

The image is a 3D medical illustration of a blood vessel, likely an artery, shown in a cross-section. The vessel wall is depicted with a red, textured outer layer and a white, fibrous inner layer. A significant portion of the vessel's interior is filled with a yellow, granular substance representing atherosclerotic plaques or lipid deposits. These plaques are shown protruding into the vessel lumen, narrowing the space through which blood can flow. Within the narrowed lumen, several red, biconcave disc-shaped cells, representing red blood cells, are visible. Some are clustered together, and others are partially obstructed by the yellow plaques. The overall scene illustrates the impact of hyperlipoproteinemia on blood vessel health, leading to atherosclerosis and increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

**Hiperlipoproteinemije
kao faktor rizika
za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti**

Ass. dr sci. med. dr Ljiljana Marina



Hiperlipoproteinemije

- poremećaji metabolizma koji dovode do porasta jedne ili više frakcija lipida i lipoproteina u krvi
- predstavljaju najčešći metabolički poremećaj u opštoj populaciji
- uz pušenje i hipertenziju, predstavljaju glavni faktor rizika i uzrokuju oko 75% svih kardiovaskularnih bolesti indukujući prevremenu aterogenezu
- mogu biti primarne (nasledne) ili sekundarne (udružene sa različitim bolestima ili kao posledica uzimanja lekova)





Primarne hiperlipoproteinemije

- nastaju zbog genetskih poremećaja u metabolizmu pojedinih lipoproteinskih čestica, aberantne funkcije receptora, disfunkcije apoproteina ili disfunkcije enzima koji učestvuju u metabolizmu lipida kao i moguće kombinacije više navedenih faktora
- u većini slučajeva karakterišu se izraženom aterosklerozom u kod mlađih pacijenata
- podela primarnih HLP se može izvršiti na osnovu poznatih uzroka i mehanizama njihovog nastanka, kao i na osnovu dominantnog tipa ispoljavanja lipidnih poremećaja





- Dominantna hiperholesterolemija

- *familijarna hiperholesterolemija* - mutacija u genu za LDL receptore koja izaziva izraženu aterosklerozu i veću smrtnost u ranim ili srednjim godinama života. Od kliničke prezentacije često se mogu naći i tetivni ksantomi

- *familijarni deficit apo B 100* - autozomno dominantni poremećaj koji se fenotipski ispoljava kao FH

- *poligenska hiperholesterolemija* - promene na većem broju gena, sa povećanom produkcijom i smanjenim katabolizmom LDL i povećanim rizikom za aterosklerozu. Nema formiranja ksantoma





- Dominantna hipertrigliceridemija

- *familijarna hipertrigliceridemija* - karakteriše se normalnim ili blago povećanim vrednostima holesterola i visokim vrednostima triglicerida. Dolazi do nagomilavanja VLDL čiji je katabolizam spor zbog mutacije gena
- *familijarni deficit lipoproteinske lipaze*- poremećaj sa nedostatkom ili odsustvom lipoproteinske lipaze (LPL) koji dovodi do masivne akumulacije hilomikrona u plazmi. Ispoljava se u detinjstvu sa čestim pankreatitisima, eruptivnim ksantomima, hepatomegalijom i lipemijom retinalis. Proces ateroskleroze nije ubrzan kod ovog poremećaja
- *familijarni nedostatak apo CII* - redak poremećaj koji uzrokuje funkcionalni deficit LPL. Klinički sličan familijarnom deficitu LPL





- Hiperholesterolemija udružena sa hipertrigliceridemijom
 - *familijarna kombinovana hiperlipidemija (FKHL)*- čest poremećaj, javlja se u drugoj deceniji života. Podrazumeva povišen rizik za aterosklerozu
 - *disbetalipoproteinemija*- redak poremećaj koji se karakteriše nedostatkom apo E, neophodnog za vezivanje LDL čestica za receptore u hepatocitima. Ispoljava se posle dvadesete godine života i podrazumeva povišene vrednosti holesterola i triglicerida





Sekundarne hiperlipoproteinemije

- uzrokovane egzogenim ili endogenim faktorima, a mogu se ispoljiti praktično u svakom opisanom obliku. Znatno su učestalije od primarnih 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 Sistemska lupus
Lekovima uzrokovane Progesteron, inhibitori proteaze, ciklosporin, tiazidi	Lekovima uzrokovane Beta-blokatori, estrogena, glikokortikoidi, izotretinoin, inhibitori proteaza, tamoksifena

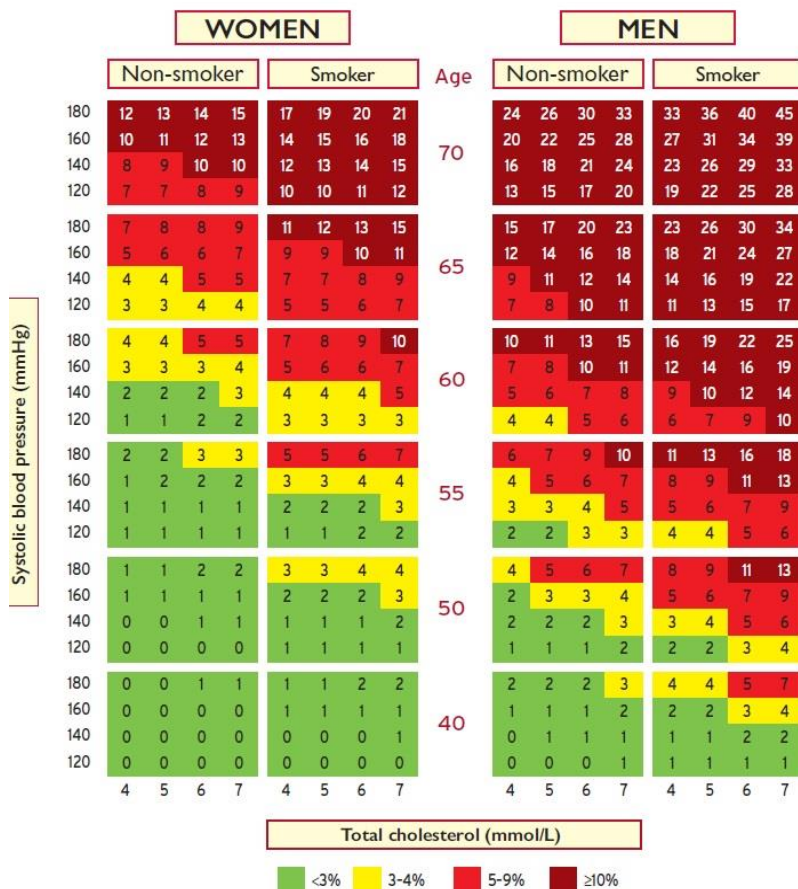


- **dijagnostika i faktori rizika** - postavljanje dijagnoze i praćenje lipidnih poremećaja se vrši isključivo na osnovu biohemijskih rezultata
- kliničke manifestacije (ksantomi, ksantelazme, lipemija senilis, steatoza jetre) su samo od dopunskog značaja

SCORE Cardiovascular Risk Chart

10-year risk of fatal CVD

High-risk regions of Europe



Very-high-risk

People with any of the following:
 Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having >50% stenosis), or on carotid ultrasound.
 DM with target organ damage,^a or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).
 Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²).
 A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.
 FH with ASCVD or with another major risk factor.

High-risk

People with:
 Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP ≥180/110 mmHg.
 Patients with FH without other major risk factors.
 Patients with DM without target organ damage,^a with DM duration ≥10 years or another additional risk factor.
 Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²).
 A calculated SCORE ≥5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD.

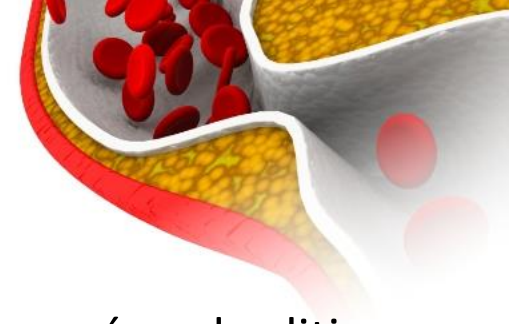
Moderate-risk

Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors. Calculated SCORE ≥1% and <5% for 10-year risk of fatal CVD.

Low-risk

Calculated SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD.

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; ACS = acute coronary syndrome; BP = blood pressure; CABG = coronary artery bypass graft surgery; CKD = chronic kidney disease; CT = computed tomography; CVD = cardiovas-



- formiranje aterosklerotskog plaka najsporije je kada je odnos LDL i HDL holesterola manji od 1.5
- u slučaju vrednosti triglicerida preko 4.5 mmol/l nije moguće odrediti vrednost LDL holesterola u serumu po Friewaldovoj formuli
- analize treba raditi po preporukama ESC/EAS iz 2019. godine

Recommendations

TC is to be used for the estimation of total CV risk by means of the SCORE system.

HDL-C analysis is recommended to further refine risk estimation using the online SCORE system.

LDL-C analysis is recommended as the primary lipid analysis method for screening, diagnosis, and management.

TG analysis is recommended as part of the routine lipid analysis process.

Non-HDL-C evaluation is recommended for risk assessment, particularly in people with high TG levels, DM, obesity, or very low LDL-C levels.

ApoB analysis is recommended for risk assessment, particularly in people with high TG levels, DM, obesity, metabolic syndrome, or very low LDL-C levels. It can be used as an alternative to LDL-C, if available, as the primary measurement for screening, diagnosis, and management, and may be preferred over non-HDL-C in people with high TG levels, DM, obesity, or very low LDL-C levels.

Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia.

Lp(a) should be considered in selected patients with a family history of premature CVD, and for reclassification in people who are borderline between moderate and high-risk.



Apo = apolipoprotein; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a) = lipoprotein(a); SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; TC = total cholesterol; TG = triglyceride.



- **Terapija** – inicijalno podrazumeva izmenu životnog stila (pojačanu fizičku aktivnost) i navika ishrane (restrikciju unosa masti, izbegavanje konzumiranja alkohola)

Total CV risk (SCORE) %		Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
Secondary prevention	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Secondary prevention	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.



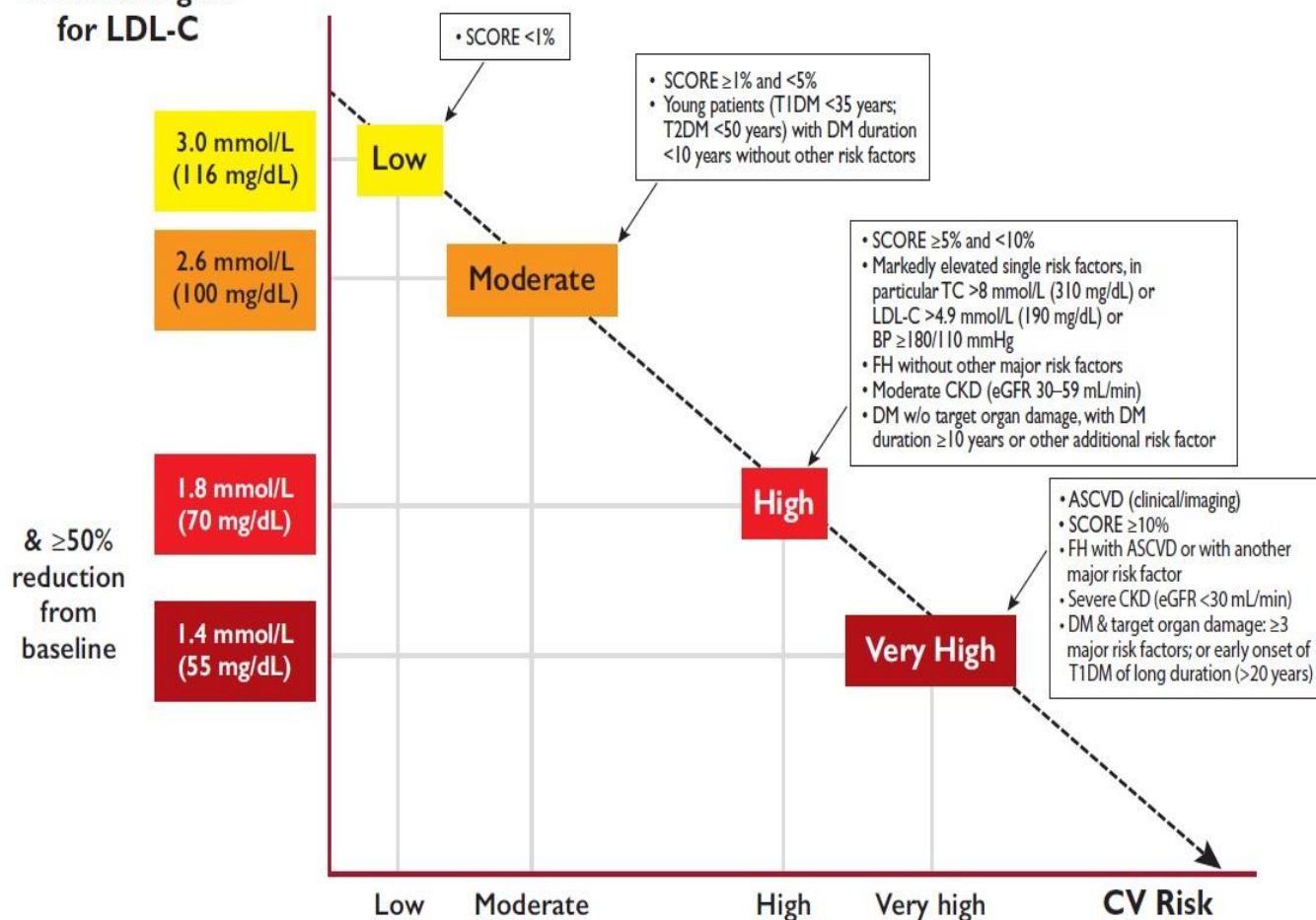


- radi povećanja HDL holesterola savetuje se izbegavanje unosa alkoholnih pića, redukcija telesne mase i izbegavanje trans masti u ishrani
- dnevno konzumiranje 2g namirnica koje sadrže fitosterolna jedinjenja (povrćna ulja, orasi, semenke, povrće) može efikasno smanjiti nivoe ukupnog i LDL holesterola
- redukcija LDL lipoproteina najviše utiče na smanjenje rizika za ishemijsku bolest srca
- neophodno je postizanje ciljnih vrednosti LDL holesterola u zavisnosti od grupe rizika kojoj pripada pacijent



- terapijski ciljni nivo LDL kod pacijenata u zavisnosti od kategorije rizika

B Treatment goal for LDL-C



Nove preporuke ECS/EAS uvršćene 2019. godine



- kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma koji nisu na statinskoj terapiji i nemaju kontraindikacije za upotrebu statina se preporučuje Inicijacija visoko dozne statinske terapije radi postizanja redukcije 50% početne vrednosti LDL i postizanja ciljnih vrednosti LDL < 1.4 mmol/l
- kod visoko rizične grupe pacijenata sa FH neophodna je redukcija 50% početnog nivoa LDL i postizanje vrednosti ispod <1.4 mmol/l
- kod pacijenata starijih od 75. godina, inicijacija statinske terapije se može razmotriti u slučaju pripadanja grupi visokog rizika za KVS događaj



Nove preporuke ECS/EAS uvršćene u vodič iz 2019. godine



Pacijenti sa diabetesom mellitusom

- sem ciljnih vrednosti od 1.4 odnosno 1.8 mmol/l, statini se preporučuju kod pacijenata sa tipom 1 šećerne bolesti koji spadaju u rizičnu ili grupu visokog rizika
- intenzifikacija statinske terapije se predlaže pre kombinovane kod pacijenata na statinskoj terapiji sa nezadovoljavajućim parametrima lipidograma
- u slučaju da cilj nije postignut, savetuje se uvođenje ezetimiba kao dodatne terapije
- statini nisu preporučeni kod premenopazualnih pacijentkinja sa DM koje nisu na kontraceptivnoj terapiji





Farmakoterapija hiperlipoproteinemija

- prvu liniju terapije predstavljaju Inhibitori HMG-CoA reduktaze (Statini)
- mogu se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa ostalim grupama lekova (inhibitori apsorpcije holesterola, sekvestri žučnih kiselina, fibrati) u zavisnosti od tipa hiperlipoproteinemije
- kod pacijenata starosti do 75. godina, koriste se i u sklopu primarne prevencije razvoja kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti
- mialgija spada u česte neželjene reakcije koštano zglobnog sistema
- kreatin kinazu (CK) neophodno je kontrolisati samo u slučaju pojave neobjašnjivih bolova u mišićima



- Rosuvastatin i atorvastatin su dva najpotentnija statina

Rosuvastatin

- sintetski i hidrofilan
- u više studija dao najbolji efekat na redukciju nivoa LDL-C i povećanje nivoa HDL-C u odnosu na ostale statine
- dugotrajna upotreba doze 40mg čak pokazala regresiju koronarne ateroskleroze kao efekat
- izlučuje se većinski nepromenjen preko fecesa
- uzima se jednom dnevno nevezano za obrok
- početna doza 5-10mg, maksimalna doza 40mg
- interakcije: Eritromicin, Itrakonazol, Klopidoogrel
- KI: miopatija, ciklosporin, porast transaminaza prekoračuje trostruku vrednost gornje granice normalnih vrednosti
- može se dati kod umerenog oštećenja bubrega sa modifikacijom doze (klirens ispod 60)





Atorvastatin

- najveći broj obavljenih kliničkih studija
- visoko efikasan u snižavanju koncentracije LDL-a (37%-51%)
- potentniji u sniženju LDL holesterola u odnosu na simvastatin, pravastatin, lovastatin i fluvastatin
- uzima se jednom dnevno nezavisno od obroka
- početna doza 10mg a maksimalna dnevna doza 80mg
- interakcije: Ciklosporin, Ketokonazol, inhibitori HIV proteaze, Verapamil
- KI: aktivna bolest jetre, porast transaminaza prekoračuje trostruku vrednost gornje granice normalnih vrednosti, trudnoća
- nije potrebno podešavanje doze kod oštećenja bubrežne funkcije

