

HDL-cholesterol – význam pre klinickú prax

P. Sabaka, L. Mistríková, M. Wawruch, D. Baláž, S. Oravec, A. Dukát

Súhrn

Prospektívne sledovania z Framinghamskej štúdie už dávnejšie upozornili na význam nízkych hladín HDL-cholesterolu ako nezávislého prediktora rizika závažných kardiovaskulárnych príhod. Táto predikcia zostáva zachovaná, aj keď sú hladiny LDL-cholesterolu pri liečbe statínmi nízke. Predikuje teda riziko rozvoja koronárnej choroby srdca nezávisle od hladín LDL-cholesterolu. Nízke hladiny HDL-cholesterolu sú častým nálezom u pacientov s hypertriacyl-glycerolémiou, obezitou, diabetes mellitus, fajčením, nízkou fyzickou aktivitou a u mužov. Predložená práca rozoberá klinický význam HDL-cholesterolu a možnosti ovplyvnenia jeho nízkych hladín.

Kľúčové slová

dyslipoproteínemie – HDL-cholesterol – kardiovaskulárna prevencia

Summary

HDL-cholesterol – relevance in clinical practice. A prospective follow-up from the Framingham study has highlighted importance of low HDL-cholesterol levels as an independent predictor of a future risk of severe cardiovascular events. This predictor also stands in patients with normal LDL-levels reached with statin therapy and, therefore, predicts the risk of future coronary heart disease independently of LDL-cholesterol levels. Low HDL levels are often present among patients with hypertriglyceridaemias, obesity, diabetes mellitus, smoking, low physical activity and in men. This paper discusses clinical relevance of HDL-cholesterol and possible therapeutic approaches to manage low HDL levels.

Keywords

dyslipidaemias – HDL-cholesterol – cardiovascular prevention

Poruchy metabolizmu lipidov vedú ku zmenám plazmatických lipoproteínov v ich funkcii a/alebo ich hladín. Vo vzájomnej interakcii s ostatnými rizikovými faktormi (hypertenziou, diabetes mellitus a fajčením) sa významne podieľajú na urýchlení procesu aterosklerózy.

Predstavujú široké spektrum abnormalít a aj jedno z hlavných miest v prevencii koronárnej choroby srdca. Výsledky posledných štúdií s vysokými dávkami statínov u rizikových pacientov ukázali, že aj keď je nízka hladina LDL-cholesterolu pri liečbe (do 54 mg/dl), prediktorom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika je nízka hladina HDL-cholesterolu. Tento nález bol konzistentný v statínových štúdiách s liečbou so štandardnými dávkami (4S, CARE, LIPID, HPS), ale i s intenzifikovanou liečbou statínom (TNT, JUPITER) [1].

Na potrebu stanovenia HDL-cholesterolu upozornili už dávnejšie sledovania z Framinghamu. Jeho nízka hladina

je prítomná u pacientov s hypertriglyceridémiou, obezitou, diabetes mellitus, viac u mužov so sedavým spôsobom života a addikciou ku fajčeniu. Ukázali tiež, že u pacientov s akútnym infarktom myokardu s nízkou hladinou HDL-cholesterolu je až trojnásobne vyššia kardiovaskulárna mortalita (ako krátkodobá – do 30 dní, tak i dlhodobá – do jedného roka).

Desaťročné sledovanie 12 339 pacientov v štúdií ARIC preukázalo, že nielen nízke hladiny HDL-cholesterolu sú asociované so zvýšeným rizikom koronárnej choroby srdca, ale že aj zvýšené hladiny HDL-cholesterolu sú kardioprotektívne, ako u mužov, tak i u žien.

LIPOPROTEÍNY O VYSOKEJ HUSTOTE (HDL)

HDL trieda lipoproteínov predstavuje heterogénnu zmes lipoproteínových častíc, ktoré majú odlišné fyzikálno-chemické i biologické vlastnosti. Pri

ultracentrifugácii flotujú pri hustote 1,063 – 1,210 g/ml. Pri elektroforéze vytvárajú pruh alfa. Ich veľkosť sa pohybuje v rozmedzí 5 – 12 nm. Ich zloženie je podobné LDL až na významne nižší obsah esterov cholesterolu (1 – 3 %). Apoproteíny, Apo A-1, A-2, A-4, E a C-3 predstavujú až 45 – 50 % hmoty HDL častíc. Miestom syntézy HDL častíc je hepatocyt a ich úlohou je reverzný transport cholesterolu [2,3].

HDL A REVERZNÝ TRANSPORT CHOLESTEROLU

Lipoproteíny vysokej hustoty sa syntetizujú v nezrelej forme, ako tzv. nascentné HDL. Ich základnou stavebnou jednotkou je Apo A-1, syntetizovaný hepatocytmi. Nascentné HDL majú diskoidný tvar, obsahujú prevažne apoproteín A-1 a fosfolipidy, a sú veľmi chudobné na esterifikovaný i neesterifikovaný cholesterol. Takéto častice sa podľa svojej elektroforetickej mobility označujú aj

ako prebeta 1 HDL. V cirkulácii sa Apo A-1 a prebeta 1 HDL obohacuje o neesterifikovaný cholesterol. Voľný cholesterol HDL získavajú prevažne z membrán buniek extrahepatálnych tkanív. Deje sa tak vyvážaním neesterifikovaného cholesterolu z bunkových membrán pôsobením proteínu ATP viažuci kazetový proteín 1 (ATP Binding Cassette Protein 1, resp. ABC-1). Voľný cholesterol je následne esterifikovaný pôsobením lecitín cholesterol acyltransferázy (LCAT) a vstupuje do jadra HDL častice. LCAT je spúšťaná Apo A-1. HDL takto nadobúdajú na objeme, menia svoj tvar na sférický a stávajú sa zrelými časticami označovanými ako HDL 2. V plazme sú nascentné HDL obohacované o fosfolipidy a voľný cholesterol aj z povrchových remnantov, ktoré sú produktom lipolýzy chylomikrónov a VLDL. Deje sa tak pôsobením enzýmu fosfolipidový transferový proteín (PLTP). Cholesterol ester obsiahnutý v zrelosti HDL časticách je nakoniec opakovane transportovaný k hepatocytom. K tomu dochádza buď priamou, alebo nepriamou cestou. Priama cesta predpokladá transport cholesterol esterov hepatocytom mediovaný, tzv. smetiarskym receptorom B1 (Scavenger Receptor B1, SR-B1). Po naviazaní HDL na SR-B1 sú tieto buď endocytované, alebo je z nich odstránená časť apolárnych lipidov a sú doplnené o fosfolipidy. Nepriama cesta reverzného transportu cholesterolu sa deje odovzdaním časti mocholesterol esterov VLDL, LDL a IDL časticami, ktoré môžu byť následne pohltené hepatocytmi vďaka receptoru pre Apo B. HDL odovzdávajú cholesterol týmto časticami výmenou za triacylglyceroly pôsobením enzýmu cholesterol transfer proteínu (CETP). Druhou možnosťou ako HDL inkorporujú triacylglyceroly je, že pohltia povrchové remnanty chylomikrónov a VLDL. HDL bohaté na triacylglyceroly sa stávajú substrátom pre hepatálnu lipázu (HL), ktorá hydrolyzuje triacylglyceroly a fosfolipidy, čím významne mení ich štruktúru. Takto pozmenené HDL častice označované aj ako HDL 3 sú následne rýchlo elimino-

vané z plazmy endocytózou hepatocytmi [4,5].

HDL A ICH VZŤAH KU KARDIOVASKULÁRNEMU RIZIKU

Hladina HDL cholesterolu sa dlhodobopovažuje za protektívny faktor z hľadiska rozvoja kardiovaskulárnych chorôb. Svedčia o tom poznatky ako z Framinghamskej štúdie, tak i následných 68 dlhodobých epidemiologických štúdií zahŕňajúcich viac ako 300 000 sledovaných subjektov. V modeli vypracovanom na základe týchto prác adjustovanom na ostatné lipidové i nelipidové kardiovaskulárne faktory je celková hladina HDL-cholesterolu inverzne asociovaná s rizikom rozvoja ischemickej choroby srdca, pričom zvýšenie HDL o 0,39 mmol/l predstavuje zníženie rizika o 22 %. V metaanalýze 14 randomizovaných štúdií, zameraných na liečbu hypercholesterolémie statínmi, bol taktiež potvrdený význam hladiny HDL ako protektívneho faktora pri rozvoji kardiovaskulárnych chorôb. Ak boli probandi liečení statínom rozdelení do tercilov podľa koncentrácie celkového HDL-cholesterolu, redukcia rizika rozvoja kardiovaskulárnej choroby počas 5-ročného sledovania bola najmenšia v tercile s najvyššou koncentráciou HDL, a to 22 % nezávisle od hladiny LDL-cholesterolu. V terciloch so strednými a najnižšími koncentraciami HDL bola redukcia rizika o 18 a 14,2 %. Dôležitým poznatkom je, že vyššie kardiovaskulárne riziko u jedincov s nízkou hladinou HDL bolo pozorované aj u tých, čo dosiahli pri liečbe hodnoty LDL pod 2,8 mmol/l. Nízka hladina HDL teda predstavuje zvýšené kardiovaskulárne riziko bez ohľadu na hladinu LDL či prítomnosť iných rizikových faktorov [6,7].

ANTIATEROGÉNNA FUNKCIA HDL-CHOLESTEROLU

Teória antiaterogénneho pôsobenia HDL zahŕňajú viacero mechanizmov, ktoré interferujú s formovaním aterosklerotických plakov na rôznej úrovni, pričom nie všetky súvisia s funkciou

HDL pri reverznom transporte cholesterolu. Najskôr potvrdený antiaterogénny mechanizmus súvisí s úlohou HDL ako nosiča cholesterolu z extrahepatálnych tkanív späť do pečene, v cykle reverzného cholesterolového transportu. Pri tomto HDL viaže voľný cholesterol z bunkových membrán pôsobením ABCA-1, ktorý sa ďalej esterifikuje za účasti katalytickej aktivity LCAT a presúva sa do jadra molekuly. Takto sa cholesterol odstraňuje i z makrofágov v cievnej stene, čím sa zamedzí ich saturácia lipidmi a premena na penové bunky. Antiaterogénne pôsobenie nezávislé od fyziologickej úlohy HDL v reverznom transporte cholesterolu predpokladá priamu i sprostredkovanú interakciu HDL s endotelom, monocytmi a LDL v cievnej stene [8].

Prvou úrovňou, na ktorej HDL môžu pôsobiť antiaterogénne, je migrácia monocytov do cievnej steny. In vitro sa preukázalo, že HDL znižujú cytokínmi navodenú expresiu adhezívnych molekúl, ako sú selektín E a VCAM-1 endotelom. To zamedzuje adhéziu, teda migráciu monocytov do intimy. Tieto pozorovania majú podporu z klinických štúdií, kde bola dokázaná zvýšená expresia adhezívnych molekúl endotelu u probandov so zníženou hladinou HDL. Možným mechanizmom, ktorým HDL znižuje cytokínmi a CRP mediovanú expresiu adhezívnych molekúl, je inhibícia signálnej dráhy sfingozínkinázy. Nízka aktivita sfingozínkinázy vedie ku zníženiu množstva sfingozín-1-fosfátu, ktorý funguje ako druhý posol v signálnej dráhe vedúcej k expresii selektínu E, VCAM-1 a ICAM-1.

Druhým významným antiaterogénnym mechanizmom pôsobenia HDL môže byť inhibícia oxidácie LDL. K oxidácii LDL častíc dochádza prednostne v intime ciev. Oxidované LDL sú potom pohlcované makrofágmi za tvorby penových buniek. Okrem toho, že sú tieto LDL zdrojom lipidov pre tvorbu penových buniek, zvyšujú expresiu monocytového chemotaktického proteínu 1 (MCP-1), ktorý podporuje migráciu monocytov do intimy. Antioxidačný úči-

nok HDL je zrejme závislý na aktivite enzýmu paraoxonáza. In vitro experiment ukázal, že paraoxonáza na povrchu HDL účinne ochraňuje LDL pred oxidáciou častice pri ich spoločnej kultivácii v kultúre endotelových buniek. HDL častice zbavené paraoxonázovej aktivity túto vlastnosť nemajú. V druhom experimente pri kultivácii endotelových buniek, fibroblastov a monocytov po pridaní LDL došlo ku zvýšeniu expresie MCP-1, čo viedlo k promptnej infiltrácii fibroblastov monocytmi. Po pridaní purifikovaných humánnych HDL došlo k výraznému zníženiu tvorby MCP-1 a čo je dôležité, i k 90 % redukcii migrácie monocytov. Rovnako aj tento efekt sa potvrdil v klinických štúdiách, kde sa dokázala nižšia expresia chemokínového receptora CCR2, ktorý je nevyhnutný pre interakciu monocytov s MCP-1 aj v skupine probandov s vyššou hladinou HDL oproti skupine s hladinou nižšou.

Poslednou úrovňou, na ktorej môžu HDL zabraňovať rozvoju akútnej koronárnej príhody, je vznik obturujúceho trombu v koronárnom riečisku. Môže tak dochádzať interakciou s faktormi hemokoagulačnej a fibrinolytickej kaskády, prípadne interferenciou s agregáciou trombocytov. Fibrinolytická kapacita krvnej plazmy je determinovaná rovnováhou aktivít tkanivového aktivátora plazminogénu, ktorá aktivuje plazminogén na plazmín rozkladajúci intravaskulárny fibrín a inhibítor plazminogénového aktivátora (PAI-1). Zvýšená hladina PAI-1, často prítomná spolu s ostatnými rizikovými faktormi aterosklerózy, ako aj so zníženou hladinou HDL. V klinických štúdiách bola preukázaná negatívna korelácia medzi aktivitou PAI-1 a celkovou hladinou HDL. HDL teda môže priamo ovplyvňovať fibrinolytickú aktivitu plazmy. Okrem fibrinolytickej aktivity bola u jedincov so zníženou hladinou HDL 2 pozorovaná i zvýšená hladina samotného fibrinogénu. Asociácia hyperfibrinogénemie so zníženou hladinou HDL 2 však nebola pozorovaná s celkovou hladinou HDL alebo HDL 3. Agregabilita trombocytov v observačnej štúdií na súbore

hypercholesterolemických mužov pozorovala asociáciu zvýšenej agregability a zníženej hladiny HDL 2. Dôležitosť HDL, ako protektívneho faktora rozvoja kardiovaskulárnych chorôb, bola potvrdená viacerými klinickými sledovaniami i rozsiahlou metaanalýzou prospektívnych štúdií. V súčasnosti teda poznáme niektoré mechanizmy, akými častice HDL môžu priamo zasahovať do procesu aterogenézy, a tak zabraňovať rozvoju aterosklerózy a jej komplikácií [9,10].

PODTRIEDY HDL A ICH VZŤAH KU KARDIOVASKULÁRNEMU RIZIKU

Pokrok v oblasti separácie a stanovenia plazmatických lipoproteínov priniesol poznatok, že HDL (podobne ako LDL) nepredstavujú homogénnu entitu, ale sa rozdeľujú do troch i viacerých podtried podľa druhu požitej metodiky. Kompozícia HDL lipoproteínovej triedy vzhľadom na zastúpenie jednotlivých podtried sa stala predmetom výskumu s cieľom určiť jej vzťah ku kardiovaskulárnemu riziku a k ostatným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom.

Názvoslovie HDL podtried v literatúre nie je jednotné a odvíja sa od metodiky, ktorá sa na ich stanovenie využije. Prvou metódou stanovujúcou podtriedy HDL bola analytická ultracentrifugácia. Gofman a spolupracovníci v roku 1966 identifikovali tri podtriedy HDL nazvané HDL 1, HDL 2 a HDL 3. Podtrieda HDL 1 zahŕňa častice s najnižšou hustotou a podtrieda HDL 3 s najvyššou. Zistili, že u zdravých jedincov dominujú HDL 2, pričom HDL 3 sú zastúpené menej a HDL 1 len minimálne. Táto metóda bola využitá i v prospektívnej štúdií dokazujúcej asociáciu ako zníženej hladiny HDL 2, tak HDL 3 so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. Rovnaký vzťah bol dokázaný aj počas dlhodobého sledovania (až 29 rokov) uvedených sledovaných subjektov. Nízka hladina HDL 2 bola opakovane identifikovaná ako nezávislý kardiovaskulárny rizikový faktor. Názory na HDL 3 a jeho význam sa však rôznia. Vo fínskej štúdií (Kuopio) bol zistený vzťah

nízkej hladiny HDL 3 k riziku akútneho infarktu myokardu podstatne slabší, než pri HDL 2 podtriede a pri adjustácii na hladinu HDL 2 tento vzťah celkom vymizol. Neskôr s objavom gradientovej elektroforézy a následnej denzitometrie bola lipoproteínová trieda HDL rozdelená na päť podtried podľa migračných vlastností, ktoré závisia od veľkosti HDL častíc. Podtriedu HDL 2b o veľkosti partikul 12,9 – 9,7 nm, HDL 2a o veľkosti 9,7 – 8,8 nm, HDL 3a o veľkosti 8,8 – 8,2 nm, HDL 3b o veľkosti 8,2 – 7,8 nm a nakoniec HDL 3c o najmenšej veľkosti, a to 7,8 – 7,2 nm. Pri koncentrácii podtriedy HDL 2b, teda podtriedy najväčších častíc bola zistená najsilnejšia inverzná korelácia s kardiovaskulárnym rizikom. Naopak u podtriedy HDL 3b bola zistená asociácia s aterogénnym lipoproteínovým profilom, zvýšenou hladinou triacylglycerolov a zníženou hladinou HDL 2b [11,12].

Zložitosť HDL-cholesterolu spočíva v jeho rôznych fyzikálnych, chemických i biologických vlastnostiach, a teda aj klinických vplyvoch. HDL partikuly sa líšia tvarom (sférické, diskoidné) obsahom apolipoproteínov (Apo A-1, Apo A-1/A-2 HDL, „Lipid poor“ Apo A-I), veľkosťou lipidových častíc (HDL 2b, 2a, 3a, 3b, 3c, resp HDL 1 – 10 podľa metódy Lipoprintu) [13].

MALFUNKCIA HDL-CHOLESTEROLU

Tejto problematike sa v súčasnosti venuje veľká pozornosť a je v nej stále mnoho nejasností.

Malfunkcia sa týka cholesterolovej efluxnej kapacity, antioxidačnej kapacity, protizápalovej kapacity, antiapoptotickej aktivity, vazodilatačnej kapacity, to všetko sa spolupodieľa na celkovej poruche funkcií endotelu. Navyše zápal vedie ku konverzii HDL častíc na ich dysfunkčné formy, ktoré sú potom menej protektívne. Odhaduje sa, že ich podiel môže predstavovať až 40 %. Takým stavom môže byť aj stav po infarkte myokardu, kedy nízky HDL-cholesterol u pacientov znamená až trojnásobne vyššie riziko kardiovaskulárnej morta-

lity. Proporcia rizika u pacientov – 321 mužov s predčasnou koronárnou chorobou srdca v kanadskej štúdií – predstavovala voči 601 kontrolám: nízky HDL-cholesterol (pod 35mg/dl) 57 %, LDL-cholesterol (nad 160 mg/dl) 34 %, fajčenie 67 %, hypertenzia 41 % a diabetes mellitus 12 %. Po známych statínových štúdiách (TNT a JUPITER) vieme, že v prípade pretrvávania nízkeho Apo A-1 (hlavného apoproteínu HDL) ostáva hladina HDL-cholesterolu prediktorom vysokého kardiovaskulárneho rizika, aj keď je hladina LDL-cholesterolu pri intenzívnej liečbe statínom nízka (až do 54 mg/dl) [7].

HDL-cholesterol hrá dôležitú úlohu v biológii aterosklerotického plaku, je dôležitý pri hodnotení kardiovaskulárneho rizika a liečebné ovplyvnenie jeho nízkych hladín môže predstavovať ďalšiu cestu v prevencii kardiovaskulárnych ochorení (okrem liečby statínom). Asociácia medzi HDL-C a kardiovaskulárnym rizikom je veľmi tesná. Protektívne vaskulárne účinky HDL-cholesterolu sú značne rozdielne (funkcia HDL) zvlášť u pacientov s ischemickou chorobou srdca a diabetes mellitus (je nezávislým markerom KV rizika). Vieme, že v kardiovaskulárnej prevencii každé zníženie LDL-cholesterolu o 1 % vedie ku zníženiu rizika koronárnej choroby srdca o 1 %. Naopak, každé zvýšenie HDL-cholesterolu o 1 % vedie k takémuto zníženiu o 2 – 3 %. Dokázané sú aj jeho protizápalové, antiapoptotické, antioxidantné, antitrombotické, endotel modulačné a protektívne účinky, donor cholesterylesterov, okrem jeho úlohy v reverznom transporte cholesterolu a udržiavaní normálnej funkcie endotelu.

V liečebných prístupoch u týchto pacientov, okrem zmeny životného štýlu a zvýšenia fyzickej aktivity, je možné v liečbe okrem statínu použiť i liečbu fibrátom, niacínom (možno aj CETP inhibíciou). Ďalšie možnosti, ako sú napr. rekombinantný/syntetický HDL/Apo A-1, Apo A-1 mimetiká, APCA1 agonisti, PPAR beta/delta agonisti, PPAR alfa/gama agonisti, FXR, LXR agonisti, Apo A-1 agonisti atď., sú ešte len

v štádiu výskumu. Z hľadiska CETP inhibície benefit so zvýšenia HDL-cholesterolu touto cestou nie je známy. Poznáme však výsledky štúdie ILLUMINATE s torcetrapibom, ktorý zvyšoval výskyt kardiovaskulárnych príhod a bol už medzičasom deregistrovaný. Dve látky dalcetrapib a anacetrapib nemajú uvedené vedľajšie nežiaduce účinky. Dalcetrapib zvyšuje hladiny HDL-cholesterolu a klinickú štúdiu s týmto liečivom bežia. Anacetrapib zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu a znižuje hladinu LDL-cholesterolu a prebieha klinické testovanie bezpečnosti [14,15].

LIEČEBNÉ CIELE

Liečebné ovplyvnenie dyslipoproteinémií závisí od východiskového stavu (stanovenia globálneho kardiovaskulárneho rizika) daného pacienta. Základným liečebným cieľom je redukcia LDL-cholesterolu. Každé zníženie LDL-cholesterolu o 1 mmol/l (~40 mg/dl) vedie ku korešpondujúcemu 22 % zníženiu kardiovaskulárnej mortality a morbidoty u rizikových pacientov. Vo všeobecnosti americké národné odporúčania uvádzajú nasledovné referenčné hodnoty lipidov v sére: (celkový cholesterol < 200 mg/dl, triacylglyceroly < 150 mg/dl, LDL-cholesterol < 130 mg/dl a HDL-cholesterol > 40 mg/dl).

Extrapolovaním z klinických štúdií absolútne zníženie hladín LDL-cholesterolu na < 1,8 mmol/l (menej než ~70 mg/dl) alebo najmenej o 50 % relatívne zníženie LDL-cholesterolu prináša najvyšší benefit z hľadiska poklesu kardiovaskulárnych ochorení. U pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom je liečebným cieľom pre LDL-cholesterol < 1,8 mmol/l (menej než ~70 mg/dl) alebo o viac ako 50% pokles z východiskovej hladiny LDL-cholesterolu.

U pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom je to < 2,5 mmol/l (menej než ~100 mg/dl), u pacientov so stredným rizikom < 3 mmol/l (menej než ~115 mg/dl) [15].

Na lepšiu orientáciu, ako je u daného pacienta potrebné zníženie rizika,

služi určenie tzv. aterogénneho indexu plazmy, čo je logaritmus pomeru triacylglycerolov a HDL-cholesterolu log (TGL/HDL-C) (www.athero.cz, www.saa.sk). Tento index je užitočným pre kontrolu liečby, lebo určuje podiel aterogénnych a protektívnych lipoproteínových častíc. Priamym vložением nameraných uvedených hodnôt lipidov je možné určenie potreby a intenzity hypolipidemickej liečby, resp. index pomôže aj pri hodnotení účinnosti už zahájenej liečby. Hodnota pod 0,11 znamená nízke riziko, hodnoty medzi 0,11 – 0,21 stredné riziko a nad 0,21 zvýšené kardiovaskulárne riziko [16]. Nízke hladiny HDL-cholesterolu a zvýšené hladiny triacylglycerolov sú markerom pre prítomnosť malých denzných LDL partikul u daného jednotlivého pacienta.

Nové perspektívy sledovaní HDL-cholesterolu sa črtajú nielen v ich kvalite, ale i kvantite (štruktúra partikul, lipidóm, proteóm, funkcionalita). V editoriali NEJM Heinecke zdôraznil ďalšie postupy v sledovaní HDL-cholesterolu: aká je u človeka interakcia medzi HDL a arteriálnou cievnou stenou, dôkaz ateroprotektivity urýchlením efluxu cholesterolu z makrofágov a sledovanie zápalu, ako u pacientov s koronárnou chorobou srdca zvyšuje riziko pre konverziu HDL častíc na jej dysfunkčné formy, ktoré sú neprotektívne [17]. Totiž existujú stále nevysvetlené viaceré hypotézy: akým spôsobom dochádza ku oxidatívne poškodeniu HDL partikul, spôsob oxidácie Apo A-1 myeloperoxidázami a inými reaktívnymi intermediátormi, ktoré zhoršujú schopnosť Apo A-1 extrahovať bunkový cholesterol z makrofágov, ktoré sú iné proteíny, ktoré nesú normálne a dysfunkčné HDL a napokon problém, prečo len asi 40 % rizika možno pripočítať samotným koncentráciám HDL a Apo A-1 [17]? HDL reguluje rovnováhu v aterosklerotickom plaku medzi influxom (zníženie Apo B) a efluxom (zvýšenie Apo A-1). To má za následok zmeny v plaku v redukcii: lipidov v plaku, zápalu a oxidatívneho stresu, vulnerability plaku, a následne tým i kardiovaskulárnych príhod [18].

ZÁVER

Záverom je možné postulovať nasledovné: LDL hrá kauzálnu úlohu v procese aterosklerózy.

Je zároveň hlavným cieľom primárnej a sekundárnej kardiovaskulárnej prevencie. LDL sa menia v prozápalových pomeroch (v rámci metabolického syndrómu, obezity a diabetes mellitus) a stávajú sa viac aterogénnejšími. Laboratórne stanovenie partikul (počet a veľkosť) pridávajú ďalšiu dodatočnú informáciu o LDL a metabolickom stave. Nízke hladiny HDL a vysoké hladiny triacylglycerolov sú spojené s prítomnosťou aterogénnych malých denzných LDL partikul. Apo B a nonHDL-cholesterol sú klinické markery LDL zmien. Dobrá kontrola lipidov u pacienta zahŕňa nielen normalizáciu LDL, ale i HDL-cholesterolu a triacylglycerolov (event. i stanovenie Apo B, Apo A-1, non-HDL).

Dokázané výstupy sú nasledovné:

Je silná asociácia medzi HDL-cholesterolom a kardiovaskulárnym rizikom. I napriek intenzifikovanej liečbe statínom, ak sa dosiahnu požadované hodnoty LDL-cholesterolu, nízky HDL ostáva nezávislým rizikovým faktorom (ako u mužov, tak i u žien, vo všetkých vekových kategóriách a populáciách, zvlášť v krajinách s vysokým výskytom kardiovaskulárných ochorení a na všetkých hladinách celkového kardiovaskulárneho rizika). Vaskulárne účinky HDL sú značne rozdielne (zvlášť v skupinách pacientov s ICHS a diabetes mellitus). HDL teda jasne predstavuje dôležitý terapeutický cieľ [19,20].

Literatúra

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment prospective metaanalysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-1278.
2. Wilhelm MG, Cooper AD. Induction of atherosclerosis by human chylomicron remnants. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10(3): 132-139.
3. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T et al. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1972; 74: 1-12.
4. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1986; 256(20): 2835-2838.
5. Fischer WR. Heterogeneity of plasma low density lipoproteins manifestations of the physiologic phenomenon in man. *Metabolism* 1983; 32(3): 282-291.
6. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(12): 3542-3556.
7. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357(13): 1301-1310.
8. Barter P. The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 2005; 7 (Suppl F): F4-F8.
9. Halle M, Berg A, Keul J et al. Association between serum fibrinogen concentrations and HDL and LDL subfraction phenotypes in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(1): 144-148.
10. Razavian SM, Atger V, Giral P et al. Influence of HDL subfractions on erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14(3): 361-366.
11. Watson TG, Caslake MJ, Freeman DJ et al. Determinants of low-density lipoprotein subfraction distribution and concentrations in young normolipidemic subjects. *Arteriosclerosis* 1994; 14(6): 902-910.
12. Galeano NF, Milne R, Marcel YL et al. Apoprotein B structure and receptor recognition of triglyceride-rich low density lipoprotein (LDL) is modified in small LDL but not in triglyceride-rich LDL of normal size. *J Biol Chem* 1994; 269(1): 511-519.
13. Varady KA, Lamarche B. Lipoprint adequately estimates LDL size distribution, but not absolute size, versus polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *Lipids* 2011; 46(12): 1163-1167.
14. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769-1818.
15. ESC Pocket Guidelines. Committee for Practice Guidelines to improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. Available from: www.escardio.org/guidelines.
16. Češka R. Cholesterol a ateroskleróza: Léčba hyperlipidemií. Maxdorf 1999.
17. Heinecke J. HDL and cardiovascular risk – time for a new approach. *N Engl J Med* 2011; 364(2): 170-171.
18. Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Kasper DL et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. McGraw Hill 2011: 3610.
18. Emerging Risk Factors Collaboration. DiAngelantonio E, Sarwar N, Perry P et al. Major lipids, apoproteins and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302(18): 1993-2000.
19. Williams PT, Feldman DE. Prospective study of coronary heart disease vs HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Livermore Cohort. *Atherosclerosis* 2011; 214(1): 196-202.
20. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: interrelationship between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 2012; 220(1): 22-33.

MUDr. Peter Sabaka¹

MUDr. Lucia Mistríková²

doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.³

MUDr. Dávid Baláž¹

doc. MUDr. Stanislav Oravec, PhD.¹

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP¹

¹II. interná klinika LF UK a UN Bratislava

²Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb Košice

³Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave
andrej.dukat@sm.unb.sk