

Variabilita lipidov

A. Dukát¹, M. Kriška², J. Payer¹

¹V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

Súhrn

Všeobecnou charakteristikou všetkých biologických systémov sú ich vlastné biologické rytmy a biologická variabilita. Táto variabilita je podmienená viacerými faktormi, ktoré je možné rozdeliť na faktory vnútorné a faktory vonkajšie. Genetické faktory a faktory vonkajšieho prostredia navzájom interferujú a vzájomne sa ovplyvňujú. Ich výslednými prejavmi je potom variabilita prejavov a činností celého živého organizmu. Predkladaný prehľad rozoberá fakty, ktoré sú dôležité z prognostického hľadiska a pre stanovenie globálneho kardiovaskulárneho rizika pacienta.

Kľúčové slová

ateroskleróza – rizikové faktory – dyslipidémia – variabilita – prognóza

Lipid variability

Abstract

All biological systems share the common characteristic of having biological rhythms and variability. This variability is determined by several factors, which can be categorised as intrinsic and extrinsic factors. Genetic and environmental factors interact with and influence one another. This results in the variability of expressions and actions of the living organism as a whole. This overview discusses those facts that are of importance in terms of the prognosis and for determining a patient's global cardiovascular risk.

Key words

atherosclerosis – risk factors – dyslipidaemia – variability – prognosis

Úvod

V súčasnosti sa záujem teoretikov i klinikov zameriava aj na variabilitu biologických systémov. Kým o variabilite frekvencie srdca, variabilite krvného tlaku či variabilite glykémie a urikémie vieme podstatne viac, o variabilite lipidov v krvi toho zatiaľ vieme podstatne menej.

Viacero štúdií sledovalo vzťahy medzi hladinami celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu (LDL-c) a rizikom kardiovaskulárnych ochorení (KVO) ešte v polovici 20. storočia. Randomizované klinické štúdie so statínmi konzistentne dokázali benefit tejto liečby v primárnej i sekundárnej prevencii. Na základe epidemiologických sledovaní boli zvýšené hladiny LDL-c označené ako kauzálny rizikový faktor pre KVO [1]. Namerané koncentrácie sa v klinike klasifikujú ako vysoké, hraničné a optimálne, nezriedka však iba na základe často jedného jediného merania. V biologických systémoch hladiny lipoproteínov séra majú svoju dynamiku, ktorá komplexne odráža homeostázu syntézy cholesterolu, jeho absorpciu z čreva, klírens v pečeni a vylučovanie sto-

licou [2]. Zistený fakt reziduálneho KV rizika LDL-c aj pri maximálnej intenzívnej liečbe statínom zdôvodňuje stále neuspokojivo veľmi vysoký výskyt aterosklerotických príhod [3].

Variabilitu lipidov ovplyvňuje viacero faktorov. Jednou z nich je variácia lipidov v sére. Variácie sérových hladín lipidov môžu byť zapríčinené dvoma dôležitými faktormi: biologickými a analytickými. Okrem týchto dvoch je potrebné ešte uvažovať aj o treťom faktore, ktorý predstavujú sekundárne príčiny dyslipidemií [4].

Biochemické príčiny variácie lipidov

Variácie od jedného dňa ku druhému pri hladinách celkového cholesterolu, LDL-c a HDL-c sa pohybujú medzi 3–5 %, pričom sú dokázané ich sezónne variácie. Hladiny celkového cholesterolu majú tendenciu stúpať v zimných mesiacoch a klesať v letných mesiacoch. Sú aj nezávislé od krajiny, etnicity, veku východiskovej hodnoty lipidov. Sezónne variácie lipidov dosahujú 12 %. Medzi biologické faktory sa tiež zahrňujú variácie počas dňa, ktoré predstavujú

2–3 %. Ich krátkodobá odpoveď môže závisieť od prítomnej silnejšej bolesti, chirurgického ošetrovania či zákroku alebo fyzického zaťaženia. Hladiny cholesterolu sa menia aj v závislosti od veku a pohlavia. U žien vo veku do 20 rokov sú tieto hladiny vyššie ako u mužov. U dospelých mužov vo veku medzi 20–45 rokov sú hladiny vyššie než u žien v rovnakých kategóriách. S vekom hladiny celkového cholesterolu, LDL-c a triacylglycerolov stúpajú u oboch pohlaví. Vrcholové hladiny sa u mužov dosahujú medzi 40.–60. rokom života, u žien medzi 60.–80. rokom života.

Hladiny ďalej závisia aj od techniky odberu. Hladina cholesterolu významne klesá už po piatich minútach v sede (zmena môže predstavovať 10–15 %). Oklúzia žily po dobu 5 min zvyšuje hladiny v priemere o 10–15 %, pričom zvýšenie medzi 2–5 % sa pozorovalo už po 2 min. Ovplyvnenie pri antikoagulanciách môže viesť ku poklesu hladín do 10 % (je potrebné dať pozor na skúmanky s citrátom, fluoridom alebo oxalátom). Heparín nemá významnejší vplyv na koncentráciu cholesterolu, EDTA ho znižuje v priemere o 3 %. Vo vzorke

z kapilárnej krvi sú hladiny o 2–4 % vyššie než u venóznej krvi. Variabilita triacylglycerolov je vysoká a od dňa ku dňu predstavuje až 20–30 %. Pre klinika to znamená určiť, či je pacient už na liečbe pre hypertriacylglycerolémiu, a teda sledovať ich trend. Jednotlivé namerané vysoké alebo nízke hladiny triacylglycerolov môžu predstavovať variabilitu a nie zlepšenie (zhoršenie) účinnosti liečby. Ak sa hladina LDL-c vyráta z Friedewaldovho vzorca ($LDL = TC - HDL - TGL/5$), potom sa biologická variácia TGL pridá ku kalkulácii LDL variability. Keďže sa TGL vo vzorci delia 5, výsledok minimalizuje vplyv triacylglycerolov na prepočet LDL, ale pridá 4–6 % LDL variability navyše, na jeho samotnú 3–4 % variáciu.

Variácie, kde je príčinou analýza vzoriek (systematické a randómové chyby)

Referenčnou metódou alebo tzv. zlatým štandardom merania LDL-c je beta-quantifikačná metóda. Ultracentrifugovaním sa oddelí VLDL od LDL a HDL. LDL v skutočnosti obsahuje IDL, LDL a Lp(a). Je preto dôležité vedieť, že pri tejto metóde LDL-c obsahuje aj iné lipoproteíny. Štandardná chyba (SE) je 12 % z jej skutočnej hodnoty. Variabilita prepočítavanej hladiny LDL-c medzi klinickými laboratóriami je okolo 12 %. Uvedená rovnica je najpresnejšia, ak je hladina triacylglycerolov < 250 mg/dl, a je nepresná, ak je hladina > 400 mg/dl. Teda postprandiálnu lipémiu nemožno v tomto prípade použiť na výpočet LDL.

Počas posledného desaťročia sa uviedli do klinického použitia priame metódy (už ich 3. generácia) na stanovenie LDL-c. Tieto metódy už merajú LDL-c priamo a neobsahujú v sebe IDL a Lp (a) a sú v priemere o 5–10 mg/dl nižšie ako pri prepočítavaní LDL-c. Zároveň sú oveľa menej ovplyvnené triacylglycerolmi a je ich možné pomerne presne vyšetriť aj postprandiálne [5].

Vplyvy sekundárnych príčin dyslipidémii

Je viacero faktorov, ktoré ich ovplyvňujú, predovšetkým sú to diety a príjem alkoholu. Z tohto dôvodu sa pred vyšetrením doporučuje, aby bol pacient na svojej pôvodnej diete a kalorickom príjme počas 2 týždňov pred vyšetrením. Príjem alkoholu zvyšuje hladinu triacylglycerolov a HDL, ktoré pretrvávajú približne 2–3 dni po konzumácii alkoholu. Ďalším faktorom je telesná záťaž, ktorá znižuje koncentrácie triacylglycerolov, VLDL, LDL a zvyšuje

šuje HDL. Veľmi dôležitým faktorom sú tiež lieky, medzi ktoré patria napr. antihypertenzíva, neselektívne betablokátory, diuretiká, estrogény, inhibítory proteáz alebo glukokortikoidy. K poklesu hladiny cholesterolu dochádza aj pri akútnej ťažkej traume (o 40 %) alebo akútnej infekcii. Tieto zmeny môžu pretrvávať aj počas niekoľkých týždňov. Počas tehotenstva dochádza ku vzostupu hladín cholesterolu, LDL a VLDL (o 20–35 %). Potrebné je uvažovať aj o poruchách metabolizmu glycidov. Z ďalších ochorení sú to tyreopatie (hyper- a hypotyreóza), ochorenia pečene a obličiek, malnutícia a neoplazmy. Sérové lipidy významne kolíšu u každej osoby aj počas krátkočasového obdobia. Sú dané aj tzv. vnútornými (intrinsic) faktormi, ako sú hormonálne variácie a prítomnosť nejakého ochorenia, ale tiež diétou. O možnom vplyve biologických, behaviorálnych a genetických faktorov, ktoré vplyvajú na intraindividuálnu variabilitu lipidov v sére, sa vie iba veľmi málo. V tomto kontexte je zaujímavé pripomenúť sledovanie 458 osôb, ktoré prebehlo v Holandsku v rokoch 1976–1995. Intraindividuálna variácia mediánov v štyroch dňoch pre smerodajné odchýlky bola 0,13 mmol/l (koeficient variácie 3 %) pre celkový cholesterol a 0,04 mmol/l (koeficient variácie 3 %) pre HDL-c. Polymorfizmy APOA4-347 (12/22 genotyp) a MTP-493 (11 genotyp) zvyšovali intraindividuálnu variabilitu celkového cholesterolu v sére [6].

Klinické aspekty variability lipidov

Najdôležitejšia popisovaná asociácia variability krvných lipidov ku KVO je infarkt myokardu. Publikované 5-ročné sledovanie 130 pacientov s akútnym infarktom myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) z hľadiska variability LDL-c a HDL-c preukázalo, že ich variabilita sledovaná po 2 mesiacoch po prepustení korigovaná na priemery (cVIM), koeficient variácie a smerodajné odchýlky (SD) bola dôležitým nezávislým prognostickým prediktorom. Medzi tieto ukazovatele boli zaradené závažné KV príhody, vrátane úmrtia, infarkt myokardu, neplánovaná revaskularizácia a hospitalizácia pre srdcové zlyhanie. Po $62,4 \pm 30$ mesiacoch sledovania sa u 41 pacientov (31,5 %) vyskytla závažná príhoda. U týchto pacientov bola významne vyššia variabilita LDL-c (cVIM: $0,23 \pm 0,11$ oproti $0,19 \pm 0,08$; $p = 0,049$), koeficient variácie $0,24 \pm 0,12$ oproti $0,19 \pm 0,0$; $p = 0,019$) a SD: $24,1 \pm 14,4$ oproti $17,6 \pm 10,0$; $p = 0,006$) [7]. U týchto pacientov bol aj vyšší výskyt diabetes mellitus ($p = 0,012$). Po adjus-

tácii na hladinu cholesterolu a diabetes mellitus na každý vzostup cVIM 0,01 variability LDL je zvýšené riziko závažných príhod o 3,4 % (HR 1,034; 95% CI 1,004–1,065; $p = 0,025$). Podobné výsledky sa zistili aj pri variačných koeficientoch a smerodajných odchýlkach [8,9]. Variabilita lipidov teda od návštevy k návšteve je citlivým prediktorom dlhodobého rizika závažných KV príhod u pacientov po prekonanom akútnom STEMI infarkte myokardu [7].

V publikovanej analýze štúdie TNT (Treat to New Targets), kde sa porovnávala liečba atorvastatínom 80 a 10 mg denne u pacientov s koronárnou chorobou srdca pri hladinách LDL-c < 130 mg/dl, sa zhodnotila aj jeho variabilita vo vzťahu ku KV príhodám u 9 572 pacientov. Variabilita LDL-c sa kvantifikovala v smerodajných odchýlkach, priemeroch následnej variability, koeficientom variácie a variability nezávislej od priemeru. Každá z použitých metód ukázala na fakt, že čím je vyššia variabilita LDL-c, tým vyššie je riziko KV príhod. Riziko KV príhod stúpa lineárne s každou 1 smerodajnou odchýlkou variability LDL-c ($p < 0,0001$). Platí to aj po adjustácii na dávku atorvastatínu, priemerné hodnoty LDL-c, kompliance na liečbu statínmi aj na faktor času [10,11].

Možné perspektívy využitia uvedeného nového prognostického ukazovateľa pre klinickú prax

Táto uvažovaná nová koncepcia stavia nové otázky aj z hľadiska štandardov liečby, pretože doteraz sa klinická prax zameriavala na dosahovanie odporúčaných cieľových hodnôt LDL-c [12,13]. Pre niektoré fyziologické hodnoty (napr. HRV) je vysoká variabilita frekvencie srdca funkciou zdravého fyziologického stavu. Pre iné (napr. BPV) je zvýšená variabilita krvného tlaku spojená s poškodením cieľových orgánov, KV a celkovou mortalitou. Podobne je to i pri variabilite glykémie a urikémie u pacientov s diabetes mellitus [14,15]. Vysoká variabilita LDL-c predikuje ako závažné KV, tak aj cerebrovaskulárne príhody. Retrospektívna analýza zo štúdie PROSPER u 4 428 pacientov liečených pravastatínom (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) ukázala, že vysoká variabilita LDL-c asociuje so zníženými kognitívnymi funkciami a zníženým cerebrálnym prietokom [16]. Variabilita LDL-c je aj vo vzťahu ku zvýšenému KV riziku aj u pacientov na statínovej liečbe a predstavuje celkom nezávislý mechanizmus KV rizika [17].

Doposiaľ však plauzibilné vysvetlenie tohto fenoménu nepoznáme. Nie je isté, či môže predstavovať chýbanie benefitu pri liečbe statínmi (jeho pleiotrópných účinkov). Alebo či kolísanie hladín LDL-c v sére pri liečbe statínmi odráža paralelné kolísanie iných (extrinšic) biologických procesov, ktoré nie sú ovplyvniteľné samotnou liečbou [18]. Vieme však, že liečba statínmi znižuje tuhosť artérií a znižuje centrálny krvný tlak v aorte. Toto sú rizikové faktory pre rozvoj hypertrofiie ľavej komory srdca, ischémie myokardu a rozvoj do chronického srdcového zlyhávania. Statíny tiež znižujú systémový zápal, ktorý sa tiež môže podieľať aj na variabilite krvného tlaku. Výsledky štúdie ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) – liečba s atorvastatínom 10 mg denne u pacientov s hypertenziou významne znížila variabilitu krvného tlaku. Z už spomenutej štúdie TNT bolo vidieť, že aj nemeateľné biologické systémy sa podieľajú na variabilite LDL-c i pri intenzifikovanej statínovej liečbe. Táto odráža zrejme aj behaviorálne aj klinické faktory, ktoré sú spojené s touto liečbou [19]. Navyše genetické polymorfizmy v alélach, ktoré regulujú funkcie LDL-c receptorov, statín a apolipoproteín E sú tiež dôležité faktory, ktoré sa na uvedenej variabilite lipidov môžu podieľať. Vo všeobecnosti platí, že celá tretina pacientov na liečbe s vysokými dávkami statínov v monoterapii nedosiahne potrebných viac ako 50% zníženie hladín LDL-c. Kombinovaná hypolipidemická liečba statínu s ezetimibom je v tejto súvislosti výhodnejšia [11]. Zníženie hladín LDL-c pri strednej dávke statínu a statínu s ezetimibom dochádza ku viac ako 30% poklesu (je rovnaká pri oboch týchto spôsoboch liečby). Pre vysokorizikové skupiny pacientov je preto potrebné uvažovať aj o iných spôsoboch hypolipidemického liečby. Napokon sú to aj klinické charakteristiky, ako pohlavie, BMI, telesný pohyb alebo fajčenie, ktoré sa taktiež môžu podieľať na odpovedi na liečbu statínom. Tieto výsledky sú dôležité aj pre potreby bežnej klinickej praxe: použitie liečiv a dávkovacích intervalov v osvedčených liekových formuláciách aj z hľadiska stability. Perspektívou zníženia popisovanej variability lipidov je použitie kombinovanej hypolipidemického liečby (statín s inhibítorom PCSK9). S takouto liečbou sú dôkazy, že dokáže ovplyvniť vysokú variabilitu LDL-c (napr. evolocumab, alirocumab), a tým prispieť ku vyššiemu benefitu z liečby oproti porovnateľnej liečbe s vysokodávkovaným statínom v monoterapii. Dlhodobé vplyvy podávania vyšších dávok inhibítora

PCSK9 na fluktuácie LDL-c prinesie budúcnosť. Predbežné výsledky štúdií s PCSK9 inhibítormi sú však povzbudzivé [20].

Záver

Determinantami hladiny lipidov v sére sú ako genetické faktory, tak aj faktory vonkajšieho prostredia a ich vzájomná interakcia. S metabolizmom lipidov tesne asociujú polymorfizmy štyroch génov ($p < 0,001$), ako ukázala analýza 13 študovaných génov v programe STANISLAS [21]. Z nich tri (APOB, APOE, APOC3) sú zapojené v metabolizme lipidov a štvrtý (SELE) v patofyziológii adhézie molekúl. APOE kodón 112/158 a polymorfizmy APOC3 1100C/T sú identifikované ako najdôležitejšie miesta, ktoré ovplyvňujú variabilitu krvných lipidov v populácii. Tieto uvedené faktory sa svojimi vzájomnými interakciami podieľajú na celkovej variabilite lipidov v krvi a ovplyvňujú aj KV riziko daného pacienta. Identifikácia genetických faktorov spolu s faktormi vonkajšieho prostredia môže pomôcť nielen pri lepšej stratifikácii KV rizika, aj pri usmernení liečby.

Literatúra

1. Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ et al. (eds) Evidence based cardiology. 3rd ed. London: BMJ Books 2003.
2. Kelly GS. Seasonal variations of selected cardiovascular risk factors. *Altem Med Rev* 2005; 10(4): 307–320.
3. Deeg M. Lipid topics. Variations in lipid values. *Clin Chem* 1990; 1(3): 1–4. Available at: http://www.testsymptomsathome.com/pol01_arc_cardiochek-variations-in-lipid-values.pdf.
4. Myers GL, Cooper GR, Winn CL et al. The Centers for Disease Control National Heart, Lung and Blood Institute Lipid Standardization Program. An approach to accurate and precise lipid measurements. *Clin Lab Med* 1989; 9(1): 105–135.
5. Pereira MA, Weggemans RM, Jacobs DR et al. Within-person variation in serum lipids: implications for clinical trials. *Int J Epidemiol* 2004; 33(3): 534–541. doi: 10.1093/ije/dyh057.
6. Mann DM, Glazer NL, Winter M et al. A pilot study identifying statin non-adherence with visit-to-visit variability of low density lipoprotein-cholesterol. *Am J Cardiol* 2013; 111(10): 1437–1442. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.297.
7. Boey E, Gay GM, Poh KK et al. Visit-to-visit variability in LDL- and HDL-cholesterol is associated with adverse events after ST-segment elevation myocardial infarction: A 5-year follow-up study. *Atherosclerosis* 2016; 244: 86–92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.110.
8. Sathyapalan T, Atkin SL, Kilpatrick ES et al. Low density lipoprotein-cholesterol variability in patients with type 2 diabetes taking atorvastatin compared to simvastatin: justification for direct measurement? *Diab Obes Metabol* 2010; 12(6): 540–544. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01190.x.
9. Sathyapalan T, Atkin SL, Kilpatrick ES. Variability of lipids in patients with type 2 diabetes

taking statin treatment: implications for target setting. *Diab Med* 2008; 25(8): 909–915. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02519.x.

10. Bangalore S. Visit-to-visit low density lipoprotein-cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the treating to new targets trial. ESC lecture 2012. Available at: www.escardio.org.

11. Toth PP, Bays H, Farnier M et al. Variability of LDL-C lowering responses to statin and eze+statin therapy in achievement of ACC/AHA Target Levels. *AHA* 2015. Available at: www.lipid.org.

12. Baber U, Halperin JL. Variability in low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk. Should consistency be a new target? *J Amer Coll Cardiol* 2015; 65(15): 1549–1551. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.048.

13. Lefevre M, Champagne CM, Tulley RT et al. Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(5): 957–963.

14. Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Allen TJ et al. Long-term intraindividual variability of serum lipids in patients with type I and type II diabetes. *J Diabetes Complications* 1998; 12(4): 208–214.

15. Yildirimkaya M, Bil GC, Ozata M et al. Biological variation of serum lipids and lipoproteins in patients with clinically well controlled non insulin dependent diabetes mellitus. *Endocr J* 1996; 43(3): 345–351.

16. Smit RA, Trompet S, Sabayan B et al. Higher visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability is associated with lower cognitive performance, lower cerebral blood flow, and greater white matter hyperintensity load in older subjects. *Circulation* 2016; 134(3): 212–221. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020627.

17. Yang N, Feng JP, Chen G et al. Variability in lipid profile among patients presented with acute myocardial infarction, unstable angina and stable angina pectoris. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(24): 3761–3766.

18. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2(4): 212–217. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw006.

19. Pereira MA, Weggemans RM, Jacobs DR et al. Within-person variation in serum lipids: implications for clinical trials. *Int J Epidemiol* 2004; 33(3): 534–541. doi: 10.1093/ije/dyh057.

20. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.

21. Pallaud C, Gueguen R, Sass C et al. Genetic influences on lipid metabolism trait variability within the Stanislas Cohort. *J Lipid Res* 2001; 42(11): 1879–1890.

Doručeno do redakcie: 9. 6. 2019
Prijato po recenzii: 13. 6. 2019

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
www.fmed.uniba.sk
andrej.dukat@fmed.uniba.sk