολυακόρεστων ανάμεσα στις δύο ομάδες, μετά από 6 εβδομάδες δεν φάνηκε να υπάρχει καμία διαφορά στην ανάπτυξη του *H. pylori* ή στη φλεγμονή.[90] Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι η απορρόφηση και η κατανομή των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που προσλαμβάνονται από το στόμα σε μορφή κάψουλας διαφέρει πολύ από την πρόσληψη πολυακόρεστων μέσω της διατροφής. Επιπρόσθετα, ο χρόνος που διήρκησε η μελέτη των Duggan et al ήταν 6 εβδομάδες, συνεπώς, η παρακολούθηση των ασθενών μετά από μακροχρόνια πρόσληψη λιπαρών οξέων (όπως αυτή μπορεί να εκτιμηθεί από την ανάλυση του υποδορίου λίπους) ενδέχεται

να έδινε διαφορετικά αποτελέσματα απ' ότi η χορήγηση υψηλών δόσεων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε βραχύ χρονικό διάστημα.

Λιπαρά οξέα γαστρικού βλεννογόνου και γαστρικό έλκος

Η μελέτη μας είναι η πρώτη στη διεθνή βιβλιογραφία που διερεύνησε την πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στη σύσταση του γαστρικού βλεννογόνου σε λιπαρά οξέα και την παρουσία έλκους. Βρέθηκε ότi τα μονοακόρεστα C18:1*n*-12*c*, C16:1*n*-5 και C16:4*n*-1 και τα πολυακόρεστα C16:3*n*-4, C20:3*n*-3, C20:4*n*-6, C21:5*n*-3, C22:4*n*-3 και C18:2*n*-9*c*,12*t* βρισκόταν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στο γαστρικό βλεννογόνο ασθενών αρνητικών για γαστρικό έλκος. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότi ορισμένα λιπαρά οξέα ενδέχεται να έχουν ένα προστατευτικό ρόλο απέναντι στο γαστρικό έλκος. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς που έπασχαν από έλκος, βρέθηκαν σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο γαστρικό βλεννογόνο τα λιπαρά οξέα: C13:0, C15:0, C14:1*n*-9*c* και C20:1. Από τα παραπάνω, βλέπουμε ότi ενώ ορισμένα λιπαρά οξέα φαίνεται να προστατεύουν από την εμφάνιση γαστρικού έλκους, άλλα έχουν διαφορετική δράση.

Ο ρόλος των φωσφολιπιδίων

Η προστατευτική δράση ορισμένων λιπαρών οξέων του γαστρικού βλεννογόνου μπορεί να οφείλεται στην συμμετοχή τους στα φωσφολιπίδια της

κυτταρικής μεμβράνης. Το αραχιδονικό (C20:4n-6), που στη μελέτη μας βρέθηκε σε υψηλότερα ποσοστά σε ασθενείς αρνητικούς για έλκος, είναι γνωστό ότι είναι δομικό στοιχείο των φωσφολιπιδίων της εξωτερικής μεμβράνης των κυττάρων. Τα φωσφολιπίδια παρέχουν στο γαστρικό βλεννογόνο τον υδρόφοβο φραγμό που τον προφυλάσσει έναντι εξωγενών και ενδογενών παραγόντων. Ο φραγμός αυτός θεωρείται ότι προφυλάσσει από την επανείσοδο ιόντων H^+ από τον αυλό, προστατεύοντας τον ιστό από το οξύ και άλλους διεισδυτικούς παράγοντες.[95] Ο τραυματισμός του γαστρικού βλεννογόνου ή η ισχαιμία, μέσω απελευθέρωσης ελεύθερων ριζών, ενεργοποιεί την φωσφολιπάση A_2 (PLA₂), ένα ένζυμο που εμπλέκεται στην παραγωγή φλεγμονωδών λιπιδικών διαβιβαστών.[96] Η PLA₂ υδρολύει τα μεμβρανικά λιπίδια που στη συνέχεια μπορούν να διαταράξουν πολλές κυτταρικές λειτουργίες.[95, 97] Ενδοκυτταρικά η PLA₂ δρα στην κυτταρική μεμβράνη απελευθερώνοντας αραχιδονικό οξύ από το οποίο παράγονται τα εικοσανοειδή, λυσοφωσφολιπίδια και ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.[98] Η Bromophenacyl bromine (BPB), ένας αναστολέας της PLA₂, δρα συνδεόμενη ισοσθενώς με τη δραστική περιοχή του ενζύμου. Σε μία μελέτη των Tariq et al (2006) η χορήγηση BPB έχει οδηγήσει σε δόσοεξαρτώμενη μείωση της παραγωγής οξέος στα πειραματόζωα, σε σημαντική μείωση του μεγέθους των τεχνητά προκαλούμενων ελκών, ενώ προστάτευσε το γαστρικό βλεννογόνο από την δημιουργία ελκών από αιθανόλη.[99] Τα αποτελέσματα αυτά πιθανότατα επιτεύχθηκαν με τη μεσολάβηση του προφλεγμονώδους καταρράκτη του αραχιδονικού οξέος. Επιπλέον, το μη-πρωτεϊνικό sulfydryl του γαστρικού

βλεννογόνου το οποίο εμπλέκεται στη γαστροπροστασία καθαρίζοντας της ελεύθερες ρίζες και εκκρίνοντας βλέννα, ήταν σημαντικά μειωμένο μετά τη χορήγηση αιθανόλης, μαρτυρώντας σημαντική παραγωγή ελεύθερων ριζών.[100, 101] Ανεξάρτητα από την δράση της πάνω στην COX-1, η ασπιρίνη μειώνει την υδροφοβία της επιφάνειας επιδρώντας άμεσα πάνω στα φωσφολιπίδια της μεμβράνης.[102, 103]

Ο ρόλος των προσταγλαδινών

Η προστατευτική δράση ορισμένων λιπαρών οξέων του γαστρικού βλεννογόνου μπορεί να οφείλεται στην εμπλοκή των προσταγλαδινών. Το αραχιδονικό (C20:4n-6), που στη μελέτη μας βρέθηκε σε υψηλότερα ποσοστά στο γαστρικό βλεννογόνο σε ασθενείς αρνητικούς για έλκος, είναι πρόδρομο λιπαρό οξύ στο μονοπάτι σύνθεσης των προσταγλαδινών. Οι παραγόμενες από το γαστρικό βλεννογόνο προσταγλαδίνες προστατεύουν επηρεάζοντας την παραγωγή βλεννας και HCO_3^- , την αιματική ροή στο βλεννογόνο και την έκκριση οξέος.[25] Οι προσταγλαδίνες της E, A και I σειράς φαίνεται να καταστέλλουν τη βασική και μετά από διέγερση γαστρική έκκριση στα πειραματόζωα και σε υγιείς ανθρώπους. Οι Hollander et al (1982) συνέδεσαν το αραχιδονικό οξύ με την γαστροπροστασία μέσα από τη σύνθεση προσταγλαδινών. Στη μελέτη τους εισήγαγαν σε πειραματόζωα αραχιδονικό οξύ ενδογαστρικά και στη συνέχεια χορήγησαν αιθανόλη. Ο γαστρικός βλεννογόνος εξετάστηκε στις 3 και 15 ώρες μετά τη χορήγηση αιθανόλης και μετά

από μακροσκοπική εξέταση και μικροσκοπική επιβεβαίωση οι ερευνητές συμπέραναν ότι το αραχιδονικό δρούσε προστατευτικά για το γαστρικό βλεννογόνο, ενώ η ενδογαστρική προσταγλαδίνη E2 ήταν από 5,000 έως 13,000 φορές υψηλότερη.[104] Επιπλέον, άλλες μελέτες χρησιμοποιώντας μεγάλη ποικιλία από πειραματικές τεχνικές έχουν επίσης δείξει ότι οι προσταγλαδίνες τύπου E είναι δυνατό να προφυλάξουν από τη δημιουργία γαστρικών ελκών σε πειραματόζωα.[105] Οι Robert et al (1979) διερεύνησαν τα αποτελέσματα της χορήγησης υψηλών δόσεων προσταγλαδίνης PGE₂ από το στόμα ή υποδόρια σε πειραματόζωα και διαπίστωσαν ότι τα αποτελέσματα ήταν δοσοεξαρτώμενα. Οι ερευνητές διατύπωσαν την άποψη ότι η δράση της προσταγλαδίνης στη γαστροπροστασία δεν συνδέεται με την αναστολή της γαστρικής έκκρισης καθώς η γαστροπροστασία ήταν μέγιστη σε δόσεις που δεν επηρεάζουν τη γαστρική έκκριση. Σύμφωνα με τα συμπεράσματά τους, οι προσταγλαδίνες φαίνεται να αυξάνουν την αντίσταση των κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου απέναντι σε ερεθιστικές ουσίες.[105] Οι Tarnawski et al (1987) επίσης παρουσίασαν σημαντική κυτταροπροστατευτική δράση του από του στόματος χορηγούμενου λινολεϊκού στο γαστρικό επιθήλιο πειραματόζωων που είχαν γαστρική βλάβη προκληθείσα από αιθανόλη. Η γαστροπροστατευτική δράση του λινολεϊκού συνδέθηκε με τις προσταγλαδίνες καθώς όταν δόθηκε ινδομεθακίνη, ένας ισχυρός αναστολέας της δράσης των προσταγλαδινών, η γαστροπροστασία μειώθηκε σημαντικά.[106]

Συμπεράσματα

Συγκεκριμένα μονοακόρεστα (C16:1*n*-5, C16:4*n*-1 και C18:1*n*-12*c*) και πολυακόρεστα (C16:3*n*-4, C20:3*n*-3, C20:4*n*-6, C21:5*n*-3, C22:4*n*-3 και C18:2*n*-9*c*,12*t*) λιπαρά οξέα του γαστρικού βλεννογόνου ανευρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με απουσία γαστρικού έλκους, γεγονός που υποδηλώνει μια προστατευτική δράση των λιπαρών αυτών οξέων στο γαστρικό βλεννογόνο.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι στους ασθενείς στους οποίους δεν ανευρίσκεται το *H. pylori* (CLO test αρνητικό) οι συγκεντρώσεις των EPA και DHA αλλά και των C20:4*n*-6, C20:3*n*-3, C22:4, C22:5*n*-3 C16:1*n*-7*c*, C20:3*n*-6, C20:4*n*-6, και C22:5*n*-3 στο υποδόριο λίπος είναι υψηλότερες σε σχέση με την ομάδα των CLO θετικών ασθενών. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η σύσταση του υποδορίου λίπους αντιπροσωπεύει την μακροχρόνια πρόσληψη λιπαρών οξέων με τη διατροφή, οι παραπάνω διαφορές στις συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων του υποδορίου λίπους σε ασθενείς με απουσία *H. pylori*, αντανakλούν τη προστατευτική δράση των συγκεκριμένων λιπαρών οξέων της διατροφής έναντι στην *in vivo* ανάπτυξη του Ελικοβακτηριδίου.

Βιβλιογραφία

1. Marshall B, Warren J: **Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration.** *Lancet* 1984, **1**(8390):1311-1315.
2. Parsonnet J, Blaser M, Perez-Perez G: **Symptoms and risk factors of Helicobacter pylori infection in a cohort of epidemiologists.** *Gastroenterology* 1992, **102**:41–46.
3. Cullen D, Collins B, Christiansen K: **When is Helicobacter pylori infection acquired?** *Gut* 1993, **34**:1681–1682.
4. Sipponen P, Kosunen T, Samloff I: **Rate of Helicobacter pylori acquisition among Finnish adults: a fifteen year follow-up.** *Scand J Gastroenterol* 1996, **31**:229–232.
5. Malaty H, Evans D, Evans D, Graham D: **Helicobacter pylori in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class.** *Gastroenterology* 1992, **103**:813–816.
6. Malaty H, Graham D: **Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection.** *Gut* 1994, **35**:742–745.

7. Stone M: **Transmission of Helicobacter pylori.** *Postgrad Med J* 1999, **75**:198–200.
8. Bartnik W: **Clinical aspects of Helicobacter pylori infection.** *Pol Arch Med Wewn* 2008 **118**(7-8):426-430.
9. Kosunen T, Aromaa A, Knekt P: **Helicobacter antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland.** *Epidemiol Infect* 1997, **119**:29–34.
10. Eaton K, Suerbaum S, Josenhans C, Krakowka S: **Colonization of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori deficient in two flagellin genes.** *Infect Immun* 1996, **64**:2445–2448.
11. Eaton K, Suerbaum S, Josenhans C, Krakowka S: **Colonization of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori deficient in two flagellin genes.** *Infect Immun* 1996, **64**:2445–2448.
12. Segal E, Falkow S, Tompkins L: **Helicobacter pylori attachment to gastric cells induces cytoskeletal rearrangements and tyrosine phosphorylation of host cell proteins.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93**:1259–1264.
13. Putsep K, Branden C, Boman H, Nomark S: **Antibacterial peptide from H. pylori.** *Nature* 1999, **398**:671–672.
14. Meichers K, Weitznegger T, Steinhilber W: **A novel P type ATPase cloned from Helicobacter pylori** *Gastroenterology* 1995, **108**:A165.
15. Moran A: **The role of lipopolysaccharide in Helicobacter pylori pathogenesis.** *Aliment Pharmacol Ther* 1996, **10**:Suppl 1:39–50.

16. Censini S, Lange C, Xiang Z: **Cag, a pathogenicity island of Helicobacter pylori, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93**:14648–14653.
17. Graham D, Yamaoka Y: **Disease-specific Helicobacter pylori virulence factors: the unfulfilled promise.** *Helicobacter* 2000, **5**:Suppl 1:S3–9, discussion S27–31.
18. Cover T: **The vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori.** *Mol Microbiol* 1996, **20**:241–246.
19. Peek R, Thompson S, Donahue J: **Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a Helicobacter pylori gene, iceA, that is associated with clinical outcome.** *Proc Assoc Amer Physicians* 1998, **110**:531–544.
20. Go M, Crowe S: **Virulence and pathogenicity of Helicobacter pylori.** *Gastroenterol Clin N Amer* 2000, **26**:649–670.
21. Vorobjova T, Maarros H, Sipponen P: **Apoptosis in different compartments of antrum and corpus mucosa in chronic Helicobacter pylori gastritis. An 18-year followup study.** *Scand J Gastroenterol* 2001, **36**:136–143.
22. Junqueira L, Carneiro J: **Basic Histology** 11 edn. USA: Oxford University Press.
23. Deveney C: **Pathophysiology: The biological Principles of Disease.** In: *The stomach*. Edited by SO SLJaT, 2nd edn. Philadelphia: WB Saunders Co; 1985.
24. Richardson C: **Peptic ulcer: Pathogenesis.** In: *Cecil Textbook of Medicine*. Edited by Jr WJaSL, 17 edn. Philadelphia: WB Saunders Co; 1985.

25. Ham M, Kaunitz J: **Gastroduodenal defense**. *Curr Opin Gastroenterol* 2007 **23**(6):607-616.
26. Harada N, Okajima K, Uchiba M, Katsuragi T: **Contribution of capsaicinsensitive sensory neurons to stress-induced increases in gastric tissue levels of prostaglandins in rats**. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003, **285**:G1214–G1224.
27. Shimozawa N, Okajima K, Harada N: **Contribution of sensory neurons to sex difference in the development of stress-induced gastric mucosal injury in mice**. *Gastroenterology* 2006, **131**:1826–1834.
28. Miyake K, Tanaka T, McNeil P: **Disruption-induced mucus secretion: repair and protection**. *PLoS Biol* 2006, **4**(9):e276.
29. Stryer L: **Fatty Acid Metabolism**. In: *Biochemistry*. 3 edn. New York: Freeman WH & co; 1988.
30. Hulshof K, van Erp-Baart M, Anttolainen M, Becker W, Church S, Couet C, Hermann-Kunz E, Kesteloot H, Leth T, Martins I *et al*: **Intake of fatty acids in western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR Study**. *Eur J Clin Nutr* 1999, **53**(2):143-157.
31. McMurry J: **Βιομόρια: λιπίδια. Χοληστερόλη και καρδιακές παθήσεις**. In: *Οργανική Χημεία*. vol. II. Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
32. Δημόπουλος Κ, Αντωνοπούλου Σ: **Διατροφή**. In: *Βασική Βιοχημεία*. Edited by Διατροφή ΡτΛΥσ. Αθήνα Α. Μπιστικέας; 2000.

33. Ferro-Luzzi A, James W, Kafatos A: **The high-fat Greek diet: a recipe for all?**
Eur J Clin Nutr 2002, **56**(9):796-809.
34. Sarri K, Linardakis M, Tzanakis N, Kafatos A: **Adipose DHA inversely associated with depression as measured by the Beck Depression Inventory.**
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2008, **78**(2):117-122.
35. Gould B, Kafatos A, Gibney M, William sC: **Effect of long-term olive oil dietary intervention on postprandial triacylglycerol and factor VII metabolism.** *Am J Clin Nutr* 1988, **68**(3):552-560.
36. Kafatos A, Diacatou A, Voukiklaris G, Nikolakakis N, Vlachonikolis J, Kounali D, Mamalakis G, Dontas A: **Heart disease risk-factor status and dietary changes in the Cretan population over the past 30 y: the Seven Countries Study.** *Am J Clin Nutr* 1997, **65**(6):1882-1886.
37. Kafatos A, Kouroumalis I, Vlachonikolis I, Theodorou C, Labadarios D: **Coronary-heart-disease risk-factor status of the Cretan urban population in the 1980s.** *Am J Clin Nutr* 1991, **54**(3):591-598.
38. Aravanis C, Mensink R, Karalias N, Christodoulou B, Kafatos A, Katan M: **Serum lipids, apoproteins and nutrient intake in rural Cretan boys consuming high-olive-oil diets.** *J Clin Epidemiol* 1988, **41**(11):1117-1123.
39. Mamalakis G, Kiriakakis M, Tsibinos G, Hatzis C, Flouri S, Mantzoros C, Kafatos A: **Depression and serum adiponectin and adipose omega-3 and omega-6 fatty acids in adolescents.** *Pharmacol Biochem Behav* 2006, **85**(2):474-479.

40. Bertias G, Linardakis M, Mammias I, Kafatos A: **Fruit and vegetables consumption in relation to health and diet of medical students in Crete, Greece.** *Int J Vitam Nutr Res* 2005, **75**(2):107-117.
41. Vrentzos G, Papadakis J, Malliarak iN, Zacharis E, Mazokopakis E, Margioris A, Ganotakis E, Kafatos A: **Diet, serum homocysteine levels and ischaemic heart disease in a Mediterranean population.** *Br J Nutr* 2004, **91**(6):1013-1019.
42. Savva S, Chadjigeorgiou C, Hatzis C, Kyriakakis M, Tsimbinos G, Tornaritis M, Kafatos A: **Association of adipose tissue arachidonic acid content with BMI and overweight status in children from Cyprus and Crete.** *Br J Nutr* 2004, **91**(4):643-649.
43. Mamalakis G, Kafatos A, Manios Y, Kalogeropoulos N, Andrikopoulos N: **Abdominal vs buttock adipose fat: relationships with children's serum lipid levels.** *Eur J Clin Nutr* 2002, **56**(11):1081-1086.
44. Mamalakis G, Kafatos A, Kalogeropoulos N, Andrikopoulos N, Daskalopoulos G, Kranidis A: **Prostate cancer vs hyperplasia: relationships with prostatic and adipose tissue fatty acid composition.** *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002, **66**(5-6):467-477.
45. Kapoor R, Huang Y: **Gamma linoleic acid: an antiinflammatory omega-6 fatty acid.** *Curr Pharm Biotechnolo* 2006, **7**:531-534.
46. Kang J: **Balance of Omega-6/Omega-3 essential fatty acids is important for health.** In: *Nutrition and Fitness: Mental Health, Aging, and the*

Implementation of a Healthy Diet and Physical Activity Lifestyle. Karger:

Simopoulos AD; 2005.

47. Panayiotou A, Samartzis D, Nomikos T, Fragopoulou E, Karantonis H, Demopoulos C, Zabetakis I: **Lipid fractions with aggregatory and antiaggregatory activity toward platelets in fresh and fried cod (*Gadus morhua*): Correlation with platelet-activating factor and atherogenesis.** *J Agric Food Chem* 2000, **48**:6372-6378.
48. Nomikos T, Karantonis H, Skarvelis C, Demopoulos C, Zabetakis I: **Antiatherogenic properties of lipid fractions of raw and fried fish.** *Food Chem* 2006, **96**:29-35.
49. Kaaks R, Riboli E, Sinha R: **Biochemical markers of dietary intake.** *IARC Sci Publ* 1997, **142**:103–126.
50. Willett W: **Nutritional epidemiology**, 2nd edn. New York: Oxford University Press; 1998.
51. Katan M, Deslypere J, vanBirgelen A, Penders M, Zegwaard M: **Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study.** *J Lipid Res* 1997, **38**:2012–2022.
52. Thompson L, Cockayne A, Spiller R: **Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on the growth of *Helicobacter pylori*: a possible explanation of the effect of diet on peptic ulceration.** *Gut* 1994, **35**(11):1557-1561.

53. Czerkawski J, Blaxter K, Wainman F: **The metabolism of oleic, linoleic and linolenic acids by sheep with reference to their effects on methane production.** *Br J Nutr* 1966, **20**:349-361.
54. Henderson C: **The effects of fatty acids on pure cultures of rumen bacteria.** *Journal of Agricultural Science* 1973, **81**:107-112.
55. Κουρούμαλης Η: **Σημειώσεις παραδόσεων ανοσολογίας.** In: *Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής.*
56. Mueller A, O'Rourke J, Chu P, Kim C, Sutton P, Lee A, Falkow S: **Protective immunity against Helicobacter is characterized by a unique transcriptional signature.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, **100**(21):12289-12294.
57. Fantuzzi G, Faggioni R: **Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis.** *J Leukoc Biol* 2000, **68**(4):437-446.
58. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N *et al*: **The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity.** *Nat Med* 2001, **7**(8):941-946.
59. White R, Damm D, Hancock N, Rosen B, Lowell B, Usher P, Flier J, Spiegelman B: **Human adiponin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue.** *J Biol Chem* 1992, **267**(13):9210-9213.
60. Lee J, Hwang D: **The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors.** *Mol Cells* 2006, **21**(2):174-185.

61. Lee J, Sohn K, Rhee S, Hwang D: **Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4.** *J Biol Chem* 2001, **276**(20):16683–16689.
62. Funk C: **Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology.** *Science* 2001, **294**(5548):1871–1875.
63. Simons K, Ikonen E: **Functional rafts in cell membranes.** *Nature* 1997, **387**(6633):569–572.
64. Brown D, London E: **Functions of lipid rafts in biological membranes.** *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998, **14**:111–136.
65. Janes P, Ley S, Magee A: **Aggregation of lipid rafts accompanies signaling via the T cell antigen receptor.** *J Cell Biol* 1999, **147**(2):447–461.
66. Alonso M, Millan J: **The role of lipid rafts in signalling and membrane trafficking in T lymphocytes.** *J Cell Sci* 2001, **114**(22):3957–3965.
67. Magee T, Pirinen N, Adler J, Pagakis S, Parmryd I: **Lipid rafts: cell surface platforms for T cell signaling.** *Biol Res* 2002, **35**(2):127–131.
68. De Pablo Martinez M, Ivarez De Cienfuegos G: **Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions.** *Immunol Cell Biol* 2000, **78**(1):31–39.
69. Grimble R: **Dietary lipids and the inflammatory response.** *Proc Nutr Soc* 1998, **57**(4):535–542.
70. Brzozowski T, Konturek P, Konturek S, Brzozowska I, Pawlik T: **Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation.** *J Physiol Pharmacol* 2005, **56**(Suppl 5):33-55.

71. Arai K, Ohno T, Saeki T, Mizuguchi S, Kamata K, Hayashi I, Saigenji K, Murata T, Narumiya S, Majima M: **Endogenous prostaglandin I₂ regulates the neural emergency system through release of calcitonin gene related peptide.** *Gut* 2003, **52**(9):1242-1249.
72. Gyires K: **Gastric mucosal protection: from prostaglandins to gene-therapy.** *Curr Med Chem* 2005, **12**(2):203-215.
73. Cryer B: **Mucosal defense and repair. Role of prostaglandins in the stomach and duodenum.** *Gastroenterol Clin North Am* 2001, **30**(4):877-894.
74. Filaretova L, Podvigina T, Bagaeva T, Bobryshev P, Takeuchi K: **Gastroprotective role of glucocorticoid hormones.** *J Pharmacol Sci* 2007, **104**(3):195-201.
75. Needleman P, Raz A, Minkes M, Ferrendelli J, Sprecher H: **Triene prostaglandins: prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1979, **76**:944-948.
76. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts k, Watson J: **Molecular Biology of the Cell**, 2 edn. New York: Garland Publishing,Inc; 1989.
77. Fardet L, Kassar A, Cabane J, Flahault A: **Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention.** *Drug Saf* 2007, **30**(10):861-881.
78. Peng S, Duggan A: **Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs.** *Expert Opin Drug Saf* 2005, **4**(2):157-169.

79. Megraud F: **The CLO test as a reference method for Helicobacter pylori infection.** *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001, **13**(10):1269-1270.
80. Kather H, Zollig K, Simon B, Schierf G: **Fluman fat cell adenylatecyclase: regional differences in adrenaline responsiveness.** *Eur J Clin Inv* 1977, **7**:595-597.
81. Field C, Clandinin M: **Modulation of adipose tissue fat composition by diet: a review.** *Nutr Res* 1984, **4**:743-755.
82. Beynen A, Katan M: **Rapid sampling and long-term storage of subcutaneous adipose-tissue biopsies for determination of fatty acid composition.** *Am J Clin Nutr* 1985, **42**(2):317-322.
83. Metcalfe L, Schmitz A, Pekka J: **Rapid preparation of fatty acid esters from lipids for gas chromatographical analysis.** *Ann Chem* 1966, **18**:514-515.
84. Seidelin K, Meisner S, Bukhave K: **Percentage distribution of fatty acids in subcutaneous adipose tissue of patients with peptic ulcer disease.** *Am J Clin Nutr* 1993, **57**(1):70-72.
85. Grant H, Palmer K, Riermesma R, Oliver M: **Duodenal ulcer is associated with low dietary linoleic acid intake.** *Gut* 1990, **31**(9):997-998.
86. Prichard P, Brown G, Bhaskar N, Hawkey C: **The effect of dietary fatty acids on the gastric production of prostaglandins and aspirin-induced injury.** *Alimet Pharmacol Ther* 1988, **2**(2):179-184.

87. Kearney J, Kennedy N, Keeling P, Keating J, Grubb L, Kennedy M, Gibney M: **Dietary intakes and adipose tissue levels of linoleic acid in peptic ulcer disease.** *Br J Nutr* 1989, **62**(3):699-706.
88. Shorland F, Czochanska Z, Prior I: **Studies on fatty acid composition of adipose tissue and blood lipids of Polynesians.** *Am J Clin Nutr* 1969, **22**:594-605.
89. Blondheim S, Home T, Davidovich R, Kapitulnik I, Segal S, Kaufmann N: **Unsaturated fatty acids in adipose tissue of Israeli Jews.** *Isri Med Sci* 1976, **12**:658-661.
90. Duggan A, Cockayne A, Balsitis M, Evison S, Hale T, Hawkey C, Spiller R: **Clarification of the link between polyunsaturated fatty acids and Helicobacter pylori-associated duodenal ulcer disease: a dietary intervention study.** *Br J Nutr* 1997, **78**(4):515-522.
91. Cohen B, Barkan D, Levy Y, Goldberg I, Fridman E, Kopolovic J, Rubinstein M: **Leptin induces angiopoietin-2 expression in adipose tissues.** *J Biol Chem* 2001, **276**(11):7697-7700.
92. Ermak T, Giannasca P, Nichols R, Myers G, Nedrud J, Weltzin R, Lee C, Kleanthous H, Monath T: **Immunization of mice with urease vaccine affords protection against Helicobacter pylori infection in the absence of antibodies and is mediated by MHC class II-restricted responses.** *J Exp Med* 1998, **188**(12):2277-2288.

93. Pappo J, Torrey D, Castriotta L, Savinainen A, Kabok Z, Ibraghimov A: **Helicobacter pylori infection in immunized mice lacking major histocompatibility complex class I and class II functions.** *Infect Immun* 1999, **67**(1):337-341.
94. Lucas B, Bumann D, Walduck A, Koesling J, Develioglu L, Meyer T, Aebischer T: **Adoptive transfer of CD4+ T cells specific for subunit A of Helicobacter pylori urease reduces H. pylori stomach colonization in mice in the absence of interleukin-4 (IL-4)/IL-13 receptor signaling.** *Infect Immun* 2001, **69**(3):1714-1721.
95. Sakata T, Nakamura E, Tsuruta Y: **Presence of pancreatic-type phospholipase A2 mRNA in rat gastric mucosa and lung.** *Biochim Biophys Acta* 1989, **1007**:124–126.
96. Koyama T, Kawasaki S, Sakata H: **H. pylori and gastric phospholipids of peptic ulcer.** *Gastroenterology* 1997, **112**:1056–1057.
97. Mansbach C: **Phospholipases: old enzymes with new meaning.** *Gastroenterology* 1990, **98**:1369–1382.
98. Triggiani M, Granata F, Giannattasio G, Marone G: **Secretory phospholipases A2 in inflammatory and allergic diseases: not just enzymes.** *J Allergy Clin Immunol* 2005, **116**:1000–1006.
99. Tariq M, Elfaki I, Khan H: **Bromophenacyl bromide, a phospholipase A2 inhibitor attenuates chemically induced gastroduodenal ulcers in rats.** *World J Gastroenterol* 2006, **12**:5798–5804.

100. Guardia T, Guzman J, Pestchanker M: **Mucus synthesis and sulfhydryl groups in cytoprotection mediated by dehydroleucodine, a sesquiterpene lactone.** *J Nat Prod* 1994, **57**:507–509.
101. Salim A: **Sulphydryl-containing agents: a new approach to the problem of refractory peptic ulceration.** *Pharmacology* 1992, **45**:301–306.
102. Lichtenberger L, Romero J, Dial E: **Surface phospholipids in gastric injury and protection when a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (Coxib) is used in combination with aspirin.** *Br J Pharmacol* 2007, **150**:913–919.
103. Lichtenberger L, Zhou Y, Dial E, Raphael R: **NSAID injury to the gastrointestinal tract: evidence that NSAIDs interact with phospholipids to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes.** *J Pharm Pharmacol* 2006, **58**:1421–1428.
104. Hollander D, Tarnawski A, Ivey K, DeZeery A, Zipser R, McKenzie W, McFarland W: **Arachidonic acid protection of rat gastric mucosa against ethanol injury.** *J Lab Clin Med* 1982, **100**(2):296-308.
105. Robert A, Nezamis J, Lancaster C, Hancher A: **Cytoprotection by prostaglandins in rats.** *Gastroenterology* 1979, **77**(3):433-443.
106. Tarnawski A, Hollander D, Gergely H: **Protection of the gastric mucosa by linoleic acid – a nutrient essential fatty acid.** *Clin Inv Med* 1987, **10**(3):132-135.