Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Nacionalni vodič
dobre kliničke prakse

Lipidski poremećaji

Klinički vodič 5/11
Beograd, 2012.

Izradila Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

AZUS

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Odbor za lipide Endokrinološke sekcije Srpskog lekarskog društva
Udruženje za aterosklerozu Srbije

NACIONALNI VODIČ DOBRE KLINIČKE PRAKSE ZA DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE LIPIDSKIH POREMEĆAJA

Nacionalni vodič za zdravstvene profesionalce
2011. godina

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije

Izdavač: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije

Urednik: Prof. dr Goran Milašinović, predsednik Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Lektor: Dr Dejan Vukićević

Tehnička priprema i štampa: Agencija Format

Tiraž: 1000 komada

ISBN 978-86-6235-004-6

CIP – Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616-008.9:577.125 (083.1)

NACIONALNI vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja / [izradila] Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; [rukovodilac Miroslava Zamaklar; urednik Goran Milašinović]. – Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova, 2012 (Beograd: Agencija Format). – 48 str.: tabele; 30 cm. – (Klinički vodič; 5, 2011)

Tiraž 1.000. – Str. 3: Uvodna reč / Zoran Stanković. – Uvodna reč urednika: str. 4. – Bibliografija: str. 43-48.

ISBN 978-86-6235-004-6
1. Србија. Министарство здравља. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе
а) Липиди – Метаболизам – Поремећаји – Упутства
COBISS. SR-ID 189040396

UVODNA REČ:

Istorija vodiča dobre kliničke prakse u Srbiji započeta je pre deset godina, zajedno sa uvođenjem principa reforme sistema zdravstvene zaštite. Do sada su realizovana tri projekta finansirana od strane Evropske unije, koja su podržala izradu vodiča dobre kliničke prakse.

Kroz projekat Ministarstva zdravlja Republike Srbije, „Razvoj zdravstva Srbije“ (2003–2008), koji se finansira iz kredita Svetske banke, prepoznata je nedostajuća karika i sačinjeno je Uputstvo za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, bazirano na principima medicine zasnovane na dokazima. Republička stručna komisija za izradu, razvoj i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse prihvatila je ovo Uputstvo kao osnovnu smernicu svoga rada i tokom 2011. godine, kroz projekat „Razvoj zdravstva Srbije – dodatno finansiranje“, i sačinila novu seriju od 8 vodiča. Osnovni cilj bio je da se motivišu zdravstveni radnici svih nivoa pružanja zdravstvene zaštite da u svojoj svakodnevnoj praksi koriste preporuke zasnovane na dokazima i na taj način daju doprinos aktivnostima za unapređenje kvaliteta zdravstvene zaštite i bezbednosti pacijenata, koji se nalaze u fokusu sistema zdravstvene zaštite Srbije.

Prihvatanje vodiča dobre kliničke prakse kao okosnice za rad u svakodnevnoj praksi predstavlja osnovu za dalji rad na razvoju i implementaciji kliničkih puteva, što će dalje doprineti povećanju delotvornosti sistema pružanja zdravstvenih usluga, na šta imaju pravo svi korisnici tog sistema.

MINISTAR ZDRAVLJA

Prof. dr Zoran Stanković

UVODNA REČ UREDNIKA:

NACIONALNI VODIČI DOBRE KLINIČKE PRAKSE delo su radnih grupa i recenzenata, sastavljenih od eminentnih domaćih stručnjaka, a imenovanih od strane Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, kojoj je stručnu, tehničku i organizacionu podršku u radu pružala Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije.

Ovakvi tipovi Nacionalnih vodiča dobre kliničke prakse već postoje u mnogim drugim zemljama (npr. NICE u Engleskoj), a cilj im je racionalna primena i dodatna analiza rezultata velikih, multicentričnih naučnih studija, koje su osnov globalnih preporuka za dobru kliničku praksu, kako bi se, inače, veoma veliki izdaci za savremenu medicinu doveli do nivoa korisnog i isplativog.

Prilikom izbora prioritetnih tema u prvoj godini rada komisija se rukovodila istraživanjem „Opterećenje bolestima u Srbiji“ iz 2000. godine, koje je koristilo metodu „Globalna opterećenost bolestima“ (Murray & Lopez, 1996). Međutim, već na prvom sastanku, komisija je zauzela stav da se rad na vodičima nastavi i kontinuirano odvija u narednim godinama kako bi se obuhvatila sva polja medicine i zdravstvene zaštite.

Osnovni zadatak koji su imale radne grupe bio je da tokom izrade vodiča ujedine sopstvenu stručnost, podatke dobijene pretragom literature i poznavanje domaćih posebnosti zdravstvene zaštite, kako bi obezbedili da se u vodičima nađu vrhunski dometi svetske medicine koji su, istovremeno, primenjivi na našu trenutnu socioekonomsku stvarnost i zdravstveni sistem.

Prilikom rada, radne grupe imale su na raspolaganju „Uputstva za izradu, razvoj i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse“, da bi se postigla istovetnost u formi, kao i obavezujuću preporuku Republičke komisije da pojedinačni vodič obuhvati ne samo sve vidove dijagnostike i lečenja, nego i sve nivoe zdravstvene zaštite, od primarne do tercijarne, kako bi vodič sveobuhvatno primenjivali svi akteri i faktori, uključeni u sistem domaćeg zdravstva. Radi što boljeg i efikasnijeg pristupa tekstu pojedinačnog vodiča, Republička komisija donela je odluku da se najpotpunija i najšira verzija vodiča, koja uključuje sve reference koje je radna grupa koristila prilikom rada, postavi na internet stranicu Agencije za akreditaciju, a da se, takođe, posebno prilagođena verzija vodiča objavi u domaćem naučnom časopisu „Srpski arhiv“, kakav je slučaj i u svetu.

Nacionalni vodiči dobre kliničke prakse nisu obavezujući ni za jednog lekara u Srbiji. Ali moralna obaveza svakog jeste da u procesu dijagnostike i lečenja primenjuje sva raspoloživa dostignuća i znanja savremene medicine, a ona se od sredine XX veka oslanjaju gotovo isključivo na činjenice i dokaze dobijene iz velikih naučnih studija, što je, upravo, glavna teorijska osnovica za izradu ovih nacionalnih vodiča. Zbog toga Republička komisija misli da će uvažavanje i puna primena nacionalnih vodiča dobre kliničke prakse voditi ujednačenom i usaglašenom pristupu oboleloj osobi od strane svih aktera u lancu našeg zdravstvenog sistema, čime će se obezbediti bolja domaća medicina i efikasnije lečenje, te predlaže svima u zdravstvu na koje se pojedinačni vodiči odnose da ga uvrste u obaveznu medicinsku literaturu, a njegovu primenu svrstaju u budući moralni kodeks.

Onima koji budu postupili drugačije, preostaje da odgovaraju sopstvenoj savesti.

Beograd, 7. septembar 2011

Prof. dr Goran Milašinović

Radna grupa za izradu vodiča

Rukovodilac:
Prof. dr Miroslava Zamaklar
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sekretar:
Doc. dr Katarina Lalić
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi autorskog tima:

Prof. dr Slobodan Antić
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra u Nišu
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Prof. dr Ljiljana Bajović
Centar za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra u Kragujevcu
Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu

Prof. dr Mirjana Đerić
Katedra za patološku fiziologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Prof. dr Miroslava Zamaklar
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prim. dr sci ph. Mirka Ilić, viši naučni saradnik
Institut za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

Prof. dr Radivoj Kocić
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra u Nišu
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Prof. dr Nada Kostić
Odeljenje endokrinologije Klinike za internu medicinu, KBC „Dragiša Mišović“, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Doc. dr Katarina Lalić
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Nebojša M. Lalić, dop. čl. SANU
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Nada Majkić Singh
Institut za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije, Beograd
Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu

Akademik Dragan Micić
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Akademik Miodrag Ostojić
Klinika za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Doc. dr Todorka Savić
Institut za rehabilitaciju kardiovaskularnih bolesnika, Niška Banja
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Prof. dr Ljubomir Stojanov
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Edita Stokić
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Prof. dr Zorica Čaparević
Odeljenje endokrinologije Klinike za internu medicinu, KBC „Dragiša Mišović“, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Recenzenti:

Prof. dr Milica Prostran
Institut za kliničku farmakologiju i toksikologiju
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Danica Matić
Klinika za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Svetozar Damjanović
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

SADRŽAJ:

Uvodne napomene ... 9
Osnovni ciljevi vodiča ... 9
Klasifikacija preporuka ... 10

OSNOVNI PODACI O METABOLIZMU LIPIDA ... 11

HIPERLIPOPROTEINEMIJE (HLP) ... 11

PRIMARNE I SEKUNDARNE HIPERLIPOPROTEINEMIJE (HPL) ... 12
Primarne HLP ... 12
Dominantna hiperholesterolemija ... 13
Dominantna hipertrigliceridemija ... 13
Hiperholesterolemija udružena sa hipertrigliceridemijom ... 13
Sekundarne HPL ... 14

LIPIDI I ATEROGENEZA: PREDIKTIVNI ZNAČAJ POJEDINIH LIPIDA I ATEROGENI INDEKSI ... 15

METODE ZA ODREĐIVANJE LIPIDNIH FRAKCIJA ... 16

REFERENTNE VREDNOSTI LIPIDA ZA ODRASLE OSOBE ... 17

REFERENTNE VREDNOSTI LIPIDA U DECE ... 18

DIJAGNOSTIČKA PIRAMIDA PREMA NIVOU ZDRASTVENE ZAŠTITE ... 19

PROCENA UKUPNOG RIZIKA ZA RAZVOJ KVB (SCORE SISTEM)
U CILJU ODREĐIVANJA POŽELJNIH VREDNOSTI LIPIDA U PLAZMI ... 20

CILJNE VREDNOSTI LEČENJA LIPIDSKIH POREMEĆAJA U
PRIMARNOJ I SEKUNDARNOJ PREVENCIJI KVB ... 22
Primarna prevencija KVB ... 23
Sekundarna prevencija KVB ... 24

ISHRANA U PRIMARNOJ I SEKUNDARNOJ PREVENCIJI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI ... 25

MEDIKAMENTNA TERAPIJA LIPIDSKIH POREMEĆAJA: VRSTE LEKOVA, MEHANIZAM DEJSTVA, DOZE,
EFIKASNOST I NEŽELJENI EFEKTI ... 26

MEDIKAMENTNO LEČENJE HIPERLIPOPROTEINEMIJA: INDIKACIJE,
DOZVOLJENE I RIZIČNE KOMBINACIJE ... 30
Izolovana hiperholesterolemija ... 30
Hipertrigliceridemija s normalnim ili sniženim vrednostima HDL holesterola ... 32
Kombinovane hiperlipoproteinemije: hipertrigliceridemija udružena sa hiperholesterolemijom ... 33

NIZAK HDL HOLESTEROL ... 35

SPECIFIČNOSTI TERAPIJE LIPIDSKIH POREMEĆAJA U DEČIJEM UZRASTU ... 36

SPECIFIČNOSTI TERAPIJE LIPIDSKIH POREMEĆAJA U STARIH OSOBA ... 37

SPECIFIČNOSTI TERAPIJE LIPIDSKIH POREMEĆAJA U MENOPAUZI ... 38

RIZIČNE I CILJNE VREDNOSTI LIPIDA U PRIMARNOJ I SEKUNDARNOJ PREVENCIJI KVB U DIJABETIČARA ... 39

SPECIFIČNOSTI TERAPIJE HIPERLIPOPROTEINEMIJA U METABOLIČKOM SINDROMU ... 40

SPECIFIČNOSTI TERAPIJE LIPIDSKIH POREMEĆAJA U SEKUNDARNIM HIPERLIPOPROTEINEMIJAMA ... 41

Literatura ... 43

UVODNE NAPOMENE

Kardiovaskularne bolesti (KVB), a sve više i cerebrovaskularne bolesti, vodeći su uzroci morbiditeta i mortaliteta savremenog čoveka. Procenjeno je (WHO) da godišnje umire više od 7 miliona ljudi od bolesti srca. Za 2020. godinu predviđa se da će godišnje umirati oko 25 miliona ljudi od KVB, a oko 11 miliona od ishemijske bolesti (IBS). Tri glavna faktora rizika za KVB su visoki lipidi (holesterol), pušenje i hipertenzija. Procenjuje se da je oko 75% svih KVB u svetu posledica ovih faktora. Epidemiološke studije su pokazale da je smrtnost od IBS naročito visoka u zemljama u razvoju i tranziciji, te se očekuje njen porast za 137% kod muškaraca i 120% kod žena u ovim zemljama. U našoj zemlji prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ i finalnog izveštaja Ministarstva za zdravlje Republike Srbije o istraživanju zdravlja stanovništva RS, za 2006. godinu, vodeća dva uzroka smrtnosti su bili cerebrovaskularni insulti (18,05%) i ishemijska bolest srca (17,86%).

Postoji opšti konsenzus da su povišene vrednosti lipida u krvi među najvažnijim faktorima rizika za razvoj ateroskleroze i oni su neposredni izvršioci oštećenja u zidu krvnog suda.

Povišene vrednosti lipida u krvi – hiperlipoproteinemije (HLP) su i najčešći metabolički poremećaji u opštoj populaciji. Prema podacima Nacionalnog instituta za srce u SAD-u oko 36% odraslih i oko 10% dece starosti između 9 i 12 godina imaju povišene vrednosti holesterola. Rizik od IBS se poveća za 2–3% za svakih 1% povećanja nivoa ukupnog holesterola, tako da muškarci starosti 55–65 godina sa povećanim ukupnim holesterolom za 10% imaju povećan mortalitet od IBS za oko 38%. Prema rezultatima Framingamske studije, muškarci s ukupnim holesterolom većim od 8 mmol/l, a žene sa većim od 6 mmol/l imju 3–5 puta veći rizik da obole od IBS tokom sledećih 5 godina života. Pokazano je u brojnim studijama da se samo sa smanjenjem LDL holesterola može smanjiti morbiditet i mortalitet od IBS za oko 40%. Tokom poslednjih 15 godina, u razvijenim zemljama Evrope i u SAD-u veoma je uspešno smanjen morbiditet i mortalitet od IBS, što je bar u 50% slučajeva bilo posledica popravljanja faktora rizika.

Osnovni ciljevi vodiča

Tokom izrade ovog vodiča sledili smo zaključke Konsenzus koferencije o lipidima održane u martu mesecu 2005. godine u Beogradu:

1. Neophodan je Vodič za dijagnostiku i lečenje lipidskih poremećaja, usaglašen sa Evropskim preporukama. Vodič mora obezbediti jasne preporuke koje će se koristiti na teritoriji cele Republike.

2. Neophodno je **promeniti dosadašnje visoke referente** vrednosti za pojedine lipide. Predloženo je da se na biohemijskim listama istaknu referentne vrednosti kao **poželjne, granične i visokorizične** vrednosti.

3. Laboratorijske metode koje se koriste za određivanje nivoa lipida u našoj zemlji su međusobno komparabilne i usaglašene. Stoga se preporučuju i dalje za svakodnevnu praksu.

4. Imajući u vidu značaj lipidskih poremećaja u nastanku aterosklerotskih promena, neophodno je uvesti program **ranog otkrivanja** lipidskih poremećaja prema preporukama NCEP ATP-III

5. Predloženo je da se **procena individualnog kardiovaskularnog rizika mortaliteta vrši na osnovu Evropskih preporuka – SCORE** (Systematic Coronary Risk Evaluation) tablica (uz korekciju vrednosti holesterola za našu populaciju prema nalazima MONICA studije).

6. Pacijenti sa dijabetesom su visoko rizična populacija i za njih se ne izračunava individualni ukupni rizik, a ciljna vrednost LDL holesterola je u nivou sekundarne prevencije KVB.

7. Predložen je algoritam lečenja lipidskih poremećaja u asimptomatskih osoba prema vrednostima ukupnog i LDL holesterola i na osnovu procene individualnog rizika mortaliteta prema SCORE tablicama.

Klasifikacija preporuka

Sve preporuke koje su u vodiču date zasnovane su na proverenim dokazima koji omogućavaju donošenje jasnih odluka u cilju pouzdanog dijagnostikovanja i lečenja lipidskih poremećaja u različitim stanjima i bolestima.

Svaka preporuka je stepenovana rimskim brojevima I, IIa, IIb i III u zavisnosti od nivoa dokaza.

Nivoi dokaza

Sve preporuke moraju se označiti prema nivou dokaza na kojima su zasnovane na sledeći način:

A. Dokazi iz meta-analize multicentričnih kontrolisanih studija ili randomizvane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama.

B. Dokazi iz najmanje jedne dobro dizajnirane eksperimentalne studije ili randomizovane studije sa visoko lažno pozitivnim ili negativnim greškama.

C. Konsenzus eksperata.

Stepeni preporuka

I Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija korisna i upotrebljiva.

II Postoje suprotstavljena mišljenja ili dokazi.

IIa Procena stavova ide u korist upotrebljivosti.

IIb Primenjivost je manje dokumentovana na dokazima.

III Primenjivost mala ili čak štetna.

OSNOVNI PODACI O METABOLIZMU LIPIDA

Metabolizam lipoproteina odvija se u dva ciklusa, ***egzogenom*** i ***endogenom***. Masne kiseline i holesterol koji nastaju razlaganjem masti unetih hranom, uz holesterol iz žuči, apsorbuju se u intestinalnim ćelijama mukoze u kojima se reesterifikuju do triglicerida i holesterol estara. Ovi se zajedno sa fosfolipidima, apolipoproteinima (apo) A i apo B izlučuju iz ćelija u limfni sistem kao hilomikroni, koji zatim preko grudnog voda ulaze u sistemsku cirkulaciju. Ovaj metabolički put označen je kao ***egzogeni lipidni put.*** Hilomikroni se uglavnom metabolizuju u adipoznom mišićnom tkivu do glicerola i masnih kislina. Na kraju ovog puta trigliceridi iz hrane se raspodeljuju na adipozno tkivo i mišiće, a holesterol u jetru.

Endogeni lipidni put može da se razmatra na sledeći način: jetra je glavni izvor endogenih lipida; trigliceridi se sintetizuju iz glicerola i masnih kiselina, koji u jetru dospevaju iz depoa masti ili se sintetizuju iz glukoze. U jetri se holesterol sintetizuje lokalno ili nastaje iz lipoproteina, kao što su ostaci hilomikrona, nakon njihovog preuzimanja od ćelija jetre; ovi lipidi se transportuju iz jetre u obliku VLDL. Kada se VLDL čestice izluče u cirkulaciju, podležu procesu razlaganja slično hilomikronima. Dejstvom LPL i apo CII, VLDL prelazi u remnantske čestice VLDL-a, koje mogu da se prevedu u lipoproteine intermedijarne gustine (IDL) i daljim procesom u LDL. LDL predstavlja najveću klasu lipoproteina koja nosi holesterol i ima primarno funkciju da transportuje holesterol do perifernih ćelija. LDL se vezuje za visokoafinitetne receptore u plazma membranama i procesom internalizacije isporučuje holesterol perifernim tkivima. Posle endocitoze LDL čestice u ćeliji sledi njeno razlaganje pod dejstvom ćelijskih lizozima i hidrolaza. Slobodan holesterol koji se dobija razlaganjem LDL može da se koristi u ćelijskim membranama za sintezu hormona ili može da se reesterifikuje radi čuvanja. Poremećaji u mehanizmu LDL receptora dovode do povećanja nivoa LDL-a u cirkulaciji i na taj način do hiperholesterolemije, odnosno prevremene ateroskleroze.

Lipoproteini imaju najznačajniju funkciju u transportu holesterola od jetre putem krvnih sudova do perifernih tkiva. Međutim, kada snabdevanje prevaziđe potrebe, holesterol se akumulira u tkivima. U putu reverznog transporta holesterola, odnosno procesu uklanjanja holesterola iz perifernih tkiva, glavnu ulogu ima HDL. U ovom procesu, nascentni HDL koji se stvara u jetri i tankom crevu apsorbuje slobodan holesterol iz perifernih tkiva (čak i iz makrofaga) i prevodi ga u holesterol estar radi skladištenja unutar HDL-a u toku transporta. U metabolizmu lipoproteina najznačajniji mehanizam je interakcija između apolipoproteina na površini lipoproteina i receptora na površini različitih ćelija. *LDL receptori* prepoznaju apo E i apo B100 i posreduju celularno vezivanje, unos i razgradnju LDL-a i drugih lipoproteina (VLDL i IDL) koji sadrži apo B100. Široko su rasprostranjeni i imaju veoma značajnu ulogu u ćelijskoj i sistemskoj homeostazi holesterola. *Remnantski receptori* prepoznaju apo E i oni su glavni receptori za klirens hilomikronskih remnanata i beta-VLDL iz krvi. Oni takođe vezuju HDL koji sadrži apo E. *Scavenger receptori* se nalaze na površinama makrofaga i drugih ćelija kao što su mišićne ćelije. Ovi receptori posreduju uklanjanje modifikovanog LDL-a, uključujući oksidovani LDL i beta-VLDL (kolektivno nazvanih hilomikronski remnanti i VLDL remnanti) iz krvi. Za razliku od LDL receptora, pojava ovih receptora nije regulisana intracelularnom koncentracijom holesterola. Makrofage mogu kontinuirano da uzimaju holesterol od modifikovanog LDL-a preko scavenger receptora.

HIPERLIPOPROTEINEMIJE (HLP)

Poremećaji u metabolizmu koji dovode do porasta jedne ili više frakcija lipida i lipoproteina u krvi se nazivaju **hiperlipoproteinemije (HLP)**. One mogu imati različite posledice, a to je pre svega ubrzana i/ili prevremena aterogeneza. One mogu biti **primarne (nasledne) ili sekundarne (udružene s različitim bolestim, ili su posledica uzimanja lekova).**

Učestalost HLP je veoma teško proceniti, ali na osnovu brojnih istraživanja u ekonomski razvijenim zemljama smatra se da postoji kod 25–33% odraslog stanovništva, a uočena je prisutnost u dečijem uzrastu i do 10%. U razvijenim zemljama ateroskleroza i njene komplikacije dovode do 50% svih smrtnih ishoda i 1/3 smrti kod ljudi između 35. i 65. godine života. HPL se mogu podeliti prema vrsti lipida koji su povišeni u krvi, ili prema patogenetskim uzrocima nastanka, ili prema tome koja je lipidska frakcija dominatno povišena. U proceni neželjenih efekata pojedinih HLP važan je nivo ukupnih vrednosti holesterola i triglicerida, ali naročito kakve su vrednosti LDL i HDL holesterola, non HDL holesterola, kao i njihovih međusobnih odnosa. Takođe su važne i promene u strukturi i veličini lipoproteinskih čestica, jer to određuje njihovu ulogu, metabolisanje i patološki uticaj.

Kod normolipidemijskih dislipidemija poremećeni su odnosi između pojedinih lipidskih frakcija, ali ne moraju osnovne frakcije biti bitno povišene. I takvi poremećaji imaju uticaj na aterogenezu. Framingham Heart Study i PROCAM studija su pokazale da smanjenje HDL holesterola povećava rizik od IBS-a, čak i kada ukupni holesterol nije bitno povišen. Na osnovu nalaza u PROCAM studiji incidenca IBS raste ako je odnos ukupni holesterol/HDL holesterol veći od 5, ili odnos LDL holesterol/HDL holesterol veći od 4. Za postavljanje dijagnoze tipa lipidskih poremećaja važno je kada i kako se uzimaju uzorci krvi, kao i koje se lipidske frakcije određuju. Potrebno je ponoviti ispitivanje ako su nalazi nejasni, granični ili ako nisu uzeti prema preporukama. Pored toga, potrebna je detaljna analiza porodične anamneze, ispitivanje postojanja drugih bolesti koje bi mogle da utiču na nivo lipida, kao i analiza terapije koju je koristio, zbog mogućeg uticaja nekih lekova na lipide.

PRIMARNE I SEKUNDARNE HIPERLIPOPROTEINEMIJE (HPL)

Primarne HLP

Primarne hiperlipoproteinemije nastaju zbog genetskih poremećaja u metabolizmu pojedinih lipoproteinskih čestica, usled poremećaja u funkciji odgovarajućih receptora, neadekvatnog sadržaja i funkcije apoproteina ili neadekvatnog delovanja enzima koji učestvuju u metabolizmu lipida ili kombinovanjem više navedenih poremećaja. U većini slučajeva karakterišu se ranom i izraženom aterosklerozom. U kliničkoj praksi se i primarne i sekundarne HLP najčešće klasifikuju prema podeli koju je dao Friedrickson a koju je usvojio i ekspertski tim Svetske zdravstvene organizacije.

Tabela 1. Podela HLP po Friedricksonu

Fenotip	Lipoproteini	Apolipo-proteini	Holesterol	Trigliceridi	Aterogenost	Učestalost
I	hilomikroni	AI, AII↓, B ↓	N ili↑	↑↑↑↑	vrlo mala	<1%
IIa	LDL	B ↑	↑↑	N	+++	10%
IIb	LDL, VLDL	B ↑	↑↑	↑↑	+++	40%
III	IDL	E ↓	↑↑	↑↑↑	+++	<1%
IV	VLDL	C III↑	N ili↑	↑↑	+	45%
V	VLDL i hilomikroni	C III↑	↑↑↑	↑↑↑↑	+	5%

Druga podela primarnih HLP-a može se izvršititi na osnovu poznatih uzroka i mehanizama njihovog nastanka, kao i na osnovu dominantnog tipa ispoljavanja lipidskih poremećaja. Ova podela se sada češće koristi.

Dominantna hiperholesterolemija

a) **Familijarna hiperholesterolemija (FH).** Porodična hiperholesterolemija je posledica različitih mutacija u genu za LDL receptore. Kao homozigotan oblik je retka (1 / milion stanovnika), a kao heterozigotni oblik se javlja kod 1/500 osoba. Nivo ukupnog holesterola je visok (7,0–13,0 mmol/l), a kod homozigota > 13,0 mmol/l. Nivo LDL holesterola u plazmi je povišen još od rođenja, triglicerida normalan, a HDL holesterol je normalan ili niži. Smrtnost je izražena i pre navršene dvadesete godine života. Heterozigoti imaju ozbiljnu aterosklerozu u ranim ili srednjim godinama života. Tetivni ksantomi se nalaze u oko 75% odraslih.

b) **Familijarni deficit apo B 100.** Autozomno dominantni poremećaj koji se fenotipski ispoljava kao FH. Heterozigoti imaju ukupni holesterol 7,0–13,0 mmol/l, a prevalenca kao i u predhodnom tipu HLP-a.

c) **Poligenska hiperholesterolemija.** Promene na većem broju gena. Povećana je produkcija i smanjen katabolizmom LDL. Postoji povećan rizik za aterosklerozu. Kod ovog oblika nema formiranja ksantoma. Postoji umereniji porast holesterola (6,5–9,0 mmol/l).

Dominantna hipertrigliceridemija

a) **Familijarna hipertrigliceridemija.** Nasleđuje se autozomno dominantno i karakteriše se normalnim ili blago povećanim vrednostima holesterola i visokim vrednostima triglicerida. Nagomilava se VLDL jer je katabolizam spor zbog mutacije gena. U porodičnoj hipertrigliceridemiji, vrednosti triglicerida su 2,8–8,5 mmol/l.

b) **Familijarni deficit lipoproteinske lipaze.** Autozomno-recesivni poremećaj sa nedostatkom ili odsustvom LPL koji dovodi do masivne akumulacije hilomikrona u plazmi. Ispoljava se u detinjstvu, česti su pankreatitisi, eruptivni ksantomi, hepatomegalija i lipemija retinalis. Ateroskleroza nije ubrzana. Imaju visok nivo triglicerida (> 8,5 mmol/l).

c) **Familijarni nedostatak apo CII.** Redak autozomno-recesivni poremećaj koji uzrokuje funkcionalni deficit LPL. Klinički liči na familijarni deficit LPL. Nivo TG > 8,5 mmol/L.

Na Tabeli 2 su navedene karakteristike najčešćih oblika primarnih HLP. U tabeli se koriste sledeći standardni nazivi za pojedine lipide: ukupni holesterol za zbir slobodnog i esterifikovanog holesterola; LDL za lipoproteine male gustine; TG za trigliceride; VLDL za lipoproteine vrlo male gustine i IDL za lipoproteine intermedijalne gustine.

Hiperholesterolemija udružena sa hipertrigliceridemijom

a) **Familijarna kombinovana hiperlipidemija (FKHL).** Čest poremećaj, javlja se u drugoj deceniji života. Nasleđuje se autozomno dominantno. Postoje povišene vrednosti samo triglicerida ili samo holesterola ili oba. Postoji rizik za aterosklerozu. Porodična mešana HLP karakteriše se nivoom TG: 2,8–8,5 mmol/l, dok je ukupni holesterol 6,5–13,0 mmol/l.

b) **Disbetalipoproteinemija.** Redak oblik HLP, nasleđuje se autozomno recesivno i pogađa 1 od 10 000 osoba. Postoje povišene vrednosti i holesterola i triglicerida. Zbog nedostatka apo E neophodnog za vezivanje LDL čestica za receptore u hepatocitima dolazi do njihovog dugog zadržavanja u cirkulaciji. Ispoljava se posle dvadesete godine života. Povišene su vrednosti TG: 2,8–8,5 mmol/l, kao i ukupnog holesterola 6,5–13,0 mmol/l.

Tabela 2. Osnovne karakteristike najčešćih oblika primarnih (naslednih) lipidskih poremećaja

Fenotip lipida	Nivoi lipida u plazmi, mmol/l (mg/dl)	Lipoproteini		Klinički znaci
		Povišeni	Fenotip	
IZOLOVANA HIPERHOLESTEROLEMIJA				
Familijarna hiperholesterolemija	Heterozigoti: ukupan holesterol = 7–13 (275–500)	LDL	IIa	Obično ksantomi kod odraslih i vaskulne bolesti u 30–50
	Homozigoti: ukupan holesterol >13 (>500)	LDL	IIa	Obično ksantomi i vaskulne bolesti u detinjstvu
Familijarni defektni apo B100	Heterozigoti: ukupan holesterol = 7–13 (275–500)	LDL	IIa	
Poligenska hiperholesterolemija	Ukupan holesterol = 6,5–9,0 (250–350)	LDL	IIa	Obično asimptomatski dok se ne razviju kardiovaskulne bolesti; nema ksantoma
IZOLOVANA HIPERTRIGLICERIDEMIJA				
Familijarna hipertrigliceridemija	TG = 2,8–8,5 (250–750) plazma može biti zamućena	VLDL	IV	Asimptomatska; može biti udružena sa povećanim rizikom za vaskulne bolesti
Familijarni deficit lipoproteinske lipaze	TG > 8,5 (>750) (plazma može biti mlečna)	Hilomikroni	I,V	Može biti asimptomatska; može biti udruženo sa pankreatitisom, abdominalnim bolom, hepato-splenomegalijom
Familijarni deficit apo CII	TG > 8,5 (>750) (plazma može biti mlečna)	Hilomikroni	I,V	Kao i navedeno
HIPERTRIGLICERIDEMIJA I HIPERHOLESTEROLEMIJA				
Kombinovana hiperlipidemija	TG = 2,8–8,5 (250–750) Ukupan holesterol = 6,5–13 (250–500)	VLDL, LDL	IIb	Asimptomatska do kardiovask. bolesti. Famil. oblik može imati ili samo TG ili samo LDL holesterol
Disbeta-lipoproteinemija	TG = 2,8–8,5 (250–750) Ukupan holesterol = 6,5–13(250–500) (250–500)	VLDL, IDL, LDL normalni	III	Asimptomatska do kardiovask. bolesti. Mogući palmarni ili tuberoeruptivni ksantom

Sekundarne HPL

Sekundarne HLP mogu biti uzrokovane egzogenim ili endogenim faktorima, a mogu se ispoljiti praktično u svakom opisanom obliku. Od primarnih HLP razlikuju se po tome što su većinom reverzibilne ukoliko je izvodljivo uspešno lečenje osnovne bolesti, a ukoliko se radi o hroničnom progredijentnom oboljenju tada je istovremeno potrebno sprovoditi i lečenje hipolipemicima.

U odnosu na bolesti krvnih sudova, sekundarne HLP su isto tako važan faktor rizika. Prema tome koji poremećaj dominatno izazivaju, dele se na one koji dovode do porasta ukupnog holesterola ili one koji dovode do porasta triglicerida.

Tabela 3. Najčešći uzroci sekundarnih hiperlipoproteinemija

Uzroci sekundarne HLP udružene sa porastom nivoa ukupnog holesterola	Uzroci sekundarne HLP udružene sa porastom nivoa triglicerida
Način ishrane Unos hrane bogate zasićenim masnim kiselinama	**Način ishrane i stanja** Ishrana bogata ugljenim hidratima Konzumacija alkohola Gojaznost Trudnoća
Bolesti Akutna intermitentna porfirija Anorexia nervosa Holestaza Primarna bilijarna ciroza jetre Cushingov sindrom Hipotireoidizam Nefrotski sindrom	**Bolesti** Akutna intermitentna porfirija Hronična bubrežna insuficijencija Cushingov sindrom Diabetes mellitus Hipopituitarizam, Hipotireoidizam Lipodistrofija, Akutni hepatitis Sistemski lupus
Lekovima uzrokovane Progesteron, inhibitori proteaze, ciklosporin, tiazidi	**Lekovima uzrokovane** Beta-blokatori, estrogeni, glikokortikoidi, izotretinoin, inhibitori proteaza, tamoksifen

LIPIDI I ATEROGENEZA: PREDIKTIVNI ZNAČAJ POJEDINIH LIPIDA I ATEROGENI INDEKSI

Lipidski poremećaji imaju fundamentalni značaj za aterogenezu pa i za pojavu ishemijske bolesti srca (IBS) i drugih KVB i cerebrovaskularnih bolesti (CVB). Oni su često udruženi sa dijabetesom, gojaznošću i hipertenzijom sa kojima deluju sinergistički, dovodeći do arteriosklerotičnih promena. Ateroskleroza je prouzrokovana promenama u zidu krvnih sudova koje se karakterišu deponovanjem lipida i proliferacijom ćelija. Deponovani lipidi u zidu krvnog suda potiču iz lipoproteina plazme, a povišen holesterol, posebno LDL holesterol, predstavlja glavni faktor rizika. U aterogene lipoproteine spadaju pored LDL čestica i gotovo sve klase lipoproteina koje sadrže apo B (VLDL, VLDL ostaci, IDL, Lp(a) i oksidisani LDL). Zajednička karakteristika svih aterogenih lipoproteina je da sadrže različite količine holesterolskih estara i/ili apo B100 ili apo B48. Aterogeni efekti lipoproteina koji su bogati trigliceridima, povezani su sa postprandijalnim lipemijama posle unosa masnih obroka.

Ateroskleroza se na današnjem stepenu razvoja medicinske nauke smatra neizbežnim procesom. Smatra se da je u većine ljudi oko 85. godine života oko 60% koronarne cirkulacije prekriveno aterosklerotičnim plakovima, i to pod uslovom da u toku života nisu prisutni faktori rizika. U prisustvu faktora rizika kao što je hiperholesterolemija takve promene na koronarnim krvnim sudovima se dostižu negde u 42. godini života. Ta rana ateroskleroza danas predstavlja globalni problem čovečanstva. Kao glavni faktori rizika za KVB od bitnog značaja su **vrednosti ukupnog, LDL i HDL holesterola**. Tako je Framingham Heart studija pokazala da je petogodišnji rizik za IBS 3–5 puta veći u muškaraca koji imaju ukupni holesterol veći od 300 mg%l, a u žena veći od 200 mg%. Takođe je pokazano da viši HDL holesterol ima protektivni efekat. Prema PROCAM studiji kao najozbiljniji faktor rizika se izdvaja nivo LDL holesterola preko 5 mmol/l. Ova studija je pokazala i da povišen nivo triglicerida takođe povećava incidencu infarkta miokarda, i to čak i kada je nivo HDL holesterola normalan**.**

Na osnovu ovakvih studija donet je zaključak da je **u proceni ukupnog individualnog rizika važan nivo ukupnog holesterola, ali je kao cilj terapije lipidskih abnormalnosti uzeta vrednost LDL holesterola**.

U proceni rizika za budući razvoj aterosklerotskih bolesti srca, tj. kardiovaskularnih ali i cerebrovaskularnih bolesti, koriste se i različiti tzv. **aterogeni indeksi**, tj. izračunavaju se odnosi između pojedinih lipidnih frakcija. Važan je odnos nivoa HDL i non HDL holesterola (ukupni holesterol – HDL holesterol). Kod osoba koje imaju i povišene vrednosti triglicerida, pokazalo se da je bolju prediktivnu vrednost za buduće kardiovaskularne događaje imala vrednost non HDL holesterola, a kao granična vrednost se uzima vrednost od 3,25 mmol/l. Među aterogenim indeksima često se koristi odnos LDL-holesterol/ HDL-holesterol: > 2,90. Prediktivni značaj ima još više odnos ukupnog holesterola prema HDL-holesterolu – poželjno je da ovaj odnos bude oko 4,3 ili niži, tj. da je najmanje 25% holesterola u plazmi u HDL frakciji. Takođe i odnos apo B/apoA-I: > 0,60 ukazuje na povećani aterogeni rizik. Ridger je pokazao da od njih najveću prediktivnu vrednost ima odnos ukupni holesterol / HDL-h, posebno ako se određuje i visoko senzitivni (hs) CRP. Aterogeni indeks se može izračunati po formuli: (totalni holesterol – HDL holesterol) / HDL holesterol. Normalna vrednost za ovaj indeks je za osobe bele rase 2,3.

Kao pokazatelj protektivnog antiaterogenog uticaja predlaže se određivanje odnosa HDL/apo AI. Kao indirektni pokazatelj veličine LDL čestica predlaže se izračunavanje odnosa između triglicerida i HDL holesterola, pri čemu su oni izraženi u molarnim koncentracijama.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: I**

METODE ZA ODREĐIVANJE LIPIDNIH FRAKCIJA

U cilju ujednačavanja kriterijuma u dijagnostikovanju lipidskih poremećaja u svim nivoima zdravstvene zaštite, preporučuje se određivanje nivoa ukupnog holesterola, HDL-holesterola, LDL-holesterola i triglicerida. Određivanje drugih lipidskih frakcija i subfrakcija, kao i apolipoproteina preporučuje se u ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite.

Ukupni holesterol (Uh)

Holesterol se određuje enzimskom metodom. Princip enzimskog određivanja je u hidrolizi holesterol-estara pod dejstvom enzima, kada nastaje slobodan holesterol koji uz učešće kiseonika oksiduje, pa se prema utrošenoj količini kiseonika ampermetrijski određuje koncentracija holesterola.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke I**

HDL-holesterol (HDL-h)

HDL-holesterol se može određivati direktnom homogenom metodom i pomoću metode sa predtretmanom. Direktno određivanje je imunoinhibicijom, kada se blokiraju LDL, VLDL i hilomikroni, ili kada pufer formira kompleks sa LDL, VLDL i hilomikronima, pa „peg-polietilen-glikol“ enzimi reaguju samo sa HDL-holesterolom. Koncentracija HDL-holesterola određuje se enzimskom metodom za određivanje totalnog holesterola. Kod metode sa predtretmanom precipitirajući agensi formiraju nerastvorne komplekse sa LDL, VLDL i hilomikronima. Posle centrifugiranja HDL-holesterol se određuje u supernatantu enzimskom metodom za određivanje totalnog holesterola.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke : I**

LDL-holesterol (LDL-h)

LDL-holesterol se može izračunavati preko Friedwaldove formule, određivati metodom sa predtretmanom, ili pomoću direktne, hromogene metode.

Friedwaldova formula:

LDL-holesterol (mmol/L) = ukupni holesterol – HDL-holesterol-trigliceridi/2,2

Ova formula se ne sme primenjivati kad serum sadrži hilomikrone, kod HLP tipa III i kada je koncentracija triglicerida iznad 4,5 mmol/L.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Kod metode sa predtretmanom LDL se precipitira sa hepatinom na ph 5,04.

LDL - holesterol = totalni holesterol – holesterol iz supernatanta

U direktnoj hromogenoj metodi zaštitna komponenta reaguje sa LDL-om, a enzimskoj reakciji podležu hilomikroni, VLDL i HDL. Nastali H_2O_2 se razgrađuje katalazom, uklanja zaštita, pa u enzimskoj reakciji reaguje samo holesterol iz LDLčestica.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Trigliceridi (Tg)

Trigliceridi se određuju enzimskom metodom tako što se hidrolizuju pod dejstvom lipaze do glicerola i masnih kiselina. Nastali glicerol učestvuje u nizu povezanih enzimskih reakcija, pri čemi nastaje stabilan obojen hininonimin. Koncentracija triglicerida proporcionalna je promeni apsorbancije nastalog hromogena na 500 do 546 nm.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

REFERENTNE VREDNOSTI LIPIDA ZA ODRASLE OSOBE

Na vrednosti lipida u krvi utiče čitav niz faktora kao što su: životna dob, pol, način ishrane, konzumiranje alkohola i kofeina, navika pušenja, a karakteristično je i postojanje sezonskih, i varijacija vezanih za geografsko područje. Međutim, već prve precizne prospektivne studije pokazale su da povećanje nivoa ukupnog holesterola s godinama života nastaje usled njegovog porasta isključivo u aterogenoj LDL frakciji. Rizik za aterosklerozu se povećava paralelno s porastom holesterolemije.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

U okviru radnih grupa niza nacionalnih i internacionalnih udruženja eksperata različitih specijalnosti koji se bave ovom problematikom, na osnovu procene rezultata brojnih, veoma opsežniih, dugogodišnjih, strogo kontrolisanih epidemioloških i kliničkih studija, došlo se do zaključka da se ne može govoriti o normalnim i povišenim vrednostima krvnih lipida, odnosno da referentne vrednosti ne mogu biti izvedene iz srednjih vrednosti lipidskih parametara za jednu populaciju, već je neophodna procena korelacije nivoa određenih lipidskih parametara s nastankom i mogućnošću dalje progresije aterosklerotskog procesa. Ovo je dovelo do definisanja **kategorija optimalnih ili poželjnih vrednosti**, zatim vrednosti koje su udružene s **granično povišenim rizikom** za razvitak ateroskleroze i vrednosti udruženih s **visokim rizikom**, a u najnovijim preporukama, uvedene su i kategorije vrednosti koje su blizu optimalnih i onih udruženih s veoma visokim rizikom.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Prema navedenim preporukama na listama za izdavanje rezultata lipidskog statusa potrebno je da se kao na prikazanoj Tabeli 4 obuhvate kategorije poželjnih vrednosti, vrednosti koje su udružene s granično povišenim rizikom i vrednosti udruženih s visokim rizikom za prevremenu aterosklerozu, i to za svaki od određivanih parametara. Takođe, potrebno je da se daju napomene o strožijim kriterijumima za osobe sa kardiovaskularnim oboljenjem, šećernom bolešću i metaboličkim sindromom.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Tabela 4. Lipidski status u odraslih osoba sa poželjnim i rizičnim vrednostima

Parametar	Koncentracija	Poželjno	Granično povišen rizik	Visoko rizično
Ukupni holesterol:	**..... mmol/l**	**do 5,20**	**5,20–6,19**	**≥ 6,20**
Trigliceridi:	**..... mmol/l**	**do 1,70**	**1,70–2,29**	**≥ 2,30**
HDL-holesterol:	**..... mmol/l**	**≥ 1,60**	**1,00–1,60**	**≤ 1,00**
LDL-holesterol:	**..... mmol/l**	**do 3,40**	**3,40–4,10**	**≥ 4,10**
„Non“-HDL-holesterol:	**..... mmol/l**	**do 3,40**	**3,40–4,10**	**≥ 4,90**
Odnosi:				
Indeks ateroskleroze (LDL/HDL-holesterol):	**..... –**	**do 3,00**	**3,00–3,50**	**> 3,50**
Ukupni/HDL-holesterol:	**..... –**	**do 4,50**	**4,50–5,00**	**> 5,00**
„Non“-HDL-/HDL-holesterol:	**..... –**	**do 3,25**	**–**	**–**
Izgled seruma posle stajanja 24h na +4^{0}C:				

REFERENTNE VREDNOSTI LIPIDA U DECE

Podaci o normalnim ili referentnim vrednostima pojedinih lipida u dečijoj populaciji su dosta oskudni. Najčešća ispitivanja su vršena u dece koja potiču iz porodica sa češćim ranim pojavama KVB ili CVB. Na Tabeli 5 su date ove preporuke za identifikaciju dece i adolescenata u visokom riziku za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Tabela 5. Granične i rizične vrednosti lipida u dece

Lipidi	Granične vrednosti	Povišene vrednosti
Ukupni holesterol	> 4,40 mmol/l	> 5,17 mmol/l
LDL-holesterol	> 2,85 mmol/l	> 3,36 mmol/l
Trigliceridi	> 1,7 mmol/l	> 1,7 mmol/l
HDL-holesterol_____	< 0,90 mmol/l	

Indikacije za određivanje lipida u dece:

a. Kod pozitivne porodične anamneze (kada je ukupni holesterol kod roditelja > 6,20 mmol/l).

b. Kod dece sa nekompletnom porodičnom anamnezom, ili kada nisu dostupni podaci iz anamneze, ali ako imaju druge faktore rizika (gojaznost, pušenje, hipertenzija, nedovoljna fizička aktivnost, nizak nivo HDL holesterola).

c. Kod dece čiji je ukupni holesterol < 4,39 mmol/l kontrolno ispitivanje treba da se **ponovi za 5 godina.**

d. Kada je ukupni holesterol > 5,17 mmol/l treba da se odredi profil lipida u krvi našte.

e. Kod dece sa graničnim vrednostima ukupnog holesterola (4,39–5,15 mmol/l) potrebno je još jednom odrediti ukupni holesterol i izračunati srednju vrednost. Kada je dobijena vrednost iz dva uzastopna merenja za ukupni holesterol > 4,39 mmol/l, potrebno je uraditi celokupni lipidni profil.

f. Kod dece sa porodičnom anamnezom o KVB kod roditelja, baba ili deda u starosnoj dobi pre 55. godine života, potrebno je uraditi kompletan lipidni profil.

g. Obavezno je kod roditelja i srodnika iz prve linije uraditi takođe lipidni status u cilju procene tipa nasleđivanja (dominantno ili recesivno).

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

DIJAGNOSTIČKA PIRAMIDA PREMA NIVOU ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

Postavljanje dijagnoze i praćenje lipidskih poremećaja vrši se na osnovu biohemijskih rezultata, dok su kliničke manifestacije (ksantomi, ksantelazme, lipemija retinalis, arcus senilis, steatoza jetre) samo od dopunskog značaja. Najveći broj lipidskih poremećaja može se uspešno dijagnostikovati i lečiti na primarnom nivou zdrastvene zaštite, a samo u ređim slučajevima zahteva dodatna ispitivanja. Preporučje se da poslednji obrok pre davanja uzoraka krvi bude 12–14 sati ranije.

1. Skrining (rana detekcija)

a. Prema preporukama praćenja u opštoj populaciji ukupni holesterol treba odrediti kod svih odraslih osoba (> 20 godina) najmanje jednom u 5 godina.

b. Preporučuje se da se kao inicijalni test odredi kompletni lipidni profil: ukupni holesterol, HDL-h, trigliceridi i izračunavanje LDL-h upotrebom Friedewaldove formule, samo ako su trigliceridi ≤4,5 mmol/l.

c. Kod pacijenata bez aterosklerotske bolesti, kada je ukupni holesterol ≥5,2 mmol/l a HDL-h ≤ 1,0 mmol/l, ili ako se utvrde granične vrednosti ukupnog holesterola + neka druga dva faktora rizika za KVB, obavezno ponovo odrediti lipidni profil.

d. Uraditi kompletan lipidni profil kod pacijenata sa KVB i/ili dijabetesom.

e. Preporučuje se kod pacijenata sa drugim visokim rizikom (hipertenzija, porodična istorija rane KBS, višestruki faktori rizika) određivanje kompletnog lipidnog profila prvo posle tri meseca, a potom posle godinu dana.

f. Kod asimptomatskih osoba sa visokim rizikom za KVB uraditi kompletan lipidni profil najmanje na godinu dana.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

2. Dijagnostička piramida u detekciji lipidskih poremećaja

a. Prva dijagnostička etapa:

Odrediti ukupni holesterol, Tg, HDL-h, izračunati LDL-h i uraditi frižiderski test. Ako su visoke vrednosti triglicerida, izračunati non HDL holesterol umesto LDL-h. Izračunati aterogene indekse (UH/HDL-h; LDL-h/HDL-h) Ako postoji mogućnost, može se uraditi elektroforeza lipoproteina u slučaju visokih vrednosti triglicerida.

b. Druga dijagnostička etapa:

Kvantitativno određivanje LDL-h, Lp(a), apo A-I i apo B-100.

c. Dopunska dijagnostička etapa (vezana za ređe oblike naslednih poremećaja, ili u istraživačke svrhe):

Određivanje apo E (posebni fenotipovi), subpopulacije HDL2 i HDL3 holesterola, subpopulacije LDL čestice (forme A i B), izoforme apoproteina (a), aktivnost nekih enzima ili mutacije na genima za LDL i druge receptore.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

PROCENA UKUPNOG RIZIKA ZA RAZVOJ KVB (SCORE SISTEM) U CILJU ODREĐIVANJA POŽELJNIH VREDNOSTI LIPIDA U PLAZMI

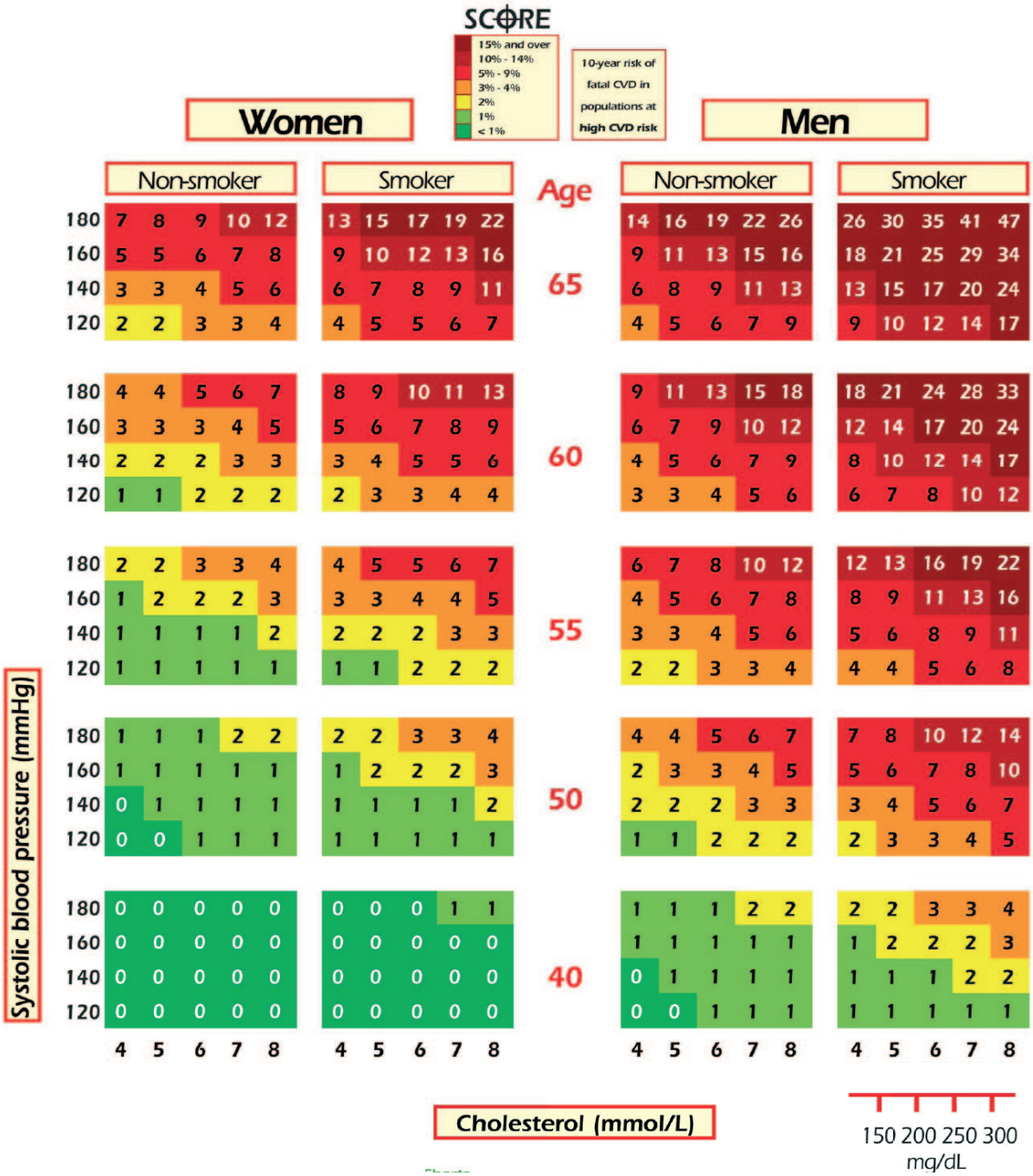
U evropskim zemljama se koriste preporuke **Evropskog vodiča za prevenciju KVB** koje je 2003. godine objavio Komitet Evropskog udruženja kardiologa za kliničke vodiče (Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice). Prema ovom vodiču predloženo je da se **vrši procena 10-godišnjeg rizika za nastanak fatalne KVB (znači samo mortalitet)**. Za procenu rizika je predloženo korišćenje **SCORE sistema** (**S**ystematic **Co**ronary **R**isk **E**valuation), a SCORE tablica za izračunavanje rizika data je u Tabeli 6. Na osnovu naznačenih vrednosti u odgovarajućim poljima SCORE tablica, može se proceniti ukupan, globalan 10-godišnji rizik za nastanak fatalnog KV događaja (i srčanog i moždanog). Nedostatak ovakve procene može biti posledica činjenice da se ovim sistemom predviđa mogućnost mortaliteta, i da su zato dobijeni brojevi oko čeetiri puta manji u odnosu na ranije načine procenjivanja. To može da zavara da se neka osoba nalazi u manjem riziku nego što je aktuelan.

Nivo dokaza: A, C **Stepen preporuke: I**

Prema populacionim istraživanjima sve zemlje u Evropi su podeljene na one s **visokim rizikom** za KVB i na one sa **niskim rizikom**, pa su i napravljene posebne **SCORE** tabele za obe grupe zemalja. **Naša zemlja pripada zemljama sa visokim rizikom. Čak je moguće da svaka zemlja na osnovu svoje mortalitetne statistike napravi i svoje sopstvene SCORE tablice.**

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Tabela 6. SCORE tablice



Ako je **procenjeni apsolutni rizik za fatalni KV događaj 5% ili veći, osoba po definiciji ima visok rizik da u narednih 10 godina** doživi fatalan kardiovaskularni događaj. Pošto se kod mlađih osoba potcenjuje rizik, preporučeno je da se kod njih uzimajući sve druge vrednosti fiksno projektuje rizik koji bi imali u 60. godini života, i ako je on veći od 5%, takođe ga treba tretirati kao visok.

Prema ranije korišćenim NCEP ATP-III preporukama granica visokog rizika je bila vrednost od 20% ili više da se dogodi neki kardiovaskularni događaj (fatalan ili nefatalan) tokom narednih 10 godina.

Za procenu rizika kod konkretne osobe pomoću algoritam-tablica neke druge zemlje i njihove asocijacije predlažu, sem određivanja ukupnog holesterola, određivanje HDL holesterola i izračunavanje LDL-h, kao i odnosa ukupni-h / HDL-h.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

CILJNE VREDNOSTI LEČENJA LIPIDSKIH POREMEĆAJA U PRIMARNOJ I SEKUNDARNOJ PREVENCIJI KVB

Terapija lipidskih poremećaja pre svega zavisi od izmerenih vrednosti ukupnog i LDL holesterola, kao i nivoa HDL holesterola i triglicerida. Ipak, glavni ili **primarni cilj** terapije u cilju smanjenja rizika za KVB je smanjenje vrednosti **LDL holesterola.** Na osnovu procenjenog globalnog, ukupnog rizika za nastanak fatalnog KV događaja, određuju se **ciljne vrednosti LDL holesterola koje je potrebno postići** da bi se popravila zdravstvena prognoza. Kategorizacija rizika zavisi ne samo od broja faktora rizika i od njihove težine, nego i od toga da li je bolesnik već imao neko KVB, tj. da li se radi o **primarnoj ili sekundarnoj prevenciji** kardiovaskularnih bolesti.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

S obzirom na to da se pokazalo da na rizik od kardiovaskularnih bolesti utiču i nađene vrednosti **triglicerida**, snižene vrednosti **HDL holesterola** i porast **Lp(a)**, svakako je potrebno korigovati i te poremećaje. Ipak, korigovanje ovih lipidskih frakcija su stavljene kao **sekundarni ciljevi terapije.**

U zavisnosti od procenjenog ukupnog rizika, broja faktora rizika i visine lipida, donosi se odluka o započinjanju mera promene načina života, ili se odmah uz njih primenjuje i medikamentna terapija.

National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) je 2001. godine dao preporuke za optimalne vrednosti ukupnog, LDL, HDL holesterola i triglicerida koje je neophodno postići u cilju prevencije KVB i to prema procenjenoj kategoriji rizika. Ove preporuke NCEP ATP-III iz 2001. godine su u 2004. godini pretrpele korekcije, i to pre svega ciljne vrednosti za LDL holesterol. One su nastale posle pojave preporuka European Society of Cardiology objavljenih 2003. godine. (Tabela 7 i Tabela 8)

Tabela 7. Ciljne vrednosti LDL holesterola prema NCEP ATP-III

Kategorija rizika	Definicija	Ciljna vrednost LDL-h
IBS i ekvivalenti IBS	• IBS • Ekvivalent IBS: a) aterosklerozna bolest (perifernih arterija, aneurizma abdominalne aorte, simptomatska karotidna stenoza) b) dijabetes c) ≥2 faktora rizika a 10-godišnji rizik za IBS > 20%	< 2,6 mmol/l (100 mg/dL) < 1,8 mmol/l za osobe sa KVB i DM, MS, drugi teški faktori rizika
≥ 2 faktora rizika *	≥ 2 faktora rizika a 10-godišnji rizik za IBS ≤ 20%	< 3,4 mmol/l (130 mg/dL)
0–1 faktor rizika	< 2 faktora rizika a 10-godišnji rizik za IBS < 10%	< 4,1 mmol/l (160 mg/dL)

* faktori rizika: 1) starost pacijenata (≥45 godina za muškarce, žene u menopauzi), 2) pušenje, 3) hipertenzija (>140/90 mmHg ili upotreba antihipertenziva), 4) pozitivna porodična anamneza za ranu pojavu ISB u muških (<55 god.) ili ženskih (<65 god.) rođaka, 5) HDL-holesterol <1mmol/l (40 mg/dl);

IBS – ishemijska bolest srca

Tabela 8. Ciljne vrednosti terapije za ostale frakcije lipida prema faktorima rizika prema NCEP ATP-II

Kategorija rizika	Ukupni holesterol	Trigliceridi	HDL-h
IBS i ekvivalenti IBS*	4,5–5,17	< 1,6	> 1,35 (m) > 1,50 (ž)
≥ 2 FR	< 5,17	< 2,3	1,05–1,35
0–1 FR	5,17–6,2	2,6–2,3	> 1,03

*dijabetes je ekvivalent KVB

U evropskim zemljama, a to znači i u našoj zemlji, za procenu rizika razvoja KVB, kao i određivanje ciljnih vrednosti lipida do kojih se vrše terapijske korekcije, koriste se preporuke **Evropskog kardiološkog udruženja za prevenciju KVB (European Society of Cadiology)** objavljene 2003. godine.

Prema ovim preporukama date su ciljne vrednosti terapije za nivo ukupnog i LDL holesterola prema procenjenom 10-godišnjem riziku za razvoj fatalnog kardiovaskularnog događaja. U ovim preporukama, međutim, nisu određene ciljne vrednosti za HDL holesterol. Ipak, označeno je da se vrednosti HDL holesterola < 1,0 mmol/l (za muškarce) i < 1,2 mmol/l (za žene) kao i nivo triglicerida > 1,7 mmol/l smatraju faktorima koji povećavaju rizik za nastanak KVB.

Na osnovu procenjene kategorije rizika za nastanak fatalnog KV događa preporučene su kao ciljne vrednosti za ukupni i LDL holesterol vrednosti koje je dala Evropska kardiološka asocijacija 2003. godine, a koje su date u Tabeli 9.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Tabela 9. Evropske kardiološke preporuke za ciljne vrednosti terapije

Kategorija rizika	Ukupni holesterol	LDL holesterol
Ukupni rizik za IBS<5%	< 5 mmol/l	< 3 mmol/l
Ukupni rizik za IBS>5%	< 4,5 mmol/l	< 2,5 mmol/l

Prema preporukama organizacije European Society of Cardiology izdvojene su posebne kategorije bolesnika koje imaju prioritet u prevenciji KVB. Među njima su i pacijenti s visokim vrednostima lipida.

Prioriteti za prevenciju KVB su sledeće kategorije bolesnika:

1. Asimptomatske osobe s procenjenim visokim rizikom za razvoj arteriosklerotskih KVB i to:

a. osobe sa više faktora rizika i procenjenim 10-godišnjim rizikom ≥5% za razvoj fatalnog KVB događaja,

b. izrazito visoki pojedini faktori rizika, kao na primer: holesterol ≥ 8 mmol/l, LDL-holesterol ≥ 6 mmol/l, ili arterijski pritisak ≥ 180/110 mmHg,

c. dijabetes melitus tip 2 ili dijabetes melitus tip 1 sa mikroalbuminurijom.

2. Pacijenti sa utvrđenom koronarnom bolešću srca, pacijenti sa perifernom arterijskom bolešću, ili sa cerebrovaskularnim arteriosklerotičnom bolešću.

3. Dijabetes melitus tip 2 i tip 1 sa mikroalbuminurijom.

4. Bliski rođaci osoba koji su imali rano nastale arteriosklerotične vaskularne bolesti.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: I**

Primarna prevencija KVB

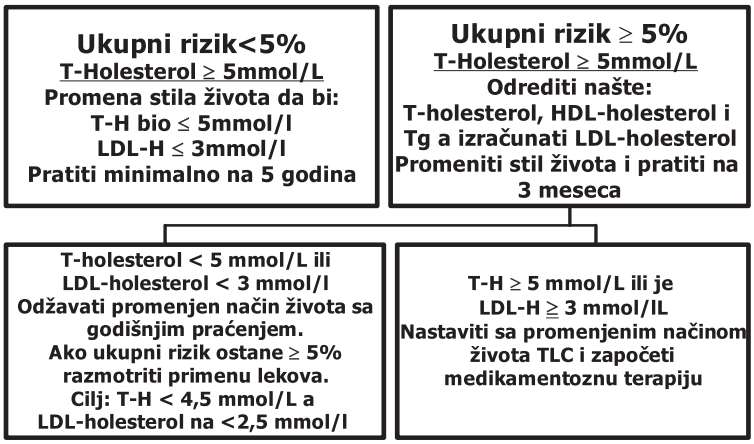
Postojeće preporuke **o lečenju lipidskih poremećaja** zasnovane su na osnovu utvrđenog broja faktora rizika i procenjenog ukupnog rizika za razvoj budućih fatalnih KVB.

Na osnovu Evropskih preporuka i algoritma za detekciju, lečenje i praćenje bolesnika u cilju prevencije razvoja fatalnih kardiovaskularnih događaja, date su posebne smernice za primenu kod osoba koje **nemaju verifikovani KVB,** tj. kod asimptomatskih osoba u cilju **primarne prevencije**. Za procenu kategorije bolesnika prema kojoj se određuje postupak, koristi se početna vrednost ukupnog holesterola, a može i odnos ukupni holesterol / HDL holesterol.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Prema ovim Evropskim preporukama obavezno **medikamentno lečenje se uvodi u osoba sa procenjenim rizikom ≥5% i nivoom ukupnog holesterola ≥5 mmol/l i LDL-holesterola ≥3 mmol/l.** Takođe se uvodi medikamentno lečenje i u osoba koje nakon tri meseca primene nefarmakoloških mera imaju nivo ukupnog holesterola <5 mmol/l i LDL-holesterola <3 mmol/l, **ali uz rizik koji je i dalje ≥5%. Ciljne vrednosti lečenja su do nivoa ukupnog holesterola <4,5 mmol/l i LDL holesterola <2,5 mmol/l.** Ove preporuke su date u Tabeli 11 za primarnu prevenciju KVB u asimptomatskih osoba.

Tabela 10. Evropske preporuke: Algoritam za detekciju, lečenje i praćenje bolesnika u cilju prevencije razvoja fatalnih kardiovaskularnih događaja kod asimptomatskih osoba.



Sekundarna prevencija KVB

U sekundarnoj prevenciji KVB primenjuje se najintenzivnije lečenje svih faktora rizika. U lečenju lipidskih poremećaja, bilo da se koriste preporuke koje su date u Evropskom vodiču iz 2003. godine ili preporuke koje je dao NCEP ATP-III, dominira strogi cilj za LDL holesterol. Posle 2001. godine diabetes mellitus tip 2 je prepoznat kao ekvivalent KVB, tako da se korekcija lipida vrši kao kod osoba koje su već imale infarkt ili neki KVB. **Prema evropskim preporukama u sekundarnoj prevenciji KVB neophodno je da se postigne LDL-h < 2,5 mmol/l, a U-h < 4,5 mmol/l.**

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: I**

U redefinisanim preporukama NCEP ATP-III iz 2004. godine izdvaja se posebna kategorija bolesnika sa posebno visokim rizikom za nastanak kardiovaskularnog događaja.

To je kategorija najvećeg rizika. U ovu kategoriju spadaju osobe sa već postojećom KVB, CVB, pacijenti sa klinički prisutnom perifernom vaskularnom bolešću, aneurizmom abdominalne aorte, karotidnom bolešću, pacijenti sa dijabetesom, kao i pacijenti sa više velikih faktora rizika čiji je 10-godišnji rizik za budući KV događaj > 20%.

Faktori na osnovu kojih se pacijenti mogu svrstati u kategoriju sa veoma visokim rizikom su:

a. utvrđen KVB i još jedan veći faktor rizika (naročito dijabetes),

b. utvrđen KVB i postojanje teško i loše kontrolisanog značajnog faktora rizika (naročito pušenje),

c. utvrđen KVB i postojanje multiplih faktora rizika metaboličkog sindroma (naročito visoki Tg ≥ 2,26 mmol/l (200 mg/dl), sa visokim non HDL-h ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl) i sa niskim HDL-h < 1,03 mmol/l (40 mg/dl),

d. pacijenti s akutnim koronarnim sindromom.

Kod ove kategorije bolesnika veoma je važna korekcija svih faktora rizika, a naročito LDL holesterola. Prema redefinisanim preporukama NCEP ATP-III iz 2004. godine kod ovih osoba medikamentna terapija se primenjuje istovremeno sa terapijskom promenom načina života i ishrane i kada je LDL holesterol > 2,6 mmol/l.

Za ovu kategoruju bolesnika se **kao opcija navodi da je poželjna vrednost za LDL holesterol < 1,8 mmol/l.**

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: IIa**

Neke nove studije ukazuju da bi efekat u sekunadarnoj prevenciji kod najtežih kategorija, posebno visoko rizičnih bolesnika, možda mogao da bude i bolji ako bi se još više snizile vrednosti LDL-holesterola, a to je u najnovijem osavremenjivanju vodiča i preporučeno 2006. godine.

ISHRANA U PRIMARNOJ I SEKUNDARNOJ PREVENCIJI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Svi bolesnici treba da dobiju preporuke za modifikovanje ishrane, fizičke aktivnosti, prestanak pušenja i delovanje na druge faktore životnog stila koji povećavaju rizik razvoja IBS.

Ukupan energetski unos

Energetski unos treba da bude takav da obezbeđuje održavanje normalne uhranjenosti, dok kod gojaznih bolesnika ukupan dnevni kalorijski unos mora biti redukovan za 500–1000 kcal u odnosu na potreban nivo.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: IIa**

Masti: U ukupnom dnevnom energetskom unosu mastima bi trebalo da se obezbedi 25–35% energije.

Nivo dokaza: A, B **Stepen preporuke: I**

Zasićene masne kiseline: Smanjenje unosa zasićenih masnih kiselina dovodi do sniženja nivoa LDL-holesterola. U ukupnom dnevnom energetskom unosu preporučuje se da zasićene masne kiseline budu zastupljene ispod 10%, a kod intenziviranja dijete (1) ispod 7%. Najvažniji izvori zasićenih masnih kiselina u ishrani: masti životinjskog porekla, masna mesa i masne mesne prerađevine (kobasice, pašteta, viršle i dr.), punomasno mleko i neki mlečni proizvodi.

Nivo dokaza: A, B **Stepen preporuke: I**

Polinezasićene masne kiseline

Polinezasićene masne kiseline treba da budu zastupljene ispod 10% od ukupnog energetskog unosa (1). Izvore masnh kiselina n-6-familije predstavljaju biljna ulja, dok se masne kiseline n-3-familije nalaze u mesu i ulju morskih riba.

Nivo dokaza: A, B **Stepen preporuke: I**

Mononezasićene masne kiseline

Trebalo bi da čine do 20% ukupnog energetskog unosa (1). Najveće količine mononezasićenih masnih kiselina nalaze se u maslinovom i repicinom ulju, ulju od kikirikija i drugim biljnim uljima. Unos trans oblika nezasićenih masnih kiselina treba da bude što manji (neki margarini, pržena hrana).

Nivo dokaza: A, B **Stepen preporuke: I**

Holesterol

Smanjenje povećanog unosa holesterola hranom dovodi do snižavanja nivoa LDL-holesterola. Dnevni unos holesterola treba da bude ispod 200 mg/dan. Najvažniji izvori holesterola su žumance, iznutrice, riblja ikra, kavijar, buter, punomasno mleko i proizvodi načinjeni od njega, meso i mesne prerađevine, životinjska mast.

Nivo dokaza: A, B **Stepen preporuke: II, I**

Ugljeni hidrati

Unos ugljenih hidrata u ukupnom energetskom unosu treba da bude do 60%. Uneti u velikim količinama ugljeni hidrati dovode do porasta nivoa triglicerida i sniženja HDL-holesterola, te smanjen unos ugljenih hidrata, pre svega mono- i disaharida, predstavlja ključnu meru u lečenju poremećaja s povećanim stvaranjem triglicerida.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: I**

Proteini

U ukupnom dnevnom kalorijskom unosu proteini treba da budu zastupljeni oko 15%, a preporučuje se zamena jednog dela proteina životinjskog porekla proteinima biljnog porekla, npr. iz soje, leguminoza i dr.

Nivo dokaza: A, B **Stepen preporuke: II**

Biljni steroli

Dnevni unos 2 g biljnih stanola/sterola može sniziti nivo LDL-holesterola za 6–15%, te se preporučuje njihova primena u ishrani bolesnika sa hiperlipoproteinemijom.

Nivo dokaza: A, B **Stepen preporuke: II, I**

Biljna vlakna

Primena dijetskih vlakana u ishrani 5–10 g može sniziti nivo LDL-holesterola za 5%. Preporučuje se unos dijetskih vlakana 20–30 g/dan.

Tabela 11. Osnovne preporuke za sprovođenje dijetetske ishrane u lečenju hiperlipoproteinemija

Komponente	% ukupnog kalorijskog unosa
Ukupne masti - zasićene masne kiseline - polinezasićene masne kiseline - mononezasićene masne kiseline Holesterol	25–35% < 7% do 10% do 20% < 200 mg
Ugljeni hidrati	50–60%
Belančevine	10–20%
Biljni stanoli/steroli	2 g/dan
Dijetska vlakna	20–30 g/dan

Prilikom odabira namirnica preporučuje se korišćenje tablica sa sastavom osnovnih životnih namirnica i aterogenim potencijalom hrane.

Značaj različitih dijetetskih mera u lečenju hiperlipoproteinemija

U bolesnika sa izolovanim porastom triglicerida od najvećeg je značaja smanjivanje koncentracije ugljenih hidrata i potpuna zabrana primene alkohola. U blažim poremećajima, uz redukciju prekomerne telesne mase, ove terapijske mere mogu biti i dovoljne.

U bolesnika sa izolovanom hiperholesterolemijom insistirati na smanjivanju unosa holesterola, ukupnih masti i zasićenih masnih kiselina.

U bolesnika sa hiperhilomikronemijskim sindromom neophodna je redukcija unosa masti na 20, pa i 10% ukupnog energetskog unosa u obliku masnih kiselina kratkog i srednjeg lanca.

MEDIKAMENTNA TERAPIJA LIPIDSKIH POREMEĆAJA: VRSTE LEKOVA, MEHANIZAM DEJSTVA, DOZE, EFIKASNOST I NEŽELJENI EFEKTI

Za većinu bolesnika lečenje lipidskih poremećaja prvo započinje s promenom načina života, tj. odgovarajućom dijetskom ishranom i povećanom fizičkom aktivnošću uz korekciju telesne težine ukoliko postoji gojaznost.

Medikamentnu terapiju treba sprovoditi kada nema odgovarajućeg odgovora na primenjenu dijetsku ishranu i promenu životnih navika ni posle tri meseca lečenja. Ovo se odnosi pre svega na bolesnike sa povišenim rizikom za razvoj IBS, tj. u asimptomatskih bolesnika, ili kada je posle primene nefarmakoloških mera ukupni rizik ostao □5%, i nije postignut cilj da ukupni holesterol bude < 4,5 mmol/l, a LDL-holesterol < 2,5 mmol/l.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

U lečenju lipidskih poremećaja koriste se medikamenti, i to kao monoterapija, ali ako je potrebno i u različitim kombinacijama lekova.

Svaka grupa lekova karakteriše se određenom efikasnošću u korigovanju lipidskih poremećaja i to određuje njihovu upotrebljivost.

Tabela 12. Osnovne grupe lekova: karakteristike i indikacije

	Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)	Sekvestranti žučne kiseline (smole)	Derivati fibrične kiseline (fibrati)	Nikotinska kiselina (niacin)	Inhibitor apsorpcije holesterola
Sažetak/Opis	Visoko efikasni u svim stanjima u kojima je povišen LDL-h dominatni lipidski poremećaj, pogodan kao lek izbora za familijarne hiperholesterolemije. Dobro se podnose.	Efikasno snižavaju LDL, kako kod familijarnih hiperlipoproteinemija (u punoj dozi) tako i kod drugih formi hiperholesterolemija rezistentnih na promenu životnih navika (češće u nižim dozama koje se bolje tolerišu); korisni su za pacijente koji ne mogu da koriste statine (bolesti jetre) ili zahtevaju samo umereno snižavanje LDL. Mogu da se kombinuju s drugim lekovima koji snižavaju vrednosti lipida; u kombinaciji sa statinima korisni su u teškim hiperholesterolemijama.	Efikasni su u kombinovanim (mešovitim) hipelipidemijama ili hipertrigliceridemiji; familijarna disbetalipoproteinemija je osnovna indikacija (znatno redukuje nivo lipoproteinskih ostataka i dovodi do regresije ksantoma); dobro se tolerišu.	Adekvatan je za primenu kod svih dislipidemija izuzev familijarne hilomikronemije. Može da se kombinuje sa smolama, fibratima, ili (s oprezom) statinima (povećava rizik za miopatiju ili poremećaj funkcije jetre).	Nova grupa lekova; ezetimibe je prvi lek iz ove grupe koji je dobio dozvolu za kliničku primenu. Dopunska terapija uz dijetu za redukciju povišenih TG, LDL i ApoB u primarnim hiperholesterolemijama, efikasni su kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinima.
Mehanizam dejstva	Pojačavaju katabolizam LDL-a, smanjuju stvaranje holesterola u jetri inhibicijom hepatične HMG-CoA reduktaze; pojačavaju ekspresiju LDL receptora aktivacijom vezujućih proteina koji su regulisani sterolom (SREBPs); pojačavaju preuzimanje VLDL-a i IDL-a ushodnom regulacijom LDL (apo B/E) receptora, čime se smanjuje nivo triglicerida (VLDL), smanjenjem biosinteze holesterola smanjuje se količina holesterola dostupna za VLDL sintezu.	Nespecifično vezuju žučne kiseline (koje su bogate holesterolom) u digestivnom traktu, povećavajući fekalnu ekskreciju žučnih soli i prekidajući enterohepatičnu cirkulaciju, inhibiraju farnesoid X receptor.	Preko receptorskog aktivatora za peroksizamalnu proliferaciju-α menja transkripsciju gena koji kodiraju proteine za kontrolu metabolizma lipoproteina i vaskularnu inflamaciju.	Inhibira mobilizaciju slobodnih masnih kiselina iz perifernih tkiva ka jetri, smanjuje hepatičnu sintezu TG i sekreciju VLDL, inhibira konverziju VLDL u LDL.	Selektivno inhibiraju apsorpciju hranom unetog holesterola ili bilijarnog holesterola na četkastoj ivici tankog creva, smanjujući dopremanje holesterola iz creva do jetre, smanjuju deponovanje holestreola u jetri i povećavaju klirens holesterola iz krvi.
Kontraindikacije, mere opreza, neželjeni efekti	Prekinuti primenu leka ako pacijent ima bilo koje od sledećih stanja: aktivnu ili hroničnu bolest jetre ili neobjašnjiv i perzistentan porast transaminaza u serumu; bilo koje stanje koje može da predisponira razvoj akutne renalne insuficijencije sekundarno nastale zbog rabdomiolize (apsolutna kontraindikacija). Redovna kontrola enzima pre započinjanja terapije i periodično nakon uvođenja terapije, posebne kontrole u uslovima kada su registrovani povišeni enzimi ili ako pacijent konzumira alkohol; savetovati pacijente da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, mišićnu osetljivost ili slabost. Ne primenjivati kod žena u trudnoći kao i kod žena u reproduktivnom periodu ako postoji mogućnost trudnoće. Posebne mere opreza ako se koriste u kombinovanoj terapiji s niacinom (povećava rizik od miopatije i poremećaja funkcije jetre) ili u kombinaciji s nekim fibratima (povećava rizik za miopatiju) kada veoma visoke vrednosti LDL-h zahtevaju dodatnu terapiju; mogu se kombinovati sa smolama u teškim hiperholesterolemijama.	Ne koriste se u kombinovanim (mešovitim) hiperlipidemijama dok se ne uvede u terapiju lek koji snižava vrednosti triglicerida; isključuje se u familijarnim disbetalipoproteinemijama kad su TG > > 4,5 mmol/l (apsolutna kontraindikacija); koristiti sa posebnim oprezom ako su TG > 2,3 mmol/l (relativna kontraindikacija). Izazivaju blagu sistemsku toksičnost, tegobe od strane gornjeg i donjeg digestivnog trakta; teška opstipacija i problemi sa varenjem (apsolutna kontraindikacija primena kod pacijenata s istorijom teških opstipacija), koristiti sa posebnim oprezom kod pacijenata sa dijabetesom koji imaju gastrointestinalnu autonomnu neuropatiju Ne koristiti narandžasto obojen Colestid (colestipol) koji sadrži fenilalanin, kod pacijenata sa fenilketonurijom. Posebne mere opreza kod žena u reproduktivnom periodu.	Mogu da prouzrokuju prolazno povećanje transaminaza, dispepsija je česta, kamen u žučnoj kesi, alopecija, mišićna slabost s porastom kreatin kinaze, smanjenje libida i potencije (sva ova neželjana dejstva su retka) Isključuju se u hetatičnoj ili teškoj renalnoj insuficijenciji (uključujući primarnu bilijarnu cirozu) i prethodno postojanje kamena u žučnoj kesi (apsolutna kontraindikacija), treba ga izbegavati u dijabetesnoj nefropatiji. Enzimi jetre se kontrolišu nakon započinjanja terapije i zatim na 4–6 meseci.	Ne primenjuje se kod hronične bolesti jetre ili teškog gihta (apsolutna kontraindikacija), koristi se s oprezom kod pacijenata s tipom 2 dijabetesa ili hiperurikemijom (relativna kontraindikacija). Neželjeni efekti često smanjuju redovno uzimanje leka, crvenilo lica ili gastrointestinalne tegobe su česti, suva koža, svrab, hepatotoksičnost, hiperglikemja, hiperurikemija ili giht mogu da se pojave u toku primene. Kontrolisati enzime jetre, glikemiju, mokraćnu kiselinu, ponoviti kontrole nakon svakog povećanja doze ili promene simptoma, ili u intervalima od 3 ili 6 meseci, ako je doza stabilna.	Dobro se podnose; ne primenjivati ih u kombinaciji sa statinima kod pacijenata s aktivnom bolešću jetre ili neobjašnjivim porastom transaminaza u serumu, u trudnoći ili kod žena koje doje.

Interakcije sa drugim lekovima	Produženje protrombinskog vremena se može javiti kada se lovastatin kombinuje sa kumarinom, istovremeno uzimanje soka od grejpfruta može značajno da poveća koncentraciju lovastatina i simvastatina. Rizik od miopatije raste pri kombinovanoj primeni s itrakonazolom, ketokonazolom, eritromicinom, klaritromicinom, ciklosporinom, nefazodonom i mnogim inhibitorima proteaza.	Moguće je snižavanje apsorpcije drugih lekova (digitoksin, varfarin, tiroksin, tiazidni diuretici, beta blokatori), folna kiselina i liposolubilni vitamini.	Mogu da potenciraju dejstvo oralnih antikolagulanasa i oralnih hipoglikemika.	Mogu da potenciraju efekte antihipertenziva.	Incidenca porasta transaminaza, 3x više od gornje granice normale, nešto je viša kada se koriste zajedno sa statinima nego kada se statini primenjuju posebno. Sigurnost dugotrajne primene fibrata i ezetimibe još uvek nije potvrđena, ciklosporin može značajno da povisi koncentraciju ezetimibe u plazmi, holestiramin i holestipol mogu da interferiraju s absorpcijom ezetimibe, primena ezetimibe se preporučuje 2h pre ili 4h nakon primene sekvestranata žučne kiseline.
Doziranje i način primene	Primenjuju se u tabletama *Atorvastatin* Preporučena početna doza: 10, 20 ili (za pacijente koji zahtevaju redukciju LDL-h > 45%) 40 mg jednom dnevno u bilo koje doba dana Dozni opseg: 10–80 mg/dnevno *Fluvastatin* Preporučena početna doza: 20 mg jednom dnevno (za pacijente koji zahteva redukciju LDL-a < 25%) ili 40 mg jednom dnevno ili dva puta dnevno ili 80 mg u tableti sa produženim oslobađanjem jednom dnevno uveče (pacijenti koji zahtevaju redukciju LDLa ≥ 25%). Dozni opseg: 20–80 mg/dnevno *Lovastatin* Preporučena početna doza: 20 mg jednom dnevno s večerenjim obrokom. Dozni opseg: 10–80 mg/dnevno, jednom uveče ili u podeljenim dozama tableta s postepenim oslobađanjem: 10–60mg jednom dnevno pre spavanja. *Pravastatin* Preporučena početna doza: 40 mg jednom dnevno, u bilo koje doba dana. Dozni opseg: 10–80 mg/dnevno *Rosuvastatin* Preporučena početna doza: 10 mg jednom dnevno Dozni opseg: 10–40 mg/dnevno *Simvastatin* Preporučena početna doza: 20 mg ili (za pacijente koji zahtevaju redukciju ≥45%) jednom dnevno uveče. Dozni opseg: 5–80 mg/dnevno.	Uzimati druge lekove 1–3h pre ili 4h nakon uzimanja smole; u slučaju opstipacije koristiti laksative, folna kiselina i supstitucija gvožđa je neophodna za decu. Primenjuju se kao prah u obliku granula izmešan sa tečnošću ili u obliku tableta (gutaju se cele sa dosta vode); uzimaju se jednom ili dva puta s obrokom. *Chostyramine* (granule, kesice) 4–24 g/dan. *Colestipol* granule: 5–30 g/dan, tablete: 2–16 g/dan. *Colesevelam* tablete: 3,75–4,375 g/dan.	Primenjuju se u tabletama (kapsulama) uz obrok. *Bezafibrat:* 200 mg dva ili tri puta dnevno, ili sporo-oslobađajući oblik 400 mg dnevno. *Ciprofibrat*: 100 mg dnevno. *Clofibrat*: 1 g dva puta dnevno. *Fenofibrat*: 54–160 mg jednom dnevno. *Gemfibrozil*: 600 mg dva puta dnevno.	Dostupni su kao kristali i tablete. Preparate sa sporim oslobađanjem koristiti sa posebnim oprezom jer povećavaju rizik od hepatotoksičnosti. Primena može da se započne u malim dozama, a zatim da se doza koriguje do željene. Ne zamenjivati preparate sa sporim ili produženim oslobađanjem sa preparatima u kristalnom obliku u istoj dozi. *Srednje oslobađanje*: 1,5–4,5 g/dnevno podeljeno u više doza, preporučuje se uzimanje sa doručkom ili večerom. *Produženo oslobađanje* (Niaspan) 500–2000 mg uveče pre spavanja. *Sporo oslobađanje*: 1–2 g/dan, preporučuje se uzimanje sa doručkom ili sa večerom. Da bi se smanjila pojava crvenila lica preporučuje se: početna titracija doze, uzimanje s obrokom i izbegavanje uzimanja sa toplim napicima, alkoholom ili začinjenom hranom (užina sa malim sadržajem masti sa večernjom dozom Niaspana), ako je neophodno Aspirin 325 mg 30–60 minuta pre svake doze u toku prve nedelje primene, a ako pacijent ne podnosi Aspirin može se dati Ibuprofen).	Primenjuju se u obliku tableta *Ezetimibe* 10 mg jedanput dnevno. Može da se uzima sa ili bez hrane.

MEDIKAMENTNO LEČENJE HIPERLIPOPROTEINEMIJA: INDIKACIJE, DOZVOLJENE I RIZIČNE KOMBINACIJE

Izbor medikamentne terapije lipidskih poremećaja **zavisi ne samo od tipa i težine poremećaja, nego i od procenjenog ukupnog kardiovaskularnog rizika**, kao i od zdravstvenog stanja osobe koju lečimo, ali i od potencijalnih neželjenih efekata samog leka i njegove međureakcije sa drugim lekovima. Ciljne vrednosti terapije su niže u slučaju kada već postoje kardiovaskularne bolesti ili udruženost više faktora rizika, ili kada postoje ekvivalenti kardiovaskularnih bolesti (KVB) kao što je dijabetes**.**

1. Izolovana hiperholesterolemija

1a. Inhibitori HMG -Co A reduktaze – statini

Statini su prvi terapijski izbor u terapiji stanja sa dominantno povišenim vrednostima ukupnog i LDL holesterola, bez obzira da li se radi o primarnim ili sekundarnim poremećajima. Oni su najefikasniji od svih hipolipemika, ali postoji razlika između pojedinih statina. Pri izboru statina valja imati u vidu za koliko se mora spustiti LDL holesterol do ciljne vrednosti. Prva doza je uvek najmanja preporučena, ali se dalje vrši titriranje doze do ciljne vrednosti, i to na šest nedelja. Najveći pad LDL holesterola postiže se s prvom dozom (za oko 50%), ali se sa daljim povećanjem doza može kod preko 80% lečenih postići ciljni LDL holesterol. Statine ne treba uzimati na drugi dan jer se time gubi njihova puna efikasnost. Kada se postigne ciljna vrednost, doza statina se ne smanjuje, ali se efekti i dalje prate a doze po potrebi koriguju. S obzirom na dugogodišnje iskustvo, može se reći i da su vrlo sigurni lekovi. Ne preporučuje se prekidanje terapije radi tkz. odmaranja jetre i sl., osim ako su vrednosti transaminaza i CK povećane za više od tri puta. U najtežim oblicima hiperholesterolemija (familijarna hiperholesterolemija) mono terapija sa statinima nije uvek dovoljno efikasna, pa se primenjuju u kombinaciji sa ezetimibom, smolama ili sa LDL aferezom.

Nivo dokaza: A, C **Stepen preporuke: I**

Statini se preporučuju u sekundarnoj prevenciji kod osoba sa KVB, CVB ili PVB ili dijabetesom, čak i kada je holesterol normalan, zbog drugih pleiomorfnih efekata. Efikasnost statina u primarnoj i sekundarnoj prevneciji KVB kao i u osoba sa dijabetesom potvrđena je u velikom broju studija (WOSCOPS, HPS, 4S, LIPID, CARE, CARD, TNT i druge). Oni mogu da redukuju relativni kardiovaskularni rizik za oko 26–36%.

Nivo dokaza: A, C **Stepen preporuke: I**

Tokom lečenja statinima, dozno zavisno se može u oko 0,5–2% bolesnika povećati nivo transaminaza. U slučaju kada su transaminaze tri puta više od normalnih vrednosti, ili ako su povišene i posle smanjenja doza statina, terapiju treba prekinuti. Tada se transaminaze normalizuju i nema trajnog oštećenja jetre. Transaminaze se kontrolišu pre započinjanja terapije statinima posle prvog meseca, a potom na dva meseca u toku sledećih šest meseci terapije, kao i kada se doza statina povećava. Kada se doza ustali, transaminaze kontrolisati 1–2 puta godišnje**.**

Nivo dokaza: B, C **Stepen preporuke: I**

Statini se **ne preporučuju** u slučaju postojanja: akutnih ili hroničnih bolesti jetre, kao i kada se održavaju povišene vrednosti serumskih transaminaza (bez jasnog uzroka), u akutnoj ili hroničnoj renalnoj insuficijenciji, ili u stanjima koja mogu dovesti do renalne insuficijencije. Primena statina ne preporučuje se u mladih pre puberteta jer mogu imati neželjene efekte na polno sazrevanje. Ne preporučuje se

njihova primena u trudnica, dojilja u sepsi, pre i posle hirurških intervencija, kod osoba sa krvarenjem, teškom hipotenzijom i kod bolesnika sa epilepsijom.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Kada su vrednosti CPK više od tri puta iznad gornje granične vrednosti, terapija statinima se prekida, kao i ako postoje ozbiljnije mialgije, miopatije ili hemoglobinurija. Rabdomioliza je apsolutna kontraindikacija za primenu statina.

Nivo dokaza: A, B **Stepen preporuke: I**

Tokom primene statina *oprezno primenjivati lekove koji se metabolišu* preko enzima **citohrom P 450 3A$_4$**. Lekovi koji **inhibiraju** aktivnost ovog enzima **povećavaju koncentraciju statina** u krvi (fibrati, derivati nikotinske kiseline, metotreksat, cimetidin, verapamil) i povećavaju rizik razvoja miopatije i disfunkcije jetre. Rizik od miopatija raste kada se uz statine daju ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, ciklosporin, nefazodin, kao i inhibitori proteaza. Metabolizam fluvastatina ide preko drugog oblika citohorma – **P 450 2C9**, pa je potreban oprez ako se daju lekovi koji inhibiraju ovaj enzim (amiordaron, cimetidin, izoniazid, ketokonazol, metronidazol, tiklopidin) da se ne bi javio **porast koncentracije ovog statina** u krvi. Grejpfrut povećava koncentraciju lovastatina ili simvastatina u serumu.

Nivo dokaza: B, C **Stepen preporuke: I**

Lekovi koji **indukuju** aktivnost **citohrom P 450 3A$_4$ snižavaju koncentraciju statina u serumu**. U takve lekove spadaju barbiturati, karbamazepin, fenitoin, troglitazon, piramidon. S druge strane, barbiturati, fenitoin, rifampicin indukuju aktivnost pomenutog enzima i mogu sniziti koncentraciju fluvastatina u krvi, te samim tim i njegove efekte.

Nivo dokaza: B, C **Stepen reporuke: IIa**

1b. Sekvestranati žučnih kiselina – smole

Primena smola kao blokera resoprcije holesterola, uključujući i najnovije preparate (kolesevelam) znatno slabije snižavaju ukupni i LDL holesterol. Koriste se u terapiji blagih hiperholesterolemija ili kada nije moguće primeniti statine iz bilo kog razloga. Mogu se primenjivati i kod dece do puberteta, a mogu se i kombinovati sa statinima, kada nije moguće primeniti pune terapijske doze statina. Tako se dodatno umanjuje ukupni holesterol za još 5–10%, a LDL holesterol za l0–16%. Ne preporučuje se primena kolestipola (sadrži fenilalanin) u pacijenata sa fenilketonurijom. Treba imati oprez kod osoba sklonih opstipaciji, jer se ona može pogoršati.

Nivo dokaza: B, C **Stepen preporuke: IIa**

1c. Ezetimib

Ezetimib je selektivni inhibitor resorpcije holesterola u crevima **(CEPT inhibitor**) sa relativno skromnim efektom na redukciju nivoa LDL holesterola (za oko 19%). Efekti na nivo triglicerida i HDL holesterola su vrlo slabi. Kao monoterapija se preporučuje u blažim oblicima hiperholesterolemija, kao i u homozigotnoj sitosterolemiji. Mogu da se kombinuju sa drugim lekovima, najčešće sa statinima, povećavajući njihove efekte (LDL holesterol smanjuje za dodatnih 20%). Primenom 10 mg bilo kog statina i 10 mg ezetimiba, postiže se redukcija LDL holesterola kao da je data maksimalna doza tog statina, te se preporučuje za teže oblike hiperholesterolemije. Ipak, nije potvrđeno da se tako može zaustaviti progresija promena na karotidnim arterijama (IMT). Ova kombinacija se ne preporučuje kod osoba sa bolestima jetre ili s povišenim vrednostima transaminaza.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: IIa**

1d. Derivati nikotinske kiseline (niacin i niaspan)

Derivati nikotinske kiseline smanjuju skromno ukupni i LDL holesterol za oko 20–30%, ali i nivo Lp(a) za oko 30%. Oni nisu lekovi prvog izbora u terapiji teške hiperholesterolemije jer su manje efekasni od statina. Mogu da se koriste u terapiji umerenih hiperholesterolemija, ali i u lečenju kombinovanih hiperlipoproteinemija, jer smanjuju nivo triglicerida a povećavaju nivo HDL holesterola. U težim oblicima hiperholesterolemija kombinuju se sa statinima.

Nivo dokaza: B, C **Stepen preporuke: I**

Kod primene niacina nekada se javljaju svrab i crvenilo kože, a ovo se umanjuje uzimanjem aspirina na 1 sat pre njega. Ne preporučuje se primena niacina i niaspana kod osoba sa bolestima jetre, sa ulkusom, ili kod arterijskih krvarenja. Primena niacina može pogoršati insulinsku rezistenciju, ali se **niaspan** može koristiti i u slučaju osoba sa dijabetesom jer nije dokazano da pogoršava glikoregulaciju.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: IIa**

2. Hipertrigliceridemija s normalnim ili sniženim vrednostima HDL holesterola

Kod teških hipertrigliceridemija i hiperhilomikronemija vrlo je bitna ishrana. Savetuje se redukcija unosa masti (manje od 25% od ukupnog energetskog unosa), ali i unosa jednostavnih ugljenih hidrata, da se ne bi povećala endogena sinteza triglicerida i smanjio nivo HDL holesterola. Osnovne dve grupe lekova koje se koriste u lečenju povišenih vrednosti triglicerida su fibrati i derivati nikotinske kiseline (niacin i niaspan).

2a. Fibrati

Fibrati su aktivatori PPARs a, nuklearnih receptora koji kontrolišu proliferaciju peroksizoma i tako regulišu transkripciju gena koji su od značaja za metabolizam lipoproteina. Na ovaj način povećavaju produkciju HDL, a stimulacijom gena za produkciju LPL povećavaju lipolizu triglicerida i lipoproteina, zbog čega bitno smanjuju nivo triglicerida, a umereno nivo LDL holesterola. Fibrati su prva linija lečenja u svim slučajevima kada je dominantni poremećaj visok nivo triglicerida, bez obzira na nivo LDL i HDL holesterola. Smanjenje triglicerida je za 20–50%. Oni menjaju strukturu lipoproteina, a pre svega VLDL, IDL i HDL čestica, i smanjuju stvaranje malih, gustih LDL čestica. Koriste se u terapiji hipertrigliceridemije udružene s nižim HDL holesterolom (HLP tip IV – endogena hipertrigliceridemija, kod familijarne disbetalipoproteinemije, kao i kod bolesnika sa metaboličkim sindromom).

Nivo dokaza: A, C **Stepen preporuke: I**

2b. Niacin, niaspan

Niaspan i niacin se koriste u lečenju hipertrigliceridemije i efekat je bolji od efekta fibrata, posebno ako uz hipertrigliceridemiju postoji istovremeno i smanjenje HDL holesterola, jer se može očekivati njegov porast za 15–35%.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: IIa**

U težim hipertrigliceridemijama (kada su vrednosti triglicerida veće od 5,5 mmol/) uz dijetu i fibrate može se dodati i niaspan da bi se umanjio rizik da nastane pankreatitis. Ovom terapijom se nivo triglicerida može smanjiti za dodatnih 20%.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: IIa**

2c. Riblje ulje i omega 3 nezasićene masne kiseline

Savetuje se povećan unos ribljeg ulja jer smanjuje sintezu triglicerida. Omega 3 masne kiseline smanjuju nivo triglicerida, a dovode do porasta HDL holesterola, pa se mogu koristiti i kao dodatak ishrani. Obazrivost je ipak potrebna jer ako se nekontrolisano unose, može doći do porasta LDL holesterola.

Nivo dokaza: B, C **Stepen preporuke: IIa**

3. Kombinovane hiperlipoproteinemije: hipertrigliceridemija udružena sa hiperholesterolemijom

Lipidski poremećaji sa istovremenim porastom i holesterola i triglicerida mogu biti terapijski problem. Takvi poremećaji su česti u **sekundarnim lipidskim** poremećajima (dijabetes, renalna insuficijencija i sl.), a kao primarni poremećaji u **porodičnoj kombinovanoj hiperlipoproteinemiji** i u dosta retkoj **porodičnoj disbetalipoproteinemiji.** Kod kombinovanih lipidskih poremećaja mogu se primenjivati različiti hipolipemici kao monoterapija, ali je najčešće potrebna i kombinovana terapija.

3a. Monoterapija kombinovanih lipidskih poremećaja

Fibrati se mogu koristiti u lečenju kombinovane hiperlipoproteinemije sa dominantno visokim nivoom triglicerida i sa umereno povišenim vrednostima LDL holesterola i sniženim vrednostima HDL holesterola. Njihov efekat je značajan u smanjenju nivoa remnant čestica (IDL) i malih, gustih LDL čestica, te se tako smanjuje nivo ukupnog i LDL holestertola, pored značajnog smanjenja nivoa triglicerida.

Nivo dokaza: A, C **Stepen preporuke: I**

Prema rezultatima više studija sa različitim fibratima (Helsinki heart study,VA-HIT, DAIS, FIELD) kao i meta analize 10 studija sa fibratima, pokazano je da monoterapija fibratima smanjuje rizik od nastanka značajnih KV događaja za 22–35%, a efikasnost je slična i u osoba sa dijabetesom i bez dijabetesa.

Nivo dokaza: A, C **Stepen preporuke: I**

Niacin i niaspan takođe se mogu koristiti i kao monoterapija u lečenju kombinovane porodične hiperlipoproteinemije i porodične disbetalipoproteinemije. Imaju vrlo povoljan efekat na porast HDL holesterola. Incidenca kardiovaskularnih događaja smanjuje se sa porastom HDL holesterola za oko 20%.

Nivo dokaza: A, C **Stepen preporuke: I**

Statini se mogu primeniti kao monoterapija i u lečenju kombinovanih dislipidemija, pre svega u lečenju porodične disbetalipoproteinemije, kao i u lečenju porodične kombinovane hiperlipoproteinemije sa dominantno povišenim nivoom holesterola, jer umereno smanjuju nivo triglicerida. Nisu svi statini podjednako efikasni u smanjivanju nivoa triglicerida i porastu HDL holestertola. Rosuvastatin ima najbolje efekte i na nivo triglicerida i HDL holesterola. Statini se takođe preporučuju i u lečenju kombinovanih lipidemija, pre svega zbog njihovih pleiomorfnih efekata, i to pogotovo kod osoba sa više faktora rizika, ili kod osoba koje su već imale infarkt.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: IIa**

3b. Kombinovana primena hipolipemika u lečenju kombinovanih dislipidemija

Statini i fibrati

Kod osoba koje istovremeno imaju visoke vrednosti ukupnog i LDL holesterola, ali i triglicerida, može se očekivati dobar terapijski efekat **kombinacije statina i fibrata**, ali se mora voditi računa o načinu njihovog metabolisanja. Za kombinovanu terapiju pogodniji su oni fibrati i statini koji se ili ne izlučiju ili se minimalno metabolišu preko enzima **citohrom P 450**, čak i ako su manje efikasni.

Miopatija sa miozitisom se retko javlja u toku primene samo fibrata ili samo statina, ali ovaj neželjeni efekat nije čest ni ako se istovremeno daju fibrati i statini. Ipak, pokazalo se da su neke od ovih kombinacija imale veoma ozbiljne posledice. Važno je istaći da je samo kombinacija **gemfibrozila** i cerivastatina imala za posledicu ozbiljne i fatalne poremećaje, dok drugi fibrati i statini nisu imali takve efekte. Ovo je posledica činjenice da se gemfibrozil, ali ne i drugi fibrati, razgrađuje preko istih enzima kao i statini (statini se ne eliminišu samo oksidacijom, nego i glukuronizacijom njihovih hidroksi kiselina). Zato se predlaže da se sa statinima kombinuju **fenofibrat i bezafibrat**, ako postoji indikacija za takvu primenu. Od statina najbezbedniji za kombinovanu terapiju sa fibratima su pravastatin i fluvastatin, rosuvastatin, ali ni atorvastatin ni simvastatin u kombinacijama sa navedenim fibratima nisu bitno povećavali rizik za nastanak rabdomiolize. Ipak, u svim uslovima ovakve kombinovane terapije se sprovodi vrlo stroga klinička kontrola i merenje CPK, transaminaza i gama GT u krvi. Porast CPK za četri ili više puta iznad normalnih vrednosti ili pojava crvene boje urina imperativ je da se lekovi prekinu.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: IIa**

Statini i niacin

Ako se primenom statina koriguje nivo ukupnog i LDL holesterola, ali ne i povišene vrednosti triglicerida i nizak HDL, statini mogu da se kombinuju sa derivatima nikotinske kiseline. Tako je napravljen i gotov kombinovan preparat lovastatina i niacina pod imenom advicor. Ovakva kombinacija se ne preporučuje kao inicijalna terapija, ali dolazi u obzir ako druge kombinacije ne postignu željene efekte. Još se povoljniji efekti očekuju kombinacijom statina sa sporo oslobađajućim derivatom nikotinske kiseline – niaspanom. U porodičnoj kombinovanoj hiperlipoproteinemiji sa visokim LDL holesterolom i visokim trigliceridima kombinacija sa niaspanom je vrlo efikasna. Kombinacija statina i niaspana u studijama HATS i ARBITER 2 pokazala je povoljan efekat na smanjenje incidence kardiovaskularnih događaja, bar delom zbog porasta HDL holesterola.

Nivo dokaza: A, C **Stepen preporuke: IIa**

Kombinacija statina i niaciana može povećati rizik od nastanka miopatije i hepatične disfunkcije.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: IIa**

Fibrati i ezetimib

Teorijski i ovom kombinacijom se može očekivati u kombinovanim lipidskim poremećajima sniženje nivoa triglicerida, ukupnog i LDL holesterola, kao i porast nivoa HDL holesterola. Ipak, za sada nema završenih studija koje pokazuju da je ova kombinacija dovoljno efikasna u korigovanju pomenutih lipidskih frakcija, kao ni u redukciji nastanka kardiovaskularnih događaja, kao ni o neželjenim efektima. S obzirom da je ezetimib relativno noviji preparat, ovakva ispitivanja se tek očekuju. Napominjemo da na osnovu praćenja promena na karotidnim arterijama (IMT) nije potvrđeno da se kod osoba lečenih kombinacijom statina i ezetimiba zaustavlja progresija razvoja ateromatoznog plaka, ali nema sličnog ispitivanja o efikasnosti kombinacije fibrata i ezitimiba.

Fibrati i niacin

Ako pored primene fibrata u kombinovanim dislipidemijama zaostane visok nivo triglicerida s niskim HDL holesterolom i umereno povišenim LDL holesterolom, ili sa visokim Lp(a), mogu se kombinovanovati fibrati sa niacinom ili niaspanom. Ipak, nema nekih studija koje su pokazale efikasnost ove kombinovane terapije.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: IIa**

Sekvestranti žučnih kiselina i drugi hipolipemici

Sami sekvestranti žučnih kiselina **nisu** pogodni za lečenje kombinovanih hiperlipoproteinemija jer povećavaju hepatičnu sintezu VLDL. Primena samo smola kao monoterapije u kombinovanim dislipidemijama je apsolutno kontraindikovana kada su trigliceridi > 4,5 mmol/l. Mogu se, ali vrlo obazrivo, primeniti samo ako su trigliceridi > 2,3 mmol/l. U slučaju kombinovanih dislipidemija sa visokim nivoom triglicerida i holesterola, može se razmotriti primena kombinacije smola i fibrata. Ona se preporučuje ali ne kao prva kombinacija, i to ako su trigliceridi < 5,7 mmol/l.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: IIa**

NIZAK HDL HOLESTEROL

HDL-holesterol je antiaterogeni lipoprotein jer je uključen u reverznom putu holesterola te tako utiče na nivo ukupnog holesterola. Osim toga u izmenama estara holesterola sa hilomikronima, VLDL i LDL česticama ima važnu ulogu i u održavanju nivoa LDL holesterola. Apo AI iz HDL čestica ima važnu ulogu u zaštiti LDL čestica od oksidativnih transformacija. On redukuje rizik od tromboze (inhibiše aktivaciju trombocita i njihovu agregaciju), a takođe i inhibiše ekspresiju ćelijskih adhezivnih molekula.

Osobe sa niskim HDL-h, izolovanim, manjim od 1,03 mmol/l kod muškaraca, i manjim od 1,30 mmol/l kod žena, imaju povećan rizik od IBS, od restenoza posle angioplastike, ali i od naprasne srčane smrti i to naročito osobe muškog pola koje boluju od šećerne bolesti. Kod ljudi svako povećanje HDL-h za 0,03 mmol/l smanjuje rizik za 6% od smrti u IBS.

Nizak nivo HDL-h može da se javi kao izolovan poremećaj (i u ranim godinama života) ili u sklopu dislipidemije u metaboličkom sindromu, gojaznosti i dijabetesu tip 2 i to obično uz povišene vrednosti triglicerida i/ili povišene male guste čestice LDL-h.

Terapijske preporuke:

· Nefarmakološke – promena životnog stila:

1. fizička aktivnost (kod zdravih osoba svakodnevni aerobni trening povećava nivo HDL-h za 3–9%)
2. nekonzumiranje alkohola
3. redukcija telesne mase
4. pravilna ishrana, bogata omega 3 masnim kiselinama (najmanje 2–3 puta nedeljno uzimati morsku ribu) ili dodavati 2–3 grama izdvojenih omega 3 masnih kiselina.
5. prekinuti pušenje

· Farmakološke – primenjuju se kod osoba sa visokim rizikom za KVB i to uz naveden tip ishrane i uz druge lekove (statine).

- Preporučeni medikamenti su : fibrati, preparati nikotinske kiseline

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: I**

SPECIFIČNOSTI TERAPIJE LIPIDSKIH POREMEĆAJA U DEČIJEM UZRASTU

Prepoznavanje dislipidemije u dečijem uzrastu je veoma važno jer je poznato da aterogeneza veoma rano počinje. Na osnovu The Coronary Artery Risk Detection in Appalachian Communities – CARDIAC studije je potvrđeno da je prepubertetski skrining važan za otkrivanje dece sa hiperholesterolemijom a preko njih i njihovih roditelja sa ovim poremećajem. Deca i adolescenti koji su imali u dečijem uzrastu povišene vrednosti holesterola u dva merenja, kao odrasli samo u 25% slučajeva imaju holesterol manji od 5,2mmol/l. Ipak, primena lekova koji smanjuju nivo holesterola je uglavnom ispitivana samo u dece sa familijarnom hiperholesterolemijom, i to starijom od 10 godina.

Kao primarni ciljevi u lečenju dislipidemije u dečijem uzrastu važni su sledeći ciljevi: ograničiti razvoj aterogeneze, uspostaviti zdrav način života i prevenirati nastanak drugih, stečenih dodatnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, kao što su gojaznost, hipertenzija, pušenje i sl.

Ako se utvrdi da je dislipidemija sekundarna pojava, onda se naravno pokušava da leči i stabilizuje osnovno, primarno oboljenje.

Prema pedijatriskom NCEP vodiču **ciljna vrednost LDL holesterola je manja od 3,4 mmol/l, ali se takođe preporučuje, ako je to moguće, da bude manja od 2,8 mmol/l.**

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Ishrana takve dece i adolescenata mora biti dobro balansirana da omogući rast i razvoj deteta a da se smanji uticaj hrane na poremećen metabolizam lipida. Ove preporuke se odnose na decu stariju od 2 godine. Takođe se predlaže adekvatna fizička aktivnost. Ipak, kod neke dece ovakav pristup ne dovodi do regulisanja nivoa lipida i tada je potrebna pomoć nutricioniste, kako bi se postiglo redukovanje težine i holesterola sa smanjenim unosom masti. Sama fizička neaktivnost bitno utiče i na pojavu gojaznosti kod dece ali i na pogoršanje nivoa lipida. Zato se gledanje TV ili igranje na kompjuteru mora smanjiti na ispod 2 h tokom dana. Ovo posebno i zato što deca tokom ovakve zabave obično i stalno nešto grickaju, a to dalje pogoršava gojaznost i nivo lipida.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Primena medikamenata se razmatra ako je **dete starije od 10 godina** i kada je nivo **LDL holesterola veći od 4,9 mmol**/l i pored strogog pridržavanja datim savetima o ishrani i fizičkoj aktivnosti.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Prva medikamentna terapija u dečijem uzrastu je primena **smola (jonski izmenjivači)**, koji mogu da smanje LDL holesterol za 17–20%. Od smola se preporučuju kolesevelam i kolestipol. Ova terapija je dosta bezbedna ali je često loše prihvaćena kod dece zbog nekih gastrointestinalnih neprijatnih efekata. Predlažu se **male doze do 8 g na dan i supstitucija folata**. Ova terapija ne utiče na rast deteta. Niacin takođe može biti predložen ali obazrivo i uz kontrolu lipidologa i pedijatra. Ako su primenom ove dve grupe lekova kao monoterapije izostali poželjni efekti na LDL holesterol, onda se mogu i oprezno kombinovati.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Kod dece i adolescenata kod kojih prethodni terapijski poristupi nisu imali poželjne efekte mogu se primeniti i statini i o tome sve više ima podataka. Ova terapija dolazi u obzir pre svega u dece sa jasnom familijarnom hiperholesterolemijom ili sa porodičnom anamnezom o veoma ranoj pojavi KVB. Statini se posle 16. godine mogu dati kod dečaka. Kod devojčica se mogu dati posle menarhe. U SAD-u je preporučeno da se daje atorvastatin u dozi od 10 do 20 mg/dan.

Ova terapija zhteva pažljivo praćenje svih neželjenih efekata ali i praćenje efekata na rast. Ona se sprovodi po strogo individualiziranom protokolu.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Kod dece sa povišenim nivoom triglicerida predlažu se pre svega promene u načinu ishrane i veća fizička aktivnost. Poznato da u HLP sa deficitom apo CII, kao što je to u tipu I i V postoji veliki rizik za nastanak akutnog pankreatitisa. Zato su preporuke o promeni načina ishrane, pre svega o unosu masti i prostih ugljenih hidata veoma važne. Veća fizička aktivnost je neophodna, pogotovo ako je HDL snižen.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

SPECIFIČNOSTI TERAPIJE LIPIDSKIH POREMEĆAJA U STARIH OSOBA

Povišeni ukupni holesterol i nizak HDL-holesterol u starih ljudi (65 godina i više) udruženi su sa povećanom kardiovaskularnom smrtnošću, posebno u muškaraca.

U pacijenata koji imaju KBS ili povećani rizik za KBS ne postoji gornja starosna granica za primenu hipolipemijske terapije.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: IIa**

Trećina starih muškaraca i polovina starih žena ima povišeni holesterol koji opravdava preduzimanje odgovarajućih mera.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

Dislipidemija se može značajno popraviti terapeutskim promenama načina života. Mediteranska dijeta, umerena upotreba alkohola, umerena do visoka fizička aktivnost i nepušenje dovode do smanjenja stope smrtnosti u starih osoba, uključujući KBS, KVB, rak i druge.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

U osoba s visokim rizikom (KVB ili ekvivalent KVB) cilj je sniženje LDL-holesterola. Stari pacijenti imaju slične koristi od terapije statinima u odnosu na mlađe.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: IIa**

Smanjenje LDL holesterola smanjuje kardiovaskularne događaje u osoba do 80. godine života, a efikasnost hipolipemijske terapije treba da se ispita.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

Statini dovode do smanjenja kardiovaskularne smrtnosti i velikih koronarnih događaja u starih osoba sa KBS ili sa povećanim rizikom za KBS. Preventivni efekat statina u starih osoba se ispoljava nakon 6–18 meseci neprekidne terapije.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

Bezbedonosni profil statina u starih osoba je sličan onome u mlađih. Fibrati (fenofibrat) mogu biti uspešno primenjeni u sekundarnoj prevenciji KBS u osoba starosti 55–75 godina. Inhibitori apsorpcije holesterola (ezetimib) mogu biti korišćeni i u starih osoba, ali njihova specifična efikasnost u strarih ljudi nije dovoljno ispitana.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: I**

SPECIFIČNOSTI TERAPIJE LIPIDSKIH POREMEĆAJA U MENOPAUZI

KVB je najčešći uzrok smrti kod žena u menopauzi. Nedostatak estrogena u menopauzi može izazvati poremećaje u lipidnom statusu. Zabeleženo je povećanje ukupnog i LDL holesterola i triglicerida, a smanjenje HDL holesterola, čime se ubrzava proces ateroskleroze.

Hormonska susptituciona terapija kod žena u menopauzi pre ispoljavanja kardiovaskularnih bolesti bi mogla da redukuje mortalitet od KVB za oko 50%, ali je potrebno da se LDL holesterol snizi za više od 35%, što najčešće ne može da se postigne. Pored toga, estrogeni dati oralno u jetri indukuju sintezu triglicerida. Ovo se može izbeći ako se daju transdermalno, pri čemu je očuvan njihov povoljan efekat na LDL holesterol, dok je efekat na HDL holesterol vrlo slab ili ga i nema.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: IIb**

Uvođenjem kombinovane terapije estrogena i statina smanjuju se koncentracije VLDL i IDL partikule, kao i malih LDL partikula, a povećava koncentracija HDL partikula. Tako se kombinovanom hormonskom supstitucijom može sprečiti estrogenom uzrokovano povećanje triglicerida i postići snižavanje LDL holesterola (umereno) kao i porast HDL holesterola (umereno).

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: IIb**

Selektivni modulatori aktivnosti estrogenskih receptora kao što su raloksifen i tamoksifen, kao alternativa primene estrogena u menopauzi, pokazali su slične efekte na smanjenje nivoa LDL holesterola, a bez efekta na porast HDL holesterola i triglicerida. Nema rezultata studija koje bi pokazale kakav je efekat ove terapije na redukciju kardiovaskularnog rizika u žena u menopauzi.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: IIb**

Hormonska supstituciona terapija sa kombinacijom estrogena i progesterona se **ne preporučuje kao standardna terapijska procedura u žena koje su u menopauzi i već imaju koronarnu bolest.** Ako se kod žena koje su već na hormonskoj supstitucionoj terapiji dogodi kardiovaskularna bolest, ne preporučuje se prekidanje ove terapije.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: IIb**

Primena **statina u žena u menopauzi** pokazala se kao najbolji oblik primarne i naročito sekunadrne prevencije kardiovaskularnih bolesti.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

RIZIČNE I CILJNE VREDNOSTI LIPIDA U PRIMARNOJ I SEKUNDARNOJ PREVENCIJI KVB U DIJABETIČARA

Najčešći poremećaj metabolizma lipoproteina u dijabetesu manifestuje se povišenjem nivoa triglicerida, sniženjem HDL holesterola uz nivo LDL holesterola koji ne mora biti značajno povišen u poređenju sa nedijabetičarima. Međutim, u dijabetesu postoje velike kvalitativne promene LDL partikula (mali gusti LDL bogat trigliceridima) koje ga čine osetljivim na oksidaciju, čime je i rizik za pojavu ateroskleroze povišen. Imajući u vidu ova saznanja, prema najnovijim stavovima NCEP ATP-III, dijabetes (i tip 1 i tip 2) predstavlja ekvivalent koronarne bolesti zbog čega je i ciljna vrednost LDL holesterola u ovih pacijenata izuzetno niska.

U odraslih pacijenata sa dijabetesom preporučuje se određivanje nivoa lipida najmanje jednom godišnje. U osoba sa vrednostima lipida u okviru niskog rizika (LDL < 2,6 mmol/l; HDL > 1,29 mmol/l i trigliceridi < 1,70 mmol/l) kontrola nivoa lipida može se sprovoditi jednom u dve godine.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

Prema najnovijim preporukama Američkog udruženja za dijabetes (American Diabetes Association, ADA) i NCEP primarni terapijski cilj u pacijenata sa dijabetesom je normalizacija nivoa LDL holesterola. Međutim, izbor sekundarnog i tercijarnog cilja se razlikuju prema preporukama ADA i NCEP. Ukoliko je, prema NCEP, postignut primarni cilj (dostignuta ciljna vrednost LDL), a postoji povišen nivo triglicerida (≥ 2,26 mmol/l), sekundarni terapijski cilj je normalizacija nivoa non HDL holesterola (0,78 mmol/l više od ciljne vrednosti za LDL, odnosno ciljna vrednost za non HDL treba da bude ≤ 3,37 mmol/l). Međutim, ADA preporučuje kao sekundarni terapijski cilj povišenje nivoa HDL holesterola. Oba udruženja, i ADA i NCEP, slažu se u izboru tercijarnog cilja – normalizacije nivoa triglicerida.

U pacijenata sa dijabetesom bez kardiovaskularne bolesti primarni cilj je nivo LDL < 2,6 mmol/l.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

U pacijenata starijih od 40 godina preporučuje se primena terapije statinima radi smanjenja nivoa LDL za 30–40% bez obzira na bazalnu vrednost LDL.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: II**

U pacijenata mlađih od 40 godina sa prisutnim drugim kardiovaskularnim faktorima rizika u kojih nije postignuta ciljna vrednost LDL adekvatnom izmenom načina života (dijeta + fizička aktivnost) preporučuje se primena farmakoloških mera.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: I**

U pacijenata sa dijabetesom i prisutnom kardiovaskularnom bolešću preporučuje se primena terapije statinima radi redukcije nivoa LDL za 30–40%.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

Opcionalno, ciljna vrednost LDL u ovih pacijenata treba da bude < 1,8 mmol/l.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: I**

U svim pacijentima sa dijabetesom preporučuje se smanjenje nivoa triglicerida na vrednosti < 1,7 mmol/l i povišenje nivoa HDL holesterola na vrednosti > 1,15 mmol/l. U žena, ciljna vrednost HDL treba da bude > 1,29 mmol/l.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: I**

Smanjenje nivoa triglicerida i povišenje nivoa HDL holesterola primenom fibrata je udruženo sa redukcijom kardiovaskularnih događaja u dijabetičara s istovremeno prisutnim kardiovaskularnim oboljenjem, niskim nivoom HDL i skoro normalnim nivoom LDL.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: II**

Kombinovana terapija (statini sa drugim hipolipemijskim agensima) može biti neophodna za postizanje preporučenih ciljnih vrednosti lipida, ali do sada nije evaluirana u velikim, dobro dizajniranim studijama u smislu ispitivanja efekta na redukciju kardiovaskularnog rizika ili sigurnosti.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: II**

SPECIFIČNOSTI TERAPIJE HIPERLIPOPROTEINEMIJA U METABOLIČKOM SINDROMU

Prisustvo metaboličkog sindroma je definisano prvenstveno postojanjem abdominalnog rasporeda masnog tkiva i poremećaja nivoa lipida, pored drugih metaboličkih i nemetaboličkih abnormalnosti, što je ukazalo na važnost dislipidemija u aterogenom uticaju metaboličkog sindroma.

Preporuke za lečenje aterogene dislipidemije u metaboličkom sindromu zasnovane su na preporukama NCEP. Primarni terapijski cilj je LDL-h i treba ga redukovati na vrednosti prema kategorijama 10-godišnjeg rizika za KVB.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

Definisane su četiri kategorije rizika kod kojih je neophodno primeniti terapiju: visoki rizik (> 20%), povišeni rizik (10–20% + ≥ 2 faktora rizika), umereni rizik (< 10% + ≥ 2 faktora rizika) i nizak rizik (< 10% + 0–1 faktora rizika). Ciljna vrednost LDL-h za svaku kategoriju rizika prikazana je u Tabeli 13.

Ukoliko je nivo triglicerida ≥ 2,3 mmol/l, sekundarni terapijski cilj je nivo non-HDL-h čija vrednost treba da bude 0,78 mmol/l veća od ciljne vrednosti LDL-h.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

U slučaju značajnije povišenog nivoa triglicerida (≥ 5,7 mmol/l), redukcija nivoa triglicerida na vrednosti < 5,7 mmol/l postaje primarni terapijski cilj radi smanjenja rizika za razvoj akutnog pankreatitisa. Nakon postizanja terapijskih ciljeva za LDL-h i non-HDL-h, tercijarni cilj je nivo HDL-h. Međutim, za HDL-h nije tačno definisana ciljna vrednost, već se naglašava neophodnost podizanja nivoa HDL-h primenom standardne terapije.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

Osnovnu terapiju u lečenju aterogene dislipidemije u metaboličkom sindromu predstavlja promena načina života (dijeta + fizička aktivnost). Međutim, u određenih pacijenata neophodna je primena farmakoloških mera radi postizanja ciljnih vrednosti lipida u zavisnosti od kategorije rizika kojoj pripadaju. Za smanjenje nivoa LDL-h preporučuje se primena statina, ezetimiba i sekvestranata žučnih soli (smole).

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

Ostali lekovi koji mogu dovesti do umerenog sniženja nivoa LDL-h su preparati nikotinske kiseline i fibrati. Ova dva preparata su i lekovi drugog izbora za sniženje nivoa non-HDL-h i povišenje nivoa HDL-h, ali tek nakon postizanja ciljnih vrednosti LDL-h. Neophodan je oprez pri istovremenoj primeni fibrata (posebno gemfibrozila) i statina zbog potenciranja neželjenih efekata statina u toj kombinaciji, posebno miopatije. Fibrati i preparati nikotinske kiseline su lekovi prvog izbora u pacijenata sa izrazitom hipertrigliceridemijom radi prevencije akutnog pankreatitisa.

Nivo dokaza: A **Stepen preporuke: I**

Tabela 13. Ciljna vrednost LDL-h u metaboličkom sindromu za svaku kategoriju rizika prema NCEP ATP-III

SPECIFIČNOSTI TERAPIJE LIPIDSKIH POREMEĆAJA U SEKUNDARNIM HIPERLIPOPROTEINEMIJAMA

Sekundarne HL nastaju kao posledica drugih oboljenja ili delovanjem različitih egzogenih faktora i obično imaju blažu kliničku sliku od primarnih.

Najčešći uzroci koji dovode do nastanka sekundarnih HLP su: **metabolički poremećaji** (šećerna bolest, gojaznost, giht, glikogenoze), **oboljenja bubrega** (nefrotski sindrom, hronična bubrežna insuficijencija, stanja nakon transplantacije bubrega), **endokrinološke bolesti** (hipotireoidizam, hipopituitarizam, akromegalija, feohromocitom, hiperparatireoidizam, Cushingov sindrom), **oboljenja jetre** (holestaza, primarna bilijarna ciroza, akutni i hronični hepatitis), **pankreatitis**, **delovanje nekih egzogenih faktora** (pušenje, alkohol, neadekvatna ishrana) i neki **medikamenti** (tiazidi, beta blokatori, oralni kontraceptivi, progesteron, glukokortikoidi, imunosupresivi, izotretinoin, inhibitori proteaze, tamoxifen). Takođe se pokazalo da se neke disproteinemije mogu javiti i u **hematološkim bolestima** (plazmocitom, makroglobulinemija, sistemski lupus eritematosus, amiloidoza) u toku stresa, ali i u nekim drugim stanjima kao što su: trudnoća, neke infekcije, akutna intermitentna porfirija, idiopatska hiperkalcijemija, Stein-Laventalov sindrom, progresivna parcijalna lipodistrofija, morbus Gausher i dr.

Poboljšanje lipidskog statusa u sekundarnim hiperlipoproteinemijama, naravno, može se postići prvenstveno lečenjem osnovne bolesti. Ipak, to najčešće nije dovoljno da se postignu ciljne vrednosti lipida. Zato je dijeta takođe uvek neophodna terapijska mera. Mogućnost istovremenog postojanja primarne i sekundarne HLP otežava regulisanje poremećaja.

Terapiju lekovima treba otpočeti ako ciljne vrednosti nisu dostignute promenom načina života. Ciljne vrednosti pojedinih lipida zavise od procenjenog ukupnog rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kao i u primarnim HLP.

Sekundarni lipidski poremećaji su najčešće prisutni u dijabetesu, a naročito u tipu 2 kada lipidski poremećaji mogu biti i primarni. O poremećajima lipida u dijabetesu i njihovom lečenju govori se u posebnom odeljku.

Osnovu terapije HLP u dijabetesnoj nefropatiji predstavlja primena statina ili fibrata, odnosno njihova kombinacija u zavisnosti od lipidnog poremećaja. Terapija HLP kod pacijenata na hemodijalizi obuhvata nefarmakološke mere: smanjen unos ugljenih hidrata i masti, restrikcija alkohola i pušenja, smanjen unos holesterola do 100 mg/dan, povećan unos slobodnih polinezasićenih masnih kiselina, dozirana fizička aktivnost, terapija sekundarnog hiperparatireoidizma, lečenje anemijskog sindroma supstitucijom depoa gvožđa i eritropoetinom, primena „high flux“ dijaliznih membrana, niskomolekularni heparin i farmakološke mere: fibrati, kontinuirana terapija statinima, L-karnitin, antioksidativna sredstva (E i C vitamini).

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: I**

Terapija HLP kod pacijenata na peritoneumskoj dijalizi takođe obuhvata nefarmakološke mere: ograničenje kalorijskog unosa na 30 kcal/kgTT, svakodnevna fizička aktivnost, zamena glukoze esencijalnim aminokiselinama u peritonealnoj tečnosti, terapija sekundarnog hiperparatireoidizma, lečenje anemijskog sindroma supstitucijom depoa gvožđa i eritropoetinom, dok su farmakološke mere iste kao kod pacijenata na hemodijalizi.

Nivo dokaza: B **Stepen preporuke: IIa**

Kod hiperfunkcije kore nadbubrežnih žlezda korekcija poremećaja i smanjenje nivoa kortikosteroida dovodi do brze i značajne korekcije HLP.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: IIa**

HLP može biti jedini simptom za hipotireozu. Stoga je ispitivanje tireoidne funkcije kod bolesnika sa HLP praktično obavezno. Otpočinjanje supstitucione terapije dovodi do dramatičnog i brzog popravljanja lipidnih poremećaja i pre nego se ostali simptomi hipotireoze počnu povlačiti. Ako je prisutna hipotireoza, pacijenta treba tretirati tri ili četiri meseca sa T4. Ako ne dođe do sniženja koncentracije lipida, može se ordinirati specifična terapija za sniženje lipida.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: II**

Efikasnost medikamentne terapije u primarnoj bilijarnoj cirozi je još uvek nejasna. U terapijske svrhe preporučljiva je dijeta i fizička aktivnost, dok je za sada jedini pravi izbor plazmafereza.

Nivo dokaza: C **Stepen preporuke: IIa**

KORIŠĆENA LITERATURA

1. ACCORD Study Group: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362 (17):1563–7.
2. ADA Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. Diabetes Care 2011;34 (Suppl 1):S11–S61.
3. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. Circulation 2003;107:443–447.
4. Alberti KGMM and Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part **1,** diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation, Diabet Med 1998;**15:**539–553.
5. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group, The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet 2005;366, 9491:1059–1062.
6. Allen J, Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER)2. Circulation 2004;110:3512–3517.
7. American Academy of Pediatrics and National Cholesterol Education Program. Report of Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992;89 (3):525–584.
8. American Heart Association. Statistical fact sheet-populations. International Disease Statistics. Dallas, T: American Heart Association; 2003. Available online at: www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier =3001008.
9. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. Circulation 2002;105:310–315.
10. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999;**16:**442–443.
11. Ballantyne CM, Blazing MA, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2004;93:1487–1494.
12. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al. Ezetimibe Study group: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatine in 628 patients with primary hypercholesterolemia. A prospective, randomized, double-blind trial. Circulation 2003;107:2409–2415.
13. Baseline serum cholesterol and treatment effect in Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1995;345:1274–1275.
14. Bays H. Ezetimibe. Expert Opin Investig Drugs 2002;11(11):1587–1604.
15. Bays HE, et al. Ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of primary hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2002;39:(5, Suppl A):833–834.
16. Bays HE, McGovern ME. Once-daily niacin extended release/lovastatin combination tablet has more favorable effects on lipoprotein particle size and subclass distribution than atorvastatin and simvastatin. Prev Cardiol 2003;6:179–188.
17. Betteridge DJ, et al. (eds). Lipoproteins in health and disease. London, Arnold 1999.
18. Brown BG, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamines or combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001;345:1583–1592.
19. Brown BG, Zhao XQ, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001;345:1583–1592.
20. Brown WV: Niacin for lipid disorders. Indications, effectiveness and safety. Postgrad Med 1995;98:185–193.
21. Buch TL, Barrett-Connor E, Cowa LD, et al. Cardiovascular mortality and non contraceptive estrogen use in women: results from the Lipid Research Clinics Program Folow-up Study. Circulation 1987;75:1002–1009.

22. Castelli WP. Lipids, risk factors and isaemic heart disease. Atherosclerosis 1996;124(Suppl):S1–S9.
23. Colhoun HM; Betteridge DJ; Durrington PN; Hitman GA; Neil HA; Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364(9435):685–96.
24. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R. MRC/BHF Hearth protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361(9374):2005–16.
25. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. Ann Intern Med 1997;126:753–760.
26. Dawber TR. The Framingham Study. The Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1980.
27. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Cardiov Prev Rehab 2003;10(Suppl 1):S1–S78.
28. Deuz H, Fruchart JC. PPARs in inflammation, atherosclerosis and thrombosis. J Cardiovascular Risk 2001;8:184–187.
29. Dobiašova M. Atherogenic Index of Plasma [Log(Triglycerides/HDL-Cholesterol)]: Theoretical and Practical Implications. Clin Chem 2004;50:113–115.
30. Dominique AM, Blumental RS: Low HDL Cholesterol Levels. N Engl J Med 2005;353:1252–60.
31. Downs JR, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in man and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279:1615–1622.
32. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005;365:1415–28.
33. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract 2003;**9:**236–252.
34. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societes on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24:1601–10.
35. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III), JAMA 2001;**285:**2486–2497.
36. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatement of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the Second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatement of High Blood Cholesterol (Adult Treatement Panel II). JAMA 1993;269:3015–23.
37. Farmer JA, et al. Comparative tolerability of the HMG-Co A reductase inhibitors. Drug Saf 2000;23:197–213.
38. Fruchart JC. Are nuclear factors the ultimate targets of drugs affecting lipid metabolism? Curr Atheroscl Rep 2000;2:353–354.
39. Gagne C, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002;90:1084–1091.
40. Gaist D, et al. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population based follow-up study. Epidemiology 2001;12:565–569.
41. Ginsberg HN. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 15th (eds), McGraw-Hill; 2001:2245–2256.
42. Gojaznost, Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, 2004.
43. Goldbourt U, et al. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality: a 21 year follow-up of 8000 men. Aterosclerosis Thromb Vasc Biol 1997;17:107–13.
44. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med 1977;622:707–14.

45. Gotto AM, Amarenco P, Assman G, et al. The ILIB Dyslipidemia and Coronary heart Disease (3rd Edition). New York: International Lipid Information Bureau; 2003.
46. Gotto AM, Pownall HJ. Manual of lipid Disorders: Reducing the Risk for Coronary Heart Disease. Lippincott Williams Willkins 2003:2–63.
47. Gotto AM. Fundamentals of blood lipid metabolism and concepts in atherogenesis. In: Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders, AM Gotto (ed), 2nd edition, Handbooks in Health Care Co, Pennsylvania, USA, 2001, Chapter 2:27–55.
48. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110:227–239.
49. Grundy SM, Cleemen JI, Merz NB, et al. Implication of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol 2004;44(3):720–32.
50. Grundy SM, Howard B, Smith S, et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: executive summary. Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation 2002;105:2231–2239.
51. Grundy SM,Vega GL, McGovern ME, et al: **Efficacy, Safety and Tolerability of Once-Daily Niacin for the Treatment of Dyslipidemia Associated With Type 2 Diabetes: Results of the Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial.** Arch Intern Med 2002;162:1568–1576.
52. Grundy SM, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. Circulation 2005;112:2735 – 2752.
53. Haffner S. Rationale for new American Diabetes Association guidelines: are National Cholesterol Education Program goals adequate for the patient with diabetes mellitus? Am J Cardiol 2005;96(Suppl):33E–36E.
54. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7–22.
55. Hullez S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HPRS) Research Group. JAMA 1998;280:605–613.
56. Hunt D, Young P, Simes J, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. Ann Intern Med 2001;134:931–940.
57. International Atherosclerosis Society: Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease. Executive Summary; 2003.
58. International Lipid Information Bureau (ILIB): Treatment of Special Populations – Children and Adolescent. In The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice, 3rd edition 2003:145–150.
59. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al: FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9500):1849–61.
60. Knoops KT, De Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. JAMA 2004;292:1433–1439.
61. Krauss RM, et al. Dietary guidelines, Revision 2000: A steatement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. Circulation 2000;102:2296–2311.
62. Kyrklund C, et al. Gemfobrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance. Clin Pharmacol Ther 2003;73:538–44.
63. Lemieux I, Lamarche B, Couillard Ch, et al. Total cholesterol/Hdl cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men. Arch Intern Med 2001;161:2685–92.

64. Lepšanović Lj, Verešbaranji I. Aterogeni potencijal hrane, u: L. Lepšanović, Lj. Lepšanović. Klinička lipidologija, Savremena administracija, Beograd 2000;255–262.
65. Liu J, Sempos C, Donahue R, et al. Joint Distribution of Non-HDL and LDL Cholesterol and Coronary Heart Disease Risk Prediction Among Individuals With and Without Diabetes. Diabetes Care 2005;28(8):1916–21.
66. Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV. Disorders of Lipid Metabolism. In: (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (Eds.). Williams Textbook of Endocrnology, Saunders, Philadelphia, 2003:1642–1705.
67. Mahoney LT, Lauer RM, Lee J, et al. Factors Affecting Tracking of Coronary Heart Disease Risk Factors in Children – The Muscatine Study: Hyperlipidemia in childhood and the development of atherosclerosis. Ann NY Acad Sci 1991;623:120–132.
68. Marais AD, et al. Atorvastatin: an effective lipid-modifying agent in familial hypercholesterolemia. Atheroscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1527–1531.
69. Matzkies FK, Bahner U, Teschner M, Hohage H, Heidland A, Schaefer RM. Efficiency of 1-year treatment with fluvastatin in hyperlipidemic patients with nephrotic syndrome. Am J Nephrol 1999;19:492–4.
70. McKenny JM, McCormick LS, et al. Effects of niacin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with atherogenic dyslipidemia. Am J Cardiol 2001;88:270–274.
71. Medić Zamaklar M, Lalić K. Priručnik za dijagnostiku i lečenje lipidskih poremećaja. Reprograf Beograd, 2004.
72. Miller DB, et al: Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivates (fibrates). Clin Pharmacokinet 1998;34:155–162.
73. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Istraživanje zdravlja stanovnika Repubilke Srbije 2006. godina, finalni izveštaj; 2007, Beograd.
74. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7–22.
75. Muratova VN, Islam SS, Demerath EW, et al: Cholesterol screening among children and their parents. Prev Med 2001;33:1–6. Brown MS, Goldstein JL. The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. Harrison's Principles of internal medicine. 13th edition. McGrow-Hill, New York, 1994:1650–1663.
76. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Pnel ON blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992;89, 3 Supp:525–577.
77. O Keefe JH, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal Low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. Lower Is Better and Physiological Normal. J Am Coll Cardiol 2004;43:2143–2147.
78. Padwick ML, Whitehead MI, Coffer A, et al. Demonstration of estrogen related protein in female tissue. In: Studd JWW, Whitehead MI (eds.). Oxford Blackwell Scientific Publications, 1988;227–233.
79. Pavlović M, Simeunović S, Bolitis Z, Rapić D, et al.: Time for action in prevention by nutrition and health promotion interventions in schoolchildren. 9th World Congress on Clinical Nutrition, London 2002. Book of abstracts: 169.
80. Pavlović M, Vukotić M, Majkić NS, Simeunović S, et al: Nutritional status and lipidparameters in children from Yugoslav study of atherosclerosis precursors in schoolchildren (PASCS). 12th Workshop European childhood obesity group Insulin resistance in obese children, Prague 2002. Abstract Book: 22.
81. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 1998;339:1349–1357.
82. Prueksaritanont T, Tang C, et al. Effects of fibrate on metabolism of statins in human hepatocytes. Drug Metab Dispos 2002;30:1280–1287.

83. Rader DJ, Rosas S. Management of selected lipid abnormalities: hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, lipoprotein(a), in thyroid and renal diseases, and posttransplantation. Med Clin North Am 2000;84:43–61.
84. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836-43.
85. Robins SJ, Collins D, et al. VA-HIT Study Group. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:1585–1591.
86. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 1996;335:1001–1009.
87. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, Furberg CD, Braunwald E. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhaced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. Circulation 2002;105(12):1424–8.
88. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease-a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. Am Heart J 2007;154(5):943–53.
89. Santinga JT, Rosman HS, Rubenfire M, et al. Efficacy and safety of pravastatin in the long-term treatment of elderly patients with hypercholesterolemia. Am J Med 1994;96:509–515.
90. Seed M, Jones L, Mc Laren M, et al. The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in postmenopausal women in Jacotot B, Mathe D, Fruchart J-C (eds). Atherosclerosis XI. Execerpta Medica. Elsevier, Amsterdam–Singapore, 1998;831–836.
91. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623–1630.
92. Smith, CA, Allen, J., Blair, SN,, et all AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update, J Am Coll Cardiol 2006;47:2130–2139.
93. Stamler J, Wenthworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol risk death from coronary heart disease continuous and graded. JAMA 1986;256:2823–8.
94. Steiner G. Fibrates in the metabolic syndrome and diabetes. Endocrinol Metab Clin N Am 2004;33:545–555.
95. Strong JP: The Natural History of Atherosclerosis in childhood, Hyperlipidemia in childhood and the development of atherosclerosis. Ann NY Acad Sci 1991;623:9–15.
96. Study Group, European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 1988;9:571–600.
97. Takasaki Y: Serum Lipid Levels and Factors Affecting Atherogenic Index in Japanese Children. J Physiol Anthropol Apll Hum Sci 2005;24:511–515.
98. Taylor AJ, Sullenberger LE, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reduction Colesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. Circulation 2004;110:3512–3517.
99. The Expert Panel. The Third Report of the National Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. Circulation 2002;106(25):3143–421.
100. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, et al. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. J Pediatr 1996;129:42–49.

101. Toto RD, Grundy SM, Vega GL. Pravastatin treatment of very low density, intermediate density and low density lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia secondary to the nephrotic syndrome. Am J Nephrol 2000;20:12–17.
102. Vakkilainen J, Steiner G, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease. The Diabetes Atheriosclerosis Intervention Study (DIAS). Circulation 2003;107:1733–1737.
103. Van JT, Pan J, Wasty T, et al. Comparison of extended-release niacin and atorvastatin monotherapies and combination treatment of the atherogenic lipid profile in diabetes mellitus. Am J Cardiol 2002;89(11):1306–8.
104. Walldius G, Junger I, Holme I, et al: High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I and imrovement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS Study): a prospective study. Lancet 2001;358:2026–33.
105. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Asmus HG, Kramer W, et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus undergoing Hemodialysis. The Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D study). N Engl J Med 2005;353:238–248.
106. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in Young, American Heart Association. Circulation 2002;106:143–160.
107. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, et al. Forecast of the number of patients with end stage renal disease in United States to the 2010. J Am Soc Nephrol 2001;12:2753–2758.
108. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases, part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors and impact of urbanization. Circulation 2001;104:2746–2753.
109. Zieve FJ. The Metabolic Syndrome: Diagnosis and Treatment. Clinical Cornerstone 2004;6[Suppl 3]:S5–S13.

Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije
Dr Subotića 5, 11000 Beograd
Tel. 011 71 51 722
Fax: 011 71 51 724
E-mail: office@azus.gov.rs