

Οι συγκεντρώσεις της Προσταγλανδίνης E₂ και των Κυστεϊνικών λευκοτριενίων στο υπερκείμενο των πτυέλων ασθματικών καπνιστών

Κ. Κοντογιάννη¹, Π. Μπακάκος¹, Κ. Κωστίκας², Γ. Χειλάς³, Α.
Παπαπορφυρίου², Φ. Εμμανουήλ¹, Κ. Μαντζουράνης¹, Μ.
Αλχανάτης¹, Σ. Παπίρης², Σ. Λουκίδης²

¹ 1^η Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών. ² 2^η Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών. ³ Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Ερευνητικό Κέντρο, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος “Η Σωτηρία”, Αθήνα.

Εισαγωγή

- Τα κυστεϊνικά λευκοτριένια (cysT-LTs) έχουν συσχετιστεί με πρόκληση βρογχόσπασμου, αυξημένη παραγωγή βλέννης, οίδημα και την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών στο άσθμα. [Holgate ST et al JACI 2003].
- Η προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂) είναι χαλαρωτικό των λείων μυικών ινών των αεραγωγών και είναι πιθανό να έχει βρογχοπροστατευτικό και αντιφλεγμονώδη ρόλο στο άσθμα. [Gauvreau GM et al AJRCCM 1999]
- Το κάπνισμα επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα της LTE₄ στα ούρα ασθματικών ασθενών [Gaki E et al Respir Medicine 2007]. Αυξημένα επίπεδα της PGE₂ στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα (EBC) ασθματικών ασθενών αποδίδονται κυρίως στην καπνιστική συνήθεια. [Kostikas K et al ERJ 2003].
- Στα άτομα με ήπιο άσθμα που καπνίζουν η απάντηση στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι μειωμένη. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η ανταπόκριση ορισμένων καπνιστών με άσθμα μπορεί να βελτιωθεί με την προσθήκη ανταγωνιστών των υποδοχέων των λευκοτριενίων (LTRA), [Pazaris SC et al AJRCCM 2006]

Υπόθεση- Στόχος

↑ Επίπεδα Cyst-Lts και PGE₂ στα υπερκείμενα πτυέλων σε καπνιστές ασθματικούς συγκρινόμενα με μη καπνιστές ασθματικούς και φυσιολογικά άτομα

Κύτταρα
πτυέλων

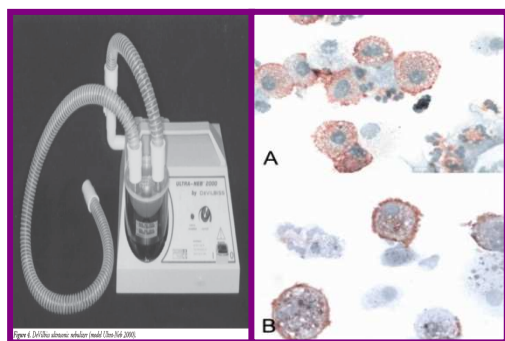
Βρογχική
υπεραντιδραστικότητα

Λειτουργικές παράμετροι

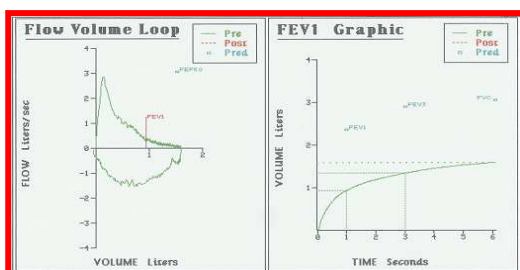
Σκοπός της μελέτης είναι να υπολογίσουμε τις συγκεντρώσεις της PGE₂ και των cysLTs στα υπερκείμενα πτυέλων ασθενών με άσθμα και να προσδιορίσουμε κατά πόσο το κάπνισμα επηρεάζει σημαντικά αυτές τις συγκεντρώσεις. Επιπλέον θέλαμε να διευκρινίσουμε κατά πόσο οι ανωτέρω μεσολαβητές σχετίζονται με τα φλεγμονώδη κύτταρα των πτυέλων, τις λειτουργικές παραμέτρους και με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα, όπως αυτή προσδιορίζεται από την απάντηση στην πρόκληση με μεταχολίνη [PD15].

Ασθενείς-Μέθοδοι

Μη καπνιστές ασθματικοί [ΜΚΑ] n=51	Καπνιστές ασθματικοί [ΚΑ] n=47	Μη καπνιστές μη ασθματικοί n=20	Καπνιστές ασθματικοί n=20
---	---	--	---------------------------------



→ Ολικά κύτταρα, % φλεγμονωδών κυττάρων, Cyst-LTs, PGE₂ στο υπερκείμενο πτυέλων



→ F/V, FRC, DLCO, BHR [PD15 στη μεταχολίνη]

**Άλλες
παράμετροι**

→ Ατοπία, FeNO, BMI, Θεραπευτικά σχήματα, Καπνιστική συνήθεια

Οι ασθενείς λάμβαναν κατάλληλη θεραπεία–ασθενείς με σοβαρό άσθμα αποκλείστηκαν

Πίνακας 1: Δημογραφικά στοιχεία

	Μη καπνιστές ασθματικοί N=51	Καπνιστές ασθματικοί N=47	Μη καπνιστές μη ασθματικοί N=20	Καπνιστές μη ασθματικ N=29	Τιμή P
Ηλικία	56 [42-63]	50 [40-55]	52±10	55±9	0.825
Φύλο Θ/Α	29/22	26/21	11/9	12/8	0.650
Ατοπία	30/51	27/47	0	0	0.655
Πακέτα έτη	0	44±20	0	39±18	0.300
Διάρκεια άσθματος (έτη)	36 [29-42]	31 [25-37]	N/A	N/A	0.121 ^{††}
BMI kg/m ²	25 [24-28]	27 [25-30]	26±4	27±4	0.320
FeNO ppb	19 [14-25]	12 [10-16]	12 [10-13]	8±2	0.003*
BHR PD15 mg	0.16 [0.10-0.23]	0.16 [0.08-0.32]	>2	>2	0.451 ^{††}
FEV1 % pred	86 [78-98]	84 (75-96)	94 [85-98]	95 [83-97]	0.010**
FEV1/FVC	74±9	72±8	87±6	88±8	0.010**
DLCO % pred	89 [83-93]	76 [70-90]	95±6	88±7	0.005**
FRC % pred	89 [84-99]	100 [90-102]	89±12	85±7	0.001**
Θεραπευτικά σχήματα					
ICS	51	47	N/A	N/A	
LABA	43	39			
LTRA	16	13			

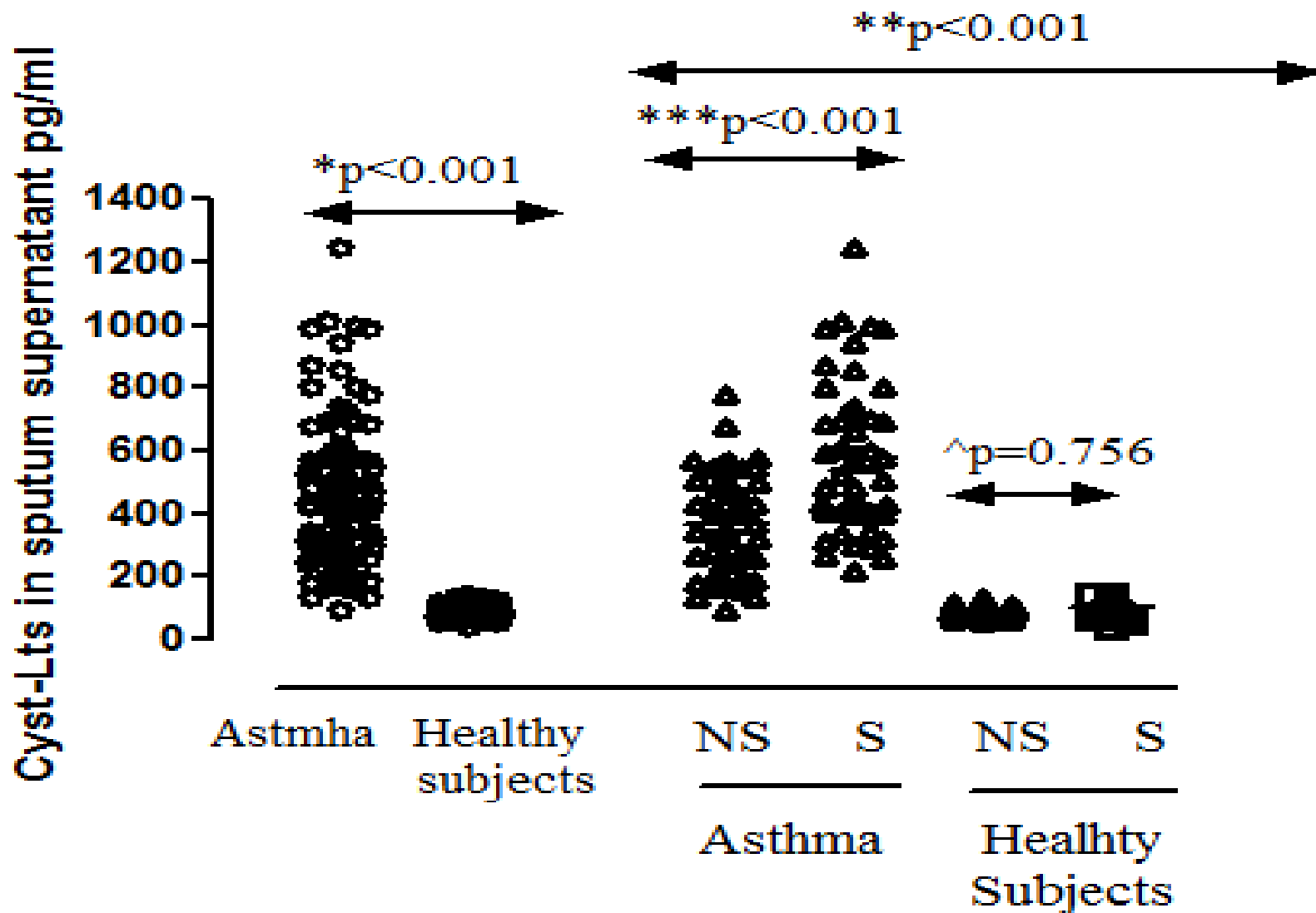
* Δείχνουν σημαντικές τιμές P σχετιζόμενες με διαφορές ανάμεσα στα 4 γκρούπ όλα υπέρ των μη καπνιστών ασθματικών
 ** δείχνουν σημαντικές τιμές P σχετιζόμενες με διαφορές ανάμεσα στα 4 γκρούπ όλες υπέρ των καπνιστών ασθματικών^{††}
 †† δείχνουν σημαντικές τιμές P σχετιζόμενες με διαφορές ανάμεσα σε καπνιστές και μη καπνιστές ασθματικούς

Πίνακας 2: Παράμετροι φλεγμονής

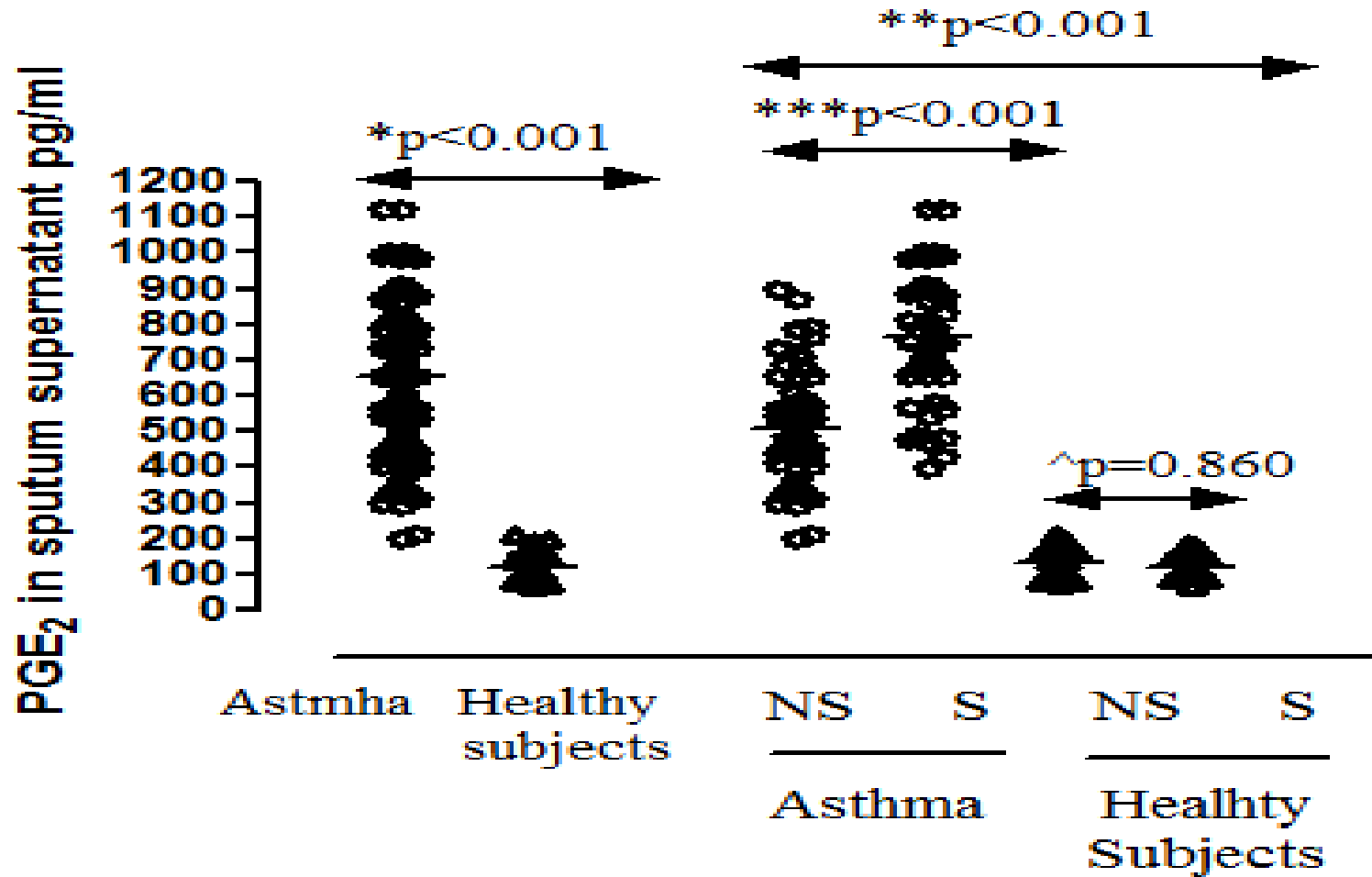
	Μη καπνιστές ασθματικοί N=51	Καπνιστές ασθματικοί N=47	Μη καπνιστές μη ασθματικοί N=20	Καπνιστές μη ασθματικοί N=20	P τιμή
Κύτταρα × 10 ⁶ /ml	1.9 [0.8-3.5]	2.1 [1.3-3.4]	0.8 [0.6-1.1]	1 [0.6-1.3]	0.001*
Ηωσινόφιλα %	3 [2-5]	4[3-8]	0.5 [0-1]	0.2 [0-1]	0.010*
Ουδετερόφιλα %	28 [20-40]	44 [35-56]	23 [17-25]	31 [24-47]	<0.001*
Μακροφάγα %	68 [57-73]	50 [38-61]	64 [56-70]	64 [49-74]	0.005*
Λεμφοκύτταρα %	1 [0-3]	1 [0-2]	0.25 [0-1]	0.4 [0-1]	0.320
Cyst-LTs [pg/ml]	345[213-509]	503 [402-721]	90 [70-104]	96 [81-131]	<0.001*
PGE ₂ [pg/ml]	532[345-654]	765[654-899]	113 [89-185]	117[95-152]	<0.001*

* Δείχνουν σημαντικές τιμές p αναφορικά με διαφορές μεταξύ των τεσσάρων ομάδων

Εικόνα 1: Διάμεση τιμή με διακύμανση [25-75] συγκεντρώσεων Cyst-LTS στο υπερκείμενο των πτυέλων



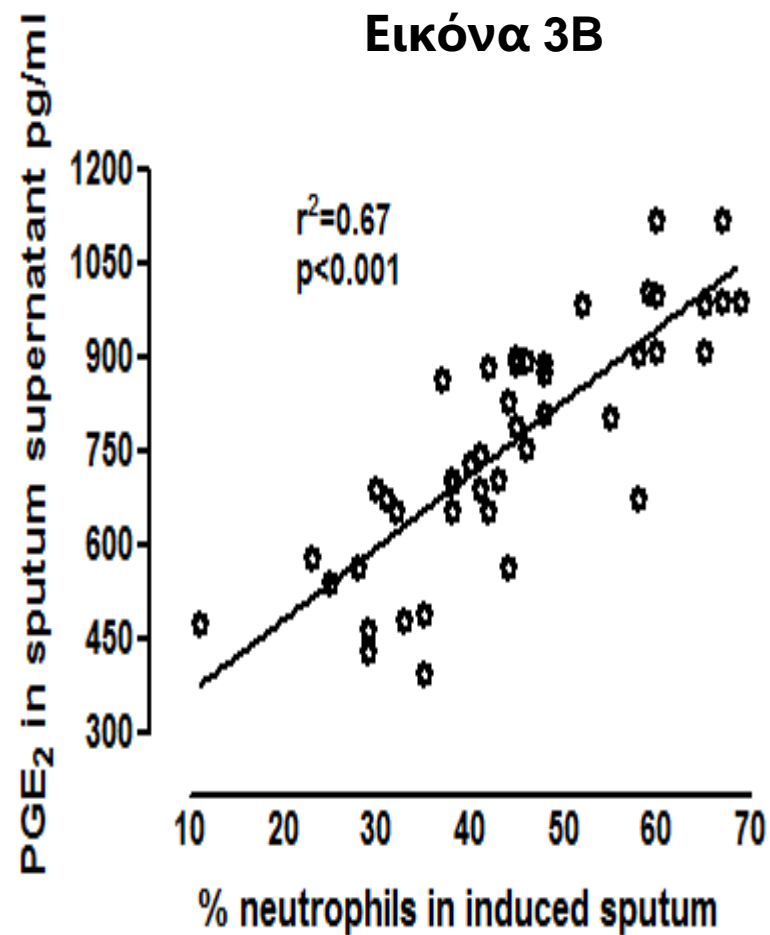
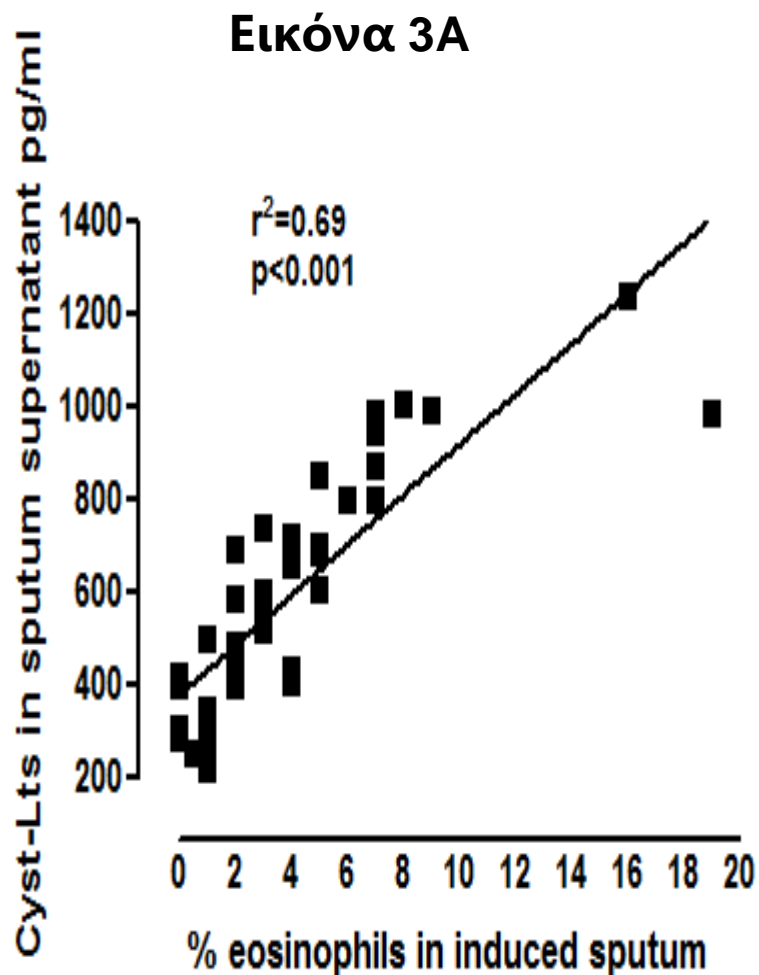
Εικόνα 2: Διάμεση τιμή με διακύμανση [25-75] συγκεντρώσεων PGE₂ στο υπερκείμενο των πτυέλων



Πίνακας 3: Συσχετίσεις των CysLTs και PGE₂ σε καπνιστές ασθματικούς

Παράμετροι	Cyst-Lts			PGE ₂		
	Beta standardized coefficient [95% CI]	Adjusted R ²	ρ τιμή	Beta standardized coefficient [95% CI]	Adjusted R ²	ρ τιμή
Ηωσινόφιλα %	0.52 [0.10, 0.60]	0.69	0.006*	-0.09 [-0.20, 0.16]	0.002	0.668
Ουδετερόφιλα%	0.10 [-1.10, 1.40]	0.02	0.770	0.27 [0.10, 0.40]	0.65	0.002**
FeNO ppb	0.3 [-0.01, 0.02]	0.17	0.081	0.030 [-0.01, 0.10]	0.004	0.856
CystLts [pg/ml]	N/A	N/A	N/A	0.03 [-0.40, 0.50]	0.05	0.852
PGE ₂ [pg/ml]	0.03 [-0.40, 0.50]	0.05	0.852	N/A	N/A	N/A
FEV1 % pred	-0.30 [-0.40, -0.08]	0.34	0.040*	-0.22 [-0.27, 0.002]	0.06	0.100
FEV1/FVC % pred	-0.003 [-6.00, 6.00]	0.0003	0.895	0.04 [-3.60, 5.60]	0.02	0.663
FRC % pred	0.01 [-0.50, 0.40]	0.0007	0.924	0.04 [-0.25, 0.30]	0.007	0.356
DLCO % pred	-0.004 [-0.60, 0.70]	0.0006	0.970	-0.01 [-0.40, 0.35]	0.005	0.624
PD15 στη μεταχολίνη	0.07 [-0.16, 0.30]	0.001	0.475	-0.02 [-0.20, 0.10]	0.03	0.826

Συσχετίσεις μεταξύ CysLTs, PGE₂ και ηωσινόφιλων και ουδετερόφιλων αντίστοιχα



Συμπεράσματα

- Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της PGE₂ και των Cys-Lts στο υπερκείμενο πτυέλων καπνιστών ασθματικών σχετίζονται με την υπόθεση ότι αυτοί οι δύο μεσολαβητές είναι αυξημένοι σε αυτό τον φαινότυπο άσθματος .
- Στη μελέτη μας, τα Cys-LTs σχετίζονται με την παρουσία εμμένουσας ηωσινοφιλικής φλεγμονής σε καπνιστές ασθματικούς, ενώ η PGE₂ σχετίζεται θετικά με την ουδετεροφιλική φλεγμονή.
- Οι αυξημένες συγκεντρώσεις των Cyst-LTs στους καπνιστές ασθματικούς μπορεί να έχουν εφαρμογή στη θεραπεία. Μελλοντικές προοπτικές μελέτες απαιτούνται έτσι ώστε να καθοριστεί εάν οι καπνιστές ασθματικοί παρουσιάζουν καλύτερη θεραπευτική απάντηση στη χρήση αντιλευκοτριενίων.
- Η θετική συσχέτιση ανάμεσα στην PGE₂ και την ουδετεροφιλική φλεγμονή στους καπνιστές ασθματικούς χρήζει περαιτέρω μελέτης προς την κατεύθυνση του πιθανού φλεγμονώδους ρόλου της PGE₂ στην ουδετεροφιλική φλεγμονή.