

# Velkosť LDL lipoproteínových partikul u pacientov s náhlou mozgovocievnu príhodou

A. Dukát<sup>1</sup>, S. Oravec<sup>1</sup>, P. Gavorník<sup>1</sup>, M. Wawruch<sup>2</sup>, P. Sabaka<sup>1</sup>, D. Baláž<sup>1</sup>, L. Mistríková<sup>3</sup>

<sup>1</sup> II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UNB Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

<sup>2</sup> Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty UK Bratislava, Slovenská republika, prednostka prof. MUDr. Viera Kristová, CSc.

<sup>3</sup> Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb Košice, Slovenská republika, predseda predstavenstva Ing. Eduard Adamčík

**Súhrn:** *Úvod:* Akútna mozgovocievna príhoda predstavuje závažný stav ako pre pacienta, tak i lekára. Nepriaznivé reziduálne následky prinášajú problémy ako pre neho samotného, tak i jeho rodinu i pre spoločnosť, liečba je aj ekonomicky náročná. *Pacienti a metodika:* Sledovaných bolo 50 následných pacientov s akútnou mozgovocievnu príhodou, ktorí boli prijatí na akútnu intenzívnu starostlivosť na internej klinike. Počas akútnej hospitalizácie bolo realizované aj vyšetrenie lipidových parametrov metódou Lipoprint. Stanovenie veľkosti LDL partikul (LDL 1–7) bolo realizované nalačno, ešte pred zahájením medikamentózneho liečby. *Výsledky:* Aterogénny lipidový profil bol detekovaný u viac než 3/4 sledovaných pacientov s akútnou mozgovocievnu príhodou v porovnaní s kontrolnou skupinou. Prítomnosť malých denzných LDL partikul sa významne líšila u pacientov s mozgovocievnu príhodou oproti zdravým osobám. *Záver:* Včasná hypolipidemická liečba je indikovaná u pacientov s náhlou mozgovocievnu príhodou na dosiahnutie zníženia ich vysokého globálneho kardiovaskulárneho rizika.

**Kľúčové slová:** mozgovocievna príhoda – lipoproteíny – LDL-cholesterol

## The size of LDL-lipoprotein particles among patient after acute stroke

**Summary:** *Introduction:* Acute stroke represents the severe state both for the patient as well as for the physician. Poor outcome with residual handicap brings the problems both for the family and for the society and the therapy and follow-up is cost expensive. *Patients and methods:* 50 consecutive patients with acute stroke were admitted to the acute care unit at the internal medicine department. During acute care blood sample was examined with Lipoprint method to evaluate their lipid parameters. Size of LDL particles spectrum (LDL 1–7), before starting the drug treatment were measured. *Results:* Atherogenic profile was detected in more than three quarters of the stroke patients comparing to the controls. Presence of atherogenic small dense LDL particles significantly differs among stroke patients to the healthy controls. *Conclusion:* Early hypolipidemic treatment among patients with acute stroke is recommended in order to lower their high cardiovascular risk.

**Key words:** stroke – lipoproteins – LDL-cholesterol

## Úvod

Akútna mozgovocievna príhoda predstavuje závažnú klinickú komplikáciu aterotrombózy. Aterotrombóza s jej komplikáciami je vôbec najčastejšou príčinou morbidít vo všetkých krajinách vo svete. Jedným zo závažných faktorov, ktoré sa podieľajú a urýchľujú proces aterotrombózy, sú dyslipoproteínémie a hypertenzia. Prítomnosť aterogénnej dyslipidémie vedie jednak ku dysfunkcii endotelu, jednak zvyšuje cievny tonus a vedie ku ďalšej deteriorácii cerebrálnej perfúzie, ktorá napokon vedie ku cerebrálnej ischémii. Presnejšie sledovanie pacientov s náhlou mozgovocievnu ischemickou príhodou prijatých na akútnu liečebnú starostlivosť na lôžkovom od-

delení môže umožniť aj pomocou metódy Lipoprint (Quantimetrix, USA), čo je aj predmetom predloženej práce.

## Pacienti a použité metódy

Sledovali sme 50 následných pacientov s náhlou ischemickou mozgovocievnu príhodou (24 mužov a 26 žien) vo veku 35–90 rokov (s priemerným vekom 77,5 rokov  $\pm$  11,8 SD), ktorí boli prijatí na akútnu starostlivosť na oddelenie. Diagnóza základného ochorenia cievnej mozgovej príhody bola stanovená ako neurológom, tak aj CT vyšetreniami. Po prijatí na jednotku intenzívnej starostlivosti bola okrem všetkých rutinných biochemických parametrov vyšetrená aj vzorka na vyšetrenie úplného lipidového spektra z EDTA-K2

v plazme. Hladiny celkového cholesterolu a triacylglycerolov v plazme sa stanovili enzymatickou CHOD-PAP metódou, Roche Diagnostics, Nemecko. Analýza na určenie neaterogénneho lipoproteínového fenotypu A a aterogénneho lipoproteínového fenotypu B sa realizovala systémom Lipoprint LDL, Quantimetrix, USA. Skóre aterogénneho rizika (SAR) sa prepočítala ako pomer neaterogénneho ku aterogénnym lipoproteínom v plazme. Hodnoty SAR nad 10,8 charakterizujú neaterogénny lipoproteínový profil, hodnoty menej než 9,8 charakterizujú aterogénny lipoproteínový profil [1,2].

Namerané výsledky plazmatických lipidov boli porovnané so zdravou kontrolnou skupinou 93 dobrovoľníkov,

študentov medicíny, ktorí súhlasili s účasťou na štúdiu a podpísali súhlas.

Štatistické vyhodnotenie nameraných hodnôt bolo vyhodnotené nepárovým t-testom, hodnoty aspoň  $p < 0,005$  sa hodnotili ako štatisticky významné.

### Výsledky

Koncentrácie plazmatických lipidov, lipidových subfrakcií a skóre aterogénneho rizika v sledovanej skupine pacientov a v kontrolnom súbore sú uvedené v tab. 1.

Pacienti s náhlou mozgovocievnu príhodou mali významnú poruchu lipidového profilu v akútnom stave ochorenia pri prijatí na hospitalizáciu. Mali významne vyššie hladiny plazmatických lipidov (cholesterolu a LDL-cholesterolu) a s významne zníženými hladinami HDL-cholesterolu v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Mali preukázateľne významne vyšší výskyt aterogénneho lipoproteínového profilu typu B.

Včasná hypolipidemická liečba aj v skupine pacientov s náhlou mozgovocievnu príhodou môže viesť k zlepšeniu funkcie endotelu, a tým následne aj cerebrálnej perfúzie.

### Diskusia

Náhla mozgovocievna príhoda predstavuje klinicky a ekonomicky závažné ochorenie. Výskyt na Slovensku je takmer 10 000 nových prípadov ročne. Mortalita je vysoká a predstavuje okolo 50 000 z prežívajúcich pacientov, 30 % z nich bude mať dlhoročné až doživotné významné zhoršenie ich zdravotného stavu. Liečba týchto akútne chorých pa-

cientov po prijatí do nemocnice je náročná a drahá, a toto platí aj neskôr po ich prepustení z nemocnice. Odhaduje sa, že ekonomické náklady na toto ochorenie predstavujú okolo 1 % hrubého národného produktu v našich podmienkach. Medzi hlavné rizikové faktory u týchto pacientov (prítom sú modifikovateľné) patria hypertenzia, fajčenie, diabetes mellitus a dyslipidémia [3,4].

Nová laboratórna metóda, Lipoprint LDL systém, kvantifikuje lipoproteíny a zároveň špecifikuje typy lipoproteínového profilu u vyšetrených pacientov: aterogénne vs neaterogénne [5–7].

Pre potreby klinickej praxe je užitočné stanoviť skóre aterogénneho rizika (SAR). Predstavuje pomer neaterogénnych a aterogénnych lipoproteínov v sére. Dobré koreluje s fenotypom lipoproteínového profilu u pacientov, ktoré umožňuje vyšetrenie systémom Lipoprint LDL [8,9]. SAR predstavuje novo zavedený ukazovateľ, ktorý môže pomôcť pri hodnotení aterogénneho rizika merateľnom u daného vyšetřovaného pacienta. V súčasnosti sa testuje v ďalších klinických štúdiách, kde sa presne určí jeho miesto. Prediktívna hodnota je však vysoká, a preto sa očakáva významný klinický význam stanovenia SAR [10,11].

V súčasnosti sme konfrontovaní s novou klinicko-diagnostickou realitou, ktorú predstavuje fenomén „aterogénna normolipémia“, ako na tento poukazujú výsledky vyšetrení kontrolných skupín sledovaných asymptomatických osôb. Tento fakt rozširuje rizikovú skupinu pacientov pre rozvoj predčasnej aterosklerózy [5,12,13].

Nová laboratórna metóda, systém Lipoprint, ktorá bola iba prednedávnom schválená FDA pre použitie v humánnej medicíne, kvantifikuje lipoproteíny a špecifikuje fenotypy lipoproteínových profilov u vyšetřovaných pacientov na aterogénne a neaterogénne. Diferenciácia na aterogénny lipoproteínový profil – fenotyp B a neaterogénny – fenotyp A je založený na detekcii prítomnosti týchto lipoproteínových jednotiek v krvnej plazme/sére [14]. Aterogénne spektrum obsahuje lipoproteíny o veľmi nízkej hustote (VLDL), intermediárnej hustote (IDLc a IDLb) a obzvlášť malé denzné LDL lipoproteíny (sdLDL). Tieto sú silne aterogénne LDL partikuly, ktoré reprezentujú frakcie LDL 3–7. Ich diameter je menší než 26,5 nm (265 Angströmov) a floatuje v hustotnom pomere medzi  $d = 1,048–1,065$  g/ml [15]. Okrem hore uvedených biologických a biochemických charakteristík majú silné aterogénne vlastnosti [16–18].

### Záver

Pacienti s náhlou mozgovocievnu príhodou predstavujú skupinu so závažnými diagnostickými aj terapeutickými problémami po prijatí do nemocnice. Je to dané ich komorbiditami, vrátane aj dyslipoproteínómiou. Všetky diagnostické i liečebné postupy sú časovo i ekonomicky náročné.

Medzi modifikovateľné rizikové faktory v tejto akútne postihnutej skupine pacientov patrí aj dyslipidémia. Pacienti s náhlou mozgovocievnu príhodou majú tiež vysoký výskyt tohto rizikového faktora, ktorý významne ovplyvňuje ich prognózu.

Tab. 1. Koncentrácie plazmatických lipidov, lipoproteínov a skóre aterogénneho rizika.

|          | Chol            | TAG        | VLDL       | LDL <sub>1,2</sub> | LDL <sub>3–7</sub> | LDL        | HDL        | SAR        |
|----------|-----------------|------------|------------|--------------------|--------------------|------------|------------|------------|
|          | mmol/l $\pm$ SD |            |            |                    |                    |            |            |            |
| kontroly | 4,42            | 1,42       | 0,67       | 1,38               | 0,018              | 2,43       | 1,26       | 44,2       |
| n = 93   | $\pm 0,81$      | $\pm 0,73$ | $\pm 0,21$ | $\pm 0,44$         | $\pm 0,018$        | $\pm 0,61$ | $\pm 0,31$ | $\pm 20,3$ |
| n = 50   | 5,42            | 2,31       | 1,11       | 1,71               | 0,31               | 3,08       | 1,09       | 7,52       |
|          | $\pm 1,12$      | $\pm 0,91$ | $\pm 0,34$ | $\pm 0,57$         | $\pm 0,23$         | $\pm 0,83$ | $\pm 0,32$ | $\pm 5,5$  |
| p <      | 0,0001          | 0,0001     | 0,0001     | 0,0003             | 0,0001             | 0,0001     | 0,001      | 0,001      |

Vysoký výskyt dyslipoproteinémie je podobný iným skupinám pacientov so závažnými kardiovaskulárnymi ochoreniami, ako sú pacienti s koronárnou chorobou srdca alebo periférnym artériovým ochorením.

Včasné zahájenie hypolipidemickej liečby statínom je indikované aj v tejto skupine akútne chorých pacientov. Teda tento druh liečby bude patriť do komplexnej liečby aj u pacientov s náhlou mozgovocievňovou príhodou.

Vzhľadom na to, že veľká časť týchto pacientov má prítomný fenotyp s malými denznými LDL časticami, ktoré sú vysoko aterogénne a podliehajú oxidácii, v budúcnosti je možné očakávať liečebné postupy, ktoré zahrňujú aj kombinovanú hypolipidemickú liečbu (nielen monoterapiu statínom). Budúcnosť ukáže jej presnejšie miesto a indikačné určenia.

Akokoľvek však aj v súčasnosti sa vo všeobecnosti uznáva potenciálna úloha liečebných postupov zameraných na zlepšenie endotelovej funkcie, a tým aj cerebrálneho prietoku v mozgu aj u pacientov s náhlou mozgovocievňovou príhodou.

Liečba statínom má svoje opodstatnenie aj v tejto skupine akútnych ce-

rebrovaskulárnych ochorení v klinickej praxi.

Práca bola realizovaná za podpory výskumného grantu INTERREG-III AT-SK a VEGA 1/0478/12, schválené etickou komisiou LF UK a UNB v Bratislave.

#### Literatúra

1. Austin MA, King MC, Vranizan KM et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495–506.
2. 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.
3. Superko HR. Advanced Lipoprotein Testing and Subfraction Are Clinically Useful. *Circulation* 2009; 119: 2383–2395.
4. Sacks FM, Campos H. Clinical review 163: Cardiovascular endocrinology: Low-Density Lipoprotein Size and Cardiovascular Disease: A Reappraisal. *J Clin Endocrin Metabol* 2003; 88: 4525–4532.
5. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *Q J Med* 2006; 99: 1–14.
6. Endres M, Heuschmann PU, Laufs U et al. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32: 545–552. doi: 10.1093/eurheart/ehq472.
7. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries: a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 243–249.
8. Oravec S. Nová laboratórno-medicínska pomoc v diagnostike dyslipoproteinémii a kardiovaskulárnych ochorení. Identifikácia LDL podskupín. *Med Milit Slov* 2006; 8: 28–32.

9. Oravec S. Den drohenden Herztod erkennen – und vermeiden. *Der Mediziner* 2010; 4: 6–7.
10. 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.
11. Appelros P, Nydevik I, Vitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke* 2003; 34: 122–126.
12. Landray MJ, Edmunds E, Lisawhee FL et al. Abnormal low-density lipoprotein subfraction profile in patients with untreated hypertension. *QJM* 2002; 95: 165–171.
13. Oravec S, Gavorník P, Čaprdna M et al. Lipoproteínový profil séra pri novozistenej artériovej hypertenzii. Úloha aterogénnych lipoproteínov v patogenéze ochorenia. *Vnitř Lék* 2010; 56: 967–971.
14. Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterization of low-density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 395–403.
15. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43: 1363–1379.
16. Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 202: 582–588.
17. Rosolová H, Petrlová B, Šimon J et al. Makroaskulární a mikrovaskulární komplikace u diabetu 2. typu. *Vnitř Lék* 2008; 54: 229–237.
18. Česka R, Krutská L, Zlatohlávek L et al. Komplexní léčba kardiovaskulárního rizika. *Vnitř Lék* 2010; 59: 839–844.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC

[www.fmed.uniba.sk](http://www.fmed.uniba.sk)

e-mail: [andrej.dukat@sm.unb.sk](mailto:andrej.dukat@sm.unb.sk)

Doručeno do redakce: 28.1. 2012