



Laboratórna Diagnostika, XXVI, 1, 2021: 68–78

VYBRANÉ HEMATOLOGICKÉ PARAMETRE POČAS HYPOLIPIDEMICKEJ LIEČBY

Kučera, M.^{1,2}

¹I. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

²VITACARE, s. r. o., všeobecná ambulancia pre dospelých, Senec

marekucera@gmail.com

SÚHRN

Kvantitatívne a kvalitatívne zmeny lipoproteínov v plazme v prospech aterogénnych častíc významne ovplyvňujú kardiovaskulárne (KV) riziko. Cieľom prezentovanej práce bolo objasniť súvislosť lipoproteínových subpopulácií vo vzťahu k strednému objemu trombocytov (MPV) a k distribučnej šírke erytrocytov (RDW). Vyšetřili sme 80 pacientov s dyslipidémiou (z toho 58 žien, priemerný vek súboru 61 rokov), bez predchádzajúcej hypolipemickej liečby. Liečení boli atorvastatínom 40 mg počas troch mesiacov. Pred liečbou a po 12 týždňoch liečby bol vyšetřený celkový cholesterol (TC), LDL-cholesterol (LDL-C), HDL-cholesterol (HDL-C), triacylglyceroly (TAG), LDL-subfrakcie (veľké LDL častice 1–2 a malé denzné (sd)-LDL častice 3–7), apolipoproteíny (apoA1, apoB), pomer apoB/apoA1, aterogénny index plazmy (AIP), hematologické parametre (vrátane MPV, RDW) a bezpečnostné parametre (obličkové, pečenevé). Hematologické parametre (MPV a RDW) na začiatku liečby signifikantne korelovali s aterogénnymi ukazovateľmi (LDL 3–7, ApoB, ApoB/ApoA1, AIP). Po dvanástich týždňoch atorvastatínovej liečby hladiny MPV a RDW signifikantne klesli súbežne s hladinami lipidov, pričom v skupine s najvýznamnejším poklesom aterogénnych lipoproteínov poklesli tiež. Možno predpokladať, že hladiny MPV a RDW odrážajú

proaterogénny lipoproteínový profil reprezentovaný prítomnosťou malých denzných LDL častíc.

Kľúčové slová: aterogénna dyslipidémia; atorvastatín; stredný objem trombocytov; distribučná šírka erytrocytov

ABSTRACT

Quantitative and qualitative changes in plasma lipoproteins mainly atherogenic particles can significantly affect the cardiovascular risk. The aim of the present study was to analyze the relation of lipoprotein subpopulations to mean platelet volume (MPV) and erythrocyte distribution width (RDW). Patients (n = 80) with dyslipidemia (58 females, mean age 61 years), without previous hypolipemic treatment, were treated with atorvastatin 40 mg/day for 3 months. Total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density cholesterol (HDL-C), triglycerides (TAG), LDL-C sub-fractions [large LDL-C 1–2 and small dense (sd)-LDL-C 3–7], apolipoproteins (apoA1, apoB), apoB/apoA1 ratio, atherogenic index of plasma (AIP), haematological parameters (including MPV, RDW) and safety parameters (renal, hepatic) were measured before and after 12 weeks

of atorvastatin treatment. Haematological parameters (MPV and RDW) at the baseline of treatment significantly correlated with atherogenic markers (LDL 3–7, ApoB, ApoB/ApoA1, AIP). After 12 weeks of treatment with atorvastatin, MPV and RDW values underwent significant modification simultaneously with other lipids and also in those patients displaying the strongest atherogenic-lowering effect. Values of MPV and RDW seem to reflect a pro-atherogenic lipoprotein profile mainly represented by the presence of sd-LDL-C.

Key words: atherogenic dyslipidemia; atorvastatin; mean platelet volume; red cell distribution width

ÚVOD

Správny manažment dyslipidémie cez jasnú stratifikáciu pacienta so zadenovaním kategórie kardiovaskulárneho (KV) rizika a výber najvhodnejšej liečby podporený medicínou založenou na dôkazoch je nespochybniteľnou súčasťou komplexnej starostlivosti o kardiovaskulárne rizikového pacienta. Veľký dôraz sa stále kladie na LDL cholesterol (LDL-C) a jeho ovplyvnenie najmä statínovou

liečbou v primárnej, ale aj sekundárnej prevencii vaskulárnych ochorení srdca a mozgu (P i e p o l i a kol., 2016). Diskutuje sa, či iba dosiahnutie cieľa LDL-C, hoci včasné a intenzívne, stačí na zníženie kardiovaskulárneho rizika. Poznať odpoveď na túto otázku je zásadné, pretože stále rastie populácia osôb s metabolickým syndrómom a diabetes mellitus 2. typu. Najmä túto skupinu pacientov charakterizuje tzv. aterogénna dyslipidémia, o ktorej vieme, že je v určitej miere zodpovedná za prítomnosť reziduálneho rizika KV komplikácií (F á b r y o v á, 2016). Preto je žiadúce aterogénnu dyslipidémiu včas diagnostikovať, pátrať po jednoduchých markeroch aterogenity plazmy a považovať ju za ďalší možný terapeutický cieľ kardiovaskulárnej prevencie. V klinickej praxi máme rôzne viac, či menej používané spôsoby na zistenie aterogenity plazmy (Tab. 1).

Niet pochyb, že najväčší aterogénny potenciál z lipoproteínových častíc predstavujú malé denzné LDL (sdLDL), niekedy označované aj ako LDL3, resp. fenotyp B veľkosti LDL. V bežnej klinickej praxi sa vzhľadom na technickú, či finančnú náročnosť priameho stanovovania sdLDL, používajú na určenie aterogénneho fenotypu B (prevahu sdLDL) viaceré nepriame diagnostické kritériá (Tab. 2) (C a r r, B r u n z e l l, 2004).

Predmetom odbornej diskusie sú stále otázky, ktoré laboratórne metódy alebo markery sú vhodné pre jasnú identifikáciu aterogénnych lipoproteínov v klinickej praxi. Spoľahlivou laboratórnou metódou, ktorá vie získať informácie o aterogenite plazmy nezávisle od bežne stanovovanej dyslipidémie je metóda delenia lipoproteínov na polyakrylamidovom (PAG) géli Lipoprint® LDL/HDL Systém. Bol úspešne porovnávaný s inými metodikami na diagnostiku lipoproteínových subfrakcií (E n s i g n a kol., 2006; O r a v e c a kol., 2020). Aj napriek používaniu uvedenej metodiky vo viacerých vedeckých prácach, v bežnej klinickej praxi nie je zatiaľ rutinne odporúčaná. Pokiaľ bude možnosť priameho vyšetrovania aterogénnych lipoproteínov v medicínskej praxi, je žiadúce používať iné dostupné nepriame markery aterogenity plazmy. Patria sem rôzne biochemické parametre.

Okrem štandardných biochemických parametrov, je veľmi často súčasťou preventívnych aj diagnostických postupov vo vaskulárnej medicíne vyšetrenie krvného obrazu, ktoré patrí medzi rutinné laboratórne vyšetrovacie metódy. V klinickej praxi sa hematologické veličiny vrátane diferenciálneho krvného obrazu stanovujú a po-

Tab. 1. Markery na hodnotenie aterogenity plazmy (Ensign a kol., 2006)

TAG – triacylglyceroly; HDL-C – high density lipoprotein cholesterol
apo B – apolipoproteín B; apo A₁ – apolipoproteín A₁

bežne dostupné laboratórne markery	↑ TAG
	↓ HDL-C
	↑ non-HDL-C
	↑ apo B
	↓ apo A ₁
vyšetrenie dostupné v experimentálnych podmienkach systémom Lipoprint LDL a HDL	prítomnosť malých denzných LDL častíc a malých denzných HDL častíc

Tab. 2. Nepriame diagnostické kritériá fenotypu B veľkosti LDL (C a r r, B r u n z e l l, 2004)

TG > 1,50 mmol/l
HDL-C < 1,0 mmol/l (resp. 1,30) u mužov (resp. žien)
apo B > 1,30 g/l
LDL-C 3,4 až 4,1 mmol/l
LDL-C/apoB < 0,85
TG/LDL-C > 3,5
TG/HDL-C > 3,8

čítajú pomocou automatizovaných analyzátorov. Niektoré automaticky vyhodnocované testy však môžu byť v praxi prehliadané. Medzi tieto nedostatočne využívané súčasti krvného obrazu patria distribučná šírka erytrocytov (RDW; red cell distribution width) a stredný objem trombocytov (MPV; mean platelet volume) (M a y a kol., 2019).

Distribučná šírka erytrocytov

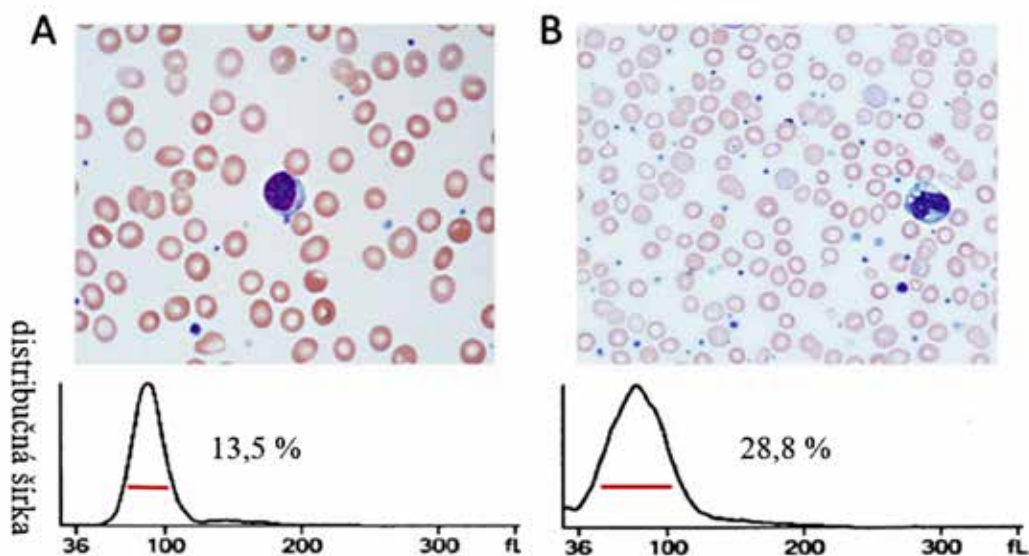
RDW odzrkadľuje rozdelenie erytrocytov podľa objemu a ide teda o parameter, ktorý poukazuje na mieru anizocytózy erytrocytov (M a t ý š k o v á a kol., 2005). Pojem „šírka“ nehovorí o šírke erytrocytov, ale poukazuje na šírku tzv. distribučnej krivky objemu erytrocytov (Obr. 1).

V hematológii je v kombinácii s parametrom MCV (stredný objem erytrocytu) dôležitým pomocníkom v diferenciálnej diagnostike anémií. Väčšina automatizovaných analyzátorov vypočíta RDW ako variačný koeficient v %, eventuálne ako RDW-SD (smerodajná odchýlka) vo femtolitroch (fl; 10–15 l). Fyziologické hodnoty RDW sa pohybujú v referenčnom rozmedzí od 11,0 % do 16,0 %, čo závisí v laboratóriu od technológie spracovania vzoriek a vybavenia laboratória (typ analyzátoru) (M a t ý š k o v á a kol., 2005). Mnohé informácie naznačujú, že RDW môže mať prognostický význam pri viacerých nehematologických ochoreniach (P e d r a z z a n i a kol., 2020). Obmedzené alebo kontroverzné informácie existujú o vzťahu medzi

anizocytózou a plazmatickými lipidmi, pričom najviac bol sledovaný vzťah medzi hypercholesterolémiou a RDW, než medzi jednotlivými lipidmi a lipoproteínmi (L i p p i a kol., 2013). V práci L i p p i a kol. (2013) zistil, že vyššie hodnoty RDW sú spojené vo všeobecnosti s nepriaznivým lipidovým profilom, najmä u žien (L i p p i a kol., 2013). Sledovaných bolo 4874 neselektovaných pacientov z ambulancií všeobecných lekárov. Pri hodnotení výsledkov autori poukázali na presvedčivé interakcie medzi zvýšenou hodnotou RDW a nízkou hladinou HDL-C u oboch pohlaví. Pozitívna korelácia bola potvrdená s aterogénnym indexom plazmy, hypertriacylglycerolémiou a zvýšeným pomerom celkový cholesterol/HDL-C u žien (L i p p i a kol., 2013). Aj napriek viacerým zisteniam o pozitívnom vzťahu medzi RDW a kardiovaskulárnymi ochoreniami, medzi RDW a lipidmi, vzťah medzi RDW a jednotlivými lipoproteínmi s možným vplyvom hypolipemickej liečby nebol doposiaľ podrobne popísaný.

Stredný objem trombocytov

Stredný objem trombocytov (MPV—mean platelet volume) nás informuje o mikrocytóze či makrocytóze s referenčným rozmedzím 7,8–11,5 fl (M a t ý š k o v á a kol., 2005). Vzťah medzi veľkosťou krvných doštičiek a ich funkčnými vlastnosťami vo vzťahu k ich dĺžke životnosti je dobre známy už viac ako 50 rokov (D e t w i l e r a kol., 1962). Nejde však o vzťah jednoduchý, nakoľko ide o pôsobenie



Obr. 1. Distribučná šírka erytrocytov (RDW)
A – normálna, B – zvýšená (Matýšková a kol., 2005)

viacerých faktorov. Čiastočný vplyv na MPV má genetika, čo je využívané v diagnostike hematologických ochorení, ako napríklad vrodené trombocytopenie a trombocytopenie. (D r a c h m a n, 2004). Znížené hodnoty MPV môžu znamenať poruchu kostnej drene u trombocytopenických pacientov (B o w l e s a kol., 2005). Okrem použitia MPV v hematológii pri diferenciálnej diagnostike trombocytopení, sa parameter MPV ukazuje ako možný nezávislý prognostický marker pre kardiovaskulárne príhody a tiež by mohol byť prínosom pre diagnostiku akútneho žilového tromboembolizmu (M a t ý š k o v á a kol., 2005). Väčšie trombocyty sú prítomné u pacientov s dyslipidémiou a metabolickým syndrómom a podľa niektorých autorov práve zvýšený MPV ako ekonomicky nenáročný biomarker môže poukazovať na hroziace aterosklerotické komplikácie (M a r u, K o k a n i, 2018). V práci A k i n a kol. (2014) boli zistené signifikantne zvýšené hladiny MPV v prípade hypercholesterolémie v porovnaní s kontrolnou skupinou (A k i n a kol., 2014). Upozornili na to, že pacienti s hypercholesterolémiou majú zvýšenú aktivitu krvných doštičiek a zároveň priniesli zaujímavé informácie o znížení MPV po liečbe atorvastatínom (A k i n a kol., 2014). V posledných rokoch pribúdajú štúdie, v ktorých sa popisujú možné účinky statín na MPV, pričom neexistujú jednotné závery, respektíve sú kontroverzné. MPV je možné vnímať

ako marker aktivovaných krvných doštičiek v kontexte kardiovaskulárnych príhod, čím pokladáme efekt hypolipemickej liečby na MPV ako povzbudivý a zároveň odvodnený u mnohých KV rizikových osôb (J i a kol., 2019). Efekt statínovej liečby na MPV v súvislosti s ovplyvnením jednotlivých lipoproteínových subpopulácií zatiaľ nebol sledovaný.

Charakteristika súboru

V štúdiu bolo vyšetrených a ďalej sledovaných 80 pacientov, 58 žien (72,5 %) s vekovým priemerom $62 \pm 8,58$ roka a 22 mužov (27,5 %) s vekovým priemerom $59,82 \pm 9,86$ roka (Tab. 3). Išlo o náhodný výber pacientov, u ktorých bola dyslipidémia určená na základe fenotypovej klasifikácie podľa Odborného usmernenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na poskytovanie zdravotnej starostlivosti dospelým pacientom s dyslipidémiou v ambulantnej zdravotnej starostlivosti z roku 2015 (Vestník MZ SR, 2015). Pacienti boli najskôr vyšetrení na všeobecnej ambulancii pre dospelých v rámci preventívnej prehliadky. S poruchou metabolizmu lipidov boli následne odosielaní a ďalej vyšetrení na internej ambulancii I. internej kliniky v Bratislave, kde prebiehalo vstupné aj kontrolné vyšetrenia. Pred zaradením do štúdie boli všetci pacienti informovaní a podpísali informovaný súhlas. V sú-

Tab. 3. Základná charakteristika súboru

	Muži		Ženy	
	min-max	priemer \pm SD	min-max	priemer \pm SD
Počet	22 (27,5%)		58 (72,5%)	
Vek [roky]	42-72	$59,82 \pm 9,86$	44-85	$62 \pm 8,58$
BMI	20,02-36,09	$28,66 \pm 4,28$	19,97-39,10	$26,22 \pm 4,01$
Obvod pása	72-110	$93,91 \pm 10,93$	70-116	$87,19 \pm 10,80$

Tab. 4. Fenotypová klasifikácia dyslipidémie v súbore na začiatku liečby

AH – artériová hypertenzia, ICHS – ischemická choroba srdca

	celkom	pacienti bez AH a ICHS	pacienti liečení na AH a/alebo ICHS
izolovaná hypercholesterolémia	47 (58,75%)	12 (25,53%)	35 (74,47%)
kombinovaná dyslipidémia	33 (41,25%)	9 (27,27%)	24 (72,73%)

bore bolo diagnostikovaných 47 (58,75 %) pacientov s izolovanou hypercholesterolémiou a 33 (41,25 %) pacientov s kombinovanou dyslipidémiou (Tab. 4). Izolovaná hypertriacylglycerolémia v súbore nebola potvrdená. **Pacienti boli rozdelení na dve skupiny:** bez artériovej hypertenzie a ischemickej choroby srdca a na skupinu, v ktorej boli pacienti liečení na artériovú hypertenziu a/alebo ischemickú chorobu srdca.

Z ďalších kardiovaskulárnych rizikových faktorov boli u pacientov sledované telesná hmotnosť a fajčenie. Priemerné hodnoty BMI boli u mužov ($28,66 \pm 4,28$) aj žien ($26,22 \pm 4,01$) v pásme nadváhy a vstupné priemerné hodnoty obvodu pása boli u mužov $93,91 \pm 10,93$, u žien $87,19 \pm 10,80$. Obezitu na základe klasifikácie WHO (World Health Organization) pri $BMI \geq 30$ sme potvrdili u 17 pacientov, z toho u 8 mužov a 9 žien. Pravidelná fyzická aktivita nebola anamnesticky zdokumentovaná ani u jedného pacienta. Opakovaná edukácia zameraná na zdravý životný štýl a stravovanie v manažmente celkového kardiovaskulárneho rizika bola neoddeliteľnou súčasťou liečby. V súbore fajčilo spolu 16 pacientov (20 %), na artériovú hypertenziu boli liečení 60 pacienti (75 %) a ischemická choroba srdca bola potvrdená (koronarografiou–stenóza viac ako 50 % aspoň jednej epikardiálnej koronárnej artérie, pozitívnym záťažovým testom, klinickým stavom) u 15 pacientov (18,8 %). Pacienti po prekonanej cievnej mozgovej príhode ani po infarkte myokardu do štúdie neboli zaradení.

Výberové kritériá boli: Vek nad 18 rokov. Novodiagnostikovaná dyslipidémia. Pacienti minimálne tri mesiace pred zaradením do štúdie neužívali žiadnu hypolipemickú liečbu.

Vylučovacie kritériá boli: Nesplnenie výberových kritérií. Nespolupracujúci pacient, terminálna chronická choroba. Diabetes mellitus. Srdcové zlyhávanie. Ťažké pečenevé a obličkové poškodenie. Gravidita a dojčenie. Akútne koronárny syndróm a cievna mozgová príhoda. Sekundárna dyslipidémia pri hypotyreóze, onkologických ochoreniach, systémových ochoreniach spojiva. Pankreatitída. Abúzus alkoholu. Lieková intolerancia alebo alergia na atorvastatín.

Každý pacient bol vyšetrený (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie, rutinné laboratórne vyšetrenia) vstupne a potom do 4 týždňov od nasadenia liečby a následne po 8 týždňoch podľa Odborného usmernenia MZSR. Efekt na hematologické parametre bol teda vyhodnocovaný po 12 týždňoch hypolipidemickú liečby. Súčasťou každého vyšetrenia bolo:

- Anamnéza so zameraním na subjektívne prejavy orgánovovaskulárnych arteriálnych ischemických prejavov, posúdenie tolerancie farmakologickej liečby, osobnú a rodinnú anamnézu familiárnej DLP, chronických ochorení a kontrolu adherencie pacienta k terapeutickým intervenciám. Sledovaná bola aj súbežná liečba, ktorá by mohla ovplyvniť hladiny lipidov.
- Fyzikálne vyšetrenie zamerané na prítomnosť orgánovovaskulárnych arteriálnych ischemických prejavov a kontrolu rizikových faktorov (obvod pása, BMI, krvný tlak).

Realizácia a vyhodnotenie základných laboratórných vyšetrení: lipidový súbor (LDL-C, celkový cholesterol, TAG, HDL-C), ALT (alanínaminotransferáza), AST (aspartátaminotransferáza), CK (kreatínkináza), glykémia, kreatinín, kyselina močová, tyreotropný hormón (TSH) a krvný obraz (vrátane MPV, RDW, MCV).

Vyšetrenie vysoko senzitivného C-reaktívneho proteínu (hsCRP) (faRoche SRN) analyzátorom Hitachi 917 (Japonsko).

Stanovenie aterogénnych parametrov: ApoB, ApoA1, pomer apoB/apoA1 imunoturbidimetrickou metódou (Roche SRN), aterogénny index plazmy (AIP) podľa vzorca: $\log(\text{TAG}/\text{HDL cholesterol})$.

Vyšetrenie jednotlivých lipoproteínových subpopulácií pomocou metódy Lipoprint LDL (Quantimetrix corp., USA) so stanovením neaterogénneho lipoproteínového fenotypu A a aterogénneho lipoproteínového fenotypu B. Častice LDL 1 a 2 sa určili ako veľké a častice LDL 3 až 7 ako malé denzné LDL častice.

Pacientom bola indikovaná a v sledovanom období troch mesiacov podávaná liečba atorvastatínom v dávke 40 mg. Pred liečbou a po troch mesiacoch liečby atorvastatínom boli analyzované: lipoproteínové subpopulácie, apolipoproteíny (ApoB a ApoA1), AIP, hs-CRP.

VÝSLEDKY

Vyšetrením lipoproteínových subpopulácií pred liečbou sme potvrdili neaterogénnu hypercholesterolémiu u 56 osôb (70 % testovaných) a aterogénnu hypercholesterolémiu u 24 osôb (30 % testovaných). Aterogénne malé denzné LDL častice boli častejšie zastúpené v skupine s kombinovanou dyslipidémiou, čo predstavovalo až 75 % všetkých testovaných s aterogénnym profilom fenotypom

Tab. 5. Rozdelenie lipoproteínového fenotypu u pacientov pred liečbou

	Spolu n = 80	Izolovaná hyper- cholesterolémia 47 (58,75%)	Kombinovaná dyslipidémia 33 (41,25%)
Aterogénny profil – fenotyp B	24 (30%)	6 (25%)	18 (75%)
Neaterogénny profil – fenotyp A	56 (70%)	39 (69,64%)	17 (30,36%)

B v porovnaní s 25 % v prípade izolovanej hypercholesterolémie (Tab. 5).

Ovplyvnenie jednotlivých lipidových aj nelipidových parametrov uvádzame v Tab. 6.

Nežiadúce účinky atorvastatínu v súbore neboli zaznamenané. V súbore 80 pacientov pred liečbou a po trojmesačnej liečbe atorvastatínom v dávke 40 mg denne sme sledovali základné súčasti krvného obrazu (Tab. 7).

Po troch mesiacoch liečby atorvastatínom 40 mg sme zaznamenali signifikantný pokles oboch parametrov (RDW: $12,571 \pm 2,447\%$; $p < 0,001$ a MPV: $8,814 \pm 0,833$ fl;

Tab. 6. Ovplyvnenie lipidových a nelipidových parametrov liečbou
NS – nesignifikantný

	Pred liečbou	Po liečbe	Signifikancia
Celkový cholesterol [mmol/l]	$6,783 \pm 1,037$	$4,697 \pm 1,049$	$p < 0,001$
Triacylglyceroly [mmol/l]	$1,813 \pm 0,921$	$1,498 \pm 0,861$	$p < 0,001$
LDL cholesterol [mmol/l]	$4,317 \pm 0,871$	$2,480 \pm 0,778$	$p < 0,001$
HDL cholesterol [mmol/l]	$1,541 \pm 0,372$	$1,435 \pm 0,339$	$p < 0,001$
ApoA1 [g/l]	$1,697 \pm 0,297$	$1,647 \pm 0,285$	NS
ApoB [g/l]	$0,971 \pm 0,287$	$0,700 \pm 0,261$	$p < 0,001$
ApoB/ApoA1 [g/l]	$0,605 \pm 0,261$	$0,449 \pm 0,212$	$p < 0,001$
AIP	$0,021 \pm 0,269$	$-0,029 \pm 0,285$	$p < 0,05$
Glykémia nalačno [mmol/l]	$5,529 \pm 1,127$	$5,505 \pm 1,188$	NS
hs-CRP [mg/l]	$2,836 \pm 2,846$	$2,004 \pm 2,008$	$p < 0,001$
BMI (body mass index)	$26,895 \pm 4,206$	$26,876 \pm 4,084$	NS
Obvod pásu	$89,038 \pm 11,183$	$87,436 \pm 14,087$	NS
Systolický tlak krvi	$131,250 \pm 12,363$	$126,625 \pm 9,372$	$p < 0,05$
Diastolický tlak krvi	$76,375 \pm 8,786$	$72,875 \pm 9,202$	$p < 0,001$
VLDL	$0,943 \pm 0,369$	$0,671 \pm 0,317$	$p < 0,001$
IDL 1–3	$1,812 \pm 0,428$	$1,301 \pm 0,370$	$p < 0,001$
LDL 1–2	$2,543 \pm 0,705$	$1,586 \pm 0,613$	$p < 0,001$
LDL 3–7	$0,264 \pm 0,405$	$0,071 \pm 0,126$	$p < 0,001$

$p < 0,001$). Erytrocyty, hemoglobín, ani leukocyty neboli hypolipemickou liečbou významne ovplyvnené a v prípade trombocytov bol zaznamenaný ich mierny vzostup. U stredného objemu erytrocytov (MCV) nebola po trojmesačnej kontrole sledovaná významná zmena. Korelácia medzi plazmatickými lipidmi a hematologickými parametrami pred liečbou a po liečbe je uvedená v Tab. 8. V našom súbore sme nepotvrdili pred liečbou a ani po nej, že by pacienti s nízkym HDL-C mali vyššiu hodnotu RDW. Zaznamenali sme však negatívnu koreláciu medzi HDL-C a MPV ($r = -0,185$, $p < 0,05$). Signifikantné boli korelácie medzi RDW a celkovým cholesterolom ($r = 0,434$,

$p < 0,001$), LDL-C ($r = 0,327$, $p < 0,05$) a TAG ($r = 0,647$, $p < 0,001$). MPV pozitívne koreloval s celkovým cholesterolom ($r = 0,389$, $p < 0,001$), LDL-C ($r = 0,360$, $p < 0,05$) a TAG ($r = 0,673$, $p < 0,001$).

Štatisticky významný vzťah medzi aterogénnymi markermi a hematologickými parametrami (MPV, RDW) pred liečbou, aj po liečbe bol zistený v prípade malých denzných LDL častíc a aterogénneho indexu plazmy (Tab. 9). Zistili sme, že LDL 3–7 pozitívne korelovali s MPV ($r = 0,724$, $p < 0,001$) aj s RDW ($r = 0,611$, $p < 0,001$). Korelačnou analýzou bol potvrdený aj silný vzťah medzi AIP a RDW ($r = 0,578$, $p < 0,001$) a MPV ($r = 0,634$, $p < 0,001$). MPV na začiatku liečby pozitívne koreloval s Apo B ($r = 0,503$, $p < 0,001$), ApoB/ApoA1 ($r = 0,599$, $p < 0,001$) a negatívne s ApoA1 ($r = -0,486$, $p < 0,001$). RDW na začiatku liečby vykázal pozitívnu koreláciu tiež s ApoB ($r = 0,397$, $p < 0,001$), ApoB/ApoA1 ($r = 0,456$, $p < 0,001$) a negatívnu s ApoA1 ($r = -0,318$, $p < 0,05$). Medzi ostatnými lipoproteínovými subpopuláciami (LDL 1–2, IDL 1–3) a hematologickými markermi (MPV, RDW) neboli preukázané významné korelácie ani na začiatku liečby a ani po 12 týždňoch liečby atorvastatínom.

U štvrtiny pacientov ($n = 20$), u ktorých došlo k najvýznamnejšiemu poklesu malých denzných LDL lipoproteínov a zároveň aj poklesu lipidov sme zrealizovali porovnanie vybraných hematologických parametrov pred liečbou atorvastatínom 40 mg a po liečbe (Tab. 10). Pozoruhodné bolo dokázanie štatisticky významného poklesu MPV ($9,760 \pm 1,648$ vs $9,015 \pm 0,698$, $p < 0,05$) aj RDW ($14,250 \pm 3,318$ vs $13,320 \pm 2,593$, $p < 0,05$) práve v tejto podskupine pacientov. K významným zmenám erytrocytov, leukocytov, trombocytov a ani hemoglobínu nedošlo.

Tab. 7. Porovnanie vybraných hematologických parametrov pred liečbou a po nej

MCV – mean corpuscular volume; RDW – red cell distribution width
MPV – mean platelet volume; IQR – interquartile range
NS – nesignifikantný; fl – femtoliter

Hematologické parametre	Pred liečbou Mean \pm SD/Median [IQR]	Po liečbe Mean \pm SD/Median [IQR]	p
Erytrocyty [$10^{12}/l$]	4,450 \pm 0,425	4,459 \pm 0,431	NS
Hemoglobín [g/l]	143,150 \pm 7,646	143,026 \pm 7,721	NS
MCV [fl]	89,919 \pm 2,954	89,989 \pm 2,982	NS
RDW [%]	13,363 \pm 2,988	12,571 \pm 2,447	$p < 0,001$
Trombocyty [$10^9/l$]	286,700 \pm 63,724	292,425 \pm 60,535	$p < 0,001$
MPV [fl]	9,274 \pm 1,495	8,814 \pm 0,833	$p < 0,001$
Leukocyty [$10^9/l$]	6,250 \pm 1,488	6,272 \pm 1,326	NS

Tab. 8. Korelácie medzi MPV a RDW s lipidmi

LDL – low density lipoprotein; HDL – high density lipoprotein; RDW – red cell distribution width
MPV – medium platelet volume; r – correlation index; NS – nonsignificant

Pred liečbou	MPV	RDW	Po liečbe	MPV	RDW
Celkový cholesterol	$r = 0,389$ $p < 0,001$	$r = 0,434$ $p < 0,001$	Celkový cholesterol	$r = 0,019$ NS	$r = 0,249$ NS
LDL-C	$r = 0,360$ $p < 0,05$	$r = 0,327$ $p < 0,05$	LDL-C	$r = -0,030$ NS	$r = 0,152$ NS
HDL-C	$r = -0,185$ $p < 0,05$	$r = -0,010$ NS	HDL-C	$r = -0,051$ NS	$r = -0,086$ NS
TAG	$r = 0,673$ $p < 0,001$	$r = 0,647$ $p < 0,001$	TAG	$r = 0,347$ $p < 0,05$	$r = 0,332$ $p < 0,05$

Tab. 9. Korelácie aterogénnych parametrov s MPV a RDW

LDL – low density lipoprotein; IDL – intermediate density lipoprotein; apoB – apolipoprotein B; apoA1 – apolipoprotein A1; AIP – atherogenic index of plasma; MPV – medium platelet volume; RDW – red cell distribution width; r – correlation index; NS – nonsignificant

Pred liečbou	MPV	RDW	Po liečbe	MPV	RDW
LDL 1-2	r = -0,158 NS	r = -0,225 NS	LDL 1-2	r = -0,096 NS	r = -0,159 NS
LDL 3-7	r = 0,724 p < 0,001	r = 0,611 p < 0,001	LDL 3-7	r = 0,313 p < 0,05	r = 0,288 p < 0,05
IDL 1-3	r = -0,135 NS	r = -0,019 NS	IDL 1-3	r = -0,201 NS	r = 0,045 NS
apoB	r = 0,503 p < 0,001	r = 0,397 p < 0,001	apoB	r = 0,179 NS	r = 0,249 NS
apoA1	r = -0,486 p < 0,001	r = -0,318 p < 0,05	apoA1	r = -0,267 NS	r = -0,244 NS
apoB/apoA1	r = 0,599 p < 0,001	r = 0,456 p < 0,001	apoB/apoA1	r = 0,235 p < 0,036	r = 0,288 p < 0,05
AIP	r = 0,634 p < 0,001	r = 0,578 p < 0,001	AIP	r = 0,381 p < 0,001	r = 0,334 p < 0,003

Tab. 10. Podskupina pacientov s najvýznamnejšou redukciou LDL3-7 a hematologické ukazovatele pred liečbou a po liečbe

MCV – mean corpuscular volume; RDW – red cell distribution width; MPV – mean platelet volume
IQR – interquartile range; fl – femtoliter; NS – nonsignificant

Hematologické parametre v podskupine (n = 20)	Pred liečbou Mean ± SD/Median [IQR]	Po liečbe Mean ± SD Median [IQR]	P
Erytrocyty [10 ¹² /l]	4,487 ± 0,470	4,469 ± 0,482	NS
Hemoglobín [g/l]	144,450 ± 8,420	143,150 ± 9,483	NS
MCV [fl]	90,470 ± 3,089	90,705 ± 3,003	NS
RDW [%]	14,250 ± 3,318	13,320 ± 2,593	p < 0,05
Trombocyty [10 ⁹ /l]	282,100 ± 70,934	285,850 ± 70,413	NS
MPV [fl]	9,760 ± 1,648	9,015 ± 0,698	p < 0,05
Leukocyty [10 ⁹ /l]	6,550 ± 1,955	6,449 ± 1,645	NS

DISKUSIA

Aterosklerotický proces, ktorý sa spája so zápalom bol vo viacerých štúdiách sprevádzaný predovšetkým zvýšenými hladinami bielych krviniek, C-reaktívneho proteínu, ale aj MPV a RDW v súvislosti so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych príhod (Li a kol., 2012).

Trombocyty predstavujú dôležité spojenie medzi zápalom, trombózou a aterogénozou (Mahajan, 2015). Počas procesu aktivácie podliehajú dramatickej zmene tvaru a funkcie. Obsahujú hustejšie metabolicky aj enzymatic-

ky aktívne granuly, čím vykazujú väčší protrombogénny potenciál s rizikom kardiovaskulárnych príhod. Viaceré práce preukázali, že krvné doštičky sú vysoko reaktívne v prípade rizikových faktorov (artériová hypertenzia, dyslipidémia, diabetes mellitus, obezita), čím sa rozvoj KV ochorení môže urýchliť (Santilli a kol., 2012). Aktiváciou trombocytov sa často zmení ich objem, čo sa prejaví zvýšením MPV (Elsayed, Mohamed, 2017). U našich pacientov boli priemerné hodnoty MPV pred liečbou 9,274 ± 1,495 fl. Pri korelácií MPV s lipidovými parametrami sme potvrdili vstupne štatisticky významnú pozitív-

nu koreláciu MPV s celkovým cholesterolom ($r = 0,389$, $p < 0,001$), s LDL-C ($r = 0,360$, $p < 0,05$), s TAG ($r = 0,673$, $p < 0,001$) a negatívnu s HDL-C ($r = -0,185$, $p < 0,05$).

Účinok statínov na krvné doštičky je zabezpečený ich interakciou s membránami (M a a kol., 2002), alebo ovplyvňovaním signálnych ciest (pleiotropné účinky) (L u z a k a kol., 2012). Na antiagregačnom efekte statínov sa podieľa inhibícia kalcium dependentnej fosfolipázy A2 (M o s c a r d ó a kol., 2013), zvýšená produkcia oxidu dusnatého aktiváciou NO syntázy a zvýšené koncentrácie cyklického adenosinmonofosfátu (L e e a kol., 2010). S i v r i a kol. (2013) v ich práci dokázali signifikantné zníženie MPV v skupine pacientov liečených statínom bez ohľadu na zníženie lipidov v krvi. V našej práci sme poukázali na to, že atorvastatín môže znížiť priemerný objem krvných doštičiek ($9,274 \pm 1,495$ vs. $8,814 \pm 0,833$, $p < 0,001$) u pacientov s rizikovými faktormi kardiovaskulárnych chorôb, čo nepriamo naznačuje, že statíny môžu inhibovať funkciu krvných doštičiek. Zatiaľ jediná metaanalýza, ktorá systematicky skúmala vplyv statínov na MPV bola realizovaná pred dvoma rokmi (J i a kol., 2019). V práci (2019) sa sledoval účinok viacerých statínov (atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín). Bez ohľadu na použitý statín, bola po jeho liečbe zaznamenaná redukcia MPV v plazme (J i a kol., 2019). Záujem viacerých výskumníkov o zmeny stredného objemu trombocytov u dyslipidemických pacientov nie je prekvapivý, nakoľko len zníženie cholesterolu nevysvetľuje aj antiagregačný efekt statínov. Práca, ktorá by však odsledovala zmeny MPV v súvislosti s jednotlivými lipoproteínovými subpopuláciami nebola zatiaľ publikovaná. Zo všetkých lipoproteínových tried sme na začiatku liečby, ale aj po nej zaznamenali signifikantnú pozitívnu koreláciu LDL3-7 len s MPV a RDW. Za zaujímavé stojí tiež zistenie, že v podskupine pacientov, u ktorých došlo k najvýznamnejšiemu poklesu lipidov po 12 týždňoch liečby atorvastatínom sme tiež zaznamenali signifikantné zmeny v hladine MPV ($9,760 \pm 1,648$ vs. $9,015 \pm 0,698$, $p < 0,05$) aj RDW ($14,250 \pm 3,318$ vs. $13,320 \pm 2,593$, $p < 0,05$). Používanie MPV ako prognostického markera je otázkou budúcnosti, nakoľko si túto spojitosť treba ďalej výskumom overiť. Z dostupnej literatúry nie je zatiaľ jasné, či je zmena stredného objemu trombocytov spôsobená samotným KV ochorením, alebo je vzťah medzi KV rizikom a MPV príčinný. Nakoľko sme však použili pomerne homogénny súbor a bez zmeny KV rizika v sledovanom období, predpokladáme, že práve hematologické markery

by mohli spresňovať KV riziko a najmä odhaľovať efekt statínovej liečby. Je preto prínosné, že naša práca potvrdila schopnosti atorvastatínu znižovať MPV, čo nepriamo poukazuje na inhibíciu agregability krvných doštičiek a možný vplyv na KV riziko. Vzhľadom na význam MPV ako markera aktivovaných trombocytov a ako prediktora vaskulárnych príhod je tento účinok liečby atorvastatínom povzbudivý. Naša práca navyše naznačuje, že ak by sme používali parameter MPV ako prediktor KV ochorení, resp. pri ich diagnostike a sledovaní pacientov, mali by sme venovať súčasne pozornosť aj užívaniu statínovej liečby. Okrem toho by tento parameter mohol byť nápomocný pri sledovaní efektivity hypolipemickej liečby, resp. upozorňovať na riziko aterogénnej dyslipidémie.

Parameter RDW odzrkadľuje veľkosť cirkulujúcich erytrocytov v krvi. Okrem jeho využitia pri diferenciálnej diagnostike anémie, sa intenzívne diskutuje aj o jeho použití ako potencionálneho biomarkera KV ochorení. V práci P a t e l a kol. (2013) boli hodnoty RDW nad 14 % spájané so zhoršenou deformovateľnosťou a elasticitou červených krviniek, čo môže zhoršovať prietok krvi mikrocirkuláciou. Následné zhoršenie prívodu kyslíka do tkanív môže vysvetľovať zvýšené riziko KV príhody v spojení so zvýšenou hodnotou RDW (P a t e l a kol., 2013). Na parameter RDW sme sa v našej práci zamerali najmä z dôvodu pribúdania dôkazov o súvisi medzi zvýšeným RDW a výskytom fatálnych aj nefatálnych KV príhod (A n d e r s o n a kol., 2007). Zaujímavou je štúdia realizovaná na skupine 4874 neselektovaných probandov, ktorá potvrdila zvýšenie RDW v prípade nízkeho HDL-C, pri hypertriacylglycerolémii a zvýšenom aterogénnom indexe plazmy (L i p p i a kol., 2013). Hodnoty RDW v našom súbore ($13,363 \pm 2,988$ %) pred liečbou signifikantne korelovali s celkovým cholesterolom ($r = 0,434$, $p < 0,001$), triacylglycerolmi ($r = 0,647$, $p < 0,001$), LDL-C ($r = 0,327$, $p < 0,05$), ale v prípade HDL-C sme významnú súvislosť nezistili. Podobne ako pri MPV, ani v prípade RDW nebola zatiaľ publikovaná práca, ktorá by sledovala súvis medzi RDW a jednotlivými lipoproteínovými subpopuláciami. Zistili sme signifikantnú pozitívnu koreláciu medzi malými denznými LDL a RDW ($r = 0,611$, $p < 0,001$). Podobne boli štatisticky významné aj korelácie RDW s inými aterogénnymi parametrami, ako apo B ($0,397$, $p < 0,001$), apoB/apoA1 ($0,456$, $p < 0,001$), respektíve AIP ($0,578$, $p < 0,001$). Z uvedeného vyplýva, že parameter RDW by podobne ako v prípade diagnostiky akútnych koronárnych syndrómov, mohol byť

nápomocný v presnejšom hodnotení KV rizika a pravdepodobnosti aterogenity plazmy v spojení s ostatnými lipidovými markermi. Efekt hypolipemickej liečby na RDW bol skúmaný v práci A k i n a kol. (2014) na skupine 79 pacientov, ktorí užívali atorvastatín v dávke od 10 do 80 mg počas 24 týždňov, pričom signifikantné zmeny v danej práci neboli zaznamenané (A k i n a kol., 2014). Výsledky našej práce sa odlišujú, pretože sme po 12 týždňoch liečby atorvastatínom zaznamenali signifikantné zníženie RDW ($13,363 \pm 2,988$ vs $12,571 \pm 2,447$, $p < 0,001$). Patofyziologický proces, ktorý by mohol viesť k vyššie spomínaným účinkom je stále predmetom výskumu. Predpokladá sa však, že zápalový proces môže byť dôležitým hráčom. Preto nemožno vylúčiť aj ďalšie klinicky významné použitie parametra RDW (K u č e r a, 2019).

ZÁVER

Aj keď hodnoty RDW a MPV nebudú pravdepodobne zaručovať definitívnu, resp. bezchybnú prognostickú informáciu o kardiovaskulárnom riziku, pri ich správnom použití v praxi vedia poskytnúť dostupné, ekonomicky prijateľné a užitočné informácie, ktoré môžu efektívne dopĺňať a usmerňovať klinické rozhodovanie v praxi. Ich najväčšou výhodou je, že sú relatívne lacné a teda široko a ľahko dostupné v bežnej klinickej praxi. Každý pacient so zvýšenými hematologickými objemami pri splnení príslušnej indikácie, môže byť liečený statínom pre benefit nielen so samotného zníženia lipidov, ale aj pre ich ďalšie pleiotropné účinky. Distribučná šírka erytrocytov aj stredný objem trombocytov sú pomocné markery v diferenciálnej diagnostike hematologických ochorení a majú stanovené referenčné medze. Ich posudzovanie v hematológii je úzko naviazané na ostatné hematologické a biochemické parametre, preto by liečba statínmi nemala zásadne ich interpretáciu v súvislosti s hematologickými ochoreniami ovplyvňovať. Je potrebné však tieto parametre nepodceňovať, pre ich veľký potenciál nielen v samotnej diagnostike KV príhod, odhadovaní prognózy, ale aj pri liečbe. Pre ďalšie odporúčania ich využitia v bežnej praxi bude potrebné vo vedeckom výskume naďalej pokračovať.

LITERATÚRA

1. **Akin, F., Ayça, B. and Köse, N. (2014):** Effect of atorvastatin on hematologic parameters in patients with hypercholesterolemia. *Angiology*. doi: 10.1177/0003319713520419.
2. **Anderson, J. L. et al. (2007):** Usefulness of a Complete Blood Count-Derived Risk Score to Predict Incident Mortality in Patients With Suspected Cardiovascular Disease. *American Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.015.
3. **Bowles, K. M. et al. (2005):** Platelet size has diagnostic predictive value in patients with thrombocytopenia. *Clinical and Laboratory Haematology*. doi: 10.1111/j.1365-2257.2005.00726.x.
4. **Carr, M. C. and Brunzell, J. D. (2004):** Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: Importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi: 10.1210/jc.2004-0432.
5. **Detwiler, T. C., Odell, T. T. and MacDonald, T. P. (1962):** Platelet size, ATP content, and clot retraction in relation to platelet age. *The American journal of physiology*. doi: 10.1152/ajplegacy.1962.203.1.107.
6. **Drachman, J. G. (2004):** Inherited thrombocytopenia: When a low platelet count does not mean ITP. *Blood*. doi: 10.1182/blood-2003-05-1742.
7. **Elsayed, A. M., Mohamed, G. A. (2017):** Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio as a risk stratification tool in the assessment of severity of acute ischemic stroke. *Alexandria Journal of Medicine*. doi: 10.1016/j.ajme.2016.03.003.
8. **Ensign, W., Hill, N., Heward, C. B. (2006):** Disparate LDL phenotypic classification among 4 different methods assessing LDL particle characteristics. *Clinical Chemistry*. doi: 10.1373/clinchem.2005.059949.
9. **Fábryová, L. (2016):** Aterogénna dyslipidémia – nový cieľ v kardiovaskulárnej prevencii. *Atheroreview*, 1(3), pp. 126–137.
10. **Ji, S. et al. (2019):** Effects of statin therapy on mean platelet volume in patients with risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Bioscience Reports*. doi: 10.1042/BSR20190180.
11. **Kučera, M. (2019):** Význam hematologických markerov z pohľadu kardiovaskulárneho rizika. *Vaskulárna Medicína*, 11(2), pp. 70–73.

12. Lee, Y. M. et al. (2010): Cyclic nucleotides and mitogen-activated protein kinases: Regulation of simvastatin in platelet activation. *Journal of Biomedical Science*. doi: 10.1186/1423-0127-17-45.
13. Li, J. J. et al. (2012): Impact of 10mg rosuvastatin daily or alternate-day on lipid profile and inflammatory markers. *Clinica Chimica Acta*. doi: 10.1016/j.cca.2011.09.006.
14. Lippi, G. et al. (2013): Association of red blood cell distribution width with plasma lipids in a general population of unselected outpatients. *Kardiologia Polska*. doi: 10.5603/KP.2013.0228.
15. Luzak, B. et al. (2012): Pravastatin and simvastatin improves acetylsalicylic acid-mediated in vitro blood platelet inhibition. *European Journal of Clinical Investigation*. doi: 10.1111/j.1365-2362.2012.02661.x.
16. Ma, L. P. et al. (2002): Inhibition of platelet aggregation and expression of alpha granule membrane protein 140 and thromboxane B2 with pravastatin therapy for hypercholesterolemia. *Journal of the Association for Academic Minority Physicians: the official publication of the Association for Academic Minority Physicians*.
17. Mahajan, K. (2015): Microparticles in Atherosclerosis: Biomarkers of Disease (2014). *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. doi: 10.4172/2155-9880.1000356.
18. Maru, A. M. and Kokani, M. J. B. (2018): A study of correlation between Platelet Volume Indices (PVI) in patients of Dyslipidemia in tertiary care hospital. *Tropical Journal of Pathology and Microbiology*. doi: 10.17511/jopm.2018.i04.03.
19. Matýšková, M., Bourková, L. and Hoblová, J. (2005): Zajištění spolehlivosti vyšetření krevních obrazů. *Vnitřní Lekarství*.
20. May, J. E. et al. (2019): Three neglected numbers in the CBC: The RDW, MPV, and NRBC count. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. doi: 10.3949/ccjm.86a.18072.
21. Moscardó, A. et al. (2013): Reduction of platelet cytosolic phospholipase A2 activity by atorvastatin and simvastatin: Biochemical regulatory mechanisms. *Thrombosis Research*. doi: 10.1016/j.thromres.2013.01.007.
22. Oravec, S.; Jediná, V.; Žitňanová, I.; Gruber, K.; Dostal, E. (2020): Malé denzné LDL u osôb s poruchou metabolizmu lipoproteínov. *Laboratórna diagnostika*, 25(2), pp. 43–46.
23. Patel, K. V. et al. (2013): Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. doi: 10.1007/978-1-4614-4989-8_29.
24. Pedrazzani, C. et al. (2020): Prognostic value of red cell distribution width (RDW) in colorectal cancer. Results from a single-center cohort on 591 patients. *Scientific Reports*. doi: 10.1038/s41598-020-57721-4.
25. Piepoli, M. F. et al. (2016): 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. Oxford University Press, pp. 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
26. Santilli, F. et al. (2012): Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obesity Reviews*. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00930.x.
27. Sivri, N. et al. (2013): Statins decrease mean platelet volume irrespective of cholesterol lowering effect. *Kardiologia Polska*. doi: 10.5603/KP2013.0259.
28. Vestník MZ SR (2015): Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na poskytovanie zdravotnej starostlivosti dospelým pacientom s dyslipidémiou v ambulantnej zdravotnej starostlivosti. *Vestník Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky*, čiastka 14–30, ročník 63.