



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



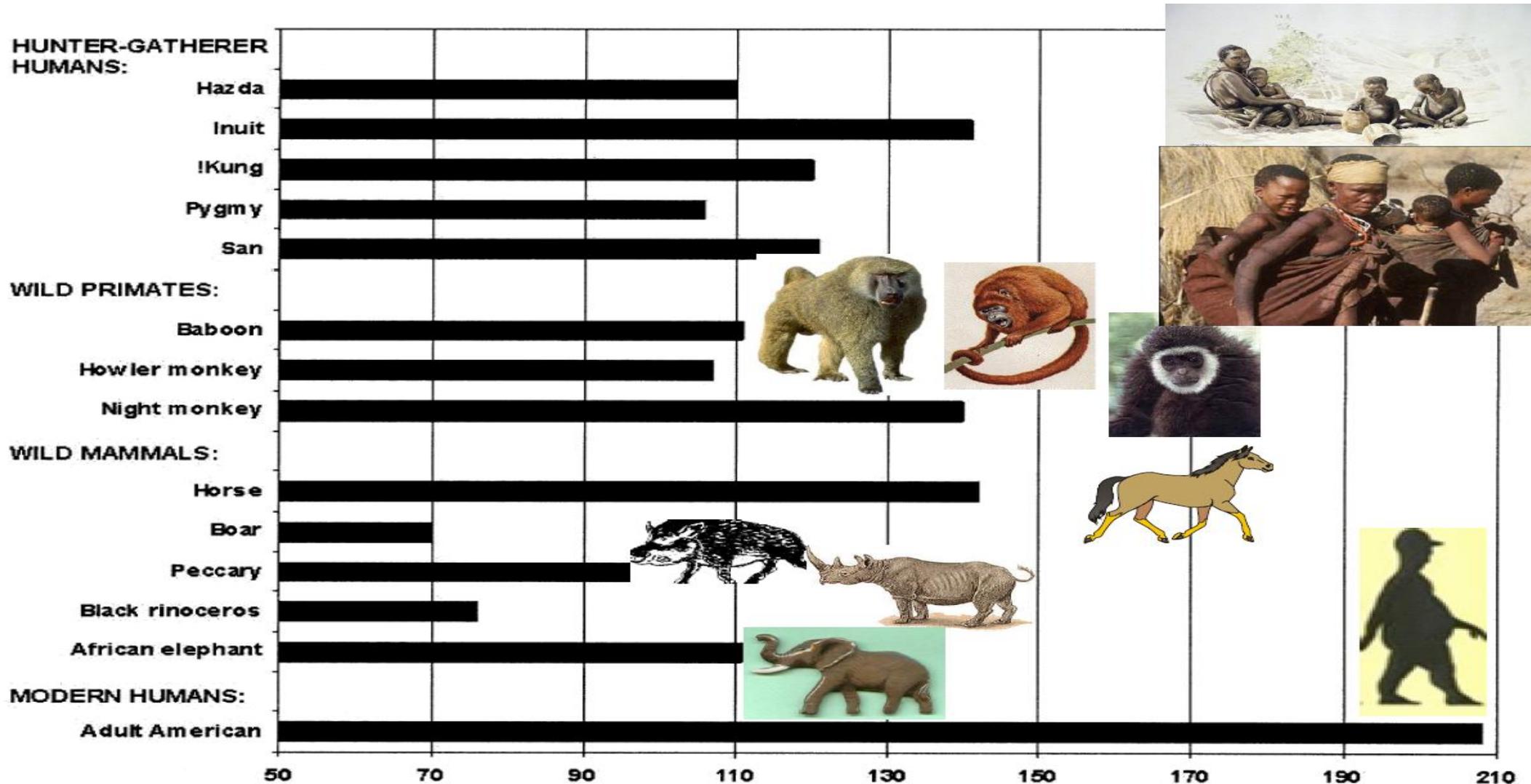
**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

Velmi nízké hladiny LDL-cholesterolu

Lukáš Zlatohlávek, Tereza Foglarová,
Michal Vrablík

XXXIII. VÝROČNÍ SJEZD ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Jaká hladina LDL-cholesterolu je velmi nízká ?



Experimenty přírody

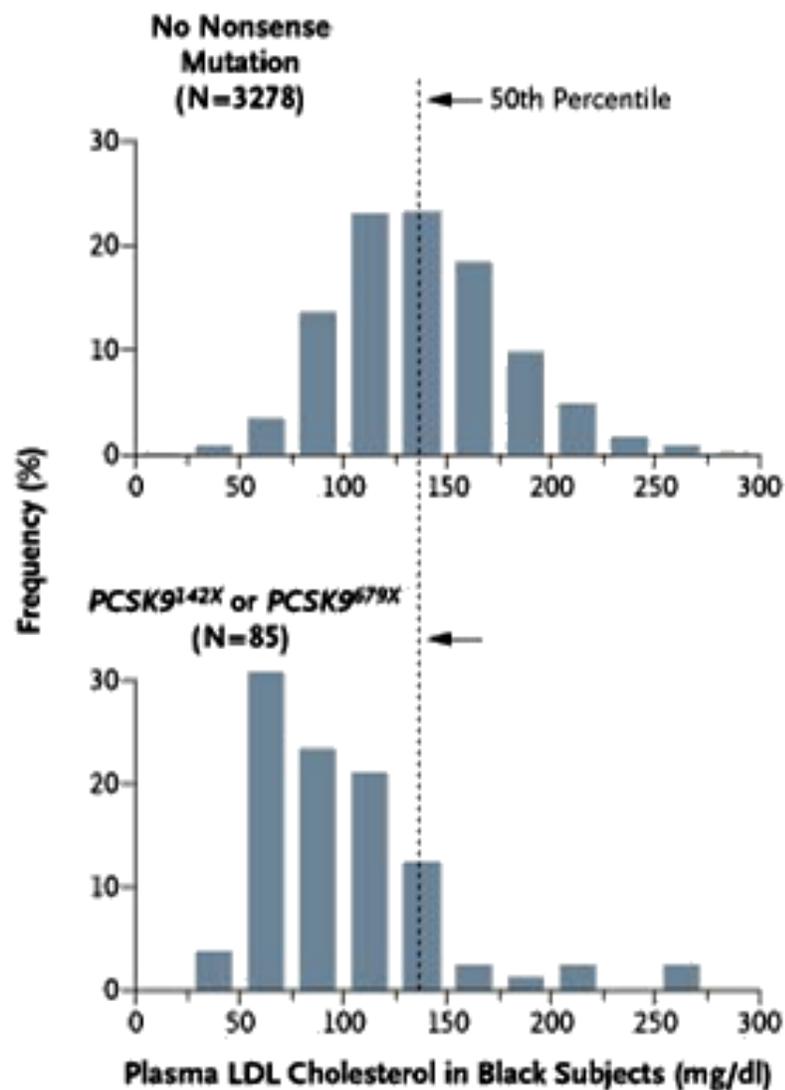
3363 účastníků studie

ARIC

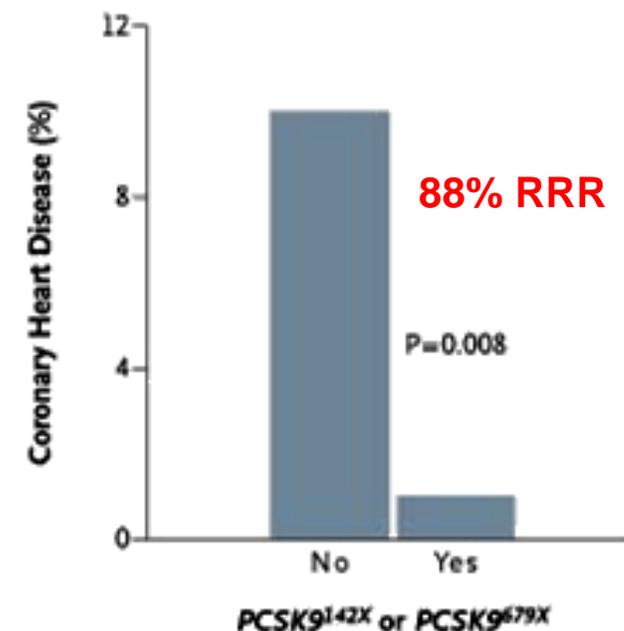
Nositelé vs. nenesitelé

PCSK9 nonsense mutace

**LDL-C o 28% nižší u
nositelů LOF PCSK9 mutace**



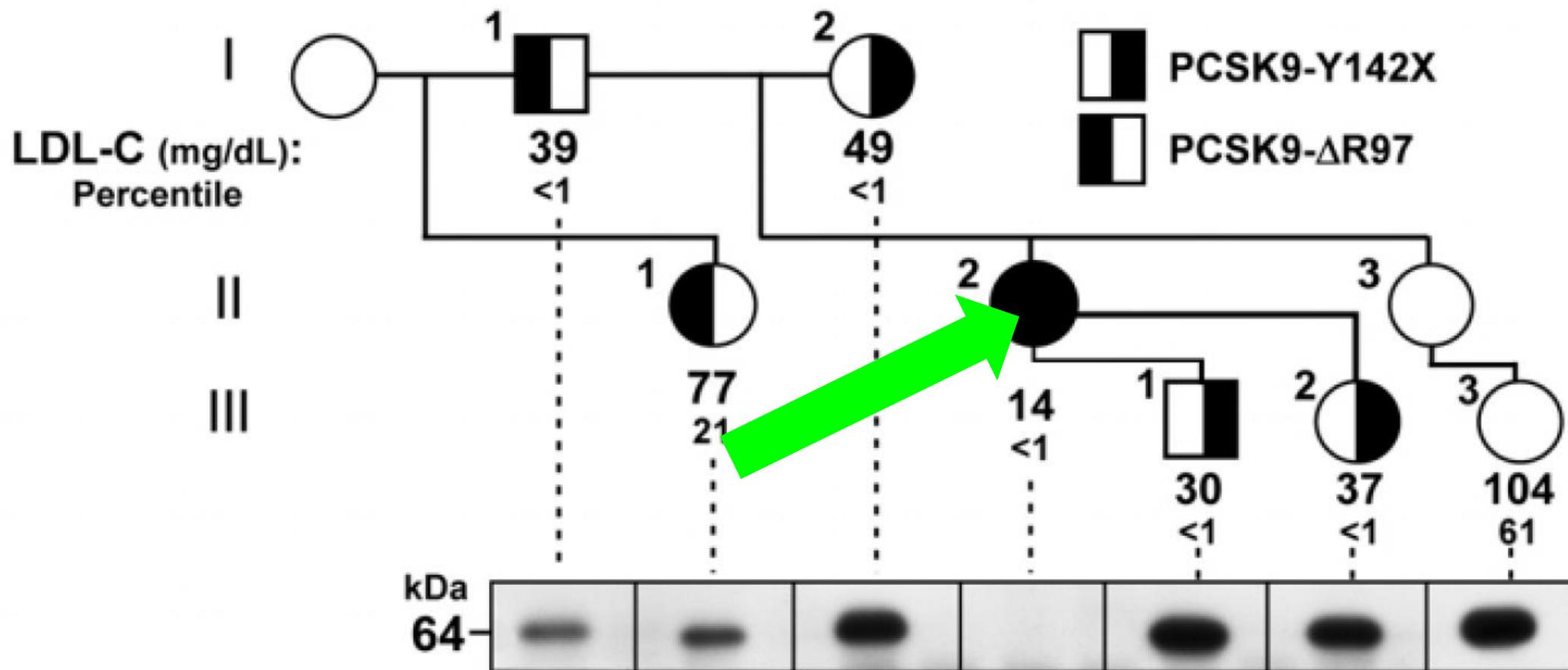
15 years follow-up



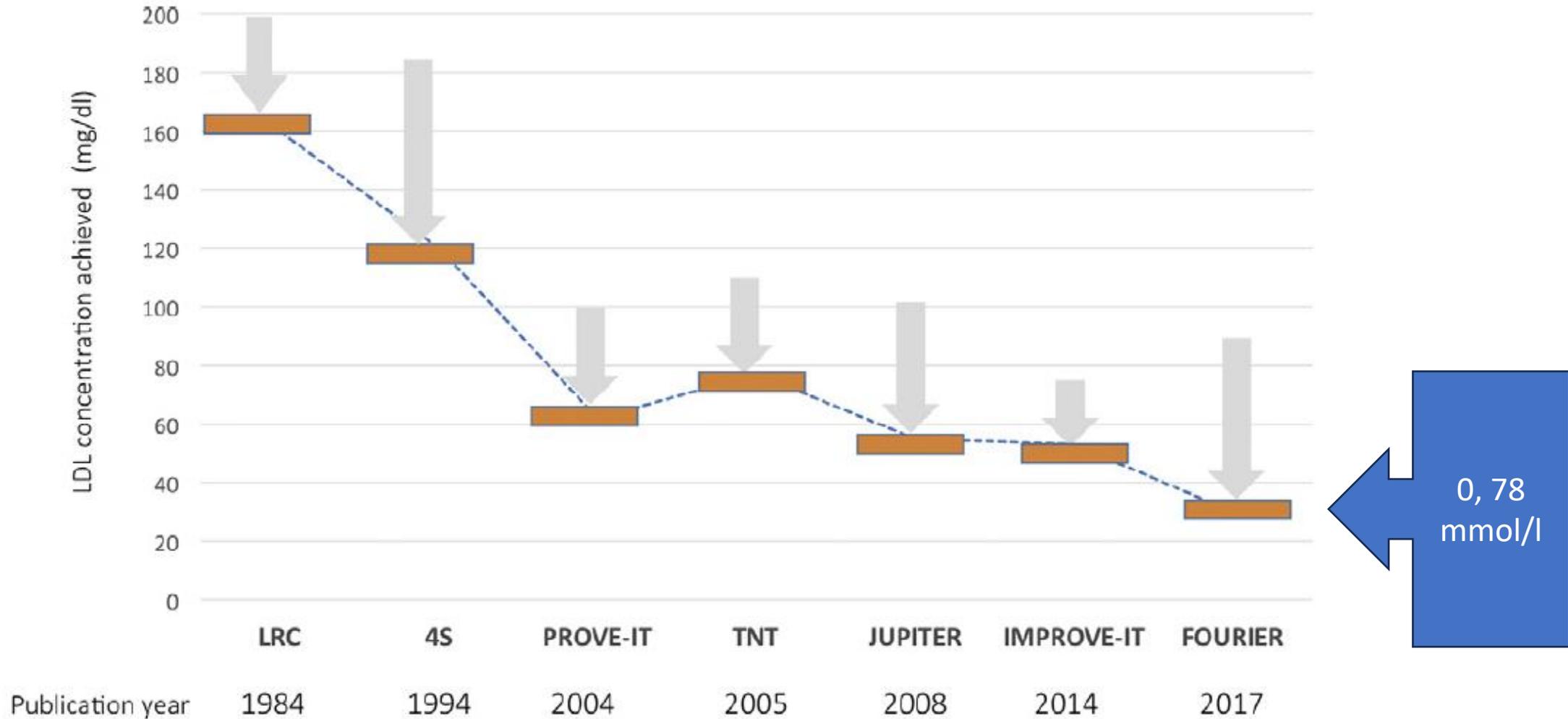
ICHS měl 1 z 85 nositelů mutace !

Experimenty přírody

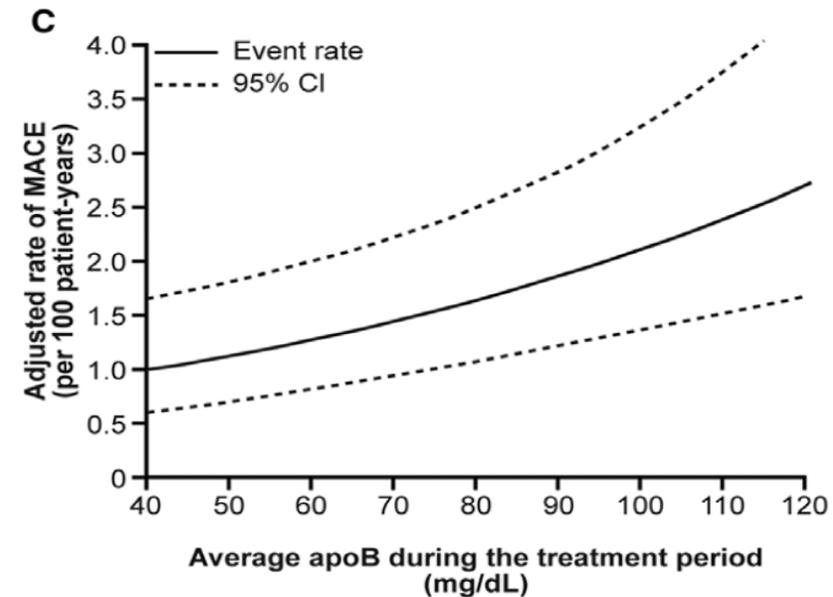
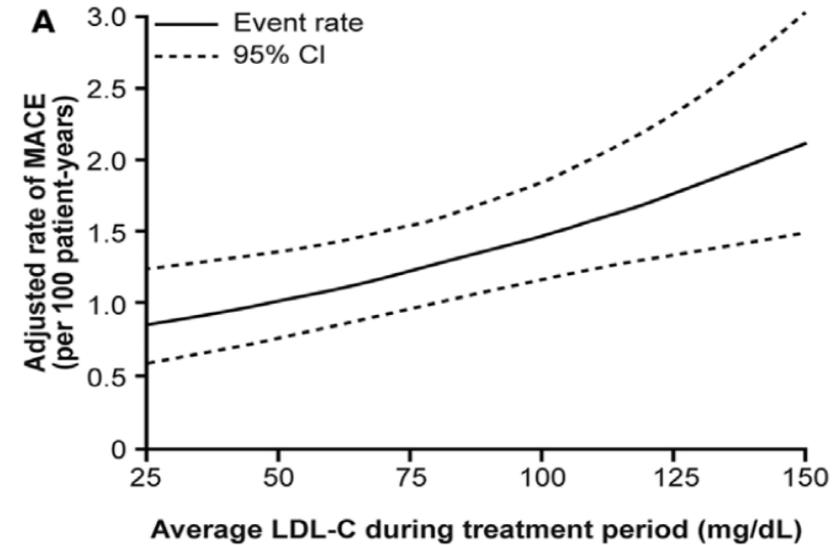
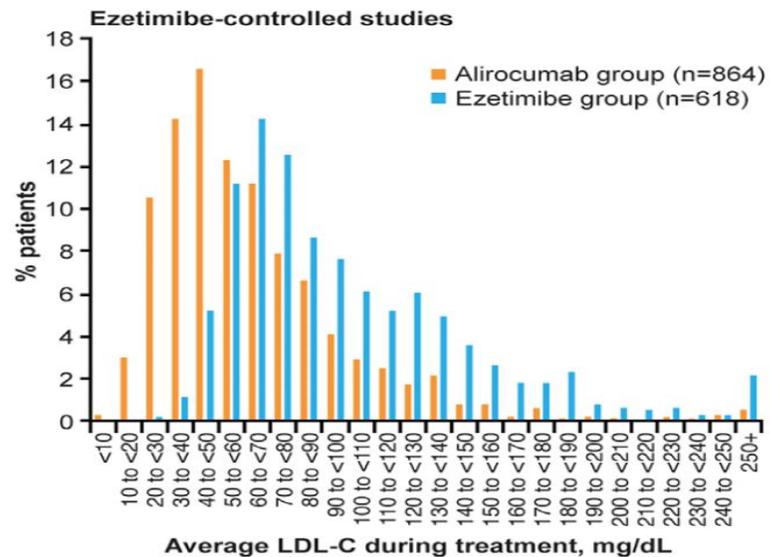
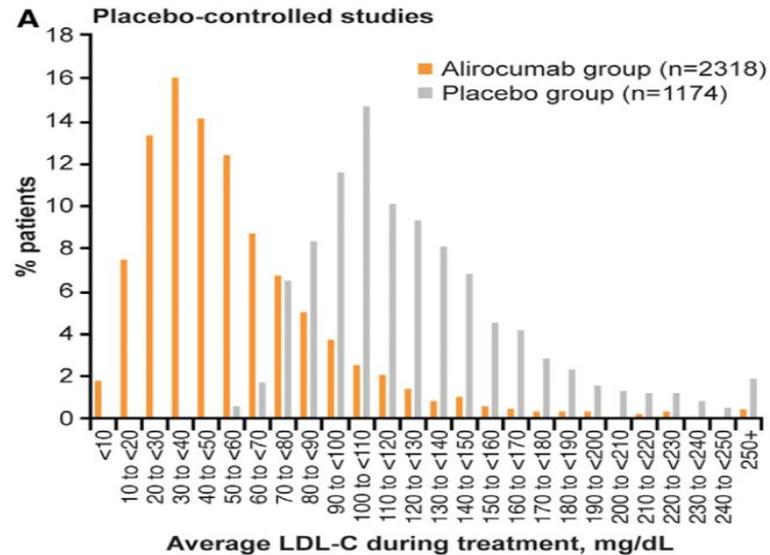
Žena, matka dvou dětí, univerzitně vzdělaná, cvičitelka aerobiku, náhodně zjištěná hladina LDL-c 0.36mmol/l



Jak šel čas se snižováním LDL-C v klinických studiích s hypolipidemií



Dosahování nízkých hladin LDL-C není fikce

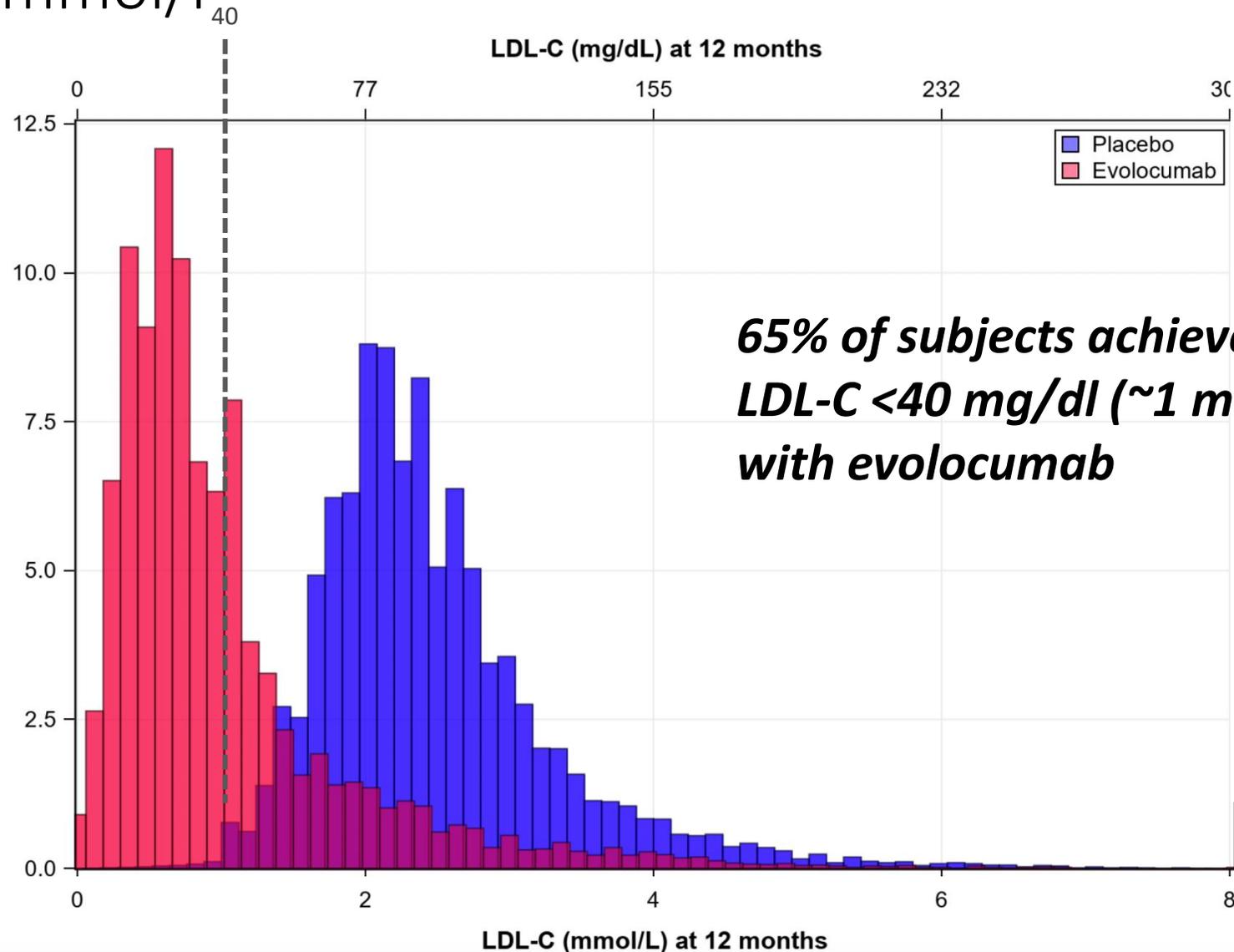




2/3 pacientů v evolokumabové větvi studie FOURIER měly LDL-C < 1 mmol/l

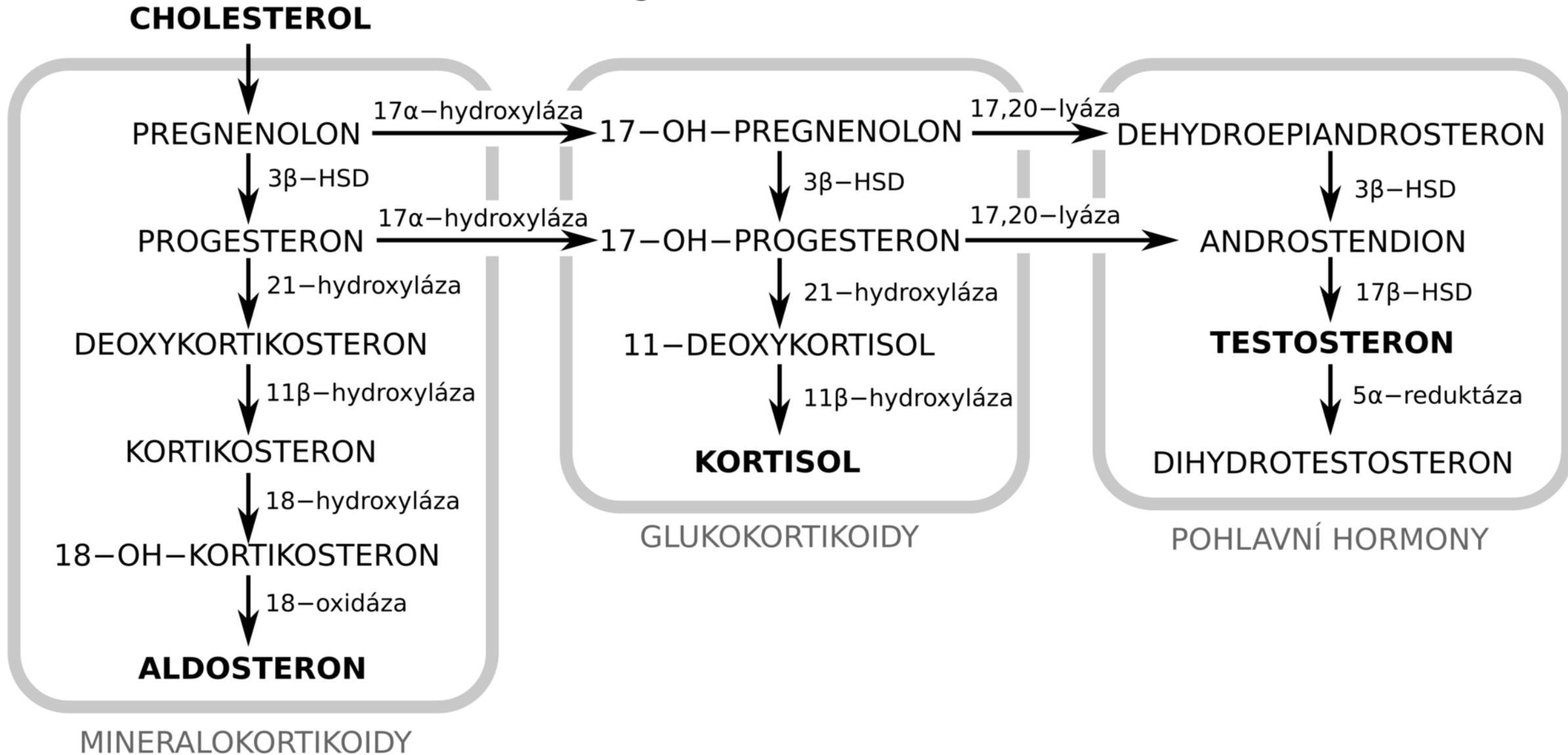


An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School



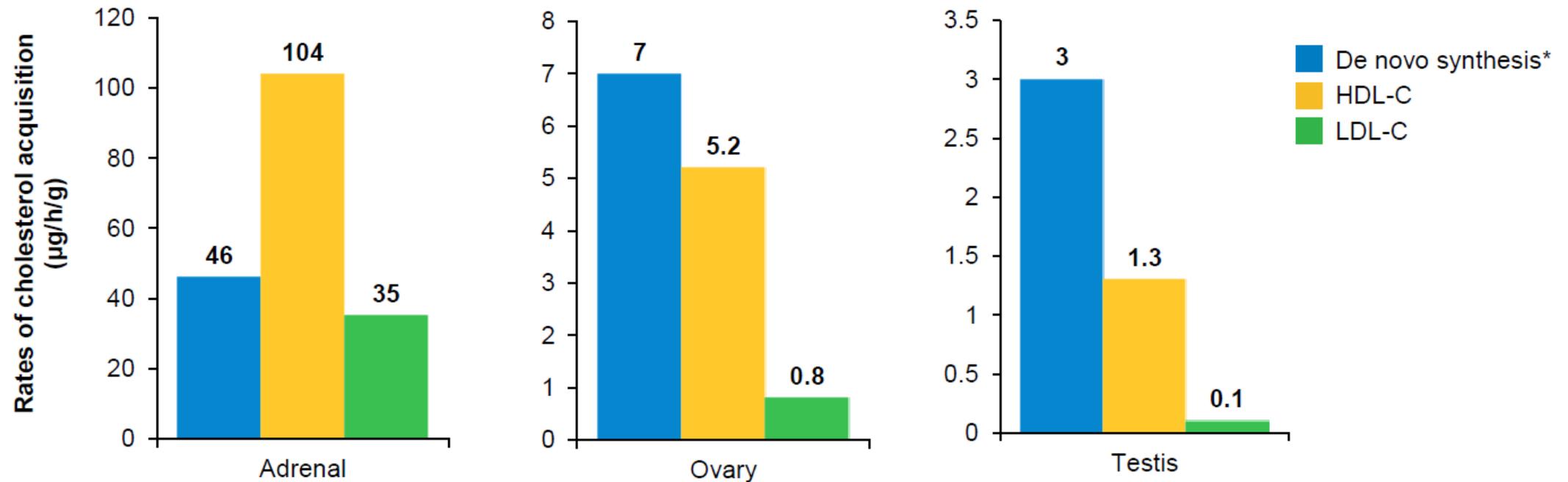
% (n) of patients All patients on background of max-tolerated statin ± other LLT	Alirocumab (n=1550)	Placebo (n=788)
Infections and infestations	45.5% (705)	46.1% (363)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27.2% (422)	28.6% (225)
Gastrointestinal disorders	18.6% (288)	18.8% (148)
Nervous system disorders	17.0% (264)	17.8% (140)
General disorders and administration site conditions	15.4% (238)	17.0% (134)
Injury, poisoning, and procedural complications	13.4% (207)	14.2% (112)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	11.0% (171)	10.9% (86)
Cardiac disorders	9.1% (141)	11.8% (93)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9.1% (141)	8.5% (67)
Metabolism and nutrition disorders	9.1% (141)	8.4% (66)
Vascular disorders	7.9% (122)	8.9% (70)
Eye disorders	6.5% (100)	6.1% (48)
Investigations (lab parameters)	6.1% (95)	5.2% (41)
Psychiatric disorders	5.9% (91)	8.0% (63)
Renal and urinary disorders	4.6% (72)	6.0% (47)
Neoplasms, benign, malignant (incl cysts/polyps)	2.5% (38)	3.4% (27)
Reproductive system and breast disorders	2.5% (38)	3.2% (25)
Blood and lymphatic system disorders	2.4% (37)	3.0% (24)
Ear and labyrinth disorders	2.0% (31)	2.9% (23)

Steroidogeneze v kůře nadledvin



Z jakých zdrojů pochází cholesterol pro syntézu adrenálních steroidních hormonů ?

Experimenty na zvířatech



Co se můžete k tématu dočíst ?

- Illingworth, D. R.; Orwoll, E. S.; Connor, W. E. Impaired Cortisol Secretion in Abetalipoproteinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1980**,
- ILLINGWORTH, D. R.; KENNY, T. A.; ORWOLL, E. S. Adrenal Function in Heterozygous and Homozygous Hypobetalipoproteinemia*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1982**
- Sezer, K.; Emral, R.; Corapcioglu, D.; Gen, R.; Akbay, E. Effect of Very Low LDL-Cholesterol on Cortisol Synthesis. *J. Endocrinol. Invest.* **2008**,
- Miller, W. L.; Bose, H. S. Early Steps in Steroidogenesis: Intracellular Cholesterol Trafficking. *J. Lipid Res.* **2011**,
- Blom, D. J.; Djedjos, C. S.; Monsalvo, M. L.; Bridges, I.; Wasserman, S. M.; Scott, R.; Roth, E. Effects of Evolocumab on Vitamin E and Steroid Hormone Levels: Results from the 52-Week, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled DESCARTES Study. *Circ. Res.* **2015**,
- Oluleye, O. W.; Kronmal, R. A.; Folsom, A. R.; Vaidya, D. M.; Ouyang, P.; Duprez, D. A.; Dobs, A. S.; Yarmohammadi, H.; Konety, S. H. Association between Statin Use and Sex Hormone in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *104*, 4600–4606.
- Dobs, A. S.; Schrott, H.; Davidson, M. H.; Bays, H.; Stein, E. A.; Kush, D.; Wu, M.; Mitchel, Y.; Illingworth, R. D. Effects of High-Dose Simvastatin on Adrenal and Gonadal Steroidogenesis in Men with Hypercholesterolemia. *Metabolism* **2000**, *49*, 1234–1238.
- London, E.; Tatsi, C.; Soldin, S. J.; Wassif, C. A.; Backlund, P.; Ng, D.; Biesecker, L. G.; Stratakis, C. A. Acute Statin Administration Reduces Levels of Steroid Hormone Precursors. *Horm. Metab. Res.* **2020**, *52*, 742–746.
- Meier, S.; Frick, M.; Liu, M.; Saeedi Saravi, S. S.; Montrasio, G.; Preiss, H.; Pasterk, L.; Bonetti, N.; Egloff, M.; Schmid, H. R.; Sudano, I.; Camici, G. G.; Mach, F.; Luescher, T. F.; Ehret, G.; Beer, J. H. Reduced Adrenal Stress Response in Patients on PCSK9 Inhibitor Therapy. *Atherosclerosis* **2021**, *325*, 63–68.

- **Impaired cortisol secretion in abetalipoproteinemia**

- 4 kontroly a 1 s abetalipoproteinémií
- Bazální ranní kortizol vyšel stejně
- Po infuzi alfa 1,24 ACTH měli kontrolní subjekty vyšší kortizol - významné po 4 hodinách
- Vylučování 17-hydroxy a 17-ketosteroidů kontrolní subjekty vyšší
- -> **u abetalipoproteinémie je narušena maximální produkce adrenálních kortikosteroidů -> plazmatické lipoproteiny slouží jako zdroj cholesterolu pro steroidogenezi**

- **Adrenal function in heterozygous and homozygous hypobetalipoproteinemia**

- 1 pacientka s homozygotní hypobetalipoproteinémií a tři její příbuzní heterozygoté
- Za **bazálních podmínek všichni normální** produkci kortikosteroidů
- Po **ACTH** homozygot **nižší sérový kortizol, snížená rychlost vylučování** 17OHCS a 17-ketosteroidů a volného kortizolu v moči
- LDL je důležitý zdroj pro tvorbu kortikosteroidů

- **Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking**

- Lipoprotein->receptor na buňce->endocytóza -> endo-lysozomy -> cholesterol uvolněn z esterů lysozomální kyselou lipázou -> transport k mitochondriím -> cytochrom P450_{scc} -> cholesterol na pregnenolon na vnitřní mitochondriální membráně => akutní steroidogenní reakce je regulována dodáním cholesterolu z vnější membrány na vnitřní což řídí StAR (chronickou CYP11A1)
- Mutace StAR -> **vrozená lipidní adrenální hyperplazie s nepřítomnou steroidogenezí**, ztráty soli, zvrát pohlaví

- **Association Between Statin Use and Sex Hormone in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Cohort**
 - Hodnocen účinek statinů na endogenní pohlavní hormony
 - 6171 lidí – DHEA, SHBG, estradiol, testosteron – použili multivariabilní lineární regresní modely
 - **uživatelé statinu mají nižší SHBG a DHEA**
- **Effects of high-dose simvastatin on adrenal and gonadal steroidogenesis in men with hypercholesterolemia**
 - Hodnoceno navýšení simvastatinu na 80 mg za den a vliv na adrenální a gonadální syntézu steroidů u mužů s hypercholesterolémií
 - Studie trvala 12 týdnů, muži s LDL > 145mg/dl, šest týdnů simvastatin (x placebo), infuze ACTH
 - 81 mužů, věk 45 +/-11 let
 - Výsledek: **bazální a stimulovaný kortizol beze změny, ale došlo k malému poklesu testosteronu** (FSH ani LH se kompenzatorně nezvýšily)
- **Acute Statin Administration Reduces Levels of Steroid Hormone Precursors**
 - 14 lidem bez statin.terapie podáno p.o. 2mg pitavastatinu, před a 24 hodin po podání sledovány hladiny cholesterolu a steroidních hormonů
 - Paralelně na myších, 10mg atorvastatinu tři dny po sobě, hladiny v den 0, 1 a za týden
 - U lidí: **kortikosteron, kortizol a 11-deoxykortizol byly již po 24 hodinách výrazně sníženy, cirkulující cholesterol se nezměnil**
 - U myší: všechno beze změny
 - Závěr: **mohlo by to mít vliv na lidi se subklinickou adrenální insuficiencí**

- **Effects of Evolocumab on Vitamin E and Steroid Hormone Levels: Results From the 52-Week, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled DESCARTES Study**

- Cílem bylo zjistit účinky evalokumabu na hladiny vitamínu E a steroidních hormonů
- 901 pacientů s LDL-C > 2 mmol/l a 52 týdnů podávání evalokumab + části placebo
- Na začátku a na konci hodnotili vitamín E, kortizol, adrenokortikotropní hormon a gonadální hormony
- Vitamín E měřen v séru, v LDL, v HDL a na membránách červených krvinek
- Po evalokumabu se vit.E snížil o 16%, ale při normalizaci na LDL se zvýšil o 19%, na membráně krvinek se nezměnil
- Kortizol se po evalokumabu mírně zvýšil
- Adrenokortikotropní hormon a poměr kortizol:adrenokortikotropní hormon se nezměnili
- Gonádové hormony se nezměnily
- Vyplývá: **hladiny vitE se měnily podobně jako lipidy, vůči steroidním a gonadálním hormonům bez efektu**

- **Effect of very low LDL-cholesterol on cortisol synthesis**

- 41 pacientů s nízkým LDL (**<70mg/dl**) a 38 kontrol, hladiny koncentrace kortizolu, osa byla hodnocena pomocí 1ug ACTH testu
- Test bazálně, po 30 minutách a po 60 minutách a žádný rozdíl nenašli -> **nízký LDL neovlivnil hladinu kortizolu**

- **Reduced adrenal stress response in patients on PCSK9 inhibitor therapy**

- Hodnocen účinek PCSK9i na odpověď kortizolu na ACTH u pacientů s LDL-C o nízkých hladinách
- 19 lidí s PCSK9 s hodnotou +-**LDL 0,58 mg/dl** a 18 kontrol, podáváno 250ug ACTH
- Výsledek: **pacienti s PCSK9i vykazovali významně nižší odpověď kortizolu na ACTH**

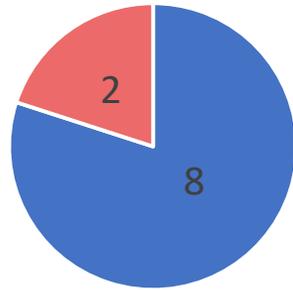
Soubor pacientů

- **10** pacientů (8 mužů, 2 ženy)
- **LDL ...+- 0,5 mmol/l**
- Průměrný věk: 60,5 let
- **7 FH, 4 ICHS, 1 CMP**
- 4x DM, 5x AH
- **5x R40, 3x A80, 1x A20 + 9x EZE 10**
- **8x evolocumab, 2x alirocumab**

- Bazální odběr včetně steroidních hormonů
- Synacthenový test



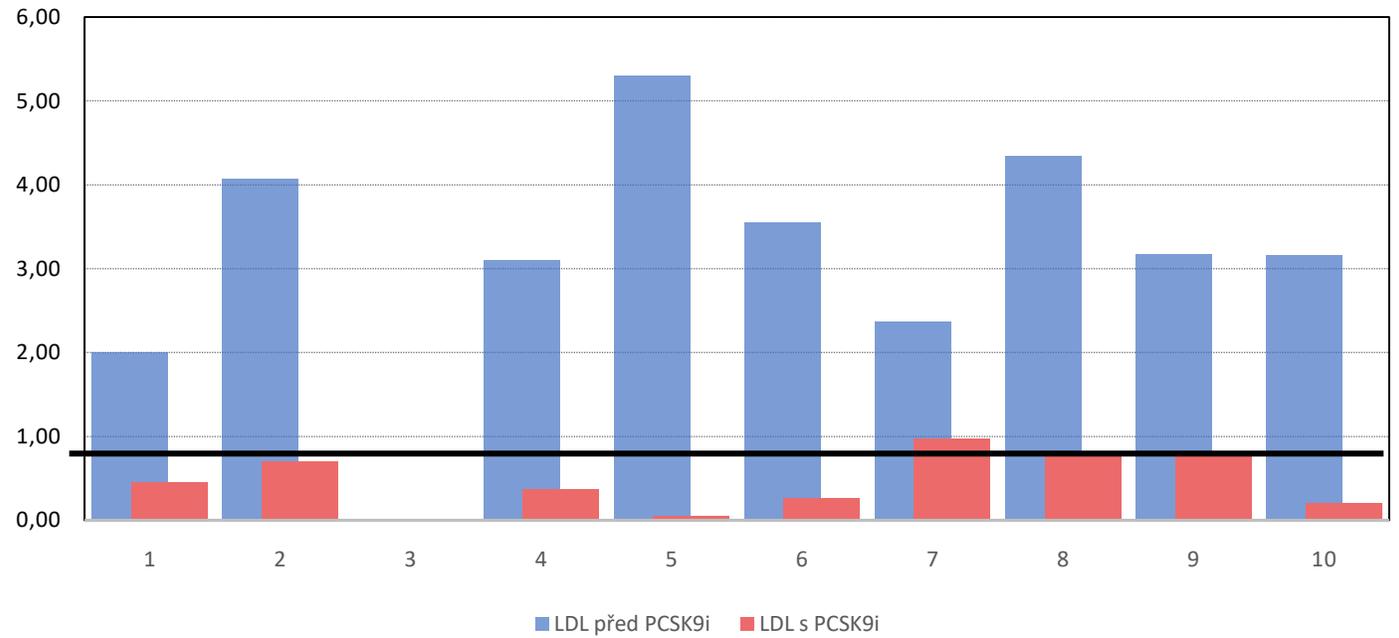
Pohlaví



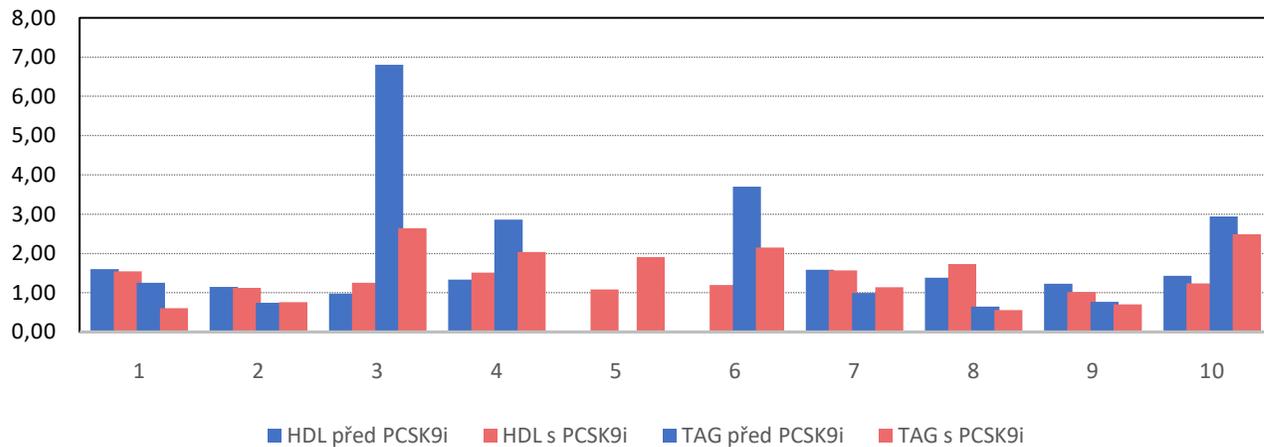
muž žena

Průměrný věk: 60,5

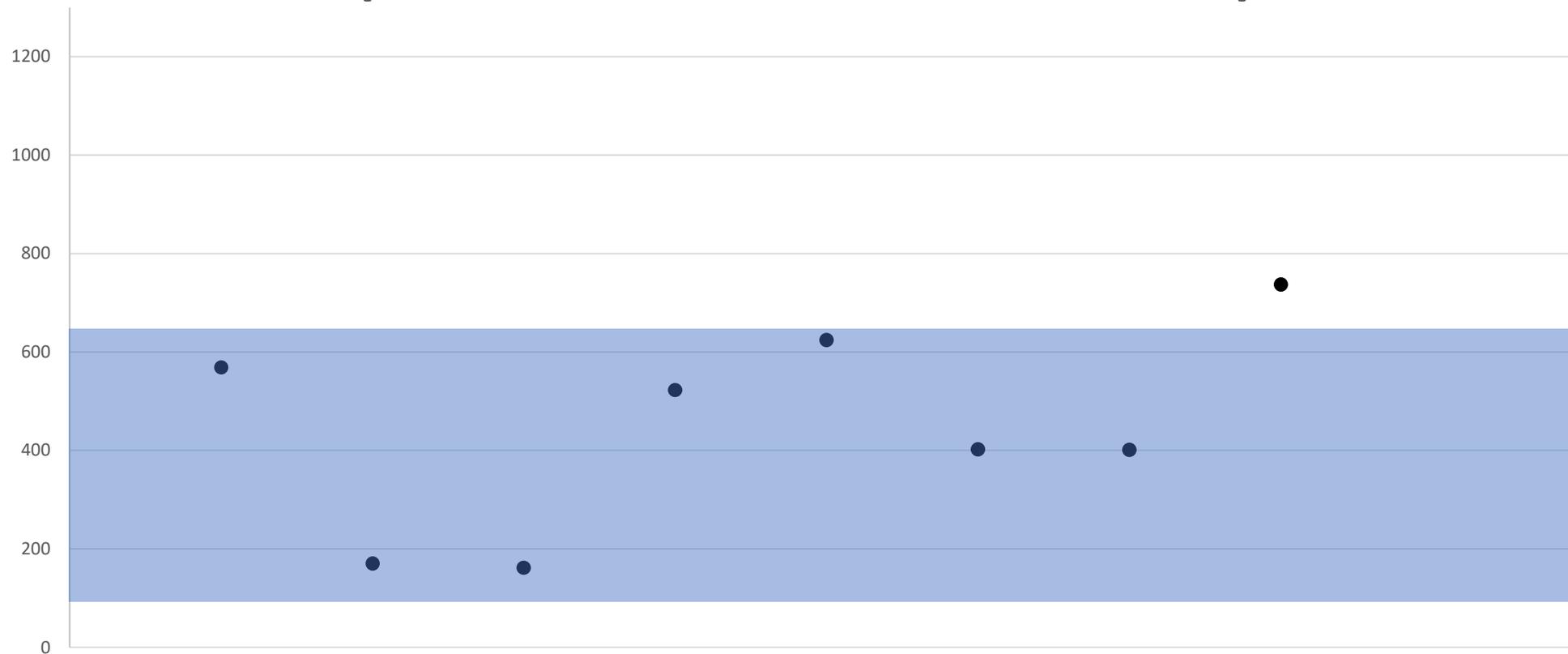
Hodnota LDL cholesterolu (před a s terapií PCSK9i inhibitory)



Hodnota HDL cholesterolu a TAG (před a s terapií PCSK9i inhibitory)



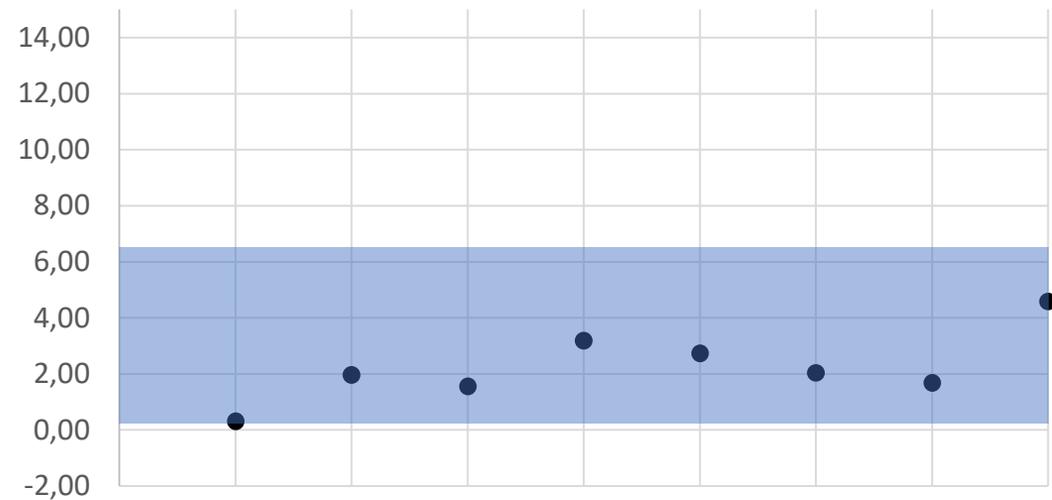
Ranní kortizol (refer. rozmezí: 118-618 nmol/l)



Testosteron
(refer. rozmezí 5,4 - 19,5 nmol/l)



17-OH-progesteron
(refer. rozmezí: 0,3-7 nmol/l)



Androstendion
(refer. rozmezí: 0,35-7,33 nmol/l)



Synacthenový test

- 0. minuta: odběr: kortizol, ACTH + všechny steroidy LCMS
(liquid chromatography-mass spektrometry)
- Po odběru aplikace 10 µg Synacthenu i.v.
- 30. minuta: odběr krve na **kortizol + všechny steroidy LCMS**
- 60. minuta: odběr krve na **kortizol + všechny steroidy LCMS**

Synacthenový test: Kortizol v čase 0 / 30 / 60 min. u jednotlivých pacientů

nmol/l

1200

1000

800

600

400

200

0

Pacient č.:

1

2

3

4

5

6

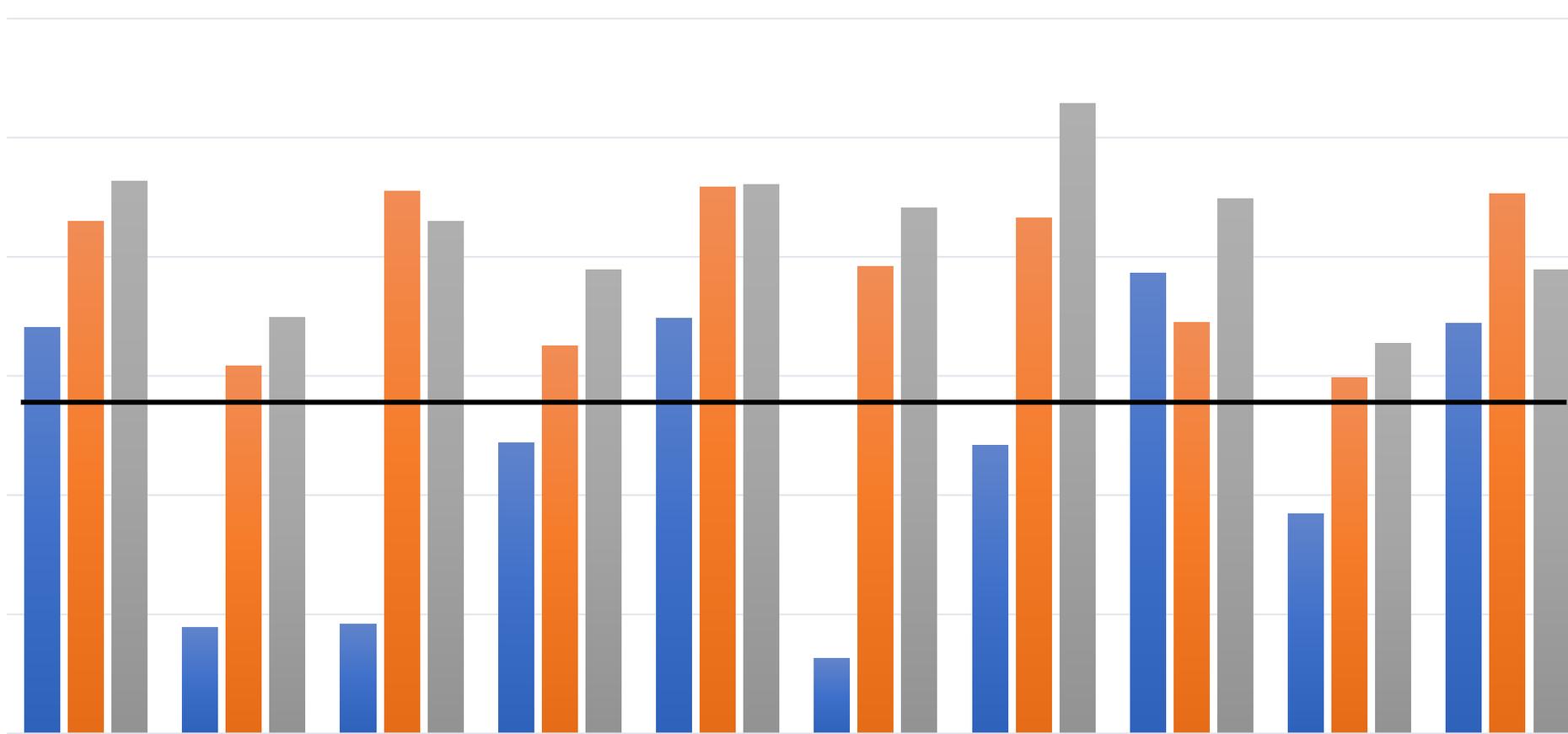
7

8

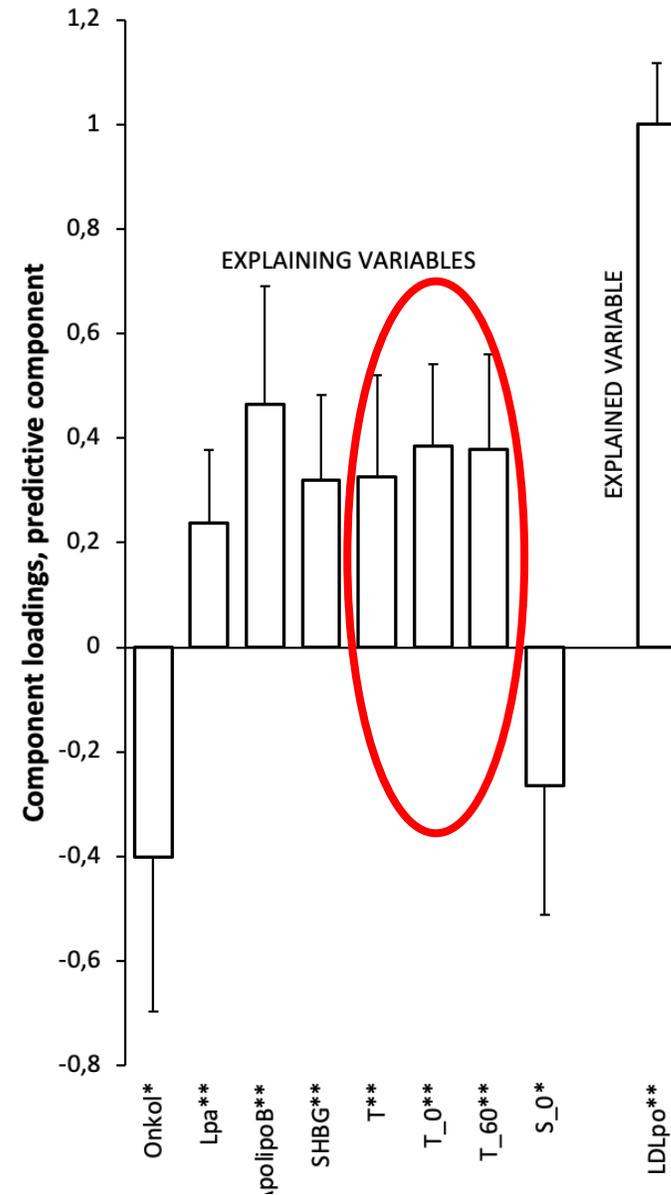
9

10

■ Kor 0 ■ Kor 30 ■ Kor 60



LDL-C



Pozitivní korelace: testosteron, SHBG

Negativní korelace: 11-deoxykortizol

SHBG = sex hormone-binding globulin

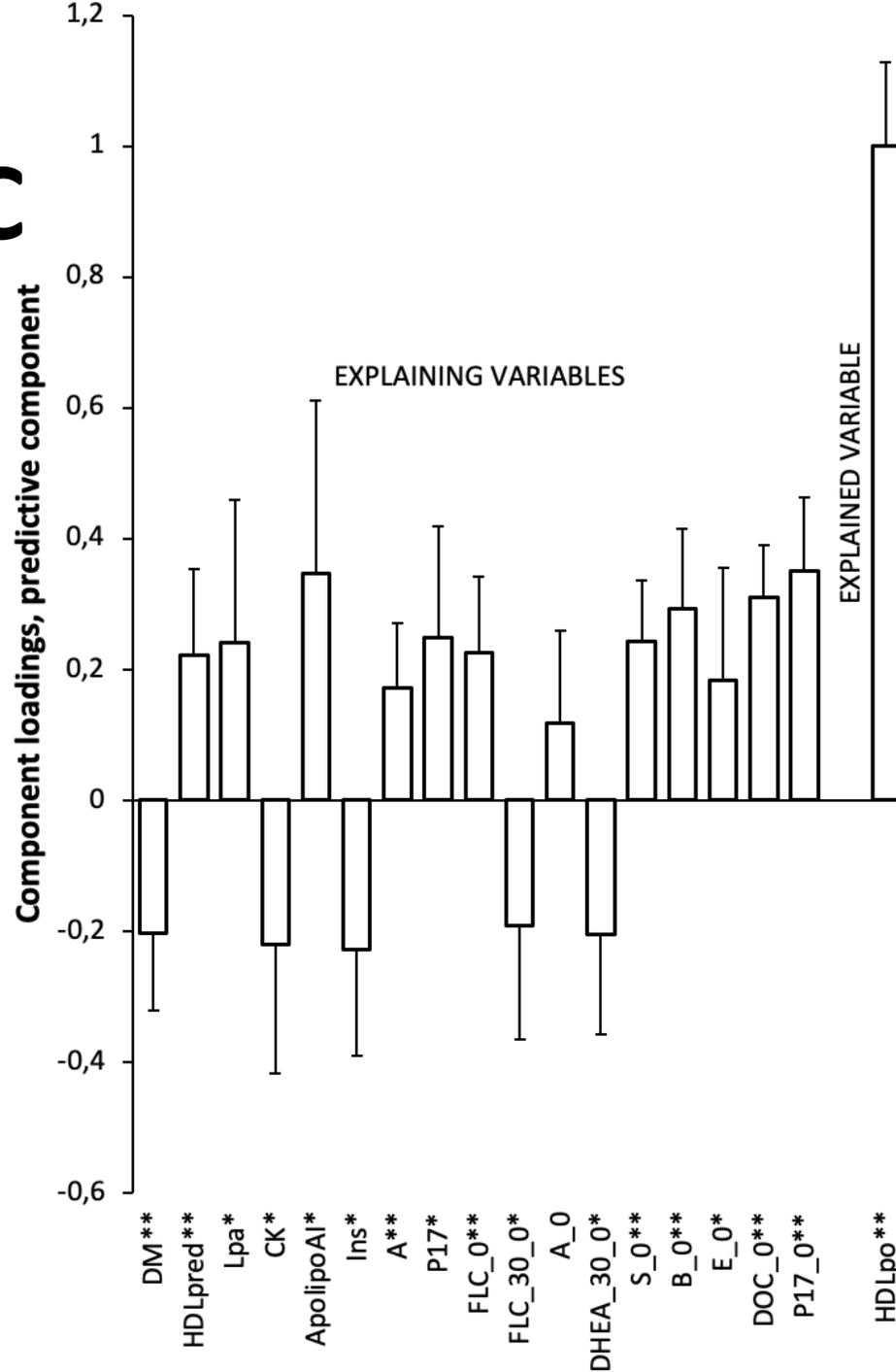
T = testosteron

S = 11-deoxykortizol

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

HDL-C

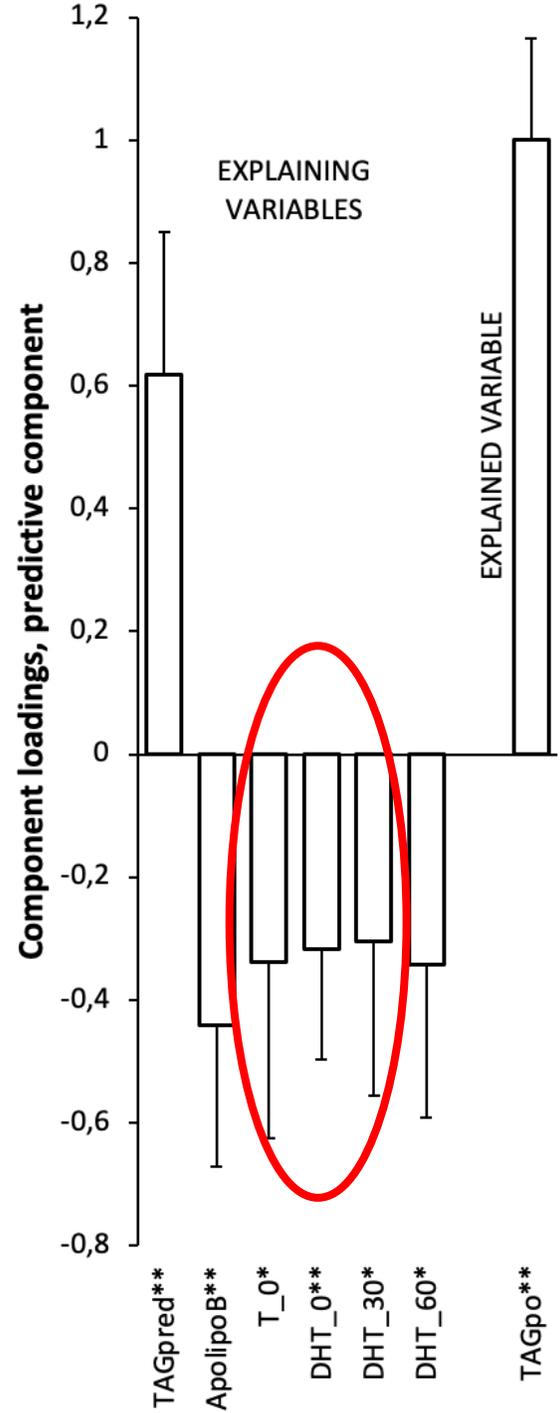


Pozitivní korelace:
 Androstendion, 17 OH progesteron,
 11 deoxykortizol, kortikosteron, kortizon, 1
 1 deoxykortikosteron,
 kortizol v čase 0

Negativní korelace:
 Kortizol v čase 30, DHEA

A = Androstendion
 P17 = 17 OH progesteron
 FLC = Kortizol LCMS
 DHEA = dehydroepiandrosteron
 S = 11 deoxykortizol
 B = kortikosteron
 E = kortizon
 DOC = 11 deoxykortikosteron
 * p<0,05
 ** p<0,01

TAG



Negativní korelace: testosteron, dihydrotestosteron

T = testosteron
DHT = dihydrotestosteron
* p<0,05
** p<0,01

LDL-C a steroidogeneze



Schopností **syntetizovat cholesterol de novo** jsou nadány všechny jaderné buňky, tedy i **steroidogenní tkáně**.



Za normálních okolností je zásobování periferních tkání cholesterolem zajištěno cholesterolem pocházejícím z LDL.



Buňky prostřednictvím **expresy LDL receptorů** signalizují potřebu dodávky cholesterolu.



Jestliže není LDL-cholesterol k dispozici, „**zapne**“ se **syntéza cholesterolu v buňce**.



Buňkám je zajištěna nezávislost na dodávce LDL cholesterolu, která je obzvláště důležitá u steroidogenních tkání.

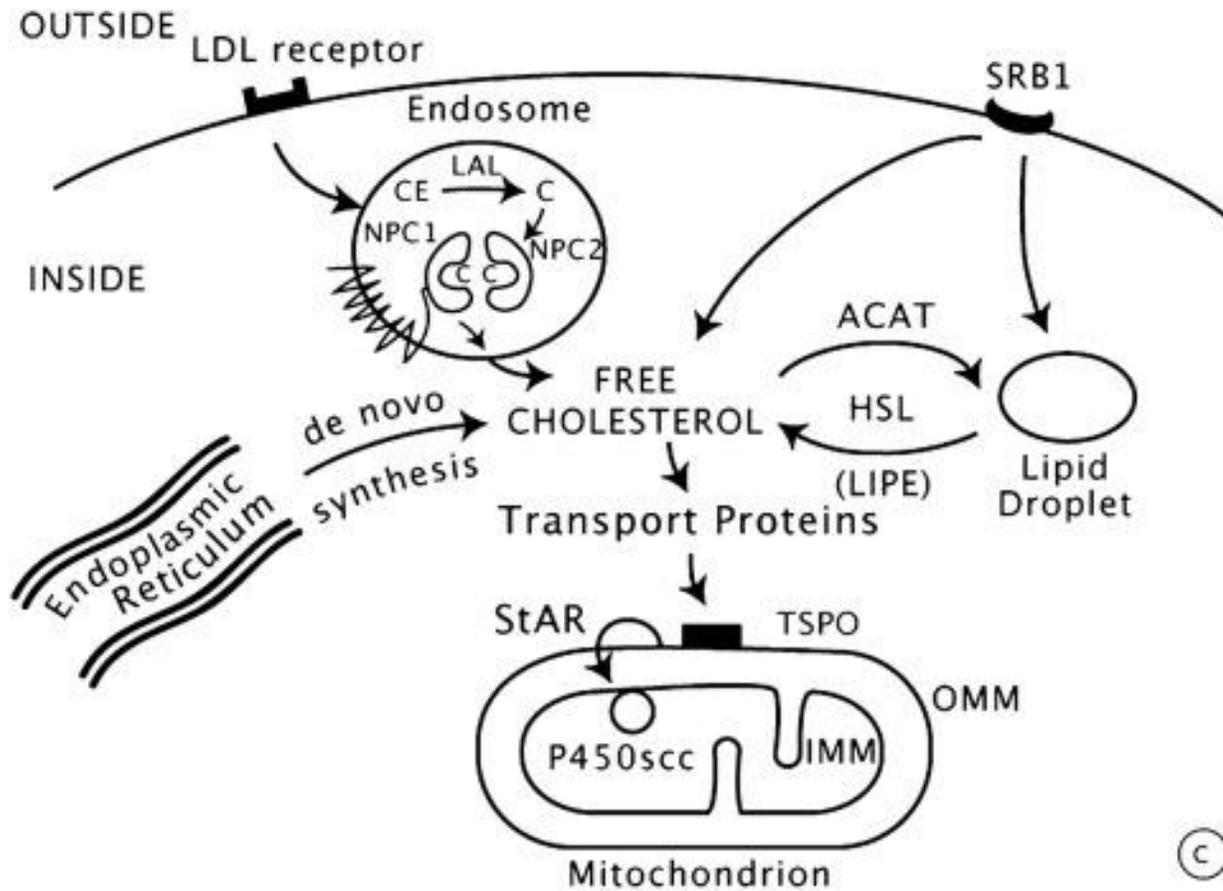


Nízká hladina LDL-cholesterolu by tedy činnost **žláz s vnitřní sekrecí** syntetizujících steroidní hormony neměla zásadně ovlivnit.

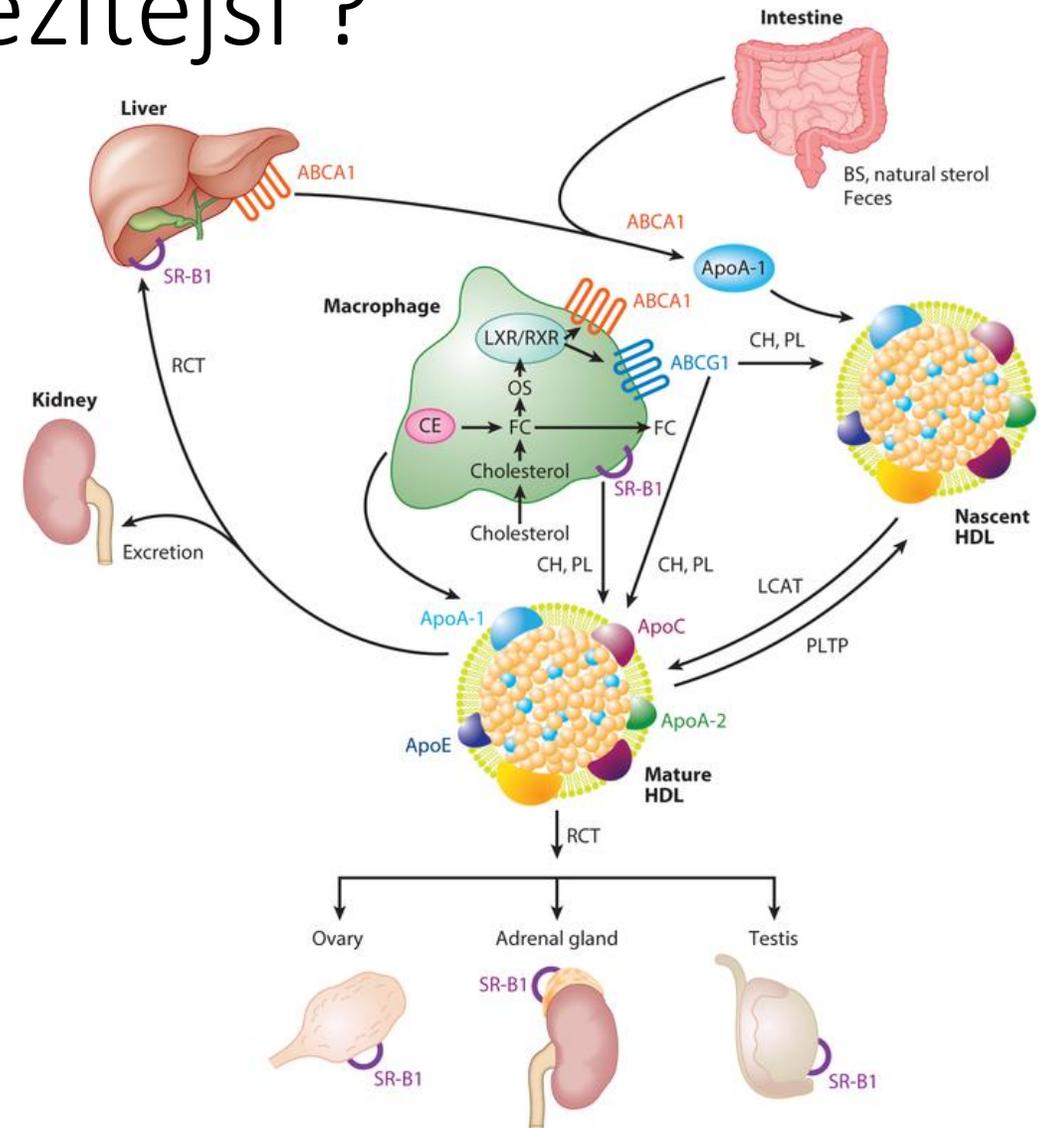


HDL cholesterol

Které lipoproteiny jsou důležitější ?



(C)



Walter L. Miller, Himangshu S. Bose, Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking: Thematic Review Series: Genetics of Human Lipid Diseases, Journal of Lipid Research, Volume 52, Issue 12, 2011, Pages 2111-2135, ISSN 0022-2275, <https://doi.org/10.1194/jlr.R016675>.

Jak to shrnout ?

- Steroidní hormony.....**n-umol/l, LDL-C.....mmol/l.**
- Za běžných okolností je zásobování zajištěno **expesí LDL receptorů.**
- Jestliže není LDL k dispozici, **„zapne“ se syntéza cholesterolu v buňce.**
- **Statiny sice syntézu** cholesterolu **sníží, ale nezastaví.**
- **Přechodně mírný pokles hladin** steroidních hormonů,  **hypofyzárních hormonů.**
- **ADAPTACE**
- **HDL částice je pravděpodobně důležitým zdrojem C pro steroidogenezi**
- Větší efekt lze pozorovat v **gonadální než adrenální tkáni.**