

Výskyt aterogénnej dyslipidémie vo vzorke asymptomatických probandov vyšetrením pomocou metódy Lipoprint

A. Dukát¹, S. Oravec¹, M. Wawruch², P. Gavorník¹, P. Sabaka¹

¹ II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC

² Ústav farmakológie Lekárskej fakulty UK Bratislava, prednosta prof. MUDr. Viera Kristová, CSc.

Súhrn: Metóda delenia lipoproteínov na polyakrylamidovom géli Lipoprint umožňuje presnejšie kvantifikovať neaterogénne a aterogénne lipoproteíny plazmy. Pre použitie v humánnej medicíne bola táto metóda FDA schválená iba pred nedávnom. Podľa prevahy neaterogénnych alebo aterogénnych lipoproteínov v lipoproteínovom spektre metóda umožňuje odlíšiť neaterogénny typ A od aterogénneho B typu. Po ich identifikácii je následne možné presnejšie určiť spôsob potrebného liečebného postupu u pacientov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. Aj v skupine tzv. zdravých, asymptomatických kontrol s normolipémiou je možné pomocou tejto metódy vyčleniť skupinu, ktorá má vyššie riziko včasného vývoja aterosklerózy.

Kľúčové slová: kardiovaskulárne ochorenia – diagnostika – dyslipoproteínémie – liečba

The incidence of dyslipidemia in a sample of asymptomatic probands established by the means of Lipoprint system

Summary: Method of lipoprotein determination on polyamideacryl gel Lipoprint enables an exact quantification nonatherogenic and atherogenic plasma lipoproteins. For its use in human medicine this method was recently approved by FDA. According to majority of nonatherogenic, or atherogenic lipoproteins in their spectrum this method can distinguish nonatherogenic type A vs atherogenic type B. After their identification, there is the possibility for exact means of interventions among patients with higher cardiovascular risk. Also in the group of clinically healthy asymptomatic controls with normolipemia it is possible using this method to estimate the certain group of risk of development of premature atherosclerosis.

Key words: cardiovascular diseases – diagnostics – dyslipoproteinaemias – therapy

Úvod

Ateroskleróza a jej závažné komplikácie predstavujú v súčasnosti najčastejšiu príčinu predčasnej mortality vo všetkých populáciách vo svete. Jednou z podstatných faktorov, ktoré sa podieľajú na urýchlení celého procesu aterosklerózy, predstavujú dyslipoproteínémie. Ich určenie pomocou metódy Lipoprint v skupine asymptomatických, klinicky zdravých dobrovoľníkov bolo predmetom sledovanej štúdie.

Pacienti a použité metódy

Vyšetřili sme 150 pacientov, spomedzi asymptomatických tzv. zdravých probandov, dobrovoľníkov, študentov medicíny na lekárskej fakulte. Všetci súhlasili s účasťou na štúdiu podpísaním informovaného súhlasu. Sledova-

nie bolo schválené lokálnou etickou komisiou. Išlo o nefajčiarov, normotenzných probandov, bez známeho kardiovaskulárneho alebo iného metabolického ochorenia, bez nadhmotnosti alebo obezity.

Vek sledovaných bol 19–24 rokov ($\pm 3,5$ SD roka), 69 mužov a 81 žien s negatívnou anamnézou akéhokoľvek závažného kardiovaskulárneho, alebo iného internistického ochorenia. Žiaden zo sledovaných nebral v čase vyšetrenia akúkoľvek medikamentóznú liečbu a tiež nebol addiktorom ku známym látkam.

Vzorka krvi z kubitálnej žily bola odobraná ráno po 12-hodinovom lačnení na stanovenie rutinných biochemických parametrov, vrátane úplného lipidového spektra z plazmy EDTA-K2. Z lipidových parametrov sa vyšet-

rili celkový cholesterol a triacylglyceroly v plazme enzymatickou metódou CHOD, PAP, Roche Diagnostics, Nemcko. Na určenie neaterogénneho lipoproteínového fenotypu A a aterogénneho lipoproteínového fenotypu B bol použitý systém LDL Lipoprint Quantimetrix, USA. Skóre aterogénneho rizika (SAR) sa vypočítalo ako pomer neaterogénnych a aterogénnych plazmatických lipoproteínov. Hodnoty SAR nad 10,8 predstavovali neaterogénny lipoproteínový profil, kým menej ako 9,8 charakterizovali aterogénny lipoproteínový profil.

Prostacyklín (PGI_2), jeho chemicky stabilnú formu 6-keto-PGF₁ α a tromboxan A₂ (TxA₂), jeho chemickú formu tromboxan B₂ (TxB₂) v plazme sme analyzovali ELISA metódou DRG, USA. Štatistické hodnotenie meraných hod-

Tab. 1. Plazmatické koncentrácie lipidov a lipoproteínov v sledovanej vzorke probandov.

	Chol mmol/l ± SD	TAG	VLDL	LDL1,2	LDL 3-7	LDL	HDL	PGI ₂ pg/ml ± SD	TxA ₂	PG/Tx	Score
controls	4,28 ± 0,6	1,15 ± 0,39	0,60 ± 0,16	1,29 ± 0,38	0,03 ± 0,003	2,31 ± 0,53	1,35 ± 0,32	5 194 ± 604	1 277 ± 107	4,1 ± 2,7	37,8 ± 19,7
(non-atherogenic profile n = 140)	4,25 ± 0,54	1,44 ± 0,40	0,68 ± 0,14	1,16 ± 0,24	0,22 ± 0,08	2,24 ± 0,36	1,32 ± 0,31	2 467 ± 384	868 ± 362	2,8 ± 1,6	6,0 ± 2,0
(atherogenic profile n = 10)	4,27 ± 0,6	1,17 ± 0,39	0,61 ± 0,16	1,28 ± 0,37	0,04 ± 0,004	2,30 ± 0,52	1,34 ± 0,32	4 967 ± 589	1 243 ± 124	4,0 ± 2,6	35,8 ± 18,5
controls all (total number n = 150)											
non-atherogenic vs atherogenic profile:											
					p < 0,0001						p < 0,0001

nôť bolo vyhodnotené nepárovým Studentovým t-testom. Štatistická významnosť predstavovala hodnotu menšiu než $p < 0,005$.

Výsledky

V tab. 1 sú uvedené získané namerané hodnoty v celej veľkej skupine 150 asymptomatických, tzv. zdravých dobrovoľníkov, ktorí neboli nositeľmi známych závažných rizikových faktorov. U 140 zo sledovanej vzorky bol prítomný neaterogénny lipoproteínový profil A. Avšak u 10 zo sledovanej vzorky, napriek prítomnej normolipémii (normálnych hodnôt sérového cholesterolu a triacylglycerolov) bolo možné pomocou metódy Lipoprint diagnostikovať aterogénny lipoproteínový profil B.

Určenie prítomnosti malých hustých lipoproteínov v sére probandov môže preto mať pre nich prognostický význam. Predstavujú totiž skupinu s vyšším rizikom predčasného vývoja aterosklerózy, ktoré nie je možné určiť pomocou bežných rutinných vyšetrení pri súčasných tzv. screeningových vyšetreniach.

Diskusia

Ateroskleróza s jej závažnými komplikáciami ako ateroskleróza predstavuje v súčasnosti vôbec najčastejšiu príčinu predčasných úmrtí vo všetkých krajinách vo svete. Predčasný roz-

voj tohto základného ochorenia začína u osoby s vysokým rizikom už vo včasnom veku života a predstavuje dôležité miesto v oblasti preventívnych opatrení [1,2].

Dyslipoproteinémia je jednou z primárnych príčin vzniku a rozvoja aterosklerózy a jej následných komplikácií. Z tohto dôvodu iba účinná a včasná prevencia a intervencia v diagnostike a liečbe dyslipoproteinémií ako integrálna súčasť komplexnej stratégie môže zabezpečiť účinné predchádzanie kardiometabolických a všeobecne kardiovaskulárnych ochorení i ostatných komorbidít [3,4].

Inovovaná laboratórna diagnostická metóda v oblasti porúch metabolismu lipoproteínov, elektroforéza lipoproteínov na polyakrylamidovom géli Lipoprint LDL systém umožňuje identifikovať a kvantitatívne vyhodnotiť aterogénne lipoproteíny prítomné v lipoproteínovom spektre séra/plazmy u sledovanej osoby [5]. Vyhodnocuje lipoproteínové spektrum a určuje neaterogénny lipoproteínový profil ako fenotyp A, resp. ako aterogénny lipoproteínový profil fenotyp B [6] podľa toho, či v lipoproteínovom spektre prevládajú neaterogénne, alebo aterogénne lipoproteínové entity [7,8]. Aterogénne lipoproteínové spektrá sa vyznačujú bohatým zastúpením aterogénnych lipoproteínov veľmi nízkej hustoty (VLDL), interme-

diárnej hustoty IDLc a IDLb a najmä prítomnosťou malých denzných lipoproteínov nízkej hustoty mLDL. V ich prípade ide o silne aterogénne LDL subpopulácie, ktoré vytvárajú frakciu LDL 3-7. Sú malé, s priemerom menším, ako 26,5 nm (265 Angströmov) a flotujú v hustotnom rozmedzí medzi $d = 1,048-1,065$ g/ml. Ich silná aterogénnosť spočíva v ich biologických vlastnostiach, charakterizujúcich ich silný aterogénny potenciál [9,10].

Je užitočné pre klinickú prax stanoviť skóre aterogénneho rizika. Predstavuje pomernú hodnotu neaterogénnych a aterogénnych lipoproteínov v sére. Má dobrú koreláciu s fenotypom lipoproteínového profilu u sledovaných osôb, ktorú generuje Lipoprint LDL systém [10].

Dnes sme konfrontovaní s novou klinicko-diagnostickou skutočnosťou, ktorú predstavuje fenomén „aterogénna normolipémia“, ako ukazujú výsledky nami sledovanej skupiny osôb. Takýto výskyt v populácii nie je zanedbateľný a podľa literárnych údajov až 28 % osôb môže mať prítomný tento druh lipidového spektra [11].

Aterogénna normolipémia rozširuje rizikovú skupinu osôb ohrozených vznikom predčasnej manifestácie komplikácií aterosklerózy. Doposiaľ ju tvorili pacienti diagnostikovaní ako aterogénna dyslipoproteinémia. Rozdiel medzi osobami s aterogénnou

normolipémiou a pacientmi s diagnostikovanou dyslipoproteinémiou možno následne určiť v adekvátnom medicínskom prístupe k týmto pacientom, nakoľko obe skupiny predstavujú nositeľov zvýšeného kardiovaskulárneho rizika [12–14].

Záver

Včasné zahájenie prevencie a intervencie (nefarmakologickej i farmakologickej liečby) dnes predstavuje moderný smer v liečbe porúch metabolizmu lipidov [15–17]. Je nevyhnutnou súčasťou nielen k úprave hladín lipidového spektra, ale aj k redukcii reziduálneho kardiovaskulárneho rizika [15,16]. K ovplyvneniu rizika u pacientov s aterogénnou dyslipoproteinémiou je potrebný komplexný prístup [17]. Predchádza mu potrebná včasná identifikácia osoby, ktorá je nositeľom rizika, ktoré predstavuje aterogénna dyslipidémia. Metóda presného stanovenia veľkostí lipoproteínových partikul Lipoprint prináša v tejto súvislosti možný benefit. Umožňuje totiž získať dodatočné informácie, ktoré bežné odporúčané screeningové vyšetrenie v súčasnosti nedokáže presne odhaliť. Určovanie aterogenity lipoproteínového profilu predstavuje prínos v doterajšej interpretácii lipidových parametrov a posúva interpretáciu dyslipoproteínmií nad rámec doteraz zabehnutých schém.

Práca bola podporená z grantov Interreg III-AT/SK a VEGA 1/0135/09.

Literatúra

1. Česka R, Krutská L, Zlatohlávek L et al. Komplexní léčba kardiovaskulárního rizika. Zaměřeno na telmisartan. Vnitř Lék 2010; 56: 839–844.
2. Rosolová H, Petřlová B, Šimon J et al. Makrovaskulární a mikrovaskulární komplikace u diabetiků 2. typu. Vnitř Lék 2008; 54: 229–237.
3. Vavřková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Vnitř Lék 2007; 53: 181–197.
4. Widimský J. Jaké jsou optimální hodnoty systolického tlaku u diabetiků? Studie ACCORD Blood Pressure dokončena. Cor Vasa 2010; 52: 700–705.
5. Oravec S. Nová laboratorno-medicínska pomoc v diagnostike dyslipoproteínmií a kardiovaskulárných ochorení: Identifikácia LDL podskupín. Med Milit Slov 2006; 8: 28–32.
6. Oravec S. Den drohenden Herztod erkennen – und vermeiden. Der Mediziner 2010; 4: 6–7.
7. Oravec S, Dukát A, Gavorník P et al. Lipoproteínový profil séra pri novozistenej artériovej hypertenzii. Úloha aterogénnych lipoproteínov v patogenéze ochorenia. Vnitř Lék 2010; 56: 967–971.
8. Kučera M, Oravec S, Očadlík I. Význam fenofibrátu v liečbe aterogénnej dyslipoproteínémie. Vnitř Lék 2010; 56: 865–870.
9. Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis. Atherosclerosis 2009; 202: 582–588.

10. Vavřková H, Karásek D, Jackuliaková D et al. Klasifikace dyslipidemií založená na koncentraci apolipoproteinu B a triglyceridů. Vnitř Lék 2010; 56: 889–892.
11. Van J, Pan J, Charles MA et al. Atherogenic lipid phenotype in a general group of subjects. Arch Pathol Lab Med 2007; 131: 1679–1685.
12. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Non-LDL related dyslipidaemia and coronary risk: a case-control study. Diab Vasc Dis Res 2010; 7: 204–212.
13. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N et al. Contribution of High Plasma Triglycerides and Low High-Density Lipoprotein Cholesterol to Residual Risk of Coronary Heart Disease After Establishment of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Control. Am J Cardiol 2010; 106: 757–763.
14. Souček M, Kára T et al. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha: Grada Publishing 2002.
15. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. Diab Vasc Dis Res 2008; 5: 319–335.
16. Fábryová Ľ. Manažment aterogénnej dyslipidémie pri metabolickom syndróme. Via Pract 2007; S4: 13–18.
17. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D et al. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1169–1177.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC
www.fnsbpa.sk
e-mail: andrej.dukat@faneba.sk

Doručeno do redakce: 31. 12. 2010