Původní sdělení | Original research article

Rizikový profil nemocných s akutním koronárním syndromem léčených v IKEM v letech 2006–2013

(The risk profile of patients with acute coronary syndrome treated at IKEM between 2006 and 2013)

Vladimír Staněk^a, Marie Gebauerová^a, Jan Piřha^b, Rudolf Poledne^b,
Věra Lánská^c, Renáta Cífková^d, Jolana Mrázková^b, Jiří Kettner^a

^a *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^b *Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^c *Oddělení biostatistiky, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^d *Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Thomayerova nemocnice, Praha, Česká republika*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 29. 9. 2016

Přijat: 29. 11. 2016

Dostupný online: 20. 1. 2017

Klíčová slova:

Akutní koronární syndrom

Lipidy

Tradiční rizikové faktory ICHS

Věkové skupiny

SOUHRN

Zastoupení a zřejmě i význam některých kardiovaskulárních rizikových faktorů se na populační úrovni mění. Cílem této práce proto bylo popsat současný rizikový profil pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) a srovnat jej s populačními daty z identické populace.

Do studie bylo zahrnuto 946 mužů ve věku 28–65 let a 296 žen ve věku 30–70 let, kteří byli přijati na Kliniku kardiologie IKEM s diagnózou akutního koronárního syndromu v letech 2006–2013. Výskyt rizikových faktorů u nemocných byl srovnáván s výskytem rizikových faktorů u populačního vzorku obyvatel odpovídajícího věku, který byl vyšetřen v rámci projektu Czech post-MONICA v letech 2006–2009. Ve srovnání s kontrolní skupinou 1 400 mužů a 1 016 žen měli nemocní častější výskyt všech rizikových faktorů s výjimkou celkového cholesterolu. Muži i ženy s AKS měli obdobnou hodnotu celkového cholesterolu (muži $5,41 \pm 1,16$ mmol/l vs. $5,50 \pm 1,08$ mmol/l, NS, ženy $5,60 \pm 1,25$ mmol/l vs. $5,71 \pm 1,01$ mmol/l, NS), ale vyšší hodnotu LDL cholesterolu (muži $3,66 \pm 1,05$ mmol/l vs. $3,38 \pm 0,93$ mmol/l, $p < 0,001$, ženy $3,67 \pm 1,17$ mmol/l vs. $3,45 \pm 0,91$ mmol/l, $p < 0,001$) a nižší hodnotu HDL cholesterolu (muži $1,14 \pm 0,31$ mmol/l vs. $1,28 \pm 0,34$ mmol/l, $p < 0,001$, ženy $1,32 \pm 0,37$ mmol/l vs. $1,60 \pm 0,38$ mmol/l, $p < 0,001$). Tyto rozdíly jsou zachovány i při vyloučení pacientů a kontrolních osob, které byly léčeny statiny. Detailnější analýza lipidového spektra podle věkových skupin ukázala větší rozdíly mezi nemocnými a kontrolní skupinou v hodnotě LDL cholesterolu především u mladších pacientů, zatímco hodnoty HDL cholesterolu jsou nižší ve všech věkových skupinách. Poměr LDL/HDL cholesterolu tak zůstává u nemocných oproti kontrolám vyšší ve všech věkových skupinách.

Pozitivní rodinná anamnéza (RA) předčasného výskytu ischemické choroby srdeční (ICHS) u rodičů byla u nemocných s AKS rovněž častější (muži 19,8 % vs. 13,9 %, $p < 0,001$, ženy 25,9 % vs. 18,4 %, $p < 0,001$) a větší rozdíly byly zaznamenány u mladších pacientů. U pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou se AKS manifestoval v časnějším věku a věkový rozdíl se zvýraznil, pokud byla pozitivní RA spojena s kouřením nebo hypertenzí. Muži s AKS a pozitivní RA se od ostatních nemocných lišili pouze vyšším podílem nízkých hodnot ($< 1,0$ mmol/l) HDL cholesterolu (55,5 % vs. 45,0 %, $p < 0,05$ mmol/l) a vyšším BMI ($29,27 \pm 4,79$ vs. $28,49 \pm 4,29$ kg/m², $p < 0,05$). Hodnota celkového cholesterolu se v současné populaci nejeví jako rizikový faktor akutního koronárního syndromu. Jako největší riziko se jeví kouření a nízká hodnota HDL cholesterolu, resp. vyšší poměr LDL/HDL cholesterolu. U mladších osob se jako rizikový faktor navíc uplatňují pozitivní rodinná anamnéza předčasného výskytu ICHS a vyšší hodnota LDL cholesterolu.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

Adresa: Prof. MUDr. Vladimír Staněk, CSc., FESC, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4,

e-mail: vladimir.stanek@medicon.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.11.013

ABSTRACT

The proportion and, possibly, also the relevance of some cardiovascular risk factors at the population level are changing. The aim of the present study was to characterize the current risk profile of patients with acute coronary syndrome (ACS) and to compare their data with those obtained from an identical population. Included in the study were 946 men aged 28–65 years and 296 women aged 30–70 years, admitted to the Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic, with the diagnosis of ACS between 2006 and 2013. The incidence of risk factors in patients was compared with that identified in an age-matched population sample examined within Czech post-MONICA, a survey conducted in the 2006–2009 period.

Compared with a control group of 1400 men and 1016 women, all risk factors except for total cholesterol were more frequently present in the patients. Men and women with ACS showed similar total cholesterol levels (men 5.41 ± 1.16 mmol/l vs 5.50 ± 1.08 mmol/l; NS; women 5.60 ± 1.25 mmol/l vs 5.71 ± 1.01 mmol/l; NS; respectively), but higher LDL-cholesterol (LDLc) levels (men 3.66 ± 1.05 mmol/l vs 3.38 ± 0.93 mmol/l; $p < 0.001$; women 3.67 ± 1.17 mmol/l vs 3.45 ± 0.91 mmol/l; $p < 0.001$, respectively) and lower HDL-cholesterol (HDLc) levels (men 1.14 ± 0.31 mmol/l vs 1.28 ± 0.34 mmol/l; $p < 0.001$; women 1.32 ± 0.37 mmol/l vs 1.60 ± 0.38 mmol/l; $p < 0.001$, respectively). These differences persisted even after excluding patients and controls on statin therapy. A more detailed analysis of the lipid profile by age groups revealed bigger differences between patients and controls in LDLc levels (particularly in younger patients), whereas HDLc levels were low in all age groups. Thus, the LDLc/HDLc ratio remains higher in patients than in controls irrespective of age. A positive family history of premature ACS was likewise present more often in patients (men 19.8% vs 13.9%; $p < 0.001$; women 25.9% vs 18.4%; $p < 0.001$), with the differences being bigger in younger patients. In patients with a positive family history, ACS manifested itself at a younger age; the differences between age groups became more marked in cases where a positive family history was associated with smoking or hypertension. Men with ACS and a positive family history differed from the other patients only in a higher proportion of those with low (< 1.0 mmol/l) HDLc (55.5 vs 45.0 %; $p < 0.05$ mmol/l) and higher body mass index (BMI) (29.27 ± 4.79 vs 28.49 ± 4.29 kg/m²; $p < 0.05$).

At present, total cholesterol levels do not seem to be a risk factor for ACS in the general population. The risk seems to be highest in smokers and those with low LDLc and/or increased LDLc/HDLc ratio. In younger patients, additional risk factors include a positive family history of premature coronary heart disease (CHD) and higher LDLc levels.

Keywords:

Acute coronary syndrome

Age groups

Lipids

Traditional risk factors of CHD

Úvod

Zastoupení a zřejmě i význam kardiovaskulárních rizikových faktorů se na populační úrovni mění, a to včetně České republiky [1]. Jedním z nejvíce diskutovaných faktorů je lipidové spektrum. Cílem této práce proto bylo popsat současný rizikový profil nemocných s akutním koronárním syndromem v Praze a Středočeském kraji a srovnat jej s populačními daty. Tato práce je součástí širšího projektu, který řeší genetickou determinaci akutních koronárních syndromů [2]. Cílem současné publikace bylo ukázat, jaký je současný rizikový profil nemocných s akutním koronárním syndromem ve srovnání s obecnou populací včetně analýzy rodinné anamnézy a věku manifestace ischemické choroby srdeční (ICHS) a analyzovat i jejich vztah k tradičním rizikovým faktorům.

Soubor nemocných a metodika

Analýzovali jsme data 946 mužů ve věku do 65 let a 296 žen ve věku do 70 let, kteří byli přijati na Oddělení akutní kardiologie IKEM s diagnózou akutního koronárního syndromu v období od konce dubna 2006 do začátku května 2013 a kteří podepsali souhlas s genetickým vyšetřením a s účastí ve studii. Při přijetí byly ve standardním dotazníku zaznamenány školenou sestrou rizikové faktory ischemické choroby srdeční, anamnéza předchozí ICHS, předchozí medikace a standardním způsobem byla lékařem vyhodnocena EKG křivka. Jako základ standardního

vyšetření byl použit protokol ze studie MONICA [3]. Údaj o předchozím výskytu diabetu a hypertenze byl získán z odpovědí na otázku, zda nemocný užívá antidiabetika nebo ví o tom, že má zvýšenou hodnotu krevního cukru, respektive zda užívá antihypertenziva nebo ví o tom, že má vysoký krevní tlak. Jako pozitivní rodinnou anamnézu ICHS jsme hodnotili údaj o srdečním infarktu nebo o revaskularizaci myokardu u některého z rodičů před 65. rokem věku.

Kontrolní soubor tvoří 1 400 mužů a 1 016 žen odpovídajícího věku, kteří byli vyšetřeni jako soubor reprezentující 1% vzorek české populace v devíti okresech ČR [1]. Anamnestické údaje byly zjišťovány podle identického dotazníku jako ve skupině nemocných. U pacientů s akutním koronárním syndromem byly hodnoty lipoproteinů získány z krevního vzorku odebraného při přijetí a druhý vzorek byl odebrán nejbližší ráno nalačno. K analýze byly použity vzorky odebrané při přijetí, protože docházelo k výraznějšímu poklesu celkového a LDL cholesterolu mezi přijetím a odebráním prvního vzorku nalačno. U populačního vzorku byly odebrány vzorky k určení lipidového spektra po 12hodinovém lačnění. Lipidové spektrum bylo stanoveno konvenčními enzymatickými metodami ve stejné laboratoři u obou skupin. Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas před zařazením do studie a studie byla schválena etickou komisí Institutu klinické a experimentální medicíny a Thomayerovy nemocnice.

Spojité veličiny jsou popsány pomocí průměru a směrodatné odchylky, diskrétní pomocí absolutních a relativních četností. K testování spojitých veličin je použita ANOVA nebo t-test. Na šikmé veličiny je před výpočty aplikována

logaritmická transformace. Diskrétní veličiny jsou testovány pomocí χ^2 statistiky. Všechny testy jsou dvoustranné a p menší než 0,05 je považováno za statisticky významné. K výpočtům je použit statistický software JMP.

Výsledky

Základní charakteristika, anamnéza ICHS a předchozí medikace u obou souborů a vstupní a konečná diagnóza u mužů a žen s akutním koronárním syndromem jsou uvedeny v tabulce 1.

Srovnání tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů mezi pacienty s AKS a kontrolním populačním souborem je uvedeno v tabulce 2, opět odděleně pro muže a ženy.

Výskyt kouření, hypertenze, diabetes mellitus a pozitivní rodinné anamnézy ICHS byl u nemocných s AKS významně vyšší. Nejvýraznější rozdíl byl nalezen v případě kouření, které bylo dvojnásobně časté u pacientů s AKS ve srovnání s populačním vzorkem. V případě hypertenze, diabetes mellitus a pozitivní rodinné anamnézy nebyly rozdíly tak výrazné, ale stále vysoce statisticky významné.

Zajímavé výsledky byly zaznamenány v oblasti lipidového spektra. Zatímco aterogenní LDL cholesterol byl významně vyšší a ochranný HDL cholesterol byl významně nižší u pacientů s AKS ve srovnání s kontrolní populací,

v hodnotě celkového cholesterolu se pacienti od kontrolní populace výrazně nelišili, a koncentrace triglyceridů byly v případě mužů dokonce nižší než u kontrolního souboru; u žen s AKS však byly koncentrace triglyceridů vyšší než u kontrolní populace. V indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) se ani muži, ani ženy nelišili od kontrolní skupiny.

Vzhledem k tomu, že 16,7 % pacientů a 12,9 % kontrolních osob užívalo statiny, jsou hodnoty lipidového spektra a jejich srovnání s kontrolní populací uvedeny pro pacienty i pro osoby, které neužívaly statiny. Rozdíly jsou obdobné, závěry platí i pro osoby bez medikace statiny.

Výskyt rizikových faktorů mezi pacienty a kontrolním souborem byl srovnáván v různých věkových skupinách (obr. 1 a 2).

Soubory mužů a žen s akutním koronárním syndromem i kontrolní soubory byly rozděleny do věkových kvintilů a soubory žen byly vzhledem k menšímu počtu pacientek rozděleny do věkových tercilů. Výsledky u mužů jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 1 a 2, u žen pouze na uvedených obrázcích. Rozbor rizikových faktorů ukázal především výrazně vyšší výskyt kouření, a to ve všech věkových kategoriích. Ženy s AKS ve věkové kategorii 25 až 53 let (1. věkový tercil) kouřily dokonce třikrát častěji nežli stejně staré ženy v kontrolním souboru (79,7 vs. 25,3 %, $p < 0,001$). Rozdíly v údajích o výskytu hypertenze nebyly v různých věkových kategoriích výrazně odlišné a dia-

Tabulka 1 – Základní data vyšetřovaných souborů

	Akutní koronární syndrom		Kontrolní soubor	
	Muži n = 946	Ženy n = 296	Muži n = 1 400	Ženy n = 1 016
Věk (roky)	54,45 ± 7,79	58,95 ± 8,21	51,83 ± 8,47	55,38 ± 5,37
Anamnéza ICHS				
Předchozí IM (%)	11,7	9,5	3,2	0,6
Předchozí PCI (%)	8,6	3,2	2,4	0,4
Předchozí CABG (%)	2,9	2,0	1,1	0,1
Předchozí medikace				
Statiny (%)	16,7	13,8	12,6	12,9
Beta-blokátory (%)	24,7	23,1	16,0	18,1
Inhibitory ACE (%)	17,5	16,4	18,6	14,3
Antiagregace (%)	19,2	14,9	8,7	5,6
PAD (%)	8,7	9,6	4,7	3,9
Inzulin (%)	3,7	5,7	1,9	1,1
Diagnóza při přijetí				
STEMI (%)	73,8	77,8	–	–
Non-STEMI (%)	26,2	22,1	–	–
Diagnóza při propuštění				
Q-infarkt (%)	62,8	67,5	–	–
Non-Q infarkt (%)	32,2	29,9	–	–
Nestabilní AP (%)	5,0	2,5	–	–

ACE – angiotensin-konvertující enzym; AP – angina pectoris; CABG – aortokoronární bypass; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; non-STEMI – infarkt myokardu bez elevací úseku ST; PAD – perorální antidiabetika; PCI – perkutánní koronární intervence; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST.

Tabulka 2 – Výskyt rizikových faktorů u nemocných s AKS a u kontrolní populace

	Muži			Ženy		
	AKS	MONICA	p	AKS	MONICA	p
	N = 946	N = 1 400		N = 296	N = 1 016	
Věk (roky)	54,45 ± 7,79	51,83 ± 8,47	0,001	58,96 ± 8,21	55,38 ± 5,37	0,001
Kouření (%)	61,9	31,1	0,001	55,7	24,5	0,001
Hypertenze (%)	50,9	44,1	0,001	57,7	44,5	0,001
Diabetes (%)	17,2	11,5	0,001	19,9	11,2	0,001
Rodinná anamnéza ICHS (%)	19,8	13,9	0,001	25,9	18,4	0,001
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,33 ± 1,18	5,40 ± 1,12	NS	5,51 ± 1,30	5,628 ± 1,02	NS
LDL cholesterol (mmol/l)	3,57 ± 1,04	3,27 ± 0,92	0,001	3,58 ± 1,20	3,36 ± 0,93	< 0,001
HDL cholesterol (mmol/l)	1,139 ± 0,30	1,278 ± 0,34	0,001	1,30 ± 0,36	1,59 ± 0,38	< 0,001
Triglyceridy (mmol/l)	1,82 ± 1,59	1,97 ± 1,53	0,001	1,51 ± 1,49	1,45 ± 0,81	< 0,005
BMI (kg/m ²)	28,64 ± 4,39	29,01 ± 4,65	NS	28,20 ± 5,65	28,81 ± 5,97	NS
Glykemie (mmol/l)	7,96 ± 3,55	5,84 ± 1,58	< 0,001	6,91 ± 3,07	5,56 ± 1,43	< 0,001
Lipoproteiny u osob neužívajících statiny (n)	757	1 218		242	885	
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,414 ± 1,16	5,500 ± 1,08	NS	5,60 ± 1,25	5,71 ± 1,01	NS
LDL cholesterol (mmol/l)	3,66 ± 1,05	3,38 ± 0,93	0,001	3,67 ± 1,17	3,45 ± 0,91	0,005
HDL cholesterol (mmol/l)	1,139 ± 0,31	1,28 ± 0,34	0,001	1,32 ± 0,37	1,60 ± 0,38	0,001
Triglyceridy (mmol/l)	1,79 ± 1,48	1,95 ± 1,55	0,001	1,50 ± 1,51	1,43 ± 0,81	0,05

AKS – akutní koronární syndrom; BMI – index tělesné hmotnosti; ICHS – ischemická choroba srdeční; NS – nevýznamný.

betes se jako silný rizikový faktor uplatnil hlavně u žen. Pozitivní rodinná anamnéza ICHS byla častější především u mladší věkové kategorie u obou pohlaví.

Srovnání lipidového spektra shodně ukázalo, že u mužů i u žen v mladším a středním věku byly hodnoty celkového cholesterolu u nemocných i u kontrolních osob obdobné, ale analýza podle věku ukázala, že u starší věkové kategorie byly hodnoty cholesterolu u nemocných mužů i žen nižší. Obdobně hodnoty LDL cholesterolu byly u nemocných mužů i žen vyšší pouze v mladším a středním věku, ale byly obdobné u starší věkové kategorie. Koncentrace HDL cholesterolu byla u nemocných mužů i žen systematicky nižší nežli v kontrolním souboru, a tak byl podíl LDL cholesterolu a HDL cholesterolu oproti kontrolnímu souboru ve všech věkových kategoriích vyšší.

Jednou z možných námitek je skutečnost, že kontrolní skupina je mladší u mužů o 2,58 roku, u žen o 3,38 roku. Velký počet osob ve srovnávaných souborech nám umožnil rozdělení do věkových skupin, které ukazuje, že celkový věkový rozdíl je dán pouze nižším počtem pacientů v nejmladší věkové skupině. Věkové skupiny jsou co do stáří pacientů srovnatelné (tabulka 3) a konečné teze nejsou rozdílem ovlivněny.

Dále jsme hodnotili vliv přítomnosti jednotlivých rizikových faktorů na věk manifestace AKS v souboru pacientů. Muži kuřáci s AKS byli proti nekuřákům s AKS o 3,8 roku mladší (53,8 vs. 57,6 roku, $p < 0,001$), o 3,0 roku byli mladší i hypertonici oproti normotonikům (53,8 vs. 56,8 roku, $p < 0,001$) a o 3,2 roku byli mladší i pacienti s pozitivní rodinnou anamnézou ICHS (52,4 vs. 55,6 roku, $p < 0,001$). Pokud byla pozitivní rodinná anamnéza spojena s kuřáctvím, byl

věk pacientů nižší o 5,6 roku (50,2 vs. 55,8 roku, $p < 0,001$), pokud byla pozitivní rodinná anamnéza spojena s hypertenzí, byl věk nižší o 5,1 roku (50,5 vs. 55,6 roku, $p < 0,001$). Podobné, ještě výraznější rozdíly ve věku nalézáme u žen. Ženy kuřáčky s AKS jsou dokonce o 6,5 roku mladší než nekuřáčky (59,92 a 65,48 roku, $p < 0,001$) a hypertoničky jsou mladší o 4,5 roku (59,8 a 64,3 roku, $p < 0,001$). Věk pacientů s AKS a s diabetem byl u obou pohlaví oproti ne-diabetikům vyšší. Muži byli starší o 2,1 roku (56,9 vs. 54,8 roku, $p < 0,02$), ženy o tři roky (61,6 vs. 64,6, $p < 0,001$).

Diskuse

Před více než 50 lety byly ve Framinghamu na podkladě osmiletého sledování kohorty 30letých až 59letých mužů a žen identifikovány jako rizikové faktory ICHS mužské pohlaví a jako ovlivnitelné faktory vysoká koncentrace cholesterolu v séru, hypertenze a kouření [4]. V roce 1977 byly stejným týmem zveřejněny výsledky 20letého sledování větší kohorty osob, které vstupovaly do studie jako zdravé ve věku 49–82 let. Celkový cholesterol nepředstavoval v této věkové skupině riziko, ale v celém tomto věkovém spektru se jako riziko uplatňovala nízká koncentrace HDL cholesterolu [5]. O dva roky později bylo stejným týmem potvrzeno riziko diabetu [6] a v roce 1989 byla mezi neovlivnitelná rizika zařazena rodinná anamnéza předčasného výskytu ICHS [7].

Podle očekávání jsme mezi pacienty s AKS a kontrolními osobami našli ve většině těchto faktorů významné rozdíly. U pacientů s AKS byl výrazně vyšší především

Tabulka 3 – Výskyt rizikových faktorů podle věkových skupin (kvintily) – muži

n	Aktuální koronární syndrom					Populační vzorek MONICA					Trend	Trend
	116	203	176	208	243							
Průměrný věk (roky)	39,10	48,96	54,65	58,40	62,71		357	279	296	197	271	62,78
Věkový rozptyl (roky)	26-44	45-52	53-56	57-60	61-65		36-44	45-52	53-56	57-60	61-65	
BMI	29,70	28,46	28,49	28,28	28,68		27,97	28,90	29,28	29,27	29,99	<0,001 ↑
RA ICHS (%)	27,7	23,1	21,2	18,9	13,0 ↓		10,4	12,9	18,2	16,2	13,3	NS
Kouření (%)	77,4	75,1	60,1	59,6	46,7		36,1	30,8	31,4	31,1	24,4	<0,01 ↓
Hypertenze (%)	36,3	44,9	46,7	53,6	63,6		23,4	33,2	49,0	58,5	66,7	<0,01 ↑
Diabetes (%)	11,1	11,3	14,3	21,2	23,6		3,2	8,4	12,8	15,5	21,4	<0,01 ↑
Celkový cholesterol* (mmol/l)	5,35	5,60	5,53	5,33	5,16		5,34	5,59	5,50	5,70	5,59	<0,05 ↑
LDL cholesterol* (mmol/l)	3,82	3,85	3,74	3,60	3,41		3,26	3,47	3,35	3,46	3,42	NS
HDL cholesterol* (mmol/l)	1,09	1,09	1,17	1,14	1,18		1,27	1,28	1,27	1,30	1,31	NS
Triglyceridy* (mmol/l)	2,10	1,91	1,89	1,64	1,56		1,90	2,08	1,95	1,86	1,90	NS

BMI – index tělesné hmotnosti; ICHS – ischemická choroba srdeční; NS – nevýznamný; RA – rodinná anamnéza.

* V souboru akutního koronárního syndromu i obecné populace jsou uvedena data pouze u mužů, kteří nebyli léčeni statiny.

výskyt kouření, které je nejsilnějším rizikovým faktorem. Nebezpečí kuřáctví spočívá kromě jiného především v délce expozice. Zatímco hypertenze a diabetes se manifestují až ve středním věku, lidé začínají kouřit jako mladiství a ke změnám na tepnách dochází ve věku, kdy se ještě hypertenze a diabetes jako další rizikové faktory neobjevily. Ischemická choroba se proto u kuřáků manifestuje dříve.

Rozdíly ve výskytu hypertenze jsou ve srovnání s kuřáctvím méně výrazné, i když statisticky významné. Význam hypertenze pro vznik koronární aterosklerózy je nesporný, nicméně celospolečenský význam hypertenze jako rizika je dnes proti padesátým a šedesátým létům minulého století menší. Před 50 lety neexistovala účinná perorální antihypertenziva, povědomí o hypertenzi bylo podstatně menší a za hypertenzi se považoval tlak vyšší než 160/90 mm Hg. V první Framinghamské studii stoupala příkře incidence ischemické choroby srdeční u mužů i žen teprve od systolického tlaku > 160 mm Hg a do rizikových faktorů byl zařazen i EKG nález hypertrofie levé komory [4], což není dnes v populaci tak častý nález. Hypertenze tedy dnes není tou hrozbou, kterou byla v době prvních Framinghamských studií. Na druhé straně narůstá prevalence diabetu 2. typu. Podle literárních údajů [8,9] byla prevalence diagnostikovaného diabetu v dospělé populaci Spojených států v padesátých letech kolem 1 % a dnes je kolem 7 %. Kompenzace diabetu je dnes jistě lepší, zatím ale nebylo prokázáno, že by přísnější kontrola glykemie vedla ke snížení makrovaskulárních komplikací, takže i při dnešní lepší kontrole dalších rizikových faktorů představuje diabetes i tak větší díl rizika nežli dříve.

Klinici již dlouho věděli, že diabetes i rodinná anamnéza disponují pro ischemickou chorobu srdeční. Thomayer ve své *Patologii a terapii nemocí vnitřních* z roku 1895 píše, že „angina srdeční se vyskytuje u osob trpících dnou, úplavicí cukrovou, alkoholismem a otravou tabákem... pozoruhodno je dále, že více členů rodiny touto chorobou trpí“. Přínos Framinghamské studie je v tom, že prokázala nezávislost těchto faktorů na ostatních faktorech. Také v našem souboru jsme u osob s pozitivní rodinnou anamnézou ICHS nenašli výraznou kumulaci ostatních rizikových faktorů.

Pozitivní rodinná anamnéza ICHS je tedy nesporným a dlouho známým rizikovým faktorem pro vznik srdečního infarktu a stále překonává výpovědní hodnotou sofistikované genetické analýzy [10,11]. Výskyt pozitivní rodinné anamnézy byl u pacientů s AKS častější nežli u kontrolní populace, a to jak u mužů, tak i u žen, především v mladších věkových kategoriích. I když je význam rodinné anamnézy nesporný, nepodařilo se dosud přes veškeré pokroky genetiky nalézt kandidátní geny, které by tento fenomén spolehlivě vysvětlily. Jedním z možných vysvětlení by mohlo být to, že se dědí rizikové faktory včetně určitých vzorců chování. Analýza provedená v našem souboru nemocných však ukázala, že pacienti, kteří udávají pozitivní rodinnou anamnézu ICHS, stejně často udávají hypertenzi a diabetes, stejně často kouří a mají obdobnou hodnotu cholesterolu a LDL cholesterolu jako ti, kteří pozitivní anamnézu neudávají. Jediným nalezeným rozdílem u nemocných s AKS při přítomnosti pozitivní rodinné anamnézy ICHS byl vyšší podíl nízkého HDL cholesterolu (< 1 mmol/l, 55,5 vs. 45,0 %, $p < 0,05$) a vyšší BMI ($29,27 \pm 4,79$ vs. $28,49 \pm 4,29$ kg/m², $p < 0,05$).

Obr. 1 – Rozdíly v rizikových faktorech ICHS mezi pacienty s akutním koronárním syndromem a kontrolním souborem v různých věkových skupinách

Obr. 2 – Rozdíly v lipidovém spektru mezi pacienty s akutním koronárním syndromem a kontrolním souborem v různých věkových skupinách

Při analýze vybraných genů přímo z tohoto souboru (connexin-37, stromelysin-1, plasminogen activator-inhibitor type 1 a lymphotoxin-alpha) jsme jejich zvýšený výskyt u pacientů s AKS nezjistili [12] a stále platí včetně našich nálezů, že s ischemickou chorobou jsou nejsilněji spojeny geny související s látkovou výměnou lipidů [13]. Jedním z možných vysvětlení je interakce gen–prostředí, tedy že určité genové charakteristiky pouze modulují reakci na vlivy zevního prostředí včetně tradičních rizikových faktorů [14]. K odhalení tohoto fenoménu je však třeba u většiny genových parametrů analyzovat vysoké počty pacientů i kontrol a většinou se jedná o rozsáhlé multicentrické studie. Pozitivní rodinnou anamnézu ICHS tedy můžeme v případě mužů i žen chápat jako vulnerabilní terén, který se výrazněji projeví při působení dalšího faktoru nebo noxy.

V případě lipidového spektra jsme narazili na dva zajímavé nálezy. Prvním bylo, že jsme nenalezli rozdíl mezi pacienty a kontrolní populací v koncentraci celkového cholesterolu, což svědčí pro nižší citlivost tohoto parametru v odhadu kardiovaskulárního rizika. Celkový cholesterol je základní součástí většiny doporučení a algoritmů k určení kardiovaskulárního rizika a nález obdobné hodnoty u pacientů se srdečním infarktem a u kontrolního souboru se může mnohým jevit jako podezřelý a názor, že se celkový cholesterol jako riziko nejeví, pak jako provokativní a kacířský. Po prostudování původních epidemiologických studií však nemusí být překvapující.

Za posledních 50 let se výskyt a síla rizikových faktorů změnily. Koncentrace cholesterolu se v populaci změnila. Průměrná koncentrace celkového cholesterolu se v 50. a 60. letech minulého století v některých zemích severní Evropy a ve Spojených státech blížila 7,0 mmol/l a v našem státě na konci 80. let dosáhla na průměrnou hodnotu 6,6 mmol/l [15]. V jedné naší populační intervenční studii ze začátku 80. let se za rizikové faktory hodné intervence považovala hodnota celkového cholesterolu > 6,7 mmol/l [16]. V průběhu desetiletí i v důsledku osvěty ještě před zavedením statinů koncentrace cholesterolu v těchto populacích klesala a v souladu s tím klesala i mortalita na ischemickou chorobu srdeční. U nás klesla průměrná koncentrace celkového cholesterolu od roku 1989 ze 6,6 na dnešních 5,26 mmol/l a souběžně klesla i mortalita na kardiovaskulární choroby o 60 % [15]. Tato fakta spolu s výsledky statinových studií v sekundární i primární prevenci potvrzují, že vysoká koncentrace celkového, a tedy i LDL cholesterolu jsou výrazným rizikovým faktorem vzniku ischemické choroby srdeční. Problémem je, že ve vyspělých státech se již populace s tak vysokou průměrnou celkovou cholesterolemií nenajdou, a kdyby se dnes v těchto zemích prováděly epidemiologické studie stejnou metodikou jako před 50 lety, bylo by obtížné riziko celkového cholesterolu dokazovat.

Zatímco lze diskutovat o tom, zda má být celkový cholesterol považován v populačním měřítku za míru rizika infarktu, je význam lipidového spektra mimo diskusi. V našem souboru mají muži i ženy s infarktem myokardu ve srovnání s kontrolní populací při obdobné hodnotě celkového cholesterolu významně nižší hodnotu HDL cholesterolu a mladší jedinci navíc vyšší hodnotu LDL cholesterolu. Poměr LDL/HDL cholesterolu se tak u nemocných ve srovnání s kontrolním souborem ve všech věkových kategoriích výrazně liší (obr. 2).

Skutečnost, že jsme u pacientů s koronární příhodou našli vyšší koncentraci LDL cholesterolu jen u mužů do 56 a žen do 59 let, rovněž není překvapující.

Vysoký celkový cholesterol (za kterým se skrývá vysoký LDL cholesterol) představuje riziko hlavně u mladých lidí, u starších riziko slábne, až mizí. V původní Framinghamské studii u mužů 30letých až 49letých stoupala prudce incidence ICHS od hodnoty 6,2 mmol/l, u mužů starších až od hodnoty 6,7 mmol/l. Obdobně u žen 40letých až 49letých stoupala incidence od hodnoty 6,7 mmol/l a u žen 50letých až 59letých nebyl nalezen vztah žádný [4]. V pozdější větší 20leté prospektivní Framinghamské studii osob 49letých až 82 letých (a tedy starších) nebyl nalezen žádný vztah mezi celkovým cholesterolem a incidencí ICHS [5]. Ve velké studii MRFIT [17], která sledovala muže ve věku 35–57 let se rovněž ukázalo, že se celkový a LDL cholesterol uplatňují i v tomto poměrně úzkém věkovém pásmu jako riziko především u lidí mladších.

Pokud jde o celkový cholesterol, u starších nemocných jsme našli ve srovnání s kontrolní populací dokonce hodnoty nižší, a to jak u mužů, tak i u žen. Pro tuto skutečnost vysvětlení nemáme.

Jako nejsilnější rizikový faktor se nám jeví vedle kouření nízký HDL cholesterol. I když důkazy o významu nízkého HDL cholesterolu máme nejméně 40 let a je známo, že se riziko nízkého HDL cholesterolu uplatňuje u lidí s vysokým i nízkým celkovým cholesterolem [18,19], je ve většině preventivních doporučení uváděn přednostně právě celkový a LDL cholesterol. Je to pochopitelné z praktických důvodů. Kardiologové budou HDL cholesterol více sledovat teprve, až se objeví účinný a použitelný lék na jeho zvýšení, podobně jako se začali zajímat o celkový a LDL cholesterol až po objevu statinů. Navíc dosavadní klinické studie s farmaky působícími převážně vzestup HDL cholesterolu nepřinesly z hlediska snížení kardiovaskulárních příhod žádné pozitivní výsledky. V kalkulaci rizika je tedy třeba se dnes soustředit na LDL cholesterol, případně na vzájemný poměr LDL a HDL cholesterolu. Mění se riziko infarktu ve smyslu ustupujícího významu celkového cholesterolu a výrazného vlivu nízkého HDL cholesterolu a abdominální obezity jsme již popsali dříve na podkladě analýzy jiných souborů [20].

Dalším zajímavým nálezem je nižší koncentrace triglyceridů u mužů s akutním koronárním syndromem. Pro nižší hodnoty triglyceridů mužů s AKS nemáme jednoznačné vysvětlení (tabulka 2), zvláště v kontextu s nižší hodnotou HDL a opačným nálezem v ženské populaci. Možným vysvětlením je, že heparinizace, která je standardním postupem v předhospitalizační péči, vede k poklesu triglyceridů v důsledku hydrolýzy lipoproteinů bohatých na triglyceridy [21]. Svědčí pro to i náš nález vyšší hodnoty triglyceridů při následujícím ranním odběru, který byl dokonce na rozdíl od prvního odběru prováděn nálečno (tabulka 4).

Otázka validity hodnot lipoproteinů stanovených u nemocných v akutní fázi srdečního infarktu je diskutována více než 50 let. Shoda panuje v tom, že za 24 hodin od vzniku příhody dochází k poklesu koncentrace lipidů, a proto se doporučuje odebírat krev k analýze lipidů ihned při přijetí [22–24]. V našem souboru byly proto hodnoty lipidů stanoveny ze vzorků odebraných při příjmu, tedy v průměru za čtyři hodiny po vzniku infarktové bolesti, a další vzorek byl odebrán při nejbližších ranních odbě-

Tabulka 4 – Hodnoty lipoproteinů při přijetí a následující den ráno nalačno u nemocných s akutním koronárním syndromem

	Muži (n = 906)			Ženy (n = 312)		
	Odběr při přijetí	Odběr nalačno	p	Odběr při přijetí	Odběr nalačno	p
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,3301 ± 1,1791	4,9910 ± 1,1099	< 0,001	5,5190 ± 1,2946	5,1020 ± 1,2067	< 0,001
HDL cholesterol (mmol/l)	1,1432 ± 0,3041	1,0346 ± 0,2864	< 0,001	1,3290 ± 0,3618	1,1696 ± 0,3458	< 0,001
LDL cholesterol (mmol/l)	3,5723 ± 1,0640	3,0797 ± 0,9650	< 0,001	3,5929 ± 1,2072	3,1357 ± 1,0689	< 0,001
Triglyceridy (mmol/l)	1,8064 ± 1,5398	2,0595 ± 1,3957	< 0,001	1,4776 ± 1,4509	1,9071 ± 1,4446	< 0,001

rech nalačno. Během této doby skutečně došlo k poklesu hodnot cholesterolu (celkového cholesterolu, LDL cholesterolu i HDL cholesterolu), zatímco koncentrace triglyceridů stoupala (tabulka 4). Poměr LDL/HDL cholesterolu se hrubě neměnil. Tento trend, který byl v našem souboru nemocných obdobný u mužů i u žen, je v souladu s literárními údaji. Cholesterol po příhodě klesá, ale poměr frakcí se nemění [25]. Nápadně vyšší poměr celkového a HDL cholesterolu a poměr LDL/HDL cholesterolu u nemocných se srdečním infarktem tedy můžeme považovat za reprezentativní pro stav před vznikem příhody. Diskutabilnější je absolutní hodnota celkového cholesterolu. Podle našich dat klesá koncentrace celkového cholesterolu v době mezi přijetím a druhým odběrem, který se prováděl v průměru s odstupem 12 hodin, o 7,3 % u mužů a 7,5 % u žen. Pokud by pokles začínal se vznikem bolesti a byl lineární, mohli bychom čekat podhodnocení oproti stavu před příhodou o 2,5 % (příjmová doba čtyři hodiny), což by tezi o obdobné hodnotě cholesterolu u nemocných a kontrol nezpochybnilo. Rychlejší časný pokles ovšem vyloučit nemůžeme.

Zajímavým nálezem byl vliv rizikových faktorů na věk nemocných v době příhody, tedy jaký byl věkový rozdíl mezi pacienty s přítomností jednotlivých rizikových faktorů. V případě kouření byl nalezen jasný vliv kouření na předčasnou manifestaci ischemické choroby srdeční, a to především u žen, což potvrzuje i předchozí nálezy [26]. Nicméně výraznější rozdíly u žen oproti mužům mohou být způsobeny i vyšším věkem souboru žen (do 70 let) oproti souboru mužů (do 65 let).

Analýza rizikových faktorů v různých věkových skupinách ukázala, že u nemocných s AKS výskyt kouření a pozitivní rodinné anamnézy stoupal směrem k mladším věkovým skupinám (obr. 1). Podobný trend byl zjištěn u aterogenních (celkový, LDL cholesterol a triglyceridy) a antiaterogenních (HDL cholesterol) lipidových faktorů (obr. 2). Výjimkou byl opačný trend pozorovaný v případě hypertenze a diabetes mellitus. Zřejmě zde hraje roli expozice těmto rizikovým faktorům, které se manifestují až ve středním až pozdějším věku a v našem souboru jsme na rozdíl od kouření zachytili jejich vyšší výskyt pouze ve starší populaci. Toto vysvětlení podporuje i srovnání s muži z populace, kde trend vzestupu diabetu a hypertenze s věkem byl identický s pacienty, zatímco pozitivní rodinná historie, BMI a lipidové parametry měly trend odlišný až opačný. Kouření zaznamenalo sice podobný trend v obou skupinách, ale počet kuřáků byl mezi muži s AKS více než dvojnásobný.

Závěrem je možné na základě našich výsledků shrnout, že síla a význam některých z rizikových faktorů ICHS, a tedy jejich podíl na celkovém riziku se v průběhu po-

sledních desetiletí změnily. V současnosti se jako nejsilnější rizikové faktory akutního koronárního syndromu, které jsou přítomny ve všech věkových skupinách, jeví kouření cigaret a nízký HDL cholesterol. Pozitivní rodinná anamnéza ICHS a vyšší LDL cholesterol se uplatňují v mladším věku, diabetes se uplatňuje jako rizikový faktor hlavně u žen středního a staršího věku. Celkový cholesterol se jako rizikový faktor nejeví.

V kalkulaci rizika je vhodné se v současnosti zaměřit spíše na HDL cholesterol, případně na vzájemný poměr LDL a HDL cholesterolu.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“).

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Jménem všech autorů prohlašuji, že souhlas byl získán od všech pacientů, kteří se zúčastnili studie.

Literatura

- [1] R. Cífková, Z. Škodová, J. Bruthans, et al., Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA, *Atherosclerosis* 211 (2010) 676–681.
- [2] J. Piňha, J.A. Hubáček, R. Poledne, et al., Genetic determination of the prognosis in survivors of the acute coronary syndromes. Study design and rationale for multicentred study, *Cor et Vasa* 49 (2007) 134–137.
- [3] H. Tunstall-Pedoe, K. Kuulasmaa, H. Tolonen, et al., in: H. Tunstall-Pedoe (Ed.), *MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook*, World Health Organisation, Geneva, 2003.
- [4] T.R. Dawber, W.B. Kannel, N. Revotskie, et al., The epidemiology of coronary heart disease – the Framingham enquiry, *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 55 (1962) 265–271.
- [5] T. Gordon, W.P. Castelli, M.C. Hjortland, et al., High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study, *American Journal of Medicine* 62 (1977) 707–714.
- [6] W.B. Kannel, D.L. McGee, Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study, *Journal of the American Medical Association* 241 (1979) 2035–2038.
- [7] J.M. Schildkraut, R.H. Myers, L.A. Cupples, et al., Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham study, *American Journal of Cardiology* 64 (1989) 555–559.

- [8] L.S. Geiss, J. Wang, Y.J. Cheng, et al., Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980–2012, *Journal of the American Medical Association* 312 (2014) 1218–1226.
- [9] Long-term Trends in Diabetes, CDC's Division of Diabetes Translation, National surveillance System, 2014, October, available at <http://www.cdc.gov/diabetes/statistic>.
- [10] J.B. Rubin, W.B. Borden, Coronary heart disease in young adults, *Current Atherosclerosis Reports* 14 (2012) 140–149.
- [11] R. Roberts, A.F. Stewart, Genes and coronary artery disease: where are we?, *Journal of the American College of Cardiology* 60 (2012) 1715–1721.
- [12] J.A. Hubacek, V. Staněk, M. Gebauerová, et al., Lack of an association between connexin-37, stromelysin-1, plasminogen activator-inhibitor type 1 and lymphotoxin-alpha genes and acute coronary syndrome in Czech Caucasians, *Experimental and Clinical Cardiology* 15 (3) (2010) e52–e56.
- [13] R. Poledne, J.A. Hubáček, V. Staněk, et al., Why we are not able to find the coronary heart disease gene – apoE as an example, *Folia Biologica (Prague)* 56 (2010) 218–222.
- [14] P.J. Talmud, Gene–environment interaction and its impact on coronary heart disease risk, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 17 (2007) 148–152.
- [15] J. Bruthans, R. Cífková, V. Lánská, et al., Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007, *European Journal of Preventive Cardiology* 21 (2014) 829–839.
- [16] J. Reissigová, M. Tomečková, Intervence rizikových faktorů aterosklerózy a kardiovaskulární úmrtnost. 20letá primárně preventivní studie z pohledu statistika, *Cor et Vasa* 45 (2003) 249–255.
- [17] J. Stamler, D. Wentworth, J.D. Neaton, for the MRFIT Research Group, Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 22 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT), *Journal of the American Medical Association* 256 (1986) 2823–2828.
- [18] U. Goldbourt, S. Yaari, J.H. Medalie, Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21 year follow-up of 8000 men, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 17 (1997) 107–113.
- [19] G. Assmann, H. Schulte, A. vom Eckardstein, Y. Huang, High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport, *Atherosclerosis* 124 (1996) S11–S20.
- [20] V. Staněk, R. Cífková, M. Gebauerová, et al., Mění se spektrum rizikových faktorů ischemické choroby srdeční, *Cor et Vasa* 51 (2009) 685–690.
- [21] M. Mulder, P. Lombardi, H. Jansen, Low density lipoprotein receptor internalizes low density and very low density lipoproteins that are bound to heparan sulfate proteoglycans via lipoprotein lipase, *Journal of Biological Chemistry* 268 (1993) 9369–9375.
- [22] M. Sewardsen, S. Vythlingum, I. Jialal, R. Nadar, Plasma lipids can be reliably assessed within 24 hours after acute myocardial infarction, *Postgraduate Medical Journal* 64 (1988) 352–369.
- [23] H. Chamsi-Pasha, R.J. Taylor, D. McDowell, P.C. Barnes, Plasma lipids: when to measure after myocardial infarction?, *British Journal of General Practice* 43 (1989) 447–450.
- [24] B. Pitt, J. Loscalzo, J.S. Raichlen, Lipid levels after acute coronary syndromes, *Journal of the American College of Cardiology* 51 (2008) 1440–1445.
- [25] N. Wattanasuwan, I.A. Khan, R.M. Gowda, et al., Effect of acute myocardial infarction on cholesterol ratios, *Chest* 120 (2001) 1196–1199.
- [26] M. Grundtvig, T.P. Hagen, M. German, A. Reikvam, Sex-based differences in premature first myocardial infarction caused by smoking: twice as many years lost by women as by men, *European Journal of Preventive Cardiology* 16 (2009) 174–179.