

Oops... σὰν κάτι νὰ μᾶς ξέφυγε ἐδῶ!!

➡ Γεώργιος Σ. Γκουμᾶς

Ἄν. Διευθυντὴς Καρδιολογικῆς Κλινικῆς, Εὐρωκλινικὴ Ἀθηνῶν

Τὰ ἐπιδημιολογικὰ δεδομένα, ποὺ συνδέουν τὰ χαμηλὰ ἐπίπεδα HDL χοληστερίνης μὲ αὐξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, εἶναι διαθέσιμα ἐδῶ καὶ περίπου 50 χρόνια: τὰ πρόσωπα ποὺ ἔχουν ὕψηλές τιμές HDL χοληστερίνης ἔχουν ἄρκετὰ χαμηλὴ συχνότητα καρδιαγγειακῶν ἐπεισοδίων. Ὅσο πιὸ χαμηλές οἱ τιμές τόσο αὐξάνει ὁ κίνδυνος. Τὰ εὐρήματα αὐτὰ ὁδήγησαν στὸ πιθανὰ λανθασμένο συμπέρασμα, ὅτι ἡ συσχέτιση μεταξύ ἀθηρωμάτωσης καὶ χαμηλῆς HDL χοληστερίνης εἶναι αἰτιολογική. Στὴν πραγματικότητα, γιὰ νὰ ἀποδειχτεῖ ἡ αἰτιολογικὴ σχέση ἀνάμεσα σὲ ἕναν παράγοντα κινδύνου καὶ μία πάθηση δὲν ἀρκεῖ ἡ ὕπαρξη ἐπιδημιολογικῶν δεδομένων ποὺ νὰ τὰ συνδέουν. Χρειάζεται ἐπιπλέον καὶ ἡ ὕπαρξη ἑνὸς εὐλόγου παθοφυσιολογικοῦ μηχανισμοῦ καὶ μελέτες ποὺ νὰ ἀποδεικνύουν, ὅτι μία θεραπευτικὴ παρέμβαση, στὸν παράγοντα αὐτὸ, μειώνει τὸν κίνδυνο νόσησης ἀπὸ τὴ συγκεκριμένη πάθηση. Κι ἂν ὁ εὐλόγος μηχανισμὸς εἶναι ἡ ἀνάστροφη μεταφορὰ χοληστερίνης, κανένα ἀπὸ τὰ φάρμακα, ποὺ ἔχουν δοκιμαστεῖ γιὰ τὴν αὐξηση τῆς HDL χοληστερίνης, δὲν ἔχει δείξει σημαντικὴ μείωση τοῦ στεφανιαίου κινδύνου, ἐνῶ σὲ κάποιες μελέτες διαπιστώνεται καὶ αὐξηση κινδύνου. Ἐπιπλέον, ἂν ἡ ὑπόθεση αἰτιολογικῆς συσχέτισης, ποὺ ἔχουμε κάνει τὰ τελευταῖα χρόνια, εἶναι ἐνδεχομένως λανθασμένη, αὐτὸ φαίνεται νὰ μὴν εἶναι τὸ μόνο μας λάθος! Στὴν πραγματικότητα φαίνεται ὅτι, μέσα ἀπὸ τὴν ἐπεξεργασία τῶν ἐπιδημιολογικῶν δεδομένων, μᾶς ξέφυγε ἕνα πολὺ σημαντικό δεδομένο: ὅτι ἡ αὐξηση τῆς HDL χοληστερίνης ὁδηγεῖ σὲ μείωση

τοῦ στεφανιαίου κινδύνου μέχρι ἕνα ὄριο, πᾶνω ἀπὸ τὸ ὁποῖο ὁ κίνδυνος ἀρχίζει καὶ πάλι νὰ αὐξάνεται.

Τὰ τελευταῖα χρόνια ἔχουν δημοσιευτεῖ κάποιες μελέτες, ποὺ ἀρχίζουν νὰ ἀναδεικνύουν τὸ λάθος αὐτό. Τὸ 2014, οἱ Wilkins καὶ συνεργάτες δημοσίευσαν στὸ περιοδικὸ Journal of American Heart Association μία ἐπιδημιολογικὴ μελέτη¹, ἀναφέροντας ὅτι ὁ στεφανιαῖος κίνδυνος σταμάτησε νὰ μειώνεται σὲ ἐπίπεδα πᾶνω ἀπὸ 90 mg/dl στοὺς ἄνδρες καὶ πᾶνω ἀπὸ 75 mg/dl στὶς γυναῖκες. Τὸ 2016, ἀνακοινώθηκαν τὰ ἀποτελέσματα τῆς μελέτης CANHEART² μὲ αὐξηση τῆς μὴ καρδιαγγειακῆς θνησιμότητας σὲ ἐπίπεδα HDL χοληστερίνης πᾶνω ἀπὸ 70 mg/dl στοὺς ἄνδρες καὶ πᾶνω ἀπὸ 90 mg/dl στὶς γυναῖκες. Ἡ ὕπαρξη μίας καμπύλης U ἐπιβεβαιώθηκε τὴν ἴδια χρονιὰ καὶ στὴ μελέτη σὲ νεφροπαθεῖς τῶν Bowe καὶ συνεργατῶν³, ἀλλὰ καὶ ἕνα χρόνο ἀργότερα στὶς δυὸ μεγάλες προοπτικὲς μελέτες ποὺ δημοσίευσαν στὸ European Heart Journal οἱ Nordestgaard καὶ συνεργάτες⁴. Στὶς τελευταῖες αὐτὲς μελέτες ἡ συγκέντρωση τῆς HDL χοληστερίνης, ποὺ συνδυαζόταν μὲ τὴ χαμηλότερη ὀλικὴ θνησιμότητα, ἦταν 73 mg/dl στοὺς ἄνδρες καὶ 93 mg/dl στὶς γυναῖκες. Οἱ πιθανές αἰτίες, γιὰ τὶς ὁποῖες δὲν ἔγινε ἀντιληπτὸ προηγουμένως αὐτὸ τὸ στοιχεῖο, εἶναι δύο: πρῶτον, ὁ ἄρκετὰ μικρὸς ἀριθμὸς τῶν προσώπων μὲ πολὺ ὕψηλὰ ἐπίπεδα HDL χοληστερίνης, ποὺ περιορίζε τὴ δυνατότητα νὰ βγοῦν ἀσφαλῆ συμπεράσματα γιὰ τὸ στεφανιαῖο κίνδυνο καὶ τὴν ὀλικὴ θνησιμότητα στὴν ὁμάδα αὐτὴ τοῦ πληθυσμοῦ. Καὶ δεύτερον, ἡ υἱοθέτηση, στὶς μελέτες, ὁμάδας προσώπων μὲ

ύψηλη HDL χοληστερίνη, με όριο συνήθως τὸ 50 μὲ 55 mg/dl, μέσα στὴν ὁποία χάνονταν τὰ λίγα πρόσωπα μὲ πολὺ ὑψηλὰ ἐπίπεδα καὶ μαζί μὲ αὐτὰ χανόταν καὶ ὁποιοδήποτε θετική συσχέτιση μὲ τὸν κίνδυνο γιὰ στεφανιαία νόσο.

Ποιοί, ὅμως, εἶναι οἱ πιθανοὶ μηχανισμοὶ ποὺ ὀδηγοῦν στὴν αὐξηση τοῦ στεφανιαίου κινδύνου, μέσῳ τῶν πολὺ ὑψηλῶν τιμῶν τῆς HDL χοληστερίνης; Εἶναι πιθανό, οἱ τιμές αὐτὲς νὰ συνδυάζονται μὲ συγκεκριμένους γενετικούς πολυμορφισμοὺς τῶν ἐνζύμων CETP, ABCA1, LIPC, καὶ SCARB1, ποὺ μὲ τὴ σειρά τους ὀδηγοῦν στὴ διαμόρφωση συνθηκῶν γιὰ αὐξηση τοῦ κινδύνου γιὰ νοσηρότητα καὶ θνησιμότητα. Ἡ ὑψηλὴ HDL χοληστερίνη θὰ μπορούσε, ἐπίσης, νὰ εἶναι ἓνα ἐπιφανόμενο μίας πιθανὰ γενετικῆς παθοφυσιολογικῆς ἀνωμαλίας, ποὺ αὐξάνει τὸν κίνδυνο μὲ ἄγνωστο τρόπο καὶ παράλληλα αὐξάνει τὴν HDL χοληστερίνη. Ἄλλωστε, ἡ πολυπλοκότητα τοῦ μορίου τῆς HDL χοληστερίνης καὶ τὸ γεγονός ὅτι πολλὲς ἀπὸ τίς λειτουργίες του πιθανὰ μᾶς εἶναι ἀκόμη ἄγνωστες, καθιστᾷ τὸ συγκεκριμένο σενάριο πολὺ πιθανό. Ὁ τρίτος πιθανὸς μηχανισμὸς εἶναι, τὸ μόνιο τῆς HDL νὰ γίνεται δυσλειτουργικό, παρουσιάζει πολὺ αὐξημένων ἐπιπέδων HDL χοληστερίνης, μὲ ἀποτέλεσμα νὰ μὴν εἶναι πιὰ προστατευτικὸ ἀπέναντι στὴν ἀθηρωμάτωση, ἀλλὰ ἀντίθετα νὰ προκαλεῖ βλάβη, μέσῳ εὐόδωσης τῆς φλεγμονῆς καὶ τοῦ ὀξειδωτικοῦ στρέψ. Τέλος, μπορεῖ νὰ ὑπάρχουν παράγοντες κινδύνου, συγκεκριμένα ἐπίπεδα τῶν ὁποίων νὰ συνδυάζονται τόσο μὲ πολὺ ὑψηλὲς τιμές HDL χοληστερίνης ὅσο καὶ μὲ αὐξημένη νοσηρότητα καὶ θνησιμότητα.

Ἡ σημασία τοῦ καινούργιου αὐτοῦ ἐπιδημιολογικοῦ εὐρήματος, στὴν καθημερινὴ κλινικὴ πράξη, μπορεῖ δυνητικὰ νὰ εἶναι ἀρκετὰ σημαντικὴ. Σὲ ὅλους μας ἔχει τύχει νὰ ἔχουμε στὸ ἱατρεῖο ἀπέναντί μας κάποιον μὲ πολὺ ὑψηλὲς τιμές HDL χοληστερίνης, τῆς τάξης τοῦ 80-110 mg/dl. Ἀξιολογώντας τὸ στεφανιαῖο κίνδυνο αὐτοῦ τοῦ προσώπου, μᾶλλον τὸ ἔχουμε καθησυχάσει, θεωρώντας, ἐνδεχομένως ψευδῶς, ὅτι οἱ ὑψηλὲς αὐτὲς τιμές εἶναι προστατευτικές. Αὐτὸ δὲν θὰ πρέπει νὰ γίνεται πιὰ, ἀφοῦ ἡ ἀντίληψη, ὅτι ὅσο πρὸς ψηλὰ εἶναι τὰ ἐπίπεδα HDL χοληστερίνης τόσο τὸ καλύτερο, δὲν φαίνεται νὰ ἰσχύει γιὰ τὰ πολὺ ὑψηλὰ ἐπίπεδα. Τί θὰ πρέπει νὰ

κάνουμε, ὅμως, ἀπὸ ἐδῶ καὶ πέρα; Νομίζω ὅτι τὸ πρῶτο σωστὸ εἶναι νὰ εἴμαστε ἐπιφυλακτικοὶ καὶ νὰ ζητᾶμε περισσότερες πληροφορίες. Ἐνα τρίπλεξ καρωτίδων, προκειμένου νὰ ἔχουμε μίαν εἰκόνα τῆς κατάστασης τῶν ἀρτηριῶν του, ἀλλὰ καὶ ἓνα λεπτομερὲς οἰκογενειακὸ ἱστορικό, γιὰ νὰ δοῦμε πῶς ἔχουν συμπεριφερθεῖ οἱ συγκεκριμένοι γενετικοὶ πολυμορφισμοὶ στὰ ἄλλα μέλη τῆς οἰκογένειάς του, εἶναι δυὸ πολὺ καλὰ ἐργαλεῖα. Σὲ κάθε περίπτωση, κι ἐπειδὴ ἀκόμη κι ἂν πρόκειται γιὰ πολὺ ὑψηλὰ ἐπίπεδα HDL χοληστερίνης, ποὺ συνδυάζονται μὲ μόνιο δυσλειτουργικό, δὲν ὑπάρχουν στοιχεῖα γιὰ τὴ σωστὴ ἀντιμετώπιση αὐτοῦ τοῦ προβλήματος, δὲν θὰ πρέπει νὰ πανικοβάλλουμε τὸν ἀσθενή μας. Τὰ πολὺ ὑψηλὰ ἐπίπεδα HDL χοληστερίνης δὲν θὰ πρέπει νὰ θεωρεῖται μίαν καινούργια ἀσθένεια, ἀλλὰ ἴσως μίαν ἀφορμὴ γιὰ πρῶτο ἔντονες ὑγιεινοδιαιτητικὲς παρεμβάσεις καὶ πρῶτο ἐπιθετικὴ ἀντιμετώπιση τῶν ὑπόλοιπων παραγόντων κινδύνου.

Ἐνας ἄλλος προβληματισμὸς ἀφορᾷ στὴν ἔρευνα γιὰ καινούργια φάρμακα, ποὺ θὰ μειώσουν τὸ στεφανιαῖο κίνδυνο, αὐξάνοντας τὰ ἐπίπεδα τῆς HDL χοληστερίνης. Ἄν ἡ συσχέτιση ἀνάμεσα στὰ πολὺ ὑψηλὰ ἐπίπεδα καὶ τὴν αὐξηση τῆς θνησιμότητας εἶναι αἰτιολογικὴ, αὐτὸ θὰ προκαλέσει μεγάλη ἀβεβαιότητα γιὰ τὸ ἀποτέλεσμα τῆς φαρμακευτικῆς αὐξησης τῆς HDL χοληστερίνης σὲ πολὺ ὑψηλὰ ἐπίπεδα. Μὴ ξεχνᾶμε, ὅτι ἤδη μίαν κατηγορίαν ἀνάλογων φαρμάκων, οἱ ἀναστολεῖς CETP, ἔχουν ἀποτύχει νὰ δείξουν κλινικὸ ὄφελος εἴτε λόγω μειωμένης ἀποτελεσματικότητάς τους εἴτε ἀκόμη καὶ λόγω πιθανῆς τοξικότητας καὶ αὐξησης τῆς θνησιμότητας. Γιὰ παράδειγμα, οἱ μελέτες τοῦ torcetrapib τερματίστηκαν, λόγω αὐξησης τῆς θνησιμότητας, ποὺ ἀποδόθηκε σὲ ἐκτὸς στόχου ἐπιδράσεις τοῦ φαρμάκου, ὅπως ἦταν ἡ αὐξηση τῆς ἀρτηριακῆς πίεσης, ὅμως δὲν ἀποκλείεται ἡ αὐξηση τῆς HDL χοληστερίνης νὰ ἦταν ἡ πραγματικὴ αἰτία αὐτοῦ τοῦ ἀποτελέσματος. Ἀρκετὲς ἄλλες θεραπευτικὲς παρεμβάσεις εἶναι σὲ φάση μελετῶν, ὅμως οἱ ἐρευνητὲς θὰ πρέπει νὰ λάβουν σοβαρὰ ὑπ' ὄψιν τους τὰ νέα αὐτὰ δεδομένα καί, πέρα ἀπὸ τὴν ἀριθμητικὴ αὐξηση τῆς HDL χοληστερίνης, θὰ πρέπει νὰ βεβαιώνονται ὅτι ἡ παρέμβασή τους ὀδηγεῖ καὶ σὲ λειτουργικὴ ἀναβάθμιση τοῦ μορίου. ■

› ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilkins J et al. Coronary artery disease risks associated with high levels of HDL cholesterol. J Am Heart Assoc 2014;13;13(2):e000519.
2. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions. The CANHEART study. J Am Coll Cardiol 2016;68:2073-83.
3. Bowe B et al. High density lipoprotein cholesterol and the risk of all-cause mortality among U.S. Veterans. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11:1784-1793.
4. Madsen et al Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. Eur Heart J 2017;38:2478-2486.



Νεκρή Φύση με Γλαδιόλες

Félix Vallotton