Dislipidemiile

1

Pamela Fazio, DO
Sara Sirna, MD

ELEMENTE-CHEIE DE DIAGNOSTIC

- Niveluri plasmatice crescute ale lipoproteinelor cu densitate scăzută, ale lipoproteinelor fără densitate înaltă, ale lipoproteinei(a) și ale apolipoproteinei (apo) B-100.
- Niveluri plasmatice reduse ale lipoproteinelor cu densitate înaltă și ale apo A-I.
- Niveluri plasmatice crescute ale trigliceridelor.
- Xantoame cutanate.

Aspecte generale

Mai multe studii epidemiologice au demonstrat o legătură directă între mortalitatea cardiovasculară și nivelurile ridicate ale colesterolului plasmatic. Dislipidemiile reprezintă un factor de risc cardiovascular major, modificabil. Terapia hipolipemiantă (care include, dar nu se limitează la dietă, exerciții fizice și tratament farmacologic) a demonstrat beneficii în ceea ce privește supraviețuirea, atât în prevenirea primară (pacienți fără dovezi de boală cardiovasculară aterosclerotică [ASCVD]), cât și în prevenirea secundară (pacienți cu dovezi de ASCVD). Ca urmare, depistarea, stratificarea riscului și tratarea dislipidemiei au devenit parte integrantă a medicinei cardiovasculare preventive și o etapă necesară pentru a îmbunătăți sănătatea populației.

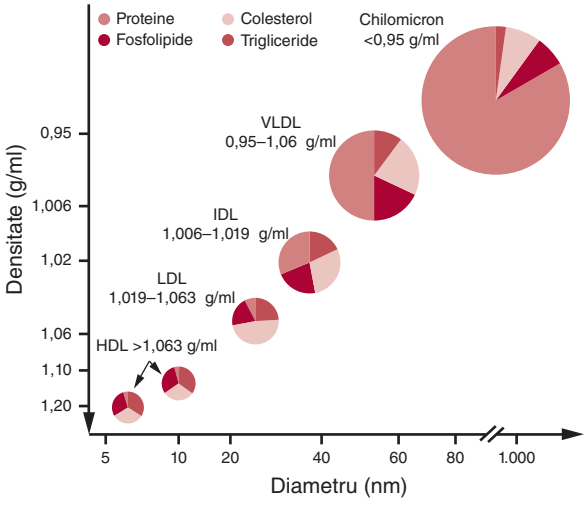
A. Lipoproteine și apolipoproteine

Colesterolul, esterii de colesterol și trigliceridele sunt principalele lipide prezente în plasmă. Colesterolul este o componentă a membranei celulare, având totodată un rol în sinteza hormonilor steroidieni și a acizilor biliari. Trigliceridele sunt formate din lanțuri de acizi grași și fosfolipide. Lanțurile de acizi grași reprezintă o sursă de energie primară pentru organism; fosfolipidele sunt elemente-cheie ale tuturor membranelor celulare. Colesterolul și trigliceridele sunt insolubile în apă și sunt transportate în plasmă de lipoproteine, clasificate în lipoproteine cu densitate mare de colesterol (HDL), lipoproteine cu densitate scăzută de colesterol (LDL), lipoproteine cu densitate foarte scăzută de colesterol (VLDL), lipoproteine cu densitate intermediară de colesterol (LDL) și chilomicroni. Lipoproteinele sunt formate dintr-un nucleu lipidic și un strat exterior de fosfolipide hidrosolubile care transportă apolipoproteine (proteine specifice cu rol de coenzime), liganzi ai receptorilor sau reglatori ai metabolismului lipoproteic. Apolipoproteina (apo) A-I este inclusă în HDL și facilitează transportul colesterolului de la țesuturi. Apo B, prezentă sub forma apo B-100 (VLDL, IDL, LDL) sau apo B-48 (chilomicron), servește ca ligand al receptorului LDL. Apo C-I, apo C-II și apo C-III participă la metabolismul trigliceridelor, iar apo E este prezentă la nivelul chilomicronilor.

Lipoproteina (a) [Lp(a)] este strâns corelată cu bolile cardiovasculare (BCV), fiind formată dintr-o particulă LDL și o Apo A specifică. Structura Lp(a) este similară plasminogenului și se presupune că favorizează trombogeneza. De asemenea, se cunoaște faptul că Lp(a) prezice riscul aterosclerotic precoce, independent de alți factori de risc. Figura 1-1 ilustrează clasele lipoproteinelor și caracteristicile acestora.

B. Metabolismul lipidelor

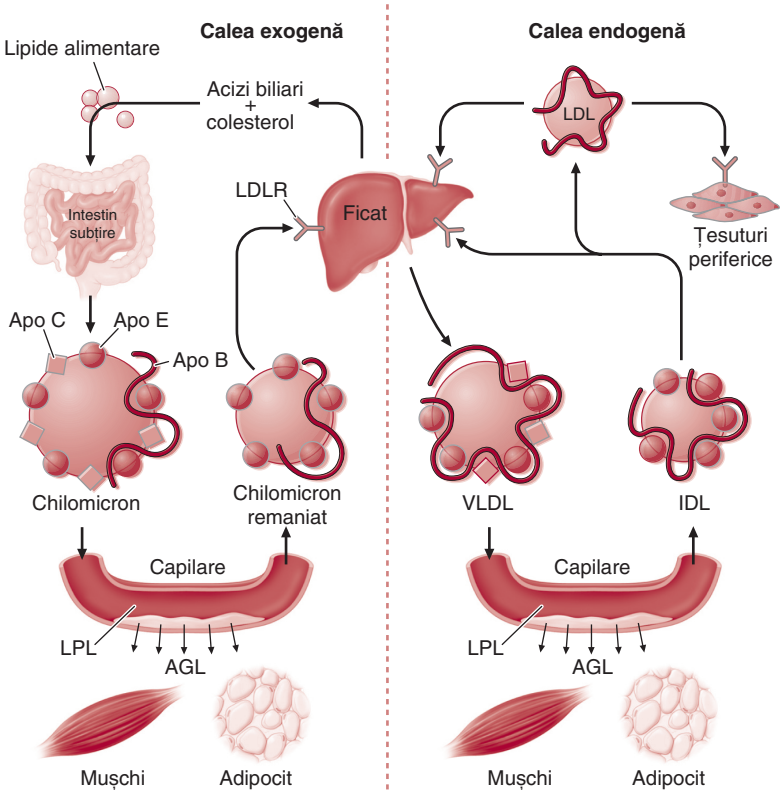
Transportul lipidelor alimentare către țesuturile periferice și ficat este cunoscut sub denumirea de *cale metabolică exogenă*. La acest nivel, trigliceridele sunt hidrolizate de lipazele pancreatice și emulsionate de acizii biliari, ducând la formarea micelelor. Absorbția micelară are loc la nivelul marginii intestinale în perie, unde acizii grași sunt reesterificați și împachetați împreună cu apo B-48, fosfolipide și colesterol pentru a forma chilomicroni. Ulterior, chilomicronii ajung în circulația portală, unde sunt hidrolizați de lipoproteinlipază (LPL) pentru a elibera acizii grași. Activitatea LPL este reglată prin apo C-II, care activează LPL și apo C-III, care inhibă LPL. Acizii grași liberi sunt utilizați de mușchi sau depozitați sub formă de țesut adipos într-un proces controlat de insulină. Pe măsură ce particulele devin mai mici, colesterolul și apolipoproteinele sunt transferate în HDL, formându-se un rest de chilomicron, preluat apoi de ficat pentru a fi degradat într-un proces mediat de apo E.



▲ **Figura 1–1.** Caracteristicile lipoproteinelor. HDL, lipoproteine cu densitate mare; IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LDL, lipoproteine cu densitate scăzută; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte scăzută.

Prin *cale metabolică endogenă* se face referire la transferul lipoproteinelor hepatice către țesuturile periferice prin intermediul LDL. Acest proces asigură un aport constant de substrat lipidic, având în vedere variabilitatea aportului alimentar. La acest nivel, VLDL, o lipoproteină bogată în trigliceride, are un rol similar cu cel al chilomicronilor din calea exogenă. VLDL este derivată din acizi grași cu lanț lung, esterificați în ficat. Componenta sa trigliceridică este, de asemenea, hidrolizată de LPL. VLDL preia apolipoproteine (B-100, C-I, C-II, C-III și E) de la nivelul HDL și schimbă trigliceride cu esteri de colesterol într-un proces mediat de proteina de transfer a esterilor de colesterol (CETP). Acest mecanism asigură transferul colesterolului de la HDL la VLDL, permițând transportul acestuia în sens invers. În urma hidrolizei, până la 40% dintre resturile VLDL cunoscute sub numele de IDL sunt preluate de ficat într-un transfer mediat de apo E, iar restul sunt transformate în LDL de lipaza hepatică. Particulele LDL conțin în cea mai mare parte esteri de colesterol și apo B-100 și sunt principalii transportatori de colesterol. Figura 1-2 ilustrează căile metabolismului lipidic endogen și exogen.

1. LDL – LDL conține predominant esteri de colesterol, apo B-100 și 4-8% din trigliceride. LDL este principalul transportor de colesterol la om. Conținutul celular de colesterol



▲ **Figura 1–2.** Calea endogenă și exogenă a metabolismului lipidic. AGL, acizi grași liberi; IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LDL, lipoproteine cu densitate scăzută; LDLR, receptor al lipoproteinei cu densitate scăzută; LPL, lipoprotein-lipază; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte scăzută. (Reprodusă cu permisiunea Kasper D, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.)

este strâns reglementat prin mai multe mecanisme. LDL este internalizată prin apo B-100, care se leagă de receptorii LDL prezenți pe suprafața celulară. Odată internalizată, se produce degradarea apo B-100 și eliberarea de colesterol. Numărul receptorilor LDL este, de asemenea, strâns reglementat de fosfoproteina proprotein convertaza subtilisin/kexin 9 (PCSK9). PCSK9 se leagă de receptorii LDL de pe suprafața celulară, iar complexul PCSK9-LDL, care include atât LDL, cât și receptorii LDL, este internalizat și degradat. Acest proces duce la o scădere a receptorilor LDL, fapt care perturbă *clearance*-ul LDL și determină acumularea de particule LDL bogate în colesterol la nivelul sângelui. Inhibarea enzimei PCSK9 poate ajuta la atingerea țintelor terapeutice privind LDL. În interiorul celulelor, colesterolul poate fi sintetizat în reticulul endoplasmatic neted printr-o etapă de viteză limitantă care utilizează hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductază.

2. Lp(a) – Lp(a) este o particulă LDL care conține o Apo (a) atașată la componenta Apo (b). Lp(a) este un biomarker nou în domeniul lipidologiei. Primele date de cercetare sugerează o legătură între Lp(a), ASCVD și stenoza aortică valvulară (SAV), însă mecanismul exact nu este clar. Au fost formulate ipoteze care includ tromboza la nivelul plăcilor aterosclerotice arteriale, depunerea de colesterol la nivelul intimei, disfuncția endotelială, inflamația și calcificarea vasculară. Studiile clinice inițiale susțin existența unei legături între nivelurile de Lp(a) și riscul crescut de infarct miocardic, stenoză coronariană, accident vascular cerebral ischemic și mortalitate cardiovasculară. Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina modul de măsurare, intervalul de referință și tratarea nivelurilor de Lp(a) în vederea reducerii riscului cardiovascular.

Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019;13:374–392. [PMID: 31147269]

3. HDL – Studiile epidemiologice au arătat o legătură inversă între nivelurile de HDL și boala coronariană (BC). HDL sunt responsabile de transportul în sens invers al colesterolului, de inhibarea oxidării lipoproteinelor și de menținerea integrității endoteliale. Sintetizată în principal în ficat, dar și în intestin, molecula HDL incipientă este formată din apo A-I, fosfolipide și colesterol. HDL acumulează colesterol într-un proces mediat de apo A-I, care este apoi esterificat de lecitin-colesterol aciltransferaza (LCAT) în interiorul particulei HDL, formând esteri de colesterol cu HDL matur, care pot fi absorbiți de ficat. De asemenea, colesterolul și trigliceridele pot fi transferate de la HDL la VLDL și chilomicroni prin CETP, un proces care permite HDL să transporte colesterolul între celule, VLDL, chilomicroni și ficat.

C. Ateroscleroza

Dislipidemia este un factor predispozant major în dezvoltarea aterosclerozei și a ASCVD. LDL sunt unii dintre cei mai importanți factori cauzali pentru BCV. Concentrațiile plasmatice crescute de LDL pot contribui direct și indirect la aterogeneză. Moleculele LDL oxidate se acumulează în macrofagele subintimale prin captarea activă mediată de receptorii scavenger, care duce la disfuncție celulară, apoptoză și necroză. Spre deosebire de endocitoza mediată de receptorii LDL, acest proces nu este reglementat de conținutul de colesterol. Aceste macrofage sunt denumite celule spumoase și formează striuri lipidice subintimale. În continuare, are loc eliberarea de molecule proinflamatorii și protrombotice, care provoacă leziuni endoteliale. De asemenea, LDL oxidate pot provoca leziuni endoteliale directe prin interacțiunea cu suprafața celulară. Injuria endotelială determină agregarea trombocitelor și proliferarea musculaturii netede, care inițiază formarea plăcilor aterosclerotice. HDL are un rol protector în aterogeneză. Efectele sale antiaterogene sunt exercitate prin susținerea funcției endoteliale, prin transportul invers al colesterolului din macrofage mediat de apo A-I, prin efectele antioxidante și prin efectele antitrombotice.

Tablou clinic

Pacienții cu dislipidemie sunt asimptomatici, cu excepția celor care prezintă pancreatită acută în contextul unei hipertrigliceridemii severe. Semnele clinice depind de cauza dislipidemiei.

Cele mai severe forme de hiperlipidemie sunt cauzate de tulburări genetice ale metabolismului lipoproteic, cum ar fi hipercolesterolemia familială (HF). HF este o boală autozomal dominantă cu defecte ale genei pentru receptorul LDL. Gena mutantă împiedică receptorul LDL să elimine particulele de LDL din sânge, iar din acest motiv nivelurile de colesterol LDL sunt, de obicei, mai mari de 300 mg/dl. Manifestările frecvente includ depozite cutanate adipoase numite xantoame, localizate la nivelul mâinilor, coatelor, genunchilor, gleznelor și în jurul colțului ochiului (xantelasme). Se întâlnește frecvent sub forma unei afectări aterosclerotice coronariene premature, manifestată prin durere toracică (angină) sau infarct miocardic acut. Alte cauze primare frecvente ale dislipidemiei sunt hiperlipidemia mixtă familială (atât niveluri ridicate de LDL, cât și de trigliceride) și hipertrigliceridemia pură (niveluri foarte ridicate de trigliceride). În plus, nivelurile ridicate de LDL sunt asociate cu dezvoltarea bolii arteriale periferice și cu afectarea capacității funcționale. În cazuri extreme, pot apărea evenimente adverse majore la nivelul membrelor, inclusiv ischemie acută.

Tabelul 1-1 rezumă cele mai frecvente cauze primare ale dislipidemiei.

A. Cauze secundare ale dislipidemiei

Dislipidemia se dezvoltă la mulți pacienți, mai degrabă ca urmare a unei anomalii metabolice de fond decât a unei dislipidemii primare. Sindromul metabolic se caracterizează prin obezitate abdominală, hipertensiune arterială, rezistență la insulină (± intoleranță la glucoză), status protrombotic, hipertrigliceridemie, particule LDL mici și niveluri scăzute de HDL.

Obezitatea afectează mai mult de 40% dintre adulții din Statele Unite, iar incidența continuă să crească în fiecare an. Având în vedere lipsa de activitate fizică și aportul caloric crescut, bazat în principal pe grăsimi saturate și zahăr, obezitatea reprezintă o cauză secundară semnificativă a dislipidemiei. Scăderea sensibilității la insulină și creșterea consumului de carbohidrați determină o creștere a formării

Tabelul 1–1. Defecte primare ale genelor

Tulburare genetică	Defect al proteinei (genei)	Lipoproteine crescute	Manifestări clinice	Transmitere genetică	Incidență estimată
Deficitul de lipoprotein-lipază	LPL	Chilomicroni	Xantoame eruptive, hepatosplenomegalie, pancreatită	AR	1 la 1.000.000
Deficitul familial de apolipoproteină C-II	Ape-CII	Chilomicroni	Xantoame eruptive, hepatosplenomegalie, pancreatită	AR	<1 la 1.000.000
Deficitul de Apo A-V	ApeA-V	Chilomicroni, VLDL	Xantoame eruptive, hepatosplenomegalie, pancreatită	AD	<1 la 1.000.000
Deficiența GP1HBP1	GP1HBP1	Chilomicroni	Xantoame eruptive, pancreatită	AD	<1 la 1.000.000
Deficitul familial de lipază hepatică	Lipaza hepatică	Resturi VLDL	Pancreatită, BC	AR	<1 la 1.000.000
Disbetalipoproteinemia familială	ApoE	Chilomicroni, resturi VLDL	Xantom palmar și tuberos, BC, BVP	AR, AD	1 la 10.000
Hipercolesterolemie familială	Receptorul LDL	LDL	Xantom tendinos, BC	AD	1 la 500
Deficiența familială de Apo B-100	Apo B-100	LDL	Xantom tendinos, BC	AD	<1 la 1.000
Hipercolesterolemie autozomal dominantă	PCSK9	LDL	Xantom tendinos, BC	AD	<1 la 1.000.000
Hipercolesterolemie autozomal recesivă	LDLRAP	LDL	Xantom tendinos, BC	AR	<1 la 1.000.000
Sitosterolemie	ABCG5 sau ABCG8	LDL	Xantom tendinos, BC	AR	<1 la 1.000.000

AD, autozomal dominant; AR, autozomal recesiv; BC, boală coronariană; LDL, lipoproteină cu densitate scăzută; LPL, lipoprotein-lipază; BVP, boală vasculară periferică; VLDL, lipoproteină cu densitate foarte scăzută.
Reproducere cu permisiunea Kasper D, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed. a 19-a. New York: McGraw-Hill; 2015.

trigliceridelor, care intră apoi în circulație sub formă de VLDL. Nivelurile HDL sunt scăzute în cazul pacienților cu obezitate. În mod similar, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 dezvoltă dislipidemie din cauza rezistenței la insulină și a excesului ulterior de insulină. Aceasta determină o creștere a sintezei de acizi grași liberi în periferie și la nivel hepatic, ce se traduce printr-o creștere a producției de VLDL și hipertrigliceridemie. Catabolismul lipoproteic este redus din cauza scăderii activității LPL, ceea ce duce la creșterea suplimentară a VLDL plasmatice.

Hipotiroidismul este asociat frecvent cu dislipidemia, din cauza unei reduceri a activității receptorilor hepatici de LDL și, în consecință, a întârzierii *clearance*-ului LDL. Severitatea dislipidemiei se corelează direct cu gradul de hipotiroidie, iar tratamentul endocrinologic adecvat are drept consecință și remisiunea hipercolesterolemiei.

Bolile hepatice pot afecta concentrațiile lipidelor plasmatice. Hepatita este asociată cu o producție mare de VLDL și, deloc surprinzător, afectarea hepatică severă duce la niveluri plasmatice scăzute de lipoproteine, pe măsură ce funcția de sinteză scade progresiv. Boala hepatică colestatică asociază hipercolesterolemie semnificativă prin acumularea de lipoproteină-X, a cărei depunere duce la apariția xantoamelor la nivelul pielii.

Boala cronică de rinichi este asociată cu creșterea VLDL ca urmare a scăderii *clearance*-ului și a reducerii lipolizei. Sindromul nefrotic determină o hipercolesterolemie marcată, având în vedere producția mare de LDL la nivel hepatic și scăderea *clearance*-ului VLDL, modificări apărute în contextul scăderii presiunii oncotice plasmatice.

Există mai multe medicamente care pot modifica lipoproteinele. Diureticele tiazidice pot crește nivelul plasmatic al trigliceridelor. Beta-blocantele pot crește trigliceridele și pot reduce nivelul HDL. Estrogenii, steroizii anabolizanți și corticosteroizii pot crește trigliceridele. Agenții antiretrovirali, în special inhibitorii de protează, sunt asociați cu sindromul de lipodistrofie. Antipsihoticele sunt, de asemenea, posibili agenți cauzali, asociați cu creșterea în greutate și rezistența la insulină.

O altă cauză secundară de luat în considerare este fumatul, care scade concentrația plasmatică de HDL. Dislipidemia este un rezultat al geneticii de fond, al comorbidităților, al vârstei, al stilului de viață și al influenței factorilor de mediu. Toate aspectele trebuie să fie luate în considerare atunci când se tratează persoanele cu dislipidemie.

Diagnostic

Ghidul din 2019 al Colegiului American de Cardiologie (*American College of Cardiology* – ACC) și Asociația Americană a Inimii (*American Heart Association* – AHA) privind tratamentul dislipidemiei pentru reducerea riscului cardiovascular aterosclerotic la adulți recomandă dozarea unui profil lipidic la evaluarea inițială a tuturor pacienților cu vârsta mai mare de 40 de ani. Cu toate acestea, după vârsta de 20 de ani, este rezonabil să se măsoare factorii de risc tradiționali cel puțin la fiecare 4-6 ani. *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) pledează pentru un screening de rutină la bărbații și femeile cu vârsta cuprinsă între 40-75 de ani. De asemenea, USPSTF recomandă efectuarea investigațiilor mai devreme, în cazul în care sunt prezenți factori de risc pentru ASCVD. Atunci când se descoperă anomalii în profilul lipidic, trebuie efectuată o anamneză amănunțită în care să se evalueze prezența bolilor cardiovasculare simptomatice, precum și încercări de identificare a potențialelor cauze secundare ale dislipidemiei. Trebuie obținut un istoric familial complet și trebuie abordați factorii de risc precum sedentarismul, obezitatea, alimentația deficitară și fumatul. Examenul obiectiv poate evidenția xantoame și xantelasme, semne care pot ajuta la diagnosticarea unei dislipidemii primare. Pentru a exclude orice cauză secundară a hiperlipidemiei, trebuie să se efectueze teste metabolice de bază și să se evalueze creatinina, hormonii tiroidieni și funcția hepatică.

Tratament

A. Colesterolul LDL

Grupul operativ ACC/AHA a identificat patru grupuri distincte de pacienți care ar beneficia de tratamentul cu statină exclusiv pe baza dovezilor din studiile controlate randomizate disponibile. Aceste patru grupuri sunt: (1) pacienți cu ASCVD clinică, (2) pacienți cu niveluri LDL mai mari de 190 mg/dl (sugestive pentru HF), (3) pacienți diabetici cu vârste cuprinse între 40 și 75 de ani fără ASCVD și niveluri LDL cuprinse între 70 și 189 mg/dl și (4) non-diabetici fără ASCVD, cu vârste cuprinse între 40 și 75 de ani, cu niveluri LDL cuprinse între 70 și 189 mg/dl și cu un risc BCV absolut la 10 ani mai mare de 7,5%, derivat dintr-o nouă ecuație de cohortă combinată. Decizia de a începe tratamentul medicamentos este determinată de gradul de risc cardiovascular și reprezintă o nouă abordare față de utilizarea clasică a intervalului de referință pentru LDL.

În schimb, ghidurile *National Lipid Association* (NLA) includ studii controlate randomizate, analize ale subgrupurilor, studii observaționale și meta-analize. Acestea se aliniază ghidurilor societăților internaționale care recomandă obiective terapeutice pentru LDL și non-HDL. Pacienții pot fi clasificați ca având un risc scăzut, moderat, ridicat sau foarte ridicat pe baza prezenței ASCVD, a mai multor factori de risc pentru ASCVD, a bolii renale cronice și a diabetului, caracteristici care determină țintele de tratament pentru LDL și non-HDL (Tabelul 1-2).

Ghidurile americane subliniază importanța identificării pacienților cu risc cardiovascular foarte ridicat și a tratării acestora pentru a obține un nivel de LDL cât mai scăzut posibil. *Colesterol Treatment Trialists' Collaboration* a demonstrat că reducerea riscului de evenimente cardiovasculare majore este proporțională cu reducerea absolută a LDL. Reducerea agresivă precoce a LDL la pacienții cu sindrom coronarian acut a dus la reducerea semnificativă a dimensiunii plăcii aterosclerotice la 6 luni, modificare obiectivată prin ultrasonografie intravasculară.

Trebuie subliniat faptul că tratarea LDL reduce riscul de evenimente coronariene, dar nu îl elimină complet. Pacienții care urmează un tratament țintit și care prezintă un risc intermediar pot beneficia de teste suplimentare pentru a-și defini „riscul rezidual" de evenimente coronariene. Nivelurile de HDL, proteina C reactivă cu sensibilitate ridicată și Lp(a), dimensiunile/numărul particulelor, scorul de calciu în arterele coronare și imagistica intimei vasculare sunt instrumente utile în evaluarea acestui risc rezidual.

Tabelul 1–2. Ținte terapeutice pentru colesterol LDL și non-HDL

Categoria de risc	Scopul tratamentului	Luați în considerare terapia medicamentoasă
Scăzut		
Non-HDL (mg/dl)	<130	≥190
LDL (mg/dl)	<100	≥160
Moderat		
Non-HDL (mg/dl)	<130	≥160
LDL (mg/dl)	<100	≥130
Ridicat		
Non-HDL (mg/dl)	<130	≥130
LDL (mg/dl)	<100	≥100
Foarte ridicat		
Non-HDL (mg/dl)	<100	≥100
LDL (mg/dl)	<70	≥70

Categoria de risc	Criterii
Scăzut	0-1 factori majori de risc ASCVD Luați în considerare alți indicatori de risc, dacă sunt cunoscuți
Moderat	2 factori majori de risc ASCVD Luați în considerare evaluarea cantitativă a riscului Luați în considerare alți indicatori de risc, dacă sunt cunoscuți
Ridicat	≥3 factori majori de risc ASCVD, diabet zaharat (tip 1 sau 2) - 0-1 alți factori majori de risc ASCVD - Nu există dovezi de afectare a organelor țintă, boală renală cronică în stadiul 3B sau 4, LDL de ≥190 mg/dl (hipercolesterolemie severă) Scorul de risc cantitativ sugerează un risc ridicat
Foarte ridicat	ASCVD Diabet zaharat (de tip 1 sau 2) - ≥2 alți factori majori de risc ASCVD sau - Dovezi de afectare a organelor țintă

Poate fi rezonabil să se testeze Lp(a) serică la cei cu BC prematură, cu un istoric familial puternic de BC prematură sau cu boală recurentă, în ciuda tratamentului cu statine. Statinele și inhibitorii PCSK9 au un impact foarte modest asupra nivelului de Lp(a) pentru a reduce evenimentele cardiovasculare adverse majore. Prin urmare, Lp(a) reprezintă un obiectiv terapeutic pentru scăderea colesterolului, iar acest aspect este în curs de cercetare clinică.

B. Colesterolul HDL

HDL scăzut este un factor de risc independent pentru creșterea BCV și a mortalității, deși nu a fost stabilită o legătură cauzală. Nivelurile ridicate de HDL și capacitatea de a transporta colesterolul sunt invers asociate cu ASCVD și se corelează cu creșterea supraviețuirii. Nivelurile scăzute de HDL pot fi cauzate de mutații genetice, cum este cazul hipoalfaliproteinemiei familiale, al deficitului familial de HDL și al bolii Tangier. Cauzele dobândite și adesea reversibile includ obezitatea, sedentarismul, fumatul, sindromul metabolic, hipertrigliceridemia și anumite medicamente (β-blocante și steroizi). Compușii care cresc HDL prin inhibarea CETP au dezamăgit în studiile clinice de până acum, însă sunt în desfășurare studii suplimentare cu acești agenți pentru a le defini rolul în gestionarea lipoproteinelor.

C. Hipertrigliceridemia și colesterolul non-HDL

Hipertrigliceridemia este frecvent întâlnită și este adesea asociată cu obezitatea, lipsa activității fizice, dieta bogată în carbohidrați, consumul de alcool și fumatul. Tot în această direcție au fost implicate alte boli, cum ar fi diabetul, sindromul metabolic, afecțiunile renale, precum și medicamentele (în special estrogenii și inhibitorii de protează). Pacienții cu hipertrigliceridemie prezintă un risc crescut de a dezvolta ASCVD. Ca și în cazul nivelurilor scăzute de HDL, nu este clar dacă există o relație cauzală. Ghidurile actuale de tratament ACC/AHA și NLA recomandă reducerea nivelului seric al trigliceridelor sub 500 mg/dl, având în vedere riscul de pancreatită. Modificările terapeutice ale stilului de viață trebuie să fie obiectivul major al tratamentului, având în vedere constelația de factori de risc care contribuie la starea hipertrigliceridemică.

Pe lângă exercițiile aerobice, managementul regimului trebuie să aibă în vedere reducerea carbohidraților, precum și restricționarea alimentelor care au un indice glicemic ridicat. Nu este necesară restricționarea grăsimilor din alimentație, dar întotdeauna ar trebui să se pună accentul pe tipologia de grăsimi consumate. Pacienții cu niveluri de trigliceride extrem de ridicate (>1.000 mg/dl) sunt expuși riscului de a dezvolta pancreatită acută din cauza nivelurilor ridicate de chilomicroni circulanți. În acest subgrup de pacienți, toate tipurile de grăsimi alimentare trebuie restricționate pentru a reduce riscul. Fibrații, acidul nicotinic și uleiurile de pește sunt agenți farmacologici care pot reduce nivelul trigliceridelor și sunt discutate separat.

Colesterolul non-HDL se calculează prin scăderea HDL din colesterolul total (TC–HDL). Această fracțiune include toate particulele lipoproteice care conțin apo B (și, prin urmare, aterogene): LDL, Lp(a), IDL și VLDL. Această măsurare este utilă în cazul unui nivel crescut al trigliceridelor (200-499 mg/dl).

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:e285–e350. [PMID: 30423393]

Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia; part 1—full report. *J Clin Lipidol.* 2015;9(2):129–169. [PMID: 25911072]

D. Tratamentul non-farmacologic: modificări ale stilului de viață, regim și exerciții fizice

În ciuda progreselor semnificative în tratamentul medicamentos, ASCVD rămâne principala cauză de deces la nivel mondial. Acest lucru se datorează probabil creșterii ratelor de obezitate, diabet și sindrom metabolic. Prin urmare, orice strategie de succes pentru reducerea riscului de ASCVD ar trebui să pună accentul pe pierdere în greutate, exerciții fizice regulate și un regim alimentar sănătos pentru inimă.

Grăsimile alimentare pot fi clasificate în colesterol, acizi grași saturați (AGS), acizi grași mononesaturați (MUFA), acizi grași polinesaturați (PUFA) și acizi grași trans. AGS provin în principal din produse de origine animală, cresc nivelul colesterolului total și LDL și sunt puternic asociați cu creșterea BCV. Acizii grași trans rezultă din hidrogenarea comercială a PUFA. Aceștia scad nivelul HDL și cresc nivelul LDL. În schimb, MUFA și PUFA au efecte favorabile asupra profilului lipidic și pot, de asemenea, întârzia ateroscleroza prin limitarea oxidării LDL.

Fiecare persoană cu dislipidemie ar trebui sfătuită întotdeauna cu privire la regimul alimentar și exercițiile fizice. Regimul ar trebui să vizeze trei obiective: (1) să permită pacienților să atingă și să mențină greutatea corporală ideală; (2) să ofere un stil alimentar echilibrat, pe bază de fructe, legume, nuci, cereale integrale și proteine simple; (3) restricții privind sodiul, grăsimile saturate și carbohidrații rafinați. Dieteticienii, programele de reducere în greutate și centrele ambulatorii de dializă pot fi de ajutor pentru pierderea în greutate. Recomandarea dietetică susținută de AHA subliniază consumul variat de fructe, legume, cereale integrale, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, carne de pasăre, pește, nuci, leguminoase și uleiuri vegetale non-tropicale, cum ar fi dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH).

O altă intervenție de mare succes este dieta mediteraneană modificată (DMM). Bogată în cereale integrale, fasole, pește și ulei de măsline, dieta DMM a demonstrat rate ridicate de aderență și o reducere durabilă a evenimentelor coronariene. Conform studiului PREDIMED, există o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare în favoarea dietei mediteraneene în comparație cu dieta-control săracă în grăsimi.

Creșterea activității fizice este o componentă-cheie în îmbunătățirea sănătății cardiovasculare. Studiile privind exercițiile fizice și condiția fizică au demonstrat în mod constant reduceri ale evenimentelor cardiovasculare. Într-o săptămână, adulții ar trebui să efectueze cel puțin 150 de minute de activitate fizică moderată sau 75 de minute de activitate fizică intensă pe săptămână. În plus, ghidurile