

Lipoproteínový profil séra pri novozistenej artériovej hypertenzii. Úloha aterogénnych lipoproteínov v patogenéze ochorenia

S. Oravec, A. Dukát, P. Gavorník, M. Čaprdna, M. Kučera

II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNŠP Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC

Súhrn: Nové vyšetровacie postupy v biochemickej analýze lipoproteínov umožňujú identifikovať a kvantifikovať aterogénne lipoproteíny plazmy včítane malých denzných LDL a charakterizovať lipoproteínové spektrum ako neaterogénny lipoproteínový profil fenotyp A a aterogénny lipoproteínový profil fenotyp B. Identifikácia neaterogénnej hypercholesterolémie (48%), aterogénnej hypertriglyceridémie (93%), aterogénnej normolipémie (13%) u pacientov s artériovou hypertenziou a identifikácia aterogénnej normolipémie u kontrolnej skupiny zdravých probandov (7%) je zásadným prínosom novej laboratórnej diagnostiky.

Kľúčové slová: aterogénne lipoproteínové spektrum – neaterogénna hypercholesterolémia – aterogénna normolipémia

Serum lipoprotein profile in newly recognized arterial hypertension. The role of atherogenic lipoproteins in the pathogenesis of disease

Summary: New examination approaches in biochemical analysis of lipoproteins can identify and quantify atherogenic plasma lipoproteins, including small dense LDL and characterise a lipoprotein spectrum as a non-atherogenic lipoprotein profile phenotype A, respectively as an atherogenic lipoprotein profile phenotype B. Identification of a non-atherogenic hypercholesterolemia (48%), atherogenic hypertriglyceridemia (93%), atherogenic normolipemia (13%) in patients with arterial hypertension and an atherogenic normolipemia in control group of healthy subjects (7%), is an essential contribution of this new laboratory diagnostics.

Key words: atherogenic lipoprotein profile – non-atherogenic hypercholesterolemia – atherogenic normolipemia

Úvod

Artériová hypertenzia je jedno z najčastejších kardiovaskulárnych ochorení. Trpí na ňu temer 20% dospelých populácie a adolescentov. Patrí s dyslipoproteinémiou a abúsom nikotínu medzi kardinálne rizikové faktory rozvoja aterosklerotických zmien v artériách, s predilekciou koronárne, mozgové a periférne artérie [1]. Klinicky ide o trvalé zvýšenie krvného tlaku (TK) na hodnoty $\geq 140/85$ mm Hg v dospelých populácii. Podľa SZO/ISH (International Society of Hypertension) z roku 1993, pre osoby stredného veku sa odporúčajú hodnoty pre krvný tlak 140/85 mm Hg, u osôb starších ako 70 rokov veku sú hodnoty krvného tlaku do 160/95 mm Hg deklarované ako normálne [2]. V patogenéze artériovej hypertenzie dochádza k narušeniu 2 základných mechanizmov v kontrole krvného tlaku:

1. minútového objemu a
2. periférnej cievnej rezistencie.

Následkom čoho je spustenie kaskády patomechanizmov, ktoré vyúsťia do vzniku artériovej hypertenzie s následným poškodením srdca, do multiorgánového poškodenia, terminálne s ich zlyhaním [3].

Klasifikácia artériovej hypertenzie [2,3]:

A. Primárna (esenciálna) hypertenzia (95% hypertonikov)

• etiológia:

- multifaktoriálna,
- genetické faktory,
- vonkajšie vplyvy ($\uparrow$ Na, $\downarrow$ K, $\downarrow$ Mg, $\downarrow$ Ca, hyperlipoproteinémi, obezita, stres),
- porucha vnútorných regulačných mechanizmov (vazodilatačných a vazopresorických), spojených s dysfunkciou endotelu.

B. Sekundárna hypertenzia (2–5% hypertonikov), kedy artériová hypertenzia je symptómom iného primárneho

ochorenia (napr. endokrinné poruchy, cievne poruchy, orgánové poškodenie a pod.).

Dyslipoproteinémi, ktorá často sprevádza artériovú hypertenziu (AH), znásobuje riziko rozvoja AH a urýchľuje manifestáciu orgánovej ischémie [4–6].

Inovovaná laboratórna diagnostická metóda v oblasti porúch metabolizmu lipoproteínov, elektroforéza lipoproteínov na polyakrylamidovom géli Lipoprint LDL systém, umožňuje identifikovať a kvantitatívne vyhodnotiť aterogénne lipoproteíny prítomné v lipoproteínovom spektre séra/plazmy vyšetrovanej osoby. Vyhodnocuje lipoproteínové spektrum a určuje neaterogénny lipoproteínový profil ako fenotyp A, resp. ako aterogénny lipoproteínový profil fenotyp B [7,8] podľa toho, či v lipoproteínovom spektre prevládajú neaterogénne alebo aterogénne lipoproteínové entity. Aterogénne lipoproteínové spektrá sa vyznačujú bohatým

Tab. 1. Malé denzné LDL sú viac aterogénne pre [10,11].

- znížené rozpoznávanie LDL receptormi (konfiguračné zmeny Apo B) →
- zvýšená pohotovosť k oxidácii a acetylácii →
- oxid-LDL → uvoľňovanie pro-zápalových cytokínov → apoptóza svalových buniek
- oxid-LDL → uvoľňovanie metaloproteináz → odbúravanie kolagénu
- oxid-LDL → zvýšená pohotovosť k vychytávaniu makrofágami (scavenger-receptor) → stimulácia tvorby penových buniek
- ľahšie vnikanie do subendoteliálneho priestoru a vytváranie cholesterolových depozít

Tab. 2. Percentuálne zastúpenie hyperlipoproteínémie u pacientov s artériovou hypertenziou.

	Počet osôb	Percento hypertonikov
normolipémia	14 osôb	13,1 %
hypercholesterolémia	23 osôb	21,5 %
hypertriacylglycerolémia	41 osôb	38,3 %
kombinovaná hyperlipémia	29 osôb	27,1 %

86,9% pacientov – hypertonikov má hyperlipoproteinémiu

zastúpením aterogénnych lipoproteínov veľmi nízkej hustoty (VLDL), intermediárnej hustoty IDLc a IDLb, a predovšetkým prítomnosťou malých denzných lipoproteínov nízkej hustoty, „mdLDL“. V prípade mdLDL ide o silne aterogénne LDL subpopulácie, ktoré vytvárajú frakciu LDL 3–7. Ako ich názov naznačuje, sú menšie, s priemerom menším než 26,5 nm, resp. 265 Å (Angström), a flotujú v hustotnom rozmedzí medzi $d = 1,048\text{--}1,065\text{ g/ml}$, to znamená vyššom než flotujú LDL 1, LDL 2 ($d = 1,019$) [9–12]. Na deliacom polyakrylamidovom géli (PAG) pri elektroforéze lipoproteínov [13,14] ich možno identifikovať ako jemné pásy na anodickej strane gélu, hneď za HDL frakciou, ktorá putuje na čele deľených lipoproteínov. Malé denzné LDL sú silne aterogénne pre ich biologické vlastnosti charakterizujúce ich silný aterogénny potenciál (tab. 1) [10,11].

Doteraz publikované odborné práce v oblasti AH a dyslipoproteinémiu len ojedinele pracujú s technikami, ktoré kvantitatívne vyhodnocujú množstvo aterogénnych lipoproteínov. Predmetná štúdia je zameraná na identifikáciu aterogénnych lipoproteínov v lipoproteínovom spektre novo diagnostikovaných pacientov s artériovou hypertenziou.

Cieľ práce

Cieľom predkladanej štúdie je:

- a) zistiť zastúpenie aterogénneho alebo neaterogénneho lipoproteínového profilu u pacientov s novo zistenou AH a porovnať ho s lipoproteínovým spektrom u kontrolnej skupiny zdravých normolipemických probandov,
- b) analýzou prostanoïdov (prostacyklín a tromboxan A_2) v plazme testovaných osôb hodnotiť integritu cievného endotelu.

Pacienti a metódy

Bolo vyšetrených 107 novo zistených hypertonikov, u ktorých sa pri opakovanom meraní krvného tlaku zistili hodnoty systolického krvného tlaku $\geq 150\text{ mmHg}$ a hodnoty diastolického krvného tlaku $\geq 90\text{ mmHg}$. Priemerná hodnota systolického krvného tlaku bola $172 \pm 19\text{ mmHg}$ a diastolického tlaku $101 \pm 11\text{ mmHg}$. Súbor tvorilo 66 mužov a 41 žien (priemerný vek žien $51,0 \pm 13,4$ rokov a priemerný vek mužov $50 \pm 17,6$ rokov).

Kontrolnú skupinu tvorilo 150 zdravých normotenzných probandov bez manifestných známkoch ochorenia kardiovaskulárneho systému a bez biochemických známkov poruchy metabolizmu lipidov.

Zo sledovaných biochemických parametrov sa analyzovala sérová kon-

centrácia celkového cholesterolu a triacylglycerolov enzymatickou metódou CHOD-PAP, firmy Roche SRN.

Koncentrácia lipoproteínov a ich subpopulácií v sére sa stanovila elektroforetickou metódou Lipoprint LDL systém, Quantimetrix, CA, USA a určil sa fenotyp lipoproteínového profilu: neaterogénny fenotyp A a aterogénny fenotyp B [13]. Lipoprint LDL systém simultánne analyzoval 12 lipoproteínových tried a ich subpopulácií. Koncentrácia lipoproteínov sa vyjadrila obsahom cholesterolu v jednotlivých lipoproteínových triedach, resp. lipoproteínových entitách, napr. VLDL-cholesterol.

V ďalšom sa vypočítalo Skóre Aterogénneho Rizika (SAR) ako pomer neaterogénnych a aterogénnych lipoproteínov plazmy. Hodnoty SAR nad 10,8 charakterizujú neaterogénny lipoproteínový profil a hodnoty pod 9,8 určujú aterogénny lipoproteínový profil. Hodnoty medzi 9,8 a 10,8 predstavujú šedú zónu.

Plazmatická koncentrácia prostanoïdov: prostacyklínu (PGI_2), resp. jeho chemicky stabilnej formy 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ a tromboxanu A_2 (TxA_2), resp. jeho chemicky stabilnej formy tromboxanu B_2 , sa analyzovala ELISA metódou firmy DRG, USA.

Krv sa odobrala pacientom po 12-hodinovom lačnení z v. cubiti, získala sa EDTA-plazma, ktorá sa použila na analýzu biochemických parametrov.

Výsledky sa vyhodnotili štatisticky nepárovým Studentovým t-testom.

Výsledky

V súbore 107 novozistených hypertonikov sa zistil asi 87% výskyt hyperlipoproteinémiu: v 21,5% hypercholesterolémia, v 38,3% hypertriacylglycerolémia a v 27,1% kombinovaná hyperlipémia. Len u 13,1% pacientov s hypertenziou sa zistila normolipémia (tab. 2).

Pri štruktúrovaní skupiny hypertonikov podľa výskytu aterogénneho a neaterogénneho lipoproteínového profilu sa zistilo temer 80% (78,5%) zastúpenie aterogénneho lipoproteíno-

vého profilu u pacientov s artériovou hypertenziou (tab. 3).

Aterogénna hypercholesterolémia sa potvrdila u 52 % testovaných hypertonikov s hypercholesterolémiou. Naopak, hypertonici so zistenou hypertriacylglycerolémiou alebo hypertonici s kombinovanou hyperlipémiou majú aterogénne lipoproteínové zastúpenie vo vysokom percente: 93 % výskyt aterogénneho lipoproteínového spektra pri hypertriacylglycerolémii a 86 % výskyt pri kombinovanej hyperlipémii (tab. 4 a 5).

Hypertonickí pacienti s normolipémiou majú vysoké, až 64 % zastúpenie aterogénneho spektra lipoproteínov.

Diskusia

Lipoprint LDL systém Quantimetrix, CA, USA kvantitatívne analyzuje koncentráciu aterogénnych lipoproteí-

Tab. 3. Delenie hypertonikov podľa výskytu aterogenity vs neaterogenity lipoproteínového spektra (fenotyp B vs fenotyp A) (n = 107).

	Aterogénny profil (n = 84) (78,5 %)	Neaterogénny profil (n = 23)
normolipémia	9 (64 %)	5 (36 %)
hypercholesterolémia	12 (52 %)	11 (48 %)
hypertriacylglycerolémia	38 (93 %)	3 (7 %)
kombinovaná hyperlipémia	25 (86 %)	4 (14 %)

78,5 % hypertonikov má **aterogénny** lipoproteínový profil
 48 % hypertonikov má **neaterogénny** lipoproteínový profil pri hypercholesterolémii
 93 % hypertonikov má **aterogénny** lipoproteínový profil pri hypertriglycerolémii
 86 % hypertonikov má **aterogénny** lipoproteínový profil pri kombinovanej hyperlipémii

nov v plazme a určuje fenotyp lipoproteínového spektra: aterogénny alebo neaterogénny [8–10,13].

Určovanie aterogenity lipoproteínového profilu predstavuje novum v doterajšej interpretácii lipidových parametrov a posúva interpretácia hyper-

lipoproteínémie nad rámec doteraz zabehnutej schémy. Relativizuje sa výpovedná hodnota hyperlipémie aj normolipémie. Sme konfrontovaní s novou klinicko-diagnostickou skutočnosťou. Je to fenomén „**aterogénna normolipémia**“. Takúto lipoproteínovú konštelá-

Tab. 4.

	Chol (mmol/l ± SD)	TAG	VLDL	LDL12	LDL37	LDL	HDL	PGI₂ (pg/ml ± SE)	TxA₂	PG/Tx	Skóre
kontrola	4,28 ± 0,60	1,15 ± 0,39	0,60 ± 0,16	1,29 ± 0,38	0,03 ± 0,003	2,31 ± 0,53	1,35 ± 0,32	5 194 ± 604	1 277 ± 107	4,1 ± 2,7	37,8 ± 19,7
(neaterogénny profil, n = 140)											
kontrola	4,25 ± 0,54	1,44 ± 0,40	0,68 ± 0,14	1,16 ± 0,24	0,22 ± 0,08	2,24 ± 0,36	1,32 ± 0,31	2 467 ± 384	868 ± 362	2,8 ± 1,6	6,0 ± 2,0
(aterogénny profil, n = 10)											
kontrola	4,27 ± 0,60	1,17 ± 0,39	0,61 ± 0,16	1,28 ± 0,37	0,04 ± 0,004	2,30 ± 0,52	1,34 ± 0,32	4 967 ± 589	1 243 ± 124	4,0 ± 2,6	35,8 ± 18,5
(celkový počet n = 150)											
neaterogénny vs aterogénny	p < 0,05			p < 0,0001						p < 0,0001	

Tab. 5.

	Chol (mmol/l ± SD)	TAG	VLDL	LDL12	LDL37	LDL	HDL	PGI₂ (pg/ml ± SE)	TxA₂	PG/Tx	Skóre
AH	5,32 ± 0,98	1,56 ± 0,55	0,84 ± 0,31	1,78 ± 0,44	0,08 ± 0,04	3,02 ± 0,71	1,49 ± 0,34	5 983 ± 2 497	1 282 ± 248	4,6 ± 2,9	24,2 ± 13,6
(neaterogénny profil, n = 23)											
AH	5,15 ± 1,14	2,48 ± 1,34	1,01 ± 0,35	1,47 ± 0,58	0,42 ± 0,31	2,99 ± 0,96	1,18 ± 0,34	3 041 ± 160	844 ± 52	3,6 ± 1,3	5,1 ± 2,0
(aterogénny profil, n = 84)											
AH	5,19 ± 1,10	2,28 ± 1,07	0,97 ± 0,34	1,54 ± 0,55	0,35 ± 0,25	3,00 ± 0,91	1,25 ± 0,34	4 116 ± 668	1 039 ± 95	4,0 ± 1,6	9,2 ± 4,5
(celkový počet n = 107)											
neaterogénny vs aterogénny	p < 0,002	p < 0,05	p < 0,02	p < 0,0001		p < 0,001				p < 0,0001	

ciu nachádzame aj v kontrolnej skupine zdravých a predstavuje temer 7% probandov, ktorí tvoria kontrolnú skupinu. Jej výskyt v populácii nie je zanedbateľný a podľa literárnych údajov [8] až 24% obyvateľstva má aterogénnu normolipémiu. Aterogénna normolipémia rozširuje rizikovú skupinu osôb ohrozenú vznikom akútnej kardiovaskulárnej alebo cerebrovaskulárnej príhody o ďalšiu početnú skupinu obyvateľstva. Doteraz ju tvorili prevažne pacienti s aterogénnou dyslipoproteinémiou. Rozdiel medzi osobami s aterogénnou normolipémiou a pacientmi s diagnostikovanou poruchou metabolizmu tukov vidíme v medicínskom prístupe k týmto dvom rizikovým skupinám obyvateľstva. Zatiaľ čo osoby, u ktorých sa potvrdila porucha metabolizmu lipoproteínov, sú v medicínskom dispenzári a sú liečení, aterogénni normolipemici nie sú identifikovaní, a teda nie sú liečení. Možno sa domnievať, že sú – viac ako dispenzarizovaní pacienti s dyslipoproteinémiou – vystavení nebezpečeniu vzniku náhle akútnej koronárnej, alebo mozgovocievnej príhody, často končiacej fatálne. Takže až akútna koronárna, alebo mozgovocievna príhoda môže byť prvou manifestáciou a zároveň aj fatálnou komplikáciou cievného ochorenia u týchto zdánlivo zdravých osôb.

Prekvapivé je zistenie, že len 52% pacientov s hypercholesterolémiou má aterogénny lipoproteínový profil. Naopak u hypertonikov s čistou hypertriacylglycerolémiou, ale aj kombinovanou hyperlipémiou (čiže pri lipoproteínovej konštelácii, kde triacylglyceroly v krvi sú zvýšené) je aterogénne spektrum prítomné vo vysokom percente: 93% pri čistej hypertriacylglycerolémii a 86% pri kombinovanej hyperlipémii. Naše zistenia podporujú tie práce a literárne údaje o aterogénnej lipoproteínovej konštelácii, resp. aterogénnej triáde, ktoré upozorňujú na hypertriacylglycerolémiu ako na dôležitý rizikový faktor vzniku kardiovaskulárneho ochorenia [4,11,15–19]. Predmetné zistenie by mohlo byť podnetom k prehodnoteniu úlohy hypercholeste-

rolémie a predovšetkým hypertriacylglycerolémie v etiopatogenéze kardiovaskulárnych ochorení. Poukazuje na dôležitú rolu triacylglycerolov a hypertriacylglycerolémie v patofyziologickom prepojení so vznikom artériovej hypertenzie a fenoménu aterosklerózy ako takej.

Z uvedených faktov sa dá predpokladať úloha hypertriacylglycerolémie v etiopatogenéze artériovej hypertenzie, ktorá je porovnateľná s úlohou hypercholesterolémie a dokonca možno predikovať významnejšiu úlohu hypertriacylglycerolémie v etiopatogenéze artériovej hypertenzie, než sa jej pripisovala doposiaľ.

V lipoproteínovom spektre testovaných osôb štúdie, t.j. u pacientov s AH a aj u probandov kontrolnej skupiny zdravých, sa dajú identifikovať silne aterogénne mdLDL [4–6]. Tie určujú fenotyp lipoproteínového spektra podľa ich početného zastúpenia v lipoproteínovom profile: aterogénny alebo neaterogénny. Ako vidieť v tab. 4 a 5, malé denzné LDL sú určujúce pri deklarovaní aterogénneho lipoproteínového profilu nielen u osôb s AH, ktorí majú hyperlipoproteinémiu, ale aj pri normolipémii kontrolnej skupiny.

Sekrécia prostacyklínu (Pgl_2) a tromboxanu A_2 (TxA_2) endotelovou bunkou charakterizuje endotelovú funkciu. Poškodenie endotelia vedie k poklesu endotelovej sekrécie prostanoidov a k zníženiu pomeru $\text{Pgl}_2/\text{TxA}_2$. V našom súbore osôb s artériovou hypertenziou sa potvrdil proporčný poklesu endotelovej tvorby oboch prostanoidov oproti kontrolnej skupine a upozorňuje na porušenie endotelovej funkcie u hypertonikov, i keď sekrečný pokles nebol výrazný a nevedol k zmene pomeru $\text{Pgl}_2/\text{TxA}_2$. Takéto zistenie by sa dalo vysvetliť krátko trvajúcou alebo nezávažnou AH, ktorá ešte nedokázala navodiť výraznú poruchu endotelovej syntézy prostanoidov.

Skóre aterogénneho rizika (SAR) ako pomerná hodnota neaterogénnych a aterogénnych lipoproteínov v sére je novo zavedené skóre k vyjadreniu ate-

rogénneho rizika testovanej osoby. Predstavuje kvantitatívny pomer neaterogénnych lipoproteínov k aterogénnym lipoproteínom plazmy/séra. Namierané hodnoty skóre v štúdiu s pacientmi s artériovou hyperpenziou dobre korelujú s fenotypom lipoproteínového profilu testovaných osôb, ktorý generuje Lipoprint LDL systém.

Novo zavedené skóre naďalej vyžaduje ďalšie testovania v klinických štúdiách. Jeho predikcia aterogénneho lipoproteínového profilu v doterajších klinických štúdiách je vysoká a možno sa nádejať dobrou klinicko-diagnostickou upotrebitelnosťou vypočítaného SAR u rizikových pacientov [20–23].

Záver

- Identifikácia početného zastúpenia aterogénnej hypertriacylglycerolémie (86–93%) u novo diagnostikovaných hypertonikov a identifikácia aterogénnej normolipémie (7%) je jednoznačným prínosom novej laboratórnej diagnostiky.
- Malé denzné LDL (mdLDL) sú rozhodujúce pre určenie aterogenity lipoproteínového spektra hyperlipoproteinémiu, ale aj normolipémie.

Literatúra

1. Felmeden DC, Spencer CG, Blann AD et al. Low-density lipoprotein subfractions and cardiovascular risk in hypertension: relationship to endothelial dysfunction and effects of treatment. *Hypertension* 2003; 41: 528–533.
2. Whitworth JA. World Health Organisation (WHO), International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1983–1992.
3. Horký K. Systémová arteriálna hypertenzia. In: Klenner P et al (eds). *Vnitřní lékařství*. Praha: Galén 1998: 137–149.
4. Rubies-Prat J, Ordóñez-Llanos J, Martín S et al. Low-density lipoprotein particle size, triglyceride-rich lipoproteins and glucose tolerance in non-diabetic men with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 489–500.
5. Landray MJ, Edmunds E, Li-Saw-Hee FL et al. Abnormal low-density lipopro-

tein subfraction profile in patients with untreated hypertension. QJM 2002; 95: 165–171.

6. Zhao CX, Cui YH, Fan Q et al. Small dense low-density lipoproteins and associated risk factors in patients with stroke. Cerebrovasc Dis 2009; 27: 99–104.

7. Austin MA. Triglyceride, small dense low-density lipoprotein and the atherogenic lipoprotein phenotype. Curr Atheroscler Rep 2000; 2: 200–207.

8. Van J, Pan J, Charles MA et al. Atherogenic lipid phenotype in a general group of subjects. Arch Pathol Lab Med 2007; 131: 1679–1685.

9. Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterization of low-density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. Curr Opin Lipidol 1994; 5: 395–403.

10. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J Lipid Res 2002; 43: 1363–1379.

11. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small dense low-density lipoprotein. Biochem Soc Trans 2003; 31: 1066–1069.

12. Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis. Atherosclerosis 2009; 202: 582–588.

13. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF et al. Development of a rapid quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL system. Clin Chem 2001; 472: 266–274.

14. Oravec S. Nová laboratórno-medicínska pomoc v diagnostike dyslipoproteínmií a kardiovaskulárnych ochorení: Identifikácia LDL podskupín. Med Milit Slov 2006; 8: 28–32.

15. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol 1998; 81: 7B–12B.

16. Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. Am J Cardiol 2000; 86: 943–949.

17. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small dense low-density lipoprotein. Biochem Soc Trans 2003; 31: 1066–1069.

18. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. Diabetologia 2003; 46: 733–749.

19. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus and cardiovascular disease. Am J Cardiol 2006; 97: 3A–11A.

20. Oravec S. Identifikácia subpopulácií LDL triedy – Aktuálny prínos v diagnostike porúch metabolizmu lipoproteínov a ochorení kardiovaskulárneho systému. Med Milit Slov 2006; 8: 32–34.

21. Oravec S. Nové perspektívy v diagnostike porúch metabolizmu lipoproteínov – prínos v interpretácii výsledkov. Med Milit Slov 2007; 9: 42–45.

22. Oravec S. Nové možnosti posúdenia kardiovaskulárneho rizika u pacientov s obezitou a metabolickými ochoreniami. Med Milit Slov 2007; 9: 46–49.

23. Oravec S. Den drohenden Herztod erkennen – und vermeiden. Der Mediziner 2010; 4: 6–7.

doc. MUDr. Stanislav Oravec, CSc.

www.fnsppba.sk

e-mail: stanislavoravec@yahoo.com

Doručeno do redakce: 17. 6. 2010

www.csnn.eu