

Medicinska edukacija/ HIPERLIPOPROTEINEMIJE KOD DECE
Medical education I KOD STARIH OSOBA

HYPERLIPOPROTEINEMIAS IN CHILDREN
AND ELDERLY POPULATION

Correspondence to:

Prof. dr sc.med. **Lazar Lepšanović**.
AMN-SLD
21.000 Novi Sad
Ul. Maksima Gorkog 40
Tel. 021/66.14.434

Lazar Lepšanović

Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva

Apstrakt

Key words

lipid and lipoprotein disorders – hyperlipoproteinemias in children and adolescents – hyperlipoproteinemias in the elderly

Ključne reči

lipidski i lipoproteinski poremećaji - hiperlipoproteinemije kod dece i adolescenata – hiperlipoproteinemije kod starih osoba

Lipidski i lipoproteinski poremećaji kod dece i starih osoba imaju određene specifičnosti na dijagnostičkom i terapijskom planu, o kojima se mora voditi računa u rutinskoj kliničkoj praksi. U okviru hiperlipoproteinemija kod dece i adolescenata poseban akcenat stavljen je na pitanja vezana s laboratorijskim skriningom u ovoj životnoj dobi, kao i sa njihovim lečenjem, nefarmakološkim merama i farmakološkom terapijom. Razmatraju se kriterijumi za primenu hipolipidemijskih medikamenata i, naročito, osetljivo pitanje uzrasta deteta kada je dozvoljena primena ovih lekova. U odnosu na hiperlipoproteinemije kod starih, pledira se za aktivan pristup njihovoj dijagnostici, lečenju i praćenju, uz respektovanje svih specifičnosti koje ova životna dob nosi. Pri tome se ističe da su brojne studije u populacijama starih osoba ustanovile povoljne efekte njihovog lečenja na smanjivanje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

UVOD

Lipidski i lipoproteinski poremećaji kod dece i adolescenata, odnosno kod starih osoba imaju veliki praktični značaj i određene specifičnosti na dijagnostičkom i terapijskom planu, koje treba dobro poznavati i o njima voditi računa u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

HIPERLIPOPROTEINEMIJE KOD DECE I
ADOLESCENATA

Nesumnjivo je dokazano da se inicijalne aterosklerozne lezije u vidu masnih pruga (fatty streaks) razvijaju već u detinjstvu oko 10-15. godine, pa čak i znatno ranije – u prvim godinama života. Ove još reverzibilne promene kasnije progrediraju i u adultnoj dobi dovode do izraženih ateroskleroznih lezija, što upućuje na zaključak da su koreni ateroskleroze i koronarne bolesti srca prisutni već u detinjstvu [1-3]. Dokazan je visok stepen korelacije između vrednosti holesterola u dečjem uzrastu i koronarne bolesti srca u adultnom periodu života. U prilog ovoj konstataciji ubedljivo govore i rezultati dve vrlo značajne studije. Naime, u Bogalusa studiji (Bogalusa Heart Study) na autopsijama umrle dece i mladih osoba, starosti 6-30 godina, ustanovljeno je da je stepen ateroskleroznih promena u tesnoj

korelaciji s nivoima ukupnog i LDL-holesterola pre smrti, a takođe i sa indeksom telesne mase (BMI), serumskim nivoima VLDL i triglicerida, kao i sa vrednostima krvnog pritiska [4]. Druga, PDAY studija (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) ustanovila je ne samo korelaciju između stepena ateroskleroze i, posebno, nivoa LDL-holesterola, već i postojanje fibroznih plakova u 15-20% ispitanika umrlih do kraja druge decenije života [5].

*EPIDEMIOLOGIJA I KLINIČKE
KARAKTERISTIKE*

Učestalost hiperlipoproteinemija (HLP) u dečjem uzrastu je velika, posebno kod školske dece i adolescenata, kako u svetu tako i u našoj sredini, dostižući kod dece školskog uzrasta učestalost od preko 10% [6-8]. Posebno zabrinjava da se njihova učestalost stalno povećava, što je svakako u vezi s ishranom koja sadrži velike količine zasićenih masnih kiselina i holesterola, kao i sa stalnim i rapidnim porastom broja gojazne dece.

Kao i kod odraslih, u dečjem uzrastu mogu postojati svi tipovi primarnih i brojne forme sekundarnih HLP. Porodična hiperholesterolemija je najteži oblik primarne HLP; heterozigotni oblik je relativno čest i sreće se kod 0,2% opšte

populacije (1:500), a homozigotni oblik je izuzetno redak i pojavljuje se, u proseku, kod jedne osobe na milion ljudi. Koronarna bolest i infarkti miokarda kod homozigota pojavljuju se već u prvoj ili drugoj deceniji, dok kod heterozigota nastaju obično između 30. i 40. godine [7-9]. Do teških ateroskleroznih promena u srednjim godinama života takođe dovodi porodična kombinovana HLP i ona je, zapravo, najčešći oblik primarne HLP u dečjem uzrastu [10], dok je hilomikronemijski sindrom specifičan za dečji uzrast ali ekstremno redak, a nasleđuje se autosomno recesivno (nastaje usled nedostatka lipoproteinske lipaze ili nedostatka apo CII, koji je njen aktivator) [3]. Identifikovanje genetski uslovljenih HLP praćenih preranim nastankom kardiovaskularnih oboljenja predstavlja ključni momenat u dečjem uzrastu kako bi se odložio ili prevenirao aterosklerozni proces.

Važno je, međutim, ustanoviti da li je u pitanju sekundarna HLP, koja se može ispoljiti u obliku svakog od postojećih tipova primarnih HLP, a čije otkrivanje ima veliki praktični značaj jer se na njih može uspešno delovati jedino lečenjem osnovne bolesti. Najčešći uzroci sekundarnih HLP kod dece i adolescenata su: gojaznost, šećerna bolest (u poslednje vreme i kod dece sve češći dijabetes tipa 2), hipotireoidizam, nefrotski sindrom, hronična bubrežna insuficijencija, zatim bolesti jetre, druge endokrinopatije (Cushingov sindrom, hipopituitarizam), anorexia nervosa, uzimanje alkohola, primena estrogena i drugi [8,9].

LABORATORIJSKI SKRINING

Američka ekspertska grupa za decu i adolescente Nacionalnog edukativnog programa za holesterol (NCEP), još 1992. godine, preporučila je da se kod dece i adolescenata sprovodi selektivni skrining HLP, za razliku od populacije odraslih (iznad 20. godine života), gde se insistira na opštem ili univerzalnom skriningu [11]. U stvari, iz razumljivih razloga nemoguće je i nepotrebno ovim pregledima podvravati svu decu, a posebno sasvim malu. Ipak, u slučaju opravdane sumnje, pregledi se mogu započeti već posle navršene druge godine života, premda se u nekim retkim slučajevima (na primer, ako jedan ili oba roditelja imaju porodičnu hiperholesterolemiju) pregled može uraditi odmah po rođenju uzimanjem krvi iz pupčane vrpce.

Pokazalo se, ipak, da kod selektivnog skrininga postoji veliki procenat lažno negativnih rezultata, pa je, stoga, univerzalni skrining već kod dece još uvek predmet značajnog broja analiza i procena. Današnji stav je da nema dovoljno dokaza koji bi predstavljali preporuku za ili protiv univerzalnog skrininga, pa se i dalje predlaže selektivni skrining kod beba, dece i adolescenata ili mlađe odrasle populacije (do 20. godine života) [12,13].

Selektivni skrining preporučuje se u sledećim situacijama: a. ako su kod roditelja ili najbližih srodnika dijagnostikovani rana ateroskleroza i koronarna bolest (ili srodna oboljenja, poput šloga, karotidne stenoze i periferne arterijske bolesti) pre 55. godine; b. kod iznenadne smrti u porodici osoba mlađih od 55 godina; c. ako kod roditelja ili bliskih srodnika postoji dokazana HLP; d. ako kod deteta postoje ksantomi ili netipični rekurentni bolovi u trbuhu; e. ako je dete gojazno ili ima neko drugo oboljenje koje je često praćeno poremećajima metabolizma lipida (dijabetes, hipotireoidizam, nefrotski sindrom i druga) [1,12-14].

Laboratorijski skrining obuhvata određivanje ukupnog holesterola, HDL-holesterola, LDL-holesterola, triglicerida i tzv. frižiderski test (izgled seruma posle stajanja 18-24 sata na temperaturi od +4°C). Ukoliko se na osnovu ovih analiza ne može ustanoviti tačna priroda poremećaja, izvode se i dodatni laboratorijski pregledi, pre svega određivanje apo B-100, lipoproteina Lp(a), apo AI i apo E i njegovih izoformi.

Kao normalne vrednosti ukupnog holesterola prihvataju se njegovi nivoi ispod 4,40 mmol/l, granične su između 4,40-5,20 mmol/l, a visoke iznad 5,20 mmol/l. Odgovarajuće vrednosti za LDL-holesterol iznose: ispod 2,85 mmol/l, 2,85-3,40 mmol/l i iznad 3,40 mmol/l. Vrednosti HDL-holesterola ispod 0,90 mmol/l označavaju snižen nivo. Normalne vrednosti triglicerida u serumu su do 1,30 mmol/l, povišene iznad 1,70 mmol/l, a one u rasponu od 1,30-1,70 mmol/l granične ili blago povišene [15,16].

LEČENJE

Nefarmakološke mere

Nefarmakološke mere lečenja obuhvataju dijetnu ishranu i povećanu fizičku aktivnost, uz strogo održavanje normalne telesne mase.

Prilikom propisivanja dijetske ishrane moraju se uzeti u obzir sve specifičnosti ove populacione grupe. To je period vrlo intenzivnog rasta i razvoja organizma koji nesumnjivo stavlja određene zahteve u pogledu količine i vrste unete hrane. Očigledno je da se organizam deteta ne sme lišiti neophodnih građivnih materija, u prvom redu belančevina životinjskog porekla, a mora se obezbediti i dovoljan unos vitamina i mineralnih materija. Takođe je potrebno voditi računa i o mogućim nepovoljnim psihološkim efektima rigoroznog dijetskog tretmana u tim godinama života. Roditelji, a i deca ukoliko su veća, treba da shvate da ne postoji nikakva ispoljena bolest, ali da je neophodno blagovremeno otkloniti ili korigovati poremećaje metabolizma masti i sve druge moguće faktore rizika. Takva deca moraju da budu fizički aktivna i da se bave sportom, a ukoliko su gojazna ili postoji samo tendencija ka njenom razvitku, treba insistirati da se prekomerna telesna masa smanji. Deci se uvek mora ukazivati na štetnost pušenja i učiniti sve da takvu naviku ne steknu. Isto se odnosi i na uzimanje alkohola.

Današnji stav je da nikakve dijetske mere ne treba preduzimati pre napunjene druge godine života [2,6,12,14,16]. Preporuke Američkog kardiološkog udruženja (AHA) za ishranu dece od treće godine života i stariju [1,17], insistiraju da ishrana treba prvenstveno da se zasniva na svežem voću i povrću, nemasnim mlečnim proizvodima i proizvodima s niskim sadržajem masti životinjskog porekla, integralnim žitaricama, posnom mesu, ribi, mahunarkama. Poznato je da deca naročito vole majoneze, žumance jajeta umućeno sa šećerom, razne paštete (posebno jetrene) i razne napitke s velikim sadržajem koncentrovanih ugljenih hidrata, pa se zabrana tih namirnica mora posebno pomenuti prilikom davanja dijetskih uputstava.

Ukupan unos masti treba ograničiti do najviše 30% dnevnog energetskeg unosa, s tim da zasićene masne kiseline (zajedno s *trans* izomerima nezasićenih masnih kiselina) čine manje od jedne trećine, a mono- i polinezasićene masne kiseline *cis* konfiguracije preostale dve trećine od ukupnog dnevnog unosa masti. Dozvoljeni dnevni unos holesterola je ispod 300 mg. Međutim, u težim i refraktern-

im slučajevima, unos zasićenih masnih kiselina (zajedno s *trans* izomerima) treba smanjiti ispod 7% dnevnog energetskog unosa, a holesterol ispod 200 mg, odnosno tako da iznosi svega 100 mg holesterola na svakih 4200 kJ (1000 cal) dnevnog energetskog unosa [1, 6, 9,17].

Proteini čine do 20%, a ugljeni hidrati oko 55% dnevnog energetskog unosa, ali tako da se prednost daje kompleksnim ugljenim hidratima, a koncentrovane ugljene hidrate (mono- i disaharidi, na primer konzumni šećer i svi prehrambeni proizvodi u kojima se nalaze u velikim količinama) treba smanjiti na što je moguće manju količinu [2,6,16,17].

Kada su u pitanju hipertrigliceridemije treba reći da su one u dečjem uzrastu relativno retke i, po pravilu, ne zahtevaju energičniji dijetski režim. Kako su takva deca vrlo često gojazna, neophodno je postizanje normalne telesne mase, svakodnevna i intenzivna fizička aktivnost i ograničavanje unosa koncentrovanih ugljenih hidrata (razni sokovi, zašećereni napici i slično). Pored normalizacije serumskih triglicerida, ovakvim režimom postiže se još i porast HDL-holesterola, kao i otklanjanje eventualne hiperinsulinemije i povišenog krvnog pritiska [6,17].

Postoje studije koje sugerišu da povećan unos dijetskih biljnih vlakana i dodavanje proteina iz soje ili ovasa mogu predstavljati koristan dodatak dijetskoj ishrani, kao i da uravnotežena laktoovovegetarijanska ishrana obezbeđuje normalan rast i razvoj [6].

Povećana fizička aktivnost uvek je neophodna uz dijetski režim ishrane. Pored povoljnog efekta na nivo krvnih lipida i lipoproteina, utiče i na ostale faktore rizika, kao što su gojaznost, insulinska rezistencija i arterijska hipertenzija [18]. Preporučuje se svakodnevna fizička aktivnost u trajanju od najmanje 60 minuta.

Ciljevi nefarmakološkog lečenja [1,16,17] su:

a. za decu s graničnim vrednostima LDL-holesterola - sniziti njegov nivo na 2,85 mmol/l;

b. za decu s povišenim LDL-holesterolom - sniziti nivo na 3,40 mmol/l kao minimalni, a na 2,85 mmol/l kao poželjni cilj.

Posle 3 i 6 meseci ovakve terapije procenjuje se njen efekat i ukoliko je on postignut nastavlja se sa dotadašnjim tretmanom uz šestomesečne laboratorijske kontrole. U protivnom, posle šestomesečnog neuspešnog lečenja, treba pooštriti dijetski režim, povećati intenzitet fizičke aktivnosti i razmotriti eventualnu primenu medikamenata.

Farmakološka terapija

Kada je reč o primeni medikamenata treba imati u vidu da je, po pravilu, potrebna njihova dugotrajna primena, verovatno tokom čitavog života, s mogućnošću nastanka različitih neželjenih dejstava, posebno kod upotrebe određenih lekova. Opše je prihvaćen stav da medikamentno lečenje ne treba započinjati pre napunjene desete godine života i pod uslovom da korektno sproveden režim dijetske ishrane i povećane fizičke aktivnosti tokom najmanje 6 meseci nije dao očekivane rezultate [1,6-8,11,14,19]. Ekspertska grupa za decu i adolescente američke NCEP [8,12,13,16] predlaže da medikamentnu terapiju treba započeti ako je:

a. nivo LDL-holesterola i dalje iznad 4,90 mmol/l;

b. nivo LDL-holesterola iznad 4,10 mmol/l, a postoji pozitivna porodična anamneza o preranoj koronarnoj bolesti (ili njenih ekvivalenata) ili su kod deteta prisutna dva ili više faktora rizika za prerani nastanak ateroskleroze.

Novije preporuke AAP (American Academy of Pediatrics), iz 2008. godine, zalažu se za primenu lekova već kod dece od 8 i više godina ako je: a. nivo LDL-holesterola iznad 4,90 mmol/l; b. nivo LDL-holesterola 4,10 mmol/l uz porodičnu anamnezu o preranoj koronarnoj bolesti ili prisustvu dva ili više faktora rizika; c. nivo LDL-holesterola 4,10 mmol/l uz postojanje šećerne bolesti [1,2,13]. Ovako liberalni stavovi izazvali su velike reakcije medicinske javnosti u SAD i još nisu šire prihvaćeni, budući da su dati samo na osnovu analogije sa odraslim i bez ikakvih dokaza i procena njene efikasnosti [19,20]. Ovakvi kriterijumi mogu se prihvatiti samo kod dece s teškim oblicima heterozigotne i u homozigotnom obliku porodične hiperholesterolemije. Naime, u takvim situacijama rizik nedavanja lekova daleko je veći nego što su moguće neželjene nuspojave.

Medikamentnu terapiju je najbolje započeti s anjonskim smolama ili jonskim izmenjivačima (kolesevelam, holestiramin, holestipol), koji su se pokazali delotvornim kod dece (snizenje LDL-holesterola za oko 20%), sa kojima postoje vrlo duga klinička iskustva i koji ne dovode do bilo kakvih sistemskih neželjenih dejstava (jer se ne resorbjuju u crevima) [1,15,21]. Premda nema podataka o signifikantnom smanjenju resorpcije liposolubilnih vitamina, malapsorpciji masti i steatoreji, smanjenoj resorpciji kalcijuma i gvožđa, ponekad je potrebno dodatno davanje vitamina A, D, E i K, kao i gvožđa [6,22]. Njihovu primenu jako otežavaju česti gastrointestinalni neželjeni efekti (posebno opstipacija i nadimanje) zbog čega deca vrlo često odbijaju njihovo uzimanje, kao i interakcija s drugim lekovima.

Daleko su efikasniji statinski preparati. U velikom broju randomizovanih kliničkih studija i meta-analiza tih studija ustanovljeno je da statini efikasno snižavaju nivo LDL-holesterola (za oko 40% i više), uz istovremeno blago sniženje triglicerida i manji porast HDL-holesterola [23,24]. U više studija, koje su trajale 2-3 godine, nije ustanovljeno da dovode do promena u rastu i razvoju, a u daleko najvećem procentu slučajeva ne dovode do oštećenja funkcionog stanja jetre i pojave miopatija [1]. Ipak, zbog opasnosti nastanka pomenutih nuspojava, neophodne su stalne laboratorijske kontrole kreatin kinaze i transaminaza (AST i ALT), u početku terapije svakih 4-6 nedelja, zatim svakih 12 nedelja, a kasnije u šestomesečnim intervalima. U slučaju potrebe mogu se kombinovati s nekim od preparata anjonskih smola, pri čemu je značajno da su nuspojave ovakve kombinacije praktično iste kao i prilikom primene svakog od ovih lekova u obliku monoterapije [6]. Međutim, kombinovano davanje statina s nikotinskom kiselinom ili nekim od derivata fibričke kiseline značajno povećava rizik nastanka miopatija i oštećenja jetre; zbog toga su ovakve kombinacije kontraindikovane.

Premda nikotinska kiselina signifikantno snižava nivo LDL-holesterola i triglicerida a povišava nivo HDL-holesterola, kod dece se izuzetno retko koristi zbog vrlo čestih i ozbiljnih neželjenih dejstava (crvenilo i svrab kože lica i grudnog koša, gastrointestinalne smetnje – piroza, dijareja, čak i pojava gastroduodenalnog ulkusa, zatim oštećenja jetre, hiperglikemija i pogoršanje tolerancije glikoze, hiperurikemija). S druge strane, iskustva u dečjoj praksi s inhibitorom resorpcije holesterola (ezetimib), koji se najčešće koristi u kombinovanoj terapiji sa statinima, još su nedovoljna za zauzimanje nekih decidiranih stavova [1].

Hipertrigliceridemije, čak i kada su vrlo izražene, u daleko najvećem broju slučajeva vrlo povoljno reaguju na dijetski režim, redukciju prekomerne telesne mase i fizičku aktivnost, tako da vrlo retko zahtevaju dodatni medikamentni tretman. Takvi slučajevi bili bi indikacija za davanje derivata fibričke kiseline, ali i njih takođe ne treba davati pre napunjenih 10 godina života. Njihova primena ograničena je samo na decu s teškom hipertrigliceridemijom i rizikom za nastanak pankreatitisa (trigliceridi preko 11,0 mmol/l) [2,8,16,19].

Današnji stav je da deci hipolipidemike treba davati u dozama koje iznose jednu trećinu do polovine doze leka preporučene odraslim osobama. Za decu i adolescente sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom dnevne doze za kod nas najčešće korišćene preparate statina su: početna doza za simvastatin i atorvastatin je 10 mg, eventualno povišenje doze vrši se u intervalima od 4 nedelje, a maksimalne doze približno su upola manje nego kod odraslih – za atorvastatin 20 mg i za simvastatin 40 mg jednog dnevnog [8,12].

Kod dece s homozigotnom ili terapijski refrakternom heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom primenjuje se po potrebi i LDL-afereza – ekstrakorporalno selektivno uklanjanje LDL-holesterola [25,26]. Sprovodi se u seansama koje traju po nekoliko sati i ponavljaju se obično na 14 dana, eventualno i ređe (na 21 dan). Dodatna medikamentna terapija nekim statinskim preparatom značajno povećava terapijski efekat i može produžiti intervale između seansi. Operativni postupci, kao što su transplantacija jetre ili portokavni šant, danas se izvode izuzetno retko.

U relativno bliskoj budućnosti kod dece s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom mogu se očekivati bolji terapijski rezultati s genskom terapijom [27].

HIPERLIPOPROTEINEMIJE KOD STARIH OSOBA

Kod starijih preko 70. godine života, HLP nose određene specifičnosti i stvaraju izvesne dileme. Poznato je da kod starih osoba poremećaji metabolizma lipoproteina kao faktor rizika za nastanak koronarne bolesti i ateroskleroze uopšte, imaju manji značaj nego kod sredovečnih. Postavljalo se i pitanje da li lečenje započeto u poznim godinama života može efikasno sprečiti nastanak i dalju progresiju već postojećih ateroskleroznih lezija. S druge strane, stare osobe vrlo često dugotrajno uzimaju više različitih lekova, pa dodavanje hipolipidemika može pogoršati njihovu podnošljivost i potencirati neželjena dejstva. Ovo utoliko pre jer su moguće brojne interakcije između različitih lekova koje jedna osoba istovremeno uzima [6,15,28,29].

Izneta razmišljanja nisu plediranje za neki nihilistički stav u odnosu na ovaj problem. Naprotiv, današnji je stav da je potreban aktivan pristup dijagnostici, lečenju i praćenju ovih poremećaja, ali uzimajući u obzir sve specifičnosti starije životne dobi. Pri tome je posebno značajno da su studije u populacijama starih osoba ustanovile povoljne efekte lečenja HLP na smanjivanje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta [15,28,30].

PROSPER studija (The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) bila je prva u kojoj je ispitivan efekat statinske terapije na smanjenje kardiovaskularnog rizika kod starih osoba (70-82 godine) [31]. Trogodišnja primena pravastatina dovela je do signifikantnog sniženja LDL-holesterola i smanjenja relativnog rizika za razvitak koronarnih događaja za 19%. Naročito povoljan efekat bio je u podgrupi ispitanika s niskim nivoom HDL-holesterola (ispod 0,9 mmol/l); iz toga je proistekao zaključak da je nizak nivo HDL-holesterola u pozitivnoj korelaciji s kardiovaskularnim rizikom kod starih i da ovakvi pacijenti imaju, zapravo, najveću korist od terapije pravastatinom [15]. Neke kasnije studije i naknadne analize podgrupa starih ispitanika u drugim velikim kliničkim studijama primarne (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS) i sekundarne prevencije ateroskleroze i kardiovaskularnih događaja (4S, CARE, LIPID, VA-HIT) potvrdile su da lečenje lipidskih i lipoproteinskih poremećaja kod starih daje povoljne efekte praktično slične onim kod mladih i sredovečnih osoba [15,28,32].

DIJAGNOSTIKA

Za otkrivanje HLP i drugih lipoproteinskih poremećaja u ovoj životnoj dobi najčešće je dovoljno određivanje ukupnog holesterola, LDL- i HDL-holesterola, triglicerida i tzv. frižiderski test. Samo u situacijama kada se na osnovu ovih analiza ne može utvrditi prava priroda poremećaja, potrebni su i neki dodatni pregledi, pre svega određivanje pojedinih klasa apolipoproteina i lipoproteina Lp(a). Inače, kriterijumi za interpretaciju dobijenih nalaza praktično su isti kao i za mlade i sredovečne osobe.

U kliničkoj praksi moguće su dve situacije: HLP poznate već dugi niz godina, lečene ili nelečene, i novootkrivene HLP. Kada je posredi dugotrajna HLP dotada uspešno lečena samo dijetskom ishranom ili i medikamentima, treba nastaviti s istom terapijom, jer njen prekid vrlo brzo anulira sve efekte dotadašnjeg lečenja. Međutim, ako dotadašnja terapija nije bila efikasna ili se teško toleriše, tada su neophodne korekcije i traganje za eventualnim pridruženim poremećajima koji nepovoljno utiču na metabolizam lipoproteina.

Novootkrivene HLP kod starih osoba (u ranijim periodima života uvek normalne vrednosti krvnih lipida i lipoproteina) iziskuju vrlo pažljivo istraživanje moguće sekundarne prirode. To podrazumeva traganje za svim poznatim oboljenjima ili drugim stanjima koja dovode do sekundarnih HLP, a u prvom redu misliti na primarni hipotireoidizam (u tim godinama vrlo čest, ali klinički diskretan ili potpuno asimptomatski), zatim hroničnu bubrežnu insuficijenciju, kao i na istovremeno uzimanje različitih lekova koji mogu dovesti do lipidskih i lipoproteinskih poremećaja (tiazidski diuretici, neki beta blokatori, kortikosteroidi, imunosupresivna sredstva i drugi) [15]. Takođe je potrebno isključiti postojanje hiperalfalipoproteinemije ili sindroma dugog života koji se karakteriše povišenjem HDL-holesterola (iznad 2,0 mmol/l) i umerenim porastom ukupnog holesterola, a koji razumljivo ne zahteva nikakvo lečenje [6].

Najzad, i kod starih osoba treba tragati za istovremenim postojanjem drugih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja (arterijska hipertenzija, pušenje, gojaznost, dijabetes i druga).

LEČENJE

Osnovu lečenja HLP kod starih čine dijetska ishrana kombinovana s povećanom fizičkom aktivnošću, po potrebi dopunjena i primenom hipolipidemijskih medikamenata.

Dijetska ishrana se u principu ne razlikuje od dijetskog režima kod mladih i sredovečnih. Mora se voditi računa da sadrži dovoljno proteina, kalcijuma i drugih minerala i vitamina, pošto je kod starih oboba ishrana često već nepravilna. Podnošljivost velikog alimentarnog unosa dijetskih biljnih vlakana često je smanjena i zbog toga neprihvatljiva za znatan broj starih s HLP. Kao i kod mladih, i kod starih osoba se preporučuje samo dijetski režim tokom 3-6 meseci pre eventualnog uključivanja hipolipidemika, premda se u poslednje vreme sve više prihvata stav da se medikamentno lečenje može započeti već posle 4-6 nedelja ako dijetska ishrana ostane bez efekta, posebno kod bolesnika s visokim rizikom [33].

Povećana fizička aktivnost i u ovoj životnoj dobi vrlo je korisna, ali je od izuzetne važnosti da se intenzitet i vrsta fizičke aktivnosti dovedu u sklad s njihovom, manje ili više, redukovanom sposobnošću za velike fizičke napore, čestim oštećenjima lokomotornog sistema, kao i sa istovremenim postojanjem oboljenja srca, krvnih sudova i drugih organa.

Ukoliko kod osoba koje imaju koronarnu bolest ili njene ekvivalente (šlog, smetnje moždane cirkulacije, aneurizma abdominalne aorte, periferna arterijska bolest), odnosno dijabetes tipa 2, posle tri a najduže šest meseci korektno sproveden dijetski režim i povećana fizička aktivnost, ne rezultuju sniženjem ukupnog holesterola ispod 5,0 mmol/l, LDL-holesterola ispod 3,0 mmol/l, HDL-holesterola iznad 1,20 mmol/l kod muškaraca i 1,30 mmol/l kod žena, a nivo triglicerida ostaje iznad 1,70 mmol/l – tada postoje indikacije za primenu hipolipidemijskih medikamenata [15,26,34,35]. Značajno je naglasiti da godine života ne predstavljaju ograničavajući faktor za davanje ovih lekova. Međutim, stare osobe s lošim izgledima za preživljavanje i lošim kvalitetom života nisu kandidati za primenu hipolipidemika. Preciznije rečeno, maligne neoplazme u poodmakloj fazi, stanja teške demencije, teška oboljenja centralnog nervnog sistema, pluća i drugih organa, odnosno kada je očekivani vek življenja kraći od dve godine [6,15,28,33].

Kod predominantnih hiperholesterolemija danas se najčešće koristi neki od statinskih preparata budući da je dokazano da se i kod starih osoba s njima postižu dobri terapijski efekti [15,22,28,32-34]. Rizik pojave oštećenja jetre i, naročito, nastanka miopatije, čak i rabdomiolize, iziskuje poseban oprez. Nastanak miopatija se višestruko povećava ako se uz statine primenjuju i neki od lekova iz sledeće dve grupe: 1. neki od derivata fibričke kiseline (posebno gemfibrozil) ili nikotinska kiselina iz grupe hipolipidemika, jer i sami dovode do miopatije; 2. lekovi koji koriste isti metabolički put preko citohroma P450, izoenzim 3A4: makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin), antifungicidna sredstva (ketokonazol, itrakonazol), ciklosporin, anti-depresiv nefazodon, lekovi protiv HIV infekcije iz grupe inhibitora proteaza [19]. Kod starih osoba terapiju statinima treba započeti s malim dozama i postepeno ih povećavati do željenog efekta. Ne preporučuje se davanje statina u maksimalnim dozama, s napomenom da kod velikog broja ovakvih bolesnika mogu biti dovoljne i upola manje doze. U

teškim i na lečenje rezistentnim slučajevima moguća je kombinacija nekog statinskog preparata i ezetimiba (inhibitor resorpcije holesterola) ili kombinacija s jonskim izmenjivačima, pri čemu se u ovakvim kombinacijama daju manje doze od onih koje se koriste u monoterapiji, a što doprinosi manjem riziku nastanka neželjenih dejstava [15,19,22,28].

Ako je posredi umerena hiperholesterolemija može se pokušati s jonskim izmenjivačima (pre svega kolesevelam, zatim holestiramin i holestipol), posebno zbog toga što predstavljaju vrlo bezbedne lekove [6,15,19,28]. Treba, međutim, istaći da često dovode do vrlo uporne opstipacije (inače, već česta pojava kod starih) i, s njom u vezi, do pogoršavanja hemoroidalne bolesti. Te smetnje donekle ublažava povećan unos dijetskih biljnih vlakana. Nikotinska kiselina u lečenju HLP, posebno kod starih osoba, koristi se izuzetno retko zbog vrlo loše podnošljivosti i čestih ozbiljnih neželjenih dejstava, posebno u slučaju kombinovane terapije sa statinima ili derivatima fibričke kiseline. Izuzetak predstavlja jedan novi oblik nikotinske kiseline s produženim delovanjem – niaspan, koji mnogo ređe dovodi do nuspojava. Posebno je indikovana kod bolesnika s niskim vrednostima HDL-holesterola jer povišava njegov nivo čak za 21% [22].

U izolovanim ili predominantnim hipertrigliceridemijama, ako dijetski režim nije dovoljan, indikovana je primena derivata fibričke kiseline, pri čemu treba voditi računa o njihovim neželjenim dejstvima (gastrointestinalne smetnje, porast transaminaza, pojava holeritijaze) [6,19,32,33]. Kod starih osoba treba ih primenjivati u manjim dozama od maksimalno preporučenih. Fibrati, posebno gemfibrozil potenciraju dejstvo dikumarolskih antikoagulantnih sredstava, zbog čega se kod istovremenog davanja njihova doza mora smanjiti (obično na polovinu, odnosno da se protrombinsko vreme održava u željenim granicama). Konačno, kombinovana terapija gemfibrozilom i statinom nosi veliki rizik nastanka miopatija, dok je kombinacija fenofibrata i statina bezbednija [19,22]. Zbog toga takve kombinacije kod starih osoba treba izbegavati.

Abstract

Lipid and lipoprotein disorders in children and elderly are specific with respect to diagnostics and therapy plan, which should be considered in routine clinical practice. Within the hyperlipoproteinemia in children and adolescents particular emphasis is given to issues related to laboratory screening, treatment, non-pharmacological measures and pharmacological therapy. Criteria for administration of hypolipidemic drugs are investigated, giving particular attention to a very sensitive issue of child's age and application of these agents. In the matter of hyperlipoproteinemias in the elderly an active approach to their diagnostics, treatment and monitoring is advocated, taking into account the specificities of this age category. It is emphasized that numerous studies on elderly patients revealed beneficial effects of the therapy on cardiovascular morbidity and mortality.

LITERATURA

1. Raman VS, Heptulla RA. Hyperlipidemia in children. *Tex Med* 2009; 105(2): 38-43.
2. McCrindle BW, Manliot C. Elevated atherogenic lipoproteins in childhood: risk, prevention and treatment. *J Clin Lipid* 2008; 2(3): 138-46.
3. Durrington PN, Sniderman A. *Hyperlipidemia*. 3rd ed. Oxford: Health Press; 2005:1-158.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1650-6.
5. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(1): 95-106.
6. Lepšanić L, Lepšanić Lj. Klinička lipidologija. Beograd: Savremena administracija; 2000:1-342.
7. Kwiterovich PO. Lipid management in children – when and how? In: Betteridge DJ. (ed.) *Lipids: Current Perspectives*. Special patient group. London: Martin Dunitz 1996: 2; 187-202.
8. McCrindle BW. Hyperlipidemia in children. *Tromb Res* 2006; 118(1): 49-58.
9. Lepšanić L, Lepšanić Lj. Genetika lipidnih i lipoproteinskih poremećaja. In: Krstić A. (ed.) *Genetski testovi za savremenog lekara*. Beograd: Akademija medicinskih nauka SLD 2008;1(2):103-22.
10. Cortner JA, Coates PM, Liacouras CA, Jarvik GR. Familial combined hyperlipidemia in children: clinical expression, metabolic defects, and management. *J Pediatr* 1993; 123(2):177-84.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89(3):295-501.
12. US Preventive Services Task Force. Screening for lipid disorders in children: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics* 2007;20(1):e215-e219.
13. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122(1):198-208.
14. Starc JT. Management of hyperlipidemia in children. *Prog Pediatr Cardiol* 2001;12:205-13.
15. Gotto AM Jr, Amarencu P, Assmann G, et al. ILIB – Dyslipidemia and Coronary Heart Disease. 3rd ed. New York 2003:1-227.
16. Kwiterovich PO Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):4200-9.
17. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, et al; American Heart Association; American Pediatric Society. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2005;112(13):2061-75.
18. Thavandiranathan P, Jones E, Han RK, et al. Association between physical activity, adiposity, and lipid abnormalities in children with familial hyperlipidemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(1):59-64.
19. Kažić T, Lekovići za hiperlipoproteinemije. In: Kažić T, Ostojić M. (ed.) *Klinička kardiovaskularna farmakologija*. Beograd: Integra 2009: 195-232.
20. Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins – The controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med* 2008;359:1309-12.
21. Tonstad S, Ose L. Colestipol tablets in adolescents with familial hypercholesterolemia. *Acta Paediatr* 1996;85(9):1080-2.
22. Lepšanić L, Lepšanić Lj. Povišeni holesterol i ateroskleroza. Beograd: Velarta 2009: 1-200.
23. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(8):1803-10.
24. de Jongh S, Ose L, Szamost T, et al. Simvastatin in Children Study Group. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002;106(17):2231-7.
25. Vella A, Pineda AA, O'Brien T. Low density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidaemia. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1039-46.
26. Lepšanić L. Hiperlipoproteinemije. In: Kažić T, Ostojić M. (ed.) *Klinička kardiovaskularna farmakologija*. Beograd: Integra 2009: 159-93.
27. Branski LK, Pereira CT, Herndon DN, Jeschke MG. Gene therapy in wound healing: present status and future directions. *Gene Therapy* 2007;14:1-10.
28. Stokić E. Specifičnosti hiperlipoproteinemija u starih osoba. In: Kontinuirana medicinska postdiplomska edukacija – Lipidologija u svakoj ambulanti. Igalo: Institut za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "dr Simo Milošević", 2004:100-3.
29. Benfante R, Reed D. Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? *JAMA* 1990;263:393-6.
30. Kannel WB. Coronary heart disease risk factor in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:101-7.
31. Shepherd J. Preventing the next event in the elderly: the PROSPER perspective. *Atherosclerosis (Supplements)* 2003;4:17-22.
32. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients >75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2002;105:1735-43.
33. Davidson M, Kurlanski SB, Kleinpell RM, et al. Lipid Management and the Elderly. *Prev Cardiol* 2003;6(3):128-33.
34. Jones PH. Treating dyslipidemia in the elderly. *Cardiology Review* 2003;20(10):12-20.
35. AHA Scientific Statement. Managing abnormal blood lipids a collaborative approach. *Circulation* 2005;112:3184-209.