

U HDL-cholesterolu již zřejmě neplatí „čím výše, tím lépe“

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Ze starých epidemiologických populačních studií bylo známo, že koncentrace HDL-cholesterolu (HDL-C) byla v negativní asociaci s rizikem koronárních příhod. V posledních 10 letech se objevují studie, které objevují závislost tvaru křivky U, tj. nižší a vyšší hladiny HDL-C než optimální jsou v asociaci s exponenciálně se zvyšujícím rizikem. Asociace vysokých hladin HDL-C s vysokým kardiovaskulárním rizikem není zcela jasná. Předpokládá se změna funkce velkých HDL-částic bohatých na estery cholesterolu, které se stávají donorem cholesterolu pro arterie.

Klíčová slova: HDL-cholesterol – HDL-částice – kardiovaskulární riziko

“The higher the better” seems to be no longer true for HDL-cholesterol

Summary

It is very well known from the old epidemiological population studies, that HDL-cholesterol (HDL-C) was in a negative association with coronary events risk. New studies have occurred during the last 10 years that the mentioned association has in fact the U-shaped curve, i.e. lower and higher levels of HDL-C than the optimal one are in an exponential increasing risk. The association of high HDL-C levels with cardiovascular risk is not explained clearly. There might be a hypothesis concerning a change of function of large HDL particles riched of cholesterol esters, which become to be cholesterol donors for the arteries.

Key words: cardiovascular risk – HDL-cholesterol – HDL particles

Úvod

Lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein – HDL) je jednou ze součástí lipoproteinového spektra, která byla od prvních epidemiologických studií považována vzhledem k aterogenezi za protektivní faktor (graf 1) [1]. Nezralé malé částice HDL přebírají estery cholesterolu a přenášejí je krví do jater, v nichž dochází k jejich odbourávání. Tomuto reverznímu transportu cholesterolu se přikládá protektivní funkce HDL. Z toho logicky vyplývala dlouho uznávaná hypotéza, že čím vyšší je koncentrace HDL-cholesterolu (HDL-C), tedy HDL-částic nesoucích cholesterol, tím je větší ochrana arteriální stěny, a tedy menší výskyt koronárních příhod. Bohužel tomu tak zřejmě není. Částice HDL má však řadu dalších funkcí: jsou protizánětlivé, antitrombogenní i imunomodulační. Je otázkou, zda i tyto funkce se mohou měnit v závislosti na velikosti HDL-částic i obsahu cholesterolu.

Studie, které nepotvrdily kardioprotektivní účinek vysokého HDL-cholesterolu

Na letošním Evropském kardiologickém sjezdu byly předneseny výsledky americké studie, která zahrnovala

asi 6 000 osob (střední věk 63 let), z nichž třetinu tvořily ženy. Podle hodnot HDL-C byly osoby rozděleny do 5 skupin:

| | | | | |
|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| ≤ 0,78 mmol/l | 0,8–1 mmol/l | 1,1–1,3 mmol/l | 1,3–1,5 mmol/l | > 1,5 mmol/l |
|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|

V průběhu studie (medián sledování 4 roky) dostalo 13 % osob infarkt myokardu (IM) nebo zemřely z kardiovaskulárních (KV) příčin. Autoři studie po dalších analýzách zjistili, že vztah mezi koncentrací HDL-C a výskytem KV příhod vyjadřuje tzv. „U“ křivka, tj. nejnižší výskyt příhod byl u osob s HDL-C 1–1,5 mmol/l, zatímco s poklesem HDL-C na hodnotu < 1 a se zvyšováním > 1,5 mmol/l se výskyt KV příhod zvyšoval (graf 2). Výsledky byly adjustovány k nejrozličnějším rizikovým faktorům, které ovlivňují KV riziko (věk, kouření, hodnoty LDL-cholesterolu, hypertenze, přítomnosti diabetes mellitus aj). Jedinci s hodnotami HDL-C > 1,5 mmol/l měli riziko IM nebo úmrtí z KV příčin téměř o 50 % vyšší než jedinci s HDL-C v rozmezí 1–1,5 mmol/l. Je zajímavé, že u žen byly hodnoty HDL-C > 2 mmol/l častěji spojeny s výskytem KV příhod než u mužů [2].

Již v roce 2008 byla analyzována souvislost mezi koncentrací HDL-C, velikostí částic HDL a apolipoproteinem A-I (apoA-I) a rozvojem ischemické choroby srdeční (ICHS). Jednalo se o post-hoc analýzy 2 prospektivních studií: IDEAL (Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering) a EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) – Norfolk studie. Ve studii IDEAL bylo zjištěno, že vysoká koncentrace HDL-C je v asociaci s vyšším rizikem ICHS. Ve studii EPIC – Norfolk byly velmi velké HDL částice (měřené spektroskopii pomocí nukleární magnetické rezonance) v asociaci také s vyšším rizikem ICHS. I po adjustaci na koncentrace apoA-I a apoB přetrvávala významná pozitivní asociace mezi nejvyššími hodnotami z distribuce HDL-C a velikostí HDL částic s KV rizikem. Pouze koncentrace apoA-I zůstala v negativní asociaci s KV rizikem, a tak se zdá, že koncentrace apoA-I by mohla odrážet ateroprotektivní kapacitu HDL-částic [3].

V dánských prospektivních studiích Copenhagen City Heart Study a Copenhagen General Population Study byly také nalezeny podobné výsledky; extrémně vysoké hladiny HDL-C byly v asociaci s vyšší KV i celkovou mortalitou u mužů i u žen. V dánské populaci byly spojené s nejnižší celkovou mortalitou hodnoty HDL-C 1,9 (1,4–2,0) mmol/l u mužů a 2,4 (1,8–2,5) mmol/l u žen. U mužů s HDL-C 2,5–2,99 mmol/l byl poměr šancí pro celkovou mortalitu 1,36 (1,09–1,70), a s HDL-C ≥ 3 mmol/l dokonce 2,06 (1,44–2,95). U žen byla šance úmrtí významně vyšší – 1,68 (1,09–2,58) – až u hodnot HDL-C $\geq 3,5$ mmol/l [4].

Nelze zapomenout ani na trapibové studie, které ukázaly, že velké zvýšení HDL-C vlivem inhibice CETP (cho-

lesteryl ester transfer protein) není tou správnou cestou ke snížení KV rizika ani k regresi aterosklerózy [5]. Jedna z posledních studií testujících CETP inhibitory studie REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid Modification) ukázala, že léčba anacetrapibem sice nevedla ke zhoršení prognózy pacientů v sekundární prevenci KV onemocnění, ale mírný pokles sledovaného kombinovaného cíle (o 9 %) není zcela vysvětlen dvojnásobným zvýšením HDL-C. Nelze přehlédnout, že došlo k významnému snížení LDL-C v průměru o 40 %. Dalším pozitivně přijatým výsledkem je také to, že anacetrapib mírně snižoval výskyt nově vzniklého diabetes mellitus (DM) [6,7]. Anacetrapib zatím nebyl uveden na farmakologický trh.

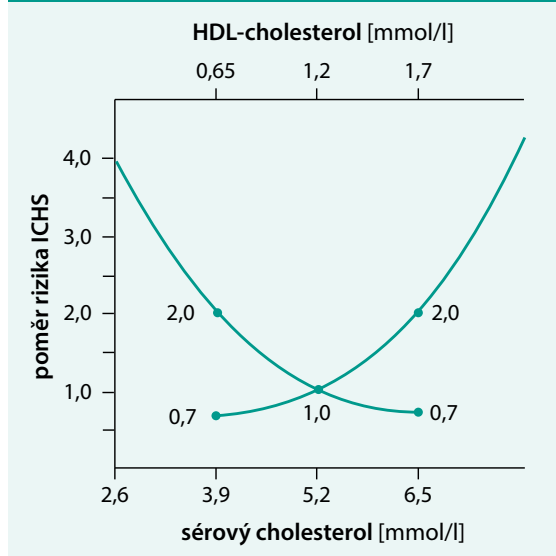
Biologické vysvětlení pozitivní asociace mezi vysokým HDL-C, velikostí HDL částic a kardiovaskulárním rizikem

Zatím neexistuje jasné biologické vysvětlení popsaného vztahu. Spekuluje se, že se nejspíše jedná o změnu funkce HDL částic, které pokud jsou přeplněny estery cholesterolu a hodně se zvětší, netransportují cholesterol do jater, ale do stěn artérií, tj. HDL částice se stávají donorem cholesterolu [8]. Stejně tak se spekuluje na základě experimentálních studií, že velká HDL částice by mohla změnit další svoje funkce – např. protizánětlivá funkce by se mohla změnit na prozánětlivou, a tak přispívat k aterogenezi [9].

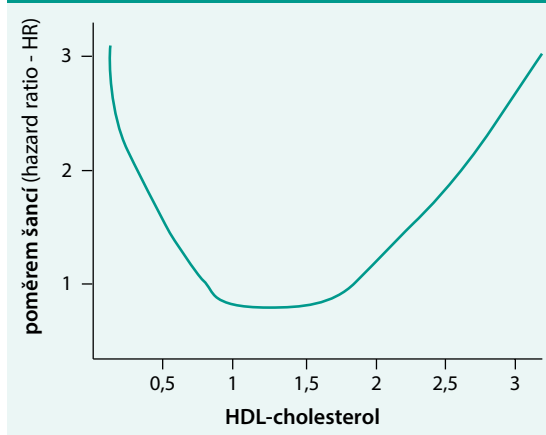
Co z toho vyplývá pro klinickou praxi?

I když mechanismy vlivu vyšší koncentrace HDL-C a velikých částic HDL na zvýšené KV riziko není zcela objasněno, je třeba přehodnotit v klinické praxi pohled na vyšší hodnoty HDL-C, tzn. nepokládat vysoké hladiny HDL-C za protektivní faktor jako dosud, ale naopak HDL-C ≥ 2 mmol/l považovat za možný rizikový faktor pro aterosklerózu. U nemocných s vysokými hladinami HDL-C je proto třeba pečlivěji léčit LDL-cholesterol a snižovat jej k léčebným

Graf 1. Riziko infarktu myokardu v závislosti na koncentraci sérového cholesterolu (celkového) a HDL-cholesterolu. Upraveno podle epidemiologické studie MRFIT [1]. Čím vyšší je sérový cholesterol, tím vyšší je riziko infarktu myokardu. Čím vyšší je HDL-cholesterol, tím je nižší riziko infarktu myokardu



Graf 2. Závislost mezi koncentrací HDL-cholesterolu a poměrem šancí pro kardiovaskulární příhodu vyjádřená typem křivky „U“. Upraveno podle [2]



cílům podle celkového KV rizika a pečlivě léčit i ostatní rizikové faktory, jako je hypertenze, diabetes, kouření a další.

Na základě uvedených studií je možné spíše využít koncentraci apoA-I jako kardioprotektivní marker místo HDL-C. Ve vývoji jsou i nové biomarkery, které by mohly odhalit funkčnost HDL částic a zhodnotit jejich protektivitu nebo rizikovost vzhledem k aterogenezi. Na základě uvedených výsledků lze předpokládat, že vývoj léků zvyšujících hladinu apoA-I bude pro redukci rizika aterosklerózy prospěšnější než léky zvyšující hladinu HDL-C.

Literatura

1. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: MRFIT: a National study of primary prevention of coronary heart disease. JAMA 1976; 235(8): 825–827.
2. Allard-Ratick M, Fonarow G. HDL-cholesterol is associated with adverse cardiovascular outcomes. European Society of Cardiology meeting, Munich, Germany, Aug. 25, 2018. Dostupné z WWW: <https://content.zone-secure.net/escardio_congress_2018/#page=1>.
3. Van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies J Am Coll Cardiol 2008; 51(6): 634–642. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.060>>.
4. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. Eur Heart

J 2017; 38(32): 2478–2486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx163>>.

5. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L et al. Effect of Torcetrapib on Carotid Atherosclerosis in Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2007; 356(16): 1620–1630. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071359>>.

6. Cannon CP, Shah S, Dansky HM et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. N Engl J Med 2010; 363(25): 2406–2415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009744>>.

7. Bowman L, Hopewell JC, Chen F et al. [HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group]. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. N Engl J Med 2017; 377(13): 1217–1227. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1706444>>.

8. Tall AR, Costet P, Wang N. Regulation and mechanisms of macrophage cholesterol efflux. J Clin Invest 2002; 110(7): 899–904. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI16391>>.

9. Navab M, Anatharamaiah GM, Reddy ST et al. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL – an evolving field. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006; 2(9): 504–511. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0245>>.

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC

✉ rosolova@fnplzen.cz

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 11. 11. 2018

Přijato po recenzi 15. 11. 2018