

Lipoprotein (a) kao čimbenik rizika kod kardioloških bolesnika

Grgurić, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:759500>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Maja Grgurić

LIPOPROTEIN (a) KAO ČIMBENIK
RIZIKA KOD KARDIOLOŠKIH
BOLESNIKA

Diplomski rad

Osijek, 2020.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Maja Grgurić

LIPOPROTEIN (a) KAO ČIMBENIK
RIZIKA KOD KARDIOLOŠKIH
BOLESNIKA

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Rad je ostvaren u: Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku u sklopu Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Vatroslav Šerić, spec. med. biochem.

Rad ima 29 listova, 8 tablica i 4 slike.

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Vatroslavu Šeriću na mentorstvu i pruženoj pomoći.

Zahvaljujem svim djelatnicima Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku na pomoći tijekom izvođenja eksperimentalnog dijela rada.

Veliko hvala mojim roditeljima koji su mi omogućili bezbrižno školovanje, pružili puno razumijevanja i podrške te se trudili motivirati me tijekom cijelog školovanja.

Hvala braći Mariju i Dariju i sestri Renati koji su mi pomogli oko fakultetskih obaveza kada je to bilo potrebno.

Hvala mojim prijateljima na lijepim uspomenama tijekom studentskih dana.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Kardiovaskularne bolesti	1
1.1.1. Ateroskleroza.....	1
1.2. Lipidi i lipoproteini	2
1.2.1. Metabolizam lipoproteina	3
1.3. Standardni lipidni profil	5
1.4. Lipoprotein (a) kao marker.....	6
2. CILJEVI	8
3. MATERIJAL I METODE	9
3.1. Ustroj studije.....	9
3.2. Materijal.....	9
3.3. Metode.....	9
3.3.1. Određivanje koncentracije parametara standardnog lipidnog profila u krvi.....	10
3.3.2. Određivanje koncentracije lipoproteina (a) u krvi.....	12
3.4. Statističke metode	13
4. REZULTATI	14
5. RASPRAVA	19
6. ZAKLJUČCI	22
7. SAŽETAK	23
8. SUMMARY	24
9. LITERATURA	25
10. ŽIVOTOPIS	29

POPIS KRATICA

AA – aminoantipirin

AAP – aminofenazon

ABCA1–ATP – vežući kasetni transporter A1 (engl. *ATP-binding cassette transporter A1*)

ACAT – acilkolesterol-aciltransferaza (engl. *Acyl Cholesterol Acyltransferase*)

anti-Lp(a) – antitijelo usmjereno na lipoprotein (a)

Apo – apolipoprotein

ATP – adenzin trifosfat

CETP – prenositelj kolesterol estera (engl. *Cholesterol ester transfer protein*)

CHE – kolesterol esteraza

CHO – kolesterol oksidaza

F-DAOS – N-etil-N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-3,5-dimetoksi-4 fluoranilin

GK – glicerol kinaza

GPO – glicerol fosfat oksidaza

H₂O₂ – vodikov peroksid

HDAOS – N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-3,5-dimetoksianilin

HDL – lipoproteini visoke gustoće (engl. *High density lipoproteins*)

HDL-C/C – omjer HDL kolesterola i ukupnog kolesterola

HMG-CoA – hidroksimetilglutaril-koenzim A

IDL – lipoproteini srednje gustoće (engl. *Intermediate density lipoproteins*)

LCAT – lecitin-kolesterol-aciltransferaza

LDL – lipoproteini niske gustoće (engl. *Low density lipoproteins*)

Lp(a) – lipoprotein (a)

LPL – lipoproteinska lipaza

MADB – N,N-bis(4-sulfobutil)-3,5-dimetilalanin dinatrijeva sol

OH⁻ – hidroksilna grupa

PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena-1 (engl. *Plasminogen activator inhibitor-1*)

PAP – fenol i aminoantipirin

POD – peroksidaza

SR-B1 – receptor čistač, klasa B tip 1 (engl. *Scavenger receptor, class B type 1*)

tPA – tkivni aktivator plazminogena (engl. *Tissue plasminogen activator*)

VLDL – lipoproteini vrlo niske gustoće (engl. *Very low density lipoproteins*)

1. UVOD

1.1. KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju veliki javnozdravstveni i globalni problem današnjice. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), iz 2017. godine, kardiovaskularne bolesti nalaze se na 1. mjestu uzroka smrti te se procjenjuje da svake godine umire oko 17.9 milijuna ljudi od neke kardiovaskularne bolesti (1). Nadalje, prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) za 2018. godinu, u Hrvatskoj je umrlo 23 048 osoba, odnosno 43,7 % od ukupno umrlih (2). Najčešći uzrok nastanka kardiovaskularnih bolesti je pojava ateroskleroze. Kako bi se očuvalo zdravlje kardiovaskularnog sustava te spriječio razvoj kardioloških bolesti, važno je usporiti progresiju ateroskleroze (3).

1.1.1. Ateroskleroza

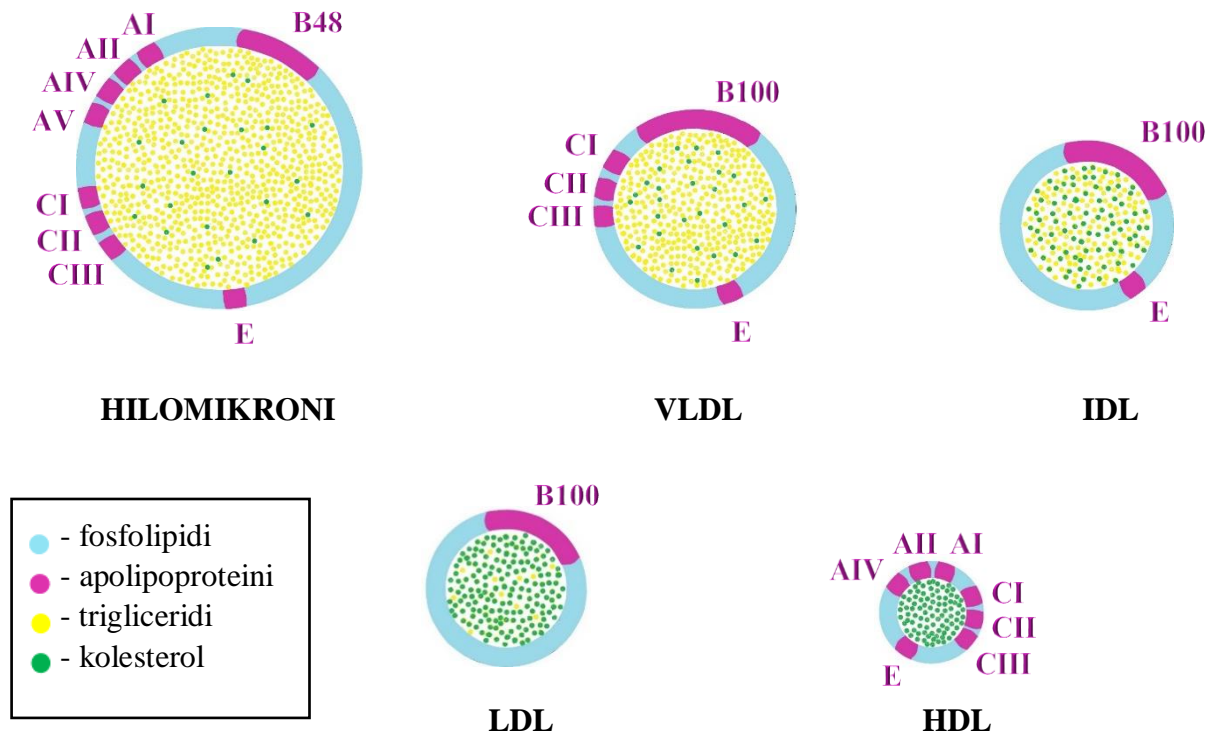
Ateroskleroza je bolest stijenke velikih i srednje velikih arterija koja se javlja na mjestu oštećenja žilnog endotela, gdje se zatim počinju nakupljati lipidi, lipoproteini i cirkulirajući monociti. Prolaskom kroz endotel i ulaskom u intimu žilne stijenke, monociti se diferenciraju u makrofage koji proždiru lipoproteine te otpuštaju tvari koje uzrokuju upalu i proliferaciju glatkog mišićnog i vezivnog tkiva (4, 6). Nastala nakupina lipida, upalnih stanica, stanica glatkih mišića i vezivnog tkiva na unutarnjoj strani arterijske stijenke naziva se plak (4). Arterijske stijenke postaju zadebljane, onemogućen je normalan protok krvi te može doći do ruptуре plaka ili krvnih žila, što za posljedicu ima razvoj srčano-žilnih i moždano-žilnih bolesti, bolesti perifernih žila ili pak akutnog koronarnog sindroma i moždanog udara (5). Uz čimbenike rizika kao što su fizička neaktivnost, pretilost, uzimanje hrane bogate zasićenim mastima, genetska predispozicija, šećerna bolest, hipertenzija, hiperlipidemija i pušenje, poznato je da u nastanku ateroskleroze ulogu imaju i aterogeni lipoproteini. Oni se nakupljaju i zadržavaju u stijenci arterija te doprinose rastu i progresiji aterosklerotskog plaka (3, 6).

1.2. LIPIDI I LIPOPROTEINI

Lipidi su raznolika skupina biomolekula prisutnih u hrani i u tijelu među kojima se razlikuju neutralne masti, odnosno trigliceridi, fosfolipidi, kolesterol i drugi. U organizmu se najviše sintetiziraju u jetri, a imaju značajnu ulogu u izgradnji stanične membrane, služe kao izvor energije, mogu stvarati energijske pričuve te služe za sintezu drugih spojeva (4). Svim lipidima zajedničko je svojstvo da su netopljivi u vodi, a topljivi su u nepolarnim organskim otapalima. Kako bi se krvotokom netopljivi lipidi iz hrane ili oni sintetizirani u organizmu prenijeli između tkiva, lipidi su u krvi vezani na proteine (7).

Lipoproteini hidrofilni su makromolekularni kompleksi sferičnog oblika (8). Jezgru lipoproteinskih čestica čine nepolarni lipidi, kao što su trigliceridi i kolesterol esteri, dok se na površini nalaze polarne molekule, kao što su fosfolipidi i slobodni kolesterol te proteini (9). Proteini su s lipidima na površinskom sloju povezani slabim nekovalentnim vezama (van der Waalsove i vodikove veze), čime je omogućena lakša izmjena lipida i proteina među lipoproteinskim česticama te interakcija lipoproteinskih čestica sa stanicama (8). Apolipoproteini (Apo) su proteini u sastavu lipoproteina koji, uz strukturnu ulogu, imaju ulogu i kao ligandi za vezanje na lipoproteinske receptore te djeluju kao aktivatori, inhibitori ili kofaktori enzima koji sudjeluju u metabolizmu lipoproteina (10).

Lipoproteini se razlikuju prema veličini, gustoći, udjelu lipidnih molekula te vrsti i količini apolipoproteina. Glavni lipoproteini u krvi su hilomikroni, lipoproteini vrlo niske gustoće (VLDL), lipoproteini srednje gustoće (IDL), lipoproteini niske gustoće (LDL), lipoproteini visoke gustoće (HDL) i lipoprotein (a) [Lp(a)] (Slika 1). Veći lipoproteini, kao što su hilomikroni, VLDL i IDL, bogati su trigliceridima, dok su manji lipoproteini, kao što su LDL i HDL, bogati pretežno kolesterol esterima i kolesterolom (11). Ostaci hilomikrona, VLDL, IDL, LDL i Lp(a) ubrajaju se u lipoproteine koji imaju aterogeni učinak, a samo je HDL lipoprotein s antiaterogenim učinkom (10).



Slika 1. Glavni lipoproteini u krvi (slika napravljena prema (12))

1.2.1. Metabolizam lipoproteina

Metabolizam lipoproteina obuhvaća pregradnju lipida i prijenos suvišnog kolesterola iz perifernih stanica u jetru. Može se podijeliti na egzogeni i endogeni put.

Egzogeni put započinje djelovanjem probavnih enzima na masti iz hrane nakon čega se u tankom crijevu sintetiziraju trigliceridi i esteri kolesterola. Tu se formiraju hilomikroni bogati trigliceridima koji odlaze u krv (13). Hilomikroni u krvi zatim izmjenjuju apolipoproteine s HDL česticama kako bi se mogli vezati za lipoproteinsku lipazu (LPL) na površini kapilara. LPL hidrolizira hilomikronske trigliceride na glicerol i masne kiseline te oslobođene masne kiseline ulaze u mišićne stanice i stanice masnog tkiva. Ostatni hilomikroni brzo se uklanjaju iz cirkulacije u jetru preko receptora (5, 14).

Endogeni put započinje nastajanjem VLDL čestica iz endogenih triglicerida, kolesterola i Apo B100 u jetri. VLDL čestice u krvi izmjenjuju apolipoproteine s HDL česticama pa se dio VLDL čestica unosi u srčane, mišićne i masne stanice preko VLDL receptora, a dio se djelovanjem LPL-a pregrađuje do ostalih IDL čestica (5, 8). IDL čestice mogu se ili ukloniti iz cirkulacije u jetru putem LDL receptora ili preuzeti kolesterol estere s HDL česticama pomoću prenositelja kolesterol estera (CETP) te djelovanjem jetrene lipaze prijeći u LDL (13). LDL čestice vežu se na LDL receptore na stanicama jetre, nadbubrežne žlijezde, glatkih mišića i drugih perifernih organa gdje ih lizosomski enzimi hidroliziraju te se oslobađaju kolesterol i masne kiseline (5, 13). Slobodni kolesterol inhibira HMG-CoA reduktazu, a aktivira enzim acilkolesterol-aciltransferazu (ACAT) koji višak kolesterola esterificira te takav pohranjuje u stanici. Povećana razina slobodnog kolesterola smanjuje broj LDL receptora na membrani stanica radi kontrole ulaska kolesterola u stanicu (5). Ako je koncentracija LDL čestica u serumu visoka, LDL se može razgraditi i makrofagima akumulirajući estere kolesterola na stijenkama krvnih žila te stvarajući aterosklerotične naslage (8).

Također, opisan je put kolesterola, tzv. reverzni put kolesterola, koji sprječava nakupljanje suvišnog kolesterola u perifernim stanicama vraćajući ga u jetru pri čemu se nativna HDL čestica veže na ABCA1 protein na membrani stanica (15). Slobodni kolesterol zatim se izbacuje iz stanice, esterificira u krvnoj plazmi djelovanjem lecitin-kolesterol-aciltransferaze (LCAT) te ulazi u središnji dio HDL čestice (8, 11). Zreli HDL (HDL2) prenosi kolesterol izravno u stanice jetre, nadbubrežne žlijezde i jajnika putem receptora čistača B1 (SR-B1) ili neizravno u jetru predajom estera kolesterola i fosfolipida na hilomikrone, VLDL i LDL u zamjenu za trigliceride (8, 13). Dio estera kolesterola vraća se u jetru putem receptora za druge lipoproteine, dok će jetrena lipaza obnoviti HDL čestice bogate trigliceridima i fosfolipidima. HDL čestice siromašne esterima kolesterola (HDL3) mogu ponovno vezati i esterificirati slobodan kolesterol. Nastanak ateroskleroze, između ostalog, ovisi o intenzitetu reverznog puta kolesterola (5).

1.3. STANDARDNI LIPIDNI PROFIL

Utvrđivanje standardnog lipidnog profila ima značajan doprinos u procjeni rizika za pojavu kardioloških bolesti, a on podrazumijeva određivanje ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida. Preporučene vrijednosti i primjena parametara standardnog lipidnog profila prikazani su u tablici 1 (5).

Kolesterol je sterol koji se u organizmu nalazi kao strukturna komponenta staničnih membrana, a važan je i u sintezi steroidnih hormona, kao što su estrogen, progesteron, testosteron te u sintezi vitamina D i žučnih kiselina (16). Egzogeni kolesterol unesen hranom u organizam čini samo jednu trećinu ukupnog kolesterola u organizmu, dok 70 % čini endogeni kolesterol sintetiziran u jetri, ali i u drugim stanicama (17). U krvi se kolesterol pretežno nalazi u obliku kolesterol estera, ali i u obliku slobodnog kolesterola. Budući da na koncentraciju ukupnog kolesterola utječu koncentracije i HDL i LDL kolesterola, određivanje ukupnog kolesterola odražava trenutačno stanje metabolizma lipoproteina (5). Razina kolesterola u krvi razlikuje se s obzirom na dob i spol osobe (18).

HDL čestice imaju antiaterogeni učinak te predstavljaju vrlo heterogenu skupinu čestica koje se mogu razlikovati po zaštitnim svojstvima kao što su antioksidativno, antiupalno, antitrombotičko i antiapoptičko svojstvo (10). Budući da je uloga HDL čestica da vraćaju suvišni kolesterol iz perifernih stanica u jetru, HDL kolesterol naziva se „dobrim“ kolesterolom, a njegove koncentracije obrnuto su proporcionalne riziku od razvoja ateroskleroze (14).

LDL čestice međusobno se razlikuju po veličini i gustoći, a sudjeluju u prijenosu kolesterola u sve periferne stanice (19). Stoga povećane razine LDL kolesterola upućuju na povećani rizik od razvoja ateroskleroze, pa se LDL kolesterol naziva „lošim“ kolesterolom (20). Osobe s obiteljskom hiperkolesterolemijom, odnosno prisutnim mutacijama LDL receptora, pod većim su rizikom od aterosklerotičnog sužavanja krvnih žila (21).

Trigliceridi su sastavljeni od glicerola i masnih kiselina, kao što su stearinska, oleinska i palmitinska kiselina (4). Budući da je hipertrigliceridemija važan rizični čimbenik za razvoj ateroskleroze, trigliceridi se također određuju prilikom osnovne laboratorijske dijagnostike dislipidemija (22).

Tablica 1. Preporučene vrijednosti i primjena parametara standardnog lipidnog profila

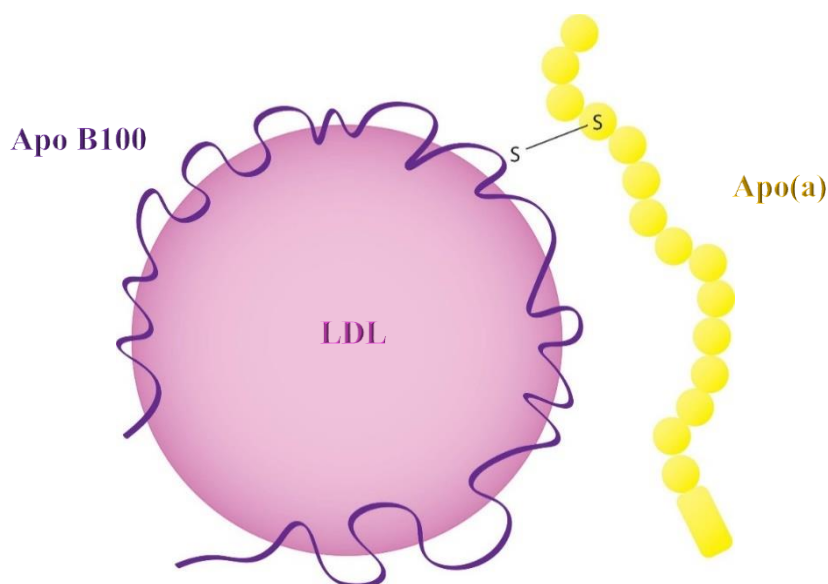
STANDARDNI LIPIDNI PROFIL	Referentni interval (mmol/L)	Primjena
Ukupni kolesterol	M, Ž (< 18 god.) < 4,7 M, Ž (odrasli) < 5,0	procjena rizika
HDL kolesterol	M > 1,4 Ž > 1,7	procjena rizika odabir terapije
LDL kolesterol	M, Ž < 3,0	procjena rizika postavljanje dijagnoze odabir terapije praćenje liječenja
HDL-C/C	> 20 %	procjena rizika
Trigliceridi	M, Ž < 1,7	procjena rizika postavljanje dijagnoze odabir terapije

HDL-C/C – omjer HDL kolesterola i ukupnog kolesterola

1.4. LIPOPROTEIN (a) KAO MARKER

Lp(a) može se koristiti kao dodatni marker rizika za pojavu kardioloških bolesti, ali još uvijek nije uvršten u standardni lipidni profil. Po sastavu lipida i proteina sličan je LDL česticama, no sadrži dodatni apolipoprotein Apo(a) koji je disulfidnim mostom vezan za Apo B100 LDL čestice (Slika 2) (20, 23). Apo(a) sintetizira se u jetri, a postoje niskomolekularni i visokomolekularni izooblici koji se međusobno razlikuju po veličini, odnosno po broju ponavljajućih domena (14, 20, 24, 25). Koncentracija Lp(a) u krvi određena je brzinom sinteze Apo(a) što je genetski regulirano. LPA gen nalazi se na kromosomu 6q27 koji kodira Apo(a) (24). Pretpostavlja se da je jetra manje učinkovita u sintetiziranju visokomolekularnih izooblika Apo(a) te će osobe koje imaju visokomolekularni izooblik Apo(a) imati nižu koncentraciju Lp(a) i obrnuto (14, 24, 25). Lp(a) ima aterogenu aktivnost. S jedne strane Lp(a) može interferirati s fibrinolizom zbog strukturne sličnosti Apo(a) i plazminogena koji se natječu za vezanje na fibrin. Niskomolekularni izooblici Apo(a) imaju veći afinitet za fibrin od visokomolekularnih izooblika

(26). Budući da Lp(a) ima veliki afinitet za vezanje na fibrin, smanjuje se aktivacija plazminogena, inhibira fibrinoliza te dolazi do tromboze (5, 8, 25, 26). Apo(a) može usporiti pretvorbu plazminogena u plazmin regulirajući ekspresiju inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1) koji smanjuje količinu tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) potrebnog za aktivaciju plazminogena (24, 26). S druge strane, Lp(a) može se izravno taložiti na stijenke arterija gdje oksidira, a zatim makrofagi proždiru kolesterol te se transformiraju u pjenaste stanice (23, 25, 26). Lp(a) zadržava se u stijenci arterija zbog afiniteta Apo(a) za vezanje proteina izvanstaničnog matriksa (25, 26).



Slika 2. Osnovna građa lipoproteina (a) (slika napravljena prema (10))

Lp(a) je nezavisni čimbenik rizika za razvoj vaskularnih bolesti čija je koncentracija gotovo u potpunosti određena naslijeđenim genima i nema utjecaja okoliša (26-28). Razina Lp(a) u serumu ne ovisi o dobi i spolu osobe, razini LDL kolesterola, HDL kolesterola, razini ili prisutnosti drugih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti niti o primjeni terapije statinima (23, 25, 29). Određivanje koncentracije Lp(a) korisno je kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom, obiteljskom anamnezom preuranjenih kardiovaskularnih bolesti (kod muškaraca <55 godina i žena <60 godina) te kod osoba s rekurentnim srčanim bolestima kod kojih terapija statinima za snižavanje LDL kolesterola nije učinkovita (14, 20, 25). Povišene razine Lp(a) mogu upućivati na rizik od razvoja koronarne srčane bolesti, srčanog udara, bolesti perifernih arterija te kalcificirajuće stenoze aortalne valvule (29, 30).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja bili su sljedeći:

- odrediti koncentracije ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida te Lp(a) u krvi svih ispitanika,
- usporediti i analizirati dobivene vrijednosti zdravih ispitanika s vrijednostima kardioloških bolesnika,
- procijeniti razinu rizika za razvoj kardioloških bolesti među navedenim skupinama ispitanika,
- procijeniti korisnost određivanja koncentracije Lp(a) svakom kardiološkom pacijentu.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. USTROJ STUDIJE

Istraživanje je provedeno po načelu *cross-sectional* (presječne) studije. Studija može istraživati cijele populacije prikupljajući podatke u sadašnjosti ili kratkom razdoblju i međusobno ih uspoređivati. Studijom se utvrđuje prevalencija neke bolesti ili nekog rizičnog čimbenika za razvoj bolesti. Koristi se često s obzirom na to da su troškovi studije manji i kratkog vremenskog trajanja (31).

3.2. MATERIJAL

U provedenom istraživanju sudjelovalo je ukupno 80 ispitanika, od kojih 46 muškaraca i 34 žena u dobi između 28 i 88 godina. Uzorci krvi od 50 kardioloških bolesnika te 30 zdravih ispitanika (kontrolna skupina) prikupljeni su i obrađeni u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Osijek u periodu od lipnja do kolovoza 2020. godine. U uzorcima krvi usporedno su analizirane koncentracije ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida te Lp(a). Krv se uzorkovala ujutro, dok su ispitanici bili natašte. Provedeno istraživanje odobreno je od strane Etičkog povjerenstva Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek.

3.3. METODE

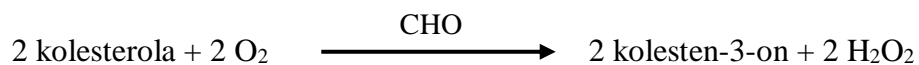
Kako bi se odredile koncentracije ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i Lp(a), uzorci krvi prikupljeni su u Vacutainer epruvete s crvenim čepom u kojima se nalaze polistirenske smole za odjeljivanje seruma od stanica. Uzorci ne smiju biti hemolitični niti ikterični te se moraju čuvati na odgovarajućoj temperaturi do analize. Koncentracije parametara standardnog lipidnog profila određene su enzimatskim metodama na instrumentu *Beckman Coulter AU680*, koristeći reagens od tvrtke *Beckman Coulter Diagnostics* (Slika 3). Koncentracija Lp(a) određena je imunoturbidimetrijskom metodom na istom instrumentu, no koristeći reagens od tvrtke *Sentinel*, Milano, Italy.



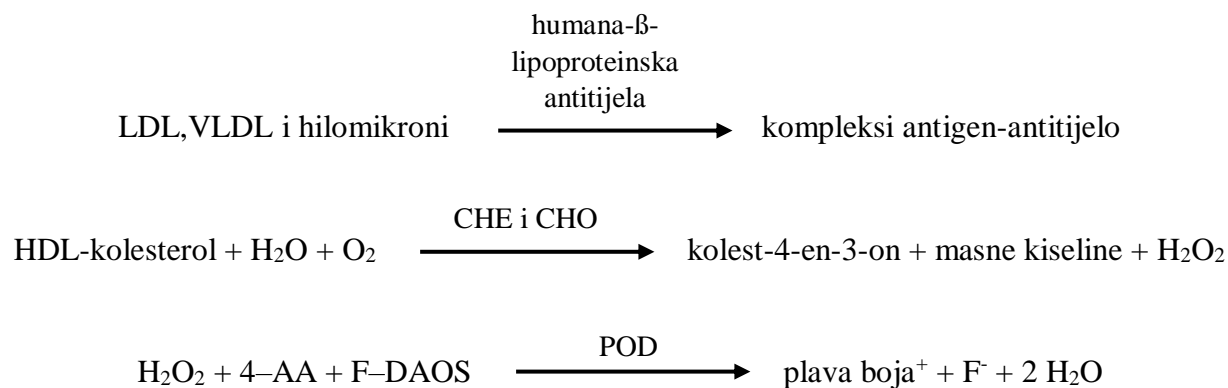
Slika 3. Biokemijski analizator tvrtke *Beckman Coulter*, KBC Osijek

3.3.1. Određivanje koncentracije parametara standardnog lipidnog profila u krvi

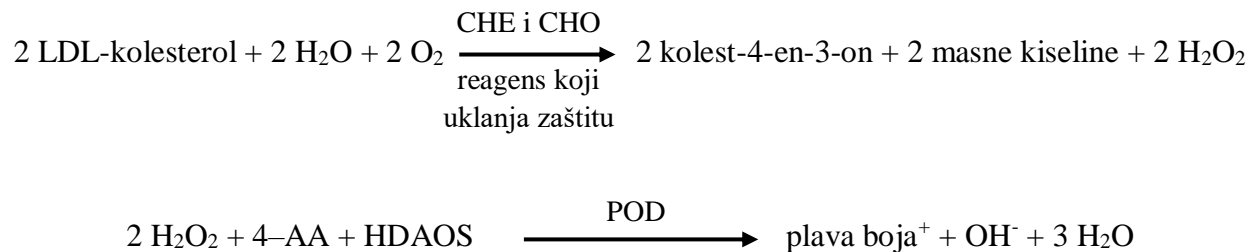
Za određivanje koncentracije ukupnog kolesterola u uzorku krvi koristi se reagens koji sadrži kolesterol esteraze (CHE) koje hidroliziraju estere kolesterola u uzorku i kolesterol oksidazu (CHO) koja oksidira stvoreni slobodni kolesterol. Pritom se zatim oslobađa vodikov peroksid (H_2O_2) koji se veže u prisutnosti peroksidaze (POD) s 4-aminoantipirinom i fenolom iz reagensa te se stvara kromofor. Dobivena crvena boja mjeri se spektrofotometrijski pri 540/600 nm kao povećanje apsorbancije (32). Shema kemijske reakcije prikazana je u nastavku:



Princip metode određivanja koncentracije HDL kolesterola u uzorku krvi bazira se na vezanju humanih- β -lipoproteinskih antitijela iz reagensa R1 za sve lipoproteine u uzorku, osim za HDL. Kada se doda reagens R2, enzimi iz reagensa neće djelovati na lipoproteine s prethodno vezanim antitijelima. Djelovanjem enzima na HDL oslobađa se H_2O_2 koji u reakciji s kromogenim tvarima u reagensu stvara obojeni plavi produkt pomoću kojeg se kvantificira HDL kolesterol (33). Shema kemijske reakcije prikazana je u nastavku:

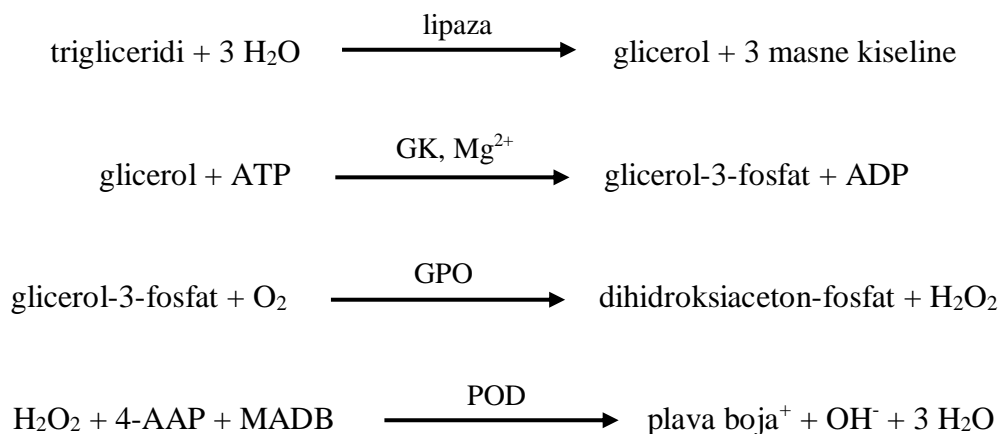


Kako bi se odredila koncentracija LDL kolesterola u uzorku krvi, zaštitni agens u reagensu R1 štiti LDL od enzimatskih reakcija. Svi lipoproteini, osim LDL-a, razgrađuju se reakcijom s CHE i CHO, a H_2O_2 nastao u ovoj reakciji raspada se djelovanjem katalaze iz R1. Kada se doda reagens R2, zaštitni agens se otpušta s LDL-a i natrijev azid deaktivira katalazu. LDL se može kvantificirati putem CHO/PAP sustava (34). Shema kemijske reakcije prikazana je u nastavku:



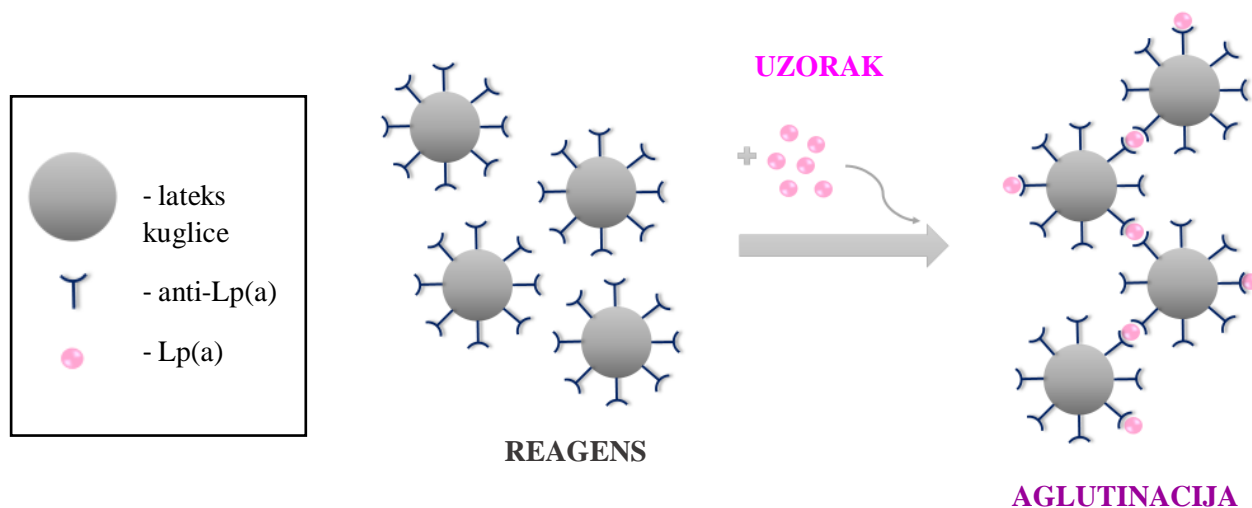
Za određivanje koncentracije triglicerida u uzorku krvi, trigliceridi iz uzorka se hidroliziraju kombinacijom mikrobnih lipaza u glicerol i masne kiseline. Glicerol se fosforilira, stvara se glicerol-3-fosfat koji zatim oksidira oslobađajući H_2O_2 . Vodikov peroksid reagira s

4-aminofenazonom i N,N-bis(4-sulfobutil)-3,5-dimetilalanin dinatrijevom solju (MADB) u prisutnosti POD-a te stvara kromofor. Povećanje apsorpcije pri 660/800 nm proporcionalno je koncentraciji triglicerida u uzorku (35). Shema kemijske reakcije prikazana je u nastavku:



3.3.2. Određivanje koncentracije lipoproteina (a) u krvi

Reagens koji se koristi za određivanje koncentracije Lp(a) u uzorku krvi sadrži lateks kuglice prekrivene anti-Lp(a) poliklonalnim antitijelima. Kada se reagens pomiješa s uzorkom, stvore se kompleksi antigen-antitijelo između Lp(a) iz uzorka i anti-Lp(a) iz reagensa te dolazi do aglutinacije (Slika 4). Aglutinacija se detektira kao promjena u apsorbanciji, čiji intenzitet je proporcionalan koncentraciji Lp(a) u uzorku (36).



Slika 4. Prikaz lateks aglutinacije (slika napravljena prema (36))

3.4. STATISTIČKE METODE

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim varijablama testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kolmogorov-Smirnovim testom provjerena su odstupanja mjerenih kontinuiranih varijabli od normalne raspodjele. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine ispitane su Mann-Whitneyjevim U testom. Logističkom regresijom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost kardiovaskularnog rizika. Za ocjenu statističke značajnosti dobivenih rezultata uzet će se $P < 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program *MedCalc Statistical Software version 19.1.7* (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020*) i *IBM SPSS Statistics 23* (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 80 ispitanika, od kojih je 50 (62,5 %) kardioloških bolesnika i 30 (37,5 %) zdravih ispitanika (kontrolna skupina). Muškaraca je 46 (58 %), a žena 34 (42 %), bez značajne razlike u odnosu na skupine (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema spolu i promatranim skupinama (Fisherov egzaktni test)

Spol ispitanika	Broj (%) ispitanika		P*
	Kontrolna skupina	Kardiološki bolesnici	
Muškarci	14 (47)	32 (64)	0,163
Žene	16 (53)	18 (36)	
Ukupno	30 (100)	50 (100)	

*statistička značajnost $P < 0,05$

Kolmogorov-Smirnovim testovima utvrđeno je statistički značajno odstupanje od normalne raspodjele kod mnogih mjerenih kontinuiranih varijabli (Tablica 3). Iz tog razloga, u svrhu provjere razlike među skupinama, koristit će se neparametrijski testovi.

Tablica 3. Rezultati Kolmogorov-Smirnov testova za kontinuirane varijable uključene u obradu

	Kontrolna skupina		Kardiološki bolesnici	
	KS	P	KS	P
Dob (godine)	0.175	0.020	0.094	0.200
Ukupni kolesterol (mmol/L)	0.248	0.000	0.102	0.200
HDL kolesterol (mmol/L)	0.104	0.200	0.116	0.091
LDL kolesterol (mmol/L)	0.138	0.148	0.067	0.200
Trigliceridi (mmol/L)	0.178	0.017	0.228	0.000
HDL-C/C (%)	0.178	0.016	0.109	0.191
Lipoprotein (a) (mg/L)	0.156	0.062	0.235	0.000

HDL-C/C – omjer HDL kolesterola i ukupnog kolesterola

Razlika u dobi između skupine kardioloških bolesnika i kontrolne skupine pokazala se statistički značajnom Mann-Whitneyjevim U testom (63 god. vs 56 god., $P = 0,001$) (Tablica 4).

Tablica 4. Dob ispitanika u odnosu na skupine (Mann-Whitney U test)

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Kontrolna skupina	Kardiološki bolesnici	Ukupno	
Dob ispitanika (godine)	56 (47 – 63)	63 (55 – 72)	60 (53 – 66)	0,001

*statistička značajnost $P < 0,05$

Izmjerene vrijednosti ukupnog kolesterola (5,03 mmol/L vs 3,92 mmol/L, $P = 0,030$), LDL kolesterola (3,06 mmol/L vs 2,47 mmol/L, $P = 0,006$), triglicerida (1,35 mmol/L vs 1,01 mmol/L, $P = 0,040$) i Lp(a) (118,5 mg/L vs 81,5 mg/L, $P = 0,040$) statistički su značajno više u skupini kardioloških bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablica 5).

Tablica 5. Vrijednosti parametara standardnog lipidnog profila i Lp(a) u krvi ispitanika (Mann-Whitney U test)

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Kontrolna skupina	Kardiološki bolesnici	
Ukupni kolesterol (mmol/L)	3,92 (3,71 – 4,84)	5,03 (3,53 – 6,06)	0,030
HDL kolesterol (mmol/L)	0,98 (0,88 – 1,11)	1,12 (0,9 – 1,31)	0,080
LDL kolesterol (mmol/L)	2,47 (2,03 – 2,99)	3,06 (2,18 – 3,99)	0,006
Trigliceridi (mmol/L)	1,01 (0,82 – 1,73)	1,35 (1,01 – 2,1)	0,040
HDL-C/C (%)	23 (21 – 27)	22,5 (19 – 29)	0,630
Lipoprotein(a) (mg/L)	81,5 (38 – 175)	118,5 (67 – 354)	0,040

HDL-C/C – omjer HDL kolesterola i ukupnog kolesterola

*statistička značajnost $P < 0,05$

Fisherovim egzaktnim testom provjerene su razlike u zastupljenosti visokih, odnosno niskih vrijednosti parametara standardnog lipidnog profila te Lp(a) između kontrolne skupine i skupine kardioloških bolesnika. Rezultati svakog pojedinačnog parametra podijeljeni su u dvije skupine, na rezultate manje, odnosno veće od njihovih referentnih vrijednosti. Rezultati provedenog testa pokazali su da kardiološki bolesnici statistički značajno češće imaju visoku koncentraciju ukupnog kolesterola ($P < 0,001$), koncentraciju LDL kolesterola ($P = 0,002$) te koncentraciju Lp(a) ($P = 0,020$) u odnosu na kontrolnu skupinu. (Tablica 6).

Tablica 6. Kontingencijska tablica podskupine sudionika (kontrolna skupina i skupina kardioloških bolesnika) s parametrima standardnog lipidnog profila te Lp(a) u krvi (Fisherov egzaktni test)

	Broj (%) ispitanika			P*
	Kontrolna skupina	Kardiološki bolesnici	Ukupno	
Ukupni kolesterol				
< 5 mmol/L	27 (90)	25 (50)	52 (65)	< 0,001
≥ 5 mmol/L	3 (10)	25 (50)	28 (35)	
HDL kolesterol				
< 1,2 mmol/L	25 (83)	32 (64)	57 (71)	0,080
≥ 1,2 mmol/L	5 (17)	18 (36)	23 (29)	
LDL kolesterol				
< 3 mmol/L	24 (80)	22 (44)	46 (58)	0,002
≥ 3 mmol/L	6 (20)	28 (56)	34 (43)	
Trigliceridi				
< 1,7	21 (70)	32 (64)	53 (66)	0,630
≥ 1,7	9 (30)	18 (36)	27 (34)	
HDL-C/C				
< 20 %	4 (13)	15 (30)	19 (24)	0,110
≥ 20 %	26 (87)	35 (70)	61 (76)	
Lipoprotein (a)				
< 300 mg/L	28 (93)	36 (72)	64 (80)	0,020
≥ 300 mg/L	2 (7)	14 (28)	16 (20)	
Ukupno	30 (100)	50 (100)	80 (100)	

HDL-C/C – omjer HDL kolesterola i ukupnog kolesterola

*statistička značajnost $P < 0,05$

Logističkom regresijom procijenjen je utjecaj vrijednosti parametara standardnog lipidnog profila i Lp(a) na vjerojatnost postojanja kardiovaskularnog rizika. Utjecaj pojedinih prediktora na kardiovaskularni rizik prikazan je u tablici 7.

Tablica 7. Predviđanje vjerojatnosti postojanja kardiovaskularnog rizika (bivarijatna logistička regresija) (N = 80)

Prediktori	β	Wald	P	OR	95 % CI
Ukupni kolesterol	0,49	5,87	0,020	1,63	1,09 do 2,41
Trigliceridi	0,78	4,94	0,030	2,19	1,09 do 4,37
LDL kolesterol	0,79	7,87	0,005	2,20	1,26 do 3,83
HDL kolesterol	1,43	3,11	0,080	4,20	0,85 do 20,7
HDL-C/C	-0,01	0,11	0,740	0,98	0,93 do 1,06
Lipoprotein (a)	0,004	4,69	0,030	1,004	1,0004 do 1,007

β – koeficijent regresije; P – statistička značajnost $P < 0,05$; OR – omjer vjerojatnosti; CI – raspon pouzdanosti;

HDL-C/C – omjer HDL kolesterola i ukupnog kolesterola

Za izvođenje modela predviđanja vjerojatnosti postojanja kardiovaskularnog rizika, primijenjena je multivarijatna logistička regresija. Kod odabira prediktora koristila se *Stepwise* logistička regresija. Dva su prediktora dala jedinstveni statistički značajan doprinos modelu, a to su LDL kolesterol i lipoprotein (a) (Hosmer-Lemeshow test, $P = 0,490$). Model je u cijelosti statistički značajan ($\chi^2 = 16$, $df = 2$, $P < 0,001$) i ispravno je klasificirao 62,5 % slučajeva. Jači prediktor je LDL kolesterol (OR = 2,13; 95 % CI je od 1,21 do 3,77) (Tablica 8).

Tablica 8. Predviđanje vjerojatnosti postojanja kardiovaskularnog rizika (multivarijatna logistička regresija)

Prediktori	β	Wald	P	OR	95 % CI
LDL kolesterol	0,76	6,78	0,009	2,13	1,21 do 3,77
Lipoprotein (a)	0,004	3,85	0,040	1,003	1,00 do 1,007
Konstanta	-2,19	6,46	0,010		

β – koeficijent regresije; P – statistička značajnost $P < 0,05$; OR – omjer vjerojatnosti; CI – raspon pouzdanosti

5. RASPRAVA

U ovom istraživanju uspoređene su vrijednosti parametara standardnog lipidnog profila i Lp(a) između skupine kardioloških bolesnika i zdravih ispitanika (kontrolna skupina). Mann-Whitneyjevim U testom ispitane su razlike između skupina te je dobiveno da su vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i Lp(a) statistički značajno veće u skupini kardioloških bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu. Time je dokazano da ispitanici s povećanim vrijednostima ovih parametara spadaju u skupinu kardioloških bolesnika. Također, rezultati provedenog Fisherovog testa pokazali su da vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i Lp(a) u kardioloških bolesnika statistički značajno češće prelaze gornju granicu referentnih vrijednosti. Bivarijatna logistička regresija provedena je s ciljem predviđanja vjerojatnosti postojanja kardiovaskularnog rizika u ispitanika na osnovu pojedinih prediktora. Značajne prediktorske varijable koje su pokazale vjerojatnost postojanja kardiovaskularnog rizika u ispitanika su ukupni kolesterol ($P = 0,020$), trigliceridi ($P = 0,030$), LDL kolesterol ($P = 0,005$) te Lp(a) ($P = 0,030$). Najvažniji podatak ove analize je omjer vjerojatnosti (OR). Ispitanik koji ima za 1 veću vrijednost LDL kolesterola od drugog ispitanika, ima preko dva puta veću vjerojatnost postojanja rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti od tog drugog ispitanika ($OR = 2,20$). Iz toga proizlazi da su visoke vrijednosti LDL kolesterola značajno povezane s povećanim kardiovaskularnim rizikom. Omjer vjerojatnosti za Lp(a) kao prediktora ($OR = 1,004$) je manji od LDL kolesterola, ali određena vjerojatnost ipak postoji. Raspon pouzdanosti LDL kolesterola (95 % CI je od 1,09 do 4,37) je veći od raspona pouzdanosti Lp(a) (95 % CI je od 1,0004 do 1,007). Multivarijatnom logističkom regresijom LDL kolesterol, u ovom istraživanju, pokazao se boljim prediktorom rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti ($OR = 2,13$; 95 % CI je od 1,21 do 3,77) od Lp(a) ($OR = 1,003$; 95 % CI je od 1,00 do 1,007). Međutim, za provedbu regresijske analize poželjno je imati veće uzorke, budući da kod malih uzoraka koeficijenti regresije mogu pokazivati izrazite slučajne fluktuacije.

Standardni lipidni profil pretraga je koja se duži niz godina rutinski provodi u laboratorijima i koja daje uvid u trenutačni lipidni status osobe. Iako su rezultati ovog istraživanja pokazali da je Lp(a) statistički manje značajan prediktor kardiovaskularnog rizika od LDL kolesterola, Lp(a) i dalje predstavlja važan prediktivni dijagnostički parametar. Stoga, da bi se povećala osjetljivost utvrđivanja rizika za pojavu kardiovaskularnih bolesti, svakako je korisno uvesti Lp(a) kao dodatni

marker rizika. Za razliku od standardnog lipidnog profila, čije vrijednosti mogu varirati s obzirom na prehranu i primjenu terapije za snižavanje lipida, Lp(a) je neovisni čimbenik rizika te njegove koncentracije ne ovise o prisutnosti drugih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti niti o primjeni terapije statinima i fibratima. Upravo iz tog razloga određivanje koncentracije Lp(a) izuzetno je korisno za osobe koje koriste lijekove za snižavanje LDL kolesterola, a terapija im nije učinkovita. Budući da je koncentracija Lp(a) određena naslijeđenim genima, Lp(a) je dovoljno odrediti barem jednom u životu svake odrasle osobe, dok je standardni lipidni profil potrebno nakon određenog vremena ponovno utvrditi (20).

Određivanje koncentracije parametara standardnog lipidnog profila ima dobre strane, ali i poneka ograničenja. Na primjer, određivanje koncentracije ukupnog kolesterola uključuje i HDL i LDL kolesterol, ali se ne može točno odrediti njegovo podrijetlo (5). Iz tog razloga u standardni lipidni profil uvršten je omjer HDL kolesterola i ukupnog kolesterola (HDL-C/C) koji se izražava u postotcima, a pokazuje udio „dobrog“ kolesterola kod pojedine osobe. Na razinu ukupnog kolesterola u krvi utječu dob i spol, dok koncentracija Lp(a) ne ovisi o dobi i spolu, kao ni o razini LDL kolesterola i HDL kolesterola (18, 25). Nadalje, iako HDL čestice imaju antiaterogeni učinak, one mogu izgubiti svoja antiaterogena svojstva u pojedinim patološkim stanjima kao što su kronične upale i dijabetes tipa 2, počinju djelovati proupalno te tako povećavaju rizik od smrtnosti zbog aterosklerotskih komplikacija. Preporučene vrijednosti HDL kolesterola ne isključuju poremećaj aktivnosti HDL čestica, stoga se određivanjem koncentracije HDL kolesterola ne može dobiti uvid u HDL čestice koje imaju samo zaštitnu ulogu (5, 37). LDL čestice imaju različiti aterogeni potencijal s obzirom na veličinu pa manje čestice pokazuju veću aterogenost. Također, na povećani rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti može upućivati i brojnost LDL čestica. Međutim, određivanje koncentracije LDL kolesterola ne daje uvid niti u brojnost niti u veličinu LDL čestica (19). Stoga je prednost određivanja Lp(a) pred LDL kolesterolom u tome što osobe sa sniženim LDL kolesterolom mogu imati povišenu razinu Lp(a) pa se njegovim određivanjem povećava vjerojatnost pravovremenog utvrđivanja rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Za procjenu kardiovaskularnog rizika određuje se i razina triglicerida u krvi. Postprandijalna hipertrigliceridemija inducira stvaranje lipoproteina koji uzrokuju disfunkciju endotela i oksidativni stres, što ima ulogu u razvoju ateroskleroze. Stoga se određivanje koncentracije triglicerida postprandijalno, odnosno 3-6 sati nakon obroka, smatra boljim prediktorom rizika za

nastanak kardiovaskularnih bolesti od određivanja koncentracije triglicerida standardno ujutro natašte (38-40).

Bez obzira na spomenute prednosti i ograničenja pojedinih parametara, određivanje Lp(a) i standardnog lipidnog profila nužno je kako bi se pravovremeno utvrdio rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Na taj način bi se unaprijedila laboratorijska dijagnostika spomenutih bolesti te spriječila njihova progresija.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i Lp(a) značajno su veće u skupini kardioloških bolesnika u odnosu na skupinu zdravih ispitanika,
- LDL kolesterol bolji je pokazatelj kardiovaskularnog rizika od Lp(a),
- koncentracije Lp(a) značajno su povišene kod kardioloških bolesnika, stoga je korisno odrediti koncentraciju Lp(a) svakom kardiološkom pacijentu.

7. SAŽETAK

Uvod: Ateroskleroza je bolest stijenke krvnih žila čija progresija dovodi do razvoja kardiovaskularnih bolesti. U nastanku ateroskleroze ulogu imaju kolesterol i lipoproteini. Stoga lipidni profil obuhvaća određivanje koncentracije ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola te triglicerida. Lipoprotein (a) [Lp(a)] neovisni je čimbenik rizika, čijim se određivanjem povećava osjetljivost utvrđivanja rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Ciljevi: Procijeniti razinu rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti na temelju vrijednosti parametara standardnog lipidnog profila i Lp(a) u uzorcima krvi među svim ispitanicima te procijeniti korisnost određivanja koncentracije Lp(a) svakom kardiološkom pacijentu.

Nacrt studije: Presječna studija.

Materijal i metode: U istraživanju su korišteni uzorci krvi od 50 kardioloških bolesnika i 30 zdravih ispitanika (kontrolna skupina). Napravljen je analiza koncentracija parametara standardnog lipidnog profila i Lp(a) na instrumentu *Beckman Coulter AU680*. Dobiveni rezultati obrađeni su pomoću računalnog programa *MedCalc*.

Rezultati: Izmjerene vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i Lp(a) u krvi statistički su značajno više u skupini kardioloških bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu, što je dobiveno Mann-Whitneyjevim U testom ($P < 0,05$ za sve četiri mjerene vrijednosti). Multivarijatnom logističkom regresijom LDL kolesterol pokazao se boljim prediktorom rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (OR = 2,13; 95 % CI je od 1,21 do 3,77) od Lp(a) (OR = 1,003; 95 % CI je od 1,00 do 1,007).

Zaključci: Koncentracije parametara standardnog lipidnog profila i Lp(a) značajno su veće kod kardioloških bolesnika. Stoga je korisno odrediti koncentraciju Lp(a) svakom kardiološkom pacijentu.

Ključne riječi: ateroskleroza, lipoproteini, lipoprotein (a)

8. SUMMARY

LIPOPROTEIN (a) AS A RISK FACTOR IN CARDIAC PATIENTS

Introduction: Atherosclerosis is a disease of the blood vessel wall whose progression leads to the development of cardiovascular diseases. Cholesterol and lipoproteins are known to play a role in the development of atherosclerosis. Therefore, lipid profile includes the concentrations of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. Lipoprotein (a) [Lp(a)] is an independent risk factor, which increases sensitivity of determining the risk of developing cardiovascular disease.

Objectives: To assess the level of risk for the development of cardiovascular diseases based on the values of the parameters of standard lipid profile and Lp(a) in blood samples among all subjects and to assess the usefulness of determining the concentration of Lp(a) in each cardiac patient.

Study Design: Cross-sectional study.

Material and Methods: Blood samples from 50 cardiac patients and 30 healthy subjects (control group) were used in the study. Concentration analyzes of standard lipid profile parameters were performed on the *Beckman Coulter AU680*. The obtained results were processed using the computer program *MedCalc*.

Results: Measured values of total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and Lp(a) in blood were statistically significantly higher in the group of cardiac patients compared to the control group, measured using Mann-Whitney U test ($P < 0.05$ for all four measured values). Multivariate logistic regression of LDL cholesterol proved to be a better risk predictor for the development of cardiovascular disease (OR = 2.13; 95 % CI is from 1.21 to 3.77) than Lp(a) (OR = 1.003; 95 % CI is from 1.00 to 1.007).

Conclusion: Concentrations of standard lipid profile parameters and Lp(a) are significantly higher in cardiac patients. Therefore, it is useful to determine the concentration of Lp(a) in each cardiac patient.

Keywords: atherosclerosis, lipoproteins, lipoprotein (a)

9. LITERATURA

1. World Health Organization. Cardiovascular Diseases. Dostupno na adresi: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1. Datum pristupa: 31.08.2020.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Svjetski dan srca 2019. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/svjetski-dan-srca-2019/>. Datum pristupa: 31.08.2020.
3. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Reprint of: Impact of Lipids on Cardiovascular Health. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1141-56.
4. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
5. Topić E, Primorac D, Janković S, Štefanović M, i sur. Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
6. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Neth Heart J*. 2017 Apr;25(4):231–42.
7. Burdge GC, Calder PC. Introduction to Fatty Acids and Lipids. *World Rev Nutr Diet*. 2015;112:1–16.
8. Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
9. Kuklenyik Z, Jones JI, Gardner MS, Schieltz DM, Parks BA, Toth CA, i sur. Core lipid, surface lipid and apolipoprotein composition analysis of lipoprotein particles as a function of particle size in one workflow integrating asymmetric flow field-flow fractionation and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *PLoS ONE*. 2018;13(4).
10. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. Endotext. 2018. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
11. Jairam V, Uchida K, Narayanaswami V. Pathophysiology of Lipoprotein Oxidation. U: Koster G, urednik. *Lipoproteins - Role in Health and Diseases*. 2012. IntechOpen. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/lipoproteins-role-in-health-and-diseases/pathophysiology-of-lipoprotein-oxidation>
12. Thaxton CS, Rink JS, Naha PC, Cormode DP. Lipoproteins and lipoprotein mimetics for imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Nov 15;106:116-31.

13. Lent-Schochet D, Jialal I. *Biochemistry, Lipoprotein Metabolism*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
14. Giammanco A, Cefalù AB, Noto D, Averna MR. The pathophysiology of intestinal lipoprotein production. *Front Physiol*. 2015;6:61.
15. Wang HH, Garruti G, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances in Reverse Cholesterol Transport. *Ann Hepatol*. 2017;16:27-42.
16. Soliman GA. Dietary Cholesterol and the Lack of Evidence in Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2018 Jun;10(6):780.
17. Kapourchali FR, Surendiran G, Goulet A, Moghadasian MH. The Role of Dietary Cholesterol in Lipoprotein Metabolism and Related Metabolic Abnormalities: A Mini-review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016 Oct 25;56(14):2408-15.
18. Yi SW, Yi JJ, Ohrr H. Total cholesterol and all-cause mortality by sex and age: a prospective cohort study among 12.8 million adults. *Sci Rep*. 2019;9:1596.
19. Superko HR, Gadesam RR. Is It LDL Particle Size or Number that Correlates with Risk for Cardiovascular Disease? *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10:377-85.
20. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 26;58(4):496-517.
21. Rosei EA, Salvetti M. Management of Hypercholesterolemia, Appropriateness of Therapeutic Approaches and New Drugs in Patients with High Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(3):217–30.
22. Tada H, Nohara A, Kawashiri M. Serum Triglycerides and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights from Clinical and Genetic Studies. *Nutrients*. 2018 Nov;10(11):1789.
23. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): Structure, Pathophysiology and Clinical Implications. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(1):76-84.
24. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016 Aug;57(8):1339-59.

25. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, i sur. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010 Dec; 31(23):2844-53.
26. McCormick SPA. Lipoprotein(a): Biology and Clinical Importance. *Clin Biochem Rev.* 2004 Feb;25(1):69–80.
27. Verbeek R, Hoogeveen RM, Langsted A, Stiekema LCA, Verweij SL, Hovingh GK, i sur. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low LDL-C levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J.* 2018 Jul 14;39(27): 2589–2596.
28. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, Helgadóttir A, Gylfason A, Saemundsdóttir J, i sur. Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(24):2982–94.
29. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, i sur. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet.* 2018 Oct 13;392(10155):1311-20.
30. Thanassoulis G. Lipoprotein (a) in calcific aortic valve disease: from genomics to novel drug target for aortic stenosis. *J Lipid Res.* 2016 Jun;57:917-924.
31. Antoljak N, Biloglav Z, Kolčić I, Gjenero-Margan I, Polašek O, Vorko-Jović A i sur. *Epidemiologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
32. © 2015 Beckman Coulter: AU® Upute za uporabu – CHOLESTEROL
33. © 2015 Beckman Coulter: AU® Upute za uporabu – HDL-CHOLESTEROL
34. © 2015 Beckman Coulter: AU® Upute za uporabu – LDL-CHOLESTEROL
35. © 2015 Beckman Coulter: AU® Upute za uporabu – TRIGLYCERIDE
36. Upute za uporabu - Sentinel Diagnostics: Quantitative immunoturbidimetric determination of Lipoprotein (a) [Lp(a)] in serum and plasma. 2017.
37. Chiesa ST, Charakida M. High-Density Lipoprotein Function and Dysfunction in Health and Disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(2):207-19.
38. Ceriello A, Toboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, i sur. Evidence for an Independent and Cumulative Effect of Postprandial Hypertriglyceridemia and Hyperglycemia on Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress Generation. *Circulation.* 2002 Sep 3;106(10):1211-8.

39. Chakraborty M, Singh P, Dsouza JMP, Pethusamy K, Thatkar PV. Fasting and postprandial lipid parameters: A comparative evaluation of cardiovascular risk assessment in prediabetes and diabetes. *J Family Med Prim Care*. 2020 Jan;9(1):287-92.
40. Nakajima K, Tokita Y, Sakamaki K, Shimomura Y, Kobayashi J, Kamachi K, i sur. Triglyceride content in remnant lipoproteins is significantly increased after food intake and is associated with plasma lipoprotein lipase. *Clin Chim Acta*. 2017 Feb;465:45-52.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime:

Maja Grgurić

Datum i mjesto rođenja:

4. listopada 1996., Osijek

Obrazovanje:

2018. – 2020. Diplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika na Medicinskom fakultetu Osijek

2015. – 2018. Preddiplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika na Medicinskom fakultetu Osijek

2011. – 2015. II. gimnazija Osijek (Jezična gimnazija)

2003. – 2011. Osnovna škola Višnjevac u Višnjevcu