Dyslipidemia aterogenna – nieklasyczny czynnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych?

Atherogenic dyslipidemia – is it a non-classical risk factor of cardiovascular disease?

Michał Łabuz¹, Katarzyna Starzyk¹, Beata Woźakowska-Kapłon^{1,2}

¹Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek pacjenta z dyslipidemią aterogenną, u którego wystąpił kolejny incydent sercowo-naczyniowy, pomimo stosowanej terapii hipolipemizującej. Stanowi to przykład utrzymywania się ryzyka rezydualnego, nawet po osiągnięciu docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL.

Słowa kluczowe: dyslipidemia aterogenna, ryzyko rezydualne

Folia Cardiologica 2017; 12, 1: 86–90

Wstęp

Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie, w tym także w Polsce. W 2012 roku, zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), śmiertelność z powodu incydentów sercowo-naczyniowych w Polsce wynosiła 323/100 000/rok, a przeciętna długość życia 77 lat [1]. Głównymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia są nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej, nadwaga i otyłość, palenie tytoniu oraz złe nawyki żywieniowe, brak aktywności fizycznej i stres psychospołeczny [2]. Hipercholesterolemia pozostaje najczęściej występującym w populacji polskiej modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia i toczy się dyskusja dotycząca wpływu hipertriglicydemii oraz aterogennej dyslipidemii na proces powstawania miażdżycy [3].

Opis przypadku

W niniejszej pracy opisano przypadek 52-letniego mężczyzny leczonego w klinice kardiologii z powodu kolejnego

zawału serca. U chorego stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo, otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] 33,6 kg/m²) oraz aterogenną dyslipidemię (stężenie triglicerydów [TG] 342 mg/dl) i obniżone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) (29 mg/dl). Stężenie cholesterolu związanego z cząsteczkami lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) wynosiło 94 mg/dl (tab. 1). Funkcja nerek była prawidłowa – klirens kreatyniny obliczony według wzoru MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) miał wartość 71,9 ml/min.

W przeszłości chory 2-krotnie przeżył zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) ściany dolnej i przedniej oraz udar krwotoczny mózgu. Począwszy od pierwszego epizodu sercowo-naczyniowego, zalecano mu farmakologiczne i niefarmakologiczne metody prewencji wtórnej, tym niemniej, poza normalizacją wartości ciśnienia tętniczego, pozostałych celów terapii, w tym stężenia cholesterolu frakcji LDL, nie osiągnięto (ryc. 1). W wykonanym przy przyjęciu do kliniki elektrokardiograficznym (EKG) badaniu spoczynkowym stwierdzono cechy ostrego zawału

Tabela 1. Wyniki lipidogramu i stężenia aminotransferazy alaninowej (AIAT, *alanine aminotransferase*) oraz leki hipolipemizujące przyjmowane w chwili badania u opisanego pacjenta

Oznaczany parametr	Styczeń 2016 r. (rosuwastatyna 10 mg)	Lipiec 2016 r. (rosuwastatyna 15 mg, fenofibrat 215 mg)	Listopad 2016 r. (rosuwastatyna 40 mg, fenofibrat 215 mg)
Cholesterol całkowity [mg/dl]	142	157	143
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	29	29	30
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	94	80	55
Triglicerydy [mg/dl]	342	243	294
AIAT [j./l]	177	25,8	34

HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o niskiej gęstości

Rycina 1. Zmiany lipidogramu w okresie 12 lat u opisanego pacjenta; LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG – triglicerydy

ścią przedniej (istotne uniesienie odcinka ST w odpro-
wadzeniach V3–V6) (ryc. 2).

U chorego zastosowano kwas acetylosalicylowy w dawce nasycającej 300 mg, w kolejnych dobach 75 mg, tikagrelor w dawce 180 mg/dobę, atorwastatinę w dawce 80 mg, pantoprazol w dawce 40 mg oraz heparynę niefrakcjonowaną. W wykonanym przy przyjęciu badaniu echokardiograficznym stwierdzono akinezę koniuszka, przy zachowanej kurczliwości globalnej lewej komory serca (frakcja wyrzutowa [EF, *ejection fraction*] lewej komory wynosiła 50%). W trybie pilnym wykonano koronarografię, uwidaczniając obraz skrzepliny zamykającej dystalny segment gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej (LAD, *left anterior descending*). Wykonano przezskórną angioplastykę wieńcową (PCA, *percutaneous coronary angioplasty*) zamkniętej LAD, udrażniając ją przewodnikiem. Nie zobrazowano istotnych zmian w pozostałych naczyniach wieńcowych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono typową ewolucję stężenia troponiny T, potwierdzającą martwicę mięśnia sercowego.

Rycina 2. Elektrokardiogram spoczynkowy przy przyjęciu do szpitala – uniesienie odcinka ST w odpro-
wadzeniach V3–V6

Ze względu na profil zmian lipidogramu u chorego, obciążonego bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w leczeniu hipolipemizującym zastosowano terapię skojarzoną inhibitorem reduktazy hydroksy-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*) – atorwastatyną (w dawce 40 mg/d.) oraz fenofibratem (w dawce 160 mg/d.). Wkrótce po zainicjowaniu skojarzonej terapii hipolipemizującej zaobserwowano wzrost aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT, *alanine aminotransferase*] do 177 j./l, tj. wartości 3-krotnie przekraczającej górną granicę normy [ULN, *upper limit of normal*]). Zmodyfikowano dotychczasową terapię, odstawiając fibrat, a jako jedyny lek hipolipemizujący pozostawiając rosuvastatynę w dawce 15 mg/dobę. W tym wyborze kierowano się potencjałem wchodzenia w interakcje z innymi stosowanymi lekami.

W kontrolnym badaniu echokardiograficznym, wykonanym w 7. dobie hospitalizacji, w koniuszku lewej komory stwierdzono balotującą skrzeplinę. Do dotychczasowego leczenia dołączono warfarynę (stosując pomostowo, do czasu ustabilizowania się wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego [INR, *international normalized ratio*], enoksaparynę) oraz zamieniono tikagrelor na kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę.

Zważywszy na prawdopodobny zatorowy mechanizm zawału serca oraz stwierdzenie skrzepliny w lewej komorze serca wykonano wstępną diagnostykę w kierunku trombofilii. W wykonanych przesiewowych badaniach laboratoryjnych białek układu krzepnięcia nie stwierdzono istotnych zaburzeń (nieznacznie obniżone stężenie AT III – 71% [norma 75–125%]) oraz prawidłowe stężenia białek C, S i antykoagulantu toczeniowego).

W ciągu 4 miesięcy od hospitalizacji pacjent wdrożył zasady postępowania niefarmakologicznego; schudł 10 kg i zwiększył aktywność fizyczną. Wartości ciśnienia tętniczego oraz glikemii na czczo pozostawały w granicach normy. Rozpoczęto terapię skojarzoną (rosuvastatyną w dawce 15 mg oraz fenofibrat w dawce 215 mg). W kontrolnym badaniu lipidogramu po miesiącu stosowania wyżej opisanej terapii docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL nadal nie zostały osiągnięte (wyjściowo, w 2004 r., stężenie tej frakcji cholesterolu wynosiło 150 mg/dl, za cel terapii uznano < 70 mg/dl); stężenie TG pozostawało podwyższone (tab. 1). Aktywności aminotransferaz pozostawały w normie (AlAT 25 j./l, aminotransferazy asparaginianowej [AspAT, *aspartate aminotransferase*] 23 j./l). Zwiększono dawkę rosuvastatyny do 40 mg. Kolejne kontrolne badanie wykazało, że cel pierwszorzędowy został osiągnięty (cholesterol frakcji LDL < 1,8 mmol/l [< 70 mg/dl]) [4]. Z kolei ze względu na utrzymywanie się wysokiego stężenia TG i podwyższonego stężenia cholesterolu nie-HDL (143 mg/dl – 30 = 113 mg/dl) u pacjenta zwiększono dawkę fenofibratu do 267 mg i zalecono dalszą modyfikację diety.

Omówienie

We wszystkich grupach wiekowych pęknięcie blaszki miażdżycowej pozostaje główną przyczyną incydentów sercowo-naczyniowych, ale u młodych osób (< 45. rż.) częściej niż w starszych grupach wiekowych obserwuje się kliniczne cechy zawału przy braku istotnych zwężeń tętnic wieńcowych w koronarografii (ok. 20%) [5]. Mechanizmami odpowiedzialnymi za zawał serca w takich przypadkach mogą być zator do naczynia wieńcowego, pierwotne i wtórne stany nadkrzepliwości (5%), a także skurcz, zapalenie, uraz, wrodzone anomalie tętnic wieńcowych. U opisanego pacjenta najprawdopodobniej doszło do zamknięcia tętnicy wieńcowej w mechanizmie zatorowo-zakrzepowym. Brak zmian w innych naczyniach wieńcowych może także sugerować podobne tło poprzednich epizodów martwicy mięśnia sercowego. Również przebyty udar mózgu mógł przebiegać w mechanizmie zatoru i wtórnego ukrwotoczenia. Materiałem zatorowym wywołującym zawał serca może być skrzeplina, fragment blaszki miażdżycowej czy tkanki nowotworowej. Jedną z przyczyn powstawania skrzepliny w tętnicy wieńcowej w młodszych grupach wiekowych mogą stanowić wrodzone (które u opisanego pacjenta wykluczono) i nabyte stany nadkrzepliwości (trombofilie).

Najczęstszy modyfikowalny czynnik ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, w każdej grupie wiekowej, to hipercholesterolemia. Z kolei nadrzędnym celem jej leczenia jest redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL. Podstawą postępowania niefarmakologicznego w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z dyslipidemią jest modyfikacja stylu życia, tj. zmniejszenie masy ciała poprzez zastosowanie odpowiedniego modelu żywienia oraz umiarkowana i regularna aktywność fizyczna, a także zaprzestanie palenia papierosów i utrzymywanie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg. Lekami z wyboru w farmakoterapii hipercholesterolemii są statyny, które hamują wątrobowe wytwarzanie cholesterolu i obniżają jego stężenie w surowicy krwi. Stosując statynę, można obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL maksymalnie o około 55%. W metaanalizie Boekholdta i wsp. [6] wykazano, że redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 50 mg/dl towarzyszy zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych o około 55%. Ryzyko to, nawet po osiągnięciu niskich wartości cholesterolu frakcji LDL, przy podwyższonym stężeniu TG i niskim stężeniu cholesterolu frakcji HDL nie ulega całkowitej redukcji i pozostaje jako ryzyko rezydualne [4, 6–9]. Ryzyko rezydualne wiąże się z obecnością małych gęstych cząsteczek LDL, obniżonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL (< 40 mg/dl u mężczyzn i < 45 mg/dl u kobiet) oraz podwyższonym stężeniem TG (> 150 mg/dl) [2]. Dyslipidemia aterogenna najczęściej występuje jako składowa zespołu metabolicznego, który jest konstelacją wielu czynników ryzyka, w tym także: nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej

(w tym cukrzycy typu 2), przewlekłego stanu zapalnego i prozakrzepowego. W otyłości, gdy tkanka tłuszczowa staje się dysfunkcyjna, następuje uwolnienie cytokin prozapalnych i prokoagulacyjnych do układu krążenia, co predysponuje do wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [10]. U osób po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym, obarczonych bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia kolejnego epizodu sercowo-naczyniowego, obecnie zaleca się obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do mniej niż 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) lub redukcję o co najmniej 50%, jeśli wyjściowe stężenie wynosi między 1,8 i 3,5 mmol/l (70 i 135 mg/dl) [11]. Każde obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1 mmol/l powoduje redukcję śmiertelności i chorobowości z powodu choroby układu sercowo-naczyniowego o 22–28% [8]. Ponadto w wytycznych dotyczących postępowania w dyslipidemiach z 2016 roku zaznaczono, że cholesterol frakcji nie-HDL (wartość nie-HDL = stężenie cholesterolu całkowitego – stężenie cholesterolu frakcji HDL) stanowi rozsądny i praktyczny cel drugorzędowy leczenia (cel pierwszorzędowy to obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL), ponieważ jego pomiar nie wiąże się z koniecznością pozostawiania na czczo oraz nie wymaga, aby stężenie TG wynosiło mniej niż 4,5 mmol/l (< 400 mg/dl) [4, 11]. Drugorzędowe stężenia docelowe cholesterolu frakcji nie-HDL, wynoszące poniżej 2,6; poniżej 3,3 i mniej niż 3,8 mmol/l (< 100, < 130 i < 145 mg/dl), zaleca się u osób cechujących się ryzykiem, odpowiednio, bardzo wysokim, wysokim i niskim do umiarkowanego [11]. Stężenie cholesterolu frakcji nie-HDL pozwala lepiej oszacować ryzyko niż wartość cholesterolu frakcji LDL, szczególnie u chorych na cukrzycę, osób z hipertriglicerydemią oraz z przewlekłą chorobą nerek [4]. Kolejnym celem leczenia pacjenta z dyslipidemią aterogenną może być obniżenie stężenia TG. Wskazaniem (IIa, B) do rozpoczęcia farmakoterapii jest stężenie TG ponad 200 mg/dl [11]. U opisywanego pacjenta zastosowano skojarzone leczenie statyną z fibratem, co skutkowało wzrostem aktywności AIAT po 2 dniach terapii. Wzrost aktywności AIAT uznaje się za istotny, gdy 3-krotnie przekracza ULN. W wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) z 2016 roku dotyczących postępowania w dyslipidemiach zalecono diagnostykę schorzeń mogących przebiegać dotąd bezobjawowo (choroba tłuszczowa wątroby) i monitorowanie aktywności AIAT. W przypadku utrzymywania się podwyższonej aktywności AIAT należy odstawić stosowaną statynę, która może być ponownie zastosowana po normalizacji wskaźnika funkcji wątroby [11]. Normalizację podwyższonej aktywności transaminaz często można uzyskać, zmniejszając dawkę lub po zmieniając rodzaj statyny [8]. Atorwastatyna ulega początkowej biotransformacji w wątrobie, głównie przy udziale izoenzymu CYP 3A4, co powoduje, że w indywidualnych przypadkach jej stosowanie może się wiązać ze zwiększonym, w stosunku do rosuvastatyny, ryzykiem wzrostu aktywności transaminaz. Rosuvastatyna podlega modyfikacji wątrobowej w około 10%, a głównymi izoenzymami biorącymi udział w jej metabolizmie są: CYP

2C9, w mniejszym stopniu CYP 2C19, CYP 3A4 i CYP 2D6. Stosując terapię skojarzoną, należy zwracać szczególną uwagę na możliwe interakcje między lekami stosowanymi w terapii pacjenta. Jeśli wzrost aktywności AIAT utrzymuje się ponad 3-krotnością ULN lub wzrasta w kolejnych oznaczeniach, to leczenie należy przerwać [8].

Przykład terapii hipolipemizującej opisanego pacjenta z jednej strony wskazuje, że przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz nie nawraca mimo intensyfikacji leczenia statyną po przerwie, a z drugiej strony, że nawet skojarzona terapia hipolipemizująca statyną i fibratem nie zapewnia pełnej kontroli lipidogramu bez modyfikacji stylu życia, co zalecono opisanemu choremu.

Hipertriglicerydemia jest stanem sprzyjającym zaburzeniom układu hemostazy i nadkrzepliwości, a terapia fibratami może mieć korzystny wpływ na modyfikację tych zaburzeń. Nadkrzepliwość powinna być brana pod uwagę jako potencjalny czynnik ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych u osób poniżej 50. roku życia z objawami zakrzepicy w układzie tętniczym, zwłaszcza jeśli nie są obecne najczęściej występujące czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy [2]. Jednym z zaburzeń występujących w obrębie zespołu metabolicznego jest nadkrzepliwość [10, 12]. Udokumentowano ponadto, że podwyższone stężenie TG wiąże się ze zwiększeniem stężeń czynnika krzepnięcia VII, fibrynogenu i inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*) oraz zwiększeniem lepkości krwi. Wysokie stężenie cholesterolu frakcji HDL współlistnieje natomiast ze zmniejszoną agregacją płytek, niewielkim stężeniem PAI-1 i zmniejszeniem lepkości krwi [12, 13].

Podsumowanie

Opisany przypadek pacjenta z dyslipidemią aterogenną, po przebytych kilku incydentach sercowo-naczyniowych, stanowi przykład utrzymywania się podwyższonego ryzyka rezydualnego mimo stosowanej terapii hipolipemizującej i wstępnej modyfikacji trybu życia. U pacjentów z dyslipidemią aterogenną podwyższone stężenie TG oraz obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, łącznie z innymi zaburzeniami wynikającymi z obecności zespołu metabolicznego, synergistycznie zwiększają ryzyko, nawet w przypadku osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL [4]. Przy czym u chorych tych można rozważyć inny niż przy hipercholesterolemii mechanizm incydentów sercowo-naczyniowych, na przykład stan nadkrzepliwości, jak w przedstawionym przypadku. W terapii zaburzeń lipidowych należy uwzględniać zarówno poziom ryzyka, jak i możliwość wystąpienia interakcji lekowych utrudniających proces leczenia. Zgodnie z zaleceniami ekspertów powinno się dostosowywać terapię, dążąc do osiągnięcia docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL i TG w sposób umożliwiający unikanie powikłań, intensyfikując jednocześnie składowe postępowania nefarmakologiczne [11].

Abstract

We present a medical case of a patient with atherogenic dyslipidemia who experienced a new cardiovascular episode despite lipid-lowering therapy. This is an example of a residual risk that remains even after reaching target level of LDL-cholesterol.

Key words: atherogenic dyslipidemia, residual risk

Folia Cardiologica 2017; 12, 1: 86–90

Piśmiennictwo

1. World Health Organization Regional Office for Europe. Mortality indicator database: mortality indicators by 67 causes of death, age and sex (HFA-MDB). Update: December 2015. Available on: data.euro.who.int/hfamdb/. Data access: December 29, 2015.
2. Cybulska B, Szostak WB, Kłosiewicz-Latoszek L. Zapobieganie chorobom układu krążenia. In: Szczekliak A. ed. Choroby wewnętrzne. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 148–150.
3. Wożakowska-Kapłon B, Filipiak K, Mamcarz A, et al. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — II Deklaracja Sopotka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Kardiologia Pol. 2014; 72(9): 847–853, doi: [10.5603/kp.2014.0182](https://doi.org/10.5603/kp.2014.0182), indexed in Pubmed: [25231425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231425/).
4. Szymański FM, Filipiak KJ, Wożakowska-Kapłon B, et al. Dyslipidemia aterogenna w codziennej praktyce — interdyscyplinarny konsensus polskich ekspertów. Folia Cardiologica. 2016; 11: 1–16.
5. Dobrowolska E, Trzos E, Plewka M. Czynniki ryzyka zawału serca u młodych osób. Forum Kardiologia. 2002; 7: 79–81.
6. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(5): 485–494, doi: [10.1016/j.jacc.2014.02.615](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615), indexed in Pubmed: [25082583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25082583/).
7. Idzior-Waluś B, Waluś-Miarka M. Na czym polega postęp w leczeniu dyslipidemii w cukrzycy? Co z badaniem ACCORD? Diabetologia Praktyczna. 2011; 12: 1–5.
8. Wożakowska-Kapłon B, Barylski M, Salwa P, et al. Zalecenia postępowania w dyslipidemii — propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. Forum Med Rodz. 2012; 6: 261–282.
9. Starzyk K, Wożakowska-Kapłon B. Gdy statyna to za mało — skojarzenie statyny z ezetimibem w terapii hipercholesterolemii. Folia Cardiologia. 2016; 10(6): 428–437, doi: [10.5603/fc.2015.0081](https://doi.org/10.5603/fc.2015.0081).
10. Grundy SM, Grundy SM. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. Eur J Clin Invest. 2015; 45(11): 1209–1217, doi: [10.1111/eci.12519](https://doi.org/10.1111/eci.12519), indexed in Pubmed: [26291691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291691/).
11. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members, Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016; 37(39): 2999–3058, doi: [10.1093/eurheartj/ehw272](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272), indexed in Pubmed: [27567407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567407/).
12. Marckmann P. Dietary treatment of thrombotic disorders related to the metabolic syndrome. Br J Nutr. 2000; 83 Suppl 1: S121–S126, indexed in Pubmed: [10889802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889802/).
13. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3i). Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? Cardiovasc Diabetol. 2014; 13: 26, doi: [10.1186/1475-2840-13-26](https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-26), indexed in Pubmed: [24460800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24460800/).