

Cholesterol HDL — przyjaciel czy wróg?

Cholesterol HDL — friend or foe?*

Joanna Banach, Władysław Sinkiewicz

II Katedra i Klinika Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Szpital Uniwersytecki nr 2, Bydgoszcz

**Identification Friend or Foe* (IFF) z ang. „Przyjaciel czy wróg” — system identyfikacji stosowany w lotnictwie wojskowym i cywilnym umożliwiający odróżnienie wrogiego statku powietrznego od maszyn sprzymierzeńców i własnych

WSTĘP

Od prawie 30 lat, kiedy to opublikowano pierwsze dane epidemiologiczne pochodzące z badania *Framingham Heart Study* [1], cholesterol HDL (HDL-C), znany powszechnie jako „dobry cholesterol”, był jednym z niewielu jednoznacznie pozytywnych bohaterów w kardiologii. Poważne rysy na tym wizerunku pojawiły się dopiero w ostatnim czasie. Miało to związek zarówno z ukazaniem się wyników badań podważających istnienie odwrotnej korelacji między osoczowym stężeniem HDL-C a ryzykiem choroby niedokrwiennej serca, ale także ze spektakularnymi „upadkami” leków podwyższających stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości. W ostatnich miesiącach byliśmy świadkami ożywionej dyskusji na temat rzeczywistej roli HDL-C w patogenezie miażdżycy, prowadzonej zarówno na płaszczyźnie platform multimedialnych, jak i na spotkaniach oraz kongresach kardiologicznych. Echa tej dyskusji pojawiły się także w tzw. mediach mainstreamowych w postaci doniesień o chwytliwych tytułach wieszczących „śmierć cholesterolu HDL”. Warto się zastanowić, czy pogłoski o tym zgonie nie są jednak nieco przesadzone.

BIOLOGIA CHOLESTEROLU HDL W NIEWIELKIM SKRÓCIE

Lipoproteiny o wysokiej gęstości charakteryzują się dużą różnorodnością wielkości, gęstości struktury, ładunku i stopnia dojrzałości. Jest to populacja cząstek niezwykle heterogenicznych, a dokładna charakterystyka funkcjonalna poszczególnych podgrup w dużej mierze pozostaje niezbadana. Cholesterol HDL jest najmniejszą z lipoprotein osoczowych, która swą dużą gęstość zawdzięcza wysokiej zawartości białka w cząsteczce, przekraczającej 50% jej masy [2]. Skomplikowana struktura molekuly HDL stała się przyczyną opracowania kilku typów klasyfikacji opartych na jej własnościach fizykochemicznych. I tak, w literaturze można spotkać podział zależny od obecności apolipoprotein w cząstce HDL

A-I zawierający wyłącznie apolipoproteinę A-I (ApoA-I) i HDL A-I/A-II zawierający zarówno ApoA-I, jak i ApoA-II. Podstawą kolejnej klasyfikacji HDL-C na frakcje γ -, α - lub pre β - jest ładunek cząstki lipoproteiny i zależny od niego rozdział elektroforetyczny. Różnice w gęstości pozwalają na kolejny podział na frakcje HDL₂ i HDL₃, natomiast zmienny kształt cząstek umożliwia wyodrębnienie HDL sferycznego (cząstki duże, dojrzałe) i dyskooidalnego (cząstki małe, młode). Stosunkowo nowym narzędziem badawczym dającym unikalny wgląd w strukturę lipoprotein jest rezonans magnetyczny, który umożliwia podział aż na 26 różnych subpopulacji cząstek HDL [3]. Mimo wysiłków czynionych przez badaczy zajmujących się lipidologią nie udało się dotychczas zunifikować klasyfikacji lipoprotein o wysokiej gęstości, co jednoznacznie dowodzi złożoności zagadnienia. Większość wymienionych podziałów opiera się na własnościach fizycznych cząstki HDL, nie uwzględniając jej składu biochemicznego, nie wspominając nawet o niezwykle skomplikowanej funkcji lipoproteiny.

Obserwacje pochodzące z dużych badań populacyjnych wskazujące na ateroprotekcyjną rolę HDL-C zapoczątkowały dociekania dotyczące molekularnego mechanizmu odpowiedzialnego za korzystny wpływ „dobrego cholesterolu” na układ sercowo-naczyniowy. Wydaje się, że najważniejszą przeciwmiażdżycową funkcją cząstki HDL jest zdolność do odwrotnego transportu cholesterolu ze ściany naczynia do wątroby. Transport ten odbywa się dzięki sekwencyjnej lipidacji apolipoproteiny A, która staje się akceptorem otrzymującym cząstki cholesterolu z tkanek obwodowych, zarówno na drodze receptorowej (ATP-binding cassette transporter A1, G1 i G4), jak i na drodze pozareceptorowej — od albuminy transportującej cholesterol [4]. Obciążone lipidami duże, okrągłe cząstki HDL łączą się następnie z wątrobowym receptorem SR-B1 (scavenger receptor B-1) i przekazują estry cholesterolu do komórek wątrobowych, gdzie ich dalszy metabolizm kończy produkcja żółci. Część zestryfikowanego

Adres do korespondencji:

dr n. med. Joanna Banach, II Katedra i Klinika Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Szpital Uniwersytecki nr 2, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, e-mail: joanna@op.pl

Praca wpłynęła: 25.10.2012 r. Zaakceptowana do druku: 31.10.2012 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

cholesterolu z HDL na drodze dwukierunkowej wymiany na triglicerydy jest przekazywana za pomocą białka transferującego estry cholesterolu (CETP), do lipoprotein o niskiej (LDL), bardzo niskiej (VLDL) lub pośredniej (IDL) gęstości [5]. Tak w dużym skrócie przedstawia się prawdopodobnie najważniejsza przeciwmiażdżycowa funkcja HDL-C. Nie jest to bynajmniej jedyne działanie, dzięki któremu lipoproteiny o wysokiej gęstości zostały nazwane „dobrym cholesterolem”.

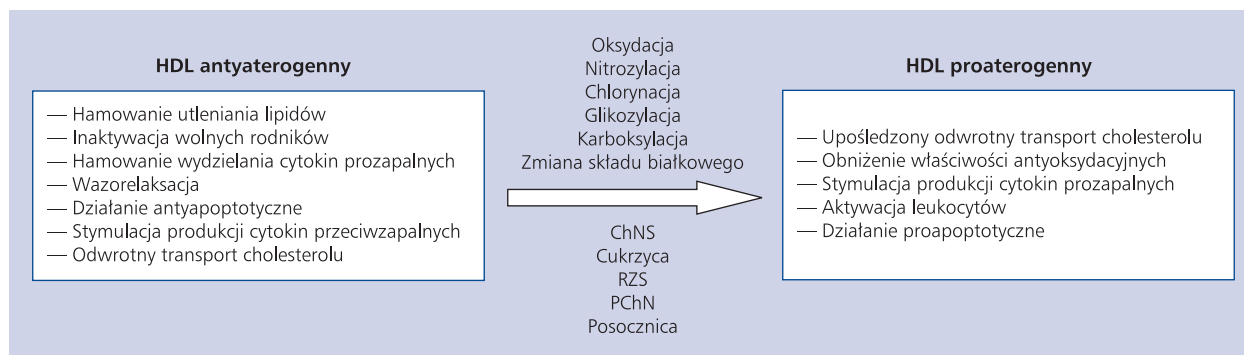
DR JEKYLL I PAN HYDE

— CZYLI HDL-C W FIZJOLOGII I PATOLOGII

Cząstka HDL może zawierać ponad 100 rodzajów lipidów, takich jak steroidy, fosfolipidy, glikolipidy, lizofosfolipidy czy hormony steroidowe, ale prawie wszystkie najistotniejsze i zarazem najciekawsze funkcje antyaterogenne tej molekuly są związane ze składnikami białkowymi i polipeptydowymi [6]. Od czasu pierwszej fizykochemicznej izolacji frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości, która miała miejsce ponad 60 lat temu [7], do niedawna wiedza na temat składnika białkowego HDL była ograniczona w dużej mierze do apolipoprotein. Proteomika oparta na spektrometrii mas — metoda analityczna będąca zdobyczą ostatnich lat — pozwoliła na niemal nieograniczony wgląd w strukturę białek HDL. Analiza proteomu cząstki HDL przyniosła zaskakujące rezultaty, które zasadniczo zmieniły postrzeganie tej lipoproteiny jedynie w kategoriach transportera lipidowego. Ponad 50 rodzajów białek związanych z HDL jest zdolnych w warunkach fizjologicznych wywierać działanie przeciwzapalne, przeciwkrzepliwie, antyapoptotyczne, antyoksydacyjne, a nawet bakteriobójcze i przeciw pasożytnicze. Głównym i najlepiej poznanym składnikiem białkowym HDL jest ApoA-I, która odpowiada m.in. za transport zwrotny cholesterolu, ale ma również liczne właściwości pleiotropowe. Apolipoproteina A-I działa wazorelaksacyjnie poprzez stymulację śródbłonkowej syntetazy tlenu azotu (eNOS) przy użyciu przynajmniej 3 ścieżek sygnałowych [8–10]. Działanie przeciwzapalne ApoA-I jest m.in. pochodną inhibicji ekspresji cząstek przylegania na powierzchni makrofagów, a także aktywacji genów odpowiedzialnych za produkcję cytokin przeciwzapalnych. Co interesujące, obydwa te procesy odbywają się przy udziale receptorów niezbędnych do odwrotnego transportu cholesterolu (ABCA1) [11, 12]. Jeszcze bardziej intrygująca jest rola ApoA-I w procesach immunologicznych związanych z odpornością nieswoistą. Białko to wykazuje w badaniach *in vitro* działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze [13], a także neutralizujące toksyny bakteryjne [14]. Kompletna cząstka HDL posiada ponadto właściwości inaktywujące wirusy zarówno RNA, jak i DNA oraz działanie przeciwpierwotniakowe [15, 16]. W badaniach proteasomu lipoprotein o wysokiej gęstości wykazano również obecność nieopisywanych dotychczas w strukturze HDL polipeptydów, a mianowicie składników dopełniacza (C4A/C4B, C9) [6]. Między innymi dzięki wyżej wspomnianym obserwacjom HDL zaczyna być postrzegany

jako istotna, ale wciąż nieco tajemnicza część układu immunologicznego związana przede wszystkim z odpornością nieswoistą. Spośród licznych funkcji HDL warto podkreślić jest bez wątpienia również działanie antyapoptotyczne w stosunku do komórek śródbłonka naczyniowego i kardiomiocytów, a także hamowanie oksydacji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) [17]. HDL ma zdolność hydrolizy oksydowanych lipidów przy użyciu obecnych w cząsteczce enzymów: acetylohydro-lazy czynnika aktywującego płytki (PAF-AH), paraoksonazy (PON1) i acylotransferazy lecytyna:cholesterol (LCAT) [18]. Na koniec warto wspomnieć o niedawno opisanej, zupełnie niezwykłej funkcji HDL, a mianowicie o zdolności do aktywacji genów przy użyciu zawartych w cząsteczce HDL mikroRNA (miRNA). Lipoproteiny o wysokiej gęstości mogą transportować fragmenty RNA i dostarczać je do komórek posiadających receptor SR-B1 (pośredniczący również w transporcie zwrotnym cholesterolu). W ten sposób HDL staje się daleko bardziej skomplikowanym tworem niż tylko, jak wyjściowo sądzono, nośnikiem lipidowym. Obecność w strukturze HDL cząstek przenoszących informację genetyczną to nie jedyna fascynująca niespodzianka. Kolejną jest zależność profilu miRNA zawartego w lipoproteinach od stanu fizjologicznego organizmu. Okazuje się bowiem, że miRNA wyizolowane z cząstek HDL osób zdrowych i chorych na hipercholesterolemię, a także pacjentów z miażdżycą, preferencyjnie aktywuje inne geny [19].

Zjawisko zmiany składu, a co za tym idzie funkcji HDL w zależności od sytuacji klinicznej znane jest od niedawna. Zarówno w warunkach ostrej fazy, jak i podczas przewlekłych stanów przebiegających z aktywacją reakcji zapalnej dochodzi do niekorzystnej transformacji molekuly HDL. Wiąże się to przede wszystkim ze zmianą składu i struktury białek zawartych w HDL. Jednym z kluczowych enzymów dokonujących takich modyfikacji jest mieloperoksydaza będąca istotnym mediatorem stanu zapalnego wydzielanym głównie przez makrofagi. Wywołuje ona oksydację, nitrozylację i chlorynację ApoA-I, powodując znaczną redukcję zdolności HDL do zwrotnego transportu cholesterolu, a także zmniejszając jego właściwości przeciwzapalne i przeciwapoptotyczne [20, 21]. Reakcja zapalna prowadzi także do redukcji ekspresji i szybszego metabolizmu ApoA-I, a także do częściowego zastąpienia tego antyaterogennego białka przez prozapalny surowiczy amyloid A (SAA) [22]. Poprzez spadek zawartości enzymów (PAF-AH i PON1) obniża się również aktywność antyoksydacyjna HDL, co prowadzi do upośledzenia inhibicji oksydacji LDL — jednej z niezwykle istotnych przeciwmiażdżycowych funkcji HDL [23]. Przy obecności procesu zapalnego HDL nie tylko traci swoje dobroczynne właściwości, ale także nabiera charakteru molekuly prozapalnej będącej z jednej strony nośnikiem mediatorów zapalnych (ceruloplazmina, klusteryna, SAA), a z drugiej stymulatorem produkcji i wydzielania innych molekuł prozapalnych (białko chemotaktyczne monocytów MCP-1, cząstki przylegania VCAM i ICAM) [24].



Rycina 1. Transformacja cholesterolu HDL z cząstki antyaterogennej w proaterogenną; ChNS — choroba niedokrwienna serca; PChN — przewlekła choroba nerek; RZS — reumatoidalne zapalenie stawów

Niekorzystne zmiany zachodzące w strukturze i funkcji HDL dotyczą niestety przede wszystkim sytuacji klinicznych, w których prawidłowa antyaterogenna funkcja lipoproteiny byłaby jak najbardziej pożądana. Upośledzenie transportu zwrotnego cholesterolu, a także redukcję zdolności cząstki HDL do hamowania oksydacji LDL, a nawet stymulację tego procesu odnotowano bowiem m.in. w chorobie niedokrwiennej serca [25], cukrzycy [26, 27], a także w przewlekłej niewydolności nerek [28] oraz w chorobach autoimmunologicznych [29]. Liczne doniesienia potwierdzają więc obecność dysfunkcyjnego HDL w stanach przebiegających z aktywacją procesu zapalnego. W takich sytuacjach klinicznych osoczowe stężenie HDL może, ale nie musi, być obniżone. Warto bowiem podkreślić, że jedyną wiedzą dotyczącą HDL, jaką zawiera wynik lipidogramu, jest osoczowe stężenie cholesterolu zawartego w lipoproteinach o wysokiej gęstości. Dotychczas stosowane w badaniach klinicznych metody analityczne nie pozwalają na wgląd w funkcję HDL, która w świetle ostatnich doniesień wydaje się niezwykle istotna, a być może nawet ważniejsza niż samo stężenie HDL. Wiadomo bowiem, że bywają sytuacje, kiedy osoczowe stężenie HDL-C może być bardzo mylące (ryc. 1).

KIEDY MNIEJ ZNACZY WIĘCEJ, A ILOŚĆ NIE PRZECHODZI W JAKOŚĆ?

Początek tej niezwyklej historii miał miejsce w XVIII wieku w małym miasteczku w północnej części Włoch — Limone sur Garda. W 1780 r. przybył tam Giovanni Pomarelli, który poślubił mieszkankę miasteczka — Rosie Giavenelli i bez żadnej przesady można powiedzieć, że żyli długo i szczęśliwie. Zarówno oni, jak i ich potomkowie mimo stylu życia dalece odbiegającego od zdrowego przeżyli średnio 90–100 lat [30]. Zagadka wyjaśniła się całkiem niespodziewanie i przypadkowo, kiedy to w 1975 r. pewien kolejarz trafił na rutynowe badania do kliniki w Mediolanie, gdzie okazało się, iż mimo wysokiego stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów, a także długoletniego palenia tytoniu nie rozwinęła się u niego choroba niedokrwienna serca. W przypadku tym nie byłoby może

nic niezwykle, gdyby nie wartość HDL-C — 12 mg/dl. Po przebadaniu krewnych podobnie podejrzanie niskie stężenie cholesterolu odkryto u dwojga dzieci pacjenta. U wszystkich trzech osób stwierdzono ponadto ApoA-I o zmienionej ruchliwości elektroforetycznej [31]. W ten oto sposób przypadkowi oraz docieklivości naukowej włoskich lekarzy zawdzięczamy opis pierwszego wariantu genetycznego ludzkiej apolipoproteiny znanego dziś jako „ApoA-I Milano mutacja” [32]. Polega ona na zamianie argininy na cysteinę w pozycji 173 łańcucha polipeptydowego ApoA-I, co prowadzi do łatwego tworzenia mostków dwusiarczkowych między resztami cysteinowymi i formowania stabilnych dimerów apolipoproteiny [32]. Skrajnie niskie stężenia HDL-C u potomków mieszkańców Lemone sur Garda wynikają prawdopodobnie z przyspieszonego metabolizmu zmutowanej apolipoproteiny [33], natomiast nadzwyczajna aktywność przeciwmiażdżycowa wiąże się z bardziej efektywnym transportem zwrotnym cholesterolu [34]. Łyżką dziegciu w tej beczce miodu są natomiast pojedyncze doniesienia z badań przeprowadzonych na zwierzętach podające w poważną wątpliwość wyjątkową aktywność przeciwmiażdżycową zmutowanej ApoA-I Milano [35].

Mimo że zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi postępowania w dyslipidemiach stężenie HDL-C nie jest celem terapeutycznym, w dokumencie podkreśla się jednak rolę niskiego HDL-C jako czynnika ryzyka, a w załączniku można znaleźć tabelę SCORE zmodyfikowaną o wartości HDL-C [36]. Pewne dane epidemiologiczne wskazują jednak na paradoksalne zjawisko dotyczące niekorzystnego działania wysokich stężeń HDL-C. Doniesienia te pochodzą z analizy dwóch nieco od siebie odległych tematycznie badań, a mianowicie z badania IDEAL, porównującego efekt stosowania różnych dawek simwastatyny i atorwastatyny oraz EPIC-Norfolk Study, oceniającego związek diety i innych czynników socjoekonomicznych z występowaniem choroby nowotworowej. W obu tych badaniach oceniano m.in. stężenie HDL-C, a w populacji EPIC-Norfolk dodatkowo jeszcze wielkość cząstki lipoproteiny o wysokiej gęstości. Wyniki zaskoczyły nawet samych autorów badania, okazało

się bowiem, że mimo iż u przeważającej części pacjentów stężenie HDL-C negatywnie korelowało z obecnością choroby wieńcowej, to wśród uczestników z najwyższymi stężeniami HDL (> 1,81) w IDEAL i największymi cząstkami lipoproteiny w EPIC zależność ta uległa odwróceniu — HDL stał się u tych osób czynnikiem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Istotnym ograniczeniem badania jest oczywiście niejednorodność obu populacji, ze szczególnym uwzględnieniem przyjmowania statyn przez uczestników IDEAL, a także bardzo mała liczba osób ze skrajnie wysokimi stężeniami i rozmiarami cząstki HDL [37]. Niemniej jednak zaskakujące wyniki tej analizy są bez wątpienia ważnym głosem w dyskusji o przewrotnej naturze HDL.

WYSOKIE STĘŻENIE HDL-C — CZY JEST O CO WALCZYĆ?

Zarówno odkrycie zmutowanej ApoA-I, jak i niespodziewane wnioski z badań EPIC i IDEAL wskazują na to, że o lipoproteinach o wysokiej gęstości w dalszym ciągu wiemy niewiele. Kolejne, jeszcze poważniejsze, wątpliwości co do kardioprotekcyjnej roli HDL-C pojawiły się po publikacji bardzo interesującego badania przeprowadzonego z użyciem randomizacji mendeliańskiej dotyczącej kilkudziesięciu tysięcy uczestników. Metoda wykorzystuje całkowicie przypadkowy rozkład alleli genów w populacji do oceny związku przyczynowo-skutkowego między ekspozycją na czynnik potencjalnie wywołujący schorzenie a rzeczywistym wystąpieniem schorzenia. Autorzy ocenili m.in. występowanie polimorfizmów jednego nukleotydu, powodujących izolowany wzrost stężeń HDL i LDL u pacjentów po zawale serca i w grupie kontrolnej bez choroby wieńcowej. Wyniki tego zakrojonego na niezwykle szeroką skalę badania były zupełnie zaskakujące. Osoby z polimorfizmami genów z udokumentowanym wpływem na zwiększenie osoczowego stężenia HDL-C w istocie charakteryzowali się podwyższonym stężeniem tej lipoproteiny — nie przekładało się to jednak na spodziewaną redukcję ryzyka zawału serca. Natomiast uczestnicy badania, u których obecność zmodyfikowanego allelu wiązała się z podwyższonym stężeniem LDL-C, cechowali się, tak jak we wszystkich dotychczasowych badaniach epidemiologicznych, podwyższonym ryzykiem wystąpienia zawału serca [38]. Zarówno duża liczebność badanej populacji, jak i zastosowana metoda, w dużej mierze eliminująca wpływ czynników zakłócających, każą powtórnie rozważyć rolę HDL-C w rozwoju miażdżycy i jej powikłań. Bez wątpienia jest to kolejne już doniesienie, które wskazuje na to, iż pomiar stężenia HDL-C dostarcza zbyt mało informacji, a są sytuacje, w których nawet ta wiedza może być myląca. Powstaje więc pytanie: co zamiast stężenia HDL-C? Czy dysponujemy metodą zapewniającą wgląd w „jakość” lipoproteiny, skoro ocena ilościowa wyraźnie nie do końca sprawdza się klinicznie.

Obserwacje poczynione przez Khera i wsp. [39] wskazują na parametr, który pozwalałby lepiej zdefiniować związek między HDL-C a ryzykiem choroby niedokrwiennej serca.

Autorzy oceniali zdolność do transportu zwrotnego cholesterolu (*cholesterol efflux capacity*) surowic pacjentów z chorobą wieńcową i osób zdrowych. Po analizie czynników ryzyka, profilu lipidowego i obecności subklinicznej miażdżycy (grubość kompleksu intima-media) wykazano, że nie osoczowe stężenie HDL-C, ale zdolność do transportu zwrotnego cholesterolu była najsilniej negatywnie skorelowana z ryzykiem wystąpienia zarówno jawnej, jak i subklinicznej miażdżycy.

Kolejnym pośrednim dowodem na to, że stężenie HDL-C dostarcza zbyt mało informacji są wyniki badań klinicznych z inhibitorem CETP — torcetrapibem. Mimo znaczącego wzrostu osoczowego stężenia HDL-C, badanie ILLUMINATE zostało przedwcześnie zakończone z powodu większej liczby zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych w ramieniu torcetrapibu w porównaniu z ramieniem atorwastatyny [40]. Dalcetrapib, kolejny, słabszy inhibitor CETP, również nie spełnił pokładanych w nim nadziei — badanie dal-OUTCOME zostało przerwane w maju 2012 roku z powodu braku skuteczności klinicznej [41]. Podobny los spotkał badanie AIM-HIGH, w którym oceniano wpływ niacyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Z uwagi na brak korzyści klinicznej w ramieniu niacyny, a także ze względu na niewielki wzrost częstości udarów mózgu w tej grupie chorych badanie przerwano po około 3 latach [42]. Mimo licznych, po części z pewnością słusznych, zarzutów metodycznych do powyższych badań (zwłaszcza do AIM-HIGH) nie sposób zlekceważyć wyników wskazujących na brak uniwersalnego i jednoznacznego przełożenia wzrostu stężenia HDL-C na korzyść kliniczną. Jedną z hipotez dotyczących przyczyn dość spektakularnej porażki inhibitorów CETP wskazuje na możliwość powstawania dysfunkcyjnej cząstki HDL po zablokowaniu aktywności białka transferującego estry cholesterolu. Po raz kolejny pojawia się więc potrzeba oceny jakości, a nie tylko ilości HDL-C. Biorąc pod uwagę wspomniane już zarzuty dotyczące błędów w projektach badań zarówno z trapibami, jak i z niacyną, należy oczekiwać, że kropkę nad i w sprawie terapii zwiększających stężenie HDL-C i płynących z nich ewentualnych korzyści klinicznych postawią dwa trwające badania: REVEAL z anacetrapibem i HPS-THRIVE z niacyną.

PODSUMOWANIE

Ostatnie miesiące to czas niezwykle ciekawy w historii badań nad lipoproteinami o wysokiej gęstości. Niewątpliwie HDL-C stracił nieco ze swojej renomy „dobrego cholesterolu”. Nie jest to jednak powód, aby zarzucić próby modyfikacji profilu ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez działania zmierzające do zwiększenia stężenia HDL. Złożoność struktury i funkcji HDL sprawia, że nie stanie się on tak prostym celem terapeutycznym jak LDL-C. Być może będziemy w niedalekiej przyszłości świadkami przeformułowania hipotezy HDL — jakość stanie się równie istotna lub nawet ważniejsza niż ilość. Do tego jednak niezbędne są proste, powtarzalne i tanie metody labo-

ratoryjne pozwalające na ocenę funkcji lipoprotein o wysokiej gęstości. Otwarte pozostaje pytanie o to, która z funkcji HDL jest tą najważniejszą, którą powinniśmy oceniać i na którą powinniśmy wpływać, aby osiągnąć korzyść kliniczną, jakiej wszyscy spodziewaliśmy się po zwiększeniu stężenia HDL.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein levels. The Framingham Study. *JAMA*, 1986; 256: 2835–2838.
- Rye KA, Bursill CA, Lambert G et al. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res*, 2009; 50: 195–200.
- Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem*, 2011; 57: 392–410.
- Zannis VI, Chroni A, Krieger M. Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *J Mol Med*, 2006; 84: 276–294.
- Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res*, 2005; 96: 1221–1232.
- Vaisar T, Pennathur S, Green PS et al. Proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest*, 2007; 117: 746–756.
- Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest*, 1955; 34: 1345–1353.
- Drew BG, Fidge NH, Gallon-Beaumont G et al. High-density lipoprotein and apolipoprotein AI increase endothelial NO synthase activity by protein association and multisite phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004; 101: 6999–7004.
- Mineo C, Yuhanna IS, Quon MJ et al. High density lipoprotein-induced endothelial nitric-oxide synthase activation is mediated by Akt and MAP kinases. *J Biol Chem*, 2003; 278: 9142–9149.
- Norata GD, Callegari E, Marchesi M et al. High-density lipoproteins induce transforming growth factor-beta2 expression in endothelial cells. *Circulation*, 2005; 111: 2805–2811.
- Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 2071–2077.
- Tang C, Liu Y, Kessler PS et al. The macrophage cholesterol exporter ABCA1 functions as an anti-inflammatory receptor. *J Biol Chem*, 2009; 284: 32336–32343.
- Caipang CM, Hynes N, Puangkaew J et al. Intraperitoneal vaccination of Atlantic cod, *Gadus morhua* with heat-killed *Listonella anguillarum* enhances serum antibacterial activity and expression of immune response genes. *Fish Shellfish Immunol*, 2008; 24: 314–322.
- Figueirêdo PM, Catani CF, Yano T. Serum high-density lipoprotein (HDL) inhibits in vitro enterohemolysin (EHly) activity produced by enteropathogenic *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003; 38: 53–57.
- Singh IP, Chopra AK, Coppenhaver DH et al. Lipoproteins account for part of the broad non-specific antiviral activity of human serum. *Antiviral Res*, 1999; 42: 211–218.
- Wheeler RJ. The trypanolytic factor-mechanism, impacts and applications. *Trends Parasitol*, 2010; 26: 457–464.
- Gordon SM, Hofmann S, Askew DS, Davidson WS. High density lipoprotein: it's not just about lipid transport anymore. *Trends Endocrinol Metab*, 2011; 22: 9–15.
- Hima Bindu G, Veena SR, Kakkar VV. Friend Turns Foe: Transformation of anti-inflammatory HDL to proinflammatory HDL during acute-hase response. *Cholesterol*, 2011; 2011: 274629.
- Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol*, 2011; 13: 423–433.
- Shao B, Pennathur S, Heinecke JW. Myeloperoxidase targets apolipoprotein A-I, the major high density lipoprotein protein, for site-specific oxidation in human atherosclerotic lesions. *J Biol Chem*, 2012; 287: 6375–6386.
- Undurti A, Huang Y, Lupica JA et al. Modification of high density lipoprotein by myeloperoxidase generates a pro-inflammatory particle. *J Biol Chem*, 2009; 284: 30825–30835.
- Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*, 2004; 45: 1169–1196.
- Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response: loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest*, 1995; 96: 2758–2767.
- Ansell BJ. The two faces of the 'good' cholesterol. *Cleve Clin J Med*, 2007; 74: 697–700.
- Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res*, 2000; 41: 1495–1508.
- Connelly PW, Zimman B, Maguire GF et al. Association of the novel cardiovascular risk factors paraoxonase 1 and cystatin C in type 2 diabetes. *J Lipid Res*, 2009; 50: 1216–1222.
- Hedrick CC, Thorpe SR, Fu MX et al. Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia*, 2000; 43: 312–320.
- Vaziri ND, Navab M, Fogelman AM. HDL-metabolism and activity in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2010; 6: 287–296.
- Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 1157–1162.
- Futterman LG, Lemberg L. Apo a-I Milano. *Am J Crit Care*, 2005; 14: 244–247.
- Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A 2nd et al. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest*, 1980; 66: 892–900.
- Weisgraber KH, Rall SC Jr, Bersot TP et al. Apolipoprotein A-I-Milano. Detection of normal A-I in affected subjects and evidence for a cysteine for arginine substitution in the variant A-I. *J Biol Chem*, 1983; 258: 2508–2513.
- Roma P, Gregg RE, Meng MS, Ronan R et al. In vivo metabolism of a mutant form of apolipoprotein A-I, apo A-I Milano, associated with familial hypoalphalipoproteinemia. *J Clin Invest*, 1993; 91: 1445–1452.
- Wang L, Sharifi BG, Pan T et al. Bone marrow transplantation shows superior atheroprotective effects of gene therapy with apolipoprotein A-I Milano compared with wild-type apolipoprotein A-I in hyperlipidemic mice. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1459–1468.
- Leberer C, Sanmiguel J, Wilson JM et al. Gene transfer of wild-type apoA-I and apoA-I Milano reduce atherosclerosis to a similar extent. *Cardiovasc Diabetol*, 2007; 6: 15.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
- van der Steeg VA, Holme I, Boekholdt M 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: 634–642.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*, 2012; 380: 572–580.
- Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:127–35.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al.; for ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2109–2122.
- Roche, Inc. Roche provides update on Phase III study of dalcetrapib (Press release). May 12, 2012.
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al.; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2255–2267.