

Je li hipertrigliceridemija čimbenik rizika od koronarne bolesti srca?

Reiner, Željko; Muačević-Katanec, Diana; Katanec, Davor; Tedeschi-Reiner, Eugenia

Source / Izvornik: Liječnički vjesnik, 2012, 134, 105 - 111

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:498010>

Rights / Prava: [In copyright](#) / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine](#)
[Digital Repository](#)



JE LI HIPERTRIGLICERIDEMIJA ČIMBENIK RIZIKA OD KORONARNE BOLESTI SRCA?

IS HYPERTRIGLYCERIDAEMIA A RISK FACTOR FOR CORONARY HEART DISEASE?

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

Deskriptori: Koronarna bolest – etiologija, krv, prevencija; Triglyceridi – 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 triglyceridi 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 hipertriglyceridemiju. Povišeni su triglyceridi često udruženi sa snaženom 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 hipertriglyceridemije 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 triglyceridi mogu sniziti za čak do 50%. Osobe s velikim rizikom od KBS-a koje ne mogu promjenom načina života dovoljno smanjiti hipertriglyceridemiju moraju se liječiti lijekovima. U ovom času od lijekova za taj poremećaj imamo fibrate, nijacin 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 uzmjanje 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 triglycerida 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 hipertriglyceridemiju, no još postoji niz pitanja o povezanosti hipertriglyceridemije i ateroskleroze na koja ne postoje jasni odgovori. Ipak, mnoge odgovore imamo i počušati ćemo ih dati u ovom članku.

Što su triglyceridi?

Triglyceridi, ili kako se još nazivaju – triacylglyceroli, 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 zgrusnuto 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 triglycerida. Triglycerida 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 Muāčević-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, Kišpatičeva 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

Triglyceridi u tijelu potječu ili iz hrane ili nastaju sintezom u organizmu, poglavito u jetri. Triglyceridi iz hrane potječu iz masti i u crijevu se djelovanjem pankreatične lipaze razgrađuju na masne kiseline i monoglyceride. Oni se pak, zajedno s esterima kolesterolom i fosfolipidima, resorberaju u enterocite u kojima se resintetiziraju u triglyceride. Tako nastali triglyceridi zajedno s apoproteinima, posebno apoproteinom B 48, formiraju najveće lipoproteinske čestice, hilomikrone. Hilomikroni puni triglycerida 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 triglycerida na glicerol i masne kiseline. Hidrolizom nastale masne kiseline prolaze kroz endotelne stanice i ulaze u masne ili mišićne stanice. Ostatne čestice hilomikrona tada predaju dio kolesterolom i fosfolipidom HDL-česticama, a od njih dobivaju apoprotein E u zamjenu za apoprotein A i nešto apoproteina C. Odlaže u jetru, ondje endocitom ulaze u hepatocite i ondje ih kataboliziraju lisozomski enzimi. U tom procesu sudjeluje i enzim jetrena lipaza.

Poprečnoprugasti mišići su najdjelotvorniji u preuzimanju masnih kiselina iz razgrađenih triglycerida 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 oslobodenih masnih kiselina koje se u adipocitima resintetiziraju u triglyceride 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 triglycerida pohranjenih u masnom tkivu. Za vrijeme jačeg tjelesnog rada, kada je potrebno da se brzo oslobođi veća količina energije, aktivnost tog enzima povećava se djelovanjem katekolamina oslobađajući više masnih kiselina koje su dakle svojevrsno »metaboličko gorivo«. Triglyceridi u masnom tkivu glavna su energijska pričuva organizma. Otprilike 1/5 ukupne mase mršavog čovjeka koji ima 70 kg čine triglyceridi 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 triglyceridi. Uz njih u adipocitima postoje manje količine fosfolipida, slobodnih masnih kiselina i vrlo malo estera kolesterolom. 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 skladista triglycerida 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 triglyceridi 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 triglyceridima 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 triglyceridi nastaju i endogenom sintezom u jetri u kojoj se masne kiseline dospjele u jetru krvlju (bilo one vezane uz albumin bilo one iz ostatnih čestica hilomikrona) esterificiraju i s glicerolom formiraju triglyceride. Oni u hepatocitima sudjeluju pri nastanku VLDL-čestica koje su uz hilomikrone glavni prenosoci triglycerida krvlju. VLDL osim triglycerida sadržavaju još i nešto estera kolesterolom, fosfolipida i vitamina E, a njihov je glavni apoprotein apo B 100. VLDL iz jetre krvotokom stižu u kapilare gdje se triglyceridi djelovanjem lipoprotein lipaze (budući da i u njih, kao i u hilomikrona, 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 prenosioce kolesterolom 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 hipertriglyceridemija 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 hipertriglyceridemiju, porodičnu kombiniranu hiperlipidemiju, porodični nedostatak lipoprotein lipaze, porodični nedostatak apoproteina CII, porodični nedostatak jetrene lipaze i porodičnu disbetaipoproteinemiju.³

Prema koncentraciji triglycerida razlikujemo ekstremno povišene (triglyceridi 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) triglyceride. Normalna razina triglycerida manja je od 1,7 mmol/l, dok se drži da je optimalna niža od 1,1 mmol/l.

Umjerena hipertriglyceridemija važan je čimbenik rizika od razvitka ateroskleroze, poglavito kad je praćena sniženom koncentracijom LDL-kolesterolom i taj se poremećaj naziva aterogena dislipidemija. Ekstremna je hipertriglyceridemija pak čimbenik rizika od akutnog pankreatitisa. Umjerena je hipertriglyceridemija najčešći tip dislipidemije u bolesnika s preuranjem aterosklerozom, a nalazi se poglavito u debelih, oboljelih od dijabetesa tipa 2 te u bolesnika s koronarnom bolešću.⁴ Osim povišene razine triglycerida i niske koncentracije HDL-kolesterolom 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 triglyceridima.

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 povećanjem oslobođanja 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 oslobođanje triglicerida iz hilomikrona i VLDL. Stoga je klirens ovih čestica smanjen. Duže zadržavanje ovih čestica bogatih triglyceridima u cirkulaciji omogućuje duže izlaganje djelovanju bjelančevine prijenosnika estera kolesterola (engl. »cholesterol ester transfer protein« – CETP). Budući da VLDL-čestice duže razmjenjuju triglyceride 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 triglyceride, što rezultira stvaranjem izrazito aterogenih malih gustih LDL-čestica koje dakle izgube većinu svojih triglycerida, ali sadržavaju kolesterol.⁵

Jedno od važnih obilježja malih gustih LDL jest da imaju manju sklonost vezanja za LDL-receptore. Zato dulje boraće 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 umjerena 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 podložnim degradaciji i uklanjanju putem bubrega. Osim toga, triglyceridi 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 triglyceridima, osobito ostatne čestice VLDL koje su manje pakše ulaze u arterijsku stijenknu, ulaze u makrofage u stijenici arterija te zajedno s malim gustim LDL-česticama sudjeluju u njihovoj pretvorbi u pjenaste stanice. VLDL-čestice bogate triglyceridima također aktiviraju jezgrin čimbenik kapa B (NK-κB) koji je ključan za poticanje proupatnih 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 amiloida 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 triglyceridima 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 daljnog porasta koncentracije triglicerida za vrijeme reakcije akutne faze i stvara se »začaran krug«. Istočno 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 aktivatora 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 bolesti, ponajprije do pojave akutnoga koronarnog sindroma.¹⁴

Epidemiološka istraživanja o povezanosti hiperglyceridemije 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 hipercolesterolemiji, 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 hipertriglyceridemije kao čimbenika rizika.

Jedan od razloga bio je u prošlosti to što su neka istraživanja upozorila da bolesnici s ekstremno povišenim triglyceridima (25–300 mmol/l) i porodičnom hiperhilomikronemijom, primjerice zbog nasljednoga prirođenog nedostatka lipoprotein lipaze, nemaju preuranjenu ni izrazitu aterosklerozu.³ Ta se pojava kasnije objašnjavača činjenicom da se velike lipoproteinske čestice bogate triglyceridima 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 hipercolesterolemijom i na životinjskim modelima i uočili su povezanost povećane količine spomenutih lipoproteinskih čestica bogatih triglyceridima s nastankom ateroskleroze.^{22,23}

Drugi razlog zbog kojeg dugo nije bilo jasno je li hipertriglyceridemija 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 triglyceridi 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 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 triglyceridi neovisni čimbenik rizika od kardiovaskularnih bolesti.²⁴ Njime je, naime, pokazano da je rizik od razvitiča kardiovaskularnih bolesti značajno veći u ispitaniča s koncentracijama triglycerida 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* triglyceridi 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, ishemiskoga moždanog udara i iznenadne smrti i u muškaraca i u žena.^{25,26} Nekoliko je drugih epidemioloških istraživanja također pokazalo da povišeni triglyceridi 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 triglyceridi 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 ispitaniči koji su imali triglyceride u najvišoj kvintili imali su četverostruko veći rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti u usporedbi s onima u najnižoj kvintili. Praćenjem promjena razina triglycerida u krvi i pojave kardiovaskularnih bolesti tijekom pet godina istraživanja uočena je jasna izravna povezanost između povišenja koncentracije triglycerida i rizika od kardiovaskularnih bolesti.

Dokazano je da je aterogena dislipidemija obilježena hipertriglyceridemijom 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 hipertriglyceridemiju 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 hipertriglyceridemiju 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 triglycerida s većim rizikom od kardiovaskularnih bolesti objavljena je tek prije 15 godina.¹⁶ Ona je pokazala da su triglyceridi važan čimbenik rizika, osobito u žena. I druga je velika metaanaliza koja je obuhvatila 262.000 osoba potvrdila važnost triglycerida 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 stupnjevitost povezanosti između koncentracije triglycerida i koronarne bolesti srca.¹⁸ Koronarni rizik bio je povećan za 37% (95%-tci CI 31–42%) po standardnoj devijaciji povećanja triglycerida 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 hipertriglyceridemije 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 triglycerida 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 triglycerida 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 na 5518 bolesnika sa dijabetesom tipa 2 da je aterogena dislipidemija (triglyceridi $\geq 2,3$ 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 triglyceride i sniženi HDL-kolesterol.³⁷ Slični su bili i rezultati ispitivanja FIELD provedenog na 9795 bolesnika s dijabetesom tipa 2.^{38,39}

Liječenje hipertriglyceridemije nefarmakološkim mjerama

Danas nije sporno da je promjena nezdravog načina života prvi i najvažniji korak u liječenju hipertriglyceridemije. 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 mjeru povišeni bi se triglyceridi 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 triglyceride u krvi za 20–30% čak i ako se pritom značajnije ne smanji prekomerna 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 triglycerida u krvi. Smanjenje prekomjerne tjelesne težine za 5–10% dovest će do sniženja koncentracije triglycerida za čak oko 20%. Drugačije rečeno, ako se dijetom smanji unos energije za svega 300 kcal/dan, to će nakon jedne godine dovesti do sniženja koncentracije triglycerida u krvi za 23%. Za svaki kilogram prekomjerne tjelesne težine manje triglyceridi će se sniziti za oko 2%. Objasnjenje leži u tome da smanjenje tjelesne težine povećava osjetljivost tkiva na inzulin, a metabolizam glukoze i lipida, napose triglycerida, usko su vezani 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 nažalost mnogi bolesnici ne uspijevaju.^{41,42}

Ne samo količina već i sastav prehrane igraju veliku ulogu u sniženju povišenih triglycerida u krvi, mnogo veću negoli u sniženju ukupnog i LDL-kolesterolu u krvi. Pritom treba voditi računa da je za sniženje previsoke koncentracije triglycerida 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 triglyceride 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 mlađih. 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 triglyceride u krvi. Pritom, orijentacije radi, valja znati da primjerice jedna boca kole od 0,33 litre sadržava čak 22 g fruktoze. Fruktoza 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 triglyceride 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, triglyceridi 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 triglyceride. Valja međutim reći da za značajnije sniženje triglicerida trebaju veće količine omega 3-masnih kiselina jer će se otprilike za svaki unesen gram tih kiselina triglyceridi sniziti za 5–10%.

Premda je odavno poznato da umjerenog 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 triglyceride tako da se bolesnicima s povišenim triglyceridima svakako savjetuje potpuna apstinencija od alkohola.⁴⁴ To je osobito važno kod onih koji imaju jače povišene triglyceride 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 mjeru valja započeti liječenje lijekovima. Ako je u tih bolesnika uz triglyceride povišen i LDL-kolesterol, lijek izbora za njegovo sniženje jesu statini.^{2,45} Oni će također malo sniziti triglyceride 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 triglyceride 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 nakućina.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 rijede. Budući da mnogi bolesnici osim hipertrigliceridemije imaju i hiperkolesteroliju, važno je naglasiti da se fenofibrat može kombinirati sa statinima bez posebnog straha od miopatije, a pogotovo rabdomiolize. Istraživanja su, naime, pokazala 33 puta veću učestalost miopatije i 15 puta veću učestalost rabdomiolize pri davanju kombinacije gemfibrozila sa statinima, u usporedbi s kombinacijom fenofibrata i statina.⁵² Gemfibrozil je inače lijek koji također ponajprije snižava triglyceride. Međutim upravo zbog povećanog rizika od miopatije i rabdomiolize ne preporučuje se davati gemfibrozil u kombinaciji sa statinima. Kada se govori o nuspojavama fibrata, navlastito miopatiji i rabdomolizi, 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 rabdomolizu, a samo troje od onih koji su tijekom pet godina dobivali kombinaciju fenofibrata i statina.⁵³

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 jednak 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 daljnog 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 (triglyceridi ≥ 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 sprječi jedan kardiovaskularni događaj (NNT = 20). To upućuje na to da bi bolesnici s dijabetesom tipa 2 i aterogenom dislipidemijom svakako

trebali biti liječeni kombiniranim terapijom statinom i fenofibratom kako bi se u njih smanjio značajno povećani kardiovaskularni rizik koji takva dislipidemija izaziva.⁵⁷ Upravo tako savjetuju i netom objavljene prve Evropske smjernice o liječenju dislipidemija koje su zajednički načinili Evropsko kardiološko društvo i Evropsko 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

Triglyceride donekle snizuje nikotinska kiselina, odnosno nijacin i to za 29–30%, a ona povisuje i HDL-kolesterol za 15–25%. Na žalost, liječenje nijacina, 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 glukuzu i mokraćnu kiselinu u krvi te smanjiti osjetljivost na inzulin, što je nepovoljno upravo u bolesnika s metaboličkim sindromom. Jedino veće ispitivanje s nijacnom 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 sporedbi 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 ciljne vrijednosti triglycerida, dodatno se mogu davati još i etilni esteri omega 3-masnih kiselina koji su registrirani kao lijekovi i koji primjenjeni u dozama od 3 do 4 g/dan također značajno snizuju triglyceride, prema nekim istraživanjima čak za 20–45%. Svoje učinke na sniženje triglycerida 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 triglyceridi, 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 snižene 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 šećernom 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-alpha. 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, Amarenco 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, Eriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Birmingham 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, Fouber L. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. N Engl J Med 1996;337:848–54.

22. Nødestgaard 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. Nødestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjærg-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, Tybjærg-Hansen A, Jensen JS, Nødestgaard 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, Milićić D, Bergovec M, Planinc D, on behalf of the TASPIIC-CRO Study Group Investigators. Treatment and secondary prevention of ischemic coronary events in Croatia (TASPIIC-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 lifestyle, 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, Housard 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. Vakkilainen 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, Pauletti 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. Muhrlestein 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.