

CARDIO TEST INFAI®

**NUKLEÁRNA MAGNETICKÁ
REZONANČNÁ SPEKTROSKOPIA**

**DOKÁŽE STANOVÍŤ RIZIKO KARDIOVASKULÁRNYCH
OCHORENÍ ANALÝZOU KRVNÉHO SÉRA**



**INFARKT MYOKARDU A CIEVNA
MOZGOVÁ PRÍHODA = CELOSVETOVÝ PROBLÉM**

„Človek je taký zdravý, ako sú zdravé jeho cievy“

O SPOLOČNOSTI INFAI

Spoločnosť INFAI je na poprednom mieste pri prenose nových analytických technológií do medicínskej diagnostiky a vývoji inovatívnych farmaceutických produktov. Spoločnosť začala medzi prvými používať stabilné izotopy a NMR v gastroenterológii, pri metabolických ochoreniach, v onkológii a kardiológii.

INFAI laboratória v Kolíne v Nemecku sú vybavené najmodernejšími NMR prístrojmi a NMR zobrazovacou technikou. Tieto zariadenia sa používajú na výskum a vývoj produktov a sú k dispozícii aj na spoluprácu a zmluvný výskum a taktiež komerčné účely.

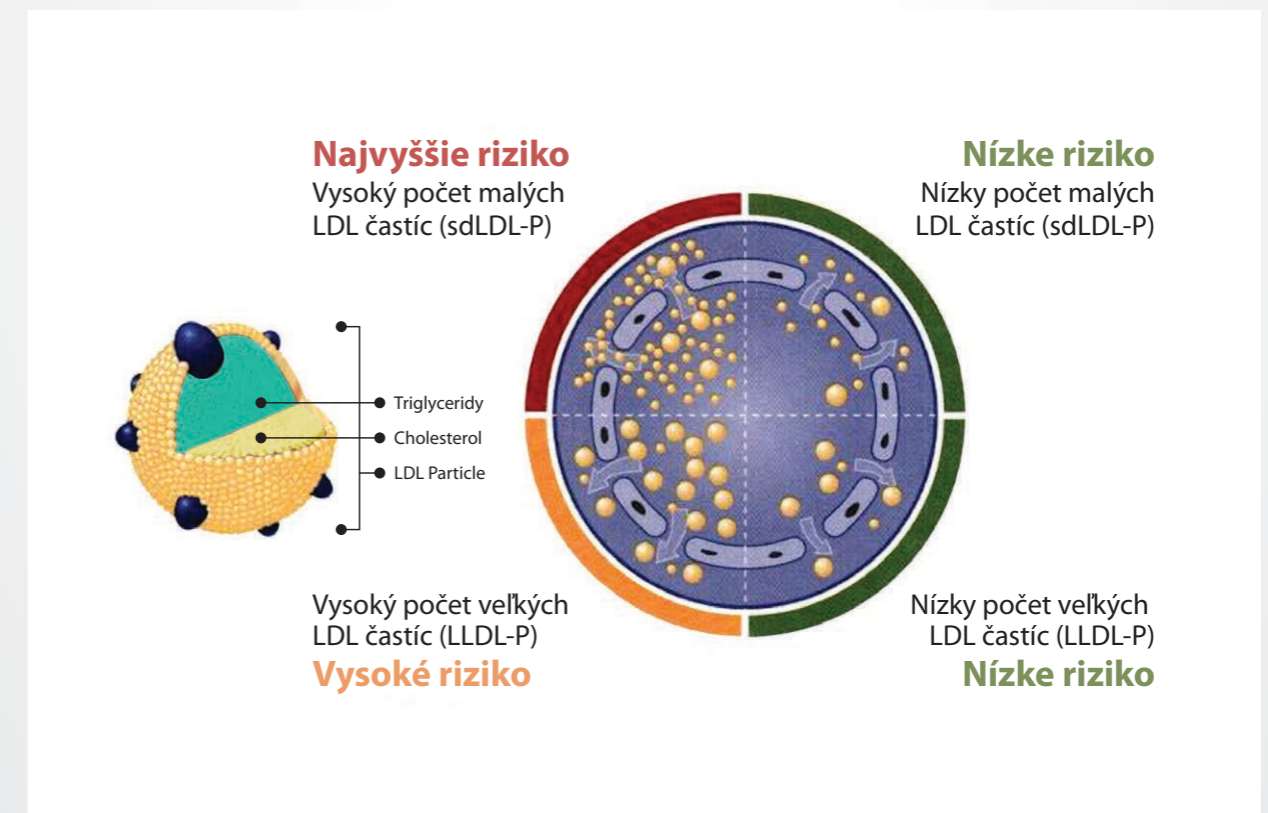


Cardio Test INFAI®

OBSIAHLA ANALÝZA LIPOPROTEÍNOV KRVNÉHO SÉRA POMOCOU NUKLEÁRNEJ MAGNETICKEJ REZONANČNEJ SPEKTROSKOPIE

Nukleárna magnetická rezonančná spektroskopia (NMR) a NMR zobrazovanie sa používa na vyšetrenie rozsahu metabolických porúch a malígnych stavov.

Cardio Test INFAI je realizovaný spoločnosťou INFAI v spolupráci s Numares a spoločnosťou Allmedical. Jedná sa o moderný test, založený na NMR-spektroskopickom vyšetrení vzoriek séra, ktorý vyhodnocuje riziko kardiovaskulárnych ochorení. Stanovuje niekoľko hlavných skupín a podskupín koncentrácií lipidov z rôznych lipoproteínových frakcií a zisťuje priemerné veľkosti hlavných lipoproteínových frakcií. Tento postup sa už bežne používa v USA, kde bolo vyšetrených viac ako 11 miliónov vzoriek.



Obrázok 1: Cardio Test – vyhodnotenie rizika KVO na základe počtu a veľkostí častíc (P) lipoproteínovej frakcie LDL. Vyšší počet LDL častíc (LDL-P) dokazuje vyššie riziko KVO.

LIPOPROTEÍNY A KARDIOVASKULÁRNE OCHORENIA

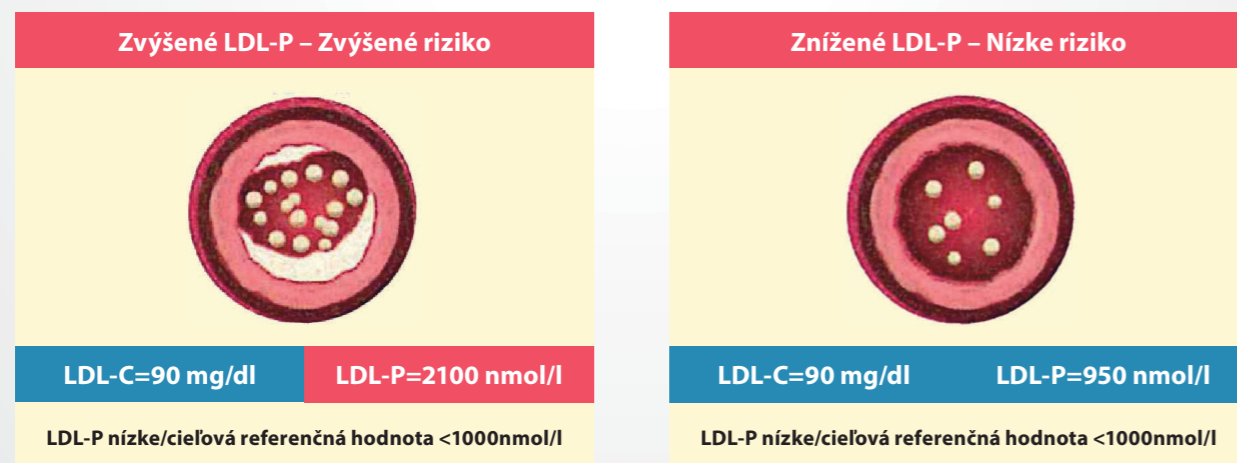
Lipoproteíny nepredstavujú štandardizované triedy, ale tvoria kontinuálnu zmes zloženú z malých, hustých častíc, až po veľké a menej husté. Po podrobnejšej analýze sa môžu lipoproteíny rozdeliť do kategórií označovaných ako podtriedy lipoproteínov (tiež označované ako subfrakcie). Tieto podtriedy sa vyznačujú nielen veľkosťou, hustotou a zložením, ale aj svojou aterogénnosťou.

Význam merania LDL a HDL je nesporný pri predurčení kardiovaskulárneho rizika. Oba parametre sa používajú na indikáciu možnej liečby statínmi a na kontrolu liečby. Vo svete sa na tento účel používajú enzymatické testy, ktoré merajú obsah cholesterolu v lipoproteínoch (LDL-C, HDL-C). V prípade LDL-C existujú všeobecne uznávané referenčné hodnoty na liečbu statínmi, ako aj cieľové hodnoty monitorovania liečby, na základe ktorých sa odporúča intenzívnejšia liečba statínmi [1, 2].

PREČO BY MALI BYŤ MERANÉ PODSKUPINY LIPOPROTEÍNOV?

Podtriedy lipoproteínov sa stávajú čoraz dôležitejšími rizikovými faktormi pre vznik kardiovaskulárnych ochorení (KVO) [3 – 6]. Vzťah medzi cholesterolom v lipoproteínových podtriedach, koncentráciou častíc, veľkosťou častíc a KVO bol dokázaný v sérii štúdií. V rámci frakcie LDL sú najmä malé častice LDL-P výrazne spájané s rizikom KVO [7 – 28]. Už niekoľko rokov sa uvádza, že enzymatické testy nie sú optimálnymi prediktormi kardiovaskulárneho rizika [29]. To je čiastočne spôsobené skutočnosťou, že tradičný test meria cholesterolovú frakciu LDL častíc. Avšak počet malých, hustých častíc (sdLDL-P) nedokáže stanoviť, hoci táto špecifická podtrieda je osobitne zodpovedná za obzvlášť vysoké riziko kardiovaskulárneho ochorenia. Z toho dôvodu, je predovšetkým najmä počet LDL častíc (LDL-P), signifikantne významnejším prediktormi kardiovaskulárneho rizika.

Na obrázku nižšie je znázornené riziko vzniku srdcového infarktu dvoch pacientov s rovnakými hodnotami LDL-C, ale rôznymi hodnotami LDL-P. Zvýšená hodnota LDL-P, napriek nízkej alebo referenčnej hodnote LDL-C, predstavuje zvýšené riziko srdcového infarktu.



Obrázok 2: Dva pacienti s rovnakými hodnotami LDL-C a rôznymi hodnotami LDL-P.

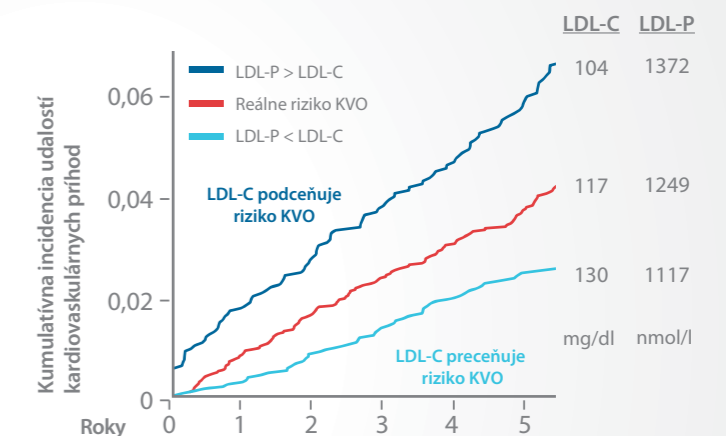
PRELOM V KLINICKOM VÝSKUME

Analýza lipoproteínových častíc pomocou NMR spektroskopie je overená vo viac ako 1000 klinických štúdiách, ktoré zahŕňajú viac ako 1 mil. vzoriek krvného séra. Dáta z niektorých štúdií, napr. JUPITER, MESA, DPP, PLAC-1, Gramingham, Heart Protection Study, VA-HIT, Cardiovascular Health Study, Women's Health Study, Women's Health Initiative, EPIC Norfolk, ANCHOR, HEALTHY, IRAS FIELD, MARINE boli zahrnuté vo viac ako 350 publikáciách. Štúdie sa zamerali na kardiovaskulárne a metabolické ochorenia, ako aj reumatoidnú artritídu, Alzheimerovu chorobu, obezitu, ochorenia štítnej žľazy, imunodeficientné stavy, hypertenziu, očné, obličkové a pečeneové ochorenia. Viaceré štúdie ukazujú, že vysoké hodnoty LDL-P predstavujú vyššie riziko srdcového infarktu, aj keď sú hladiny LDL-C normálne alebo nízke.

KLINICKÉ VÝSLEDKY MERANIA LDL-P POMOCOU NMR (SPEKTROSKOPIE)

Stanovenie LDL-P pomocou NMR je klinicky spoľahlivejšie než len meranie LDL

V štúdiu MESA a Framingham bolo zistené, že riziko kardiovaskulárnych ochorení bolo dokonca zvýšené napriek tomu, že LDL-C bolo nízke, pretože LDL-P bolo zvýšené. Ak sa LDL-P a LDL-C líšia, potom LDL-P je spoľahlivejším prediktormi rizika KVO. Význam LDL-C môže byť teda nesprávne posúdený (preceňuje alebo podceňuje riziko výskytu kardiovaskulárnych príhod).

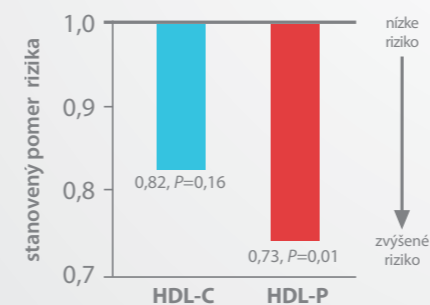


Graf 1: Interpretácia rizika výskytu KV príhod na základe merania LDL-C a LDL-P [40]

KLINICKÉ VÝSLEDKY MERANIA HDL-P POMOCOU NMR (SPEKTROSKOPIE)

POČET HDL ČASTÍC (HDL-P) JE LEPŠÍ PREDIKTOR RIZIKA VZNIKU KVO

Rozloženie subfrakcií (označovaných ako fenotyp LDL) a počet HDL častíc sú taktiež dôležitými faktormi. V rozsiahlej prospektívnej štúdiu s viac ako 20 000 zdravými ženami merali koncentrácie lipoproteínových častíc a tiež veľkosti častíc s použitím NMR spektroskopie. Výskyt kardiovaskulárnych chorôb sa tak predpovedal bez ohľadu na klasické rizikové faktory [21].



V štúdiu JUPITER bolo dokázané, že počet častíc HDL-P lepšie predpovedá riziko vzniku KVO a taktiež zabezpečuje presnejší a spoľahlivejší výber nových terapeutických možností zameraných na HDL než na HDL-C. Výška rizika výskytu KV príhod bola stanovená podľa veku, pohlavia, rasy, fajčenia, systolického TK, BMI, hladín glukózy nalačno, LDL-C, triglyceridov a podľa pozitívnej rodinnej anamnézy výskytu KVO.

Graf 2: Predpoveď rizika výskytu KV príhod na základe HDL-C a HDL-P u účastníkov štúdie JUPITER, ktorí dostávali rosuvastatín [38].

METÓDY NA ANALÝZU PODSKUPÍN LIPOPROTEÍNOV

Existujú rôzne metódy na analýzu podtried lipoproteínov. NMR spektroskopia je založená na matematickej dekonvolúcii NMR signálov metylových skupín (-CH₃) lipidov. Každá lipoproteínová častica určitej veľkosti generuje charakteristický signál. Plocha pod signálom je priamo úmerná počtu častíc v rôznych podtriedach.

Proces ultracentrifugácie frakcionuje lipoproteíny podľa ich hustoty. Počas gélovej elektroforézy sa lipoproteíny separujú podľa ich veľkosti a náboja. Nasledujúca denzitometrická analýza jednotlivých pásov poskytuje percentuálnu distribúciu lipidov v rôznych podtriedach. Enzymatický postup na kvantifikáciu sdLDL cholesterolu je založený na selektívnych povrchovo aktívnych látkach a enzýmoch. Ďalšie postupy, ako je chromatografia, mobilita iónov, metódy zrážania a iné, sú menej rozšírené. Veľké štúdie ukázali, že kardiovaskulárne riziko sa dá predpovedať výrazne lepšie pri meraní LDL-P pomocou Cardio Testu, ako pri tradičnom teste. Najmä ukázali, že ak boli nálezy nekonzistentné (LDL-P vs. LDL-C), počet častíc LDL-P bol jediným determinantom rizika [30] (Tabuľka 1).

	Nukleárna magnetická rezonančná spektroskopia (NMR)	Ultracentrifugácia s hustotným gradientom (UC)	Polyakrylamidová gélová elektroforéza (GE)	Priama metóda enzymatickej reakcie
Hlavné skupiny	+	+	+	--
VLDL podskupiny	+	+		--
LDL podskupiny	+	+	+	Iba sdLDL
HDL podskupiny	+	+	+	--
Veľkosť častíc	+	--	--	--
Koncentrácia častíc	+	--	--	--
Cholesterol podskupiny	+	+	+	Iba sdLDL
Reprodukovateľnosť	(Veľmi) vysoká	Stredná	Stredná	Veľmi vysoká
Priechodnosť	Vysoká	Stredná	Stredná	Veľmi vysoká
Náročnosť na čas	Veľmi nízka	Stredná	Nízka	Veľmi nízka
Automatizácia	Vysoká	Stredná	Stredná	Veľmi vysoká

Tabuľka 1: Metódy na analýzu podskupín lipoproteínov.

LDL-P vs. LDL-C

Nekonzistentné nálezy (LDL-P vs. LDL-C) postihujú významnú časť populácie pacientov. V závislosti od stanovených referenčných hodnôt, na ktorých je založená indikácia liečby, je 10 – 30 % pacientov zaradených do inej rizikovej skupiny. Výhoda novej metódy merania je teda ešte väčšia u liečených pacientov.

V súčasnosti bolo publikovaných niekoľko štúdií s cieľom potvrdiť pozitívny účinok merania LDL-P na prežívanie pacientov [31]. Nedávna publikácia [32] navrhla, že použitie nového testu pri vyšetrení 80 až 90 rizikových pacientov, by zabránilo jednej kardiovaskulárnej príhode (infarkt myokardu, mozgová príhoda alebo smrť) v priebehu 10 rokov (pre porovnanie: pri liečbe inhibítormi agregácie krvných doštičiek musí byť približne 200 rizikových pacientov liečených 10 rokov, aby sa zabránilo jednej príhode). Táto štúdia uznala novú metódu merania lipoproteínových podskupín za zásadný nákladovo efektívny posun.

AKO NOVÝ TEST FUNGUJE A PREČO JE PRESNEJŠÍ?

Nukleárna magnetická rezonančná spektroskopická metóda bola vyvinutá Felixom Blochom a Edwardom Purcellom, ktorí získali Nobelovu cenu za túto prácu v roku 1952. V NMR spektroskopii sa vzorky analyzujú v silnom vysokofrekvenčnom magnetickom poli (600 MHz, 14,1 Tesla, v porovnaní s 1-3 Tesla v NMR tomografii, obrázok 3).

V princípe, NMR spektroskopia využíva skutočnosť, že atómy majú odlišnú rezonančnú frekvenciu podľa svojej molekulovej väzby. NMR spektrum ukazuje väčšinu zlúčenín obsahujúcich protón a tým poskytuje celkový pohľad na metabolizmus. Ide o neinvazívny postup, ktorý sa dá vykonávať ľahko a rýchlo.

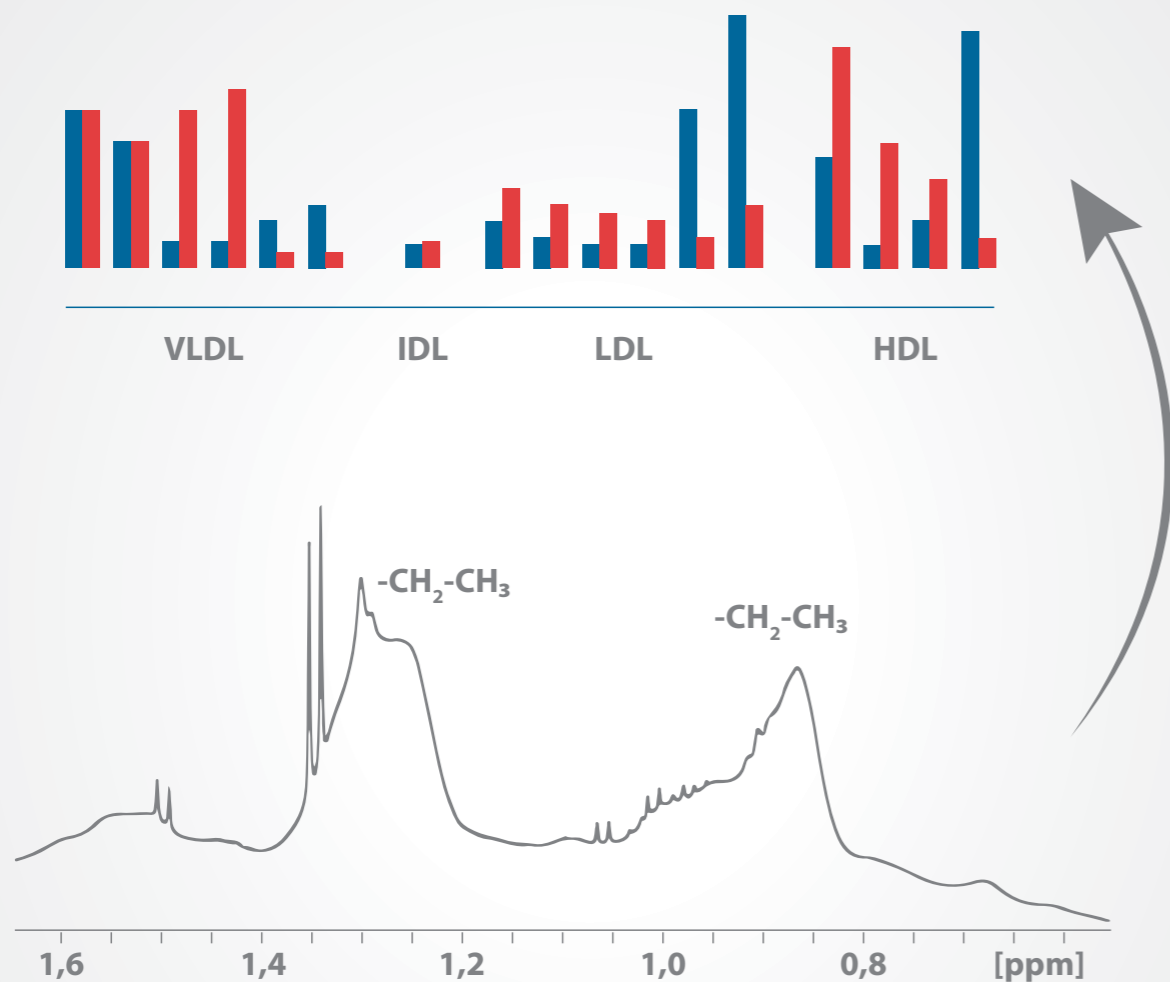
S modernou SampleJet automatickou technológiou, je možné merať až 200 vzoriek séra plnoautomaticky do 24 hodín za použitia vysokej priepustnosti. Integrované chladenie vzorky na 2 – 8 °C minimalizuje bežné procesy starnutia a tým zvyšuje kvalitu a spoľahlivosť výsledkov získaných pri analýze.

Plnoautomatické spracovanie a vyhodnotenie vzoriek nám poskytuje až 29 parametrov k optimálnemu posúdeniu potenciálneho rizika infarktu myokardu.



Obrázok 3: 600 MHz NMR spektrometer s autodávkačom SampleJet.

Analýzou rôznych rezonančných frekvencií v ¹H spektre možno vyvodit' závery o skúmaných molekulách a supra-molekulárnych časticiach (ako sú lipoproteíny) (obr. 4). To umožňuje vysoko detailnú analýzu rôznych lipoproteínov. Je možné nielen určiť podiel HDL, LDL, VLDL a IDL, ale tiež ďalej rozdeliť frakcie na veľké a malé častice.



Obrázok 4: ¹H spektrum CH₂ a CH₃ skupín lipoproteínov v sére.

VYŠŠÍ ATEROGÉNNY POTENCIÁL MALÝCH ČASTÍC

V každom prípade je podrobné vyšetrenie lipoproteínov medicínsky relevantné [33]. Najmä malé častice LDL (malé husté LDL-P, sdLDL) majú vyšší aterogénny potenciál. Veľké častice LDL (známe ako LDL fenotyp A) prevládajú u väčšiny ľudí. U 10 – 30 % ľudí je však vyšší podiel sdLDL (imunitný fenotyp B). V tradičnom enzymatickom teste je koncentrácia malých hustých častíc (sdLDL) podceňovaná, pretože má nízky obsah cholesterolu. Výška rizika KVO preto môže byť pre niektorých pacientov potenciálne nesprávne posúdená. Tento problém je vo všeobecnosti väčší počas liečby statínmi, pretože táto liečba tiež vedie k posunu v rámci LDL subfrakcií.

KTORÍ PACIENTI BY MALI BYŤ VYŠETRENÍ?

Táto nová metóda merania LDL častíc je prínosom pre všetkých pacientov. V závislosti od kritérií stanovených pre liečbu sa všeobecne očakáva, že 10 – 30 % pacientov by mohlo byť preradených do inej rizikovej skupiny, čo by mohlo potenciálne viesť k výberu efektívnej možnosti liečby. Pravdepodobný prínos pre pacientov sa zvyšuje s rastúcim rizikom aterosklerózy.

Ako zvlášť prospešné je vyšetrenie Cardio Test INFAI® u mladších pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou a pre tých, u ktorých sa zvažuje včasná liečba. Okrem toho sa vyšetrenie odporúča u pacientov s vyšším rizikom aterosklerózy, napr. so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo diabetes mellitus a ochorením obličiek a pečene. V dôsledku presunu subfrakcií LDL by sa malo u vybraných pacientov pomocou tohto nového testu taktiež zväžiť aj monitorovanie liečby.

Na základe odporúčania NLA (Národná lipidová asociácia) zo záverov z panelovej diskusie expertov a lipidových špecialistov [35] boli navrhnuté cieľové referenčné hodnoty LDL-P, ktoré sú uvedené v tabuľke 2.

LDL-P, nmol/l			
Klasifikácia			
Nízke / Normálne	Stredné		Vysoké
	Mierne	Hraničné horné	
< 1000	1000 – 1299	1300 – 1599	> 1600

Tabuľka 2: Referenčné hodnoty LDL-P



Nedávne zistenia potvrdzujú odporúčanie, že pacienti by mali byť liečení tak, aby sa dosiahli cieľové koncentrácie hladín LDL-P. Na dosiahnutie liečebného cieľa LDL-P sa môžu použiť terapeutické zmeny životného štýlu alebo niekoľko skupín liekov, ako sú statíny, fibráty, niacín a niektoré glitazóny, ako aj kombinácia terapií s pozitívnym účinkom na distribúciu podskupín lipoproteínov.

Obsah cholesterolu v LDL časticiach klesá	Obsah cholesterolu v LDL časticiach stúpa
Statíny	Fibráty
Statíny + ezetimib alebo sekvestranty žlčových kyselín	Niacín
Estrogénová substitučná terapia	Pioglitazón
Antiretrovírusová terapia	Omega 3 mastné kyseliny
Nízkotučná diéta	Cvičenie
Vysokosacharidová diéta	Nízkosacharidová diéta
Táto liečba ↓ LDL-C viac ako LDL-P	Táto liečba ↓ LDL-P viac ako LDL-C

Tabuľka 3: Liečba, ktorá mení obsah cholesterolu v lipoproteínových časticiach, môže rozlične meniť hladiny LDL-C a LDL-P [39].

LIPOPROTEÍNOVÉ PODSKUPINY PUBLIKOVANÉ V SÚČASNÝCH SMERNICIACH PROFESIJNÝCH ZDRUŽENÍ (GUIDELINES OF PROFESSIONAL ASSOCIATIONS)

Pretože NMR technológia na skúmanie lipoproteínov je predovšetkým dostupná v Spojených štátoch, predpokladá sa, že nový testovací postup bude prvotne stanovený v medzinárodných alebo amerických smerniciach.

Súčasnú smernicu American College of Cardiology a American Heart Association (ACC / AHA) pre rok 2013 (zdroj) odporúčajú používať enzymatický test na meranie LDL. Nasledujúce usmernenie však predovšetkým zvlášť preskúma prínos merania LDL častíc pri rozhodovaní o liečbe.

Spomínané štúdie o výhodách merania LDL častíc boli z veľkej časti publikované na základe súčasných usmernení ACA / AHA. Existuje aj mnoho profesijných združení, ktoré zdôrazňujú základný prínos merania častíc (výber je uvedený v tabuľke 4):

2009	Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease Risk: Position Statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices
	Americká asociácia klinických chemikov (AACC) uvádza, že LDL-P sú „stále viac prediktívne pre vznik kardiovaskulárneho ochorenia, ako je LDL-C“ a „poskytuje lepšie vyhodnotenie reziduálneho rizika pri liečbe ako meranie LDL-C“. Za cieľ liečby navrhla LDL-P <1100 nmol/l, podobne ako LDL-C z hľadiska percentil obyvateľstva [34].
2011	Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists
	Národná lipidová asociácia (NLA) odporúča hodnotenie LDL-P v čase počiatočného klinického hodnotenia a rozhodovania o manažmente liečby pre stredne a vysoko rizikových pacientov [35].
2013	AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013
	AACE začlenil meranie LDL-P do algoritmu liečenia cukrovky. Intenzita liečby by mala byť zameraná na dosiahnutie LDL-P <1200 nmol/l u pacientov so stredným rizikom a <1000 nmol/l u pacientov s vysokým rizikom [36].
2013	Association of apolipoprotein B and nuclear magnetic resonance spectroscopy-derived LDL particle number with outcomes in 25 clinical studies: assessment by the AACC Lipoprotein and Vascular Disease Division Working Group on Best Practices
	AACC dospela k záveru, že „Apo B a LDL-P sa konzistentne preukázali ako závažnejšie rizikové faktory ako LDL-C“. AACC odporúča, aby „meranie počtu častíc [...] bolo zahrnuté do záväzných usmernení pre hodnotenie rizika KVO [37].

Tabuľka 4: Závěry a odporúčania profesijných združení.

NMR PARAMETRE CARDIO TEST INFAI ®

Metabolit	Jednotka	Popis
Lipoproteínové frakcie		
LVLDL-p	nmol/l	Koncentrácia veľkých VLDL častíc
LDL-p	nmol/l	Koncentrácia LDL častíc
LLDL-p	nmol/l	Koncentrácia veľkých LDL častíc
SLDL-p	nmol/l	Koncentrácia malých LDL častíc
HDL-p	nmol/l	Koncentrácia HDL častíc
LHDL-p	nmol/l	Koncentrácia veľkých HDL častíc
SHDL-p	nmol/l	Koncentrácia malých HDL častíc
Veľkosť častíc		
VLDL-s	nm	Priemerná veľkosť VLDL častíc
LDL-s	nm	Priemerná veľkosť LDL častíc
HDL-s	nm	Priemerná veľkosť HDL častíc
Cholesterol koncentrácia		
VLDL-c	mg/dl	Cholesterol koncentrácia v VLDL skupine
IDL-c	mg/dl	Cholesterol koncentrácia v IDL skupine
LDL-c	mg/dl	Cholesterol koncentrácia v LDL skupine
LDL.A-c	mg/dl	Cholesterol koncentrácia v LDL podskupine A (veľké častice)
LDL.B-c	mg/dl	Cholesterol koncentrácia v LDL podskupine B (stredne veľké častice)
LDL.C-c	mg/dl	Cholesterol koncentrácia v LDL podskupine C (malé častice)
HDL.A-c	mg/dl	Cholesterol koncentrácia v HDL podskupine A (veľké častice)
HDL.B-c	mg/dl	Cholesterol koncentrácia v HDL podskupine B (stredne veľké častice)
HDL.C-c	mg/dl	Cholesterol koncentrácia v HDL podskupine C (malé častice)
Štandardné parametre		
Celkový cholesterol	mg/dl	Celková koncentrácia cholesterolu v sére
LDL-Cholesterol	mg/dl	Koncentrácia LDL-cholesterolu v sére
HDL-Cholesterol	mg/dl	Koncentrácia HDL-cholesterolu v sére
Triglyceridy	mg/dl	Koncentrácia celkových triglyceridov v sére
Laktát	mg/dl	Laktát koncentrácia v sére
Glukóza	mg/dl	Glukóza koncentrácia v sére

REFERENCIE

- Stone et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. JACC 2013; 63(25):2889-934.
- Cleemann et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. JAMA 2001; 285(19):2486-97.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, E. and A. Treatment of High Blood Cholesterol in, 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; 106:3143-421.
- Myers, G. et al., National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease, Clin Chem 2009; 55:378-84.
- Greenland, P. et al., 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Circulation 2010; 122:584-636.
- Catapano, A. et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), Atherosclerosis 2011; 217:51-44.
- Blake, G. et al., Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women, Circulation 2002; 106:1930-7.
- Kuller, L. et al., Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002;22:1175-80.
- Soedamah-Muthu, S. et al., Lipoprotein subclass measurements by nuclear magnetic resonance spectroscopy improve the prediction of coronary artery disease in Type 1 diabetes. A prospective report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, Diabetologia; 2003:674-82.
- Cromwell, W. et al., LDL Particle Number and Risk of Future Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study - Implications for LDL Management, J Clin Lipidol 2007; 1:583-92.
- El Harchaoui, K., et al., Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study, J Am Coll Cardiol 2007; 49:547-53.
- Otvos, J. et al., Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number, J Clin Lipidol 2011; 5:105-13.
- Arsenault, B., et al., Lipid assessment, metabolic syndrome and coronary heart disease risk Eur J Clin Invest 2010; 40:1081-1093.
- Austin, M. et al., Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men, Am J Cardiol 2000; 86:412-6.
- Barzilai, N. et al., Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity, JAMA 2003; 290:2030-40.
- Campos, H. et al., Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events, JAMA 2001; 286:1468-74.
- Gardner, C., S. Fortmann, and R. Krauss, Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women, JAMA 1996; 276:875-81.
- Kamigaki, A. et al., Low density lipoprotein particle size and risk of early-onset myocardial infarction in women, Am J Epidemiol 2001; 153:939-45.
- Kwon, S. et al., Significance of small dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary artery disease and acute coronary syndrome, Yonsei Med J 2006; 47:405-14.

20. Mackey, R.H. et al., Lipoprotein subclasses and coronary artery calcium in postmenopausal women from the healthy women study, *Am J Cardiol* 2002; 90(8A):71i-76i.
21. Mora, S. et al., Lipoprotein Particle Profiles by Nuclear Magnetic Resonance Compared With Standard Lipids and Apolipoproteins in Predicting Incident Cardiovascular Disease in Women, *Circulation* 2009; 119:931U44.
22. Rosenson, R., J. Otvos, and D. Freedman, Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial, *Am J Cardiol* 2002; 90:89-94.
23. Stampfer, M.J. et al., A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction, *JAMA* 1996; 276(11):882-8.
24. Dong, J. et al., A novel and precise method for simultaneous measurement of serum HDL and LDL subfractions and lipoprotein (a) cholesterol by ultracentrifugation and high-performance liquid chromatography, *Clin Chim Acta* 2012; 413:1071-1076.
25. Arsenault, B. et al., Comparison between Gradient Gel Electrophoresis and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Estimating Coronary Heart Disease Risk Associated with LDL and HDL Particle Size, *Clin Chem* 2010; 56:789-798.
26. Superko, H. et al., High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease, *J Clin Lipidol* 2012; 6:496-523.
27. Kuller, L. et al., Lipoprotein particles, insulin, adiponectin, C-reactive protein and risk of coronary heart disease among men with metabolic syndrome, *Atherosclerosis* 2007; 195:122-8.
28. St-Pierre, A. et al., Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec Cardiovascular Study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:553-9.
29. Cromwell et al. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study—Implications for LDL management. *J Clin Lipid* 2007; 1:583-592.
30. deGoma et al. Discordance between non-HDL-cholesterol and LDL-particle measurements: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 229:517-523.
31. Toth et al. Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets. *Atherosclerosis* 2014; 235:585-591.
32. Folse et al. Clinical- and cost-effectiveness of LDL particle-guided statin therapy: A simulation study. *Atherosclerosis* 2014; 236:154-161.
33. Williams et al., Comparison of four methods of analysis of lipoprotein particle subfractions for their association with angiographic progression of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2014; 713-720.
34. Brunzell. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31:811-22.
35. Davidson et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. *J Clin Lipidol* 2011; 5:338-67.
36. Garber et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract* 2013; 19:327-36.
37. Cole, T., et al., Association of apolipoprotein B and nuclear magnetic resonance spectroscopy-derived LDL particle number with outcomes in 25 clinical studies: assessment by the AACC lipoprotein and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem* 2013; 59:752-70.
38. Mora et al. *Circulation*. 2013;128:1189-1197.
39. Cromwell in; Toth and Sicca, eds. *Clinical challenges in Lipid Disorders*. 2008:249-259
40. Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC Jr. Clinical implications of discordance between LDL cholesterol and LDL particle number. *J Clin Lipidol*. 2011;5(2):105-113.

SYSTÉM RIADENIA KVALITY

QUALITY MANAGEMENT INFAI zaviedol integrovaný systém riadenia kvality založený na ISO 9001: 2008 v súlade s národnými a medzinárodnými predpismi. Vysoké normy kvality vymedzené v tomto rámci zabezpečujú výrobu spoľahlivých a vysokokvalitných farmaceutických produktov. Spokojnosť zákazníkov je v centre všetkých našich aktivít. Neustále zdokonaľovanie nášho systému riadenia kvality nám umožňuje rýchlo konať podľa meniacich sa podmienok na trhu.

Cardio Test INFAI® sa vykonáva v spolupráci s Numares a Allmedical.





ALLMEDICAL s. r. o. | Biznis Park Rampová 5 | 040 01 Košice

E-mail: office@allmedical.sk

cardiotest@allmedical.sk

www.allmedical.sk

