

Γενετική Ανάλυση στην Καρδιολογική Πρακτική: Προοπτικές για την Πρόληψη και Διαχείριση της Καρδιαγγειακής Νόσου μέσω Πολυγονιδιακών Σκορ Κινδύνου

Βασιλική Βαβουράκη^{1,2}, Γεώργιος Δελλής¹, Παναγιώτης Μούλος³, Δημήτρης Δελλής², Γεώργιος Δεδούσης^{1,2}

¹Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

²Genome Analysis, Αθήνα, Ελλάδα

³Ινστιτούτο Βασικής Βιοϊατρικής Έρευνας, Ε.ΚΕ.Β.Ε. Αλέξανδρος Φλέμινγκ

Η γενετική συνιστώσα της καρδιαγγειακής νόσου

Οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα των γονιδιωματικών τεχνολογιών και οι εκτεταμένες ερευνητικές προσπάθειες κατά την τελευταία δεκαετία έχουν συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση της γενετικής συνιστώσας της καρδιαγγειακής νόσου. Μελέτες συσχέτισης ολόκληρου γονιδιώματος (GWAS) έχουν εντοπίσει πολυάριθμες κοινές γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με επιμέρους χαρακτηριστικά-φαινοτύπους της καρδιαγγειακής νόσου. Αυτές οι παραλλαγές μεμονωμένα προσδίδουν μικρές επιδράσεις, αλλά ο συνδυαστικός τους αντίκτυπος παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τη συνολική γενετική προδιάθεση ενός ατόμου να αναπτύξει

τη νόσο. Η ανάγκη για **ολιστική αξιολόγηση της γενετικής προδιάθεσης** ενός ατόμου ικανοποιείται με την ανάπτυξη και χρήση των **Πολυγονιδιακών Σκορ Κινδύνου (Polygenic Risk Scores-PRS)**. Τα PRS αποτελούν εργαλεία τα οποία παρέχουν τη δυνατότητα εξατομίκευσης σε όλα τα στάδια του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης, από την πρόβλεψη και την πρόληψη, έως και τη διαχείριση της νόσου.¹

Πολυγονιδιακά Σκορ Κινδύνου: Δημιουργία

Τα **πολυγονιδιακά σκορ κινδύνου (PRS)** αποτελούν ένα μέσο ποσοτικής αξιολόγησης της γενετικής προδιάθεσης ενός ατόμου για ένα σύνθετο χαρακτηριστικό ή ασθένεια. Την τελευταία δεκαετία οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου γονιδιώματος (GWAS) έχουν αποκαλύψει τη συμβολή πολλαπλών γενετικών παραλλαγών σε κοινές παθήσεις. Για τη δημιουργία ενός PRS εντοπίζεται από τις GWAS ένα σύνολο μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με το χαρακτηριστικό ή την ασθένεια ενδιαφέροντος και σε κάθε SNP αποδίδεται ένας συντελεστής βαρύτητας με βάση το μέγεθος της επίδρασής του.¹ Το PRS υπολογίζεται μετά από το σταθμισμένο άθροισμα του συνόλου των SNPs αυτών με βάση τον μαθηματικό τύπο της **Εικόνας 1**.²

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- Άρθρο Σύνταξης
- Στήλη των Ομάδων Εργασίας
- Ενδιαφέροντα Άρθρα - Σχόλια

$$PRS_j = \sum_i^N \beta_i * dosage_{ij}$$

ΕΙΚΟΝΑ 1. Μαθηματικός τύπος υπολογισμού PRS. N: ο αριθμός των SNPs στο σκορ, β_i το μέγεθος επίδρασης του SNP και $dosage_{ij}$ ο αριθμός των αλληλομόρφων του SNP i στον γονότυπο του ατόμου j .

Πλεονεκτήματα των PRS

Μέχρι πρόσφατα, ο γενετικές αναλύσεις στην κλινική πρακτική αφορούσαν σπάνιες διαταραχές, όπου μεταλλάξεις είτε προκαλούν την ανάπτυξη μιας νόσου, ή προσδίδουν πολλαπλάσιο κίνδυνο στους ετερόζυγους φορείς, όπως μία μετάλλαξη της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, η οποία προσδίδει έως και τριπλάσιο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο.^{1,3} Ωστόσο, παρότι η ταυτοποίηση των μονογονιδιακών μεταλλάξεων έχει μεγάλη σημασία για τους φορείς και τις οικογένειές τους, η πλειονότητα των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο δεν φέρει τέτοιες μεταλλάξεις, υποδεικνύοντας την ύπαρξη ενός ισχυρού πολυπαραγοντικού αιτιολογικού υποβάθρου που συνδυάζει μονογονιδιακούς, πολυγονιδιακούς και μη-γενετικούς παράγοντες. Συνεπώς, αναλύσεις που εξετάζουν μεμονωμένους πολυμορφισμούς δεν αρκούν για να εκτιμήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης μίας πολυγονιδιακής πάθησης, όπως η καρδιαγγειακή νόσος. Αντίθετα, τα PRS προσφέρουν μεγαλύτερη **ευαισθησία στην ανίχνευση ατόμων** με αυξημένο γενετικό κίνδυνο και μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πρακτική τόσο για άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, όσο και για το γενικό πληθυσμό.¹

Η βαθμολογία ενός PRS μπορεί να λαμβάνει υπόψη την επίδραση χιλιάδων ή εκατομμυρίων πολυμορφισμών, χρησιμοποιώντας πρωτοποριακούς αλγόριθμους με τεχνικές μηχανικής μάθησης. Οι αλγόριθμοι αυτοί ενημερώνουν τα σκορ με βάση αποτελέσματα νέων μελετών GWAS, ενισχύοντας έτσι την μακροχρόνια ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, τα PRS υπολογίζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου **από τη στιγμή της γέννησης**, πολύ πριν την εμφάνιση των κλινικών παραγόντων κινδύνου, όπως παχυσαρκία ή υπερχοληστερολαιμία.

Κλινική αξία των PRS

Πρώιμη πρόβλεψη: Κατά τον προ-συμπτωματικό έλεγχο που πραγματοποιούν οι επαγγελματίες υγείας, το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί το μέσο για την εκτίμηση της γενετικής, αναδεικνύοντας τη αξία που κρύβει η πληροφορία των γονιδίων που **πιθανώς έχει κληρονομήσει** ο ασθενής από τους γονείς του. Αυτή η πληροφορία δεν μπορεί να εκτιμηθεί ποσοτικά, ενώ αντίθετα, η χρήση των PRS επιτρέπει την **ποσοτικοποίηση της γενετικής προδιάθεσης του κάθε ατόμου**.³ Συνδυάζοντας την πληροφορία της γενετικής προδιάθεσης με άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, όπως το περιβάλλον, τον τρόπο ζωής ή τις εργαστηριακές μετρήσεις, αυξάνεται η **προβλεπτική**

ακρίβεια του προσδιορισμού του κινδύνου ενός ατόμου.^{1,4} Σε μελέτη του Khera και των συνεργατών του, η χρήση PRS οδήγησε στον εντοπισμό 20 φορές περισσότερων ατόμων σε σχέση με εκείνα που εντοπίστηκαν βάσει μεταλλάξεων της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, με συγκρίσιμο ή ακόμη και υψηλότερο κίνδυνο. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε επίσης ότι το 8% του πληθυσμού είχε τριπλάσιο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σχέση με το φυσιολογικό.³ Σε άλλη μελέτη αναπτύχθηκε PRS με 1,7 εκατομμύρια SNPs και όταν δοκιμάστηκε στα δεδομένα της UK BioBank, ανίχνευσε τον κίνδυνο καλύτερα από τους κλασικούς μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου.¹

Τέλος, τα PRS βελτιώνουν την πρόβλεψη του γενετικού κινδύνου ακόμη και σε άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.³ Τα άτομα αυτά εμφανίζουν έντονη διακύμανση στην έκφραση της νόσου, με πιθανότητα εκδήλωσης της από 17% έως 78%, έως την ηλικία των 75 ετών.⁵ Ένα μέρος της διακύμανσης αυτής οφείλεται στην πολυγονιδιακή αιτιολογία της νόσου.¹ Μάλιστα, εκτιμάται ότι άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αλλά ταυτόχρονα με χαμηλό PRS έχουν σχεδόν ίσο κίνδυνο με το γενικό πληθυσμό για την εκδήλωση της νόσου.⁶

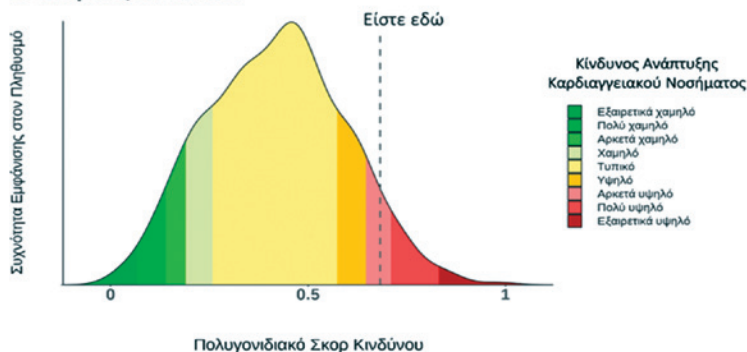
Πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση: Το PRS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη ταξινόμηση των ατόμων σε κατηγορίες κινδύνου, επιτρέποντας την εφαρμογή **εξατομικευμένων προσεγγίσεων** για την **πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση** της καρδιαγγειακής νόσου.⁶ Για παράδειγμα, σε άτομα υψηλού γενετικού κινδύνου, ο θεράπωντας ιατρός μπορεί να προτείνει τακτικούς προληπτικούς ελέγχους ακόμα και αν δεν υπάρχει κλινική σημειολογία και να τονίζει την ανάγκη υιοθέτησης ενός υγιεινού τρόπου ζωής με στόχο να καθυστερήσει ή να αποτραπεί η εμφάνιση της νόσου.¹ Επίσης, η ευαισθητοποίηση των ατόμων με υψηλό PRS σχετικά με την κληρονομική τους προδιάθεση μπορεί να διευκολύνει την εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης.^{1,7} Επιπλέον, έχει φανεί ότι η τήρηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, παρότι έχει ξεκάθαρα ευεργετικά αποτελέσματα και συστήνεται για όλες τις κατηγορίες γενετικού κινδύνου, ωφελεί σε πολλαπλάσιο βαθμό τα άτομα με υψηλό PRS.³

Εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση: Η χρήση των PRS συντελεί στην εξατομίκευση των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ειδικότερα, τα άτομα με υψηλό PRS για την καρδιαγγειακή νόσο επωφελούνται περισσότερο από τις **θεραπείες μείωσης της χοληστερόλης** (στατίνες, αλιροκουμάμπη, εβολοκουμάμπη) σε σύγκριση με άτομα με χαμηλό PRS. Επιπλέον, στα άτομα με υψηλό PRS για την καρδιαγγειακή νόσο, ο υγιεινός τρόπος ζωής φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου, αντισταθμίζοντας την επιβαρυντική επίδραση του γενετικού προφίλ.⁴

Η κλινική αξία των PRS μέσα από δύο Case Studies

Τα γενετικά σκορ της παρούσας ενότητας βασίζονται σε PRS 372.535 γενετικών παραλλαγών, το οποίο παρέχεται από την εταιρεία **Genome Analysis**, τεχνολογικό του Χαροκοπέιου πανεπιστημίου και έχει προσαρμοστεί στα ειδικά γενετικά χαρακτηριστικά του ελληνικού πληθυσμού. Το περιστατικό της **Εικόνας 2** αναφέρεται σε ενήλικα 67 ετών, ο οποίος κατατάσσεται στην κατηγορία αρκετά υψηλού κινδύνου (σκορ: 0.68). Συνοπλοποιώντας επιπλέον παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο,

Το σκορ σας είναι: 0.68



ΕΙΚΟΝΑ 2. Πολυγονιδιακό σκορ ενήλικα 67 ετών.

(συνέχεια στη σελίδα 7)

ΣΤΗΛΗ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στέργιος Σουλαϊδόπουλος, MD, PhD, FESC

Καρδιολόγος –Εξειδικευόμενος Επεμβατικής Καρδιολογίας
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ,
Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία. Μήπως τελικά κάνουν καλό στους καρδιαγγειακούς ασθενείς;

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 5 (PDE5i) – Μηχανισμός δράσης

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5 (Phosphodiesterase-5 inhibitors - PDE5i) αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων που έχει γίνει ευρέως γνωστή λόγω της ευρείας χρήσης τους για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

Τα φάρμακα αυτά, που περιλαμβάνουν την σιλденаφίλη (Viagra), τη βαρδεναφίλη (Levitra) και την ταδαφαφίλη (Cialis), δρουν παρατείνοντας τη δράση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στα λεία μυϊκά κύτταρα. Πιο συγκεκριμένα, κατά τη σεξουαλική διέγερση, το NO απελευθερώνεται στο σηραγγώδες σώμα του πέους, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) και με τον τρόπο αυτό προκαλεί χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών και αγγειοδιαστολή. Η φωσφοδιεστεράση 5 (PDE5) διασπά το cGMP και με τον τρόπο αυτό διακόπτει τη δράση του NO. Αντίθετα, οι PDE5i αναστέλλουν αυτό το ένζυμο, επιτρέποντας τη συσσώρευση του cGMP με αποτέλεσμα να παρατείνεται εμμέσως η δράση του NO στις λείες μυϊκές ίνες. Το αυξημένο cGMP τελικά οδηγεί σε χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών στις αρτηρίες του πέους, προάγοντας τη ροή του αίματος και διευκολύνοντας τη στύση. Με την παράταση της δράσης του cGMP, το PDE5i ενισχύει τη φυσιολογική διαδικασία, βοηθώντας τους άνδρες με στυτική δυσλειτουργία να επιτύχουν και να διατηρήσουν ικανοποιητική στύση για σεξουαλική δραστηριότητα.

Χορήγηση PDE5i σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο

Η ασφαλής χορήγηση των PDE5i σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο αποτελούσε για χρόνια ένα ερώτημα που δεν είχε αποσαφηνιστεί. Μάλιστα, η ανάγκη να δοθεί συγκεκριμένη απάντηση γινόταν ακόμα πιο επιτακτική, δεδομένου ότι στυτική δυσλειτουργία και καρδιαγγειακή νόσος είναι νοσήματα που πολύ συχνά συνυπάρχουν, με αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία που χρησιμοποιούν τους PDE5i να πάσχουν ταυτόχρονα από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα¹.

Πράγματι, είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι η στυτική δυσλειτουργία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μελλοντικών κλινικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Πιο συγκεκριμένα, η στυτική δυσλειτουργία και η στεφανιαία νόσος μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου



ενώ παρουσιάζουν βασικές ομοιότητες στην παθογένειά τους, με πρωτεύον χαρακτηριστικό την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Οι PDE5i βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία κυρίως μέσω της ενίσχυσης της βιωσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου, προκαλώντας την κατάλληλη εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή που είναι απαραίτητη για την επίτευξη στύσης. Θεωρητικά, λόγω του μηχανισμού δράσης τους, οι PDE5i θα μπορούσε να είναι χρήσιμοι για τη θεραπεία καρδιαγγειακών διαταραχών.

Στην πραγματικότητα, αυτά τα φάρμακα αναπτύχθηκαν αρχικά στα τέλη της δεκαετίας του 1980 για την ανακούφιση της στηθάγχης, με τις πρώιμες μελέτες ωστόσο να αποκαλύπτουν την θετική τους επίδραση στη στύση του πέους. Μετά την επανάσταση που έφεραν στο πεδίο αυτό, που σηματοδοτήθηκε από την εισαγωγή του sildenafil στην αγορά το 1998, η χορήγηση των PDE5i περιορίστηκε για πολλά χρόνια σε άνδρες που έπασχαν από στυτική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η αυξανόμενη εμπειρία από τη χρήση των PDE5i στη στυτική δυσλειτουργία σε συνδυασμό με τη βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών που ρυθμίζονται από τη μονοφωσφορική κυκλική γουανοσίνη (cGMP), προκάλεσε σταδιακά το επιστημονικό ενδιαφέρον για περαιτέρω χρήση αυτών των συγκεκριμένων θεραπευτικών παραγόντων σε άλλες παθήσεις. Έτσι, μεταγενέστερες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση PDE5i σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση βελτιώνει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις καθώς και αρκετές κλινικές μεταβλητές μέσω αγγειοδιαστολής που προκαλείται στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο με τη μεσολάβηση του NO². Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν το 2005 στην έγκριση του sildenafil ως στοχευμένη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, οι αρχικές ανησυχίες για την ασφάλεια έδωσαν σταδιακά τη θέση τους σε μια αυξανόμενη πεποίθηση ότι η χρήση των PDE5i μπορεί να παρουσιάσει αρκετά καρδιαγγειακά οφέλη. Ξεκινώντας από πειραματικά μοντέλα, το PDE5i βρέθηκε ότι μετριάξει την ισχαιμία - τραυματισμό του μυοκαρδίου επαναιμάτωσης και μειώνει το φορτίο αρρυθμίας σε πειραματόζωα με προκαλούμενη ισχαιμία του μυοκαρδίου, υποστηρίζοντας την καρδιοπροστατευτική δράση των PDE5i³. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους, μέσω ενός συνδυασμού άμεσων δράσεων στον μυοκάρδιο και έμμεσων ευνοϊκών επιδράσεων τόσο στη συστηματική όσο και στην πνευμονική κυκλοφορία, οι PDE5i φαίνεται να βελτιώνουν ουσιαστικά τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και διάφορες



κλινικές παραμέτρους σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Στην ίδια κατεύθυνση, η χρήση PDE5i έχει φανεί ότι μειώνει την σύνθεση και παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών και βελτιώνει τους δείκτες αγγειακής γήρανσης σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία⁴. Επιπρόσθετα, η παρατεταμένη χορήγηση PDE5i σε διαβητικούς ασθενείς με ή χωρίς στυτική δυσλειτουργία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει διάφορους δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή (flow-mediated dilation, FMD) και μειώνει τους ορολογικούς δείκτες αγγειακής φλεγμονής.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Πρόσφατα, η προσοχή στράφηκε στην επίδραση των PDE5i στα σκληρά καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία. Συγκεκριμένα, δεδομένα από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η χρήση PDE5i πιθανώς σχετίζεται με χαμηλότερο μακροπρόθεσμο κίνδυνο θανάτου και κίνδυνο μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αυτά τα δεδομένα αποκτούν μεγαλύτερο ενδιαφέρον από το γεγονός ότι αφορούν κυρίως ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία, που είναι αναγνωρισμένος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου.

Πιο συγκεκριμένα, σε μια μεγάλη βρετανική επιδημιολογική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2016 και συμπεριέλαβε περίπου 6000 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν PDE5i για στυτική δυσλειτουργία παρουσίαζαν περίπου 31% μικρότερο κίνδυνο ολικής θνητότητας και 38% χαμηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου σε 7,5 έτη παρακολούθησης συγκριτικά με αυτούς που δεν λάμβαναν PDE5i⁵. Κατά αντίστοιχο τρόπο, το 2021 δημοσιεύτηκε μια μεγάλη σουηδική, επιδημιολογική μελέτη που συμπεριέλαβε άνδρες με στυτική δυσλειτουργία και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή στεφανιαίας επαναγγείωσης. Συγκεκριμένα συγκρίθηκαν 16.548 άνδρες που έλαβαν θεραπεία με PDE5i με 1.994 που έλαβαν θεραπεία με αλπροσταδιλ. Η μέση παρακολούθηση ήταν 5,8 χρόνια, με 2.261 θανάτους (14%) στην ομάδα PDE5i και 521 (26%) στην ομάδα της αλπροσταδιλ. Η θεραπεία με PDE5i σε σύγκριση με τη θεραπεία με αλπροσταδιλ συσχετίστηκε με 12% χαμηλότερη θνητότητα, ενώ αντίστοιχη συσχέτιση βρέθηκε και για τα καταληκτικά σημεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της καρδιακής ανεπάρκειας, της καρδιαγγειακής θνητότητας και της επαναγγείωσης του μυοκαρδίου⁶. Παρόμοια αποτελέσματα και σε μια επιδημιολογική μελέτη προερχόμενη από τη Δανία που συνέκρινε 71.710

ασθενείς που ελάμβαναν PDE5i για στυτική δυσλειτουργία με άνδρες από το γενικό πληθυσμό. Όπως και στις προηγούμενες μελέτες, η λήψη PDE5i συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας στα 3 έτη παρακολούθησης⁷.

Ενθαρρυντικά είναι επιπλέον τα μέχρι στιγμής δεδομένα για την χορήγηση των PDE5i σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Για παράδειγμα, η μελέτη RELAX έδειξε ότι η χορήγηση sildenafil για 6 μήνες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στη λειτουργική ικανότητα των ασθενών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁸.

Ωστόσο, λόγω της μεγάλης ετερογένειας των μελετών αυτών όσον αφορά το σχεδιασμό, τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τον τύπο και τη δόση του φαρμάκου, απαιτείται προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων των παραπάνω μελετών, ενώ η ακριβής επίδραση των PDE5i στα μείζονα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία παραμένει να διερευνηθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες.

Συμπέρασμα

Η θεραπεία με PDE5i θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικά κλινικά οφέλη σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών πέρα από τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Μέχρι στιγμής, τα επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χρήση των PDE5i σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο ολικής θνητότητας και μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ή χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Το ακριβές όφελος από τη χορήγηση PDE5i σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα μένει να καθοριστεί μελλοντικά σε μεγάλες, τυχαιοποιημένες μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Rokkas K, et al. Interactions between erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular drugs. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(1):59–74.
2. Wilkins MR, Wharton J, Grimminger F, Ghofrani HA. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008;32(1):198–209.
3. Maas O, Donat U, Frenzel M, et al. Vardenafil protects isolated rat hearts at reperfusion dependent on GC and PKG. *Br J Pharmacol* 2008;154(1):25–31.
4. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Rokkas K, et al. Acute effect of sildenafil on inflammatory markers/mediators in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Cardiol* 2015;182:98–101.
5. Anderson SG, Hutchings DC, Woodward M, et al. Phosphodiesterase type-5 inhibitor use in type 2 diabetes is associated with a reduction in all-cause mortality. *Heart*. 2016;102(21):1750–6.
6. Andersson DP, Landucci L, Lagerros YT, et al. Association of Phosphodiesterase-5 Inhibitors Versus Alprostadil With Survival in Men With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(12):1535–50.
7. Vestergaard N, Søgaard P, Torp-Pedersen C, et al. Relationship between treatment of erectile dysfunction and future risk of cardiovascular disease: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(14):1498–505.
8. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268–77.

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ - ΣΧΟΛΙΑ

Επιμέλεια:

Χρήστος Μιχαλακάς

Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιστημ. Συνεργάτης Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Λουκιανός Ραλλίδης

Καθηγητής Καρδιολογίας, ΕΚΠΑ, Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Η λιποπρωτεΐνη (α) είναι έξι φορές πιο αθηρογόνος από την LDL

Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, et al.

J Am Coll Cardiol. 2024;83:385-395

Η λιποπρωτεΐνη (α) [Lp(a)] αποτελεί έναν αναγνωρισμένο αιτιολογικό παράγοντα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), αλλά η αθηρογόνος της δράση συγκριτικά με την LDL δεν έχει καθορισθεί.

Στην γενομική αυτή ανάλυση αξιολογήθηκε η αθηρογονικότητα της Lp(a) έναντι της LDL ανά μόριο, δεδομένου ότι και οι δύο περιέχουν από μια απολιποπρωτεΐνη Β (apoB). Από τον πληθυσμό της UK Biobank αναγνωρίστηκαν 107 πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου σχετικοί με τη συγκέντρωση της Lp(a) και 143 σχετικοί με τη συγκέντρωση της LDL και εκτιμήθηκε ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση ΣΝ.

Βρέθηκε ότι για κάθε αύξηση της Lp(a)-apoB κατά 50 nmol/L ο κίνδυνος ΣΝ αύξανε κατά 28% ενώ για αντίστοιχη αύξηση της LDL-apoB ο κίνδυνος αύξανε κατά 4%. Αντίστοιχα, σε πολυγονικά μοντέλα πρόβλεψης του κινδύνου για κάθε 50 nmol/L αύξηση της apoB η αύξηση του κινδύνου ήταν 47% για την Lp(a) έναντι 4% για την LDL.

► Οι ερευνητές εκτιμούν ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που συνδέεται με ένα σωματίδιο της Lp(a) είναι περίπου εξαπλάσιος του κινδύνου που επιφέρει ένα σωματίδιο της LDL και προτείνουν τη στοχοποίηση της Lp(a) με φαρμακευτικές παρεμβάσεις σε άτομα αυξημένου κινδύνου (**Εικόνα 1**).

Επηρεάζει η χορήγηση ασπιρίνης την πρόοδο των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής;

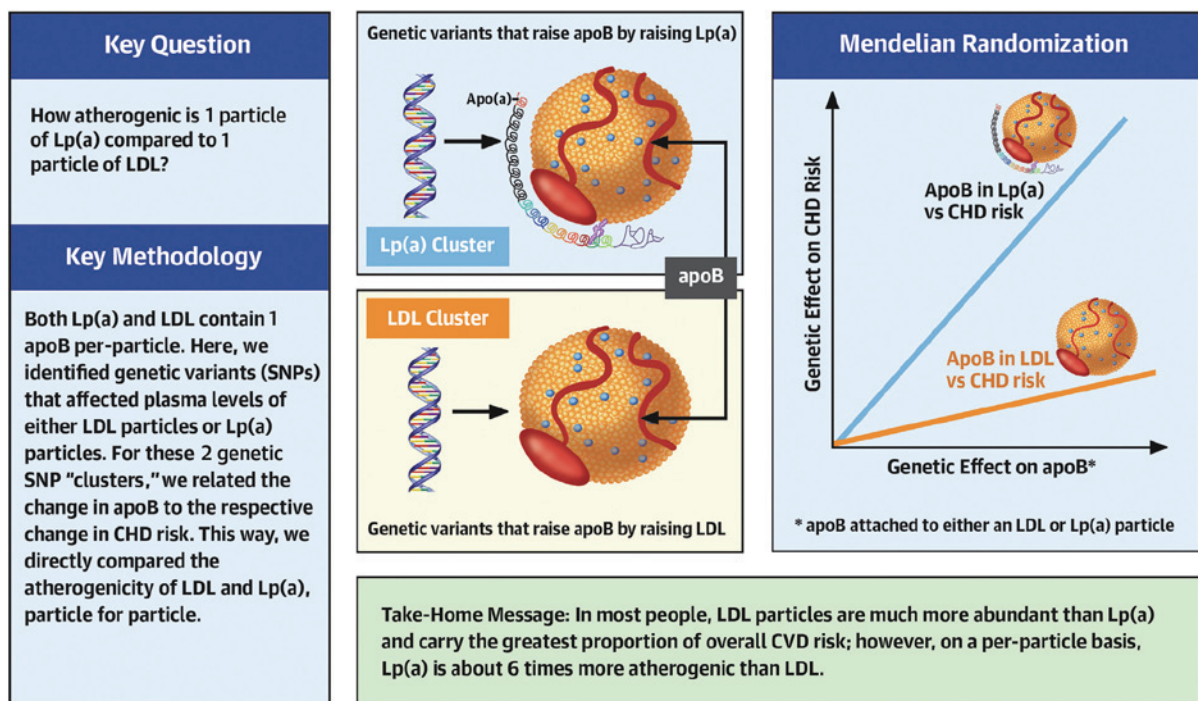
Hariri E, Matta M, Layoun H, et al.

JAMA Netw Open. 2023;6:e2347296

Από προκλινικές μελέτες υπάρχουν ενδείξεις ευνοϊκής επίδρασης της ασπιρίνης στην πρόοδο του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ). Εντούτοις, δεν υπάρχουν δεδομένα μελετών για κλινικό όφελος από χορήγηση ασπιρίνης σε ανθρώπους με ΑΚΑ.

Στην παρούσα αναδρομική μελέτη εκτιμήθηκε το ενδεχόμενο κλινικό όφελος από χορήγηση ασπιρίνης σε 3.435 άτομα με ΑΚΑ χωρίς ιστορικό ρήξης, διαχωρισμού ή διορθωτικής επέμβασης. Αξιολογήθηκε η εμφάνιση θανάτου, μείζονος αιμορραγίας, επιπλοκών από το ΑΚΑ ή ανάγκη επέμβασης, καθώς και ο ρυθμός διάτασης του ανευρύσματος σε βάθος δεκαετίας.

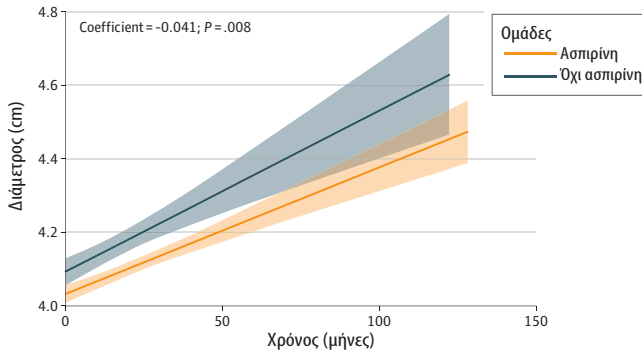
CENTRAL ILLUSTRATION Relative Atherogenicity of Lipoprotein(a) and Low-Density Lipoprotein Particles



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ένα μόριο της Lp(a) είναι περίπου 6 φορές πιο αθηρογόνο από ένα μόριο της LDL.

Βρέθηκε ότι όσοι ελάμβαναν ασπιρίνη εμφάνιζαν μικρότερο ετήσιο ρυθμό διάτασης του ΑΚΑ (2,8 έναντι 3,8 mm/έτος) [Εικόνα 2] και μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ραγδαίας διάτασης (>5 mm/έτος). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση κλινικών επιπλοκών από το ΑΚΑ ή μειζόνων αιμορραγιών από τη χορήγηση ασπιρίνης, ούτε διαφορά στη θνητότητα.

- ▶ Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η χορήγηση ασπιρίνης φαίνεται να σχετίζεται με βραδύτερη πρόοδο του ΑΚΑ χωρίς σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Άτομα που ελάμβαναν ασπιρίνη εμφάνιζαν μικρότερο ετήσιο ρυθμό διάτασης του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής.

Σχετίζονται τα επίπεδα της non-HDL-χολ και της LDL-χολ κατά την παιδική ηλικία με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων στην ενήλικη ζωή;

Wu F, Juonala M, Jacobs DR Jr, et al.

Circulation. 2024;149:217-226

Αν και η LDL-χολ αποτελεί τον πρωταρχικό θεραπευτικό στόχο σε παιδιά και σε ενήλικες με δυσλιπιδαιμία, τα επίπεδα της non-HDL-χολ έχουν προταθεί στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στην παρούσα προοπτική μελέτη κοορτής εξετάσθηκε η συσχέτιση των επιπέδων της non-HDL-χολ και της LDL-χολ στην παιδική ηλικία με την πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων στην ενήλικη ζωή. Αξιοποιήθηκαν δεδομένα από 21.126 συμμετέχοντες με καταγραφή των θανατηφόρων και μη-θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε διάστημα 35 ετών.

Βρέθηκε ότι τα επίπεδα της non-HDL-χολ και της LDL-χολ στην παιδική ηλικία σχετίζονταν με το μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά η non-HDL-χολ εμφάνιζε καλύτερη διακριτική ικανότητα. Άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-

χολ αλλά με αυξημένη non-HDL-χολ εμφάνιζαν αύξηση του κινδύνου κατά 94% συγκριτικά με άτομα με φυσιολογικά επίπεδα non-HDL-χολ και LDL-χολ.

- ▶ Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι αυξημένες τιμές LDL-χολ και non-HDL-χολ στην παιδική ηλικία συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη μέση ηλικία και ότι η προγνωστική αξία της non-HDL-χολ είναι ανώτερη, ακόμη και σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-χολ.

Ποιά είναι η επίδραση του αλκοόλ στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων;

Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, et al.

JAMA Netw Open. 2022;5:e223849

Μελέτες παρατηρήσεις έχουν δείξει καρδιαγγειακό όφελος από κατανάλωση μικρής ποσότητας αλκοόλ (αιθυλικής αλκοόλης), ενώ αντίθετα, γενετικές μελέτες ενοχοποιούν τη χρήση του για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει τη σχέση ανάμεσα στην ποσότητα της κατανάλωσης αλκοόλ και την εμφάνιση ενός ευρέος φάσματος καρδιαγγειακών νοσημάτων

Στην ανάλυση αξιοποιήθηκαν δεδομένα από 371.463 συμμετέχοντες της UK Biobank προκειμένου να αξιολογηθεί η σχέση ανάμεσα σε διάφορα επίπεδα κατανάλωσης αλκοόλ και στην εμφάνιση υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), εμφράγματος μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας και κολπικής μαρμαρυγής.

Χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ σχετιζόταν γενικά με παράγοντες περισσότερο υγιεινού τρόπου ζωής, και όταν έγινε στατιστική εξομάλυνση για αυτούς η επιδημιολογικά παρατηρούμενη καρδιοπροστατευτική δράση των χαμηλών επιπέδων κατανάλωσης αλκοόλ φάνηκε να εξασθενεί.

Σε γραμμικές αναλύσεις Μενδέλειας τυχαιοποίησης βρέθηκε αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης υπέρτασης κατά 30% και ΣΝ κατά 40% για κάθε σταθερή απόκλιση αύξησης της κατανάλωσης αλκοόλ. Μη-γραμμική ανάλυση έδειξε ότι η χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ σχετιζόταν με ελάχιστη αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, εν αντιθέσει με την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων που σχετίστηκε με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακής νόσου.

- ▶ Συμπερασματικά, στην παρούσα ανάλυση γενετικής επιδημιολογίας βρέθηκε ότι η χρήση αλκοόλ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε όλες τις ποσότητες, αλλά υπάρχει μεγάλη διαφορά ανάλογα με το επίπεδο κατανάλωσης, ακόμη και σε επίπεδα που θεωρούνται ασφαλή στις κατευθυντήριες οδηγίες.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΙΠΙΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- ▶ 27^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΛΙΠΙΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ
13-16 Ιουνίου 2024 | ΚΑΛΑΜΑΤΑ ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ ΦΙΛΟΧΕΝΙΑ

(συνέχεια από τη σελίδα 2)

παρουσία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2), υπολογίζεται ότι η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος είναι ίση με 97%. Στην **εικόνα 3** παρουσιάζεται το PRS του απογόνου (σκορ: 0.59), το οποίο τον κατατάσσει στην κατηγορία υψηλού κινδύνου. Η χρήση του PRS αποκαλύπτει ότι ο απόγονος έχει κληρονομήσει ένα επιβαρυντικό γενετικό προφίλ από τον γονέα. Ωστόσο, λόγω της νεαρής του ηλικίας (14 ετών), ο συνολικός κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου για το δεδομένο χρονικό σημείο υπολογίζεται μόλις 5%.

Χρησιμοποιώντας τις κλασικές τεχνικές αξιολόγησης κινδύνου ο απόγονος θα είχε διαφύγει της ανίχνευσης σε περίπτωση που το κληρονομικό ιστορικό δεν ήταν διαθέσιμο, π.χ. λόγω υιοθεσίας ή μη-εκδήλωσης της νόσου στον γονέα λόγω πρώιμου θανάτου από άλλη αιτία.

Προκλήσεις και προβληματισμοί

Παρόλο που η ενσωμάτωση των PRS στην πρόγνωση της νόσου μπορεί να είναι επωφελής, προκύπτουν διάφορες προκλήσεις αναφορικά με τη χρήση και την ερμηνεία τους. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες για την αξιοπιστία και την προβλεπτική ικανότητα ενός PRS, είναι η προσαρμογή της ανάλυσης στα γενετικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που εξετάζει. Τα περισσότερα διαθέσιμα PRS της βιβλιογραφίας εστιάζουν κυρίως σε πληθυσμούς ευρωπαϊκής καταγωγής. Η απουσία PRS από άλλες ομάδες πληθυσμών επηρεάζει τη μεταφραστική τους ικανότητα σε μη ευρωπαϊκούς πληθυσμούς.¹

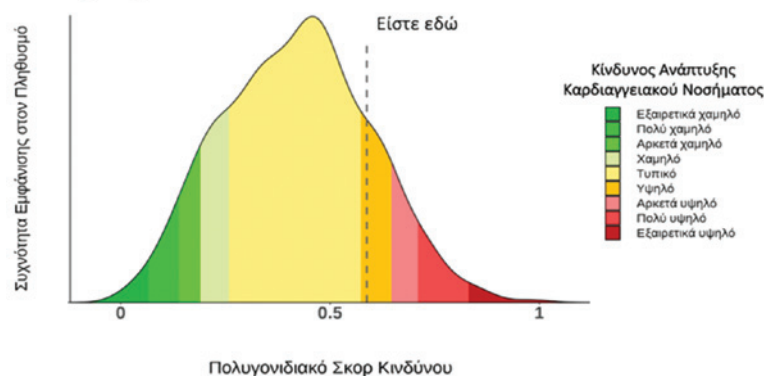
Επιπλέον, το PRS αποτυπώνει τον κίνδυνο που προέρχεται μόνο από το γενετικό υλικό του κάθε ατόμου. Συνεπώς, αποτελεί μία συγκεκριμένη και σταθερή τιμή η οποία δεν μπορεί να μεταβληθεί ακόμα και αν τροποποιηθούν οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη ερμηνεία για άτομα τα οποία έχουν αντισταθμίσει τον γενετικό τους κίνδυνο μέσω της βελτίωσης των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου.⁶ Για αυτόν το σκοπό είναι απαραίτητη η συνεκτίμηση τόσο των γενετικών όσο και των περιβαλλοντικών παραγόντων στον υπολογισμό του κινδύνου ενός ασθενούς.

Συμπεράσματα

Οι περισσότερες καρδιαγγειακές παθήσεις στο γενικό πληθυσμό σχετίζονται με περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι αλληλεπιδρούν με τη γενετική προδιάθεση του κάθε ατόμου. Τόσο οι σπάνιοι όσο και οι κοινί πολυμορφισμοί είναι χρήσιμοι για τον προγνωστικό έλεγχο και τη λήψη αποφάσεων για την πρόληψη και τη διαχείριση της νόσου. Η ενσωμάτωση των PRS στα ήδη υφιστάμενα εργαλεία της κλινικής πρακτικής παρέχει σημαντικά πλεονεκτήματα για την



Το σκορ σας είναι: 0.59



ΕΙΚΟΝΑ 3. Πολυγονιδιακό σκορ απογόνου 14 ετών.

ανίχνευση ατόμων υψηλού κινδύνου και την ανάπτυξη της **ιατρικής ακριβείας**. Επιπλέον, η γενετική πληροφορία που σχετίζεται με την προδιάθεση για καρδιαγγειακή νόσο δεν πρέπει να ερμηνεύεται ως στίγμα, καθώς οι **επιπτώσεις της επιβαρυνμένης γενετικής προδιάθεσης μπορούν να αντισταθμιστούν** με την έγκαιρη εφαρμογή κατάλληλων προληπτικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων. Για να επιτευχθεί αυτό είναι απαραίτητη η κατάλληλη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας στην ερμηνεία και την επικοινωνία των αποτελεσμάτων των PRS, ώστε η γενετική πληροφορία να λειτουργήσει ως μέσο κινητοποίησης υπέρ της έγκαιρης υιοθέτησης ή τροποποίησης των συνθηκών του τρόπου ζωής.

Genome Analysis-Τεχνοβλαστού του Χαρκοπέιου Πανεπιστημίου Στοιχεία επικοινωνίας

<https://genome-analysis.com/>

Email: info@genome-analysis.com

Τηλέφωνο: 210-723-1500 & 69-9323-0700

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, et al; American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Clinical Cardiology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(8):e93-e118.
2. Collister JA, Liu X, Clifton L. Calculating Polygenic Risk Scores (PRS) in UK Biobank: A Practical Guide for Epidemiologists. *Front Genet*. 2022;13:818574.
3. Patel AP, Khera AV. Advances and Applications of Polygenic Scores for Coronary Artery Disease. *Annu Rev Med*. 2023;74:141-154.
4. Tada H, Fujino N, Hayashi K, et al. Human genetics and its impact on cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2022;79(2):233-239.
5. Fahed AC, Wang M, Homburger JR, et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat. Commun*. 2020;11(1):3635
6. Inouye M, Abraham G, Christopher P Nelson, et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1883-1893.
7. Khan SS, Page C, Wojdyla DM, et al. Predictive utility of a validated polygenic risk score for long-term risk of coronary heart disease in young and middle-aged adults. *Circulation* 2022;146(8):587-96.

ΕΠΙΦΥΛΛΙΔΑ

Στυλιανός Ραλλίδης
BSc Biomedical Sciences
UNIC

Είναι καρκινογόνος η ασπαρτάμη;

Τους τελευταίους μήνες έχει έρθει στο προσκήνιο η τεχνητή γλυκαντική ουσία ασπαρτάμη. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), πριν από λίγους μήνες, έκανε μια ανάρτηση σχετικά με την καρκινογένεση της ουσίας αυτής, η οποία προκάλεσε σύγχυση.

Τι είναι η ασπαρτάμη και πώς χρησιμοποιείται;

Η ασπαρτάμη είναι μια τεχνητή γλυκαντική ουσία, η οποία κυκλοφορεί στην αγορά με τα ονόματα EqualR και NutraSweetR. Είναι ένας μεθυλεστέρας που, όταν υδρολύεται από τα ένζυμα του στομάχου, διασπάται σε φαινυλαλανίνη, ασπαρτικό οξύ και μεθανόλη. Τα προϊόντα αυτά βρίσκονται φυσιολογικά και σε μεγαλύτερες ποσότητες σε πολλά από τα τρόφιμα που καταναλώνουμε καθημερινά. Η ασπαρτάμη αποδίδει σε ενέργεια 4 Kcal/g και είναι 200 φορές πιο γλυκιά από την σουκρόζη, γνωστή ως επιτραπέζια ζάχαρη.

Ο ΠΟΥ, σε ανάρτησή του στις 14 Ιουλίου του 2023, αναφέρθηκε στις αξιολογήσεις του Διεθνούς Οργανισμού για την Έρευνα του Καρκίνου (IARC) σχετικά με την ασπαρτάμη. Ο IARC τοποθέτησε την ασπαρτάμη στην κατηγορία 2B του συστήματος κατάταξής του, που βασίζεται στην αξιολόγηση του κινδύνου μιας ουσίας, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους πιθανούς τύπους έκθεσης (διατροφικούς και επαγγελματικούς). Η αξιολόγηση αυτή, ενώ βασίζεται σε επιστημονικά δεδομένα, δεν προσμετρά τη δοσολογία που χρειάζεται για την εμφάνιση καρκίνου.

Για τη δοσολογία αρμόδια είναι η Μικτή Επιτροπή Εμπει-



ρογνωμόνων για τα Πρόσθετα Τροφίμων (JEFCA) η οποία βάσει όλων των δεδομένων μέχρι τώρα, συμπέρανε ότι δεν υπάρχει λόγος να αλλάξει την προηγούμενη δήλωσή της το 1981. Αυτή ανέφερε ότι είναι ασφαλής η κατανάλωση της ασπαρτάμης εντός των φυσιολογικών ορίων (ανώτερη αποδεκτή πρόσληψη τα 40 mg/kg). Πιο συγκεκριμένα, ένας ενήλικας 60 kg θα πρέπει να καταναλώνει 12–36 κουτάκια αναψυκτικού με ασπαρτάμη καθημερινά, προκειμένου να φτάσει την ημερήσια αποδεκτή πρόσληψη.

Επίσης, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) διενήργησε μια πλήρη αξιολόγηση του κινδύνου της ασπαρτάμης και συμπέρανε ότι είναι ασφαλής με τα έως τώρα δεδομένα έκθεσης σε αυτήν (Fulgoni VL, et al. Nutrients 2022;14:4957). Η μόνη επιφύλαξη της χρήσης της αφορά στα άτομα που πάσχουν από φαινυλκετονουρία, επειδή περιέχει φαινυλαλανίνη.

Συμπερασματικά, η ασπαρτάμη:

- Είναι ένα από τα πιο μελετημένα γλυκαντικά
- Η κατανάλωση της είναι ασφαλής εντός του ορίου των 40 mg/kg/ημέρα
- Είναι χρήσιμη στην απώλεια βάρους, ιδιαίτερα στους διαβητικούς, αφού αποδίδει μόνο 4 Kcal/g και δεν φαίνεται να αυξάνει τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ-ΕΚΔΟΤΗΣ:

Ελληνική Εταιρεία Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου

Διοικητικό Συμβούλιο

Πρόεδρος: **Δ. Ρίχτερ**
Αντιπρόεδρος: **Γ. Υφαντή**
Γενικός Γραμματέας: **Κ. Μακριλάκης**
Ειδικός Γραμματέας: **Χ. Βλαχόπουλος**
Ταμίας: **Θ. Αποστόλου**
Μέλη: **Π. Γουνόπουλος**
Ε. Μαυροκεφάλου

Μ. Πέππα
Λ. Ραλλίδης

Πρώην Πρόεδρος: **Λ. Ραλλίδης**
Ειδικός Σύμβουλος: **Χ. Μιχαλακίας**

Υπεύθυνος Σύνταξης **Λ. Ραλλίδης**

Σύμβουλοι Σύνταξης **Δ. Παναγιωτάκος, Κ. Βέμμος**

OWNER:

Hellenic Society of Lipidology, Atherosclerosis and Vascular Disease

Executive Committee

President: **D. Richter**
Vice President: **G. Yfanti**
General Secretary: **K. Makrilakis**
Secretary: **C. Vlachopoulos**
Treasurer: **Th. Apostolou**
Members: **P. Gounopoulos**
E. Mavrokefalou
M. Peppas
L. Rallidis

Past President: **L. Rallidis**
Special Advisor: **Ch. Michalakeas**

Editor in Chief **L. Rallidis**

Consultant Editors **D. Panagiotakos, K. Vemmos**