

Sanni Söderlund ja Marja-Riitta Taskinen

## Onko HDL hyvä vai paha verisuonille?

HDL-kolesterolipitoisuutta suurentavan lääkehoidon ei ole voitu selkeästi osoittaa vähentävän sydän- ja verisuonitautien päätapahtumia. Lisäksi geneettisten tutkimusten tulokset eivät ole yhtenäisesti osoittaneet, että geenivariantit, joihin liittyy suuri HDL-kolesterolipitoisuus, suojaisivat sepelvaltimotaudilta. HDL-hiukkasiin kuuluu proteiini- ja lipidikoostumukseltaan hyvin erilaisia hiukkasia, joilla on todettu olevan monenlaisia ateroskleroosilta suojaavia mekanismeja. Tulehduksellisissa tiloissa HDL-hiukkaset voivat menettää toiminnallisuutensa ja jopa lisätä valtimon sisäseinämän kolesteroliuormaa. Ongelmana on, että seerumin HDL-kolesterolipitoisuus ei sovellu kuvastamaan HDL-hiukkasten toimintakapasiteettia ja sen muutoksia. Näin ollen HDL-kolesterolipitoisuuden suurentaminen ei voikaan olla tavoitteena, kun kehitetään uusia ateroskleroosia ehkäiseviä lääkkeitä. On kuitenkin hyvä pitää mielessä, että seerumin pieni HDL-kolesterolipitoisuus kertoo edelleenkin potilaan suurentuneesta sydän- ja verisuonitautien riskistä ja elintapamuutokset riskin pienentämiseksi ovat suositeltavia.

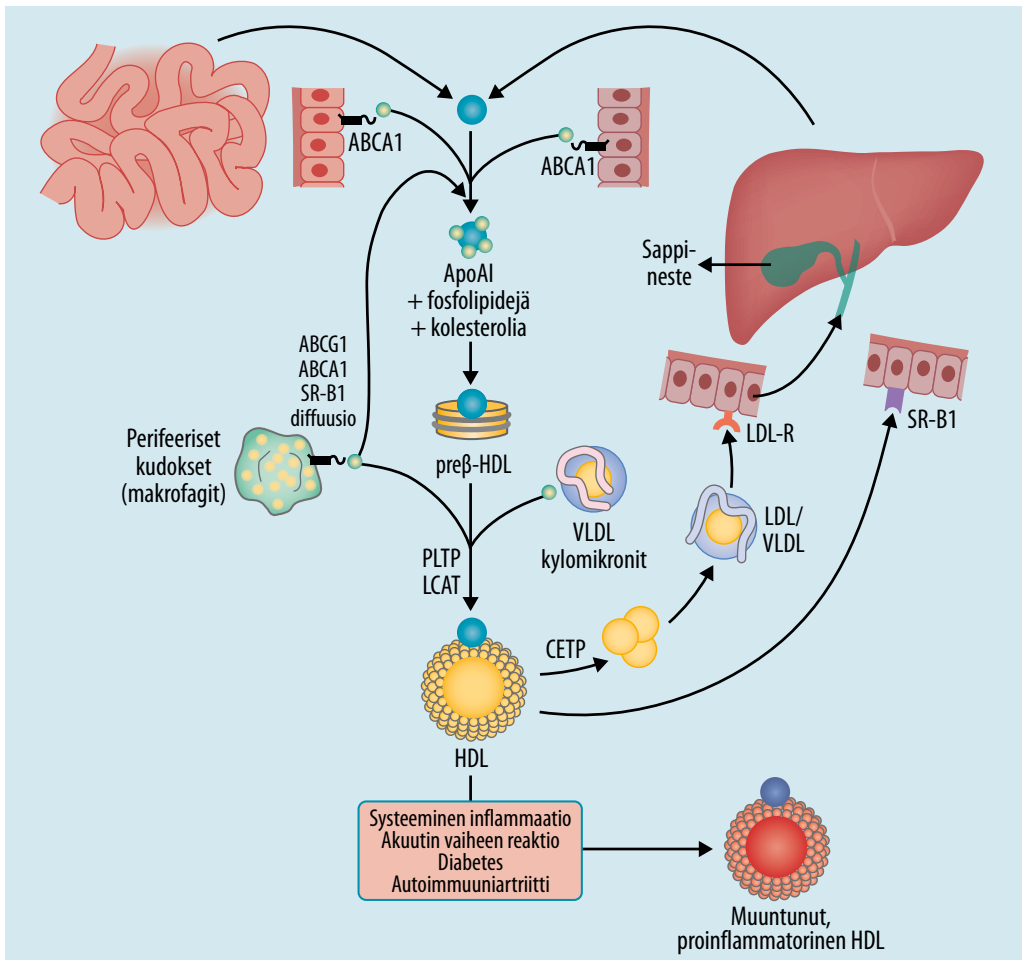
Lähes kymmenen vuotta sitten tämän lehden pääkirjoituksessa kysyttiin, voidaan-ko HDL-kolesterolipitoisuutta suurentamalla ehkäistä sydän- ja verisuonitautia (1). Nyt onkin aika esittää kysymys, onko HDL hyvä vai paha verisuonille.

Lukuisat epidemiologiset ja kliiniset tutkimukset vuosikymmenien ajalta ovat varsin yhdenmukaisesti osoittaneet, että seerumin pieneen HDL-kolesterolipitoisuuteen liittyy suurentunut sydän- ja verisuonitautien riski. Tämä vahva tutkimustieto loi pohjan näemykselle, että HDL-kolesteroli edustaa valtimotaudilta suojaavaa niin sanottua hyvää kolesterolia. Kliinisten tutkimusten tulosten perusteella ei ole kuitenkaan selkeästi voitu osoittaa HDL-kolesterolipitoisuuden suurentamisen lääkehoidolla vähentävän sydän- ja verisuonitautien päätapahtumia. Myöskään tulokset geneettisistä tutkimuksista eivät ole tukeneet oletusta, että geenivariantit, joihin liittyy suuri HDL-kolesterolipitoisuus, suojaisivat sepelvaltimotaudilta. Koska nykyinen tutkimustieto HDL-kolesterolin asemasta sepelval-

timotaudilta suojaavana tekijänä ei ole yksiselitteistä, HDL on muuttunut ongelmaksi, jonka synnyttämä ristiriita hämmentää klinikkoja käytännön työssä. HDL-kolesterolimittaus ei kuvasta HDL-hiukkasten rakennetta, eikä siten sovellu mittaamaan HDL:n toiminnallisuutta ja monimuotoisuutta. Valotamme artikkelissa kysymystä siitä, onko HDL hyvä vai paha, ja miten todetut ristiriitaisuudet voidaan selittää.

### HDL-hiukkasten monipuolisuus

HDL-hiukkaset ovat lipoproteiinihiukkasista monimuotoisimpia. Ne voidaan luokitella eri alaluokkiin niiden koon, muodon, tiheyden ja apolipoproteiinkoostumuksen perusteella. HDL-hiukkasten pääasiallinen rakenneproteiini apolipoproteiini AI (apoAI) vastaa noin 70 %:a HDL-hiukkasten proteiinimäärästä. Toisin kuin LDL-hiukkasessa, jossa sen pääasiallista apolipoproteiinia apoB:tä on yksi molekyyli yhtä LDL-hiukkasesta kohden, HDL-hiukkasessa apoAI-molekyylien määrä voi vaihdella kahdesta neljään (2). Toinen HDL:n pääasi-

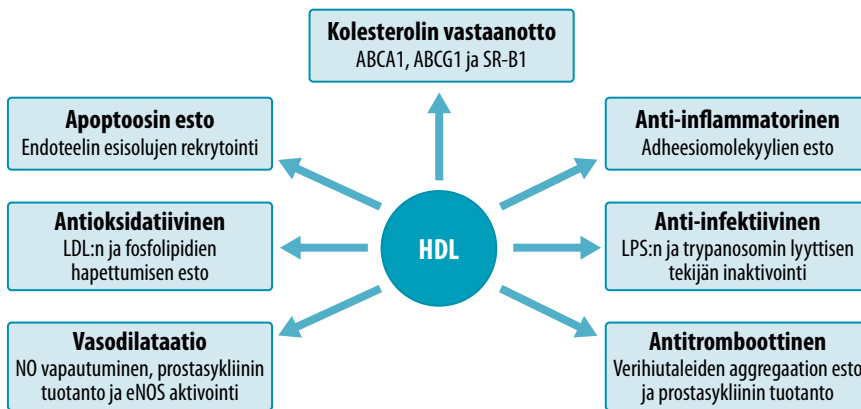


**KUVA 1.** Kolesterolin käännteiskuljetus, HDL:n aineenvaihdunta ja tulehduksen vaikutus HDL:n toimintaan. Kolesterolia ja fosfolipidejä voi siirtyä aktiivisesti makrofageista ja vaahtosoluista pieniin, kiekkomaisiin prebeeta-HDL-hiukkasiin ATP:tä sitovan A1-siirtäjäproteiinin (ABCA1) avulla. Lesitiinikolesteroliasyylitransferaasin (LCAT:n) avulla vapaa kolesteroli esteröityy, ja samalla kiekkomainen HDL-hiukkanen muuttuu muotonsa pallo-maiseksi, kun sen hydrofobinen ydin kasvaa. Kolesteroli voi siirtyä passiivisen diffuusion avulla konsentraatio- gradientin myötä isoihin, pyöreisiin HDL-hiukkasiin. Konsentraatiogradientti pysyy edelleen yllä LCAT:n avulla. Passiivinen diffuusio voi lisääntyä ATP:tä sitovan G1-siirtäjäproteiinin (ABCG1) avulla, joka mobilisoi kolesterolia subsellulaarisista tiloista. Kolesteroli voi siirtyä makrofageista HDL-hiukkasiin myös SR-B1-reseptorin avulla, joka puolestaan vastaanottaa maksassa HDL:stä kolesterolia, jolloin kolesteroli voi poistua elimistöstä sappi- nesteeseen. Kolesteroliesterit voivat siirtyä kolesteroliesterinsiirtäjäproteiinin (CETP) avulla HDL-hiukkasista myös apolipoproteiini B:tä (apoB) sisältäviin lipoproteiinihiukkasiin, joista ne voivat siirtyä maksaan LDL-reseptorin ja VLDL-reseptorin avulla. Systeeminen tulehdus muokkaa HDL:n rakennetta ja heikentää sen toiminnallisuutta, jolloin HDL saattaa jopa muuttua tulehdusta aiheuttavaksi ja lisätä valtimon sisäseinämän kolesteroliuormaa.

allinen apolipoproteiini on apoAII, jota on noin 20 %:ssa HDL-hiukkasten proteiineista. Kuitenkin vain noin 70 % HDL-hiukkasista sisältää apoAII:ta. HDL-hiukkasissa esiintyy lisäksi vähemmän useita muita apolipoprotei- neja (kuten apoAIV, apoAV, apoCI, apoCII, apoCIII, apoD, apoE, apoJ, apoL ja apoM).

Apolipoproteiinien lisäksi HDL:n pinnalle

on sitoutunut entsyymejä, jotka muokkaavat HDL-hiukkasia ja joilla on keskeinen asema HDL:n aineenvaihdunnassa, kuten lesitiini- kolesteroliasyylitransferaasi (LCAT), koleste- roliesterinsiirtäjäproteiini (CETP), fosfolipi- dinsiirtäjäproteiini (PLTP) ja endoteelilipaasi (KUVA 1). HDL kantaa pinnallaan myös antiok- sidatiivista paraoksonaasientsyymiä.



**KUVA 2.** HDL:n ateroskleroosilta suojaavat mekanismit (2). ABCA1 = ATP:tä sitova A1-siirtäjäproteiini, ABCG1 = ATP:tä sitova G1-siirtäjäproteiini, LPS = lipopolysakkaridi, NO = typpioksidi, eNOS = endoteelin typpioksidisyntetaasi, SR-B1 = scavenger-reseptori B1.

Kolesterolin käänteiskuljetuksen verisuonen seinämästä maksaan on katsottu olevan HDL:n keskeisin ateroskleroosilta suojaava mekanismi. Sen ensimmäinen askel on kolesterolin takaisinvirtaus verisuonen seinämästä HDL:ään, josta kolesteroli voi edelleen siirtyä maksaan elimistöä sappinesteessä eritettäväksi (KUVA 1). HDL:stä kolesteroli voi siirtyä suoraan maksaan scavenger-reseptorin (SR-B1) avulla, tai se voidaan siirtää CETP-entsyymien avulla HDL:stä apoB:tä sisältäviin lipoproteiinihiukkasiin, joista se voi siirtyä maksaan LDL-reseptorin ja VLDL-reseptorin avulla (2). Kolesterolin käänteiskuljetuksen lisäksi HDL-hiukkasilla tiedetään olevan lukuisia muita ateroskleroosilta suojaavia toimintoja (KUVA 2) (2).

HDL-hiukkaset näyttävät osallistuvan lipidi- ja kolesteroliaineenvaihdunnan lisäksi laajalti tulehdus- ja immuunivasteen sekä veren hyytymisjärjestelmän toimintaan. Proteomiikkamenetelmät ovat löytäneet HDL-hiukkasista 95 eri proteiinia. Yllättäen kahdella kolmasosalla näistä proteiineista ei ole tunnettua toimintoa lipidiaineenvaihdunnassa. HDL-hiukkasissa on muun muassa tulehdus- ja immuunivasteen proteiineja (kuten lukuisia komplementtijärjestelmän proteiineja ja siihen liittyviä proteolyysin estäjiä) sekä akuutin vaiheen proteiineja. Lisäksi HDL-hiukkasista löytyy veren hyytymisjärjestelmän proteiineja kuten fibrinogeenia ja seriiniproteaasin estäjiä,

hemi- ja rauta-aineenvaihdunnan proteiineja kuten hemoglobiinia, transferriniä ja hemopeksiiniä. Jopa vitamiinien kuljetukseen liittyviä proteiineja on löydetty HDL-hiukkasista (3). Proteiinit näyttävät jakautuvan eri tavoin HDL-hiukkasten alaluokkien kesken. HDL-hiukkasten pieni koko huomioiden on arvioitu, että yhteen HDL-hiukkaseen saattaa mahtua pääasiallisten proteiinien apoAI ja apoAII lisäksi vain 1–2 muuta proteiinia (4). Koska proteiinikoostumuksen lisäksi lipidikoostumuskin vaihtelee, HDL-hiukkaset koostuvat keskenään hyvinkin erilaisista hiukkasista, joiden toiminnallisuus eroaa toisistaan (5).

### Hyvä muuttuu pahaksi – sitä ei kolesterolipitoisuus kerro

HDL:n ateroskleroosilta suojaavat toiminnot (KUVA 2) (2) heikentyvät sairauksissa, joihin liittyy systeeminen tulehdus kuten tyypin 2 diabeteksessa, sepelvaltimotautidissa, munuais-ten kroonisessa vajaatoiminnassa, nivelreumassa ja psoriaasissa (KUVA 1). Akuutin vaiheen proteiinien syrjäyttäessä apolipoproteiineja HDL:n toiminta häiriintyy (5). Hapettuminen muuntaa apoAI:n toimintaa (6), ja pitkälle edenneissä ateroskleroottisissa plakeissa apoAI jää kiinni intimaan ja menettää toiminnallisuutensa (7). Myös HDL:n pinnalla olevan paraoksonaasientsyymien aktiivisuus pienenee tulehduksellisissa sairauksissa, mikä vähentää

HDL:n antioksidatiivista kapasiteettia (5). Paitsi proteiinkoostumus, myös HDL:n lipidikoostumus muuntuu patologisissa tiloissa. Fosfolipidien hapettuminen, HDL:n triglyseridipitoisuuden suurentuminen, pienentynyt sfingosini-1-fosfaattipitoisuus ja lysofosfolipidien muodostus heikentävät HDL:n toiminnallisuutta (2). Mikäli HDL:n toiminnallisuus valtimon sisäkerroksessa häiriintyy esimerkiksi hapettumisen tai inflammatorisen muutoksen seurauksena ja HDL jää vangiksi valtimon sisäkerrokseen, kolesterolikuorma itse asiassa lisääntyy (2). Hyvä HDL muuttuukin pahaksi.

Koska puolet elimistön apoAI:stä on soluvälinesteessä (8), todennäköisesti myös suuri osa HDL-hiukkasten toiminnosta tapahtuu siellä, mikä ei heijastu seerumin HDL-kolesterolipitoisuuteen (2). Suurin osa veren HDL-kolesterolista onkin peräisin maksasta ja suolistosta (9). Siten HDL-hiukkasten ateroskleroosilta suojaavien vaikutusten arviointiin seerumin HDL-kolesterolimittaus ei riitä – se kuvastaa vain hetken välähdystä hyvin dynaamisesta HDL-hiukkasten aineenvaihdunnasta.

## HDL-kolesterolipitoisuus ja perimä

Kaksostutkimusten perusteella perimän vaikutus HDL-kolesterolipitoisuuteen on suuri, noin 60–77 % (10,11), ja genomilaaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa on paikannettu 71 lokusta, jotka liittyvät HDL-kolesterolipitoisuuteen (12). Useat suoraan HDL-hiukkasten muodostukseen ja aineenvaihduntaan vaikuttavat geenit säätelevät seerumin HDL-kolesterolipitoisuutta (13,14): apoAI on HDL-hiukkasten tärkein rakenneproteiini, ABCA1 kuljetusproteiini on maksassa välttämätön HDL-hiukkasten muodostumisessa, ja LCAT on maksan erittämä entsyymi, joka muokkaa verenkierrossa HDL-hiukkasten koostumusta. Mutaatioihin, jotka johtavat edellä mainittujen proteiinien puutokseen, liittyy selkeästi pienentynyt tai jopa olematon seerumin HDL-kolesterolipitoisuus. Geneettisen epidemiologian tulokset geenimuutosten yhteydestä valtimotautiriskiä eivät kuitenkaan ole olleet yksiselitteisiä. Geenivariantteihin, joiden kantajilla on pieni HDL-kolesterolipitoisuus, ei aina liity suurentunutta

## Ydinasiat

- ▶ HDL-hiukkaset ovat hyvin monimuotoisia koostumukseltaan ja toimintoiltaan.
- ▶ HDL-kolesterolipitoisuuden mittaaminen ei selitä HDL:n valtimonkovettumataudilta suojaavaa kapasiteettia.
- ▶ Veren HDL-kolesterolipitoisuuden suurentaminen lääkkeellisesti ei ole vähentänyt sepelvaltimotautitapahtumia.
- ▶ Tulevaisuuden lääkekehitys keskittyykin HDL:n laadun parantamiseen.
- ▶ Pieni HDL-kolesterolipitoisuus kertoo kuitenkin potilaan suurentuneesta sydän- ja verisuonitautien riskistä.

sepelvaltimotaudin vaaraa, kuten ristiriitaiset tulokset LCAT-mutaatioiden yhteydestä ateroskleroosiin osoittavat (15,16). Vastaavasti maksalipaasi- ja *CETP*-geenien mutaatiot, joihin liittyy suurentunut HDL-kolesterolipitoisuus, eivät näytä yksiselitteisesti suojaavan sepelvaltimotaudilta (17–19). **TAULUKOSSA** on esitetty HDL-kolesterolipitoisuuteen keskeisesti vaikuttavia geenejä, joiden toiminnanvähennysmutaatio johtaa HDL-kolesterolipitoisuuden muutokseen sekä mutaation havaittu yhteys sepelvaltimotautiriskiä (**TAULUKKO**) (20).

Mendeliaaninen satunnaistaminen on tilastollinen menetelmä, jolla voidaan arvioida geenivariantin ja siihen liittyvän biomarkerin (esimerkiksi HDL- tai LDL-kolesterolipitoisuus) syy-yhteyttä taudin ilmenemiseen. Menetelmällä on osoitettu, että LDL-kolesterolipitoisuutta suurentavat geenivariantit lisäävät merkittävästi valtimotaudin vaaraa (21). HDL-kolesterolipitoisuuden suhteen tulokset olivat kuitenkin odottamattomia. Endoteelilipaasia koodaavan *LIPG*-geenin variantti suurentaa merkittävästi HDL-kolesterolipitoisuutta vaikuttamatta veren muihin lipidiarvoihin. Verratessa sydäntapahtumien määrää kyseisen geenivariantin kantajilla ja verrokeilla ei saatu näyttöä siitä, että suurentuneeseen HDL-kolesterolipitoisuuteen olisi liittynyt pienentynyt sydäntapahtumien määrä. Myöskään HDL-kolesterolipitoisuutta pien-

**TAULUKKO.** Keskeisten HDL-kolesterolipitoisuuteen vaikuttavien geenien toiminnanvähennysmutaation vaikutus HDL-kolesterolipitoisuuteen sekä mutaation yhteys sepelvaltimotautiriskiä (20).

Geeni	Proteiini	Toiminnanvähennysmutaation tyyppi	Mutaation vaikutus HDL-kolesterolipitoisuuteen	Mutaation yhteys sepelvaltimotautiriskiä
<i>APOAI</i>	Apolipoproteiini A1	homotsygoottinen	HDL ↓	Varhaisen sepelvaltimotaudin riski suurenee vahvasti
<i>ABCA1</i>	ATP:tä sitova A1-siirtäjäproteiini	homotsygoottinen	HDL ↓	Yhteys vaihtelee
<i>LCAT</i>	Lesitiinikolesteroliassyli-transferaasi	homotsygoottinen	HDL ↓	Ei selkeää yhteyttä
<i>CETP</i>	Kolesteroliesterinsiirtäjäproteiini	homotsygoottinen ja heterotsygoottinen	HDL ↑	Yhteys vaihtelee
<i>LIPC</i>	Endoteelilipaasi	homotsygoottinen	HDL ↑	Yhteys vaihtelee
<i>SCARB1</i>	SR-B1-reseptori	homotsygoottinen ja heterotsygoottinen	HDL ↑	Sepelvaltimotaudin riski paradoksaalisesti suurenee

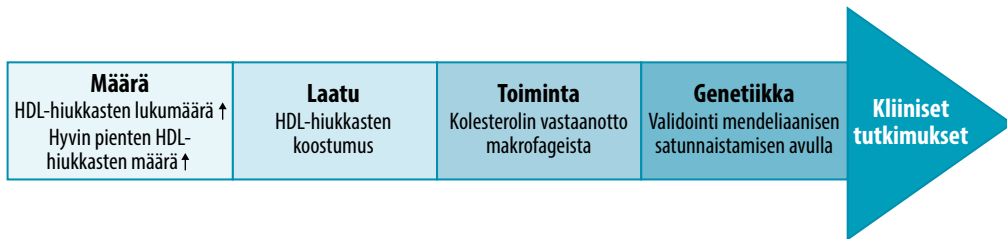
tävien geenivarianttien (kuten *LCAT*, *ABCA1* ja *APOAI*-geeneissä) kantajilla pienentynyt HDL-kolesterolipitoisuus ei ollut syy-yhteydessä sepelvaltimotaudin vaaraan (21,22). Tulosten seurauksena HDL:n merkitys valtimotaudin ehkäisyssä kyseenalaistettiin vahvasti.

SR-B1 on monitoiminnallinen ja keskeinen tekijä maksan kolesteroliaineenvaihdunnassa. Sen pääasiallinen tehtävä maksassa on vastaanottaa HDL-hiukkasilta kolesterolia ja siirtää se sappinesteeseen pois elimistöstä eritettäväksi. SR-B1 on tavallaan samanlainen kolesterolipyydyys kuin maksan LDL-reseptori, mutta kolesterolin luovuttajana toimivat pienikokoiset HDL-hiukkaset, jotka keräävät kolesterolia valtimon seinämän makrofageista. SR-B1 suojaa myös makrofageja välittäen viestejä, jotka estävät tulehdusta ja solukuolemaa. Harvinainen mutaatio sitä koodaavassa *SCARB1*-geenissä johtaa SR-B1:n toiminnan estymiseen, minkä seurauksena kolesterolin takaisinotto maksasoluihin estyy ja seerumin HDL-kolesterolipitoisuus suurenee. Mutaation suhteen heterotsygooteilla on todettu olevan erittäin suuri HDL-kolesterolipitoisuus (keskimäärin 2,25 mmol/l), mutta yllättäen merkittävästi suurentunut valtimotautiriski (23). Tulosten perusteella on oletettavaa, että tämän taustalla on SR-B1:n toiminnan estymiseen liittyvä kolesterolin käänteiskuljetuksen heikentyminen.

Selkeä sanoma viimeaikaisten tulosten perusteella on, että pelkkä seerumin HDL-kolesterolipitoisuuden suurentaminen ei riitä. HDL-kolesterolipitoisuus on itse asiassa huono mitta valtimotaudin riskistä yksilötasolla. HDL-kolesterolipitoisuutta tärkeämpää on HDL-hiukkasten kokojakauma ja biologinen toimintakyky, ennen kaikkea niiden vaikutus kolesterolin käänteiskuljetukseen.

### Mitä olemme oppineet HDL-kolesterolia suurentavista lääketutkimuksista?

HDL-hiukkasten aineenvaihdunnan keskeinen säätelijä on CETP, jonka esto suurentaa runsaasti HDL-kolesterolipitoisuutta (noin 50–150 %) mutta samalla pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta sekä triglyseridien pitoisuutta. CETP-salpauksen vaikutukset eläinkokeissa ovat olleet erittäin lupaavia, ja kliinisissä tutkimuksissa on sittemmin selvitetty neljän eri CETP-estäjän (torsetrapibi, dalsetrapibi, evasetrapibi ja anasetrapibi) vaikutuksia valtimotaudin päätapahtumiin. Näihin tutkimuksiin liittyi suuria odotuksia. Torsetrapibitutkimuksessa (ILLUMINATE) oli 15 067 statiinihoidossa olevaa suuren riskin potilasta. Tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti, koska torsetrapibiryhmässä kuolleisuus ja sydän- ja



**KUVA 3.** HDL-hiukkasten toiminnan parantamiseen perustuvan lääkehoidon kehitysmalli (13). Lääkkeen kohteen validointi ennen kliinistä tutkimusta tapahtuu neljässä vaiheessa: 1) HDL-hiukkasten lukumäärän lisääminen, 2) HDL-hiukkasten proteiini- ja lipidikoostumuksen muokkaaminen valtimotaudilta paremmin suojaavaksi, 3) HDL-hiukkasten toiminnan parantaminen (kolesterolin vastaanotto makrofageista), 4) kohteen validointi mendeliaanisen satunnaistamisen keinoin.

verisuonitautitapahtumien määrä oli suurempi kuin pelkkää atorvastatiinia saavilla – huolimatta odotetuista ja suotuisista lipidivaikutuksista (24). Odottamaton tulos on selitetty torsetrapibin haitallisilla vaikutuksilla reniini-angiotensiinijärjestelmään ja siihen liittyvään verenpaineen nousuun (25).

Dalsetrapibin ja lumelääkkeen vaikutuksia tutkittiin 15 871 potilaalla, joilla oli ollut hiljattain (4–12 viikkoa) akuutti sepelvaltimotautitapahtuma (Dal-OUTCOMES). Tämäkin tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti, koska pääte-tapahtumissa ei havaittu odotettuja vaikutuksia (26). Myös evasetrapibin päätetapahtumatutkimus (ACCELERATE) keskeytettiin ennenaikaisesti, koska evasetrapibihoidon ei havaittu vähentävän sydän- ja verisuonitautitapahtumia tai kuolleisuutta (27). Vaikka nämä tutkimukset eivät ole puoltaneet CETP-estäjän käyttöä, tutkimus anasetrapibin osalta on jatkunut. Kolmannen vaiheen REVEAL-tutkimus on satunnaistettu ja lumekontrolloitu (anasetrapibi vs lumelääkitys yhdistettynä statiinihoitoon), ja mukana on yli 30 000 henkilöä, joilla on ateroskleroottinen valtimotauti. Tutkimustulokset julkistettiin European Society of Cardiology-kongressissa elokuussa 2017 (28): anasetrapibiryhmässä esiintyi vähemmän sepelvaltimotautitapahtumia kuin lumelääkeryhmässä noin neljän vuoden seurannan aikana (10,8 % vs 11,8 %, suhteellinen riski 0.91). Tulos liittyy kuitenkin anasetrapibin LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävään eikä HDL-kolesterolipitoisuutta suurentavaan vaikutukseen: anasetrapibi pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta ainakin 17 %. Lokakuussa 2017 lääketehdas tiedotti,

ettei se hae lääkeviranomaislupaa anasetrapibille (29). Vaikuttaa siltä, että CETP:n estäjien tarina on päättymässä, ja yhteenvetona CETP-estäjä-tutkimuksista voidaankin todeta, etteivät tulokset ole vastanneet HDL-kolesterolipitoisuuden suurentumiseen liitettyjä odotuksia.

Perinteisiä markkinoilla olevia lääkkeitä, jotka suurentavat HDL-kolesterolipitoisuutta, ovat olleet fibraatit ja nikotiinihappo. Kahdessa suuressa lumekontrolloidussa ja satunnaistetussa tutkimuksessa FIELD ja ACCORD diabetespotilailla fenofibraatin vaikutukset HDL-kolesterolipitoisuuteen jäivät odotettua vähäisemmäksi, eikä sepelvaltimotautitapahtumien pieneneminen ollut tilastollisesti merkitsevä (30,31). Vaikka nikotiinihappo suurentaa selvästi HDL-kolesterolin ja pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta, viimeaikaiset tutkimukset osoittivat, että hitaasti imeytyvän nikotiinihapon ja laropiprantin (estää flush-oiretta) yhdistelmä ei merkitsevästi pienentänyt verisuonitautitapahtumien määrää, mutta lisäsi haittavaikutuksia verrattuna pelkkään statiinihoitoon (32,33).

Havainto siitä, että niin sanottu Milano-mutaatio APOAI-geenissä suojaa kantajia valtimotaudilta pienestä HDL-kolesterolipitoisuudesta huolimatta, käynnisti lipidien kanssa hiukkasiksi koottavien apoAI-proteiinia muistuttavien synteettisten peptidien kehityksen. Tämä on ollut viimeisin oljenkorsi kolesterolin käänteiskuljetuksen parantamiseksi ja valtimotaudin hoitamiseksi (34). Yhden vuosikymmeniä kestäneen tutkimuslinjan hautajaiset olivat marraskuussa 2016 American Heart Association –kokouksessa. Tutkimustulokset jäivät negatiivi-

siksi infuusioina annetulla Milano apoAI:n jäljittelyyn perustuvalla MDCO-216-valmisteella. Toisen valmisteen (CER-001) suhteen toivo eli, sillä sen oli todettu infuusiona annettuna suurentavan apoAI-pitoisuutta ja vähentävän ateroskleroosimuutoksia valtimonseinämässä (35,36). Toisen vaiheen CARAT-tutkimuksessa selvitetiin akuuttia sepelvaltimotautitapahtumaa sairastavilla potilailla CER-001:n vaikutuksia plakin kokoon (37). Negatiiviseksi jääneitä tuloksia esiteltiin European Atherosclerosis Societyn kongressissa huhtikuussa 2017, joten nähtäväksi jää, säilyykö valmiste hengissä.

## Lopuksi

Perinnöllisistä syistä suurentunut HDL-kolesterolipitoisuus ei aina suojaakaan valtimotaudilta, eivätkä HDL-kolesterolipitoisuutta suurentavat lääkkeet ole vähentäneet sydän- ja verisuonitautien tapahtumia. Siten on perusteltua sanoa, että HDL-kolesterolipitoisuuden suurentaminen itsessään ei voi olla hoidon tavoite. Tulevaisuudessa HDL-hiukkasiin vaikuttavien valtimotautia ehkäisevien lääkkeiden kehityksessä tavoiteltaneenkin HDL-hiukkasten toiminnallisuuden parantamista (KUVA 3) (13). Siihen tarvitaan kuitenkin rutiinikäyttöön soveltuva HDL:n toiminnallisuutta mittaava menetelmä, jota toistaiseksi ei ole käytössä. On ilmiselvää, että seerumin HDL-kolesterolipitoisuuden mittausta ei siihen riitä, koska se ei kuvasta yksilön HDL-hiukkasten kykyä kuljettaa kolesterolia pois valtimonseinämästä.

Yksilötasolla ei voida luottaa suuren HDL-kolesterolipitoisuuden suojaavan valtimotaudilta. On kuitenkin tärkeää muistaa, että edelleenkin potilaalla todettu pieni HDL-kolesterolipitoisuus kertoo potilaan suurentu-

neesta valtimotauririskistä. HDL:n pääasiallisen apolipoproteiini apoAI:n katabolianopeus määrytyy pitkälti VLDL-hiukkasten triglyseridien tuotannon ja katabolian mukaan (38). Toisin sanoen pieni HDL-kolesterolipitoisuus heijastelee suurentuneeseen veren triglyseridipitoisuuteen johtavaa maksan lisääntyntä triglyseridieritystä ja heikentynyttä triglyseridien poistoa. Suurentuneen seerumin triglyseridipitoisuuden on todettu olevan syy-yhteydessä sydän- ja verisuonitautien syntyyn (39). Siten erityisesti silloin, kun pieni HDL-kolesterolipitoisuus liittyy ylipainoon, metaboliseen oireyhtymään ja suurentuneeseen triglyseridipitoisuuteen, valtimotaudin ehkäisyssä kannattaa muistaa elintapahoito: ylipainon hoitaminen, ruokavalio, liikunta ja tupakoimattomuus (2,5).

Lopuksi vastaus kysymykseen, onko HDL hyvä vai paha. Vaikuttaa siltä, että HDL-hiukkaset ovat edelleenkin hyviä, mutta ne voivat menettää hyvät ominaisuutensa ja muuttua pahoiksi. HDL-kolesterolipitoisuuden mittausta ei kerro mitään HDL-hiukkasten laadusta. ■

\* \* \*

Kiitämme erikoislääkäri, dosentti Niina Matikaista rakentavista kommentteista käsikirjoituksen suhteen.

**SANNI SÖDERLUND, LT, sisätauteihin erikoistuva lääkäri**  
Hus, Meilahden sairaala, sisätaudit ja kuntoutus  
Helsingin yliopisto, Tutkimusohjelmayksikkö,  
Diabetes ja obesiteetti -tutkimusohjelma

**MARJA-RIITTA TASKINEN, professori emerita**  
Helsingin yliopisto, Tutkimusohjelmayksikkö,  
Diabetes ja obesiteetti -tutkimusohjelma

### SIDONNAISUUDET

**Sanni Söderlund:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Novo Nordisk), muut sidonnaisuudet (Amgen, Novo Nordisk)  
**Marja-Riitta Taskinen:** Apuraha (NovoNordisk, Amgen Ltd, Sanofi Aventis), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Aegerion, Amgen Ltd, AstraZeneca, Chiesi Pharma, Eli Lilly, NovoNordisk, Sanofi-Regeneron, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi-Regeneron)

### SUMMARY

#### Is HDL good or bad for the arteries?

Drugs designed to raise HDL levels have failed to prevent cardiovascular events. In addition, gene variants raising the HDL concentration do not necessarily decrease cardiovascular risk or atherosclerosis. HDLs consist of heterogeneous particles, which vary in their protein and lipid composition as well as in their antiatherogenic functions. In inflammatory states, HDL can lose its antiatherogenic ability and even increase the intimal cholesterol load. However, serum HDL measurement does not satisfactorily reflect HDL particle functionality. Therefore, instead of HDL concentration, HDL function should be the target phenotype in future clinical trials. Meanwhile, a low HDL concentration still remains a relevant part of cardiovascular disease risk assessment, and lifestyle changes for risk reduction are recommended.

## KIRJALLISUUTTA

1. Kahri J, Taskinen MR. Voidsaanko HDL-pitoisuutta suurettamalla ehkäistä sydän- ja verisuonisairauksia? *Duodecim* 2008; 124:2785–6.
2. Choi HY, Hafiane A, Schwertani A, ym. High-density lipoproteins: biology, epidemiology, and clinical management. *Can J Cardiol* 2017;33:325–33.
3. Shah AS, Tan L, Long JL, ym. Proteomic diversity of high density lipoproteins: our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond. *J Lipid Res* 2013;54:2575–85.
4. Gordon SM, Remaley AT. High density lipoproteins are modulators of protease activity: implications in inflammation, complement activation, and atherothrombosis. *Atherosclerosis* 2017; 259:104–13.
5. Karathanasis SK, Freeman LA, Gordon SM, ym. The changing face of HDL and the best way to measure it. *Clin Chem* 2017;63:196–210.
6. Huang Y, DiDonato JA, Levison BS, ym. An abundant dysfunctional apolipoprotein A1 in human atheroma. *Nat Med* 2014;20:193–203.
7. DiDonato JA, Huang Y, Aulak KS, ym. Function and distribution of apolipoprotein A1 in the artery wall are markedly distinct from those in plasma. *Circulation* 2013;128:1644–55.
8. Miller NE, Olszewski WL, Hattori H, ym. Lipoprotein remodeling generates lipid-poor apolipoprotein A-I particles in human interstitial fluid. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304:E321–8.
9. März W, Kleber ME, Scharnagl H, ym. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol* 2017;106:663–75.
10. Beekman M, Heijmans BT, Martin NG, ym. Heritabilities of apolipoprotein and lipid levels in three countries. *Twin Res* 2002;5:87–97.
11. Pietiläinen KH, Söderlund S, Rissanen A, ym. HDL subspecies in young adult twins: heritability and impact of overweight. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1208–14.
12. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, ym. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;45:1274–83.
13. Rosenson RS. The high-density lipoprotein puzzle: why classic epidemiology, genetic epidemiology, and clinical trials conflict? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:777–82.
14. Brunham LR. HDL as a causal factor in atherosclerosis: insights from human genetics. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:71.
15. Saeedi R, Li M, Frohlich J. A review on lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *Clin Biochem* 2015;48:472–5.
16. Ng DS, Wong NC, Hegele RA. HDL – is it too big to fail? *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9:308–12.
17. Connelly PW, Maguire GF, Lee M, ym. Plasma lipoproteins in familial hepatic lipase deficiency. *Arteriosclerosis* 1990;10:40–8.
18. Tani M, Horvath KV, Lamarche B, ym. High-density lipoprotein subpopulation profiles in lipoprotein lipase and hepatic lipase deficiency. *Atherosclerosis* 2016; 253:7–14.
19. Oliveira HC, de Faria EC. Cholesteryl ester transfer protein: the controversial relation to atherosclerosis and emerging new biological roles. *IUBMB Life* 2011;63:248–57.
20. Rosenson RS, Brewer HB, Barter PJ, ym. HDL and atherosclerotic cardiovascular disease: genetic insights into complex biology. *Nat Rev Cardiol* 2017. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.115.
21. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, ym. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572–80.
22. Jansen H, Samani NJ, Schunkert H. Mendelian randomization studies in coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35:1917–24.
23. Zononi P, Khetarpal SA, Larach DB, ym. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science* 2016; 351:1166–71.
24. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, ym. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–22.
25. Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N. The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:257–60.
26. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, ym. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089–99.
27. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, ym. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1933–42.
28. HPS3/TIMI55-REVEAL collaborative group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217–27.
29. Merck provides update on Anacetrapib development program [verkkojulkaisu]. Merck 11.10.2017. [www.mrknewsroom.com/news-release/corporate-news/merck-provides-update-anacetrapib-development-program](http://www.mrknewsroom.com/news-release/corporate-news/merck-provides-update-anacetrapib-development-program).
30. Keech A, Simes RJ, Barter P, ym. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
31. ACCORD study group, Ginsberg HN, Elam MB, ym. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
32. HPS2-THRIVE collaborative group, Landray MJ, Haynes R, ym. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371:203–12.
33. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, ym. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255–67.
34. Zheng KH, Stroes ES. HDL infusion for the management of atherosclerosis: current developments and new directions. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:592–6.
35. Hovingh GK, Smits LP, Stefanutti C, ym. The effect of an apolipoprotein A-I-containing high-density lipoprotein-mimetic particle (CER-001) on carotid artery wall thickness in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: the Modifying Orphan Disease Evaluation (MODE) study. *Am Heart J* 2015;169:736–42.
36. Zheng KH, van der Valk FM, Smits LP, ym. HDL mimetic CER-001 targets atherosclerotic plaques in patients. *Atherosclerosis* 2016;251:381–8.
37. Andrews J, Janssan A, Nguyen T, ym. Effect of serial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: rationale and design of the CARAT study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:45–51.
38. Vergès B, Adiels M, Boren J, ym. Interrelationships between the kinetics of VLDL subspecies and HDL catabolism in abdominal obesity: a multicenter tracer kinetic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4281–90.
39. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 2016;118:547–63.