# Nasljedni poremećaji metabolizma lipida

**Martinjaš, Patrik**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:582355

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Patrik Martinjaš**

# Nasljedni poremećaji metabolizma lipida

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakuleta sveučilišta u Zagebu, Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“, na Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb, Referentnom centru ministarstva zdravstva za rijetke i metaboličke bolesti pod vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pećina, dr. med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

**Popis kratica korištenih u radu**

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

ABCG5 – ATP–vežući kazetni transporter G5 (engl. *ATP-binding cassette sub-family G member 5*)

ACAT – Acil-koenzim A aciltransferaza (engl. *Acyl-coenzyme A acyltransferase*)

Apo – Apolipoprotein

AST – Aspartat aminotransferaza (engl. *Aspartate aminotransferase*)

CETP – Kolesteril ester transportni protein (engl. *Cholesteryl ester transfer protein*)

CK – Kreatin kinaza (engl. *Creatine kinase*)

CYP7A1 – Kolesterol 7 alfa-hidroksilaza (engl. *Cholesterol 7 alpha-hydroxylase, cytochrome P450 7A1*)

DNA – Deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Deoxyribonucleic acid*)

FH – Obiteljska hiperkolesterolemija (engl. *Familial hypercholesterolemia*)

GPIHBP1 – Glikozilfosfatidilinozitol HDL-vežući protein 1 (engl. *glycosylphosphatidylinositol HDL-binding protein 1*)

HDL – Lipoprotein velike gustoće (engl. *High-density lipoprotein*)

HeFH – Heterozigotni oblik obiteljske hiperkolesterolemije

HL – Jetrena lipaza (engl. *Hepatic lipase*)

HMG-CoA –Hidroksimetilglutaril-koenzim A(engl. *hydroxymethylglutaryl-coenzyme A*)

HoFH – Homozigotni oblik obiteljske hiperkolesterolemije

IDL – Lipoprotein srednje gustoće (engl. *Intermediate-density lipoprotein*)

LAL – Lizosomska kisela lipaza (engl. *Lysosomal acid lipase*)

LCAT – Lecitin-kolesterol-aciltransferaza (engl. *Lecithin–cholesterol acyltransferase*)

LDL – Lipoprotein male gustoće (engl. *Low-density lipoprotein*)

LIPA – Lipaza A

LPL – Lipoprotein lipaza (engl. *Lipoprotein lipase*)

MTP – Mikrosomski protein za transport triacilglicerola (engl. *Microsomal triglyceride transfer protein*)

NASH – Nealkoholni steatohepatitis (engl. *Non-alcoholic steatohepatitis*)

NPC1L1 – NPC1L1 protein (engl. *Niemann-Pick C1-Like 1*)

PCSK9 – PCSK9 protein (engl. *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)

PPAR-$\alpha$ - PPAR-$\alpha$ receptor (engl. *Peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$)*

SMK – Slobodna masna kiselina (engl. *Free fatty acid (FFA)*)

SR-B1 – Receptori sakupljači, klasa B tip 1 (engl. *The scavenger receptor, class B type 1*)

VLDL – Lipoprotein vrlo male gustoće (engl. *Very-low-density lipoprotein*)

# Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod……..1

2. Metabolizam lipida.....2

2. 1. Lipidi.....2

2. 2. Kolesterol.....2

2. 3. Lipoproteini plazme.....2

2. 3. 1. Lipoproteini.....3

2. 3. 2. Apolipoproteini.....3

2. 4. Metabolizam lipida.....6

2. 4. 1. Egzogeni put.....6

2. 4. 2. Endogeni put.....7

2. 4. 3. Povratni prijenos kolesterola (Metabolizam HDL-a).....9

3. Dislipidemije.....10

3. 1. Podjela dislipidemija.....11

3. 1. 1. Obiteljska hiperkolesterolemija.....12

3. 1. 2. Obiteljska hipertrigliceridemija.....13

3. 1. 3. Obiteljska miješana hiperlipoproteinemija.....14

3. 1. 4. Rijetki poremećaji lipoproteina.....15

3. 1. 4 .1. Tangierska bolest.....15

3. 1. 4. 2. Obiteljski nedostatak LCAT-a i bolest ribljih očij……..16

3. 1. 4. 3. Nedostatak lizosomske kisele lipaze.....16

3. 1. 4. 4. Sitosterolemija.....17

4. Dijagnostičke metode.....18

5. Terapijske mogućnosti.....19

5. 1. Nefarmakološka terapija.....19

5. 2. Farmakološka terapija.....19

5. 2. 1. Statini.....20

5. 2. 2. Fibrati.....20

5. 2. 3. Ionski izmjenjivači.....21

5. 2. 4. Ezetimib.....21
5. 2. 5. Nikotinska kiselina.....21
5. 2. 6. ω-3 nezasićene masne kiseline.....22
5. 2. 7. PCSK9 inhibitori.....22
5. 2. 8. Plazmafereza.....22
6. Zaključak.....23
Zahvale.....24
Literatura.....25
Životopis.....30

# Sažetak

Nasljedni poremećaji metabolizma lipida

Patrik Martinjaš

Poremećaji metabolizma lipida, zajedno s trendom nezdrave prehrane, tjelesne neaktivnosti i pretilošću rezultiraju globalno proširenoj ubrzanoj aterosklerotskoj bolesti. Interakcija genetskih predispozicija, stečenih poremećaja lipoproteina i okolišnih čimbenika dovodi do rane koronarne bolesti srca, infarkta miokarda i moždanog udara. Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu i kod muškaraca i žena pa je zbog toga ispravna dijagnostika i pravodobno liječenje ovih poremećaja od iznimne važnosti. Cilj ovog rada je prikazati dosadašnje spoznaje o nasljednim poremećajima metabolizma lipida. Rad je podijeljen u četiri dijela od kojih svaki opisuje drugi aspekt teme. Prvi dio opisuje osnovnu terminologiju i fiziološke procese metabolizma lipida. U drugom dijelu opisane su najčešće primarne dislipidemije i nekoliko vrlo rijetkih poremećaja metabolizma lipida. Treći dio sadrži dijagnostičke metode kojima se kliničari služe u otkrivanju ovih poremećaja. U četvrtom dijelu su navedene najčešće terapijske opcije u liječenju primarnih dislipidemija.

Ključne riječi: lipoprotein, kolesterol, dislipidemija, obiteljska hiperkolesterolemija, obiteljska hipertrigliceridemija, liječenje dislipidemija

# Summary


Inherited disorders of lipid metabolism

Patrik Martinjaš

Lipid metabolism disorders, along with an unhealthy diet, physical inactivity and obesity, result in a globally extended, accelerated atherosclerotic disease. Interactions of genetic predisposition, acquired lipoprotein disorders and environmental factors lead to early coronary heart disease, myocardial infarction and stroke. Cardiovascular diseases are the main cause of death in the world for both men and women, and therefore the proper diagnosis and timely treatment of these disorders are of exceptional importance. The aim of this graduate thesis is an overview of the current knowledge about hereditary disorders of lipid metabolism. This overview is divided into four parts each describing another aspect of the theme. The first part describes basic terminology and physiological processes in lipid metabolism. The second part describes the most common primary dyslipidemia and several rare disorders of lipid metabolism. The third part focuses on the diagnostic methods used by clinicians to detect these disorders. The fourth part lists the most common therapeutic options for treating primary dyslipidemia.



Key words: lipoprotein, cholesterol, dyslipidemia, familial hypercholesterolemia, familial hypertriglyceridemia, dyslipidemia therapy

# 1. Uvod

Ishemijska bolest srca i moždani udar globalno su u svijetu vodeći uzroci morbiditeta i mortaliteta. Obje bolesti su posljedica procesa kojeg nazivamo ateroskleroza. Ateroskleroza je bolest velikih i srednjih krvnih žila u kojima se vide karakteristični znakovi disfunkcije endotela, a osnova ovog patofiziološkog procesa jest upravo nakupljanje kolesterola. Nastale lipidne nakupine tvore aterosklerotski plak koji se s vremenom povećava te uzrokuje disfunkciju endotela i mehaničku opstrukciju protoku krvi. Klinički ako se takve promjene nalaze na koronarnim arterijama razabiremo anginu pektoris, nestabilnu anginu te u konačnici, kao posljedica rupture nestabilnog plaka i agregacije trombocita – infarkt miokarda. Analogno vezano uz moždanu cirkulaciju, klinički, razabiremo tranzitornu ishemijsku ataku i / ili moždani udar. Proces ateroskleroze striktno je vezan uz dislipidemiju. Neki stručnjaci (1) iz polja lipidologije čak tvrde da ako nema LDL-kolesterola, tj. ako je njegova razina ekstremno mala, neće biti niti procesa ateroskleroze. O povezanosti koncentracije kolesterola i kardiovaskularnih bolesti prvi puta govori poznata Framinghamska studija (1). Studije koje slijede samo su dodatno potvrdile ulogu dislipidemije u kardiovaskularnim bolestima. Nažalost dislipidemiju često prate i ostali čimbenici rizika poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti te nikotinizma što uvelike dodatno povećava sveukupni rizik za razvitak ateroskleroze. Arterijska hipertenzija, koja se smatra najučestalijim čimbenikom rizika moderne populacije, zajedno s povećanom koncentracijom kolesterola povećava rizik od kardiovaskularnog ishoda četiri puta. Šećerna bolest tip 2 je druga česta bolest i čimbenik rizika. Upravo se dislipidemija vrlo često javlja u osoba koje boluju od šećerne bolesti. Ovakvo gomilanje čimbenika rizika posebno je opasno u slučaju primarnih nasljednih oblika dislipidemija. Dislipidemija je čest poremećaj te je stoga od izuzetne važnosti poznavati vrste i dijagnostičko-terapijski pristup s ciljem boljeg zbrinjavanja što će uvelike doprinijeti smanjenju rizika za razvitak kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Svaki pojedini primarni poremećaj metabolizma lipida različitim etiopatogenetskim mehanizmom dovodi do ranijeg i bržeg procesa ateroskleroze što vodi ranom infarktu miokarda ili moždanom udaru.

# 2. Metabolizam lipida

## 2. 1. Lipidi

Lipidi su heterogena skupina organskih spojeva od kojih su biološki najvažniji triacilgliceroli, fosfolipidi, sfingolipidi i kolesterol. U sastavu većine lipida nalaze se dugolančane masne kiseline. Kolesterol ne sadrži masne kiseline, ali mu sterolna jezgru daje lipidni karakter pa su mu i fizikalna i kemijska svojstva slična ostalim lipidima. U organizmu lipidni spojevi služe za dobivanje energije, sudjeluju u sintezi steroidnih hormona, žučnih kiselina, izgrađuju stanične membrane, sudjeluju u staničnoj signalizaciji ili se skladište za kasniju uporabu (2, 3).

## 2. 2. Kolesterol

Kolesterol je strukturni dio većine staničnih membrana, prekursor je žučnih kiselina koje se sintetiziraju u jetri i steroidnih hormona nadbubrežne žlijezde i spolnih žlijezda. Organizmu je potrebna određena količina kolesterola i većinom je endogenog porijekla. Kolesterol se sintetizira u stanicama, najviše u hepatocitima, a otprilike 25% unosimo hranom. Meso, iznutrice i punomasni prehrambeni proizvodi neke su od namirnica bogatih kolesterolom. Nutricionistička preporuka je dnevni unos kolesterola manje od 300 mg. Za razliku od kolesterola triacilgliceroli su bogat izvor energije, s energetskom gustoćom većom od ugljikohidrata (glukoze) (4).

## 2. 3. Lipoproteini plazme

Lipidi su netopljivi u vodi pa tvore komplekse s apolipoproteinima kako bi mogli cirkulirati u plazmi. Ti kompleksi se nazivaju lipoproteini plazme. Lipoproteini plazme su hilomikroni, lipoproteini vrlo male gustoće (VLDL), lipoproteini srednje gustoće (IDL), lipoproteini male gustoće (LDL) i lipoproteini velike gustoće (HDL), a oni se međusobno razlikuju po sadržaju triacilglicerola, esterificiranog i neesterificiranog kolesterola, fosfolipida i proteina (5). U grubo se mogu podijeliti na apo B lipoproteine (non-HDL čestice) i apo A lipoproteine (HDL). Non-HDL čestice

imaju manju gustoću od HDL čestica, što govore i njihovi nazivi. Lipoproteini služe za prijenos krvlju lipida i vitamina topljivih u mastima. To su globularne čestice nalik na micele, ali za razliku od micela sadrže proteine, tj. apolipoproteine. Lipoproteini se sastoje od hidrofobne jezgre s nepolarnim lipidima kao što su triacilgliceroli i esterificirani kolesterol i hidrofilne površine koju čine fosfolipidi i neesterificirani slobodni kolesterol (6).

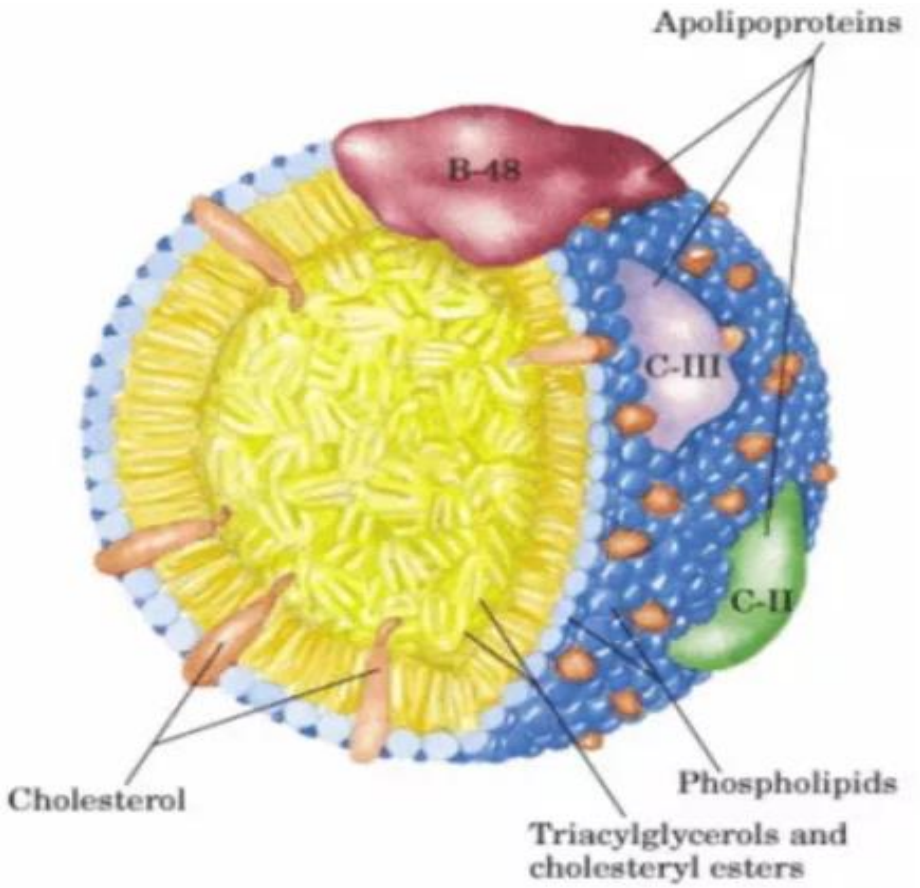
### 2. 3. 1. Lipoproteini

Hilomikroni su najveći lipoproteini koji sudjeluju u transportu uglavnom egzogenih lipida, a u svom sastavu sadrže razne apolipoproteine (apo A-I, apo A-II, apo A-IV, apo B-48, apo C-I, apo C-II, apo C-III i apo E). VLDL čestice nose endogeno sintetizirane triacilglicerole, fosfolipide i u nešto manjoj mjeri kolesterol. Glavni apolipoproteini VLDL-a su apo B-100, apo C-I, apo C-II, apo C-III i apo E. IDL čestice sadrže u najvećoj mjeri estere kolesterola i triacilglicerole, a od apolipoproteina sadrže apo B-100, apo C-III i apo E. LDL čestice su bogate esterima kolesterola i sadrže apolipoproteine apo B-100 i apo C-III, dok HDL čestice sadrže uglavnom estere kolesterola i apolipoproteine skupine A (apo A-I, apo A-II) te apo C-I, apo C-II, apo C-III, apo D i apo E. Postoji nekoliko podskupina HDL čestica koje se razlikuju po nekim fiziološkim i kemijskim svojstvima, ali zaštitno djelovanje se pripisuje samo čestici HDL2 (5, 7).

### 2. 3. 2. Apolipoproteini

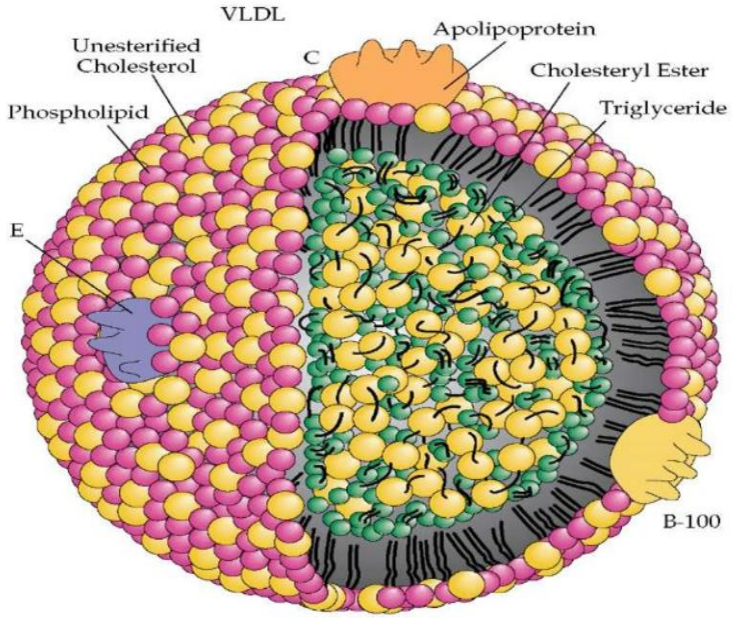
Apolipoproteini su proteinske komponente lipoproteinskih čestica, smješteni u lipidnom matriksu, sastavljenom od fosfolipida i kolesterola na površini, te triacilglicerola i kolesteril-estera u unutrašnjosti čestice. Proteini i lipidi u lipoproteinima povezani su nekovalentnim silama. Apolipoproteini imaju brojne funkcije u metabolizmu lipoproteina, kofaktori su pojedinih enzima i ligandi za specifične receptore koji sudjeluju u metabolizmu lipida. Apolipoproteini E (apo E-II, apo E-III, apo E-IV) sudjeluju ponajviše u egzogenom putu metabolizma lipida, posreduju unos ostatnih hilomikrona i IDL-a u stanice čime pomažu u smanjivanju

koncentracija tih čestica u krvi. Apolipoprotein B-100 (apo B-100) sudjeluje u endogenom metaboličkom putu lipida i strukturni je protein VLDL-a, IDL-a i LDL-a, a također je i ligand za LDL receptor. Apolipoprotein B-48 (apo B-48) se sintetizira u enterocitima i potreban je za formiranje i sekreciju hilomikrona. Iako apo B-48 strukturno sliči apo B-100, on se ne veže na LDL receptor. Apolipoprotein C-I (apo C-I) je aktivator lecitin-kolesterol-aciltransferaze (LCAT) koji esterificira slobodni kolesterol, apolipoprotein C-II (apo C-II) esencijalni je kofaktor u aktivaciji lipoprotein lipaze (LPL), a apolipoprotein C-III (apo C-III) inaktivira LPL i HL čime se inhibira hidroliza triglicerida. Apolipoprotein A-I (apo A-I) je u strukturi HDL-a, ligand je za ABCA1 transporter i aktivira LCAT. Apolipoprotein A-II (apo A-II), koji je također strukturni protein HDL-a, aktivira jetrenu lipazu. Apolipoprotein A-IV (apo A-IV) je kofaktor za aktivaciju lipoprotein lipaze i LCAT-a (3, 5).



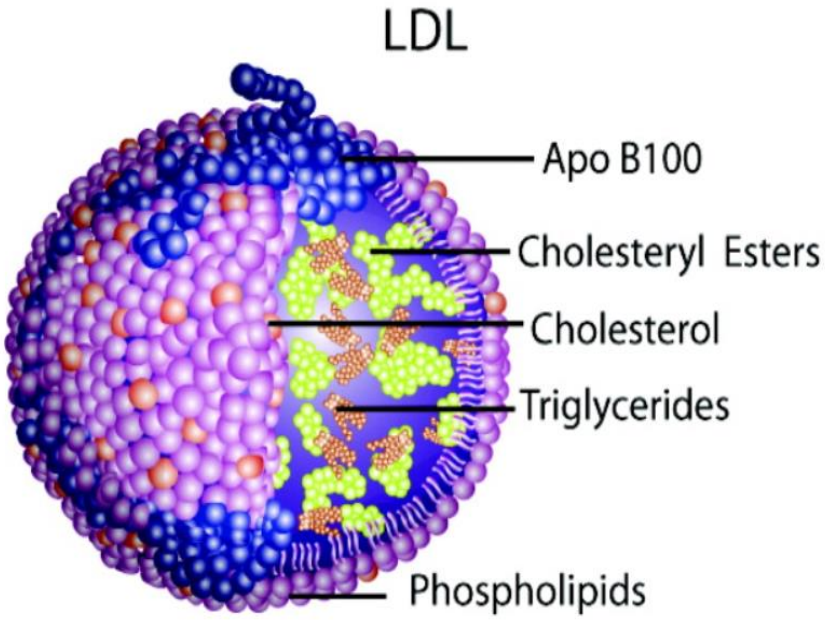

Slika 1. Građa hilomikrona

https://www.docsopinion.com/2017/01/30/vldl-triglyceride-remnant-cholesterol/ Preuzeto 8. lipnja 2018.



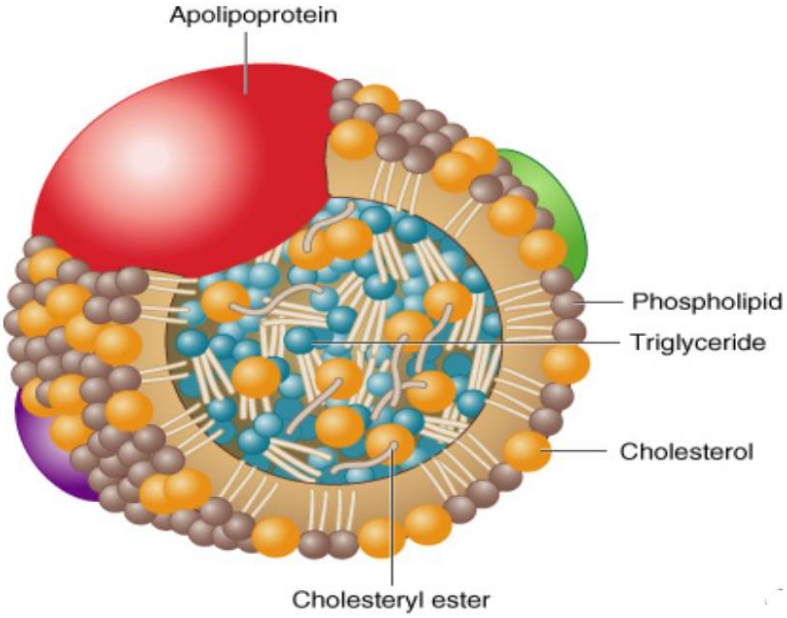

Slika 2. Građa lipoproteina vrlo male gustoće

http://resizing.info/imgeditor.html Preuzeto 8. lipnja 2018.




Slika 3 Građa lipoproteina male gustoće

http://resizing.info/imgeditor.html Preuzeto 8. lipnja 2018.




Slika 4. Građa lipoproteina velike gustoće

http://resizing.info/imgeditor.html Preuzeto 8. lipnja 2018.

## 2. 4. Metabolizam lipida

Metabolizam lipida ima dva glavna puta: egzogeni u kojem putem hrane lipidi dospijevaju u organizam, i endogeni u kojem organizam sam stvara vlastite lipide.

### 2. 4. 1. Egzogeni put

U egzogenom putu lipidi hranom dolaze do tankog crijeva gdje se emulgiraju djelovanjem žučnih kiselina čime je olakšano djelovanje lipaze gušterače, koja ih hidrolizira do monoacil-glicerola i masnih kiselina tvoreći micele. Nakon endocitoze masnih kiselina u enterocitima se ponovno sintetiziraju triacilgliceroli, a kolesterol se esterificira pomoću acil-CoA aciltransferaze (ACAT). Triacilgliceroli, esterificirani kolesterol, fosfolipidi i apolipoprotein B-48 (apo B48) zajedno tvore hilomikrone,

najveće lipoproteinske čestice. Iz enterocita hilomikroni odlaze u limfni sustav i torakalnim se duktusom ulijevaju u krvotok kod spoja jugularne i potključne vene. U krvi se hilomikronima dodaju apolipoprotein E (apo E) i apolipoprotein C-II (apo C-II), kojeg dobivaju sa lipoproteina velike gustoće (HDL). Na endotelu kapilara smještena je lipoprotein lipaza (LPL) koja se aktivira uz pomoć apolipoproteina C-II i katalizira hidrolizu triacilglicerola na slobodne masne kiseline (SMK) koje se transportiraju u stanicu i dalje sudjeluju u metaboličkim procesima. Hilomikroni prenose lipide i do mišićnog tkiva gdje služe kao izvor energije (8). Poluživot hilomikrona je malo manji od sat vremena, pa se nakon obroka koncentracija hilomikrona u krvi relativno brzo smanji. Apolipoprotein A (apo A) i apo C-II, te manja količina triacilglicerola i kolesterola, prenose se na HDL, tako da ostatna čestica hilomikrona sadrži manje triacilglicerola i kolesterola, a zadržava apo B-48 i apo E. Apo E se spaja s receptorom za lipoproteine male gustoće (LDL) ili receptorom za ostatne hilomikrone na hepatocitima te endocitozom ulazi u stanice. Katabolizmom hilomikrona oslobađa se kolesterol koji se koristi za sintezu novih žučnih kiselina i nekih hormona ili se pohranjuje kao kolesteril-ester (2, 3). Apolipoproteini se razgrađuju u lizosomima i aminokiseline koriste u novoj sintezi.

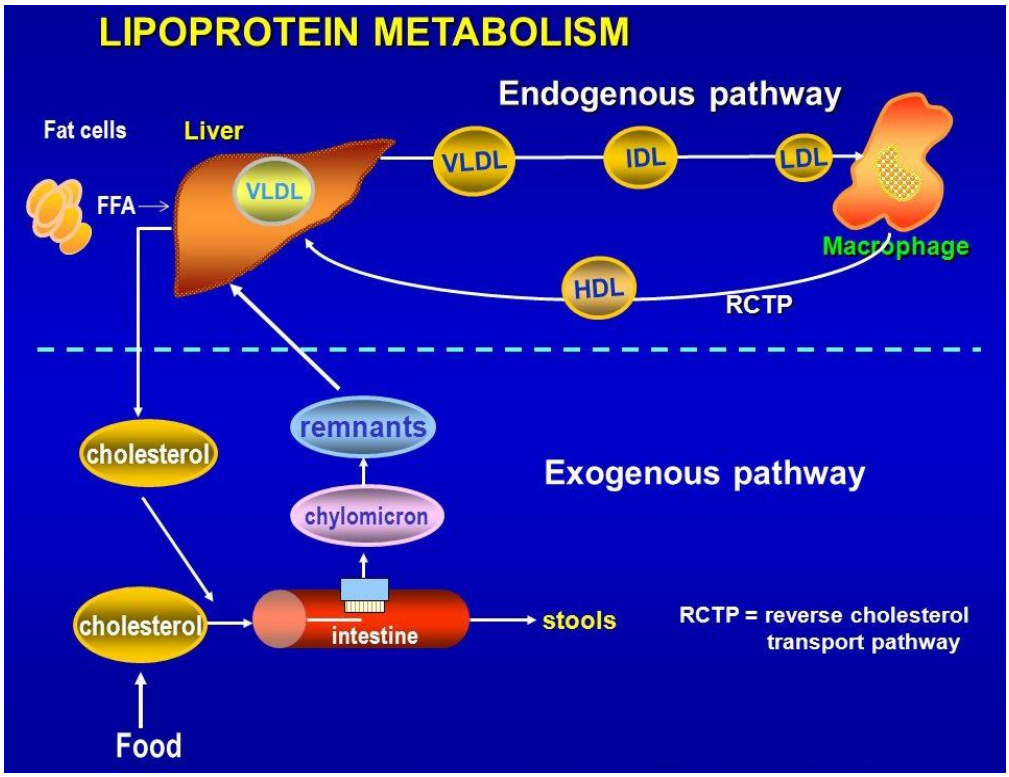
### 2. 4. 2. Endogeni put

Endogenim putem sintetiziraju se triacilgliceroli nakon obroka bogatog energijom. U uvjetima kada energetski unos premaši potrebe organizma, u jetri se povečava sinteza masnih kiselina koje se esterificiraju i s glicerolom tvore triacilglicerole. Endogeni put počinje u jetri sintezom lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL). Ovi lipoproteini sadrže triacilglicerole, kolesterol i estere kolesterola, fosfolipide, apolipoprotein B-100 (apo B-100) i vitamin E. Mikrosomski protein za transport triacilglicerola (MTP) je intracelularni protein u endoplazmatskom retikulumu koji omogućuje povezivanje lipida, prvenstveno endogeno sintetiziranih triacilglicerola, s apolipoproteinom B-100 u VLDL česticu, što je ključan korak u endogenom putu metabolizma lipida. Slično kao i hilomikroni u krvotoku VLDL dobiva apo C-II i apo E, a na HDL se s VLDL-a prenosi višak površinskih komponenata kao što su fosfolipidi, neesterificirani kolesterol i neki apolipoproteini. Apo C-II se veže za LPL u kapilarama masnog tkiva, a za tu reakciju je potreban protein na endotelu

kapilara GPIHBP1 koji LPL prebacuju iz stanice u intraluminalni prostor. Triacilgliceroli se hidroliziraju na slobodne masne kiseline te ih masno tkivo preuzima i resintetizira kasnije u triacilglicerole koje skladišti ili koristi za vlastiti metabolizam. Lipoproteinska čestica koja ostaje je ostatna čestica VLDL-a ili lipoprotein srednje gustoće (IDL). Apo E i apo B-100 IDL-a prepoznaju LDL receptor ili receptor za ostatne čestice VLDL-a na hepatocitima i 40 do 60% IDL-a se endocitira u jetru. Ostalih 40-60% se remodelira u LDL koji je sličan IDL-u, ali mu nedostaje apolipoprotein E. Pretvorbu IDL-a u LDL katalizira jetrena lipaza (HL) jer taj enzim hidrolizira triacilglicerole IDL-a. 80% LDL-a posredovanjem apolipoproteina B-100 prepoznaje receptore na hepatocitima i endocitozom ulazi u stanice. Za razliku od ovog receptorom posredovanog prijenosa, LDL može biti endocitiran i u neka ekstrahepatalna tkiva koja nemaju specifičan receptor pa se taj proces zove unos bez posredovanja receptora. Vezikule nastale endocitozom u stanici se spajaju s lizosomima gdje se esteri kolesterola hidroliziraju lizosomskom kolesterol-esterazom, odnosno kiselom lipazom (LAL), te se oslobođeni kolesterol koristi za potrebe izgradnje staničnih membrana, sintezu steroidnih hormona i skladištenje esterificiranog kolesterola. Lizosomske proteaze cijepaju apolipoproteine na aminokiseline koje se iskorištavaju u daljnjem metabolizmu proteina. 20% LDL-a odlazi u periferni krvotok i prepoznaju ih receptori čistači na makrofazima i stanicama glatkih mišića te ga endocitiraju. Makrofazi nemaju regulacijske mehanizme kojima bi se zaštitile od pretjeranog unosa kolesterola pa se stvaraju takozvane „pjenaste stanice“ i to u daljnjem tijeku pogoduje aterosklerozi. Ostale stanice, osobito hepatociti, imaju regulacijske mehanizme koji štite od nagomilavanja kolesterola u njima. Jedan od njih je inhibicija aktivnosti HMG-CoA-reduktaze slobodnim kolesterolom. Ovaj enzim katalizira reakciju sinteze mevalonske kiseline, jednu od početnih reakcija u nizu sinteze kolesterola koja je ključna za regulaciju i na taj je način inhibirana endogena sinteza kolesterola. Drugim mehanizmom slobodni kolesterol negativnom povratnom spregom smanjuje broj LDL receptora na površini stanica dok trećim mehanizmom slobodni kolesterol u stanici potiče vlastitu esterifikaciju aktivacijom enzima acil-CoA aciltransferaze (ACAT) (3, 9).

### 2. 4. 3. Povratni prijenos kolesterola (Metabolizam HDL-a)

Lipoproteini velike gustoće (HDL) su čestice koje imaju glavnu ulogu u uklanjanju viška kolesterola iz stanica u procesu koji se naziva povratni prijenos kolesterola. Ostali učinci HDL-a su protuupalni, antioksidativni, antiapoptotički, antitrombotički, antiinfektivni i smanjuje proliferaciju stanica glatkih mišića u arterijama. Jetra i tanko crijevo sintetiziraju i secerniraju HDL s apolipoproteinom A-I (apo A-I) i fosfolipidima koji krvlju dolaze do periferije gdje skupljaju višak neesterificiranog kolesterola iz jetre i makrofaga na stjenkama arterija. Važan učinak HDL-a je i u prebacivanju viška lipida s površina ostatnih hilomikrona i IDL-a. U dobavljanju kolesterola s perifernih tkiva u lipoproteine važnu ulogu ima ATP–vežući kazetni transporter A1 (ABCA1) koji je izražen na membranama stanica koje imaju višak unutarstaničnog kolesterola, a ekspresija mu se smanjuje nakon što kolesterol bude pohranjen u lipoproteine. HDL sadrži apo A-I koji aktivira plazmatski enzim lecitin-kolesterol-aciltransferazu (LCAT) čijim djelovanjem se slobodni kolesterol esterificira. HDL interferira s LDL-om i ostalim lipoproteinima koji sadržavaju apo B kojima predaje estere kolesterola, dok zauzvrat prima triacilglicerole. Ta je reakcija potpomognuta kolesteril-ester transportnim proteinom (CETP). HDL, osim navedene reakcije, dolazi do jetre, testisa, jajnika i srži nadbubrežne žlijezde gdje predaje kolesterol koji se koristi za sintezu hormona u tim tkivima. Posredovano receptorom SR-B1 na hepatocitima, HDL predaje kolesterol prethodno prikupljen s membrana stanica perifernih tkiva. Taj proces je dio reverznog ili obrnutog prijenosa kolesterola. Kolesterol se u jetri koristi za sintezu žučnih kiselina pomoću enzima CYP7A1, dio se skladišti, a dio pomoću ATP–vežućeg kazetnog transportera G5 i G8 (ABCG5 i ABCG8) prelazi u žuč i na taj se način izlučuje iz organizma. HDL koji je ponovno siromašan kolesterolom može ponovo u krvnim žilama periferije prikupljati kolesterol. Klinički je važna činjenica da koncentracija HDL-a veća za 1% smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti za 1% (3).




Slika 5. Prikaz metabolizma lipoproteina

http://slideplayer.com/slide/3396030/ Preuzeto 8. lipnja 2018.

# 3. Dislipidemije

Dislipidemija je po definiciji poremećena, prevelika ili premala, koncentracija nekih lipidnih čestica u krvi. Pod dislipidemijom se nerijetko interpretira hiperlipidemija u kojoj su povećane koncentracije lipida u krvi. Hiperlipidemija ili hiperlipoproteinemija mogu se definirati kao povećanje razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, triacilglicerola ili lipoproteina iznad devedesete percentile ili smanjene razine HDL-kolesterola ili apo A-I ispod desete percentile određene za ukupnu populaciju (5). Prevalencija dislipidemije je najveća u pacijenata s preuranjenom koronarnom bolešću. Poremećaj je najčešće u metabolizmu lipoproteina u smislu pretjerane sinteze ili onemogućene razgradnje određenog lipoproteina, apolipoproteina ili rjeđe specifičnog enzima u njihovom metaboličkom putu (3, 10).

## 3. 1. Podjela dislipidemija

Ovisno o etiopatogenezi dislipidemije se dijele na primarne i sekundarne. Primarne su uzrokovane urođenim nasljednim genskim pogreškama metabolizma lipida i predmet su ovog diplomskog rada, a sekundarne su popratne pojave nekih bolesti kao što su: šećerna bolest, gdje je zbog inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije razgradnja hilomikrona i VLDL-a na periferiji smanjena; hipotireoze, gdje je zbog usporenog metabolizma smanjena razgradnja LDL čestica; bubrežne bolesti praćene nefrotskim sindromom; ali i mnoga druga stanja (5). Sekundarna dislipidemija može biti i posljedica uzimanja određenih lijekova ili alkohola.

U nasljednim poremećajima metabolizma lipida nasljeđivanje može biti poligensko ili monogensko, a na ekspresiju bolesti uvelike utječu čimbenici rizika kao što su pretilost, prekomjerna prehrana zasićenim masnim kiselinama i kolesterolom. Primarne dislipidemije dijelimo na primarne hiperkolesterolemije u kojima je povećana koncentracija ukupnog LDL kolesterola, primarne hipertrigliceridemije u kojem je povećana razina hilomikrona, VLDL-a ili obje ove čestice koje su bogate triacilglicerolom, te primarne miješane hiperlipidemije u kojima su povećane koncentracije i triacilglicerola i kolesterola. Postoji i konvencionalna klasifikacija dislipidemija po Fredricksonu (5). U hiperlipidemiji tipa I po Fredricksonu razine hilomikrona i triacilglicerola su iznad 99-te percentile. Tip IIa karakterizira povećana koncentracija LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola iznad 90-te percentile, dok koncentracije triacilglicerola i apo B mogu biti iznad 90-te percentile, a tip IIb karakterizira povećana serumska koncentracija LDL-a i VLDL-a, dok vrijednosti za ukupni kolesterol, triacilglicerole i apo B mogu biti iznad 90-te percentile. U tipu III su serumske koncentracije IDL-a i hilomikrona povećane, a koncentracije ukupnog kolesterola i triacilglicerola mogu biti iznad 90-te percentile. Hiperlipidemiju tipa IV po Fredricksonu karakterizira povećana serumska koncentracija VLDL-a, a ukupni kolesterol, triacilgliceroli i LDL-kolesterol mogu biti iznad 90-te percentile. U tipu V su koncentracije hilomikrona i VLDL-a povećane, a koncentracija triacilglicerola je iznad 99-te percentile (5). Danas je ta klasifikacija opsolentna.

### 3. 1. 1. Obiteljska hiperkolesterolemija

Obiteljska hiperkolesterolemija (FH) je poremećaj metabolizma lipida koji se nasljeđuje autosomno dominantno. Javlja se u oko 0,2% populacije i jedan je od najčešćih monogenetskih poremećaja. Dokazano je između 700 do 1600 genskih mutacija za ovu bolesti, od kojih je 93% mutacija gena koji daje uputu za sintezu LDL-receptora, 5% je mutacija za apo B, a 2% mutacija gena za protein PCSK9 koji je potreban u recikliranju LDL receptora u stanici. Rezultat mutacije je nedostatak LDL receptora ili njegova poremećena funkcija. Opisan je homozigotni oblik (HoFH) s incidencijom od 1:300 000 do 1:160 000. To je teški, agresivni oblik i često je rezistentan na konvencionalne lijekove, a LDL-kolesterol može biti 6 do 10 puta veći od preporučenih vrijednosti. Srednja dob pojave koronarne bolesti je oko dvadesete godine života (5). Heterogeni oblik (HeFH) je s incidencijom 1:250 češći oblik i ima jedan funkcionalan gen dok je drugi alel gena mutiran. Blaži je oblik bolesti i pokazuje bolji odgovor na terapiju. LDL-kolesterol je 2 ili 3 puta veći od preporučenih vrijednosti. U homozigota ne postoje LDL receptori na staničnim membranama, a kod heterozigota postoji manjak LDL receptora ili postoji razlika u njihovoj konformaciji te posljedično u funkciji. U patofiziologiji ovog poremećaja, zbog manjka ili nedostatka LDL receptora, čestice LDL-a ne mogu biti endocitozom transportirane u stanice i posljedično katabolizirane. LDL se nakuplja i dolazi do povećanja ukupne količine LDL-kolesterola u krvi. Ukupni kolesterol heterozigota je 7 - 12 mmol/L, a homozigota 12 - 20 mmol/L. Koncentracija triacilglicerola je u granicama preporučenih vrijednosti, dok je koncentracija HDL-a u okviru preporučenih vrijednosti ili smanjena. U stanicama se javlja manjak kolesterola pa raste aktivnost HMG-CoA reduktaze i povećava endogena sinteza kolesterola, najviše u hepatocitima. Povećana koncentracija kolesterola u krvi uzrokuje raniji i brži razvoj ateroskleroze i to dovodi do preuranjenog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Esteri kolesterola iz LDL-a budu uneseni u tkivne makrofage i tvore „pjenaste stanice“, koje zajedno s kristalima kolesterola nastalim izvan stanica čine ksantome. Ksantomi su žute, čvoraste, bezbolne, potkožne nakupine koje uglavnom nastaju nakon 40. godine života u osoba s povećanim vrijednostima kolesterola u krvi. Tipičan smještaj im je nad Ahilovim tetivama, tetivama koljena, lakta i dorzuma šake. Kolesterol se može odlagati i u rahlo tkivo vjeđa pa nastaju žućkaste nakupine na nazalnim dijelovima

vjeđa zvane ksantelazme. Odlaganjem u rožnicu oka nastaje *arcus corneae*, bjelkasti prsten uz rub šarenice. Poremećaj se očituje već u djetinjstvu u slučaju homozigotnog oblika bolesti dok se kod heterozigota bolest očituje kasnije. Ateroskleroza je najizraženija na aorti i koronarnim arterijama srca što se kasnije očituje kao koronarna bolest srca, angina pektoris te na kraju kao infarkt miokarda. Rani kardiovaskularni incident kod homozigota može se javiti u drugom ili trećem desetljeću, a kod heterozigota kasnije, u četvrtom ili petom desetljeću. Takav se scenarij može odgoditi i spriječiti ako se bolest na vrijeme prepozna i pravilno liječi, no najčešće to nije slučaj. Ovaj se poremećaj stoga smatra i najčešćom vrlo ozbiljnom genetskom bolešću (10, 11). Dijagnoza se postavlja nalazom izrazito povećane koncentracije ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola u krvi, a potvrđuje se analizom DNA. U postavljanju dijagnoze, osim vrijednosti koncentracije LDL-kolesterola, važna je obiteljska anamneza na ranu kardiovaskularnu bolest, osobna anamneza na ranu kardiovaskularnu bolest te status pacijenta (prisutnost ksantoma i kornealnog arkusa). Nalaz ksantoma, ksantelazma i kornealnog arkusa nije u potpunosti specifičan niti su ti pokazatelji klinički patognomonični, a u nekim slučajevima nisu ni prisutni. Najbolje je dijagnosticirati bolest u djetinjstvu, odrediti lipidogram u dobi od 9 do 11 godina. Bolest možemo dijagnosticirati na temelju koncentracije LDL-a veće od 4 mmol/L. U slučaju djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom na obiteljsku hiperkolesterolemiju trebalo bi lipidogram napraviti u 2. godini života. Potrebna je intenzivna terapija kako bi se izbjegle kasnije komplikacije ove bolesti (12,13).

### 3. 1. 2. Obiteljska hipertrigliceridemija

Obiteljska hipertrigliceridemija je autosomno dominantan poremećaj koji se javlja u 0,2% do 0,3% populacije. Još nema dokaza točne genske pogreške u genomu, ali u mehanizmu poremećaja postoji manjak lipoproteinske lipaze ili njenog kofaktora apo C-II, zbog čega nema odgovarajuće hidrolize triacilglicerola iz hilomikrona. Posljedično tome je njihova koncentracija u krvi povećana. Nalaz LDL-a uglavnom je uredan. Koncentracija triacilglicerola je umjereno (2,5 do 8,5 mmol/L) ili jako povećana (10-40 mmol/L), uz uredne ili povećane vrijednosti koncentracije ukupnog kolesterola i smanjenu koncentraciju HDL-kolesterol u krvi (14). Uz tu se

bolest često javlja i hiperinzulinemija, odnosno inzulinska rezistencija i smanjena tolerancija glukoze što dovodi do dijabetesa tipa 2. Bolesnici mogu imati recidivirajuće pankreatitise, ako im je razina triacilglicerola u krvi značajno povećana. U kliničkoj slici obično se prati i pretilost, hipertenzija i hiperuricemija. Simptomi se mogu javiti već u djetinjstvu, ali i kasnije. Još uvijek je dvojbena povezanost hipertrigliceridemije i ubrzane ateroskleroze koja kasnije dovodi do koronarne bolesti. Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih dislipoproteinemija sa sličnim biokemijskim promjenama i isključivanjem sekundarnih dislipidemija. U krvi se mjere aktivnost LPL i koncentracija apo C-II, a može se napraviti i genska analiza. Liječenje se provodi strogom dijetom bez zasićenih masnih kiselina, izbjegavanjem lijekova koji uzrokuju povećanje koncentracije triacilglicerola te normalizacijom tjelesne mase. Prema potrebi se mogu dati lijekovi koji smanjuju koncentraciju triacilglicerola u krvi (5, 10).

### 3. 1. 3. Obiteljska miješana hiperlipoproteinemija

U miješanim hiperlipoproteinemijama su povećane koncentracije i kolesterola i triacilglicerola koji mogu biti podjednako povećani ili dominira povećanje samo jednog od njih što različito klasificiramo po Fredricksonu. Obiteljska miješana hiperlipidemija je poligenetska bolest, odnosno skupina bolesti, koje se obično uočavaju u odrasloj dobi i javlja se u 1% do 2% populacije. To je najčešći urođeni poremećaj metabolizma lipida. Mogu biti povećane koncentracije različitih lipoproteina, najčešće VLDL-a, LDL-a ili oba (IIa, IIb i IV po Fredricksonu). Biokemijski se odlikuje hiperkolesterolemijom ili hipertrigliceridemijom koje se tijekom života mogu mijenjati. Povećano je lučenje apo B-100 i poremećaj utječe na promet slobodnih masnih kiselina te može doći do inzulinske rezistencije i nadalje do metaboličkog sindroma, a kod nekih se razvije tip 2 šećerne bolesti. Sinteza i lučenje VLDL-a su povećani zbog pogreške gena koji daje uputu za sintezu apolipoproteina C-III (apo C-III) i apolipoproteina A-V (apo A-V), a u nekih bolesnika je povećana pretvorba VLDL-a u IDL i LDL. Ksantomi, ksantelazme i ostali kožni poremećaju nastaju rijetko, ali je izrazito ubrzan razvoj ateroskleroze. Klinička slika može biti izražena i u djece ako u krvi prevladava hipertrigliceridemija. Za dijagnozu obiteljske miješane hiperlipidemije nužno je da bolest ima još jedan rođak u prvom koljenu.

Preporuka za terapiju ovih poremećaja su promijene prehrambenih navika, uvođenje tjelesne aktivnosti, a od lijekova se mogu propisati fibrati, niacin i statini. Farmakoterapija u djece u načelu nije potrebna (5, 10).

### 3. 1. 4. Rijetki poremećaji lipoproteina

#### 3. 1. 4. 1 Tangierska bolest

Tangierska bolest je jedna od najtežih, ali vrlo rijetkih, oblika obiteljskog manjka HDL-a. Poremećaj se nasljeđuje autosomno recesivno, a klinička slika se može vidjeti već u djetinjstvu. Riječ je o mutaciji gena koji daje uputu za membranski transporter ABCA1 i zbog toga dolazi do izrazito smanjene koncentracije ili potpunog nedostatka HDL-a i apo A-I u plazmi. ABCA1 ima ključnu ulogu u prvom koraku povratnog transporta kolesterola jer prebacuje slobodni kolesterol iz perifernih stanica na cirkulirajući HDL. Zbog manjka HDL-a dolazi do nakupljanja esterificiranog kolesterola u raznim tkivima, ponajviše u stanicama retikuloendotelnog sustava, a to uzrokuje povećanja tonzila koje su narančastožute boje i hepatosplenomegaliju što su tipični znakovi Tangierove bolesti. U kliničkoj slici se može vidjeti i periferna neuropatija, zamućenje rožnice, trombocitopenija, anemija i gastrointestinalne smetnje. Promjene na tonzilama su najčešći znak u djece dok je kod odraslih prvi simptom neuropatija. 30% bolesnika s ovom bolešću imali su preuranjeni infarkt miokarda (15). Biokemijski pokazatelji ove bolesti su koncentracija HDL kolesterola u plazmi manja od 5 mg/dL, snižen ukupni kolesterol, ispod 150 mg/dL. Koncentracija triacilglicerola u krvi može biti u granicama preporučenih vrijednosti ili pak povećana. Bolesnici s ovom bolešću obično nemaju preuranjenu aterosklerozu. Dijagnoza se postavlja određivanjem koncentracije lipoproteina i apo A-I u krvi. Lijekovi koji povećavaju razinu HDL-a u krvi nemaju učinka kod pacijenata s Tangierovom bolešću pa je terapija simptomatska. Dok se ne razvije odgovarajuća genska terapija mogu se koristiti lijekovi poput CETP inhibitora, dalcetrapib i anacetrapib (5, 15).

### 3. 1. 4. 2. Obiteljski nedostatak LCAT-a i bolest ribljih očiju

Nedostatak lecitin-kolesterol aciltransferaze (LCAT) se nasljeđuje autosomno recesivno i očituje se u mlađoj odrasloj dobi ili pak kasnije. Ljudski gen za LCAT je sekvencioniran, ali iako je u nekim slučajevima genska pogreška identificirana, nije poznat mehanizam nastanka poremećaja. Zbog te genske pogreške postoji smanjena aktivnost enzima LCAT pa u plazmi i tkivima dolazi do nagomilavanja neesterificiranog kolesterola i fosfatidilkolina (lecitina), koncentracija lizolecitina je smanjena, koncentracija HDL-a u krvi smanjena i sve su lipoproteinske čestice izmijenjenog sastava. Koncentracija ukupnog kolesterola u krvi može biti povećana, uredna ili pak smanjena, ali uvijek je smanjena koncentracija esterificiranog kolesterola, a povećana koncentracija neesterificiranog kolesterola. Povećana je također koncentracija VLDL-a i triacilglicerola u krvi. Neesterificirani kolesterol pojačano ulazi u stanične membrane i uzrokuje promjene na krvnim žilama glomerula što se očituje proteinurijom i kasnije zatajenjem bubrega. Zbog istog mehanizma dolazi i do uranjene ateroskleroze, zamućenja rožnice i hemolitičke anemije (17). Liječenje se provodi dijetom sa smanjenom količinom masnoća. Ako dođe do zatajenja bubrega potrebno je provesti metode nadomještanja bubrežne funkcije, a ako je potrebno i transplantaciju bubrega.

Bolest ribljih očiju je oblik djelomičnog nedostatka LCAT-a, također se nasljeđuje autosomno recesivno, a nazvan je po zamućenjima rožnice koja nalikuju na one u poremećaju potpunog nedostatka LCAT-a, samo što su mnogo jače izražene. Bolest se češće javlja u starijoj populaciji. Klinička slika je općenito malo blaža jer bolesnici s ovim oblikom poremećaja nemaju hemolitičku anemiju ni oštećenja bubrega (5, 17, 18).

### 3. 1. 4. 3. Nedostatak lizosomske kisele lipaze

Manjak lizosomske kisele lipaze (LAL-deficijencija) ili Wolmanova bolest je bolest koja se nasljeđuje autosomno recesivno i nastaje zbog pogreške u LIPA genu. Zbog nedostatka ove lipaze dolazi do nakupljanja estera kolesterola i triacilglicerola u raznim tkivima. Zbog skladištenja tih spojeva u hepatocitima dolazi do hepatomegalije s upalom te progresivnom fibrozom i cirozom jetre. Karakteristično se

u takvih pacijenata vidi kombinacija hepatomegalije i povećane razine kolesterola, LDL-kolesterola i u nekim slučajevima triacilglicerola u krvi. Koncentracija HDL-kolesterola je smanjena pa dolazi do preuranjene ateroskleroze u tih bolesnika. Iako je u medicinskoj literaturi zabilježen relativno mali broj oboljelih od ove bolesti, smatra se da veliki broj bolesnika ostaje neprepoznat ili krivo dijagnosticiran, najčešće kao nealkoholna bolest masne jetre (NASH) ili neke druge bolesti nakupljanja. Wolmanova je bolest brzo progresivna bolest koja do smrti dovodi u prvih šest mjeseci života i donedavno nisu postojale vrijedne terapijske mogućnosti. Nedavno je razvijeno specifično enzimsko nadomjesno liječenje lijekom sebelipazom α koja je pokazala pozitivne rezultate u kliničkim istraživanjima te značajno poboljšava stanje ove bolesti i produljuje očekivano trajanje života (5, 19).

#### 3. 1. 4. 4. Sitosterolemija

Sitosterolemija je rijetki autosomno recesivni poremećaj kod kojeg postoji hiperapsorpcija sitosterola i biljnih sterola u stanicama tankog crijeva i smanjeno izlučivanje bilijarnim sustavom. Zbog toga dolazi do nakupljanja istih u plazmi i tetivama. Pogreška je u genima koji daju uputu za sintezu prijenosnika ABCG5 i ABCG8. Koncentracija kolesterola u krvi je unutar preporučenih vrijednosti ili blago povećana dok je za triacilglicerole u okviru očekivanih vrijednosti. Klinička slika može ekstremno varirati, od pacijenata koji su u potpunosti asimptomatski do slučajeva s izrazito teškom hiperkolesterolemijom gdje se vidi ubrzana ateroskleroza i rani infarkt miokarda. Od hematoloških manifestacija bolesti mogu se javiti hemolitička anemija sa stomatocitozom, makrotrombocitopenija, splenomegalija i pojačano krvarenje. Kod izrazite hiperkolesterolemije u kliničkoj slici mogu biti vidljivi i ksantomi. Dijagnoza se potvrđuje analizom biljnih sterola u krvi. Liječenje poremećaja prvenstveno je dijetalno, sa što manje biljnih sterola i hrane bogate kolesterolom. Bolesnici sa sitosterolemijom koji imaju povećanu koncentraciju kolesterola u krvi jako dobro odgovaraju na niskokaloričnu dijetu i odstranjivače žučnih kiselina, kao što je kolestiramin ili kolestipol. Od lijekova se može još primijeniti i ezetimib jer inhibira apsorpciju sterola (5, 20).

# 4. Dijagnostičke metode

Inicijalni korak kod pacijenata s primarnom dislipidemijom je određivanje lipidograma (u dva navrata u razmaku od 2-3 tjedna uz dijetnu prehranu), te definiranje lipoproteina koji je u suvišku (ponekad i u manjku) uz odgovarajuću anamnezu i korektno uzet klinički status. Jedan od prvotnih koraka jest isključiti postojanje sekundarne dislipidemije jer liječenjem osnovne bolesti doći će do spontanog oporavka lipidograma. Na sekundarnu dislipidemiju ukazuje nagla pojava poremećaja ili brza progresija već postojećeg poremećaja. Važno je uzeti kvalitetnu obiteljsku anamnezu u slučaju sumnje na nasljedni poremećaj. Rani infarkt miokarda, određeni poremećaj lipida u bliskog rođaka i pojava poremećaja u dječjoj dobi govore u prilog genetskoj podlozi bolesti. U slučaju značajno povećanih koncentracija triacilglicerola valja ispitati postoje li slučajevi pankreatitisa u obitelji (3, 20). Kao što je uvodno navedeno, da bi se postavila dijagnoza hiperlipoproteinemije potrebno je napraviti lipidogram najmanje 2 puta u razmaku od dva tjedna i to nakon što je pacijent gladovao 12-14 sati. Triacilgliceroli plazme, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol u lipidogramu nam daju korisne podatke za određivanje poremećaja i daljnje terapije. LDL-kolesterol se može i izračunati pomoću Friedwaldove jednadžbe (5) (c(LDL–kolesterol) = c(ukupni kolesterol) – c(HDL-kolesterol) – c(trigliceridi)/2,2). U Hrvatskoj koristimo jedinice mmol/L, a vrijednost kolesterola može biti izražena i u mg/dL. Određivanje lipidograma nije preporučljivo tijekom nekih akutnih bolesti poput gripe ni neposredno nakon kirurških zahvata te tijekom redukcijske dijete ili trudnoće jer su tada su vrijednosti lipida u krvi izmijenjene. Nakon akutnog infarkta miokarda su vrijednosti koncentracije HDL-kolesterola i LDL-kolesterola smanjene, ali određivanje lipidograma u prvih 8 sati od infarkta daje korisne podatke (5). Preporučene vrijednosti koncentracija su: ukupni kolesterol $\leq$ 5 mmol/L, triacilglicerola $\leq$ 1.7 mmol/L, HDL-kolesterol $\geq$ 1.2 mmol/L, a LDL-kolesterola $\leq$ 3 mmol/L (5, 21).

Ovisno ima li bolesnik još neki drugi čimbenik rizika, pripada li prema tablicama procjene rizika (22) u osobe s velikim i/ili vrlo velikim rizikom za kardiovaskularne bolesti, vrijednost LDL kolesterola mora biti i manja od 2,6, odnosno 1,8 mmol/L.

# 5. Terapijske mogućnosti

Cilj terapije dislipidemija je umanjiti mortalitet od kardiovaskularnih bolesti i ostalih komplikacija dislipidemija.

## 5. 1. Nefarmakološka terapija

Prvi i osnovni pristup liječenja bolesnika s dislipidemijom je promjena životnih navika. Osnova nefarmakološke terapije je optimalna dijeta. Pacijentima s hiperlipidemijama preporučuje se prehrana bogata vlaknima kao što su voće, povrće i mahunarke. Potrebno je smanjiti unos zasićenih masnih kiselina i visokokalorične hrane, a povećati unos nezasićenih masnih kiselina, naročito ω-3 i ω-6 reda. Na smanjenje kolesterola u krvi pozitivan učinak imaju i biljni steroli iz hrane, ali njih treba izbjegavati u bolesnika sa sitosterolemijom. Pretjerana konzumacija alkohola može povećavati koncentraciju triacilglicerola u krvi, a može dovesti i do egzacerbacije postojećeg poremećaja pa je preporučljivo smanjiti unos ili u nekim slučajevima potpuno izbjegavati alkoholna pića. Preporučuje se i prestanak pušenja jer se pušenjem povećava oksidacija LDL-a u krvi koji je izrazito aterogen, a dokazano je da je pušenje i na druge načine rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti. Izrazito važan segment nefarmakološkog liječenja hiperlipidemija je i smanjenje tjelesne mase. U pretilih ljudi je povećana sinteza VLDL-a što kasnije metabolički dovodi do povećanja rizika za kardiovaskularne bolesti. Aerobna tjelesna aktivnost svakodnevno bi trebala trajati najmanje 30 minuta, a intenzitet aktivnosti takav da pacijent bude umjereno zadihan i oznojen. Pozitivan učinak takvog vrsta vježbanja je povećanje koncentracija HDL-a, a smanjenje triacilglicerola. Preporučuje se lagano trčanje, plivanje ili vožnja bicikla (5, 20, 23).

## 5. 2. Farmakološka terapija

Farmakološka terapija se uvodi tek ako se nemedikamentozno nije normalizirana koncentracija lipida tijekom dva do tri mjeseca. No u bolesnika koji već imaju neke čimbenike rizika poput šećerne bolesti ili arterijske hipertenzije ili su

preboljeli kardiovaskularni incident terapiju treba uvesti odmah. Terapiju će najčešće trebati uzimati doživotno.

### 5. 2. 1. Statini

Statini su lijek izbora poglavito za smanjenje koncentracije LDL-kolesterola (što će smanjiti i ukupni kolesterol). Oni inhibiraju HMG-CoA-reduktazu i tako smanjuju sintezu endogenog intracelularnog kolesterola. Posljedično se poveća ekspresija LDL receptora na površini hepatocita pa to povećava endocitozu LDL-kolesterola. U krvi se također smanjuju i koncentracije VLDL-a i IDL-a. Daju se u dozama od 20 do 80 mg (npr. atorvastatin) dnevno i to navečer. Mogu se davati i podijeljeno u dvije doze od kojih jedna mora biti večernja. Obično se počinje s najmanjom dozom, koja se kasnije postupno povećava dok se ne postigne zadovoljavajuća koncentracija kolesterola u krvi. Rijetke, ali veoma ozbiljne nuspojave statina su miopatija, miozitis i rabdomioliza, a kao simptom pacijenti navode bolove u mišićima. Rabdomioliza je posebno opasna jer može dovesti do bubrežne insuficijencije i smrti. Statini povećavaju i katalitičku koncentraciju aminotransferaza pa se ne bi trebali davati pacijentima sa značajnim bolestima jetre. Iako ima nuspojava, korisnosti statina uvelike nadmašuju rizik od nuspojava. Stariji statini imaju kraći poluvijek života, 3 do 4 sati i u ti skupinu spadaju lovastatin i pravastatin, a noviji statini imaju duži poluvijek života, 14 do 15 sati. Noviji statini su atorvastatin i rosuvastatin i oni se mogu uzimati ujutro (5, 12, 24).

### 5. 2. 2. Fibrati

Fibratima poglavito liječimo hipertrigliceridemiju. Mehanizam djelovanja im je aktivacija PPAR-α čime se utječe na gensku regulaciju metabolizma lipida i ugljikohidrata. Fibrati se mogu kombinirati sa statinima, ali treba biti oprezan da ne dođe do miopatije. Postoje smjernice za kontrolu mišićnih i jetrenih enzima, kreatin-kinaze (CK) i aspartat-aminotransferaze (AST), prilikom liječenja pacijenata lijekovima za snižavanje lipida koje treba redovito kontrolirati (5, 14, 25). Fenofibrati su novija skupina fibrata koji su potentni u smanjenju koncentracije triacilglicerola, a nemaju nuspojave zabilježene uz kombinaciju gemfibrozila s nekim starijim vrstama

statina (cerivastatin) koji su danas opsolentni.

### 5. 2. 3. Ionski izmjenjivači

Za liječenje izolirane hiperkolesterolemije mogu se davati i ionski izmjenjivači, kolestiramin i kolestipol. Ti se lijekovi ne smiju davati osobama s povećanom koncentracijom triacilglicerola jer će se ona još više povećati. Oni sprečavaju ulazak žučnih kiselina u enterohepatičku cirkulaciju i time smanjuju koncentraciju kolesterola u krvi. Imaju nespecifične gastrointestinalne nuspojave zbog kojih pacijenti često samoinicijativno prekidaju liječenje pa se ti lijekovi rijetko daju samostalno. Mogu se dati u kombinaciji sa statinima (5). U Hrvatskoj se više ne rabe često, ponajviše zbog nuspojava ali i visokopotentnih statina koji su se javili na tržištu.

### 5. 2. 4. Ezetimib

Pacijentima s hiperkolesterolemijom možemo propisati i ezetimib. Može se dodati u terapiju sa statinima te s njima djeluju sinergistički, ali je ujedno i lijek izbora u pacijenata koju su intolerantni na statine. Ezetimib je selektivni inhibitor apsorpcije kolesterola u tankom crijevu tako što utječe na NPC1L1 transporter. Ezetimib također i povećava broj LDL receptora na hepatocitima. Sve navedeno potiče uklanjanje LDL-kolesterola iz krvi za 15-25%. Daje se u dozi od 10 mg dnevno. Ezetimib reducira kardiovaskularni mortalitet u bolesnika s infarktom miokarda. Nuspojave su obično nespecifične, a uključuju proljev, nadutost, mučninu i vrtoglavicu (5, 26).

### 5. 2. 5. Nikotinska kiselina

Nikotinska kiselina, odnosno nijacin, sprječava proizvodnju triacilglicerola u jetri i izlučivanje VLDL-a pa dolazi do smanjenja koncentracije LDL-kolesterola za 15 do 18% i triacilglicerola za 20-40% te povećanja koncentracije HDL-kolesterola za oko 25%. Početno se daje u dozi do 375 mg dnevno navečer, a kasnije se može dati 2 g dnevno, također navečer. Od nuspojava su najznačajnije napadaji vrućine i žarenje te svrbež kože (5, 27). Upravo navedene nuspojave razlog su zašto danas u kliničkoj praksi ne koristimo nijacin.

### 5. 2. 6. ω-3 nezasićene masne kiseline

Nezasićene masne kiseline ω-3 reda potiču aktivnost intravaskularne LPL čime se smanjuje razina triacilglicerola u krvi. Doza od 2 do 4 g na dan smanjuje koncentraciju triacilglicerola u krvi za oko 30%. Doza od 1 g dnevno prevenira iznenadnu smrt i letalne aritmije nakon infarkta miokarda. ω-3 masne nezasićene kiseline mogu povećati razinu LDL-kolesterola u krvi (28).

### 5. 2. 7. PCSK9 inhibitori

Ova skupina lijekova inhibira PCSK9 koji sprječava recikliranje LDL receptora i time povećava koncentraciju LDL-kolesterola. Inhibicijom ovih proteina omogućuje se LDL receptorima da vežu više LDL-kolesterola iz krvi. Iako su relativno novi lijekovi, ova monoklonska protutijela uvelike utječu na terapijske mogućnosti u pacijenata s hiperkolesterolemijom, naročito obiteljskom hiperkolesterolemijom (29).

### 5. 2. 8. Plazmafereza

Plazmafereza je izvantjelesno odstranjenje suviška lipoproteina selektivnim uklanjanjem LDL čestica i ostalih štetnih čestica iz krvi. Ta se metoda smatra radikalnom metodom liječenja te ju treba provoditi tek iznimno, u izrazito ugroženih pacijenata kod kojih ni najvećim farmakološkim dozama niti kombinacijom lijekova nije dostignuta ciljna koncentracija lipida u krvi. (5, 30).

# 6. Zaključak

Trenutni vodeći uzrok mortaliteta u svijetu su kardiovaskularne bolesti, a prevalencija dislipidemije je najveća kod pacijenata s preuranjenom koronarnom bolesti srca. Nasljedni poremećaji metabolizma lipida su česti poremećaji koji nerijetko prođu nezapaženo jer je svjesnost o bolestima mala, tj. na ove oblike bolesti se ne misli. Neki oblici bolesti duže vrijeme ostaju asimptomatski dok su drugi maskirani raznim drugim dijagnozama. Potrebno je vršiti daljnja istraživanja primarnih dislipidemija kako bismo detaljnije upoznali metabolizam lipoproteina i etiopatogenetske mehanizme ovih poremećaja. Također je izuzetno važno osvijestiti populaciju o čimbenicima rizika okoline koji zajedno s genetskim poremećajima utječu na incidenciju ranog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta. Rana dijagnostika i pravovremena terapija treba biti postignuta u što većem broju pacijenata, ali za to je potrebna veća razina suradnje pacijenata i liječnika prema kojoj moramo težiti.

# Zahvale

Iskreno se zahvaljujem doc. dr. sc. Ivanu Pećinu na povjerenju, stručnom vodstvu, strpljenju i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Velika hvala mojim roditeljima Marijani i Robertu koji su mi omogućili školovanje te mi bili beskrajna podrška u svakom trenutku i mojoj sestri Marti koja je bila iskrena prijateljica i glas razuma kada je to bilo potrebno. Hvala djedovima, bakama i svoj užoj i široj obitelji što su vjerovali u mene i pratili me u svakom koraku studiranja.

Zahvalu upućujem i svim svojim prijateljima na nezaboravnim druženjima i što su u studentski život uveli mnogo zabave.

Na kraju se posebno zahvaljujem djevojci Luciji za najveću potporu, razumijevanje i što je sa mnom prošla sve teške i sretne trenutke.

# Literatura

1. The Framingham Heart Study, Framingham, Massachusetts, dostupno na: https://www.framinghamheartstudy.org/

2. Guyton AC. Metabolizam lipida. U: Kukolja Taradi S, Andreis I, ur. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. Str. 819-830.

3. Rosenson RS. Lipoprotein classification, metabolism, and role in atherosclerosis. U: UpToDate, ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017 [pristupljeno 10.05.2018.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/lipoprotein-classification-metabolism-and-role-in-atherosclerosis

4. Botham KM, Mayes PA. Sinteza, prijenos i izlučivanje kolesterola. U: Lovrić J, Sertić J, ur. Harperova ilustrirana biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Srt. 224-233.

5. Rainer Ž. Poremećaji metabolizma lipida. U: Pavičić A, Šimat B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada LJEVAK; listopad 2008. Str. 1286-293.

6. Botham KM, Mayes PA. Prijenos i pohrana lipida. U: Lovrić J, Sertić J, ur. Harperova ilustrirana biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Srt. 212-223.

7. Botham KM, Mayes PA. Fiziološki značajni lipidi. U: Lovrić J, Sertić J, ur. Harperova ilustrirana biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Srt. 121-130.

8. Botham KM, Mayes PA. Oksidacija masnih kiselina: ketogeneza. U: Lovrić J, Sertić J, ur. Harperova ilustrirana biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Srt. 184-192.

9. Botham KM, Mayes PA. Biosinteza masnih kiselina i eikozanoida. U: Lovrić J, Sertić J, ur. Harperova ilustrirana biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Srt.

193-204.

10. Barić I. Dislipoproteinemije. U: Žužul A, ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 187-132.

11. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Dis Primers. 2017 Dec 7;3:17093. doi: 10.1038/nrdp.2017.93. [Internet] [pristupljeno 14.05.2018.] Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29219151

12. Pećin I, Hartgers ML, Hovingh GK, Dent R, Reiner Ž. Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: The role of PCSK9 inhibitors. U: European Journal of Preventive Cardiology 2017, Vol. 24(13) 1383–1401. DOI: 10.1177/2047487317717346 journals.sagepub.com/home/ejpc

13. Reiner, Ž. *Management of patients with familial hypercholesterolaemia*. Nat. Rev. Cardiol. 12, 565–575 (2015). DOI: 10.1038/nrcardio.2015.92. [Internet] [pristupljeno 14.05.2018.] Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26076948?dopt=Abstract&holding=npg

14. Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. U: Nature Reviews Cardiology 14, 401–411 (2017) doi:10.1038/nrcardio.2017.31 [Internet] [pristupljeno 15.05.2018.] Dostupno na: https://www.nature.com/articles/nrcardio.2017.31

15. Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, et al. Tangier disease: epidemiology, pathophysiology, and management. U: Am J Cardiovasc Drugs (2012) 12: 303. [Internet] [pristupljeno 19.05.2018.] Dostupno na: https://doi.org/10.1007/BF03261839

16. McIntyre N. Familial LCAT deficiency and fish-eye disease. J Inherit Metab Dis. 1988;11 (Suppl 1):45–56. [Internet] [pristupljeno 19.05.2018.] Dostupno na:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3141686

17. Saeedi R, Li M, Frohlich J. A review on lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. Clin Biochem. 2015;48(7–8):472–5. [Internet] [pristupljeno 19.05.2018.] Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25172171

18. Ingle VK, Maharana PK, Rajesh P. Secret in the eyes - fish eye disease. Indian Journal of Nephrology. 2016;26(4):313-314. doi:10.4103/0971-4065.179304. [pristupljeno 19.05.2018.] [Internet] Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964702/

19. Synoracki S, Kathemann S, Schmid W. et al. Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) : Diagnostic and therapeutic options in an underdiagnosed disease. Pathologe (2018) 39: 249. [Internet] [pristupljeno 19.05.2018.] Dostupno na: https://doi.org/10.1007/s00292-017-0400-z

20. Feingold KR, Grunfeld C. Approach to the Patient with Dyslipidemia. [Ažurirano15.1.2018.]. U: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, i sur., ur. [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. [pristupljeno 21.05.2018.] Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326736/

21. Graziani, M.S. & Ceriotti, Ferruccio & Zaninotto, M & Catapano, Alberico & Medea, Gerardo & Parretti, D & Gulizia, M & Averna, Maurizio & Ciaccio, Marcello. (2016). The laboratory diagnosis of dyslipidemia. 40. 338-346. 10.19186/BC_2016.031. [pristupljeno 21.05.2018.] Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/311927298_The_laboratory_diagnosis_of_dyslipidemia

22. SCORE Risk Charts. The European cardiovascular disease risk assessment model. The European Society of Cardiology (ESC) Dostupno na: https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts

23. Edward T Carreras, Donna M Polk. Dyslipidemia: Current Therapies And Guidelines For Treatment: US Cardiology Review 2017;11(1):10–5 DOI https://doi.org/10.15420/usc.2016:9:2 [Internet] [pristupljeno 21.05.2018.] Dostupno na: https://www.uscjournal.com/articles/dyslipidemia-current-therapies-and-guidelines-treatment

24. García MJ, Reinoso RF, Sánchez Navarro A, Prous JR. Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003;25(6):457–481. [Internet] [pristupljeno 26.05.2018.] Dostupno na: http://europepmc.org/abstract/med/12949632

25. Hara F, Yamazaki J. Fibrates. Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine [01 Sep 2013, 71(9):1643-1648] [Internet] [pristupljeno 26.05.2018.] Dostupno na: https://europepmc.org/abstract/med/24205728

26. Slim H, Thompson PD. The pharmacokinetics of ezetimibe. Journal of Clinical Lipidology [15 Aug 2008, 2(5):328-334] Journal Article. DOI: 10.1016/j.jacl.2008.08.430 [Internet] [pristupljeno 26.05.2018.] Dostupno na: https://europepmc.org/abstract/med/14571304

27. William E. Boden, Mandeep S. Sidhu, Peter P. Toth. The Therapeutic Role of Niacin in Dyslipidemia Management. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. Vol 19, Issue 2, pp. 141 – 158. First Published December 20, 2013 [Internet] [pristupljeno 26.05.2018.] Dostupno na: https://doi.org/10.1177/1074248413514481

28. Kasim-Karakas SE., Herrmann R., Almario R. Effects of omega-3 fatty acids on intravascular lipolysis of very-low-density lipoproteins in humans. (1995) Metabolism, 44 (9) , pp. 1223-1230. [Internet] [pristupljeno 05.06.2018.] Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666799

29. Gencer B, Lambert G, Mach F. PCSK9 inhibitors.Swiss Med Wkly. 2015 Apr 9;145:w14094. doi: 10.4414/smw.2015.14094. eCollection 2015. [Internet] [pristupljeno 26.05.2018.] Dostupno na: https://smw.ch/article/doi/smw.2015.14094

30. Yeh, Jiann-Horng & Lee, May-Fen & Hou Chang, Chiu. (2003). Plasmapheresis for severe lipemia: Comparison of serum-lipid clearance rates for the plasma-exchange and double-filtration variants. Journal of clinical apheresis. 18. 32-6. 10.1002/jca.10047. [pristupljeno 26.05.2018.] [Internet] Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/10784676_Plasmapheresis_for_severe_lipemia_Comparison_of_serum-lipid_clearance_rates_for_the_plasma-exchange_and_double-filtration_variants

# Životopis

Rođen sam 9. rujna 1992. godine u Čakovcu. Pohađao sam 1. osnovnu školu Čakovec od 1999. do 2007. godine i iste godine sam upisao gimnaziju u Čakovcu. Srednjoškolsko obrazovanje završavam 2011. godine te upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sudjelovao sam u organizacijskom odboru ZIMS-a, bio aktivni i pasivni sudionik CROSS-a, pohađao mnoge kongrese medicinske tematike te radio u laboratoriju na Zavodu za farmakologiju. Ilustrirao sam za studentski časopis „Medicinar“ te predstavljao fakultet na prvom sveučilišnom e-sport natjecanju. Od stranih jezika aktivno se služim engleskim.