

HDL - C

*Factor de risc al
aterosclerozei*

Carmen Ginghina

Termenul

FACTOR DE RISC

Defineste o caracteristica prezenta la
individul sanatos dovedita in studiile
epidemiologice a fi legata de

APARITIA SUBSECVENTA A CI

UN FACTOR DE RISC

Poate juca rol
cauzal in
patogenia bolii

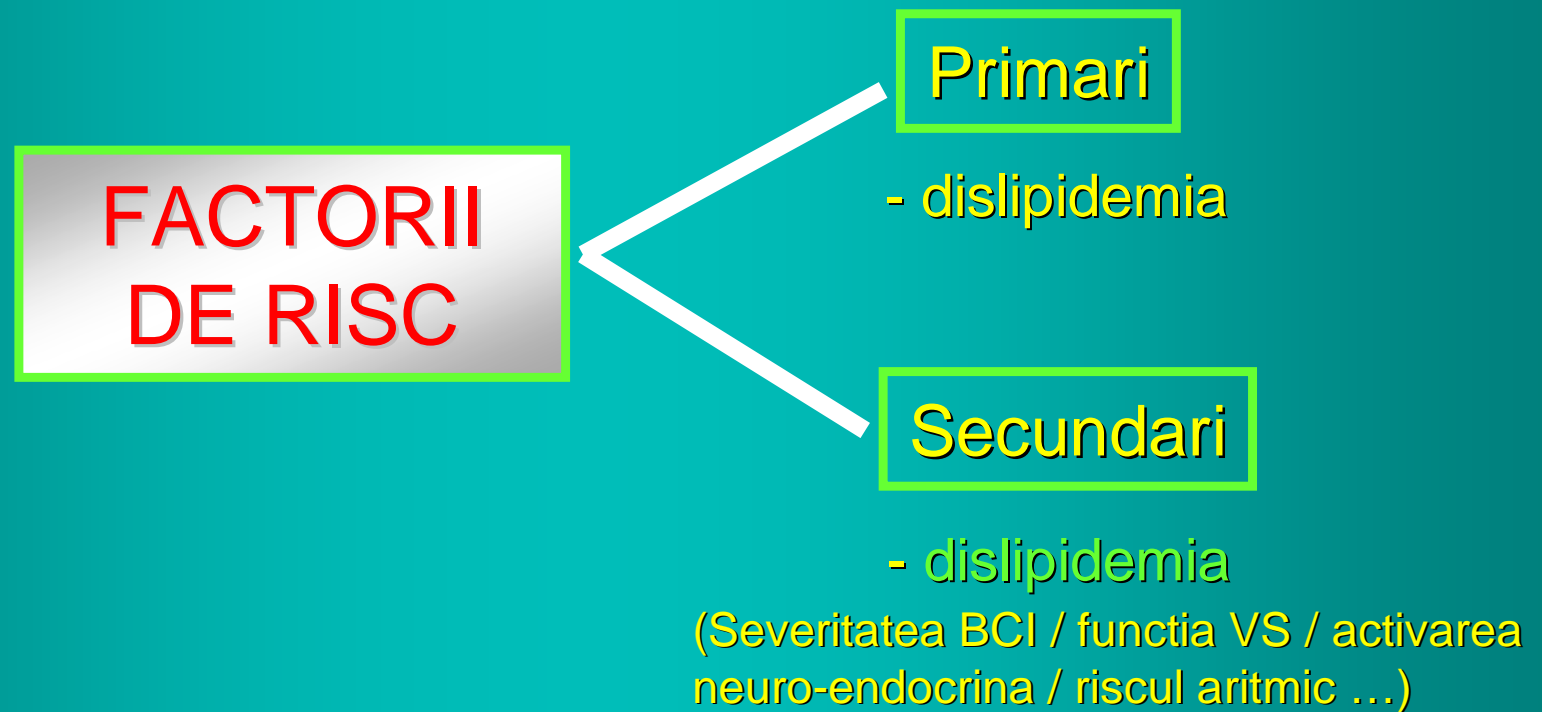
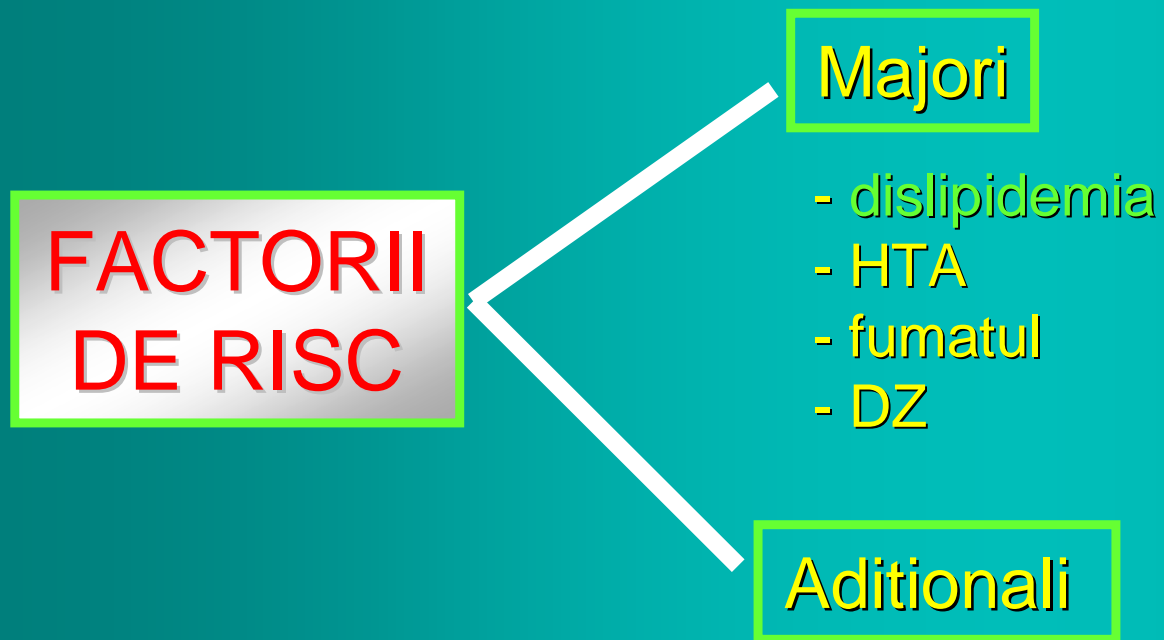
Poate fi numai
un marker al
riscului ...

Caracteristica personala

Data fizica

Masuratoare de laborator

**FACTORI DE
RISC**



CLASIFICAREA FACTORILOR DE RISC

TRADITIONALI

- istoric familial de CI
- hipercolesterolemie
- LDL ↑
- HDL ↓
- fumat
- HTA
- obezitate
- DZ
- inactivitate fizica
- lipsa antioxidantelor
- lipsa fibrelor in nutritie
- lipsa pestelui
- hiperuricemia
- suferinta psihosociala

TROMBOGENICI

- fibrinogen
- ↓ F VII
- ↓ F VII la femei
- lipsa F.V.Willebrand
- activarea trombocitelor
- PAI -1
- TPA
- lipsa AT-III
- D-dimeri
- homocisteina
- Lp (a)
- nivel ↓ estrogeni

INFLAMATORII

- leucocitoza
- ↑ prot.C.reactive
- ↑ vascozitatii plasmei
- fibrinogen
- infectie cr.
 - Chlamydia
 - Pneumoniae
 - Cytomegalo Virus
 - Helicobacter Pylori
- anticorpi la LDL oxidat

CLASIFICAREA FACTORILOR DE RISC

MODUL DE VIATA	CARACTERISTICI BIOCHIMICE SAU FIZIOLOGICE - MODIFICABILE -	CARACTERISTICI PERSONALE - MODIFICABILE -
<ul style="list-style-type: none">- dieta bogata in grasimi saturate, colesterol, calorii- fumatul- consum excesiv de alcool- inactivitatea fizica	<ul style="list-style-type: none">- <u>↑ colesterol plasmatic total;</u>- <u>↑ LDL</u>- ↓ HDL - colesterol- <u>↑ trigliceridelor</u>- HTA- DZ- obezitatea- factorii trombogenici	<ul style="list-style-type: none">- varsta- sexul- istoricul familial de BCI sau vasculara ATS la varsta tanara (barbat < 55 ani, femeie < 65)- istoric personal de BCI sau vasculara ASC

K.Pyorala et al. "Prevention of CHD in clinical practice" recommendation of the task force of the European Society of Cardiology; EHJ, 15, 1994

CLASIFICAREA FACTORILOR DE RISC

Factorii de risc pentru care s-a dovedit ca interventia reduce incidenta BCI

- fumat
- LDL - C
- HTA
- HVS
- F.trombogenici

Factorii de risc pentru care exista probabilitatea ca interventia reduce incidenta BCI

- DZ
- inactivitatea fizica
- HDL - C
- Obezitatea
- status post-menopauza

Factorii de risc pentru care interventia poate reduce incidenta BCI

- fact.psihosociali
- trigliceride
- Lp (a)
- homocisteina
- consum alcool
- stress oxidativ

Factorii de risc nemodificabili

- varsta
- sex
- rasa
- greutate

FACTORII DE RISC

```
graph LR; A[FACTORII DE RISC] --> B[Pozitivi]; A --> C[Negativi];
```

Pozitivi

- varsta
- istoricul familial de BCI precoce
- fumatul
- HTA
- colesterol LDL > 160 mg / dl
- ↓HDL - C < 35 mg / dl
- DZ

Negativi

- ↓HDL - C ≥ 60 mg / dl

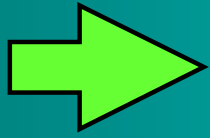


↓ HDL (< 35 mg / dl)

- *este identificata ca factor major de risc*
- *HDL - C poate fi masurata pentru stabilirea initiala a riscului*

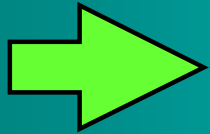
↑ HDL - C ≥ 60 mg / dl

- *este considerata factor negativ de risc*
- *efectul independent al - HDL asupra riscului de morbiditate si mortalitate c-v nu a fost determinat*



Evaluarea multifactoriala a riscului

Estimarea riscului luand in considerare toti factorii de risc simultan (valoare multiplicativa, nu aditiva)

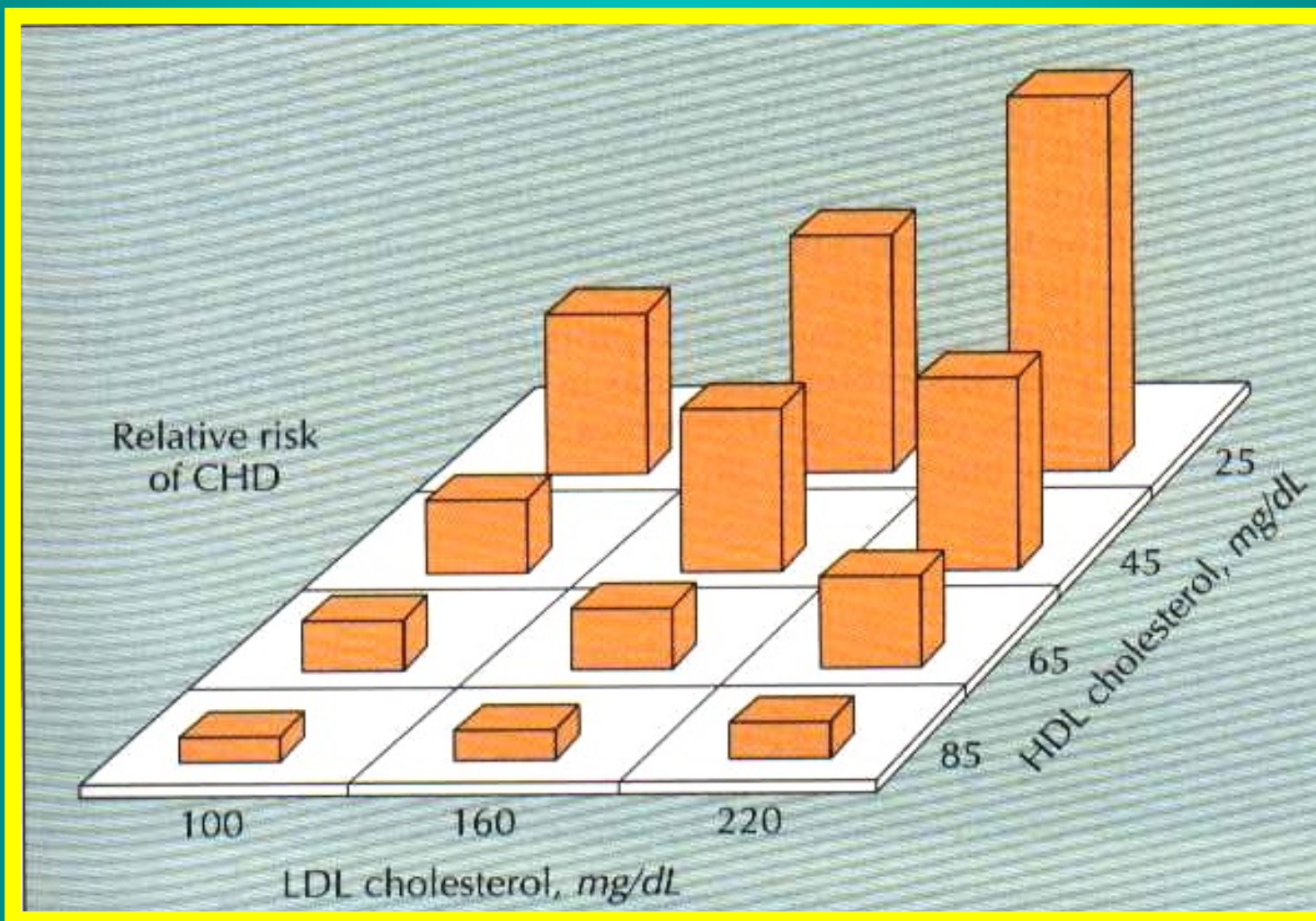


Element comun, unic, al fact.risc

“Modelul unificator”

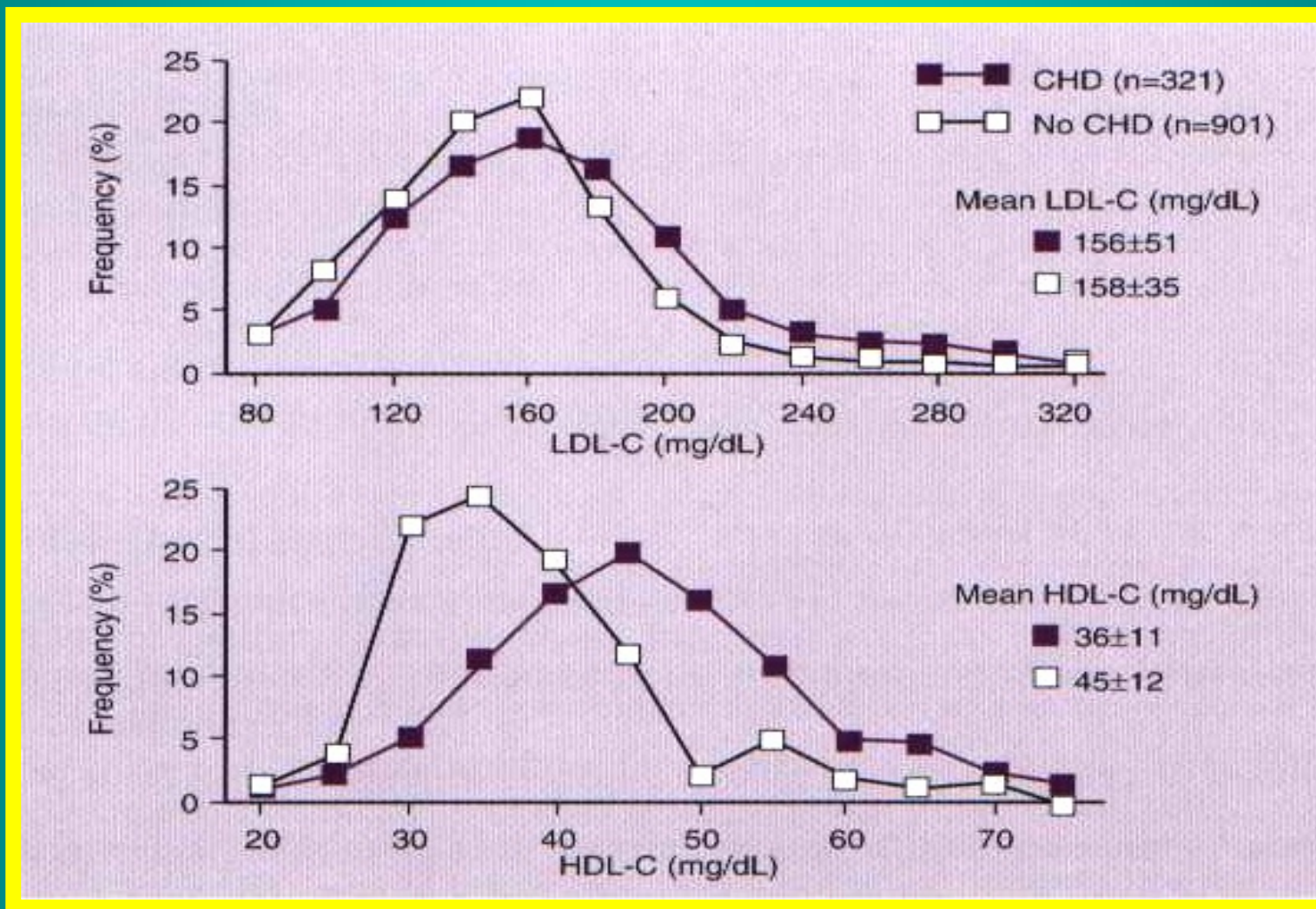
Ipoteze

- SNS ...*
- element genetic ...*
- disfunctia endoteliala*
- stress oxidativ*



Studiul Framingham Riscul CI prin LDL si HDL - C

- HDL-C scazut este un factor de risc independent pentru BCI precoce
- pentru indivizii cu HDL \leq 45 mg/DL riscul CI - cu - LDL
- pentru indivizii cu HDL - exista protectie
- protectia este intensa la 65 si 85 mg/DL cand chiar LDL - creste riscul putin
- HDL - scade riscul de boli vasculare



HDL-C permite o mai buna separare (discriminare) a subiectilor cu sau fara BCI decat LDL-C

Distributia LDL-C si HDL-C la barbatii cu si fara BCI.

Subiectii cu BCI au ASC coronariana dovedita angiografic

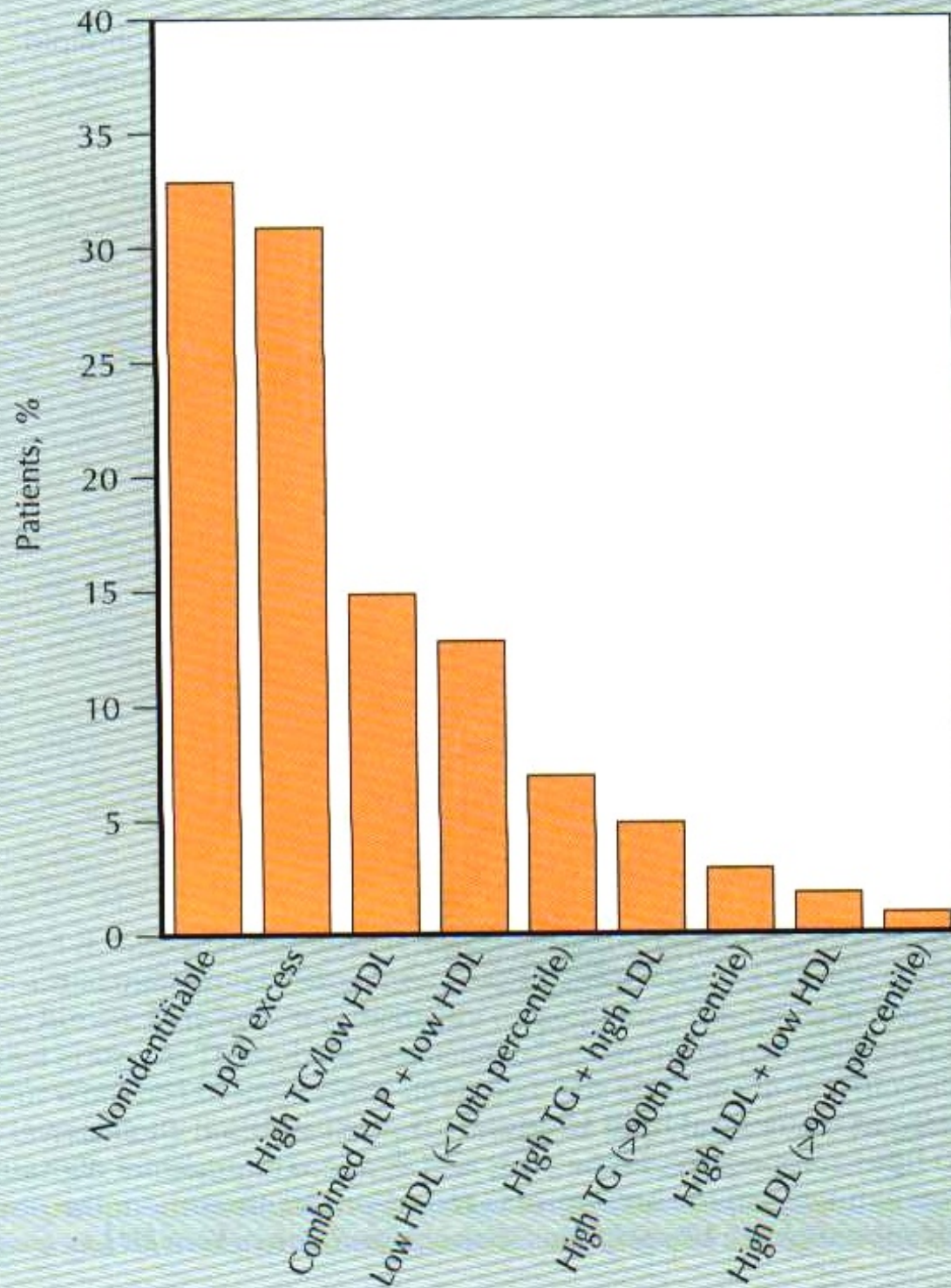
S.Robins "Low HDL-C and coronary heart disease" Clinician, vol.18, nr.3, august 2000

Trial	No	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	Evenimente	
				No	%
LIPID	4.502	150	37	715	15,8
CARE	2.078	139	39	274	13,2
VA-HIT	1.267	111	32	275	21,7

Subiectii cu ↓HDL-C si ↓LDL-C

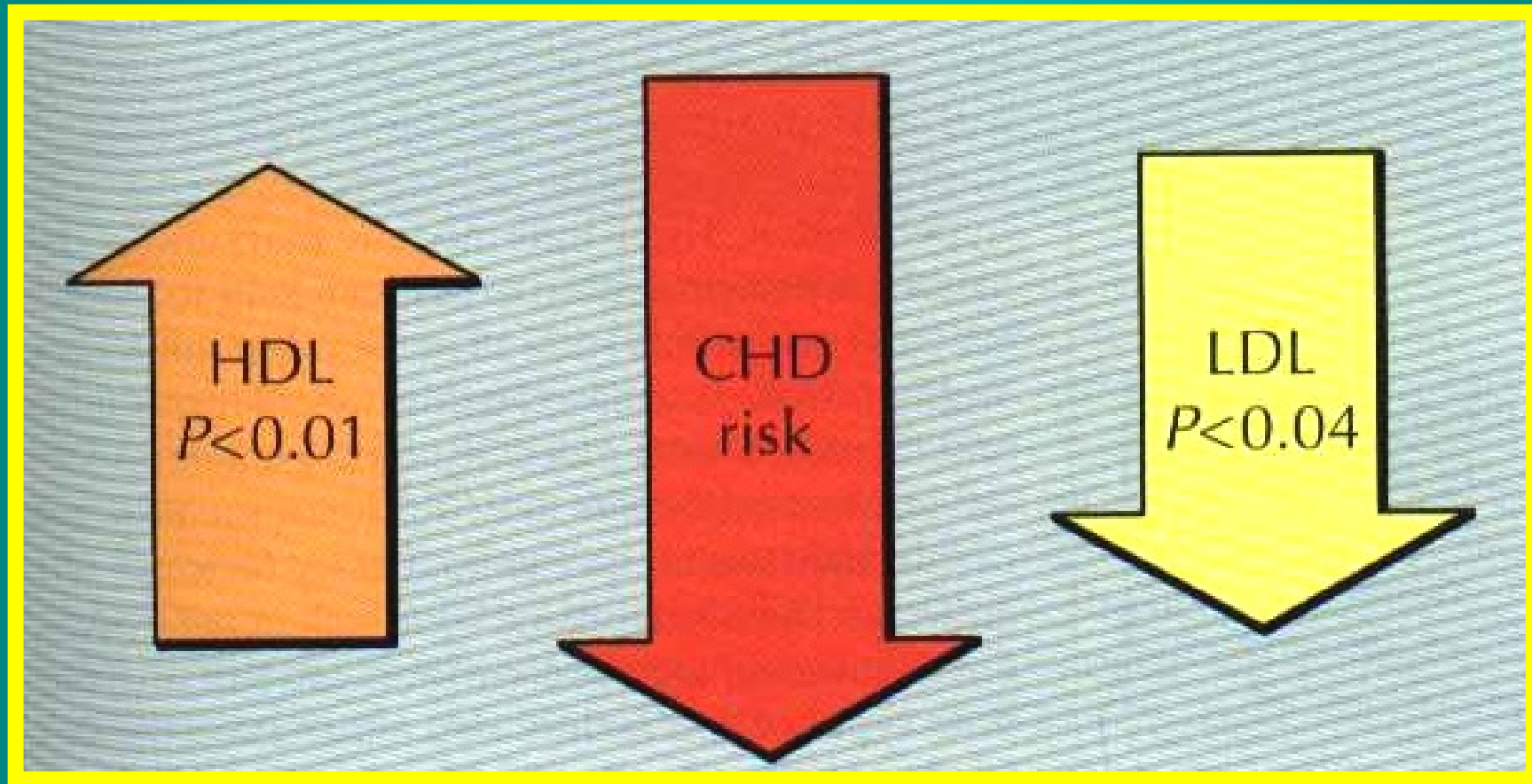
Au un risc mai mare de evenimente coronariene (IMA si deces prin BCI) fata de cei care asociaza moderata crestere a LDL-C

(Trialuri LIPID, CARE si VA-HIT)



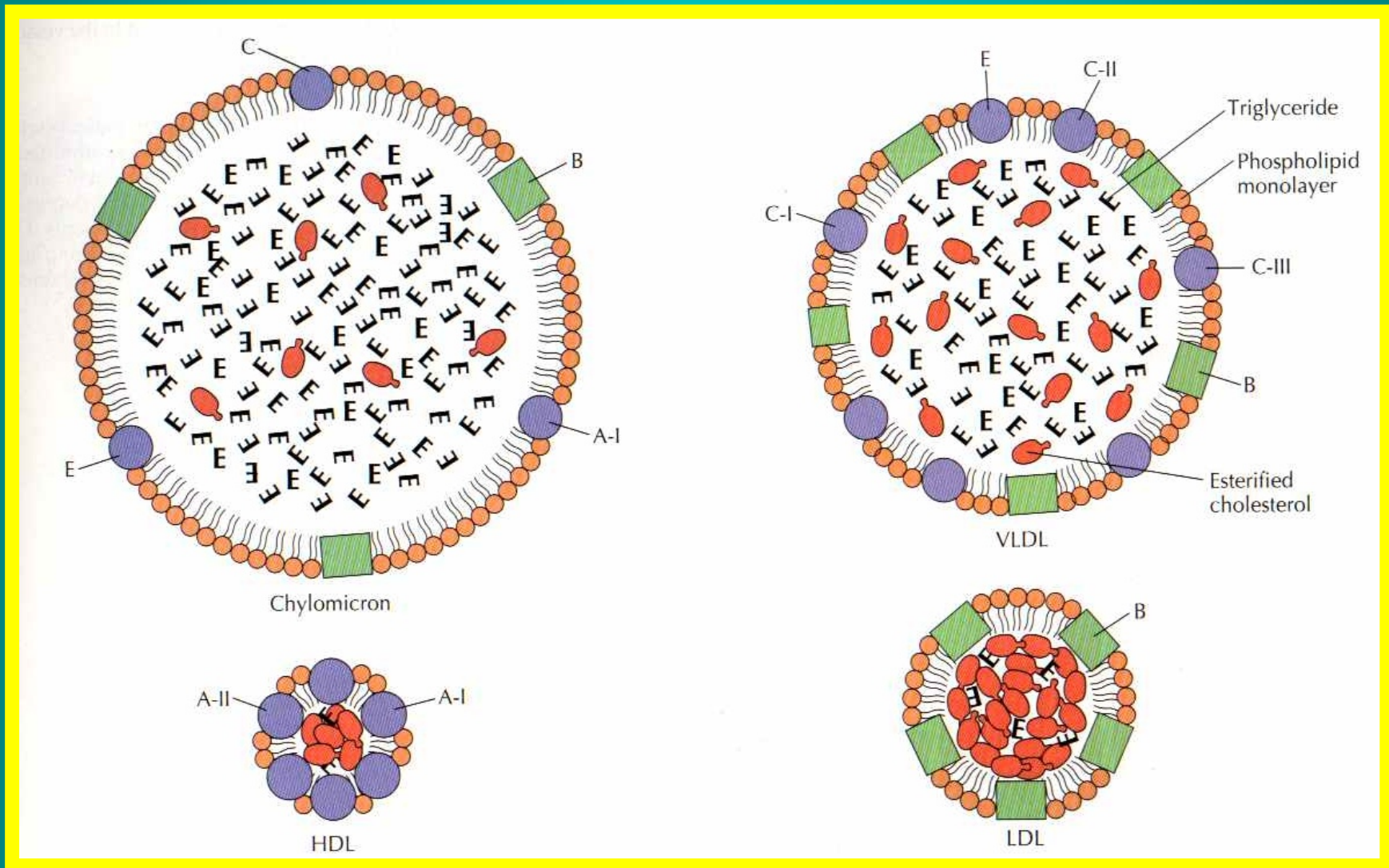
Frecventa
dislipoproteinemiilor genetice
la b.cu CI constituita

67% din b. cu IMA precoce au
DIS.L.P.genetice
42% au HDL-C ↓
15% au TG ↑ si HDL ↓



Studiul Helsinki

- reducerea CI este asociata cu \uparrow HDL-C si \downarrow LDL-C in timpul a 5 ani de tratament cu Gemfibrozil
- o \downarrow importanta a trigliceridelor (35%) nu are semnificatie independenta

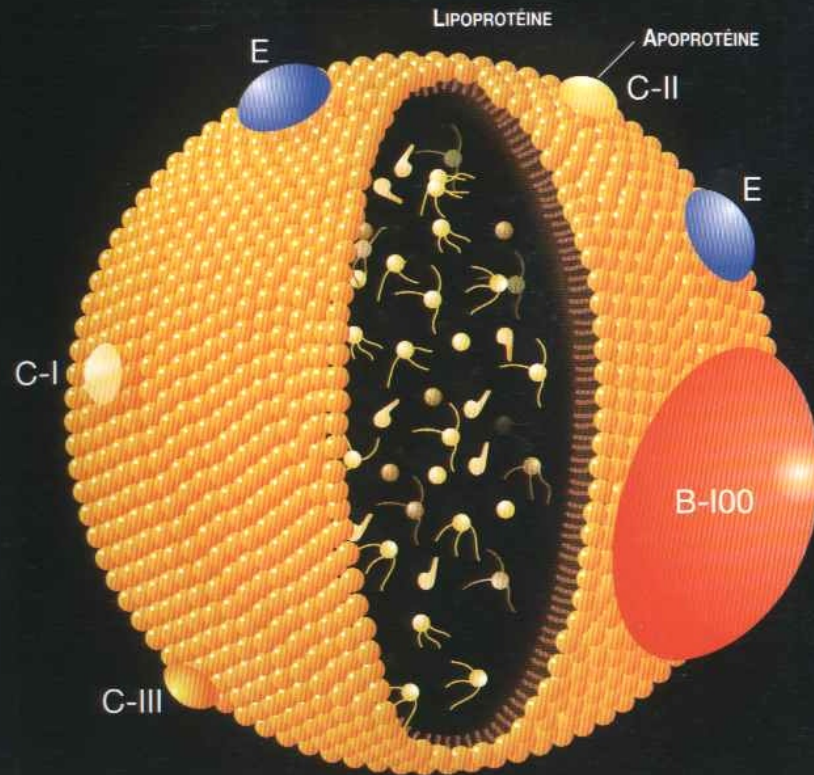


Structura lipoproteinelor chilomicroni, VLDL, LDL, HDL

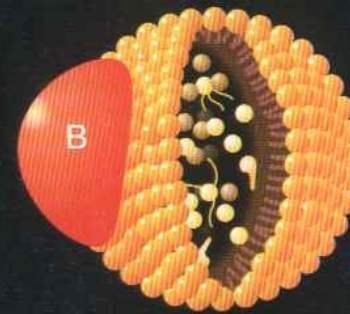
Diferențele constau în:

- dimensiunea nucleului de lipide neutre (trigliceride, colesterol esterificat)
- compoziția lipidică a nucleului
- compoziția APO
- colesterolul neesterificat se găsește pred. în monostratul fosfolipidic

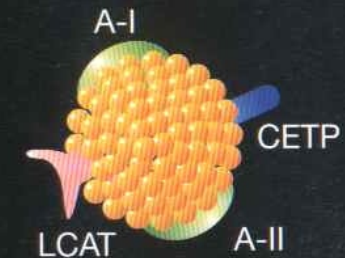
Les VLDL (*very low density lipoproteins*), synthétisées par le foie, contiennent 4/5 de triglycérides et 1/5 de cholestérol.



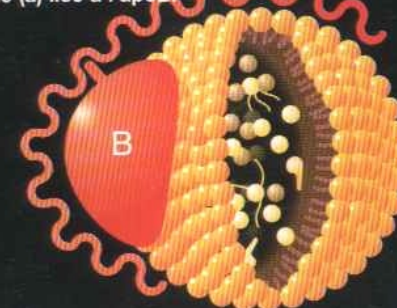
Les LDL sont riches en cholestérol.



Les HDL, riches en apolipoprotéines AI et AII, assurent le transport du cholestérol en excès vers le foie.

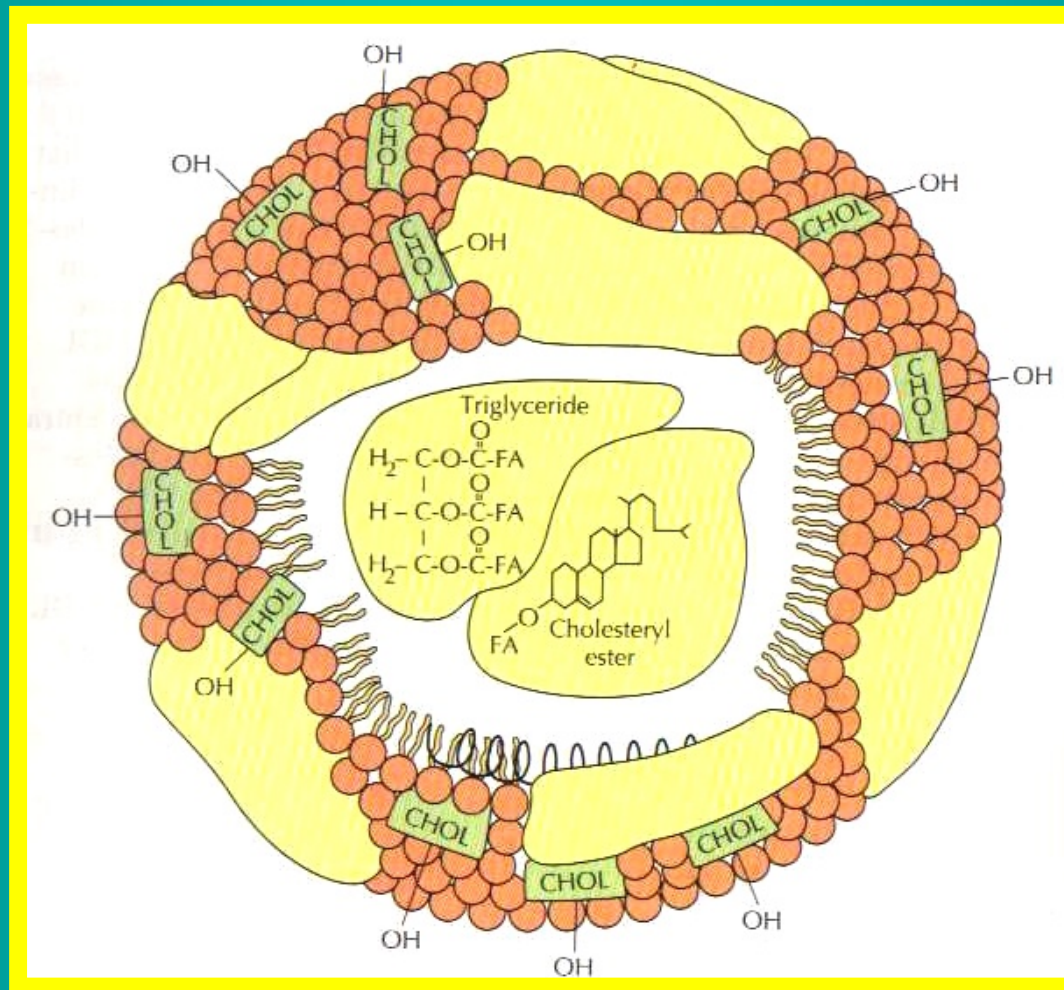


La Lp(a) se distingue des LDL par une apolipoprotéine (a) liée à l'apoB.



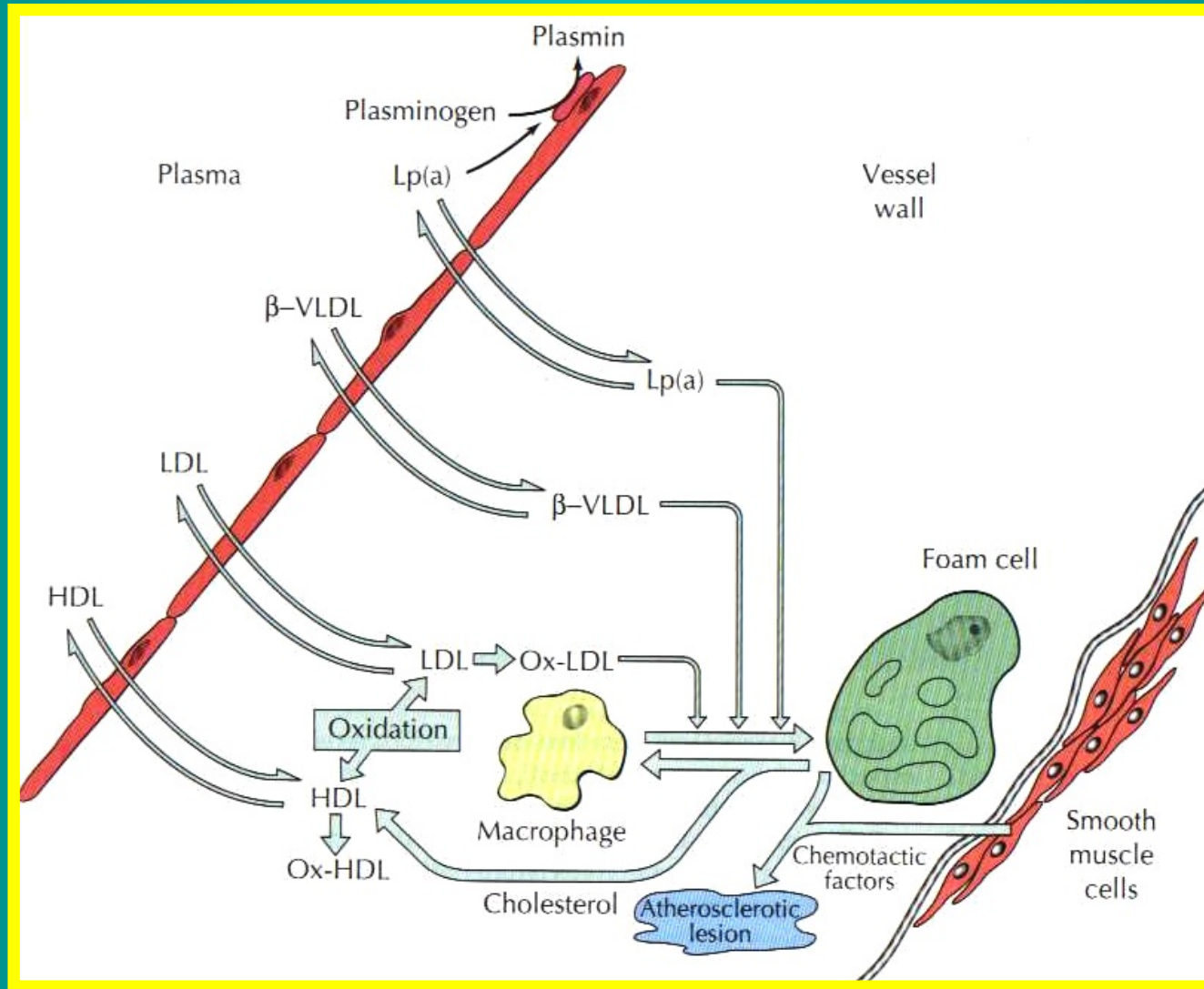
Lipoproteinele si apolipoproteinele

HDL sunt bogate in apolipoproteine AI si AII



Modelul schematic al particulei plasmatic HDL

- suprafața este acoperită cu cap polar interacționând cu mediul apos. - Apolipoproteinele și colesterolul sunt intercalate între capetele polare ale fosfolipidelor. - Miezul ("core") cuprinde lipide neutre, esteri de colesterol și trigliceride. - Diverse apolipoproteine sunt prezente pe particulele lipoproteice (ele funcționează ca receptori pentru liganzi, cofactori pentru enzime, proteine structurale pentru sinteza lipoproteinelor).



Rolul lipoproteinelor plasmaticice in dezvoltarea leziunilor aterosclerotice

- ⇒ HDL - lipoproteina antiaterogena majora - protejeaza de ATS prin mecanisme multiple:
- Major: inversarea transportului c.facilitand indepartarea c.din celulele spumoase si transportand c.afara din peretele vascular si inapoi in ficat.
- In plus: protejeaza LDL de oxidare in peretele vascular.

Mecanisme de protectie

H D L

```
graph TD; HDL[HDL] --> A[Inversarea transportului colesterolului]; HDL --> B[Activitatea antioxidanta]; A --> A1["- scoate colesterolul din peretele arteriale"]; A --> A2["- inhiba cresterea, dezvoltarea placilor noi"]; A --> A3["- creste stabilitatea placilor preexistente"]; A --> A4["- inhiba ruperea placilor"]; B --> B1["- protejeaza LDL de oxidare"]; B --> B2["- scade expresia moleculelor de adeziune"]; B --> B3["- mentine integritatea endoteliului vascular"];
```

**Inversarea
transportului
colesterolului**

- scoate colesterolul din peretele arteriale
- inhiba cresterea, dezvoltarea placilor noi

- creste stabilitatea placilor preexistente
- inhiba ruperea placilor

**Activitatea
antioxidanta**

- protejeaza LDL de oxidare

- scade expresia moleculelor de adeziune
- mentine integritatea endoteliului vascular

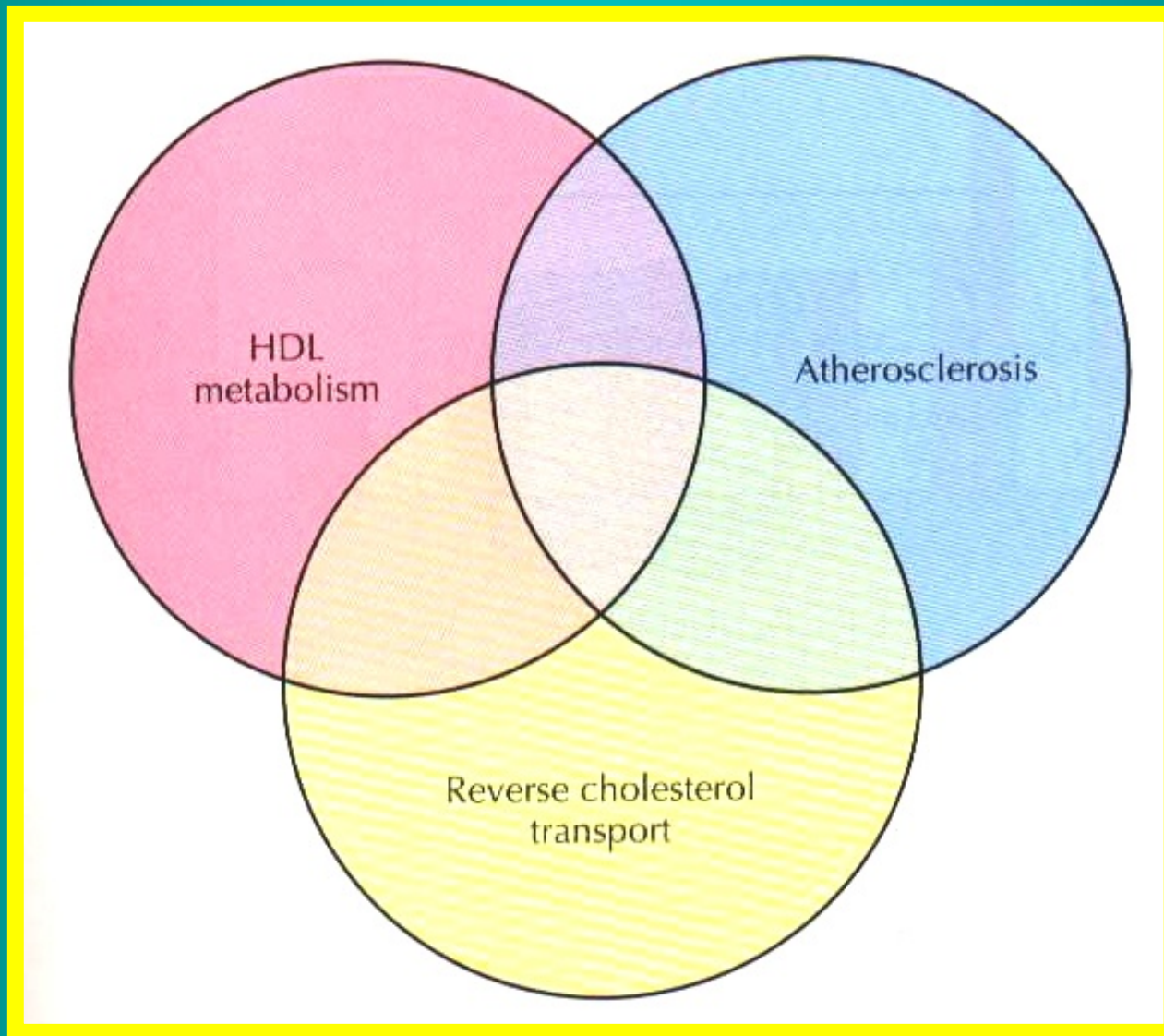
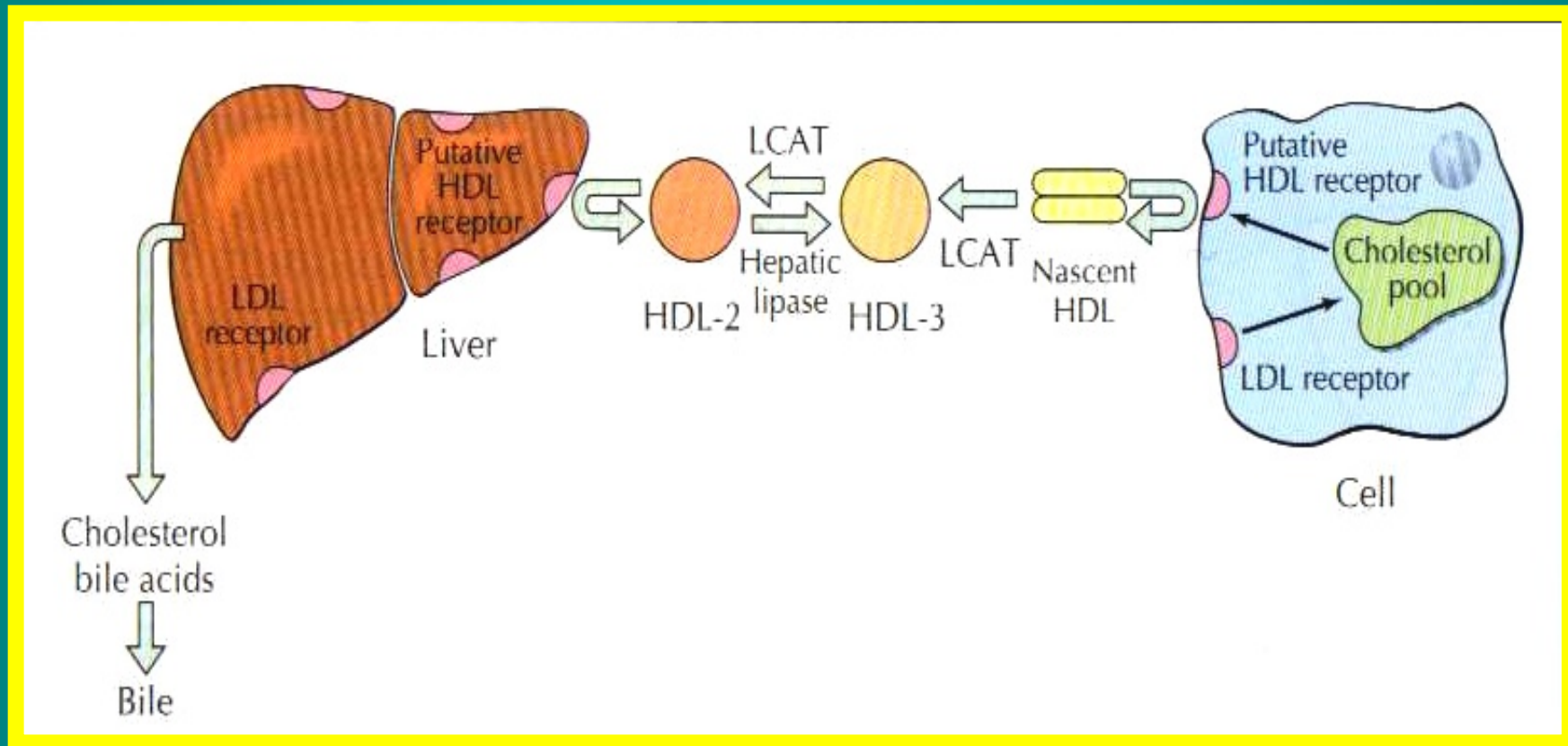


Diagrama venin ilustrand relatia HDL-ASC-transport C.

Asociatia inversa a HDL cu ateroscleroza poate fi datorata, cel putin partial, procesului independent de inversare a transportului colesterolului



HDL si inversarea transportului colesterolului

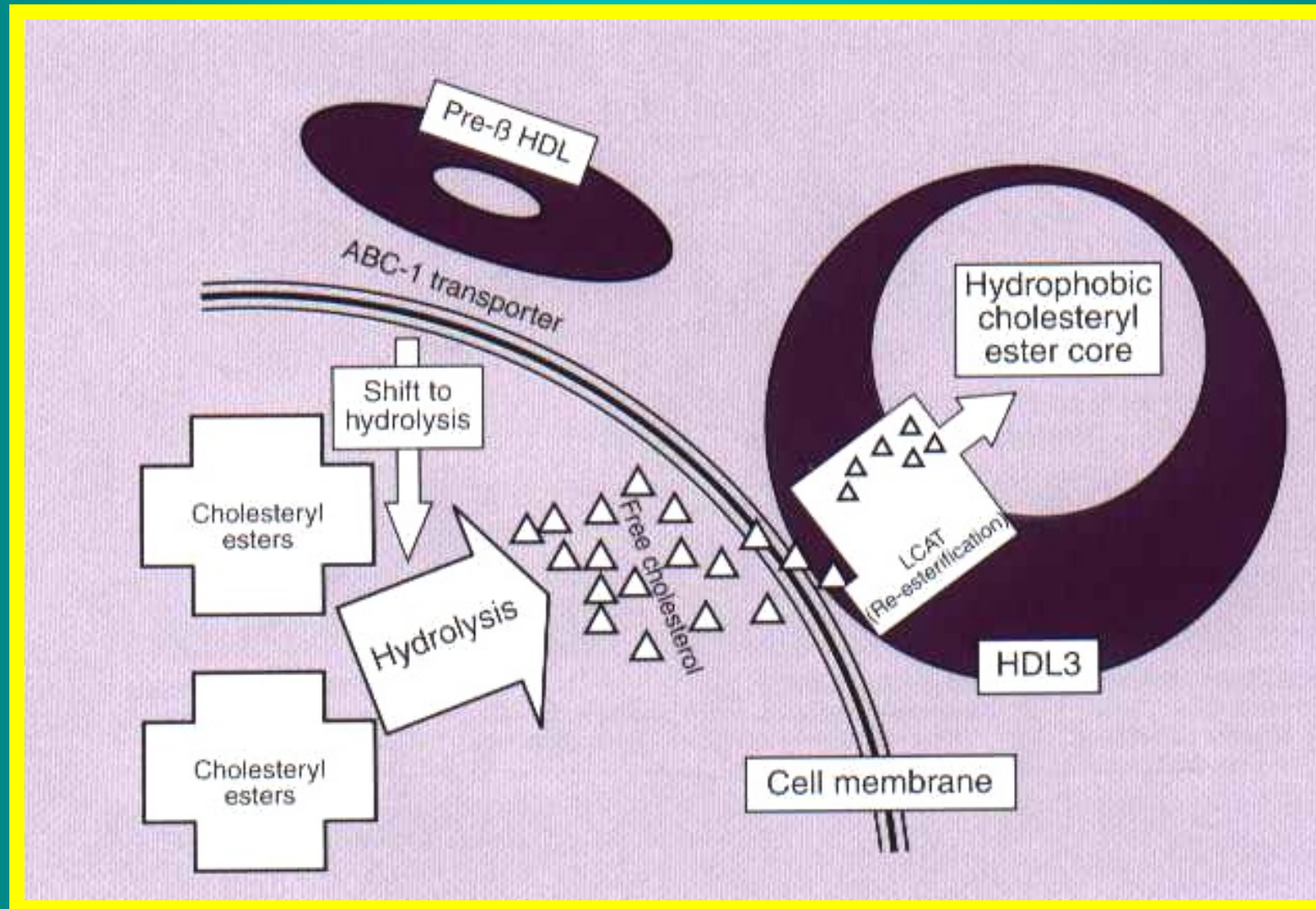
- HDL_s (in curs de formare, secretat de intestin si ficat) capteaza excesul de colesterol din celulele periferice
- HDL-2 transfera HDL-C la hepatocite, unde poate fi convertit in acizi biliari si secretat in bila ca si colesterol si indepartat din organism

Excesul de colesterol in celulele peretelui vascular exista sub forma de colesterol-esterificat hidrofobic. Numai colesterolul liber poate fi scos din celule deci este necesara hidroliza esterilor de colesterol intracelulari

HDL in formare se leaga de receptorul transportatorului ABC-1 care transfera colesterolul din celule in lipoproteine. Colesterolul difuzeaza prin membrana celulara in corpul pre- β HDL

Colesterolul este reesterificat si inmagazinat in miezul hidrofob HDL3

Acest colesterol inglobat in HDL este transportat la ficat si eliberat



HDL si scoaterea colesterolului din peretele arterial

HDL - efectul antioxidant

2 enzime antioxidante asociate HDL

PARAOXONAZA

Transportata de HDL cu 2 apolipoproteine de suprafata APO AI si APO J = clusterina

PAFAH

Platelet activating factor
acetylhidroxilaza

HDL - efectul antioxidant

Protejeaza LDL de oxidare

- ➔ HDL transporta paraoxonaza in peretele arterial unde protejeaza LDL de oxidare
- ➔ PAFAH completeaza aceasta actiune, catabolizand lipoproteinele oxidate si fractiunile lipoproteice

HDL protejand LDL de oxidare reduce inductia
si expresia

Moleculelor de adeziune

VCAM “Vascular cell adhesion molecule”

Chemokine

MCP-1 “Monocyte chemotactic protein 1”

Care atrag leucocitele in peretele arterial si sunt
caracteristic active in celulele endoteliale
in aria placii ASC in formare

Mecanisme de protectie

H D L

```
graph TD; HDL[HDL] --> A[Inversarea transportului colesterolului]; HDL --> B[Activitatea antioxidanta]; A --> A1["- scoate colesterolul din peretele arteriale"]; A --> A2["- inhiba cresterea, dezvoltarea placilor noi"]; A --> A3["- creste stabilitatea placilor preexistente"]; A --> A4["- inhiba ruperea placilor"]; B --> B1["- protejeaza LDL de oxidare"]; B --> B2["- scade expresia moleculelor de adeziune"]; B --> B3["- mentine integritatea endoteliului vascular"];
```

**Inversarea
transportului
colesterolului**

- scoate colesterolul din peretele arteriale
- inhiba cresterea, dezvoltarea placilor noi

- creste stabilitatea placilor preexistente
- inhiba ruperea placilor

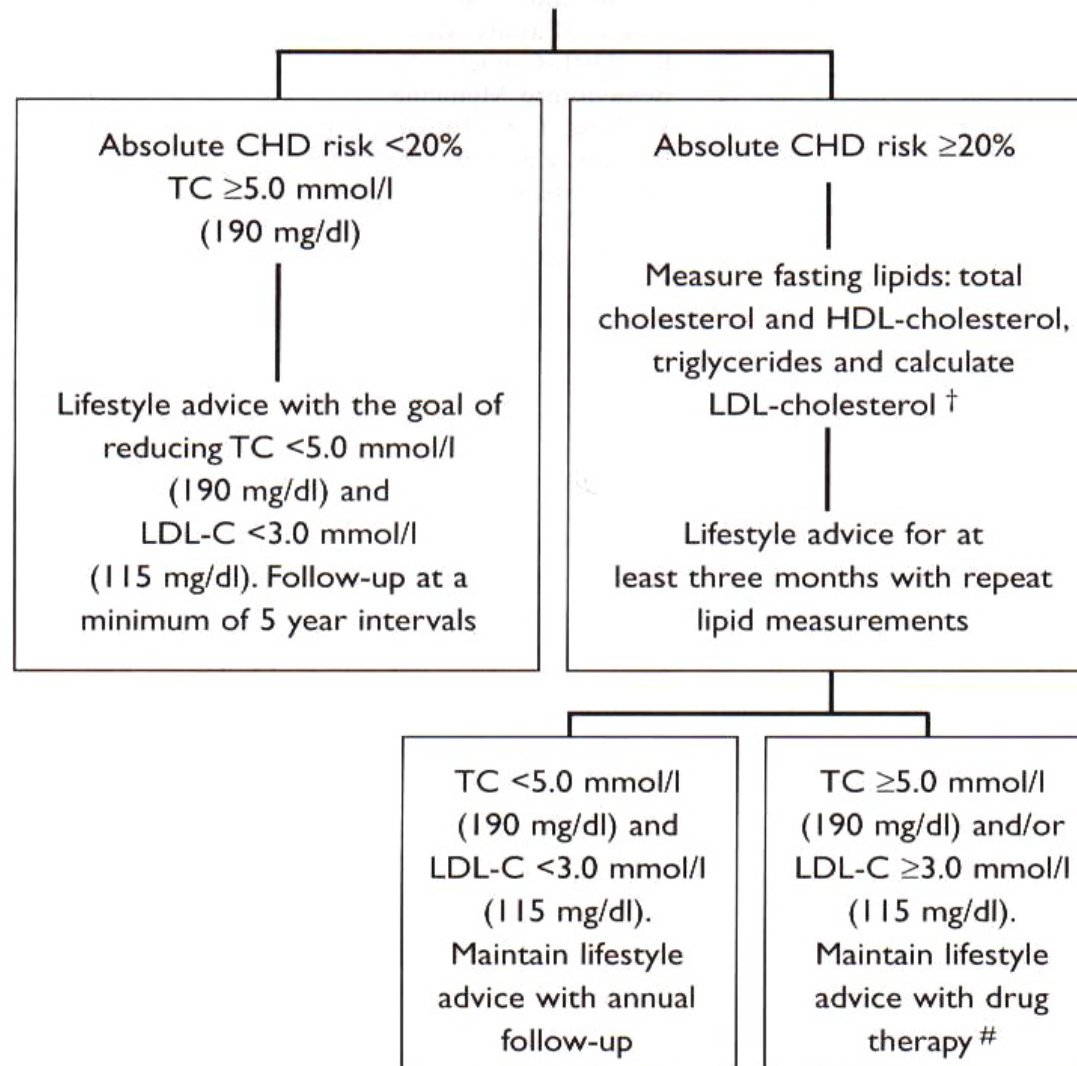
**Activitatea
antioxidanta**

- protejeaza LDL de oxidare

- scade expresia moleculelor de adeziune
- mentine integritatea endoteliului vascular

Estimate absolute CHD risk* using the
Coronary Risk Chart

Use initial total
cholesterol # to estimate coronary risk

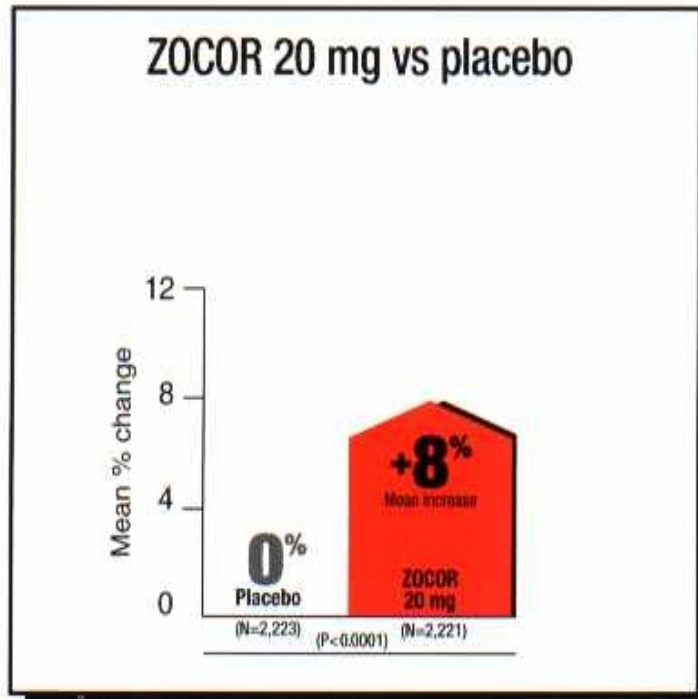


Ghidul de tratament al dislipidemiilor

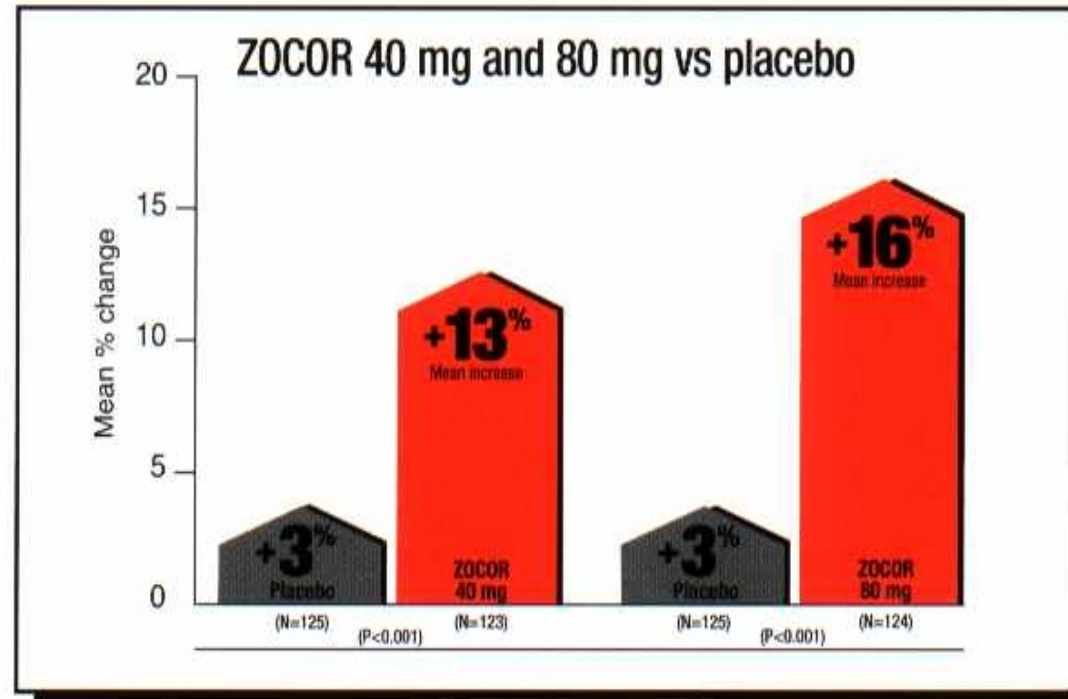
Cresterea nivelului HDL-C

*Scop propus
in tratamentul dislipidemiilor*

Study 1: Patients with CHD and primary hypercholesterolemia

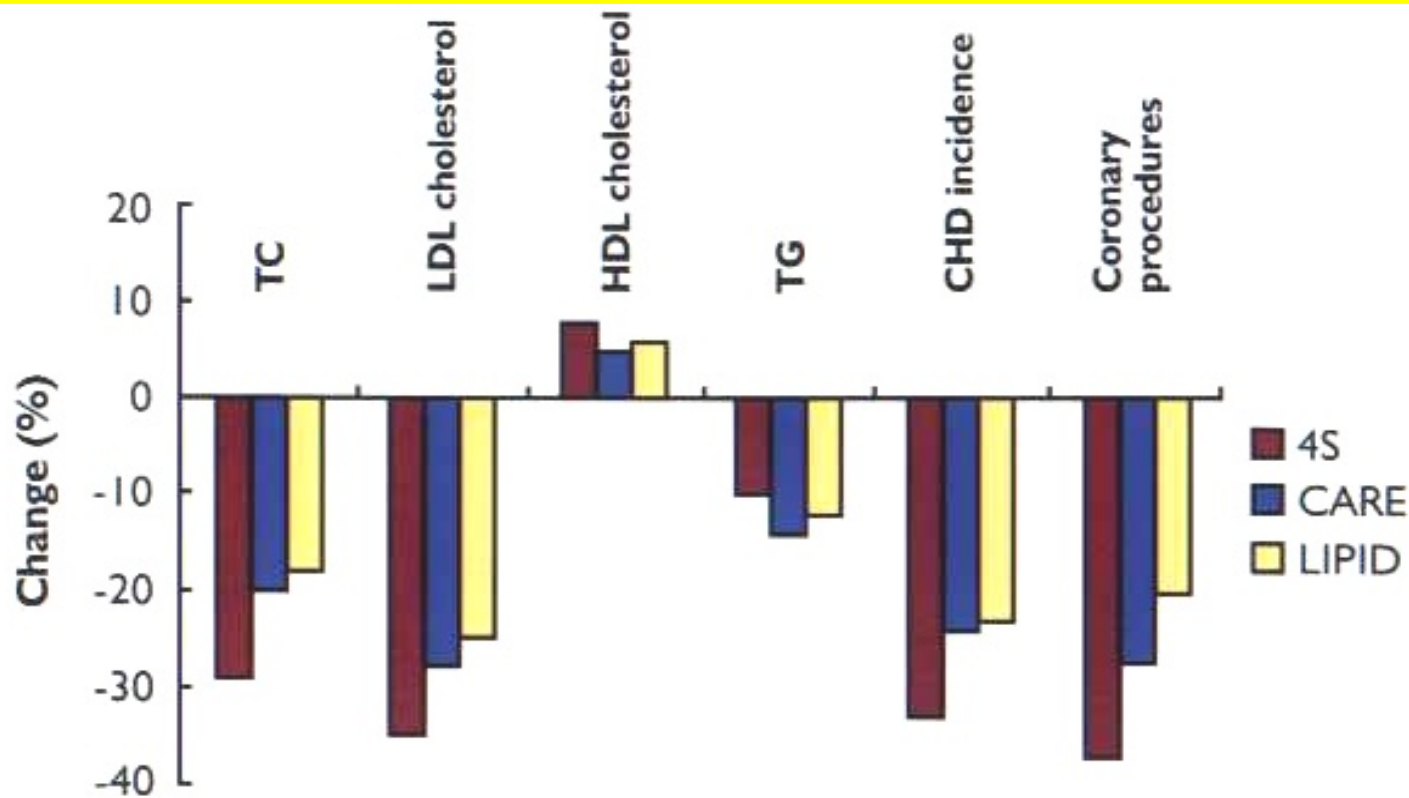


Study 2: Patients with combined hyperlipidemia



Statinele cresc HDL-C

Pe langa \uparrow CT, LDL-C, ApoB, TG la bolnavii cu hipercolesterolemie primara (familiara heterozigota sau nonfamiliara) si hiperlipemie combinata (Frederickson tip Ila si I Ib)



I Secondary prevention trials of lipid-lowering therapy with statins.

4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study^{Vogel, 4}; CARE, Cholesterol and Recurrent Events^{Vogel, 3}; LIPID, Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease^{Vogel, 6}; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; CHD, coronary heart disease.

Statinele cresc HDL-C

*Pe langa \downarrow TC, LDL-C, TG - in trialurile de prevenire secundara 4S, CARE, LIPID
Beneficiul clinic reflecta si efectele favorabile nonlipidice*

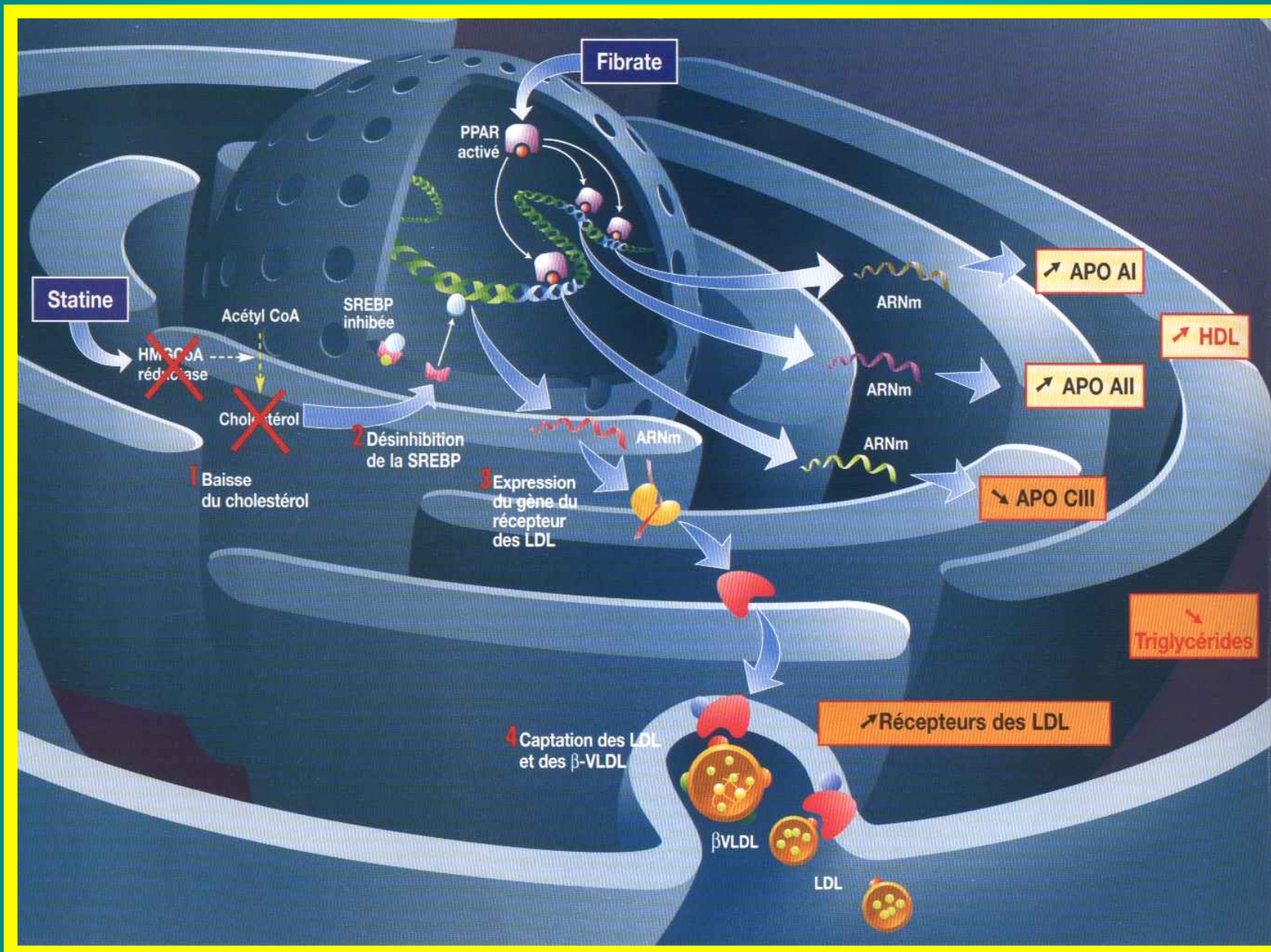
Activarea PPAR α

Peroxisome proliferator activator receptor

- = receptor nuclear implicat in translatia semnalului nutritional in expresia genica
- = mesagerul care dirijeaza mecanismele moleculare ale hiperlipidemiilor si ASC si determina fenotipul lipidic

➔ Adreneaza transcriptia ARNm a apolipoproteinelor A I si A II constitienti esentiali ai HDL-C

➔ Diminua expresia APO C III
(↓ trigliceridele)



Medicatia hipolipemianta - fibratii si statinele - activeaza PPAR α , \uparrow transcriptia ARNm a APO AI si AII, \downarrow HDL-C; \downarrow expresia APOC III si \downarrow trigl (asociat celorlalte actiuni...)

CONCLUZII

- ➔ HDL-C ↓ = factor de risc c-v major
- ➔ modificarea HDL - C trebuie sa devina un scop al tratamentului la fel de important ca si scaderea LDL-C