

The mystery of HDL

HDL mystérium

Kaško M, Kaško V

Stryn Health Center, Sogn og Fjordane, Norway

Kasko M, Kasko V. **The mystery of HDL.** Cardiology Lett. 2017;26(5):282–287

Abstract. Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in the adult population. Atherosclerosis is widely considered to be the most important cause induced by risk factors, from which dyslipidemia is considered as the most complex factor.

Coronary heart disease is the most widespread and most serious clinical manifestation of systemic atherosclerosis. The main pillar of the diagnostics and treatment of clinical manifestations of atherosclerosis is the examination of the lipid spectrum. In clinical practice, the effects of the HDL class are measured only by determining the concentration of HDL cholesterol. It is questionable whether this clinical approach provides sufficient information to evaluate both the overall cardiovascular risk and the effect of hypolipidemic therapy. The possibility to identify constellations / subpopulations of HDL could be beneficial in detecting a dysfunctional lipoprotein profile as a very early pathological condition of the cardiovascular system. Tab. 2, Ref. 30, online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: HDL cholesterol – lipoprotein subfractions – atherosclerosis – coronary heart disease

Kaško M, Kaško V. **HDL mystérium.** Cardiology Lett. 2017;26(5):282–287

Abstrakt. Kardiovaskulárne ochorenia predstavujú celosvetovo najväčšie bremeno morbidity a mortality dospeléj populácie. Hlavnou príčinou je aterosklerotické postihnutie na podklade vplyvu rizikových faktorov, z ktorých svojou komplexnosťou vyniká dyslipidémia.

Koronárna choroba srdca patrí k najrozšírenejším a najzávažnejším klinickým prejavom systémovej aterosklerózy. Hlavným pilierom v diagnostike a liečbe klinických prejavov aterosklerózy je vyšetrenie lipidového spektra. V klinickej praxi sa účinky HDL triedy merajú prakticky len stanovovaním koncentrácie HDL cholesterolu. Je otáznosť, či tento klinický prístup poskytuje dostatočnú výpovednú informáciu pri hodnotení tak celkového kardiovaskulárneho rizika, ako aj účinku hypolipidemickej liečby. Trend zisťovania konštelácií / subpopulácií HDL by mohol byť prínosom v detekcii dysfunkčného lipoproteínového profilu ako včasného patologického stavu kardiovaskulárneho systému. Tab. 2, Lit. 30, online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: HDL cholesterol – subfrakcie lipoproteínov – ateroskleróza – koronárna choroba srdca

Choroby kardiovaskulárneho (KV) systému sú príčinou až 1/3 všetkých úmrtí celosvetovo ročne (17,9 miliónov úmrtí v roku 2015) (1). Štandardizovaná úmrtnosť na choroby obehovej sústavy v Slovenskej republike za rok 2015 dosiahla ~ 438 mužov a ~ 515 žien na 100 000 obyvateľov (2).

Choroby KV systému tak majú za dôsledok najviac úmrtí a podieľajú sa najväčšou mierou na chorobnosti populácie. Koronárna choroba srdca (KCHS) je na prvom mieste spomedzi KV ochorení, je príčinou 8,9 milióna úmrtí ce-

losvetovo (1). Svetová zdravotnícka organizácia si stanovila na obdobie rokov 2015 – 2020 za cieľ 25 % relatívnu redukciu celkovej úmrtnosti na KV choroby, nádorové choroby, diabetes mellitus, chronické respiračné choroby. Na prvom mieste sa právom uvádzajú KV choroby, čo si v dobe pandémie angiotenzinového syndrómu X (3) bude vyžadovať zavedenie nových preventívno-liečebných intervencií.

Ateroskleróza je najrozšírenejším a najzávažnejším kauzálnym faktorom KV ochorení, na ktoré ľudia zomierajú viac

ako pre ktorúkoľvek inú príčinu vo svete (1). KCHS patrí k najzávažnejším klinickým prejavom systémovej aterosklerózy, ktorých výskyt stúpa s vekom.

Je známe, že dôležitejšie než určovanie hladiny celkového cholesterolu je určovanie koncentrácie cholesterolu v populáciách VLDL (very low-density lipoprotein), LDL (low-density lipoprotein) a HDL (high-density lipoprotein). Dokázalo sa, že takzvaný „zlý“ cholesterol má časť, ktorá je aterogénnejšia – malé denzné LDL (small dense LDL – sdLDL) (subfrakcie 3-7) a časť, ktorá je menej, respektíve neaterogénna (subfrakcie 1-2) (4). Podobne i HDL trieda sa skladá z niekoľkých subfrakcií, ich význam však v procese aterogenézy nie je taký jednoznačný, aký sa preukázal pri LDL triede. Zloženie tejto časti lipoproteínového spektra je predmetom intenzívneho vedeckého výskumu.

Nízke hladiny HDL cholesterolu sa ukázali byť významne asociované so zvýšeným výskytom KV chorôb. Tento vzťah bol najvýznamnejší pri KCHS. Teória reziduálneho rizika predpokladá, že napriek dosiahnutiu cieľových hodnôt LDL pri liečbe liekmi ovplyvňujúcimi hladinu lipoproteínov v sére, pretrvávajú zvýšené KV riziko, respektíve vysoký výskyt KV príhod významným príčinením nízkych hodnôt HDL cholesterolu. Keďže terapeutické úsilie zamerané na zvýšenie hladiny HDL cholesterolu KV riziko neznižilo (5), objasnenie príčin reziduálneho rizika je naďalej vysoko aktuálne. Experimenty založené na mendelovskej randomizácii taktiež nepotvrdili kauzalitu HDL → KCHS (6). Jedným z vysvetlení týchto nezrovnalostí by mohla byť obmedzená výpovedná hodnota aktuálne používaných diagnostických postupov pri vyšetrovaní HDL v klinickej praxi. Testovanie a vyhodnocovanie zmien HDL spektra v jeho komplexnosti bude potrebovať zrejme progresívnejšie diagnostické postupy, ako len metódu merania celkovej koncentrácie HDL cholesterolu.

Ateroskleróza a jej prejav

Ateroskleróza je komplexný patologický proces prebiehajúci v stene tepny zahŕňajúci predovšetkým depozíciu lipidov v prostredí zápalu. Jednoznačná spojitosť medzi aterosklerózou a hladinami cholesterolu (najmä LDL cholesterolu) bola dostatočne preukázaná početnými randomizovanými klinickými štúdiami.

Ateroskleróza je sprevádzaná chronickým zápalom cievnej steny, ktorý sa zásadnou mierou podieľa na rozvoji endotelovej dysfunkcie. Pôsobením mediátorov chronického zápalu uvoľňovaných predovšetkým z monocytov a T-lymfocytov, ktoré migrujú do subendotelového priestoru, sa iniciuje vznik a rast aterosklerotického plaku. Monocyty sa menia na makrofágy, pohlcujú oxidované lipoproteíny (predovšetkým oxidovaný LDL – oxLDL), a tým z nich vznikajú penové bunky; čo opäť stimuluje imunitný systém k tvorbe prozápalových cytokínov a chemokínov (7). V stene cievy sa množia hladké svalové bunky s následným rozvojom fibrózy a vzniku kalcifikátov; intima cievnej steny hrubne. Intenzita zápalu súvisí s instabili-

tou aterosklerotického plaku; mastocyty (produkujú histamín, chymázu a tryptázu), zložky komplementu, CRP (C-reaktívny proteín) a Lp-PLA2 (fosfolipáza A2 spojená s lipoproteínmi) (hydrolyzuje oxLDL), svojím prozápalovým účinkom destabilizujú aterosklerotický plak. Vplyvom zápalu v cievnej stene sa aterosklerotický plak stáva príčinou poškodenia intimy, jej dezintegrácie, čo je podkladom pre orgánovo-cievnu ischémiu.

Všeobecne preukázané prepojenie hladín markerov zápalu (napríklad interleukínu-6 [IL-6], CRP) s antropometrickými ukazovateľmi, súvisiace s rizikovými faktormi KCHS naznačujú metabolický status takýchto jedincov, ktorý potenciuje proaterogénne/aterotrombotické deje (8). Potvrdila sa korelácia BMI (body mass index) so systémovým zápalom, čo sa vysvetľilo objavom produkcie CRP/IL-6 adipocytmi (9).

Preukázaná úloha LDL deponujúceho cholesterolu do periférie, do cievnej steny, v procese aterogenézy závisí od oxLDL, ktorý po prestupe intimou interaguje s imunokompetentnými bunkami imunitného systému, predovšetkým s makrofágmi. Dochádza k vzniku penových buniek, tie sa hromadia a vytvárajú aterosklerotický plak. Preukázanou funkciou HDL častíc je zabezpečovanie reverzného transportu cholesterolu, teda z periférnych tkanív späť do pečene. Tým sa vysvetľuje jeho potenciálne antiaterogénne pôsobenie.

Cievny endotel – výstelka lúmenu ciev – má úlohu tak hemodynamickú, ako aj imuno-endokrinnú. Dysfunkcia endotelu závažným spôsobom deterioruje funkciu cievy a je markerom i akceleratorom aterogenézy; je prítomná pri predklinických stavoch civilizačných chorôb ako inzulinová rezistencia, porucha glukózovej tolerancie, či prediabetes, prehypertenzia, dyslipidémia. Spoločný menovateľ funkčných i organických zmien vaskulárneho poškodenia v zmysle dysfunkcie neuro-endokrinného imunitného homeostatického systému sa označuje aj ako angiometabolický syndróm X (3).

Významné je pozorovanie úzkeho prepojenia fajčenia s endotelovou dysfunkciou (10). Poruchu endotelovej funkcie signalizujú zvýšené hladiny markerov zápalu v sére, akými sú IL-6 a CRP. Možno ju objektivizovať pomocou metódy FMD (flow mediated dilatation) – vyšetrenie vazodilatácie navodenej prietokom. Artériová hypertenzia zohráva svoju úlohu tak hemodynamickým pôsobením – biomechanickým stresom na endotelovú výstelku, ako aj asociáciou s aterogénnym fenotypom B, ktorý akcelaruje aterosklerotické deje v stene cievy (11). Ateroskleróza je tak rozsahom postihnutia tepnového systému naozaj systémovým ochorením.

Rizikové faktory aterosklerózy sú všeobecne spoločné pre všetky jej klinické koreláty. Patria medzi nich najmä fajčenie, dyslipidémia, artériová hypertenzia, obezita, i diabetes mellitus. Podľa štúdie INTERHEART predstavuje dyslipidémia až polovicu KV rizika v populácii (12).

Klinické i subklinické aterosklerotické poškodenie má zásadný vplyv na kvalitu a dĺžku života. Liečba aterosklerózy je preto nevyhnutná ešte pred vznikom orgánového poškodenia, už v procese začínajúcej aterogenézy. Predovšetkým

je to prevencia – modifikácia rizikových faktorov, ktorá prináša najväčší zdravotný i ekonomický benefit pre pacienta i pre spoločnosť.

Najčastejším klinickým prejavom systémovej aterosklerózy je KCHS, ktorá je aj najčastejšou príčinou úmrtnosti a invalidizácie v rozvinutých krajinách, ročne usmrť každého piateho Európana (13). Globálna populačná štúdia ukázala 12,5 % nárast celkovej mortality na KV choroby od roku 2005, ktorý v roku 2015 dosiahol 17,9 milióna úmrtí (2). Podkladom vzniku KCHS je nedokrvnosť srdca pri ateroskleróze koronárnych tepien pôsobením jednotlivých rizikových faktorov, ktorých účinok sa nespočítava, ale skôr násobí. Prítomnosť klinických i subklinických prejavov aterosklerózy výrazne skracať dĺžku života (14). Preto je dôležité liečiť aterosklerózu, a teda aj koronárnu chorobu srdca ešte pred vznikom orgánového poškodenia (koronárna ischemia), už v procese aterogenézy; a to predovšetkým elimináciou rizikových faktorov.

HDL – lipoproteín s vysokou hustotou a jeho subpopulácie

Lipoproteíny plazmy predstavujú cirkulujúce micelárne komplexy lipidov s proteínmi, tvorené heterogénnou zmesou takýchto častíc so špecifickou veľkosťou, hustotou a flotačnou charakteristikou. Fyziologicky sprostredkovávajú transport tukov medzi orgánmi a tkanivami, avšak pri nerovnováhom zastúpení jednotlivých subfrakcií, porušenom metabolizme lipidov, sa podieľajú na degeneratívnom procese v cievach

– aterogenéze. HDL predstavuje v rámci lipoproteínového spektra ľudskej plazmy malé denzné a na proteíny bohaté častice lipoproteínu (zložené z prevažne polárnych lipidov viazaných apolipoproteínmi) (15). HDL častice sú rôznorodého zloženia, štruktúry, chemických a tým i biologických vlastností. HDL častice varírujú od 7 do 12 nm podľa veľkosti a štádia vývoja, od diskoidného po sférický tvar podľa štruktúry. Vysoko heterogénnu triedu HDL môžeme rozdeliť do viacerých subpopulácií HDL na základe ich rozdielnych fyzikálno-chemických charakteristík, akými sú hustota prostredia, pri ktorej flotujú, veľkosť, tvar a štruktúrne zloženie častíc.

Prvou používanou metódou (z roku 1954) – ultracentrifugáciou –, možno HDL rozdeliť na menej denzné (1,063 – 1,125 g/ml) – bohaté na lipidy (HDL2), a viac denzné HDL (1,125 – 1,21 g/ml) – bohaté na proteíny (HDL3) (16).

Ďalšie rozdelenie je možné použitím polyakrylamidovej gélovej elektroforézy (PAGE – polyacrylamide gradient gel electrophoresis), ktorá umožňuje identifikovať jednotlivé častice na základe ich veľkosti a elektrického náboja do troch podskupín (tabuľka 1).

HDL3 sú produkované pečeňou, čiastočne i črevom a do obehu sa dostávajú ako nascentné – nezrelé, respektíve de novo tvoriace sa diskoidné častice (nHDL). Dozrievajú ukladaním esterifikovaného voľného cholesterolu do virtuálneho jadra nHDL, čím sa zväčšujú a získavajú sférický tvar.

HDL cholesterol sa v súvislosti s metabolizmom lipidov, predovšetkým metabolizmom cholesterolu a triacylglycerolov, bezprostredne podieľa na homeostáze obehovej sústavy (tabuľka 2).

Tabuľka 1 Delenie HDL triedy podľa PAGE

Table 1 The separation of the HDL subfractions by PAGE

HDL1	veľké častice, ktoré sú identické s HDL získanými delením ultracentrifugáciou pri denzite prostredia 1,055 – 1,085 g/ml (large particles, identical to the HDL subfraction separated by ultracentrifugation in the density range 1.055–1.085 g/ml)
HDL2	stredne veľké častice, ktoré sú identické s HDL získanými delením ultracentrifugáciou pri denzite prostredia 1,063 – 1,125 g/ml (medium-sized particles, identical to the HDL subfraction separated by ultracentrifugation in the density range 1.063–1.125 g/ml)
HDL3	najmenšie častice, ktoré sú identické s HDL získanými delením ultracentrifugáciou pri denzite prostredia 1,125 – 1,21 g/ml (small particles, identical to the HDL subfraction separated by ultracentrifugation in the density range 1.125–1.21 g/ml)

Tabuľka 2 Význam HDL

Table 2 The properties of HDL

Hlavné úlohy HDL častíc (The roles of HDL particles)

reverzný transport cholesterolu – transportný systém CETP (cholesteryl ester transfer protein) – z periférie do pečene

(reverse cholesterol transport – CETP pathway (cholesteryl ester transfer protein) – from the periphery back to the liver)

zdroj cholesterolu – ako stavebného prvku bioštruktúr organizmu (a source of cholesterol for biostructures)

esterifikácia voľného cholesterolu – interakciou LCAT (lecitincholesterol acyltransferáza) a HDL (the esterification of free cholesterol by LCAT)

inhibícia inkorporácie LDL do steny cievy (inhibition of LDL incorporation into the vessel wall)

Ďalšie antiaterogénne účinky HDL (Another antiatherogenic effects of HDL)

podpora fyziologickej funkcie endotelu (endothelial function enhancement)

inhibícia vzniku/účinku oxLDL (inhibition of formation/effect of the oxidized low density lipoprotein)

tlmenie prozápalových procesov (suppression of proinflammatory processes)

podieľanie sa na imunomodulačných dejoch (immunomodulatory effects)

účasť na trombomodulačných procesoch (thrombomodulatory function)

Pri poruche metabolizmu lipoproteínov – dyslipidémii – nastáva rozvoj aterosklerózy. Tradične sa cholesterol (respektíve jeho forma transportu) rozdeľuje na „zlý“ LDL cholesterol a „dobrý“ HDL cholesterol. Dyslipidémia je pojem vhodnejší než hypercholesterolémia vzhľadom na komplexnú skladbu transportných foriem cholesterolu. V literatúre sa stretáme s rozdeľovaním porúch metabolizmu cholesterolu a lipidov na: izolovanú hypercholesterolémiu, izolovanú hypertriacylglycerolémiu, tzv. kombinovanú dyslipidémiu (zvýšený cholesterol a zároveň aj TAG) a dyslipidémiu pri nízkom HDL cholesterolu. Nízka hladina lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) je považovaná za jeden z najzávažnejších KV rizikových faktorov – známym tiež ako jedna z príčin reziduálneho rizika – a podieľa sa na aterogénnej dyslipidémii. Predstavuje poruchu optimálnej rovnováhy spektra lipidov v cirkulácii charakterizovanú nízkym HDL cholesterolom, vysokými triacylglycerolmi (TAG) a posunom zloženia LDL častíc k malým denzným časticiam.

Hoci zvýšený prívod nasýtených tukov a cholesterolu bol sprevádzaný zvýšeným rizikom KV chorôb (17), nepreukázala sa korelácia medzi príjmom cholesterolu a jeho hladinami v krvi vzhľadom na výskyt KV príhod (18, 19). Dôležitejšie než celkové množstvo prijatého cholesterolu/tuku je jeho zloženie a vyvážená energetická bilancia. Napokon, cholesterol nie je len esenciálnou stavebnou zložkou bunkových membrán a subcelulárnych štruktúr, ale aj zdrojom pre steroidogénu, tvorbu žľových kyselín a vitamínu D v ľudskom organizme.

HDL cholesterol sa ukázal byť na základe rozsiahlych populačných štúdií významným prediktorom chorôb KV systému (predpokladala sa protektívita HDL v úlohe reverzného transportu cholesterolu z periférnych tkanív späť do pečene); a prejavili sa aj ďalšie antiaterogénne – antioxidantné a antitrombotické vlastnosti HDL. A hoci epidemiologické štúdie ukázali spojitosť medzi HDL a KCHS, štúdie s jedincami s vysokými hladinami HDL a defektným génom pre hlavný enzým metabolizmu HDL – CETP – nepreukázali kardioprotektívitu HDL. Dokonca v intervenčných štúdiách s inhibíciou CETP, kde sa dosiahol značný nárast HDL cholesterolu, sa pozoroval zvýšený výskyt KV príhod. To viedlo k pozorovaniam, že pri určitých patologických stavoch dochádza k zmene štruktúry HDL častíc, k zmene HDL spektra, pravdepodobne k dysfunkcii HDL a nárastu počtu HDL častíc bez kardioprotektívnych vlastností. Takýto predpoklad by mal priniesť nový prístup k interpretácii úlohy HDL a jeho subfrakcií; mohla by to byť nová éra klinického využitia HDL, kedy rozhodujúcou premisou terapie bude nie celková koncentrácia, ale zloženie/zastúpenie HDL častíc v triede HDL.

HDL a jeho (dys)funkcia

Na cholesterol bohaté lipoproteínové častice, najmä LDL, sa deponujú do cievnej stený, kde sú vystavené oxidačným

faktorom zo strany zložiek imunitného systému, predovšetkým radikálom produkovaným NADPH-oxidázou (oxidáza nikotínamidadenínindinukleotidfosfátu), NO-syntázou, myeloperoxidázou, lipooxygenázou (20). HDL častice vstupujú do procesu oxidácie lipoproteínov svojou schopnosťou brzdiť proces lipoperoxidácie (LPO) LDL, a tým chrániť intimu cievnej stený; HDL sú tiež schopné odstraňovať už vzniknuté produkty lipoperoxidácie z LDL (21). Toto sa deje pasívne (priamo prechodom medzi fosfolipidovými membránami lipoproteínov), aktívne za účasti CETP, i prenosom produktov lipoperoxidácie facilitovaným apo A-I. Takto vychytené produkty LPO sú inaktivované v redox procese, kde kľúčovú úlohu zohráva apo A-I (22). Týmto sa HDL stávajú mechanizmom spätného transportu vychyteného cholesterolu, respektíve molekúl poškodených lipoperoxidáciou. „Cieľovou stanicou“ pre takto získaný „nebezpečný“ obsah je pečeň, kde dochádza k jeho selektívnemu vychytávaniu cez transportér SR-B1 (scavenger receptor B1). Na antioxidantnej schopnosti HDL sa podieľa inaktivácia reaktívnych molekúl enzymatickou cestou, a to najmä prostredníctvom (23):

- paraoxonázy 1 (PON-1)
- acetylhydroláza faktora aktivujúceho trombocyty (známa tiež ako Lp-PLA2)
- lecitíncholesterol acyltransferázy (LCAT)

(Apo)lipoproteíny, enzýmy a lipidová zložka, ktoré sú určujúcim faktorom antioxidantných schopností HDL, sú zastúpené naprieč HDL spektrom v rôznom pomere. Preto aj schopnosť chrániť pred oxidačným poškodením (predovšetkým LDL) je pri jednotlivých subpopuláciách rôzna. Je známe, že tieto vlastnosti sú sústredené do malých denzných HDL častíc, ktoré sú schopné dobre odstraňovať oxidované lipidy z povrchu iných lipoproteínových častíc. Ak sa však presiahne schopnosť vychytávania, respektíve inaktivácie produktov oxidačného pôsobenia radikálov, dochádza v HDL časticiach k ich akumulácii. Akumuláciou týchto pôsobkov zrejme dochádza k dysfunkcii HDL populácie a oslabeniu efluxnej kapacity HDL (cholesterolu z makrofágov/penových buniek). A tak by mohla veľkosť HDL častíc predstavovať korelát aterogénnej dyslipidémie ($\uparrow$ TAG, $\downarrow$ HDL, $\uparrow$ apo B, $\uparrow$ pomer cholesterol/HDL, $\uparrow$ malé denzné LDL).

To môže byť jednou z možných príčin tzv. dysfunkčného HDL profilu, kedy pozorujeme posun v HDL spektre smerom k malým HDL časticiam (24). Problematika funkčnosti, respektíve dysfunkcie lipoproteínových tried osobitne zarezovala poukázaním na fenomén aterogénnej normolipémie a neaterogénnej hyperlipidémie (25).

Systémový zápal (hladina CRP/hs-CRP a sieť prozápalových cytokínov) má vplyv aj na HDL pri priamej korelácii s KV rizikom. Poukazujú na to práce, v ktorých možno pozorovať tzv. dysfunkčný HDL profil (24, 26). To znamená, že napriek nezníženej hladine HDL cholesterolu u jedincov

s manifestným KV ochorením je ich skladba HDL odlišná od zdravých jedincov. Zároveň sa ukazuje, že redukcia systémového zápalu bez ovplyvnenia hladín LDL alebo HDL je sprevádzaná redukciami rizika vzniku KV ochorení (27).

Cirkulujúce mikropartikelky, ako nosič intercelulárnej komunikácie zápalových procesov zúčastňujúcich sa na indukcii aterosklerózy potenciáciou endotelovej dysfunkcie, predstavujú ďalší z možných faktorov interferujúcich s metabolizmom HDL populácie (28). Vzťah lipoproteínov vysokej hustoty – HDL a aterosklerózy sa ukazuje byť komplikovanejší, než sa zvyčajne akceptuje v klinickej praxi. Na základe uvedených pozorovaní možno predpokladať, že subfrakcie HDL cholesterolu, osobitne malé častice HDL, majú významnú úlohu v patogenéze aterosklerotického poškodenia. Predpoklad je v súlade s pozorovaním Aboyans et al. (29), ktorí ukázali, že aj u jedincov bez prítomnosti všeobecne akceptovaných rizikových faktorov vaskulárneho aterosklerotického poškodenia (tradične ponímaná dyslipidémia, fajčenie, hypertenzia, diabetes mellitus) je aterosklerotické cievne poškodenie časté. A hoci bola mnohokrát preukázaná asociácia nízkej hladiny HDL cholesterolu s vyšším výskytom KCHS a vice versa, farmakologicky navodený nárast hladiny HDL cholesterolu nevedel k zvýšenej kardioprotektivitě (5). Dokonca genetické štúdie skúmajúce vzťah HDL a KV ochorení prezentovali závery, že geneticky podmienené zníženie/zvýšenie hladiny HDL cholesterolu nemalo vplyv na KCHS (6, 30). Na druhej strane pre početné dôkazy sa všeobecne akceptuje, že HDL častice poskytujú pleiotropné antiaterogénne účinky (**tabuľka 2**). Možný podiel malých vysokodenzných lipoproteínových častíc na dysfunkčnom HDL profile pri ateroskleróze, kedy dochádza k posunu v zastúpení HDL častíc smerom od veľkých k malým časticiam, prispieva k objasneniu spojitosti aterogénnej dyslipidémie a aterosklerotického poškodenia. Toto pozorovanie je konzistentné s podobným úkazom v LDL triede, kde sa aterogenicita sústreďuje do subpopulácií malých denzných LDL častíc.

Malé HDL častice by tak mohli predstavovať perspektívny biomarker a analýza lipoproteínových subfrakcií vhodnú diagnostickú stratégiu včasnej detekcie KV ochorení u asymptomatických pacientov, ktoré sú potrebné pre ostatné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment diabetes mellitus, pre-diabetu a kardiovaskulárnych chorôb.

Záver

Klinické i subklinické prejavy aterosklerózy skracujú dĺžku i kvalitu života. Ústredný rizikový faktor predstavuje dyslipidémia. Analýza subfrakcií jednotlivých tried lipoproteínov sa ukazuje ako prínos v diagnostike a liečbe dyslipidémie. Vyšetrovacie metódy, ktoré umožnia včasnú detekciu patologických procesov, môžu prispieť k lepšiemu posúdeniu kardiovaskulárnej prognózy pacientov.

Pri voľbe a hodnotení účinku liečby sa v budúcnosti zrejme nezaobídeme bez stanovovania jednotlivých subfrakcií lipoproteínov alebo iných markerov, ktoré lepšie zhodnotia stav lipidového spektra než len hodnotou LDL či HDL cholesterolu. Nález zvýšeného počtu malých (dysfunkčných) HDL častíc vo vzťahu ku KV ochoreniam môže predstavovať kauzálnu úlohu ako rizikový faktor alebo len úlohu „pozorovateľa“ – biomarkera.

Keďže sa zatiaľ nepreukázal klinický benefit farmakologického zvyšovania HDL cholesterolu, ako optimálny prístup pri znižovaní KV záťaže vzhľadom na HDL cholesterol, javí sa nefarmakologická liečba v zmysle úpravy životného štýlu a dôsledná modifikácia rizikových faktorov zmysluplná.

Literatúra

1. Global Burden of Disease Study 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388: 1459–544.
2. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2015. Bratislava: Národné centrum zdravotníckych informácií; 2017.
3. Gavornik P, Gaspar L, Dukat A, et al. Angiogénna koncepcia metabolického syndrómu. Viacnásobný cievny bludný kruh angiometabolického syndrómu. *Ateroskleróza*. 2012;16(1–2):230–237.
4. Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, et al. Cholesterol levels in small LDL particles predict the risk of coronary heart disease in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2770–2777.
5. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, et al. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014;349:g4.
6. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. D. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380(9841):572–580.
7. Nyyssönen K, Kurl S, Karppi J, et al. LDL oxidative modification and carotid atherosclerosis: results of a multicenter study. *Atherosclerosis*. 2012 ;225(1):231–236.
8. Weiner SD, Ahmed HN, Jin Z, et al. Systemic inflammation and brachial artery endothelial function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Heart*. 2014;100(11):862–866.
9. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Effects of obesity on lipid-lowering, anti-inflammatory, and antiatherosclerotic benefits of atorvastatin or pravastatin in patients with coronary artery disease (from the REVERSAL Study). *Am J Cardiol*. 2006;97(11):1553–1537.
10. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD003041.
11. Oravec S, Dukat A, Gavornik P, et al. Contribution of the atherogenic lipoprotein profile to the development of arterial hypertension. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(1):4–7.

12. Ounpuu S, Negassa A, Yusuf S. INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2001;141(5):711-721.
13. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-3245.
14. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation*. 1992;85(1 Suppl):I2-10.
15. Kostner GM, Laggnér P. Chemical and physical properties of lipoproteins. In: Fruchart JC, Shepherd J, ed. *Clinical Biochemistry - Human Plasma Lipoprotein*. Berlin, New York: \X/ alter de Gruyter; 1989.
16. De Lalla OF, Gofman JW. Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins. In: Glick D, ed. *Methods of biochemical analysis*. Vol 1. New York: Wiley; 1954.
17. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al. Saturated Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease: Modulation by Replacement Nutrients. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12(6):384-390.
18. Shin JY, Xun P, Nakamura Y, et al. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):146-159.
19. Gertler MM, Garn SM, White PD. Diet, serum cholesterol and coronary artery disease. *Circulation*. 1950;2(5).
20. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004;84(4):1381-1478.
21. Zerrad-Saadi A, Therond P, Chantepie, et al. HDL3-mediated inactivation of LDL-associated phospholipid hydroperoxides is determined by the redox status of apolipoprotein A-I and HDL particle surface lipid rigidity: relevance to inflammation and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(12):2169-2175.
22. Garner B, Waldeck AR, Witting PK, et al. Oxidation of high density lipoproteins. II. Evidence for direct reduction of lipid hydroperoxides by methionine residues of apolipoproteins AI and AII. *J Biol Chem*. 1998;273(11):6088-6095.
23. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):342-374.
24. Krychtiuk KA, Kastl SP, Pfaffenberger S, et al. Small high-density lipoprotein is associated with monocyte subsets in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):589-596.
25. Oravec S, Dukat A, Gavornik P, et al. Atherogenic versus non-atherogenic lipoprotein profiles in healthy individuals. Is there a need to change our approach to diagnosing dyslipidemia? *Curr Med Chem*. 2014;21(25):2892-2901.
26. Ren J, Jin W, Chen H. oxHDL decreases the expression of CD36 on human macrophages through PPARgamma and p38 MAP kinase dependent mechanisms. *Mol Cell Biochem*. 2010;342(1-2):171-181.
27. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1707914. [Epub ahead of print]
28. Dukat A, Simko F. Circulating microparticles – new risk factor, or biomarker for cardiovascular diseases? *Cardiology Lett*. 2016;25(2):85-90.
29. Aboyans V, McClelland RL, Allison MA, et al. Prevalence and risk factors of lower extremity artery disease in subjects without traditional modifiable cardiovascular risk factors. The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis Supplements*. 2011;3:72-78.
30. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, et al. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):E500-10.