

**PREPORUKE HRVATSKIH STRUČNIH DRUŠTAVA O LIJEČENJU  
MAKROVASKULARNIH I MIKROVASKULARNIH KOMPLIKACIJA  
U BOLESNIKA S METABOLIČKIM SINDROMOM I ŠEĆERNOM BOLESTI  
TIPA 2 – LIJEČENJE PREOSTALOGA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA**

**RECOMMENDATIONS OF CROATIAN SOCIETIES ON TREATMENT  
OF MACROVASCULAR AND MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS  
WITH METABOLIC SYNDROME AND DIABETES TYPE 2 – TREATMENT OF RESIDUAL RISK**

ŽELJKO REINER, VELJKO BOŽIKOV, NIKICA CAR, ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, SLAVEN KOKIĆ,  
ŽELJKO METELKO, DAVOR MILIČIĆ, STOJAN POLIĆ, LUKA ZAPUTOVIĆ, VANJA ZJAČIĆ-ROTKVIĆ\*

**Deskriptori:** Šećerna bolest, tip 2 – komplikacije, krv; Metabolički sindrom – komplikacije, krv; Dislipidemije – etiologija, krv, farmakoterapija; Antilipemici – terapijska upotreba; Trigliceridi – u krvi; HDL-kolesterol – u krvi; LDL-kolesterol – u krvi; Kardiovaskularne bolesti – etiologija, prevencija; Dijabetičke angiopatije – prevencija

**Sažetak.** Rezultati više istraživanja pokazali su da usprkos postizanju ciljeva za ukupni i LDL-kolesterol, arterijski tlak i glikemiju sukladno smjernicama, mnogi bolesnici i dalje imaju velik preostali rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti, kako onih makrovaskularnih tako i mikrovaskularnih. To se osobito odnosi na bolesnike koji imaju dokazanu kardiovaskularnu bolest, šećernu bolest tipa 2, pretilost i/ili metabolički sindrom. Naime, oni često imaju aterogenu dislipidemiju koja je obilježena smanjenim koncentracijama HDL-kolesterola i povećanim trigliceridima u krvi. Kako bi se skrenula pozornost na taj problem, skupina stručnjaka napisala je ove preporuke o terapijskim mogućnostima smanjenja preostalog rizika. Preporuke su prihvatila hrvatska stručna i znanstvena društva (Hrvatsko društvo za aterosklerozu, Hrvatsko društvo za arterijsku hipertenziju, Hrvatsko kardiološko društvo, Hrvatsko dijabetološko društvo, Hrvatsko endokrinološko društvo, Hrvatsko društvo za debljinu, Hrvatsko internističko društvo i Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju).

**Descriptors:** Diabetes mellitus, type 2 – complications, blood; Metabolic syndrome x – complications, blood; Dyslipidemias – etiology, blood, drug therapy; Antilipemic agents – therapeutic use; Triglycerides – blood; Cholesterol, HDL – blood; Cholesterol, LDL – blood; Cardiovascular diseases – etiology, prevention and control; Diabetic angiopathies – prevention and control

**Summary.** Quite a number of studies have shown that despite achieving targets for total and LDL cholesterol, blood pressure and glycemia according to the guidelines, many patients remain at high residual risk for cardiovascular diseases (CVD), both macrovascular and microvascular. This is particularly true for patients with established CVD, type 2 diabetes, obesity and/or metabolic syndrome who have very often atherogenic dyslipidemia characterized by decreased plasma concentrations of HDL cholesterol and increased triglycerides. To address this issue a working group of experts has been established to produce this document in order to recommend therapeutic interventions for reducing this residual risk. This document has been endorsed by relevant Croatian scientific and professional societies (Croatian atherosclerosis society, Croatian hypertension society, Croatian cardiac society, Croatian diabetes society, Croatian endocrinology society, Croatian obesity society, Croatian internal medicine society and Croatian society for clinical pharmacology).

Liječ Vjesn 2009;131:1–3

**Definicija preostalog  
kardiovaskularnog rizika**

Preostali kardiovaskularni rizik je rizik koji preostaje u bolesnika u kojih su standardnim liječenjem postignute zadovoljavajuće vrijednosti glukoze, krvnog tlaka i kolesterola (ukupnog i LDL-kolesterola), a ipak može doći do razvoja ateroskleroze i njezinih posljedica u velikim i malim arterijama.<sup>1</sup>

**Prevencija kardiovaskularnih bolesti  
u osoba sa šećernom bolešću tipa 2  
i metaboličkim sindromom**

Bolesnici s metaboličkim sindromom i šećernom bolešću tipa 2 posebno su ugroženi od kardiovaskularnih bolesti (KVB).<sup>2</sup> Poznato je da dijabetes postaje pandemija modernog doba od koje će do 2030. godine oboljeti 350 milijuna ljudi.<sup>3</sup> Kad tomu dodamo podatke da dijabetes 2–4 puta povećava rizik od razvitka KVB-a te da su upravo KVB

najčešći uzrok smrti osoba sa šećernom bolešću (55% osoba sa šećernom bolešću umire od bolesti srca, a 10% od cerebrovaskularnih bolesti), problem postaje još veći.<sup>4,5</sup>

Već su rezultati ispitivanja EAST-WEST pokazali da su osobe sa šećernom bolešću koje nisu preboljele infarkt mio-

\* **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta u Zagrebu** (akademik Željko Reiner, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti KB Dubrava** (prof. dr. sc. Veljko Božikov, dr. med.), **Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«**, Zagreb (prof. dr. sc. Nikica Car, dr. med., prof. dr. sc. Željko Metelko, dr. med.), **Interni odjel Opće bolnice Zadar** (prim. dr. sc. Aleksandar Knežević, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Split** (doc. dr. sc. Slaven Kokić, dr. med., prof. dr. sc. Stojan Polić, dr. med.), **Klinika za bolesti srca i krvnih žila Kliničkoga bolničkog centra Zagreb** (prof. dr. sc. Davor Miličić, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Rijeka** (prof. dr. sc. Luka Zaputović, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«**, Zagreb (prof. dr. sc. Vanja Zjačić Rotkvić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Ž. Reiner, Klinika za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb – Rebro, Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb  
Primljeno 22. listopada 2008., prihvaćeno 22. listopada 2008.

karda (IM) podjednako ugrožene od nastanka koronarnog događaja kao nedijabetičari koji su preboljeli IM.<sup>6</sup> S druge strane ispitivanje HPS pokazalo da je rizik od nastanka nekoga koronarnog događaja u dijabetičara s koronarnom bolešću u anamnezi tri puta veći nego u dijabetičara koji u anamnezi nemaju koronarne bolesti.<sup>7</sup>

#### *Kontrola glikemije*

Dobrom kontrolom glikemije postignuto je da se pri svakom smanjenju Hb1Ac za 1% svi uzroci smrti smanje za 6%, pojava IM za 16%, a razvitak mikroangiopatskih promjena za 25%.<sup>8</sup> Ispitivanje UKPDS provedeno u skupini od 2 693 dijabetičara dokazalo je da je od čimbenika rizika za nastanak KVB najvažniji povišeni LDL-kolesterol, odmah iza njega je preniski HDL-kolesterol, a dobra regulacija glikemije, odnosno Hb1Ac tek je na trećem mjestu po važnosti.<sup>9</sup> Dakle, liječenje dislipidemije ključno je za sprječavanje kardiovaskularnih bolesti i smrti u bolesnika sa šećernom bolešću.

#### *Kontrola LDL-kolesterola*

Statini koji su se pojavili prije 25 godina značajno su unaprijedili liječenje povišenog ukupnog i LDL-kolesterola. Brojna dobro kontrolirana klinička ispitivanja pokazala su da liječenje statinima nedvojbeno smanjuje smrtnost od koronarne bolesti za 25–35%.<sup>10,11</sup>

Što je, međutim s preostalih 65–75% rizika i može li se on može smanjiti? Je li sadašnji pristup u liječenju bolesnika s poremećajima lipida u tom smislu dobar?

#### *Dislipidemija u osoba sa šećernom bolešću i bolesnika s metaboličkim sindromom – preostali kardiovaskularni rizik*

U osoba sa šećernom bolešću najvažniji i najčešći poremećaj lipida nisu povišeni ukupni i LDL-kolesterol. Naime, poznato je da dijabetičari, kao posebno ugrožena skupina od KVB, često imaju tipičan poremećaj lipida: normalan ili tek umjereno povišen LDL-kolesterol (pri čemu se uglavnom radi o malim, gustim izrazito aterogenim LDL-česticama), povišene trigliceride i snižen zaštitni HDL-kolesterol.<sup>12</sup> Do sada se u liječenju poremećaja lipida uvijek primarno vodilo računa o LDL-kolesterolu odnosno o broju LDL-čestica, ali treba imati na umu da je za razvitak ateroskleroze podjednako važna i kvaliteta LDL-čestica – jesu li one malene i guste pa stoga izrazito aterogene ili veće i manje aterogene.<sup>13</sup>

Slijedom navedenoga, do sada su upravo ukupni i LDL-kolesterol bili glavni cilj liječenja poremećaja lipida i njihovim se smanjenjem rješavalo 25–35% rizika. Preostali dio rizika koji nije odgovarajuće terapijski obuhvaćen povezan je sa sniženim HDL-kolesterolom i povišenim trigliceridima.

#### *HDL-kolesterol*

Istraživanja su pokazala da je HDL-kolesterol neovisni čimbenik rizika i onda kada je LDL-kolesterol nizak.<sup>14</sup> Osim toga, valja također naglasiti da u velikog broja bolesnika liječenih statinima HDL-kolesterol i dalje ostaje prenizak usprkos takvoj terapiji.<sup>15</sup> S druge je pak strane dokazano da povišenje HDL-kolesterola za 1% smanjuje rizik od KVB za 3%, dok smanjenje LDL-kolesterola za 1% smanjuje rizik za 1%. Istraživanja su također potvrdila da je niski HDL-kolesterol glavni čimbenik rizika od razvitka ateroskleroze u dijabetesu tipa 2.<sup>16</sup>

#### *Trigliceridi*

Nedavna metaanaliza 29 istraživanja s ukupno obuhvaćenih 262.525 bolesnika, uključujući i dva novija istraživanja

(The Reykjavik Study i The European Prospective Investigation of Cancer (EPIC) – Norfolk) na 10.158 koronarnih bolesnika, dokazala je praćenjem tijekom 12 godina jasnu povezanost između povišenih triglicerida i KV rizika.<sup>17</sup> Da su trigliceridi neovisni čimbenik rizika, pokazalo je i ispitivanje PROCAM, u kojem je rizik od razvitka KVB bio značajno veći u ispitanika s vrijednostima triglicerida iznad 2,3 mmol/L, bez obzira na koncentraciju LDL-kolesterola.<sup>18</sup>

#### *Mikrovaskularne komplikacije*

Iako su makrovaskularne komplikacije glavni uzrok smrti dijabetičara, mikrovaskularne komplikacije također uzrokuju niz ozbiljnih poremećaja. Razvitak mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika sa šećernom bolešću je složen i još uvijek nedovoljno spoznat proces bez obzira na sav napredak u liječenju i prevenciji. U ispitivanju STENO 2 dokazano je da intenzivno liječenje (antidijabeticima, antihipertenzivima, statinima i acetilsalicilnom kiselinom) u kombinaciji s preporučenom dijetom i tjelovježbom više usporava razvoj mikrovaskularnih komplikacija od standardnog liječenja.<sup>19</sup> Međutim, postotak nastanka mikrovaskularnih komplikacija tijekom četiri, odnosno osam godina praćenja i dalje je bio visok, posebno kada je riječ o neuropatiji. Nedavna su istraživanja pokazala da postoji jaka povezanost između povišenih triglicerida, sniženog HDL-kolesterola te povišenih malih, gustih LDL-čestica i razvitka makularnog edema u dijabetičara.<sup>20</sup> Osim toga, postoji povezanost između nastanka retinopatije i koronarne bolesti.<sup>21</sup> I te spoznaje upućuju na to da je u prevenciji mikrovaskularnih komplikacija, osim dobre kontrole glikemije i krvnog tlaka, nužno liječiti i sve poremećaje lipida.

Rezultati niza ispitivanja upozoravaju da, bez obzira na dosadašnje standardno liječenje, postoje dodatne mogućnosti prevencije KVB, posebno u dijabetičara.

#### **Terapijske mogućnosti**

Poremećaji HDL-kolesterola i triglicerida su česti, obično su međusobno povezani, odnosno udruženi i rijetko su samostalni metabolički poremećaj. Najčešće se radi o sekundarnom poremećaju, uzrokovanom danas čestim stanjima kao što su debljina, smanjena tjelesna aktivnost, pušenje, alkoholizam ili slabo regulirana šećerna bolest. Stoga prve mjere liječenja aterogene dislipidemije trebaju biti nefarmakološke: promjena nezdravog načina života, poglavito prestanak pušenja i prekomjernog unosa alkohola, ispravna prehrana i redovita svakodnevna tjelesna aktivnost te postizanje normalne tjelesne težine. Radi se o dobro poznatim i djelotvornim mjerama, no u stvarnom životu premalo primjenjivanim, koje uvijek moraju biti prvi korak u smanjenju preostalog rizika. U slučaju neuspjeha ili nedovoljne učinkovitosti nefarmakoloških mjera, uz provođenje tih mjera valja započeti liječenje lijekovima.

Fibrati su, a napose fenofibrat, u brojnim ispitivanjima pokazali povoljan utjecaj na čimbenike rizika na koje se do sada nije uspijevalo statinima djelovati u dostatnoj mjeri. Fenofibrat primarno snižava trigliceride, povećava koncentraciju HDL-kolesterola i poboljšava kvalitetu LDL-čestica (snižava koncentraciju malih, aterogenih LDL-čestica i povišuje koncentraciju velikih, manje aterogenih čestica).<sup>22</sup> Osim toga, fenofibrat snižava i ukupni kolesterol te LDL-kolesterol, ali manje uspješno nego statini. U ispitivanju DAIS dokazano je da se liječenjem fenofibratom za 40% poboljšavaju i svi angiografski pokazatelji razvitka koronarne bolesti.<sup>23</sup> Ispitivanje FIELD pokazalo je da fenofibrat primarno prevenira razvitak KVB i značajno smanjuje kar-

diovaskularni rizik. Ovo je ispitivanje također pokazalo iznenađujuće dobre rezultate u usporevanju razvitka mikrovaskularnih komplikacija (31% manje retinopatija i 38% manje netraumatskih amputacija udova). U tom ispitivanju nije bio prijavljen ni jedan slučaj rabdmiolize zbog uzimanja fenofibrata.<sup>24</sup>

Fenofibrat je lijek odlične podnošljivosti koji se može kombinirati sa statinima bez posebnog straha od miopatije a pogotovo rabdmiolize. Istraživanja su primjerice pokazala 15 puta manju učestalost rabdmiolize uz kombinaciju fenofibrata sa statinima, u usporedbi s kombinacijom gemfibrozila i statina.<sup>25</sup>

Gemfibrozil je inače lijek davanjem kojega se u istraživanju Helsinki Heart Study na 4 081 muškarcu s dislipidemijom postiglo 34%-tno smanjenje rizika od IM i smrtnosti od KVB, a korist je bila osobito velika u bolesnika s povišenim trigliceridima i sniženim HDL-kolesterolom.<sup>26</sup> Međutim, upravo zbog povećanog rizika od miopatije i rabdmiolize gemfibrozil se ne preporučuje u kombinaciji sa statinima.

Na temelju dosadašnjih spoznaja, budućnost liječenja osoba sa šećernom bolešću vjerojatno je upravo u kombinaciji statina i fibrata, navlastito fenofibrata, kako bi se potpuno poboljšala dislipidemija i prevenirao razvitak kardiovaskularnih komplikacija. Ispitivanje SAFARI je primjerice pokazalo bolje rezultate u poboljšanju dislipidemije kombinacijom simvastatina i fenofibrata nego davanjem samog simvastatina.<sup>27</sup>

U smanjenju preostalog rizika može pomoći i nikotinska kiselina (nijacin) koja povisuje HDL-kolesterol za 20–25%.<sup>28</sup> Na žalost, liječenje nikotinskom kiselinom, iako ona ima i neka druga protuaterosklerotička svojstva, često prate nuspojave koje bitno utječu na podnošljivost i redovitost uzimanja lijeka.<sup>29</sup> Radi se o navalama vrućine i crvenila, poglavito u gornjem dijelu tijela i glavi. Nuspojave vezane uz djelovanje nikotinske kiseline na glikemiju mogu se riješiti prilagodbom antidijabetičke terapije u dijabetičara. Ipak, još nema dovoljno podataka o učincima kombiniranog liječenja nikotinskom kiselinom i statinima na smanjenje preostalog rizika.

Omega-3 masne kiseline u dozi od 2 do 4 grama na dan snizuju trigliceride, a imaju i još neke protuaterosklerotičke učinke.<sup>30</sup> To se posebno odnosi na pripravke koji sadržavaju etil-estere tih kiselina. Mogu se kombinirati sa statinima, no još nema rezultata velikih istraživanja koji bi pokazali do koje mjere te kombinacije smanjuju preostali kardiovaskularni rizik.

Europske smjernice za dijabetes, predijabetes i kardiovaskularne bolesti preporučuju sljedeće ciljne vrijednosti lipida u dijabetičara s koronarnom bolesti srca: ukupni kolesterol <4,5 mmol/L, LDL-kolesterol <1,8 mmol/L, HDL >1,0 u muškaraca i >1,2 mmol/L u žena, trigliceridi <1,7 mmol/L. U bolesnika na statinima kod kojih su postignute ciljne vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola, ali koji uz to imaju preniski HDL-kolesterol i/ili previsoke trigliceride (odnosno preostali rizik vezan uz lipide), preporučuje se povisiti dozu statina i razmotriti kombiniranu terapiju dodavanjem fibrata ili eventualno nikotinske kiseline.<sup>31</sup>

#### LITERATURA

1. Fruchart JC, 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 (u tisku).
2. Merkler M, Reiner Ž. The burden of hyperlipidaemia and diabetes in cardiovascular diseases. *Fundament Clin Pharmacol* 2007;21(Suppl. 2): 1–3.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.
4. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index.htm#7>
5. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Heart disease and stroke. NIH Publication 1995;95-1468:233–257.
6. Simons LA, Simons J, Engler RL i sur. Diabetes and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998;339:1714.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.
8. Fowler PBS. The UK Prospective Diabetes Study. *Lancet* 1998;352: 1933.
9. Turner RC, Millns H, Neil HAV i sur. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Brit Med J* Mar 1998;316:823–8.
10. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K i sur. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1–S113.
11. Reiner Ž, Muičević-Katanec D. Impact of treating dyslipidemia on cardiovascular events. U: Mancini M, Rubba P, ur. *Cardiovascular Diseases: Nutritional and metabolic bases*, Blackwell Scientific Publishers: 2009; str. 218–24. (u tisku).
12. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495–506.
13. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109:42–6.
14. Alsheikh-Ali AA, Lin J-L, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin JT, Karas JH. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2007;100:1499–501.
15. *Third Report of the NCEP Expert Panel*. NIH Publication No. 01-3670 2001. [http://hin.nhlbi.nih.gov/ncep\\_slds/menu.htm](http://hin.nhlbi.nih.gov/ncep_slds/menu.htm)
16. 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? *Diabetes Care* 2005;28:101–10.
17. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G i sur. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–8.
18. Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk: Data from the Münster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998;19:1632–41.
19. Gæde P, Vedel P, Larsen N i sur. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383–93.
20. Meleth AD, Agrón E, Chan C-C i sur. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4295–301.
21. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D i sur. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:910–18.
22. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC i sur. DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733–7.
23. *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.
24. *The FIELD study investigators*. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366: 1849–61.
25. Jones PJ, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95:120–2.
26. Frick MH, Elo O, Haapa K i sur. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237–1245.
27. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z i sur. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–8.
28. McCormack PL, Keating GM. Prolonged-release nicotinic acid. A review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs* 2005;65:2719–40.
29. Brown G. Expert commentary: niacin safety. *Am J Cardiol* 2007;99(6A): 32C–34C.
30. Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E, Štajminger G. Uloga omega-3 masnih kiselina iz riba u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. *Liječ Vjesn* 2007;129:350–5.
31. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:88–136.