

BIOHEMIJSKI ASPEKTI, LABORATORIJSKA DIJAGNOZA I PRAĆENJE POVIŠENE KONCENTRACIJE HOLESTEROLA: PREPORUKE NCEP ATP III

BIOCHEMICAL ASPECTS, LABORATORY DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL: NCEP ATP III GUIDELINES

Snežana Jovičić

Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj: Treći izveštaj ekspertske grupe o detekciji, evaluaciji i tretmanu povišene koncentracije holesterola u odraslih (*Adult Treatment Panel III, ATP III*) predstavlja ažuriran klinički vodič Nacionalnog programa edukacije o holesterolu (*National Cholesterol Education Program, NCEP*), o određivanju holesterola i zbrinjavanju osoba s povišenom koncentracijom holesterola u serumu. Pored toga što preporučuje intenzivan tretman pacijenata sa koronarnom srčanom bolešću (*coronary heart disease/CHD*), važna karakteristika ATP III je težište na primarnoj prevenciji kod osoba sa više prisutnih faktora rizika. ATP III nastavlja da identifikuje povišene koncentracije LDL holesterola kao primarni cilj terapije za snižavanje holesterola. Osnovni princip prevencije je da se intenzitet terapije prilagođava apsolutnom riziku za CHD svake osobe pojedinačno. Procena rizika podrazumeva određivanje LDL holesterola u sklopu analize lipoproteina i identifikaciju pratećih determinanti rizika (prisustvo ili odsustvo CHD, drugih kliničkih oblika aterosklerotske bolesti i dijabetesa, pušenje, hipertenzija, niska koncentracija HDL holesterola, porodična anamneza prevremene pojave CHD, starost). U kategoriji najvišeg rizika nalaze se osobe sa CHD i CHD ekvivalentima rizika, čiji je apsolutni rizik od pojave srčane smrti ili nefatalnog infarkta miokarda u narednih 10 godina $\geq 20\%$. Drugu kategoriju čine osobe sa dva ili više faktora rizika kod kojih je 10-godišnji rizik $< 20\%$. Apsolutni rizik se procenjuje na osnovu *Framingham* rizik skora. U trećoj kategoriji su osobe sa jednim ili nijednim faktorom rizika. Definisane su preporučene koncentracije LDL holesterola za svaku kategoriju i postižu se korekcijom ishrane i/ili farmakoterapijom. Evropske preporuke za prevenciju kardiovaskularne bolesti (*cardiovascular disease, CVD*) u kliničkoj praksi preporučuju upotrebu SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) tablica za procenu rizika za pojavu CVD, koje podrazumevaju apsolutnu verovatnoću za fatalan ishod CVD u toku 10 godina. Cilj ovog rada je predstavljanje delova NCEP ATP III i evropskih preporuka značajnijih za njihovu implementaciju u laboratorijsku praksu.

Ključne reči: ATP III, *Framingham* rizik skor, kardiovaskularna bolest, koronarna srčana bolest, LDL holesterol, procena rizika, SCORE tablice

Adresa autora:

Snežana Jovičić
Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd
Tel/Fax: + 381 11 361 56 31
e-mail: hionati@gmail.com

Summary: The Third Report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (*Adult Treatment Panel III, ATP III*) constitutes the National Cholesterol Education Program's (NCEP's) updated clinical guidelines for cholesterol testing and clinical management of patients with high blood cholesterol. While ATP III maintains attention to intensive treatment of patients with coronary heart disease (CHD), its major new feature is a focus on primary prevention in persons with multiple risk factors. ATP III continues to identify elevated LDL cholesterol as the primary target of cholesterol lowering therapy. A basic principle of prevention is that the intensity of risk reduction therapy should be adjusted to a person's absolute risk. Risk assessment requires measurement of LDL cholesterol as part of lipoprotein analysis and identification of accompanying risk determinants (presence or absence of CHD, other clinical forms of atherosclerotic disease, diabetes, cigarette smoking, hypertension, low HDL cholesterol, family history of premature CHD, age). The category of highest risk consists of CHD and CHD risk equivalents – persons with absolute 10-year risk for major coronary events (death and myocardial infarction) $> 20\%$. The second category consists of persons with multiple (2+) risk factors in whom 10-year risk for CHD is $\geq 20\%$. Absolute risk is estimated from Framingham risk scores. The third category consists of persons having 0–1 risk factor. The LDL cholesterol goal for each category is defined and it can be achieved with dietary changes and/or drug therapy. European guidelines on cardiovascular disease (CVD) prevention in clinical practice recommend using the SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) Risk Charts in order to assess the risk for development of CVD, which is defined in terms of the absolute 10 year probability of developing a fatal cardiovascular event. The aim of this paper is to introduce parts of the NCEP's ATP III and European guidelines important for their implementation in laboratory practice.

Keywords: ATP III, cardiovascular disease, coronary heart disease, Framingham risk score, LDL cholesterol, risk assessment, SCORE Risk Charts

Uvod

Treći izveštaj ekspertske grupe o otkrivanju, evaluaciji i tretmanu povišene koncentracije holesterola u odraslih (*Adult Treatment Panel III, ATP III*) (1) je ažuriran klinički vodič Nacionalnog programa edukacije o holesterolu Sjedinjenih Američkih Država (*National Cholesterol Education Program, NCEP*) o određivanju holesterola i zbrinjavanju osoba sa povišenom koncentracijom holesterola u serumu. ATP III je dokument zasnovan na dokazima (*evidence-based report*), izvedenih iz velikih, randomizovanih, kontrolisanih kliničkih studija, kao i prospektivnih epidemioloških studija i manjih kliničkih ispitivanja. On sadrži navedene dokaze i specifične preporuke zasnovane na njima. U njegovom fokusu je uloga kliničkog pristupa prevenciji koronarne bolesti srca. Pod koronarnom srčanom bolešću – *coronary heart disease/CHD*, ATP III podrazumeva akutni infarkt miokarda, postojanje tragova tihog infarkta miokarda ili ishemijske miokarda, nestabilnu ili stabilnu anginu pektoris i obavljene intervencije na srcu (koronarna angioplastija i operacija na koronarnim arterijama). Rezultati velikog broja kontrolisanih kliničkih studija sa lekovima za snižavanje koncentracije holesterola pokazuju značajno smanjenje rizika od pojave CHD sa smanjenjem koncentracije holesterola i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji. Shodno tome, u osnovi ATP III preporuka za prevenciju CHD je smanjenje koncentracije holesterola. Pored toga što ATP III preporučuje intenzivni tretman pacijenata sa CHD, njegova važna karakteristika leži na primarnoj prevenciji kod osoba sa više prisutnih faktora rizika. Naravno, ATP III preporuke predstavljaju samo smernice, dok kliničku odluku o odgovarajućem načinu lečenja donosi lekar za svakog pacijenta ponaosob.

Cilj ovog rada je predstavljanje delova NCEP ATP III preporuka značajnih za laboratorijsku praksu, sa osvrtom na evropske preporuke za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi Evropskog društva kardiologa (*European Society of Cardiology, ESC*).

Lipidi i lipoproteini kao faktori rizika za razvoj ateroskleroze i CHD

Holesterol se u plazmi nalazi uglavnom u esterifikovanom, a u ćelijskim i intraćelijskim membranama u slobodnom obliku. Zbog svoje hidrofobnosti, holesterol (i slobodan i esterifikovan) se kroz plazmu transportuje u obliku lipoproteinskih čestica. U serumu dobijenom natašte nalaze se tri klase lipoproteina: lipoproteini male gustine (*low density lipoproteins, LDL*), lipoproteini velike gustine (*high density lipoproteins, HDL*) i lipoproteini vrlo male gustine (*very low density lipoproteins, VLDL*). Četvrta klasa lipoproteina, hilomikroni, predstavljaju trigliceridima bogate lipoproteine. Sintetišu se u tankom crevu iz masti unetih hranom i nalaze se u cirkulaciji post-

prandijalno. Delimično razgrađeni hilomikroni pod dejstvom lipoproteinske lipaze, tzv. ostaci/»remnanti« hilomikrona, verovatno imaju izvestan aterogeni potencijal.

Iako je pažnja u kliničkom tretmanu primarno usmerena na regulisanje koncentracije holesterola u sastavu LDL-a, sve više dokaza ukazuje na važnu ulogu VLDL-a i HDL-a u aterogenezi. Zato, posle LDL holesterola, ATP III razmatra i ulogu VLDL-a i HDL-a u kompletnom tretmanu osoba sa rizikom od pojave CHD.

LDL holesterol

LDL holesterol obično čini 60–70% ukupnog holesterola u serumu. LDL predstavlja glavni aterogeni lipoprotein i odavno ga je NCEP identifikovao kao primarni cilj terapije za snižavanje holesterola. Rezultati fundamentalnih istraživanja, ispitivanja na eksperimentalnim životinjama, epidemioloških i kontrolisanih kliničkih studija, kao i simptomi i znaci porodične hiperholesterolemije (gde je koncentracija LDL holesterola značajno povišena, a ubrzana ateroskleroza i prevremena pojava CHD obično se javljaju u odsustvu drugih faktora rizika) (2–6), ukazuju da je povišena koncentracija LDL holesterola glavni uzrok CHD.

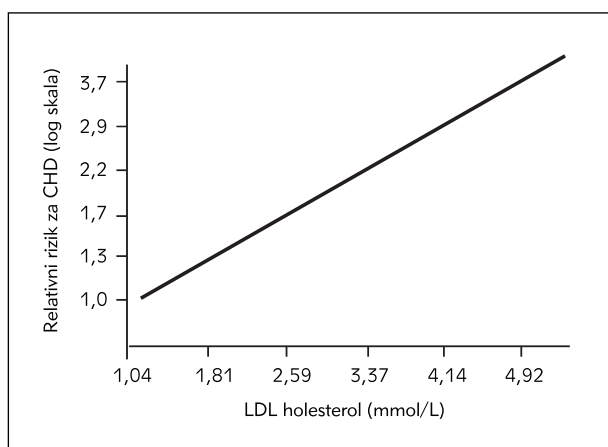
Pošto su koncentracije LDL holesterola <2,58 mmol/L u toku života povezane sa veoma malim rizikom od pojave CHD, one se mogu nazvati *optimalnim*. Čak i kada su koncentracije LDL holesterola *blizu optimalnih* (2,58–3,35 mmol/L), može se javiti aterogeneza, pa se ove koncentracije takođe moraju označiti i kao *iznad optimalnih*. Pri koncentracijama koje su *granično visoke* (3,36–4,11 mmol/L) aterogeneza brzo napreduje, dok je kod *visokih* (4,12–4,90 mmol/L) i *vrlo visokih* ($\geq 4,91$ mmol/L) koncentracija izrazito ubrzana (*Tabela I*). Ovakva povezanost je potvrđena log-linearnim odnosom između koncentracija serumskog holesterola i CHD rizika (7, 8). Naime, epidemiološke studije na mnogim populacijama širom sveta (7–9) su pokazale da je koncentracija holesterola u serumu u korelaciji sa CHD rizikom u širokom opsegu vrednosti holesterola. Pošto je koncentracija LDL holesterola tesno povezana sa kon-

Tabela I ATP III klasifikacija ukupnog holesterola i LDL holesterola

Ukupan holesterol (mmol/L)		LDL holesterol (mmol/L)	
<5,16	poželjno	<2,58 2,58–3,35	optimalno blizu optimalnog/ iznad optimalnog
5,16–6,18 ≥6,19	granično visoko visoko	3,36–4,11 4,12–4,90 ≥4,91	granično visoko visoko vrlo visoko

centracijom ukupnog holesterola (i najveći deo ukupnog holesterola čini upravo LDL holesterol), proizilazi da je povišena koncentracija LDL holesterola značajan faktor CHD rizika. Iako je veza između koncentracije LDL holesterola i CHD rizika kontinualna, ona nije linearna zato što rizik naglo raste sa povećanjem koncentracije LDL holesterola. To znači da je njihov odnos log-linearan, odnosno da kada se odnos između koncentracija LDL holesterola i CHD rizika predstavi u koordinatnom sistemu na logaritamskoj skali, on postaje linearan (Slika 1). Sa slike se vidi da se sa svakom promenom koncentracije LDL holesterola od 0,78 mmol/L, relativni CHD rizik menja za oko 30%.

Veza između povišene koncentracije LDL holesterola i razvoja CHD mora da se posmatra kao višestepeni proces koji počinje rano u životu sa nastankom prvih aterosklerotskih promena – masne tačke i pruge, koje se sastoje uglavnom od makrofaga ispunjenih LDL holesterolom, nastavlja se njihovim prelaskom u fibrozni plak/fibroaterom, a komplikuje razvojem nestabilnog plaka koji je sklon rupturi i formiranju luminalne tromboze (10). Ruptura ili erozija plaka je odgovorna za većinu akutnih koronarnih sindroma (infarkt miokarda, nestabilna angina i iznenadna srčana smrt) (11). Povišena koncentracija LDL holesterola ima važnu ulogu u razvoju zrelog koronarnog plaka, koji je supstrat za nestabilni plak. Najnoviji dokazi takođe govore da povišena koncentracija LDL holesterola doprinosi i nestabilnosti plaka, a nasuprot tome, snižavanje koncentracije LDL holesterola stabilizuje plakove i smanjuje verovatnoću od pojave akutnih koronarnih sindroma (12). Takođe, snižavanje koncentracije LDL holesterola ranije u životu usporava razvoj aterosklerotskog plaka. Konačno, ulogu LDL-a kao uzročnika ateroskleroze potvrdila su klinička ispitivanja lekova za snižavanje koncentracije LDL holesterola. U poslednje četiri decenije sproveden je veliki broj kliničkih ispitivanja lekova za snižavanje koncentracije holesterola (13) koja su pokazala da se



Slika 1 Log-linearna zavisnost između koncentracija LDL holesterola i relativnog CHD rizika

incidenca CHD, mortalitet od CHD, pa čak i ukupan mortalitet smanjuje primenom terapije za snižavanje holesterola. Na osnovu svega navedenog, **preporuka ATP III** je da LDL holesterol treba da ostane primarni cilj terapije za snižavanje koncentracije holesterola.

Trigliceridi

Povećana koncentracija triglicerida u serumu je povezana sa povećanim CHD rizikom i to kao nezavisni faktor rizika (14). To znači da su trigliceridima bogati lipoproteini, (*triglyceride-rich lipoproteins, TGRLP*), pre svega remnanti VLDL-a, aterogeni, što je potvrđeno i eksperimentima na životinjama i kliničkim studijama (15–19). VLDL-čestice sadrže 10–15% ukupnog serumskog holesterola. Analogno hilomikronima, pod dejstvom lipoproteinske lipaze, iz VLDL-a nastaju delimično razgrađene VLDL-čestice – ostaci/remnanti VLDL-a, koji su relativno bogatiji holesterolom od samog VLDL-a. Zato se određivanje triglicerida posmatra u kontekstu markera za prisustvo aterogenih remnanta lipoproteina. Prema tome, nalaženje povišene koncentracije triglicerida pomaže identifikovanju osoba kojima je neophodna terapija radi smanjenja CHD rizika. Takođe, prisustvo aterogenih remnanta lipoproteina kada je koncentracija triglicerida $\geq 2,26$ mmol/L može povećati CHD rizik značajno iznad onog određenog samo na osnovu koncentracije LDL holesterola (20). Iz tih razloga, ATP III je modifikovao klasifikaciju koncentracija triglicerida da bi skrenuo pažnju na umereno povišene vrednosti (Tabela II).

Pošto povišena koncentracija triglicerida može biti posledica (21):

- prekomerne telesne težine i gojaznosti,
- fizičke neaktivnosti,
- pušenja,
- prekomernog unosa alkohola,
- ishrane bogate ugljenim hidratima (>60% ukupnog energetskeg unosa),
- drugih bolesti (diabetes mellitus tip 2, hronična renalna insuficijencija, nefrotski sindrom),
- nekih lekova (kortikosteroidi, inhibitori proteaza za HIV, β -blokatori, estrogeni) i
- genetskih faktora,

Tabela II Klasifikacija koncentracija triglicerida

Kategorija triglicerida	ATP II klasifikacija (mmol/L)	ATP III klasifikacija (mmol/L)
Normalni	<2,26	<1,70
Granično visoki	2,26–4,51	1,70–2,25
Visoki	4,52–11,3	2,26–5,64
Vrlo visoki	>11,3	$\geq 5,65$

prvi pristup lečenju treba da bude odgovarajuća terapijska promena načina života (*therapeutic lifestyle changes, TLC*), odnosno smanjenje telesne težine, povećanje fizičke aktivnosti ili prestanak pušenja. **Preporuka ATP III** je da kod osoba sa visokim koncentracijama triglicerida u serumu, povišene koncentracije aterogenih remnanta lipoproteina treba da budu sekundarni cilj terapije, posle snižavanja koncentracije LDL holesterola.

Non-HDL holesterol

Zbir VLDL i LDL holesterola se naziva non-HDL holesterol. Rutinski se izračunava kao razlika ukupnog i HDL holesterola. U non-HDL holesterol spadaju svi lipoproteini koji sadrže apo B-100. Pokazano je da ukupni serumski apo B-100 ima jaku prediktivnu moć za procenu težine ateroskleroze i CHD (22–24). Zbog korelacije između non-HDL holesterola i koncentracije apolipoproteina B-100, non-HDL holesterol je prihvatljiv surogat-marker za ukupni apo B-100 u rutinskoj kliničkoj praksi (25).

Kod većine osoba sa koncentracijom triglicerida <2,26 mmol/L, koncentracija VLDL holesterola nije značajno povišena i non-HDL holesterol je u korelaciji sa LDL holesterolom. Zato, dodavanje VLDL holesterola LDL holesterolu, pri nižim koncentracijama triglicerida, ima malu dodatnu prediktivnu vrednost. Kada je koncentracija triglicerida $\geq 2,26$ mmol/L, koncentracija VLDL holesterola je značajno povišena, pa sam LDL holesterol neadekvatno definiše rizik povezan sa svim aterogenim lipoproteinima. Tada će non-HDL holesterol bolje predstaviti koncentraciju svih aterogenih lipoproteina nego sam LDL holesterol (25, 26). Međutim, kada su koncentracije triglicerida veoma visoke ($\geq 5,65$ mmol/L), deo holesterola se nalazi u neaterogenim oblicima većih VLDL čestica i u hilomikronima, pa je non-HDL holesterol manje pouzdan prediktor CHD rizika.

»Normalan« VLDL holesterol može da se definiše kao onaj prisutan kada je koncentracija triglicerida <1,70 mmol/L i obično iznosi $\leq 0,78$ mmol/L (26). Kada je koncentracija triglicerida >1,70 mmol/L, koncentracija VLDL holesterola je obično >0,78 mmol/L. Prema tome, logično je da ciljna koncentracija non-HDL holesterola bude ona koja je za 0,78 mmol/L viša od ciljne koncentracije LDL holesterola.

ATP III nije definisao specifičnu ciljnu koncentraciju triglicerida koja bi trebalo da se postigne terapijom zato što koncentracije triglicerida podležu većoj varijabilnosti iz dana u dan u poređenju sa koncentracijom non-HDL holesterola, pa su zbog toga manje pouzdane.

Preporuka ATP III je da kod osoba sa koncentracijom triglicerida >2,26 mmol/L treba određivati VLDL holesterol zajedno sa LDL holesterolom, odnosno non-HDL holesterol. Non-HDL holesterol je

»aterogeni holesterol« i trebalo bi da bude sekundarni cilj terapije.

HDL holesterol

Visoke koncentracije HDL holesterola smanjuju CHD rizik. Epidemiološki podaci u celini pokazuju da smanjenje koncentracije HDL holesterola za 1% povećava CHD rizik za 2–3% (27). Uzročno-posledična veza niske koncentracije HDL holesterola i pojave CHD nije potpuno objašnjena. Zna se da HDL pokreće efluks holesterola iz penastih ćelija u aterosklerotskim lezijama u sklopu reverznog transporta holesterola, ali nedavne studije ukazuju da i antioksidativne i antiinflamatorne osobine HDL-a takođe inhibiraju aterogenezu (28–30).

Niska koncentracija HDL-a je povezana sa prisustvom drugih aterogenih faktora (31), pre svega povišene koncentracije triglicerida i remnanta lipoproteina (32), a zatim i sa malim, gustim LDL česticama (33). Ovakva korelacija niske koncentracije HDL holesterola, malih LDL čestica i povišene koncentracije triglicerida uslovljava je termin »*lipid triad*« – lipidna trijada. Takođe, niska koncentracija HDL-a može biti znak i rezistencije na insulin i sa tim povezanim metaboličkim faktorima rizika (31).

Postoji nekoliko faktora koji doprinose niskoj koncentraciji HDL holesterola i koje treba identifikovati u kliničkoj praksi (21). To su:

- Povišena koncentracija triglicerida u serumu
- Prekomerna telesna težina i gojaznost
- Fizička neaktivnost
- Pušenje
- Veoma visok unos ugljenih hidrata (>60% ukupnog energetskeg unosa)
- Diabetes mellitus tip 2
- Neki lekovi (anabolički steroidi, β -blokatori, progesterini)
- Genetski faktori

Populacione studije (3) su pokazale kontinuirani porast rizika za CHD kako koncentracija HDL-a opada. Iz tog razloga, svaka kategorizacija niske koncentracije HDL holesterola mora biti arbitrarna. **Preporuka ATP III** je da se koncentracija HDL holesterola <1,03 mmol/L smatra niskom i za muškarce i za žene (Tabela III). Nije određena viša granična vrednost za žene, iako one imaju više koncentracije HDL

Tabela III ATP III klasifikacija koncentracija HDL holesterola

HDL holesterol (mmol/L)	
<1,03	nizak
$\geq 1,55$	visok

holesterola od muškaraca, zato što bi se tako mnoge žene sa inače niskim rizikom svrstale u grupu kojoj je potrebna terapija lekovima za snižavanje holesterola.

Visoke koncentracije HDL holesterola $\geq 1,55$ mmol/L su, sudeći po prospektivnim studijama (3), povezane sa smanjenim CHD rizikom. Zato ih je ATP II definisala (a ATP III prihvatila) kao negativan faktor rizika, čije prisustvo uklanja jedan faktor rizika iz zbira faktora rizika koji se određuje radi postavljanja ciljne koncentracije LDL holesterola u terapiji.

Na osnovu rezultata kliničkih studija (34, 35), povećanje koncentracije HDL holesterola će smanjiti rizik za CHD. Međutim, nije razjašnjeno da li će povećanje koncentracije HDL holesterola *per se*, nezavisno od drugih promena lipidnih i/ili nelipidnih faktora rizika, smanjiti rizik za CHD. Zbog toga, specifična ciljna koncentracija HDL holesterola koju treba postići terapijom za povećavanje koncentracije HDL holesterola nije identifikovana. Međutim, **preporuka ATP III** je da treba sprovesti promene načina života i terapiju lekovima koji će podići koncentracije HDL holesterola u sklopu tretiranja drugih lipidnih i nelipidnih faktora rizika.

Aterogena dislipidemija

Najčešću dislipidemiju karakteriše prisustvo povišene koncentracije triglicerida, malih LDL čestica i niske koncentracije HDL holesterola (14, 15). Često koncentracije lipoproteina ove lipidne trijade nisu značajno povišene već samo granično promenjene. Aterogena dislipidemija se često javlja kod osoba sa prevremenom pojavom CHD (36). Otuda potiče i sinonim *aterogeni lipoproteinski fenotip*. Tipično se javlja zajedno sa gojaznošću, abdominalnom gojaznošću, insulinskom rezistencijom (mnoge osobe sa dijabetesom tipa 2 je imaju) i fizičkom neaktivnošću (37). Relativni učinak svake od komponenata lipidne trijade nije moguće utvrditi, te stoga lipidnu trijadu treba posmatrati u celini, kao jedan faktor rizika.

Većina terapija koje snižavaju koncentraciju triglicerida ili povećavaju koncentraciju HDL holesterola modifikuju sve komponente lipidne trijade. **Preporuke ATP III** su da pri tretmanu osoba sa aterogenom dislipidemijom akcenat bude na promeni navika i načina života – smanjenje telesne težine i povećanje fizičke aktivnosti. Uključivanje specifične farmakoterapije – fibrata ili nikotinske kiseline, treba razmotriti kod osoba sa većim rizikom.

Ostali faktora rizika

Veliki broj nelipidnih faktora rizika je povezan sa povećanim CHD rizikom (Tabela IV), pa se moraju uzeti u obzir u prevenciji.

Primarni cilj kod osoba sa promenljivim faktorima rizika je njihova modifikacija da bi se smanjio

Tabela IV Nelipidni faktori rizika za CHD

Promenljivi faktori rizika	Nepromenljivi faktori rizika
hipertenzija pušenje trombogeni/hemostatski status dijabetes gojaznost (BMI > 30 kg/m ²) fizička neaktivnost aterogena dijeta	starost • muškarci: ≥ 45 godina • žene: ≥ 55 godina muški pol porodična anamneza prevremene pojave CHD

CHD rizik – prestanak pušenja, kontrola hipertenzije, smanjenje telesne težine, povećanje fizičke aktivnosti i pravilna ishrana. Nepromenljivi faktori rizika utiču na intenzitet terapije snižavanja holesterola. Preporuke za tretman povišenih koncentracija LDL holesterola uzimaju u obzir odabrane, tzv. glavne faktore rizika da bi se postavile niže kritične vrednosti za početak tretmana i niže ciljne koncentracije LDL holesterola za osobe sa većim rizikom (Tabela VII).

Starost kao faktor rizika je definisana drugačije za muškarce i za žene, zato što je brzina nastanka CHD veća kod starijih nego kod mlađih osoba i kod muškaraca nego kod žena istih godina. Gojaznost, fizička neaktivnost i aterogena dijeta se nazivaju i »*life-habit*« faktori rizika – rizične životne navike. Oni su direktni ciljevi kliničke intervencije, ali se ne koriste za postavljanje nižih koncentracija LDL holesterola kao ciljeva terapije. Zbog sve više dokaza (38–40) da osobe sa dijabetesom imaju rizik za CHD sličan osobama sa dijagnostikovanim CHD, dijabetes nije u grupi faktora rizika koji modifikuju ciljne koncentracije LDL holesterola, već se smatra CHD ekvivalentom rizika, odnosno tretira se kao posebna kategorija većeg rizika. Ako je koncentracija HDL holesterola $\geq 1,55$ mmol/L, oduzima se jedan faktor rizika, zato što visoke koncentracije HDL holesterola smanjuju CHD rizik.

ATP III navodi da na rizik za CHD utiču i drugi faktori koji ne spadaju u glavne, nezavisne faktore rizika. Oni su nazvani »*emerging risk factors*« – »novi« faktori rizika. »Novi« faktori rizika se mogu podeliti na:

- lipidne faktore
 - trigliceridi
 - remnanti lipoproteina
 - Lp (a)
 - male LDL čestice
 - HDL subklase
 - apolipoproteini B i A-I
 - odnos ukupan/HDL holesterola

2. nelipidni faktori

- homocistein
- trombogeni/hemostatski faktori
- inflamatorni markeri
- poremećena glikemija na tašte

3. potvrda subkliničke ateroskleroze

- *ankle-brachial blood pressure index, ABI*
- testovi za ishemijsku miokarda (standardizovani elektrokardiogram u toku vežbanja, *imaging* perfuzije miokarda, stres ehokardiografija)
- testovi za opterećenja aterosklerotskim plakom (zadebljanje intime i medije karotida, koronarni kalcijum)

ATP III grupa smatra da ciljane koncentracije LDL holesterola u terapiji ne treba modifikovati na osnovu novih faktora rizika. Međutim, ona ne isključuje njihov uticaj i doprinos CHD riziku. Nove faktore rizika bi trebalo koristiti samo kao pomoć u prilagođavanju intenziteta terapije za smanjenje rizika procenjenog na osnovu glavnih faktora rizika. Njihovo prisustvo može da utiče na kliničku procenu pri donošenju odluka o terapiji.

Metabolički sindrom

Metabolički sindrom karakteriše skup istovremeno prisutnih lipidnih i nelipidnih metaboličkih faktora rizika. Osnovni uzroci metaboličkog sindroma su prekomerna telesna težina/gojaznost, fizička neaktivnost i genetski faktori. Metabolički sindrom je tesno povezan sa rezistencijom na insulin (40–42).

Faktori rizika karakteristični za metabolički sindrom su:

- abdominalna gojaznost,
- aterogena dislipidemija,
- arterijska hipertenzija,
- rezistencija na insulin sa ili bez smanjene tolerancije na glukozu,
- protrombotičko stanje i
- proinlamatorno stanje.

Metabolički sindrom i faktori rizika koji ga izazivaju jednako doprinose ranoj pojavi CHD kao i pušenje, kao jedan od glavnih faktor rizika (37, 43, 44). Takođe, insulinska rezistencija koja prati metabolički sindrom je jedan od uzroka dijabetesa tipa 2, koji predstavlja CHD ekvivalent rizika (45, 46). Iz tih razloga, u ATP III se ističe da prisustvo metaboličkog sindroma povećava CHD rizik koji prati povišene koncentracije LDL holesterola. Dijagnoza metaboličkog sindroma se postavlja ako su prisutna najmanje tri od faktora rizika navedenih u *tabeli V*.

Kod određivanja terapije snižavanja povišene koncentracije LDL holesterola ne bi trebalo ignorisati metabolički sindrom. Tako, metabolički sindrom tre-

Tabela V Klinička identifikacija metaboličkog sindroma*

Faktor rizika	Definisani nivo
Abdominalna gojaznost muškarci žene	Obim struka >102 cm >88 cm
Trigliceridi	>1,70 mmol/L
HDL holesterol muškarci žene	<1,03 mmol/L <1,30 mmol/L†
Krvni pritisak	>130/85 mmHg
Koncentracija glukoze na tašte	>6,1 mmol/L

* ATP III grupa nije imala adekvatne dokaze da preporučiti rutinsko određivanje insulinske rezistencije (određivanje insulina u plazmi), proinlamatornog stanja (hsCRP) i protrombotičkog stanja (fibrinogen ili PAI-1) u dijagnozi metaboličkog sindroma.

† Kod žena sa sindromom su primećena umerena smanjenja koncentracije HDL-a, manja nego kod muškaraca.

ba da predstavlja sekundarni cilj terapije smanjivanja rizika. Dva su pristupa lečenju metaboličkog sindroma. Prvi modifikuje osnovne uzroke – prekomernu telesnu težinu/gojaznost i fizičku neaktivnost i sa njima tesno povezanu insulinsku rezistenciju; dakle podrazumeva smanjenje telesne težine i povećanje fizičke aktivnosti (47, 48). Drugi pristup direktno tretira metaboličke faktore rizika – aterogenu dislipidemiju, hipertenziju i protrombotičko stanje. Klinička ispitivanja pokazuju da farmakološka modifikacija ovih faktora (fibrati i nikotinska kiselina, antihipertenzivi i aspirin) umanjuje rizik za CHD (49, 50). Naravno, **preporuka ATP III** je da se tretman uvek započne promenom načina života i navika.

Primarna prevencija: Osobe bez dijagnostikovane koronarne srčane bolesti

Cilj primarne prevencije je da spreči pojavu nove CHD. Osnovni pristup primarnoj prevenciji je smanjenje faktora rizika za CHD. Klinička primarna prevencija se može podeliti na dugoročnu i kratkoročnu prevenciju. Dugoročnom prevencijom se smanjuje rizik za CHD koja se može javiti bilo kada u toku života. Njen cilj je da spreči pojavu i progresiju ateroskleroze, osnovnog uzroka CHD. Kratkoročna prevencija bi trebalo da smanji rizik od pojave nove CHD, uglavnom akutnih koronarnih sindroma, u toku narednih nekoliko godina (≤ 10 godina). Usmerena je ka osobama koje najverovatnije već imaju uznapredovalu koronarnu aterosklerozu i koje su pod velikim rizikom od pojave akutnih koronarnih sindroma.

Već je rečeno da veliki broj dokaza ukazuje na činjenicu da je povišena koncentracija LDL holeste-

rola direktan uzrok ateroskleroze. Što povišene koncentracije LDL holesterola duže perzistiraju dolazi do progresivne akumulacije koronarne ateroskleroze. Kliničke studije pokazuju da terapija snižavanja LDL holesterola smanjuje CHD rizik i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji. Ciljne koncentracije LDL holesterola koje treba postići terapijom zavise od apsolutnog rizika osobe za CHD (verovatnoće da će se CHD javiti u kraćem ili dužem periodu) – što je veći rizik, te koncentracije su niže. Identifikacija osoba sa većim rizikom predstavlja kritičnu tačku. Ona se u kratkoročnom riziku zasniva na primeni algoritama koji uzimaju u obzir interakciju više faktora koji povećavaju CHD rizik. Dugoročna prevencija počinje fundamentalnim principom: sve glavne faktore rizika treba tretirati klinički, bez obzira na izračunati kratkoročni rizik. To znači da svi glavni faktori rizika za CHD – pušenje, hipertenzija, povišena koncentracija LDL holesterola i dijabetes mogu dovesti do pojave CHD ili druge kardiovaskularne bolesti, čak i u odsustvu drugih faktora rizika, tako da svaki od njih zahteva kliničku intervenciju.

Sekundarna prevencija – osobe sa CHD

Osobe sa dijagnostikovanom CHD su pod veoma visokim rizikom od rekurentnih događaja. Procenjeno je da je rizik od ponovne pojave infarkta miokarda ili iznenadne srčane smrti >20% za 10 godina (51, 52). Rezultati nedavnih kliničkih studija pokazuju da terapija snižavanja LDL holesterola smanjuje ukupan mortalitet, mortalitet od koronarnih događaja, koronarne komplikacije, intervencije na koronarnim arterijama i moždani udar kod osoba sa utvrđenim postojanjem CHD. Maksimalna redukcija komplikacija se postiže smanjivanjem koncentracije LDL holesterola na vrednosti <2,58 mmol/L (53–55). Isto važi i za CHD ekvivalente rizika.

CHD ekvivalenti rizika

Neke osobe, kod kojih nije ustanovljeno prisustvo CHD, će imati apsolutni, desetogodišnji rizik od pojave infarkta miokarda i srčane smrti isti kao osobe sa CHD, odnosno >20% za 10 godina. Za njih se kaže da imaju rizik ekvivalentan prisustvu same CHD – *CHD ekvivalent rizika*. Identifikovane su tri grupe poremećaja koji spadaju u CHD ekvivalente rizika. To su:

- a) Drugi oblici kliničke aterosklerotske bolesti:
 - bolest perifernih arterija (*peripheral arterial disease, PAD*) (56, 57),
 - bolest karotidnih arterija – simptomatska (tranzitorni ishemijski atak ili moždani udar karotidnog porekla) ili stenoza od 50% na angiografiji ili ultrazvuku (58–60),
 - aneurizma abdominalne aorte (61).
- b) Dijabetes (39, 62, 63)
- c) Osobe sa više prisutnih CHD faktora rizika – asimp-

tomatske osobe sa apsolutnim, desetogodišnjim rizikom >20%, koje se identifikuju procenom apsolutnog rizika određivanjem *Framingham* rizik skora.

Identifikacija kategorija rizika za određivanje ciljnih koncentracija LDL holesterola

Osnovni princip ATP III je u tome da se intenzitet terapije za snižavanje LDL holesterola prilagođava apsolutnom riziku za CHD svake osobe pojedinačno. Uzima se u obzir u kratkoročni (≤ 10 godina) i dugoročni (>10 godina) rizik. Dakle, prvi korak u određivanju terapije za snižavanje LDL holesterola je procena rizičnog statusa osobe. Za procenu rizika neophodno je odrediti LDL holesterol u sklopu analize lipoproteina i identifikovati prateće determinante rizika. ATP III preporučuje određivanje lipoproteinskog profila na tašte svakih 5 godina kod svih osoba starosti ≥ 20 godina, što podrazumeva određivanje ukupnog, HDL i LDL holesterola i triglicerida. Češća određivanja su neophodna kod osoba sa više prisutnih faktora rizika ili ako je koncentracija LDL holesterola blago ispod poželjne vrednosti. Ako se lipidni profil ne radi na tašte određuju se samo koncentracije ukupnog i HDL holesterola. U tom slučaju, kod osoba sa niskim rizikom, dalja ispitivanja nisu potrebna ako je koncentracija ukupnog holesterola <5,16 mmol/L i koncentracija HDL holesterola $\geq 1,03$ mmol/L. U suprotnom, ili ako je identifikovano više glavnih faktora rizika, treba odrediti kompletan lipoproteinski profil, na osnovu kojeg će se usmeravati klinički tretman.

ATP III identifikuje tri kategorije rizika za CHD koje određuju ciljeve i intenzitet terapije za snižavanje LDL holesterola: postojeća CHD i CHD ekvivalenti rizika, prisustvo dva ili više faktora rizika i nijednog ili jednog faktora rizika (*Tabela VI*).

Tabela VI Kategorije rizika za koronarnu srčanu bolest (CHD)

Kategorije rizika
Ustanovljena CHD i CHD ekvivalenti rizika
Multipli (2+) faktori rizika
0–1 faktor rizika

Procena rizika kod osoba bez CHD ili CHD ekvivalenta rizika

Primarni pristup proceni rizika kod osoba bez CHD ili CHD ekvivalenta rizika je da se odredi broj prisutnih glavnih faktora rizika za CHD. Za osobe koje imaju dva ili više faktora rizika, drugi korak je procena desetogodišnjeg rizika za CHD. Dva su osnovna razloga za to:

- a) da se identifikuju osobe čiji je desetogodišnji rizik >20% (CHD ekvivalenti rizika) i
- b) da se identifikuju osobe sa granično visokim vred-

nostima LDL holesterola (3,36–4,11 mmol/L) koje imaju desetogodišnji rizik 10–20%.

Obe grupe su kandidati za intenzivniju terapiju snižavanja LDL holesterola.

Glavni nezavisni faktori rizika koji su uključeni u »brojanje« faktora rizika i njihova klinička evaluacija prikazani su u *tabeli VII*.

Tabela VII Klinička evaluacija identifikacije osoba sa više (2+) faktora rizika

Faktor rizika	Definicija	Napomene
Pušenje	Pušenje bilo kojim intenzitetom u poslednjih mesec dana	
Hipertenzija	Krvni pritisak $\leq 140/90$ mmHg ili uzimanje antihipertenzivnih lekova	Za dijagnozu je neophodno da se visoka vrednost potvrdi višestrukim merenjima krvnog pritiska
Nizak HDL holesterol	HDL holesterol $< 1,03$ mmol/L	
Porodična istorija prevremene pojave CHD	Klinička CHD ili iznenadna smrt kod muškog srodnika u prvom kolenu pre 55. godine ili kod ženskog srodnika u prvom kolenu pre 65. godine	

Tabela VIII Subkategorije apsolutnog 10-godišnjeg rizika za osobe sa više (2+) faktora rizika

Subkategorije rizik
$> 20\%$ (CHD ekvivalenti rizika)
10–20%
$< 10\%$

Ako osoba ima visoku koncentraciju HDL holesterola, $\geq 1,55$ mmol/L, iz zbira prisutnih faktora rizika se oduzima jedan faktor.

Osobe sa više (2+) prisutnih faktora rizika se svrstavaju u jednu od tri subkategorije na osnovu apsolutnog desetogodišnjeg rizika za pojavu teške CHD (infarkt miokarda ili iznenadna srčana smrt): $> 20\%$, 10–20% i $< 10\%$ (*Tabela VIII*).

Procena apsolutnog desetogodišnjeg rizika se izvodi na osnovu *Framingham* rizik skora (*Tabela IX* za žene i *Tabela X* za muškarce) (3).

Faktori rizika uključeni u *Framingham* izračunavanje 10-godišnjeg rizika su: starost, ukupan holesterol, HDL holesterol, sistolni krvni pritisak, tretman hipertenzije i pušenje. Prvi korak je izračunavanje broja poena za svaki faktor rizika. Za inicijalnu procenu potrebne su koncentracije ukupnog holesterola i HDL holesterola. Vrednosti ukupnog i HDL holesterola koje će se koristiti treba da budu srednja vrednost najmanje dva određivanja. Takođe, vrednost

Tabela IX Procena apsolutnog 10-godišnjeg rizika za žene (*Framingham* poeni)

starost	poeni	ukupan holesterol	poeni za 20–39 godina	poeni za 40–49 godina	poeni za 50–59 godina	poeni za 60–69 godina	poeni za 70–79 godina
20–34	–7	$< 4,14$	0	0	0	0	0
35–39	–3	4,14–5,15	4	3	2	1	1
40–44	0	5,16–6,19	8	6	4	2	1
45–49	3	6,20–7,23	11	8	5	3	2
50–54	6	$\geq 7,24$	13	10	7	4	2
55–59	8						
60–64	10		poeni za 20–39 godina	poeni za 40–49 godina	poeni za 50–59 godina	poeni za 60–69 godina	poeni za 70–79 godina
65–69	12						
70–74	14	nepušači	0	0	0	0	0
75–79	16	pušači	9	7	4	2	1
HDL	poeni	Sistolni krvni pritisak	bez terapije		sa terapijom		
$\geq 1,55$	–1	< 120	0		0		
1,30–1.54	0	120–129	1		3		
1,03–1.29	1	130–139	2		4		
$< 1,03$	2	140–159	3		5		
		≥ 160	4		6		

Tabela IX Nastavak tabele

ukupni poeni	10-godišnji rizik	ukupni poeni	10-godišnji rizik
<9	<1%	20	11%
9	1%	21	14%
10	1%	22	17%
11	1%	23	22%
12	1%	24	27%
13	2%	≥25	≥30%
14	2%		
15	3%		
16	4%		
17	5%		
18	6%		
19	8%		

Tabela X Procena apsolutnog 10-godišnjeg rizika za muškarce (*Framingham* poeni)

starost	poeni	ukupan holesterol	poeni za 20–39 godina	poeni za 40–49 godina	poeni za 50–59 godina	poeni za 60–69 godina	poeni za 70–79 godina
20–34	–9						
35–39	–4	<4,14	0	0	0	0	0
40–44	0	4,14–5,15	4	3	2	1	0
45–49	3	5,16–6,19	7	5	3	1	0
50–54	6	6,20–7,23	9	6	4	2	1
55–59	8	≥7,24	11	8	5	3	1
60–64	10		poeni za 20–39 godina	poeni za 40–49 godina	poeni za 50–59 godina	poeni za 60–69 godina	poeni za 70–79 godina
65–69	11						
70–74	12	nepušači	0	0	0	0	0
75–79	13	pušači	8	5	3	1	1
HDL	poeni	Sistolni krvni pritisak	bez terapije		sa terapijom		
≥1,55	–1	<120		0		0	
1,30–1.54	0	120–129		0		1	
1,03–1.29	1	130–139		1		2	
<1,03	2	140–159		1		2	
		≥160		2		3	
		ukupni poeni	10-godišnji rizik	ukupni poeni	10-godišnji rizik		
		<0	<1%	11	8%		
		0	1%	12	10%		
		1	1%	13	12%		
		2	1%	14	16%		
		3	1%	15	20%		
		4	1%	16	25%		
		5	2%	≥17	≥30%		
		6	2%				
		7	3%				
		8	4%				
		9	5%				
		10	6%				

krvnog pritiska treba da bude srednja vrednost nekoliko skorašnjih merenja, bez obzira da li je osoba na terapiji antihipertenzivima. Ako jeste, dodaje se još jedan poen zato što i lečena hipertenzija nosi rezidualni rizik. Oznaka »pušač« podrazumeva pušenje u bilo kakvom obimu u toku poslednjih mesec dana. Ukupan rizik skor je zbir poena dodeljenih svakom faktoru rizika. Iz ukupnog broja poena se dobija apsolutni 10-godišnji rizik, na osnovu koga se vrši navedena kategorizacija.

Postoje i elektronski kalkulatori za određivanje 10-godišnjeg rizika pomoću kojih se dobija tačnija vrednost 10-godišnjeg rizika zato što koriste kontinualne promenljive, a ne diskretne tačke navedene u tabelama koje se koriste u tzv. »paper-and-pencil« pristupu. Ali, rezultat dobijen na osnovu tabela je dovoljan za kliničku primenu.

Sekundarne dislipidemije

Kod svih osoba sa povišenom koncentracijom LDL holesterola ili drugim oblikom hiperlipidemije treba isključiti prisustvo sekundarne dislipidemije. Glavni uzroci sekundarnih dislipidemija su dijabetes, hipotireoidizam, nefrotski sindrom, obstruktivne bolesti jetre, hronična renalna insuficijencija i neki lekovi koji povećavaju koncentraciju LDL holesterola ili triglicerida ili snižavaju koncentraciju HDL holesterola – pre svega progestini, anabolički steroidi, kortikosteroidi i izvesni antihipertenzivi, kao i inhibitori proteaza (za osobe sa HIV infekcijama). Ako se sumnja na sekundarnu dislipidemiju treba odrediti proteine u 24h urinu, TSH u serumu (ako je koncentracija LDL holesterola $\geq 4,14$ mmol/L da bi se isključio subklinički hipotireoidizam) i aktivnost alkalne fosfataze (ALP) i gama glutamil-transferaze (GGT) (da bi se otkrila opstrukcija žučnih puteva). Glikozilirani hemoglobin kod dijabetesa je standardna metoda za praćenje efikasnosti terapije i toka bolesti.

Uloga »novih« faktora rizika u proceni rizika

Novi faktori rizika se mogu integrisati u ATP III procenu rizika na primer:

- da bi podigli osobu sa multiplim faktorima rizika i 10-godišnjim rizikom $\leq 20\%$ u kategoriju CHD ekvivalenta rizika i
- da pomognu u donošenju odluke o uvođenju lekova za snižavanje LDL holesterola, posle promene načina života, kod osoba sa 0–1 faktorom rizika i koncentracijom LDL holesterola u opsegu 3,36–4,11 mmol/L.

ATP III ne preporučuje rutinsko određivanje nijednog novog faktora rizika u svrhu procene rizika. Oni se mogu koristiti samo kod određenih osoba i to samo na osnovu kliničke procene, a iznad svega ne treba im davati prednost nad glavnim faktorima rizika.

Ciljevi u tretmanu povišene koncentracije holesterola

Osnovni princip koji određuje intervenciju za snižavanje holesterola je da je intenzitet tretmana u direktnoj vezi sa stepenom rizika za pojavu CHD. ATP III preporučuje da LDL holesterol bude primarni cilj terapije. Ciljne/poželjne/preporučene koncentracije LDL holesterola u svakoj kategoriji rizika su prikazani u tabeli XI.

Tabela XI Preporučene koncentracije LDL holesterola za tri kategorije rizika

Kategorija rizika	Ciljna koncentracija LDL holesterola
CHD i CHD ekvivalenti rizika	<2,58 mmol/L
Multipli (2+) faktori rizika	<3,36 mmol/L*
0–1 faktor rizika	<4,12 mmol/L

* Preporučena koncentracija LDL holesterola za osobe sa više faktora rizika i 10-godišnjim rizikom $>20\%$ je <2,58 mmol/L.

Ovi ciljevi su postavljeni da bi se postigla maksimalna redukcija i kratkoročnog i dugoročnog rizika.

Za osobe čije su koncentracije LDL holesterola iznad preporučene vrednosti za odgovarajuću kategoriju rizika, cilj terapije se postiže kroz modifikaciju načina života i farmakoterapiju. »Lifestyle therapy« – terapija promenom načina života, u kliničkom tretmanu se označava kao »Therapeutic Lifestyle Changes« (TLC) (Tabela XII i Tabela XIII). TLC uključuje:

- Smanjenje unosa zasićenih masti i holesterola,
- Terapeutske dijetarne opcije koje intenziviraju snižavanje LDL holesterola (biljni stanoli/steroli i povećan unos rastvorljivih vlakana),
- Kontrola telesne težine i
- Povećanje fizičke aktivnosti.

ATP III preporučuje dvostepeni pristup tretmanu povišenog holesterola. Prioritet je na postizanju ciljne koncentracije LDL holesterola, a posle toga se prelazi na tretman metaboličkog sindroma i drugih lipidnih faktora rizika. Kada se uradi analiza lipoproteina, izbroje se prisutni faktori rizika i, ako je potrebno, proceni 10-godišnji rizik da bi se odredio rizični status pacijenta. Prvo se započinje sa smanjenim unosom zasićenih masti i holesterola i savetovanjem za uvođenje fizičkih aktivnosti umerenog intenziteta. Posle 6 nedelja, procenjuje se efekat dijetarne terapije i po potrebi se može povećati njen intenzitet ili uvesti biljni stanoli/steroli i povećati udeo rastvorljivih vlakana u ishrani. Ako pacijent već ima CHD ili CHD ekvivalent rizika, terapija lekovima može da počne simultano sa dijetom, ako je koncentracija LDL-a visoka.

Tabela XII Esencijalne komponente terapijskih promena načina života (TLC)

Komponenta	Preporuka
Nutrienti koji podižu koncentraciju LDL holesterola Zasićene masti* Dijetarni holesterol	Manje od 7% ukupnih kalorija Manje od 200 mg/dan
Terapeutske opcije za snižavanje LDL holesterola Biljni stanoli/steroli Povećan unos viskoznih (rastvorljivih) vlakana	2 grama na dan 10–25 grama na dan
Ukupne kalorije (energija)	Podesiti ukupan unos kalorija održavanju poželjne telesne težine/sprečiti dobijanje na težini
Fizička aktivnost	Uključiti dovoljno umerenog vežbanja da se potroši najmanje 200 kcal na dan

* *Trans* masne kiseline takođe podižu koncentraciju LDL holesterola i treba ih što manje unositi.

Tabela XIII Preporučene količine makronutrientata za TLC dijetu

Komponenta	Preporuka
Polinezasićene masti	Do 10% ukupnih kalorija
Mononezasićene masti	Do 20% ukupnih kalorija
Ukupne masti	25–35% ukupnih kalorija*
Ugljeni hidrati†	50–60% ukupnih kalorija *
Dijetarna vlakna	20–30 grama na dan
Proteini	Otprilike 15% ukupnih kalorija

* ATP III preporučuje unos ukupnih masti do 35% od ukupnih kalorija i redukciju unosa ugljenih hidrata na 50% za osobe sa metaboličkim sindromom. Bilo kakvo povećano unošenje masti treba da bude u obliku bilo polinezasićenih ili mononezasićenih masti.

† Ugljene hidrate treba unositi uglavnom hranom bogatom kompleksnim ugljenim hidratima uključujući žitarice – naročito integralna zrna – voće i povrće.

Posle odgovarajućeg perioda na dijeti za smanjivanje koncentracije LDL holesterola (~3 meseca) može biti potrebno doneti još dve dodatne odluke o terapiji. Prvo, ako ciljna koncentracija LDL holesterola nije postignuta, treba razmotriti uvođenje lekova. Drugo, ako je prisutan metabolički sindrom, biće potrebne dodatne promene načina života (smanjenje telesne težine i povećanje fizičke aktivnosti). Kasnije, ako ni promene načina života ne poprave metabolički sindrom, može se uvesti farmakoterapija za tretman metaboličkih faktora rizika.

CHD i CHD ekvivalenti rizika

Za osobe sa CHD i CHD ekvivalentima rizika, vrsta i intenzitet terapije za snižavanje LDL holesterola se prilagođavaju početnoj koncentraciji LDL holesterola, odnosno da li je ona $\geq 3,36$ mmol/L, 2,58–3,35 mmol/L ili $< 2,58$ mmol/L (Tabela XIV).

- 1) *Bazalna koncentracija LDL holesterola $\geq 3,36$ mmol/L.* Da bi se kod ovih osoba postigla koncentracija LDL holesterola $< 2,58$ mmol/L potrebno je odmah uvesti lek za snižavanje holesterola (statin, ili u kombinaciji sa sekvstrantom žučnih kiselina ako je koncentracija LDL holesterola jako visoka) zajedno sa TLC i maksimalnom kontrolom drugih faktora rizika.
- 2) *Bazalna koncentracija LDL holesterola 2,58–3,35 mmol/L.* Ovde svi mogući pristupi uključuju TLC kao inicijalnu meru. Zavisno od okolnosti, mogu se uključiti terapeutske dijetarne opcije (biljni stanoli/steroli i povećan unos rastvorljivih vlakana). Ako koncentracija LDL holesterola ostane znatno iznad 2,58 mmol/L i posle 3 meseca maksimalne dijetarne terapije, razmotriti uvođenje leka za snižavanje LDL holesterola (statin).
- 3) *Bazalna koncentracija LDL holesterola $< 2,58$ mmol/L.* Ovde primena terapije za snižavanje LDL holesterola trenutno nije potrebna. Akcenat se stavlja na kontrolu drugih faktora rizika i metaboličkog sindroma. Treba preporučiti TLC dijetu da bi se održala niska koncentracija LDL-a. Međutim, rezultati pet velikih kliničkih studija (65–69) o terapiji statinima objavljenih posle ATP III su pokazale opravdanost uvođenja farmakoterapije i njenu efikasnost u sman-

Tabela XIV Terapeutski pristupi snižavanju koncentracije LDL holesterola kod osoba sa CHD i CHD ekvivalentima rizika

Početna koncentracija LDL holesterola (mmol/L)	Preporučena koncentracija LDL holesterola (mmol/L)	Koncentracija pri kojoj se započinje TLC (mmol/L)	Uvođenje lekova za snižavanje LDL holesterola
$\geq 3,36$	$< 2,58$	$\geq 2,58$	Uvodi se lek simultano sa dijetarnom terapijom
2,58–3,35	$< 2,58$	$\geq 2,58$	Razmotriti uvođenje leka
$< 2,58$	$< 2,58$	TLC & kontrola telesne težine i povećanje fizičke aktivnosti	Lekovi nisu potrebni

jenju CHD rizika kod pacijenata sa veoma visokim rizikom da bi se postigla ciljna koncentracija LDL-a <1,81 mmol/L. U kategoriji veoma visokog rizika bi se našle osobe sa ustanovljenom CHD i 1) više glavnih faktora rizika (dijabetes npr.), 2) izraženim i loše kontrolisanim faktorima rizika (naročito pušenje), 3) više faktora rizika metaboličkog sindroma (naročito visoki trigliceridi $\geq 2,26$ mmol/L plus non-HDL holesterol $\geq 3,36$ mmol/L sa niskim HDL holesterolom <1,03 mmol/L) i 4) pacijenti sa akutnim koronarnim sindromima.

Dva ili više faktora rizika

U ovoj kategoriji se intenzitet terapije prilagođava 10-godišnjem riziku i bazalnoj koncentraciji LDL holesterola (Tabela XV).

Tabela XV Tretman LDL holesterola kod osoba sa dva ili više faktora rizika

Apsolutni 10-godišnji rizik	LDL cilj (mmol/L)	Koncentracija LDL-a pri kojoj se započinje TLC (mmol/L)	Koncentracija LDL-a pri kojoj se razmatra uvođenje farmakoterapije (posle TLC) (mmol/L)
>20%	<2,58	<2,58	Tretirati kao CHD i CHD ekvivalent rizika
10–20%	<3,36	$\geq 3,36$	$\geq 3,36$
<10%	<3,36	$\geq 3,36$	$\geq 4,12$

1) Više faktora rizika i 10-godišnji rizik >20%. Ove osobe se smatraju CHD ekvivalentima rizika i tako se i tretiraju.

2) Više faktora rizika i 10-godišnji rizik 10–20%. U ovoj kategoriji treba postići koncentraciju LDL holesterola <3,36 mmol/L. Cilj terapije je da se smanji i kratkoročni i dugoročni rizik za CHD. Ako je bazalna koncentracija LDL holesterola $\geq 3,36$ mmol/L treba započeti TLC u prva tri meseca, koja se može pojačati uvođenjem biljnih stanola/sterola i povećanim unosom rastvorljivih vlakana. Ako koncentracija LDL-a ostane $\geq 3,36$ mmol/L i posle 3 meseca, treba razmotriti uvođenje leka za snižavanje LDL holesterola. Međutim, na osnovu novih, raspoloživih rezultata kliničkih studija objavljenih posle objavljivanja ATP III izveštaja, postoji opravdanost i uvođenja lekova u terapiju da bi se postigla koncentracija LDL holesterola <2,58 mmol/L u ovoj subkategoriji rizika (70).

3) Više faktora rizika i 10-godišnji rizik <10%. I ovde

treba postići koncentraciju LDL holesterola <3,36 mmol/L. Primarni cilj terapije je, međutim, smanjenje dugoročnog rizika. Ako je bazalna koncentracija LDL holesterola $\geq 3,36$ mmol/L počinje se sa dijetom za snižavanje LDL holesterola. Ako se posle 3 meseca analizom lipoproteina nađe koncentracija LDL holesterola $\geq 4,12$ mmol/L postignuta samo dijetom, ona sa nastavlja. Lekovi se ne preporučuju jer pacijent nije pod visokim kratkoročnim rizikom. S druge strane, ako je koncentracija LDL holesterola $\geq 4,12$ mmol/L, trebalo bi uvesti lekove da se postigne koncentracija LDL holesterola <3,36 mmol/L.

Jedan ili nijedan faktor rizika

Većina ovih osoba ima 10-godišnji rizik <10% (Tabela XVI). Preporučena koncentracija LDL holesterola u ovoj kategoriji rizika je <4,13 mmol/L. Cilj je redukcija dugoročnog rizika. Kada je početna koncentracija LDL holesterola $\geq 4,13$ mmol/L, osoba se stavlja na dijetu 3 meseca. Posle 6 nedelja procenjuje se napredak i mogu se dodati biljni stanoli/steroli i povećati unos rastvorljivih vlakana ako je potrebno da se postigne poželjna koncentracija LDL holesterola. Posle 3 meseca se ponavlja analiza lipoproteina i ako je koncentracija LDL holesterola <4,13 mmol/L nastavlja se dijeta. Ako je koncentracija LDL holesterola 4,13–4,88 mmol/L, uvođenje leka je opcionalno i zavisi od kliničke procene. Faktori koji idu u prilog uvođenju farmakoterapije su:

- Jako izražen jedan faktor rizika (pušenje velikog broja cigareta dnevno, loše kontrolisana hipertenzija, izražena porodična istorija prevremene pojave CHD ili jako nizak HDL holesterol);
- Više rizičnih životnih navika i novih faktora rizika;
- Apsolutni 10-godišnji rizik blizu 10%.

Ako je koncentracija LDL holesterola $\geq 4,91$ mmol/L uprkos dijeti kod osoba sa nijednim ili jednim faktorom rizika treba uvesti farmakoterapiju da bi se

Tabela XVI Tretman LDL holesterola kod osoba sa 0–1 faktorom rizika

Kategorija rizika	Preporučena koncentracija LDL holesterola (mmol/L)	Koncentracija LDL-a pri kojoj se započinje TLC (mmol/L)	Koncentracija LDL-a pri kojoj se razmatra uvođenje farmakoterapije (posle TLC) (mmol/L)
0–1 faktor rizika*	<4,12	$\geq 4,12$	$\geq 4,91$

* većina osoba sa 0–1 faktorom rizika ima apsolutni 10-godišnji rizik za CHD <10%.

postigla koncentracija LDL holesterola $<4,91$ mmol/L. Osobama sa jako visokim koncentracijama LDL holesterola ($\geq 5,70$ mmol/L) terapiju lekovima treba uvesti zajedno sa dijetom. Većina takvih pacijenata će imati genetske forme hiperholesterolemije koje se ne mogu adekvatno tretirati samo dijetom.

Preporuke za osobe čije su koncentracije LDL holesterola ispod preporučenih

Za osobe čije su koncentracije LDL holesterola već ispod preporučenih neophodno je dati preporuke za odgovarajuće promene navika, periodičnu kontrolu i kontrolu drugih faktora rizika. Za sve osobe bez CHD ili CHD ekvivalenta rizika, čije su bazalne koncentracije LDL holesterola ispod preporučenih, preporučuje se zdrava ishrana i umerena fizička aktivnost. Ako osoba ima CHD ili CHD ekvivalent rizika preporučuje se terapijska dijeta (TLC dijeta) čak iako je koncentracija LDL holesterola ispod preporučene. Povremena kontrola lipoproteina se izvodi po rasporedu datom u tabeli XVII.

Tabela XVII Raspored kontrolnih određivanja lipoproteina za osobe čije su bazalne koncentracije LDL holesterola ispod preporučenih vrednosti

Kategorija rizika	Preporučena koncentracija LDL holesterola (mmol/L)	Određena koncentracija LDL holesterola (mmol/L)	Ponoviti analizu lipoproteina
CHD ili CHD ekvivalenti rizika	$<2,58$	$<2,58$	<1 godine
2+ faktora rizika	$<3,36$	$<3,36$	≤ 2 godine
0–1 faktor rizika	$<4,12$	$3,36–4,11$	≤ 2 godine
0–1 faktor rizika	$<4,12$	$<3,36$	≤ 5 godina

Tretman aterogene dislipidemije i metaboličkog sindroma

Tretman ovih poremećaja obično počinje posle 3 meseca od početka dijetarne terapije za snižavanje LDL holesterola, odnosno pošto je postignuta preporučena koncentracija LDL holesterola samo uz pomoć TLC dijeta ili simultano uvedenim lekovima.

Aterogena dislipidemija. Tretman aterogene dislipidemije se fokusira na trigliceride. Ako je koncentracija triglicerida $\geq 1,70$ mmol/L i HDL holesterola $<1,03$ mmol/L, postavlja se dijagnoza aterogene dislipidemije. Ako je koncentracija triglicerida $<1,70$ mmol/L, specifična farmakoterapija za snižavanje koncentracije TGRLP nije indikovana. Međutim, ako pacijent ima CHD ili CHD ekvivalent rizika, treba razmotriti uvođenje leka za povećanje koncentracije HDL holesterola (fibrati ili nikotinska kiselina).

S druge strane, ako je koncentracija triglicerida $1,70–5,56$ mmol/L, non-HDL holesterol postaje sekundarni cilj terapije. Preporučene koncentracije non-HDL holesterola su za $0,78$ mmol/L više od preporučenih koncentracija LDL holesterola (Tabela XVIII).

Tabela XVIII Preporučene koncentracije non-HDL holesterola sa odgovarajućim preporučenim koncentracijama LDL holesterola

Preporučena koncentracija LDL holesterola (mmol/L)	Preporučena koncentracija non-HDL holesterola (mmol/L)
$<4,12$	$<4,90$
$<3,36$	$<4,14$
$<2,58$	$<3,36$

Prvo se terapijom postiže preporučena koncentracija LDL holesterola, a ako pri tome non-HDL holesterol ostane povišen, potrebna je dodatna terapija za postizanje preporučene koncentracije non-HDL holesterola. Ona može da podrazumeva:

- povećanje doze statina ili
- umerenim dozama statina se dodaje lek za snižavanje koncentracije triglicerida (nikotinska kiselina ili fibrati).

Ako su trigliceridi vrlo visoki ($\geq 5,65$ mmol/L) pažnja se usmerava na prevenciju akutnog pankreatitisa koji će se najverovatnije javiti kada je koncentracija triglicerida $>11,3$ mmol/L. Tada lekovi za snižavanje triglicerida postaju prvi izbor za terapiju, bez obzira na koncentraciju LDL holesterola.

Metabolički sindrom. Pored tretmana povišenih koncentracija triglicerida, ako je neophodno i lekovima, terapija metaboličkog sindroma počinje promenom životnih navika, naročito smanjenjem telesne težine i povećanjem fizičke aktivnosti.

Lekovi u terapiji visoke koncentracije holesterola

Četiri grupe lekova utiču na metabolizam lipoproteina. To su: inhibitori HMG-CoA reduktaze/statini (lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin), sekvestranti žučnih kiselina (holestiramin, holestipol, holesevelam), nikotinska kiselina i fibrati (gemfibrozil, fenofibrat, klofibrat). Pre početka farmakoterapije treba odrediti bazalne koncentracije lipida i lipoproteina na osnovu kojih će se pratiti efikasnost i bezbednost primene leka. Osim u slučaju hitne hospitalizacije, inicijalni lipoproteinski profil bi trebalo da bude srednja vrednost dva određivanja

Tabela XIX Parametri koji se prate i raspored kontrola u praćenju terapije lekovima

Lek	Parametri koji se prate	Raspored kontrola
Sekvestranti žučnih kiselina	Poremećaj varenja, nadimanje, konstipacija, abdominalni bol, gasovi, mučnina	Proceniti simptome inicijalno i pri svakoj sledećoj poseti. Takođe proveriti vreme uzimanja drugih lekova.
Nikotinska kiselina	Crvenilo, svrab, peckanje, glavobolja, mučnina, gasovi, gorušica, umor, osip	Proceniti simptome inicijalno i pri svakoj sledećoj poseti.
	Peptički ulkus	Proceniti simptome inicijalno, a zatim po potrebi.
	Koncentracija glukoze na tašte Mokraćna kiselina	Odrediti glukozu na tašte i mokraćnu kiselinu inicijalno, 6–8 nedelja od početka terapije, zatim jednom godišnje ili češće ako je potrebno da bi se otkrile hiperglikemija i hiperurikemija.
	ALT i AST	Odrediti ALT/AST inicijalno, 6–8 nedelja po postizanju dnevne doze od 1,500 mg, 6–8 nedelja posle postizanja maksimalne dnevne doze, zatim jednom godišnje ili češće ako je potrebno.
Statini	Osetljivost mišića, slabost ili bol	Proceniti simptome u mišićima i odrediti CK inicijalno. Proceniti simptome u mišićima pri svakoj sledećoj poseti. Odrediti CK svaki put kad se pacijent požali na osetljivost mišića, slabost ili bol.
	ALT, AST	Odrediti ALT/AST inicijalno, otprilike 12 nedelja po početku terapije, zatim jednom godišnje ili češće ako je to potrebno.
Fibrati	Abdominalni bol, dispepsija, glavobolja, pospanost	Proceniti simptome inicijalno i pri svakoj sledećoj poseti
	Holelitijaza	Proceniti simptome i istoriju bolesti inicijalno i pri svakoj sledećoj poseti.

obavljena u razmaku od 4 nedelje u toku kojih pacijent nije menjao način ishrane. Takođe, treba odrediti i bazalne vrednosti aktivnosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i kreatin kinaze (CK) i koncentracija glukoze i mokraćne kiseline za praćenje pojave neželjenih efekata. Kada se uvodi u terapiju lek za snižavanje LDL holesterola kod osoba sa visokim ili umerenim rizikom, preporučuje sa da intenzitet terapije bude dovoljan da se postigne smanjenje koncentracije LDL holesterola za najmanje 30–40% (70).

U tabeli XIX su navedena bazalna određivanja i način praćenja terapije svim lekovima koji mogu biti uključeni u terapiju regulisanja lipidnog statusa. Obično je prva kontrola posle 6–8 nedelja od početka terapije, kada se očekuje maksimalno snižavanje koncentracije LDL holesterola, kao i triglicerida i porast koncentracije HDL holesterola. Ako inicijalnu dozu leka treba povećati ili se uvodi još jedan lek, sledeća kontrola i određivanje lipoproteinskog profila je posle sledećih 6–8 nedelja. Kada se dostignu ciljne koncentracije, kontrole se rade na 4–6 meseci, a određivanje lipoproteinskog profila se radi najmanje jednom godišnje, ali je poželjno određivati ga pri svakoj kontroli.

Takođe, treba pratiti pojavu neželjenih efekata lekova u istim vremenskim intervalima. Kod upotrebe statina se prate transaminaze i ako koncentracije porastu preko tri puta od gornje granice referentnog intervala treba prekinuti terapiju (71). Takođe, kada se jave prvi simptomi miopatije izazvane statinima (bol i slabost u mišićima) treba odrediti aktivnost kreatin kinaze. Miopatija se češće javlja kada su prisutni drugi poremećaji ili kada se statini koriste u kombinaciji sa drugim lekovima, naročito fibratima. Ako se ne prepozna, miopatija meže dovesti do rhabdomiolize, mioglobinurije i akutne renalne nekroze (72). Ako je aktivnost CK umereno povećana (3–10 puta iznad gornje granice referentnog intervala) simptome i aktivnost CK treba pratiti. Ako se aktivnost CK u serumu značajnije poveća (preko 10 puta od gornje granice referentnog intervala) terapiju treba odmah prekinuti.

Pošto nikotinska kiselina može da izazove hepatotoksičnost, hiperurikemiju ili giht i hiperglikemiju (73, 74), treba pratiti njenu primenu određivanjem glukoze na tašte, mokraćne kiseline i aktivnosti AST i ALT.

Uloga laboratorije u primeni ATP III preporuka

Prema preporukama ATP III grupe, bilo kakav tretman počinje određivanjem kompletnog lipoproteinskog profila, koji uključuje ukupan, LDL i HDL holesterol i trigliceride. Promenjene su *cutoff* vrednosti značajne za donošenje kliničkih odluka i uveden je novi parametar koji se izračunava – non-HDL hole-

sterol. Uspješna implementacija ATP III preporuka podrazumeva da laboratorija obezbedi lekaru tačne rezultate u vidu izveštaja koji je lako protumačiti.

ATP III preporučuje određivanje kompletnog lipo-proteinskog profila na tašte kod svih osoba starijih od 20 godina najmanje svakih 5 godina. Krv se uzima posle 9–12 sati gladovanja. Ako uzorak nije uzet na tašte određuju se samo ukupan i HDL holesterol, pošto vrednosti triglicerida i, zbog njih, izračunatog LDL holesterola nisu validne postprandijalno. Osoba kojoj je potrebno odrediti lipidni profil bi trebalo da je u bazalnom, stabilnom stanju. To podrazumeva da nije u akutnom stanju, koje uključuje moždani udar, traumu, operaciju, akutnu infekciju, gubitak telesne težine, trudnoću ili nedavno promenjen uobičajeni način ishrane.

Ako je osoba primljena u bolnicu zbog akutnog koronarnog sindroma ili koronarnih intervencija, određivanje lipida na tašte treba uraditi odmah po prijemu ili u toku prvih 24 sata. Koncentracija LDL holesterola počinje da opada u toku prvih nekoliko sati od akutnog događaja (zbog heparinizacije, stresa, dijete i drugih faktora) i najnižu vrednost dostiže za 24–48 sati (i do 10% nižu od bazalne), koja može da se zadrži i nekoliko nedelja (75). Zato uzorak krvi za određivanje lipidnog profila treba uzeti odmah po prijemu ili najkasnije u toku prva 24 časa. Tako dobijene koncentracije, koje su u svakom slučaju niže nego u bazalnom stanju, predstavljaju vodič za početak terapije za snižavanje LDL holesterola po izlasku iz bolnice.

Određivanje LDL holesterola je od ključne važnosti za početak i praćenje terapije za smanjivanje CHD rizika. Da bi se kompenzovala varijabilnost određivanja zbog bioloških i analitičkih varijacija, odluke o tretmanu treba donositi na osnovu srednje vrednosti najmanje dva određivanja u razmaku od najmanje nedelju dana. (Osim za pacijente koji se hitno primaju u bolnicu.) Referentna metoda za određivanje LDL holesterola je β -kvantifikacija. Ona zahteva visoko specijalizovano ultracentrifugiranje, osetljiva je metoda, ali jako zametna i nije pogodna za rutinska određivanja (76). LDL holesterol se rutinski izračunava pomoću *Friedewald*-ove formule:

$$\text{LDL holesterol} = \text{Ukupan holesterol} - \text{HDL holesterol} - \text{Trigliceridi}/2,2 \text{ (mmol/L)}$$

Friedewald-ova formula ne može da se primeni ako su koncentracije triglicerida $>4,52$ mmol/L (76). U tom slučaju faktor TG/2,2, koji u stvari predstavlja koncentraciju VLDL holesterola, nije odgovarajući, zato što pri tako visokoj koncentraciji triglicerida u uzorku mogu da se nalaze hilomikroni, remnanti hilomikrona ili VLDL remnanti koji imaju veći odnos trigliceridi:holesterol nego normalan VLDL. Pod tim uslovima, upotrebom ovog faktora će se preceniti stvarna koncentracija VLDL holesterola i time će se dobiti niže vrednosti LDL holesterola. Takođe, *Friedewald*-ova formula daje pogrešne rezultate kod hiperlipoproteinemije tip III. Tada su u serumu prisutni

VLDL remnanti koji su bogatiji holesterolom nego normalan VLDL. Odnos trigliceridi:holesterol ovde nije 5:1 već 3:1, tako da će se faktorom TG/2,2 potceniti stvarna koncentracija VLDL holesterola i dobiće se veća koncentracija LDL holesterola. Dakle, problem sa određivanjem LDL holesterola po *Friedewald*-ovoj formuli postoji kod:

- pacijenata koji ne podnose gladovanje (starije osobe, deca, pacijenti koji uzimaju više lekova istovremeno i dijabetičari),
- pacijenata sa visokom koncentracijom triglicerida (dijabetičari) i
- pacijenata sa hiperlipoproteinemijom tip III.

Takođe, primećeno je da *Friedewald*-ova formula često daje pogrešne rezultate, naročito kod određivanja niskih koncentracija LDL-a, 1,81–2,26 mmol/L, koje predstavljaju ciljne vrednosti terapije za snižavanje holesterola kod osoba sa CHD i ekvivalentima rizika (77). Zato se razvijaju novi homogeni testovi za direktno određivanje LDL holesterola zasnovani na principu sličnom testovima za direktno određivanje HDL holesterola. Time bi se omogućilo direktno i potpuno automatizovano određivanje LDL holesterola.

Pošto je mala razlika između vrednosti označenih kao normalni ($<1,70$ mmol/L) i granično visoki trigliceridi (1,70–2,26 mmol/L), a uzimajući u obzir veliku biološku varijaciju, treba obratiti pažnju na tačnost i standardizaciju određivanja triglicerida za pouzdanu klasifikaciju pacijenata. Uzimajući u obzir da je analitička nepreciznost određivanja triglicerida 5%, sistematska greška 5% i biološka varijacija čak 22,4% izračunato je da, čak i da se uzme srednja vrednost pet određivanja triglicerida, ona ne bi bila pouzdana za pravilnu klasifikaciju pacijenta sa pravom koncentracijom triglicerida između 1,70 i 2,26 mmol/L. Zato je neophodno da se za određivanje triglicerida uzorci uzimaju na tašte (posle najmanje 9 h, a najbolje 12 h gladovanja), a da se odluka o tretmanu donese na osnovu srednje vrednosti više određivanja rađenih u intervalima od najmanje nedelju dana (78).

Veoma je važno tačno i precizno određivanje ukupnog, HDL i LDL holesterola i triglicerida za odgovarajuću klasifikaciju pacijenata na osnovu *cut off* vrednosti definisanih u ATP III. Preporuke NCEP za prihvatljive analitičke karakteristike određivanja ukupnog, HDL i LDL holesterola i triglicerida (*Tabela XX*) važe i za ATP III (76, 78–79).

Vrednosti značajne za donošenje medicinskih odluka preporučene od strane ATP III se zasnivaju na studijama koje je standardizovao Centar za kontrolu bolesti (*Centers for Disease Control, CDC*). Prema tome, pravilna klasifikacija rizika koja se zasniva na tim preporukama zahteva rezultate dobijene metodama koje su standardizovane i sledive sa CDC referentnim metodama. CDC je organizovao mrežu laboratorija koje određuju holesterol referentnim metodama (*Cholesterol Reference Method Laboratory Net-*

Tabela XX NCEP preporuke za prihvatljive analitičke karakteristike

	Koeficijent varijacije (%)	Odstupanje (%)	Ukupna greška (%)
Ukupan holesterol	3	6	9
LDL holesterol	4	4	12
HDL holesterol	SD ≤ 0,004 mmol/L na 1,09 mmol/L KV ≤ 4% na ≥ 1,09 mmol/L	5	13
Trigliceridi	5	5	15

work, CRMLN) koja izdaje sertifikate o kvalitetu testova za određivanje ukupnog, HDL i LDL holesterola i triglicerida na osnovu poređenja sa referentnim metodama, korišćenjem svežih uzoraka pacijenata (80). Preporučuje se upotreba samo testova koji imaju CRMLN sertifikat da zadovoljavaju NCEP kriterijume za analitičke karakteristike. Spisak testova koji su sertifikovani može se naći na web stranici: <http://www.cdc.gov/labstandards/crmln.htm>.

Laboratorije mogu verifikovati tačnost svojih rezultata analizom uzorka svežeg seruma u kome su ukupan, HDL i LDL holesterol i trigliceridi određeni u jednoj od CRMLN laboratorija referentnim metoda ili učešćem u pouzdanom sistemu spoljašnje kontrole kvaliteta koja koristi uzorke u kojima su ovi parametri određeni referentnim metodama (81).

Određivanje »novih« faktora rizika (Lp(a), homocistein, visoko osetljivi C-reaktivni protein/hsCRP) nije specifično preporučeno od strane ATP III, ali je priznato da oni doprinose CHD riziku. Npr. homocistein i Lp(a) mogu imati značaja za procenu rizika kod pacijenata sa izraženim porodičnim rizikom za CHD. Velike prospektivne epidemiološke studije su pokazale da je hsCRP snažan nezavisan prediktor budućih koronarnih događaja kod zdravih osoba (82). Takođe, izgleda da CRP identifikuje osobe sa većim rizikom od budućih koronarnih komplikacija i može da pomogne u otkrivanju osoba sa normalnim vrednostima lipida koje bi imale koristi od terapije statinima (83). Poslednjih godina se intenzivno radi na standardizaciji ovih parametara (84). Izvesno je da će oni biti uključeni u procenu rizika, tako da laboratorije moraju da budu spremne da uvrste ove parametre u svakodnevni rad.

Evropske preporuke za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi

Evropske preporuke za prevenciju kardiovaskularnih bolesti (*cardiovascular disease, CVD*) u kliničkoj praksi objavljene su 2003. godine (85). U njima su definisani prioriteti za kliničku prevenciju CVD:

- 1) pacijenti sa dijagnostikovanom CHD, PAD i cerebrovaskularnom aterosklerotskom bolešću,
- 2) asimptomatske osobe sa visokim rizikom od razvoja aterosklerotske CVD zbog:
 - a) prisustva više faktora rizika koji uslovljavaju 10-godišnji rizik $\geq 5\%$ u trenutku ispitivanja (ili ekstrapoliran na starost od 60 godina) za razvoj fatalne CVD,
 - b) značajno povišene vrednosti jednog faktora rizika: koncentracija holesterola ≥ 8 mmol/L, LDL holesterola ≥ 6 mmol/L, krvni pritisak $\geq 180/110$ mmHg i
 - c) dijabetes tipa 2 i dijabetes tipa 1 sa mikroalbuminurijom.
- 3) bliski rođaci
 - a) pacijenata sa ranom pojavom CVD i
 - b) asimptomatskih osoba sa jako visokim rizikom.

Ukupan CVD rizik kao vodič za izbor strategije prevencije: SCORE sistem

Pacijenti sa dijagnostikovanom CVD su pod visokim rizikom od pojave komplikacija. Zato im se preporučuje najintenzivnija modifikacija načina života i farmakoterapija. Kod asimptomatskih, naizgled zdravih osoba, preventivne mere se usklađuju prema ukupnom CVD riziku. Osobe sa najvišim ukupnim rizikom treba identifikovati i podvrgnuti intenzivnim promenama načina života i, ako je potrebno, farmakoterapiji. Najnovije evropske preporuke predlažu upotrebu SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) sistema za procenu ukupnog rizika. SCORE sistem (86) je zasnovan na multifaktorskoj analizi podataka dobijenih iz prospektivnih studija na evropskim populacijama. Za razliku od *Framingham* rizik skora (FRS), kojim se procenjuje apsolutni 10-godišnji rizik od srčane smrti i nefatalnog infarkta miokarda, SCORE kao krajnju tačku uzima samo smrtni ishod CVD. Zahvaljujući tome, SCORE sistem se može prilagoditi različitim evropskim populacijama koje imaju različitu incidencu koronarne i ne-koronarne CVD. Pošto svaka zemlja ima podatke o nacionalnoj stopi mortaliteta u zavisnosti od uzroka, oni se mogu iskoristiti za procenu osnovnog rizika populacije. Odatle se može procenjivati rizik za različite nivoe faktora rizika. Tako je moguće definisati nacionalne SCORE tablice na osnovu nacionalnih podataka o mortalitetu od CVD i SCORE funkcija rizika sa odgovarajućim podešavanjima, iako nisu sprovedene prospektivne studije za konkretnu populaciju.

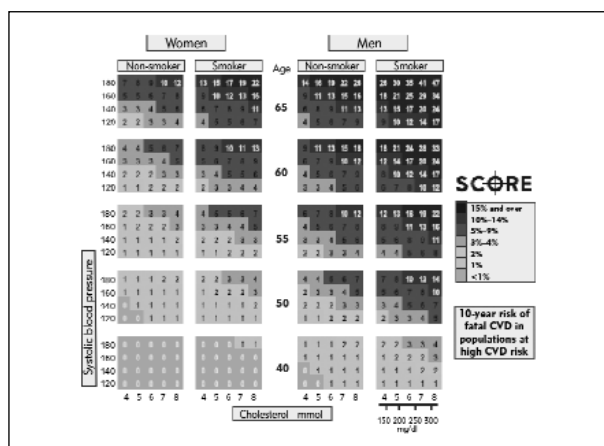
U SCORE sistem su integrisani sledeći faktori rizika: pol, starost, pušenje, sistolni krvni pritisak i bilo ukupan holesterol ili odnos ukupan/HDL holesterol. U *Framingham* jednačinama globalnog rizika, na kojima se zasniva FRS, je inkorporiran odnos ukupan/HDL holesterol. I pored toga, ATP III nije preporučio ovaj odnos kao cilj terapije, primarni niti sekundarni,

već su prioritet tretmana pojedinačne lipidne frakcije, pre svega LDL holesterol (1). U kliničkoj praksi evropskih zemalja ustanovljena je procena CVD rizika preko odnosa ukupnog ili LDL holesterola i HDL holesterola. Preporučuje se upotreba ukupnog pre nego LDL holesterola zbog toga što, korišćenjem *Friedwald-ove* formule, greška u određivanju HDL holesterola utiče na izračunavanje LDL holesterola i time se dobija pogrešna procena rizika. Zato je bolje koristiti odnos ukupan/HDL holesterol. Ukupan/HDL holesterol >5 ukazuje na povećan rizik. Međutim, analiza velike baze podataka dobijene praćenjem evropskih populacija pokazala je da je srednja razlika prediktivne moći između ukupnog holesterola i odnosa ukupan/HDL holesterol manja od 0,1% i da su koeficijenti korelacije bili 0,97–0,98 (86).

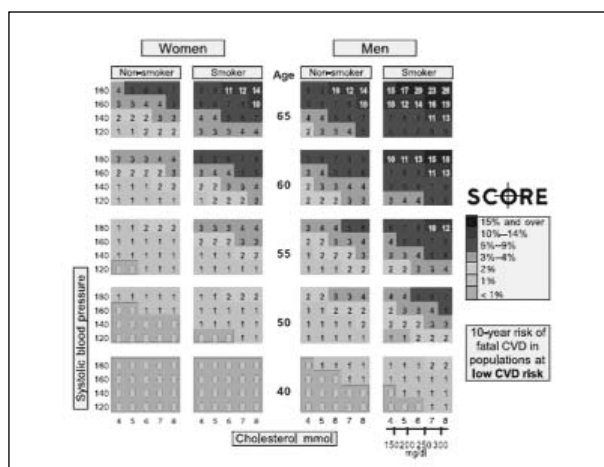
Upotreba odnosa ukupan/HDL holesterol kao indikatora rizika zasniva se na bliskoj fiziološkoj povezanosti između LDL i HDL holesterola, naročito na konceptu ravnoteže dva suprotna procesa – transporta holesterola iz jetre i u jetru. Međutim, kao što je napomenuto na početku, značaj HDL holesterola u proceni CVD rizika verovatno nije ograničen na njegovu ulogu u metabolizmu lipoproteina, već može biti posledica njegovih antioksidantnih osobina, uticaja na funkciju endotela itd. Prema tome, upotreba odnosa ukupnog i HDL holesterola nema više smisla od upotrebe odnosa bilo kog drugog pozitivnog i negativnog faktora rizika, npr. odnos sistolnog krvnog pritiska i HDL holesterola (85). Uprkos tome, SCORE sistem ima definisane dve verzije tablica – jednu sa ukupnim holesterolom, a drugu sa odnosom ukupan/HDL holesterol, zbog široke primene ovog odnosa u evropskoj kliničkoj praksi. U svakom slučaju, sa obe verzije se pacijentima dodeljuju isti ili vrlo slični nivoi rizika (86).

Pošto se na osnovu SCORE sistema procenjuje rizik od smrtnog ishoda, granična vrednost visokog rizika je definisana kao $\geq 5\%$, umesto $\geq 20\%$ u FRS, kod koga se rizik odnosi na srčanu smrt i nefatalni infarkt miokarda. Takođe, primećeno je da se primenom FRS na evropskim populacijama sa niskim rizikom dobijala veoma visoka prevalencija osoba sa visokim rizikom među starijim osobama, naročito muškarcima, što može dovesti do pogrešne procene dugoročnog rizika kod mladih ljudi sa izraženim faktorima rizika. Zato su razvijene dve verzije SCORE tablica – za regione Evrope sa niskim rizikom (Belgija, Francuska, Grčka, Italija, Luksemburg, Španija, Švajcarska i Portugalija) i za regione sa visokim rizikom (sve ostale evropske zemlje) (86).

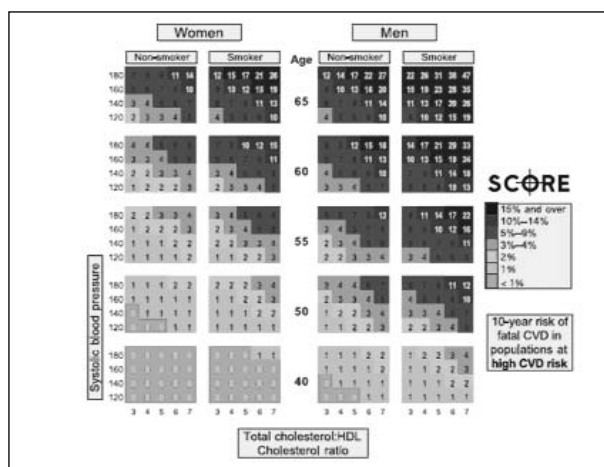
Ukupan CVD rizik se određuje pomoću tablica (Slika 2–5) (86) ili elektronske verzije – *HeartScore* (87). Na oba načina se ukupan rizik može projektovati na starost od 60 godina, što je značajno u vođenju mladih osoba sa niskim apsolutnim rizikom sa 20 ili 30 godina, ali sa lošim profilom faktora rizika, što će usloviti mnogo veći rizik kad ostare. Efekat izloženosti faktorima rizika sa dobija jednostavnim



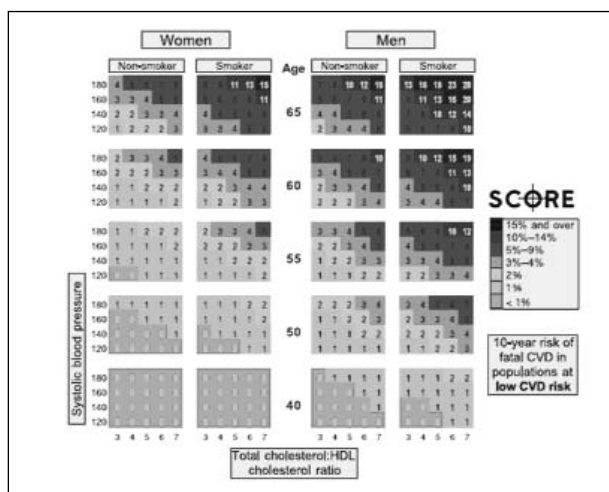
Slika 2 SCORE tablice zasnovane na koncentraciji ukupnog holesterola za procenu 10-godišnjeg rizika od fatalne CVD za populacije sa visokim CVD rizikom



Slika 3 SCORE tablice zasnovane na koncentraciji ukupnog holesterola za procenu 10-godišnjeg rizika od fatalne CVD za populacije sa niskim CVD rizikom



Slika 4 SCORE tablice zasnovane na odnosu koncentracija ukupnog i HDL holesterola za procenu 10-godišnjeg rizika od fatalne CVD za populacije sa visokim CVD rizikom



Slika 5 SCORE tablice zasnovane na odnosu koncentracija ukupnog i HDL holesterola za procenu 10-godišnjeg rizika od fatalne CVD za populacije sa niskim CVD rizikom

kretanjem naviše u tabeli. I tablice i elektronska forma daju mogućnost procene relativnog rizika, koji se dobija poređenjem aktuelne kategorije rizika sa kategorijom osobe istih godina koja ne puši, ima krvni pritisak <140/90 mmHg i ukupan holesterol <5 mmol/L.

Ciljevi u tretmanu smanjenja CVD rizika

Evropske preporuke definišu koncentraciju ukupnog holesterola <5 mmol/L i LDL holesterola <3 mmol/L kao poželjne, odnosno kao ciljeve terapije. Kod pacijenata s dijagnostikovanom CVD i pacijenata sa dijabetesom ciljne koncentracije su niže – <4,5 mmol/L za ukupan i <2,5 mmol/L za LDL holesterol. Takođe, ovo su ciljne vrednosti i kod asimptomatskih osoba sa više prisutnih faktora rizika za razvoj CVD. Ni ovde nisu definisane ciljne koncentracije HDL holesterola i triglicerida, ali su povišene vrednosti markeri povećanog CVD rizika: HDL holesterol <1,0 mmol/L kod muškaraca i <1,2 mmol/L kod žena, i koncentracija triglicerida natašte >1,7 mmol/L. Kod asimptomatskih osoba, prvi korak u proceni ukupnog CVD rizika je određivanje 10-godišnjeg rizika od CVD smrti na osnovu SCORE tablica. Ako je 10-godišnji rizik <5% i ne prelazi 5% kada se kombinacija prisutnih faktora rizika projektuje na starost od 60 godina, preporučuje se balansirana ishrana, umerena fizička aktivnost i prestanak pušenja

da bi se CVD rizik zadržao na niskom nivou. Procenu rizika treba ponavljati svakih pet godina. Ako je 10-godišnji rizik od CVD smrti $\geq 5\%$, ili će biti $\geq 5\%$ kada se projektuje na 60 godina, treba odrediti kompletan lipoproteinski profil i preporučiti terapijsku dijetu. Ako se vrednosti ukupnog i LDL holesterola spuste ispod 5 mmol/L i 3 mmol/L, a ukupan rizik postane <5% osobe se prate na godinu dana. Nasuprot tome, ako ukupan CVD rizik ostane $\geq 5\%$, treba uvesti lek za dalje snižavanje koncentracije ukupnog i LDL holesterola. Ciljne koncentracije kod takvih osoba su <4,5 mmol/L za ukupan i <2,5 mmol/L za LDL holesterol (85).

Umesto zaključka

Primena preporuka za procenu kardiovaskularnog rizika zasnovanih na primeni rizik skorova (FRS, SCORE) predstavlja začetak personalizacije medicine (88). Dostupnost u elektronskoj formi još više olakšava njihovu primenu. Medicinski biohemičari imaju važnu ulogu u uspešnoj implementaciji novih preporuka. Modifikacija referentnih vrednosti i uvođenje non-HDL holesterola zahteva izmene laboratorijskih izveštaja. Još veću pažnju treba posvetiti tačnosti i standardizaciji određivanja ukupnog, HDL i LDL holesterola i triglicerida da bi se postigla pouzdana klasifikacija pacijenata. Uvođenjem laboratorijskog informacionog sistema omogućila bi se dostupnost informacijama o pacijentu neophodnih za izračunavanje rizik skora (krvni pritisak, pušenje) čime bi laboratorija mogla da obezbedi lekaru i tu vrednost, pored određivanja parametara lipidnog statusa.

Odbor za lipide Srpskog lekarskog društva održao je 31. marta 2005. godine Konsenzus konferenciju o promeni referentnih vrednosti lipida i ciljnim vrednostima lečenja lipidskih poremećaja. Na njoj je zaključeno da su neophodne promene referentnih vrednosti za lipidne parametre koje će biti ujednačene za celu zemlju. Predloženo je da na biohemijskim listama referentne vrednosti budu istaknute kao poželjne, granično rizične i visoko rizične. Takođe je zaključeno da postojeće laboratorije koriste usaglašene metode određivanja ukupnog, HDL i LDL holesterola i triglicerida, ali da je i dalje potrebno sprovesti spoljašnju kontrolu kvaliteta. Na konferenciji je usvojen program skrininga lipidskih poremećaja prema ATP III. Ono što se razlikuje od ATP III je da se procena individualnog rizika mortaliteta izvodi na osnovu evropskih preporuka, odnosno SCORE tablica (89).

Literatura

1. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
2. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34–47.
3. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
4. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823–8.
5. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–64.
6. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365–74.
7. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367–72.
8. Law MR. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 1999; Suppl S: 3–8.
9. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326: 1423.
10. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355–74.
11. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353: Suppl II: 5–9.
12. Brown BG, Stewart BF, Zhao X-Q, Hillger LA, Poulin D, Albers JJ. What benefit can be derived from treating normocholesterolemic patients with coronary artery disease? *Am J Cardiol* 1995; 76: 93C–7C.
13. Grundy SM. Cholesterol-lowering trials: a historical perspective. In: Grundy SM, editor. *Cholesterol lowering therapy: evaluation of clinical trial evidence*. New York: Marcel Dekker Inc., 2000: 1–329.
14. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B–12B.
15. Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 1998; 81: 13B–7B.
16. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996; 272: 685–8.
17. Koren E, Corder C, Mueller G, Centurion H, Hallum G, Fesmire J, et al. Triglyceride enriched lipoprotein particles correlate with the severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1996; 122: 105–15.
18. Karpe F, Boquist S, Tang R, Bond GM, de Faire U, Hamsten A. Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2001; 42: 17–21.
19. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000; 102: 1886–92.
20. Havel RJ. Remnant lipoproteins as therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 615–20.
21. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994; 78: 117–41.
22. Levinson SS, Wagner SG. Measurement of apolipoprotein B-containing lipoproteins for routine clinical laboratory use in cardiovascular disease. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 1350–4.
23. Kwiterovich PO Jr, Coresh J, Smith HH, Bachorik PS, Derby CA, Pearson TA. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1015–21.
24. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101: 477–84.
25. Vega GL, Grundy SM. Does measurement of apolipoprotein B have a place in cholesterol management [Editorial]? *Arteriosclerosis* 1990; 10: 668–71.
26. Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee. Plasma lipid distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1979; 60: 427–39.
27. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
28. Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J* 1998; 19: Suppl A: 31–5.
29. van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response: loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; 96: 2758–67.

30. Navab M, Hama SY, Cooke CJ, Anantharamaiah GM, Chaddha M, Jin L, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein. *J Lipid Res* 2000; 41: 1481–508.
31. Vega GL, Grundy SM. Hypoalphalipoproteinemia (low high density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 209–16.
32. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM, Cohn SD, Schaefer MM, Castelli WP, et al. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994; 35: 871–82.
33. Rainwater DL. Lipoprotein correlates of LDL particle size. *Atherosclerosis* 2000; 148: 151–8.
34. Martin-Jadraque R, Tato F, Mostaza JM, Vega GL, Grundy SM. Effectiveness of low-dose crystalline nicotinic acid in men with low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1081–8.
35. Kastelein JJP, Isaacs JH, Ose L, Hunninghake DB, Frohlich J, Davidson MH, et al. for the Simvastatin Atorvastatin HDL Study Group. Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Am J Cardiol* 2000; 86: 221–3.
36. Austin MA, King M-C, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495–506.
37. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obesity Res* 1998; 6: Suppl 2: 51–209.
38. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, et al., for the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study group. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 21: 69–75.
39. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463–524.
40. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F–9F.
41. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 908–11.
42. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 25–44.
43. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM): results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19: Suppl A: 2–11.
44. Eckel RH, Krauss RM, for the AHA Nutrition Committee. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation* 1998; 97: 2099–100.
45. Groop LC. Insulin resistance: the fundamental trigger of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1: Suppl 1: 1–7.
46. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest* 2000; 106: 329–33.
47. Dengel DR, Galecki AT, Hagberg JM, Pratley RE. The independent and combined effects of weight loss and aerobic exercise on blood pressure and oral glucose tolerance in older men. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1405–12.
48. Devlin JT. Effects of exercise on insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 1992; 15: 1690–3.
49. JNC VI. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–46.
50. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 2751–3.
51. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–7.
52. Peduzzi P, Kamina A, Detre K, for the VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Twenty-two-year follow-up in the VA Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for Stable Angina. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1393–9.
53. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, et al., for the MARS Research Group. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119: 969–76.
54. Brown BG, Bardsley J, Poulin D, Hillger LA, Dowdy A, Maher VMG, et al. Moderate dose, three-drug therapy with niacin, lovastatin, and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol <100 mg/dL in patients with hyperlipidemia and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 111–5.
55. Kroon AA, Aengevaeren WRM, van der WT, Uijen GJH, Reiber JHC, Bruschke AVG, et al. LDLApheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS): effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1826–35.
56. Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996; 313: 1440–3.
57. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87: 119–28.

58. Ferguson GC, Eliasziw M, Barr HWK, Clagett GP, Barnes RW, Wallace C, et al., for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999; 30: 1751–8.
59. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483–94.
60. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu C, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262–9.
61. Hertzner NR. Fatal myocardial infarction following abdominal aortic aneurysm resection: three hundred forty-three patients followed 6–11 years postoperatively. *Ann Surg* 1980; 192: 667–73.
62. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014–9.
63. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
64. National Cholesterol Education Program. Risk assessment tool for estimating 10-year risk of developing hard CHD (myocardial infarction and coronary death). <http://hp2010.nhlbi.nih.net/atp/iii/calculator.asp?user-type=prof> (accessed November 10, 2003).
65. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22.
66. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al., for PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
67. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
68. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al., ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
69. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
70. Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz CN, Brewer B Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.
71. Hunninghake DB. Drug treatment of dyslipoproteinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 345–60.
72. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990; 264: 71–5.
73. Tatò F, Vega GL, Grundy SM. Effects of crystalline nicotinic acid-induced hepatic dysfunction on serum low-density lipoprotein cholesterol and lecithin cholesterol acyl transferase. *Am J Cardiol* 1998; 81: 805–7.
74. Garg A, Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1990; 264: 723–6.
75. Gore JM, Goldberg RJ, Matsumoto AS, Castelli WP, McNamara PM, Dalen JE. Validity of serum total cholesterol level obtained within 24 h of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 722–5.
76. Bachorik PS, Ross JW, for the National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. *Clin Chem* 1995; 41: 1414–20.
77. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein A1 and apolipoprotein B plasma levels. *J Int Med* 2006; 259: 437–46.
78. Stein EA, Myers GL, for the National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. National Cholesterol Education Program recommendations for triglyceride measurement: executive summary. *Clin Chem* 1995; 41: 1421–6.
79. Warnick GR, Wood PD, for the National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of high-density lipoprotein cholesterol: executive summary. *Clin Chem* 1995; 41: 1427–33.
80. Myers GL, Kimberly MM, Waymack PP, Smith SJ, Cooper, GR, Sampson EJ. A reference method laboratory network for cholesterol: a model for standardization and improvement of clinical laboratory measurements. *Clin Chem* 2000; 46: 1762–72.
81. Warnick RG, Myers GL, Cooper GR, Rifai N. Impact of the Third Cholesterol Report from the Adult Treatment

- Panel of the National Cholesterol Education Program on the clinical laboratory. *Clin Chem* 2002; 48(1): 11–7.
82. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–43.
83. Ridker PM, on behalf of the JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108: 2292–7.
84. Kimberly MM, Vesper HW, Caudill SP, Cooper GR, Rifai N, Dati F, et al. Standardization of immunoassays for measurement of high-sensitivity C-reactive protein. Phase I: evaluation of secondary reference materials. *Clin Chem* 2003; 49: 611–6.
85. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: Suppl 1: 1–78.
86. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
87. European Society of Cardiology. HeartScore Programme the interactive tool for predicting and managing the risk of heart attack and stroke in Europe. http://www.escardio.org/knowledge/decision_tools/heartscore/. (accessed November 10, 2003).
88. Topol EJ, Lauer MS. The rudimentary phase of personalised medicine: coronary risk scores. *Lancet* 2003; 362: 1776–7.
89. Zamaklar M. Konsenzus konferencija o promeni referentnih vrednosti lipida i ciljnim vrednostima lečenja lipidskih poremećaja. *Jugoslov Med Biohem* 2005; 24: 299–300.

Rad primljen: 12. 10. 2007.

Prihvaćen za štampu: 31. 12. 2007.