Ξετυλίγοντας τα αντικρουόμενα αποτελέσματα της αθηροσκληρωτικής επίδρασης της HDL

του Johann Wojta, Ιατρικό Πανεπιστήμιο της Βιέννης, στην Αυστρία

Μέχρι πρόσφατα αποτελούσε αδιαμφισβήτητο δόγμα ότι η λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL χοληστερόλη) έχει αποκλειστικά ιδιότητες αθηροσκλήρωσης. Αυτή η αντίληψη βασίστηκε σε πληθυσμιακές μελέτες και μετα-αναλύσεις που δείχνουν μια συσχέτιση των υψηλών επιπέδων πλάσματος της HDL-χοληστερόλης με μειωμένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο.

Πρόσφατα, όμως, αμφισβητήθηκε η άποψη αυτή, κυρίως από τις κλινικές μελέτες που δείχνουν ότι τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης προέβλεψαν καρδιαγγειακό θάνατο μόνο σε άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο. Αρκετές δοκιμές μείωσης λιπιδίων δεν έδειξαν καμία ή μόνο μικρή επίδραση των χαμηλών επιπέδων της HDL-χοληστερόλης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Για παράδειγμα, στη δοκιμή PROVE IT-TIMI 22 τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης δεν είχαν προγνωστική αξία σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο υπό επιθετική θεραπεία ατορβαστατίνης. Ωστόσο, στη μελέτη COURAGE παρατηρήθηκε σύνδεση μεταξύ του καρδιαγγειακού κινδύνου και επιπέδων πλάσματος της HDL-χοληστερόλης σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, στους οποίους επιτεύχθηκαν επίπεδα της LDL-C 60- 58 mg / dl μέσω της εντατικής θεραπείας μείωσης λιπιδίων.

Περαιτέρω αμφιβολίες σχετικά με τον αποκλειστικό ρόλο αθηροσκλήρωσης της HDL-χοληστερόλης προέκυψαν από δοκιμές με σκοπό την αύξηση των επιπέδων HDL-χοληστερόλης.

Αυτές οι μελέτες που χρησιμοποιούν νικοτινικό οξύ ή αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς χοληστερυλεστέρα ήταν σε μεγάλο βαθμό ανεπιτυχής καθώς δεν κατάφεραν να δείξουν καμία περαιτέρω μείωση του κινδύνου πάνω από τις στατίνες.

Αυτά τα αντικρουόμενα και αμφιλεγόμενα αποτελέσματα οδήγησαν στην έννοια της δυσλειτουργικής HDL σύμφωνα με την οποία ο ρόλος αθηροσκλήρωσης της

HDL-χοληστερόλης δεν εξαρτάται από τη μεταφερόμενη χοληστερόλη, αλλά από τις ιδιότητες των ίδιων των σωματιδίων HDL.

Με βάση αυτήν την έννοια, η πιο πρόσφατη εντατική έρευνα έριξε κάποιο φως στην ετερογένεια των σωματιδίων HDL που πιθανώς να ευθύνονται για τα αντιφατικά ευρήματα. Τα σωματίδια HDL μπορούν να διαιρεθούν σε διάφορα υπο-κλάσματα ή υποπληθυσμούς ανάλογα με το μέγεθος, τη σύνθεση, την πυκνότητα, το φορτίο τους και τη φυσιολογική λειτουργία τους. Αυτή η ετερογένεια είναι αποτέλεσμα του διαφορετικού περιεχομένου των λιπιδίων και των πρωτεϊνών των αντίστοιχων σωματιδίων LDL

στα οποία το μέγεθος και η πυκνότητα δείχνουν μια αντίστροφη συσχέτιση. Σύμφωνα με την πυκνότητα, τα σωματίδια HDL μπορούν να χαρακτηριστούν ως HDL2, που είναι μεγάλα και λιγότερο πυκνά, και ως HDL3, που είναι μικρά και πυκνά. *

Μία άλλη ιδιότητα των σωματιδίων HDL είναι το σχήμα τους. Τα δισκοειδή σωματίδια HDL είναι φτωχά σε λιπίδια και περιέχουν κυρίως απολιποπρωτεΐνη A-I (Apo A-I), ενώ τα σφαιρικά σωματίδια HDL είναι μεγαλύτερα και περιέχουν χοληστερυλεστέρα και κάποια τριγλυκερίδια. Η πιο άφθονη πρωτεΐνη στα σωματίδια HDL είναι η apo A-I που ακολουθείται από την apo A-II που μαζί συνθέτουν σχεδόν το 90% της συνολικής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη. Τα σωματίδια HDL περιέχουν επίσης πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη μεταφορά λιπιδίων όπως την πρωτεΐνη μεταφοράς χοληστερυλεστέρα (CTEP) και την πρωτεΐνη μεταφοράς φωσφολιπιδίων (PLTP) και λιπολυτικές πρωτεΐνες όπως τη λεκιθίνη χοληστερυλο-ακυλοτρανσφεράση (LCAT). Το διαφορετικό περιεχόμενο και / ή εξασθενημένη λειτουργία των πρωτεϊνών αυτών θα μπορούσε να σχετίζεται με τις αντι- ή προ-αθηρογόνες επιδράσεις που παρατηρούνται για τα σωματίδια HDL σε διάφορη σύνθεση.

Η κύρια αθηροσκληρωτική επίδραση της HDL θεωρείται ότι σχετίζεται με την αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης. Της αποδίδεται επίσης αντιφλεγμονώδη, αντιπηκτική και αντιοξειδωτική επίδραση. Η PON-1 έχει αντι-φλεγμονώδη και αντιοξειδωτική επίδραση, ενώ οι αντιπηκτικές ιδιότητες της HDL φαίνεται να σχετίζονται με την ικανότητά της να μειώνει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και να μειώνει την έκκριση της θρομβοκινάσης αίματος.

Αυτές οι αθηροσκληρωτικές επιδράσεις χάνονται στην περίπτωση δυσλειτουργικής HDL. Οι γνώσεις σχετικά με τη μετάβαση από την λειτουργική σε δυσλειτουργική HDL συνεχίζουν να είναι αποσπασματικές και βασίζονται κυρίως σε in vitro αποτελέσματα. Ωστόσο, γενικά πιστεύεται ότι η συστηματική φλεγμονή που παρατηρείται σε παθολογίες

όπως στο μεταβολικό σύνδρομο, στον διαβήτη, στη στεφανιαία νόσο και σε λοιμώξεις συμβάλλει στη μετατροπή της HDL-χοληστερόλης από αντιαθηρογόνο σε προαθηρογόνο μόριο.

Συνοψίζοντας, η διαμάχη του αθηροσκληρωτικού ρόλου της HDL-χοληστερόλης που πυροδοτείται από αντικρουόμενα κλινικά δεδομένα θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η ακριβής λειτουργία της HDL-χοληστερόλης και επομένως ο ρόλος της στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών παθολογιών δεν εξαρτάται τόσο από τη ποσότητα όσο από τη σύνθεση λιπιδίων και πρωτεϊνών της, με το μικρό πυκνό κλάσμα να έχει υψηλότερη αντιαρτηριοσκληρωτική δραστικότητα.

Φαίνεται, επομένως πιθανό ότι η έννοια της δυσλειτουργικής HDL-χοληστερόλης θα οδηγήσει σε αναλύσεις μεγαλύτερης ευαισθησίας και εξειδικευμένες και θα διαμορφώσει τις μελλοντικές θεραπείες που δε θα βασίζονται μόνο σε ποσοτικές αλλά πολύ περισσότερο σε ποιοτικές τροποποιήσεις για να αλλάξει ή ρυθμιστεί η λειτουργία της HDL-χοληστερόλης.

Μετάφραση -Επιμέλεια :Καψούδας Δημήτριος -Καρδιολόγος