

012.1
B42



Victor BOTNARU

DISLIPIDEMIILE:
ghid de practică medicală

Chișinău 2004

612.1
B 42

Victor BOTNARU

**DISLIPIDEMIILE:
recomandări practice**

650934

UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚEANU"
BIBLIOTECA

Chișinău 2004

CZU 612.123:577.115/.12(049.3)

B73

Notă

Medicina reprezintă o știință în permanentă schimbare. Pe măsură ce experiența clinică și cercetările științifice largesc cunoștințele în domeniu, apare necesitatea modificărilor în conduita terapeutică, inclusiv în cea medicamentoasă.

Înainte de a administra oricare medicament (inclusiv formele noi) se recomandă a verifica în prospectele medicamentului sau în literatura de specialitate informațiile cu privire la acesta, penru a exclude orice eroare și a lua cunoștință de eventualele schimbări ale posologiei, de efectele secundare și de măsurile de precauție implicit necesare.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cartii

Botnaru, Victor

Dislipidemiile: Recomandări practice / Victor Botnaru. -Ch.:

F.E.-P "Tipogr. Centrală", 2004.-104 p.

ISBN 9975-78-317-1

1 000 ex.

612.123:577.115/.12(049.3)

*Aducem sincere mulțumiri colaboratorilor
Clinicii boli interne a Spitalului municipal
Sfântul Arhanghel Mihail (Chișinău).*

ISBN 9975-78-317-1

*Dedicată
profesorului Alexandru Izvoorean*

Victor BOTNARU doctor habilitat în medicină,
profesor universitar, șef catedră
medicină internă nr.2,
Universitatea de Medicină și
Farmacie N. Testemițanu,
Chișinău; Internist principal
netitular la Ministerul Sănătății;
Laureat al Premiului de Stat al
Republicii Moldova

A COLABORAT:

Alexandru CORLĂTEANU medic rezident, catedra medicină
internă nr.2, Universitatea de
Medicină și Farmacie
N. Testemițanu, Chișinău

CUPRINS

ABREVIERI	9
Capitolul I. GENERALITĂȚI. LIPIDELE SANGUINE	11
Definiții	11
Lipidele sanguine.....	12
Acizii grași.....	12
Trigliceridele.....	14
Fosfolipidele.....	15
Colesterolul.....	15
Apoproteinele.....	16
Lipoproteinele.....	18
Enzimele implicate în metabolismul lipidic.....	22
Receptorii lipoproteici.....	23
Capitolul II. METABOLISMUL LIPOPROTEINELOR	25
Transportul lipoproteinelor.....	25
Dislipidemia ca factor de risc pentru cardiopatia ischemică.....	29
Dislipidemiile și ateroscleroza.....	35
Structura leziunelor aterosclerotice.....	37

Capitolul III. CLASIFICAREA ȘI DIAGNOSTICUL DISLIPIDEMIILOR

Etiopatogenia dislipidemiilor.....	41
Clasificarea hiperlipoproteinemiiilor.....	42
Hiperlipoproteinemiiile primare.....	44
Hipertrigliceridemii.....	44
Hipercolesterolemii.....	47
Hipercolesterolemia pură: tipul IIa.....	47
Hipercolesterolemia familială (monogenică).....	47
Hipercolesterolemia comună (poligenică).....	48
Hiperlipidemii mixte.....	49
Dislipidemiile care nu intră în clasificare.....	50
Modificările concentrației HDL-colesterolului.....	50
Scăderea nivelului colesterolului.....	52
Sindromul metabolic.....	53
Creșterea concentrației de lipoproteina (a).....	55
Hiperlipoproteinemiiile secundare.....	55
Diagnosticul hiperlipidemiilor.....	59

Capitolul IV. TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR.....67

Tratamentul nemedicamentos.....	72
Tratamentul medicamentos.....	74
Inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statinele).....	74
Secheștrantii acizilor biliari (rezinele).....	78
Fibrații (fenoxi-izobutirafii).....	79
Acidul nicotinic.....	80
Medicamentele mai noi în tratamentul dislipidemiilor.....	82
Alte metode terapeutice.....	83
Tratamentul unor forme speciale de hiperlipidemii.....	84
Greșeli în tratamentul dislipidemiilor.....	86
Profilaxia.....	86

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....87

Anexa I Lista preparatelor hipolipemiente de bază.....	91
Anexa II Denumiri comerciale de hipolipemiente.....	92
Anexa III Trialuri importante.....	94
Anexa IV Cazurile clinice.....	96
Anexa V Scorul Framingham.....	100

ABREVIERI

A II	angiotensina II
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ACAT	acetil colesterol acil transferaza
AHA	<i>American Heart Association</i>
AG	acizi grași
ALAT	alaninaminotransferaza
AP	angina pectorală
Apo	apoproteina
ASAT	aspartataminotransferaza
ATP	<i>Adult Treatment Panel</i>
AVC	accident vascular cerebral
CETP	proteina de transfer (<i>cholesterol ester transfer protein</i>)
Col	colesterol
CPI	cardiopatie ischemică
CPK	creatinfosfokinaza
CRP	proteina C reactivă
CT	colesterol total
DZ	diabet zaharat
FR	factor de risc
HDL	lipoproteinele cu densitate înaltă (<i>high density lipoproteins</i>)
HDL-Col	colesterolul din lipoproteinele cu densitate înaltă
HLP	hiperlipoproteinemie
HMG CoA	hidroxi-metil-glutaril Coenzima A
HTA	hipertensiune arterială
HTG	hipertrigliceridemie
IMC	indice de masă corporală
IDL	lipoproteinele cu densitate intermediară (<i>intermediate density lipoproteins</i>)
IMA	infarctul miocardic acut
LCAT	lecitin-colesterol aciltransferaza
LDL	lipoproteinele cu densitate joasă (<i>low density lipoproteins</i>)
LDL-Col	colesterolul din lipoproteinele cu densitate joasă
LH	lipaza hepatică
Lp (a)	lipoproteina (a)

Lp X	lipoproteina X
Lp Y	lipoproteina Y
LP	lipoproteine
LPL	lipoproteinlipaza
METS	echivalent metabolic, unitate de măsură a consumului de oxigen
MTP	proteina microzomală de transfer al trigliceridelor
NCEP	Programul național SUA de educație asupra colesterolului (<i>National Cholesterol Educational Program</i>)
PL	fosfolipide
PPAR- <i>alfa</i>	<i>peroxisome proliferator-activated receptor alfa</i>
PTCA	angioplastie coronară transcutană (<i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>)
SCA	sindrom coronarian acut
SCORE	Scor de predicție a riscului coronarian, elaborat de Societatea europeană de cardiologie, 2003 (<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>)
TA	tensiune arterială
TA _s	tensiune arterială sistolică
TG	trigliceride
TSH	tireotropina
VLDL	lipoproteinele cu densitate foarte joasă (<i>very low density lipoproteins</i>)

G

Capitolul I GENERALITĂȚI. LIPIDELE SANGUINE.

DEFINIȚII

Dislipidemia definește prezența unei tulburări în conținutul lipidelor sanguine - fie a conținutului total, fie a spectrului substanțelor lipidice (modificarea coraportului fracțiunilor lipidice). Cuprinde toate tulburările, inclusiv scăderea izolată a HDL-colesterolului, care rămâne în afara definițiilor ce urmează.

Hiperlipidemia în general semnifică majorarea conținutului substanțelor lipidice (a cantității totale sau a unor fracțiuni) în sânge. Din punct de vedere clinic hiperlipidemia reprezintă majorarea nivelului plasmatic al colesterolului și/sau trigliceridelor.

Hipercolesterolemia reprezintă majorarea nivelului de colesterol sanguin. *Hipertrigliceridemia* semnifică majorarea conținutului de trigliceride. *Hiperlipidemia mixtă (combinată)* definește majorarea concomitentă a conținutului de colesterol și de trigliceride în sânge.

LIPIDELE SANGUINE

Lipidele sanguine din punct de vedere biochimic sunt trigliceride (TG), acizii grași (AG) neesterificați, fosfolipide (PL) sau colesterol. Toate lipidele din sânge sunt conjugate cu niște proteine speciale (apoproteinele). Aceste complexe sunt denumite *lipoproteine*.

Lipidele au un rol biologic energetic (furnizează 40% din energia necesară) și plastic: acizii grași nesaturați intră în componența membranelor celulare, colesterolul servește drept materie primă pentru sinteza mai multor substanțe (acizi biliari, steroizi), iar din acizii grași polinesaturați se sintetizează prostaglandinele.

Acizii grași

Acizii grași reprezintă forma chimică cea mai simplă a lipidelor: sunt constituiți dintr-un lanț de 12-22 atomi de carbon ce se termină cu gruparea $-\text{COOH}$. Acizii grași participă la esterificarea colesterolului, la formarea trigliceridelor circulante și a TG din

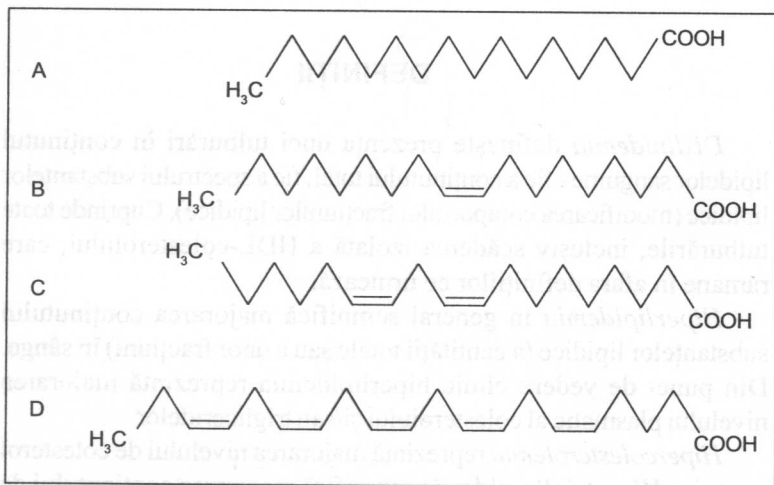


Fig. 1
Structura acizilor grași.
A - acidul palmitic; B - acidul oleic; C - acidul linoleic; D - acidul eicosapentaenoic.

depozitele de țesut adipos. Acizii grași pot circula legați de albumină, și atunci se numesc AG liberi.

Organismul uman poate sintetiza AG din glucide, însă alimentația noastră bogată în lipide asigură aproape integral necesarul de acizii grași (sinteză endogenă infimă) sub formă de trigliceride (aportul cotidian variază de la 60 la 100 g/zi).

AG nesaturați reprezintă substanțe esențiale, pe care organismul nu le poate sintetiza, deci aportul alimentar al acestora este indispensabil. Carența AG nesaturați se întâlnește în lipsa uleiurilor vegetale în rația alimentară.

În funcție de numărul legăturilor duble AG se clasifică în *saturați* (fără legături duble), *mononesaturați* (cu o singură legătură dublă) și *polinesaturați* (cu mai multe legături duble).

Acidul palmitic este un AG saturat (16 : 0, prima cifră a raportului indicând numărul atomilor de carbon în lanțul moleculei, iar a doua cifră - numărul de legături duble) din compoziția grăsimilor animale. Acidul stearic de asemenea este un AG saturat (18:0) și intră în compoziția lipidelor din lapte și din carnea roșie.

Acidul oleic este un AG mononesaturat (18:1) din componența uleiului de măsline, uleiului de rapiță și altor grăsimi vegetale.

Pentru AG polinesaturați este importantă și poziția legăturilor nesaturate. În clasificarea *omega* (ω) se notează numărul atomului de carbon cu prima legătură dublă, pornind de la gruparea $-\text{CH}_3$. Astfel, acidul linoleic (18:2) este un acid *omega* 6 ($\omega 6$) - prima

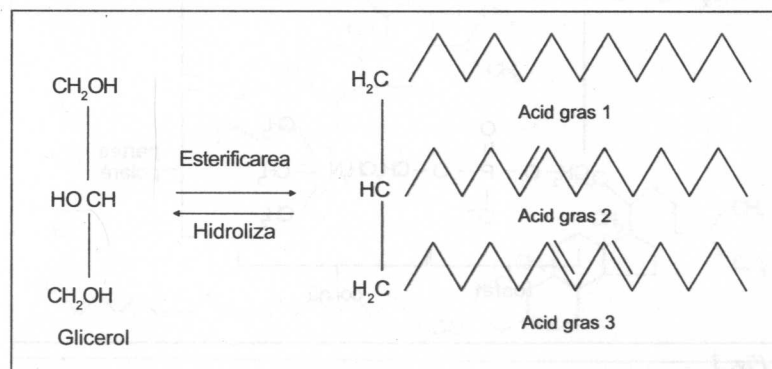


Fig. 2
Structura trigliceridelor.

dintre cele două legături duble se află la al șaselea atom de carbon (figura 1, C). Acidul linoleic intră în componența uleiului de soia, de porumb și de floarea soarelui.

Acizii grași *omega* 3 (ω 3) - acidul *alfa*-linolenic (18:3), acidul docosahexaenoic (22:6) și eicosapentaenoic (20:5) - intră în componența uleiului de pește; participă la metabolizarea trigliceridelor și prostaglandinelor, demonstrând efect antiaterogen în unele trialuri.

Trigliceridele

Trigliceridele (TG) alcătuiesc peste 95% din lipidele organismului uman. TG constituie majoritatea absolută a grăsimilor alimentare animale (unt, slănină, carnea grasă) și a uleiurilor vegetale (ulei de floarea soarelui, porumb *etc.*), aportul de TG variind între 60 și 100 g/zi. TG sunt formate (figura 2) prin legarea a trei lanțuri lungi de acid gras la molecula de glicerol (esterificare). Prin scindarea TG (hidroliză, deesterificare) se formează acizi grași liberi și glicerol sau *beta*-monogliceride.

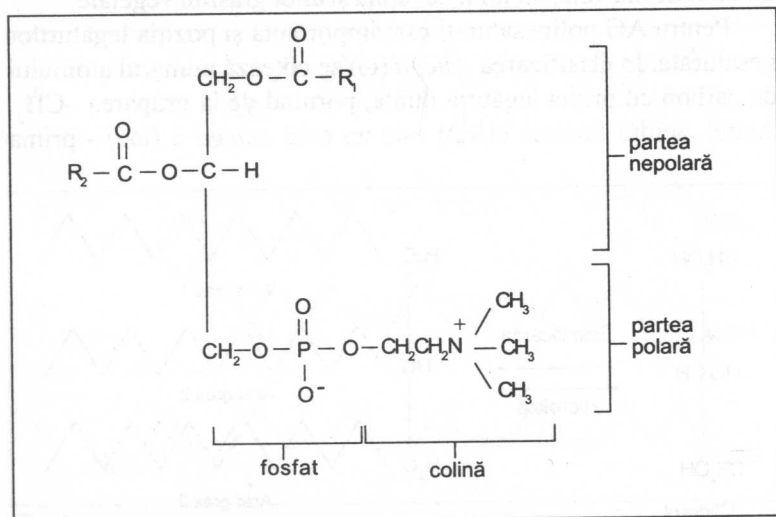


Fig. 3
Structura fosfolipidelor pe exemplul fosfatidilcolinei (lecitinei).
 R_1 - acid gras saturat; R_2 - acid gras polinesaturat.

Fosfolipidele

Fosfolipidele (PL) au structura asemănătoare cu cea a trigliceridelor: două grupe hidroxil din glicerol sunt esterificate de acizi grași, iar a treia - de radicalul fosfat (*sinonim*: fosfogliceridele). Partea fosfat a moleculei de PL este hidrofilă și polară, în timp ce extremitatea glicerid este nepolară și hidrofobă (figura 3).

Prin extremitatea hidrofobă PL intră în contact stabil cu lipidele, iar prin extremitatea hidrofilă - în contact cu plasma. Aceste proprietăți amfipatice (hidrofile și hidrofobe) asigură rolul PL de agent transportator al altor lipide - se situează la interfața dintre mediul apos al plasmii (unde lipidele sunt insolubile) și lipoproteine, care transportă lipidele prin sânge.

Colesterolul

Colesterolul (Col) are o structură policiclică, complexă (fig. 4). Col esterificat (colesteril-esterii) constituie 70% din colesterolul total plasmatic, iar restul (30%) este reprezentat de colesterolul liber (neesterificat). Colesterolul este componentă a membranelor celulare și predecesorul altor molecule importante (acizii biliari, steroizii, vitamina D).

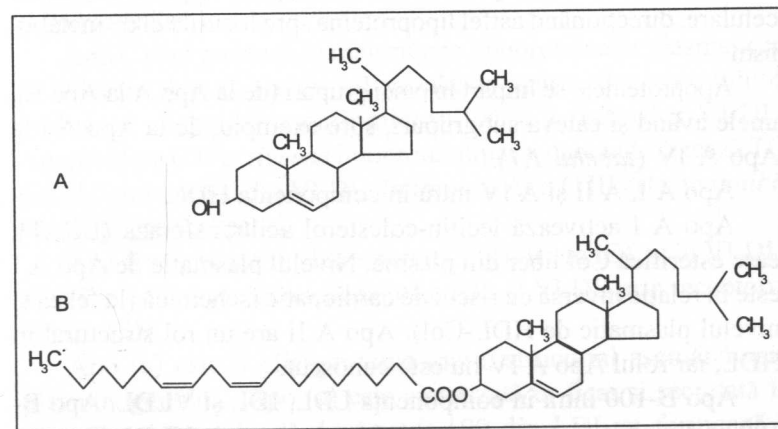


Fig. 4
Structura colesterolului liber (A) și colesterolului esterificat (B).

Sinteza endogenă a colesterolului are loc în ficat și furnizează 70% din necesarul pe 24 ore. *Aportul alimentar* are un rol mai mic (30% din necesar) și variază între 300-600 mg/zi. Aportul alimentar de Col are o influență variabilă asupra nivelului de colesterol plasmatic.

Toate celulele au proprietatea de a sintetiza colesterolul, datorită prezenței enzimei 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductaza (HMG Co A reductaza), însă ele preferă să utilizeze colesterolul circulant, pe care îl captează cu ajutorul unor receptori specifici (LDL-receptorii).

"Reciclarea" colesterolului în hepatocit se face pe trei căi:

- reutilizarea colesterolului pentru sinteza lipoproteinelor;
- stocarea în interiorul hepatocitelor;
- excreția în bilă (sub forma de colesterol sau de săruri biliare).

Ficatul este singurul organ capabil să elimine cantități mari de colesterol.

Apoproteinele

Apoproteinele (Apo) reprezintă componenta proteică a lipoproteinelor cu important rol *structural* (asigură stabilitatea particulei lipoproteice) și *funcțional* - apoproteinele se leagă de enzimele specifice sau proteinele de transport de pe membranele celulare, direcționând astfel lipoproteina spre locurile ei de metabolism.

Apoproteinele se împart în cinci grupuri (de la Apo A la Apo E), unele având și câteva subgrupuri, spre exemplu, de la Apo A I la Apo A IV (tabelul 1.1).

Apo A I, A II și A IV intră în componența HDL.

Apo A I activează lecitin-colesterol aciltransferaza (LCAT), care esterifică Col liber din plasmă. Nivelul plasmatic de Apo A I este în relație inversă cu riscul de cardiopatie ischemică (la fel ca și nivelul plasmatic de HDL-Col). Apo A II are un rol structural în HDL, iar rolul Apo A IV nu este cunoscut.

Apo B-100 intră în componența LDL, IDL și VLDL. Apo B-100 participă la sinteza și secreția hepatocitară de VLDL. Este un ligand specific pentru receptorul LDL.

PROPRIETĂȚILE APOPROTEINELOR

Apo	Lipoproteina	Masa moleculară	Funcție	Loc de sinteză
Apo A I	HDL (II); Chilomicroni	28000	Activează LCAT, structurală	Ficat, intestin
Apo A II	HDL; Chilomicroni	16000	Structurală	Ficat, intestin
Apo A IV	HDL; VLDL Chilomicroni	46000	Nu este cunoscută	Intestin
Apo B-100	LDL; VLDL IDL	550000	Sinteza și secreția VLDL; Legătura cu receptorul LDL	Ficat
Apo B-48	Chilomicroni; Remnanții	250000	Structurală	Intestin
Apo C I	HDL; VLDL; Chilomicroni	6000	Activează LCAT	Ficat
Apo C II	HDL; VLDL; Chilomicroni	7000	Activează LPL	Ficat
Apo C III	HDL; VLDL; Chilomicroni	7000	Stabilizează suprafața; Inhibă Apo CII	Ficat
Apo D	HDL	21000	Inhibă LPL	Ficat
Apo E	HDL; VLDL; Chilomicroni; Remnanții LDL	34000	Captarea remnanților în hepatocit	Ficat; Macrofage

Apo B-48 este esențială pentru asamblarea și secreția chilomicronilor.

Apo C sunt prezente în majoritatea lipoproteinelor plasmatic.

Fiecare Apo C are un rol metabolic aparte, dar toate inhibă preluarea hepatică a chilomicronilor și a resturilor VLDL. Apoproteina C II activează lipoproteinlipaza, care hidrolizează TG din chilomicroni și din VLDL. În timp ce Apo C III este un inhibitor al lipoproteinlipazei.

Apo E se găsește în chilomicroni, în HDL, în IDL și în VLDL. Apo E mediază preluarea hepatică a IDL și VLDL prin receptorul pentru LDL.

Apo (a) este o glicoproteină mare, structural asemănătoare plasminogenului. Apo (a) este sintetizată în ficat și secretată în plasmă, unde se leagă de Apo B-100 din LDL și formează o lipoproteină cu proprietăți deosebite - lipoproteina (a).

Lipoproteinele

Lipoproteinele (LP) sunt particule globulare, cu masa moleculară mare, care transportă lipidele nepolare (trigliceridele și colesteril-esterii) prin plasmă.

Fiecare particulă de lipoproteină conține un miez nepolar hidrofob, care este alcătuit din TG și colesteril-esteri în proporții variabile. Miezul nepolar este înconjurat de un înveliș, compus din fosfolipide și colesterol neesterificat. Fiecare particulă de lipoproteină conține de asemenea proteine specifice (apoproteine), care se află expuse la suprafață.

Astfel, s-a ajuns la clasificarea lipoproteinelor plasmatiche în funcție de apoproteinele constitutive și de proprietățile lor fizicochimice.

În funcție de apoproteine: apoproteinele B se află în *beta*-lipoproteine, iar apoproteinele A se află în *alfa*-lipoproteine.

În funcție de densitate prin ultracentrifugare (care nu este o metodă de rutină) lipoproteinele se separă în chilomicroni, VLDL (lipoproteine cu densitate foarte mică - *very low-density lipoproteins*), LDL (lipoproteine cu densitate mică - *low-density lipoproteins*), IDL (lipoproteine cu densitate intermediară - *intermediate-density lipoproteins*) și HDL (lipoproteine cu densitate mare - *high density lipoproteins*).

Tabelul 1.2

PROPRIETĂȚILE LIPOPROTEINELOR PLASMATICE

Clasa de LP	Lipidele principale	Origine	Densitate g/ml	Motilitate electroforetică	Apo
Chilomicronii	Trigliceride exogene	Intestin	<1,006	Rămân la origine	AI, AII, AIV, B-48
VLDL	Trigliceride endogene	Ficat	<1,006	pre-β	B-100, C(E)
LDL	Colesteril-esteri	Catabolismul VLDL	<1,019	β	B-100
IDL	Colesteril-esteri	Catabolismul VLDL	1,019-1,063	Ușor pre-β	E, B
HDL	Colesteril-esteri, PL	Ficat, intestin	<1,063-1,210	α	AI, AII, C(D,E)

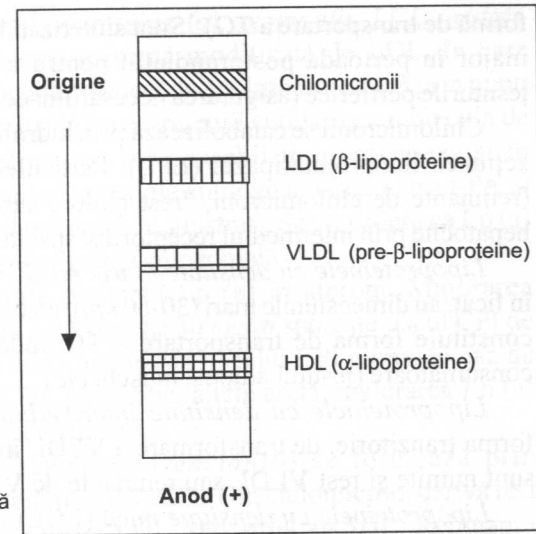


Fig. 5
Motilitatea electroforetică a lipoproteinelor.

Densitatea lipoproteinei este invers proporțională conținutului de TG și direct proporțională conținutului de apoproteine.

Funcția de bază a LP este de transportare și eliberare treptată a AG (trigliceride) și a colesterolului. Lipoproteinele principale transportatoare de trigliceride sunt chilomicronii și VLDL. Principalele lipoproteine cu rol de transportare a colesterolului sunt LDL și HDL.

În funcție de activitatea electroforetică lipoproteinele se clasifică în α-lipoproteine (deplasare maximă spre anod), β-lipoproteine (care se deplasează cel mai puțin spre anod), pre-β (manifestă o motilitate intermediară), ușor pre-β (care în mod normal lipsesc) și lipoproteine fără motilitate electroforetică (rămân la origine).

LP fără motilitate electroforetică sunt chilomicronii, β-lipoproteinele reprezintă LDL, pre-β-lipoproteinele reprezintă VLDL, iar α-lipoproteinele sunt HDL. Lipoproteinele ușor pre-beta reprezintă IDL.

Chilomicronii reprezintă particulele cu dimensiunile cele mai mari (80-500 nm) și densitatea cea mai mică (deoarece sunt principala

formă de transportare a TG). Sunt sintetizați la nivel intestinal (rol major în perioada postprandială) pentru a transporta TG spre țesuturile periferice (asigurarea necesarului de energie) și spre ficat.

Chilomicronii se catabolizează prin hidroliza trigliceridelor sub acțiunea lipoproteinlipazei (LPL). Particulele reziduale formate (remnante de chilomicroni, "rest chilo") sunt înlăturate de către hepatocite prin intermediul receptorilor speciali.

Lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL) sunt produse în ficat, au dimensiunile mari (30-80 nm), un conținut sporit de TG și constituie forma de transportare a TG endogene spre organele consumatoare (țesutul adipos, mușchi etc).

Lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL) reprezintă forma tranzitorie, de transformare a VLDL în LDL, de aceea mai sunt numite și rest VLDL sau remnante de VLDL.

Lipoproteinele cu densitate mică (LDL) au dimensiuni medii (18-25 nm). Constituie principalul transportor al colesterolului liber și colesterolului esterificat (au conținut sporit de Col și de Apo B-100), asigurând distribuirea colesterolului spre toate celulele.

Lipoproteinele cu densitate mică derivă din VLDL (prin intermediul IDL), care își micșorează cantitatea de TG sub acțiunea lipoproteinlipazei. Lipoproteinele cu densitate mică sunt aterogene (penetreză bariera endotelială cu rol important în patogenia plăcii aterosclerotice).

Lipoproteinele cu densitate mare (HDL) sunt particule de dimensiuni mici (5-12 nm). Conțin apoproteinele A (A I, A II și A IV).

HDL sunt sintetizate în intestin și în ficat. Particulele de HDL transportă colesterolul tisular de la țesuturile periferice spre ficat, deci realizează un efect protector vascular (antiaterogen).

Prin urmare, anume lipoproteinele determină dacă colesterolul transportat de ele este "bun" (antiaterogen) sau "rău" (aterogen). LDL transportă colesterolul spre țesuturi pentru a fi folosit și care poate să se acumuleze în peretele arterial - colesterolul "rău". HDL transportă colesterolul, venind de la țesuturi (de unde a fost prelevat) spre ficat, pentru a preveni acumularea sa în peretele arterial - colesterolul "bun".

Alte lipoproteine: lipoproteina (a), remnanții, LDL oxidate

Lipoproteina (a) este o formă modificată de LDL, în care apoproteina (a) este legată covalent de apolipoproteina B prin punți disulfurice. Lipoproteina (a) are structură similară cu molecula de plasminogen. Lp (a) are un rol deosebit în aterogeneză și în trombogeneză (inhibă activarea plasminogenului de către t-PA și inhibă legarea plasminogenului de substrat). Se consideră că Lp (a) este moștenită prin codominanță autozomală.

A fost demonstrată prezența Lp (a) în aterom. Majorarea nivelului plasmatic de Lp (a) peste 30 mg/dl sporește riscul CPI de 2-5 ori. Unele studii arată majorarea riscului CPI numai în caz de creștere a nivelului LDL plasmatic, altele arată majorarea Lp (a) ca un factor de risc independent.

Lipoproteinele remnante (remnanții) se formează prin degradarea chilomicronilor și a VLDL. Din chilomicroni derivă rest chilo, iar din VLDL - rest VLDL, sau altfel zis IDL. Remnanții conțin în proporție egală TG și colesterol.

La subiecții normali interprandial LP remnante sunt prezente în sânge în cantități infime datorită metabolismului foarte rapid al chilomicronilor (de ordinul minutelor) și al VLDL (de ordinul zecilor de minute). Prin urmare, în mod normal ele nu trebuie să fie prezente la electroforeză.

Lipoproteinele cu densitate mică oxidate (LDL oxidate) au rol important în aterogeneză. Datorită dimensiunilor mici, particulele de LDL pot trece în spațiul subendotelial. În celulele spumoase LDL sunt oxidate: are loc peroxidarea acizilor grași polinesaturați din lipidele LDL, se modifică apoproteina B cu formarea mai multor epitopi noi, care stimulează captarea LDL de către macrofage și de către celulele spumoase. În plus, LDL oxidate realizează un puternic efect chemotactic pe monocite, soldat cu captarea și mai mare de LDL și, în final, cu formarea plăcii de aterom.

Oxidarea LDL poate avea loc și în celulele musculare netede și în celulele endoteliale. Este important faptul că acumularea LDL oxidate nu este reglată de către receptori: pătrunderea necontrolată a colesterolului transformă macrofagele în celule spumoase (cu rol important în formarea plăcii aterosclerotice), modifică funcția celulelor endoteliale și a celulelor musculare netede din peretele vascular.

Ipo-teza oxidării lipidelor și-a găsit susținerea în rezultatele studiilor pe animale, în care administrarea unor antioxidanți (spre exemplu, vitamina E) inhibă formarea plăcilor de aterom la iepurii hipercolesterolemici. La fel și în unele studii populaționale a fost semnalată legătura dintre nivelul plasmatic scăzut de vitamină E și incidența sporită de CPI. Din păcate, în studiile intervenționale nu s-a obținut o scădere a incidenței infarctului miocardic sub tratament zilnic îndelungat cu vitamină E.

Enzimele implicate în metabolismul lipidic

Lipoproteinlipaza (LPL) pune la dispoziția țesutului adipos sau a țesuturilor consumatoare, acizii grași din trigliceride: hidrolizează TG din chilomicroni și din VLDL pînă la monogliceride și acizi grași liberi. Prin aceasta duce la formarea particulelor de remnanți, sărăcite în trigliceride.

În caz de lipsă completă a lipoproteinlipazei, chilomicronii nu pot fi metabolizați iar hipertrigliceridemia atinge valori extreme (peste 20 mmol/l).

Lecitin-colesterol aciltransferaza (LCAT) este responsabilă de esterificarea colesterolului liber prezent în HDL, ceea ce îl face extrem de hidrofoab (colesterolul esterilor formați) și nevoit să migreze spre nucleul particulei. Prin aceasta particula de HDL poate continua să acapareze pe suprafața sa colesterolul liber provenit din efluxul celular. În activarea LCAT un rol fundamental îl deține apoproteina A I.

Colesterol aciltransferaza (ACAT) este responsabilă de stocarea colesterolului după esterificare.

Hidroxi-metil-CoenzimaA-reductaza (HMG CoA-reductaza) reglează etapa limitantă fundamentală a sintezei endogene de colesterol. Activitatea sa de sinteză este inhibată de către creșterea concentrației intracelulare de colesterol.

Proteina de transfer CETP (*cholesterol ester transfer protein*) este transportată prin sânge de către lipoproteine. CETP asigură schimbul de colesterol esterilor și de TG între lipoproteinele bogate în colesterol (HDL, LDL) și lipoproteinele bogate în TG (VLDL).

Împreună cu enzima plasmatică *lecitin-colesterol aciltransferaza* (LCAT) CETP joacă un rol important în transportul revers al colesterolului - de la țesuturile periferice în plasmă și înapoi spre ficat.

Această proteină constituie unul dintre elementele de bază, ce explică relația inversă dintre trigliceride și HDL-colesterol.

Receptorii pentru lipoproteine

Receptorii lipoproteici sunt polipeptide care leagă lipoproteinele, ulterior metabolizate intracelular. Legarea se realizează prin recunoașterea unor apoproteine din structura lipoproteinelor.

Principalii receptori sunt: LDL receptorii, receptorii pentru "rest chilo", receptorii pentru HDL.

Receptorul pentru LDL a fost descoperit de către Brown M. și Goldstein J. (distingiți cu premiul Nobel în 1985). Prin acest receptor ficatul captează cea mai mare parte a LDL plasmatică, de unde rezultă rolul extrem de important al ficatului în menținerea concentrației plasmatică și homeostazia colesterolului.

Liganzi ai acestui LDL-receptor sunt apoproteinele E și B-100. Lipoproteina fixată de receptor este înglobată în celulă și catabolizată de către o protează. Colesterolul eliberat este utilizat sau stocat sub forma de ester. De asemenea, colesterolul asigură o relație inversă complexă în vederea prevenirii acumulării sale excesive prin intermediul mai multor procese:

- inhibarea activității enzimei HMG-CoA reductaza;
- stimularea enzimei ACAT, care asigură stocarea colesterolului după esterificare;
- inhibarea sintezei de LDL-receptori.

Receptorii pentru "restul chilo" recunosc Apo E, asigurând ulterior metabolizarea lor (resturilor chilo) în ficat.

Receptorul pentru HDL (numit CLA 1 sau SRB 1) se leagă de apoproteina A I a HDL. Aceasta antrenează captarea lipidelor din HDL de către anumite organe (ficat, suprarenale, testicule, ovare), care utilizează colesterolul pentru necesitățile lor metabolice, sau antrenează efluxul colesterolului din celulă în HDL.

M Capitolul II ETABOLISMUL LIPOPROTEINELOR

TRANSPORTUL LIPOPROTEINELOR

Transportul lipoproteinelor sanguine se face în cadrul a 3 sisteme majore de transport (*figura 6*):

- sistemul exogen;
- sistemul endogen;
- sistemul de retransport al colesterolului.

Sistemul de transport exogen

Cele mai importante cantități de lipoproteine sunt implicate în transportul lipidelor exogene (alimentare) - zilnic de la nivelul intestinului spre țesuturi sunt transportate 70-150 g trigliceride și 1-2 g colesterol.

Grăsimile alimentare sunt hidrolizate în intestin de către lipaza pancreatică. Calea de transport exogen activează în **condiții postprandiale** și începe cu absorbția AG liberi și colesterolului la nivelul microvililor jejuali. Aici ei se transformă în **colesteril-esteri și TG** pentru ca apoi, împreună cu fosfolipidele, să fie secretați în limfa intestinală sub forma de **chilomicroni (fig. 6)** - lipoproteine foarte bogate în TG. Ulterior, chilomicronii trec prin canalul toracic în circulația sistemică, unde primesc Apo C II și Apo E de la HDL. Apo C II este necesară pentru hidroliza TG de către lipoproteinlipază. Apo E asigură legarea chilomicronilor remnanți cu receptorii specifici din hepatocite.

În capilarele țesutului adipos și în capilarele mușchilor chilomicronii interacționează cu o enzimă, **lipoproteinlipaza**, care hidrolizează TG din miezul particulei în monogliceride și digliceride. Rezultă acizii grași, care traversează celulele endoteliale, intră în adipocite și în celulele musculare, unde sunt reesterificați sau oxidați.

Hidroliza trigliceridelor reduce dimensiunile particulei de chilomicroni, o parte din componentele căreia devin excesive și se transferă la particulele de HDL.

În rezultatul hidrolizei TG apare o particulă reziduală (rest de chilomicron, chilomicron remnant) de dimensiuni mici, îmbogățită în colesteril-esteri și apoproteine B-48 și E, care se separă de endoteliul capilar și reintră în circulația sanguină. Datorită conținutului aproape egal de Col și TG chilomicronul remnant capătă potențial aterogen.

Restul de chilomicron pleacă spre ficat, unde este preluat cu eficiență înaltă (fig. 6). Acest proces este mediat de apoproteina E, care se leagă cu receptorii pentru resturile de chilomicroni de pe suprafața hepatocitelor (pagina 28) cu înlăturarea rapidă a resturilor de chilomicroni din circulație (*endocitoză mediată de receptor*).

Rezultatul final al procesului de transport al chilomicronului este furnizarea de trigliceride la țesutul adipos și de colesterol la ficat.

Sistemul de transport endogen

Asigură transportarea lipidelor în **perioada interprandială**.

Ficatul transformă carbohidrații în acizi grași, esterifică AG cu glicerol pentru a forma trigliceride și a le elimina în circulația sanguină în cadrul VLDL (figura 6). Particulele de VLDL sunt relativ mari

(însă mai mici decât chilomicronii) și conțin apoproteina B-100.

Particulele VLDL, similar chilomicronilor, sunt supuse acțiunii lipoproteinlipazei din capilarele din mușchi și țesutul adipos. Trigliceridele din miezul particulelor VLDL sunt hidrolizate, iar AG sunt preluați și folosiți pentru sinteza de TG în țesutul adipos și pentru energie în mușchi. Componentele corticale devenite excesive sunt transferate la particulele de HDL.

"Resturile" apărute sub acțiunea lipoproteinlipazei (denumite rest VLDL, VLDL remnant sau IDL - lipoproteine cu densitate intermediară) se aseamănă cu resturile de chilomicroni după dimensiuni și componența lipidică.

O parte din particulele IDL este catabolizată în ficat (fig. 6) prin legarea de apoproteina E a receptorilor LDL. Cealaltă parte rămâne în plasmă, unde suferă o nouă transformare (IDL în LDL), la care aproape toate trigliceridele sunt îndepărtate. Sunt eliminate și toate apoproteinele, cu excepția apoproteinei B-100. Rezultă particulele de LDL (bogate în colesterol).

Miezul LDL este compus aproape în totalitate din colesteril-esteri, iar învelișul conține numai apoproteina B-100.

Particula de LDL se leagă de receptorul pentru LDL de pe hepatocit pentru endocitoză receptor mediată (fig. 6). În hepatocit colesteril-esterii LDL sunt hidrolizați de o colesteril-esterază lizozomală, iar colesterolul eliberat este utilizat pentru sinteza acizilor biliari sau secretat în bilă. Col servește și ca moleculă de reglare, care inhibă sinteza de noi receptori pentru LDL.

De asemenea, LDL asigură transportul Col spre celulele extrahepatice (celulele corticosuprarenaliene, limfocitele, celulele renale), unde acesta este folosit pentru sintezele membranare sau ca precursor al hormonilor steroizi.

Majoritatea (75%) particulelor de LDL sunt înlăturate prin mecanismul mediat de receptorii-LDL (fig. 6). Cealaltă parte este eliminată printr-un mecanism independent de LDL-receptori de către celulele Kupffer, celulele musculare netede și macrofage. Se consideră, că această cale de captare a LDL contribuie la formarea celulelor spumoase și dezvoltarea aterosclerozei.

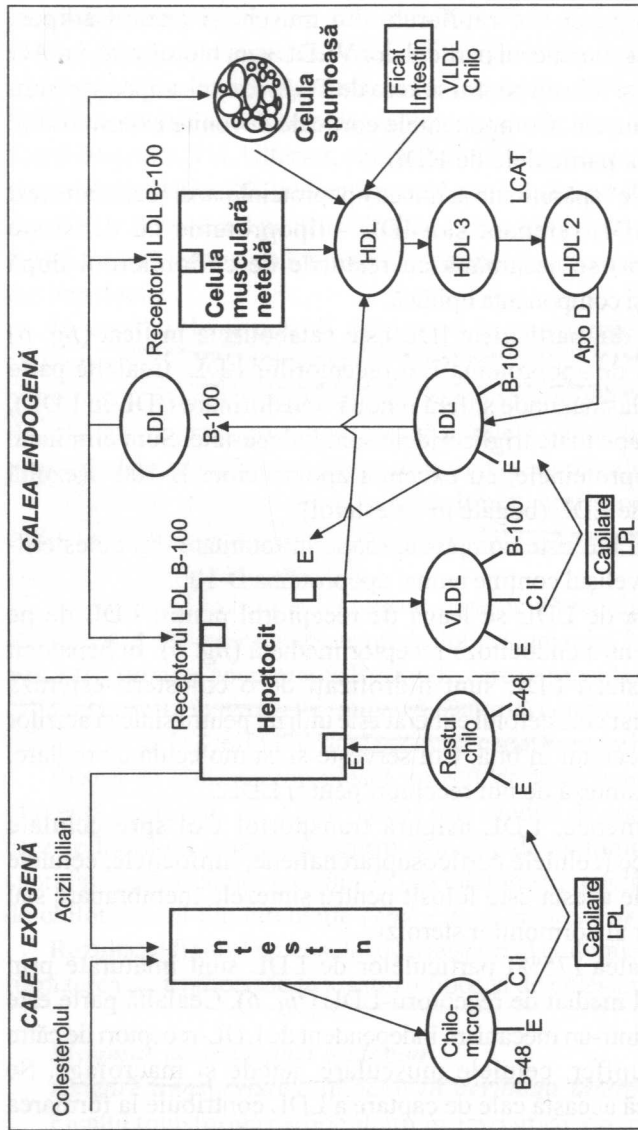


Fig. 6
Schema metabolismului lipoproteinelor.
LDL - low density lipoproteins; VLDL - very low density lipoproteins; HDL - high density lipoproteins;
IDL - intermediary density lipoproteins; LCAT - lecitin cholesterol aciltransferaza; LPL - lipoproteinlipaza.

Sistemul de retransport al colesterolului de la periferie spre ficat

HDL sunt secretate în ficat și în intestin; mai primesc unele componente rezultate din reacțiile catalizate de lipoprotein lipază. În proporție de 50% HDL conțin proteine (apoproteinele A I și A II) și 20% - colesterol. Circulă în sânge sub forma a două subfracții principale: HDL₂ și HDL₃.

Se consideră că HDL₂ realizează acțiunea antiaterogenă prin participarea la preluarea colesterolului de la celulele periferice supuse aterosclerozei și transportarea lui spre ficat pentru excreție. Captarea colesterolului este asigurată de receptorul ABC1, prin care se realizează efluxul colesterolului din celulă spre apoproteina A I.

În ficat HDL interacționează cu receptorii HDL de pe suprafața hepatocitului (SRB 1), ceea ce asigură pătrunderea particulei de HDL în interiorul hepatocitului.

HDL extrag colesterolul neesterificat din țesuturile extrahepatice. Acest colesterol neesterificat este apoi cuplat cu un acid gras într-o reacție de esterificare catalizată de enzima plasmatică *lecitin-colesterol aciltransferaza* (LCAT).

Colesteril-esterii formați pe suprafața HDL sunt transferați la IDL (a se vedea pagina 28) și, în final, apar în LDL. Astfel se formează un ciclu în care LDL furnizează colesterol celulelor extrahepatice și în care colesterolul este înapoiat LDL de către celulele extrahepatice prin intermediul HDL.

DISLIPIDEMIA CA FACTOR DE RISC PENTRU CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

Factorii de risc definesc caracteristici prezente la persoanele sănătoase, cu rol predictiv în apariția cardiopatiei ischemice.

Factorii de risc pot fi atât "lipidici" (tabelul 2.1), cât și "non-lipidici" (tabelul 2.2). Printre cei non-lipidici există factori modificabili (ce țin de stilul de viață și de tulburări, ce pot fi corectate) și nemodificabili (gen, vârstă, ereditate).

Multiple studii epidemiologice (*Framingham Heart Study*, *Multiple Risk Factor Intervention Trial*, *Lipid Research Clinics*

Tabelul 2.1

FACTORII DE RISC LIPIDICI PENTRU CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

Nivelul crescut de LDL-colesterol Nivelul crescut de trigliceride Nivelul crescut de non-HDL-colesterol Nivelul micșorat de HDL-colesterol Dislipidemia aterogenică

Trial) au demonstrat o corelație directă între LDL-colesterol (sau colesterolul total) și morbiditatea (la fel și mortalitatea) prin cardiopatie ischemică.

Nivelul crescut de trigliceride la fel este asociat cu un risc sporit de CPI. Hipertrigliceridemia deseori se asociază cu alți FR lipidici sau non-lipidici (constelație de FR la aceeași persoană).

Non-HDL-colesterolul reprezintă suma VLDL și LDL-colesterolului (vezi pagina 63). Non-HDL-colesterolul include lipoproteinele, ce conțin apoproteina B. Există trialuri ce arată legătura directă dintre majorarea acestui parametru și riscul CPI.

Multiple trialuri clinice au demonstrat o asociere inversă între nivelul HDL-Col și riscul de CPI (rolul antiaterogen al HDL-colesterolului).

Nivelul HDL-Col este invers corelat cu nivelul trigliceridelor.

Un nivel scăzut de HDL-Col poate fi cauzat de: TG crescute, obezitate, sedentarism, fumat, dieta bogată în carbohidrați, DZ tip 2, unele medicamente (β -blocanți, anabolice), factori genetici.

Prin dislipidemie aterogenă (sinonim: *fenotipul lipoproteic aterogenic*) se subînțelege asocierea următoarelor tulburări (triada diagnostică):

- creșterea nivelului TG ($\geq 1,7 \text{ mmol/l}$ sau 150 mg/dl);
- apariția particulelor mici LDL;
- reducerea HDL-colesterolului ($< 1 \text{ mmol/l}$ sau 40 mg/dl).

Adeseori dislipidemia aterogenă denotă prezența sindromului metabolic (vezi pagina 53).

Factorii de risc "mai noi", rolul cărora în apariția CPI și altor leziuni aterosclerotice se afirmă relativ recent, la fel sunt clasificați în lipidici și non-lipidici (tabelul 2.3).

Semnificația hipertrigliceridemiei ca și factor de risc indepen-

Tabelul 2.2

FACTORII DE RISC NON-LIPIDICI PENTRU CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

<i>FR modificabili</i>	<i>FR nemodificabili</i>
HTA Fumatul Statusul hemostatic/trombogenic Diabetul zaharat Obezitatea Sedentarismul Dieta aterogenică	Vârsta Sexul masculin Istoricul familial de CPI

dent pentru CPI încă mai rămâne discutabilă, deoarece există o asociere strânsă a HTG cu alți FR confirmați "lipidici" (LP remnante majorate, particule mici de LDL, nivel scăzut de HDL-colesterol) și "non-lipidici". Abordarea actuală a HTG vizează două aspecte:

- hipertrigliceridemia este marker al majorării LP remnante aterogene, ceea ce impune nivelul de non-HDL colesterol în calitate de obiectiv secundar al terapiei hipolipemiente la bolnavii cu HTG;
- hipertrigliceridemia este marker al altor FR "lipidici" și "non-lipidici" în cadrul sindromului metabolic, ceea ce, la rândul său, dictează măsuri mai intense de modificare a stilului de viață.

Există dovezi despre aterogenitatea doar unor anume subtipuri de LP remnante (subtipul *beta*-VLDL, care constituie particule remnante cu conținut sporit de Apo E și este caracteristic disbeta-lipoproteinemiei; VLDL cu conținut sporit de Apo C III). Însă, depistarea acestor particule necesită și dozări imunologice, pe lângă ultracentrifugare și electroforeză, ceea ce o face inaccesibilă în practică. Actualmente se acceptă nivelul sporit de VLDL colesterol în calitate de indice indirect (surogat) al majorării LP remnante aterogene, la persoanele cu TG peste 2 mmol/l (200 mg/dl).

Particulele mici LDL sunt caracteristice pentru hiperlipoproteinemia aterogenă. Aceste particule apar în principal, dar nu exclusiv, în caz de majorare a TG. Metodele de dozare a particulelor mici LDL sunt costisitoare și inaccesibile în practică. Acolo unde posibilă, depistarea acestor particule susține diagnosticul de dislipidemie aterogenă și de sindrom metabolic, astfel impunând în primul rând măsuri non-farmacologice intense.

FACTORI DE RISC "NOI" PENTRU CARDIOPATIA ISCHEMICA

FR lipidici	FR non-lipidici
Trigliceridele sporite LP remnante Lp(a) Particulele mici LDL Subtipuri de HDL Apolipoproteinele: Apo B Apo A I Raportul Col total/HDL-Col	Homocisteina Statusul hemostatic/trombogenic Markerii inflamației (CRP etc.)

În studii relativ mici se susține o putere predictivă mai mare a unor subtipuri de HDL (HDL₃ și HDL₂) față de nivelul HDL-Col în prognozarea CPI. În practică dozarea subtipurilor de HDL nu este accesibilă.

A fost dovedită semnificația Apo B în calitate de FR puternic pentru CPI. Dozarea Apo B este inaccesibilă în practica de rutină, însă non-HDL colesterolul reprezintă o măsură indirectă (surogat) a Apo B, deoarece reunește toate LP ce conțin această proteină. Determinarea non-HDL colesterolului fiind foarte simplă, acest parametru este propus ca măsura cea mai bună a colesterolului aterogenic.

Legătura dintre majorarea nivelului plasmatic de homocisteină și riscul cardiovascular (mecanism neelucidat) se află încă în cercetare. Totuși, în unele țări se practică suplimentarea alimentelor cu folat și vitamine B în vederea scăderii nivelului plasmatic de homocisteină, care pare a fi eficientă.

Există argumente în susținerea rolului inflamației cronice arteriale (secundar fumatului, din infecții cu *Chlamydia*) în CPI, independent de factorii lipidici. Proteina C reactivă este un indicator al inflamației vasculare generale sau locale (se presupune că ar putea diferenția plăcile complicate de cele necomplicate).

În populația generală este mult mai frecventă asocierea multiplilor factori de risc cardiovascular, exprimați moderat, decât a unui singur factor foarte sever.

Prezența multiplilor factori de risc la aceeași persoană duce la o creștere sinergică, "geometrică" a riscului apariției cardiopatiei ischemice. Multipli factori de risc se atestă în special la persoanele în vârstă.

Riscul de CPI și de moarte coronară a fost demonstrat în studii prospective de amploare (*Framingham Heart Study*, *PROCAM Study*, *MONICA*, *ARIC*, *Cardiovascular Health Study*).

Ghidurile actuale de prevenție cardiovasculară se bazează pe estimarea multiplilor factori de risc pentru aprecierea riscului global.

În practica medicală, utilizarea diagramelor de calcul al riscului cardiovascular și evenimentelor coronariene este extrem de utilă pentru interpretarea clinică a diagnosticului și, implicit, pentru stabilirea obiectivelor terapeutice și a managementului clinic.

Pentru aprecierea riscului absolut au fost elaborate mai multe algoritme. Mai larg folosite în lume sunt algoritmul (scorul) Framingham și scorul PROCAM. Scorul Framingham se bazează pe datele *Framingham Heart Study* efectuat în Framingham, Massachusetts (SUA). Scorul PROCAM se bazează pe datele *Prospective Cardiovascular Munster Study* efectuat în Munster, (Germania).

Scorul Framingham (vezi anexa V) estimează riscul pe 10 ani de infarct miocardic acut și moarte coronară pentru bărbați și femei. Se analizează genul, vârsta, starea de fumător, nivelul colesterolului total, valoarea tensiunii arteriale sistolice și HDL-colesterolul. Un scor de > 20% denotă un risc sporit de boală coronariană, scorul între 10 și 20% semnifică un risc moderat și scorul < 10% corespunde unui risc scăzut.

Scorul PROCAM apreciază riscul pe 10 ani de infarct miocardic fatal, non-fatal sau moarte coronară subită. Pentru estimarea riscului se ia în considerare vârsta, TAs, nivelul LDL-Col, HDL-Col, trigliceridelor, fumatul, prezența diabetului zaharat și istoricul familial de IM.

Societățile europene de cardiologie, hipertensiune și ateroscleroză în 2003 au propus varianta reactualizată a recomandărilor privind "Prevenirea bolii coronariene în practica clinică". Experții europeni au elaborat sistemul SCORE (*Systematic Coronary Risk Evalua-*

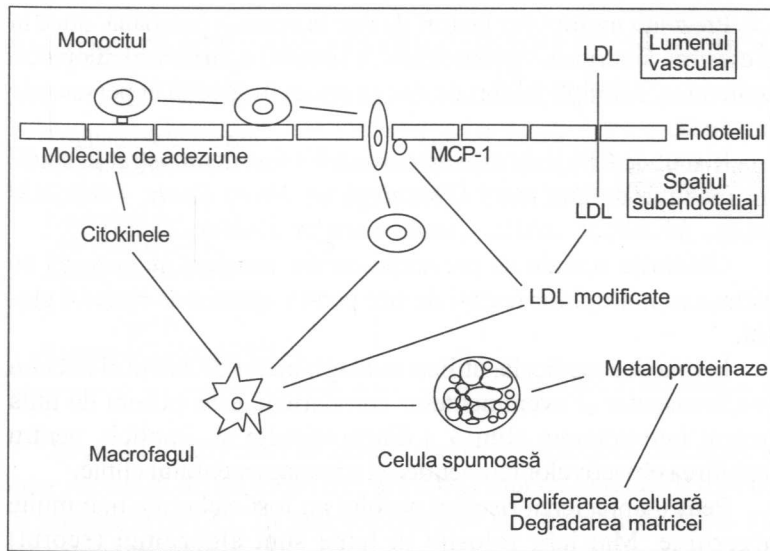


Fig. 7
Rolul LDL modificate în aterogeneză.
MCP-1 - monocyte chemotactic protein 1

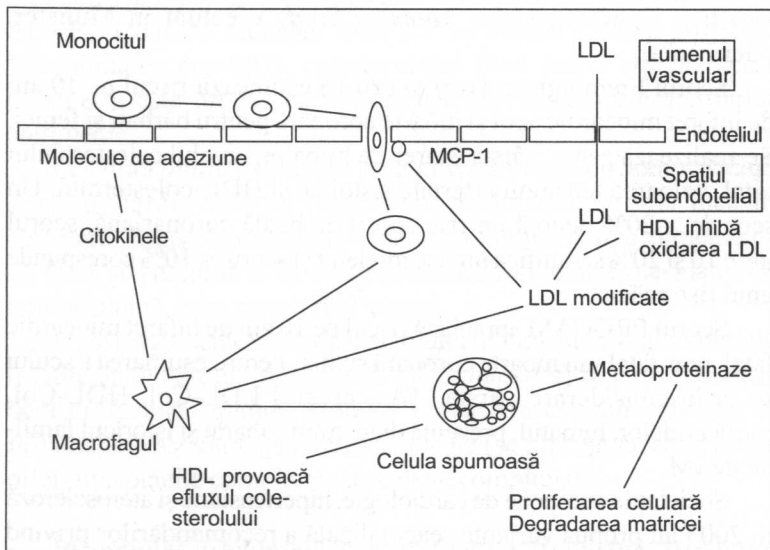


Fig. 8
Rolul antiaterogen al lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL).

tion) pentru aprecierea pe 10 ani a riscului evenimentelor coronariene fatale (*anexa VI*). Sistemul SCORE se bazează pe rezultatele studiilor prospective europene. Riscul se estimează în funcție de sex, vârstă, starea de fumător, nivelul tensiunii arteriale sistolice și valoarea colesterolului total.

DISLIPIDEMIILE ȘI ATEROSCLEROZA

Actualmente ateroscleroza se definește ca o vasculopatie inflamatorie multifocală difuză. Principalul factor de risc pentru acest proces multifactorial complex este concentrația plasmatică crescută de colesterol, în particular de LDL-colesterol.

Leziunile aterosclerotice afectează în general arterele musculare și elastice de calibru mare și mediu, cauzând ischemia cordului, creierului, membrelor etc.

Multiple studii morfologice și experimentale au servit ca bază pentru *teoria răspunsului la injurie (response-to-injury hypothesis)* elaborată de către R. Ross (24). Elementul principal în patogenia aterosclerozei este reprezentat de o formă de injurie a endoteliului, care se exprimă printr-o disfuncție endotelială. Disfuncția endotelială poate fi cauzată de LDL crescute și modificate (oxidate); radicali liberi generați de fumat, HTA și DZ; alterări genetice; homocisteinemie; agenți infecțioși (*Herpes virus* sau *Chlamydia pneumoniae*); combinații ale acestor factori.

În infiltratele celulare aterosclerotice sunt implicate diferite celule (monocite, limfocite T și mastocite). Monocitele traversează endoteliul și pătrund în spațiul subendotelial, unde are loc diferențierea lor în macrofage. Macrofagele eliberează diverse citokine. De asemenea are loc încărcarea macrofagelor cu lipide și ele se transformă în celule spumoase.

Macrofagele și celulele spumoase produc substanțe responsabile de proliferarea celulară și de producerea matricei, de asemenea, ele eliberează metaloproteinaze, ce cauzează distrucția matricei. Astfel, macrofagele și celulele spumoase determină progresia leziunilor de la striuri lipidice la placa fibroasă și pot contribui la instabilitatea/complicarea plăcii.

Tabelul 2.4

TIPURILE DE LEZIUNI ATEROSCLEROTICE, AHA (1995)

Tipul plăcii	Caracteristicile plăcii/Sindroamele clinice asociate	
I	Îngroșarea intimei, macrofage, celule spumoase izolate	Asimptomatici
II	Acumulare de lipide intracelular în macrofage și în celulele musculare netede	Asimptomatici
III	Modificări de tip II plus lipide incipient extracelular și depozitare de țesut conjunctiv	Asimptomatici
IV	Miez lipidic intimal extracelular larg; infiltrație cu celule inflamatorii, macrofage, celule spumoase și celule T	De obicei asimptomatici
Va	Aterom cu strat sau straturi fibroase	Ca la tipul IV
Vb	Aterom cu o calcificare extensivă în miezul lipidic sau în altă parte a leziunii	AP stabilă, poate fi asimptomatic
Vc	Aterom fibrozat sau tromb mural organizat, cu componentă minimă ori absentă	La fel ca la tipul Vb
VI	Leziune tip IV sau V ruptă, cu hemoragie intramurală și/sau trombus ce acoperă leziunea	SCA sau leziune progresivă asimptomatică

LDL modificate (oxidate) sunt implicate în mai multe stadii ale procesului inflamator, ce conduce la dezvoltarea aterosclerozei. LDL oxidate induc în celulele endoteliale expresia unei proteine chemotactice pentru monocite (MCP-1 - *monocyte chemoattractant protein 1*) - monocitele din lumenul vascular pătrund în spațiul sub-endotelial. LDL modificate au un rol important în diferențierea monocitelor în macrofage.

Macrofagele produc diverse substanțe biologice, inclusiv citokine. Citokinele TNF- α (*tumor necrosis factor α*) și IL-1 (interleukina-1) activează expresia moleculelor de adeziune în celulele endoteliale care leagă monocitele.

Macrofagele au receptori speciali (*scavenger receptors*), care recunosc diferite forme de LDL modificat. Se produce acumularea de LDL modificat în macrofage și transformarea acestora în celule spumoase.

HDL au rol antiaterogen deoarece provoacă efluxul colesterolului din celule. Îndepărtarea colesterolului din celulele spumoase scade numărul lor: deși macrofagele pot acumula colesterolul, ele nu se mai transformă în celule spumoase.

De asemenea, HDL inhibă oxidarea LDL de către celulele peretelui arterial (datorită proprietăților enzimelor asociate HDL). Prin aceasta se previne acțiunea LDL oxidate, care cauzează adeziunea monocitelor, migrarea și diferențierea lor cu apariția celulelor spumoase.

HDL inhibă expresia moleculelor de adeziune în celulele endoteliale, indusă de citokine.

Sediul principal al leziunilor aterosclerotice este la nivelul intimei.

Ramurile coronariene cele mai frecvent afectate, după datele coronarografiei, sunt artera descendentă anterioară, coronara dreaptă, artera circumflexă, ramurile marginale și diagonale stângi.

Structura leziunilor aterosclerotice

Clasic se descriu trei tipuri de leziuni aterosclerotice: striurile lipidice, placa fibroasă și "leziunea complicată" (placa complicată).

Striurile lipidice sunt proeminente gălbui pe interiorul vasului, alcătuite din celule spumoase provenite din macrofage, celule musculare netede și plasmocite încărcate cu lipide.

Placa fibroasă (fibroaterom) reprezintă o leziune aterosclerotică avansată, proeminentă în lumenul arterial, uneori capabilă să realizeze stenoza semnificativă a lumenului vascular.

Microscopic placa fibroasă este alcătuită din:

- capul fibros (colagen, proteoglicani, celule spumoase) acoperit de celule endoteliale;
- zona celulară în jurul capului fibros (celule musculare netede, limfocite, macrofage încărcate cu lipide);
- nucleul necrotic (resturi celulare, lipide, cristale de colesterol și calciu).

Placa de aterom complicată apare în rezultatul rupturii, fisurării sau ulcerării unei plăci de aterom.

În 1995 Comitetul pentru leziuni vasculare, *American Heart Association* (AHA) a elaborat o nouă clasificare histologică a

aterosclerozei. Au fost descrise 6 tipuri de leziuni (*tabelul 2.4.*), iar evoluția plăcii a fost divizată în 5 faze.

În faza 1 sunt incluse leziunile de tipurile I, II, III, ce apar în primele decade ale vieții. În această fază pacienții sunt asimptomatici. Leziunea de tip III este intermediară (preaterom) între striul lipidic (dunga de grăsime, tip II) și aterom (tip IV). Preateromul se poate vindeca, cicatriza sau evolua spre tipurile IV și V.

În faza a 2-a apar leziuni de tip IV și V a, care sunt considerate vulnerabile și se pot exulcera, fisura sau rupe, din cauza conținutului lipidic moale și a macrofagelor activate. Pacienții sunt asimptomatici sau cu angina pectorală stabilă.

În faza a 3-a are loc ruptura plăcii, cu leziuni de tip V b, V c și VI. Pacienții sunt frecvent asimptomatici, dar pot fi și cu angină pectorală.

Faza a 4-a include leziuni de tip VI (leziune complicată), cu ruptura plăcii și tromb asociat, frecvent oclusiv. Clinic se manifestă prin sindroame coronariene acute.

În faza a 5-a sunt cuprinse leziunile de tip V b, cu calcificări și V c, cu fibroză, ce frecvent apar la pacienți cu angină pectorală stabilă.

Placa *vulnerabilă* (cu iminență de ruptură) are un miez cu o concentrație crescută în esteri de colesterol și o calotă subțire spre lumenul vasului. Ruperea plăcii generează formarea trombului, cu modificarea geometriei plăcii și îngustarea lumenului sau ocluzia vasului.

Ruptura plăcii aterosclerotice poate fi activă, dar și pasivă.

Ruperea *activă* are loc prin infiltrarea cu macrofage a calotei plăcii, prin fagocitoză și acțiunea enzimelor proteolitice (activatori de plasminogen, metalproteinaze).

Ruperea *pasivă* se face prin acțiunea forțelor fizice asupra calotei subțiri și infiltrate cu celule spumoase a plăcii de aterom. Sunt recunoscuți trei factori fizici:

- stresul circumferențial al peretelui;
- localizarea, consistența și dimensiunile miezului lipidic;
- caracteristicile fluxului (31).

Mecanismele locale de la nivelul coronarei implicate în apariția sindroamelor coronariene acute (angina instabilă, IMA non-Q și IMA cu undă Q) sunt asemănătoare.

Angina instabilă este cauzată de o stenoză severă sau o ocluzie temporară (10-20 min) a arterei coronariene, determinată de fisurarea plăcii și apariția unui tromb labil.

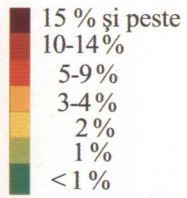
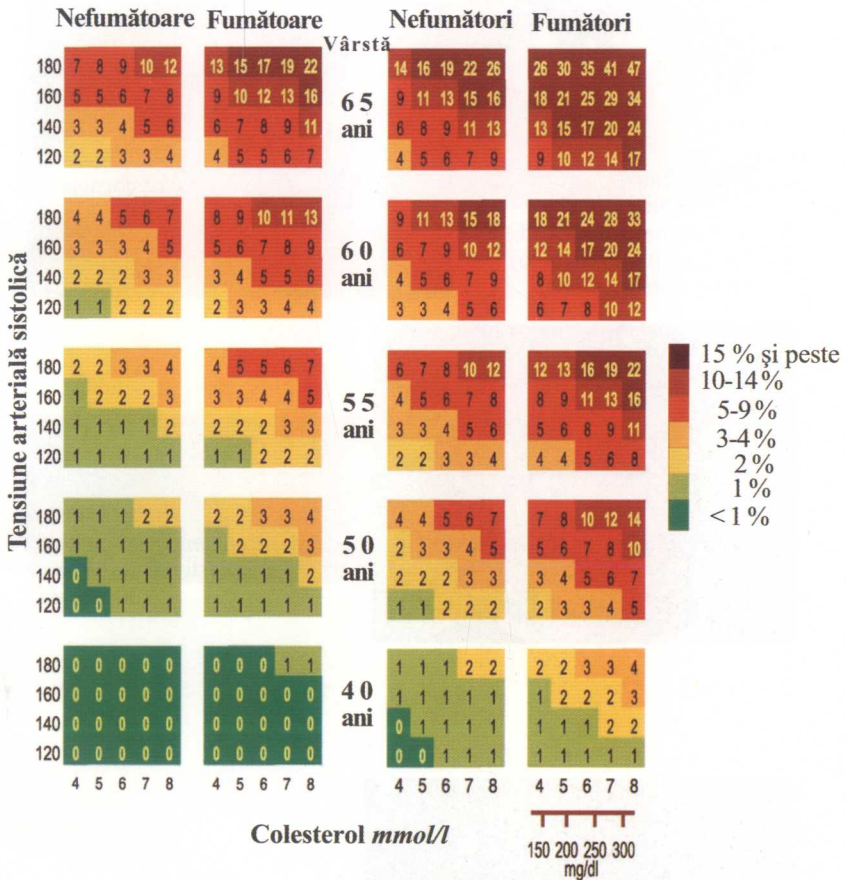
Ruptura mai severă a plăcii, cu o tromboză și o ocluzie mai persistentă (până la 1 oră) stă la baza infarctului miocardic non-Q. În 1/4 dintre aceste cazuri ocluzia de artera coronară persistă peste 1 oră, dar ea este compensată de o circulație colaterală în zona distală (31).

IMA cu undă Q în majoritatea cazurilor este generat de un tromb oclusiv și de durată (persistent). Durata ocluziei depășește o oră. Se dezvoltă necroza, de obicei transmurală.

SCORE
(Systematic Coronary Risk Evaluation)
 pentru aprecierea riscului pe 10 ani a evenimentelor coronariene
 fatale în țările cu risc înalt din Europa

Femei

Bărbai



Pentru a estima riscul absolut de **eveniment coronarian fatal** pe 10 ani, trebuie de găsit în diagramă sexul, starea de fumător și vârsta.

În diagramă se caută celula cea mai apropiată de valoarea TAs a pacientului respectiv (*mm Hg*) și de valoarea colesterolului total (*mmol/l* sau *mg/dl*).

De exemplu, o femeie în vârstă de 60 de ani, fumătoare, cu colesterolul total 7,0 *mmol/l*, cu TA sistolică 145 *mm Hg* (fără medicamente) va avea riscul de eveniment coronarian fatal la 10 ani de 5%.



Figura I
Arc cornean.



Figura II
Xantelasma la o pacientă
cu colesterolemie severă
(30 mmol/l).



Figura III
Xantoame cutanate la
o pacienta cu
hipercolesterolemia
secundară (ciroza biliară
primitivă).



Figura IV
Xantelasma la un
pacient de 52 ani cu
hipercolesterolemie izolată
(colesterolul total 7 mmol/l,
trigliceridele 1,5 mmol/l).



Figura V
Xantelasma la o
pacientă de 63 de ani.

C *Capitolul III*

CLASIFICAREA ȘI DIAGNOSTICUL DISLIPIDEMIILOR

ETIOPATOGENIA DISLIPIDEMIILOR

Dislipidemiile pot fi determinate *genetic* (defecte monogenice sau poligenice) și/sau de factori *dobândiți* (exces alimentar, abuzul de alcool, fumat, stres, obezitate, boli asociate *etc.*). Principalele mecanisme patogenetice sunt:

- creșterea sintezei lipoproteice;
- diminuarea catabolismului lipoproteic;
- îmbinare a primelor două.

Creșterea producției lipoproteice este cauzată de dieta hipercalorică, hiperlipidică, care determină sporirea fluxului de acizi grași spre ficat cu creșterea producției de VLDL și, consecutiv, de IDL și LDL.

CLASIFICAREA FREDRICKSON A HIPERLIPOPROTEINEMIILOR

Tabelul 3.1

Tip	LP crescută	Tulburările clinice asociate	Serul	Colesterolul total	Trigliceridele
I	Chilomicronii	Sindromul chilomicronemiei	Strat cremos la nivel superior	N	↑↑
IIa	LDL	Hipercolesterolemie familială; poligenică	Transparent	↑↑	N
IIb	LDL și VLDL	Hiperlipidemie familială combinată	Transparent	↑↑	↑
III	IDL	Disbetalipoproteinemie	Opalescent	↑	↑
IV	VLDL	Hipertrigliceridemie familială	Opalescent	N sau ↑	↑↑
V	VLDL și chilomicronii		Strat cremos la nivel superior	↑	↑↑

N - nivel normal; ↑ - nivel crescut; ↑↑ - nivel foarte crescut.

Diminuarea catabolismului lipoproteic se produce prin următoarele mecanisme:

- scăderea activității lipoproteinlipazei, ce conduce la hipertrigliceridemie;
- absența LDL receptorilor (sau scăderea activității lor) generează creșterea nivelului LDL și respectiv hipercolesterolemie pură;
- anomalii ale apoproteinei E, datorită cărora IDL nu mai sunt recunoscute de receptorii LDL și ca rezultat apare hiperlipidemia mixtă severă.

CLASIFICAREA HIPERLIPOPROTEINEMIILOR

Etiopatogenetic hiperlipoproteinemiile se clasifică în *primare* (tabelul 3.3) - produse prin acțiunea unor factori genetici și *secundare* (tabelul 3.6), apărute în cadrul mai multor afecțiuni.

Clasificarea din 1967 a lui Fredrickson (tabelul 3.1) se bazează pe motilitatea electroforetică și pe creșterea predominantă a

CLASIFICAREA Adult Treatment Panel III (NCEP, 2002)

Tabelul 3.2

	mg/dl	Factorul de conversie	mmol/l	
LDL-colesterolul	<100		<2,6	Optimal
	100-129		2,6-3,4	Aproape optimal
	130-159	0,026	3,4-4,1	Limita superioară
	160-189		4,1-4,9	Înalt
	190		4,9	Foarte înalt
Colesterolul total	<200		<5,2	Dezirabil
	200-239	0,026	5,2-6,2	Limita superioară
	≥240		≥6,2	Înalt
HDL-colesterolul	<40	0,026	1,0	Scăzut
	≥60		1,6	Înalt
Trigliceridele	<150		<1,5	Normal
	150-199	0,01	1,5-1,99	Limita superioară
	200-499		2,0-4,99	Înalt
	≥500		≥5,0	Foarte înalt

Unități convenționale (mg/dl) x Factor de conversie = Unități SI (mmol/l)

concentrației plasmatice a unei sau a două LP. Fredrickson a descris 6 fenotipuri electroforetice: dintre care tipurile I, IIa, III, și IV au la bază creșterea unei lipoproteine, iar tipurile IIb și V - creșterea a două lipoproteine. Astfel, clasificarea Fredrickson include următoarele fenotipuri:

- tipul I (chilomicronemie);
- tipul IIa (hiper-LDL);
- tipul IIb (hiper-LDL și hiper-VLDL);
- tipul III (hiper-IDL);
- tipul IV (hiper-VLDL);
- tipul V (chilomicronemie și hiper-VLDL).

Clasificarea Fredrickson nu diferențiază formele secundare ale hiperlipidemiilor de formele primare și nu precizează nivelul HDL.

Mai târziu, a fost evidențiat de către Kashyap (16) fenotipul VI, caracterizat prin nivel HDL-Col scăzut, dar cu LDL-Col și trigliceride normale.

Din motive practice actualmente s-a renunțat la clasificarea Fredrickson, bazată pe fenotipizarea lipoproteinelor, deoarece separarea fracțiilor lipoproteice (electroforeza în gel de agaroză și, cu atât mai puțin ultracentrifugarea) este costisitoare și laborioasă, iar rezultatele furnizează puține date practice.

Una din cele mai simple și utile în practica clinică este clasificarea în funcție de nivelul Col și TG, care distinge 3 tipuri principale de hiperlipidemii:

- hipertrigliceridemii (tipurile I, IV și V după Fredrickson) de origine exogenă și endogenă;
- hipercolesterolemii (tipul IIa);
- hiperlipidemii mixte (sau combinate) - tipurile IIb și III.

În tabelul 3.2 este prezentată clasificarea NCEP ATP III 2001 (Adult Treatment Panel), bazată pe nivelul plasmatic de LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol total și de trigliceride.

HIPERLIPOPROTEINEMIILE PRIMARE

HIPERTRIGLICERIDEMII

Hipertrigliceridemii majore exogene: tipul I și tipul V

Hiperlipoproteinemia de tip I (sindromul chilomicronemiei) este o tulburare rară, cu transmitere recesivă, produsă de insuficiența lipoproteinlipazei sau de deficitul Apo C II (care este activatorul fiziologic al LPL). Deficitul de lipoproteinlipază generează un blocaj în metabolismul chilomicronilor, producând acumularea acestora în plasmă.

Sindromul chilomicronemiei se manifestă prin dureri abdominale, tulburări de tranzit gastrointestinal, anorexie și vomă, datorate pancreatitei. Complicația majoră a hipertrigliceridemiei este pancreatita acută, care se dezvoltă atunci când nivelul TG depășește 20-30 mmol/l (2000-3000 mg/dl). Probabil, pancreatita este cauzată de eliberarea locală a AG liberi și a isolecitinei din substrate

lipoproteice în patul vascular pancreatic. Pancreatita acută evoluează spre formarea de pseudochisturi cu insuficiență exocrină și instalarea diabetului zaharat. Acesta din urmă agravează dislipidemia.

Pot fi prezente xantoamele eruptive pe fese, coate sau alte zone. Ficatul și splina pot fi mărite, uneori apare lipaemia retinalis (vezi pagina 60).

Sindromul chilomicronemiei nu se asociază cu risc de cardiopatie ischemică.

Paraclinic se caracterizează prin lactescența plasmei (sau formarea unui strat cremos superior la păstrarea serului), hipertrigliceridemie (uneori până la valori de 100 mmol/l sau 10 000 mg/dl), ce contrastează cu nivelul normal al colesterolului, în timp ce nivelul HDL-colesterolului adeseori este scăzut.

Diagnosticul definitiv se bazează pe dozarea lipoproteinlipazei și Apo C II în sânge.

Tipul V de hiperlipoproteinemie se caracterizează prin prezența xantoamelor, lipemia retinalis, istoric familial de hiperlipidemie și o hipertrigliceridemie marcată (peste 10 mmol/l sau 1000 mg/dl). Defectul genetic al acestei boli nu este cunoscut. Se întâlnește extrem de rar.

Hipertrigliceridemii endogene: tipul IV

Hiperlipoproteinemia de tip IV (hipertrigliceridemia familială) este o boală ereditară cu transmitere autozomal dominantă, caracterizată prin creșterea sintezei și diminuarea catabolismului VLDL.

Creșterea producerii de VLDL poate fi cauzată de rezistența periferică la insulină (obezitate), responsabilă pentru lipoliza periferică și sinteza hepatică a AG din glucoză, ce are ca rezultat creșterea sintezei TG, deci a VLDL. Abuzul de alcool de asemenea induce o stimulare a sintezei VLDL în ficat. În cazurile grave, complicate cu obezitate sau abuz de alcool, apare și chilomicronemia.

Rareori sunt prezente manifestările HTG majore (vezi tipul I), care pot fi mascate de semnele necaracteristice (astenție postprandială, cefalee, dispepsie). Xantoamele eruptive, xantelasmele, arcul cornean apar numai în caz de HTG marcată.

Tabelul 3.3
HIPERLIPOPROTEINEMII PRIMARE

<i>Tulburarea genetică</i>	<i>Fenotipul după Fredrickson</i>	<i>Defect molecular</i>	<i>Date clinice</i>	<i>Incidență</i>
HIPERCOLESTEROLEMIE IZOLATĂ				
Hipercolesterolemie familială heterozigotă	Tip IIa	Deficiență receptor LDL	Xantoame tendinoase, CPI prematură (sub 40 ani)	1:500
Hipercolesterolemie familială homozigotă	Tip IIa	Deficiență receptor LDL	Xantoame tendinoase, cutanate, tuberoase, CPI din copilărie, ateroscleroză severă cu răspândire largă	1:1000000
Defect apo B-100 familial	Tip IIa	Apo B-100 anormală	Xantoame tendinoase, ateroscleroză prematură	1:700-1000
Hipercolesterolemie poligenică	Tip IIa	Polimorfism genetic asociat cu factori de mediu	Asimptomatici, uneori arc cornean, xantelasma	1:250
HIPERTRIGLICERIDEMIE IZOLATĂ				
Hipertrigliceridemie familială	Tip IV, tip V	Necunoscut	Mai frecvent asimptomatici	1:500
Sindrom de chilomicronemie	Tip I	Deficiență LPL, Apo C II	Xantoame eruptive, hepatosplenomegalie, pancreatite	Rară
HIPERLIPIDEMIE MIXTĂ				
Hiperlipidemie familială combinată	Tip IIa-1/3 Tip IV-1/3 Tip IIb-1/3	Necunoscut	Ateroscleroză prematură, dislipidemia este prezentă la mai mulți membri ai familiei	1:200
Disbetalipoproteinemie	Tip III	Apo E anormală	Xantoame tuberoeruptive, striate, CPI prematură	1:5000

Examenul de laborator relevă nivel de TG crescut ($> 1,7 \text{ mmol/l}$ sau 170 mg/dl) cu colesterolul normal sau crescut. Plasma *a jeun* devine opalescentă, când trigliceridele depășesc 4 mmol/l (400 mg/dl).

HIPERCOLESTEROLEMII

Majorarea colesterolului total poate apărea prin:

- creșterea de LDL-colesterol: (tipul IIa după Fredrickson);
- creșterea de HDL-colesterol: hiper- α -lipoproteinemie;
- creșterea de VLDL-colesterol (care este asociată cu majorarea trigliceridelor, tipul IIb după Fredrickson).

Hipercolesterolemia pură: tipul IIa

Deosebim 2 forme de hipercolesterolemie pură:

- forma *monogenică* (hipercolesterolemia *familială*) și
- forma *poligenică* (hipercolesterolemia comună).

Hipercolesterolemia familială

Este o maladie genetică cu transmitere autozomal dominantă, ce cauzează disfuncția receptorilor LDL. Majorarea LDL plasmatice rezultă din insuficiența catabolismului, secundară anomaliei LDL-receptorului. Anomalia se transmite monogenic și este generată de mutația genei receptorului pentru LDL, localizată în cromozomul 19 (sunt cunoscute peste 700 mutații ale acestei gene, ce produc sindromul clinic de hipercolesterolemie familială). Hipercolesterolemia familială este mai frecventă în anumite grupuri etnice.

În hipercolesterolemia familială anomalia receptorului împiedică participarea acestuia în metabolismul LDL plasmatice. Timpul circulației LDL în sânge sporește de la 2-5 zile până la 4-5 zile.

Forma *heterozigotă* este destul de răspândită (1:500 persoane). Este caracteristică apariția prematură (până la 40 de ani) și evoluția accelerată a aterosclerozei coronariene și a CPI.

Xantoamele tendinoase sunt practic patognomonice pentru hipercolesterolemia cu LDL-receptor defect. Localizările cele mai

tipice sunt tendonul lui Ahile și tendoanele extensorilor membrului superior. Uneori este afectată tuberozitatea tibială în locul inserției cu tendonul patelar (xantom subperiostal). Pielea deasupra xantoamelor tendinoase și subperiostale apare neschimbată. La palpare xantoamele sunt dure.

Arcul cornean și xantelasmaele se observă deseori, dar nu sunt specifice pentru hipercolesterolemia familială heterozigotă.

Forma *homozigotă* se întâlnește mult mai rar (1:1000000); practic receptorii LDL lipsesc.

Ateroscleroza are răspândire largă, cu afectarea arterelor coronare, carotide, iliace, femurale și a cârjei aortice. CPI apare în adolescență sau chiar în copilărie. Riscul de moarte subită este foarte înalt; aceasta poate fi o primă manifestare a bolii.

Xantoamele tendinoase apar în copilărie și au aspectul florid. De asemenea, apar xantoame cutanate galben-portocalii în fosa poplitee și în fosa antecubitală, în zonele fesiere etc.

O formă specifică a hipercolesterolemiei familiale este *defectul familial de Apo B*, în care receptorul LDL este intact, dar legarea LDL cu receptorul este alterată din cauza modificării structurii Apo B-100 (mutație a glutaminei, prin substituția argininei la poziția 3500). Transmiterea defectului este autozomal dominantă. Aspectul clinic este asemănător cu hipercolesterolemia familială heterozigotă.

Paraclinic se caracterizează prin hipercolesterolemie cu nivel normal de TG și HDL-Col. Hipercolesterolemia este cauzată de nivelul crescut al LDL-Col. În formele heterozigote concentrația colesterolului este de 10,4 mmol/l (400 mg/dl), iar în formele homozigote - variază de la 15,6 mmol/l (600 mg/dl) până la 36,4 mmol/l (1400 mg/dl).

Hipercolesterolemia poligenică (comună)

Se caracterizează prin creșterea valorilor colesterolului, ca urmare a interacțiunii complexe a mai multor gene (inclusiv cele de codificare a Apo E și a Apo B) cu factorii de mediu, mai ales alimentari. Majorarea colesterolului afectează doar aproximativ 7% dintre membrii familiei.

Hipercolesterolemia poligenică reprezintă cauza cea mai frecventă de creștere a colesterolemiei, având o prevalență de circa

1:250, totuși este mai puțin studiată decât hipercolesterolemia familială.

Hipercolesterolemia poligenică comportă un risc sporit de CPI prematură.

Nu există nici un semn caracteristic pentru hipercolesterolemia poligenică. Uneori se manifestă prin xantelasmae sau arc cornean.

Nivelul colesterolului este variabil (dar cu LDL-Col > 4,9 mmol/l sau 190 mg/dl) iar riscul aterogen depinde de acesta. Trigliceridele sunt la un nivel normal.

HIPERLIPIDEMII MIXTE

Hiperlipidemiile mixte se caracterizează prin majorarea colesterolului și trigliceridelor plasmatice peste valorile normale.

Hiperlipidemia combinată (tip IIb Fredrickson) este o boală ereditară, cu transmitere monogenică autozomal dominantă, care este cauzată de hiperproducția hepatică de Apo B-100, ceea ce generează creșterea sintezei VLDL și, ca urmare, a LDL.

Hiperlipidemia tip III (sinonime: *hiperlipidemia cu resturi, disbetalipoproteinemia*) este mai puțin răspândită (1:5000), dar sporește mult riscul de CPI, de arteriopatie periferică și arteriopatie carotidiană.

Se știe că în mod normal VLDL remnanții (IDL) se leagă de receptorii pentru Apo E și pentru Apo B de pe membrana hepatocitelor. Această legătură este esențială pentru realizarea funcțiilor lipoproteinelor respective. În plus, Apo E este esențială pentru transformarea IDL în LDL.

Apoproteina E este codată de un sistem codominant din 3 alele (E_2 , E_3 , E_4). Maladia se dezvoltă la homoziții E_2/E_2 , pentru că Apo E capătă o afinitate scăzută față de receptorul LDL. Totuși, disbetalipoproteinemia nu apare la persoanele cu fenotipul E_2/E_2 izolat, ci se asociază cu hipersinteza de Apo B. Iar hipersinteza de Apo B poate fi provocată de o altă anomalie genetică sau de factori secundari (obezitate, abuz de alcool, DZ, hipotiroidism).

Xantoamele tuberoase și palmare (striate) sunt manifestările tipice ale HLP tip III.

Pentru HLP tip III sunt caracteristice: opalescența plasmei, creșterea Col și a TG, precum și banda anormală la electroforeză. Confirmarea diagnosticului se face într-un laborator specializat prin fenotiparea apoproteinei E și ultracentrifugarea lipoproteinelor - raportul molar VLDL-colesterol/trigliceride depășește 0,68.

Hiperlipidemia familială combinată (sinonim: *hiperlipidemia cu multiple fenotipuri lipoproteice*) este cea mai frecventă hiperlipidemie genetică - se observă la 30% din supraviețuitorii unui infarct de miocard și 1:100-200 în populația generală.

Este determinată de creșterea sintezei VLDL în ficat. La unele persoane afectate se atestă nivele crescute de VLDL și de LDL (hiperlipidemie combinată), la altele se atestă majorarea izolată a LDL (hipercolesterolemie) sau a VLDL (hipertrigliceridemie). Ba mai mult, fenotipul dislipidemiei se poate modifica în timp.

Spre deosebire de hipercolesterolemia familială, nivelul colesterolemiei este doar ușor ridicat (în jur de 250 mg/dl).

Nu există nici o manifestare clinică specifică pentru hiperlipidemia combinată familială. CPI apare la vârstă tânără.

Diagnosticul se bazează pe găsirea diferitelor fenotipuri lipoproteice anormale la rude. Hiperlipidemia familială combinată poate fi suspectată la orice pacient a cărui dislipidemie este blândă și cu fenotip variabil în timp.

DISLIPIDEMII CARE NU INTRĂ ÎN CLASIFICARE

Modificările concentrației HDL-colesterolului

Hiperalfalipoproteinemia (hipercolesterolemia prin creșterea HDL) se caracterizează prin hipercolesterolemie, ce apare pe contul valorilor extrem de înalte ale HDL-colesterolului. Se transmite autozomal dominant, existând și o formă poligenică. Riscul CPI este mai redus față de populația generală ("anti-factor de risc", factor de longevitate) și, evident, nu necesită tratament.

Tablul 3.4

AFECȚIUNI GENETICE RARE ALE METABOLISMULUI LIPIDIC

Afecțiune	Patogenie	Vârsta de debut	Date clinice	Anomalia lipidică
Hipobetalipoproteinemie, abetalipoproteinemie	Sinteză sau secreție deficitară de Apo B, ce determină reducerea sau absența chilomicronilor, VLDL, LDL	Precoce în copilărie	Malabsorbția grăsimilor, retinită pigmentară, ataxie Friedreich, acantocitoză, neuropatie	Colesterolul total ↓, trigliceride ↓
Boala Tangier (analfalipoproteinemie)	Deficiența receptorului ABC 1, ce generează preluare anormală a Col și efluxul anormal din macrofage	Copilărie	Amigdale mari, portocalii, opacități corneene, polineuropatie recidivantă	HDL-Col ↓, trigliceride N sau ↑
Deficitul de LCAT (boala ochiului de pește)	Scăderea activității LCAT cauzează acumularea excesivă a colesterolului liber în plasmă	Adult tânăr	Opacități corneene, anemie hemolitică, insuficiență renală, ateroscleroză prematură	HDL-Col ↓, trigliceride ↑
Xantomatoza cerebrotendinoasă	Sinteză deficitară a acizilor biliari primari la sinteza hepatică crescută de colesterol și colestanol, care se acumulează în creier, tendoane etc	Adult tânăr	Ataxie progresivă cerebeloasă, demență și paraliză spinală, xantoame tendinoase, cataractă, ateroscleroză precoce	Colesterolul N sau ușor ↑
Sitosterolemia	Creșterea absorbției intestinale de colesterol din dietă, sitosterol și alți steroli vegetali cu acumularea în plasmă și în tendoane	Copilărie	Xantoame tendinoase	Colesterolul N sau ↑, trigliceride N, steroli vegetali ↑

N - nivel normal, ↑ - nivel crescut, ↓ - nivel scăzut.

Hipoalfalipoproteinemia familială este o boală ereditară cu transmitere autozomal dominantă, caracterizată prin nivel scăzut de HDL. Ateroscleroza se dezvoltă în adolescență.

Maladia Tangier (analfalipoproteinemia) este o boală rară, cu transmitere codominantă, apărută prin deficiența receptorului ABC 1, responsabil pentru efluxul activ al colesterolului din celule periferice spre Apo A I. Conduce la depozitarea excesivă a esterilor de colesterol în sistemul reticuloendotelial.

Pacienții cu forma homozigotă a maladiei prezintă amigdale portocalii, hepatosplenomegalie, opacități corneene și neuropatie periferică. Nivelul HDL-colesterolului este extrem de scăzut, iar TG sunt moderat crescute. Riscul de ateroscleroză este foarte înalt.

Forma heterozigotă este asimptomatică. Riscul coronarian este moderat.

Deficiența LCAT (boala în ochi de pește, *fish eye disease*, deficiența de lecitin-colesterol aciltransferază) este o boală cu transmiterea autozomal recesivă, generată de o anomalie genetică a LCAT, rezultatul căreia este inhibarea captării colesterolului în HDL, fără a fi afectat conținutul de colesterol în LDL și în VLDL.

Clinic se caracterizează prin opacități corneene, anemie hemolitică, afectare renală glomerulară și ateroscleroză prematură. Paraclinic se manifestă prin micșorarea HDL-colesterolului și apoproteinei A I.

Apoproteina A I Milano este o apoproteina A I mutantă, care cauzează creșterea catabolismului Apo A I cu o scădere moderată a HDL-colesterolului (sub $0,44 \text{ mmol/l} = 170 \text{ mg/dl}$). Nu se asociază cu un risc sporit de ateroscleroză.

Scăderea nivelului de colesterol

Hipobetalipoproteinemia apare prin mutații ale genei pentru Apo B-100, ce întrerup sinteza sau determină fragmentarea formelor de Apo B-100. Aceste mutații se transmit codominant. Nivelul colesterolului total este scăzut ($1-3,5 \text{ mmol/l}$), cu reducerea valorilor LDL-colesterolului, dar cu nivel normal al HDL-colesterolului.

Formele heterozigote sunt asimptomatice, în timp ce hipobetalipoproteinemia homozigotă și abetalipoproteinemia produc hipocolesterolemie severă și se manifestă prin retinită pigmentară, malabsorbție lipidică, steatoree, acantocitoză, ataxie Friedreich.

Abetalipoproteinemia este o afecțiune rară, cu transmitere autozomal recesivă, în care proteina microzomală de transfer a trigliceridelor (MTP) este absentă datorită mutațiilor genei MTP.

Concentrații scăzute de colesterol total și LDL-colesterol pot apărea în neoplazii (cancer de colon sau prostată, leucemii, mielom multiplu) sau în sindroame de malabsorbție (sindromul de intestin scurt, boala celiacă, insuficiența pancreasului exocrin, giardiaza).

Sindromul metabolic

Sindromul metabolic se caracterizează prin prezența la aceeași persoană a unui grup de anumiți factori de risc cardiovascular. Acești FR se amplifică reciproc, sporind în mod deosebit riscul cardiovascular.

Actualmente în sindromul metabolic sunt incluși următorii factori de risc cardiovascular:

- obezitatea abdominală;
- dislipidemia aterogenă;
- hipertensiunea arterială;
- rezistența la insulină +/- intoleranță la glucoza;
- status protrombotic (creșterea fibrinogenului și inhibitorului

Tabelul 3.5
SINDROMUL METABOLIC

Circumferința abdominală	<i>bărbați</i>	> 102 cm
	<i>femei</i>	> 88 cm
Trigliceride		≥ 1,7 mmol/l (≥ 150 mg/dl)
HDL-colesterol		
	<i>bărbați</i>	< 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl)
	<i>femei</i>	< 1,3 mmol/l (< 50 mg/dl)
Tensiune arterială		≥ 130/85 mm Hg
Glicemia		≥ 6,1 mmol/l (110 mg/dl)

- status protrombotic (creșterea fibrinogenului și inhibitorului activatorului de plasminogen);
- status proinflamator (creșterea proteinei C reactive).

Persoanele cu sindrom metabolic au un risc triplu pentru boală coronariană ischemică și accidente vasculare cerebrale.

Conform ATP III (*Adult Treatment Panel*) - al treilea raport al experților Programului național SUA de educație asupra colesterolului (NCEP) diagnosticul sindromului metabolic este cert dacă sunt prezenți trei sau mai mulți dintre factorii de risc prezentați în tabelul 3.5.

Factorul patogenetic principal este insulinorezistența - o scădere a eficacității insulinei la nivelul țesuturilor periferice. Se consideră că există o predispoziție genetică pentru insulinorezistență. La persoanele predispuse elementele modului nesănătos de viață (dieta hipercalorică, sedentarismul, excesul ponderal) provoacă insulinorezistența și sindromul metabolic.

Rezistența periferică la insulină determină hiperglicemie, care stimulează secreția de insulină cu instalarea hiperinsulinemiei. În același timp, hiperinsulinemia acționează asupra ficatului, stimulând producția de VLDL, ceea ce determină dislipidemie. Stimulând retenția tubulară renală de sodiu, hiperinsulinemia conduce la apariția HTA. Insulina în exces stimulează proliferarea endoteliului prin

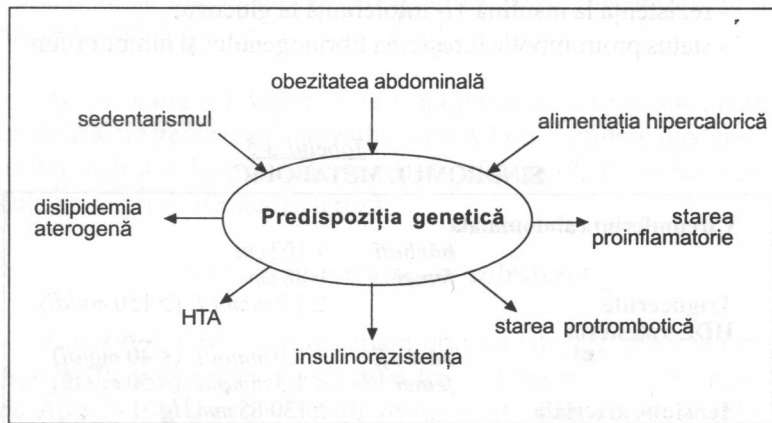


Fig. 9
Componentele sindromului metabolic.

acțiunea sa asupra receptorilor factorilor de creștere, favorizând apariția aterosclerozei.

Creșterea concentrației de lipoproteină (a)

Majorarea concentrației de Lp (a) este o anomalie biologică aterogenă, care nu are semne clinice caracteristice. Factorii ce influențează direct sinteza, secreția și catabolismul Lp (a) nu sunt cunoscuți.

Lipoproteina (a) se asociază cu apariția anginei pectorale instabile și cu prezența leziunilor coronariene complexe, sugerând rolul Lp (a) în ruptura plăcii aterosclerotice și în tromboza coronariană. La pacienții cu sindroame coronariene acute, nivelul Lp (a) are valoare predictivă pentru o mortalitate cardiacă sporită.

HIPERLIPOPROTEINEMIILE SECUNDARE

Hiperlipoproteinemii secundare (*vezi figura 10*) se întâlnesc relativ frecvent și sunt cauzate de excesele alimentare, abuzul de alcool, diabetul zaharat, hipotiroidie, sindromul nefrotic, insuficiența renală cronică, colestază, unele medicamente (corticosteroizi, beta-blocantele neselective, diureticele tiazidice etc).

Diabetul zaharat

Dislipidemia diabetică este "sinonimul" dislipidemiei aterogene, care se caracterizează prin trigliceride crescute, prezența particulelor mici de LDL și nivel scăzut de HDL-colesterol.

Dislipidemia diabetică se observă mai frecvent în diabetul zaharat de tip 2, iar în diabetul de tip 1 într-o perioadă de decompensare metabolică majoră.

Dislipidemia diabetică apare datorită deficitului de lipoproteinlipază, direct dependentă de carența insulinică. Dislipidemia poate să dispară complet în câteva zile de la instituirea tratamentului insulinic. Persoanele cu diabet zaharat deseori au și alte modificări ale spectrului LP, ce contribuie la majorarea riscului de cardiopatie ischemică.

Hipotiroidia

În hipotiroidie are loc reducerea catabolismului LP, mediat de LDL-receptori, și scăderea activității lipoproteinlipazei, ce are ca rezultat creșterea nivelului de LDL-colesterol. Mai des se dezvoltă HLP de tip IIa și IIb, iar uneori și de tip III sau IV. Hiperlipidemia se întâlnește deseori în cadrul hipotiroidiilor "mascate" (subclinice). Hiperlipidemia are caracter reversibil și dispare după tratament specific.

Sindromul nefrotic

Sindromul nefrotic se definește ca o creștere a permeabilității membranei glomerulare, manifestată prin proteinurie masivă, hipoalbuminemie, edeme hipoproteinemice și hiperlipoproteinemie. Cauza principală a hiperlipidemiei este hipoalbuminemia. Există o corelație inversă între nivelul colesterolului și albuminemie. Dislipidemia se caracterizează prin creșterea LDL-colesterolului și, uneori, prin hipertrigliceridemie.

Alte tulburări renale

Diferite HLP au fost raportate la pacienții cu insuficiență renală cronică, supuși hemodializei și după transplant renal. Hipertrigliceridemia și scăderea HDL-colesterolului sunt caracteristice pentru insuficiența renală cronică și pentru pacienții hemodializați. Hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia apar mai des la pacienții cu transplant renal.

Colestaza

Hiperlipidemia asociată obstrucției căilor biliare este complexă. Nivelul colesterolului peste 10,4 mmol/l (400 mg/dl), de obicei, se asociază cu obstrucția extrahepatică sau intrahepatică (eventual prin tumoră). În plasmă se atestă câteva tipuri de lipoproteine anormale (patologice), concentrația lipoproteinei X (Lp X) fiind cea mai înaltă. Lp X conține colesterol neesterificat, lecitină și apoproteine, dar nu și Apo B. O altă lipoproteină patologică, denumită Y (Lp Y), conține TG și Apo B. Posibil, Lp Y reprezintă particula remnantă, ce derivă din chilomicroni. În colestază LDL conțin cantități neobișnuit de mari de trigliceride. La unii pacienți cu colestază cronică nivelul

bilirubinei poate fi normal, dar fosfataza alcalină este mărită în toate cazurile.

Abuzul de alcool

Consumul zilnic de etanol în cantități mari poate produce o majorare ușoară, asimptomatică a nivelului TG plasmatic datorată unei creșteri a VLDL. Etanolul sporește nivelul TG plasmatic prin inhibiția oxidării acizilor grași și stimularea sintezei hepatice a acizilor grași. Acizii grași în exces sunt esterificați în trigliceride.

De asemenea etanolul stimulează sinteza de Apo A I și inhibă CETP, ceea ce determină un nivel normal sau crescut de HDL-colesterol.

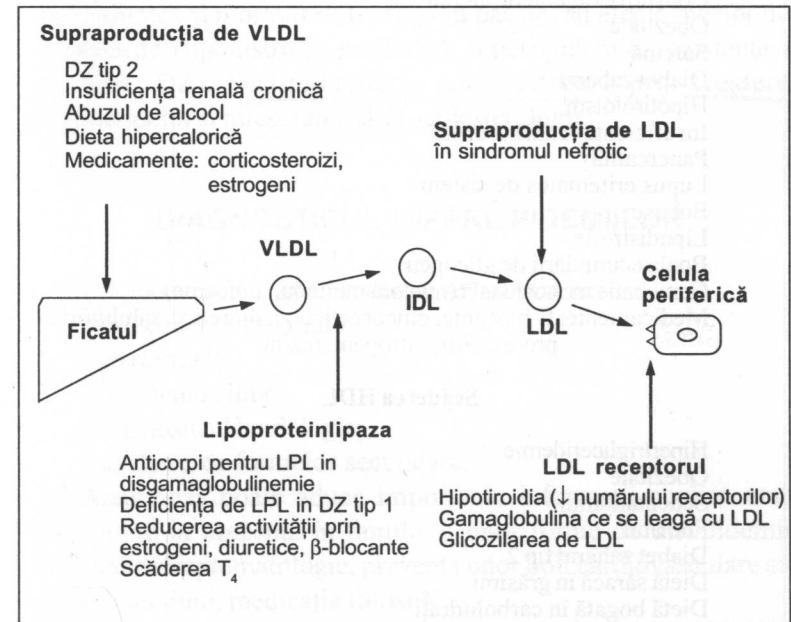


Fig. 10

Mecanismele hiperlipidemiilor secundare.
DZ - diabet zaharat; IDL - intermediate density lipoproteins;
LDL - low density lipoproteins; LPL - lipoproteinlipaza;
T₄ - tiroxina; VLDL - very low density lipoproteins.

Tabelul 3.6
HIPERLIPOPROTEINEMIILE SECUNDARE

Hipercolesterolemie

Dieta bogată în acizi grași saturați
Hipotiroidism
Sindrom nefrotic
Boli hepatice cronice (ciroza biliară primitivă *etc.*)
Colestază
Gamopatie monoclonală
Sindrom Cushing
Anorexie nervoasă
Porfirie acută intermitentă
Medicamente: anticonceptionale, inhibitorii proteazelor

Hipertrigliceridemie

Dieta bogată în carbohidrați
Consum exagerat de alcool
Obezitate
Sarcină
Diabet zaharat
Hipotiroidism
Insuficiență renală cronică
Pancreatită
Lupus eritematos de sistem
Bulimie
Lipodistrofie
Boala acumulării de glicogen
Gamopatie monoclonală (mielom multiplu, limfoame)
Medicamente: β -blocante, glucocorticoizi, diuretice, inhibitorii ai proteazelor, estrogeni, rezine

Scăderea HDL

Hipertrigliceridemie
Obezitate
Sedentarismul
Fumatul
Diabet zaharat tip 2
Dietă săracă în grăsimi
Dietă bogată în carbohidrați
Medicamente: β -blocante, steroizi anabolici, progesteron

Medicamentele

Unele medicamente pot provoca hiperlipoproteinemie.

Beta-blocantele fără activitate simpatomimetică intrinsecă sporesc concentrația trigliceridelor și reduc HDL-colesterolul. Diureticele tiazidice majorează nivelul trigliceridelor și al colesterolului. Aceste efecte nu sunt semnificative la persoanele cu nivel inițial normal al LP, dar sunt mai pronunțate la pacienții cu hipertrigliceridemie sau cu diabet zaharat.

Estrogenii sporesc concentrația trigliceridelor și HDL-colesterolului, dar reduc nivelul LDL-colesterolului după menopauză. Androgenii realizează un efect opus: micșorează nivelul TG și HDL-colesterolului, sporesc LDL-colesterolul.

Glucocorticoizii majorează LDL-colesterolul și TG și deseori HDL-colesterolul.

Inhibitorii proteazelor folosiți la persoanele HIV infectate reduc morbiditatea și mortalitatea, însă, din păcate, au efecte metabolice importante (lipodistrofie periferică, hiperlipidemie, rezistență la insulină, DZ). Dislipidemia se caracterizează prin creșterea trigliceridelor și micșorarea HDL-colesterolului.

DIAGNOSTICUL HIPERLIPIDEMIILOR

Diagnosticul de hiperlipidemie se bazează pe:

- antecedente familiale;
- anamneză;
- examenul clinic;
- diagnosticul lipidologic;
- excluderea formelor secundare.

Anamneza poate aduce importante informații suplimentare referitoare la prezența în familie a unor forme de dislipidemie, eventuala simptomatologie, prezența unor boli cardiovasculare sau a altor afecțiuni, medicația folosită.

Evaluarea stilului de viață (alimentația: din punct de vedere cantitativ și calitativ; activitatea fizică; consumul de alcool și tutun *etc.*) este foarte semnificativă pentru depistarea și modificarea ulterioară a eventualelor FR asociate.

Hipertrigliceridemia severă poate provoca pancreatita acută. Hipercolesterolemia uneori se manifestă prin simptome funcționale (cefalee, acufene, fatigabilitate).

Manifestările clinice specifice HLP sunt xantomatoza și stigmatetele oculare.

Xantoamele pot fi de tip eruptiv (pe fese și coate), tendinos (tendonul lui Ahile, extensorii membrului superior), tuberos (la coate), palmar ("palme galbene").

Xantoamele *eruptive* sunt papule gălbui, adesea înconjurate de o bază eritematoasă, ce apar pe suprafețe sensibile la presiune. Xantoamele de tip eruptiv sunt caracteristice pentru sindromul chilomicronemiei și pentru hipertrigliceridemia familială, dar uneori apar și în dis-β-lipoproteinemia familială.

Xantoamele *tendoanelor* sunt proeminente nodulare care afectează tipic tendonul lui Achile, tendoanele extensorilor membrului superior și ale genunchiului. Ele sunt formate din depuneri de colesteril-esteri (derivați din LDL-colesterol) în macrofagele tisulare. Macrofagele sunt încărcate cu picături de lipide și formează celule spumoase. Xantoamele tendinoase sunt aproape patognomonice pentru hipercolesterolemia familială. Se întâlnesc excepțional de rar în xantomatoza cerebrotendinoasă și în fitosterolemie.

Xantoamele *striate palmare* sunt decolări portocalii sau galbene ale pliurilor palmare și digitale. Xantoamele *tuberoase* sunt xantoame cutanate ce pot varia în dimensiuni de la 1 cm la 3 cm. Xantoamele tuberoase și palmare (striate) se observă mai des la pacienții cu disbetalipoproteinemia familială.

Principalele stigmatete oculare sunt: xantelasma, arcul cornean și lipaemia retinalis. Xantelasmale (vezi anexa VII) apar prin depozitarea colesterolului în țesutul lax al pleoapei, iar depunerile la nivelul corneei (periferic) formează arcul cornean (vezi anexa VII). Vizualizată cu oftalmoscopul, retina poate apărea palidă, cu vasele retiniene albe, producându-se aspectul de *lipaemia retinalis*.

Stigmatetele oculare de dislipidemie deseori apar din vârstă mai tânără în hipercolesterolemia familială, în hipercolesterolemia comună

("poligenică"), în hiperlipidemia familială combinată. Xantelasmale sunt frecvente la vârstnici, la care nu se asociază cu tulburări ale metabolismului lipidic și cu un risc cardiovascular crescut.

La nivelul aparatului digestiv în HLP se constată frecvent dureri abdominale, manifestări de pancreatită, hepatosplenomegalie. Aceste semne predomină în sindromul chilomicronemiei și în hipertrigliceridemia familială.

Tabloul clinic al hiperlipoproteinemiilor în funcție de forma biochimică este prezentat în *tabelul 3.3*.

Pentru caracterizarea tulburărilor metabolismului lipoproteinelor se determină *profilul lipidic (lipidograma)*, care prevede măsurarea colesterolului total, trigliceridelor, HDL-colesterolului și calcularea LDL-colesterolului (după formula lui Friedewald).

Programul național SUA de educație asupra colesterolului (NCEP, ATP III) recomandă determinarea profilului lipidic (toate componentele: Col-total, TG, HDL-Col și LDL-Col) o dată la 5 ani la toți adulții cu vârsta peste 20 ani.

Mai des lipidograma se evaluează la persoanele cu CPI diagnosticată, cu echivalente ale CPI sau la persoanele cu multipli factori de risc.

Toți pacienții cu afecțiuni cardiovasculare simptomatice (angină pectorală, claudicație intermitentă) sau asimptomatice (unde Q pe traseul ECG, suflu pe artera femurală) vor fi supuși *screening*-ului pentru detectarea hiperlipidemiei.

La bolnavii cu sindrom coronarian acut, valorile colesterolului trebuie obținute în primele 24 ore sau după 4-6 săptămâni de la debut, deoarece în timpul stresului și în perioada de restabilire, metabolismul lipidelor este perturbat și rezultatele obținute pot conduce la interpretări greșite.

La femeile gravide, determinarea lipidelor se va face după naștere.

Colesterolul se măsoară în *mg/dl* (unități convenționale) sau în *mmol/l* (unități SI). Factorul de conversie între *mg/dl* și *mmol/l* pentru colesterolul total, LDL-colesterol și HDL-colesterol este 0,026.

Pentru trigliceride factorul de conversie este de 0,01.

mg/dl (unități convenționale) x Factor de conversie = $mmol/l$ (unități SI)

Colesterolul total. În prezent se consideră că pentru un adult, valorile normale ale colesterolului total trebuie să fie sub 5,2 mmol/l (200 mg/dl).

Trigliceridele. Se consideră că nivelul de TG ce depășește 1,7 mmol/l (150 mg/dl) se asociază cu un risc crescut de cardiopatie ischemică. Când valorile TG depășesc 10 mmol/l (1000 mg/dl) apare riscul înalt de pancreatită acută, iar creșterea la 20 mmol/l (2000 mg/dl) reprezintă o urgență medicală.

HDL-colesterolul. Asocierea inversă între nivelul HDL-colesterolului și boala coronariană este ferm demonstrată. Riscul de cardiopatie ischemică apare când valorile HDL-colesterolului sunt sub 1,0 mmol/l (40 mg/dl) la bărbați și sub 1,2 mmol/l (46 mg/dl) la femei.

Semnificația HDL-Col este susținută și de coeficientul aterogenic, propus de A. N. Klimov, calculat după formula:

Coeficientul aterogenic = $(Col - HDL-Col) / HDL-Col$

Valorile coeficientului ≥ 5 denotă un risc aterogen sporit.

LDL-colesterolul. Măsurarea directă a LDL plasmatic necesită o tehnică laborioasă de ultracentrifugare sau imunoprecipitare. Dar nivelul LDL-colesterolului poate fi determinat indirect la persoanele cu TG sub 4 mmol/l (sub 400 mg/dl) prin formula lui Friedewald:

-în mmol/l: $LDL-Col = Col-total - HDL-Col - (TG/2,2)$;

-în mg/dl: $LDL-Col = Col-total - HDL-Col - (TG/5)$.

Nivelul LDL-colesterolului sub 2,6 mmol/l (100 mg/dl) se consideră optimal. Valorile ce depășesc 4,9 mmol/l (190 mg/dl) corespund hipercolesterolemiei severe, care sporește semnificativ riscul de cardiopatie ischemică.

În laboratoarele specializate dozarea colesterolului din fracțiile lipoproteice se face prin diverse tehnici: imunoprecipitare, electroforeză în gel, ultracentrifugare.

Prin imunoprecipitarea rapidă se poate măsura direct LDL-colesterolul, deoarece în prealabil se precipită HDL prin anti-Apo A I și anti-Apo A II, iar VLDL se precipită prin anti-Apo C. Astfel, că tot colesterolul determinat prin metoda de rutină este conținut în lipoproteinele cu densitate joasă (LDL-colesterol).

Non-HDL-colesterolul (LDL-Col + VLDL-Col), ca o măsură a tuturor lipoproteinelor ce conțin Apo B, reprezintă cel mai bun indice al colesterolului aterogenic. Practic se calculează după formula:

Non-HDL-colesterolul = Colesterolul total - HDL-colesterolul

Alte explorări lipidologice ce nu sunt de uz curent:

- dozarea apoproteinelor B și A I;
- electroforeza plasmei;
- dozarea activității enzimatic (lipoproteinlipazei);
- studiile genetice;
- ultracentrifugarea.

În centrele specializate lipidele plasmatice pot fi apreciate direct, prin ultracentrifugare. Electroforeza plasmei se face numai pentru analiza calitativă a lipoproteinelor. Prin electroforeză în gel se determină particule mici LDL, care sunt predominante la TG de peste 1,9 mmol/l (190 mg/dl).

Pentru diagnosticarea disbetalipoproteinemiei se practică fenotiparea Apo E. Pentru identificarea cauzelor de hiperchilomicronemie este necesară determinarea activității lipoproteinlipazei și concentrația Apo C II.

La persoanele sănătoase plasma recoltată *a jeun* este transparentă. În caz de creștere a concentrației trigliceridelor peste 4 mmol/l (400 mg/dl) plasma devine tulbure, iar pentru hipertrigliceridemia severă este caracteristică *lactescența plasmei*.

Tabelul 3.7
**MODIFICAREA SPECTRULUI LIPIDIC ÎN
 HIPERLIPOPROTEINEMIILE SECUNDARE**

Circumstanțe tulburări lipidice	Principalele
Diabet zaharat	Trigliceride ↑ HDL ↓
Abuz de alcool	Trigliceride ↑
Medicamente (diuretice, contraceptive orale, retinoizi, corticosteroizi etc)	Trigliceride ↑ și/sau colesterol ↑ HDL ↓
Hipotiroidism	Colesterol ↑
IRC	Trigliceride ↑
Sindrom nefrotic	Colesterol ↑ Trigliceride ↑
Colestază	Colesterol ↑
Bulimie	Trigliceride ↑
Anorexie nervoasă	Colesterol ↑
Sarcină	Trigliceride ↑

Acest fapt se explică prin proprietățile fotodispersante ale chilomicronilor și ale VLDL. Însă, în caz de hipercolesterolemie, fie și foarte severă, plasma rămâne transparentă, deoarece LDL nu posedă astfel de proprietăți.

Dislipidemia aterogenă se caracterizează (pagina 30) prin triada diagnostică: creșterea trigliceridelor ($\geq 1,7 \text{ mmol/l}$ sau 150 mg/dl), apariția particulelor mici LDL și reducerea HDL-colesterolului ($< 1 \text{ mmol/l}$ sau 40 mg/dl). Deseori dislipidemia aterogenă denotă prezența sindromului metabolic.

În cazul când se *suspectează o hiperlipoproteinemie secundară*, devin necesare un șir de investigații suplimentare:

- analiza urinei (proteinuria);
- determinarea TSH în ser (când LDL-colesterolul depășește $4,2 \text{ mmol/l} = 160 \text{ mg/dl}$ pentru excluderea hipotiroidiei mascate);
- fosfataza alcalină (obstrucția căilor biliare);
- glicemia.

Diagnosticul diferențial se face mai frecvent între formele primare și secundare ale hiperlipidemiilor.

T Capitolul IV

RATAMENTUL

DISLIPIDEMIILOR

Numeroase trialuri clinice au arătat că terapia hipolipemiantă poate reduce semnificativ riscul cardiopatiei ischemice.

The Scandinavian Simvastatin Survival Study (studiul 4S) a fost primul studiu randomizat, multicentric, dublu orb, care a demonstrat reducerea evenimentelor coronariene și a mortalității totale prin scăderea LDL-colesterolului.

Ulterior alte multiple trialuri (AF CAPS/TEX CAPS, LIPID, ASCOT, FIELD, POSCH, ce au inclus un număr de peste 30 000 pacienți) au confirmat beneficiile reducerii LDL-colesterolului. Deoarece reducerea LDL-colesterolului și a colesterolului total au fost obținute cu medicamente din diferite grupuri (statine, fibrați, rezine), prin măsuri dietetice, prin modificarea stilului de viața și prin metode chirurgicale (*ileal bypass*), se consideră că reducerea Col-total și a LDL-Col *per se* este mai importantă decât metoda prin care este atinsă.

Managementul clinic al hiperlipoproteinemiei prevede câteva etape (15):

1. Determinarea spectrului lipidic;
2. Depistarea aterosclerozei (prezența căreia confirmă riscul înalt pentru CPI) sau a echivalentelor de cardiopatie ischemică;
3. Identificarea altor factori majori de risc;
4. Stabilirea obiectivului terapeutic pentru LDL-Col (nivelului-tintă de LDL-colesterol) în funcție de categoria de risc (stratificarea riscului);
5. Determinarea strategiei terapeutice.

Astfel, că oportunitatea, tipul și intensitatea unei eventuale intervenții sunt ghidate nu doar de modificările spectrului lipidic, dar și de alți factori cu semnificație în patogenia CPI. Se presupune evaluarea prezenței și severității fiecărui factor de risc, în contextul coexistenței celorlalți factori de risc și a datelor personale privind sexul, vârsta și antecedentele eredocolaterale și proprii.

Actualmente pentru *stratificarea riscului* de cardiopatie ischemică se aplică următoarele criterii (15):

- prezența sau absența CPI;
- echivalentele de risc pentru CPI (altă forma clinică de ateroscleroză; diabetul zaharat de tip 2; factori de risc multipli, care determină un risc absolut de IMA sau moarte coronariană > 20%);
- factorii majori de risc pentru ateroscleroză și complicațiile sale (*National Cholesterol Educational Program* recent a redefinit factorii *majori* de risc pentru ateroscleroză și complicațiile sale - vezi tabelul 4.1).

Tabelul 4.1
**FACTORII MAJORI DE RISC PENTRU ATEROSCLEROZA
ȘI COMPLICAȚIILE SALE**

Fumatul HTA (TA $\geq 140/90$ mm Hg sau medicația antihipertensivă) Nivelul scăzut de HDL-colesterol ($< 1,0$ mmol/l sau < 40 mg/dl) * Istoric familial de CPI prematură (bărbați < 55 ani, femei < 65 ani) Vârsta (bărbați peste 45 ani, femei peste 55 ani)
--

* Nivelul crescut de HDL-colesterol ($\geq 1,6$ mmol/l sau 60 mg/dl) este un factor "negativ" de risc (reduce riscul), anti-factor risc.
Diabetul zaharat este echivalentul de risc pentru CPI.

Se identifică trei *categorii de risc* pentru cardiopatie ischemică:

- categoria de risc maxim;
- categoria de risc mediu;
- categoria de risc redus.

În funcție de categoria de risc sunt definite (*tabelul 4.2*) obiectivele scăderii LDL-colesterolului (sau a colesterolului total, în cazul când nu se poate determina LDL-colesterolul).

Categoria de maxim risc include pacienții cu cardiopatie ischemică stabilită clinic sau paraclinic și pacienții cu echivalente de cardiopatie ischemică.

Echivalentele de cardiopatie ischemică presupun același risc de morbiditate și mortalitate ca și cum persoana respectivă ar avea boală coronariană.

Diabetul zaharat de tip 2 se consideră drept echivalent de risc al CPI, pentru că DZ tip 2 conferă același risc pentru apariția unui eveniment coronarian în următorii 10 ani (> 20%) ca și o boală coronară confirmată. Riscul cardiovascular în DZ tip 2 rezultă din multipli factori care sunt asociați diabetului: HTA, dislipidemia, rezistența la insulină și creșterea persistentă a glicemiei.

Echivalente de risc coronar (echivalente de CPI) pe lângă diabetul zaharat tip 2 mai sunt considerate:

- ateroscleroza carotidiană simptomatică;
- arteriopatie periferică;
- anevrismul de aortă abdominală;
- prezența de multipli factori majori de risc, cu riscul de CPI la 10 ani peste 20% (după scorul Framingham).

Categoria de risc mediu include pacienții cu cel puțin 2 factori majori de risc (*tabelul 4.1*), la care riscul de CPI pentru următorii 10 ani (estimat după scorul Framingham) este sub 20%.

Categoria de risc mediu cuprinde două subclase: cu riscul între 10 și 20% și cu riscul sub 10%.

Categoria de risc redus include persoanele, care nu prezintă mai mult de un factor de risc. Aceste persoane au un risc sub 10% de a dezvolta cardiopatie ischemică în următorii 10 ani.

Tabelul 4.2
**CATEGORIILE DE RISC ȘI OBIECTIVELE TERAPEUTICE
LDL-COLESTEROL**

<i>Categoria de risc</i>	<i>Riscul de CPI în următorii 10 ani</i>	<i>Obiectivul LDL-colesterol</i>
Risc crescut (CPI sau echivalente de CPI)	> 20%	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Risc mediu (peste 2 factori majori de risc)	10-20% < 10%	< 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l)
Risc scăzut (0-1 factori majori de risc)	< 10%	< 160 mg/dl (< 4,1 mmol/l)

Estimarea riscului de cardiopatie ischemică la 10 ani după scorul Framingham (anexa V a și V b) este utilă pentru identificarea unor persoane care:

- nu au CPI sau echivalente de CPI, dar având riscul la 10 ani > 20% de a dezvolta IMA sau moarte coronară, sunt incluse în categoria de risc maxim;

- au multipli factori de risc (2+), deci aparțin categoriei de risc mediu, însă au risc de evenimente coronariene la 10 ani diferențiat: între 10-20% sau sub 10%, la care se aplică diferite strategii de tratament hipolipemiant.

Estimarea riscului de evenimente coronariene la 10 ani conform tabelelor Framingham nu este necesară la persoanele din categoria de risc scăzut (0-1 factori de risc) pentru că la ele excepțional de rar riscul de CPI la 10 ani depășește 10%.

De asemenea, riscul de CPI la 10 ani nu se apreciază la bolnavii cu cardiopatie ischemică sau echivalente de cardiopatie ischemică (diabet zaharat, ateroscleroză periferică, ateroscleroză carotidiană, anevrism de aortă abdominală). În toate aceste cazuri pacienții vor fi incluși, de la bun început, în categoria de risc maxim.

Obiectivele LDL-colesterolului ce urmează a fi atinse prin terapia hipolipemiantă și pragurile de inițiere a modificărilor stilului de viață sau a terapiei hipolipemiente sunt prezentate în tabelul 4.3.

În *ghidurile americane* valorile LDL-colesterolului reprezintă primul obiectiv al intervenției terapeutice (23). Celelalte tulburări lipidice sunt luate în considerație doar după atingerea obiectivului terapeutic de LDL-Col. Cu o singură excepție, în caz de hipertrigliceridemie foarte severă (> 5 mmol/l sau > 500 mg/dl), când riscul de pancreatită acută este mare, se va institui tratamentul medicamentos cu efect maxim pe trigliceride - fibratii.

În *ghidurile europene* pentru stratificarea riscului și deciderea intervenției se iau în considerație și valorile colesterolului total (14). Colesterolul total servește și ca obiectiv terapeutic (sub 5 mmol/l pentru populația generală și sub 4,5 mmol/l pentru pacienții cu cardiopatie ischemică stabilită sau cu diabet zaharat). Pentru HDL-Col și pentru TG aceste ghiduri nu stabilesc obiective terapeutice (nivel-țintă), dar acești parametri sunt folosiți ca și markeri ai riscului cardiovascular sporit: HDL-colesterolul sub 1,0 mmol/l (40 mg/dl) pentru bărbați și sub 1,2 mmol/l (46 mg/dl) pentru femei și trigliceridele peste 1,7 mmol/l (150 mg/dl).

Tabelul 4.3
**NIVELELE DE INTERVENȚIE CONFORM CATEGORIEI DE RISC
(Recomandările ATP III, NCEP 2002)**

<i>Categorie de risc</i>	<i>Obiectiv LDL</i>	<i>Nivelul LDL pentru modificarea stilului de viață</i>	<i>Nivelul LDL pentru inițierea tratamentului medicamentos</i>
Risc crescut (CPI sau echivalente de CPI)	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)	≥ 100 mg/dl (≥ 2,6 mmol/l)	≥ 130 mg/dl (≥ 3,4 mmol/l)
Risc mediu (≥ 2 factori majori de risc)	< 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l)	≥ 130 mg/dl (≥ 3,4 mmol/l)	risc la 10 ani 10-20% ≥ 130 mg/dl (≥ 3,4 mmol/l) risc la 10 ani < 10% ≥ 160 mg/dl (≥ 4,1 mmol/l)
Risc scăzut (0-1 factori majori de risc)	< 160 mg/dl (< 4,1 mmol/l)	≥ 160 mg/dl (≥ 4,1 mmol/l)	≥ 190 mg/dl (≥ 4,9 mmol/l)

TRATAMENTUL NEMEDICAMENTOS

Măsurile de modificare a stilului de viața pentru reducerea morbidității și mortalității prin CPI prevăd:

- dietă hipolipidică;
- scădere ponderală;
- majorarea activității fizice.

Potențialul *dietei* în prevenirea bolilor cardiovasculare adesea este subapreciat de către pacienți, dar și de către medici. Dieta modifică favorabil profilul lipidic, poate permite diminuarea dozelor de hipolipemiante și, consecutiv, reducerea reacțiilor adverse la acestea. În plus, dieta poate contribui la controlul altor factori de risc pentru CPI (HTA, obezitate, DZ tip 2).

Scăderea consumului grăsimilor saturate și colesterolului se realizează prin *dietă hipolipidică* (tabelul 4.4), care este indicată întotdeauna și la toți pacienții, chiar și în cazul asocierii medicației hipolipemiante.

Principiile dietei hipolipidice sunt:

- reducerea aportului caloric provenit din lipide sub 25-35%;
- scăderea lipidelor saturate;
- scăderea aportului de colesterol (< 200 mg /zi);
- consumul zilnic de fructe și legume (pentru a asigura aportul stenolelor/sterolelor vegetale de 2 g/zi și a fibrelor de 20-30 g/zi), iar a peștelui de 3 ori pe săptămână.

Tabelul 4.4

DIETA HIPOLIPIDICĂ

Substanțele nutritive	Recomandările
Lipide saturate	sub 7% din calorii
Lipide polinesaturate	sub 10% din calorii
Lipide mononesaturate	peste 20% din calorii
Grăsimea totală	25-35% din calorii
Carbohidrați	50-60% din energie
Fibre	20-30 g/zi
Proteine	aproximativ 15% din calorii
Colesterol	sub 200 mg/zi

În cadrul dietei pot fi consumate alimente cu conținut redus de lipide saturate: fructe și legume, cereale (fulgi, pâine integrală), produse lactate degresate, pește, carne slabă, ulei vegetal, margarină. Alimentele ce conțin lipide polinesaturate sunt uleiul de soia, de floarea soarelui, de porumb (*omega-6*); uleiul de pește (*omega-3*); carnea, lactatele, margarinele (trans).

Uleiul de măsline conține cantități importante de grasimi mononesaturate; el este o componentă importantă a "dietei mediteraniene". Această dietă asigură un aport caloric, provenit din lipide, mai mare (35-40%), însă pe contul produselor cu conținut sporit de acizi grași mononesaturați. Această dietă asigură reducerea LDL-colesterolului fără a coborî HDL-colesterolul și nu permite scăderea semnificativă a masei corporale.

Dieta hipolipidică scade colesterolul plasmatic cu 10-15% și are o acțiune antioxidantă.

Prin măsuri dietetice LDL-colesterolul scade doar cu 5-10%, într-o măsură și mai mică pe o perioadă mai îndelungată. Aceste modificări au variații individuale importante, atingând o scădere cu 25-30% la unele persoane, pe când la altele provocând chiar creșteri semnificative de LDL-colesterol. De aceea, se recomandă repetarea profilului lipidic la 4 săptămâni de la începutul dietoterapiei.

Dieta hipolipidică poate avea, de asemenea, un efect variabil asupra fracțiilor lipidice. De exemplu, dietele cu un conținut foarte scăzut în grasimi totale sau saturate pot scădea nivelul HDL în aceeași măsură cu al LDL. Cele mai sensibile la dietă sunt TG plasmatic.

Scăderea ponderală determină reduceri ale colesterolului și trigliceridelor cu o majorare concomitentă a HDL-colesterolului.

Reducerea indicelui de masă corporală sub 25 kg/m² se consideră ideală.

Sporirea activității fizice este indicată în orice formă de hiperlipidemie, dar cu o intensitate moderată (4-7 kcal/min sau 3-6 METS). Pe lângă efectul pozitiv asupra metabolismul lipoproteinelor, activitatea fizică regulată scade nivelul TA și reduce insulinorezistența. Intensitatea efortului fizic va fi în funcție de vârstă, sex, starea aparatului cardiovascular etc.

Tabelul 4.7
MEDICAMENTELE CE INTERFERĂ CU METABOLISMUL STATINELOR

<i>Mecanismul de acțiune</i>	<i>Efectul</i>	<i>Medicamentul</i>
Inhibă citocromul P-450 3A4	Crește concentrația statinelor	Claritromicina, eritromicina, troleandomicina, ciclosporina, tacrolimus, ritonavir, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, fluoxitin, mibefradil, verapamil
Induc citocromul P-450 3A4	Scade concentrația statinelor	Barbiturice, carbamazepin, grizeofulvin, fenitoin, primidon, rifabutin, rifampicin
Inhibă citocromul P-450 2C9	Crește concentrația fluvastatinei	Amiodaron, cimetidin, trimetoprim-sulfametoxazol, fluoxetin, izoniazid, intraconazol, ketoconazol, metronidazol, ticlopidin, zafirlucast
Induc citocromul P-450 2C9	Scade concentrația fluvastatinei	Barbiturice, carbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin

De asemenea, statinele micșorează producția de VLDL și IDL, ce provoacă reducerea trigliceridelor. Crește moderat nivelul HDL.

Statinele au și proprietăți pleiotrope (nonlipidice, non normolipemiant), cu influență majoră asupra aterosclerozei: efect vasodilatator, antioxidant, antiinflamator, imunomodulator, antitrombotic, antiproliferativ și stabilizator de placă.

Principalele mecanisme, ce determină stabilizarea plăcii de aterosclerose sunt scăderea inflamației locale și sistemice, a dimensiunii nucleului lipidic și solidificarea acestuia. Acțiunea de stabilizare a plăcilor se instalează după 1-2 săptămâni de tratament.

Statinele ameliorează funcția endoteliului vascular prin multiple mecanisme. Statinele induc vasodilatație prin creșterea sintezei și eliberării de NO (modulează expresia NO-sintetazei endoteliale). Este diminuat stresul oxidativ prin reducerea oxidării lipoproteinelor (radicalii superoxizi induc apoptoza celulelor endoteliale).

Acțiunea antitrombotică a statinelor se datorează scăderii expresiei factorului tisular, diminuării agregabilității plachetare, micșorării vâscozității plasmatice, creșterii activității fibrinolitice a t-PA.

Efectele adverse au incidență redusă, dar trebuie să fie bine cunoscute.

Efectele adverse minore sunt dispepsia, cefaleea, mialgiile, artralgiile, *rash*-ul și tulburările de somn. Nu impun reducerea dozelor.

Efectele adverse cele mai importante (majore) sunt hepatotoxicitatea, miopatia (foarte rar rabdomioliza) și teratogenitatea.

Hepatotoxicitatea se manifestă prin creșterea transaminazelor (ALAT, ASAT). Este dependentă de doza statinei și apare în primele 6 luni de tratament.

Miopatia se manifestă prin mialgii și astenie marcată. Creșterea CPK este cel mai bun indicator al miopatiei induse de statine. Rabdomioliza cu insuficiență renală se întâlnește extrem de rar.

La pacienții cu CPI sau cu factori de risc multipli, beneficiul terapiei cu statine depășește cu mult riscul nesemnificativ de efecte adverse ale statinelor.

Experimentele pe animale au evidențiat că statinele pot influența dezvoltarea embrionului și a fătului. Toate statinele sunt contraindicate în sarcină.

Interacțiunile de cea mai mare importanță clinică sunt cu rezinele, care potențează efectul hipocolesterolemiant, însă la administrarea concomitentă produc scăderea biodisponibilității statinelor. Unele medicamente potențează efectul miopatic (ciclosporina, fibrații, acidul nicotinic, eritromicina, unele antifungice), dar asocierile pot fi uneori necesare. Atunci se face monitorizarea strictă a semnelor clinice de miopatie și a creatinkinazei.

Majoritatea statinelor este metabolizată de citocromul P-450 3A4, fluvastatin este metabolizat de P-450 2C9. Inhibitorii de citocrom P-450 3A4 determină creșterea concentrației statinelor (vezi tabelul 4.7). De aceea, la administrarea concomitentă a statinelor cu inhibitori de citocrom P-450 3A4 sporește riscul efectelor adverse.

Sechestranții acizilor biliari (rezinele)

Sechestranții acizilor biliari (colesteramina, colestipolul) sunt utilizați la pacienții cu hipercolesterolemie pură (HLP de tip IIa) deoarece reduc riscul CPI la această categorie de pacienți.

Rezinele (*tabelul 4.8*) sunt indicate în cazurile cu o creștere moderată a LDL-colesterolului la copii, adulți tineri, femei însărcinate, iar în asociere cu statinele - în caz de LDL-colesterol extrem de crescut.

Aceste substanțe fixează acizii biliari în intestin, consecutiv absorbția lor scade. Se intensifică sinteza acizilor biliari din colesterol, astfel are loc creșterea compensatorie a numărului de LDL-receptori pe hepatocite cu majorarea captării și catabolizării LDL, ceea ce se soldează cu diminuarea valorilor colesterolului plasmatic. Valorile trigliceridelor și HDL pot să crească moderat.

Efectele adverse posibile sunt tulburările gastrointestinale: grețuri, constipații, disconfort în regiunea epigastrală etc. Rezinele fixează în intestin medicamentele acide, micșorând disponibilitatea acidului acetilsalicilic, fenobarbitalului, diureticelor tiazidice, digitalicelor, β-blocantelor etc. Interacțiunile se pot reduce prin administrarea cu o oră înainte sau după patru ore de la sechestrant.

Tabelul 4.8

SECHESTRANȚII ACIZILOR BILIARI

Medicamente	Colesteramină, colestipol	
Efecte asupra LP	LDL ↓ 15-30% HDL ↑ 3-5% TG nu se modifică sau cresc moderat	
Indicația principală	Reducerea LDL-colesterolului	
Contraindicații:		
absolute	Disbetalipoproteinemia familială, TG > 400 mg/dl	
relative	TG > 200 mg/dl (2 mmol/l)	
Eficacitate	Reduc riscul de CPI	
Efecte adverse majore	Tulburări gastro-intestinale, scăderea absorbției medicamentelor	
Doze	Colesteramină	4-16 g/24 ore
	Colestipol	5-20 g/24 ore
Doze maxime	Colesteramină	24 g/24 ore
	Colestipol	30 g/24 ore

Deoarece nivelul trigliceridelor crește ușor sub tratament cu sechestranții acizilor biliari, aceștia se utilizează cu prudență la persoanele cu hipertrigliceridemie și sunt contraindicate în cazurile cu hipertrigliceridemia peste 400 mg/dl (4 mmol/l).

Fibrații (fenoxi-izobutirații)

Fibrații (gemfibrozil, fenofibrat, clofibrat) se utilizează în dislipidemiile aterogene (*pagina 63*) pentru scăderea hipertrigliceridemiei. Sunt indicați la pacienții cu HLP de tip III Fredrickson (disbetalipoproteinemie). De asemenea fibrații se pot utiliza la pacienții cu HLP de tip IV (VLDL majorate) și V (majorarea VLDL și a chilomicronilor), în cazurile când măsurile dietetice și hipolipemiantele din alte grupuri sunt insuficiente. Fibrații nu se aplică în HLP de tip I, la care nivelul chilomicronilor este crescut, iar VLDL sunt normale.

Fibrații se asociază cu statinele în terapia hiperlipoproteinemiei combinate.

Fibrații (*tabelul 4.9*) pot fi recomandați la pacienții cu hipertrigliceridemie severă pentru micșorarea riscului de pancreatită.

Tabelul 4.9

FIBRAȚII

Medicamente	Clofibrat, fenofibrat, gemfibrozil	
Efecte asupra LP	LDL ↓ 5-20% HDL ↑ 10-35% TG ↓ 20-50%	
Indicația principală	Hipertrigliceridemie, dislipidemie aterogenă	
Contraindicații:	Insuficiența hepatică sau renală severă	
Eficacitate	Reducere moderată a riscului de CPI	
Efecte adverse majore	Tulburări gastro-intestinale, miopatie, litiaza biliară	
Doze	Clofibrat	1000 mg
	Fenofibrat	200 mg
	Gemfibrozil	600 mg
Doze maxime	Clofibrat	2000 mg
	Fenofibrat	200 mg
	Gemfibrozil	1200 mg

WHO clofibrate trial, Helsinki Heart Study gemfibrozil trial (studii de prevenție primară) și VA-HIT (studiu de prevenție secundară) au demonstrat o reducere semnificativă a riscului de CPI. Dar alte studii (Coronary drug project, BIP trial) nu au dovedit beneficiile terapiei cu fibrați.

Mecanismul de acțiune a fibraților este complex și înțeles parțial. Fibrații sunt agoniștii factorului de transcripție nucleară - PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor α). Fibrații inhibă gena apoproteinei C III și activează genele apoproteinei A I (proteină de transport a acizilor grași), activează oxidarea acizilor grași. Astfel că, fibrații reduc nivelul trigliceridelor plasmatic prin stimularea activității lipoproteinlipazei - cresc catabolismul TG din chilomicroni și din VLDL. Iar prin creșterea oxidării acizilor grași are loc reducerea sintezei VLDL. Nivelul de HDL crește moderat.

Pe modelele animale fibrații reduc colesterolul plasmatic, inhibând sinteza lui hepatică (prin mecanism necunoscut) și sporind excreția biliară de colesterol.

Efecte secundare posibile: tulburări gastrointestinale (grețuri, diaree, colici), miopatie, modificări ale enzimelor hepatocelulare. Clofibratul crește incidența litiazei biliare (și a cancerului căilor biliare?) și în prezent folosirea lui este limitată.

Fibrații sunt *contraindicați* în bolile hepatice severe, în insuficiența renală avansată, în sarcină.

Interacțiunile cu fibrații sunt determinate de legarea crescută de albumine. Se observă potențarea efectului warfarinei, acenocumarolului, hipoglicemiantelor orale. Asocierea cu statine crește incidența miopatiei.

Acidul nicotinic

Acidul nicotinic (tabelul 4.10) este foarte eficace în tratamentul dislipidemiei aterogene, pentru că reduce nivelul trigliceridelor, crește HDL-colesterolul, coboară LDL-colesterolul și transformă particulele mici ale LDL în particule de dimensiuni normale. De asemenea scade nivelul lipoproteinelor (a), astfel efectul asupra lipidelor sanguine este aproape optimal.

Pentru atingerea efectului maxim de reducere a LDL (20-25%) sunt necesare dozele maxime de acid nicotinic (4,5 g/24 ore), pe când efectul pe HDL se observă și la doze mai mici.

The Coronary Drug Project a demonstrat reducerea riscului de IM repetat și a mortalității totale sub tratament cu acid nicotinic. La fel, câteva studii angiografice cantitative (FATS, CLAS și HATS) au dovedit scăderea ratei de progresare a aterosclerozei. În aceste studii acidul nicotinic a fost asociat cu alte medicamente hipolipemiante.

Efectul hipolipemiant se datorează inhibării lipolizei la nivelul țesutului adipos (ceea ce micșorează cantitatea de AG disponibili) și inhibării sintezei TG în ficat. Astfel, scade formarea VLDL în ficat și secundar scade concentrația LDL. Nivelul de HDL crește prin diminuarea catabolismului de HDL și scăderea VLDL.

Din păcate, intoleranța la acidul nicotinic este frecventă. Acidul nicotinic produce un eritem prostaglandinic (senzație de încălzire sau prurit cutanat). Aceste efecte pot fi atenuate prin administrarea prealabilă de aspirină (80-325 mg) sau alți agenți antiinflamatori nesteroidieni. Acest fenomen mai poate fi evitat prin inițierea tratamentului cu acid nicotinic în doze foarte mici (50-100 mg la fiecare masă de seară) și prin excluderea alcoolului.

Tabelul 4.10

ACIDUL NICOTINIC

Medicamente	Acid nicotinic	
Efecte asupra LP	LDL ↓	5-25%
	HDL ↑	15-35%
	TG ↓	20-50%
Indicația principală	Poate fi utilizat în majoritatea hiperlipidemiilor	
Contraindicații:		
absolute	Boli hepatice cronice, guta severă	
relative	Hiperuricemie, dozele mari în DZ de tip 2	
Eficacitate	Reducere moderată a riscului de CPI	
Efecte adverse majore	Hiperglicemie, hiperuricemie sau gută, tulburări gastro-intestinale, hepatotoxicitate	
Doze	Acid nicotinic cristalin	1,5-3 g
	Acid nicotinic cu eliberare lentă	1-2 g
Doze maxime	Acid nicotinic cristalin	4,5 g
	Acid nicotinic cu eliberare lentă	2 g

Toleranța acidului nicotinic cu eliberare lentă este mai bună: mai rar provoacă prurit și eritem. Însă acest medicament posedă un efect mai slab asupra creșterii HDL.

Dozele mari de acid nicotinic deseori provoacă reacții adverse: congestia pielii, prurit intens, dereglări dispeptice, hiperuricemie, hiperglicemie, disfuncții hepatice. Efectele severe, precum insuficiența hepatică, miopatia, *acantosis nigricans*, hepatita colestatică, sunt foarte rare.

Tratamentul cu acid nicotinic este contraindicat în bolile hepatice, bolile alergice, în diabetul zaharat, în ulcerul gastrointestinal, gută, sindroamele hemoragice *etc.*

Medicamente mai noi în tratamentul dislipidemiilor

Medicamentul combinat *lovastatin + acid nicotinic cu eliberare lentă* are o acțiune benefică asupra LDL-colesterolului și HDL-colesterolului. La fel reduce nivelul plasmatic de proteină C reactivă și de lipoproteină (a). Efectul advers cel mai important este eritemul prostaglandinic.

Lovastatin + acid nicotinic cu eliberare lentă micșorează colesterolul total cu 30%, LDL-Col cu 30-40%, TG cu 32-34% și sporește HDL-Col cu 20-40%.

Ezetimibe face parte dintr-o nouă clasă de medicamente, ce inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului alimentar și biliar la nivelul marginii în perie a celulelor intestinului subțire. Nu influențează absorbția trigliceridelor și a vitaminelor liposolubile. *Ezetimibe* este bine tolerat.

Ezetimibe scade colesterolul total cu 12-13%, LDL-Col cu 18-20%, TG cu 5-9% și majorează HDL-Col cu 1-5%. Poate fi utilizat în combinații cu statinele.

Rosuvastatin - cel mai nou medicament din clasa statinelor. Reduce mai mult LDL-colesterolul față de alte statine. Eficacitatea hipolipemiantă este legată probabil de perioada de eliminare îndelungată (aproximativ 20 ore).

ALTE METODE TERAPEUTICE

La pacienții cu hipercolesterolemie familială forma homozigotă sau în cazurile ce nu răspund la tratament adecvat medicamentos, ori la pacienții, ce nu pot tolera medicamentele, se poate efectua **afereza LDL**.

Sunt cunoscute două metode diferite de afereză a LDL: precipitarea cu heparină (HELP - *Heparin Induced Extracorporeal LDL Precipitation*) și imunoabsorbția cu dextran sulfat celuloză. Plasma este trecută extracorporeal prin coloane ce îndepărtează lipoproteinele ce conțin apo B-100 (VLDL, IDL și LDL). Filtratul este apoi returnat pacientului.

Afereza LDL micșorează nivelul LDL-Col, Lp (a), VLDL și scade nesemnificativ HDL-Col.

Efectele adverse sunt rare: grețuri, vome, roșeață și hipotensiune. Hipotensiunea poate fi severă în cazul administrării inhibitorilor enzimei de conversie a A II.

Beneficiile raportate sunt stabilizarea aterosclerozei coronariene, micșorarea riscului de restenoză după PTCA, micșorarea riscului de boală vasculară de graft în transplantul cardiac. Afereza LDL are și alte efecte: reducerea vâscozității sângelui, ameliorarea microcirculației, micșorarea oxidării lipidelor și reducerea fibrinogenului.

Tabelul 4.11 MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL SINDROMULUI METABOLIC

Reducerea numărului particulelor mici și dense de LDL	Statine Acid nicotinic Fibrați
Micșorarea trigliceridemieii	Fibrați Acizii grași ω-3 Acid nicotinic Statine
Creșterea HDL	Acid nicotinic Fibrați, dacă este prezentă hipertrigliceridemia

În caz de hipercolesterolemie rezistentă, pe lângă tratamentul medicamentos sau afereza LDL s-au aplicat și alte proceduri: transplantul hepatic, șuntul portocav, plasmafereza, *bypass*-ul ileal chirurgical și terapia genică.

TRATAMENTUL UNOR FORME SPECIALE DE HIPERLIPIDEMII

LDL-colesterolul foarte înalt ($\geq 4,9$ mmol/l sau 190 mg/dl) se întâlnește mai frecvent la persoanele cu forme genetice de hipercolesterolemie: hipercolesterolemia monogenică familială, defectul familial al apoproteinei B și hipercolesterolemia poligenică. Medicamente de elecție sunt statinele.

Scăderea LDL-colesterolului este dependentă de doza statinei, în etapele inițiale ale tratamentului are o variabilitate individuală. Ulterior, dublarea dozei va determina o scădere a LDL-colesterolului doar cu 6%.

În cazurile cu LDL-colesterol foarte înalt este indicată terapia combinată (statine + secheștranți ai acizilor biliari sau statine + acid nicotinic).

Nivelul crescut de trigliceride este cauzat de hiperlipidemia familială combinată (deseori), de hipertrigliceridemia familială, deficiența familială de lipoproteinlipază, deficiența familială de Apo C II sau apare secundar (diabet zaharat, insuficiența renală cronică, sindrom nefrotic, medicamente).

Terapia hipertrigliceridemiei include modificarea stilului de viață și tratamentul medicamentos (fibrati, acid nicotinic).

În cazurile când valorile trigliceridemiei se află între 1,5-1,99 mmol/l (150-199 mg/dl) sunt recomandate măsurile de modificare a stilului de viață:

- scăderea masei corporale;
- sporirea activității fizice;
- dieta cu micșorarea carbohidraților (sub 60% din calorii);
- evitarea fumatului;
- restricția alcoolului *etc.*

Un nivel mai ridicat al trigliceridelor (2-4,99 mmol/l sau 200-499 mg/dl), alături de măsurile non-farmacologice (scădere ponderală, majorarea activității fizice), necesită și tratament medicamentos cu statine, fibrati, acid nicotinic.

Iar când nivelul TG este foarte înalt (peste 5 mmol/l sau 500 mg/dl) sunt utilizați fibrati și acidul nicotinic, deoarece statinele sunt mai puțin eficiente, iar secheștranții acizilor biliari sunt contraindicați.

La persoanele cu **hiperlipidemie mixtă (combinată)** la etapa inițială a tratamentului medicamentos se aplică statinele. Ulterior, se administrează asocierea de medicamente hipolipemiente (statină + fibrat sau statină + acid nicotinic).

Asocierea statinelor cu fibrati crește riscul miopatiei, care este însă diminuat în cazul utilizării de doze mici.

În cazurile cu **nivel scăzut de HDL-colesterol** (fără hipertrigliceridemie) se indică terapia nonfarmacologică și tratamentul medicamentos (acid nicotinic, statine, fibrati). Acidul nicotinic majorează nivelul HDL-colesterolului cu 15-35%. Asocierea statinei la acidul nicotinic are o acțiune sinergică asupra nivelului de HDL-Col.

Terapia **sindromului metabolic** constă în optimizarea stilului de viață: dieta hipolipidică, creșterea activității fizice.

Tratamentul medicamentos va fi introdus doar în caz de ineficiență a optimizării stilului de viață. În **tabelul 4.11** sunt prezentate medicamentele hipolipemiente, ce pot fi utilizate în tratamentul sindromului metabolic.

Dislipidemia diabetică se întâlnește mai frecvent la persoanele cu DZ tip 2 sau în cadrul sindromului metabolic.

Statinele sunt medicamente de primă linie ce reduc LDL-colesterolul la diabetici. La fel, se pot utiliza fibrati și acidul nicotinic în doze mici < 3 g/24 ore.

GREȘELI ÎN TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR

Greșelile cele mai frecvente în abordarea hiperlipidemiilor sunt:

- neefectuarea profilului lipidic la persoanele cu cardiopatie ischemică sau cu risc sporit pentru dislipidemii;
- explorarea incompletă a pacienților, la care se depistează valori lipidice crescute;
- întreruperea tratamentului hipolipemiant după atingerea nivelului-țintă;
- întreruperea tratamentului non-farmacologic la introducerea medicației;
- aplicarea tratamentului medicamentos la persoanele din grupa cu risc scăzut pentru CPI;
- neabordarea concomitentă a altor FR;
- lipsa colaborării cu specialiștii (în diagnosticul de laborator, dietolog etc).

Insuccesele terapiei hipolipemiente mai sunt influențate de:

- competența insuficientă a medicilor în domeniul tulburărilor metabolismului lipidic;
- complianța slabă a pacienților, în special la tratamentul medicamentos;
- insuficiența de programe educaționale la nivelul populației.

PROFILAXIA

Profilaxia primară în HLP are drept scop prevenirea cazurilor noi de cardiopatie ischemică. Se realizează prin promovarea unei alimentații corecte, reducerea excesului ponderal, stoparea fumatului, restricția alcoolului, intensificarea regimului de efort fizic etc. (optimizarea stilului de viață). Alte metode preventive sunt depistarea persoanelor cu risc, instruirea lor, intervenția terapeutică și monitorizarea.

Profilaxia secundară este adresată pacienților cu cardiopatie ischemică stabilită și include terapia hipolipemiantă intensivă. A fost cert demonstrată posibilitatea reducerii semnificative a riscului de evenimente coronariene majore recurente și de AVC la persoanele cu CPI.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002; 288:2998-3007.
2. BARON R. Lipid abnormalities. În: Current Medical Diagnosis & Treatment (Eds. LAWRENCE M. TIERNEY JR., STEPHEN J. et al), McGraw-Hill, 2002, pp. 1251-1262.
3. BOTNARU V. Boli cardiovasculare. Chișinău 2004, 490 p.
4. CARP C. - Ateroscleroza coronariană și cardiopatia ischemică. Epidemiologia. Factorii de risc. În: CARP C. (ed.) Tratat de cardiologie. Editura Medicală Națională, 2003, Vol. II, pp. 17-96.
5. CHEȚA D. - Hiperlipoproteinemiiile. În: Medicină internă, (sub red. GHERASIM L.), Vol.II: Bolile cardiovasculare, metabolice. Editura medicală, București 1996, p. 1323-1338.
6. Davidson's principles and practice of medicine, (Eds. HASLETT C., CHILVERS E., HUNTER J., BOON N.), Churchill Livingstone, 1999, 1175 p.
7. DENIS B.S Atherome et dyslipidemie. În: DENIS B. Semiologie et pathologie cardiovasculaires. 2001, p. 355-378.
8. DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S et al. 1998 Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 279:1615-1622
9. DURRINGTON PN, Dyslipidaemia, Lancet 2003; Vol. 362, Issue 9385, pp. 717-731.
10. GALE E. A. M., ANDERSON J. V. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. În: Clinical medicine (Eds. KUMAR P., CLARK M.), Saunders, 2001, p. 989-998.
11. GINSBERG H., GOLDBERG I. Afecțiuni ale metabolismului lipoproteic. În: Harrison Principiile Medicinii Interne, Ediția a II, Vol. II, Teora, București, 2001, p. 2353-2364.
12. GIRAL P., SIGNERYROLE J. Lipides. Le Guide de Diagnostique & Therapeutique. 2002, 76 p.
13. HÂNCU N. Diabetul zaharat, nutriția, bolile metabolice, Arad, 2001, p. 99-146

14. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice. (Guy de Backer, Ettore Ambrosini et al) *European Heart Journal*, 2003, 24: 1601-1610.

15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001 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* 285:2486-2497

16. KASHYAP ML, TAVINTHARAN S, KAMANNA VS. Optimal therapy of low levels of high density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Cardiovascular Drugs* 3(1), 53-65 (2003).

17. KNOPP RH 1999 Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 341:498-511

18. KREISBERG RA, OBERMAN A 2002 Lipids and atherosclerosis: lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *J Clin Endocrinol Metab* 87:423-437

19. LIBBY P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91:2844-2850.

20. LIBBY P, RIDKER PM, MASERI A 2002 Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-1143

21. Lipid Research Clinics Program 1984 The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 251:351-364

22. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group 1998 Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339:1349-1357.

23. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 September 2002

24. ROSS R 1999 Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126

25. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA et al. 1996 The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335:1001-1009

26. 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

27. SEVER PS, DAHLO FB, POULTER NR, WEDEL H et al. for the ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.

28. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I et al. 1995 Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333:1301-1307

29. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.

30. STARY HC. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, AHA. *Circulation* 1994; 89: 2462-78.

31. THEROUX P, FUSTER V. Acute Coronary Syndromes Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *Circulation* 1998;97:1195-1206.

32. VINTILĂ M., BALUȚĂ M. - Statinele: actualități și perspective. *În: Progrese în cardiologie*, (sub red. GHERASIM L.), București, 2002, p. 399-425.

33. WALLACH J. Interpretarea testelor de diagnostic. Ediția a VII-a. Editura științelor medicale, 2003, 1324 p.

34. WITZUM J. STEINBERG D. Disorders of lipid metabolism. *În: Cecil essentials of medicine* (Eds ANDREOLI T. et al.), Saunders Company, Fifth edition, 2001, 1090-1108 p.

35. WITZUM J. STEINBERG D. The hyperlipoproteinemias. *În: Cecil textbook of medicine* (Eds GOLDMAN L. et al.), Saunders Company, 22nd edition, 2004, 1258-1268 p.

36. КЛИМОВ А. Н., НИКУЛЬЧЕВА Н. Г. - Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения, Санкт-Петербург, 1999, 505 с.

37. МАРШАЛЛ В. Дж. Липиды, липопротеины и сердечно-сосудистые заболевания. В. МАРШАЛЛ В. Дж. Клиническая биохимия, Москва, 2002, 253-273 с.

38. ПИТЕРСОН Л. Нарушения липидного обмена. В: *Терапевтический справочник Вашингтонского университета*, под ред. КЭРИ Ч., ЛИ Х., ВЕЛЬТЬЕ К. Москва, 2000, 583-593 с.

Situri importante:

www.acc.org
www.apollolipids.org
www.cholesterolclinic.com
www.escardio.org
www.lipoprofile.com
www.nhlbi.nih.gov

Factorul de conversie pentru colesterolul total, HDL-colesterol, LDL-colesterol este 0,026.

Factorul de conversie pentru trigliceride este 0,0113. (Pentru calculele cu o aproximație suficientă în practica clinică de rutină se poate aplica factorul egal cu 0,01)

Unități convenționale (mg/dl) x Factor de conversie = Unități SI (mmol/l)

Anexa I
LISTA PREPARATELOR HIPOLIPEMIANTE DE BAZĂ

Denumirea internațională	Denumiri comerciale
Statine	
<i>Atorvastatin</i>	<i>Sortis</i> , Lipitor, Atoris, Lipimar
Fluvastatin	Lescol
Lovastatin	Mevacor, Hotelar, Lovastatin-KMP, Medostatin, Mevinacor, Mevindin
Pravastatin	Pravachol, Lipostat, Pravasin
Rosuvastatin	Crestor
Simvastatin	Zocor, Liponorm, Lodales, Mivastin, Vasilip
Fibrați	
Bezafibrat	Befizal, Bezalip, Cedur, Decolest, Regardin, Verbitol
Ciprofibrat	Lipanor
Clofibrat	Abitrate, Atromid-S, Bioscleran, Claripex, Miscleron, Novofibrate, Regelan
Fenofibrat	Lipanthyl, Lipofib SR, Tricor
Gemfibrozil	Lopid, Benzamidin, Gevilon, Innogem, Ipolipid, Regulip
Rezine	
Colesteramină	Questran, Colestrol, LoCholest, Prevalite,
Colestipol	Colestid
Acidul nicotinic	
Acid nicotinic cristalin	Niacin, Nicolar, Nicotinex
Acid nicotinic cu eliberare lentă	Niaspan
Medicamente noi	
Ezetimibe	Zetia, Ezetrol
Lovastatin + acid nicotinic cu eliberare lentă	Advicor

DENUMIRI COMERCIALE DE HIPOLIPEMIANTE

Denumirea comercială	Denumirea internațională
Abitrate	Clofibrat
Advicor	Lovastatin + acid nicotinic cu eliberare lentă
Atoris	Atorvastatin
Atromid-S	Clofibrat
Befizal	Bezafibrat
Benzamidin	Gemfibrozil
Bezalip	Bezafibrat
Bioscleran	Clofibrat
Cedur	Bezafibrat
Claripex	Clofibrat
Colestid	Colestipol
Colestrol	Colesteramină
Crestor	Rosuvastatin
Decolest	Bezafibrat
Ezetrol	Ezetimibe
Gevilon	Gemfibrozil
Hotelar	Lovastatin
Innogem	Gemfibrozil
Ipolipid	Gemfibrozil
Lescol	Fluvastatin
Lipanor	Ciprofibrat
Lipanthyl	Fenofibrat
Lipitor	Atorvastatin
Lipofib SR	Fenofibrat
Liponorm	Simvastatin
Lipostat	Pravastatin
Liprimar	Atorvastatin
LoCholest	Colesteramină
Lodales	Simvastatin
Lopid	Gemfibrozil
Lovastatin-KMP	Lovastatin
Medostatin	Lovastatin
Mevacor	Lovastatin
Mevindin	Lovastatin
Mevinacor	Lovastatin
Miscleron	Clofibrat
Mivastin	Simvastatin
Niacina	Acid nicotinic cristalin
Niaspan	Acid nicotinic cu eliberare lentă
Nicolar	Acid nicotinic cristalin
Nicotinex	Acid nicotinic cristalin
Novofibrate	Clofibrat

Denumirea comercială	Denumirea internațională
Pravachol	Pravastatin
Pravasin	Pravastatin
Prevalite	Colesteramină
Questran	Colesteramina
Regardin	Bezafibrat
Regelan	Clofibrat
Regulip	Gemfibrozil
Sortis	Atorvastatin
Tricor	Fenofibrat
Vasilip	Simvastatin
Verbital	Bezafibrat
Zetia	Ezetimibe
Zocor	Simvastatin

TRIALURI IMPORTANTE

Anexa III

AF CAPS / TEX CAPS: *The Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis prevention study* – studiu randomizat, multicentric, dublu orb cu control placebo, care a evaluat eficacitatea lovastatin în reducerea ratei de apariție a primului eveniment acut coronarian major

ALLHAT: *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* – studiu randomizat, dublu orb, care a evaluat eficacitatea administrării de pravastatin versus tratament uzual în reducerea CPI, IM non-fatal și ACV fatal și non-fatal în mod special la pacienții hipertensivi

ASCOT LLA: *The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm* – studiu randomizat, dublu orb cu control placebo, care a evaluat eficacitatea atorvastatin în reducerea CPI, IM non-fatal și ACV fatal și non-fatal în mod special la pacienții hipertensivi

BIP: *Bezafibrate Infarction Prevention Study*

CLAS: *Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study*

FATS: *Familial Atherosclerosis Treatment Study*

FIELD: *Fenofibrat Intervention and Event Lowering in Diabetes* - studiu randomizat, multicentric, care a urmărit efectul fenofibrat de reducere a evenimentelor coronariene majore la pacienți cu DZ și CPI

Framingham Heart Study

HATS: *HDL Atherosclerosis Treatment Study*

Helsinki Heart Study gemfibrozil trial

LIPID: *The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease* - studiu randomizat, multicentric, dublu orb cu control placebo, care a evaluat eficacitatea pravastatin asupra reducerii morbidității și mortalității la pacienții cu boala coronariană (post IM sau angina pectorală instabilă)

MRFIT: *Multiple Risk Factor Intervention Trial*

4S: *The Scandinavian Simvastatin Survival Study* - studiu randomizat, multicentric, dublu orb cu control placebo, care a evaluat efectul reducerii colesterol seric cu simvastatin asupra mortalității și morbidității la 4444 pacienți cu AP sau IM în antecedente

POSCH: *Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias* - studiu, care a evaluat efectul ileal *bypass* asupra mortalității și morbidității la pacienți cu CPI și hipercolesterolemie

PROCAM: *Prospective Cardiovascular Munster study*

VA-HIT: *Veterans Affairs HDL Intervention Trial*

WOSCOPS: *West of Scotland Coronary Prevent Study* - studiu de prevenție primară, randomizat, multicentric, dublu orb cu control placebo, care a evaluat efectul pravastatin asupra riscului de accident coronarian la persoane fără modificări ECG și fără antecedente de IMA

WHO clofibrate trial

CAZURI CLINICE (exemple de abordare practică a dislipidemiilor)

Rezultatele patologice ale unei lipidograme trebuie neapărat confirmate printr-o determinare repetată (preferabil peste o săptămână) înainte de a institui sau modifica tratamentul hipolipemiant.

Mentținerea garoului mai mult de 3 min determină o variație de 3% a valorilor lipidelor.

Testele sanguine pentru lipide nu trebuie efectuate în perioada de stres sau în cursul afecțiunilor acute (IMA, accident vascular cerebral, sarcină, traumatism, pierdere ponderală, utilizarea anumitor medicamente).

Cazul N 1

Pacient în vârstă de 46 ani. Acuze nu prezintă.

Istoric familial: tatăl decedat la vârsta de 40 de ani prin infarct miocardic.

Stil de viață: nu fumează, nu consumă alcool, nu este sedentar.

Alimentația este rațională.

Antecedente personale: ne semnificative.

Examenul clinic:

Masa corporală 75 kg, talia 169 cm, IMC 26 kg/m².

Xantom al tendonului Achile și arc cornean bilateral. TA 125/80 mmHg.

ECG în repaus fără modificări patologice. Proba cu efort fizic pozitivă prin modificări ST-T de tip ischemic.

Profilul lipidic:

Colesterolul total 13,0 mmol/l (500 mg/dl).

Trigliceride 1,4 mmol/l (140 mg/dl).

HDL-colesterol 1,2 mmol/l (46 mg/dl).

LDL-colesterol 11,3 mmol/l (438 mg/dl).

calculat după formula Friedewald:

în mmol/l: LDL-Col = Col-total - HDL-Col - (TG/2,2);

în mg/dl: LDL-Col = Col-total - HDL-Col - (TG/5).

Scorul Framingham (anexa Va, pagina 100):

Vârsta -	46 ani	3 puncte;
Colesterolul total	500 mg/dl	8 puncte;
HDL-colesterol	54 mg/dl	0 puncte;
Nefumător		0 puncte;
TA sistolică	120/80 mm Hg	0 puncte;

Scorul total egalează 11 puncte, deci riscul de boală coronară la 10 ani este de 8%.

După stratificarea riscului se determină nivelul-țintă de LDL-colesterol (conform tabelului 4.2), care în cazul nostru va fi sub 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl).

Ulterior se elaborează strategia terapeutică, care include modificări ale stilului de viață: dieta hipolipidică, scăderea ponderală și majorarea activității fizice.

Visita repetată se recomandă la 3 luni și va include: efectuarea lipidogramei (pentru calcularea LDL-colesterolului; foarte puține laboratoare au posibilitatea determinării LDL-Col prin imunoprecipitare), controlul altor FR, controlul complianței la tratament, depistarea efectelor secundare ale medicației.

În cazul dacă după 3 luni de respectare a măsurilor de modificare a stilului de viață nu se atinge nivelul-țintă pentru LDL-colesterol, se inițiază medicația hipolipemiantă.

Cazul N 2

(www.apollolipids.org)

Pacient în vârstă de 70 ani. La examenul lipidologic a fost depistată trigliceridemia majorată și nivelul scăzut de HDL-Col.

Istoric familial: mama a decedat la vârstă de 55 ani prin IMA.

Stil de viață: nefumător, nu consumă alcool, sedentar. Alimentația este rațională.

Antecedente personale: herniotomie 5 ani în urmă, IMA 15 ani în urmă.

Medicația prezentă: atorvastatin 20 mg, aspirin 250 mg, metoprolol 25 mg, lisinopril 20 mg.

Examenul clinic:

Masa corporală 79 kg, talie 178 cm, IMC 24,9 kg/m². TA 125/85 mm Hg.

Profilul lipidic:

Colesterolul total 3,9 mmol/l (150 mg/dl)

Trigliceride 5,5 mmol/l (550 mg/dl)

LDL-colesterol nu poate fi calculat după formula Friedewald deoarece nivelul TG depășește 4,5 mmol/l (> 450 mg/dl)

HDL-colesterolul 0,65 mmol/l (25 mg/dl)

Deoarece hipertrigliceridemia poate apărea în alcoolism, DZ, sindromul nefrotic, hipotiroidie sau la folosirea unor medicamente, s-au indicat explorările respective. Glicemia - normală; TSH - nivel normal, proteina în urină negativă.

Tratamentul recomandat:

A fost indicat fenofibratul 200 mg și anulată atorvastatina. După 5 săptămâni (vezi mai jos) nivelul TG s-a micșorat cu 50%, iar nivelul HDL-Col a crescut cu aproximativ 30% și nivelul colesterolului total a crescut cu aproximativ 50%.

A fost indicată terapia combinată (atorvastatin 20 mg + fenofibrat 200

mg) și peste 4 săptămâni s-a atins nivelul-țintă pentru LDL-colesterol.

	Atorvastatin 20 mg	Fenofibrat 200 mg	Atorvastatin + fenofibrat
Col total	150 mg/dl	peste 5 săpt. 223 mg/dl	peste 4 săpt. 138 mg/dl
TG	550 mg/dl	241 mg/dl	238 mg/dl
LDL-Col	–	145 mg/dl	62 mg/dl
HDL-Col	25 mg/dl	30 mg/dl	28 mg/dl

Cazul N 3

(www.apollolipids.org)

O pacientă în vârstă de 27 ani. La examenul de rutină a fost depistat nivelul majorat de colesterol. Internată pentru diagnostic și instituirea tratamentului ulterior.

Istoricul familial: nesemnificativ.

Stil de viață: nu fumează, nu consumă alcool, nu este sedentară. Alimentația este rațională, regulată.

Antecedente personale: nesemnificative.

Examenul clinic:

Masa corporală 65 kg, talie 164 cm, IMC 24 kg/m², circumferință abdominală - 80 cm.

TA 120/80 mm Hg.

Profilul lipidic:

Colesterolul total	7,3 mmol/l (280 mg/dl)
Trigliceride	1,05 mmol/l (105 mg/dl)
HDL-colesterolul	0,78 mmol/l (30 mg/dl)
LDL-colesterolul	6,0 mmol/l (229 mg/dl)

(după formula Friedewald)

Pentru excluderea hiperlipoproteinemiei secundare au fost efectuate: glicemia *a jeun* - 5,5 mmol/l. TSH nivelul cerscut, T₃ nivelul micșorat.

Cauza cea mai probabilă de hiperlipidemie este hipotiroidia.

Pacienta a fost consultată de endocrinolog și a fost stabilit diagnosticul de hipotiroidie, cu hiperlipidemie secundară. S-a indicat tratamentul cu levotiroxin și a fost recomandată evaluarea lipidogramei după o lună.

Cazul N 4

O pacientă în vârstă de 51 ani este internată de urgență pentru dureri precordiale cu caracter constrictiv, apărute pentru prima dată, care au cedat la nitroglicerină.

Istoricul familial: un frate cu DZ tip 2.

Stil de viață: nu fumează, nu întrebuințează alcool, sedentară.

Alimentația este nerațională, neregulată.

Antecedente personale: nesemnificative.

Examenul clinic:

Masa corporală 92 kg, talie 174 cm, IMC 30 kg/m², circumferință abdominală - 104 cm.

TA 145/90 mm Hg. Electrocardiografic nu se atestă modificări patologice.

Profilul lipidic:

Colesterolul total	7,8 mmol/l (300 mg/dl)
Trigliceride	4,5 mmol/l (450 mg/dl)
LDL-colesterol	nu poate fi calculat după formula Friedewald, pentru că TG > 4,5 mmol/l (450 mg/dl)
HDL-colesterol	0,78 mmol/l (30 mg/dl)
Glicemia <i>a jeun</i>	7,5 mmol/l

La pacienta dată se atestă sindromul metabolic, prin prezența următorilor parametri: circumferință abdominală 104 cm, dislipidemia aterogenă (TG 4,5 mmol/l și HDL-Col 0,78 mmol/l), TA 145/90 mm Hg, glicemia 7,5 mmol/l.

Tratamentul recomandat:

Se instituie tratament nefarmacologic: dietă hipocalorică, program de antrenament prin exerciții fizice, având ca obiectiv scăderea în greutate.

Tratamentul medicamentos al sindromului metabolic va fi inițiat numai în caz de ineficiență a modificării stilului de viață.

Estimarea riscului de infarct miocardic sau moarte coronară la 10 ani pentru bărbați (scorul Framingham)

Vârsta, ani	Coolesterolul total, mg/dl	Punctele la vârsta				
		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
20-34	-9					
35-39	-4	<160	0	0	0	0
40-44	0	160-199	4	3	2	1
45-49	3	200-239	7	5	3	1
50-54	6	240-279	9	6	4	2
55-59	8	≥280	11	8	5	3
60-64	10					
65-69	11					
70-74	12	Nefumător	0	0	0	0
75-79	13	Fumător	8	5	3	1

HDL, mg/dl	TA sistolică, mm Hg	Netratată		Tratată	
		20-39	40-49	50-59	60-69
≥60	<120		0		0
50-59	120-129		0		1
40-49	130-139		1		2
<40	140-159		1		2
	≥160		2		3

Puncte	Riscul la 10 ani	Puncte	Riscul la 10 ani
<0	<1%	11	8%
0	1%	12	10%
1	1%	13	12%
2	1%	14	16%
3	1%	15	20%
4	1%	16	25%
5	2%	≥17	≥30%
6	2%		
7	3%		
8	4%		
9	5%		
10	6%		

Probabilitatea de *infarct miocardic sau moarte coronară* poate fi estimată prin calcularea scorului Framingham (exprimat în puncte) bazat pe factorii de risc.

De exemplu, un bărbat în vârstă de 70 de ani, nefumător, cu Col-total 240 mg/dl, cu HDL-Col 55 mg/dl, cu TA sistolică 145 mm Hg (fără medicație) va avea scorul Framingham de 14 puncte: 12 puncte pentru vârstă, 1 punct pentru colesterolul total și 1 punct pentru TAs. Riscul estimat de IMA sau moarte coronară la 10 ani corespunzător acestui scor este de 16%.

Estimarea riscului de infarct miocardic sau moarte coronară la 10 ani pentru femeii (Scorul Framingham)

Vârsta, ani	Coolesterolul total, mg/dl	Punctele la vârsta				
		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
20-34	-7					
35-39	-3	<160	0	0	0	0
40-44	0	160-199	4	3	2	1
45-49	3	200-239	8	6	4	2
50-54	6	240-279	11	8	5	3
55-59	8	≥280	13	10	7	4
60-64	10					
65-69	12					
70-74	14	Nefumătoare	0	0	0	0
75-79	16	Fumătoare	9	7	4	2

HDL, mg/dl	TA sistolică, mm Hg	Netratată		Tratată	
		20-39	40-49	50-59	60-69
≥60	<120		0		0
50-59	120-129		1		3
40-49	130-139		2		4
<40	140-159		3		5
	≥160		4		6

Puncte	Riscul la 10 ani	Puncte	Riscul la 10 ani
<9	<1%	20	11%
9	1%	21	14%
10	1%	22	17%
11	1%	23	22%
12	1%	24	27%
13	2%	≥25	≥30%
14	2%		
15	3%		
16	4%		
17	5%		
18	6%		
19	8%		