

# Rizikové faktory, jejich celoživotní expozice a trajektorie – nový směr v odhadu rizika ASKVO

## Lifelong exposure and trajectories of the risk factors – a new direction in prediction of CVD risk

Jaroslav A. Hubáček<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha

<sup>2</sup>III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ Ing. Jaroslav A. Hubáček, CSc., DSc. | jahb@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 16. 3. 2022

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 24. 3. 2022

### Abstrakt

Jedna individuální analýza rizikového faktoru nemusí vést ke správné klasifikaci rizika ASKVO daného jedince. Analýzy trajektorií rizikových faktorů a snaha o kumulativní hodnocení závislé na délce a intenzitě expozice se zdají být tím správným směrem ke zpřesnění stanovení rizika. V případě cholesterolu je efekt celoživotní expozice ke zvýšenému riziku ASKVO dobře patrný u nositelů cholesterol-zvyšujících mutací (familiální hypercholesterolemie; primárně mutace v genu pro LDL-receptor). Naopak v případě nositelů mutací v PCSK9 (spojených s nižší hladinou cholesterolu) bylo popsáno nižší riziko ASKVO. Byly zmíněny i rozdílné míry rizika u různých trajektorií celoživotního vývoje hladin lipidů. Individuálně je mnohem závažnější, pokud se na identické finální kumulativní expozici podílí primárně expozice v nižším věku (do 40, max. do 45 let věku). To podtrhuje důležitost včasného zachycení rizikových jedinců a cílenou intervencí spíše v nižších než ve vyšších věkových kategoriích.

**Klíčová slova:** ASKVO – celoživotní expozice – cholesterol – rizikové faktory – trajektorie

### Abstract

A single risk factor determination may not lead to a correct classification of an individual's risk of ACVD. Analyses of risk factor trajectories and effort to express a cumulative exposition, dependent on the duration and intensity of exposure, seem to be the right direction to refine the risk determination. In the case of plasma cholesterol levels, the effect of lifelong exposure on increased risk of ACVD is evident in carriers of cholesterol-raising mutations (familial hypercholesterolemia, primarily mutations within the LDL-receptor gene). In contrast, a lower risk of ACVD has been described in carriers of mutations in PCSK9 (associated with lower cholesterol levels). Differences in risk rates for different lifetime trajectories of lipid levels have also been mentioned. Individually, it is much more severe if the identical final cumulative exposure is reached primarily due to exposure at a younger age (up to 40, max. 45 years of age). This highlights the importance of early detection of at-risk individuals and targeted intervention at younger rather than at older ages.

**Key words:** ACVD – life-time exposition – risk factors

### Úvod

V současné době měříme a více či méně úspěšně intervenujeme 5 tradičních rizikových faktorů (RF) aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO) – dyslipidemii, hypertenzi, kouření, obezitu a diabetes [1,2]. Nejčastěji diskutovaným RF ovlivňujícím výskyt ASKVO je zcela jistě hodnoty cholesterolu (a dyslipidémie), a to jak hodnota cel-

kového cholesterolu (T-C), tak LDL-cholesterolu (LDL-C) nebo non-HDL-cholesterolu.

V poslední době se objevila řada publikací ukazujících, že jedna individuální analýza rizikového faktoru nemusí vést ke správné klasifikaci rizika daného jedince. Bylo navrženo několik alternativních modelů (kategorizace proměnných, lineární modely apod) vedoucích potenciálně ke zpřesnění odhadu

rizika. Z výsledků řady studií uskutečněných v posledních letech je jasné, že analýzy trajektorií rizikových faktorů vycházející z dat získaných v delším časovém úseku nabízejí přesnější odhad rizika. Jednodušší možností (ale patrně méně přesnou) je pak analýza kumulativní celoživotní expozice danému rizikovému faktoru.

Potenciální benefity a úskalí longitudinálních a kumulativních analýz pro vyjádření rizik spojených s celoživotní expozicí je možné dobře demonstrovat na příkladu hodnot cholesterolu a lipidových parametrů.

### Riziková kumulativní hodnota hladin cholesterolu a jeho variabilita v čase

Variabilita a výkyvy hodnot cholesterolu (ale např. i hodnot krevního tlaku, oproti třeba relativně konzistentním hodnotám tělesné hmotnosti, nebo jednou pro vždy platnému statusu diabetika) v delším časovém období mohou být opravdu veliké. Vedle obecně uznávaných vnějších faktorů ovlivňujících hladiny lipidů, mezi nimiž vyčnívá životní styl (především fyzická aktivita a stravovací zvyklosti) [3], je poněkud opomíjena sezónní variabilita. V případě T-C a LDL-C byla popsána individuální fluktuační až 1 mmol/l mezi letními a zimními měsíci [4], a i když rozdíly v průřezových hladinách v rámci celé populace jsou menší, je jasné, že existují [5]. Pro vyjádření celoživotní expozice budou mít tyto rozdíly určitě podstatný vliv.

V současnosti platná doporučení EAS považují kumulativní hodnotu LDL-C okolo 160 mmol/l za hranici vysokého rizika ASKVO [6]. Při předpokládané hladině 3 mmol/l

je této hodnoty dosaženo přibližně ve věku 55 let. Pokud bychom počítali s 10% sezónní fluktuační hodnot LDL-C, pak by analýzy vycházející z výsledků v jarních měsících (v nichž jsou hodnoty cholesterolu nižší v porovnání s hodnotami podzimními a zimními) dosáhly této kumulativní hodnoty o přibližně 5–7 let později. Pokud bychom počítali i s hodnotami prepubertálními a pubertálními (které jsou v běžné populaci obvykle okolo 2 mmol/l [7]), pak bude rizikové kumulativní hodnoty dosaženo o přibližně 10 let později (graf 1).

### Genetické studie jako příklad celoživotní expozice vysokým hladinám cholesterolu

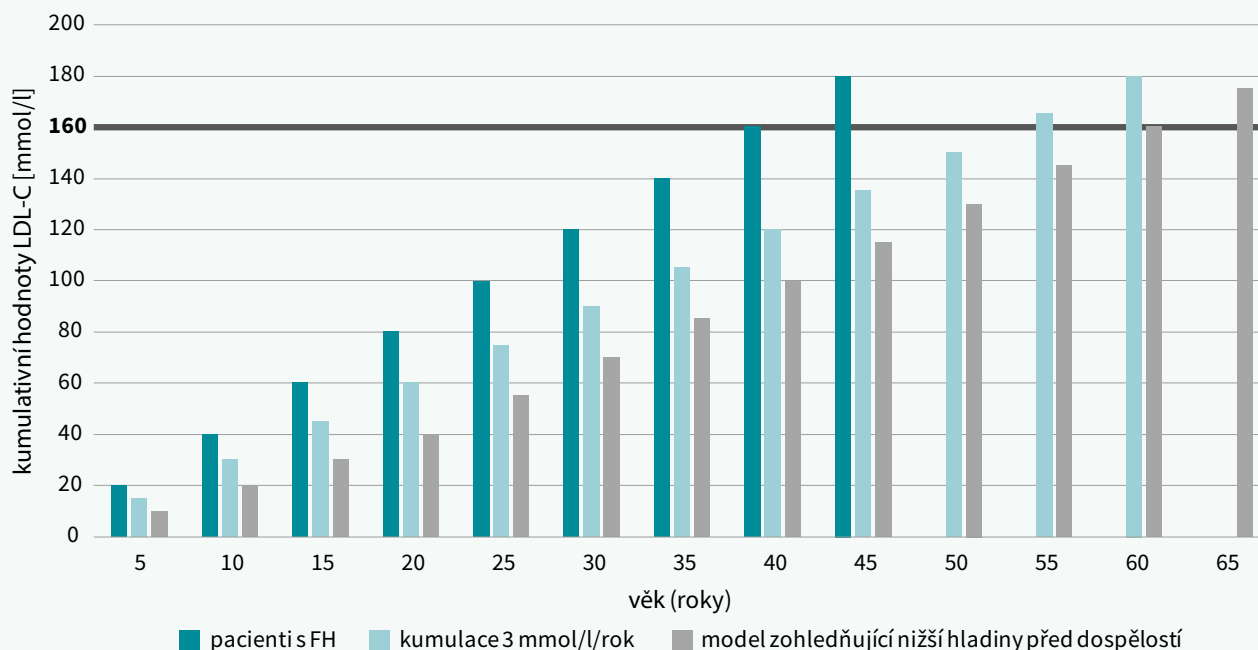
Prakticky nikdo nezná své průběžné hodnoty plazmatických lipidů od dětství do dospělosti, v intervalech alespoň 3 nebo 5 let. Nicméně určité situace podmíněné geneticky nám umožňují expozici vysokou (nebo nízkou) hladinou cholesterolu dobře modelovat.

Jako markery pro analýzu celoživotní expozice cholesterolu lze použít především mutace v genech pro LDL-receptor, *APOB* a pro *PCSK9* (proprotein konvertáza subtilizin kexin typu 9) [8] vedoucí k vysokým hladinám T-C a LDL-C. Ty se vyskytují primárně u jedinců s familiární hypercholesterolemii [9], u kterých je předčasná manifestace ASKVO běžná. Pokud budeme předpokládat u FH pacientů hodnotu LDL-C „pouze“ 4 mmol/l, hraniční kumulativní expozice bude dosaženo již okolo 40 let věku (graf 1).

Je důležité zmínit, že v genu pro *PCSK9* (ale nikoli v genu pro *LDL-R* – Low Density Lipoprotein Receptor) byly popsány i inhibiční mutace/polymorfizmy vedoucí primárně ke sní-

#### Graf 1 | Zjednodušené znázornění dosažení kritických kumulativních hodnot plazmatického LDL-cholesterolu.

Nejrychleji je kritické hodnoty dosaženo u jedinců s FH, přibližně ve věku okolo 40–45 let. V případě dlouhodobé lineární expozice s průměrnou hodnotou LDL-cholesterolu okolo 3 mmol/l dojde k celoživotní akumulaci 160 mmol/l ve věku okolo 55 let. Poslední model zohledňuje i nižší (přibližně o 1 mmol/l) hodnoty LDL-cholesterolu v dětství a v pubertálním věku a posun o dalších několik let.



ženým hladinám plazmatického cholesterolu až o 40 % [10]. A právě jedinci s touto celoživotně sníženou expozicí LDL-C mají výrazně nižší riziko KVO [11].

Většina hypercholesterolemií má ale polygenní základ [12]. V tomto případě byla využita metoda mendeliánské randomizace (princip viz [13]) k odhadům celoživotního rizika ASKVO. Analýzou britské Bio-banky (UK Biobank) s využitím genového skóre složeného z variant spojených s nižšími hladinami cholesterolu Ference et al [14] ukázali, že i polygenně podmíněná celoživotně nižší hladina LDL-C je spojena s nižším rizikem ASKVO.

## Význam odlišných trajektorií plazmatických lipidů a přímé analýzy kumulativních expozic

Při geneticky (ať již monogenně nebo menší měrou pak polygenně) podmíněných vysokých nebo nízkých hladinách plazmatických lipidů je otázka celoživotní expozice poměrně jednoduše definovatelná. Tyto modely předpokládají více či méně konstantní a aditivní kumulaci sledovaného rizikového faktoru. Ve skutečnosti však v populaci existují různé trajektorie vývoje hladin plazmatických lipidů, které přes svoji identickou kumulativní hodnotu mají na rozvoj onemocnění odlišný vliv (graf 2).

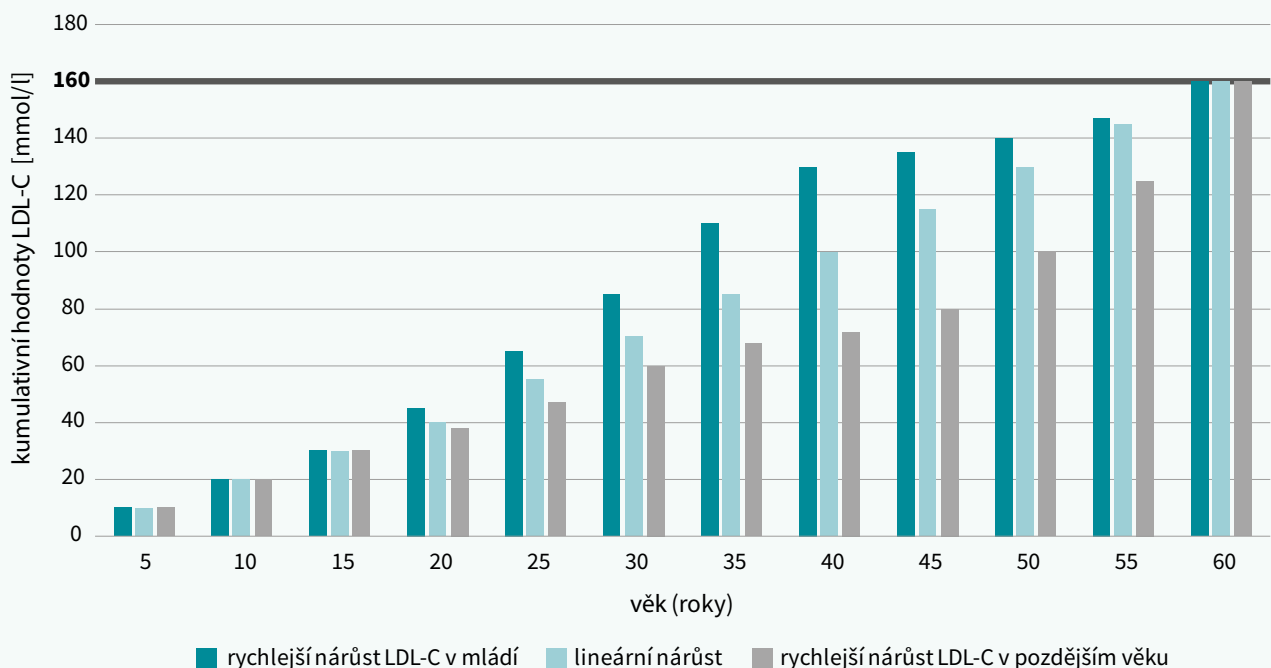
Rozsáhlá studie (přibližně 10 000 jedinců čínské populace opakovaně vyšetřovaných v průběhu 11 let) rozlišila existenci 3 základních trajektorií plazmatických lipidů – klasický „U“ tvar, obrácený (inverzní) „U“ tvar a konečně progresivní – víceméně trvale narůstající koncentrace. Jako nejrizikovější profil (oproti „U“ trajektorii) byla detekována trajektorie in-

verzního „U“ [15]. Jako největší problém pro rozvoj budoucího ASKVO tak byly detekovány vysoké hladiny cholesterolu ve věkové kategorii v přibližném rozpětí 20–40 let. Pokud má jedinec v této věkové kategorii hodnoty lipidů nízké, jejich zvýšení v pozdějším věku již nepředstavuje takové riziko.

Poněkud odlišné výsledky byly získány analýzou dat z Framinghamské studie [16] (follow-up až 35 let, medián přibližně 8 let, počet jedinců přibližně 4 000). Zde byla popsána existence 5 trajektorií pro hodnoty cholesterolu ať již T-C, nebo v jeho frakcích a 4 trajektorií pro triglyceridy. Tvary trajektorií se lišily od výše zmíněné studie [15], což může být způsobeno skutečností, že ve Framinghamské studii byly sledování starší jedinci a odlišné etnikum. Zásadní bylo pozorování, že hladiny cholesterolu se s věkem snižují, a to víceméně lineárně. I v této studii se riziko kardiovaskulárního onemocnění (KVO) významně lišilo dle různých trajektorií lipidů, podle očekávání nejvyšší riziko bylo pozorováno u skupiny, v níž trajektorie zahrnovala nejvyšší hodnoty T-C a LDL-C. Poněkud překvapivě žádná z trajektorií triglyceridů nebyla spojena se zvýšeným rizikem ASKVO.

Existence odlišných trajektorií, navíc ovlivněných vnějšími faktory, byla popsána i v další studii [17] (analýza přibližně 9 000 jedinců europoidní rasy, věk 45–69 let na začátku 12letého sledování). Např. hodnoty cholesterolu v populaci s přibývajícím věkem stále rychleji klesají (i když v případě léčby statiny rychleji než bez léčby, ale vztah platí i po vícenásobné adjustaci, např. na mortalitu z kardiovaskulárních příčin), naopak triglyceridy (TG) mají nejvyšší hodnoty ve věkové kategorii 55–60 let (podobně viz [16]). Trajektorie

**Graf 2 | Příklad základních trajektorií plazmatických lipidů.** U většiny jedinců není dosažení kumulativní rizikové hodnoty otázkou prostého lineárního aditivního modelu. Jako nejrizikovější se zdá být model s vysokými hodnotami LDL-cholesterolu v období rané dospělosti. Pokud k finální naakumulované hodnotě výrazněji přispěje expozice v pozdějším věku, míra rizika ASKVO je nižší



TG jsou také oproti T-C, LDL-C nebo HDL-C do určité míry ovlivněny kuřáctvím (u nekuřáků je pokles hladin TG v pozdějším věku strmější).

Podrobná analýza finské části SEVEN COUNTRIES STUDY (přibližně 2 000 jedinců, 7 analýz a v průběhu přibližně 35 let sledování) [18] ukázala, že nejen kumulativní hodnoty, ale i vývoj hladin cholesterolu v čase jsou důležitými prediktory mortality z kardiovaskulárních (KV) příčin, a poněkud překvapivě nejzávažnějším se zdá být dramatický pokles hladin cholesterolu ve vyšším věku o  $\geq 4$  mmol/l.

Podobných studií a názorů ukazujících na predikční výhodnost opakovaných analýz a analýz kumulativních expozic rizikových faktorů ASKVO je celá řada [19–22]. Mnoho z nich ukazuje, že stejné hodnoty RF nepředstavují identické riziko pro všechny věkové kategorie a že jejich důležitost s věkem klesá. To bylo potvrzeno i podrobnou analýzou RF ASKVO v české populaci [23]. Studie primárně ukázala, že starší pacienti s akutním koronárním syndromem (AKS) mají nižší hladiny cholesterolu než kontrolní populace a podobný obrázek byl pozorovatelný v případě přítomnosti hypertenze a pozitivní rodinné anamnézy. Naopak kuřáci byli častější mezi pacienty bez ohledu na věkovou kategorii.

Konečně příkladem zcela komplexního modelu pro odhad rizika KVO je vytvoření skóre „cholesterol/rok“ při kterém bylo využito následujících proměnných – maximálních dosažených hodnot cholesterolu, běžných hodnot cholesterolu, věku rozpoznání vysokých hodnot cholesterolu a konečně i doby počátku hypolipidemické léčby [24].

## Ostatní definovatelné RF a KVO

Otázka kumulativní expozice RF ASKVO není pochopitelně omezena pouze na hladiny cholesterolu a lipidové parametry, i když se jim věnuje momentálně nejvyšší pozornost. Nejjednodušeji měřitelným kumulativním rizikovým faktorem je patrně kuřáctví. V řadě studií je definováno jako „počet vykouřených krabiček za rok“, a tato hodnota může být jednoduše, efektivně a poměrně přesně konvertována na celoživotní expozici. Tento přístup byl využit např. ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) [25], jejíž závěry jasně ukazují, že zvýšený počet krabiček cigaret vykouřených za rok pozitivně a téměř lineárně koreluje s rizikem ASKVO.

Výhodnost kumulativních expozic RF pro predikci ASKVO pak byla prokázána i v případě hodnot krevního tlaku [14,22,26] či hladin ury [27].

## Závěr

Lze považovat za prokázané, že analýzy kumulativní zátěže RF budou přesnější v odhadu celkového rizika ASKVO a je jisté, že v budoucnu bude třeba vytvořit nové, individualizované metodiky k odhadu rizika [28]. Analýzy odlišných trajektorií lipidemií ukazují, že pro budoucí výskyt ASKVO jsou rizikovější vyšší expozice v mladším věku. Právě tato data ale od většiny jedinců obvykle bohužel nemáme.

## Poděkování

*Autor je podporován projekty MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“) a granty programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU21-01-00146 a NU22-01-00151. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.*

## Literatura

- deGoma EM, Knowles JW, Angeli F et al. The evolution and refinement of traditional risk factors for cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2012; 20(3): 118–129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CRD.0b013e318239b924>>
- Schenck-Gustafsson K. Traditional cardiovascular disease risk factors. In ESC: CardioMed (3 ed). Edited by: Camm JA, Lüscher TF, Maurer G et al. Oxford Medicine online: 2018. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/med/9780198784906.001.0001>>.
- Claas SA, Arnett DK. The role of healthy lifestyle in the primordial prevention of cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18(6): 56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11886-016-0728-7>>.
- Ockene IS, Chiriboga DE, Stanek EJ et al. Seasonal variation in serum cholesterol levels: treatment implications and possible mechanisms. *Arch Intern Med* 2004; 164(8): 863–870. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.8.863>>.
- Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S et al. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart* 2014; 100(19): 1517–1523. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305623>>.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478–3490a. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd273>>. Erratum in: *Eur Heart J* 2020; 41(47): 4517.
- Kordonouri O, Lange K, Boettcher I et al. New approach for detection of LDL-hypercholesterolemia in the pediatric population: The Fr1dolin-Trial in Lower Saxony, Germany. *Atherosclerosis* 2019; 280: 85–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.011>>.
- Murín J. Inhibitory proprotein konvertázy subtilizín/keksín typ 9 (PCSK9). *AtheroRev* 2016; 1(3): 151–154. Dostupné z WWW: <<https://www.atheroreview.eu/en/journals/athero-review/2016-3/inhibitory-proprotein-konvertazy-subtilizin-kexin-typ-9-pcsk9-59406>>.
- Vrablík M, Schwarzová L, Freiburger T et al. Familiární hypercholesterolemie: klinické nálezy, molekulární genetika a diferenciální diagnostika. *AtheroRev* 2016; 1(1): 19–27. Dostupné z WWW: <<https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2016-1/familiarni-hypercholesterolemie-klinicke-nalezny-molekularni-genetika-a-diferencialni-diagnostika-57619>>.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1264–1272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054013>>.
- Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006; 79(3): 514–523. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/507488>>.
- Vrablík M, Dlouha D, Todorovova V et al. Genetics of cardiovascular disease: How far are we from personalized CVD risk prediction and management? *Int J Mol Sci* 2021; 22(8): 4182. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms22084182>>.
- Hubáček JA. Mendelovské randomizační studie: princip a příklady využití v oblasti kardiovaskulární medicíny. *AtheroRev* 2020; 5(3): 176–180. Dostupné z WWW: <<https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2020-3-23/mendelovske-randomizacni-studie-princip-a-prikklady-vyuziti-v-oblasti-kardiovaskularni-mediciny-124884/download?hl=cs>>.
- Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular di-

- sease. *JAMA* 2019; 322(14): 1381–1391. Dostupné z DOI: <<https://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.14120>>.
15. Dayimu A, Wang C, Li J, et al. Trajectories of lipids profile and incident cardiovascular disease risk: A longitudinal cohort study. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(21): e013479. Dostupné z DOI: <<https://doi:10.1161/JAHA.119.013479>>.
16. Duncan MS, Vasani RS, Vanessa X. Trajectories of blood lipid concentrations over the adult life course and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Observations from the Framingham Study over 35 years. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e011433. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1161/JAHA.118.011433>.
17. Hubacek JA, Nikitin Y, Ragino Y et al. Longitudinal trajectories of blood lipid levels in an ageing population sample of Russian Western-Siberian urban population. *PLoS One* 2021; 16(12): e0260229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0260229>>.
18. Reinikainen J, Laatikainen T, Karvanen J et al. Lifetime cumulative risk factors predict cardiovascular disease mortality in a 50-year follow-up studying Finland. *Int J Epidemiol* 2015; 44(1): 108–116. Dostupné z DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyu235>.
19. Wu J, Wang Y, Kang K et al. Association between cumulative exposure to different lipid parameters and risk of newly developed carotid plaque. *Stroke Vasc Neurol* 2021; 6(3): 359–365. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/svn-2020-000430>>.
20. Domanski MJ, Tian X, Wu CO et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(13): 1507–1516. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.059>>.
21. Shapiro MD, Bhatt DL. "Cholesterol-Years" for ASCVD risk prediction and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(13): 1517–1520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.004>>.
22. Paige E, Barrett J, Pennells L et al. Use of repeated blood pressure and cholesterol measurements to improve cardiovascular disease risk prediction: An individual-participant-data meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2017; 186(8): 899–907. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwx149>>.
23. Staněk V, Gebauerová M, Piňha J et al. The risk profile of patients with acute coronary syndrome treated at IKEM between 2006 and 2013. *Cor et Vasa* 2017; 59(2): e119–e127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2016.11.013>>.
24. Tada H, Okada H, Nohara A et al. Effect of cumulative exposure to low-density lipoprotein-cholesterol on cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *Circ J* 2021; 85(11): 2073–2078. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0193>.
25. Ding N, Sang Y, Chen J et al. Cigarette smoking, smoking cessation, and long-term risk of 3 major atherosclerotic diseases. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(4): 498–507. Dostupné z DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.049>.
26. Pool LR, Ning H, Wilkins J et al. Use of long-term cumulative blood pressure in cardiovascular risk prediction models. *JAMA Cardiol* 2018; 3(11): 1096–1100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2763>>.
27. Tian X, Wang A, Wu S et al. Cumulative serum uric acid and its time course are associated with risk of myocardial infarction and all-cause mortality. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(13): e020180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.020180>>.
28. Packard CJ, Weintraub WS, Laufs U. New metrics needed to visualize the long term impact of early LDL-C lowering on the cardiovascular disease trajectory. *Vas Pharmacol* 2015; 71: 37–39. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2015.03.008>.