

616.132.2:612.015.3:612.123:613.693

VÝZNAM ATEROGENNÍHO INDEXU PRO POSUZOVÁNÍ RIZIKOVOSTI PORUCH LIPIDOVÉHO METABOLISMU PRO VZNIK KORONÁRNÍHO ONEMOCNĚNÍ

Pplk. MUDr. Jiří SVAČINKA, CSc., pplk. RNDr. PhMr. Zdeněk MAKOČ, CSc.
Ústav leteckého zdravotnictví, Praha
(náčelník: plk. doc. MUDr. Jiří Šulc, CSc.)

Úvod

V posledních letech se významným způsobem zpřísnila hlediska hodnocení rizikovosti cholesterolémie pro vznik koronární nemoci (3). Vedl k tomu poznatek, že k významnému narůstání jejího výskytu dochází již při hodnotách cholesterolémie, které byly dříve označovány za poměrně nízké a tím i málo rizikové. Navíc největší část aterosklerotických komplikací se vyskytuje u těch, jejichž rizikovost sice nedosahuje extrémních hodnot, zato však tvoří početně velkou část populace (6). Vysoká informační hodnota celkového cholesterolu (TC) je dána tím, že je z více než 70 % tvořen „aterogenním“ cholesterolem frakce lipoproteinů s nízkou denzitou (LDL). Na druhé straně biologický účinek cholesterolu ve frakci lipoproteinů s vysokou denzitou (HDL) je opačný a rozvoj aterosklerózy brzdí. Tyto skutečnosti již dříve vedly k formulaci tzv. aterogenního indexu (AI), ať již ve formě TC/HDL-C, event. LDL-C/HDL-C, nebo v in-

verzní podobě. Jeho používání se však příliš nerozšířilo. V poslední době se však potvrdilo, že tento index vysvětluje větší část úmrtnosti na koronární nemoc než variace v hladinách TC. Simons (7) uvádí poměr 55:45, Gotto jr. (5) pak považuje tento index vůbec za nejlepší indikátor rizika vzniku koronární nemoci. U nás Škodová aj. (9) ve studii MONIKA upozorňují na to, že hodnoty HDL-C v jejich souboru nesvědčí samy o sobě pro zvýšení rizika koronární nemoci jako důsledku jeho nízké koncentrace. Jinak je tomu u AI, kdy zjistili mezi indexem a HDL-C diskrepanci. Za její příčinu považují zvyšování cholesterolémie na vrub LDL-C zejména u vyšších věkových skupin. Příčiny tak vysoké informační hodnoty indexu zatím nebyly podrobněji analyzovány.

Numerickou hodnotu indexu mohou měnit změny v čitateli i jmenovateli. Změny ve jmenovateli (tj. HDL-C) však mají formálně daleko větší význam. Přitom hladina HDL-C je ovlivňována řadou faktorů, z lipidových frakcí pak zejména metabolismem lipop-

roteinových frakcí bohatých na triacylglyceroly (TG). Inverzní vztah mezi TG a HDL-C byl zjištěn ve Framinghamské studii (4) a mohli jsme ho potvrdit, a dokonce kvantitativně reprodukovat, i na našem pracovišti (8). Hodnota AI se tedy může změnit, aniž se změnila hodnota TC (event. LDL-C). To vše nás vedlo k předpokladu, že rozdíl mezi informační hodnotou TC a AI se může významně měnit v závislosti na typu hyperlipoproteinémie (HLP). Ověření této hypotézy je předmětem naší práce.

Materiál a metodika

Základní studovaný soubor tvoří 969 příslušníků vojenského létajícího personálu a posluchačů VVLŠ ve věku 18–59 let, kteří byli vyšetřeni v letech 1985 až 1987 na lůžku v ÚLZ. V jejich séru jsme stanovili hodnoty TG, TC a HDL-C a vypočítali AI ve tvaru TC/HDL-C. TC jsme stanovovali metodou podle (12) sety Bio-La-Test Cholesterol n. p. Lachema. Separaci HDL jsme prováděli srážecím postupem kyselinou fosfowolframovou/MgCl₂ a obsah cholesterolu v této frakci jsme stanovovali stejnou metodou jako u TC s tím, že jsme použili odpovídající cholesterolový standard hodnoty 1,29 mmol/l. TG jsme stanovovali sety Eskalab Triglycerides firmy Smith Kline Instruments, Inc. Věk jsme stanovili v souladu s SZO, z hmotnosti a výšky probandů jsme vypočítali Queteletův index, tedy tzv. BMI = body mass index, a využili ho k rozdělení souboru podle norem platných v mezinárodní studii MONIKA. Pro stanovení rizika vzniku koronární nemoci z hodnot cholesterolémie jsme použili normu definovanou na konferenci v Bethesda v prosinci 1984 (3).

Protože v návaznosti na tuto normu nebyla publikována norma pro hodnoty AI, museli jsme pro potřeby srovnávací studie informačních hodnot TC a AI

konstruovat z dat našeho souboru podle stejné logiky vlastní normu pro oba uvedené parametry. Rozpětí hodnot mezi doporučenými a středně rizikovými jsme označili v souladu s použitou nomenklaturou zavedením pojmu malé riziko (tab. 1). Pro potřeby této části studie jsme ze základního souboru použili osoby dvacetileté a starší (n = 742).

Výsledky

Riziko koronární nemoci z hypercholesterolémie, hodnocené podle (3), v našem souboru s věkem rychle narůstá, takže ve věkové kategorii 30–39 let je více než třetina letců ve středním až vysokém riziku (tab. 2), které podle současných znalostí vyžaduje intervenci.

Tab. 2

Odhad rizika koronární nemoci z hodnot TC (podle 3)

Věk	n	Doporučené hodnoty	Riziko		
			malé	střední	vysoké
–19	227	208 91.63 %	16 7.05 %	2 0.88 %	1 0.44 %
20–29	245	192 78.37 %	22 8.98 %	19 7.75 %	12 4.90 %
30–39	122	56 45.90 %	22 18.03 %	15 12.30 %	29 23.77 %
40–49	157	62 39.49 %	62 39.49 %	13 8.28 %	20 12.74 %
50–59	218	89 40.83 %	78 35.78 %	29 13.30 %	22 10.09 %
N	969	607 62.64 %	200 20.64 %	78 8.05 %	84 8.67 %

Tab. 1

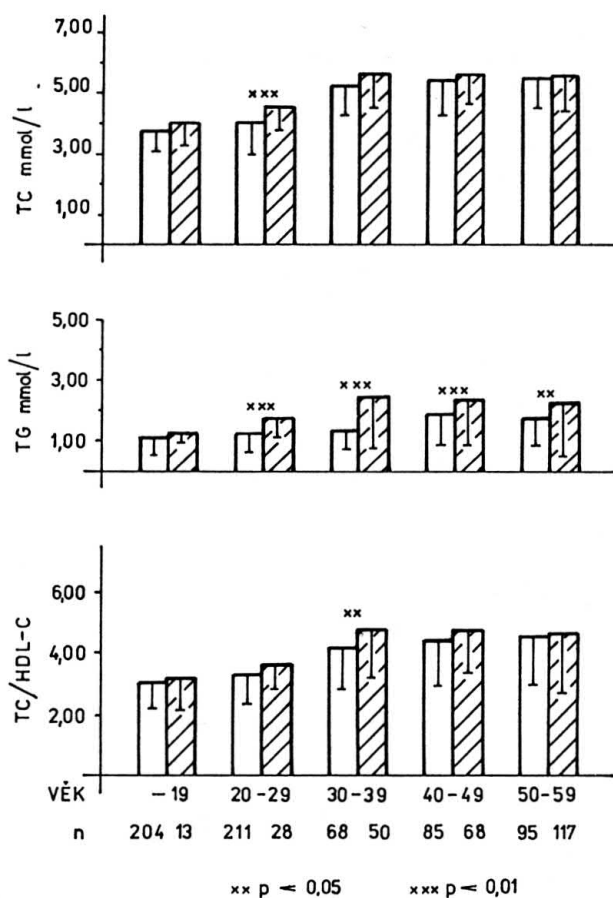
Norma (naše data) pro odhad rizika koronární nemoci podle TC nebo TC/HDL-C

	Doporučené hodnoty	Riziko			N
		malé	střední	vysoké	
TC	< 3.79	3.79–4.24	4.25–4.66	> 4.66	227
TC/HDL-C	< 3.09	3.09–3.67	3.68–4.34	> 4.34	
TC	< 4.12	4.12–4.70	4.71–5.22	> 5.22	245
TC/HDL-C	< 3.09	3.09–3.67	3.68–4.34	> 4.34	
TC	< 5.43	5.43–6.15	6.16–6.80	> 6.80	122
TC/HDL-C	< 4.31	4.31–5.08	5.09–6.46	> 6.46	
TC	< 5.49	5.49–6.21	6.22–6.85	> 6.85	157
TC/HDL-C	< 4.31	4.31–5.08	5.09–6.46	> 6.46	
TC	< 5.54	5.54–6.30	6.31–6.99	> 6.99	218
TC/HDL-C	< 4.31	4.31–5.08	5.09–6.46	> 6.46	

Další charakteristikou našeho souboru je značný výskyt hypertriacylglycerolémie, který souvisí s nadhmotností (graf. 1). Ze všech stanovených lipidových parametrů jediné TG rozlišují osoby s normální hmotností a nadhmotností ve všech věkových kategoriích od dvaceti let.

Značná část osob v našem souboru má tedy vzhledem k hodnotám TC střední nebo vysoké riziko vzniku koronární nemoci. Jaká je v této souvislosti pro kvalifikaci rizika informační hodnota AI (TC/HDL-C)? V tab. 3 je na celém souboru podle normy konstruované z našich dat (viz tab. 1) porovnán výskyt rizika koronární nemoci jednak podle TC, jednak podle AI. Ukazuje se, že index identifikuje statisticky vysoce významně vyšší počet osob s rizikem vzniku koronární nemoci vyžadujících léčebnou intervenci.

Abychom mohli odpovědět na otázku, zda různé typy HLP významně mění informační přínos AI ve srovnání s TC, rozdělili jsme celý soubor podle hodnot TC a TG na normální, hraniční a patologický



Graf 1 TC, TG a TC/HDL-C u osob s normální hmotností a s nadhmotností (šrafovaně)

Porovnání odhadů rizika koronární nemoci z hodnot TC a TC/HDL-C u celého souboru

Parametr	Doporučené hodnoty a malé riziko	Střední a vysoké riziko	N=742 chi ² =8.627 p<0.005
TC	592 (79.78 %)	150 (21.22 %)	
TC/HDL-C	543 (73.18 %)	199 (26.82 %)	

Porovnání odhadů rizika koronární nemoci z hodnot TC a TC/HDL-C u osob s normální triacylglycerolémií a normální a zvýšenou cholesterolémií

Parametr	Doporučené hodnoty a malé riziko	Střední a vysoké riziko	N=503 chi ² =2.2396 NS
TC	436 (86.68 %)	67 (13.32 %)	
TC/HDL-C	418 (83.1 %)	85 (16.9 %)	

(11). Tam, kde hodnoty TG jsou normální a hodnoty TC jsou normální až patologické, identifikuje AI pouze nevýznamně vyšší počet osob se středním až vysokým rizikem vzniku koronární nemoci (tab. 4). Naproti tomu u souboru, do něhož byly zařazeny osoby normálním TC a zvýšenými hodnotami TG, index identifikuje statisticky vysoce významně vyšší počet osob se středním a vysokým rizikem koronární nemoci (tab. 5).

Tab. 5

Porovnání odhadů rizika koronární nemoci z hodnot TC a TC/HDL-C u osob s normální cholesterolémií a zvýšenou triacylglycerolémií

Parametr	Doporučené hodnoty a malé riziko	Střední a vysoké riziko	N=179 chi ² =17.0946 p<0.001
TC	143 (79.89 %)	36 (20.11 %)	
TC/HDL-C	106 (59.22 %)	73 (40.78 %)	

Diskuse

Získání základních hodnot pro výpočet AI je dnes laboratorně snadno přístupné a ekonomicky výhodné. Přitom v literatuře je v posledních letech stále častěji oceňován jeho význam pro stanovení rizika vzniku koronární nemoci. Tak Wynder (13) ve Framinghamské studii uvádí (tab. 6), že jednoznačně rizikové jsou hodnoty indexu vyšší než 6. Studie provedená na amerických letcích (10) zjistila, že s indexem vyšším než 5, 6 byl významně častěji spojen výskyt koronární choroby, ověřené koronární ateriografií s ventrikulografií. Leidenská intervenční studie (1) uvádí statisticky vysoce významnou korelaci ($r = 0,50$; $p < 0,001$) progresu koronárních lézí s AI. Přitom řada jiných uznávaných rizikových faktorů tuto korelaci nevykázala. Onemocnění významně progredovalo u pacientů s AI vyšším než hodnota mediánu 6,9 a neprogredovalo u těch, kteří měli hodnotu indexu menší již na počátku studie, i u těch, u nichž se hodnoty zpočátku vyšší podařilo snížit dietní intervencí. Všechny tyto v literatuře uváděné kritické hodnoty jsme v normě pro náš soubor reprodukovali jako hodnoty náležející do horní poloviny oblasti středního rizika nebo do oblasti vysokého rizika pro muže třicetileté a starší (viz tab. 1). Také Castelli (2) uvádí v poslední době z Framinghamské studie hodnoty velmi dobře korespondující s našimi výsledky.

Na našem souboru ukazujeme a potvrzujeme, že riziko identifikované stanovením TC je kvantitativně značné. Přesto aplikace AI, po jeho normalizaci vůči TC, vede již v dále nerozlišeném souboru nejen ke statisticky, ale i prakticky vyšší identifikaci osob s významným rizikem vzniku koronární nemoci. Pro kritérium rizika vzniku koronární nemoci jsme mohli reprodukovat výsledky jiných autorů (7) o přírůstku informativnosti AI vůči TC pro kritérium rizika úmrtní

pro koronární nemoc. Teoretický výpočet z těchto literárních údajů poskytuje pro náš soubor hodnotu podílu osob vyžadujících léčbu 25,93 %, my jsme našli hodnotu 26,82 %.

Tab. 6

Přehled kritických hodnot aterogenního indexu pro riziko koronární nemoci

Citace	Kritická hodnota TC/HDL-C
Wynder (1980) – Framingham	>6
Uhl. et al. (1981) - američtí letci	>5.6
Arntzenius et al. (1985) – Leidenská intervenční studie	>6.9
Castelli (1986) – Framingham	Průměrné hodnoty u mužů s koronární nemocí 5.5–6.1 Průměrné hodnoty u žen s koronární nemocí 4.6–6.4 1/2 standardního rizika 3.4 Standardní riziko muži 5.0, ženy 4.4 2× standardní riziko muži 9.6, ženy 7.1 3× standardní riziko muži 23.4, ženy 11.0
Svačina, Makoč (1988) – čs. letci	Pro muže ≥30 let pásmo středního rizika 5.09–6.42 pásmo vysokého rizika 6.43–

Za hlavní přínos této práce považujeme potvrzení našeho předpokladu, že využití AI znamená vůči stanovení TC podstatný přírůstek informace ve smyslu zvýšeného rizika vzniku koronární nemoci tam, kde se jedná o HLP se zvýšenými hodnotami TG. Za těchto podmínek bude podle našich nálezů detekovat použití AI až dvojnásobně vyšší počet osob významně ohrožených rizikem vzniku koronární nemoci. Naproti tomu u čistých hypercholesterolémií není tento informační přínos indexu významně vyšší, v žádném případě však není nižší. Relativní počet hypertriacylglycerolémií v populacích je obecně vyšší než počet čistých hypercholesterolémií. To zřejmě souvisí, jak ukazujeme i na našem souboru, s výskytem obezity, což zvyšuje praktický význam našeho zjištění.

Použití AI jako intergrujícího parametru začíná být přínosné i v hlubším propracování teorie rizikových faktorů koronární nemoci. Tak názory na význam hypertriacylglycerolémie byly v minulosti značně rozporné. Nejprve byla potvrzena její rizikovost u žen a později i u mužů. Nedávno se pak upřesnilo, že riziko hypertriacylglycerolémie není významné tam, kde jsou průměrné či vysoké hodnoty HDL-C. Tento poznatek byl integrován v použití AI tak, že ti, kteří

mají hodnotu indexu nižší než 3,5, nemají při hypertriacylglycerolémii zvýšené riziko. V praxi se proto doporučuje snížit index pod 4,5. Vysoké TG byly v LRC studii definovány jako hodnoty přesahující 90. percentilu (2). V našich podmínkách to pro muže nad 30 let reprezentuje hodnoty nad 2,75 mmol/l. V těchto souvislostech byl také definován nový syndrom, charakterizovaný vysokými TG, normálním TC a nízkou hladinou HDL-C. Tito lidé mají zpravidla nadhmotnost, dvojnásobné riziko vzniku cukrovky a často mají vyšší hladinu kyseliny močové v séru (2). Vzhledem k tomu, že na našem souboru jsme mohli v dobré shodě s citovanou literaturou reprodukovat rozložení hodnot u cholesterolémie, triacylglycerolémie i u vypočítaných hodnot AI, myslíme si, že tak získáváme jednoduchou možnost, jak semikvantitativně a podle současných poznatků posuzovat riziko vzniku koronární nemoci vyvolané poruchou lipidového metabolismu.

AI je tedy cenným parametrem pro stanovení rizika vzniku koronární nemoci, a to dokonce lepším než TC (případně LDL-C). Je proto vhodné více ho využívat, ať již samostatně či v kontextu s dalšími rizikovými faktory koronární nemoci. Ke zpřesnění a rozšíření by jistě u nás přispělo stanovení reprezentativních norem AI na rozsáhlých populačních, věkových a pohlavím rozlišených souborech, jako je tomu u TC.

Souhrn

Na souboru čs. letců ověřují autoři hypotézu, že rozdíl mezi informační hodnotou celkového cholesterolu (TC) a aterogenního indexu (AI), pokud jde o riziko vzniku koronární nemoci, se významně mění v závislosti na typu hyperlipoproteinémie. AI ve srovnání s TC identifikuje u letců významně vyšší počet osob s rizikem vzniku koronární nemoci vyžadujících intervenci. Tento rozdíl jde na vrub osob s hypertriacylglycerolémií, zatímco u čistých hypercholesterolémií nebyl rozdíl mezi TC a AI v našem souboru (věk 20–59 let) statisticky významný. Práce analyzuje jednu z příčin vysoké informační hodnoty AI a doporučuje jeho častější využívání v praxi.

Literatura

1. ARNTZEINUS, A. C. et al.: Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Interventional Trial. N. Engl. J. Med., 312, 1985, č. 13, s. 805–811.
2. CASTELLI, W. P.: The triglyceride issue: A view from Framingham. Amer. Heart J., 112, 1986, č. 2, s. 432–437.
3. Concensus Conference: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. JAMA, 253, 1985, č. 14, s. 2080–2086.
4. GORDON, T. et al.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. Amer. J. Med., 62, 1977, č. 5, s. 707–714.
5. GOTTO, A. M., Jr.: Treatment of hyperlipidemia. Amer. J. Cardiol., 57, 1986, č. 14, s. 11G–16G.
6. NESTEL, P. J.: Overview: Extending the indications for treating hypercholesterolemia. Amer. J. Cardiol., 57, 1986, č. 14, s. 3G–4G.

7. SIMONS, L. A.: Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Amer. J. Cardiol.*, 57, 1986, č. 14, s. 5G–10G.
 8. SVAČINKA, J. et al.: Dynamika a longitudiální změny poruch lipidového metabolismu u československého létajícího personálu. [Závěrečná zpráva]. Praha, Ústav leteckého zdravotnictví 1985, 56 s.
 9. ŠKODOVÁ, Z. et al.: Lipidy a apolipoproteiny v populaci ČSR. *Prakt. Lék. (Praha)*, 68, 1988, č. 15/16, s. 571–573.
 10. UHL, G. S. et al.: Relation between high density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease in asymptomatic men. *Amer. J. Cardiol.*, 48, 1981, č. 5, s. 903–910.
 11. VOREL, F. et al.: K otázce hodnoty stanovení celkových lipidů pro depistáž hyperlipoproteinémií. *Voj. zdrav. Listy*, 47, 1978, č. 4, s. 146–151.
 12. WATSON, D.: A simple method for the determination of serum cholesterol. *Clin. chim. Acta*, 5, 1960, č. 4, s. 637–643.
 13. WYNDER, L. E.: *Plasma lipids: optimal levels for health*. New York, Academic Press 1980, 187 s.
- Klíčová slova: Poruchy lipidového metabolismu; Rizikové faktory koronárního onemocnění; Aterogenní index; Celkový cholesterol; Lipoproteiny o vysoké densitě.