

JE LI HIPERTRIGLICERIDEMIJA ČIMBENIK RIZIKA OD KORONARNE BOLESTI SRCA?

IS HYPERTRIGLYCERIDAEMIA A RISK FACTOR FOR CORONARY HEART DISEASE?

ŽELJKO REINER, DIANA MUAČEVIĆ-KATANEC, DAVOR KATANEC, EUGENIA TEDESCHI-REINER*

Deskriptori: Koronarna bolest – etiologija, krv, prevencija; Trigliceridi – u krvi, metabolizam; HDL-kolesterol – u krvi; LDL-kolesterol – u krvi; Hipertrigliceridemija – komplikacije, krv, liječenje; Dislipidemije – komplikacije, krv, liječenje; Antilipemici – terapijska upotreba; Rizični čimbenici

Sažetak. Premda još nije potpuno jasno dokazano jesu li povišeni trigliceridi izravno aterogeni ili nisu, rezultati mnogih istraživanja upućuju na to da su oni nedvojbeno važan čimbenik rizika i/ili biljeg koronarne bolesti srca (KBS). Stoga u osoba koje imaju velik rizik od KBS-a treba liječiti hipertrigliceridemiju. Povišeni su trigliceridi često udruženi sa sniženom koncentracijom HDL-kolesterola, osobito u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i/ili metaboličkim sindromom koji imaju velik rizik od KBS-a. Takav se poremećaj lipida naziva aterogena dislipidemija i ima sve veću prevalenciju. Liječenje hipertrigliceridemije ponajprije se mora temeljiti na intenzivnoj promjeni nezdravog načina života (smanjenje tjelesne težine u debelih, smanjenje unosa alkohola te šećera, fruktoze i transmasnih kiselina, redovita aerobna tjelesna aktivnost) čime se trigliceridi mogu sniziti za čak do 50%. Osobe s velikim rizikom od KBS-a koje ne mogu promjenom načina života dovoljno smanjiti hipertrigliceridemiju moraju se liječiti lijekovima. U ovom času od lijekova za taj poremećaj imamo fibrate, niacin i pripravke omega 3-masnih kiselina koji su registrirani kao lijekovi. Ako je istodobno povišen i LDL-kolesterol, bolesnici trebaju uzimati kombiniranu terapiju. Na temelju rezultata najnovijih istraživanja takvim se bolesnicima preporučuje uzimanje statina uz fenofibrat i/ili omega 3-masne kiseline.

Descriptors: Coronary Disease – etiology, blood, prevention and control; Triglycerides – blood, metabolism; Cholesterol, HDL – blood; Cholesterol, LDL – blood; Hypertriglyceridemia – complications, blood, therapy; Dyslipidemias – complications, blood, therapy; Hypolipidemic agents – therapeutic use; Risk factors

Summary. Although it is still not clear whether elevated serum triglycerides are directly atherogenic or not, the results of many studies indicate that they are undoubtedly an important risk factor /biomarker for coronary heart disease (CHD). Therefore, targeting hypertriglyceridaemia should be beneficial for subjects at high risk for CHD. Elevated triglycerides are often accompanied with low HDL cholesterol, particularly in high risk patients with diabetes type 2 and/or metabolic syndrome. Such a disturbance is called atherogenic dyslipidaemia and has an increasing prevalence. The treatment of hypertriglyceridaemia has to be focused primarily on intensive lifestyle changes (weight reduction in obesity, reduction of alcohol consumption as well as reduction of added sugars, fructose and trans-fatty acids, regular aerobic physical activity) by which reduction of up to 50% in triglycerides can be achieved. Subjects with high CHD risk who cannot lower hypertriglyceridaemia by lifestyle measures should be treated with pharmacological therapy. The available medications include fibrates, niacin and prescription omega-3 polyunsaturated fatty acids. If LDL cholesterol is elevated too, combination therapy is needed. Based upon recent studies in such patients a combination of a statin with fenofibrate and/or omega-3 fatty acids can be recommended.

Liječ Vjesn 2012;134:105–111

Relativno donedavno povećana količina triglicerida u krvi nije bila prepoznata kao važan čimbenik rizika u procesu nastanka ateroskleroze i kardiovaskularnih te cerebrovaskularnih bolesti koje ona uzrokuje, već je sva pozornost bila usmjerena ka povećanoj količini kolesterola u krvi.¹ Danas se zna da velik broj bolesnika s koronarnom bolešću ima hipertrigliceridemiju, no još postoji niz pitanja o povezanosti hipertrigliceridemije i ateroskleroze na koja ne postoje jasni odgovori. Ipak, mnoge odgovore imamo i pokušati ćemo ih dati u ovom članku.

Što su trigliceridi?

Trigliceridi, ili kako se još nazivaju – triacilgliceroli, esteri su glicerola i masnih kiselina. Glavni su sastojak životinjskih i biljnih masti (masti sadržavaju zasićene masne kiseline) te ulja (sadržavaju poglavito nezasićene masne ki-

seline). Dobili su ime po tome što se tri masne kiseline vežu na tri hidroksidne skupine glicerola. Zasićene masne kiseline tvore ravne lance, što im omogućava zgusnuto skladištenje u organizmu i veću količinu energije po jedinici volumena. Upravo stoga masno tkivo čovjeka i životinja sadržava velike količine dugolančanih zasićenih masnih kiselina u obliku triglicerida. Triglicerida međutim ima i u krvi kojom

* **Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (akademik Željko Reiner, dr. med; doc. dr. sc. Diana Muačević-Katanec, dr. med.), **Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Davor Katanec, dr. stom.), **Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«, Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku** (prof. dr. sc. Eugenia Tedeschi-Reiner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Ž. Reiner, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: zreiner@kbc-zagreb.hr
Primljeno 26. kolovoza 2011., prihvaćeno 29. veljače 2012.

se prenose u obliku lipoproteinskih čestica – kompleksa koji još sadržavaju bjelančevine (apoproteine) i kolesterol. Koje je podrijetlo tih triglicerida?

Metabolizam triglicerida

Trigliceridi u tijelu potječu ili iz hrane ili nastaju sintezom u organizmu, poglavito u jetri. Trigliceridi iz hrane potječu iz masti i u crijevu se djelovanjem pankreatične lipaze razgrađuju na masne kiseline i monogliceride. Oni se pak, zajedno s esterima kolesterola i fosfolipidima, resorbiraju u enterocite u kojima se resintetiziraju u trigliceride. Tako nastali trigliceridi zajedno s apoproteinima, posebno apoproteinom B 48, formiraju najveće lipoproteinske čestice, hilomikrone. Hilomikroni puni triglicerida limfom i zatim krvlju dolaze u sva tkiva, a zna se da najviše ima masnog i mišićnog tkiva. Tu, zbog toga što su tijekom prolaska krvotokom hilomikroni od najmanjih lipoproteinskih čestica nazvani HDL dobili uz apo CIII i apo E još i apo CII koji je aktivator lipoprotein lipaze, enzima smještenog na površini endotelnih stanica kapilara, dolazi opet do hidrolize hilomikronskih triglicerida na glicerol i masne kiseline. Hidrolizom nastale masne kiseline prolaze kroz endotelne stanice i ulaze u masne ili mišićne stanice. Ostalne čestice hilomikrona tada predaju dio kolesterola i fosfolipida HDL-česticama, a od njih dobivaju apoprotein E u zamjenu za apoprotein A i nešto apoproteina C. Odlaze u jetru, ondje endocitozom ulaze u hepatocite i ondje ih kataboliziraju lizosomski enzimi. U tom procesu sudjeluje i enzim jetrena lipaza.

Poprečnoprugasti mišići su najdjelotvorniji u preuzimanju masnih kiselina iz razgrađenih triglicerida te se u njima najveći dio njih gotovo odmah oksidira i rabi kao izvor energije za rad. Masno tkivo pak preuzima otprilike 2/3 ukupne količine oslobođenih masnih kiselina koje se u adipocitima resintetiziraju u trigliceride i tu služe kao pričuva energije, dok manji dio ode u krvotok u obliku neesterificiranih masnih kiselina. Za vrijeme gladovanja unutarstanični enzim nazvan lipaza osjetljiva na hormon (engl. »hormone-sensitive lipase«) hidrolizom omogućava oslobađanje masnih kiselina iz triglicerida pohranjenih u masnom tkivu. Za vrijeme jačeg tjelesnog rada, kada je potrebno da se brzo oslobodi veća količina energije, aktivnost tog enzima povećava se djelovanjem katekolamina oslobađajući više masnih kiselina koje su dakle svojevrsno »metaboličko gorivo«. Trigliceridi u masnom tkivu glavna su energijska pričuva organizma. Otprilike 1/5 ukupne mase mršavog čovjeka koji ima 70 kg čine trigliceridi u masnom tkivu, što je oko 570.000 kJ energije. To je dovoljno da omogući preživljavanje tijekom 3 mjeseca gladovanja. Otprilike 90–99% masnog tkiva, odnosno sadržaja adipocita čine upravo trigliceridi. Uz njih u adipocitima postoje manje količine fosfolipida, slobodnih masnih kiselina i vrlo malo estera kolesterola. Ostatak masnog tkiva čini voda čiji sadržaj varira od 5 do 30% i bjelančevine kojih ima 2–3%. Svaki adipocit je u doticaju s najmanje jednom kapilarom. Protok krvi u masnom tkivu povećava se u gladovanju te pridonosi povećanom oslobađanju slobodnih masnih kiselina.

Danas se zna da adipociti nisu samo pasivna skladišta triglicerida koji su u njima pohranjeni, već su dapače metabolički i endokrinološki vrlo aktivne stanice. Između ostalog oni luče bjelančevinu koja potiče acilaciju (engl. »acilation stimulating protein« – ASP) koja zajedno s inzulinom određuje brzinu kojom će se trigliceridi resintetizirati u adipocitima ili ponovno razgraditi do masnih kiselina. Učinci

ASP-a i inzulina na ove procese neovisni su i aditivni. Kod rezistencije na inzulin koja je česta u debelih osoba ili rezistencije na ASP proces pohranjivanja masnih kiselina u masnom tkivu značajno je usporen i umanjen. Stoga dolazi do povećanog ulaska slobodnih masnih kiselina u jetrene i mišićne stanice te do povećane sinteze aterogenih lipoproteinskih čestica bogatih trigliceridima i do hiperglikemije. Taj mehanizam, dakle, povezuje debljinu i metabolički sindrom koji je ponajprije obilježen rezistencijom na inzulin, s hipertrigliceridemijom i objašnjava zašto je ona česta upravo u takvih bolesnika.

Već je spomenuto da trigliceridi nastaju i endogenom sintezom u jetri u kojoj se masne kiseline dospjele u jetru krvlju (bilo one vezane uz albumin bilo one iz ostalih čestica hilomikrona) esterificiraju i s glicerolom formiraju trigliceride. Oni u hepatocitima sudjeluju pri nastanku VLDL-čestica koje su uz hilomikrone glavni prenosioci triglicerida krvlju. VLDL osim triglicerida sadržavaju još i nešto estera kolesterola, fosfolipida i vitamina E, a njihov je glavni apoprotein apo B 100. VLDL iz jetre krvotokom stižu u kapilare gdje se trigliceridi djelovanjem lipoprotein lipaze (budući da i u njih, kao i u hilomikrone, prijeđe apo CII iz HDL-čestica) hidroliziraju, a zatim resintetiziraju u masnim stanicama. Njihove se ostatne čestice nazvane IDL dijelom kataboliziraju u jetri vežući se za LDL-receptore (prepoznaju apo B 100 i apo E iz njih) na hepatocitima. Veći dio IDL-čestica ipak se transformira u LDL-čestice, glavne prenosioc kolesterola krvlju, i to posebno u male guste LDL-čestice.

Nastanak hipertrigliceridemije i njezina uloga u aterogenezi

Kao i kod drugih poremećaja lipida u krvi, i hipertrigliceridemija može biti primarna, dakle genski uzrokovana bolest ili pak sekundarna, tj. u sklopu drugih bolesti i poremećaja (debljine, dijabetesa, osobito onog tipa 2, metaboličkog sindroma, kroničnih bubrežnih bolesti, lipodistrofija – bilo uzrokovanih genski bilo u sklopu-HIV infekcije, hipotireoze, konzumiranja alkohola ili većih količina jednostavnih ugljikohidrata ili pak nekih lijekova).² Od primarnih prema etiopatogenezi razlikujemo porodičnu hipertrigliceridemiju, porodičnu kombiniranu hiperlipidemiju, porodični nedostatak lipoprotein lipaze, porodični nedostatak apoproteina CII, porodični nedostatak jetrene lipaze i porodičnu disbetalipoproteinemiju.³

Prema koncentraciji triglicerida razlikujemo ekstremno povišene (trigliceridi natašte viši od 10,0 mmol/l), vrlo visoke (5,7 do 10,0 mmol/l), umjereno visoke (2,3 do 5,7 mmol/l) i granično povećane (1,7 do 2,3 mmol/l) trigliceride. Normalna razina triglicerida manja je od 1,7 mmol/l, dok se drži da je optimalna niža od 1,1 mmol/l.

Umjerena hipertrigliceridemija važan je čimbenik rizika od razvitka ateroskleroze, poglavito kad je praćena sniženom koncentracijom HDL-kolesterola i/ili povišenom koncentracijom LDL-kolesterola i taj se poremećaj naziva aterogena dislipidemija. Ekstremna je hipertrigliceridemija pak čimbenik rizika od akutnog pankreatitisa. Umjerena je hipertrigliceridemija najčešći tip dislipidemije u bolesnika s preuranjenom aterosklerozom, a nalazi se poglavito u debelih, oboljelih od dijabetesa tipa 2 te u bolesnika s koronarnom bolešću.⁴ Osim povišene razine triglicerida i niske koncentracije HDL-kolesterola taj je poremećaj obilježen prisutnošću veće količine izrazito aterogenih malih gustih LDL-čestica. Nameće se pitanje kako one nastaju i u kakvoj su svezi s trigliceridima.

Oslobađanje masnih kiselina iz adipocita regulira lipaza osjetljiva na hormon. U zdravih osoba ona je u plazmi inhibirana djelovanjem inzulina. U rezistenciji na inzulin, koja je česta u debelih osoba i onih s dijabetesom tipa 2, aktivnost ovog enzima raste s posljedičnim povećanim oslobađanjem slobodnih masnih kiselina. S druge je strane lipoprotein lipaza, aktivnost koje također ovisi o djelovanju inzulina, u rezistenciji na inzulin manje učinkovita pa je usporeno oslobađanje triglicerida iz hilomikrona i VLDL. Stoga je klirens ovih čestica smanjen. Duže zadržavanje ovih čestica bogatih trigliceridima u cirkulaciji omogućuje duže izlaganje djelovanju bjelančevine prijenosnika estera kolesterola (engl. »cholesterol ester transfer protein« – CETP). Budući da VLDL-čestice duže razmjenjuju trigliceride za estere kolesterola s HDL-česticama, esteri kolesterola pojačano prelaze u VLDL, ali i LDL-čestice povećavajući pritom njihovu gustoću. Budući da su takve čestice dobar supstrat za djelovanje jetrene lipaze, taj enzim hidrolizira njihove trigliceride, što rezultira stvaranjem izrazito aterogenih malih gustih LDL-čestica koje dakle izgube većinu svojih triglicerida, ali sadržavaju kolesterol.⁵

Jedno od važnih obilježja malih gustih LDL jest da imaju manju sklonost vezanja za LDL-receptore. Zato dulje borave u krvotoku i lakše, odnosno češće nego velike LDL-čestice ulaze u stijenku arterija uzrokujući stvaranje lipidnih nakupina u njoj, a i osjetljivije su na oksidaciju.⁶ Oksidacija je pak važna jer njome izmijenjene LDL-čestice vrlo brzo i u velikoj količini ulaze u makrofage u stijenci arterija koji se stoga pretrpavaju kolesterolom i pretvaraju u tzv. pjenaste stanice stvarajući pritom masne pruge, a one su prvi makroskopski vidljiv oblik početka stvaranja aterosklerotske nakupine.⁷

Već je spomenuto da je umjerenata hipertrigliceridemija često praćena sniženom koncentracijom protuaterosklerotskog HDL-kolesterola u krvi.⁸ Naime, zbog gore opisane aktivnosti lipoprotein lipaze s posljedičnom hipertrigliceridemijom dolazi do preuzimanja velike količine fosfolipida od strane HDL-čestica koje onda postaju podložnije djelovanju jetrene lipaze. Glavni apolipoprotein HDL-čestica Apo AI u ovakvim je izmijenjenim HDL česticama nestabilan, što ove čestice čini vrlo podložnima degradaciji i uklonjenju putem bubrega. Osim toga, trigliceridi smanjuju i protuaterosklerotske i protuupalne učinke HDL-čestica.

Rezultati niza istraživanja pokazali su da hipertrigliceridemija ima dokazani aterogeni učinak koji ostvaruje različitim mehanizmima. Lipoproteinske čestice bogate trigliceridima, osobito ostatne čestice VLDL koje su manje pa lakše ulaze u arterijsku stijenku, ulaze u makrofage u stijenci arterija te zajedno s malim gustim LDL-česticama sudjeluju u njihovoj pretvorbi u pjenaste stanice. VLDL-čestice bogate trigliceridima također aktiviraju jezgrin čimbenik kapa B (NK-κB) koji je ključan za poticanje proupalnih gena, što dovodi do disfunkcije endotela i oksidacijskog stresa. Dokazano je da je u hipertrigliceridemiji povišena razina biljega upale – C-reaktivne bjelančevine (engl. »C reactive protein« – CRP), serumskog amiloidea A (SAA), fibrinogena, interleukina 6 (IL-6), ali i adhezijskih molekula ICAM-1 i VCAM-1, važnih za početnu fazu aterogeneze.⁹ Ostatne čestice bogate trigliceridima kojih ima osobito mnogo u postprandijalnom razdoblju, osim što izazivaju disfunkciju endotela kojom počinje proces aterogeneze te potiču adheziju makrofaga i limfocita uz endotel, potiču i aktivaciju monocita, što također dodatno djeluje aterogeno, a potiču i upalu koja je također proaterogena.^{10–12} Na lipoprotein lipazu i jetrenu lipazu djeluju upalni citokini, što

dovodi do daljnjeg porasta koncentracije triglicerida za vrijeme reakcije akutne faze i stvara se »zračani krug«. Istodobno hipertrigliceridemija ima važan utjecaj na ekspresiju gena izravno ili neizravno odgovornih za regulaciju proliferacije i migraciju glatkih mišićnih stanica arterija iz medije u intimu, što je također važan korak u aterogenezi.¹³ Hipertrigliceridemija potiče također lučenje tkivnog čimbenika iz endotelnih stanica i monocita, nastanak trombina i očitovanje gena za aktivator inhibitora plazminogena 1 (PAI-1) zbog čega dolazi do povišene koncentracije PAI-1, a to uz povišenu koncentraciju fibrinogena i trombina te čimbenika zgrušavanja VII i XII, aktivatora čimbenika X, kao i poremećenu fibrinolizu djeluje izrazito protrombotski. Tako hipertrigliceridemija, osim što potiče aterogenezu, s jedne strane potičući upalu potiče i pucanje već nastalih aterosklerotskih nakupina, a s druge uzrokuje nastanak tromba na njima, što pak dovodi do kliničkog očitovanja tromba, ponajprije do pojave akutnoga koronarnog sindroma.¹⁴

Epidemiološka istraživanja o povezanosti hipertrigliceridemije i koronarne bolesti

Premda je, kako je već rečeno, o hipertrigliceridemiji kao čimbeniku rizika od koronarne bolesti i općenito od kardiovaskularnih bolesti izazvanih aterosklerozom bilo tijekom proteklih desetljeća puno više dvojba nego o hiperkolesterolemiji, na temelju nedavno objavljenih rezultata velikih istraživanja s priličnom se sigurnošću može reći da je i povišena koncentracija triglicerida u krvi, a ne samo povišeni kolesterol, u najmanju ruku važan pokazatelj, odnosno biljeg rizika od tih bolesti, ako već ne i dokazani čimbenik rizika od njih.^{15–19} U nastavku će biti prikazani rezultati tih epidemioloških istraživanja, no ipak najprije treba reći nešto i o razlozima zbog kojih su dugo postojale sumnje u važnost hipertrigliceridemije kao čimbenika rizika.

Jedan od razloga bio je u prošlosti to što su neka istraživanja upozorila da bolesnici s ekstremno povišenim trigliceridima (25–300 mmol/l) i porodičnom hiperhilomikronemijom, primjerice zbog nasljednoga prirodnog nedostatka lipoprotein lipaze, nemaju preuranjenu ni izrazitu aterosklerozu.³ Ta se pojava kasnije objašnjavala činjenicom da se velike lipoproteinske čestice bogate trigliceridima poput hilomikrona ne mogu zbog svoje izrazite veličine utiskivati između endotelnih stanica, odnosno ući u subendotelni prostor i ondje poticati aterogenezu.^{20,21} Drugi su međutim istraživači došli do potpuno suprotnih zaključaka, i na temelju istraživanja na bolesnicima s porodičnom hiperkolesterolemijom i na životinjskim modelima i uočili su povezanost povećane količine spomenutih lipoproteinskih čestica bogatih trigliceridima s nastankom ateroskleroze.^{22,23}

Drugi razlog zbog kojeg dugo nije bilo jasno je li hipertrigliceridemija doista važan čimbenik rizika od koronarne bolesti bila je činjenica da je povišenje triglicerida u krvi u pravilu praćeno sniženom koncentracijom zaštitnog HDL-kolesterola u krvi, a zna se da je sniženi HDL-kolesterol važan čimbenik rizika od ateroskleroze.⁸ Zbog toga je bilo teško epidemiološkim metodama procijeniti jesu li povišeni trigliceridi u krvi sami po sebi čimbenik rizika neovisan o ostalim čimbenicima ili se to samo tako čini jer su povezani sa sniženim HDL-kolesterolom ili su pak oba ova lipidna pokazatelja neovisni čimbenici rizika.

Ipak, na važnost povišene koncentracije triglicerida u krvi kao pokazatelja rizika od koronarne bolesti jasno su upozorili podaci nekoliko velikih epidemioloških istraživanja. Jedno od njih bilo je već spomenuto istraživanje PRO-

CAM zaključak kojeg je bio da su trigliceridi neovisni čimbenik rizika od kardiovaskularnih bolesti.²⁴ Njime je, naime, pokazano da je rizik od razvitka kardiovaskularnih bolesti značajno veći u ispitanika s koncentracijama triglicerida iznad 2,3 mmol/l, bez obzira na koncentraciju LDL-kolesterola, odnosno da je veći čak i u onih u kojih je LDL-kolesterol nizak. U *Copenhagen City Heart Study* trigliceridi u krvi nisu bili određivani natašte kako je to uobičajeno, ali su ipak vrijednosti više od 5 mmol/l jasno pretkazivale povećani rizik od infarkta miokarda, ishemijskoga moždanog udara i iznenadne smrti i u muškaraca i u žena.^{25,26} Nekoliko je drugih epidemioloških istraživanja također pokazalo da povišeni trigliceridi natašte, osobito ako su iznad 2,3 mmol/l, pretkazuju rizik od pojave kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti ne samo muškaraca već još bolje u žena.^{27,28} Dokazano je da su povišeni trigliceridi značajan pretkazatelj rizika od kardiovaskularne smrtnosti i u starijih žena, i to čak nakon udešavanja za postojeću kardiovaskularnu bolest, dijabetes tipa 2, pretilost i konzumiranje alkohola.²⁹ Zanimljivi su i rezultati ispitivanja provedenog na 13.953 mlađa muškarca (u dobi od 26 do 45 godina) koji su praćeni tijekom više od 10 godina.³⁰ U početku istraživanja ispitanici koji su imali trigliceride u najvišoj kvintili imali su četverostruko veći rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti u usporedbi s onima u najnižoj kvintili. Praćenjem promjena razina triglicerida u krvi i pojave kardiovaskularnih bolesti tijekom prvih pet godina istraživanja uočena je jasna izravna povezanost između povišenja koncentracije triglicerida i rizika od kardiovaskularnih bolesti.

Dokazano je da je aterogena dislipidemija obilježena hipertrigliceridemijom i sniženim HDL-kolesterolom vrlo česta u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima pa je tako primjerice u Hrvatskoj od 15 520 bolesnika s koronarnom bolešću 37% imalo hipertrigliceridemiju sa sniženim HDL-kolesterolom ili bez njega, a i u velikom ispitivanju EUROASPIRE III provedenom u 22 europske zemlje na više od 13 935 bolesnika s koronarnom bolešću hipertrigliceridemiju sa sniženim HDL-kolesterolom ili bez njega imalo je više od trećine bolesnika.^{31,32} U poznatom ispitivanju PROCAM aterogenu je dislipidemiju imalo dva puta više bolesnika koji su preživjeli infarkt miokarda u usporedbi s kontrolnom skupinom pri čemu je kardiovaskularni rizik onih koji su imali takvu dislipidemiju bio značajno veći.³³

Prva metaanaliza koja je upozorila na povezanost povišenih triglicerida s većim rizikom od kardiovaskularnih bolesti objavljena je tek prije 15 godina.¹⁶ Ona je pokazala da su trigliceridi važan čimbenik rizika, osobito u žena. I druga je velika metaanaliza koja je obuhvatila 262.000 osoba potvrdila važnost triglicerida kao čimbenika rizika.¹⁷ Do sada najveća metaanaliza nazvana The Emerging Risk Factors Collaboration u koju je bilo uključeno 302 430 sudionika iz 68 prospektivnih istraživanja koji nisu imali kardiovaskularnu ni cerebrovaskularnu bolest pokazala je da postoji jasna stupnjevit povezanost između koncentracije triglicerida i koronarne bolesti srca.¹⁸ Koronarni rizik bio je povećan za 37% (95%-tni CI 31–42%) po standardnoj devijaciji povećanja triglicerida udešeno za nelipidne čimbenike rizika. Ipak, istine radi valja reći da kada je načinjeno udešavanje za HDL-kolesterol, ta povezanost više nije bila značajna.

U više je ispitivanja s antilipemicima također dokazana povezanost hipertrigliceridemije s rizikom od koronarne bolesti neovisno o ostalim čimbenicima rizika, uključujući i LDL-kolesterol. Tako su u ispitivanju PROVE IT – TIMI bolesnici s akutnim koronarnim sindromom u kojih je lije-

čenjem statinima postignuta koncentracija LDL-kolesterola u krvi niža od 1,8 mmol/l imali manji rizik od ponovnih koronarnih zbivanja ako su istodobno imali koncentracije triglicerida u krvi niže od 1,7 mmol/l od onih koji su imali koncentracije više od navedenih.³⁴ Ta je povezanost bila neovisna o drugim pokazateljima. Slično tomu u ispitivanjima TNT i IDEAL pokazano je da je sniženje triglicerida u krvi povezano sa smanjenjem kardiovaskularnog rizika u bolesnika liječenih visokim dozama statina ($p < 0,001$).^{35,36} Ipak, i tu valja reći da je došlo do promjene te povezanosti kad su rezultati udešeni ovisno o koncentracijama HDL-kolesterola i omjeru apo B/apo AI. U nedavno objavljenome velikom ispitivanju ACCORD dokazano je da je 5518 bolesnika sa dijabetesom tipa 2 da je aterogena dislipidemija (trigliceridi $\geq 2,3$ mmol/l i HDL-kolesterol $\geq 0,88$ mmol/l) povezana s povećanim rizikom od velikih kardiovaskularnih događaja (kardiovaskularna smrt, nesmrtonosni infarkt miokarda, nesmrtonosni moždani udar), i to čak za 30–70% u usporedbi s onima koji nemaju povišene trigliceride i sniženi HDL-kolesterol.³⁷ Slični su bili i rezultati ispitivanja FIELD provedenog na 9795 bolesnika s dijabetesom tipa 2.^{38,39}

Liječenje hipertrigliceridemije nefarmakološkim mjerama

Danas nije sporno da je promjena nezdravog načina života prvi i najvažniji korak u liječenju hipertrigliceridemije. To se prvenstveno odnosi ponajprije na nužno postizanje normalne tjelesne težine, prestanak prekomjernog unosa alkohola, ispravnu prehranu i redovitu svakodnevnu tjelesnu aktivnost. Zajedničkom primjenom svih spomenutih mjera povišeni bi se trigliceridi mogli sniziti i do 50%. Radi se o vrlo djelotvornim mjerama koje se redovito spominju i ponavljaju, no u stvarnom se životu kudikamo premalo primjenjuju, osobito trajno, odnosno tijekom duljeg vremena.

Brojnim je istraživanjima dokazano da aerobna tjelesna aktivnost može sniziti trigliceride u krvi za 20–30% čak i ako se pritom značajnije ne smanji prekomjerna tjelesna težina.^{34–36} Da bi se to postiglo, treba svakodnevno umjereno intenzivno vježbati najmanje 30 minuta, no još bi bolje bilo svakodnevno vježbati oko 60 minuta.⁴⁰

Jasno je dokazano da smanjenje tjelesne težine postignuto prije svega prehranom s manje ugljikohidrata (manje od 30% energijskog unosa) dovodi do sniženja triglicerida u krvi. Smanjenje prekomjerne tjelesne težine za 5–10% dovest će do sniženja koncentracije triglicerida za čak oko 20%. Drugačije rečeno, ako se dijatom smanji unos energije za svega 300 kcal/dan, to će nakon jedne godine dovesti do sniženja koncentracije triglicerida u krvi za 23%. Za svaki kilogram prekomjerne tjelesne težine manje trigliceridi će se sniziti za oko 2%. Objašnjenje leži u tome da smanjenje tjelesne težine povećava osjetljivost tkiva na inzulin, a metabolizam glukoze i lipida, napose triglicerida, usko su povezani s mehanizmima koji su već prije opisani u ovom članku. Naravno, temeljni je problem koji se uvijek javlja kod redukcije tjelesne težine u debelih osoba kako održati smanjenu odnosno normaliziranu tjelesnu težinu, što nazalost mnogi bolesnici ne uspijevaju.^{41,42}

Ne samo količina već i sastav prehrane igraju veliku ulogu u sniženju povišenih triglicerida u krvi, mnogo veću negoli u sniženju ukupnog i LDL-kolesterola u krvi. Pritom treba voditi računa da je za sniženje previsoke koncentracije triglicerida u krvi posebno potrebno smanjiti količinu rafiniranih ugljikohidrata, odnosno šećera, dakle u prvom redu slatkiša bilo koje vrste te uzimanje alkohola, dok je utjecaj sniženja zasićenih masnoća na trigliceride značajno manji.⁴³

Naime, budući da su, kako je već istaknuto, metabolizam glukoze i lipida usko povezani, poremećen metabolizam glukoze izazvan unosom previše ugljikohidrata dovodi do povećanja količine triglicerida u krvi i obrnuto. Povećani unos prehrambenih vlakana također može sniziti koncentraciju triglicerida u krvi za 8–13%, osobito u bolesnika s dijabetesom tipa 2. S druge je strane važno značajno smanjiti unos slatkih napitaka, i to ne samo onih gaziranih, konzumiranje kojih nažalost već godinama značajno raste, osobito u mladih. Takvi napitci, naime, čak i ako se za njih navodi da ne sadržavaju mnogo šećera, sadržavaju dosta fruktoze ili »voćnog šećera«, jednostavnog monosaharida za koji je dokazano da u iole većim količinama, tj. više od 50 g. na dan, povisuje trigliceride u krvi. Pritom, orijentacije radi, valja znati da primjerice jedna boca kole od 0,33 litre sadržava čak 22 g fruktoze. Fruktosa čini i 50% šećera koji se rabi u kućanstvu pa ga bolesnici s hipertrigliceridemijom moraju izbjegavati. Međutim treba naglasiti da, iako je med zdraviji od šećera, i on povisuje trigliceride upravo zato što sadržava dosta fruktoze – primjerice jedna žlica sadržava 8,6 g. Važno je također smanjiti unos transmasnih kiselina jer je dokazano da će se za svakih 1% tih kiselina, ako budu zamijenjene s jednostruko ili višestruko nezasićenim masnim kiselinama, trigliceridi sniziti za oko 1%. Transmasnih kiselina ima osobito mnogo u gotovoj hrani kao što su neki margarini, pekarski proizvodi i sl. S druge strane, osobe s hipertrigliceridemijom trebaju jesti dosta ribe, osobito one koja sadržava više omega 3-masnih kiselina (plava riba, losos, haringa) jer te kiseline snizuju trigliceride. Valja međutim reći da za značajnije sniženje triglicerida trebaju veće količine omega 3-masnih kiselina jer će se otprilike za svaki uneseni gram tih kiselina trigliceridi sniziti za 5–10%.

Premda je odavno poznato da umjereno konzumiranje alkohola donekle povisuje zaštitni HDL-kolesterol, treba jasno reći da alkohol u većim količinama od 10 g/dan (u pravilu jedna čaša vina ili jedna čašica žestokog pića) značajno povisuje trigliceride tako da se bolesnicima s povišenim trigliceridima svakako savjetuje potpuna apstinencija od alkohola.⁴⁴ To je osobito važno kod onih koji imaju jače povišene trigliceride jer u njih konzumiranje i manjih količina alkohola može značajno povećati rizik od pankreatitisa.

Liječenje hipertrigliceridemije lijekovima

Ako se nefarmakološkim mjerama ne uspiju postići ciljne vrijednosti triglicerida u krvi ili su one nedovoljno učinkovite, uz daljnje trajno ustrajanje u provođenju tih mjera valja započeti liječenje lijekovima. Ako je u tih bolesnika uz trigliceride povišen i LDL-kolesterol, lijek izbora za njegovo sniženje jesu statini.^{2,45} Oni će također malo sniziti trigliceride te povećati količinu HDL-kolesterola no problem je što to smanjenje, odnosno povećanje koje se postiže statinima najčešće nije dovoljno jer su oni ipak ponajprije lijekovi za snižavanje povišenog ukupnog i LDL-kolesterola.

Stoga, hipertrigliceridemiju treba poglavito liječiti fibratima. Fibrati snižavaju trigliceride za 30–50%, a uz to povisuju koncentraciju HDL-kolesterola za 10–20% te snižavaju i koncentraciju izrazito aterogenih malih gustih LDL čestica.⁴⁶ Osim toga, fibrati dodatno snižavaju i ukupni kolesterol te LDL-kolesterol, ali naravno manje uspješno nego statini, jer oni primarno i nisu lijekovi za liječenje hiperkolesterolemije. Učinci fibrata na dislipidemiju postižu se djelovanjem na peroksisomski receptor alfa aktiviran proliferatorom (PPAR α) zbog čega se povećava katabolizam VLDL, IDL i LDL-čestica do čega dolazi zbog povećanja

aktivnosti lipoprotein lipaze, smanjuje se sinteza apo CIII zbog čega se dodatno povećava aktivnost lipoprotein lipaze, a povećava se i sinteza apo AII – važnog apoproteina HDL-čestica pa se količina tih čestica povećava. Dokazano je da fibrati imaju i dodatne protuaterosklerotske učinke kao što su oni protuupalni, jer smanjuju očitovanje adhezijskih molekula na endotel djelujući na NK- κ B, a također smanjuju PAI-1 i fibrinogen.^{9,47–50} Stoga i ne čudi što su angiografska ispitivanja pokazala da fibrati ne samo što smanjuju nesmrtonosne infarkte miokarda i potrebu za revaskularizacijom već mogu zaustaviti napredovanje aterosklerotskih nakupina.⁵¹

Fenofibrat je jedini fibrat koji se nalazi na našem tržištu. Taj je lijek i u svijetu daleko najviše propisivani fibrat, dok se drugi fibrat – bezafibrat, kojeg u nas nema, propisuje neusporedivo rjeđe. Budući da mnogi bolesnici osim hipertrigliceridemije imaju i hiperkolesterolemiju, važno je naglasiti da se fenofibrat može kombinirati sa statinima bez posebnog straha od miopatije, a pogotovo rbdomiolize. Istraživanja su, naime, pokazala 33 puta veću učestalost miopatije i 15 puta veću učestalost rbdomiolize pri davanju kombinacije gemfibrozila sa statinima, u usporedbi s kombinacijom fenofibrata i statina.⁵² Gemfibrozil je inače lijek koji također ponajprije snižava trigliceride. Međutim upravo zbog povećanog rizika od miopatije i rbdomiolize ne preporučuje se davati gemfibrozil u kombinaciji sa statinima. Kada se govori o nuspojavama fibrata, navlastito miopatiji i rbdomiolizi, treba naglasiti da je u velikom istraživanju FIELD provedenom na gotovo 10.000 bolesnika čak i u skupini koja je dobivala placebo jedan bolesnik kao nuspojavu dobio rbdomiolizu, a samo troje od onih koji su tijekom pet godina dobivali kombinaciju fenofibrata i statina.³⁸

Budući da fibrati nešto povisuju kreatinin u krvi, nameće se pitanje mogu li se oni davati bolesnicima s kroničnim zatajenjem bubrega. Naime, takvi se bolesnici po definiciji smatraju jako ugroženima jer kronično zatajenje bubrega znači jednaki kardiovaskularni rizik kao i koronarna bolest srca pa oni vrlo često trebaju dobivati lijekove za dislipidemiju.² Kako je međutim još nejasno je li povišenje kreatinina zbog davanja fibrata uopće odraz poremećene funkcije bubrega ili nije, nema ni jasnog odgovora na spomenuto pitanje. Ipak, preporučuje se bolesnicima koji dobivaju fibrate, a osobito onima s dijabetesom tipa 2, kontrolirati kreatinin jednom na godinu i u slučaju značajnog povišenja kreatinina procijeniti rizik od daljnjeg liječenja.

Već je spomenuto da mnogi bolesnici, poglavito oni s dijabetesom tipa 2 i metaboličkim sindromom, trebaju liječenje fibratom kao monoterapijom ili, još češće, kombinacijom statina i fibrata, navlastito fenofibrata, kako bi se još uspješnije liječila dislipidemija i prevenirao razvitak kardiovaskularnih bolesti.⁵³ Naime, već je ispitivanje SAFARI pokazalo bolje rezultate u poboljšanju aterogene dislipidemije kombinacijom fenofibrata i simvastatina nego davanjem samog simvastatina.⁵⁴ U nedavno objavljenom velikom ispitivanju ACCORD dokazano je da davanje fenofibrata uz simvastatin u 5518 bolesnika sa dijabetesom tipa 2 koji imaju aterogenu dislipidemiju (trigliceridi ≥ 3 mmol/l i HDL-kolesterol $\leq 0,88$ mmol/l) dovodi do značajnog smanjenja broja velikih kardiovaskularnih događaja (kardiovaskularna smrt, nesmrtonosni infarkt miokarda, nesmrtonosni moždani udar). Pritom svega 20 takvih bolesnika treba liječiti tijekom 5 godina da se spriječi jedan kardiovaskularni događaj (NNT = 20). To upućuje na to da bi bolesnici s dijabetesom tipa 2 i aterogenom dislipidemijom svakako

trebali biti liječeni kombiniranom terapijom statinom i fenofibratom kako bi se u njih smanjio značajno povećani kardiovaskularni rizik koji takva dislipidemija izaziva.³⁷ Upravo tako savjetuju i netom objavljene prve Europske smjernice o liječenju dislipidemija koje su zajednički načinili Europsko kardiološko društvo i Europsko društvo za aterosklerozu.² Treba također naglasiti da je nedavno objavljenom velikom metaanalizom svih do sada načinjenih ispitivanja potvrđeno da liječenje fibratima nedvojbeno smanjuje broj velikih kardiovaskularnih događaja za 13%.⁵⁵

Trigliceride donekle snizuje nikotinska kiselina, odnosno nijacin i to za 29–30%, a ona povisuje i HDL-kolesterol za 15–25%. Na žalost, liječenje nijacinom, iako on ima i neka druga potencijalna protuaterosklerotska svojstva, često prate nuspojave koje bitno utječu na podnošljivost i redovitost uzimanja lijeka.⁵⁶ Radi se o navalama vrućine i crvenila, poglavito u gornjem dijelu tijela i glavi. Nijacin usto može povisiti glukozu i mokraćnu kiselinu u krvi te smanjiti osjetljivost na inzulin, što je nepovoljno upravo u bolesnika s metaboličkim sindromom. Jedino veće ispitivanje s nijacinom kao monoterapijom načinjeno do sada bilo je objavljeno još prije četvrt stoljeća. Nazvano je *The Coronary Drug Project*.⁵⁷ U tom se ispitivanju davanjem nijacina uspjela značajno smanjiti pojava nesmrtonosnog infarkta miokarda nakon pet godina, a nakon 15 godina i ukupna je smrtnost bila manja za 11%. Međutim što se tiče kombiniranog liječenja nijacinom i nekim statinom, nedavno je zbog učestalih teških nuspojava značajno ranije – tj. 18 mjeseci prije nego što je to bilo planirano, prekinuto prvo veliko istraživanje o tome nazvano *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)*.⁵⁸ Naime, to je istraživanje trebalo na 3414 bolesnika pokazati može li se davanjem nijacina uz statin smanjiti kardiovaskularni rizik u bolesnika s metaboličkim sindromom u usporedbi s bolesnicima koji su uz statin dobivali placebo. Razlog prijevremenog prekida ispitivanja bio je značajno veći broj moždanih udara u skupini bolesnika s metaboličkim sindromom koji su uz statin dobivali i nijacin. Stoga se liječenje kombinacijom nijacina i statina u ovom času ne može preporučiti bolesnicima s hipertrigliceridemijom.

Ako se ni promjenom načina života ni fibratima ne postignu ciljane vrijednosti triglicerida, dodatno se mogu davati još i etilni esteri omega 3-masnih kiselina koji su registrirani kao lijekovi i koji primijenjeni u dozama od 3 do 4 g/dan također značajno snizuju trigliceride, prema nekim istraživanjima čak za 20–45%. Svoje učinke na sniženje triglicerida postižu kočenjem lipaze osjetljive na hormon i poticanjem aktivnosti lipoprotein lipaze, smanjenjem lučenja VLDL-a i lipogeneze, poticanjem pretvorbe VLDL u LDL čestice i smanjenjem katabolizma apo AI. Omega 3-masne kiseline imaju i neke dodatne protuaterosklerotske učinke kao što su oni protuupalni, antitrombotski, poboljšavaju funkciju endotelnih stanica, smanjuju očitovanje adhezijskih molekula na endotelu, koče migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica te malo snižuju arterijski tlak, a djeluju i antiaritmički.⁵⁹ Mogu se kombinirati s fibratima i/ili statinima. Nemaju značajnijih nuspojava osim blagih gastrointestinalnih smetnja.

Zaključak

Povišeni su trigliceridi, ako već ne i potpuno, pouzdano dokazani etiopatogenetski čimbenik za nastanak koronarne bolesti, nedvojbeno važan biljeg povećanog rizika od nastanka te bolesti. Stoga je potpuno opravdano i potrebno

ponajprije promjenom načina života, a po potrebi i lijekovima, snižavati njihovu koncentraciju u krvi. To je posebno nužno u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i metaboličkim sindromom u kojih su oni povišeni uz sniženi HDL-kolesterol, tj. u bolesnika koji imaju aterogenu dislipidemiju, jer će se time značajno smanjiti povećani kardiovaskularni rizik u tih osoba.

LITERATURA

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K i sur. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375–414.
- Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G i sur. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32:1769–818.
- Reiner Ž. Genski poremećaj serumskih lipoproteina. *Paediatr Croat* 2004;49(3):133–9.
- Reiner Ž, Aganović I, Božikov V i sur. Preporuke hrvatskih stručnih društava o liječenju makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika s metaboličkim sindromom i šećerom bolesti tipa 2 – liječenje preostalog kardiovaskularnog rizika. *Liječ Vjesn* 2009;131:1–133.
- Muačević-Katanec D, Reiner Ž. Diabetic dyslipidemia or 'diabetes lipidus'? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:341–8.
- Fruchart J-C, Sacks F, Hermans MP i sur. The Residual Risk Reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. A position paper by the Residual Risk Reduction Initiative (R³I). *Diabetes Vasc Dis Res* 2008;4:319–35.
- Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E. Novije spoznaje o patofiziologiji ateroskleroze. *Liječ Vjesn* 2001;123:26–31.
- Reiner Ž, Muačević-Katanec D, Katanec D, Tedeschi-Reiner E. Sniženi HDL-kolesterol – važan čimbenik rizika od kardiovaskularnih bolesti. *Liječ Vjesn* 2011;133:111–6.
- März W, Scharnagl H, Winkler K i sur. Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2004;110:3068–74.
- Ting HJ, Stice JP, Schaff UY i sur. Triglyceride-rich lipoproteins prime aortic endothelium for an enhanced inflammatory response to tumor necrosis factor- α . *Circ Res* 2007;100:381–90.
- Alipour A, van Oostrom AJ, Izraeljan A i sur. Leukocyte activation by triglyceride-rich lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:792–7.
- Wang L, Gill R, Pedersen TL, Higgins LJ, Newman JW, Rutledge JC. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation. *J Lipid Res* 2009; 50:204–13.
- Bermudez B, López S, Pacheco YM i sur. Influence of postprandial triglyceride-rich lipoproteins on lipid-mediated gene expression in smooth muscle cells of the human coronary artery. *Cardiovasc Res* 2008;79:294–303.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P i sur. Watts GF for the 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;332:1345–61.
- Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:2–14.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3:213–9.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S i sur. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–8.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P i sur. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
- Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL i sur. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–9.
- Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits. Giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis* 1988;8:421–8.
- Benlian P, De Gennes JL, Foubert L. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med* 1996;375:848–54.

22. *Nordestgaard BG, Zilversmit DB.* Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits. *J Lipid Res* 1988; 29:1491–1500.
23. *Weinstein MM, Yin L, Tu Y i sur.* Chylomicronemia elicits atherosclerosis in mice – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:20–3.
24. *Cullen P, Schulte H, Assmann G.* Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk: Data from the Münster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998;19:1632–41.
25. *Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A.* Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
26. *Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG.* Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300:2142–52.
27. *Castelli WP.* The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986;112:432–7.
28. *Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL.* Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993;153:2209–16.
29. *Mazza A, Tikhonoff V, Schiavon L, Casiglia E.* Triglycerides+high-density-lipoprotein-cholesterol dyslipidaemia, a coronary risk factor in elderly women: the Cardiovascular Study in the Elderly. *Intern Med J* 2005;35:604–10.
30. *Tirosh A, Rudich A, Shochat T i sur.* Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann Intern Med* 2007; 147:377–85.
31. *Reiner Ž, Mihatov Š, Miličić D, Bergovec M, Planinc D, on behalf of the TASPIC-CRO Study Group Investigators.* Treatment and secondary prevention of ischemic coronary events in Croatia (TASPIC-CRO study). *Europ J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2006;13:646–54.
32. *Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil. U: EUROASPIRE Study Group EUROASPIRE III: a survey on the life-style, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries.* *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–37.
33. *Assmann G, Cullen P, Schulte H.* Non-LDL-related dyslipidemia and coronary risk: a case-control study. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7:204–12.
34. *Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E.* Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724–30.
35. *Faergeman O, Holme I, Fayyad R i sur.* Steering Committees of IDEAL and TNT Trials. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009;104:459–63.
36. *Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I i sur.* Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008;117:3002–9.
37. *ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC i sur.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2010;362:1563–74.
38. *The FIELD study investigators.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849–61.
39. *Scott R, O'Brien R, Fulcher G i sur.* Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493–8.
40. *Johnson JL, Slenz CA, Houmard JA i sur.* Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise. *Am J Cardiol* 2007; 100:1759–66.
41. *Merkler M, Reiner Ž.* The burden of hyperlipidaemia and diabetes in cardiovascular diseases. *Fund Clin Pharmacol* 2007;21(Suppl. 2):1–3.
42. *Reiner Ž.* How to improve cardiovascular diseases prevention in Europe? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:451–4.
43. *Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ i sur.* Effects of protein, monosaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294:2455–64.
44. *Reiner Ž.* Uloga prehrane u prevenciji i terapiji kardiovaskularnih bolesti. *Medicus* 2008;17:93–103.
45. *Reiner Ž, Muačević-Katanec D.* Impact of treating dyslipidemia on cardiovascular events. U: Mancini M, Ordovas JM, Riccardi G, Rubba P, Strazzullo P, ur. *Nutritional and metabolic bases of cardiovascular disease.* Wiley-Blackwell 2011, str. 238–246.
46. *Vakilainen J, Steiner G, Ansquer JC i sur.* DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733–7.
47. *Chan DC, Watts GF.* Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:13–30.
48. *Zambon A, Gervois P, Pauletto P, Fruchart JC, Staels B.* Modulation of hepatic inflammatory risk markers of cardiovascular diseases by PPAR-alpha activators: clinical and experimental evidence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:977–86.
49. *Brown JD, Plutzky J.* Peroxisome proliferator-activated receptors as transcriptional nodal points and therapeutic targets. *Circulation* 2007; 115:518–33.
50. *Muhlestein JB, May HT, Jensen JR i sur.* The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:396–401.
51. *DAIS Investigators.* Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905–10.
52. *Jones PJ, Davidson MH.* Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95:120–2.
53. *Reiner Ž.* Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fund Clin Pharmacol* 2010;24:19–28.
54. *Grundy SM, Vega GL, Yuan Z i sur.* Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–8.
55. *Jun M, Foote C, Lu J i sur.* Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–84.
56. *Brown G.* Expert commentary: niacin safety. *Am J Cardiol* 2007; 99(6A):32C–34C.
57. *Canner PL, Berge KG, Wenger NK i sur.* Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–55.
58. *AIM-HIGH Investigators.* The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol. Rationale and study design. The Atherosclerosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH). *Am Heart J* 2011;161:471–7.
59. *Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E, Štajminger G.* Uloga omega-3 masnih kiselina iz riba u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. *Liječ Vjesn* 2007; 129:350–5.