

## HIPERLIPOPROTEINEMIJE-TERAPIJA I OSVRT NA SPORTSKU POPULACIJU- DEO 1.

Valentina Štulić

Udruženje za medicinu sporta Srbije

### Sažetak

Opšte je prihvaćeno mišljenje da su hiperlipoproteinemije jedan od najvažnijih faktora rizika za nastanak ateroskleroze i oboljenja srca. Opšta usaglašenost o korisnom efektu smanjivanja holesterola dovela je do pojave nacionalnih edukacionih programa za holesterol i druge lipide. Zabrinjavajući je podatak da je učestalost ovih poremećaja u dečjem uzrastu do 10%, kao i da se dislipidemije pojavljuju i u sportskoj populaciji.

Lipidi su u organizmu važan izvor energije, ali i deo strukturnih elemenata ćelija. Osnovne frakcije lipida u krvi su holesterol, trigliceridi, fosfolipidi i masne kiseline.

U plazmi postoji više vrsta lipoproteina-VLDL, LDL, VHDL, HDL, IDL.

Laboratorijski skrining lipidnih poremećaja treba započeti u adolescentnom periodu.

Određuju se ukuni holesterol, trigliceridi, LDL i HDL holesterol.

Postoje više tipova lipidnih poremećaja, a pre svega mogu biti primarni i sekundarni. Sama terapija se usklađuje prema tipu poremećaja. Prema NCEP III LDL uočen kao glavni faktor rizika za IBS i prema tome glavni cilj terapije.

U poslednjih deset godina plasiran je agresivniji pristup u terapiji HLP i za primarnu i za sekundarnu prevenciju. Kod sportista terapija statinima nosi sa sobom povećan rizik od pojave miopatija.

**Ključne reči:** hiperlipoproteinemije, terapija hiperlipoproteinemija

Nastanak i razvoj ateroskleroze dovode se u vezu sa većim brojem faktora rizika. Opšte je prihvaćeno mišljenje su hiperlipoproteinemije uz pušenje i hipertenziju jedan od najvažnijih faktora rizika za nastanak ateroskleroze i oboljenja srca. S obzirom da su kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrti u svetu, kao i činjenicu da se na hiperlipoproteinemije može uticati promenama u načinu ishrane, života i primenom odgovarajućih medikamenata poremećaji u metabolizmu lipida dobijaju na većem značaju. Opšta usaglašenost o korisnom efektu smanjivanja holesterola dovela je do uspostavljanja nacionalnih

edukacionih programa za holesterol i druge lipide.

Učestalost hiperlipidemija je teško proceniti, ali na osnovu brojnih istraživanja smatra se da ona postoji kod 25 do 33% odraslog stanovništva u ekonomski razvijenim zemljama.

Posebno je zabrinjavajući podatak da je učestalost ovih poremećaja u dečjem uzrastu ide i do 10% , kao i činjenica da se dislipidemije zastupljene i u populaciji mladih sportista.

Lipidi su u organizmu važni izvor energije, ali i važan deo strukturnih elemenata ćelija zajedno sa proteinima. Njihov kalorijski

efekat je od velikog značaja, kao i činjenica da se energija može deponovati u adipocitima što je tokom evolucije favorizovalo odgovarajući genotip. U uslovima kada su energetske potrebe manje i kada je smanjena fizička aktivnost, što se pre svega odnosi na problem savremenog čoveka mogu se očekivati hipelipidemije.

Osnovne frakcije lipida u krvi su holesterol, trigliceridi, fosfolipidi i masne kiseline.

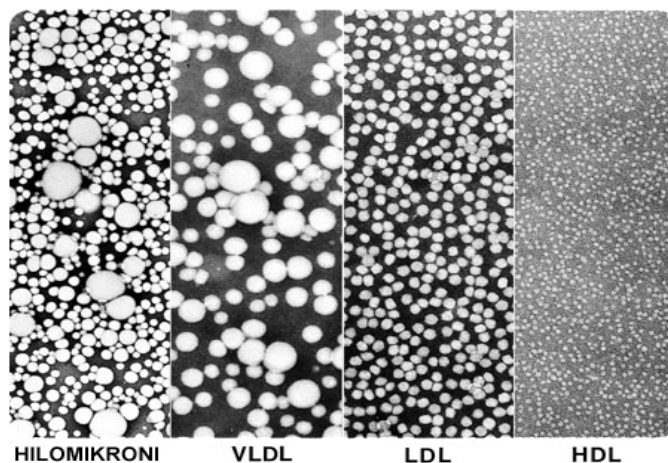
Holesterol se nalazi kao neophodan sastavni deo svih ćelija organizma, a potreban je za sintezu steroida i žučnih soli. Oko 2/3 holesterola nastaje endogenom sintezom, a svega 1/3 se unosi hranom. Holesterol se isključivo nalazi u namirnicama životinjskog porekla.

Trigliceridi su estri glicerola i masnih kiselina i osnovna im je uloga vezana za stvaranje energetske depoa. Daleko najveći deo triglicerida se nalazi u masnom tkivu (oko 95%) dok se u krvotoku nalaze samo neznatne količine. Fosfolipidi ulaze u sastav membrana i drugih ćelijskih strukturnih elemenata i njima je najbogatiji mozak i nervno tkivo uopšte. Masne kiseline se daleko najvećim delom nalaze u sastavu složenih lipida-holesterolskih estara, triglicerida i fosfolipida, a samo 5% prisutno je u krvi u slobodnom ili neesterifikovanom obliku. S obzirom da su lipidi najvećim delom nerastvorljivi u vodi i kao takvi ne mogu postojati u vodenoj sredini plazme, oni se ipak nalaze u okviru stabilnih koloidnih kompleksa sa belančevinama, koji se nazivaju apolipoproteini. To su glikoproteini, koji ne predstavljaju samo transportno sredstvo za lipide u krvi već imaju i druge značajne uloge: stabilnost transporta u vodi nerastvorljivih lipida, kofaktori pojedinih enzima i mogućnost vezivanja za specifične receptore na ćelijskim membranama čime se obezbeđuje dalji katabolizam lipoproteina.

U plazmi je prisutno više vrsta lipoproteina. njihova podela je načinjena na osnovu tri osobine: pokretljivost u električnom polju,

gustina odnosno specifična težina i sastav proteinskog dela. Metodom ultracentrifugiranja zasnovanoj na gustini lipoproteinskih čestica izdvajaju se hilomikroni, lipoproteini vrlo male gustine (VLDL), lipoproteini male gustine (LDL), lipoproteini velike gustine (HDL) i lipoproteini vrlo velike gustine (VHDL) koji mali značaj za kliniku. Lipoproteini su sferične čestice sačinjene od molekula lipida i proteina. One su manje od od crvenih krvnih zrnaca i vidljive samo elektronskim mikroskopom. Neki lipoproteini i to oni koji su veliki i trigliceridima bogati, kada su prisutni u velikoj količini čine da je plazma zamućena ili mlečna. Glavni lipidi u lipoproteinima su holesterol, trigliceridi i fosfolipidi. Od svih lipoproteina najzastupljenije su LDL čestice (preko 55% svih lipida). One su glavni prenosioci holesterola ka perifernim tkivima.

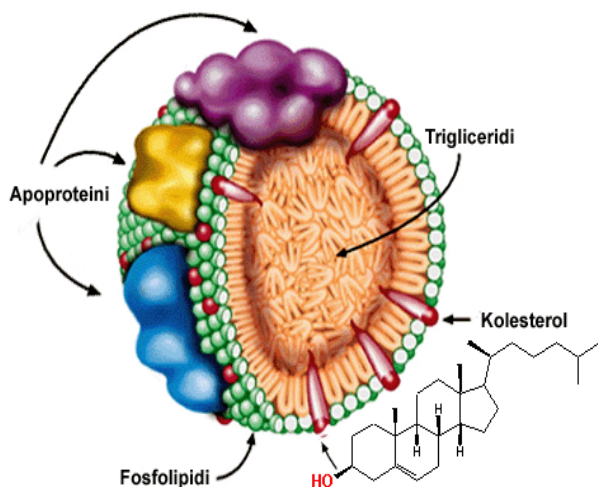
Slika 1. Lipoproteini



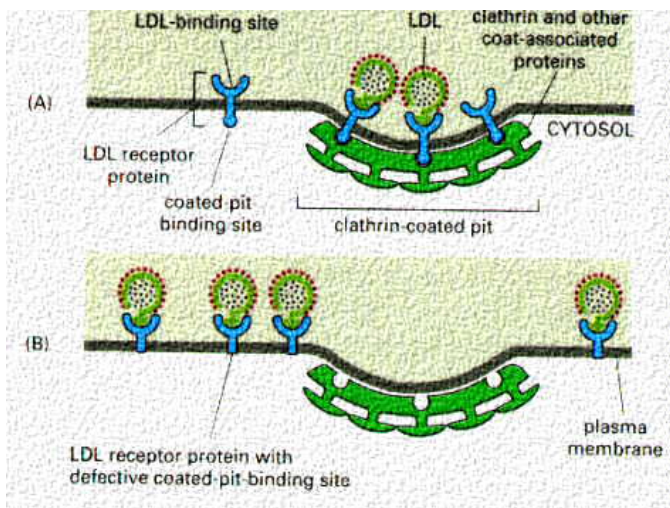
Pored glavnih vrsta prisutni su još lipoprotein Lp(a) i intermedijarni lipoprotein (IDL). Postoji velika heterogenost navedenih vrsta lipoproteina. U metabolizmu lipoproteina ključno mesto imaju specifični LDL receptori (apo B/E), receptori "čistači", receptori apo E (koji uklanjaju čestice ostatka lipoproteina) i malo proučeni HDL receptori. U normalnim okolnostima oko 80% LDL čestica se uklanja iz cirkulacije preko specifičnih LDL receptora

za koje postoji mehanizam autoregulacije kojim se ćelija brani od prekomernog nagomilavanja holesterola.

**Slika2.** Lipoproteinska čestica



**Slika3.** LDL receptor



Preostalih 20% LDL čestica odstranjuje se iz cirkulacije pomoću alternativnog puta posredstvom tzv “scavenger” ili receptora čistača. Za ovaj put je karakteristično da ne postoji autoregulacioni mehanizam tako da ćelije koje koriste ovakav način uzimanja holesterola nisu zaštićene od prekomernog i nekontrolisanog nagomilavanja, U takve ćelije

spadaju pre svega glatke mišićne ćelije i makofagi, ćelije koje u procesu ateroskleroze imaju značajnu ulogu i degenerišu se u penaste ćelije bogate holesterolom. Opasnost od ovakvog nagomilavanja holesterola u ćelijama postoji kada su specifični LDL receptori insuficijentni ( u porodičnoj hiperholesterolemiji) ili su ćelije izložene povećanoj ponudi LDL čestica iz plazme ( usled ishrane bogate zasićenim masnim kiselinama i holesterolom).

Među enzimima u metabolizmu lipida najznačajnije mesto pripada lipoproteinskoj lipazi, koja se nalazi na površini endotelne ćelije kapilara i posle aktivacije od strane svog kofaktora apo CII hidrolizuje trigliceride iz lipoproteinskih čestica bogatih trigliceridima (hilomikroni, VLDL). Tu su i hepatska lipaza, lecitin holesterol acil tranferaza. holesterol ester tranfer protein fosfolipidni tranfer protein.

Laboratorijski skrining lipoproteinskih poremećaja treba započeti već u adolescentnom uzrastu i ponavljati svakih pet godina ukoliko su ovi nalazi normalni. Za postavljanje pouzdane dijagnoze lipidskih i lipoproteinskih poremećaja nije dovoljna jedna analiza krvi, već je potrebno dva do tri merenja nekoliko dana ili nedelja pre započinjanja terapije. U prvoj etapi određuju se ukupni holesterol, trigliceridi, LDL i HDL holesterol.

### Tipovi hiperlipidemija

Danas se koristi klasifikacija hiperlipidemija prema etiopatogenetskim i genetskim karakteristikama:

- porodična hiperholesterolemija (monogenska tip Iia), koja se nasleđuje autozomno dominantno sa najviše povećanim lipoproteinima LDL.
- uobičajena hiperholesterolemija (poligenska) koja se nasleđuje poligenski, sa najviše povećanim lipoproteinima LDL

- c) porodična kombinovana hiperlipoproteinemija koja se nasleđuje autozomno dominantno, sa najviše povećanim lipoproteinima LDL i VLDL.
- d) porodična dislipoproteinemija koja se nasleđuje autozomno recesivno, sa najviše povećanim lipoproteinima LDL i ostacima hilomikrona
- e) porodična hipertrigliceridemija, koja se nasleđuje autozomno dominantno, sa najviše povećanim VLDL
- f) hilomikronemijski sindrom, koji se nasleđuje autozomno recesivno, sa najviše povećanim vrednostima hilomikrona i VLDL
- g) porodična hiperalfa-lipoproteinemija, koja se nasleđuje autozomno dominantno sa najvećim vrednostima lipoproteina HDL.

Osim toga, postoje i sekundarne hipelipoproteinemije, koje mogu nastati iz sledećih razloga: metabolički poremećaji (šećerna bolest, gojaznost, giht, glikogenoze), bolesti bubrega (nefrotski sindrom, hronična bubrežna insuficijencija, stanja posle transplatacije bubrega), bolesti jetre (holestaza, primarna bilijarna ciroza, akutni i hronični hepatitis), endokrine bolesti (hipotireoidizam, hipopituitarizam, akromegalija, Cushingov sindrom), egzogeni uzroci (neadekvatna ishrana, alkohol, lekovi:oralni kontraceptivi, tiazidni diuretici, beta-blokatori, kortikosteroidi i drugi imunosupresivi), disproteinemije (plazmocitom, makroglobulinemija, sistemski eritemski lupus, amiloidoza) , prolazne stresom indukovane, i ostali uzroci:trudnoća, anorexia nervosa, analbuminemija, akutna intermitetna porfirija, idiopatska hiperkalcemija, hiperparatireoidizam, Stein-Leventhalov sindrom, feohromocitom).

Treba utvrditi razloge za povećane lipide u krvi pre započinjanja lečenja hiperlipidemija i imati u vidu da postoje i normolipidemijske dislipoproteinemije koje zahtevaju lečenje.

Hiperlipidemija je pre svega faktor rizika za ubrzanu aterosklerozu krvnih sudova i glavni faktor rizika koji se može modifikovati. To je faktor rizika za koronarnu bolest, cerebrovaskularnu bolest i oboljenja perifernih arterija. Dijeta ili terapija modifikacijom ishrane predstavlja bazični korak u lečenju hiperlipidemija. Kod velikod broja ljudi sa povećanim vrednostima triglicerida, to je i jedini nepochodan način lečenja, dok su kod pacijenata sa urođenom,porodičnom hiperholesterolemijom efekti dijetе veoma loši. Osnovni principi u ishrani ovih osoba su: smanjenje ukupnog unosa masti, smanjenje količine zasićenih, povećanje nezasićenih masnih kiselina i to isključivo uz mali unos holesterola. Osim navika u ishrani lečenje podrazumeva i promene načina života, povećanje fizičke aktivnosti, a sama terapija je prilagođena tipu poremećaja.

**Tabela 1.** Dvostepeni pristup u lečenju hiperlipoproteinemija

Nutrijent	Dijeta prvog stepena (procenat ukupnog kalorijskog unosa)	Dijeta drugog stepena (procenat ukupnog kalorijskog unosa)
<b>Ukupne masti</b>	<30%	25-30%
<b>Zasićene MK</b>	<10%	<7%
<b>Polinezasićene MK</b>	≤10%	≤10%
<b>Mononezasićene masne kiseline</b>	10-15%	10-15%
<b>Ugljeni hidrati</b>	50-60%	50-60%
<b>Belančevine</b>	10-20%	10-20%
<b>Holesterol</b>	<300 mg/dan	<200mg/dan
<b>Biljni stanoli/steroli</b>	2g/dan	2g/dan
<b>Solubilna vlakna</b>	20-30g/dan	20-30g/dan

Prema NCEP III utvrđeno je da je LDL glavni faktor rizika za IBS i prema tome glavni cilj terapije. Najagresivniji tretman povećanih masnoća rezervisan je za pacijente sa najvećim rizikom za oboljenja krvnih sudova.

1. Pacijenti sa dokumentovanom istorijom za koronarnu bolest, cerebrovaskularna oboljenja ili periferna vaskularna oboljenja.
2. Pacijenti sa dokumentovanom istorijom dijabetesa ili hipertenzije
3. Pacijenti sa dva ili više faktora rizika za vaskularna oboljenja
4. Pacijenti sa LDL holesterolom iznad 4,1 mmol/l
5. Pacijenti sa povećanim trigliceridima, niskim vrednostima HDL holesterola i pacijenti koji puše

**Tabela 2.** Rizik za nastanak ateroskleroze

Vrednost LDL u mmol/L	interpretacija
<2,6	Znatno smanjen rizik od ateroskleroze
2,6-3,3	Optimalno
3,3-4,1	Granično povišen LDL
4,1-4,9	Visok LDL
>4,9	Vrlo visok rizik od ateroskleroze

U primarnoj prevenciji poželjne vrednosti su LDL <3,4 mmol/l, trigliceridi <1,7 mmol/l, HDL >1mmol/l za muškarce, >1,29 mmol/l za žene.

Ciljne vrednosti LDL holesterola u sekundarnoj prevenciji suprikazane u tabeli 2.

**Tabela 3.** Ciljne vrednosti LDL holesterola u sekundarnoj prevenciji

Kategorija rizika	Definicija	Ciljne vrednosti LDLa
IBS i ekvivalenti za IBS	IBS	<2,6 mmol/l (100mg/dL)
	Ekvivalent IBS	
	a) Aterosklerozna bolest (perifernih arterija, aneurizma abdominalne aorte, simptomatska karotidna stenoz)	
≥2 faktora rizika	b) Dijabetes	<3,4mmol/l (130mg/dL)
	c) ≥2 faktora rizika, a 10 - godišnji rizik za IBS >20%	
0-1 faktora rizika	<2 faktora rizika, a 10 - godišnji rizik za IBS <od 10%	<4,1mmol/l (160 mg/dL)

Fizička aktivnost se primenjuje uz dijetu u smislu nemedikamentoznog lečenja hiperlipidemija. Ona podrazumeva da postoji prag fizičke aktinosti i da povoljni efekti, kao što su snižavanje vrednosti triglicerida i VLDL, povećanje HDL (HDL<sub>2</sub>), povećanje apo A-I postiže tek kad se ovaj prag premaši. Fizička aktivnost mora biti stalna, jer se već nakon 60h neaktivnosti smanjuje pozitivan efekat sporta na postprandijalnu lipemiju, insulinsku senzitivnost i aktivnost lipoproteinske lipaze. Ukoliko maksimalna terapija dijetom ne vrati vrednosti lipida na željene vrednosti, pacijenti postaju kandidati za terapiju lekovima.

**Tabela 4.** Efekti glavnih lekova za lečenje hiperlipidemija na pojedine frakcije lipida

	LDL	HDL	Trigliceridi
Sekvestranti žučni kiselina(smole)	↓ 15-30%	↑ 5%	↔
Inhibitori HMG-CoA reduktaze	↓ 20-60%	↑ 5-15%	↓ 10-40%
Derivati fibrične kiseline	↔ ↓ 10-15%	↑ 5-20%	↓ 20-50%
Nikotinska kiselina	↓ 20-30%	↑ 15-35%	↓ 20-50%

Koristi se još i ezetimib, a svakako treba pomenuti i novije lekove u lečenju hiperlipidemija koji se još ne koriste u kliničkoj praksi: CETP inhibitori (torcetrapib), inhibitori MTTP, LDL-C receptor aktivatori, farnesoid X receptor antagonisti, retinoid X receptor agonisti, agonisti PPAR. kombinovanje hipolipemijskih agensa je moguće u svim tipovima hiperlipoproteinemija.

Osnovni medikamenti u ovim kombinacijama su statini kada se radi o predominantnom povišenju LDL-H, odnosno fibrati kada su prvenstveno povišeni trigliceridi. Kombinacije statina i fibrata se ne preporučuju odnosno treba ih primenjivati sa velikim oprezom, jer postoji povećani rizik od miopatije.

U poslednjih deset godina je plasiran agresivniji pristup u terapiji i za primarnu, a posebno za sekundarnu prevenciju. Više studija je pokazalo da smanjenje LDLa od 1 mmol/l smanjuje mortalitet za 12% bez obzira na uzrok, a 20% smanjuje rizik od KVB. U eri statina pored njihovih efekata na smanjenje sinteze holesterola u jetri, smanjenje intracelularnih depoa holesterola što promoviše povećanje broja LDL receptora i razgradnju non HDL partikula iz sistemske

cirkulacije, statini imaju efekta i na funkciju endotela: smanjena produkcija endotelina<sub>1</sub>, metaloproteinaza u monocitima i makrofagima, kao i produkcija inflamatornih citokina (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL 6). U Reversal studiji je dokazano i smanjenje ateromskih plakova kod primene velikih doza statina. (praćenjem IVUS parametara ateromske regije).

Standardne doze statina u lečenju, atorvastatin 10 mg, lovastatin 40mg, pravastatin 40 mg, simvastatin 20-40mg, fluvastatin 40-80mg, rosuvastatin 5-10mg.

Neželjeni efekti statina su: porast enzima jetre, miopatija ( porast CPK), rabdomioliza (2001.ukinut cerivastatin) Ostali hipolipemici izazivaju gastrointestinalne tegobe, fibrati povećanje litogenosti žuči, a nikotinska kiselina može izazvati hepatotoksičnost, hiperglikemiju i hiperurikemiju.

Kod sportista terapija statinima nosi sa sobom veliki rizik zbog pojave miopatija. One su zastupljene i sa 20 % kod sportsko aktivnih osoba koji uzimaju statine.

Same sportske aktivnosti u dužem periodu imaju mali efekat na LDL holesterol, a zbog velikog opreza savetuje se individualni pristup u lečenju lipidnih poremećaja kod sportista mlađih od 35 god (poseban panel NCEP III).

## References

1. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
2. American Heart Association. Heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association, 1997.
3. Levine GN, Keaney JF Jr., Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332: 512-21.

4. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2000. *Diabetes Care* 2000; 23(suppl 1): S57-S60.
5. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681-9
6. Osnovne preporuke u pristupu i terapiji hiperlipoproteinemija odbora za lipide jugoslovenskog udruženja za borbu protiv ateroskleroze- broj 2/jun 2001.
7. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Apr; 57(4): 525-8.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383-1389
9. Goettsch WG, Yin DD, Alemao E, Klungel OH, Stalenhoef AF, Herings RM. (2004) Statins are less effective in common daily practice among patients with hypercholesterolemia: the REALITY-PHARMO study. *Curr Med Res Opin* 20: 1025-1033
10. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-Dose Atorvastatin vs. Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.
11. Thompson PD. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003, 289: 1681-1690.
12. Pasternak RC, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 568-573.