

# Hipolipoproteinemije

# SADRŽAJ

1. Uvod-----	1
2. Primarne (nasledne) hipolipoproteinemije-----	2
2.1. Redukovani HDL (hipoalfalipoproteinemija)-----	2
2.2. Odsustvo HDL-a (Tangierovo oboljenje, analfalipoproteinemija)-----	3
2.3. Redukovani LDL (hipobetalipoproteinemija)-----	4
2.4. Odsustvo LDL (Bassen-Kornzveig-ov sindrom, abetalipoproteinemija)-----	4
3. Sekundarne hipolipoproteinemije-----	6
4. Sekundarna prevencija kod pacijenata sa koronarnom bolešću sa niskom vrijednošću HDL-a-----	7
5. Moguće neželjene posljedice terapije i sniženja koncentracije holesterola-----	8
6. Zaključak-----	9
7. Prilozi-----	10
8. Literatura-----	13

# 1. UVOD

Niske vrijednosti lipoproteina plazme (hipolipoproteinemija) predstavljaju smanjenje koncentracije svih ili pojedinih lipidnih komponenti. Hipolipoproteinemije se mogu podijeliti na: primarne (nasledne) i sekundarne. Primarne hipolipoproteinemije (hipoLP) su dosta rijetka oboljenja i osnovna karakteristika im je poremećaj sinteze apolipoproteina, što za posljedicu ima niske vrijednosti serumskog holesterola. Sekundarne hipoLP nastaju u toku različitih oboljenja. Njihov značaj kao dijagnostičkog, prognostičkog i terapijskog markera je dobro poznat kod većine oboljenja u kojima se se javljaju. Međutim, savremene terapijske procedure koje za cilj imaju snižavanje nivoa lipoproteina otvorile su brojna pitanja o fiziološkim granicama koncentracija lipoproteina plazme i posljedicama koje mogu izazvati niske vrijednosti ukupnog holesterola i triglicerida. Hipolipoproteinemije imaju klinički značaj jer dovode do abnormalnosti u nekom od metaboličkih puteva. Na primer, poremećaj u metabolizmu hilomikrona dovodi do promjene u apsorpciji triglicerida, holesterola i liposolubilnih vitamina. Deficijencija u VLDL-u dovodi do poremećaja u dostavljanju endogenih triglicerida iz jetre u periferne ćelije. Abnormalnosti u HDL-holesterol ili LCAT sistemu se odražavaju na uklanjanje holesterola iz perifernog tkiva i smanjenu protektivnu ulogu HDL čestica u aterosklerozi.

## 2. Primarne (nasledne) hipolipoproteinemije

### 2.1. Redukovani HDL (hipoalfalipoproteinemija)

Ispitivanja ukazuju da je kod osoba sa sniženim HDL-om povećan rizik od ateroskleroze. Uzroci primarne hipoalfalipoproteinemije su na nivou apo A-I, lecitin-olesterol-aciltransferaze, ABC1 transportera i neki drugi nepoznati genetski faktori.

Poremećaj na nivou apo A-I mogu biti posljedica kompletne deficijencije apo A-I ili promjena u strukturi ovog apolipoproteina kao posljedica mutacije u genu za apo A-I. Genetska deficijencija apo A-I posljedica je delecije gena ili "nonsense" mutacije koje dovode do inhibicije sinteze apo A-I što rezultira odsustvom plazmatskog HDL-a. Neke osobe sa deficijencijom apo A-I pokazuju simptome rane koronarne bolesti. Strukturne mutacije apo A-I dovode do značajnog sniženja koncentracije HDL- holesterola i apo A-I (1).

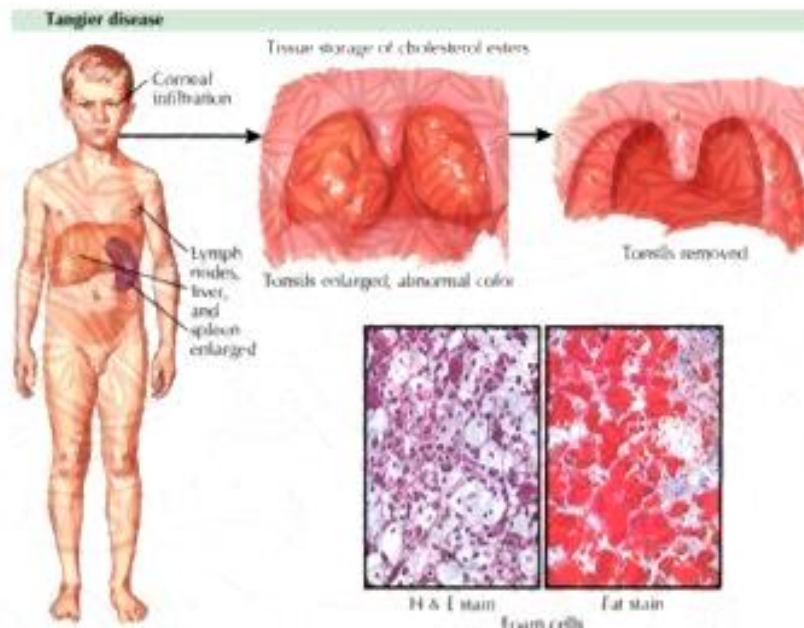
Deficijencija enzima LCAT može biti parcijalna ili potpuna deficijencija. Usljed nedostatka enzima LCAT dolazi do poremećaja u esterifikaciji holesterola u plazmi i kao posljedica javlja se akumulacija slobodnog holesterola u svim lipoproteinskim česticama. Lipoproteinske čestice su abnormalne veličine, oblika ili sastava. HDL čestice su uglavnom diskoidnog oblika ili jako male sferičnog oblika. Parcijalna deficijencija dovodi do bolesti koju karakteriše specifičan izgled ribljeg oka. Oba oblika deficijencije LCAT snižavaju nivo HDL-holesterola, apolipoproteina, sa varijacijama u koncentraciji triglicerida i sa promjenama na rožnjači (corneal opacities). Bez obzira na niže vrijednosti HDL-holesterola i apo A-I nema prerenalnih aterosklerotskih promjena. Potpuna deficijencija LCAT se karakteriše težim simptomima i promjenama u funkciji bubrega sa proteinurijom. Deficijencija LCAT dovodi do sledećih poremećaja u metabolizmu HDL-a: 1) relativnog odsustva apo A-I i 2) brzog katabolizma HDL čestica što dovodi do sniženih vrijednosti HDL-holesterola (2)

## 2.2. Odsustvo HDL-a (Tangierovo oboljenje, analfalipoproteinemija)

Izuzetno rijetko oboljenje, prenosi se autosomnim recesivnim putem, a klinički se ispoljava samo u homozigota. Suštinu oboljenja predstavlja skoro potpuni deficit sinteze apo A-I, zbog čega u plazmi nedostaju normalni HDL, što se lako može utvrditi pomoću elektroforeze u kojoj nedostaje traka alfalipoproteina. Ukupni holesterol i fosfolipidi su sniženi, a trigliceridi normalni ili lako povišeni. Novija istraživanja ukazuju da se preuzimanje holesterola iz perifernih ćelija, pa i pjenastih ćelija vrši olakšanim transportom sa ABC1 transporterom. Tangierovo oboljenje je posljedica mutacije u ABC1 genu što ukazuje da je ovaj protein ključan u transportu holesterola iz ćelije na HDL česticu. Mutacije u ABC1 dovodi do defekta u efluksu holesterola iz makrofaga sa brzim katabolizmom HDL-a i povećanim klirensom apolipoproteina A-I. Kliničke manifestacije su dosta ozbiljne. Zbog neotklanjanja viška holesterola iz tkiva, usljed nedostatka HDL čestica, dolazi do nagomilavanja estara holesterola, u manjoj mjeri i triglicerida, u retikulo-endotelskom sistemu: dolazi do povećanja tonzila s vrlo karakterističnom žučkasto-narandžastom bojom, do promjena u jetri i slezini (hepatosplenomegalija), timusu, povećane su limfne žlijezde, a lipidske naslage pojavljuju se i na rožnjačama, koži (kožni ksantomi), periferne neuropatije. Svakako najvažnije promjene su akumulacija holesterola u makrofagama, transformacija u pjenaste ćelije i povećani rizik od aterosklerotskih promjena (3).



Slika br. 1- Tangierova bolest, promjene na rožnjači, tonzilama i koži



Slika br. 2- Tangierovo oboljenje (infiltracija rožnjače, uvećanje limfnih čvorova, hepatosplenomegalija)

### 2.3.Redukovani LDL (hipobetalipoproteinemija)

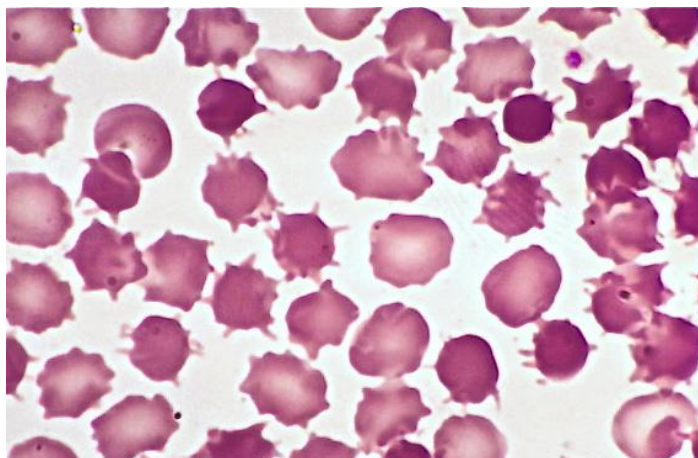
Hipobetalipoproteinemija se nasleđuje autozomalno-dominantnim putem. Karakteriše se snižavanjem nivoa LDL frakcije na 10 do 20% od normalnih vrijednosti, vjerovatno usljed defektne sinteze apo B-100. Postoji znatno smanjenje koncentracije holesterola i jedva vidljiva traka betalipoproteina pri elektroforezi. Koncentracija triglicerida i VLDL frakcije je skoro uvijek u granicama normale. Obično se ne ispoljava vidljivim kliničkim znacima, premda ponekad može postojati akantocitoza, a izuzetno i neurološki poremećaji. Po pravilu, ima dobru prognozu. Kao u slučaju povišenog HDL-holesterola, redukovana koncentracija LDL-holesterola je vezana za snižen morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti (4).

### 2.4.Odsustvo LDL (Bassen-Kornzveig-ov sindrom, abetalipoproteinemija)

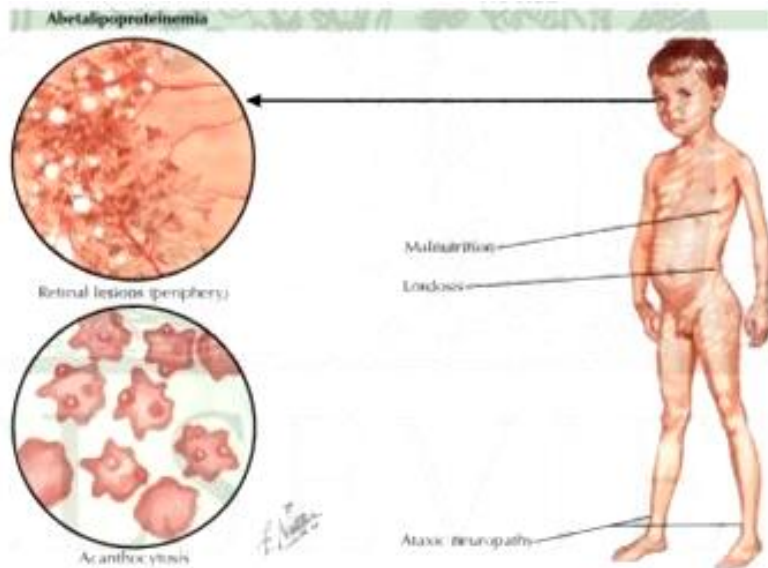
U pitanju je, takođe, izuzetno rijetko oboljenje, koje se prenosi autosomno recesivnim putem, a karakteriše ga nesposobnost organizma da sintetiše apo B-100 i apo B-48. Abetalipoproteinemija se manifestuje potpunim odsustvom LDL-a sa vrlo niskim

koncentracijama plazmatskog holesterola. Heterozigoti nemaju kliničke i biohemijske abnormalnosti, ali imaju snižene vrijednosti LDL-a. U plazmi homozigotnih osoba nema hilomikrona, VLDL-a, LDL-a. Pri elektroforezi otkriva se samo traka alfalipoproteina. Ukupni holesterol i fosfolipidi su izrazito sniženi, a trigliceridi praktično nemjerljivi. Rezultat je teška malapsorpcija lipida zbog poremećaja u stvaranju hilomikrona i restrikcija u dostavi endogeno sintetisanog holesterola do perifernog tkiva putem LDL-a (5).

Klinički se bolest manifestuje već u prvim mjesecima života sa znacima nedovoljne apsorpcije masti, a posljedica je mala tjelesna težina. Kod pacijenata koji normalno uzimaju hranu javlja se steatoreja. Retardacija u rastu se javlja, prije svega zbog nedostatka liposolubilnih vitamina. Malapsorpcija masti je praćena i sa teškom malapsorpcijom vitamina rastvorljivih u mastima. Bez davanja vitamina E rastvorljivog u vodi, pacijenti boluju od progresivne degeneracije centralnog nervnog sistema. Ovo obično postaje vidljivo u prvoj dekadi života, sa ataksijom i slabošću mišića. Većina pacijenata ne može da hoda do sredine dvadesetih godina. Druga abnormalnost vezana za abetalipoproteinemiju je vjerovatno posljedica nedostatka karotena i vitamina A koji se ne apsorbuju i javlja se noćno sljepilo, ali se ovo može izbjeći davanjem formi vitamina A koje su u vodi rastvorljive. Pojavljuje se i težak oblik pigmentnog retinitisa, a karakteristična je pojava akantocitoza (bodljikavi eritrociti), što se objašnjava promjenama u sastavu lipidnog dijela opne eritrocita. Protrombinsko vrijeme može biti produženo kao rezultat loše apsorpcije vitamina K, ali abnormalno krvarenje se uglavnom ne javlja (6).



Slika br. 3- Akantocitoza



Slika br. 4- Abetalipoproteinemija (lezije na retini, malnutricija, ataksija, akantocitoza)

### 3. Sekundarne hipolipoproteinemije

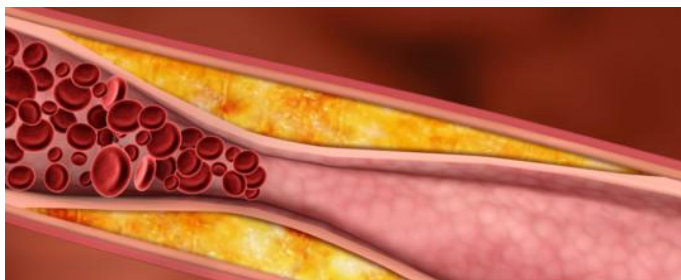
Hipolipoproteinemija može biti udružena sa različitim tipovima anemije npr. kongenitalnom sferocitozom, beta talasemijom, aplastičnom anemijom, sideropenijskom anemijom. Tačna etiologija hipolidemije kod anemičnih pacijenata nije poznata, neke studije govore da je hipolipidemija možda uzrok prije nego posljedica anemije, što je objašnjeno time da deficijencija holesterola uzrokuje rigiditet eritrocita što vodi ka njihovoj destruktiji (7). Klasičan primjer sekundarne hipolipoproteinemije je njena pojava u okviru hipertireoidizma gdje, usljed ubrzanog katabolizma LDL čestica, dolazi do izrazitog smanjivanja nivoa ukupnog holesterola u plazmi, što može biti od dijagnostičke koristi. Nekoliko epidemioloških studija pokazuju vezu između niskog nivoa holesterola i kancera. Malapsorpcija masti može biti uzrok hipolipoproteinemije, kako su masti iz hrane egzogeni resursi za lipide u tijelu (8). Hipoholesterolemije se pojavljuju i u čitavom nizu drugih teških oboljenja, kao što su ciroza i druga teška oštećenja jetre, hronična oboljenja crijeva, sindrom loše apsorpcije, nedovoljan alimentarni unos masti i pothranjenost, neke dugotrajne infekcije i parazitarna oboljenja (9). Neke kliničke i epidemiološke studije sugerišu da je nizak nivo holesterola (ispod 4,0 mmol/l) relativno česta pojava, s prevalencom od oko 6% u opštoj i internističkoj praksi. Pri tome treba imati u vidu i pojavu



tranzitornih hipoholesterolemija (kod septikemije, hipertireoidizma). Izvjesni autori čak sugeriraju da bi u endemskim zonama niska holesterolemija mogla biti od dijagnostičke koristi u toku parazitaranih oboljenja. Treba naglasiti da se hipoholesterolemija pokazala kao indirektan indikator težine pomenutih oboljenja: dužina hospitalizacije, veći broj rehospitalizacija, pridružena brojna druga oboljenja i veća smrtnost (10).

## **4. Sekundarna prevencija kod pacijenata sa koronarnom bolešću sa niskom vrijednošću HDL-a**

Nizak nivo HDL-holesterola se često srijeće kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću, obično u kombinaciji sa povećanim trigliceridima kao dio metaboličkog sindroma. U smislu smanjenja rizika, čini se da je terapija statinima efikasna kod pacijenata sa niskim do normalnim vrijednostima HDL-holesterola i visokim vrijednostima LDL-a. Terapija fibratima je efikasna kod pacijenata sa niskim HDL-holesterolom i normalnim vrijednostima LDL-holesterola. Pored kombinovane terapije statinima i fibratima, veliki naglasak se stavlja na promjenu navika u ishrani, smanjenje tjelesne težine, prestanak pušenja i na fizičku aktivnost, s obzirom da ove mjere dovode do povećanja nivoa HDL-a. Štaviše, treba se upoznati sa činjenicom da kombinovana terapija statina i fibrata nije zasnovana na dokazima i daje potencijalni rizik od miopatije. Buduće opcije terapije mogu uključiti CEPT (holesterol ester transfer protein) inhibitore, ali je ovo još uvijek u eksperimentalnoj fazi (11).

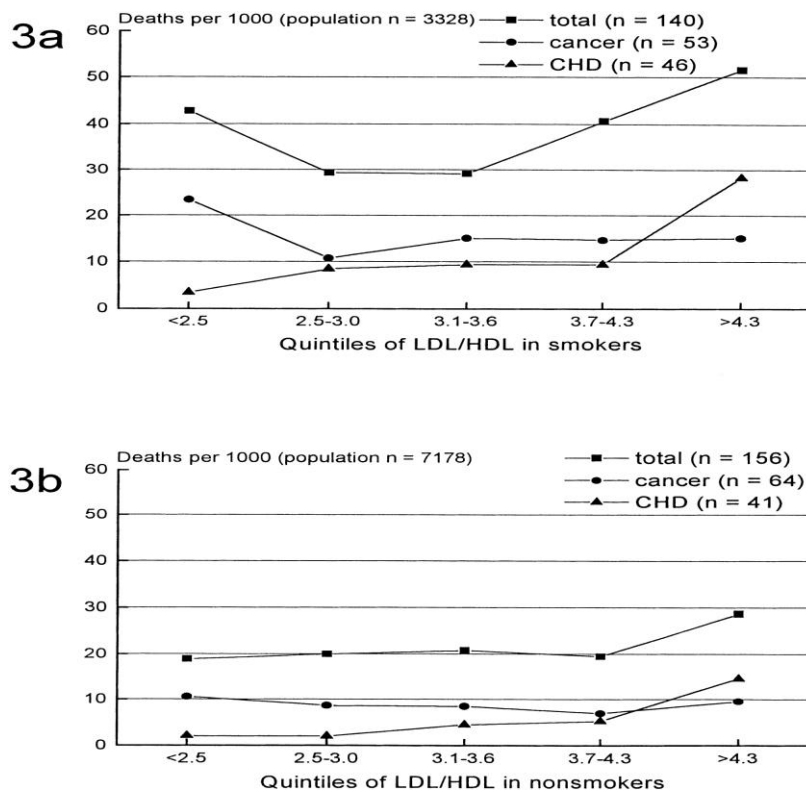


Slika br. 5- Ateroskleroza (posljedica niskog nivoa HDL-a)

## 5. Moguće neželjene posljedice terapije i sniženja koncentracije holesterola

Sudeći prema podacima nekoliko velikih kliničkih studija, statini (izuzev cerivastatina) dobro se podnose i imaju rijetke neželjene efekte. Najvažniji neželjeni efekat statinske terapije je miopatija koja može progredirati do stadijuma rabdomiolize. Klinički se manifestuje u vidu povećanja keratin fosfokinaze i mialgije praćene slabošću mišića. Teške forme u vidu rabdomiolize su relativno rijetke i dešavaju se u oko 0,1% bolesnika (12). Ovaj poremećaj je dozno zavisian i često je posljedica interakcije između lijekova a ne smanjenja holesterola. Drugi klinički važan neželjeni efekat terapije statinima je najčešće asimptomatsko povećanje jetrih transaminaza. Efekat je dozno zavisian i srijeće se kod 1 do 3% bolesnika. Većina hepatičnih poremećaja javlja se u prva tri mjeseca terapije, te je zato u ovom periodu neophodna kontrola transaminaza. Uglavnom, hepatotoksični efekat nije posljedica sniženja holesterola, već najvjerovatnije interakcije sa drugim lijekovima. Nekoliko epidemioloških studija iznele su rezultate o povezanosti između niskog nivoa holesterola i blagog porasta mortaliteta uprkos značajnoj redukciji stope koronarnog mortaliteta. Druge studije pak negiraju ove rezultate. Naime, neke studije su pokazale da nekoliko oblika karcinoma ima znatno češću pojavu u stanjima hipoholesterolemije. S druge strane, niski nivoi holesterola se srijeću kod različitih hroničnih oboljenja kao što su: stečeni sindrom imunodeficijencije i hronična opstruktivna bolest pluća, što takođe može biti jedno od mogućih objašnjenja povećanog mortaliteta od nekardiogenih uzroka. Subanaliza registara bolesnika koji su bili na terapiji duže od 2 godine, pokazala je međutim, vrlo značajnu povezanost ove terapije i niskog holesterola sa pojavom idiopatske polineuropatije (13). Meta analiza podataka velike prospektivne i epidemiološke PROCAM studije ukazuje da postoji povećanje smrtnosti pri niskim vrijednostima holesterola u muškaraca između 35 i 65 godina, uglavnom zbog povećanog kancerskog mortaliteta kod pušača. Najčešći oblici karcinoma su bili: karcinom bronha i mokraćne bešike, oba značajno povezana sa pušenjem (14). Prema registrima bolesnika u Norveškoj psihijatrijski poremećaji predstavljaju 15% svih reakcija na statine. Smatra se da je redukcija centralne

serotoenergičke aktivnosti zbog poremećaja serotoninskih receptora u stanjima niskog LDL holesterola glavni mehanizam koji dovodi do pojačane razdražljivosti (15).



Slika br. 6- Rezultati PROCAM studija

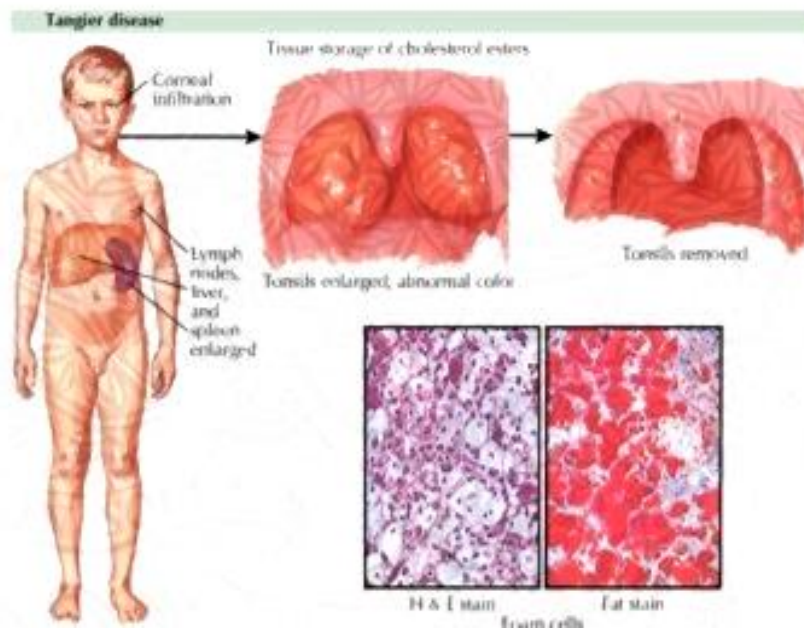
## 6. Zaključak

S obzirom da prema istraživanjima hipoholesterolemije obuhvataju 6% populacije, ova tema je zapostavljena u odnosu na hiperlipoproteinemije. Primarne hipolipoproteinemije u zavisnosti od tipa nasleđivanja i nivoa na kojem prave defekt obuhvataju različite sindrome i kliničke slike u okviru istih. Sekundarne se pak javljaju u sklopu različitih oboljenja, kao što su anemije, hipertireoza, malapsorpcije, bolesti jetre...Hipolipoproteinemija se takođe povezuje sa različitim oblicima karcinoma sa visokim procentom mortaliteta, što sve govori o značaju ove teme.

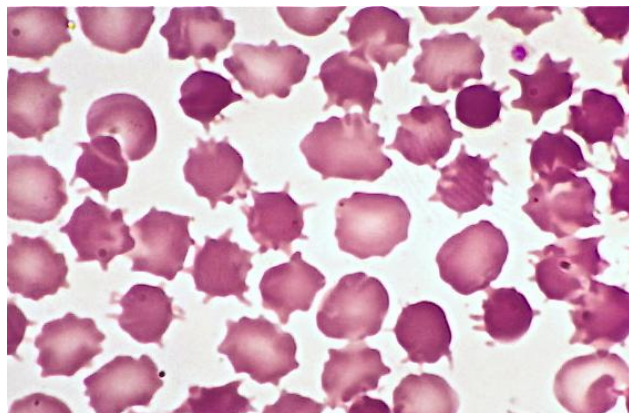
## 7. PRILOZI



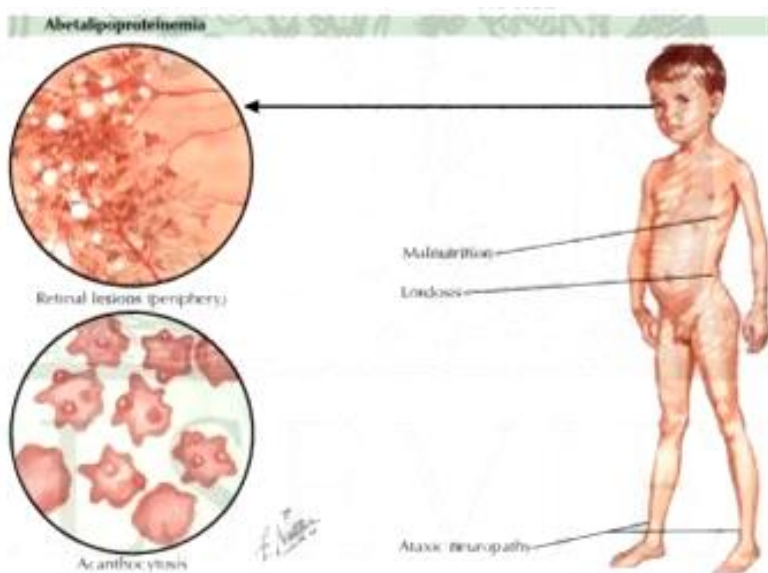
Slika br. 1- Tangierova bolest, promjene na rožnjači, tonzilama i koži



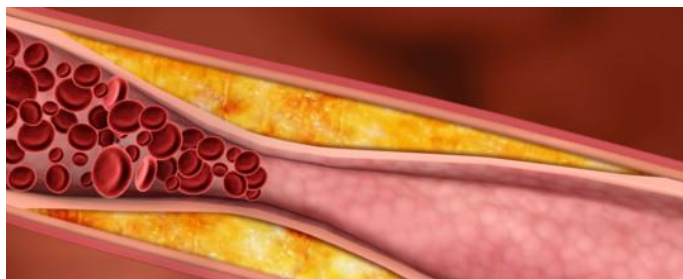
Slika br. 2- Tangierovo oboljenje (infiltracija rožnjače, uvećanje limfnih čvorova, hepatosplenomegalija)



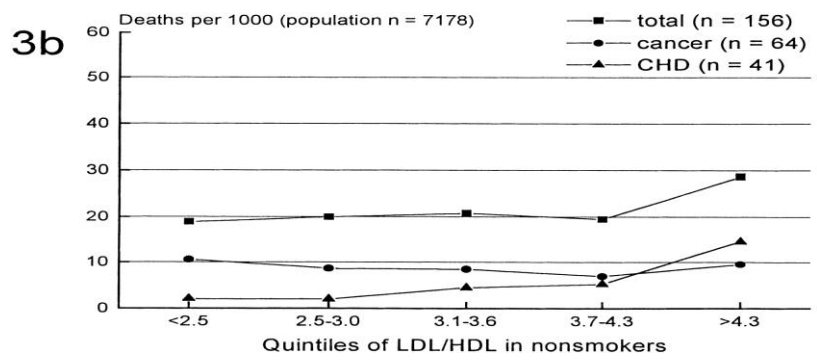
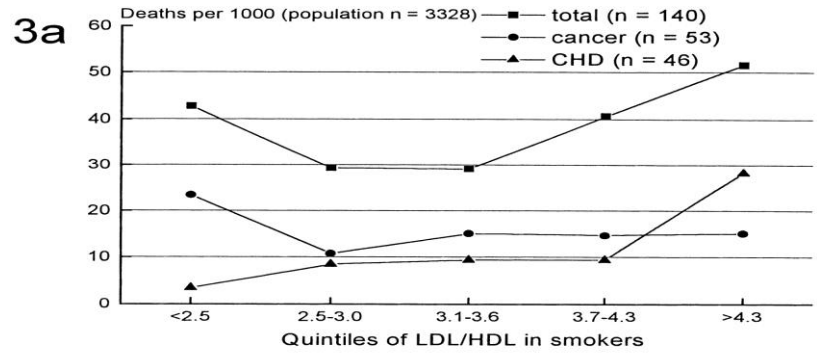
Slika br. 3- Akantocitoza



Slika br. 4- Abetalipoproteinemija (lezije na retini, malnutricija, ataksija, akantocitoza)



Slika br. 5- Ateroskleroza (posljedica niskog nivoa HDL-a)



Slika br. 6- Rezultati PROCAM studija

# LITERATURA

1. Assmann G. (ed). Lipid Metabolism disorders and coronary disease; 2010
2. Stjepan Gamulin, Matko Marušić, Zdenko Kovačić i suradnici, Patofiziologija, Sveučilište u Zagrebu; 2005.
3. Durrington PN. Hyperlipidemia: Diagnosis and management. London-Boston-Toronto; 2013.
4. D. L Nelson, M.M. Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, W.H. Freeman and Company, New York, 2013.
5. Lepšanović L, Lepšanović Lj. Klinička lipidologija, Beograd; 2007.
6. Ballantyne CM. Current and future aims of lipid-lower therapy; Am J Cardiol 2011.
7. Shalev H, Kapelushnik J, Moser A, Knobler H; Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity; 2007.
8. Liberopoulos EN, Elisaf MS, Dislipidemia in patients with thyroid disorders, Hormones; 2013.
9. Marik PE , Dyslipidemia in the critically ill, Crit Care Clin; 2007.
10. Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL, Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies; 2009.
11. Liem AH, et al. Int J Cardiol, Secondary prevention in coronary heart disease patients with low HDL; 2007. (www.pubmed.com)
12. Andrejak M, Gras V, Massy ZA, Caron J. Adverse effects of statin. Therapie; 2014.
13. Liao J, et al. Curr Atheroscler Rep. Aggressive statin therapy and the risk of malignancy; 2013. (www.pubmed.com)

14. Cullen P, Schulte H, Assmann G; Total Mortality in Middle-Aged Men Is Increased at Low Total and LDL Cholesterol Concentrations in Smokers. The Munster Heart Study (PROCAM); 2010.

15. Terao T, Iwata N, Kanazawa K, Takahashi N, et al. Serum cholesterol and psychological distress in hospitalized depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*; 2009.