

SNIŽENI HDL-KOLESTEROL – VAŽAN ČIMBENIK RIZIKA OD KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

LOW HDL-CHOLESTEROL – AN IMPORTANT RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASES

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

Deskriptori: Kardiovaskularne bolesti – etiologija, krv, farmakoterapija; HDL-kolesterol – u krvi, fiziologija; Dislipidemije – krv, komplikacije, farmakoterapija; Antilipemici – terapijska primjena

Sažetak. Već je odavno poznato da je koncentracija HDL-kolesterola u krvi obrnuto razmjerna riziku od kardiovaskularnih bolesti (KVB) te da je sniženi HDL-kolesterol neovisni čimbenik rizika od KVB. Svrha je ovoga preglednog članka razjasniti ulogu HDL-čestica i važnost HDL-kolesterola. Podrobno su raspravljene glavne protuaterosklerotske uloge HDL-čestica – obrnuti prijenos kolesterola, njihova protuoksidacijska, protuupalna, protutrombotska i protuapoptotska svojstva, ali i uloga u poboljšanju funkcije endotela. Objašnjena je uloga promjene nezdravog načina života u povišenju koncentracije HDL-kolesterola, poglavito važnost redovite tjelesne aktivnosti i aerobne tjelovježbe, prestanka pušenja, smanjenja tjelesne težine u onih u kojih je prekomjerna, kao i prehrane, ali i umjerenog unosa alkohola s naglaskom na činjenicu da su HDL-čestice alkoholičara izmijenjene funkcije, tj. ne djeluju protuaterogeno. To valja naglasiti stoga što je dokazano da nije važna samo količina HDL-čestica, pa onda i HDL-kolesterola u krvi, već da je važna i njihova funkcija, osobito ako je izmijenjena. HDL-čestice u bolesnika s dijabetesom također gube neka protuaterogena svojstva, a u bolesnika s dijabetesom tipa 2 česta je pojava upravo aterogena dislipidemija obilježena smanjenom količinom HDL-kolesterola i povišenim trigliceridima u krvi. Bolesnici s dijabetesom koji imaju takvu dislipidemiju imaju posebno velik rizik od KVB, a rezultati novijih ispitivanja kao što je primjerice ACCORD-Lipid, upućuju da bi liječenje takvog poremećaja lipida u njih bilo osobito korisno. Na temelju objavljenih rezultata kliničkih ispitivanja raspravljaju se mogućnosti liječenja fibratima, posebice fenofibratom, ali i nijacinom te kombinacijama tih lijekova i drugih lijekova za dislipidemije.

Descriptors: Cardiovascular diseases – etiology, blood, drug therapy; Cholesterol, HDL – blood, physiology; Dyslipidemias – blood, complications, drug therapy; Hypolipidemic agents – therapeutic use

Summary. It has been known for quite a long time that the concentration of HDL-cholesterol correlates inversely with cardiovascular disease (CVD) risk and that low HDL-cholesterol is an independent CVD risk factor. This review aims to highlight evidence on several topics concerning the role of HDL particles and the importance of HDL-cholesterol. The main antiatherogenic functions of HDL particles are presented in details – reverse cholesterol transport, but also their anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-thrombotic and anti-apoptotic properties as well as endothelial stabilizing and repair properties. Lifestyle management of low HDL-cholesterol is explained, particularly physical activity and aerobic exercise, smoking cessation, weight reduction in the overweight individuals and composition of the diet but also moderate alcohol consumption stressing the fact that HDL particles from alcoholics are dysfunctional. This is important since it has been shown that it is not only the quantity of HDL particles, and thus HDL-cholesterol level in plasma, that matters, but their quality and impaired functionality as well. HDL from diabetic subjects also lose some of their antiatherogenic properties but a common feature of patients with diabetes type 2 is atherogenic dyslipidemia which is characterized exactly by low HDL-cholesterol and high triglycerides. Diabetic patients with such dyslipidemia are at particularly high CVD risk and the results of recent studies such as ACCORD-Lipid suggest that in them treatment of these lipid abnormalities may be beneficial. Treatment options with fibrates, particularly fenofibrate, and niacin are discussed based upon published trials, as well as combination therapy with these medicines and other lipid-lowering drugs.

Liječ Vjesn 2011;133:111–116

Odavno je dokazana izravna povezanost između povišene koncentracije ukupnog kolesterola u krvi i povećane učestalosti kardiovaskularnih bolesti kojima je podloga ateroskleroza. Budući da se većina kolesterola krvlju prenosi LDL-česticama, povišeni LDL-kolesterol je, uz arterijsku hipertenziju, pušenje i dijabetes, najvažniji čimbenik rizika od tih bolesti. Stoga je i glavni cilj prevencije kardiovaskularnih bolesti, kada su dislipidemije u pitanju, upravo sniženje previsokog LDL-kolesterola u krvi.^{1–3} Međutim, već se gotovo pola stoljeća zna da je i smanjena količina HDL-

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

Adresa za dopisivanje: Akademik Ž. Reiner, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: zreiner@kbc-zagreb.hr

Primljeno 21. lipnja 2010., prihvaćeno 22. listopada 2010.

-čestica, odnosno snižena koncentracija HDL-kolesterola u krvi važan čimbenik rizika od kardiovaskularnih bolesti.

Što su to HDL-čestice i koja je njihova uloga u povratnom prijenosu kolesterola?

HDL-čestice su najmanje a ujedno i najgušće lipoproteinske čestice jer sadržavaju najviše bjelančevina. Većina tih bjelančevina su apoproteini, poglavito apoprotein AI (apo AI) i apoprotein AII (apo AII).⁴ HDL-čestice nastaju u jetri i tankom crijevu kao tzv. nascentni HDL. Iako HDL-čestice štite od ateroskleroze različitim mehanizmima, čini se da je glavna protuaterosklerotska uloga vezana uz povratni prijenos kolesterola. Nascentni HDL su čestice diskoidna oblika, koje vrlo brzo izmjenjuju lipide i apoproteine s drugim lipoproteinskim česticama. Na sebe nakupljaju neesterificirani kolesterol, koji dolazi iz membrana stanica različitih tkiva gdje ga ima u suvišku, i to zahvaljujući membranskim bjelančevinama prijenosnicima nazvanim ABC (ATP-binding cassette) ili pak s površine drugih lipoproteinskih čestica.⁵ Djelovanjem enzima lecitin-kolesterol aciltransferaza (LCAT) na površini HDL-a, u prisutnosti apo AI, neesterificirani kolesterol u njima prelazi u esterificirani oblik.⁶

HDL-čestice čine polidisperzni sustav u kojem se nalaze HDL-čestice različitih oblika i gustoće, ovisno o tome u koji su dio procesa povratnog prijenosa kolesterola uključene. Naime, nakupljajući kolesterol tijekom povratnog prijenosa, one mijenjaju oblik u sve veće i sve okruglastije čestice, od one najmanje HDL_{3c} preko HDL_{3b} i HDL_{3a} do HDL_{2a} i one najveće HDL_{2b}.⁷ Povratni prijenos kolesterola je zapravo zaštitni mehanizam od nakupljanja viška kolesterola u perifernim tkivima, a naziv »povratni prijenos kolesterola« zapravo obilježava povratak kolesterola na mjesto sinteze, u jetru u koju ulazi zahvaljujući vezanju za receptore čistače – SR-B1 na jetrenim stanicama. Ponovna pretvorba HDL₂ u HDL₃-čestice važna je za transport kolesterola iz perifernih tkiva i u lipoproteine koji sadržavaju apoprotein B, poglavito IDL i LDL koji su aterogeni.⁶ Pretvorbom hilmikrona i VLDL-čestica bogatih trigliceridima u IDL i dalje u LDL-čestice također se oslobađa određena količina apoproteina i triglicerida. HDL_{2a} preuzimaju te apoproteine i trigliceride iz lipoproteina bogatih trigliceridima u zamjenu za estere kolesterola, pa tako nastaju HDL_{2b}. Opisanu reakciju izmjene omogućuje bjelančevina koja prenosi estere kolesterola (cholesterol-ester transfer protein – CETP).⁸ HDL_{2b}, obogaćeni trigliceridima, djelovanjem jetrene lipaze (HL) hidroliziraju se pa ponovno nastaju HDL₃-čestice. U normalnom serumu nalazimo otprilike dvije trećine HDL₃ i trećinu HDL₂-kolesterola.⁸

Protuoksidacijsko i protuupalno djelovanje HDL-a

Osim povratnog prijenosa kolesterola, protuaterosklerotski učinci HDL-a objašnjavaju se i protuoksidacijskim i protuupalnim djelovanjem tih čestica. Na površini HDL-a se osim apoproteina AI, AII, E, C, AIV, J i D te CETP, nalaze i male proteinske komponente koje su od osobitog patofiziološkog značenja. To su paraoksonaza, acetil-hidrolaza čimbenika aktivacije trombocita (PAF-AH) i lecitin-kolesterol aciltransferaza (LCAT). Ovi enzimi zajedno s apoproteinima AI, AIV i E čine temelj zaštitnog djelovanja HDL-čestica.

Apo AI, osim što ima ključnu ulogu u povratnom prijenosu kolesterola, ima dokazana protuoksidacijska i protuupalna svojstva.^{9,10} Istraživanja su pokazala da proces oksi-

dacije LDL-kolesterola prolazi kroz tri stupnja. Prva stepenica u oksidaciji LDL-molekule posljedica je djelovanja proizvoda linolenske i arahidonske kiseline i kolesterolhidroperoksida.¹¹ Druga se događa kada LDL-čestica uđe u subendotelni prostor i veže se s raznim proizvodima oksidacije nastalim djelovanjem 12-lipooksigenaze koju proizvode stanice stijenke arterija. Treća nastaje kada se oksidiraju fosfolipidi sadržani u HDL-čestici te dovode do vezanja monocita za endotel arterija.¹² Njihov ulazak u subendotelni prostor poticaj je za nastanak makrofaga. ApoAI ima inhibicijski učinak tijekom svih triju razdoblja oksidacije LDL-čestica. On uklanja oksidirane lipide iz LDL-čestice.^{11,12} Protuupalno djelovanje apo AI temelji se na inhibiciji stvaranja toksičnih oksidiranih lipidnih čestica. Najnovija istraživanja pokazala su da HDL ima inhibicijski učinak na stvaranje adhezijskih molekula kao što su E-selektin, ICAM-1 i VCAM-1 na površini endotelnih stanica koje su bile izložene djelovanju citokina.¹³⁻¹⁵ Prema nekim rezultatima apo AI također inhibira stvaranje upalnih citokina (interleukin 1 beta, TNF-alfa).¹⁶ Istraživanja apo AI-gena u životinjama s aterosklerozom upozorila su i na važnu ulogu apo AI u stabilizaciji aterosklerotske nakupine.¹⁷

Protuoksidacijsko i protuupalno djelovanje HDL-čestica vezano je i uz enzim paraoksonazu (PON1), serumsku esterazu koja je poznata po neutralizaciji toksičnog djelovanja organofosforinih spojeva.¹⁸ Neka istraživanja pokazala su smanjenu aktivnost ovog enzima u bolesnika s akutnim infarktom miokarda.¹⁹ Iako se PON1 godinama jedina smatrala odgovornom za protuoksidacijsko djelovanje HDL-čestica, danas je poznato da su za ovu njihovu funkciju odgovorne i druge tvari.¹⁹

Čimbenik aktivacije trombocita (PAF) uključen je u rano razdoblje nastanka ateroskleroze. Nastaje u endotelnim stanicama zbog djelovanja slobodnih radikala i proizvoda oksidacije lipida. PAF potiče makrofage na stvaranje peroksidnih aniona povećavajući stanje oksidacijskog stresa i upale. PAF-AH je enzim koji hidrolizira PAF, a vezan je uz LDL i HDL-čestice.²⁰ Neka istraživanja pokazala su da se primjenom PAF-AH u životinja može značajno sniziti koncentracija biljega upale.²¹ Niže koncentracije PAF-AH nađene su u bolesnika s akutnim infarktom miokarda.

LCAT osim uloge u obrnutom prijenosu kolesterola ima i protuoksidacijska svojstva.²² Pokazano je da je LCAT izoliran iz HDL-a značajno kočio nakupljanje oksidiranih lipida u LDL-česticama. Pri stvaranju oksidiranog LDL-kolesterola uvijek dolazi do inhibicije LCAT pa time i do ometanja povratnog prijenosa kolesterola.²³

Međutim, najnovija su istraživanja pokazala da u HDL-čestici tijekom akutne upale dolazi do strukturnih promjena. Ove promjene dovode ne samo do gubitka protuupalnih svojstava HDL-a, već do njihove pretvorbe u proupalne čestice. Osim toga dolazi i do smanjenja protuoksidacijskih učinaka HDL-čestica, a smanjuje se i aktivnost LCAT-a i CETP-a, što može znatno utjecati na proces obrnutog transporta kolesterola.^{24,25} I HDL-čestice bolesnika s dijabetesom imaju izmijenjenu funkciju u odnosu na one zdravih ljudi pa tako primjerice imaju slabije protuoksidacijsko djelovanje, što se objašnjava izloženošću serumskom amiloidu A (SAA) i mijeloperoksidazi (MPO), ali i slabije mogu popravljati poremećenu funkciju endotela. Sve to govori da nije uvijek važna samo količina već i sastav, odnosno funkcija HDL-čestica.²⁶

Protuapoptotsko djelovanje HDL-a

Oštećenje endotela koje nastaje u kasnijim razdobljima razvoja ateroskleroze dovodi do izlaganja trombogene sub-

endotelne površine i potiče nakupljanje trombocita te rast glatkih mišićnih stanica, kemotaksiju leukocita i niz drugih procesa koji neizostavno dovode do razvitka aterosklerotske nakupine. Očuvanje integriteta endotela svakako je jedan od vrlo važnih zaštitnih mehanizama koji sprječavaju nastanak aterosklerotske nakupine. HDL modificira sintezu natriuretskog peptida C (CNP) koji je vazodilatator, koči proliferaciju glatkih mišićnih stanica i lučenje endotelina 1 (ET 1). Osim mitogene aktivnosti HDL-a ovaj lipoprotein sprječava i apoptozu endotelnih stanica. Istraživanja su pokazala da su za to u velikoj mjeri zaslužni HDL i apo AI. Također se pokazalo da HDL sprječava nekrozu endotela uzrokovanu ostatnim česticama lipoproteina bogatih trigliceridima. Sposobnost HDL-čestica da značajno smanje citotoksični učinak oksidiranih LDL-čestica još nije do kraja objašnjena.²⁷

Protutrombotsko djelovanje HDL-a

Neka su epidemiološka istraživanja pokazala povezanost sustava zgrušavanja i fibrinolize s incidencijom koronarne bolesti. Novija su ispitivanja pokazala da HDL koči niz prokoagulacijskih i protrombotskih procesa. Pokazalo se da je niska koncentracija HDL-kolesterola nezavisni pretkazatelj akutnog nastanka tromba. Inhibicijski učinak HDL-čestica na aktivnost trombocita ovisi o prisutnosti apo E u ovim lipoproteinima koja potiče sintezu dušičnog oksida (NO) u trombocitima. Najnovija istraživanja ustanovila su prisutnost receptora LRP8 na površini trombocita. To je receptor za apo E, a vezanje HDL-čestica putem apo E na ovaj receptor potiče stvaranje sintetaze dušičnog oksida (iNOS).²⁸

Epidemiološki dokazi sniženog HDL-kolesterola

Prve potvrde zaštitne uloge HDL-kolesterola proistekle su iz epidemioloških istraživanja 70-ih godina prošloga stoljeća.²⁹ Framinghamsko istraživanje prvo je pokazalo da je sniženi HDL-kolesterol u krvi najsnažniji pretkazatelj koronarne bolesti u muškaraca i žena iznad 49 godina života.³⁰

Kada su se prije više od četvrt stoljeća pojavili statini kao lijekovi koji ponajprije snižavaju previsok ukupni i LDL-kolesterol, ali malo povisuju i HDL-kolesterol, *post hoc* analize rezultata prvoga velikog ispitivanja s nekim statinom – 4S ispitivanja (Scandinavian Simvastatin Survival Study) pokazale su da su ispitanici iz skupine na placebo koji su uz povišeni LDL-kolesterol imali još i sniženi HDL-kolesterol i povišene trigliceride, imali 52% veći rizik od velikih koronarnih događaja kao što su smrt zbog koronarne bolesti ili infarkt miokarda, dok su oni sa samo povišenim LDL-kolesterolom imali tek 14% veći rizik.³¹ U istraživanju TNT (Treatment to New Targets) bolesnici koji su intenzivnim liječenjem statinima postigli razinu LDL-kolesterola u krvi nižu od tada preporučene, tj. nižu od 1,8 mmol/l, ako su imali sniženi HDL-kolesterol, imali su značajno veći rizik od velikih kardiovaskularnih zbivanja u usporedbi s onima koji su uz iste vrijednosti LDL-kolesterola imali HDL-kolesterol viši od 1,4 mmol/l.³² I metanaliza 14 prospektivnih istraživanja sa statinima pokazala je da upravo preniski HDL-kolesterol i/ili povišeni trigliceridi značajno povećavaju kardiovaskularni rizik u bolesnika koji su liječeni statinima.³³ Stoga se danas drži nedvojbeno dokazanim da je sniženi HDL-kolesterol neovisni čimbenik rizika čak i onda kada je proaterogeni LDL-kolesterol nizak. Dapače, nedavno je na temelju epidemioloških podataka jasno dokazana i važnost sniženog HDL-kolesterola u pretkazivanju rizika od kardiovaskularnih bolesti, i to u oba spola i u svim dobim skupinama.^{34,35}

Budući da je sniženi HDL-kolesterol nerijetko praćen previsokom koncentracijom triglicerida u krvi, gdje se teško procijeniti koji je od ta dva čimbenika aterogene dislipidemije zapravo glavni krivac za povišeni rizik u onih bolesnika koji imaju normalnu ili tek neznatno povećanu razinu LDL-kolesterola u krvi, što je često u bolesnika s dijabetesom. Nedavno je dokazano da i nakon udešavanja koncentracije triglicerida, snižena koncentracija HDL-kolesterola i dalje ostaje nedvojbeno povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti uzrokovanih aterosklerozom.^{36,37} Čini se da je sniženi HDL-kolesterol glavni lipidni čimbenik rizika od ateroskleroze u bolesnika s dijabetesom tipa 2.³⁸ Važnost sniženog HDL-kolesterola potvrđena je i u velikoj metaanalizi 68 istraživanja koja je obuhvatila ukupno 302 430 ispitanika koji nisu imali nikakvu kardiovaskularnu bolest, a koja je pokazala povezanost sniženog HDL-kolesterola s kardiovaskularnim bolestima uzrokovanim aterosklerozom, ali i pokazala da koncentracije HDL-kolesterola više od 1,5 mmol/l ne jamče veću zaštitu od ateroskleroze.³⁹ Ipak, načelno se drži da povišenje HDL-kolesterola za oko 1% smanjuje rizik od bolesti srca i krvnih žila za čak oko 3%, dok sniženje LDL-kolesterola za oko 1% smanjuje rizik za oko 1%. Stoga bi bilo vrlo važno uz sniženje povišenog LDL-kolesterola, koje je i dalje glavni cilj liječenja dislipidemija, povisiti HDL-kolesterol.

Nefarmakološke mjere za povišenje sniženog HDL-kolesterola

Promjena nezdravog načina života nedvojbeno je prvi i vrlo važan korak kojim se može povisiti HDL-kolesterol. Budući da se već više od dvadeset godina zna da pušenje snižuje HDL-kolesterol za oko 6%, odnosno apo AI za oko 4%, jasno je zašto prestanak pušenja može povisiti HDL-kolesterol.⁴⁰ Tjelesna aktivnost, poglavito redovita aerobna tjelovježba i šport, mogu povisiti HDL-kolesterol za oko 9%, što u prosjeku odgovara apsolutnoj količini od oko 0,7 mmol/l.^{41,42} Pritom se uglavnom povisi broj većih, jače protuaterogenih HDL-čestica ispunjenih kolesterolom, tj. povisi se poglavito HDL₂-kolesterol.^{43,44} Smanjenjem tjelesne težine u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom također se nakon nekog vremena može povisiti HDL-kolesterol.⁴⁵ Prehranom se također donekle može utjecati na povišenje HDL-kolesterola pa je tako pokazano da se mediteranskom prehranom koja je obogaćena jednostruko nezasićenim masnim kiselinama HDL-kolesterol može povisiti za oko 3%.⁴⁶ Već se odavno zna da umjereno konzumiranje alkohola može malo povisiti HDL-kolesterol.⁴⁷ Uočeno je međutim da su u alkoholičara HDL-čestice izmijenjene te da je obrnuti prijenos kolesterola tim česticama ometen, što upućuje da konzumiranje većih količina alkohola ima štetne učinke i na HDL-kolesterol.⁴⁸

Lijekovi za povišenje sniženog HDL-kolesterola

Statini, koji su najviše upotrebljavani lijekovi za hiperkolesterolemiju, tek malo povisuju HDL-kolesterol, tj. za 5–10%, pa stoga najčešće nisu dostatni za povišenje značajnije sniženog HDL-kolesterola.⁴⁹

Fibrati su lijekovi koji se najčešće rabe za povišenje HDL-kolesterola uz istodobno značajno sniženje triglicerida i donekle sniženje LDL-kolesterola.⁵⁰ Oni povisuju HDL-kolesterol za 5–20% potičući nastanak apo AI i apo AII te obrnuti prijenos kolesterola.⁵¹ Iako gemfibrozil zapravo nije fibrat, uobičajeno se ubraja u tu skupinu i prvo je veliko ispitivanje načinjeno upravo s tim lijekom. Helsinki Heart Study

pokazalo je da povišenje koncentracije HDL-kolesterola za 11% tijekom liječenja gemfibrozilom snizuje za čak 34% rizik od infarkta miokarda i koronarne smrtnosti u muškaraca.⁵² Veteran Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) pokazao je da povišenje koncentracije HDL-kolesterola za 6%, bez značajne promjene koncentracije LDL-kolesterola, značajno smanjuje rizik od nesmrtonosnog infarkta miokarda, kao i kardiovaskularne smrti. Osobito korist imali su bolesnici s dijabetesom u kojih je smanjenje rizika od velikih kardiovaskularnih događaja doseglo 32%.⁵³ U ispitivanju Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) bezafibratom se postiglo smanjenje rizika za tek 7,3%, ali je naknadnom analizom uočeno da je u bolesnika koji su imali metabolički sindrom smanjenje rizika bilo čak 56%.⁵⁴

Od svih je fibrata najčešće propisivan fenofibrat.⁵⁵ On se rabio i u velikom ispitivanju pod nazivom The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) usmjerenom ponajprije smanjenju kardiovaskularnih događaja u dijabetičara.⁵⁴ Iako je u tom ispitivanju na 9795 bolesnika s dijabetesom tipa 2 fenofibrat smanjio rizik od nesmrtonosnog infarkta miokarda i koronarne smrtnosti za samo 11, odnosno 19%, naknadnom je analizom bolesnika koji su imali aterogenu dislipidemiju, tj. sniženi HDL-kolesterol (niži od 1 mmol/l za muškarce ili od 1,3 mmol/l za žene) i povišene trigliceride, ustanovljeno da je u njih smanjenje rizika iznosilo 26%.^{56,57} Ovo je ispitivanje također pokazalo iznenađujuće dobre rezultate u usporevanju razvika mikrovaskularnih komplikacija (31% manje retinopatija manje i 38% netraumatskih amputacija udova). Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) pokazalo je da fenofibrat značajno, tj. za 40% poboljšava i sve angiografske pokazatelje razvika koronarne bolesti u bolesnika s dijabetesom tipa 2.⁵⁸

Kako je niz ispitivanja jasno pokazao da su izrazito ugroženi bolesnici s aterogenom dislipidemijom obilježenom sniženim HDL-kolesterolom i povišenim trigliceridima, a tek malo povišenim LDL kolesterolom kakva se najčešće nalazi u dijabetesu tipa 2 i metaboličkom sindromu, suvremeni se pristup njihova liječenja sve više temelji na kombiniranom liječenju fibratima i statinima.⁵⁹ Takvim se liječenjem ne postiže samo jače povišenje HDL-kolesterola te sniženje triglicerida i LDL-kolesterola, već i promjena vrste HDL-čestica tako da nastane manje malih HDL₃-čestica siromašnih kolesterolom a više većih, jače protuaterogenih HDL₂-čestica bogatih kolesterolom.⁶⁰ Pritom valja izbjegavati kombinaciju gemfibrozila i statina jer je rizik od miopatije kao neželjene nuspojave takve kombinacije čak 15 puta veći nego kod davanja fenofibrata i statina.⁶¹

Do danas je načinjeno samo jedno veliko ispitivanje s 10 251 ispitanikom u kojem su bolesnici s metaboličkim sindromom i dijabetesom tipa 2 dobivali kombinaciju nekog fibrata i statina, konkretno fenofibrata i simvastatina – The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD-Lipid).⁶² Nedavno objavljeni rezultati tog istraživanja upućuju na to da, iako ta kombinacija nije značajno smanjila smrtonosne kardiovaskularne događaje ni nesmrtonosne infarkte miokarda u sveukupnoj ispitivanoj populaciji, u onih s HDL-kolesterolom nižim od 0,9 mmol/l i trigliceridima višim od 2,3 mmol/l dodatno je smanjila kardiovaskularni rizik za čak 31%. Sukladno tomu, bilo bi apsolutno opravdano bolesnike s dijabetesom tipa 2 i dislipidemijom, osobito sa sniženim HDL-kolesterolom, liječiti kombinacijom statina i fenofibrata, a to je u suglasju i s rezultatima istraživanja FIELD.

Nijacin (nikotinska kiselina) također povisuje HDL-kolesterol, i to do 20–25% uz dodatno manje sniženje triglicerida

da i LDL-kolesterola.⁶³ To postiže ponajprije povećanjem sinteze i smanjenjem katabolizma apo AI, djelovanjem na CETP, ali i usporavanjem katabolizma velikih, lipidima bogatih HDL-čestica.^{64–66} Glavni problem vezan uz nijacin jesu neželjene nuspojave. Naime, gotovo svaki peti bolesnik koji uzima ovaj lijek ima navale crvenila lica i gornjeg dijela tijela, nerijetko uz svrbež, što bitno smanjuje redovitost uzimanja lijeka.⁶⁷ Problem je i to što on povisuje glukozu u krvi, a osobito što može izazvati pojavu dijabetesa u osoba s metaboličkim sindromom, poglavito ako imaju oštećenu toleranciju glukoze.⁶⁸ To je posebno važno stoga što sniženi HDL-kolesterol upravo najčešće imaju bolesnici s dijabetesom tipa 2 i metaboličkim sindromom.

The Coronary Drug Project bilo je jedino veliko ispitivanje s nijacinom kao monoterapijom. U njemu se davanjem tog lijeka značajno smanjila pojava nesmrtonosnog infarkta miokarda nakon pet godina, a nakon 15 godina i ukupna je smrtnost bila manja za 11%.⁶⁹ Načinjeno je međutim više manjih ispitivanja učinaka kombinirane terapije s nijacinom i drugim antilipemicima na lipoproteine u krvi. Tako se u ispitivanju Comparative Effects on Lipid Levels of Niaspan and Statins Versus Other Lipid Therapies (COMPELL) kombinacijom nijacina s atorvastatinom, odnosno rosuvastatinom HDL-kolesterol povisio do 18%, dok se kombinacijom sa simvastatinom u ispitivanju SEACOAST povisio do 25%.^{70,71} U Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) nijacin je u kombinaciji s kolestipolom povisio HDL-kolesterol za 35% uz sniženje LDL-kolesterola i triglicerida, što je imalo za posljedicu regresiju aterosklerotskih nakupina.⁷² I u HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS) kombinacija nijacina i simvastatina dovela je do male regresije aterosklerotskih nakupina iako je problem s tim ispitivanjem, jednako kao i s FATS-om, u tome što ni u jednom nije bilo usporedne skupine ispitanika liječenih samo statinom.⁷³ S druge pak strane, u ispitivanju Arterial Biology for the Investigation of Treatment Effects of Reducing Cholesterol-2 (ARBITER-2) nijacin je uz statin povisio HDL-kolesterol za 21%, ali nije došlo ni do kakvog značajnijeg poboljšanja u debljini intima-medija karotidnih arterija, niti u cijeloj ispitivanoj populaciji niti u bolesnika s dijabetesom tipa 2.⁷⁴

Zaključak

Sniženi HDL-kolesterol je nedvojbeno važan čimbenik rizika od nastanka ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti koje zbog nje nastaju, a to su ponajprije koronarna bolest srca i infarkt miokarda. Stoga je važno, osim sniženja LDL-kolesterola, povisiti i sniženi HDL-kolesterol, osobito u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i metaboličkim sindromom. To se donekle može postići promjenom nezdravog načina života, poglavito redovitom tjelesnom aktivnošću, odnosno tjelovježbom, prestankom pušenja i smanjenjem prekomjerne tjelesne težine. Ako te nefarmakološke mjere nisu dostatne, potrebna je primjena lijekova. Najčešće se rabe fibrati, osobito fenofibrat, u kombinaciji sa statinima.

LITERATURA

1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K i sur. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375–414.
2. Reiner Ž. How to improve cardiovascular diseases prevention in Europe? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:451–4.
3. Reiner Ž. Hiperkolesterolemija – kako liječenjem postići ciljne vrijednosti? *Medix* 2008;14:43–7.
4. Reiner Ž. Poremećaji metabolizma lipida, U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vučelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1286–93.

5. Lee JY, Parks JS. ATP-binding cassette transporter AI and its role in HDL formation. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:19–25.
6. Brousseau ME, Kauffman RD, Herderick EE i sur. LCAT modulates atherogenic plasma lipoproteins and the extent of atherosclerosis only in the presence of normal LDL receptors in transgenic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:450–8.
7. Barter PJ. The regulation and remodelling of HDL by plasma factors. *Atherosclerosis Suppl.* 2002;3:39–47.
8. Barter P, Rye K-A. High density cholesterol: The new target. Birmingham; Sherborne Gibbs Limited; 2007.
9. O'Connell BJ, Genest J Jr. High-density lipoproteins and endothelial function. *Circulation* 2001;104:1978–83.
10. Barter PJ, Nicholls SJ, Rye K-A, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Anti-inflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95:764–72.
11. Navab M, Hama SY, Cooke CJ i sur. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res* 2000;41:1481–94.
12. Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM i sur. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res* 2000;41:1495–508.
13. Ashby DT, Rye KA, Clay MA, Vadas MA, Gamble JR, Barter PJ. Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1450–5.
14. Cockerill GW, Saklatvala J, Ridley SH i sur. High-density lipoproteins differentially modulate cytokine-induced expression of E-selectin and cyclooxygenase-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;9:910–7.
15. Baker PW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. Ability of reconstituted high density lipoproteins to inhibit cytokine-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells. *J Lipid Res* 1999;40:345–53.
16. Hyka N, Dayer JM, Modoux C i sur. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1 and tumor necrosis factor- α by blocking contact-mediated activation of monocytes by T-lymphocytes. *Blood* 2001;97:2381–9.
17. Rong JX, Li J, Reis ED, Choudhury RP i sur. Elevating high density lipoprotein cholesterol in apolipoprotein E deficient mice remodels advanced atherosclerotic lesions by decreasing macrophage and increasing smooth muscle cell content. *Circulation* 2001;104:2447–52.
18. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Polymorphism of paraoxonase genes and low-density lipoprotein lipid peroxidation. *Lancet* 1999;353:468–9.
19. Muaečić-Katanec D, Bradamante V, Poljičanin T i sur. Clinical study on the effect of simvastatin on paraoxonase activity. *Arznei-Forsch/Drug Res* 2007;57:647–53.
20. Tselepis AD, Dentan C, Karabina SA, Chapman MJ, Ninio E. PAF-degrading acetylhydrolase is preferentially associated with dense LDL and VLDL-I in human plasma: catalytic characteristics and relation to the monocyte-derived enzyme. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1764–73.
21. Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C i sur. Anti-inflammatory properties of platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 1995;374(6522):549–52.
22. Vohl MC, Neville TA-M, Kumarathasan R, Braschi S, Sparks DL. A novel lecithin-cholesterol acyltransferase antioxidant activity prevents the formation of oxidized lipids during lipoprotein oxidation. *Biochemistry* 1999;38:5976–81.
23. Bielicki JK, Forte TM. Evidence that lipid hydroperoxides inhibit plasma lecithin:cholesterol acyltransferase activity. *J Lipid Res* 1999;40:948–54.
24. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC i sur. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cocultures. *J Clin Invest* 1995;96:2758–67.
25. Khovidhunkit W, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C. Cholesterol efflux by acute phase high density lipoprotein: role of lecithin:cholesterol acyltransferase. *J Lipid Res* 2001;42:967–75.
26. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidaemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006;58:342–74.
27. Norata GD, Catapano AL. Molecular mechanisms responsible for the antiinflammatory and protective effect of HDL on the endothelium. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1:119–29.
28. Riddell DR, Vinogradov DV, Stannard AK, Chadwick N, Owen JS. Identification and characterization of LRP8 (apoER2) in human blood platelets. *J Lipid Res* 1999;40:1925–30.
29. Rhoads GG, Gulbrandsen CL, Kagan A. Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N Engl J Med* 1976;294:293–8.
30. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein levels. *JAMA* 1986;256:2835–58.
31. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046–51.
32. Barter PJ, Gotto AM, LaRosa JC, i sur. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301–10.
33. Kearney PM, Blackwell PM, Collins R i sur. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–25.
34. Cooney M, Dudina A, De Bacquer D i sur. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? – A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–14.
35. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D i sur. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–6.
36. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ i sur. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8–15.
37. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MCA i sur. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA* 2008;299:2524–32.
38. Drexel H, Acel S, Marte T i sur. Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? *Diabet Care* 2005;28:101–10.
39. The Emerging risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
40. Chelland Campbell S, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation – the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis* 2008;201:225–35.
41. Kelley GA, Kelley KS, Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:131–9.
42. Kodama S, Tanaka S, Sato K. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch Intern Med* 2007;167:999–1008.
43. Halverstadt A, Phares DA, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metabolism* 2007;56:444–50.
44. Lee H, Park JE, Choi I, Cho KH. Enhanced functional and structural properties of high-density lipoproteins from runners and wrestlers compared to throwers and lifters. *BMB Rep* 2009;42:605–10.
45. Scramton R, Sesso HD, Stampfer MJ, Levenson JW, Buring JE, Gaziano JM. Predictors of 14-year changes in the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in men. *Am Heart J* 2004;147:1033–8.
46. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, i sur. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1–11.
47. Reiner Ž. Utjecaj alkohola na prijevremeni razvitak ateroskleroze. U: Luetić V. ur. *Prevenција ateroskleroze – mladenačka dob*. Zagreb: HAZU; 1998, str. 37–46.
48. Rao MN, Liu QH, Marmillot P, Seeff LB, Strader DB, Lakshman MR. High-density lipoproteins from human alcoholics exhibit impaired reverse cholesterol transport function. *Metabolism* 2000;49:1406–10.
49. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP i sur. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1K–34K.
50. Fruchart J-C, Sacks F, Hermans MP i sur. The Residual Risk Reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. A position paper by the Residual Risk Reduction Initiative (R3I). *Diabetes Vasc Dis Res* 2008;4:319–35.
51. Duez H, Lefebvre B, Poulain P i sur. Regulation of human apo A-I by gemfibrozil and fenofibrate through selective PPAR α modulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:585–9.
52. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P i sur. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37–45.
53. Rubins HB, Robins SJ, Collins D i sur. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410–18.
54. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Tanne D, Boyko V, Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1154–60.
55. Reiner Ž, Aganović I, Božikov V i sur. Preporuke hrvatskih stručnih društava o liječenju makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika s metaboličkim sindromom i šećernom bolesti tipa 2 – liječenje preostalog kardiovaskularnog rizika. *Liječ Vjesn* 2009;131:1–3.

56. Keech A, Simes RJ, Barter P i sur. The FIELD study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
57. Scott R, O'Brien R, Fulcher G i sur. The FIELD Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetes Care* 2009;32:493–8.
58. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes; the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905–10.
59. Reiner Ž. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19–28.
60. Chan DC, Watts GF, Ooi EM i sur. Regulatory effects of fenofibrate and atorvastatin on lipoprotein A-I and lipoprotein A-I:A-II kinetics in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009;32:2111–3.
61. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120–22.
62. The ACCORD Study Group. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC i sur. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
63. Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM, i sur. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of nicotinic acid in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000;85:1100–5.
64. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Barrett PH i sur. Extended-release niacin alters the metabolism of plasma apolipoprotein (Apo) A-I and ApoB-containing lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1672–8.
65. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101:20B–26B
66. Hernandez M, Wright SD, Cai TQ. Critical role of cholesterol ester transfer protein in nicotinic acid-mediated HDL elevation in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;355:1075–80.
67. Rubenfire M. Impact of Medical Subspecialty on Patient Compliance to Treatment Study Group. Safety and compliance with once-daily niacin extended-release/lovastatin as initial therapy in the Impact of Medical Subspecialty on Patient Compliance to Treatment (IMPACT) study. *Am J Cardiol* 2004;94:306–11.
68. Ginsberg HN. Niacin in the metabolic syndrome: more risk than benefit? *Nature Clin Pract Endo Metab* 2006;2:2–3.
69. Canner PL, Berge KG, Wenger NK i sur. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1245–55.
70. McKenney JM, Jones PH, Bays HE i sur. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007;192:432–7.
71. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J i sur. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study). *American Journal of Cardiology* 2008;101:1428–36.
72. Brown G, Albers JJ, Fisher LD i sur. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289–98.
73. Brown BG, Zhao XQ, Chait A i sur. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–92.
74. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol (ARBITER) 2. A double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512–7.

NOVOSTI U PATOFIZIOLOGIJI, RADIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI I KONZERVATIVNOM LIJEČENJU BOLNIH STANJA I DEFORMACIJA KRALJEŽNICE

NOVELTIES IN PATHOPHYSIOLOGY, RADIOLOGY DIAGNOSTICS AND CONSERVATIVE TREATMENT OF PAINFUL SPINE CONDITIONS AND DEFORMITIES

SIMEON GRAZIO, MIROSLAV JELIĆ, VANJA BAŠIĆ-KES, IGOR BORIĆ, FRANE GRUBIŠIĆ, TOMISLAV NEMČIĆ, MATEJ MUSTAPIĆ, VIDA DEMARIN*

Deskriptori: Križobolja – patofiziologija, dijagnoza, farmakoterapija, rehabilitacija; Vratobolja – patofiziologija, dijagnoza, farmakoterapija, rehabilitacija; Oslikavanje magnetskom rezonancijom – metode; Fizikalno-terapijske metode; Ortoze

Sažetak. Spinalna bol, a napose kronična križobolja jedan je od najvažnijih zdravstvenih i javnozdravstvenih problema. Bolje razumijevanje patofiziologije boli i preciznija vizualizacija primjenom suvremenih slikovnih metoda pomažu nam u usmjeravanju terapije i postizanju boljeg ishoda. U većine pacijenata s vertebralnom problematikom simptomi se smanjuju, a funkcija oporavlja primjenom metoda neoperativnog liječenja. U ovom radu izvješćuje se o novostima u patofiziologiji spinalne boli, dijagnostičkim mogućnostima magnetske rezonancije i mogućnostima konzervativnog liječenja (lijekovi, terapijske vježbe, fizikalna terapija, ortoze) u bolnim stanjima kralježnice i u skoliozama. Osim što je informativan,

* Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb (prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.; mr. sc. Frane Grubišić, dr. med., Tomislav Nemčić, dr. med.), Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedsku pomagala Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Miroslav Jelić, dr. med.), Klinika za neurologiju, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb (akademkinja Vida Demarin, dr. med.; doc.

dr. sc. Vanja Bašić-Kes, dr. med.), Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb (prim. mr. sc. Igor Borić, dr. med.; Matej Mustapić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Grazio, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb
Primljeno 16. listopada 2010., prihvaćeno 8. veljače 2011.