

Correspondence to:

Prof. dr sc. med. Lazar Lepšanović, AMN-
SLD,
21000 Novi Sad,
ul. Maksima Gorkog 40,
Tel. 021/66-14-434

DIAGNOSTICS OF LIPID AND LIPOPROTEIN
DISORDERS

Lazar Lepšanović i Ljiljana Lepšanović
Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

Abstract

Ključne reči/Key words

krvni lipidi i lipoproteini –
hiperlipoproteinemije -
dijagnostika lipidskih i lipoproteinskih
poremećaja – laboratorijska dijagnostika.

blood lipids and lipoproteins –
hyperlipoproteinemia - diagnostics of
lipid and lipoprotein disorders -
laboratory diagnostics

Identification of lipid and lipoprotein disorders is of paramount importance for a physician in view of their early detection, as well as appropriate therapy and monitoring of patients with such disorders. The detection of disorders mostly relies on laboratory examinations; however, in some (though rare) cases certain clinical manifestations may occur. This paper gives a short overview of clinical symptoms which may indicate lipid and lipoprotein metabolism disorder. Of course, the laboratory diagnostics of these disorders is addressed more comprehensively. Multi-stage laboratory diagnostics is reviewed, as well as important issue of testing conditions (the pre-analytical phase), attitudes and principles underlying laboratory screening of the population – both adult and child-age population. Particular attention is paid to the criteria for estimating desirable, optimal, limit- and elevated values of blood lipids and lipoproteins, which are getting more stringent over recent few years. Particular consideration is given also to the algorithms for interpretation of the obtained findings, depending on number of various factors implicated in development of cardiovascular disease.

* Tekst preuzet iz knjige "Povišeni holesterol i ateroskleroza", autora Lazara Lepšanovića i Ljiljane Lepšanović (izdavač "Velarta", Beograd, 2009), uz izvesne modifikacije i dopune.

UVOD

Ustanovljavanje hiperlipoproteinemija (HLP) i drugih lipidskih i lipoproteinskih poremećaja u najvećem broju slučajeva relativno je jednostavno. Budući da HLP dugo vremena mogu biti potpuno asimptomatske, dijagnoza se najčešće postavlja na osnovu manjeg seta laboratorijskih pretraga. Međutim, u izvesnim znatno ređim slučajevima HLP se mogu ispoljiti i određenim kliničkim promenama (1-5).

KLINIČKI ZNACI

U pitanju su izvesne subjektivne tegobe i objektivni znaci za kojima treba uvek tragati. Praktično se radi o dve grupe simptoma i znakova. Prvi se obično sreću kada postoji veliko povećanje triglicerida, a sastoje se u pojavi hepatosplenomegalije i abdominalnih bolova, koji se kreću od blagih i nekarakterističnih tegoba do vrlo intenzivnih bolova tipa akutnog pankreatitisa. Pored toga, u enormnim hipertrigliceridemijama se može pojaviti i *lipaemia retinalis*, kada krvni sudovi mrežnjače prilikom pregleda očnog dna izgledaju beličasti, kao da su ispunjeni mlekom.

Druga grupa znakova nastaje zbog stvaranja depoa lipida u koži (*kožni ksantomi*), tetivama (*tetivni ksantomi*, najčešće na Ahilovim i tetivama ekstenzora prstiju), na očnim kopcima (*ksantelazme*) i rožnjači (*arcus senilis*). Postoje tri vrste kožnih ksantoma:

● *eruptivni*, u vidu mnogobrojnih vrlo sitnih čvorića veličine čiodine glavice do zrna sočiva, pojavljuju se u zamasa, obično u situacijama kada dolazi do vrlo velikog porasta triglicerida, najčešće su lokalizovani u glutealnoj regiji, na zadnjim stranama butina i na potkolenicama;

● *tuberski*, žučkasto-narandžasti čvorići veličine golubijeg jajeta, lokalizovani u predelu laktova i kolena, karakteristični su za vrlo izraženu hiperholesterolemiju;

● *ravni*, u obliku žučkastih plakova u ravni kože ili sasvim lako izdignutih, naročito na palmarnim stranama dlanova, gde se pružaju duž pregibnih linija (*xanthoma palmare striatum*).

Treba istaći da su osobe s porodičnom hiperholesterolemijom (tip IIa HLP) obično normalno uhranjene ili mršave, za razliku od tipova HLP u kojima dominira hipertrigliceridemija (porodična hipertrigliceridemija ili tip IV i porodična kombinovana HLP ili tip IIb) koje su vrlo često gojazne i imaju šećernu bolest ili latentni poremećaj metab-

olizma ugljenih hidrata, a često i povišenje mokraćne kiseline u krvi.

Razumljivo je da uvek treba insistirati i na postojanju kliničkih sindroma uzrokovanih kompromitovanom cirkulacijom u pojedinim organima ili delovima tela (znaci koronarne bolesti, smetnje u cerebralnoj cirkulaciji, sindrom periferne arterijske insuficijencije).

Podaci o postojanju poremećaja metabolizma masti, gojaznosti, šećernoj bolesti, hipertenziji i kardiovaskularnim oboljenjima, i hiperuricemiji u porodici, takođe su od nesumnjive koristi i za njima treba uvek tragati.

Značajno je i da se prilikom uobičajenog fizičkog pregleda pacijenta može otkriti čitav niz različitih tegoba i znakova ukoliko je u pitanju sekundarna HLP u okviru neke druge bolesti.

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Bez obzira na to što u teškim slučajevima mogu postojati određene smetnje i klinički znaci koji pobuđuju sumnju, utvrđivanje HLP i drugih lipidskih poremećaja je u domenu laboratorijske dijagnostike. Postoji vrlo veliki broj pouzdanih laboratorijskih postupaka pomoću kojih se mogu relativno lako otkriti i najsuptilniji poremećaji. Kako su neki od ovih postupaka složeni i zametni, često skupi i nepristupačni slabije opremljenim laboratorijama, a vrlo često nisu ni potrebni, opšte je prihvaćen koncept njihove racionalne primene u više etapa, tzv. stepenasta laboratorijska dijagnostika (3-6).

Osnovnu grupu laboratorijskih pregleda čine određivanje ukupnog holesterola, triglicerida, HDL-holesterola i indirektno određivanje LDL-holesterola (njegovo izračunavanje vrši se pomoću formule Friedewald-a i sar.), te posmatranje izgleda seruma posle stajanja 18-24 sata na temperaturi od +40C ("frižiderski test").

Uz navedene preglede iz prve dijagnostičke etape danas se retko izvodi elektroforeza lipoproteina seruma, jer je najčešće dobro zamenjuje krajnje jednostavan "frižiderski test". S druge strane, određivanje ukupnih lipida, fosfolipida i slobodnih masnih kiselina nema praktično nikakav značaj u rutinskoj kliničkoj dijagnostici.

Određen problem predstavlja činjenica da je u situacijama kada su vrednosti triglicerida iznad 4,5 mmol/l, što je inače čest slučaj, primena Friedewald-ove formule nemoguća, pa tako i sticanje indirektnog uvida u vrednosti LDL-holesterola. Tada je od koristi određivanje koncentracije non-HDL-holesterola, koje se danas vrši u većini kliničkih laboratorija. Non-HDL-holesterol predstavlja koncentraciju holesterola u svim lipoproteinskim česticama koje sadrže apo B-100, a to su: IDL i LDL, lipoprotein Lp(a) i, najzad, VLDL čestice (što je od značaja budući da VLDL remnanti spadaju takođe u grupu aterogenih lipoproteina) (7). Inače, izračunavanje non-HDL-holesterola je krajnje jednostavno i vrši se prema formuli:

$$\text{non-HDL-holesterol} = \text{ukupni holesterol} - \text{HDL-holesterol}$$

Njegove normalne vrednosti za osobe oba pola iznose od 3,86.

Na osnovu lipidskih parametara obuhvaćenih prvom dijagnostičkom etapom može se lako izračunati *indeks ateroskleroze*, koji predstavlja odnos LDL/HDL-holesterola, kao i čitav niz različitih drugih indeksa ili odnosa pojedinih lipoproteinskih parametara, a koji ukazuju na postojanje

određenog stepena aterogenog rizika lipidskog porekla kod jedne osobe.

Narednu, drugu etapu, koja omogućava pouzdano otkrivanje i najvećeg broja normolipidemijskih dislipoproteinemija, čine određivanje apolipoproteina, prvenstveno apo B-100 i apo A-I, zatim apo E i njegovih fenotipova, određivanje lipoproteina Lp(a), kvantitativno određivanje holesterola u izolovanoj LDL frakciji i subfrakcija HDL-holesterola (HDL2 i HDL3) (2,4,6). Zbog toga bi u dobro opremljenim institucijama uz analize iz prve grupe, posebno u indikovanim slučajevima, trebalo vršiti i ove preglede, a pre svega određivanje apo B-100, apo A-I, apo E i lipoproteina Lp(a).

U mnogobrojnim prospektivnim i retrospektivnim studijama nije ustanovljeno da je nizak nivo apo A-I bolji i pouzdaniji parametar rizika koronarne bolesti nego određivanje nivoa HDL-holesterola (5). Vredi, ipak, pomenuti da određivanje apo A-I može biti od koristi kod osoba s vrlo niskim koncentracijama HDL-holesterola prilikom donošenja odluke o primeni lekova u cilju povišenja njegovog nivoa – normalne koncentracije apo A-I bile bi argument za nepreduzimanje medikamentne terapije. Njegovo određivanje indikovano je i kod osoba s umereno povišenom koncentracijom ukupnog i HDL-holesterola u cilju potvrde postojanja hiperalfalipoproteinemije (6).

Što se tiče apo B-100 i lipoproteina Lp(a) retrospektivne studije pokazuju da su njihovi nivoi bolji prediktori kardiovaskularnog rizika nego određivanje samo standardnih lipidskih i lipoproteinskih frakcija u krvi. Takođe je i u većini prospektivnih studija ustanovljeno da nivoi apo B-100 bolje predviđaju rizik nastanka koronarne bolesti nego vrednosti LDL-holesterola. Njegovo određivanje ima i tu prednost što daje indirektno informacije o odnosima pojedinih subpopulacija LDL, jer u slučaju predominacije subpopulacije LDL-III (male, guste i vrlo aterogene LDL čestice) vrednosti LDL holesterola mogu biti čak i relativno niže, ali je tada apo B-100 značajno povišen, ukazujući tako na ozbiljnost lipidskog poremećaja (3,4,6,8).

Poslednjih godina uvedeno je i nekoliko novih indeksa za procenu aterogenog rizika, a koji se baziraju i na rezultatima nekih analiza iz druge dijagnostičke etape (5). To su:

- *aterogeni indeks plazme*: AIP = log [trigliceridi/HDL],
- *lipidski tetra indeks*: LTI = holesterol x trigliceridi x lipoprotein Lp(a)/HDL,
- *lipidski pentada indeks*: LPI = holesterol x trigliceridi x lipoprotein Lp(a) x apo B-100/ apo A-I.

Ovi indeksi pružaju precizniji uvid u postojanje i stepen aterogenog rizika lipidskog porekla.

Postoje i drugi vrlo složeni laboratorijski postupci (tzv. treća dijagnostička faza) kao što su određivanje drugih klasa apolipoproteina, enzima koji učestvuju u metabolizmu lipoproteina, određivanje subpopulacije LDL čestica, određivanje specifičnih čelijskih receptora i neki drugi. Međutim, svi ovi postupci nemaju praktično nikakav značaj za rutinski klinički rad.

Treba imati u vidu da je za ustanovljavanje postojanja HLP i određivanje njenog tipa neophodno upotrebiti veći broj laboratorijskih pretraga nego što je to slučaj prilikom kasnijih kontrolnih pregleda. Naime, za praćenje efekta dijetske ishrane i lečenja uopšte najčešće je dovoljno odrediti nekoliko osnovnih parametara, kao što su ukupni holesterol, trigliceridi, HDL-holesterol i LDL-holesterol.

Uslovi za izvođenje laboratorijskih analiza

Za dobijanje pouzdanih laboratorijskih nalaza od posebnog je značaja preanalitička faza, odnosno potrebno je da su ispunjeni određeni preduslovi za njihovo izvođenje (2,5,6). To su:

- krv se uzima našte, posle 12-14 sati potpunog gladovanja, uprkos nekim mišljenjima da se ukupni i HDL-holesterol mogu određivati i kada ispitivana osoba nije našte; da je ispitanik našte posebno je značajno prilikom merenja nivoa triglicerida;

- uzimanje krvi u ležećem položaju i bez veće venske staze (u ortostatizmu vrednosti holesterola su znatno više – za 10-20%);

- tri nedelje pre ispitivanja treba prekinuti uzimanje lekova koji mogu uticati na nivo lipida u krvi (sem kada je u pitanju osoba koja se već leči hipolipidemicima);

- analize ne treba vršiti u toku nekog interkurentnog oboljenja, infekcija i zapaljenjskih procesa, stresa i za vreme menstruacije.

U ovom kontekstu treba se osvrnuti i na pitanje kada vršiti preglede kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda i šlogom (9). Koncentracije ukupnog, LDL- i HDL-holesterola u plazmi signifikantno se smanjuju počev od trećeg dana posle infarkta, dostižu minimum između 6-9. dana, a vraćaju se na ranije vrednosti tek posle 2-3 meseca. S praktičnog gledišta veoma je značajno da se nivoi holesterola, holesterolskih frakcija i apolipoproteina ne menjaju tokom prvih 48 sati posle nastanka infarkta. Oslanjajući se na ove podatke, preglede krvnih lipida treba izvršiti u toku prvih 24 sata evolucije infarkta.

Slična je situacija i kod osoba s cerebrovaskularnim insultom, kod kojih se nivoi holesterola, holesterolskih frakcija i apo A-I smanjuju već prvog i drugog dana, a nivoi triglicerida i apo B-100 nešto kasnije – posle četvrtog dana od nastanka insulata. Zbog toga je logično da određivanje lipidskih i lipoproteinskih parametara treba izvršiti što je moguće pre – prvog dana hospitalizacije.

Za postavljanje pouzdane dijagnoze nije dovoljna jedna analiza krvi već je neophodno laboratorijske preglede ponoviti još jednom u razmaku 5-7 dana. Ovo je potrebno samo prilikom prvih pregleda i ustanovljavanja dijagnoze, a ne odnosi se na kontrolne preglede osoba sa već postavljenom dijagnozom HLP.

Laboratorijski skrining lipidskih i lipoproteinskih poremećaja

Današnji stav je da otkrivanje lipidskih poremećaja treba započeti kod svih osoba iznad 20. godine života, zapravo već od adolescentnog doba, s tim što preglede, ukoliko su dobijeni poželjni rezultati, treba ponavljati najduže u petogodišnjim intervalima, a po mogućnosti i u znatno kraćim vremenskim razmacima. Laboratorijski skrining obuhvata određivanje ukupnog, HDL- i LDL-holesterola i triglicerida. Ako se kod jedne osobe, pak, ustanove granične vrednosti, redovni kontrolni pregledi moraju se vršiti jednom godišnje (1,4-6).

Iz razumljivih razloga nemoguće je, a i nepotrebno, pregledima podvrgavati svu decu, a posebno sasvim malu. Ipak, u slučaju opravdane sumnje pregledi se mogu započeti već posle navršene druge

godine života, u sasvim retkim slučajevima i odmah pri rođenju (na primer, ako jedan ili oba roditelja, imaju porodičnu hiperholesterolemiju) uzimanjem krvi za analizu iz pupčanika. Za razliku od opšteg skrininga kod odraslih, u dečjem uzrastu preporučuje se selektivni laboratorijski skrining u sledećim situacijama:

- ako kod roditelja ili bliskih srodnika postoji rana ateroskleroza i koronarna bolest, odnosno slučajevi iznenadne smrti u porodici bliskih srodnika mlađih od 55 godina;

- ako kod roditelja ili bliskih srodnika postoji dokazana HLP;

- ako kod deteta postoje ksantomi ili nekarakteristični bolovi u trbuhu koji se često ponavljaju;

- ako je dete gojazno ili ima neko drugo oboljenje koje je često praćeno poremećajima metabolizma masti (šećerna bolest, hipotireoidizam i druga) (1,5,10).

Poželjne i povišene vrednosti krvnih lipida

Definicija poželjnih i povišenih vrednosti krvnih lipida je vrlo značajno pitanje, a sve do danas predložene vrednosti su arbitrarne i podložne kritici. Poslednjih godina kriterijumi postaju sve strožiji, tako da se insistira na što nižim vrednostima za većinu lipidskih parametara. Više se ne govori o normalnim ili povišenim vrednostima, već se kao bolji koriste termini optimalne, poželjne, granične i visoko rizične vrednosti. Postoje brojne preporuke koje se svakih nekoliko godina preispituju i koriguju u svetlu novih naučnih saznanja. Najpoznatije su američke NCEP-ATP III preporuke (11,12), preporuke Evropskog vodiča za prevenciju kardiovaskularnih oboljenja (13,14), zajedničke preporuke Evropskog udruženja kardiologa (ESC) i Evropske asocijacije za proučavanje dijabetesa (EASD) iz 2007. godine (15) i preporuke Američkog dijabetološkog udruženja (ADA) iz 2008. godine (16).

Američke NCEP-ATP III preporuke, iz 2002. i 2004. godine, smatraju sledeće vrednosti za *poželjne, optimalne, granične i visoko rizične* (tabela 1).

Tabela 1. - NCEP-ATPIII preporuke

Vrednosti (mmol/l)	Ukupni holesterol	LDL- holesterol	HDL- holesterol	Trigliceridi
Poželjne	ispod 5,20	ispod 5,20	m. iznad 1,30 ž. iznad 1,50	ispod 1,70
Optimalne		ispod 2,60		
Granične	5,20 - 6,20	3,30 - 4,0	1,30 - 1,0	1,70 - 2,30
Visokorizične	iznad 6,20	iznad 4,0; vrlo visoke iznad 4,80	ispod 1,0	iznad 2,30

Evropske preporuke za prevenciju KV iz 2007. godine (tabela 2), znatno su strožije od napred pomenutih američkih preporuka.

Tabela 2. – Zajedničke preporuke ESC i EASD iz 2007. godine.

Vrednosti (mmol/l)	Ukupni holesterol	LDL-holesterol
Poželjne	ispod 5,0	ispod 3,0
Optimalne	ispod 4,50	ispod 2,50

Štaviše, osobe koje imaju dijabetes ili dokazanu koronarnu bolest trebalo bi da imaju ukupni holesterol ispod 4,0 mmol/l (oko 3,5 mmol/l), a LDL-holesterol čak ispod 1,8-2,0 mmol/l (16,17). Prema istim preporukama, vrednosti HDL-holesterola ispod 1,0 mmol/l kod muškaraca i ispod 1,20 mmol/l kod žena, smatraju se markerom povećanog kardiovaskularnog rizika. Isto se odnosi i na vrednosti triglicerida iznad 1,70 mmol/l.

Izuzetno je značajno da se razmatranje dobijenih nalaza vrši u zavisnosti od postojanja čitavog niza drugih činilaca, tako da vrednosti koje su prihvatljive za jednu osobu često nisu prihvatljive za nekog drugog pacijenta.

Procena dobijenih nalaza za svakog pacijenta ponaosob vrši se zavisno od:

- odsustva ili prisustva drugih faktora rizika za nastanak oboljenja srca i krvnih sudova: pušenje, arterijska hipertenzija, starija životna dob, gojaznost, fizička neaktivnost, psihosocijalni stres, muški pol, podaci o postojanju koronarne bolesti ili drugih kardiovaskularnih oboljenja u porodici;

- postojanja koronarne bolesti ili njenih ekvivalenata (simptomatska stenoza karotidnih arterija, periferna arterijska bolest, aneurizma abdominalne aorte);

- postojanja dijabetesa, posebno tipa 2;

- izračunatog desetogodišnjeg rizika kardiovaskularnog mortaliteta prema SCORE tablicama (procenat verovatnoće umiranja od oboljenja srca i krvnih sudova u narednih deset godina) (18).

U praksi se laboratorijski nalazi krvnih lipida i lipoproteina interpretiraju na sledeći način:

1. Ako postoji

- dokazana koronarna bolest ili njeni ekvivalenti,
- dijabetes melitus tipa 2,
- više od dva od pomenutih drugih faktora rizika,
- proračunati desetogodišnji rizik kardiovaskularnog mortaliteta veći od 5%

tada se insistira na **optimalnim vrednostima:**

ukupni holesterol	ispod 4,5 mmol/l (EP - ispod 4,0 mmol/l)
LDL-holesterol	ispod 2,5 mmol/l (EP - ispod 1,8-2,0 mmol/l)
HDL-holesterol	iznad 1,3 mmol/l ♂ i 1,5 mmol/l ♀
trigliceridi	ispod 1,7 mmol/l

2. Ako postoji

- 1-2 od pomenutih drugih faktora rizika,
- proračunati desetogodišnji rizik kardiovaskularnog mortaliteta manji od 5%

tada je potrebno dostići **poželjne vrednosti:**

ukupni holesterol	ispod 5,2 mmol/l (EP - ispod 5,0 mmol/l)
LDL-holesterol	ispod 3,3 mmol/l (EP - ispod 2,5 mmol/l)
HDL-holesterol	iznad 1,3 mmol/l ♂ i 1,5 mmol/l ♀
trigliceridi	ispod 1,7 mmol/l

3. Ako nije prisutan nijedan ili je prisutan samo jedan od pomenutih drugih faktora rizika

tada se tolerišu **granične vrednosti:**

ukupni holesterol	5,2 - 6,2 mmol/l
LDL-holesterol	3,3 - 4,0 mmol/l
HDL-holesterol	1,3 - 1,0 mmol/l
trigliceridi	1,7 - 2,3 mmol/l

Napomena: EP = evropske preporuke

OSTALI POTREBNI PREGLEDI

Postavljanjem dijagnoze HLP i određivanjem njenog tipa nije završen celokupni dijagnostički postupak. Postavljaju se, naime, još sledeća dva pitanja koja je potrebno rešiti:

1. Da li je pitanju primarna ili sekundarna HLP, što je od ključnog značaja za terapijski pristup (tabela 3);

Tabela 3. - Najčešći uzroci sekundarnih HLP (19)

Metabolički poremećaji: dijabetes (tip 2 i tip 1), gojaznost (naročito abdominalnog tipa), giht, glikogenoze
Bolesti bubrega: nefrotski sindrom, hronična bubrežna insuficijencija, stanja posle transplantacije bubrega
*Bolesti jetre:*olestaza, primarna bilijarna ciroza, akutni i hronični hepatitis
Endokrine bolesti: hipotireoidizam, Cushing-ov sindrom, hipopituitarizam, akromegalija
Egzogeni uzroci: neadekvatna ishrana, alkohol, neki lekovi (beta blokatori, tiazidski diuretici, kortikosteroidi, imunosupresivna sredstva, oralni kontraceptivi i dr.)
Disproteinemije: plazmocitom, sistemski eritemski lupus, amiloidoze, makroglobulinemija
Ostali uzroci: trudnoća, anoreksija nervoza, bulimija, stres, neke infekcije, akutna intermitentna porfirija, sindrom policističnih ovarijuma (PCOS), feohromocitom i dr.

2. Da li već postoje klinički ispoljene posledice lipidskih poremećaja, u prvom redu na srcu i krvnim sudovima, ali i na drugim organima (pankreas, jetra, žučna kesica).

Na osnovu fizičkog pregleda obolele osobe i odgovarajućih dopunskih ispitivanja danas se relativno lako može dati odgovor i na oba ova pitanja.

Apstrakt

Otkrivanje lipidskih i lipoproteinskih poremećaja je od izuzetnog značaja za lekara praktičara, kako zbog rane detekcije, tako i zbog lečenja i daljeg praćenja osoba s ovim poremećajima. Premda se njihovo otkrivanje daleko najčešće zasniva na laboratorijskim pretragama, u izvesnim retkim slučajevima oni se mogu ispoljavati i određenim kliničkim promenama. U radu su najpre ukratko prikazani klinički znaci na osnovu kojih se može posumnjati na postojanje poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina, dok je daleko veći deo, razumljivo, posvećen laboratorijskoj dijagnostici. Pregledno se razmatra višestapna, stepenasta laboratorijska dijagnostika, zatim značajan problem uslova za izvođenje ovih testova (preanalitička faza) i stavovi i principi na kojima se zasniva laboratorijski skrining u populaciju, kako kod odraslih, tako i u dečjem uzrastu. Najveći deo posvećen je kriterijumima za procenu poželjnih, optimalnih, graničnih i povišenih vrednosti krvnih lipida i lipoproteina, koji poslednjih godina postaju sve strožiji, kao i algoritmovima za tumačenje dobijenih nalaza u zavisnosti od postojanja čitavog niza drugih činilaca za nastanak kardiovaskularnih oboljenja.

LITERATURA

- Durrington PN, Sniderman A. *Hyperlipidemia*, Third ed. Health Press, Oxford 2005: 1-158.
- Lepšanović L, Lepšanović Lj. *Klinička lipidologija*. Savremena administracija, Beograd 2000: 1-342.
- Hanefeld M. (Hrsg.) *Fettstoffwechselstörungen*. Bedeutung, Erkennung und Behandlung. G. Fischer, Stuttgart-Lübeck-Ulm 1999: 1-198.
- Gotto AM. Jr, Amarencu P, Assman G. et al. *ILIB - Dyslipidemia and Coronary Heart Disease*. 3rd ed. New York 2003: 1-227.
- Lepšanović L. *Hiperlipoproteinemije*. U: Kažić T, Ostojić M. *Klinička kardiovaskularna farmakologija*. Integra, Beograd 2009: 159-93.
- Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH. *Handbook of lipoprotein testing*. AACC Press, Washington 1997: 1-579.
- Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA. et al. *Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality*. Arch Intern Med 2001; 161: 1413-9.
- Assmann G, Gotto AM Jr. *HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis*. Circulation 2004; 109 (Suppl 1): III8-14.
- Bugugnani MJ, Leroy G, Richard Z, Haiat R. *Le bilan lipidique peut-être effectuée dans les 24 premiers heures d'un infarctus du myocarde*. Presse Méd 1986; 15: 1217-8.
- Starc JT. *Management of hyperlipidemia in children*. Prog Pediatr Cardiol 2001; 12: 205-13.
- The Expert Panel. *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: 8-15.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. Circulation 2004; 110: 227-39.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K. 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 (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Atherosclerosis 2003; 170: 145-55.
- Hobbs R, Hoes A. *Effective management of dyslipidaemia among patients with cardiovascular risk: updated recommendation on identification and follow-up*. Eur J Clin Pract 2004; 11: 68-75.
- Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary*: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28: 88-136.
- American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes-2008*. Diabetes Care 2008; 31(suppl 1): S12-S54.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes*. NICE clinical guidelines. London: NICE, 2008.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP. et al. *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. Eur Heart J 2003; 24: 937-1003.
- Lepšanović L. *Sekundarne hiperlipoproteinemije*. U: *Kontinuirana medicinska posleđiplomska edukacija - Lipidologija u svakoj ambulanti*. Igalo 2004; 2: 32-6.