

Vai trò của non-HDL cholesterol và phối hợp thuốc trong điều trị rối loạn lipid máu hỗn hợp

PGS. TS. BS. Hồ Huỳnh Quang Trí

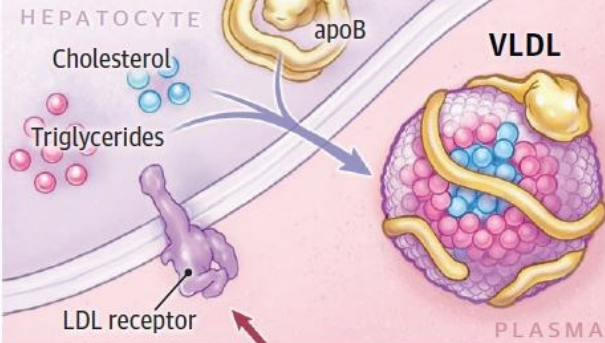
Viện Tim – Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Nội dung

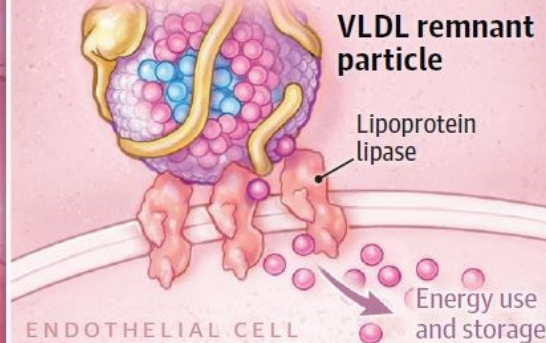
- Vai trò của non-HDL cholesterol trong bệnh sinh XVĐM
- Non-HDL cholesterol và LDL cholesterol: chỉ số nào được đo chính xác hơn?
- Ý nghĩa tiên lượng của non-HDL cholesterol
- Các hướng dẫn – khuyến cáo
- Kiểm soát non-HDL cholesterol: Vai trò của fibrate trên nền statin

Lifecycle of a single apolipoprotein B₁₀₀ (apoB)-containing lipoprotein

- 1 The liver combines a single apoB molecule, triglycerides, and cholesterol into an apoB lipoprotein and secretes it into plasma as a very low-density lipoprotein (VLDL).



- 2 Once in the circulation, triglycerides are removed from VLDL by lipoprotein lipase, and the apoB lipoprotein is now called a VLDL remnant particle.



- 3 When most triglycerides are removed, the now dense apoB lipoprotein is called a low-density lipoprotein (LDL).



VLDL to LDL conversion occurs in 6 hours. An LDL is in the circulation for 48 hours total, so an apoB lipoprotein spends 90% of its lifecycle as an LDL.

LDL is removed from the circulation by LDL receptors on hepatocytes

Any apoB lipoprotein <70 nm in diameter can cross the endothelial barrier



ARTERY LUMEN

Macrophage
Atherosclerotic plaque

Some apoB lipoproteins can become trapped in the artery wall

Most apoB lipoproteins are returned to the circulation via the lymphatic system

ARTERY WALL

LYMPHATIC DUCT

Over time, the atherosclerotic plaque grows as more apoB-containing VLDL, remnant, and LDL particles become trapped in the artery wall.
The goal of lipid-lowering therapy therefore is to reduce the number of circulating apoB lipoproteins that can become trapped in the artery wall.

Vai trò của non-HDL cholesterol trong bệnh sinh xơ vữa động mạch

- Các phần tử lipoprotein có đường kính < 70 nm đều có thể qua hàng rào nội mô mạch máu, vào bên trong thành động mạch → cung cấp cholesterol cho quá trình sinh XVĐM.
- VLDL và remnant VLDL là những lipoprotein giàu TG (*triglyceride-rich lipoprotein – TGRL*) nhưng cũng có chứa cholesterol → cũng góp phần vào quá trình sinh XVĐM.
- Non-HDL cholesterol = Cholesterol toàn phần – cholesterol trong HDL = Cholesterol trong LDL, VLDL, remnant VLDL và lipoprotein A: Tổng lượng cholesterol có tiềm năng gây XVĐM.

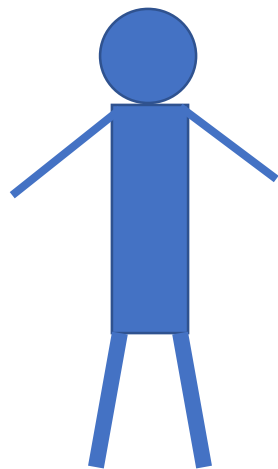
Vai trò của non-HDL cholesterol trong bệnh sinh xơ vữa động mạch

TC = 230 mg/dl

HDL-C = 56 mg/dl

TG = 135 mg/dl

LDL-C = 147 mg/dl



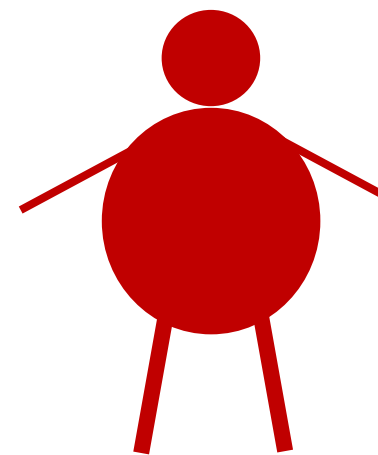
$$\frac{\text{LDL-C}}{\text{Non-HDL-C}} = \frac{147}{174} = 84,5\%$$

TC = 230 mg/dl

HDL-C = 34 mg/dl

TG = 245 mg/dl

LDL-C = 147 mg/dl



$$\frac{\text{LDL-C}}{\text{Non-HDL-C}} = \frac{147}{196} = 75\%$$

Khi TG < 200 mg/dl, LDL-C là thành phần chính còn cholesterol trong các TGRL chỉ chiếm một tỉ lệ nhỏ của tổng lượng cholesterol có tiềm năng gây XVĐM. Khi TG > 200 mg/dl, cholesterol trong các TGRL chiếm tỉ lệ cao hơn trong tổng lượng cholesterol có tiềm năng gây XVĐM.

TG cao (kèm HDL-C thấp) thường gặp ở bệnh nhân:

- Béo phì
- Hội chứng chuyển hóa
- Đái tháo đường tít 2

Ở các đối tượng này, mức LDL-C huyết tương không phản ánh đầy đủ tổng lượng cholesterol có tiềm năng gây XVĐM. Mức non-HDL-C phản ánh đúng hơn tổng lượng cholesterol có tiềm năng gây XVĐM.

Nội dung

- Vai trò của non-HDL cholesterol trong bệnh sinh XVĐM
- Non-HDL cholesterol và LDL cholesterol: chỉ số nào được đo chính xác hơn?
- Ý nghĩa tiên lượng của non-HDL cholesterol
- Các hướng dẫn – khuyến cáo
- Kiểm soát non-HDL cholesterol: Vai trò của fibrate trên nền statin

Tính LDL-C theo công thức Friedewald

- $\text{LDL-C (mg/dl)} = \text{Cholesterol TP} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5.$
- Dựa trên giả định là tỉ số **TG/VLDL-C** luôn cố định ở mức 5/1.
- Đã được chứng minh là cho kết quả không chính xác khi TG cao (đặc biệt là khi $\text{TG} > 400 \text{ mg/dl}$) và/hoặc LDL-C (thực) thấp (đặc biệt khi $\text{LDL-C} < 70 \text{ mg/dl}$).^{1,2}

1. Fukuyama N et al. J Clin Biochem Nutr 2008;43:1-5.

2. Nauck M et al. Clin Chem 2002;48:236-254.

Đo trực tiếp LDL-C

- Nhiều hệ thống xét nghiệm định lượng trực tiếp LDL-C lưu hành trên thị trường sử dụng phương pháp hóa học, không phải phương pháp tham chiếu (siêu ly tâm).
- Định lượng trực tiếp LDL-C bằng phương pháp hóa học đôi khi không chính xác bằng ước tính LDL-C theo công thức Friedewald.^{1,2}

1. Nauck M et al. Clin Chem 2002;48:236-254.

2. Evans SR et al. HIV Clin Trials 2007;8:45-52.

Seven Direct Methods for Measuring HDL and LDL Cholesterol Compared with Ultracentrifugation Reference Measurement Procedures

W. Greg Miller^{1,*}, Gary L. Myers², Ikunosuke Sakurabayashi³, Lorin M. Bachmann¹, Samuel P. Caudill², Andrzej Dziekonski¹, Selvin Edwards², Mary M. Kimberly², William J. Korzun¹, Elizabeth T. Leary⁴, Katsuyuki Nakajima⁵, Masakazu Nakamura⁶, Göran Nilsson⁷, Robert D. Shamburek⁸, George W. Vetovec¹, G. Russell Warnick⁹, and Alan T. Remaley⁸

Khảo sát huyết thanh của 37 người khỏe mạnh và 138 người bệnh (tim mạch, rối loạn lipid máu) Đối chiếu với phương pháp chuẩn là siêu ly tâm.

Method	%HDL-C results within TE requirement, ^b nondiseased	%HDL-C results within TE requirement, diseased	%LDL-C results within TE requirement, ^c nondiseased	%LDL-C results within TE requirement, diseased
Denka	100	92.7	89.2	85.2
Kyowa	97.3	94.2	94.6	85.9
Roche (Kyowa)	97.3	95.6	91.9	77.0
Sekisui	100	96.4	100	91.1
Serotec	94.6	86.9	97.3	53.3
Sysmex	100	89.8	86.5	71.9
UMA	91.9	83.9	97.3	75.6
Wako	100	74.5	97.3	87.4

Non-HDL cholesterol

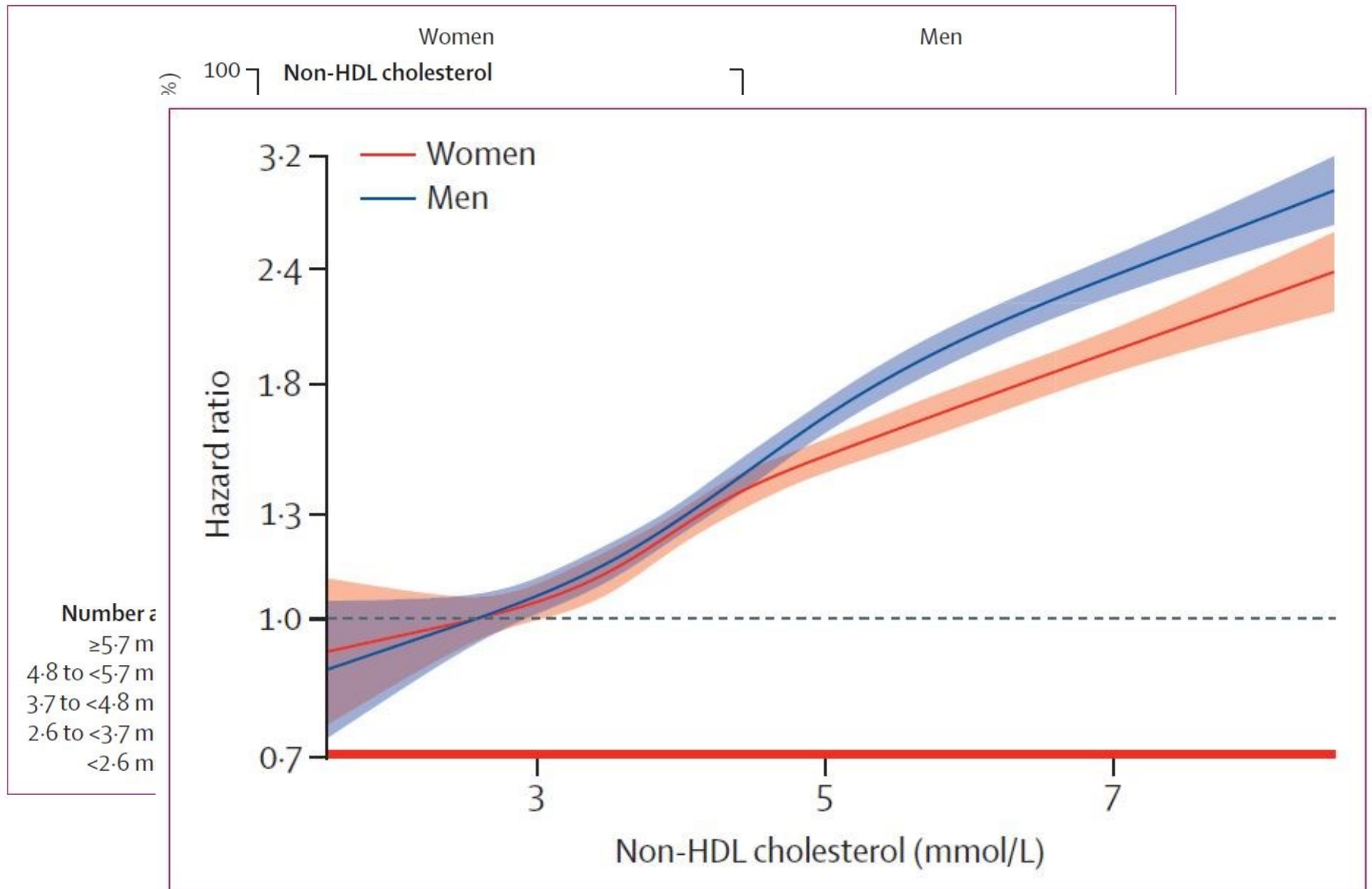
- Là hiệu số (cholesterol toàn phần – HDL-C).
- Tính toán đơn giản.
- Không phụ thuộc vào TG < 400 mg/dl hay \geq 400 mg/dl.
- Không cần lấy máu lúc đói.

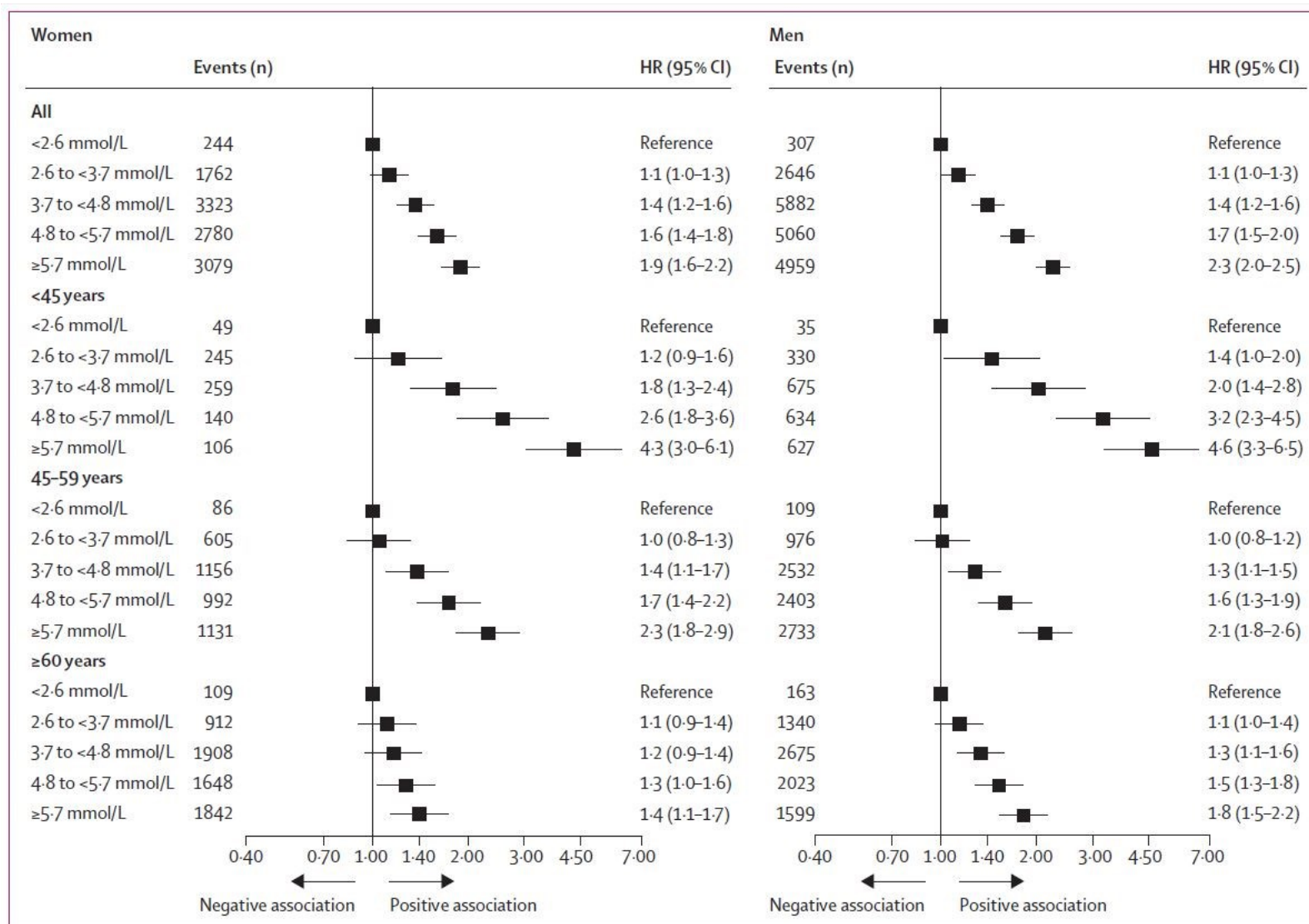
Nội dung

- Vai trò của non-HDL cholesterol trong bệnh sinh XVĐM
- Non-HDL cholesterol và LDL cholesterol: chỉ số nào được đo chính xác hơn?
- Ý nghĩa tiên lượng của non-HDL cholesterol
- Các hướng dẫn – khuyến cáo
- Kiểm soát non-HDL cholesterol: Vai trò của fibrate trên nền statin

Ý nghĩa tiên lượng của non-HDL-C trong dân số chung

- Phân tích dữ liệu của Multinational Cardiovascular Risk Consortium từ 19 quốc gia (châu Âu, Úc và Bắc Mỹ) để xác định ý nghĩa tiên lượng biến cố tim mạch của non-HDL-C.
- Dân số nghiên cứu: 398 846 người không có bệnh tim mạch.
- Thời gian theo dõi trung vị: 13,5 năm (tối đa: 43,6 năm).
- Biến cố kết cục: biến cố mạch vành (NMCT, chết do nguyên nhân mạch vành, tái tưới máu mạch vành) hoặc đột quỵ dạng TMCB.





Liên quan giữa mức non-HDL-C với biến cố tim mạch theo giới tính và lứa tuổi

Ý nghĩa tiên lượng của non-HDL-C ở người bệnh mạch vành: Nghiên cứu BARI

- BARI: TNLS phân nhóm ngẫu nhiên so sánh lợi ích của CABG và PCI ở 1514 người có bệnh mạch vành nhiều nhánh cần được tái tưới máu.
- Sử dụng số liệu của bệnh nhân tham gia nghiên cứu để đánh giá ý nghĩa tiên lượng của các chỉ số lipid máu (cholesterol TP, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C và TG).

TABLE 3. Significant Independent Predictors of Nonfatal Myocardial Infarction: Impact of Baseline Lipid Values

TABLE 4. Impact of Baseline Lipid Values on Angina Pectoris at 5 Years From the Multiple Logistic Regression Model

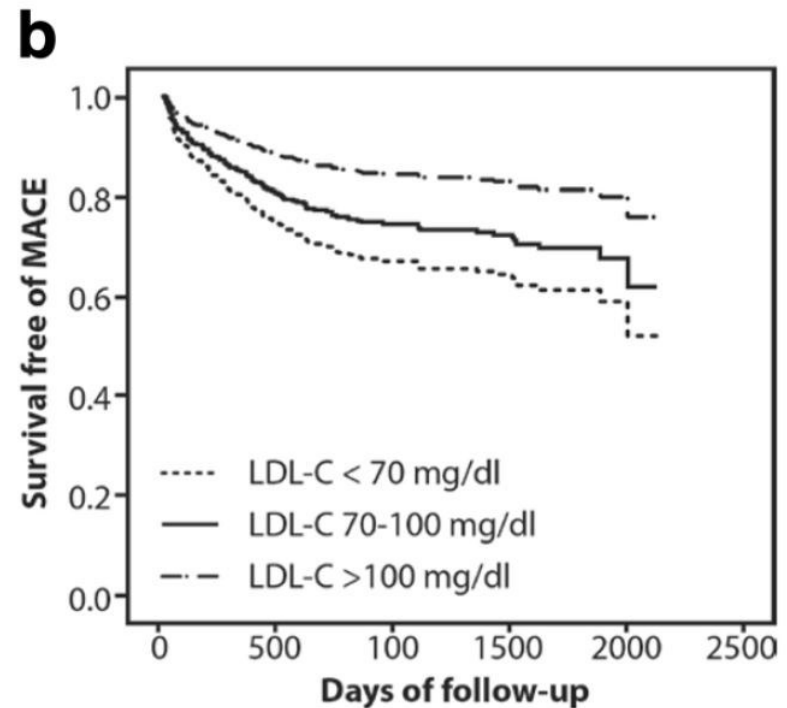
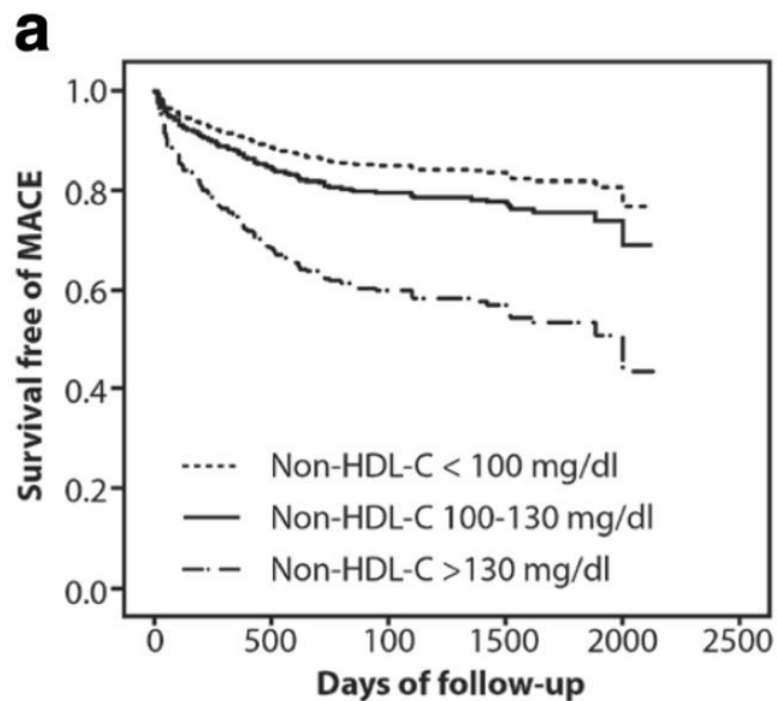
	Odds Ratio	95% Confidence Intervals	<i>P</i>
Total Cholesterol	1.043	1.000, 1.088	<0.0507
HDL-C	1.031	0.873, 1.218	0.7
LDL-C	1.035	0.982, 1.090	0.2
Non-HDL-C	1.049	1.004, 1.096	<0.05
Triglycerides	1.009	0.994, 1.025	0.2



Is non-HDL-cholesterol a better predictor of long-term outcome in patients after acute myocardial infarction compared to LDL-cholesterol? : a retrospective study

Wanwarang Wongcharoen, Satjatham Sutthiwutthichai, Siriluck Gunaparn and Arintaya Phrommintikul*

868 bệnh nhân nhập BV Mararaj Nakorn Chiang Mai vì NMCT cấp trong các năm 2006-2013



Nội dung

- Vai trò của non-HDL cholesterol trong bệnh sinh XVĐM
- Non-HDL cholesterol và LDL cholesterol: chỉ số nào được đo chính xác hơn?
- Ý nghĩa tiên lượng của non-HDL cholesterol
- Các hướng dẫn – khuyến cáo
- Kiểm soát non-HDL cholesterol: Vai trò của fibrate trên nền statin

NCEP ATP III Guidelines

- In high-risk persons, the recommended LDL-C goal is <100 mg/dl.
- An LDL-C goal of <70 mg/dl is a therapeutic option on the basis of available clinical trial evidence, especially for patients at very high risk.
- When triglycerides are ≥ 200 mg/dl, non-HDL-C is a secondary target of therapy, with a goal 30 mg/dl higher than the identified LDL-C goal.

2014 National Lipid Association recommendations

Risk Category	Treatment Goals		
	Non-HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	Apo B^a (mg/dL)
Low	<130	<100	<90
Moderate	<130	<100	<90
High	<130	<100	<90
Very high	<100	<70	<80

Table 4

Risk Categories and LDL-C and Non-HDL-C Goals (2017 AACE Guideline)

Risk Category	Risk Factors and 10-y Risk	LDL-C Treatment Goals	Non-HDL-C Treatment Goals
Extreme	Progressive ASCVD, including UA, after achieving LDL-C <70 mg/dL Established clinical CVD in patients with DM, CKD 3/4, or HeFH History of premature ASCVD (males, age <55 y; females, <65 y)	<55 mg/dL	<80 mg/dL
Very high	Established or recent hospitalization for ACS; coronary, carotid, or peripheral vascular disease; 10-y risk >20% Diabetes or CKD 3/4 with ≥1 risk factor HeFH	<70 mg/dL	<100 mg/dL
High	≥2 risk factors and 10-y risk 10%-20% Diabetes or CKD 3/4 with no other risk factors	<100 mg/dL	<130 mg/dL
Moderate	<2 risk factors and 10-y risk <10%	<100 mg/dL	<130 mg/dL
Low	0 risk factors	<130 mg/dL	<160 mg/dL

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ACS: acute coronary syndrome; ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; -C: cholesterol; CKD: chronic kidney disease; CVD: cardiovascular disease; DM: diabetes mellitus; HeFH: heterozygous familial hypercholesterolemia; UA: unstable angina.

Source: Reference 14.

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Recommendations for lipid analyses for cardiovascular disease risk estimation

Recommendations	Class ^a	Level ^b
TC is to be used for the estimation of total CV risk by means of the SCORE system.	I	C
HDL-C analysis is recommended to further refine risk estimation using the online SCORE system.	I	C
LDL-C analysis is recommended as the primary lipid analysis method for screening, diagnosis, and management.	I	C
TG analysis is recommended as part of the routine lipid analysis process.	I	C
Non-HDL-C evaluation is recommended for risk assessment, particularly in people with high TG levels, DM, obesity, or very low LDL-C levels.	I	C
ApoB analysis is recommended for risk assessment, particularly in people with high TG levels, DM, obesity, metabolic syndrome, or very low LDL-C levels. It can be used as an alternative to LDL-C, if available, as the primary measurement for screening, diagnosis, and management, and may be preferred over non-HDL-C in people with high TG levels, DM, obesity, or very low LDL-C levels.	I	C
Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia.	IIa	C
Lp(a) should be considered in selected patients with a family history of premature CVD, and for reclassification in people who are borderline between moderate and high-risk.	IIa	C

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Table 7 Treatment targets and goals for cardiovascular disease prevention

Smoking	No exposure to tobacco in any form.
Diet	Healthy diet low in saturated fat with a focus on wholegrain products, vegetables, fruit, and fish.
Physical activity	3.5–7 h moderately vigorous physical activity per week or 30–60 min most days.
Body weight	BMI 20–25 kg/m ² , and waist circumference <94 cm (men) and <80 cm (women).
Blood pressure	<140/90 mmHg. ^a
LDL-C	<p>Very-high risk in primary or secondary prevention: A therapeutic regimen that achieves ≥50% LDL-C reduction from baseline^b and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL). No current statin use: this is likely to require high-intensity LDL-lowering therapy. Current LDL-lowering treatment: an increased treatment intensity is required.</p> <p>High risk: A therapeutic regimen that achieves ≥50% LDL-C reduction from baseline^b and an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL).</p> <p>Moderate risk: A goal of <2.6 mmol/L (<100 mg/dL).</p> <p>Low risk: A goal of <3.0 mmol/L (<116 mg/dL).</p>
Non-HDL-C	Non-HDL-C secondary goals are <2.2, 2.6, and 3.4 mmol/L (<85, 100, and 130 mg/dL) for very-high-, high-, and moderate-risk people, respectively.
ApoB	ApoB secondary goals are <65, 80, and 100 mg/dL for very-high-, high-, and moderate-risk people, respectively.
Triglycerides	No goal, but <1.7 mmol/L (<150 mg/dL) indicates lower risk and higher levels indicate a need to look for other risk factors.
Diabetes	HbA1c: <7% (<53 mmol/mol).

Đạt mục tiêu LDL-C và non-HDL-C

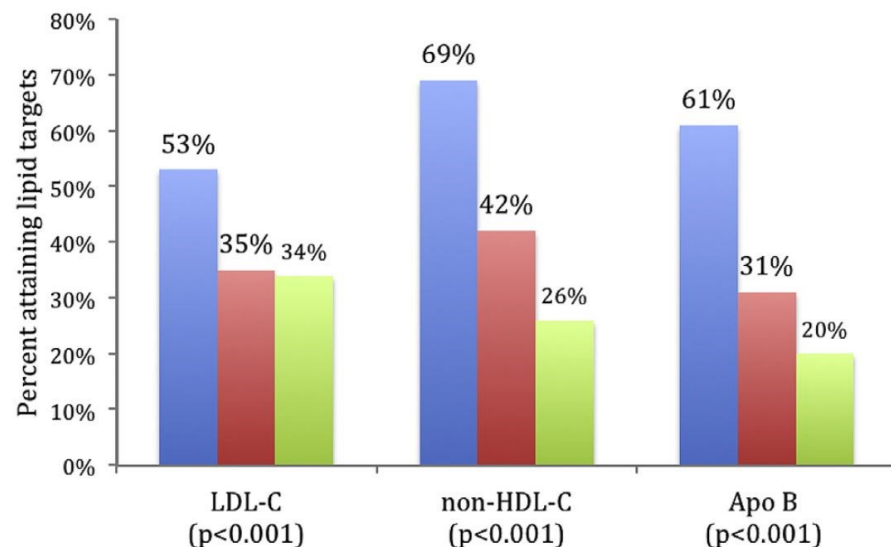
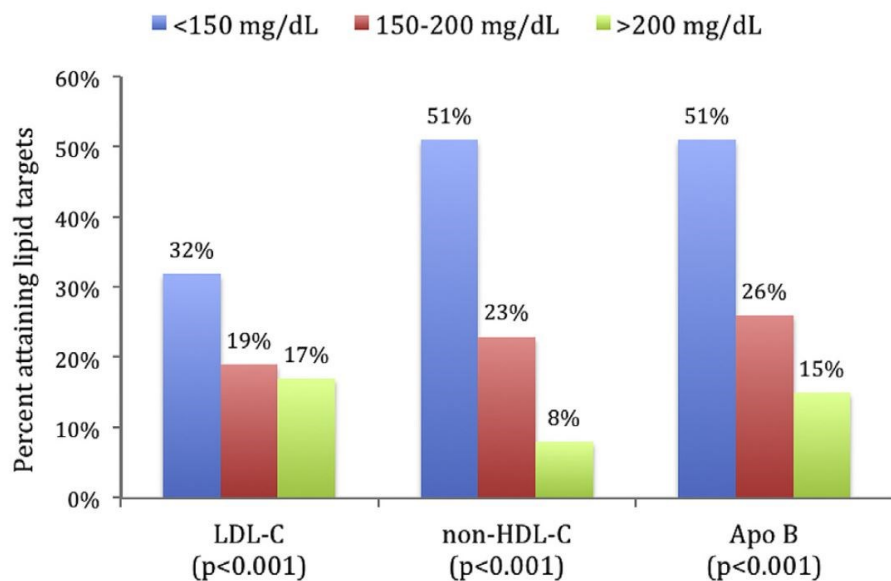
NEPTUNE II: Điều tra trên 1447 người bệnh mạch vành ở Hoa Kỳ (2003) nhằm đánh giá tỉ lệ đạt mục tiêu LDL-C và non-HDL-C theo NCEP ATP III.

Trong số những bệnh nhân có TG > 200 mg/dl:

- 57% đạt mục tiêu LDL-C < 100 mg/dl
- 33% đạt cả 2 mục tiêu LDL-C < 100 mg/dl và non-HDL-C < 130 mg/dl

Đạt mục tiêu LDL-C và non-HDL-C

Khảo sát 4384 bệnh nhân đang dùng statin tại 6 nước Trung Đông (11/2009-7/2010)



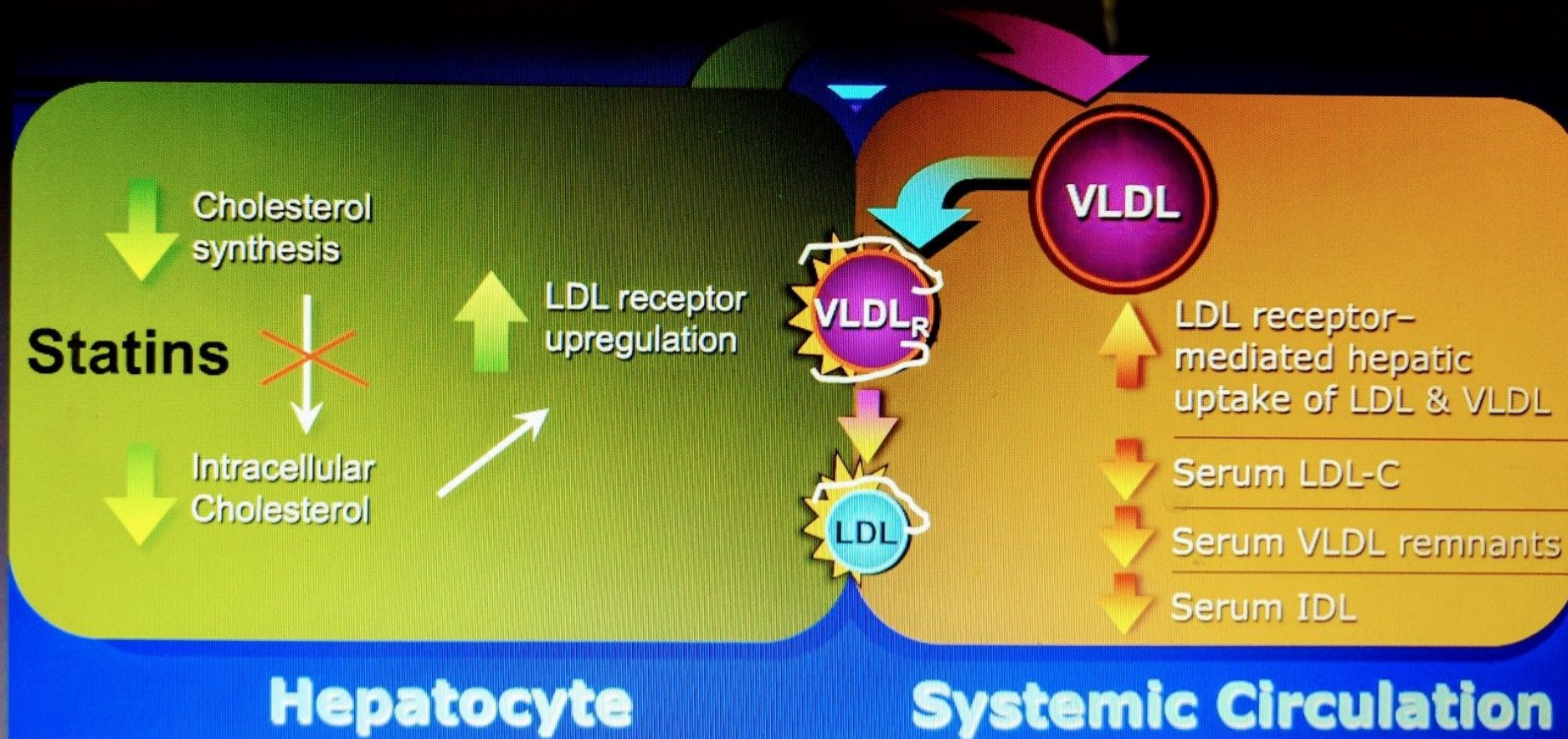
Tỉ lệ đạt mục tiêu ở bệnh nhân nguy cơ rất cao

Tỉ lệ đạt mục tiêu ở bệnh nhân nguy cơ cao

Nội dung

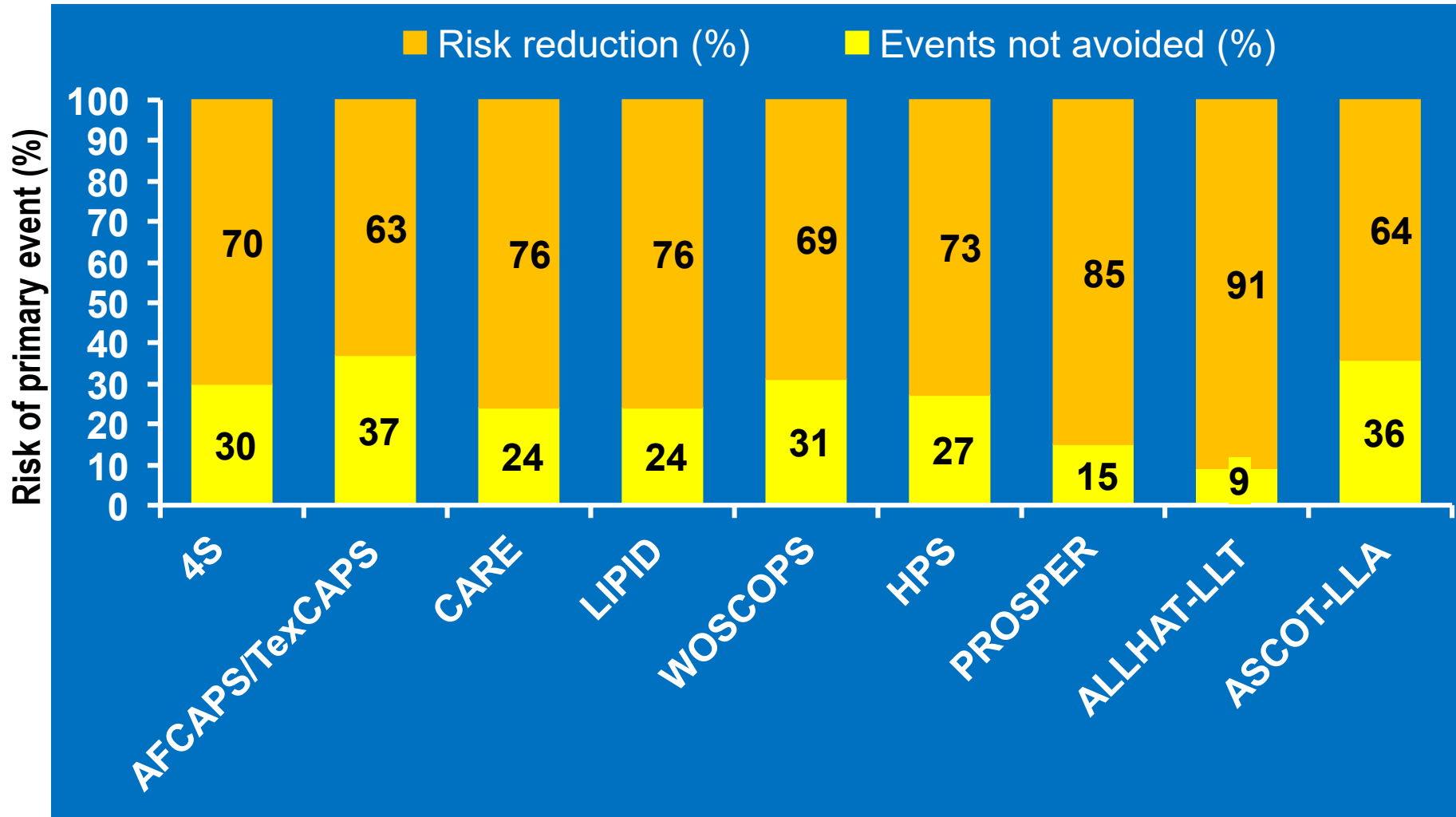
- Vai trò của non-HDL cholesterol trong bệnh sinh XVĐM
- Non-HDL cholesterol và LDL cholesterol: chỉ số nào được đo chính xác hơn?
- Các nghiên cứu về ý nghĩa tiên lượng của non-HDL cholesterol vs LDL cholesterol
- Các hướng dẫn – khuyến cáo
- **Kiểm soát non-HDL cholesterol: Vai trò của fibrate trên nền statin**

Statins: Mechanism of Action



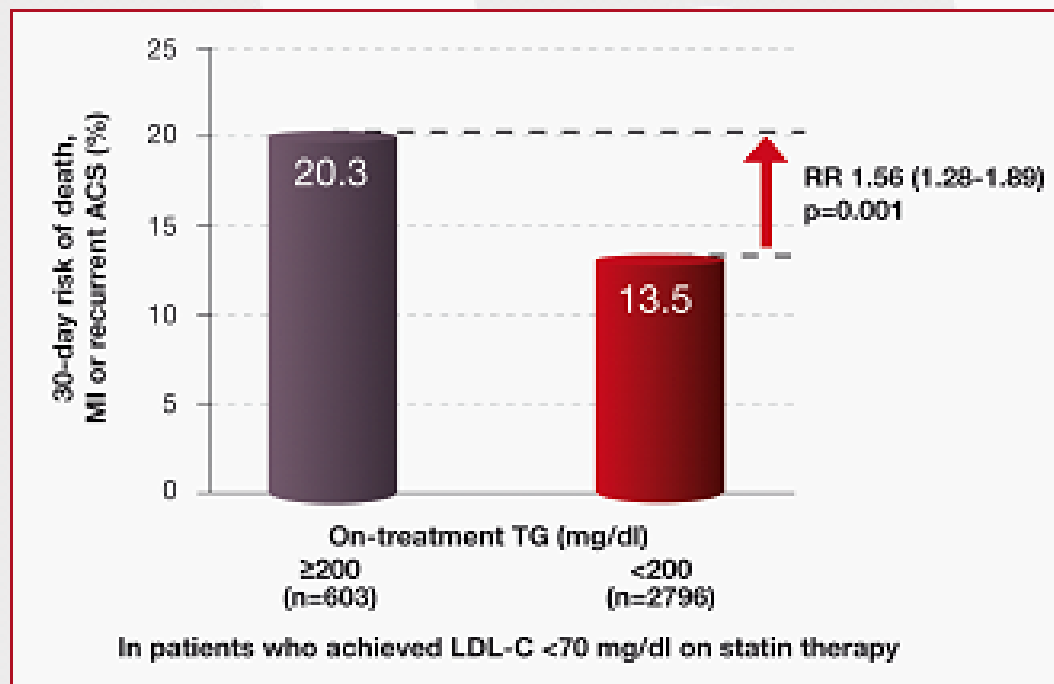
↓ hepatic cholesterol synthesis = ↓ intracellular cholesterol = ↑ upregulation of LDL receptor and ↑ uptake of non-HDL particles from the systemic circulation

Nguy cơ tồn lưu với statin đơn trị



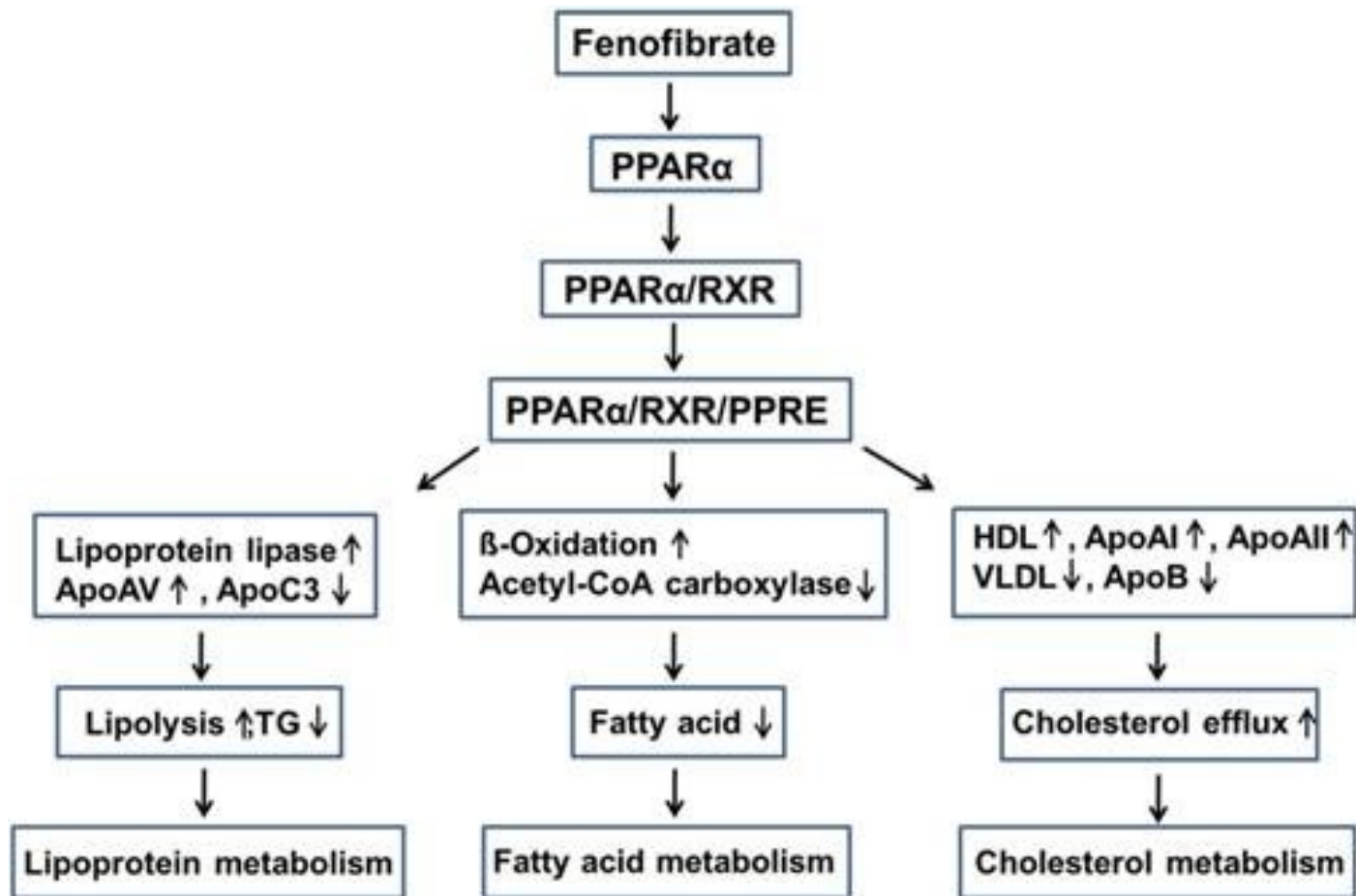
Atherogenic dyslipidemia is an important contributor to MACROvascular residual risk: triglycerides

PROVE IT-TIMI 22 study: Despite achieving LDL-C <70 mg/dL (1.8 mmol/L) with high-dose statins, patients with TG \geq 200 mg/dL (2.3 mmol/L) show a **56% increase** in the risk of death, MI or ACS¹



1 - Miller M et al. J Am Coll Cardiol 2008;51:724-30.

Cơ chế tác dụng của fenofibrate

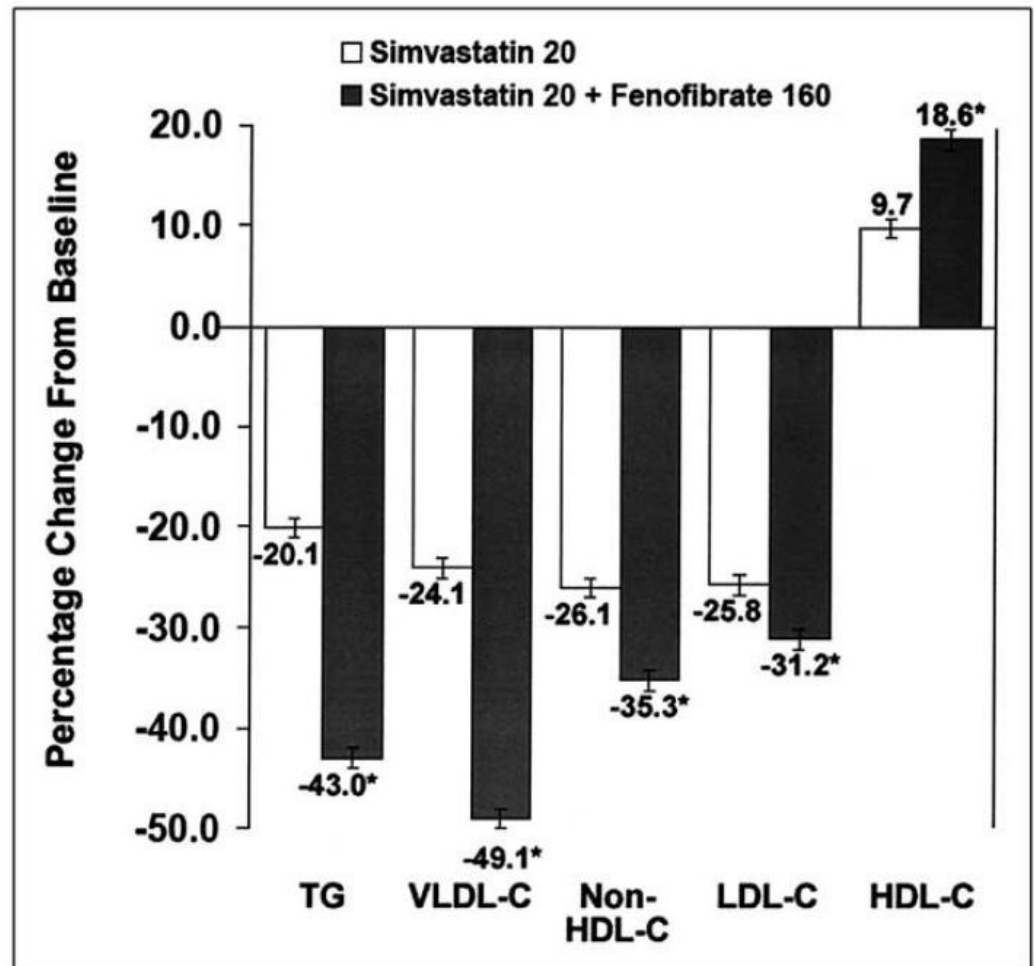


Nghiên cứu SAFARI

TNLS phân nhóm ngẫu nhiên trên 618 bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp (LDL-C > 130 mg/dl và TG 150-500 mg/dl).

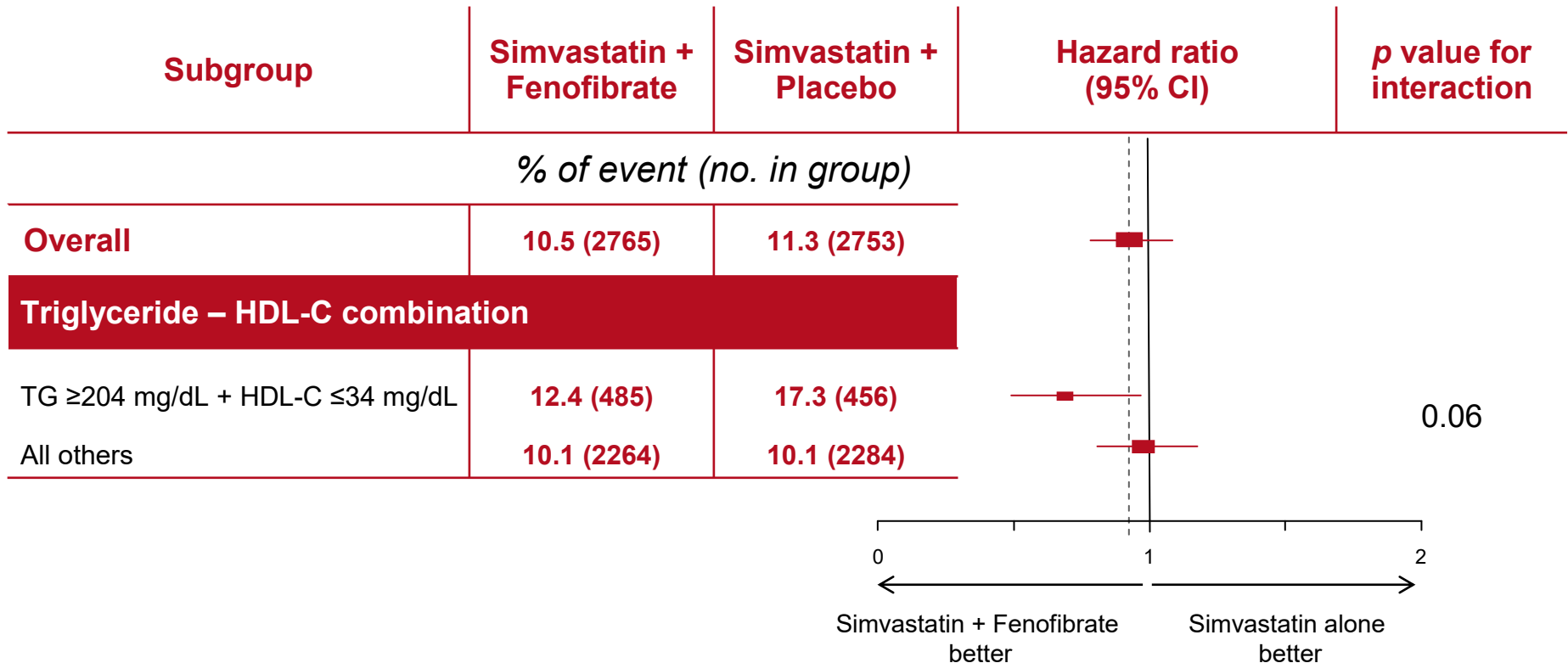
Can thiệp:

- Simvastatin 20 mg/ngày
- hoặc
- Simvastatin 20 mg/ngày + Fenofibrate 160 mg/ngày trong 12 tuần



ACCORD Lipid

31% reduction in events in patients with atherogenic dyslipidemia



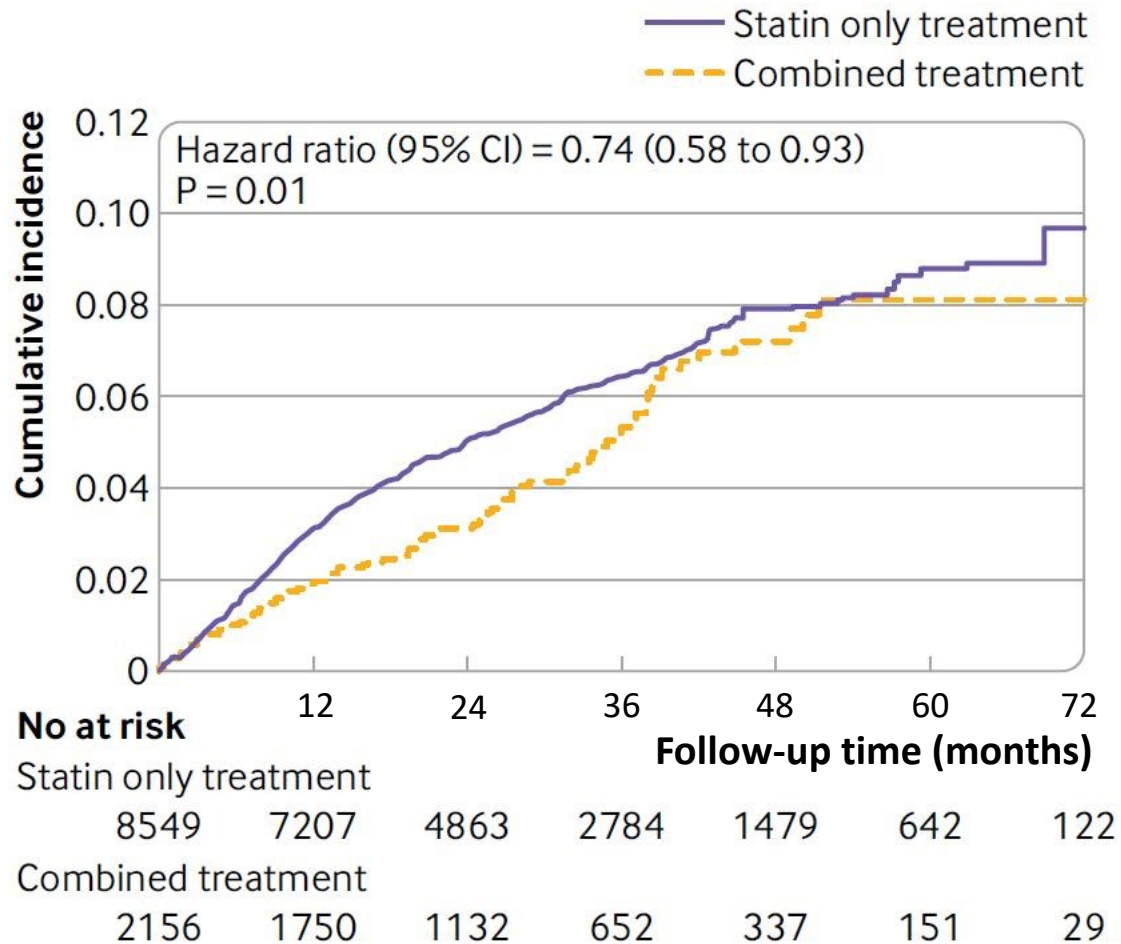
5518 bệnh nhân ĐTD tít 2, tuổi 40-79, HDL-C < 50 mg/dL (nam), < 55 mg/dL (nữ) và TG < 750 mg/dL (chưa dùng thuốc) hoặc < 400 mg/dL (đã dùng thuốc), đang được điều trị bằng simvastatin.

Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study

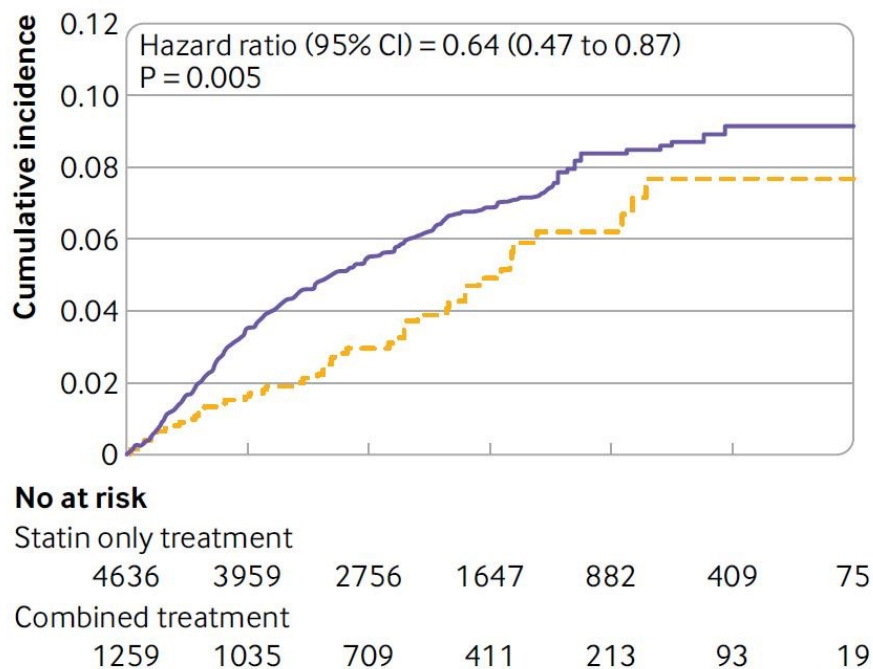
Nam Hoon Kim,¹ Ki Hoon Han,² Jimi Choi,³ Juneyoung Lee,³ Sin Gon Kim¹

- Nghiên cứu đoàn hệ trên những người Hàn Quốc tuổi ≥ 40 có hội chứng chuyển hóa đang điều trị bằng statin (từ 2002-2003 theo dõi đến 2015).
- Dùng phương pháp *propensity score matching* để ghép những bệnh nhân có dùng fenofibrate với những bệnh nhân không dùng fenofibrate theo tỉ lệ 1:5.
→ 2156 người có và 8549 người không dùng fenofibrate.
- Biến cố kết cục: mắc bệnh mạch vành (ICD-10 code I20-I25 kèm chụp mạch vành cản quang), đột quỵ dạng TMCB hoặc chết do nguyên nhân tim mạch.

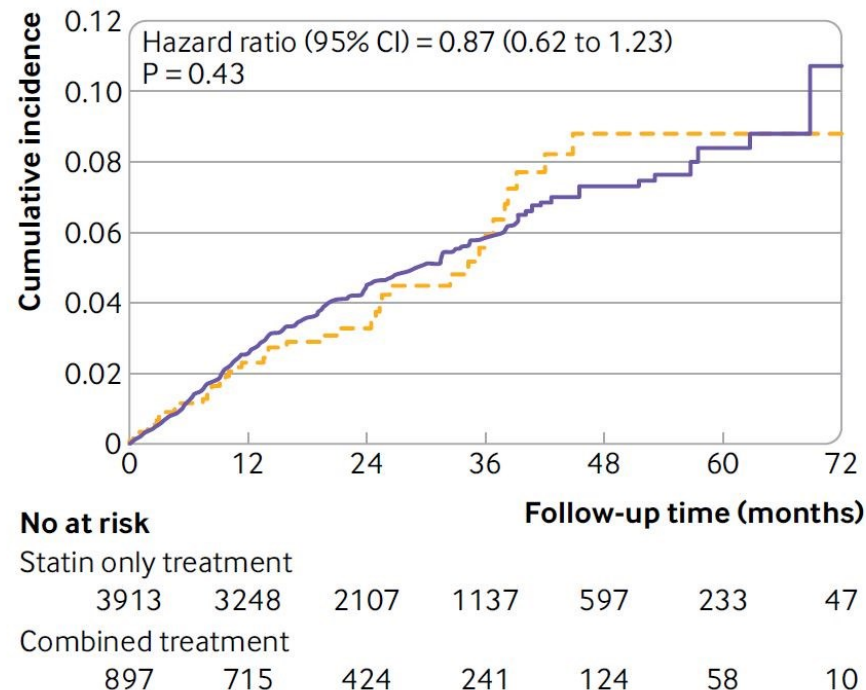
Tần suất dồn các biến cố kết cục



Tần suất dồn các biến cố kết cục



Bệnh nhân có TG cao hoặc HDL-C thấp



Bệnh nhân có TG thấp và HDL-C cao

HDL-C thấp: HDL-C < 0,88 mmol/l (34 mg/dl)
TG cao: TG ≥ 2,3 mmol/l (204 mg/dl)

Tóm tắt

- Non-HDL-C có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của xơ vữa động mạch.
- Non-HDL-C: cách đo đơn giản, không phụ thuộc mức TG huyết thanh, không cần lấy mẫu máu lúc đói.
- Mức non-HDL-C có giá trị tiên lượng biến cố tim mạch cả trong dân số chung lẫn ở người bệnh mạch vành.
- Các hướng dẫn hiện hành xác định mục tiêu non-HDL-C cần đạt tùy theo mức nguy cơ.
- Fenofibrate trên nền statin giúp kiểm soát non-HDL-C chặt chẽ hơn và giảm nguy cơ tim mạch tồn lưu.

Cảm ơn sự chú ý
của quý thầy cô,
quý đồng nghiệp

