

HDL-cholesterol není vždy hodný

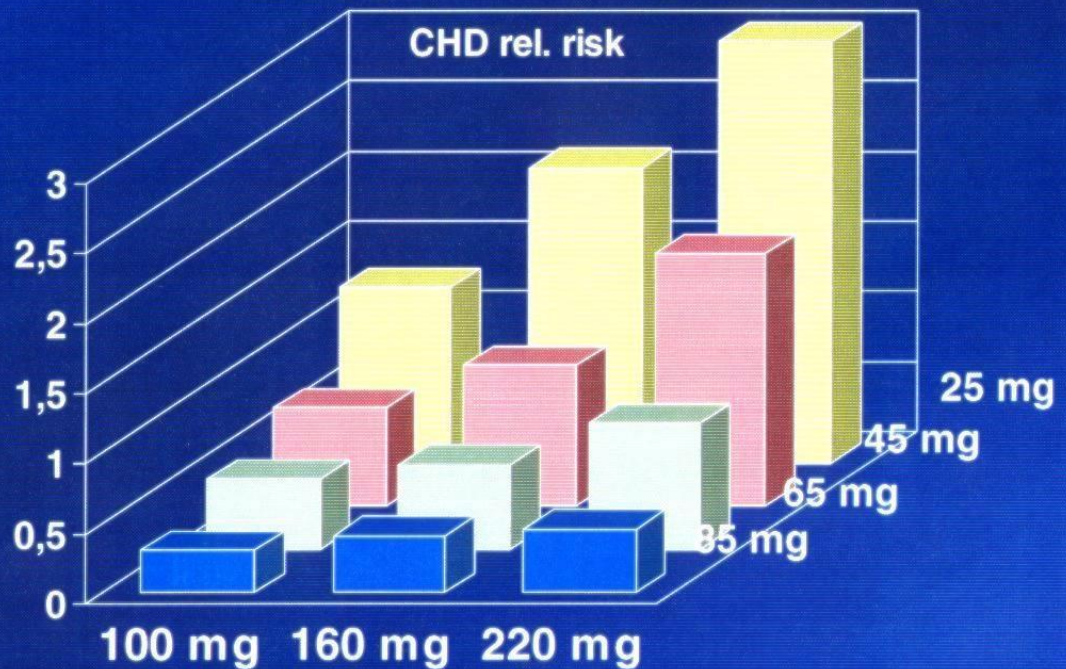
Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie

2. Interní klinika UK, LF a FN v Plzni

Framingham: HDL vs LDL as a predictor of CHD risk

Risk of CAD
over 4 yrs of
follow-up*



* Men aged 50-70

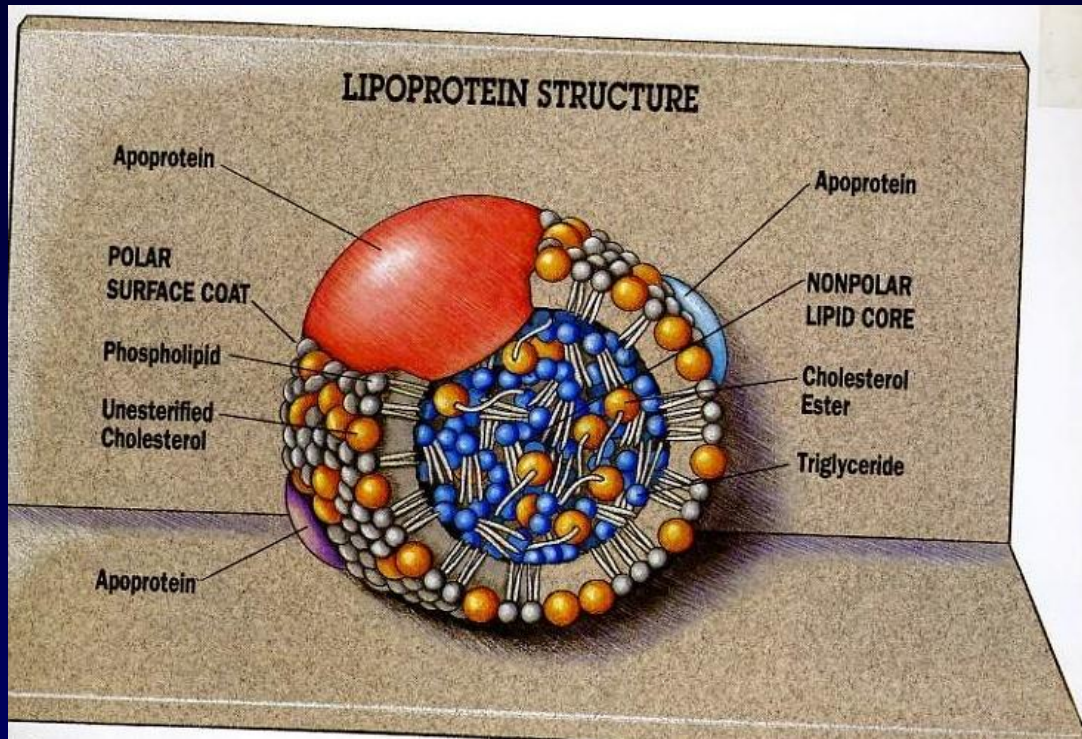
LDL- cholesterol

Dyslipidémie

Změna koncentrací lipidů v plazmě

- Izolovaná hypercholesterolémie : *E 78.0*
T-Ch ≥ 5 , LDL-Ch ≥ 3 mmol/l
- Izolovaná hypertriglyceridémie: *E 78.1*
TG $\geq 1,7$ mmol/l + norm. Ch
- Kombinovaná dyslipidémie: *E 78.2*
LDL-Ch ≥ 3 , TG $\geq 1,7$,
HDL-Ch $< 1,2$ ♀ mmol/l
 $< 1,0$ ♂ mmol/l

Lipoproteinové částice



Obal:

Apolipoproteiny
Fosfolipidy
Neesterifikovaný chol

Jádro

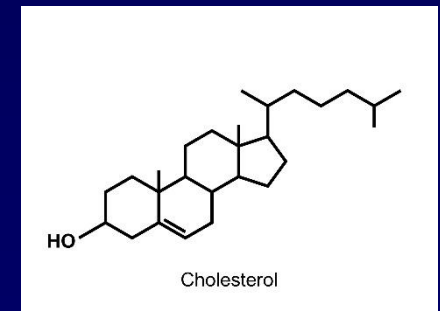
Estery cholesterolu
Triglyceridy

Různé složení, různou velikost a denzitu:

high density lipoprotein **HDL** ~ chol

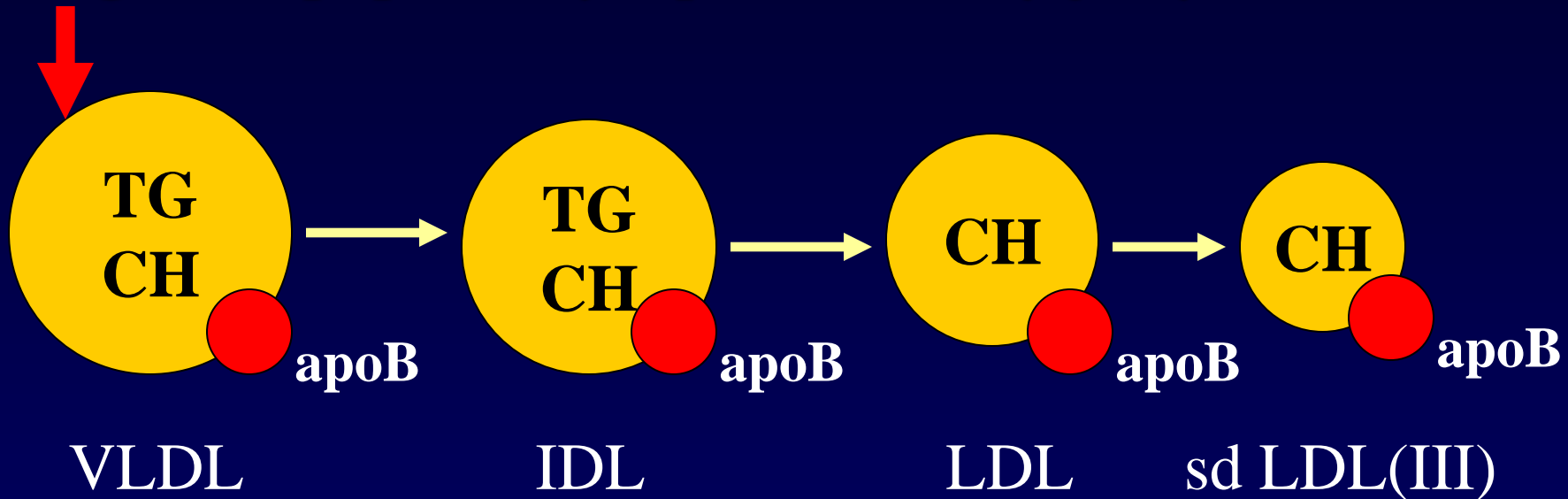
low **LDL** ~ chol

very low density **VLDL** = triglyceridy

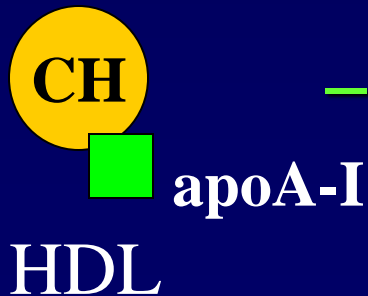


Apolipoproteiny B a A-1

Aterogenní lipoproteiny – produkovány játry



Antiaterogenní lipoproteiny



– reverzní transport ch aj. antisklerotické úč.

Antisklerotické účinky HDL-chol

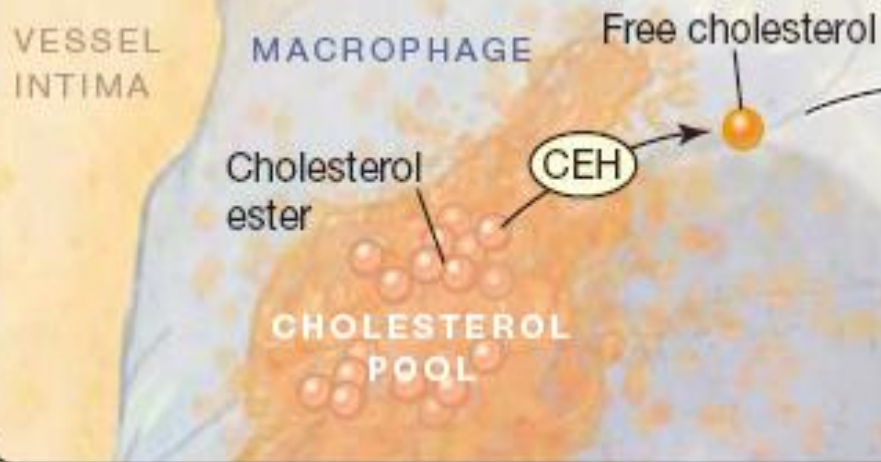
- **Reverzní transport cholesterolu**
- **Inhibice peroxidace lipidů**
- **Inhibice zánětu**
- **Snížení viskozity plazmy**
- **Aktivace fibrinolýzy**
- **Stimulace NO syntázy**
- **Inhibice apoptózy**

Reverzní transport cholesterolu

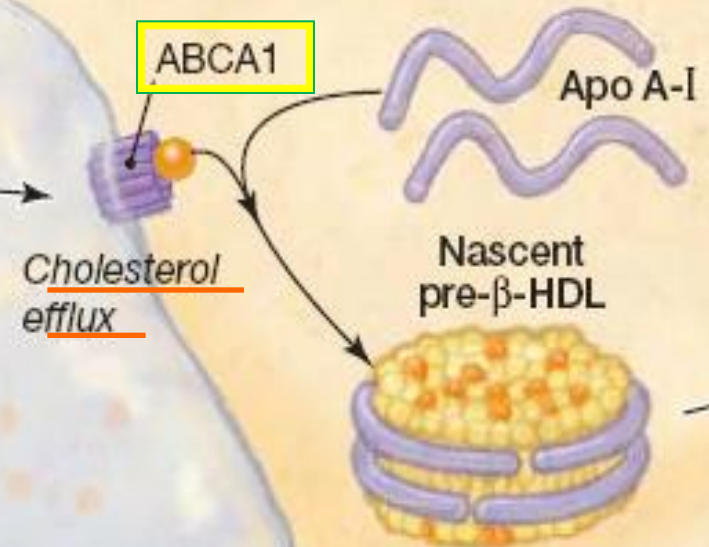
Adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1

Excess cholesterol stored in macrophages in arterial walls contributes to atherogenesis.

In reverse cholesterol transport, cholesterol ester hydrolase (CEH) releases free cholesterol from cholesterol ester (CE) stores.

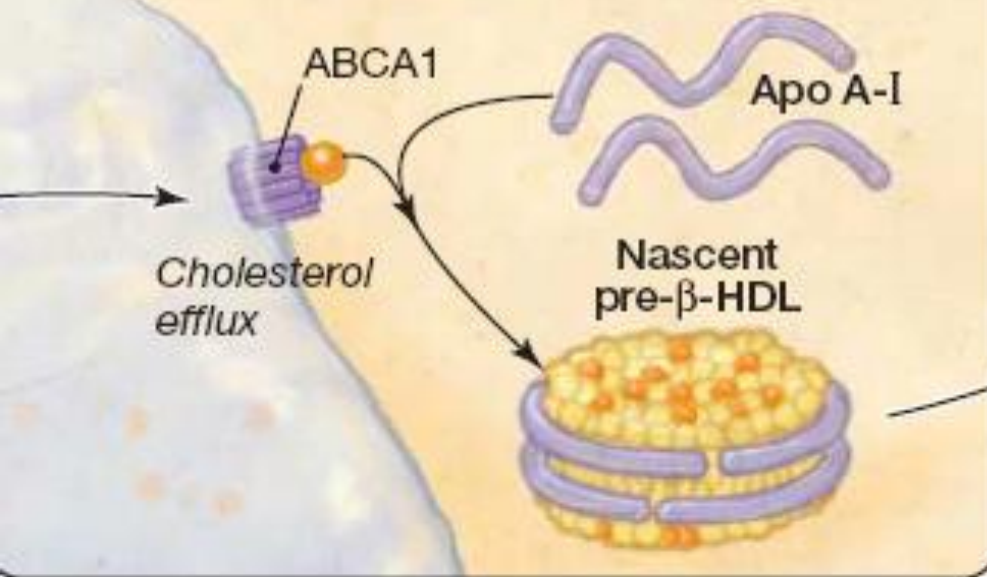


The ABCA1 transporter facilitates the efflux of cellular cholesterol to lipid-poor apo A-I to form nascent pre- β -HDL. Apo A-I is produced in the liver and intestine, and is also generated upon catabolism of mature HDL.



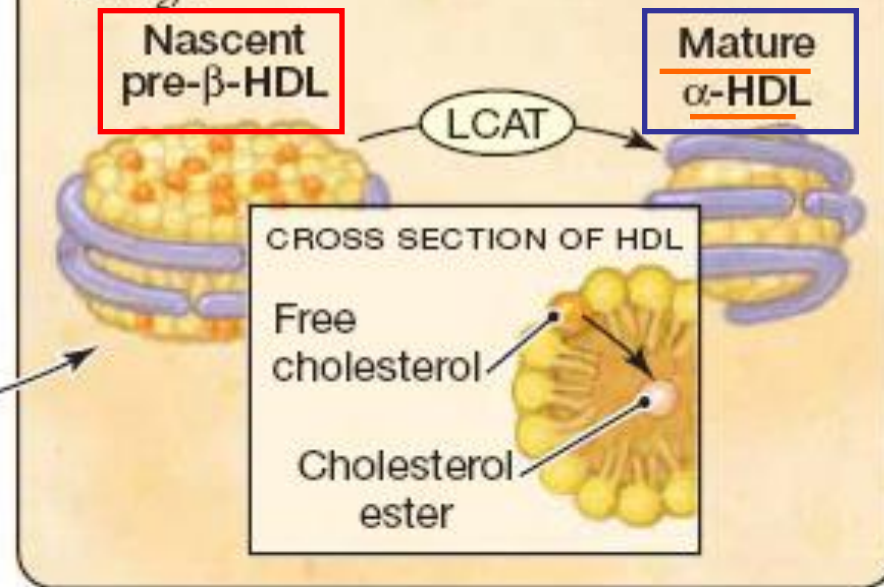
Reverzní transport cholesterolu

The ABCA1 transporter facilitates the efflux of cellular cholesterol to lipid-poor apo A-I to form nascent pre- β -HDL. Apo A-I is produced in the liver and intestine, and is also generated upon catabolism of mature HDL.



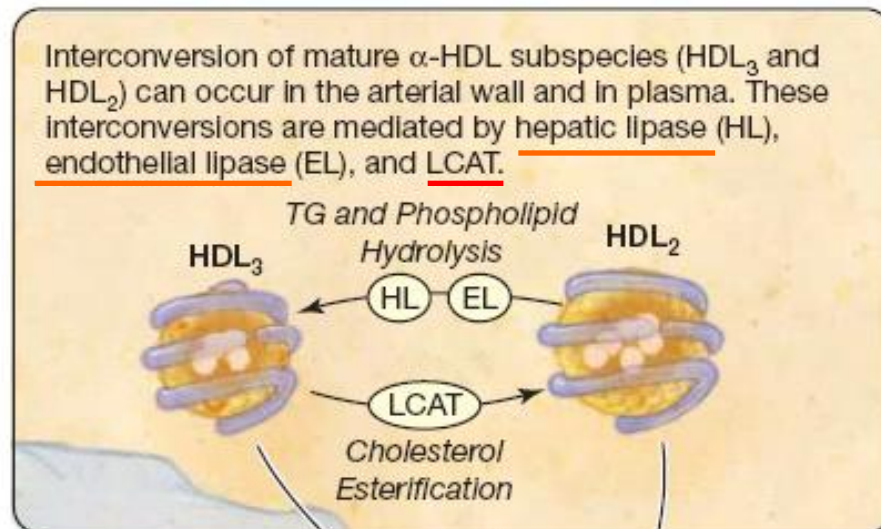
HDL 1

Lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) esterifies free cholesterol in nascent pre- β -HDL to cholesterol ester, converting nascent β -HDL to mature α -HDL (HDL₃ and HDL₂).

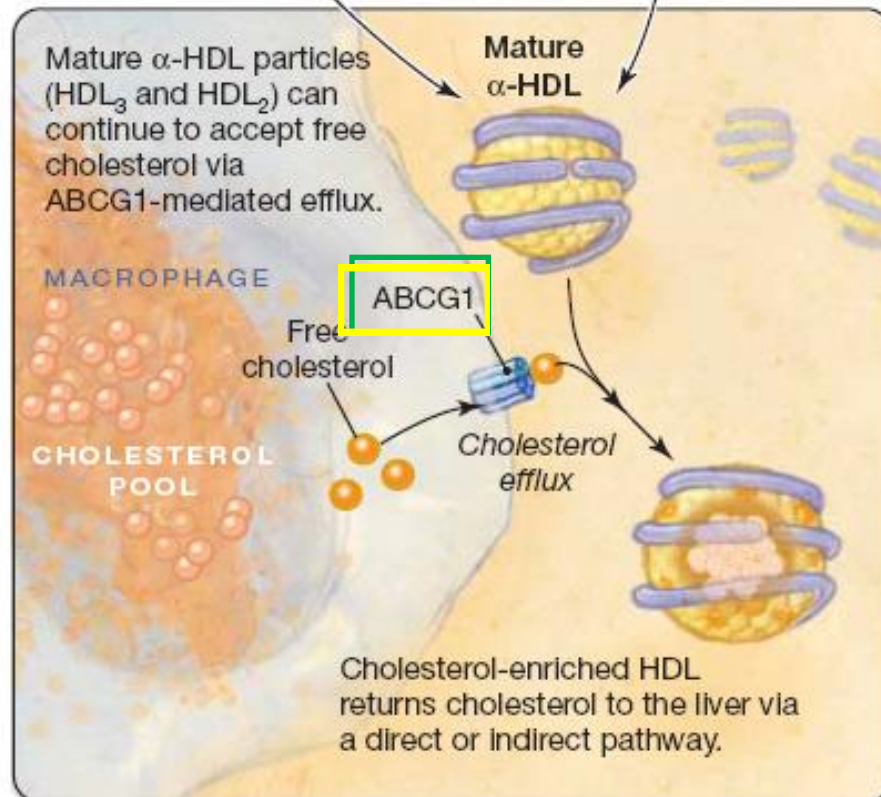


HDL 3 a HDL 2

HDL 3
menší
více denzní

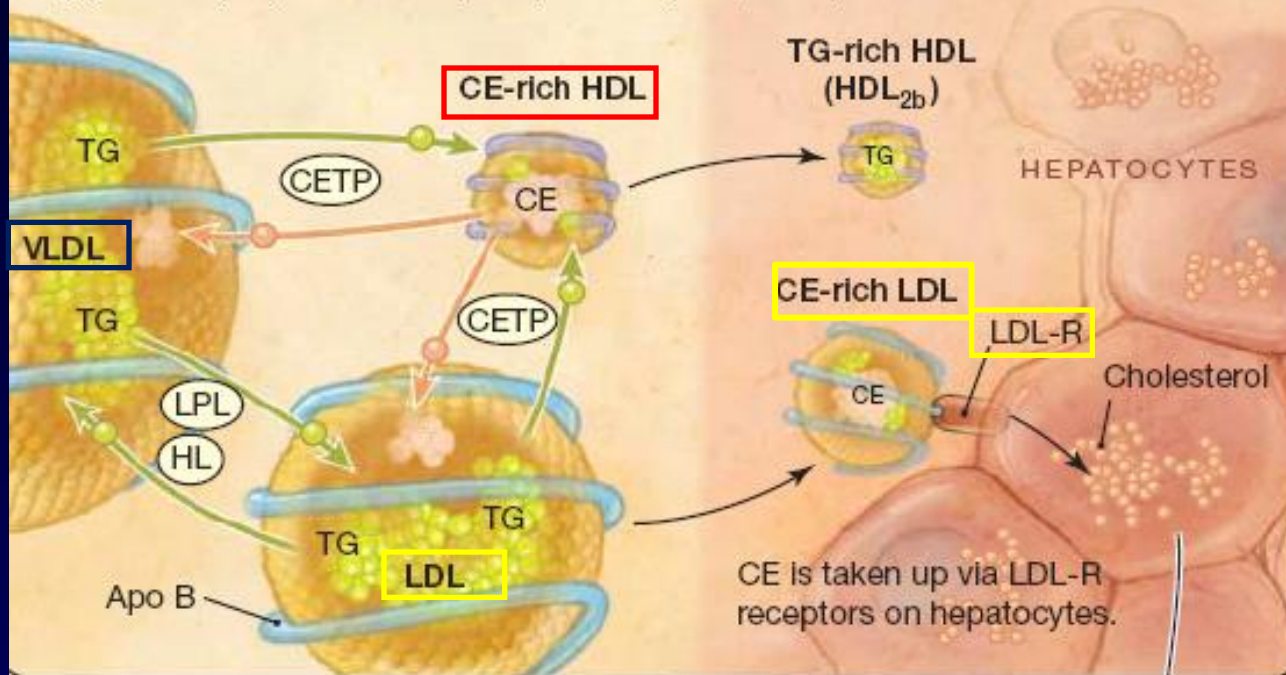


HDL 2
větší
méně denzní



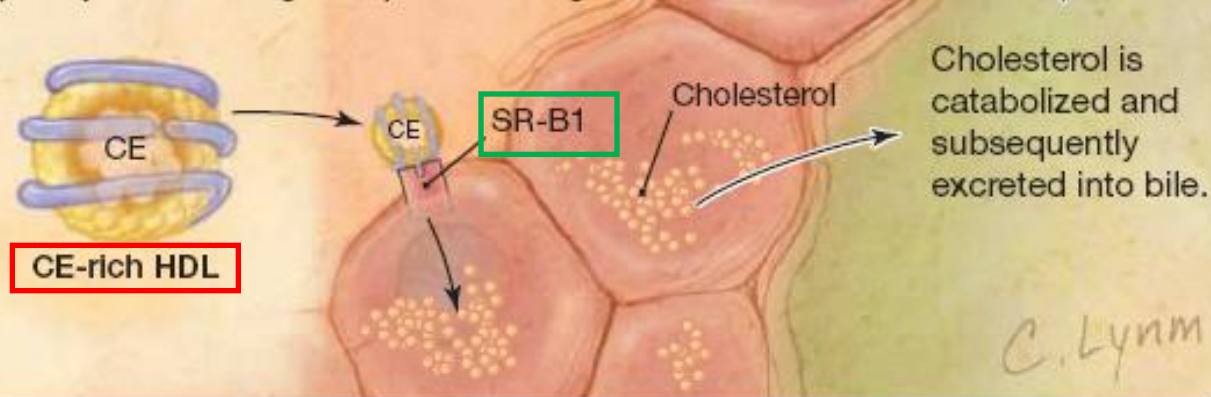
Indirect Pathway of Hepatic Cholesterol Uptake

Cholesterol ester transfer protein (CETP) facilitates the exchange of CE in HDL for triglycerides (TG) in TG-rich apo B particles (LDL, VLDL).



Direct Pathway of Hepatic Cholesterol Uptake

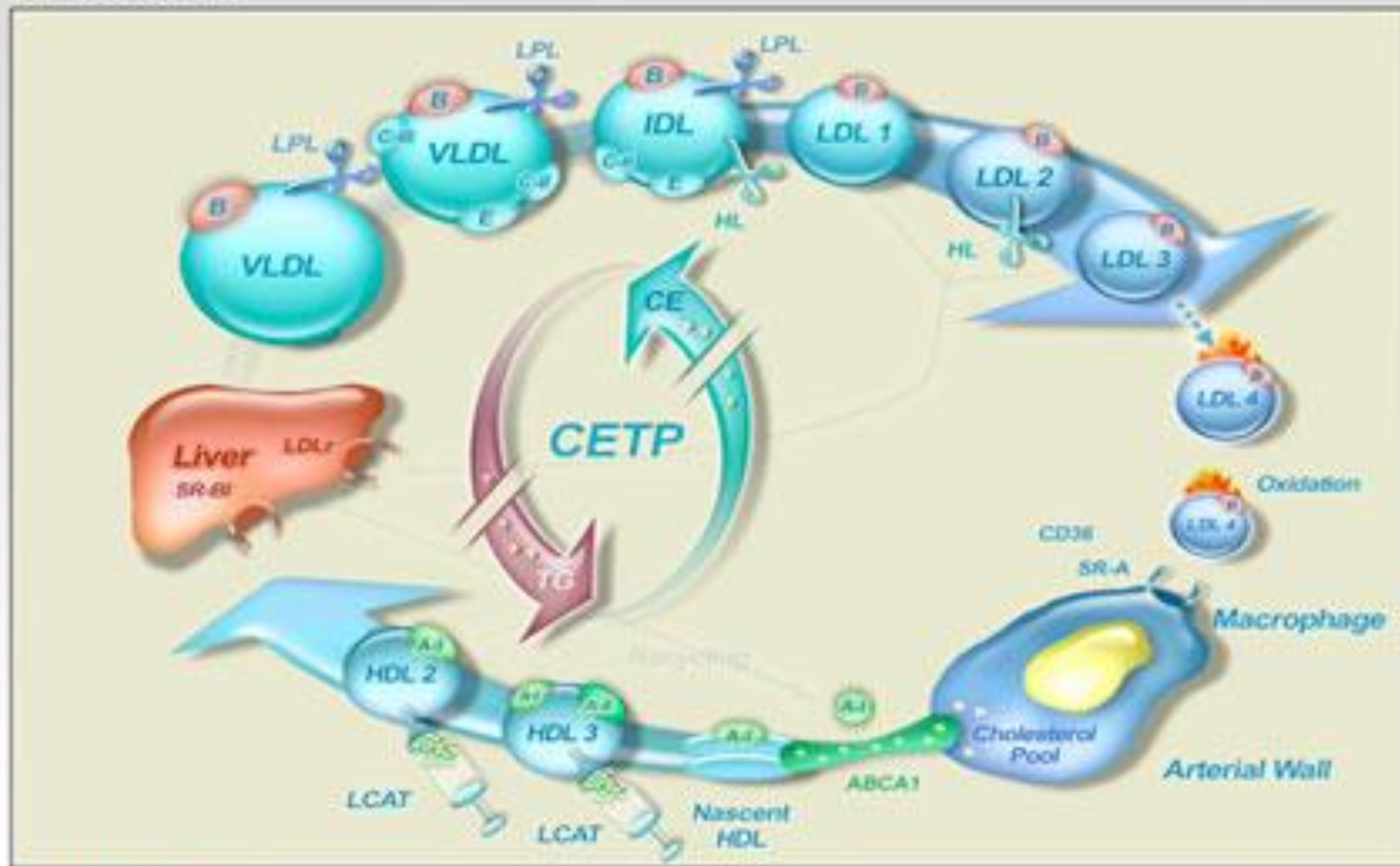
CE is taken up via SR-B1 receptors on hepatocytes that recognize apo A-I as a ligand.



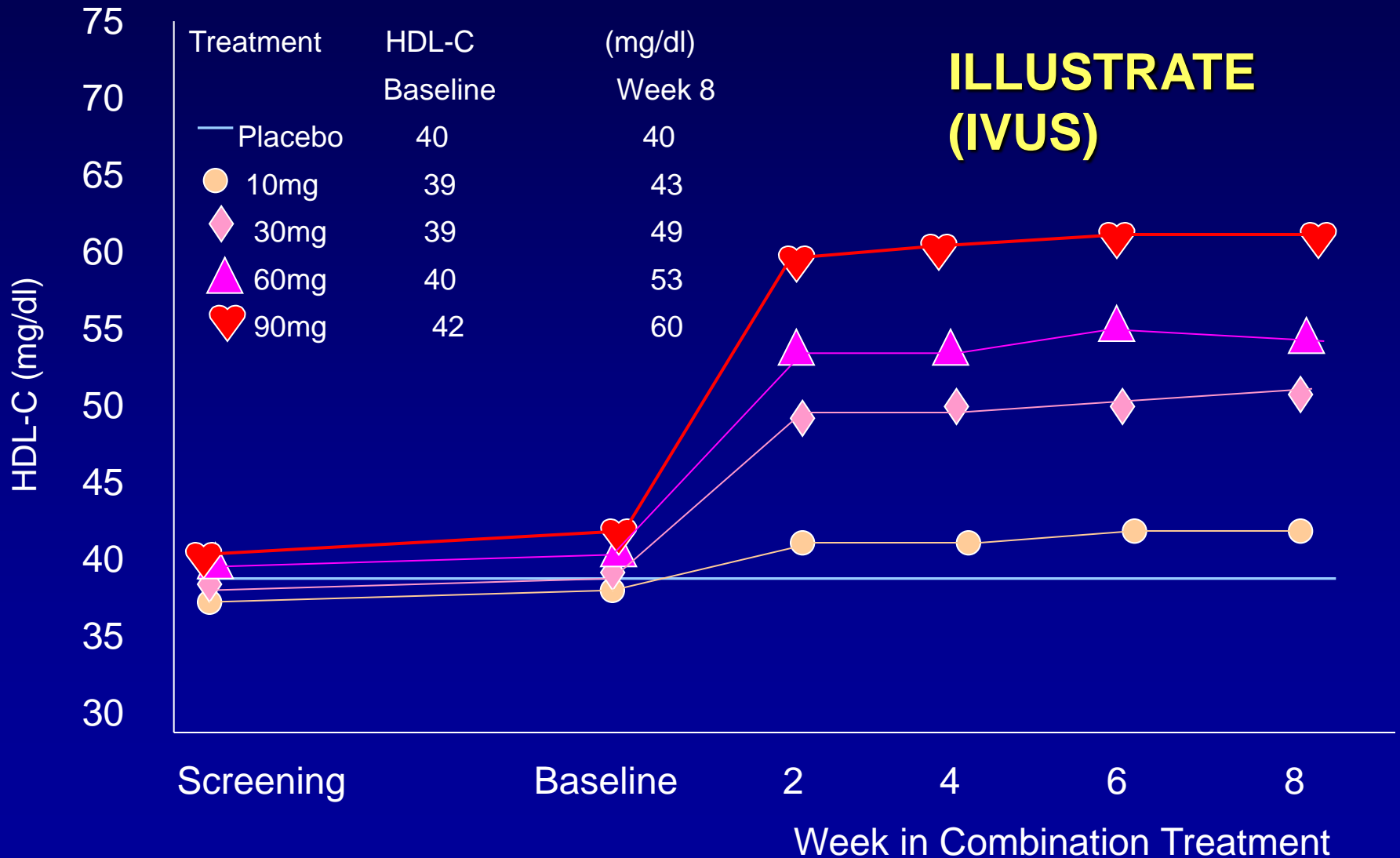
SR = Scavenger receptor

C. Lynn

The Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer Protein

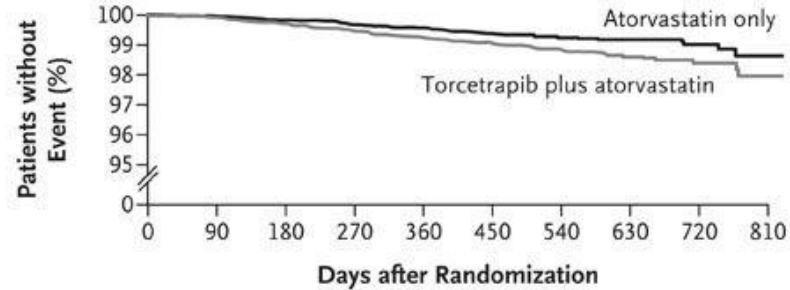


Efficacy of Torcetrapib in individuals with below-average HDL-C levels on a background of atorvastatin (20mg)



ILLUMINATE study

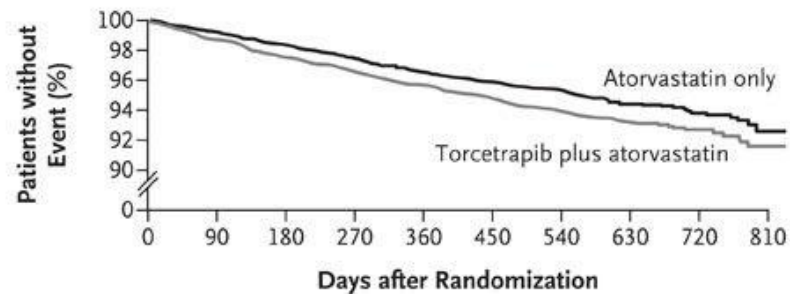
A Death from Any Cause



No. at Risk

Atorvastatin only	7534	7530	7521	7509	7487	5833	4043	2078	956	109
Torcetrapib plus atorvastatin	7533	7526	7511	7494	7464	5827	4049	2069	943	114

B Major Cardiovascular Events



No. at Risk

Atorvastatin only	7534	7479	7406	7340	7255	5627	3872	1965	898	103
Torcetrapib plus atorvastatin	7533	7434	7345	7267	7177	5567	3838	1953	888	107

REVEAL

Randomized EValuation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification

30 tis.mužů a žen s KVO

Atorva versus atorva + anacetrapib –

vzestup HDL o 104 %

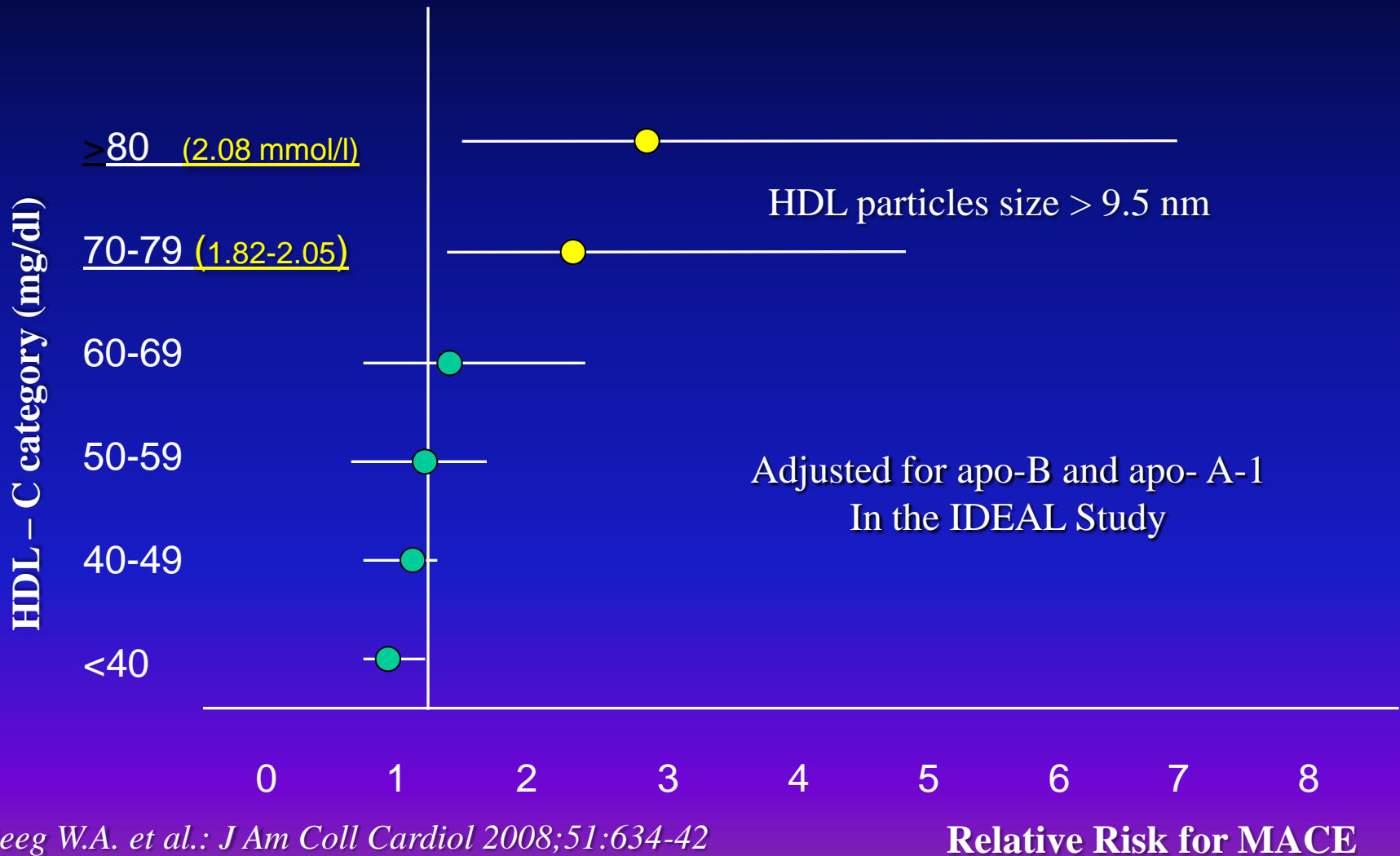
pokles LDL o 17 %

Pokles prim. cíle (fat, a nefat. IM a revaskularizace)

o 9% - na vrub snížení LDL-chol !

Risk estimates of HDL-C levels

(IDEAL Study, EPIC Norfolk Study)



Závislost koncentrace HDL částic a KV příhod

Americká studie

6 000 pacientů s vysokým KV rizikem (střední věk 66 let, 1/3 ženy)

V průběhu 4 let – 13 % IM nebo KV úmrtí

Podle konc. HDL-ch

nejnižší výskyt KV příhod u HDL 1,0 – 1,5mmol/l

Se stoupajícím HDL nad 1,5 i s klesajícím HDL pod 1,0

stoupala KV nemocnosti i úmrtnost (typ křivky „U“)

HDL-ch > 2 u žen ~ s vyšší KV rizikem než u mužů

Marc Allard-Ratick, Mnichov 2008 ESC

www.escardio_congress_2018

Další populační studie se stejným výsledkem

Dánské prospektivní populační studie:

Copenhagen City Heart Study, Copenhagen General
Population Study

N= 52 268 mužů a 64 240 žen

Zjištěn závislost „U“ mezi HDL-ch a KV a celková mortalita

Madsen CM et al. EHJ 2017

HDL a LDL-ch a riziko IM???

2. Kombinace běžných SNP určujících hladiny LDL-ch a HDL-ch (13-14 SNP):

Každé geneticky podmíněné zvýšení LDL-ch o jednu SD vedlo ke zvýšení rizika IM (OR=2,13; CI: 1,69-2,69)

Každé geneticky podmíněné zvýšení HDL-ch o jednu SD nesnížilo riziko IM !!!

*Voight BF et al: Plasma HDL-ch and Mendelian randomization study
Lancet 2012, DOI:10.1016/S0140-6736(12)60312-2.*

Nízký HDL-cholesterol

Výsledky studie vyloučily, že by nízký HDL-cholesterol byl kauzálním rizikovým faktorem pro srdeční příhody, a proto izolovaný nízký HDL-cholesterol NELÉČÍME

ALE

Nízký HDL-cholesterol může být markerem vyššího KV rizika stejně jako vysoké hodnoty HDL-cholesterolu

Kvalita částic HDL a jejich funkce

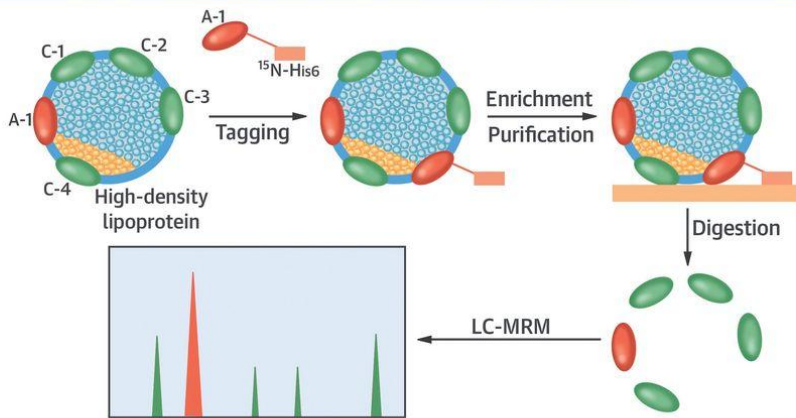
Association of an HDL Apolipoproteomic Score With Coronary Atherosclerosis and Cardiovascular Death



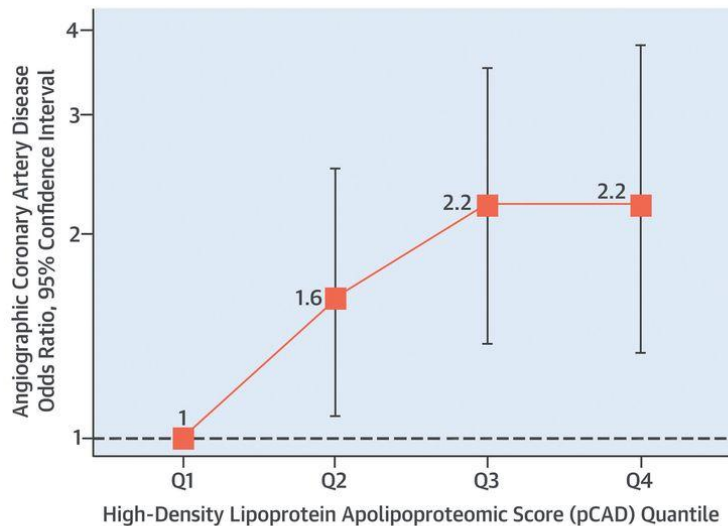
Pradeep Natarajan, MD, MMSc,^{a,b,c,d} Tim S. Collier, PhD,^e Zhicheng Jin, PhD,^e Asya Lyass, PhD,^{f,g} Yiwei Li, MS,^f Nasrien E. Ibrahim, MD,^{a,b} Renata Mukai, BA,^a Cian P. McCarthy, MD,^{a,b} Joseph M. Massaro, PhD,^{f,h} Ralph B. D'Agostino, Sr, PhD,^{f,g} Hanna K. Gaggin, MD, MPH,^{a,b} Cory Bystrom, PhD,^e Marc S. Penn, MD, PhD,^{e,i} James L. Januzzi, Jr, MD^{a,b,f}

CENTRAL ILLUSTRATION: High-Density Lipoprotein Apolipoproteomic Score and Coronary Artery Disease

Affinity Enrichment of Apolipoprotein A-1 Associated Particles



Association of Quantiles of a High-Density Lipoprotein Apolipoproteomic Score (pCAD)



Natarajan, P. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(17):2135-45.

The CASABLANCA (Catheter Sampled Blood Archive in Cardiovascular Diseases) study

included 1 251 patients
pCAD = HDL Apolipoproteomic Score
derivováno a vypočítáno z 5 apolipoproteinů

koreluje s chol efflux kapacitou

Koronarografie - ICHS



Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Lipid Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/plipres



Review

Cholesterol transport system: An integrated cholesterol transport model involved in atherosclerosis

Xiao-Hua Yu^a, Da-Wei Zhang^b, Xi-Long Zheng^c, Chao-Ke Tang^{a,*}

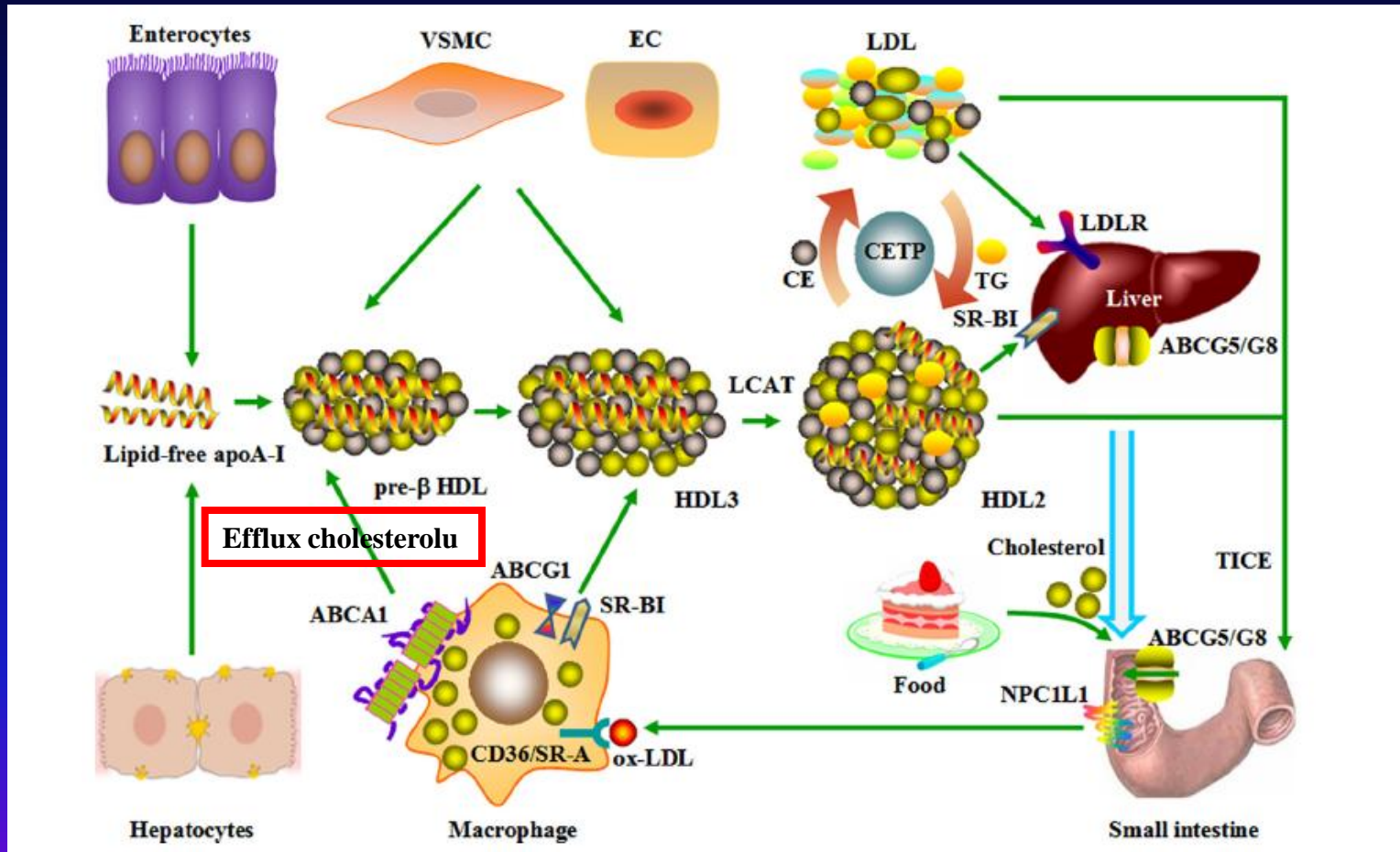
^a Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province, Medical Research Experiment Center, Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

^b Department of Pediatrics and Group on the Molecular and Cell Biology of Lipids, University of Alberta, Alberta, Canada

^c Department of Biochemistry and Molecular Biology, Libin Cardiovascular Institute of Alberta, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Health Sciences Center, 3330 Hospital Dr NW, Calgary, Alberta T2N 4N1, Canada



Model transportu cholesterolu



Nové parametry lipidového metabolismu

Aterogenní index plasmy AIP = $\log (\text{TG} / \text{HDL ch})$

marker reziduálního KV rizika

Remnantní chol = celk. ch – HDL ch – LDL ch

marker rizika aterogenní dyslipidémie

Cholesterol efflux capacity

HDL apolipoproteomické skóre (pCAD)

aj. Sérový ligand LOX-1 s apo-A1 (modifikovaný HDL)

V současné době máme tyto cíle v léčbě dyslipidemií:

1. Primární cíl je LDL-chol!

2. Při zvýšených Tg nebo u aterogenní dyslipidémie je sekundárním cílem non-HDL-chol (= celk. ch -HDL-ch) nebo Apo B

Poselství

Nízká koncentrace HDL částic je spojena s vyšším KV
Rizikem stejně jako i vysoká koncentrace HDL
nad 1,8 mmol/l ?

Lepší marker KV rizika je koncentrace apo-A1 než HDL

Nové parametry určující kvalitu a funkci HDL částic
budou lépe korelovat s celkovým KV rizikem.