proLékaře.cz | 26.11.2026

HDL-C a stratifikace individuálního rizika

HDL-C and stratification of individual risk

Rudolf Poledne, Ivana Králová Lesná

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha

✉ **prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc.** | rudolf.poledne@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 8. 4. 2019

Komentář ke článku

Barter P, Genest J. HDL cholesterol and ASCVD risk stratification: A debate. Atherosclerosis 2019; 283: 7–12. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.001>.

V letošním dubnovém čísle časopisu Atherosclerosis byla publikována klinická a vědecká debata na téma HDL-C a stratifikace individuálního rizika [16].

Pro názor pozitivní argumentoval prof. Philip Barter z Austrálie a proti prof. Jacques Genest z Kanady. Barter se podstatnou část svého života věnuje problematice HDL-částicím a jejich možným preventivním vlivům na proces aterosklerózy. Jeho hlavním argumentem pro užití HDL ke stratifikaci je silný vztah mezi koncentrací HDL-C a apoproteinu A1 v několika velkých prospektivních studiích [1–3]. Jako nejprůkaznější z epidemiologických studií uvádí metaanalýzu vztahu několika lipidových parametrů k riziku aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (AtheroSclerotic CardioVascular Disease – ASCVD) dlouhodobě sledující více než 300 000 jedinců. Z analýzy desítek tisíc nefatálních i fatálních infarktů myokardu a ischemických mozkových příhod je průkazné, že jak koncentrace HDL-C, tak nonHDL-C jsou negativně, resp. pozitivně silně asociovány s klinickými komplikacemi [4]. Přitom tyto dva vztahy jsou na sobě zcela nezávislé. Vliv koncentrace triglyceridů (nalačno) na riziko ASCVD v této studii zcela vymizí po adjustaci na koncentraci HDL-C. Barter tyto výsledky považuje za zcela jednoznačný důkaz, že koncentrace HDL-C je důležitým parametrem pro stratifikaci pacientů v hypolipidemické terapii.

V této nejrozsáhlejší lipidové analýze kardiovaskulárního rizika se znovu jednoznačně prokázalo, že riziko zvýšené koncentrace triglyceridů nalačno nemusí být závažným rizikovým parametrem, neboť zcela zmizí po adjustaci na individuální hodnoty HDL-C. Na druhou stranu ale výsledky kodaňských klinických chemiků prokázaly [5], že přes silné provázání koncentrace HDL-C a koncentrace triglyceridů nalačno je hodnota jejich vyšší koncentrace v postprandiálním stavu naopak nejlepším diskriminačním faktorem pacientů s prodělaným infarktem myokardu proti kontrolám ve velké prospektivní studii.

Vážným problémem stanoviska hájícího zásadní význam koncentrace HDL-C pro stratifikaci rizika ASCVD jsou nedobré výsledky tří projektů s lékovým ovlivněním kroku cholesterol-ester-acyl-transferázy (CEPT), a tímto způsobem zvyšujícím HDL-C. I v těchto zcela negativních studiích nachází Barter jistý pozitivní důkaz pro důležitost HDL-C. Jednak ukazuje na nedostatky studie s torcetrapibem [6], dalcetrapibem [7] a evacetrapibem [8]. Subanalýza jedné skupiny pacientů (s vyššími hodnotami nonHDL-C) měla až po dlouhodobé farmakoterapii lepší výsledky než skupina kontrolní. Barter připouští, že v řadě případů mohly částice HDL-C ztratit svoji funkci, ale tvrdí, že jinak je pozitivní vliv částic HDL jednoznačný a ovlivňuje riziko aterosklerózy prostřednictvím reverzního transportu cholesterolu, ale také antioxidačně, bráněním adheze buněk endotelu. Poněkud ale pomíjí, že vliv reverzního transportu cholesterolu je prokázaný u člověka, kdežto další pozitivní vlivy jsou prokázány jen na experimentálních modelech.

Naproti tomu prof. Genest, praktický lipidolog, hned na začátku své části „proti“ vznáší pochyby o pleiotropním pozitivním vlivu částic HDL na arteriální stěnu. Hlavním argumentem je epidemiologický nález, podle kterého zejména značně vysoké koncentrace HDL-C mají negativní vliv na rozvoj aterosklerózy a jejích klinických komplikací [9]. Toto stanovisko potvrzují recentní analýzy proteinomu, lipidolomu a struktury RNA. Genestova pozice vychází z jednoznačně platné zásady, že korelace mezi koncentrací HDL-C a klinickými komplikacemi aterosklerózy naznačuje souvislost, nikoliv však kauzalitu. Navíc některé recentní analýzy rozsáhlých studií ukazují na vzrůstající celkovou mortalitu jedinců s vysokými hodnotami HDL-C [10,11].

Genest také vybral několik molekulárně genetických studií (např. polymorfizmu pro receptor ABCA1 účastnící se v reverzním transportu cholesterolu), které u jedinců s nevýhodnou alelou a nízkou koncentrací HDL-C nevedou k většímu riziku ASCVD. V této argumentaci je možné uvést ještě starší práce H. Funkeho [12], podle kterých rozsáhlá analýza genetických variant spojených s velmi nízkými koncen-

proLékaře.cz | 26.11.2026

tracemi HDL-C a apoproteinu A1 nebyla v projektu PROCAM spojena se zvýšeným rizikem klinických komplikací aterosklerózy.

Pochopitelně hlavním argumentem „proti" jsou údaje z intervenčních klinických farmakologických studií shora uvedených inhibitorů CETP. Dále ukazuje, že studie s fibráty, které prostřednictvím PPARα (peroxisom proliferator-activator receptor α) zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy, a tím také koncentraci HDL-C, neovlivňují u diabetiků riziko kardiovaskulárních (KV) příhod. Ani kombinace statinu s niacinem, která vedla k výraznému zvýšení koncentrace HDL-C, neovlivnila riziko KV-komplikací. Genest ve své části pochopitelně neopakuje negativní výsledky studií s inhibitory CETP. Tři molekuly inhibující CETP studované ve třech rozsáhlých studiích (v ceně stovek milionů dolarů) sice výrazně zvýšily koncentraci HDL-C a apoproteinu A1, ale byly zastaveny pro nulový vliv na riziko KV-komplikací. Na závěr své části Genest připouští, že HDL-hypotéza není mrtvá a že současně probíhající studie stimulující biosyntézu apoA1 mohou být nadějné. Jestliže Barter stále pléduje pro užití koncentrací HDL ke stratifikaci pacientů ve farmakoterapii, Genest je v současnosti striktně proti. Z celého článku je ale patrné, že oba se vyznačují defektem „selektivního čtení" a že z literárních zdrojů zdůrazňují zejména výsledky podporující jejich stanovisko, a naopak pomíjejí výsledky opačné.

Jaké tedy může být praktické doporučení pro užití individuálních hodnot koncentrací HDL-C a apoproteinu A1? Rodina HDL-částic je složena z mnoha lipoproteinů lišících se velikostí, elektromobilitou, proporcí apoproteinů A1 a A2, které se navíc v intravazálním prostoru vzájemně ovlivňují. Je tedy zřejmé, že měřením celkového obsahu cholesterolu v těchto částicích mnoho nezískáme. Ze všech těchto různorodých HDL-částic jen jedna malá subpopulace zajišťuje reverzní transport cholesterolu. Pouze některé částice se účastní reverzního transportu cholesterolu z celulární membrány makrofágu v arteriální stěně, a ovlivňují tak jejich přeměnu na pěnové buňky. Tato funkce je specifická pro částice malé velikosti s nízkým obsahem lipidů, vzniklé přímo lipolýzou z lipoproteinů bohatých na triglyceridy. Jejich vznik není zcela objasněn. Změřit koncentraci této subfrakce HDL zatím neumíme (Před 10 lety jsem se o vývoji takové metody malou americkou firmou dozvěděl od prof. Johna Kaneho z Cardiovascular Research Institute v San Franciscu. Ale jak je v současné době jasné, ani tento pokus se nezdařil). V laboratoři sice umíme měřit in vitro reverzní transport cholesterolu z předem označených makrofágů, ale tato složitá metodika je pro klinickou biochemii zcela nepoužitelná.

Použitím C14-cholesterol značených makrofágů lze reverzní transport cholesterolu měřit, ale jen na relativně nevelkém počtu jedinců. Touto metodou se nám podařilo prokázat, že změny koncentrace HDL-C nebo apoproteinu A1 nemusí vždy odpovídat rychlosti reverzního transportu cholesterolu. U malé skupiny českých mužů jsme sledovali ve dvou 4-týdenních intervalech (kontrolní režim vs spotřeba 1 litru 12° piva denně) vliv příjmu 36 g alkoholu denně [13]. Přestože koncentrace HDL-C a apoproteinu A1 vzrůstaly po alkoholu téměř o 10 %, hodnota reverzního transportu cholesterolu se nezměnila. Naopak, ve studii zaměřené na efekt záměny nasycených mastných kyselin v dietě nenasycenými (ve dvojitě kontrolované studii 14 dobrovolníků) došlo po 4 týdnech k předpokládanému významnému snížení koncentrace LDL-C, ale současně i HDL-C, přičemž se vůbec nezměnila rychlost reverzního transportu cholesterolu [14]. Jen v další studii, v níž podstatná změna životního stylu 15 obézních žen (po dobu 9 týdnů, 5× týdně kontrolované náročné fyzické cvičení) vedla nejen k průměrnému poklesu hmotnosti o 6 kg, ale i k významnému poklesu objemu viscerálního tuku, se prokázala dokonalá korelace poklesu HDL-C a měřeného reverzního transportu cholesterolu [15].

Podstatná část lipoproteinů HDL-frakce vzniká v průběhu lipolýzy VLDL-částic bohatých na triglyceridy (ale možná také chylomikronů). Mechanizmu tohoto procesu se účastní lipoproteinová lipáza (ale možná i jiné lipázy) a tento proces není dosud zcela objasněn. Jak se dívat na hodnoty koncentrace HDL-C? Je velmi pravděpodobné, že pan Nový – štíhlý, 40letý nekuřák, sportovec, který občas zvládne i půlmaraton, a mírný konzument alkoholu – bude mít vyšší koncentrací HDL-C než pan Starý – obézní, stejně starý, trávící volný čas na pohovce u televize a kouřící 2 krabičky cigaret denně. Koncentrace HDL-C je do značné míry obrazem životního stylu. Snahou lékaře by mělo být koncentraci protektivních HDL-částic zvýšit, ale je velmi pravděpodobné, že zatím k tomu žádný lék nevede.

Literatura

1. Enger SC, Hjermann I, Foss OP et al. High density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction or sudden coronary death:a prospective case-control study in middle-aged men of the Oslo study. Artery 1979; 5(2): 170–181.

2. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL et al. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the lipid research clinics coronary primary prevention trial. Circulation 1986; 74(6): 1217–1225.

3. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation 1989; 79(1): 8–15.

4. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P et al. [Emerging Risk Factors Collaboration]. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009; 302(18): 1993–2000. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1619>.

5. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. Circ Res 2016; 118(4): 547–563. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>.

6. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events, N. Engl. N Engl J Med 2007; 357(21): 2109–2122. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706628>.

7. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012; 367(22): 2089–2099. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1206797>.

8. Bowman L, Hopewell JC, Chen F et al. 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>.

9. Lüscher TF, Landmesser U, von Eckardstein A et al. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therape-

proLékaře.cz | 26.11.2026

utic target. Circ Res 2014; 114(1): 171–182. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300935.>.

10. Genest J, Choi HY. Novel approaches for HDL-directed therapies. Curr Atheroscler Rep 2017; 19(12): 55. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-017-0699-1>.

11. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. Eur Heart J 2015; 36(9): 539–550. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht571>.

12. Funke H. Genetic determinants of high density lipoprotein levels. Curr Opin Lipidol 1997; 8(3): 189–196.

13. Králová Lesná I, Suchánek P, Stávek P et al. May alcohol-induced increase of HDL be considered as atheroprotective? Physiol Res 2010; 59(3): 407–413.

14. Kralova Lesna I, Suchanek P, Kovar J et al. Replacement of dietary saturated FAs by PUFAs in diet and reverse cholesterol transport. J Lipid Res 2008; 49(11): 2414–2418. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M800271-JLR200>.

15. Králová Lesná I, Suchánek P, Kovár J et al. Life style change and reverse cholesterol transport in obese women. Physiol Res 2009; 58(Suppl 1): S33-S38.

16. Barter P, Genest J. HDL cholesterol and ASCVD risk stratification: A debate. Atherosclerosis 2019; 283: 7–12. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.001>.