

Souhrn konsenzu EAS týkajícího se kauzálního vztahu mezi lipoproteiny o nízké hustotě a aterosklerotickými kardiovaskulárními onemocněními zpracovaný výborem České společnosti pro aterosklerózu

Vladimír Soška^{1,2}, David Karásek³, Vladimír Blaha⁴, Renata Cífková⁵, Tomáš Freiburger⁶, Pavel Kraml⁷, Jan Piňha^{8,9}, Hana Rosolová¹⁰, Tomáš Štulc¹¹, Zuzana Urbanová¹², Michal Vrablík¹¹

¹Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně

²II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

⁴III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁵Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

⁶Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

⁷II. interní klinika 3. LF a FN Královské Vinohrady, Praha

⁸Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁹Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

¹⁰II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

¹¹III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

¹²Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Článek je stručným souhrnem informací ze stanoviska Evropské společnosti pro aterosklerózu, které se týká kauzálního vztahu mezi lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) a rozvojem aterosklerózy. Skutečnost, že existuje jednoznačná kauzální závislost mezi koncentrací LDL a rozvojem aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO), je doložena důkazy z vrozených poruch metabolismu lipidů, z prospektivních epidemiologických studií, z mendelovskými randomizovaných studií a z randomizovaných kontrolovaných studií. Je doloženo, že účinek expozice LDL na ASKVO je kumulativní a je diskutován také aditivní vliv jiných rizikových faktorů. Závěrem jsou shrnuta fakta, která jsou podkladem pro racionální přístup k terapii pacientů s dyslipidemií.

Klíčová slova: aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění – EAS – LDL – lipoproteiny o nízké hustotě

A summary of the EAS consensus concerning the causal relationship between low-density lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular diseases, prepared by the Board of the Czech Society for Atherosclerosis

Summary

This article summarised opinion of the European Society for Atherosclerosis on the causal relationship between low density lipoprotein (LDL) and the development of atherosclerosis. The fact that there is a clear causal relationship between the LDL concentration and the development of atherosclerotic cardiovascular disease (ASKVO) is evidenced by congenital lipid metabolism disorders and results of prospective epidemiological studies, Mendelian randomized trials, and randomized controlled trials. It is documented that the effect of LDL exposure on ASKVO development is cumulative; the additive effect of other risk factors is also discussed. In conclusion the facts, underlying the rational approach to the therapy of patients with dyslipidemia, are summarized.

Key words: atherosclerotic cardiovascular disease – LDL – low density lipoprotein – EAS

Úvod

V srpnu roku 2017 bylo publikováno stanovisko Evropské společnosti pro aterosklerózu s názvem Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [1]. Stanovisko shrnuje důkazy z již dříve publikovaných genetických, epidemiologických a klinických studií o tom, že vztah mezi koncentrací lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) a aterosklerotickými kardiovaskulárními onemocněními (ASKVO) je jednoznačně prokázán jako vztah kauzální, a tedy že zvýšená koncentrace LDL je příčinou ASKVO.

Tento souhrn není překladem originálního textu ani jej nenahrazuje. Jeho součástí nejsou ani tabulky a schémata z originální publikace, na která však v případě potřeby odkazujeme. Informace ve výše uvedené původní práci považujeme za velmi důležité pro klinickou praxi v oblasti prevence ASKVO a zájemcům o detailnější informace doporučujeme k prostudování text původní práce. Níže uvedený text vybírá z originální práce podstatné informace a ev. je komentuje.

V praxi jsou někdy zaměňovány pojmy cholesterol, LDL, a LDL-cholesterol (LDL-C), což může vést k nesprávnému porozumění této problematice. Cholesterol je v krvi transportován v lipoproteinech, nesoucích mimo jiné i bílkovinu apoB. Asi 90 % těchto lipoproteinů tvoří u většiny osob částice LDL. Protože měření koncentrace částic LDL v krvi je velmi obtížné, usuzujeme na jejich množství z toho, kolik je v nich obsaženo cholesterolu: to je změřený nebo vypočtený LDL-C. Protože vypočtená koncentrace LDL-C většinou velmi dobře koreluje s množstvím LDL, byl vypočtený LDL-C ve většině klinických studií cílem pro posuzování rizika ASKVO. Korelace mezi LDL a LDL-C se ale zhoršuje např. u osob s metabolickým syndromem, diabetem či hypertriglyceridemií: koncentrace LDL-C za těchto situací nemusí korelovat s množstvím LDL (a tedy s rizikem ASKVO), protože v krvi těchto osob jsou přítomny atypické (velmi malé) LDL, obsahující méně cholesterolu. V těchto případech může být lepším ukazatelem rizika ASKVO koncentrace apoB, protože jedna částice LDL nese vždy jednu molekulu apoB.

Patofyziologie aterosklerózy

Základním krokem v rozvoji aterosklerózy je vstup lipoproteinů o velikosti < 70 nm, nesoucích apoB, do intimy arterií. Kromě LDL mohou do intimy vstupovat (a také z ní vystupovat) VLDL, IDL a Lp(a). Za fyziologickou koncentraci LDL-C lze nyní považovat hodnoty 0,5–1,0 mmol/l; takové koncentrace mají novorozenci a také většina savců. Při vyšších koncentracích se zvyšuje pravděpodobnost, že LDL budou v intimě arteriální stěny zadržovány a nastartují tam proces aterosklerózy.

Důkazy z vrozených poruch metabolismu lipidů

Typickým příkladem je familiární hypercholesterolemie (FH). Ta je způsobena nejčastěji mutací v genu pro LDL re-

ceptor, což vede ke snížení počtu/funkce LDL receptorů. Méně často je příčinou FH mutace v genu pro apoB, což vede k poklesu vazebnosti LDL na LDL receptory. Vzácně je příčinou FH mutace v genu pro PCSK9, která zvyšuje aktivitu PCSK9, a tím snižuje počet LDL receptorů. Důsledkem je ve všech případech vysoká hladina LDL-C (u heterozygotů 4,5–12 mmol/l) a předčasné ASKVO, především ischemická choroba srdeční (ICHS). U vzácné homozygotní formy FH bývá LDL-C typicky > 13 mmol/l s manifestací ASKVO obvykle již v dětském věku. Děti heterozygotů FH mají 50% pravděpodobnost, že FH zdědí. Skutečnost, že děti s FH mají (ve srovnání se svými zdravými sourozenci) významně zvýšený LDL-C a současně i významně zvýšené riziko předčasných ASKVO, je silným důkazem toho, že LDL jsou příčinou ASKVO.

Důkazy z prospektivních epidemiologických studií

Konzistentní výsledky několika velkých metaanalýz prospektivních observačních epidemiologických studií jasně prokazují, že existuje kontinuální asociace mezi mírou expozice LDL-C v plazmě a rizikem ASKVO. Do metaanalýzy Emerging Risk Factors Collaboration byla zahrnuta data z 68 prospektivních studií celkem od 302 430 osob bez předchozích ASKVO (sledováno 2,79 miliónů osob/roků). Vypočtené koncentrace LDL-C i non-HDL-cholesterolu byly sdruženy se zvýšeným rizikem infarktu myokardu nebo úmrtí na ICHS, závislost byla log-lineární [2]. Podobné výsledky přinesla i metaanalýza Prospective Studies Collaboration, zahrnující data z 61 prospektivních studií celkem od 892 337 osob bez ASKVO v době zahájení (sledování 12 miliónů osob-roků) [3]. Byla prokázána silná, log-lineární asociace mezi hladinou celkového cholesterolu a rizikem úmrtí na ICHS. U 153 798 osob, u kterých byla k dispozici hodnota HDL-cholesterolu (HDL-C), byl vypočten i non HDL-C: u něho byl prokázán stejný silný vztah mezi jeho hladinou a rizikem úmrtí na ICHS jako u LDL-C.

Výsledky metaanalýz epidemiologických studií tak jednoznačně prokázaly asociaci mezi LDL-C a ASKVO. Definitivní průkaz toho, že zvýšené LDL jsou příčinou ASKVO (tedy že nemůže jít o inverzní asociaci), mohly ale dát pouze studie randomizované. Studie mohou být randomizovány buď na základě intervence snižující LDL-C, nebo mendelovsky (studující efekt různých variant genů na sledovaný znak).

Důkazy z mendelovské randomizace studií

Hladinu LDL-C ovlivňuje řada variant mnoha genů. Podstatou mendelovské randomizace je skutečnost, že některou z variant každého genu získáváme při početí náhodným způsobem. Tedy nosičství té alely genu, která snižuje LDL-C, je analogií toho, jak jsou pacienti v intervenčních studiích náhodně přiřazeni k aktivní léčbě snižující LDL-C. A naopak, nosičství jiné alely, která LDL-C nesnižuje, odpovídá v intervenční studii přiřazení pacienta k „obvyklé léčbě“ či placebo. A je-li studovaná

varianta genu sdružena výhradně se snížením hladiny LDL-C a nikoliv s jinými účinky, pak porovnání rizika ASKVO u osob s touto alelou a bez ní prokáže kauzální vztah mezi snížením LDL-C a rizikem ASKVO.

Mendelovsky randomizované studie skutečně jednoznačně prokázaly, že varianty více než 50 různých genů, které jsou sdruženy s nižší hladinou LDL-C (avšak nemají vliv na jiné rizikové faktory KVO), jsou sdruženy také s adekvátně sníženým rizikem ICHS. Tyto výsledky jsou nespochybnitelným důkazem kauzálního vztahu mezi LDL a rizikem ICHS. Studie prokázaly kontinuální závislost mezi absolutní změnou LDL-C a celoživotním rizikem ICHS. Přitom každá ze zkoumaných genetických variant měla – po přepočtu na jednotku snížení LDL-C – stejný efekt na riziko ICHS. Metaanalýza těchto studií, zahrnující 300 000 osob a 80 000 případů ICHS, přinesla jasný důkaz pro to, že vztah mezi LDL-C a ASKVO je vztahem kauzálním; přitom vliv snížení LDL-C na riziko ASKVO nezávisí na tom, jakým mechanismem ten který gen LDL-C snižuje [4]. V originálu komentované práce může čtenář nalézt i graf znázorňující změnu rizika v závislosti na snížení LDL-C jednak vlivem různých alel příslušných genů, jednak (pro porovnání) při farmakologické intervenci různými hypolipidemiky.

Důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií

Tyto studie přinesly nejpřesvědčivější důkazy o kauzálním vztahu mezi terapií snižující LDL-C a snížením rizika ASKVO. Při jejich interpretaci je ale vždy nutné zohlednit to, jaký byl design studie (tedy také to, na jakou skupinu populace lze výsledky studie vztáhnout).

Metaanalýza 26 statinových studií (170 000 účastníků) jasně prokázala, že léčba statiny je sdružena s proporcionálním snížením relativního rizika velkých KV příhod o 22 % na 1 mmol/l snížení LDL-C během mediánu trvání léčby 5 let [5]. Toto snížení rizika je nezávislé na výchozí hladině LDL-C, je podobné u osob v primární prevenci i u osob s již existujícím ASKVO na počátku terapie a je konzistentní u všech studovaných podskupin pacientů. Snížení rizika KV příhod bylo proporcionální dávce statinu (tedy velikosti snížení LDL-C). Snížení LDL-C < 1,8 mmol/l pak vedlo ke zpomalení až zástavě progresu aterosklerózy (AS). Na snížení rizika měl velmi podobný vliv jak pokles LDL-C, tak i pokles apoB: vyplývá z toho, že LDL-C je za většiny okolností uspokojivou náhradou měření počtu LDL částic.

Obdobný kauzální vztah mezi snížením LDL-C a poklesem rizika ASKVO prokázaly také intervenční studie s dalšími hypolipidemiky: sekvstranty žlučových kyselin (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial), ezetimibem (studie IMPROVE-IT, SHARP) a nejnověji i studie s „biologickou léčbou“ – PCSK9 inhibitory (evolokumab – studie FOURIER, alirokumab – studie ODDYSSEY OUTCOMES). Stejný vliv na pokles rizika ASKVO mělo i snížení LDL-C metodou ileálního bypassu (studie POSCH). Ve všech těchto studiích byl pokles rizika proporcionální poklesu LDL-C, podobně jako ve statinových studiích. Po-

drobnější informace ke všem výše uvedeným studiím jsou v originální práci. Tam lze nalézt také obrázek a graf, dokumentující závislost mezi velikostí poklesu LDL-C různými mechanismy (variantní alely, intervenční studie, prospektivní studie) a snížením rizika ICHS.

Výše uvedené intervenční studie a jejich metaanalýzy potvrdily zjištění z mendelovsky randomizovaných studií, tedy že přínos ze snížení LDL-C nezávisí na mechanismu, jakým je LDL-C snížen. Výjimku mohou tvořit pouze některá farmaka, která sice snižují LDL-C, ale mají takové nežádoucí účinky, které riziko ASKVO jiným mechanismem zvyšují. Benefit snížení LDL-C tím může být znehodnocen. Příkladem jsou např. estrogeny, nověji pak léky ze skupiny inhibitorů CETP (torcetrapib, dalcetrapib, evacetrapib, anacetrapib). Jejich dominantním farmakologickým účinkem není snížení LDL-C, ale zvýšení HDL-C. V klinické studii s torcetrapibem (ILLUMINATE) se riziko ASKVO zvýšilo, protože nežádoucím účinkem tohoto léku byl vzestup krevního tlaku. Další dva CETP inhibitory (dalcetrapib a evacetrapib) neměly na riziko KVO žádný vliv (studie dal-OUTCOMES a studie ACCELERATE). Úspěšná byla až nejnovější studie s anacetrapibem, jehož přidání k atorvastatinu u osob v sekundární prevenci vedlo ke snížení rizika koronárních příhod o 9 % (studie REVEAL). Z výsledků této studie ale vyplývá, že snížení výskytu koronárních příhod bylo dáno především poklesem LDL-C, non HDL-C a apoB (snížení o asi 18 %), nikoliv vzestupem HDL-C.

Kritéria pro kauzalitu mezi LDL-C a ASKVO

Vztah mezi koncentrací LDL-C a ASKVO splňuje všechna kritéria pro kauzalitu (podrobnosti k jednotlivým kritériím kauzality jsou v tabulce v originální práci). Všechny typy výše jmenovaných klinických studií prokazují konzistentní (a kauzální) log-lineární asociaci mezi rozsahem expozice LDL-C a následným rizikem ASKVO; riziko ASKVO narůstá také s délkou trvání této expozice. Důkazy pro to, že LDL způsobuje ASKVO a že snížení LDL riziko ASKVO snižuje, jsou nespochybnitelné.

Důkazy pro to, že účinek expozice LDL na ASKVO je kumulativní

Mendelovsky randomizované studie mimo jiné prokázaly, že dlouhodobá (celoživotní) expozice snížené hladině LDL-C je sdružena s přibližně 3krát větším snížením rizika ASKVO na jednotku poklesu LDL-C než kratší expozice snížené hladině LDL-C dosažená léčbou ve statinových studiích (u osob zařazovaných do intervenčních studií byl proces rozvoje AS nastartován již před zahájením intervence). Kauzální vliv LDL na riziko ASKVO je tedy dán nejen absolutní koncentrací LDL, ale také dobou expozice vůči LDL. Je-li tedy vztah mezi LDL a rizikem ASKVO nejen kauzální, ale i kumulativní, znamená to následující: časnější zahájení terapie ke snížení LDL-C, než je nyní doporučováno, může znamenat větší snížení celoživotního rizika ASKVO, než jakého bylo dosaženo v kratších randomizovaných klinických studiích. Aproximací z velikosti poklesu rizika ASKVO v závislosti

na době trvání snížení LDL-C lze dospět k následující závislosti: zatímco 5 let trvající intervence snižující LDL-C o 1 mmol/l snižuje riziko ASKVO o 20–25 %, léčba trvající 40 let sníží toto riziko o 50–55 %.

Vliv jiných rizikových faktorů na kauzální účinek LDL na riziko ASKVO

Se zvýšeným rizikem ASKVO je asociována i řada dalších rizikových faktorů, včetně zvýšeného systolického krevního tlaku, diabetu a kouření. Mendelovsky randomizované studie prokázaly, že snížení LDL-C má na snížení rizika ASKVO velmi konzistentní a proporcionální vliv, a to napříč přítomností ostatních rizikových faktorů. Jinými slovy, snížení LDL-C o stejnou konkrétní hodnotu je sdruženo se stejným snížením relativního rizika ASKVO bez ohledu na to, zda jsou nebo nejsou přítomny další rizikové faktory. Protože však osoby s dalšími rizikovými faktory mají větší výchozí absolutní riziko ASKVO, stejný pokles relativního rizika u nich znamená větší pokles rizika absolutního než u osob s nižším výchozím rizikem. Důležitým krokem před nasazením LDL-C snižující léčby je proto identifikace osob, které budou ze snížení LDL-C profitovat nejvíce (v současné době kategorizace do 4 skupin rizika: velmi vysoké, vysoké, střední, nízké – viz odborná doporučení) [6]. Ke kategorizaci rizika může v blízké budoucnosti přispět i genetické skórování cílené na reakci cévní stěny na přítomnost LDL. Na výchozím riziku se totiž (kromě již zmíněných aditivních RF) podílejí i geny, které ovlivňují vlastnosti arteriální intimy z hlediska její schopnosti zadržovat LDL, ovlivnit rychlost rozvoje zánětu v cévní stěně či oxidativní modifikaci LDL. To vše ve svém důsledku ovlivňuje rychlost tvorby AS plátu a jeho náchylnosti k ruptuře, takže i u osob se stejnou hladinou LDL-C může být odlišná rychlost rozvoje aterosklerózy, a tím i ASKVO. Z hlediska posuzování rizika ASKVO jsou tedy důležité nejen alelické varianty genů ovlivňujících hladinu LDL, ale také alelické varianty genů, kódujících komponenty arteriální stěny. Tato hypotéza je v souladu s výsledky metaanalýz statinových studií, které prokázaly, že pacienti v nejvyšším tercilu rizika, posuzovaného podle uvedeného genetického skórování, měli větší pokles rizika ASKVO na 1 mmol snížení LDL-C než pacienti v nejnižším tercilu [7]. Identifikace genetických a dalších faktorů, které zvyšují pravděpodobnost retence LDL v intimě arteriální stěny, nám tak může pomoci v nalezení osob nejvíce citlivých ke škodlivému účinku LDL, které mohou z terapie snižující LDL-C nejvíce profitovat.

Doporučení pro terapii

Terapeutický přístup k léčbě pacientů s dyslipidemií by měl vycházet z následujících skutečností:

- LDL-C má na riziko ASKVO účinek jak kauzální, tak i kumulativní
- poklesu mortality a morbidity na ASKVO dosáhneme snížením LDL-C takovými mechanizmy, které zvyšují (až již přímo, nebo nepřímo) počet jaterních LDL receptorů: statiny, PCSK9 inhibitory, ezetimib, žlučové sekvestranty, ileální bypass
- snížení LDL-C o 1 mmol/l vede ke konstantnímu poklesu relativního rizika velkých ASKVO o 22 %
- absolutní hodnota poklesu rizika ASKVO při úspěšné terapii je dána výchozí hodnotou rizika ASKVO, počáteční hladinou LDL-C před léčbou, absolutní velikostí poklesu LDL-C při léčbě a dobou trvání hypolipidemické terapie

Použité zkratky a pojmy

apoB – apolipoprotein B (bílkovina na povrchu VLDL, IDL, LDL) **ASKVO** – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění **CETP** – cholesterol ester transfer protein **FH** – familiární hypercholesterolemie **IDL** – intermediate density lipoproteins/lipoproteiny o střední hustotě **ICHS** – ischemická choroba srdeční **LDL** – low density lipoproteins/lipoproteiny o nízké hustotě **LDL-C** – LDL-cholesterol (množství cholesterolu obsaženého v LDL) **Lp(a)** – lipoprotein(a) **non HDL-cholesterol** – parametr vypočtený jako rozdíl celkový cholesterol – HDL-cholesterol **PCSK9** – proprotein konvertáza subtilizin kexin typ 9 (bílkovina, která snižuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk) **VLDL** – very low density lipoproteins/lipoproteiny o velmi nízké hustotě

Literatura

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38(32): 2459–2472. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>>.
2. Di Angelantonio E, Sarwar N et al. [Emerging Risk Factors Collaboration]. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302(18): 1993–2000. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1619>>.
3. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. [Prospective Studies Collaboration]. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370(9602): 1829–1839. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4)>. Erratum in *Lancet* 2008; 372(9635): 292.
4. Ference BA, Yoo W, Alesh I et al. Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease A Mendelian Randomization Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(25): 2631–2639. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017>>.
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.

6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207–274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037>>.

7. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an ana-

lysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015; 385(9984): 2264–2271. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61730-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61730-X)>.

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

✉ vladimir.soska@fnusa.cz

Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 16. 6. 2018