

Γράμμα του Προέδρου της ΕΚΕ

Χοληστερόλη: Η «Στοχοποίηση» του Εχθρού

ΙΩΑΝΝΗΣ Ε. ΚΑΛΛΙΚΑΖΑΡΟΣ

Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α Ιπποκράτειο, Πρόεδρος ΕΚΕ



Η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια είναι οι δύο κύριες μορφές λιπιδίων, η μεν πρώτη αποτελεί απαραίτητο δομικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών και της σύνθεσης ορισμένων ορμονών, τα δε δεύτερα βασικό μόριο αποθήκευσης της ενέργειας. Οι δυσλιπιδαιμίες είναι διαταραχές (ποσοτικές ή ποιοτικές) του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων (χυλομικρά, VLDL, LDL, HDL) που μεταφέρουν τα λιπίδια στον οργανισμό και διακρίνονται σε πρωτοπαθείς όταν είναι γονιδιακής (κληρονομικής) αιτιολογίας και σε δευτεροπαθείς, όταν είναι συνοδό εύρημα άλλων παθολογικών καταστάσεων (σακχαρώδης διαβήτης, υποθυρεοειδισμός, νεφρωσικό σύνδρομο, κύηση, σύνδρομο Cushing, παχυσαρκία, κορτικοστεροειδή, διουρητικά σε μεγάλες δόσεις, β-αποκλειστές, αντιρετροϊκά φάρμακα).

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) ο επιπολασμός των δυσλιπιδαιμιών στη χώρα μας είναι αρκετά υψηλός, αν και βρισκόμαστε σαφώς σε καλύτερη θέση συγκριτικά με τις περισσότερες χώρες του δυτικού κόσμου: πάνω από 50% των ενηλίκων Ελλήνων έχουν επίπεδα ολικής χοληστερόλης ≥ 200 mg/dL, ενώ 13% του πληθυσμού παρουσιάζει επίπεδα ολικής χοληστερόλης ≥ 240 mg/dL. Να σημειωθεί ότι τα μέτρα πρόληψης των τελευταίων 30 ετών έχουν οδηγήσει σε προοδευτική μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης. Έτσι, από τα 220 mg/dL που ήταν η μέση τιμή το 1980 έχουμε φθάσει στα 195 mg/dL σήμερα.1

Η πρώτη συσχέτιση της χοληστερόλης με τα καρδιακά συμβάματα έγινε το 1961 σε αποτελέσματα της μελέτης Framingham,² εισάγοντας συγχρόνως και την έννοια των παραγόντων καρδιακού κινδύνου. Από τότε έχουν γίνει πολλές μελέτες και είναι πλέον πλήρως τεκμηριωμένο και κοινά αποδεκτό ότι η αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αλλά και γενικότε-

ρα οι δυσλιπιδαιμίες, ευθύνονται για τη γένεση και προαγωγή των διεργασιών της αθηροσκλήρωσης, αποτελώντας μαζί με το σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), την αρτηριακή υπέρταση και το κάπνισμα τους βασικούς τροποποιησίμους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, η συνύπαρξη πολλαπλών παραγόντων πέρα από το ότι αυξάνει γεωμετρικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αποτελεί και συχνό εύρημα στην καθημερινή κλινική πράξη. Για το λόγο αυτό η διαχείριση των δυσλιπιδαιμιών πρέπει πάντα να εντάσσεται στο ευρύτερο πλαίσιο της καρδιαγγειακής πρόληψης, όπως αυτή ορίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2012.

Αρχικά θα πρέπει να καθοριστούν οι ομάδες του πληθυσμού που θα πρέπει να υποβάλλονται σε προληπτικό εργαστηριακό έλεγχο. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2011, της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών, έλεγχος του λιπιδαιμικού προφίλ θα πρέπει να γίνεται:

- Σε άνδρες άνω των 40 ετών και γυναίκες άνω των 50 ετών ή μετα-εμμηνοπαυσιακές.
- Άτομα με γνωστή αθηροσκληρωτική νόσο ή ευρήματα υποκλινικής αθηροσκλήρωσης.
- Ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ανεξάρτητα από την ηλικία.
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου ή σοβαρής δυσλιπιδαιμίας.
- Άτομα με αρτηριακή υπέρταση.
- Υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, καθώς και άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία.
- Άτομα με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση).
- Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου ≥ 3 .
- Άτομα με κλινικές εκδηλώσεις γενετικής δυσλι-

πιδαιμίας όπως ξανθώματα, ξανθελάσματα ή πρόωρο γεροντότοξο.

- Ασθενείς υπό αντιρετροϊκή αγωγή.

Ο έλεγχος των παραπάνω ατόμων θα πρέπει να περιλαμβάνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, την LDL (κατά προτίμηση με άμεση μέτρηση, δεδομένων των περιορισμών του έμμεσου υπολογισμού κατά Friedewald), την HDL καθώς και των τριγλυκεριδίων. Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί νέοι παράμετροι για την ανίχνευση του λιπιδαιμικού φορτίου, όπως είναι η συγκέντρωση της μη-HDL χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης B (apoB) και-A1 (apoA1) καθώς και του λόγου τους (apoB/apoA1) και των επιπέδων της Lp(α). Η ένδειξη τους παραμένει κλάσης Ια και προς το παρόν ο προσδιορισμός τους προτείνεται σε άτομα με ΣΔ, μεταβολικό σύνδρομο, χρόνια νεφρική νόσο και σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου [Lp(α)], ενώ τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL παραμένουν οι πρωταρχικοί στόχοι της θεραπείας. Η αιμοληψία για τον καθορισμό του λιπιδαιμικού προφίλ θα πρέπει να γίνεται μετά από 12ωρη νηστεία για να μην επηρεάζεται η τιμή των τριγλυκεριδίων.³ Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια πιθανόν να προσφέρουν πρόσθετες πληροφορίες για τα υπολείμματα λιποπρωτεϊνών που προάγουν την αθηρωμάτωση,⁴ ενώ ήδη κυκλοφορούν σκευάσματα για τον προσδιορισμό της καμπύλης λίπους.

Στα άτομα χωρίς σημεία κλινικής ή υποκλινικής αθηροσκληρωτικής νόσου, το επόμενο βασικό βήμα, είναι ο προσδιορισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς βάση αυτού θα καθοριστεί ο τύπος και ο βαθμός της παρέμβασης. Από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δημιουργηθεί διάφοροι αλγόριθμοι υπολογισμού τόσο του 10ετούς (Framingham Risk Score, PROCAM Risk Score, Reynolds Risk Score, QRISK2, Heart Score), όσο και του δια βίου κινδύνου, με τον πρόσφατο αλγόριθμο που ανακοίνωσε η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, από συγκεντρωτικά δεδομένα πολλαπλών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί στις ΗΠΑ. Οι πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας συστήνουν τη χρήση του Heart Score, το οποίο εκτιμά το 10 ετή κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας βάση του φύλου, της ηλικίας, του καπνίσματος, των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και της ολικής χοληστερόλης, ενώ στην τελευταία έκδοση έχουν συμπεριληφθεί και τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Πολύ υψηλού κινδύνου θεωρούνται άτομα με HeartScore $\geq 10\%$, υψηλού $\geq 5\%$, μετρίου $\geq 1\%$ και

χαμηλού $< 1\%$. Θα πρέπει βέβαια να λάβουμε υπόψη ότι ο κίνδυνος θα είναι μεγαλύτερος από τον υπολογιζόμενο σε άτομα με κεντρική παχυσαρκία, ΣΔ, νεφρική ανεπάρκεια και θετικό οικογενειακό ιστορικό. Επιπλέον προσοχή θα πρέπει να δοθεί στα νέα άτομα τα οποία παρότι παρουσιάζουν μικρή καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ο σχετικός κίνδυνος μπορεί να είναι ιδιαίτερα αυξημένος.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση σε περισσότερους από 170.000 ασθενείς έδειξε ότι τα επίπεδα της LDL είναι αντιστρόφως ανάλογα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η μείωση της LDL σε επίπεδα < 70 mg/dl ή μείωση κατά τουλάχιστον 50% επιφέρει το βέλτιστο αποτέλεσμα στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.⁵ Αυτά λοιπόν τα όρια έχουν υιοθετηθεί και ως στόχοι στους ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να επιτυγχάνεται LDL < 100 mg/dl, ενώ στους ασθενείς μετρίου κινδύνου προτείνονται επίπεδα < 115 mg/dl.

Η αντιμετώπιση ενός ασθενούς με δυσλιπιδαιμία θα πρέπει πρωτίστως να περιλαμβάνει τις υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις. Η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής με καθημερινή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και φυτικών ινών, η μείωση του προσλαμβανόμενου λίπους σε επίπεδα $< 35\%$ της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας με προτίμηση στα μονο- και πολυακόρεστα λίπη, η καθημερινή άσκηση, η διατήρηση του φυσιολογικού σωματικού βάρους και η διακοπή του καπνίσματος βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ.

Στην περίπτωση που η επίτευξη των στόχων δεν είναι δυνατή μόνο με τις υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και ιδιαίτερα στην περίπτωση ασθενών υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου θα πρέπει να γίνεται έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Οι στατίνες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία των δυσλιπιδαιμιών. Από τη δεκαετία του '70 που ανακαλύφθηκαν από τον Akira Endo⁶ και την κυκλοφορία της πρώτης στατίνης, της λοβαστατίνης το 1987, αποτελούν ένα από τα πιο μελετημένα φάρμακα με τις μεγαλύτερες πωλήσεις σε παγκόσμιο επίπεδο. Πέρα από το ότι μειώνουν θεαματικά τα επίπεδα της LDL, οδηγούν και σε παράλληλη μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL. Έτσι, πολλαπλές μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Εκτός από την υπολιπιδαιμική εμφανίζουν και πλειοτροπικές δράσεις στην αθηρωματική πλάκα και στην αθηρογένεση, έχουν αντιθρομβωτική και αντιοξειδωτική

δράση, μειώνουν ήπια τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης καθώς και τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Η χορήγηση των στατινών για πρωτογενή πρόληψη σε άτομα χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς δεν λείπουν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πιο συχνή είναι η μυαλγία με ποσοστό 5-10%, η μυοπάθεια που σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε ραβδομυόλυση και η ασυμπτωματική τρανσαμινασαιμία. Ο κίνδυνος παρενεργειών είναι αυξημένος στους ηλικιωμένους, στους λιποβαρείς, στις γυναίκες, στον υποθυρεοειδισμό και στη νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο το 2008 η μελέτη JUPITER⁷ και στη συνέχεια η μελέτη WHI⁸ έδειξαν αυξημένη επίπτωση ΣΔ σε ασθενείς υπό αγωγή με στατίνη, ενώ μετα-ανάλυσεις που ακολούθησαν προσδιόρισαν το σχετικό κίνδυνο μεταξύ 9-13%.⁹ Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ είναι υπαρκτός κυρίως σε άτομα με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, αλλά δε θα πρέπει να επηρεάζει την απόφαση για έναρξη αγωγής, καθώς η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σαφώς υπερτερεί.

Πρόσφατα κυκλοφόρησαν από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία οι οδηγίες αντιμετώπισης της υπερχοληστερολαιμίας εισάγοντας κάποιες βασικές αλλαγές.¹⁰ Η πιο σημαντική διαφορά σε σχέση με τις παλαιότερες οδηγίες είναι ότι απουσιάζουν οι προτεινόμενοι στόχοι της LDL και μη-HDL χοληστερόλης, καθώς σύμφωνα με τους συγγραφείς δεν υπάρχουν στοιχεία από τις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν τη θεραπευτική ρύθμιση σε συγκεκριμένη τιμή «στόχο». Επιπλέον, πλην των στατινών, οι υπόλοιποι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες δεν έχουν αποδείξει ότι η μείωση των λιπιδίων που προσφέρουν μεταφράζεται και σε επιπλέον κλινικό όφελος για τον ασθενή, αποτελώντας πλέον μια επιλογή κλάσης IIb. Μόνο οι στατίνες, σε εντατικοποιημένα ή μέτριας έντασης θεραπευτικά σχήματα, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, σε συγκεκριμένες βέβαια ομάδες ασθενών, οι οποίες περιλαμβάνουν: 1) άτομα με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, 2) άτομα με επίπεδα LDL \geq 190 mg/dl, 3) διαβητικούς ασθενείς ηλικίας 40-75 χρονών με LDL μεταξύ 70 και 189 mg/dl, 4) άτομα με εκτιμώμενο 10ετή κίνδυνο \geq 7,5%. Αντιθέτως οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHAI-IV ή νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση αποκλείονται της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Ωστόσο, σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της ομάδας εργασίας για τη βελτίωση της έκβασης στη νεφρική νόσο (KDIGO) των ΗΠΑ, όλοι οι ασθενείς 50 ετών και άνω, με νεφρική ανεπάρκεια στα-

δίου 1-5, θα πρέπει να λαμβάνουν στατίνη, με μόνη εξαίρεση τους αιμοκαθαιρόμενους.¹¹

Παρ' όλες τις φαινομενικές διαφορές των πρόσφατων κατευθυντηρίων οδηγιών της Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας αυτό που αποκομίζουμε ως αναγνώστες είναι η ανάγκη παρέμβασης τόσο στα πλαίσια πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς πρόληψης. Πρωταρχικός στόχος μας θα πρέπει να είναι η υγιεινοδιαιτητική συμμόρφωση και η σωστή επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από τη φαρμακευτική αγωγή. «Μέτρον άριστον» και όχι «παν μέτρον άριστον»!

Βιβλιογραφία

1. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A884?lang=en>.
2. Kannel W, Dawber T, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
3. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and non-fasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008; 118: 2047-2056.
4. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Non-fasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299-308.
5. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 167-1681.
6. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by Penicillium citrinium. *J Antibiot (Tokyo)*. 1976; 29: 1346-8.
7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-207.
8. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tierny C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 23; 172: 144-152.
9. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioni R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375: 735-742.
10. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Wat-

son K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Nov 12. [Epub ahead of print].

11. Tonelli M, Wanner C; for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Dec 10. doi: 10.7326/M13-2453. [Epub ahead of print]