

Lipid spectrum and lipid particles size in patients with acute coronary syndromes in younger age-groups

Lipidové spektrum a veľkosti partikul lipoproteínov plazmy u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami u mladších vekových skupín

Mistriková L¹, Sabaka P², Oravec S², Gašpar L², Šimko F³, Dukát A²

¹Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a.s. v Košiciach, Slovenská republika

Mistriková L, Sabaka P, Oravec S, Gašpar L, Šimko F, Dukát A. **Lipid spectrum and lipid particles size in patients with acute coronary syndromes in younger age-groups.** Cardiology Lett. 2016;25(5):365–368

Abstract. The role of LDL-cholesterol particles in the pathogenesis of acute coronary syndromes is well known. Small-dense LDL-cholesterol particles are the most important lipid particles contributing to the vulnerability of atherosclerotic plaque. However the size of intermediate lipid particles, as well as very low density lipoproteins, in the pathology of acute coronary syndrome in younger patients have not yet been estimated. Patients of younger ages suffering from acute myocardial infarction have a significant increase of VLDL as well as large and medium size of LDL-particle size measured at the time of the event when compared to the controls. And also, carrying a certain significant atherogenic potential, they contribute to that of increased LDL-sd as well as the less protective medium and small HDL-particles. Tab. 2, Ref. 20, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: myocardial infarction – atherothrombosis – lipoproteins – lipid particle size

Mistriková L, Sabaka P, Oravec S, Gašpar L, Šimko F, Dukát A. **Lipidové spektrum a veľkosti partikul lipoproteínov plazmy u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami u mladších vekových skupín.** Cardiology Lett. 2016;25(5):365–368

Abstrakt. Úloha LDL cholesterolových partikul v patogeneze akútnych koronárnych syndrómov je dobre známa. Malé denzné LDL cholesterolové partikuly predstavujú najdôležitejšie súčasti, ktoré sa zúčastňujú na vulnabilitate aterosklerotického plaku. Avšak veľkosť IDL a VLDL lipoproteínov v patogeneze akútnych koronárnych syndrómov u mladších pacientov doposiaľ nebola meraná. Pacienti s akútnym infarktom myokardu mladšieho veku majú štatisticky významne vyššie hladiny VLDL, ako aj veľkých a stredne veľkých IDL partikul meraných počas tejto príhody v porovnaní s kontrolami. Aj tieto lipoproteínové častice plazmy majú svoj významný aterogénny potenciál a spolupodieľajú sa na tomto procese s malými denznými LDL cholesterolovými partikulami a menej protektívnymi strednými a malými HDL cholesterolovými partikulami. Tab. 2, Lit. 20, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: infarkt myokardu – aterotrombóza – lipoproteíny – veľkosť lipidových partikul

Včasné štúdie, ktoré sledovali pacientov s akútnymi koronárnymi príhodami, poukazovali na významný pokles hladín cholesterolu v jeho včasnej fáze ochorenia (1). Väčšina zo sledovaní však nemerala hladiny nízkodenzitného choleste-

rolu (LDL-C) a vysokodenzitného cholesterolu (HDL-C) priamo a nemerala ani veľkosť ich partikul (2, 3). Ostatné partikuly ako veľmi nízkodenzitné lipoproteíny (VLDL) a intermediárne denzitné lipoproteíny (IDL) doposiaľ merané

Z ¹Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb a. s. v Košiciach, ²II. internej kliniky LFUK v Bratislave a ³Ústavu patologickej fyziológie LFUK v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 18. augusta 2016; prijaté dňa 22. augusta 2016

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc, FRCP, II. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: andrej.dukat@sm.unb.sk

neboli a ich charakteristiky počas akútneho koronárneho syndrómu (AKS) zatiaľ nie sú celkom známe.

Pacienti a metódy

Sledovali sme súbor 60 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (STEMI), 46 mužov a 14 žien s priemerným vekom $47,2 \pm 5,3$ rokov, ktorí boli prijatí do kardiocentra na primárnu intervenciu (PKI). V akútnej fáze AKS bolo stanovené celé lipidové spektrum, vrátane veľkostí ich partikul a výsledky sa porovnali s kontrolným súborom 30 zdravých probandov. V sledovanom súbore hlavné rizikové faktory predstavovali fajčenie, diabetes mellitus, hypertenzia a pozitívna rodinná anamnéza kardiovaskulárneho ochorenia. Charakteristiky sledovaného súboru sú uvedené v **tabuľke 1**. V objektívnom náleze pri prijatí do nemocnice boli hodnoty kreatínkinázy (v $\mu\text{kat/l}$) $33,04 \pm 33,31$, troponínu T (v $\mu\text{g/l}$) $19,61 \pm 124,45$ a výsledok ejekčnej frakcie ľavej komory srdca (v %) $45 \pm 10,03$.

Pri prijatí pacientov s AKS do kardiocentra sa realizovala bed-side analýza lipidov s FDA schválenou metódou Lipoprint Quatimetrix System. Tento systém je schopný analyzovať všetky veľkosti lipidových partikul (LDL-C a HDL-C) (4 – 6).

Štatistická analýza

Hodnoty kvantitatívnych premenných s normálnou distribúciou sú prezentované ako priemery $\pm$ štandardná deviácia. Hodnoty kvantitatívnych premenných bez normálnej distribúcie sú prezentované ako mediány $\pm$ štandardný error. Normálna distribúcia sa kontrolovala Kolmogorovým-Smirnovým testom. Rozdiely priemerov medzi skupinami pacientov a kontrol sa porovnali T-testom pri normálnej distribúcii a Mann-Whitneyovým testom pri nie normálnej

distribúcií. Kvalitatívne premenné boli porovnané χ^2 kvadrátovým testom.

Všetci pacienti podpísali informovaný súhlas s biochemickou krvnou analýzou a včasnou PCI intervenciou. Jeden pacient bol vylúčený z analýzy pre vznik kardiogénneho šoku, bezvedomie, primárnu fibriláciu komôr a úmrtie.

Výsledky

U všetkých pacientov bolo realizované koronarografické vyšetrenie. Výsledky selektívnej koronarografie ukázali, že u piatich pacientov (8,33 %) bol nález normálny, u štyroch pacientov (0,67 %) sa zistilo trojcievne postihnutie. U väčšiny pacientov bolo jednocievne postihnutie u 39 pacientov (65 %) a dvojcievne bolo u 12 pacientov (20 %).

Následne bol vykonaný výkon – primárna koronárna intervencia (PKI). Realizované výkony akútnej kardiokirurgie boli nasledovné: u väčšiny až u 51 pacientov (85 %) bol zavedený stent, u jedného pacienta (0,17 %) bolo CABG, u dvoch (3,33 %) aspirácia trombu a u šiestich pacientov (10 %) nebola realizovaná intervencia.

Podľa očakávania sa zistil štatisticky významný vzostup LDL-C strednej veľkosti v porovnaní s kontrolami. U pacientov s AKS boli detegované vysoko aterogénne malé denzné LDL-C partikuly, ktoré sa u kontrolných probandov nevyskytovali. V skupine menej aterogénnych veľkých LDL-C partikul (ktoré sa zúčastňujú predovšetkým v transporte lipidov) sa nezistili významné rozdiely.

Zaujímavým a novým zistením bol významný vzostup VLDL, ako aj veľkých a stredne veľkých IDL partikul u pacientov s AKS, ktoré všetky predstavujú určitý aterogénny rizikový potenciál.

Tabuľka 1 Charakteristiky sledovaného súboru

Table 1 Characteristics of follow-up group

	Pacienti (Patients) (n = 60)	Kontrola (Control) (n = 30)	P
Vek (Age)	47,20 $\pm$ 5,30	40,52 $\pm$ 6,72	0,64
BMI	28,08 $\pm$ 5,07	27,89 $\pm$ 5,70	0,81
Mužské pohlavie (Males)	46/60...76,67 %	22/30...73,33 %	1,0
Fajčenie (Smoking)	40/60...66,67 %	22/30... 73,33 %	0,86
Diabetes mellitus	6/60...10 %	5/60...8,33 %	0,51
Artériová hypertenzia (Arterial hypertension)	20/60...33,33 %		
Rodinná anamnéza (Family anamnesis)	12/60...20 %		

Tabuľka 2 Lipoproteíny v sére u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom

Table 2 Lipoproteins in serum in patients with acute coronary syndrome

	Pacienti (Patients)	Kontroly (Control)	p
VLDL	40,00 $\pm$ 1,72	23,00 $\pm$ 1,64	< 0,0001
veľké (large) IDL	31,03 $\pm$ 9,40	22,71 $\pm$ 5,22	< 0,0001
stredné (middle) IDL	13,00 $\pm$ 1,23	8,00 $\pm$ 3,30	< 0,0001
malé (small) IDL	12,00 $\pm$ 0,91	17,00 $\pm$ 1,65	< 0,0001
veľké (large) LDL	35,93 $\pm$ 16,42	40,23 $\pm$ 10,60	0,1905
stredné (middle) LDL	21,00 $\pm$ 1,71	11,00 $\pm$ 2,34	< 0,05
malé (small) LDL	3,00 $\pm$ 1,79	0,00 $\pm$ 0,28	< 0,001
	Pacienti (Patients)	Kontroly (Control)	p
veľké (large) HDL	10,00 $\pm$ 0,89	18,00 $\pm$ 1,53	< 0,0001
stredné (middle) HDL	18,00 $\pm$ 0,79	25,00 $\pm$ 0,73	< 0,0001
malé (small) HDL	4,00 $\pm$ 0,43	6,00 $\pm$ 0,47	0,07

Opačným nálezom bolo správanie sa HDL-C. U pacientov s AKS boli prítomné významne nižšie hladiny veľkých a stredne veľkých HDL-C partikul. Neboli nájdené významné rozdiely v triede malých HDL-C partikul.

Výsledky meraných lipidových parametrov sú uvedené v **tabuľke 2**.

Nezistili sa iné štatisticky významné korelácie pri porovnaní lipidových parametrov s inými ostatnými meranými parametrami, ako boli ejekčná frakcia ľavej komory srdca, koronarografické nálezy (počet postihnutých vetiev koronárnych artérií) a hladín troponínov.

Diskusia

Dyslipidémia predstavuje jeden z hlavných vyvolávajúcich patofyziologických faktorov akútnych koronárnych syndrómov zapríčinených procesom aterosklerózy (7, 8). Jej včasná diagnóza a tiež včasná liečba statínom sú dôležité pre včasnú i dlhodobú prognózu tejto skupiny pacientov (9).

V každodennej klinickej praxi pôsobí veľká časť lekárov, ktorá neindikuje vyšetrenie sérových lipidov vo včasnej fáze AKS po prijatí do nemocnice na akútnu intervenciu, pretože pretrvávajú predstavy, že tieto merania nie sú spoľahlivé pre včasný pokles hladiny celkového cholesterolu a LDL cholesterolu. Hoci súčasné platné odporúčania stanovene lipidov séra ihneď po prijatí do nemocnice pre AKS odporúčajú, iba menej ako u polovice týchto pacientov sa lipidy v sére aj reálne merajú počas 24 hodín po prijatí. Ide o dôležitú súčasť komplexného manažmentu pacientov s AKS, kedy následne po primárnej PKI testovanie lipidov umožňuje včasné začatie liečby statínom. Jestvuje dôkaz, že tento postup vedie k poklesu morbidít a mortality, ak sa hypolipidemická liečba statínom začne ihneď po prijatí na hospitalizáciu (10, 11).

Štúdia LUNAR ukázala, že priemerné hladiny lipidov sa menia iba relatívne málo počas prvých štyroch dní po AKS a môžu slúžiť ako návod na selekciu hypolipidemickú liečbu (3). Väčšina posledných štúdií poukázala na menej vyznačené zmeny v hladinách cholesterolu po akútnych koronárnych syndrónoch (12). Stanovenie celého lipidového profilu u pacientov s AKS je dôležitou súčasťou manažmentu, vrátane partikul VLDL a IDL, ktoré sú taktiež nositeľmi istého aterogénneho potenciálu (13 – 15).

Pacienti s AKS majú naďalej vysoké riziko včasnej aj neskorej tak kardiálnej mortality, ako aj celkovej mortality zo všetkých príčin. Zlepšenie ich prognózy sa dosiahne okrem výslednej primárnej intervencie aj včasnou hypolipidemickou liečbou statínom, ktorá vedie ku stabilizácii vulnerabilného plaku a má aj ostatné pleiotropné účinky (16, 17). Akokoľvek však v tejto skupine pacientov pretrvávajú naďalej veľmi vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko (18, 19). S novými liečeb-

nými možnosťami (kombináciou statínu s PCSK-9 inhibítormi) možno toto vysoké reziduálne riziko v budúcnosti významne znížiť (20).

Záver

Meranie celého lipidového spektra v čase výskytu akútneho koronárneho syndrómu má veľký klinický význam pre budúcu prognózu postihnutého pacienta. Pacienti s AKS v mladšom veku života majú významne vyššie hladiny VLDL a veľkých a stredne veľkých IDL lipoproteínov v porovnaní s kontrolnými probandami rovnakého veku. Aj tieto lipoproteíny séra sú nositeľmi určitého významného aterogénneho potenciálu, ktorým sa spolupodieľajú na procese aterosklerózy a potenciujú vplyvy vyšších koncentrácií malých denzných LDL-C partikul spolu s menej protektívnymi strednými a malými HDL-C partikulami.

Podakovanie

Autori vyslovujú podakovanie pani Olge Reinoldovej z II. internej kliniky LFUK a UNB v Bratislave za významnú pomoc pri analýzach lipoproteínových častíc.

Prehlásenie

Všetci autori vyhlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Fuster V, Kovacic JC. Acute coronary syndromes. Pathology, diagnosis, genetics, prevention, and treatment. *Circ Res* 2014;114:1847-1851.
2. Miller M. Lipid levels in the post-acute coronary syndrome setting. *J Am Coll Cardiol* 51:2008:1446-1447.
3. Pitt B, Loscalzo J, Y'cas J. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1440-1445.
4. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF et al. Development of a rapid quantitative method for LDL subfractions with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL system. *Clin. Chem* 2001;47:266-274.
5. Oravec S, Dostal E, Dukat A, et al. HDL-subfractions analysis: A new laboratory diagnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia. *Neuroendocrinol Lett* 2011;32:502-509.
6. Goliasch G, Oravec S, Bleeberger H, et al. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age (≤ 40 years of age). *Eur J Clin Invest* 2012;42:631-636.
7. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-881.
8. Campos H, Genest JJ, Blijevens E, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992;12:187-195.

9. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917-1921.
10. Balci B. The modification of serum lipids after acute coronary syndrome in clinical practice. *Curr Cardiol Rev* 2011;7:272-276.
11. Barth JH, Jackson BM, Farn AJ, et al. Change in Serum Lipids after Acute Coronary syndromes: Secondary Analysis of SPACE ROCKET Study Data. *Clin Chemistry* 2010;56:1592-1598.
12. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69-75.
13. McNamara JR, Campos H, Ordovas JM, et al. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution: results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis* 1987;7:483-490.
14. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363-1379.
15. Pascot A, Lemieux I, Prud'homme D, et al. Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *J Lipid Res* 2001;42:2007-2014.
16. Cannon CH, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
17. Yusuf S (Ed): Evidence based cardiology. *BMJ*. Book London; 2003:968.
18. Andersson Ch, Lyass A, Vasan R, et al. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2014;168:878-883.
19. Fruchart JCh, Sacks FM, Hermans MP, et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319-335.
20. Gencer B, Montecucco F, Nanchen D, et al. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2016;37:546-553.