

Τα οφέλη από την υψηλή χοληστερόλη

UFFE RAVNSKOV

The Weston A. Price Foundation for wise traditions

Ελεύθερη απόδοση στα Ελληνικά: ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ
Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α', ΚΑΑ-ΝΝΘΑ

Τα άτομα με υψηλή χοληστερόλη ζουν περισσότερο. Αυτή η άποψη φαίνεται ίσως απίστευτη και απαιτεί ενδελεχή έρευνα στη βιβλιογραφία για να απαληθαι κανείς από τις καθιερωμένες προκαταλήψεις σχετικά με αυτό το θέμα. Ωστόσο, το γεγονός ότι τα άτομα με υψηλή χοληστερόλη ζουν περισσότερο, αναδύεται από τη διεθνή βιβλιογραφία. Ας πάρουμε για παράδειγμα τη μελέτη του Harlan Krumholz (Yale University) στα 1994, η οποία αναφέρει ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με χαμηλή στάθμη χοληστερόλης πεθαίνουν με διπλάσιο ρυθμό από καρδιακές προσβολές σε σύγκριση με συνομήλικούς τους με υψηλή στάθμη χοληστερόλης στο αίμα¹.

Οι υποστηρικτές της εκστρατείας κατά της χοληστερόλης αγνοούν επίμονα αυτήν τη μελέτη ή τη θεωρούν σαν σπάνια εξαίρεση, που προέκυψε τυχαία μεταξύ του ωκεανού των μελετών που αποδεικνύουν το αντίθετο.

Αλλά δεν πρόκειται για εξαίρεση. Υπάρχουν πλέον πολλή ευρήματα που αντιτίθενται στην υπόθεση των λιπιδίων. Συγκεκριμένα, οι περισσότερες μελέτες σε ηλικιωμένους δείχνουν ότι η υψηλή χοληστερόλη δεν είναι παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Αυτό εξάγεται από έρευνα σε βάσεις Medline σχετική με μελέτες που θέτουν σαν στόχο την απάντηση στο παραπάνω ερώτημα². Έντεκα μελέτες σε ηλικιωμένους είχαν αυτό το συμπέρασμα και πέντε περαιτέρω μελέτες βρήκαν ότι η υψηλή χοληστερόλη δεν αποτελεί παράγοντα ικανό να συνεισφέρει στην πρόγνωση θανάτου από οποιοδήποτε αίτιο.

Σκεφτείτε τώρα ότι περισσότερες από το 90% όλων των καρδιαγγειακών νόσων εμφανίζονται σε άτομα μεγαλύτερα από 60 ετών και ότι σχεδόν όλες οι μελέτες βρήκαν ότι η υψηλή χοληστερό-

λη δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τις γυναίκες². Αυτό σημαίνει ότι η υψηλή χοληστερόλη αποτελεί παράγοντα κινδύνου μόνο για το 5% όσων πεθαίνουν από καρδιακή προσβολή.

Επιπλέον φαίνεται ότι υπάρχουν πλεονεκτήματα για τα άτομα με υψηλή χοληστερόλη. Έξι από τις σχετικές μελέτες βρήκαν ότι η ολική θνησιμότητα σχετίζεται αντιστρόφως με την ολική, με την LDL-χοληστερόλη ή και με τις δύο. Αυτό σημαίνει ότι είναι μάλλον προτιμότερο να έχει κανείς υψηλή παρά χαμηλή στάθμη χοληστερόλης.



Η υψηλή χοληστερόλη προστατεύει έναντι των λοιμώξεων

Πολλές μελέτες κατέληξαν ότι η χαμηλή τιμή χοληστερόλης είναι από ορισμένες απόψεις δυσμενέστερη για την υγεία από την υψηλή. Για παράδειγμα, σε 19 μεγάλες μελέτες, σε περισσότερες από 68.000 περιπτώσεις θανάτων που ανέλυσε ο καθηγητής D.R. Jacobs στο Τμήμα Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου της Minnesota, η χαμηλή τιμή χοληστερόλης ήταν προγνωστικός δείκτης αυξημένου κινδύνου θανάτου από γαστρεντερολογικές ή αναπνευστικές παθήσεις³.

Οι περισσότερες από τις παραπάνω παθήσεις είναι λοιμώδους αιτιολογίας. Συνεπώς, μια λογική ερώτηση θα ήταν εάν είναι η λοίμωξη που μειώνει τη χοληστερόλη ή εάν η χαμηλή χοληστερόλη προδιαθέτει στις λοιμώξεις. Για να απαντήσουν στο δίλημμα αυτό, οι καθηγητές Jacobs και Iribarren παρακολούθησαν περισσότερους από 100.000 υγιείς εθελοντές στην περιοχή του San Francisco επί 15 χρόνια. Στο τέλος της μελέτης, τα άτομα που είχαν χαμηλή στάθμη χοληστερόλης κατά την έναρξη της μελέτης ανέφεραν περισσότερες νοσηλείες λόγω λοιμώξεων^{4,5}. Αυτό το εύρημα δεν εξηγείται ασφαλώς με την παραδοχή ότι οι λοιμώξεις συντέλεσαν στη μείωση της χοληστερόλης. Φαίνεται μάλλον πιθανότερο ότι η χαμηλή χοληστερόλη με κάποιο τρόπο κατέστησε τα άτομα περισσότερο ευαίσθητα στις λοιμώξεις ή ότι η υψηλή χοληστερόλη προστάτευσε από τις λοιμώξεις. Υπάρχει πληθώρα στοιχείων που συνηγορούν υπέρ της παραπάνω ερμηνείας.

Χαμηλή χοληστερόλη και HIV/AIDS

Οι νέοι, ανύπαντροι άντρες, με ιστορικό αφροδίσιου νοσήματος ή ηπατοπάθειας, διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο να μολυνθούν με τον ιό HIV σε σύγκριση με τους υπόλοιπους. Οι ερευνητές στη Minnesota, υπό την καθοδήγηση του Ami Claxton, παρακολούθησαν τέτοια άτομα επί 7-8 χρόνια. Απέκλεισαν όσους έγιναν οροθετικοί κατά τα πρώτα 4 χρόνια και κατέληξαν με μια ομάδα 2.446 ανδρών. Στο τέλος της μελέτης, 140 από αυτά τα άτομα ελέγχθηκαν οροθετικά για τον HIV. Όσοι είχαν χαμηλή χοληστερόλη κατά την έναρξη της μελέτης είχαν επίσης διπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν οροθετικότητα για τον HIV σε σύγκριση με όσους είχαν υψηλή χοληστερόλη⁶.

⇒ Παρόμοια αποτελέσματα ήρθαν από τη μελέτη MRFIT, η οποία περιέλαβε περισσότερα από 300.000 άτομα νεαρής και μέσης ηλικίας. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι 16 χρόνια μετά την πρώτη ανάλυση της χοληστερόλης, ο αριθμός των ατόμων των οποίων η χοληστερόλη ήταν μικρότερη από 160 και οι οποίοι πέθαναν από AIDS ήταν τετραπλάσιος σε σύγκριση με τον αριθμό των ατόμων που πέθαναν από AIDS και που είχαν τιμή χοληστερόλης μεγαλύτερη από 240⁷.

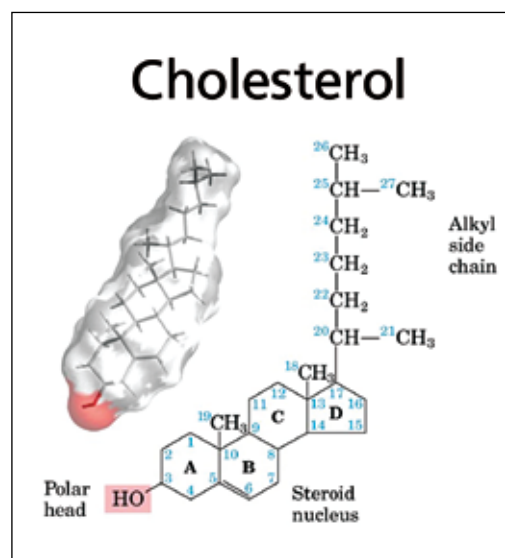
Χοληστερόλη και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιοπάθεια μπορεί να εξασθενήσει τον καρδιακό μυ. Μια αδύναμη καρδιά συνεπάγεται ότι λιγότερο αίμα και συνεπώς λιγότερο οξυγόνο φθάνει μέχρι τις περιφερικές αρτηρίες. Για να αντιρροπήσει τη μειωμένη δύναμη ο καρδιακός ρυθμός αυξάνεται, όμως στη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια αυτό είναι αδύνατο. Οι ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν δύσπνοια λόγω μειωμένης οξυγόνωσης των ιστών. Η πίεση στις φλέβες αυξάνεται επειδή η καρδιά δεν επαρκεί ώστε να ωθήσει το αίμα προς τις περιφερικές αρτηρίες και έτσι τα κάτω άκρα καθίστανται οιδηματώδη, σημείο που υποδηλώνει ότι υγρό συσσωρεύεται στα πόδια και σε σοβαρότερες περιπτώσεις και στους πνεύμονες και σε άλλα όργανα του σώματος. Η παραπάνω κατάσταση περιγράφεται σαν χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις που συνηγορούν υπέρ του ότι τα βακτηρίδια ή άλλοι μικροοργανισμοί παίζουν σημαντικό ρόλο στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν υψηλές στάθμες ενδοτοξινών και κυτταροκινών. Οι ενδοτοξίνες είναι τοξικές ουσίες που παράγονται από Gram-αρνητικά βακτηρίδια, όπως η *Escherichia coli*, η *Klebsiella*, η *Salmonella*, η *Serratia* και η ψευδομονάδα. Οι κυτταροκίνες είναι ορμόνες που εκκρίνονται από τα λευκοκύτταρα του αίματος και αναλαμβάνουν την ανοσολογική μας άμυνα έναντι των μικροβίων. Οι υψηλές στάθμες των κυτταροκινών στο αίμα υποδηλώνουν ότι μια φλεγμονώδης διαδικασία βρίσκεται σε εξέλιξη στον οργανισμό.

Ο ρόλος των λοιμώξεων στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια μελετήθηκε μεταξύ των άλλων και από τον Dr. Mathias

Rauchhaus και τους συνεργάτες του στο Halle της Γερμανίας. Ανακοίνωσαν ότι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ήταν η συγκέντρωση των κυτταροκινών στο αίμα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε έδαφος στεφανιαίας νόσου⁸. Για να ερμηνευθεί το εύρημα, πρότειναν ότι τα βακτηρίδια του εντέρου μπορούν ευκολότερα να διεισδύουν στους ιστούς όταν η πίεση στις κοιλιακές φλέβες αυξάνεται λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε συμφωνία με τη θεωρία τους, οι παραπάνω ερευνητές βρήκαν περισσότερες ενδοτοξίνες στο αίμα ασθενών με συμ-



φορητική καρδιακή ανεπάρκεια και οιδήματα σε σύγκριση με ασθενείς με μη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και χωρίς οιδήματα. Οι στάθμες των ενδοτοξινών μειώθηκαν σημαντικά όταν η καρδιακή λειτουργία βελτιώθηκε χάρη σε κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή⁹.

Ένας απλός τρόπος για να ελέγξει κανείς τη λειτουργικότητα του ανοσολογικού συστήματος είναι να χορηγήσει υποδορίως αντιγόνα από μικροοργανισμούς στους οποίους είναι εκτεθειμένοι οι περισσότεροι άνθρωποι. Εάν το ανοσολογικό σύστημα λειτουργεί φυσιολογικά, εμφανίζεται τοπική δερματική σκληρία στο σημείο της ένεσης μετά από 48 περίπου ώρες. Εάν η σκληρία είναι πολύ μικρή, με διάμετρο μικρότερη από μερικά χιλιοστά, συμπεραίνουμε ότι υπάρχει «ανεργία», δηλαδή εξασθένιση της ανοσολογικής απάντησης σε γνωστά αντιγόνα. Η ανεργία έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και θνητότητας σε ηλικιωμένα, υγιή άτομα, σε χειρουργικούς ασθενείς και σε άτομα μετά

από μεταμόσχευση καρδιάς¹⁰.

Η Dr Donna Vredevoe και οι συνεργάτες της, στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια, μελέτησαν περισσότερους από 200 ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με τη βοήθεια πέντε αντιγόνων και τους παρακολούθησαν επί 12 μήνες. Η αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν η ισχαιμία του μυοκαρδίου στους μισούς από αυτούς και άλλες καρδιακές νόσοι στους υπολοίπους (συγγενείς καρδιοπάθειες, λοιμώδεις ενδοκαρδίτιδες, καρδιομυοπάθειες και ενδοκαρδίτιδες). Περίπου οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς εμφάνιζαν ανεργία και όσοι έπασχαν ταυτόχρονα από ανεργία και ισχαιμία μυοκαρδίου εμφάνιζαν υψηλότερη θνητότητα¹⁰.

Προς μεγάλη τους έκπληξη, οι ερευνητές βρήκαν ότι η θνητότητα ήταν υψηλότερη, όχι μόνο στους ασθενείς με ανεργία, αλλά επίσης στους ασθενείς με τη χαμηλότερη στάθμη λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης καθώς και των τριγλυκεριδίων.

Το τελευταίο εύρημα επιβεβαιώθηκε αργότερα από μελέτη που έλαβε χώρα σε βρετανικά και γερμανικά νοσοκομεία. Η μελέτη αυτή βρήκε ότι ο κίνδυνος θανάτου σε ασθενείς με χρόνια συμφορητική καρδιοπάθεια σχετίζεται σημαντικά και αντίστροφα με τη στάθμη της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων^{11,12}. Οι ασθενείς με υψηλές στάθμες λιπιδίων στο αίμα τους ζούσαν περισσότερο συγκριτικά με αυτούς που εμφάνιζαν χαμηλές στάθμες.

Άλλοι ερευνητές έκαναν παρόμοιες παρατηρήσεις. Η μεγαλύτερη σχετική μελέτη έγινε από τον καθηγητή Gregg C. Fonarow, στο Los Angeles¹³. Η μελέτη περιέλαβε περισσότερους από 1.000 ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Μετά από 5 χρόνια, το 62% των ασθενών με χοληστερόλη μικρότερη από 129mg/l απεβίωσε, ενώ μόνο το 50% των ασθενών με χοληστερόλη υψηλότερη από 223mg/l είχε την ίδια τύχη.

Υπάρχει το επιχείρημα ότι συνήθως οι σοβαρά ασθενείς με τελικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίζουν απίσχναση και υποθρεψία, γεγονός που μειώνει τη χοληστερόλη στο αίμα τους. Ωστόσο, η θνητότητα των ασθενών αυτής της μελέτης ήταν ανεξάρτητη του βαθμού της κατάστασης θρέψης τους. Η ⇒

⇒ χαμηλή χοληστερόλη ήταν προγνωστικός δείκτης θνητότητας, είτε ο ασθενής εμφάνιζε απίσχνανση είτε όχι.

Το σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz

Πολλά στοιχεία υποστηρίζουν την άποψη ότι τα άτομα που γεννιούνται με πολύ υψηλή χοληστερόλη, την επονομαζόμενη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, προστατεύονται έναντι των λοιμώξεων. Αν η οικογενής υπερχοληστερολαιμία προστατεύει έναντι των λοιμώξεων, τότε αναμένεται η οικογενής υποχοληστερολαιμία να έχει το αντίθετο αποτέλεσμα. Πράγματι, αυτό συμβαίνει.

Τα παιδιά με σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz έχουν πολύ χαμηλή χοληστερόλη επειδή πάσχουν από δυσλειτουργία του τελευταίου ενζύμου που απαιτείται για την ενδογενή σύνθεση της χοληστερόλης. Τα περισσότερα παιδιά με αυτό το σύνδρομο είναι είτε θνησιγενή είτε αποθνήσκουν νωρίς μετά τη γέννησή τους λόγω σοβαρών ανωμαλιών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Όσα επιβιώνουν εμφανίζουν νοτική υστέρηση και χαμηλή χοληστερόλη, υποφέρουν δε από συχνές και σοβαρές λοιμώξεις. Ωστόσο, εάν στη δίαιτά τους προστεθεί καθαρή χοληστερόλη ή αυγά, η χοληστερόλη τους αυξάνεται και οι λοιμώξεις καθίστανται αραιότερες και λιγότερο σοβαρές¹⁴.

Εργαστηριακά στοιχεία

Οι εργαστηριακές μελέτες είναι πολύ σημαντικές για την κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων τα λιπίδια εξασκούν τις προστατευτικές τους δράσεις. Μια από τις πρώτες τέτοιες μελέτες πραγματοποιήθηκε από την Dr Sucharit Bhakdi, στο Giessen της Γερμανίας¹⁵.

Η τοξίνη-α του *Staphylococcus aureus* είναι η τοξικότερη ουσία που παράγουν τα στελέχη του μικροοργανισμού. Είναι φονική για πολλά ανθρώπινα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ερυθροκυττάρων. Η Dr Bhakdi ανέμιξε κεκαθαρμένη τοξίνη-α με ανθρώπειο ορό και είδαν ότι το 90% της αιμολυτικής της δράσης εξαφανίζεται. Με σύνθετες μεθόδους βρήκαν ότι η προστατευτική ουσία είναι η LDL, ο φορέας της επονομαζόμενης κακής χοληστερόλης. Δεν παρατηρήθηκε αιμόλυση όταν ανέμιξαν τοξίνη-α με ανθρώπειο LDL, ενώ η HDL ή άλλα συστατικά του πλάσματος αποδείχθηκαν αναποτελεσματικά ως προς αυτό.

Μια άλλη γερμανική ερευνητική ομάδα ερεύνησε την ενδοτοξίνη με άλλο

τρόπο¹⁶. Όπως προαναφέρθηκε, μια από τις δράσεις της ενδοτοξίνης είναι ότι διεγείρει τα λευκοκύτταρα ώστε να παράγουν κυτταροκίνες. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διεγερτική αυτή δράση της ενδοτοξίνης στα λευκοκύτταρα εξαφανίζεται εάν η ενδοτοξίνη αναμιχθεί με ανθρώπειο ορό επί 24 ώρες πριν την τοποθέτηση των λευκοκυττάρων στους δοκιμαστικούς σωλήνες. Σε μια παράλληλη μελέτη¹⁷ σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχει όμοιο ανασταλτικό αποτέλεσμα.

Η LDL ενδέχεται να μην συνδέεται απλώς και να απενεργοποιεί τις επικίνδυνες βακτηριδιακές τοξίνες, αλλά να έχει επίσης μια άμεση θετική δράση στο ανοσολογικό σύστημα. Στη μελέτη των Muldoon και συν. βρέθηκε ότι ο αριθμός



των λευκοκυττάρων και των υποπληθυσμών τους σε υγιείς νέους και μεσήλικες ήταν σημαντικά μικρότερος σε άνδρες με LDL-χοληστερόλη μικρότερη από 160mg/dl (μέση τιμή 88.3mg/l) σε σύγκριση με άνδρες με LDL-χοληστερόλη μεγαλύτερη από 160mg/l (μέση τιμή 185.5mg/l)¹⁸. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπήρχαν ανοσολογικές διαφορές μεταξύ των ανδρών με υψηλή ή χαμηλή, αλλά δε θα μπορούσαν να εικάσουν σχετικά με τις επιπτώσεις τους στην υγεία των μελετηθέντων ατόμων. Σήμερα, μετά από τη συσσώρευση τόσων εργαστηριακών στοιχείων μπορούμε να συμπεράνουμε ότι οι ανοσολογικές ιδιότητες της LDL-χοληστερόλης παίζουν σημαντικό ρόλο για την υγεία.

Μελέτες σε πειραματόζωα

Το ανοσοποιητικό σύστημα πολλών θηλαστικών εμφανίζει ομοιότητες. Συνε-

πώς, είναι ενδιαφέρον να δει κανείς τί μας λένε τα πειράματα σε ποντικούς και αρουραίους. Ο καθηγητής Παθολογίας Kenneth Feingold, στο Πανεπιστήμιο του San Francisco, και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν πολλά ενδιαφέροντα στοιχεία από μια παρόμοια έρευνα. Σε μια από αυτές τις μελέτες, μείωσαν την LDL-χοληστερόλη σε ποντίκια χορηγώντας τους ένα φάρμακο που εμποδίζει το ήπαρ να εκκρίνει λιποπρωτεΐνες, ή ένα φάρμακο που επιταχύνει τον καταβολισμό της. Και στα δύο μοντέλα, η ένεση ενδοτοξίνης προκάλεσε πολύ υψηλότερη θνητότητα στα ποντίκια με χαμηλή χοληστερόλη σε σύγκριση με όσα είχαν φυσιολογική χοληστερόλη. Η υψηλή θνητότητα δεν οφειλόταν στα φάρμακα επειδή, εάν τα πειραματόζωα που είχαν λάβει ένα από τα δύο αυτά φάρμακα λάμβαναν επιπλέον λιποπρωτεΐνες αμέσως πριν από τη χορήγηση της ενδοτοξίνης, εμφάνιζαν θνητότητα που ομοιάζε με αυτή των φυσιολογικών πειραματόζωων¹⁹.

Ο Dr. Mihai Netea και οι συνεργάτες του στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Nijmegen, στην Ολλανδία, χορήγησαν κεκαθαρμένη ενδοτοξίνη σε φυσιολογικά ποντίκια και σε ποντίκια με οικογενή υπερχοληστερολαιμία που είχαν τέσσερις φορές υψηλότερη στάθμη LDL-χοληστερόλης σε σύγκριση με τη φυσιολογική. Ενώ όλα τα φυσιολογικά ποντίκια πέθαναν, έπρεπε να χορηγήσουν οκταπλάσια ποσότητα ενδοτοξίνης για να φονεύσουν τα ποντίκια με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Σε άλλο πείραμα, χορήγησαν ζωντανά βακτήρια και βρήκαν ότι διπλάσια ποντίκια με οικογενή υπερχοληστερολαιμία επιβίωσαν σε σύγκριση με τα φυσιολογικά²⁰.

Άλλα προστατευτικά λιπίδια

Όπως φάνηκε και παραπάνω, πολλές από τις δράσεις της LDL-χοληστερόλης αφορούν και την HDL. Αυτό δεν θα έπρεπε να εκπλήσσει αν σκεφθεί κανείς ότι η υψηλή HDL-χοληστερόλη συσχετίζεται με την καρδιαγγειακή υγεία και τη μακροζωία. Αλλά δεν είναι μόνο αυτό.

Τα τριγλυκερίδια, μόρια που αποτελούνται από τρία λιπαρά οξέα ενωμένα με γλυκερόλη, είναι αδιάλυτα στο νερό και συνεπώς μεταφέρονται στο αίμα μέσα σε λιποπρωτεΐνες, ακριβώς όπως η χοληστερόλη. Όλες οι λιποπρωτεΐνες μεταφέρουν τριγλυκερίδια, αλλά τα περισσότερα μεταφέρονται από μια λιποπρωτεΐνη που ονομάζεται VLDL ⇒

⇨ (very low-density lipoprotein) και από τα χυλομικρά, ένα μίγμα τριγλυκεριδίων που εμφανίζεται μετά από γεύματα πλούσια σε λίπος, ιδιαίτερα στο αίμα που ρέει από το έντερο στο ήπαρ.

Για πολλά χρόνια ήταν γνωστό ότι η σήψη συσχετίζεται με υψηλές στάθμες τριγλυκεριδίων. Τα σοβαρά συμπτώματα της σήψης οφείλονται στην ενδοτοξίνη, η οποία παράγεται κυρίως από τα βακτηρίδια του εντέρου. Σε ορισμένες μελέτες, αναφέρθηκε ότι διαλύματα πλούσια σε τριγλυκερίδια αλληλά χωρίς χοληστερόλη αποδείχθηκαν ικανά να προστατεύσουν πειραματόζωα από τις τοξικές δράσεις της ενδοτοξίνης. Το συμπέρασμα ήταν ότι οι υψηλές στάθμες τριγλυκεριδίων που εμφανίζονται στη σήψη αποτελούν μια φυσιολογική ανοσολογική απάντηση στη λοίμωξη²¹. Συνήθως τα βακτηρίδια που ευθύνονται για τη σήψη προέρχονται από το έντερο. Συνεπώς, αποτελεί προστατευτικό μέτρο του οργανισμού το ότι το αίμα που αρδεύει το έντερο είναι πλούσιο σε τριγλυκερίδια.

Εξαιρέσεις

Μέχρι τώρα, οι μελέτες σε πειραματόζωα επιβεβαίωσαν την υπόθεση ότι η υψηλή χοληστερόλη προστατεύει έναντι των λοιμώξεων, τουλάχιστον των βακτηριδιακών. Σε παρόμοιο πείραμα, με τη χρήση της *Candida albicans*, ενός κοινού μύκητα, τα ποντίκια με οικογενή υπερχοληστερολαιμία πέθαναν ταχύτερα από τα φυσιολογικά²². Οι σοβαρές λοιμώξεις από *Candida albicans* είναι σπάνιες στους ανθρώπους. Ωστόσο, εμφανίζονται κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Η χοληστερόλη σαν παράγοντας κινδύνου

Οι περισσότερες μελέτες σε νέους και μεσήλικες άνδρες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υψηλή χοληστερόλη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, γεγονός που φαίνεται να αντιφάσκει το εύρημα ότι η υψηλή χοληστερόλη αποτελεί προστατευτικό παράγοντα. Γιατί η υψηλή χοληστερόλη είναι παράγοντας κινδύνου σε νέους και μεσήλικες άνδρες; Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι άνδρες αυτής της ηλικίας βρίσκονται συνήθως στο μέσο της επαγγελματικής τους σταδιοδρομίας. Η υψηλή χοληστερόλη μπορεί συνεπώς να αντανakλά το πνευματικό στρες, μια γνωστή αιτία υψηλής χοληστερόλης και

επίσης παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακό νόσημα. Ασφαλώς, η υψηλή χοληστερόλη μπορεί να μην αποτελεί την άμεση αιτία αλληλά μόνο έναν έμμεσο δείκτη. Η υψηλή χοληστερόλη στους νέους και μεσήλικες άνδρες θα μπορούσε, για παράδειγμα, να αντανakλά τη σωματική ανάγκη για περισσότερη χοληστερόλη, επειδή η χοληστερόλη είναι η δομική ύλη για πολλές ορμόνες του στρες. Κάθε πιθανή προστατευτική δράση της υψηλής χοληστερόλης θα μπορούσε συνεπώς να ακυρώνεται από

Οι υπέρμαχοι της εκστρατείας εναντίον της υψηλής χοληστερόλης συχνά ισχυρίζονται ότι οι μελέτες έχουν πράγματι ανακαλύψει σχέση δόσης-απόκρισης, αλληλά αναφέρονται σε υπολογισμούς μεταξύ των μέσων μεταβολών των διαφόρων μελετών και της έκβασης όλου του υπό αγωγή πληθυσμού της μελέτης. Ωστόσο, η αληθινή σχέση δόσης-απόκρισης απαιτεί οι ατομικές μεταβολές στο δυναμικό αιτιοπαθογενετικό παράγοντα να ακολουθούνται από παράλληλες, ατομικές μεταβολές της έκβασης μιας νόσου. Παρόμοια απόδειξη δεν προέκυψε από τις μελέτες όπου οι ερευνητές αναζήτησαν την αληθινή σχέση δόσης-απόκρισης.

την αρνητική επίδραση μιας ανήσυχης ζωής στα αγγεία.

Η απάντηση στη βλάβη

Στα 1976, μια από τις πλέον υποσχόμενες θεωρίες σχετικά με την αιτία της αθηροσκληρώσεως ήταν η υπόθεση περί «απάντησης στη βλάβη»^{23,24}. Η υπόθεση αυτή υποστήριζε ότι η αθηροσκληρώση είναι το αποτέλεσμα μιας φλεγμονώδους διαδικασίας, όπου το πρώτο βήμα είναι μια τοπική βλάβη στο λεπτό ενδοκυτταρικό στρώμα, το intima. Η βλάβη προκαλεί φλεγμονή και οι σχηματιζόμενες πλάκες αποτελούν μια επουλωτική απάντηση.

Η ιδέα δεν ήταν νέα. Στα 1911,

δύο Αμερικανοί παθολογοανατόμοι, οι Oskar Klotz και M.F. Manning, δημοσίευσαν μια περίληψη των μελετών τους σε ανθρώπινες αρτηρίες που κατέληγε με τη φράση «υπάρχουν ενδείξεις ότι η παραγωγή ιστού στον intima είναι το αποτέλεσμα ενός άμεσου ερεθισμού αυτού του ιστού από την παρουσία φλεγμονής ή τοξινών ή τη διέγερση από τα παράγωγα μιας πρωτογενούς αποδόμησης αυτής της στιβάδας»²⁵. Και άλλοι ερευνητές παρουσίασαν έκτοτε παρόμοιες θεωρίες²⁶.

Οι ερευνητές πρότειναν πολλές πιθανές αιτίες της αγγειακής βλάβης, συμπεριλαμβανομένου του μηχανικού στρες, της έκθεσης στον καπνό, της υψηλής LDL-χοληστερόλης, της οξειδωμένης χοληστερόλης, της ομοκυστεΐνης, των μεταβολικών συνεπειών του διαβήτη, της υπερφόρτωσης σε σίδηρο, της έλλειψης χαλκού, της έλλειψης βιταμινών A και D, της κατανάλωσης trans λιπαρών οξέων, μικροοργανισμών και πολλή ακόμη. Με μία εξαίρεση, υπάρχουν στοιχεία για να υποστηριχθούν όλα τα παραπάνω πιθανά αίτια, ωστόσο ο βαθμός της σχετικής ευθύνης τους παραμένει άγνωστος. Η εξαίρεση είναι ασφαλώς η LDL-χοληστερόλη. Πολλά δημοσιευμένα δεδομένα μας επιτρέπουν να αποκλείσουμε την υψηλή LDL-χοληστερόλη από τον κατάλογο. Είτε παρατηρούμε απευθείας με γυμνό μάτι το εσωτερικό των αρτηριών σε νεκροτομικό υλικό είτε το κάνουμε έμμεσα σε ζωντανά άτομα με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων χάρη στις ακτίνες X ή στους υπερήχους, δε βρήκαμε ακόμη συσχέτιση μεταξύ της στάθμης των λιπιδίων στο αίμα και του βαθμού αρτηριοσκληρώσεως στις αρτηρίες. Επίσης, είτε η χοληστερόλη αυξάνεται είτε μειώνεται μετά από ιατρική παρέμβαση, οι μεταβολές αυτές ποτέ δεν αποδείχθηκε ότι ακολουθούνται από παράλληλες μεταβολές στις αθηρωματώδεις πλάκες. Δεν υπάρχει σχέση δόσης-απόκρισης. Οι υπέρμαχοι της εκστρατείας εναντίον της υψηλής χοληστερόλης συχνά ισχυρίζονται ότι οι μελέτες έχουν πράγματι ανακαλύψει σχέση δόσης-απόκρισης, αλληλά αναφέρονται σε υπολογισμούς μεταξύ των μέσων μεταβολών των διαφόρων μελετών και της έκβασης όλου του υπό αγωγή πληθυσμού της μελέτης. Ωστόσο, η αληθινή σχέση δόσης-απόκρισης απαιτεί οι ατομικές μεταβολές στο δυναμικό αιτιοπαθογενετικό παράγοντα να ακολουθούνται από

παράλληλες, ατομικές μεταβολές της έκβασης μιας νόσου. Παρόμοια απόδειξη δεν προέκυψε από τις μελέτες όπου οι ερευνητές αναζήτησαν την αληθινή σχέση δόσης-απόκρισης.

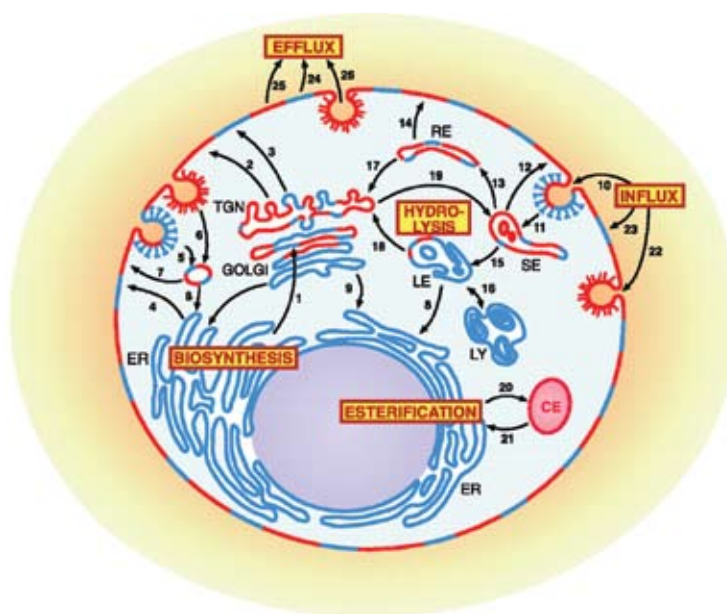
Είναι νόσος η αθηροσκλήρυνση;

Για πολλά χρόνια, οι επιστήμονες υποπεύονταν ότι οι ιοί και τα βακτηρίδια, ιδιαίτερα ο κυτταρομεγαλοϊός και τα χλαμύδια, συμμετέχουν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης. Το ερευνητικό αυτό πεδίο βρίσκεται σε πλήρη ακμή κατά την τελευταία δεκαετία, καθώς μέχρι τον Ιανουάριο του 2004 τουλάχιστον 200 ανασκοπήσεις του θέματος δημοσιεύθηκαν στα ιατρικά περιοδικά. Λόγω της ευρύτητας ενασχόλησης με τη χοληστερόλη και τα άλλα λιπίδια, δε δόθηκε ιδιαίτερη σημασία στο θέμα, ωστόσο ορισμένοι ερευνητές γνωρίζουν πολλά. Ιδού μερικά από τα ενδιαφέροντα ευρήματα²⁶.

Η ηλεκτρονική και η ανοσοφθορίζουσα μικροσκόπηση καθώς και άλλες νεότερες τεχνικές μας επέτρεψαν να ανιχνεύσουμε μικροοργανισμούς και το DNA τους στις αθηρωματικές βλάβες μεγάλου αριθμού ασθενών. Οι βακτηριακές τοξίνες και οι κυτταροκίνες, οι ορμόνες που εκκρίνονται από τα λευκά αιμοσφαίρια κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων, εμφανίζονται συχνότερα στο αίμα των ασθενών με πρόσφατη καρδιοπάθεια ή έμφραγμα του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από ένα οξύ καρδιακό επεισόδιο και μερικές από αυτές αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς δείκτες καρδιαγγειακής νόσου. Το ίδιο ισχύει για τα αντισώματα ιών και βακτηριδίων και για μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται από το ήπαρ κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων, την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Οι παράγοντες αυτοί είναι πολύ ισχυρότεροι προγνωστικοί παράγοντες στεφανιαίας νόσου από τη χοληστερόλη.

Υπάρχουν κλινικά στοιχεία που υποστηρίζουν την παραπάνω θεωρία. Κατά τη διάρκεια των εβδομάδων που προηγούνται ενός εγκεφαλικού επεισοδίου, πολλοί ασθενείς πάσχουν από ίωση ή βακτηριακή λοίμωξη. Ο Dr. Armin J. Grau, από το Πανεπιστήμιο της Χαϊ-

δελβέργης, ρώτησε 166 ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο, 166 ασθενείς που νοσηλεύονταν για νευρολογικές παθήσεις και 166 υγιείς εθελοντές σχετικά με πρόσφατες λοιμώξεις. Λίγες εβδομάδες πριν από το επεισόδιο, 37



Ο ενδοκυττάριος κύκλος της χοληστερόλης.

από τους ασθενείς αλλά μόνο 14 από τους υγιείς μάρτυρες είχαν εμφανίσει κάποια λοίμωξη. Στους μισούς από τους ασθενείς, η λοίμωξη ήταν βακτηριακή, ενώ στους υπόλοιπους επρόκειτο για ίωση²⁷.

Παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν και από άλλους για ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Για παράδειγμα, αναφέρθηκε ότι 11 από τους 40 άνδρες ασθενείς με έμφραγμα πριν από την ηλικία των 50 ετών, είχαν εμφανίσει μια «γριπποειδή» λοίμωξη με πυρετό έως και 36 ώρες πριν από τη διακομιδή στο νοσοκομείο, ενώ μόνο 4 από τους 41 ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο (όπως η υποτροπιάζουσα στηθάγχη ή το ιστορικό παλαιότερου εμφράγματος) και 4 από τους 40 μάρτυρες χωρίς χρόνια νόσο ανέφεραν ένα παρόμοιο συμβάν²⁸.

Έχουν γίνει προσπάθειες πρόληψης καρδιαγγειακών νόσων με αντιβιοθεραπεία. Σε πέντε σχετικές μελέτες, η αγωγή στεφανιαίων ασθενών με αζιθρομυκίνη ή ροξιθρομυκίνη, αντιβιοτικών δραστικών έναντι των χλαμυδίων, έδωσε επιτυχή αποτελέσματα. Σημειώθηκαν συνολικά 104 καρδιακά συμβάντα μεταξύ των 412 χωρίς αγωγή ασθενών, ενώ μόνο 61 συμβάντα μεταξύ των 410

ασθενών που έλαβαν αγωγή (28a-e). Σε μια περαιτέρω μελέτη, μια σημαντική μειωμένη πρόοδος τη αθηροσκλήρυνσης των καρωτίδων παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε αντιβιοτικά (28f). Πάντως, σε 4 άλλες μελέτες (30a-d), η μία εκ των οποίων περιέλαβε περισσότερους από 7.000 ασθενείς (28d), η αντιβιοθεραπεία δεν είχε καμιά ιδιαίτερη δράση.

Η αιτία για τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα ίσως είναι το ότι η θεραπεία υπήρξε βραχεία (σε μια από τις μελέτες μόνο πέντε ημέρες). Επίσης, τα χλαμύδια μπορούν να αναπτυχθούν μόνο μέσα στα ανθρώπινα κύτταρα και όταν βρίσκονται στο εσωτερικό των λευκοκυττάρων ανθίστανται στα αντιβιοτικά³¹. Επίσης, η αντιβιοθεραπεία ίσως αποδείχθηκε αναποτελεσματική επειδή οι λοιμώξεις οφείλονταν σε ιούς. Σε αυτή τη συγκυρία, είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί μια μελέτη του Dr. Enrique Gurfinkel από το Buenos Aires της Αργεντινής³². Εμβολίασε τους μισούς από ένα σύνολο 301 ασθενών με στεφανιαία νόσο εναντίον της ινφλουέντσας. Μετά από 6 μήνες, το 8% από τους μάρτυρες ασθενείς είχαν αποβιώσει, ενώ μόνο το 2% από τους εμβολιασμένους είχε την ίδια τύχη. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτό το αποτέλεσμα είναι σαφώς ανώτερο από κάθε σχετική αναφερόμενη ως προστατευτική δράση των στατινών και σε πολύ συντομότερο χρονικό διάστημα.

Προστατεύει η υψηλή χοληστερόλη από τις παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος;

Προφανώς, οι μικροοργανισμοί παίζουν κάποιο ρόλο στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Ίσως είναι ένας από τους παράγοντες που πυροδοτούν τη διαδικασία της βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου. Ένας δευτερογενής ρόλος ίσως σχετίζεται με τη σύζευξη μεταξύ καρδιαγγειακής νόσου και λοίμωξης. Ο λοιμώδης παράγοντας ίσως να βρίσκεται στα τμήματα του αγγειακού δέντρου τα οποία έχουν προηγουμένως υποστεί βλάβες από άλλους παράγοντες, γεγονός που πυροδοτεί την τοπική αιμόσταση και τη δημιουργία θρόμβου και συνεπώς μερική απόφραξη του αυλού. ⇨

⇒ Εάν συμβαίνει αυτό, τότε η υψηλή χοληστερόλη μπορεί να προστατεύσει έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων και δεν πρέπει να θεωρείται η αιτία!

Σε κάθε περίπτωση, η συσχέτιση δίαιτας-καρδιάς και η δαιμονοποίηση της χοληστερόλης αντίκειται στην ιδέα ότι η χοληστερόλη προστατεύει από τις λοιμώξεις. Και οι δύο απόψεις δεν μπορεί να αληθεύουν.

Εάν η υψηλή χοληστερόλη ήταν η σημαντικότερη αιτία της αθηροσκλήρυνσης, τα άτομα με υψηλή χοληστερόλη θα έπρεπε να εμφανίζουν μεγαλύτερη αθηρωματική επιβάρυνση από τα άτομα με χαμηλή χοληστερόλη. Αυτό όμως απέχει από την αλήθεια. Εάν η υψηλή χοληστερόλη ήταν η σημαντικότερη αιτία της αθηροσκλήρυνσης, η μείωση της χοληστερόλης θα έπρεπε να επηρεάζει την αθηρωματική διαδικασία αναλογικά με το βαθμό της μείωσης. Εάν η υψηλή χοληστερόλη ήταν η σημαντικότερη αιτία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, θα έπρεπε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε όλους τους πληθυσμούς, και στα δύο φύλα, σε όλες τις κατηγορίες παθήσεων, τόσο όσον αφορά στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια όσο και τα εμφράγματα.

Διαθέτω μόνο δύο επιχειρήματα υπέρ της ιδέας ότι η υψηλή χοληστερόλη είναι καλή για τα αγγεία αλλιώς σε αντίθεση με τα επιχειρήματα που υποστηρίζουν το αντίθετο, είναι πολύ ισχυρά. Το πρώτο αναδύεται από τις μελέτες των στατινών. Εάν η υψηλή χοληστερόλη ήταν ο σημαντικότερος παράγοντας για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, η μεγαλύτερη δράση της θεραπείας με στατίνες θα ήταν εμφανής σε ασθενείς με πολύ υψηλή χοληστερόλη και σε ασθενείς με μέγιστη μεταβολή της στάθμης της χοληστερόλης τους. Η έλλειψη σχέσης δόσης-απόκρισης δεν μπορεί να αποδοθεί στη γνώση ότι οι στατίνες έχουν άλλες δράσεις για τη σταθεροποίηση της πλάκας, καθώς αυτές οι δράσεις δε θα κάλυπταν την κύρια δράση της μείωσης της χοληστερόλης ενώπιον μάλιστα μιας σημαντικής μείωσης της στάθμης της χοληστερόλης. Αντίθετα, εάν ένα φάρμακο που μειώνει δραστικά τη συγκέντρωση ενός μορίου που ενοχοποιείται για βλάβες στο καρδιαγγειακό σύστημα, έχει και άλλες ωφέλιμες δράσεις στο ίδιο σύστημα, τότε η σχέση δόσης-απόκρισης θα ήταν ακόμη εμφανέστερη.

Από την άλλη πλευρά, εάν η υψη-

λή χοληστερόλη έχει προστατευτικό ρόλο, όπως υποθέτω, η μείωσή της θα εξισορροπούσε τις ωφέλιμες των στατινών. Έτσι θα απομακρυνόμασταν από μια σχέση δόσης-αποτελέσματος, γεγονός που φαίνεται περισσότερο συμβατό με τα τρέχοντα δεδομένα από τις σχετικές μελέτες.

Έχω ήδη παρουσιάσει το δεύτερο επιχειρήμα μου: η υψηλή χοληστερόλη σχετίζεται με μακροζωία στους ηλικιωμένους. Είναι δύσκολο να εξηγήσει κανείς το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της περιόδου της ζωής μας όπου εμφανίζονται οι περισσότερες παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος, από τις οποίες αναμένεται να αποβιώσουν οι περισσότεροι από εμάς, η υψηλή χοληστερόλη μετράται συχνότερα στις ομάδες με τη μικρότερη θνητότητα. Πώς είναι δυνατόν η υψηλή χοληστερόλη να είναι επιβλαβής για το αγγειακό τοίχωμα και να προκαλεί απειλητική για τη ζωή στεφανιαία νόσο, εάν τα άτομα με την υψηλότερη χοληστερόλη ζουν περισσότερο από αυτά που εμφανίζουν τη χαμηλότερη χοληστερόλη;

Βιβλιογραφία

1. Krumholz HM and others. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *Journal of the American Medical Association* 272, 1335-1340, 1990.
2. Ravnkov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis. *Quarterly Journal of Medicine* 96, 927-934, 2003.
3. Jacobs D and others. Report of the conference on low blood cholesterol: Mortality associations. *Circulation* 86, 1046-1060, 1992.
4. Iribarren C and others. Serum total cholesterol and risk of hospitalization, and death from respiratory disease. *International Journal of Epidemiology* 26, 1191-1202, 1997.
5. Iribarren C and others. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. *Epidemiology and Infection* 121, 335-347, 1998.
6. Claxton AJ and others. Association between serum total cholesterol and HIV infection in a high-risk cohort of young men. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology* 17, 51-57, 1998.
7. Neaton JD, Wentworth DN. Low serum cholesterol and risk of death from AIDS. *AIDS* 11, 929-930, 1997.
8. Rauchhaus M and others. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 102, 3060-3067, 2000.
9. Niebauer J and others. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure. *Lancet* 353, 1838-1842, 1999.
10. Vredevoe DL and others. Skin test anergy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 82, 323-328, 1998.
11. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 356, 930-933, 2000.
12. Rauchhaus M and others. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 42, 1933-1940, 2003.
13. Horwich TB and others. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *Journal of Cardiac Failure* 8, 216-224, 2002.
14. Elias ER and others. Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *American Journal of Medical Genetics* 68, 305-310, 1997.

15. Bhakdi S and others. Binding and partial inactivation of *Staphylococcus aureus* α -toxin by human plasma low density lipoprotein. *Journal of Biological Chemistry* 258, 5899-5904, 1983.
16. Flegel WA and others. Inhibition of endotoxin-induced activation of human monocytes by human lipoproteins. *Infection and Immunity* 57, 2237-2245, 1989.
17. Weinstock CW and others. Low density lipoproteins inhibit endotoxin activation of monocytes. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 12, 341-347, 1992.
18. Muldoon MF and others. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. *Clinical Immunology and Immunopathology* 84, 145-149, 1997.
19. Feingold KR and others. Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity. *Infection and Immunity* 63, 2041-2046, 1995.
20. Netea MG and others. Low-density lipoprotein receptor-deficient mice are protected against lethal endotoxemia and severe gram-negative infections. *Journal of Clinical Investigation* 97, 1366-1372, 1996.
21. Harris HW, Gosnell JE, Kumwenda ZL. The lipemia of sepsis: triglyceride-rich lipoproteins as agents of innate immunity. *Journal of Endotoxin Research* 6, 421-430, 2001.
22. Netea MG and others. Hyperlipoproteinemia enhances susceptibility to acute disseminated *Candida albicans* infection in low-density-lipoprotein-receptor-deficient mice. *Infection and Immunity* 65, 2663-2667, 1997.
23. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *New England Journal of Medicine* 295, 369-377, 1976.
24. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis and update. *New England Journal of Medicine* 314, 488-500, 1986.
25. Klotz O, Manning MF. Fatty streaks in the intima of arteries. *Journal of Pathology and Bacteriology*. 16, 211-220, 1911.
26. Τουλάχιστον 200 ανασκοπήσεις έχουν δημοσιευθεί σχετικά με το ρόλο των λιπιδίων στην αθηροσκλήρυνση και στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Ιδού μια μικρή σταχυολόγηση : a) Grayston JT, Kuo CC, Campbell LA, Benditt EP. *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR and atherosclerosis. *European Heart Journal Suppl* K, 66-71, 1993. b) Melnick JL, Adam E, Debakey ME. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *European Heart Journal Suppl* K, 30-38, 1993. c) Nicholson AC, Hajjar DP. Herpesviruses in atherosclerosis and thrombosis. Etiologic agents or ubiquitous bystanders? *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 18, 339-348, 1998. d) Ismail A, Khosravi H, Olson H. The role of infection in atherosclerosis and coronary artery disease. A new therapeutic target. *Heart Disease* 1, 233-240, 1999. e) Kuvin JT, Kimmelstiel MD. Infectious causes of atherosclerosis. f.) Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. *Chlamydia pneumoniae* as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *Journal of the American Medical Association* 288, 2724-2731, 2002.
27. Grau AJ and others. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Neurology* 50, 196-203, 1998.
28. Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Internal Medicine* 225, 293-296, 1989.
29. Οι επιτυχείς μελέτες: a) Gurfinkel E. *Lancet* 350, 404-407, 1997. b) Gupta S and others. *Circulation* 96, 404-407, 1997. c) Muhlestein JB and others. *Circulation* 102, 1755-1760, 2000. d) Stone AFM and others. *Circulation* 106, 1219-1223, 2002. e) Wiesel P and others. *Circulation* 105, 2646-2652, 2002. f) Sander D and others. *Circulation* 106, 2428-2433, 2002.
30. Οι ατυχείς μελέτες: a) Anderson JL and others. *Circulation* 99, 1540-1547, 1999. b) Leowattana W and others. *Journal of the Medical Association of Thailand* 84 (Suppl 3), S669-S675, 2001. c) Cercek B and others. *Lancet* 361, 809-813, 2003. d) O'Connor CM and others. *Journal of the American Medical Association*. 290, 1459-1466, 2003.
31. Gieffers J and others. *Chlamydia pneumoniae* infection in circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment. *Circulation* 104, 351-356, 2001.
32. Gurfinkel EP and others. *Circulation* 105, 2143-2147, 2002.

Σημείωση του μεταφραστή

Ο Dr. Ravnkov είναι ο συγγραφέας του βιβλίου «*The Cholesterol Myths*» και Πρόεδρος του *International Network of Cholesterol Skeptics*.

