



## Původní sdělení | Original research article

# Reziduální kardiovaskulární riziko nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční v české části studií EUROASPIRE I–IV (šestnáctileté období)

(Residual cardiovascular risk in patients with stable coronary heart disease over the last 16 years (Czech part of the EUROASPIRE I–IV surveys))

Barbora Nussbaumerová<sup>a</sup>, Hana Rosolová<sup>a</sup>, Otto Mayer jr.<sup>a</sup>, Jan Filipovský<sup>a</sup>, Renata Cífková<sup>b</sup>, Jan Bruthans<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

<sup>b</sup> Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Thomayerova nemocnice, Praha, Česká republika

## INFORMACE O ČLÁNKU

## Historie článku:

Došel do redakce: 15. 1. 2014

Přijat: 3. 2. 2014

Dostupný online: 15. 3. 2014

## Klíčová slova:

Aterogenní dyslipidemie

Aterogenní index plazmy

Hypertriglyceridemický pas

Poruchy metabolismu glukózy

Reziduální vaskulární riziko

Stabilní ischemická choroba srdeční

## SOUHRN

**Úvod:** I přes správně volenou farmakoterapii v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) podle současných doporučení dochází u řady nemocných se stabilní ICHS k recidivám aterotrombotických příhod. Tito nemocní mají tzv. reziduální vaskulární riziko, které tvoří nedostatečná léčba standardních rizikových faktorů (RF) a další metabolické RF, např. non-LDL dyslipidemie a poruchy glukózového metabolismu.

**Metody a cíle:** K identifikaci nemocných s reziduálním vaskulárním rizikem byly v naší studii použity následující široce dostupné markery: aterogenní dyslipidemie (triglyceridy [TG]  $\geq 2,0$  mmol/l a současně HDL cholesterol [HDL-C]  $\leq 1,0$  mmol/l u mužů a  $\leq 1,2$  mmol/l u žen), hypertriglyceridemický pas (TG  $\geq 2,0$  mmol/l a obvod pasu  $\geq 90$  cm u mužů a  $\geq 85$  cm u žen), aterogenní index plazmy (AIP =  $\log [TG/HDL-C]$ ) a non-HDL cholesterol (non-HDL-C = celkový cholesterol – HDL-C). Vývoj těchto markerů jsme porovnali v jednotlivých studiích EUROASPIRE (EA), tj. v 16letém období.

**Výsledky:** V rámci studie EUROASPIRE I–IV bylo vyšetřeno v Plzni a v Praze 1 484 nemocných – 1 152 mužů (78 %) a 332 žen (22 %) se stabilní ICHS. U mužů od studie EA I do EA IV významně klesaly TG, HDL-C a non-HDL-C ( $p$  pro trendy NS; 0,0001; 0,0001). U žen se neměnily TG, ale HDL-C a non-HDL-C významně klesaly ( $p$  pro trendy NS; 0,03; 0,0001). Prevalence aterogenní dyslipidemie a non-HDL-C se od studie EA I do EA IV snižovala u obou pohlaví ( $p$  pro trendy 0,004 a 0,001). Prevalence hypertriglyceridemického pasu byla stabilní (30 % u mužů a 24 % u žen), přestože obvod pasu a body mass index (BMI) významně stoupaly (pas z 98 cm na 105 cm a BMI z 28,6 na 29,5 kg/m<sup>2</sup>,  $p$  pro trendy < 0,0001). Vysoký AIP > 0,24 byl diagnostikován u 40 % mužů a 30 % žen a u obou pohlaví se v průběhu celého sledování neměnil, i když byl u mužů patrný trend k vzestupu. Ve sledovaném období významně stoupl výskyt diabetes mellitus 2. typu (DM2T) z 23 % v EA I na 48 % v EA IV ( $p$  pro trendy 0,0001). Všechny sledované markery reziduálního vaskulárního rizika se vyskytovaly u obou pohlaví významně častěji u nemocných s DM2T nebo hraniční glykemií nalačno než u nemocných s normálním metabolismem glukózy.

**Adresa:** MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D., Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň-Bory, e-mail: [nussbaumerova@fnplzen.cz](mailto:nussbaumerova@fnplzen.cz)

DOI: 10.1016/j.crvasa.2014.02.002

**Závěr:** V 16letém období studií EA I–EA IV stouply u nemocných se stabilní ICHS prevalence DM2T a obezity a obvod pasu. Vlivem častěji indikované léčby statiny, inhibitory ACE atd. byly ovlivněny koncentrace LDL-C a některých markerů reziduálního rizika (non-HDL-C a aterogenní dyslipidemie). Prevalence hypertriglyceridemického pasu a vysokého AIP byla stejná (30–40 %) ve sledovaném období u obou pohlaví, protože ne všichni obézní nemocní jsou inzulinorezistentní a ne všichni nemocní s poruchou glukózového metabolismu mají vyjádřeny všechny charakteristiky metabolického syndromu. Všechny sledované markery reziduálního rizika byly významně častěji přítomny u nemocných s poruchou glukózového metabolismu. K určení aterogenního genotypu bychom měli užívat jednoduché markery, zejména AIP.

© 2014, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

## ABSTRACT

**Introduction:** Many patients with coronary heart disease (CHD) who achieve target low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values still experience vascular events because of a residual vascular risk due to other risk factors, particularly non-LDL-C dyslipidemia, because of non-adherence to non-pharmacological and pharmacological management.

**Method and aims:** We used simple markers and inexpensive screening tools for metabolic disorders associated with insulin resistance and metabolic syndrome identifying subjects at a high cardiovascular (CV) risk – atherogenic dyslipidemia (triglycerides [TG]  $\geq 2.0$  mmol/l and high-density lipoprotein cholesterol [HDL-C]  $\leq 1.0$  mmol/l in males and  $\leq 1.2$  mmol/l in females), hypertriglyceridemic waist (TG  $\geq 2.0$  mmol/l and waist circumference  $\geq 90$  cm in males and  $\geq 85$  cm in females), atherogenic index of plasma (AIP =  $\log [TG/HDL-C]$ ) and non-HDL-C (non-HDL-C = total cholesterol – HDL-C). We focused on the development of these risk factors among patients with established stable CHD over more than the last 16 years.

**Results:** We examined 1 484 patients, 1 152 males (78%) and 332 females (22%) from the Czech parts of EUROASPIRE I–IV (EA I–IV) surveys. In males, TG, HDL-C, and non-HDL-C decreased significantly from EA I to IV ( $p$  for trends NS; 0.0001; 0.0001, respectively). In females, there was no change in TG; HDL-C, and non-HDL-C decreased significantly ( $p$  for trends NS; 0.03; 0.0001, respectively). Atherogenic dyslipidemia prevalence decreased significantly in both sexes ( $p$  for trends 0.004 and 0.0012, respectively). Hypertriglyceridemic waist prevalence showed no change in either sex. There were no significant changes in AIP risk strata in either sex. About 30–40% of males and 24–30% of females had their AIP in the high-risk strata, which tended to increase in males. The prevalence of type 2 diabetes (T2DM) and waist circumference increased significantly from EA I to IV (from 23% to 48%, and from 98 cm to 105 cm, respectively; both  $p$  for trend  $< 0.0001$ ). The prevalence of all above mentioned residual vascular risk markers was higher in patients with T2DM and impaired fasting glucose than in those with normal fasting glucose in both sexes.

**Conclusion:** Despite the increase in T2DM prevalence and waist circumference from EA I to IV, hypertriglyceridemic waist prevalence showed no change and atherogenic dyslipidemia prevalence decreased significantly in both sexes, because not all obese patients are insulin-resistant and not all patients with glucose metabolism disorders present all characteristics of metabolic syndrome. Simple markers of the atherogenic phenotype, especially AIP, should be used in CV risk assessment.

### Keywords:

Atherogenic dyslipidemia  
Atherogenic index of plasma  
Glucose metabolism disorders  
Hypertriglyceridemic waist  
Residual vascular risk  
Stable coronary heart disease

## Úvod

Ischemická choroba srdeční patří mezi nejčastější příčiny úmrtnosti v České republice a většině evropských zemí [1]. Studie EA byly organizovány jako nezávislé sentinelové studie. Jejich cílem bylo získat informace o zavádění sekundárně preventivních opatření v každodenní klinické praxi kardiologů, dalších specialistů a praktických lékařů s ohledem na správné dodržování platných odborných doporučení [2–5].

Ne všichni nemocní se stabilní ICHS dosahují doporučených cílových hodnot standardních rizikových faktorů, zejména LDL-C, krevního tlaku a glykemie. Tito nemocní také příliš neadherují k režimovým opatřením, především k pravidelné fyzické aktivitě, nízkocholesterolové dietě a zanechání kouření. Reziduální riziko tedy může být tvořeno na jedné straně nedostatečnou léčbou standardních rizikových faktorů, ale na straně druhé také dalšími rizikovými faktory, např. viscerální nadváhou nebo obezitou, poruchou glukózového metabolismu a non-LDL dyslipidemií (zvýšené TG a nízký HDL-C) [6]. Tento fakt dokládá metaanalýza studií s více než 90 000 nemocnými léčenými

statiny v indikaci sekundární prevence ICHS. Zařazení nemocní dosahovali hodnoty LDL-C blížící se cílovým. Přesto se právě i u těchto nemocných objevily nové vaskulární komplikace. Důvodem je, že právě tito nemocní mají reziduální vaskulární riziko tvořené dalšími rizikovými faktory, zejména non-LDL-C dyslipidemií [7]. Pro českou populaci jsou typické sedavý životní styl a vysokoenergetická strava. Tento nevhodný životní styl vede ke zvýšení prevalence nadváhy a obezity i korespondujících metabolických odchylek, jako jsou metabolický syndrom a DM2T. Ty tvoří nezanedbatelnou součást reziduálního rizika nemocných léčených pro standardní kardiiovaskulární (KV) rizikové faktory [8,9].

Většina nemocných ve studiích EA byla léčena statiny, inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE), beta-blokátory a dalšími antihypertenzivy. To mohlo částečně maskovat kritéria pro diagnózu metabolického syndromu dle poslední „harmonizované“ definice [10]. Proto jsme zvolili pro vyhledávání nemocných s metabolickými odchylkami spojenými s inzulinovou rezistencí, metabolickým syndromem a DM2T jiné markery. Hypertriglyceridemický pas dobře identifikuje nemocné ve vysokém KV riziku a jeho vyšetření je jednoduché a fi-

nančně nenáročně [11–13]. Apolipoprotein B (apo B) odráží počet všech aterogenních částic včetně těch, které jsou charakteristické pro aterogenní dyslipidemii (malé denzní LDL částice, lipoproteiny o střední hustotě – IDL a lipoproteiny o velmi nízké hustotě – VLDL). Pokud není apo B stanoven stejně, jako tomu bylo u nemocných ve studiích EA, je doporučeno vypočítat non-HDL cholesterol [14]. Dále jsme vypočítali AIP definovaný jako logaritmičká transformace molárních koncentrací TG a HDL-C. Tento index je zřejmě nejpřínosnější ke stanovení reziduálního rizika představovaného aterogenní dyslipidemií, protože je v něm zahrnuta velikost HDL-C, LDL-C a VLDL-C částic. Odráží aterogenní genotyp plazmy přesněji než klasické biochemické parametry, a je proto považován za KV marker nové generace; AIP může být používán jak ke sledování lipoproteinového profilu, tak ke stanovení KV rizika [15,16].

V naší práci jsme se zaměřili na vyšetření a vývoj markerů reziduálního KV rizika (non-HDL-C, aterogenní dyslipidemie, hypertriglyceridemického pasu a AIP) u nemocných se stabilní ICHS v průběhu 16letého sledování.

## Metodika

Soubory nemocných z české části studií EA byly popsány v předcházejícím článku Mayera jr. a spol. Pro naši část výzkumu jsme využili stanovení celkového cholesterolu (TC), TG, HDL-C a dalších biochemických markerů (automatický analyzátor Beckman Coulter AU 680, Beckman Coulter Inc., USA); LDL-C byl vypočítán Friedewaldovou rovnicí, pokud

byly  $TG \leq 4,5$  mmol/l. Nízký HDL-C byl definován jako  $\leq 1,0$  mmol/l u mužů a  $\leq 1,2$  mmol/l u žen. Zvýšené TG byly definovány jako  $\geq 2,0$  mmol/l. Aterogenní dyslipidemie byla definována jako současná přítomnost obou výše uvedených parametrů.

Non-HDL-C byl vypočten jako  $\text{non-HDL-C} = TC - HDL-C$  (mmol/l). Cílové hodnoty non-HDL-C u nemocných s ICHS jsou  $< 2,6$  mmol/l [14].

Hypertriglyceridemický pas byl definován jako současná přítomnost  $TG \geq 2,0$  mmol/l a obvodu pasu  $\geq 90$  cm u mužů a  $\geq 85$  cm u žen [11,12]. Obvod pasu byl měřen v polovině vzdálenosti mezi nejdílnějším bodem žebního oblouku a spina iliaca anterior superior v lehkém výdechu [13].

Aterogenní index plazmy ( $AIP = \log [TG/HDL-C]$ ) je založen na laboratorních nálezech týkajících se mechanismu regulace velikosti lipoproteinových částic. Nemocní se stabilní ICHS byly rozděleny do tří rizikových kategorií dle hodnot AIP: nízké riziko  $-0,3$  až  $-0,10$ , střední riziko  $0,11$  až  $0,24$ , a vysoké riziko  $> 0,24$  [15,16]; vzorec pro jednoduchý výpočet AIP je dostupný online [17].

Statistické metody použité k analýze výsledků byly Mann-Whitneyho test, mnohočetná logistická regrese a Kruskalova-Wallisova analýza variance ANOVA.

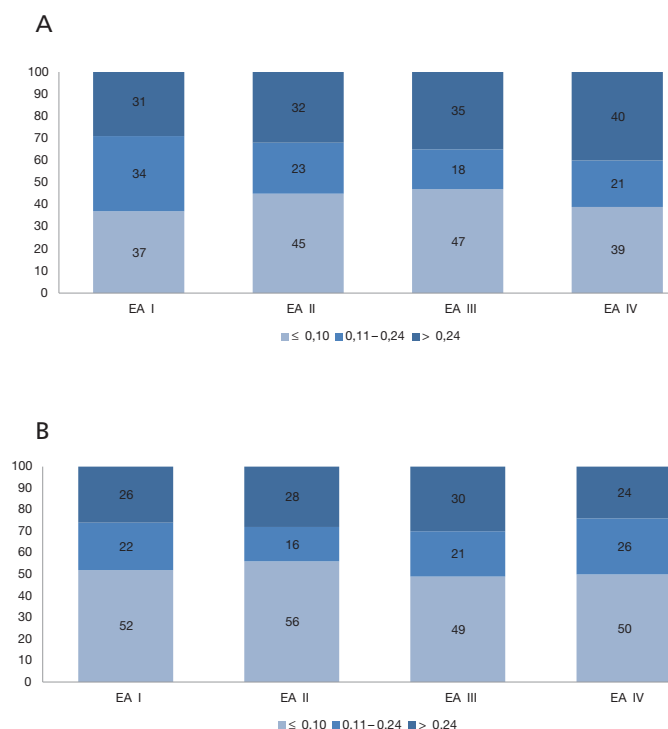
## Výsledky

V rámci české části studií EA I–IV jsme vyšetřili celkem 1 484 nemocných, 1 152 mužů (78 %) a 332 žen (22 %). Základní charakteristiky těchto nemocných se stabilní ICHS ukazuje

**Tabulka 1 – Základní charakteristiky souboru**

Parametr	EA I mean	SD	EA II mean	SD	EA III mean	SD	EA IV mean	SD	p pro trendy
Počet (n)	293		402		420		369		
Muži/ženy (n, %)	207/86 (71/29)		297/105 (74/26)		341/79 (81/19)		307/62 (83/17)		0,0001
Věk (roky)	59	8	59	8	60	7	62	7	0,0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,6	4,2	29,5	4,6	29,6	4,7	29,5	4,3	0,01
Obvod pasu (cm)	98	12	99	11	102	12	105	12	0,0001
Systolický TK (mm Hg)	144	22	137	20	144	20	135	18	0,0001
Diastolický TK (mm Hg)	87	11	81	11	86	12	82	10	0,0001
Kuřák (n, %)	81 (24)		82 (20)		98 (24)		81 (22)		NS
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,4	0,9	5,7	1,24	4,66	1,34	4,36	1,01	0,0001
Glykemie (mmol/l)	6,5	2,5	7	2,3	7,4	2,6	7	2	0,05
LDL cholesterol (mmol/l)	3,39	0,82	3,68	1,09	2,66	0,91	2,37	0,8	0,0001
Beta-blokátory (n, %)	189 (57)		303 (74)		371 (88)		324 (87)		0,0001
ACE inhibitory (n, %)	79 (24)		193 (47)		312 (74)		301 (81)		0,0001
Statiny (n, %)	23 (7)		160 (39)		350 (83)		346 (93)		0,0001
Fibráty (n, %)	68 (23)		74 (18)		10 (2)		5 (1)		0,0001
Antidiabetika (n, %)	33 (10)		49 (12)		80 (19)		112 (30)		0,0001
Diabetes (n, %)	78 (23)		103 (25)		190 (45)		179 (48)		0,0001
Porušená glykemie nalačno (n, %)	66 (20)		131 (32)		131 (31)		60 (16)		0,0001

BMI – body mass index; EA – EUROASPIRE; mean – střední hodnota; NS – statisticky nevýznamný; SD – směrodatná odchylka; TK – krevní tlak.



**Obr. 1 – Riziková stratifikace dle AIP v průběhu studií EUROASPIRE u mužů (A) a u žen (B).**

AIP – aterogenní index plazmy

tabulka 1. V průběhu sledování od studie EA I do studie EA IV stoupaly věk, BMI, obvod pasu, hodnota glykemie, prevalence DM2T i hraniční glykemie nalačno a užívání sekundárně preventivních léků (inhibitorů ACE, beta-blokátorů a statinů) a antidiabetik. Klesaly systolický i diastolický krevní tlak, koncentrace TC a LDL-C a počet nemocných léčených fibráty. V průběhu 16 let se nezměnily kuřácké návyky.

Průměrné koncentrace TG byly relativně stabilní u obou pohlaví a HDL-C významně poklesl u mužů. Průměrné koncentrace non-HDL-C významně poklesly od EA I do EA IV u obou pohlaví (tabulka 2). V průběhu celého sledování měla asi jedna třetina nemocných buď nízký HDL-C, nebo zvýšené TG.

Aterogenní dyslipidemie se vyskytovala u 10–20 % nemocných a její prevalence v průběhu sledování u obou pohlaví významně klesala. Kritéria pro hypertriglyceridemický pas splnila cca jedna třetina nemocných a v průběhu sledování nedošlo u mužů ani u žen ke změně jeho prevalence (tabulka 3). Tři rizikové kategorie nemocných založená na AIP se neměnila v průběhu 16letého sledování u mužů ani u žen. Cca 30–40 % mužů a 24–30 % žen mělo AIP v nejvyšší rizikové kategorii, s trendem k vzestupu počtu mužů v nejvyšší rizikové kategorii.

V průběhu našeho sledování stoupala u obou pohlaví velmi strmě prevalence DM2T. Na počátku sledování v EA I a II měla DM2T čtvrtina nemocných a v dalším sledování v EA III a IV již skoro celá polovina! Na základě tohoto poznatku jsme nemocné ze všech studií EA rozdělili podle hodnot glykemie do následujících skupin: normální glykemie nalačno < 5,6 mmol/l; hraniční glykemie nalačno 5,6–6,9 mmol/l a hyperglykemie ≥ 7,0 mmol/l nebo léčba diabetu. Hledali jsme vztah mezi zkoumanými markery reziduálního rizika a hodnotou glykemie (tabulka 4). Střední hodnoty AIP u obou pohlaví významně stoupaly s hodnotou glykemie. Koncentrace non-HDL-C stoupaly s hodnotou glykemie pouze u mužů, ale nikoliv u žen. Prevalence aterogenní dyslipidemie byla u obou pohlaví významně vyšší u nemocných s DM2T v porovnání s nemocnými s normální a hraniční glykemií nalačno. Prevalence hypertriglyceridemického pasu významně stoupala s glykemií u mužů (z 20 na 38 %) i u žen (z 23 na 38 %).

## Diskuse

Vyšetřili jsme nemocné se stabilní ICHS v české části ze čtyř nezávislých studií (EA I–IV) provedených v letech 1996, 2000, 2006 a 2012 a stanovili u nich metabolické markery reziduálního KV rizika. Nenalezli jsme žádný rozdíl v prevalenci hypertriglyceridemického pasu identifikujícího inzulinovou rezistenci a metabolický syndrom (33 % v EA I a 27–29 % v EA II–IV). Aterogenní dyslipidemie (TG ≥ 2 mmol/l v kombinaci s nízkým HDL-C ≤ 1,0 mmol/l u mužů a ≤ 1,2 mmol/l u žen) byla diagnostikována u 21 % nemocných se stabilní ICHS ve studii EA I a významně méně často v následujících studiích EA, a to u obou pohlaví (11–14 %, *p* pro trendy 0,004 a 0,0012). U obou pohlaví

**Tabulka 2 – Parametry inzulinorezistentní dyslipidemie**

	Parametr	EA I	n = 207	EA II	n = 297	EA III	n = 341	EA IV	n = 307	<i>p</i> pro trendy
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
Muži	Triglyceridy (mmol/l)	2,02	1,26	1,71	0,93	1,91	2,18	1,94	1,2	0,07
	HDL cholesterol (mmol/l)	1,23	0,3	1,18	0,34	1,21	0,3	1,12	0,25	0,0001
	non-HDL cholesterol (mmol/l)	4,2	0,92	4,47	1,18	3,37	1,28	3,19	0,95	0,0001
Ženy	Parametr	EA I	n = 86	EA II	n = 105	EA III	n = 79	EA IV	n = 62	<i>p</i> pro trendy
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
Ženy	Triglyceridy (mmol/l)	1,85	1,23	1,77	0,94	2,19	2	1,65	0,82	NS
	HDL cholesterol (mmol/l)	1,38	0,35	1,43	0,47	1,31	0,27	1,23	0,23	0,03
	non-HDL cholesterol (mmol/l)	4,2	0,92	4,45	1,18	3,45	1,32	3,22	0,97	0,0001

EA – EUROASPIRE; mean – střední hodnota; NS – statisticky nevýznamný; SD – směrodatná odchylka.

jsme v průběhu sledování nenašli žádné významné změny ve zvýšeném AIP vypočítaném jako log (TG/HDL-C); stoupající trend hodnoty AIP jsme sledovali pouze u mužů. Non-HDL-C byl významně nižší v EA III a IV v porovnání s EA I a II, protože klesal zejména LDL-C při zvyšující se léčbě statiny a koncentrace TG a HDL-C zůstaly víceméně stabilní. V průběhu sledování prudce vzrostla prevalence DM2T, a to u obou pohlaví (z 25 % v EA I na 50 % v EA IV). Výskyt hypertriglyceridemického pasu, aterogenní dyslipidemie, vyšší koncentrace non-HDL-C a vysokého AIP byly významně vyšší u nemocných s DM2T nebo hraniční glykemií nalačno v porovnání s nemocnými s normální glykemií nalačno.

Ačkoliv v průběhu minulých 16 let došlo k obrovskému nárůstu počtu invazivních procedur v léčbě akutních koronárních příhod a zvýšení preskripce statinů, inhibitorů ACE, beta-blokátorů a antitrombotik, zůstává velký potenciál sekundární prevence ICHS právě v režimových

opatřeních a v dosahování cílových hodnot jednotlivých rizikových faktorů ICHS, jak již uvedli Mayer jr. a spol. v předchozím článku. Nezdravý životní styl reprezentovaný vysokoenergetickou dietou, nízkou fyzickou aktivitou a nevhodnými kuřáckými návyky (22 % nemocných po KV příhodě stále kouří) bohužel přispívá u českých nemocných s ICHS ke zvyšování prevalence obezity, nadváhy a hyperglykemie. To vede ke zvýšení prevalence DM2T. Právě prevalence DM2T stoupala od roku 2006 u českých nemocných se stabilní ICHS ve studiích EA velmi strmě. Nemocní s DM2T mají dva- až čtyřikrát vyšší KV riziko než pacienti bez DM2T, navíc ženy jsou ohroženy více než muži [18]. Nemocní s ICHS mají vyšší prevalenci poruch glukózového metabolismu než obecná populace, což ukazují výsledky studie Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, na níž participovalo i naše plzeňské Centrum preventivní kardiologie. Nemocní s akutními koronárními syndromy měli v 36 % porušenou glukózovou toleranci

**Tabulka 3 – Trendy markerů reziduálního rizika od EA I do EA IV u mužů a žen**

Procenta nemocných v každé ze studií EA						
	Parametr	EA I	EA II	EA III	EA IV	p pro trendy
Muži	Nízký HDL-C	37	28	33	33	NS
	Zvýšené TG	38	28	29	32	0,08
	Aterogenní DLP	21	11	12	13	0,0004
	HyTG pas	33	27	27	27	NS
Ženy	Nízký HDL-C	34	35	32	45	NS
	Zvýšené TG	31	33	30	21	NS
	Aterogenní DLP	21	11	12	14	0,0012
	HyTG pas	33	27	28	29	NS

Aterogenní DLP – aterogenní dyslipidemie (nízký HDL-C a zvýšené TG); EA – EUROASPIRE; HyTG pas – hypertriglyceridemický pas (zvýšené TG a obvod pasu  $\geq 90$  cm u mužů a  $\geq 85$  cm u žen); nízký HDL-C – nízký HDL cholesterol ( $\leq 1,0$  mmol/l u mužů a  $\leq 1,2$  mmol/l u žen); NS – statisticky nevýznamný; zvýšené TG – zvýšené triglyceridy ( $\geq 2,0$  mmol/l).

**Tabulka 4 – Markery reziduálního rizika ve vztahu ke glukózovému metabolismu**

Kategorie dle glukózového metabolismu								
		< 5,6 mmol/l		5,6–6,9 mmol/l		$\geq 7,0$ mmol/l nebo antidiabetika – léčba diabetu		p pro trendy
	Parametr	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
Muži	AIP	0,11	0,27	0,12	0,25	0,21	0,27	< 0,0001
	non-HDL-C (mmol/l)	3,27	1,8	3,77	1,1	3,51	1,34	0,001
	Aterogenní DLP (%)	10		11		18		0,001
	HyTG pas (%)	20		24		38		< 0,0001
Ženy	AIP	0,0002	0,25	0,07	0,25	0,19	0,27	< 0,0001
	non-HDL-C (mmol/l)	3,9	1,9	3,9	1,34	3,92	1,48	NS
	Aterogenní DLP (%)	11		10		20		0,03
	HyTG pas (%)	23		23		38		0,007

AIP – aterogenní index plazmy, log (TG/HDL cholesterol); aterogenní DLP – aterogenní dyslipidemie (HDL-C  $\leq 1,0$  mmol/l u mužů a  $\leq 1,2$  mmol/l u žen a triglyceridy  $\geq 2,0$  mmol/l); HyTG – hypertriglyceridemický pas (triglyceridy  $\geq 2,0$  mmol/l a pas  $\geq 90$  cm u mužů a  $\geq 85$  cm u žen); mean – střední hodnota; non-HDL-C – non-HDL cholesterol; NS – statisticky nevýznamný; SD – směrodatná odchylka.



a u 22 % byl diagnostikován nový DM2T; u nemocných s chronickou ICHS to bylo 38 % a 14 % [19]. Tyto poznatky jsou pádným argumentem pro provedení orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) u všech nemocných s ICHS bez známé diagnózy DM2T [20].

Dalo by se předpokládat, že u nemocných s ICHS bude také stoupat prevalence prediabetu, tj. především metabolického syndromu, který byl v naší analýze sledován hypertriglyceridemickým pasem. Tento poznatek jsme však nepotvrdili. Naše výsledky podporují fakt, že prevalence metabolického syndromu dle údajů ze studií post-MONICA zůstává v České republice stabilní (u asi 30 % populace s převahou mužů) [21]. V naší analýze stoupaly hodnoty glykemie a obvod pasu při relativně stabilní koncentraci TG a HDL-C, který klesal pouze u mužů. Prevalence aterogenní dyslipidemie a hodnoty krevního tlaku klesaly zřejmě z důvodu široce užívané antihypertenzní a hypolipidemické léčby v rámci sekundárně preventivních opatření. Je ale nutné uvést, že výsledky mohou být zkresleny velkou intra- a interindividuální variabilitou koncentrací TG nalačno. Ne všichni nemocní s vysokým BMI a obvodem pasu mají typický inzulinorezistentní fenotyp, tj. akumulaci tuku v oblasti břicha a břišních orgánů. Dle vstupních předpokladů se potvrdila dvakrát vyšší prevalence aterogenní dyslipidemie a hypertriglyceridemického pasu u nemocných s DM2T oproti nemocným s normoglykemií (20 % vs. 38 %).

Dalším vysvětlením stoupající prevalence DM2T a nezměněné prevalence prediabetu by mohly být výsledky poslední analýzy významné studie JUPITER. Ridker prokázal, že dávka 20 mg rosuvastatinu denně může být diabetogenní, ale pouze pro nemocné s prediabetem definovaným jako metabolický syndrom, hraniční glykemie nalačno,  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  nebo glykovaný hemoglobin –  $\text{HbA}_{1c} \geq 6 \%$  ( $\text{HR} = 1,28$ ;  $\text{CI } 1,07\text{--}1,54$ ). U nemocných s prediabetem bylo zabráněno 134 vaskulárním příhodám nebo úmrtím na každých 54 nově diagnostikovaných DM2T, tj. KV užitek převažoval nad rizikem vzniku DM2T. U nemocných bez rizikových faktorů pro DM2T podávání statinů nevedlo k významnějšímu rozvoji DM2T ( $\text{HR} = 0,99$ ;  $\text{CI } 0,45\text{--}2,21$ ;  $p = 0,99$ ), ale vedlo k 52% snížení primárního cílového ukazatele ( $\text{HR } 0,48$ ; 95%  $\text{CI } 0,33\text{--}0,68$ ;  $p = 0,0001$ ) [22]. Ačkoliv se preskripce statinů zvýšila v průběhu české části studií EA u nemocných se stabilní ICHS více než dvanáctkrát a asi třetina všech nemocných měla prediabetes, nepředpokládáme vliv terapie statiny na zvýšení prevalence DM2T, jelikož vysoké dávky rosuvastatinu nebo atorvastatinu užívala jen 2 % českých nemocných se stabilní ICHS.

Koncentrace non-HDL-C odráží aterogenní potenciál mnoha lipidových frakcí plazmy a jeho cílová hodnota je u nemocných v nejvyšším KV riziku  $\leq 2,6 \text{ mmol/l}$ . Ačkoliv byl non-HDL-C v EA IV nižší (3,2 mmol/l) než v EA I (4,2 mmol/l), střední hodnoty non-HDL-C byly ve všech studiích EA vyšší než doporučené. Jistě je tomu tak vzhledem k nedosažení cílových koncentrací LDL-C, ale i díky přítomnosti malých denzních LDL částic (typických pro aterogenní dyslipidemii) a zvýšení počtu VLDL a IDL částic, jejichž koncentrace není uspokojivě ovlivnitelná terapií statiny. Užívání fibrátů u nemocných se stabilní ICHS v poslední dekádě významně pokleslo. V poslední studii EA IV je užívalo jen 1 % nemocných, ačkoliv DM2T měla polovina zúčastněných (tabulka 1). Lékaři by měli uvažovat o preskripci fibrátů ze-

jména u nemocných s DM2T a aterogenní dyslipidemií, jak bylo prokázáno ve studii ACCORD-lipid (pro  $\text{TG} \geq 2,3 \text{ mmol/l}$  and  $\text{HDL-C} < 0,9 \text{ mmol/l}$ ). Nemocní s DM2T a aterogenní dyslipidemií mají o 70 % vyšší relativní KV riziko než nemocní s DM2T bez aterogenní dyslipidemie. Kombinovaná léčba statinem a fibrátem snížila relativní riziko sledovaných KV cílových ukazatelů o 30 % (absolutní riziko téměř o 5 %) ve srovnání s monoterapií samotným statinem [23]. V tomto kontextu by měl být zmíněn i příznivý efekt fibrátů na rozvoj mikrovaskulárních komplikací DM2T [24].

Ačkoliv prevalence aterogenní dyslipidemie v průběhu sledování nemocných se stabilní ICHS poklesla, KV riziko podle distribuce do kategorií AIP zůstává stabilní. Musíme si proto uvědomit, že definice aterogenní dyslipidemie odráží pouze koncentrace HDL-C a TG, zatímco AIP je komplexnějším markerem aterogenity plazmy. Logaritmická transformace poměru TG/HDL-C vyjadřuje nejen poměr mezi aterogenními a protektivními lipoproteiny, ale také koreluje s velikostí lipidových částic a ukazuje na frakční esterifikační rychlost cholesterolu [15]. Aterogenní index plazmy by měl být tedy v klinické praxi užíván častěji právě ke stanovení KV rizika souvisejícího s non-LDL dyslipidemií. Vysoký AIP ( $> 0,24$ ) byl přítomen u velké části nemocných se stabilní ICHS (40 % mužů a 28 % žen v EA IV). U nemocných s DM2T byl AIP velmi vysoký (střední hodnota AIP 0,27), a tím pádem byl spojen s vysokým KV rizikem. Tyto výsledky poukazují na jednu z největších výzev současné preventivní kardiologie, totiž na nemocné s DM2T a ICHS léčené standardní terapií.

De Bacquer a spol. sledovali pětileté reziduální riziko KV mortality u nemocných ve studiích EA I a II. V mnohočetné logistické regresi byly nejvýznamnějšími nezávislými modifikovatelnými rizikovými faktory kouření, TC a glykemie nalačno [25]. Podle našich zjištění může zvýšená glykemie nalačno skrývat riziko tvořené non-LDL dyslipidemií, tj. aterogenní dyslipidemií, hypertriglyceridemickým pasem a především AIP.

Naše studie má některé limity, jak již zmínil Mayer jr. v předcházejícím článku. Nemocní v české části EA studií byli vybíráni ze dvou specializovaných kardiocenter v Plzni a Praze. Již tak neuspokojivá situace může být v jiných regionech České republiky ještě horší. Dále musíme poznamenat, že parametry glukózového a lipidového metabolismu byly stanoveny pouze z jediného vzorku krve s vědomím, že intraindividuální variabilita koncentrací lipidů a glykemie je dosti vysoká. Hypolipidemika užívalo 94 % nemocných, z toho drtivá většina statiny (93 %), což ovlivnilo koncentrace i ostatních složek lipidového spektra, a nikoliv jen samotný LDL-C.

## Závěr

V průběhu posledních 16 let zůstává reziduální vaskulární riziko nemocných se stabilní ICHS stále vysoké. Jedním z důvodů je neuspokojivá léčba standardních rizikových faktorů. Nelze ale opomenout non-LDL-C dyslipidemii, non-HDL-C, poruchy glukózového metabolismu, hypertriglyceridemický pas a aterogenní dyslipidemii ukazující na přítomnost inzulinové rezistence a také zvýšené hodnoty AIP, které komplexně a daleko přesněji prokazují reziduální aterogenní potenciál.

Velmi zajímavou a dosud nezodpovězenou otázkou zůstává, proč hypertriglyceridemický pas jako marker inzulínové rezistence a AIP jako poměr mezi aterogenními a protektivními lipoproteiny zůstávají stabilní v průběhu všech čtyř studií EA, ačkoliv BMI, obvod pasu, glykemie a prevalence DM2T stoupají.

#### Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

U autorů neexistuje žádný střet zájmů v souvislosti s tímto článkem.

#### Financování

Podpořeno granty IGA NT 13186 a 13486 a projektem PRVOUK P36 LF UK v Plzni („Náhrada, podpora a regenerace některých životně důležitých tkání a orgánů“).

#### Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden podle etických standardů.

#### Informovaný souhlas

Všichni pacienti souhlasili s účastí ve výzkumu a podepsali informovaný souhlas.

#### Literatura

- [1] [www.who.int](http://www.who.int)
- [2] EUROASPIRE Study Group, EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease. Principal results, *European Heart Journal* 18 (1997) 1569–1582.
- [3] EUROASPIRE II Group, Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II, *European Heart Journal* 22 (2001) 554–572.
- [4] K. Kotseva, D. Wood, G. De Backer, et al.; for the EUROASPIRE Study Group, EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries, *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 17 (2010) 530–540.
- [5] <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/eorop/prevention-registries/Pages/euroaspire-iv.aspx>
- [6] J.C. Fruchart, F.M. Sacks, M.P. Hermans, et al., The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients, *Diabetes and Vascular Disease Research* 5 (2008) 319–335.
- [7] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, P.M. Kearney, L. Blackwell, R. Collins, et al., Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis, *Lancet* 371 (2008) 117–125.
- [8] O. Mayer Jr, J. Bruthans, K. Timoracká, on behalf of Czech EUROASPIRE I–IV investigators, The changes in cardiovascular prevention practice between 1995 and 2012 in the Czech Republic. A comparison of EUROASPIRE I, II, III and IV study, *Cor et Vasa* 56 (2014) e91–e97.
- [9] Ústav zdravotnických informací a statistiky: Zdravotnická ročenka ČR 2011; <http://www.uzis.cz>
- [10] K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy, et al., Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity, *Circulation* 120 (2009) 1640–1645.
- [11] I. Lemieux, A. Pascot, C. Couillard, et al., Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men?, *Circulation* 102 (2000) 179–184.
- [12] B.J. Arsenault, I. Lemieux, J.P. Després, et al., The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study, *Canadian Medical Association Journal* 182 (2010) 1427–1432.
- [13] S. Klein, D.B. Allison, S.B. Heymsfield, Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association, *American Journal of Clinical Nutrition* 85 (2007) 1197–1202.
- [14] A.L. Catapano, Z. Reiner, G. De Backer, et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), *Atherosclerosis* 217 (2011) 3–46.
- [15] M. Dobiasová, J. Frohlich, Nový aterogenní index plazmy (AIP) odpovídá poměru triglyceridů a HDL-cholesterolu, velikosti částic lipoproteinů a esterifikační rychlosti cholesterolu: změny po léčbě lipanorem, *Vnitřní lékařství* 46 (2000) 152–156.
- [16] M. Dobiasová, J. Frohlich, The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in Apo-B-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL), *Clinical Biochemistry* 34 (2001) 583–588.
- [17] AIP calculator [www.biomed.cas.cz/fgu/aip](http://www.biomed.cas.cz/fgu/aip)
- [18] G. Hu, P. Jousilahti, Q. Qiao, et al., Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction, *Diabetologia* 48 (2005) 856–861.
- [19] M. Bartnik, L. Rydén, R. Ferrari, et al., The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, *European Heart Journal* 25 (2004) 1880–1890.
- [20] L. Rydén, P.J. Grant, S.D. Anker, et al., ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with EASD, *European Heart Journal* 34 (2013) 3035–3087.
- [21] R. Cífková, Z. Škodová, J. Bruthans, et al., Longitudinal trends in the prevalence of the metabolic syndrome in the Czech population from 1997–1998 to 2006–2009. The Czech post-MONICA Study, in: Abstract for the Conference of ECRP, Prague 2010.
- [22] P.M. Ridker, A. Pradhan, J.G. MacFadyen, et al., Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial, *Lancet* 380 (2012) 565–571.
- [23] The ACCORD Study Group, Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus, *New England Journal of Medicine* 362 (2010) 1563–1574.
- [24] The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group, Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes, *New England Journal of Medicine* 362 (2010) 1563–1574.
- [25] G. De Bacquer, J. Dallongeville, K. Kotseva, et al, Residual risk of cardiovascular mortality in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Categories, *International Journal of Cardiology* 168 (2013) 910–914.

*Z anglického originálu přeložila autorka.*