

Význam hematologických markerov z pohľadu kardiovaskulárneho rizika

MUDr. Marek Kučera, PhD., MHA, MPH

I. interná klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Porucha metabolizmu lipidov, ktorá predchádza ateroskleróze, je spojená so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom (KV). V tomto procese hrá kľúčovú úlohu aterogénna dyslipidémia. Avšak primárne sa zameriavame na hodnotenie kardiovaskulárneho rizika a terapeutickým cieľom zostáva hladina LDL cholesterolu. Pribúdajú však dôkazy, ktoré poukazujú na skutočnosť, že ovplyvnenie iba LDL cholesterolu nie je postačujúce v starostlivosti o pacienta. Preto je snaha o hľadanie nových biomarkerov. V práci sa rozoberá význam vyšetovania lipoproteínových subpopulácií a ich vzťah k hematologickým markerom. Hematologické parametre, najmä distribučná šírka erytrocytov (RDW) a stredný objem trombocytov (MPV), sa stali významnou súčasťou kardiovaskulárneho výskumu. Zdá sa, že odrážajú proaterogénny lipoproteínový profil, ktorý je reprezentovaný hlavne prítomnosťou malých denzných LDL častíc.

Kľúčové slová: atorvastatín, malé denzné lipoproteíny, aterogénna dyslipidémia, stredný objem trombocytov, distribučná šírka erytrocytov

Significance of hematological markers on cardiovascular risk

Abnormal lipid metabolism preceding overt atherosclerosis is associated with increased cardiovascular risk. In this process, atherogenic dyslipidemia plays a key role. However LDL-cholesterol remains the primary focus for cardiovascular risk assessment and evaluation of pharmacologic effectiveness. Yet, a large body of evidence indicates that a narrow focus on LDL-cholesterol assessment and treatment alone is not the optimal strategy for patient care. There is a need to find new biomarkers for this. In this article the analysis of lipoprotein subfractions and their relationship to haematological markers is discussed. Haematological parameters, mainly red cell distribution width (RDW) and mean platelet volume (MPV) have gained great interest in cardiovascular research. Values of MPV and RDW seem to reflect a pro-atherogenic lipoprotein profile mainly represented by the presence of small dense LDL-C.

Key words: atorvastatin, small dense LDL, atherogenic dyslipidaemia, mean platelet volume, red cell distribution width

Vask. med., 2019,11(2):70-73

Úvod

Význam dyslipidémie spočíva v tom, že predstavuje jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov pre rozvoj kardiovaskulárnych ochorení. Samostatnou a významnou problematikou je nevhodné aterogénne zloženie lipidov a lipoproteínov v plazme. Aterogénna dyslipidémia je charakterizovaná prítomnosťou malých denzných LDL častíc (low density lipoprotein), eleváciou VLDL (very low density lipoprotein) a nízkou hladinou HDL cholesterolu (high density lipoprotein), pričom sa väčšinou vyskytujú súčasne (1, 2). Posledné desaťročia pribúda čoraz viac dôkazov, že iba rutinné meranie celkového cholesterolu, LDL-C a HDL-C neodhalí všetky lipoproteínové abnormality, ktoré sú spojené s kardiovaskulárnymi ochoreniami (3). Preto je vo vedeckej spoločnosti všeobecne snaha hľadať stále nové možnosti diagnostiky vo forme biomarkerov. Analýza jednotlivých lipoproteínových subpopulácií ponúka presnejšie zhodnotenie rizika kardiovaskulárnych komplikácií

(4). Veľkosť častíc plazmatických lipoproteínov patrí k významným indikátorm aterogenicity plazmy, a teda k indikátorm kardiovaskulárneho rizika (KV) novej generácie. Podľa európskych odporúčaní je však rovnako akceptovateľné meranie apo B (apolipoproteín B), ako aj výpočet non-HDL-C, pričom primárnym cieľom intervenčných stratégií je zníženie hladiny LDL-C (5). Aterogénna dyslipidémia predstavuje (popri LDL-C) ďalší možný terapeutický cieľ pre redukciu KV-rizika.

Aterogenicita plazmy

Zvýšená aterogenicita plazmy je typická a očakávateľná najmä pre populáciu s metabolickým syndrómom a diabetes mellitus 2. typu (6). Charakterizujú ju kvantitatívne a kvalitatívne zmeny lipidov a lipoproteínov (tabuľka 1) (7).

Črtou aterogénnej dyslipidémie je hypertriacylglycerolémia v dôsledku inzulínovej rezistencie, ktorá vedie k zvýšenému uvoľňovaniu voľných mastných kyselín (VMK). Veľké

Tabuľka 1. Charakteristika aterogénnej dyslipidémie (7)

Zvýšená koncentrácia na triacylglyceroly (TAG) a apolipoproteín C-III (apo C-III) bohatých veľkých VLDL (VLDL1) častíc
Kvalitatívne zmenené malé denzné LDL-častice (mdLDL) so zvýšenou koncentráciou apo B pri kvantitatívne normálnych alebo ľahko zvýšených hodnotách LDL-C
Kvantitatívne a kvalitatívne zmeny HDL-C (znížené koncentrácie cholesterolu transportovaného v HDL časticiach, vznik malých denzných HDL častíc so stratou kardioprotektivity)
Zvýšená koncentrácia remnantných lipoproteínových častíc
Prítomnosť postprandiálnej hyperlipidémie

epidemiologické a observačné štúdie, ako aj metaanalýzy (od konca 80. rokov minulého storočia až po súčasnosť) dokázali, že zvýšené hladiny triacylglycerolov (TAG) (nalačno i postprandiálne), ako aj znížené hodnoty HDL-C sú spojené so zvýšeným KV-rizikom (8, 9). Plazmatická koncentrácia TAG nalačno je veľmi dobrý prediktor veľkosti LDL-častíc. Margaret Austinová vo svojich

Tabuľka 2. Markery aterogenicity plazmy (11, 13)

Bežne dostupné laboratórne markery	↑ TAG
	↓ HDL-C
	↑ non-HDL-C
	↑ apo B
	↓ apo A _I
Výšetrenie dostupné v experimentálnych podmienkach systémom Lipoprint LDL a HDL	prítomnosť malých denzných LDL častíc a malých denzných HDL častíc

prácach už v roku 1988 potvrdila zvýšený výskyt malých denzných LDL častíc (fenotypu B) pri hladinách TAG približne 1,5 – 1,7 mmol/l (10). V bežnej praxi máme rôzne alternatívne možnosti hodnotenia aterogenicity plazmy (tabuľka 2) (11).

Literatúra uvádza rôzne metódy (gradientová gélová elektroforéza, ultracentrifugácia, magnetická rezonančná spektroskopia, endotelové modely na testovanie lipoproteínovej cytotoxicity) na identifikáciu aterogénnych lipoproteínov (12), ktoré boli využívané v základnom výskume. Avšak tieto metódy sú drahé, technicky a časovo náročné, čo zabraňuje ich širšiemu používaniu v rutinej klinickej praxi. Priekopníkom v identifikácii a kvantitatívnom vyhodnotení subfrakcií lipoproteínov na základe viacerých štúdií je elektroforéza plazmových lipoproteínov na polyakrylamidovom géli (PAG) Lipoprint LDL systémom (13, 14, 15).

Hematologické markery

Hypolipidemická liečba ovplyvňuje nielen hladinu lipoproteínov, ale môže meniť aj iné hematologické ukazovatele. Statíny neznižujú iba LDL cholesterol, ale majú ďalšie priaznivé účinky na agregáciu trombocytov, endotelovú funkciu, zápal či koagulačnú kaskádu (16). Hematologické parametre, najmä distribučná šírka erytrocytov (RDW) a stredný objem trombocytov (MPV) sú významnou súčasťou kardiovaskulárneho výskumu. Publikované boli údaje o ich silnom a negatívnom vplyve na kardiovaskulárne príhody v populácii (17). Predpokladá sa preto, že priaznivý vplyv atorvastatínu pri znižovaní KV rizika cez jeho protizápalový účinok môže byť spôsobený aj redukciami hladiny MPV (18). Pacienti s nízkou hladinou HDL cholesterolu majú signifikantne vyššie hladiny MPV (19). Zistený bol aj negatívny vzťah medzi zvýšenou hladinou RDW a nízkym HDL cholesterolom vo veľkých

Tabuľka 3. Charakteristika súboru

Počet (%)	Muži		Ženy	
	min - max	mean ± SD	min - max	mean ± SD
Vek (roky)	42 – 72	60 ± 9,0	47 – 85	63,6 ± 9,1
BMI (kg/m²)	23,2 – 33,7	28,6 ± 3,1	20,8 – 39,1	26,7 ± 4,7
Obvod pása (cm)	78 – 108	94,6 ± 12,0	74,0 – 113,0	87,2 ± 10,2
Fajčiari (%)	4 (36,4 %)		4 (13,8 %)	
KACH (%)	2 (18,2 %)		4 (13,8 %)	
Artérová hypertenzia (%)	8 (72,5 %)		22 (75,9 %)	
Obezita (%)	3 (27,3 %)		6 (20,7 %)	

Vysvetlivky: BMI – body mass index (index telesnej hmotnosti), KACH – koronárna aterosklerotická choroba srdca, SD – standard deviation (štandardná odchýlka)

štúdiách na ambulantných pacientoch (20). Chýbajú nám však v literatúre údaje o vzťahu medzi MPV, RDW a malými denznými LDL časticami.

Cieľom predloženej práce bolo objasniť vzťah medzi malými denznými LDL časticami a hematologickými parametrami. Hlavným bodom záujmu bolo zistiť, či MPV a RDW môžu predpokladať prítomnosť pro- alebo antiaterogénnych lipoproteínov.

Vlastné pozorovanie

Štyridsať ambulantných pacientov (11 mužov, priemerný vek 60 ± 8,9; 29 žien, priemerný vek 63,6 ± 9,1) s dyslipoproteiniou (izolovaná hypercholesterolémia – 21 pacientov; kombinovaná hyperlipoproteiniou – 19 pacientov) bez predchádzajúcej hypolipidemicko liečby bolo liečených atorvastatínom v dávke 40 mg denne počas troch mesiacov.

Všetci pacienti podpísali informovaný súhlas a boli do sledovania zaradení po odobratí dôkladnej anamnézy, fyzikálnom vyšetrení a stanovení štandardných hematologických a biochemických parametrov. Do štúdie neboli zahrnutí pacienti s cukrovkou, glomerulárnou filtráciou menej ako 60 ml/min., s ochorením pečene (patologické AST, ALT, anamnéza hepatopatie alebo cirhózy pečene), anamnézou akútneho infarktu myokardu alebo cievej mozgovej príhody, hypotyreózy alebo hypertyreózy (patologické TSH), s rakovinou, anamnézou pankreatitídy, závislosťou od alkoholu alebo iných návykových látok, systémového ochorenia spojiva, anémie, po transfúzii krvi alebo suplementácii železom, kyseliny listovej či stimulácie erytropoézy. Pacienti spĺňali kritériá National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel 3 (NCEP-ATP3) (21).

Laboratórne odbory boli realizované po prvom, druhom a treťom mesiaci liečby. Základná charakteristika súboru je uvedená v tabuľke (tabuľka 3).

Krvné vzorky boli odobraté po 12-hodinovom lačnení z kubitálnej žily. Výšetrenia obsahovali laboratórne testy (hepatálne a renálne parametre, glukózu, elektrolyty, TSH) a markery aterogenicity plazmy – apolipoproteín B (apoB), apolipoproteín A1 (apoA1), pomer apoB/apoA1, aterogénny index plazmy (AIP). Z metabolizmu lipidov boli analyzované celkový cholesterol, LDL-C, HDL-C, TAG a jednotlivé lipoproteínové subpopulácie – VLDL (very low density lipoprotein), IDL1 (intermediate density lipoprotein), IDL2, IDL3, LDL1, LDL2, LDL3 to LDL7 HDL (high density lipoprotein) pomocou lineárnej polyakrylamidovej gélovej elektroforézy (Quantimetrix Lipoprint LDL System and Quantimetrix, California, USA). LDL 1 a 2 boli klasifikované ako veľké neaterogénne častice a LDL 3 až 7 ako malé denzné aterogénne častice (sdLDL). Hematologické markery (MPV, RDW) boli vyšetrené pred liečbou a po liečbe (Sysmex Haematology Analyzer XP-2000i, Janap). Referenčné hodnoty v našom laboratóriu boli pre MPV 7,8 – 11 fl a pre RDW 10,0 – 15,2 %. Na štatistickú analýzu bol použitý softvér GraphPad Prism 5. Išlo o pilotný projekt, pričom sa v predkladanom článku cielene zameriavame na súvislosť medzi lipidmi, lipoproteínmi a hematologickými parametrami. U všetkých účastníkov bol atorvastatín podávaný v primárnej alebo sekundárnej prevencii. Počas liečby neboli zaznamenané nežiaduce účinky, atorvastatín bol dobre tolerovaný. Po hypolipidemicko liečbe sme nepozorovali významné zmeny na vybraných hematologických parametrami, okrem počtu trombocytov (tabuľka 4).

Tabuľka 4. Porovnanie hematologických parametrov pred liečbou atorvastatínom a po nej

Hematologické parametre	Pred liečbou Mean ± SD / Median [IOR]	Po liečbe Mean ± SD / Median [IOR]	p
RBC (10 ¹² /l)	4,16 [3,9 – 4,7]	4,12 [3,9 – 4,69]	NS
Hemoglobín (g/l)	143,0 [139,0 – 148,8]	143,0 [137,3 – 147,8]	NS
MCV (fl)	90,45 [89,03 – 92,1]	90,0 [88,93 – 91,52]	NS
RDW (%)	12,75 [11,0 – 15,5]	12,4 [10,85 – 15,35]	NS
PLT (10 ⁹ /l)	288,0 [217,0 – 300,5]	288,0 [256,5 – 309,8]	p < 0,05
MPV (fl)	8,65 [8,03 – 10,68]	8,80 [8,33 – 9,63]	NS
WBC (10 ⁹ /l)	6,42 [5,91 – 7,4]	6,6 [6,0 – 7,34]	NS

Vysvetlivky: RBC – red blood cells (erytrocyty), MCV – mean corpuscular volume (stredný objem erytrocytov), RDW – red cell distribution width (distribučná šírka erytrocytov), PLT – platelets (trombocyty), MPV – mean platelet volume (stredný objem trombocytov), WBC – white blood cells (leukocyty), NS – nonsignificant (nesignifikantný)

Tabuľka 5. Korelácia medzi plazmatickými lipidmi a hematologickými parametrami pred liečbou a po nej

Pred liečbou	MPV	RDW	Po liečbe	MPV	RDW
Celkový cholesterol	r = 0,04 NS	r = 0,10 NS	Celkový cholesterol	r = -0,03 NS	r = 0,05 NS
LDL-C	r = 0,07 NS	r = 0,08 NS	LDL-C	r = -0,19 NS	r = 0,07 NS
HDL-C	r = -0,55 p < 0,001	r = -0,49 p < 0,001	HDL-C	r = -0,37 p < 0,05	r = -0,39 p < 0,05
TG	r = 0,57 p < 0,001	r = 0,62 p < 0,001	TG	r = 0,31 p < 0,05	r = 0,39 p < 0,05

Vysvetlivky: LDL-C – low density lipoprotein (lipoproteíny s nízkou hustotou), HDL-C – high density lipoprotein (lipoproteíny s vysokou hustotou), TG – triglycerides (triacylglyceroly), MPV – medium platelet volume (stredný objem trombocytov), RDW – red cell distribution width (distribučná šírka erytrocytov), r – correlation index (korelačný index), p < 0,05 was significant (signifikantný), NS – nonsignificant (nesignifikantný)

Tabuľka 6. Korelácia medzi lipoproteínmi, apolipoproteínmi, AIP a hematologickými parametrami pred liečbou a po nej

Pred liečbou	MPV	RDW	Po liečbe	MPV	RDW
LDL 1-2	r = -0,05 NS	r = -0,21 NS	LDL 1-2	r = 0,01 NS	r = 0,12 NS
LDL 3-7	r = 0,73 p < 0,001	r = 0,67 p < 0,001	LDL 3-7	r = 0,54 p < 0,001	r = 0,56 p < 0,001
IDL 1-3	r = -0,05 NS	r = 0,04 NS	IDL 1-3	r = -0,21 NS	r = 0,1 NS
apoB	r = 0,41 p < 0,05	r = 0,41 p < 0,05	apoB	r = -0,03 NS	r = 0,26 NS
apoA1	r = -0,36 p < 0,05	r = -0,24 NS	apoA1	r = -0,19 NS	r = -0,26 NS
apoB/apoA1	r = 0,52 p < 0,001	r = 0,43 p < 0,05	apoB/apoA1	r = 0,03 NS	r = 0,39 p < 0,05
AIP	r = 0,61 p < 0,001	r = 0,65 p < 0,001	AIP	r = 0,36 p < 0,05	r = 0,41 p < 0,05

Vysvetlivky: LDL – low density lipoprotein (lipoproteíny s nízkou hustotou), IDL – intermediate density lipoprotein (lipoproteíny so strednou hustotou), apoB – apolipoprotein B (apolipoproteín B), apoA1 – apolipoprotein A1 (apolipoproteín A1), AIP – atherogenic index of plasma (aterogénny index plazmy), MPV – medium platelet volume (stredný objem trombocytov), RDW – red cell distribution width (distribučná šírka erytrocytov), r – correlation index (korelačný index), p < 0,05 was significant (signifikantný), NS – nonsignificant (nesignifikantný)

Tabuľka 7. Porovnanie hematologických parametrov v podskupine pacientov s najvýznamnejším poklesom lipidov pred liečbou a po nej

Hematologické parametre v podskupine (n = 25)	Pred liečbou Mean ± SD / Medián [IOR]	Po liečbe Mean ± SD / Medián [IOR]	p
RBC (10 ¹² /l)	4,46 ± 0,46	4,44 ± 0,46	NS
Hemoglobín (g/l)	145,8 ± 5,61	144,9 ± 5,81	p < 0,05
MCV (fl)	90,8 ± 2,15	90,21 ± 1,74	NS
RDW (%)	13,30 [12,2 – 15,85]	13,0 [11,5 – 15,8]	NS
PLT (10 ⁹ /l)	287,0 [194,0 – 298,0]	287,0 [209,0 – 306,0]	p < 0,05
MPV (fl)	9,9 [8,4 – 10,9]	8,9 [8,45 – 9,85]	p < 0,05
WBC (10 ⁹ /l)	6,34 [5,98 – 6,95]	6,6 [5,95 – 6,8]	NS

Vysvetlivky: RBC – red blood cells (erytrocyty), MCV – mean corpuscular volume (stredný objem erytrocytov), RDW – red cell distribution width (distribučná šírka erytrocytov), PLT – platelets (trombocyty), MPV – mean platelet volume (stredný objem trombocytov), WBC – white blood cells (leukocyty), NS – nonsignificant (nesignifikantný)

Avšak pri použití korelačnej analýzy sme zaznamenali silný vzťah medzi hematologickými parametrami a plazmatickými lipidmi nielen pred začatím statínovej liečby, ale aj po 12 týždňoch užívania atorvastatínu (tabuľka 5, 6).

Zaujímavé bolo zistenie, že v podskupine pacientov (n = 25) s najvýznamnejším poklesom lipidov a redukciami malých denzných lipoproteínov (sdLDL-C) sme dokázali štatisticky významnú koreláciu medzi sdLDL-C a MPV v tejto skupine (p = 0,006) pokles MPV. Pozitívna korelácia medzi sdLDL-C a MPV v tejto skupine bola jasne zrejmá aj na začiatku liečby (r = 0,83, p < 0,001) aj po liečbe (r = 0,7, p < 0,001). U tejto podskupiny pacientov sa zmenili aj hodnoty trombocytov a hemoglobínu (tabuľka 7).

Diskusia

V literatúre sa stretávame s dôkazmi, že statíny sa vyznačujú aj inými ako len hypolipidemickými účinkami (22, 23). V patofyziológii aterotrombózy zohráva dôležitú úlohu aktivácia trombocytov. Statíny môžu ovplyvňovať funkciu trombocytov prostredníctvom priamej interakcie s ich membránami (24) alebo vplyvom na signálne cesty (pleiotropné účinky) (25). Antiagregačný účinok statínov sa vysvetľuje inhibíciou kalcium-dependentnej fosfolipázy A2 (cPLA2) (26), zvýšenou tvorbou oxidu dusnatého (NO) prostredníctvom aktivácie NO syntázy (27) a zvýšením hladín cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) (28). U pacientov s hypercholesterolemiou je liečba atorvastatínom alebo simvastatínom spojená so znížením hladiny CD36, expresie LOX-1 (lectin-type oxidized LDL receptor 1) a oxidovaných LDL skôr, než nastanú významné zmeny LDL (29). Pleiotropné účinky statínov si možno vysvetliť aj cez zníženie tvorby tromboxánu B2, tromboxánu A2 a inhibíciou NADPH oxidázy (Nox2) počas liečby statínmi (30).

Aj keď je MPV považovaný za parameter veľkosti krvných doštičiek, súčasne je to aj marker ich reaktivity (31). V štúdií Sivri et al. (32) sa hladina MPV významne znížila po liečbe statínom nezávisle od hladiny cholesterolu v krvi. Nedávna štúdia poukázala na účinok liečby rosuvastatínom na hladiny MPV, ale zmeny neboli korelované so zmenami hladiny lipidov v plazme, ktoré môžu významne odrážať antiagregačné účinky

trombocytov (33). V našej práci sme síce nepozorovali po 12-týždňovej atorvastatínovej liečbe žiadne zásadné zmeny na MPV alebo RDW, ale v podskupine pacientov, kde sme zaznamenali pokles malých denzných LDL častíc, sme zároveň potvrdili signifikantný pokles hladín MPV.

Cieľom viacerých výskumov je zníženie MPV, pretože len samotné znížovanie hladín lipidov u hypercholesterolemických pacientov sa nepodieľa na inhibícii tvorby trombov a antiagregačnej aktivity statínov. Použitie MPV ako možného prognostického markera je nateraz neisté, vyžaduje si ďalšie štúdie, pretože je neznáme, či vzťah medzi veľkosťou krvných doštičiek a kardiovaskulárnym (KV) rizikom je príčinný alebo ide o sekundárny prejav samotnej KV choroby.

Parameter RDW odráža variabilitu veľkosti cirkulujúcich červených krviniek a je v súčasnosti rutinne vyšetřovaný automatizovanými prístrojmi v laboratóriách. Pomáha pri diferenciálno-diagnostickom riešení anémie. Hromadia sa však dôkazy silnej súvislosti medzi zvýšeným RDW a výskytom fatálnych aj nefatálnych kardiovaskulárných príhod (34). V práci Lippi et al. (20) u 4874 neselektovaných ambulantných pacientov zistili významnú súvislosť medzi zvýšenými hladinami RDW a nízkym HDL-C, podobne ako medzi zvýšenými triacylglycerolmi a zvýšením aterogénneho indexu plazmy (AIP). Iná intervenčná štúdia u 79 pacientov liečených atorvastatínom (10 – 80 mg) počas 24 týždňov nepreukázala signifikantné zmeny RDW (18). V našej práci sme po 12 týždňoch liečby atorvastatínom 40 mg nezistili žiadne signifikantné zmeny hladín RDW. Stále nie je známe, ktorý fyziologický proces vedie k spomínaným účinkom, ale predpokladá sa, že významné miesto by mohol zohrávať zápalový proces (35). Preto sa nedá vylúčiť aj nová, klinicky významná užitočnosť parametra RDW.

Záver

Podľa našich poznatkov bola táto štúdia prvá, ktorá analyzovala vzťah medzi MPV, RDW a koncentraciou lipoproteínových subpopulácií, predovšetkým malých denzných LDL častíc. Hlavným zistením bolo, že MPV a RDW korelujú s sdLDL-C a v podskupine pacientov, kde sdLDL-C boli ovplyvnené, došlo aj k významnému

poklesu MPV. Toto zistenie by mohlo naznačovať, že u jedincov s významnými zmenami lipoproteínov po statínovej liečbe môžeme očakávať aj iné významné účinky, než len hypolipidemické. Aj keď sme zaznamenali významné zníženie hemoglobínu a krvných doštičiek po statínovej liečbe, tieto nálezy neboli klinicky významné.

Literatúra

- Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids*. 2010;45(10):907-914.
- Gang Hu, Qing Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066-1076.
- Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294(3):326-333.
- Oravec S, Dukát A, Gavornik P, et al. Atherogenic versus non-atherogenic lipoprotein profiles in healthy individuals. is there a need to change our approach to diagnosing dyslipidemia? *Curr Med Chem*. 2014;21(25):2892-901.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016, doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Fábryová L. Diabetes a obezita. Editoriál. *Forum Diab*. 2016;5(1):5-6.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. [European Atherosclerosis Society Consensus Panel]. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-1361.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. [European Atherosclerosis Society Consensus Panel]. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-1361.
- Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol*. 2010;106(6):757-763.
- Austin MA, Breslow JL, Hennekens Ch et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and the risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260(13):1917-1921.
- Fábryová L. Aterogénna dyslipidémia – nový cieľ v kardiovaskulárnej prevencii. *AtheroRew*. 2016;1(3):126-137.
- Hirany SV, Othman Y, Kutscher P, et al. Comparison of low-density lipoprotein size by polyacrylamide tube gel electrophoresis and polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(3):439-445.
- Oravec S, Gruber K, Dukát A, et al. The Assessment of the Atherogenic Lipoprotein Profile in Cardiovascular Diseases by Lipoprint System Analysis. In: Kostner G, Chennamesetty I, editors. *Biochemistry, Genetics and Molecular Biology „Lipoproteins - From Bench to Bedside“ Croatia: InTech*; 2015. p. 87-111. DOI: 10.5772/60989
- Hoefner MD, Hodel DS, O'Brien FJ, et al. Development of a Rapid Quantitative Method for LDL Subfractionation with Use of the Quantimetrix Lipoprint LDL system. *Clin Chem*. 2001;47(2):266-74.
- Dukát A, Fábryová L, Oravec S, et al. Lipidy a veľkosť lipoproteínových častíc u pacientov s novozisteným a doposiaľ neliečeným diabetes mellitus 2. typu. *Vnitř Lék*. 2013;59(6):450-452.
- Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. AtheroGene Group. Influence of HMGCoA reductase inhibitors on markers of coagulation, systemic inflammation and soluble cell adhesion. *Int J Cardiol*. 2002;82(1):25-31.

- Gijsberts CM, den Ruijter HM, de Kleijn DP, et al. Hematological Parameters Improve Prediction of Mortality and Secondary Adverse Events in Coronary Angiography Patients: A Longitudinal Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45).
- Akin F, Ayca B, Köse N, et al. Effect of atorvastatin on hematologic parameters in patients with hypercholesterolemia. *Angiology*. 2013;64(8):621-625.
- Varol E, Aksoy F, Bas HA, et al. Mean platelet volume is elevated in patients with low high-density lipoprotein cholesterol. *Angiology*. 2014;65(8):733-6.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Danese E, et al. Association of red blood cell distribution width with plasma lipids in a general population of unselected outpatients. *Kardiol Pol*. 2013;71(9):931-936.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421.
- Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein in cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005;96:24F-33F.
- Marzilli M. Pleiotropic effects of statins: evidence for benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(1):3-9.
- Ma LP, Nie DN, Hsu SX et al. Inhibition of platelet aggregation and expression of alpha granule membrane protein 140 and thromboxane B2 with pravastatin therapy for hypercholesterolemia. *J Assoc Acad Minor Phys*. 2002;13(1):23-26.
- Luzak B, Rywaniak J, Stanczyk L, Watala C. Pravastatin and simvastatin improves acetylsalicylic acid-mediated in vitro blood platelet inhibition. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(8):864-872.
- Moscardó A, Vallés J, Latorre A, et al. Reduction of platelet cytosolic phospholipase A 2 activity by atorvastatin and simvastatin: Biochemical regulatory mechanisms. *Thrombosis Research*. 2013;131(4):e154-e159.
- Chou TC, Lin YF, Wu WC, et al. Enhanced nitric oxide and cyclic GMP formation plays a role in the anti-platelet activity of simvastatin. *Br J Pharmacol*. 2008;153(6):1281-1287.
- Lee YM, Chen WF, Chou DS et al. Cyclic nucleotides and mitogen-activated protein kinases: regulation of simvastatin in platelet activation. *J Biomed Sci*. 2010;17:45
- Bruni F, Pasqui AL, Pastorelli M et al. Different effect of statins on platelet oxidized-LDL receptor (CD36 and LOX-1) expression in hypercholesterolemic subjects. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2005;11(4):417-428.
- Pignatelli P, Carnevale R, Pastori D et al. Immediate antioxidant and antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox2. *Circulation*. 2012;126(1):92-103.
- Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2482-2494.
- Sivri N, Tekin G, Yalta K et al. Statins decrease mean platelet volume irrespective of cholesterol lowering effect. *Kardiol Pol*. 2013;71(10):1042-1047.
- Coban E, Afacan B. The effect of rosuvastatin treatment on the mean platelet volume in patients with uncontrolled primary dyslipidemia with hypolipidemic diet treatment. *Platelets*. 2008;19(2):111-114.
- Anderson JL, Ronnow BS, Horne BD, et al. Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2007;99(2):169-174.
- Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2008;117(2):163-168.

MUDr. Marek Kučera, PhD., MHA, MPH
I. interná klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
marekucera@gmail.com