

# Хипертриглицеридемия: клинично значение и терапия

Д-р Борислав Георгиев, д-р Вера Байчева, доц. Нина Гочева

Национална кардиологична болница

Транспортът на триглицеридите изглежда е една от най-примитивните системи за пренос на липиди в организмите. Триглицеридите, чиито молекули се образуват чрез свързването на три мастни киселини към глицерол, са основното депо и циркулираща форма на енергия. Мазнините освобождават 2 пъти повече енергия от въглехидратите.

Мастните киселини циркулират в две форми – като свободни мастни киселини, свързани с плазмените протеини, основно албумин, и естерифицирани с глицериди и фосфолипиди мастни киселини, компоненти на липопротеините. Тъй като молекулите на триглицеридите не са полярни, те не са разтворими в плазмата. В циркулиращите липопротеини триглицеридите са заобиколени от подобната на детергент повърхност на фосфолипидите и протеините. Триглицеридите, приети с храната и синтезирани в черния дроб, се доставят до периферните (извънчернодробни) тъкани, където триглицеридите се складираат или се използват като енергиен източник.

## Метаболизъм на хиломикроните

Хиломикроните са транспортна форма на триглицеридите и други хидрофобни липиди, като холестероловите и ретиниловите (vit. А) естери, приети с храната. Хиломикроните се формират в интестиналните епителни клетки. Централното ядро на тези сферични частици е изградено от мастна капка, съдържаща основно триглицериди и други хидрофобни липиди. Повърхността на хиломикроните е изградена от фосфолипиди, свободен холестерол и аполипопротеини. Най-големият протеин е apoB48, наречен така поради факта, че представлява 48% от чернодробния протеин apoB100. ApoA1, apoC2, apoAIV и apoE също се установяват на хиломикронната повърхност. Освен необходимостта от липиди и протеини, сформирането на хиломикронната частица се нуждае и от действието на транспортния протеин на микрозомни липиди (MTP). Дефицитът на MTP води до абеталипопротеинемия.

От тънкото черво хиломикроните преминават в лимфните съдове и оттам чрез ductus thoracicus в циркулацията, при което претърпяват промяна на повърхностните си апопротеини. ApoAIV преминава към липопротеините с висока плътност (HDL), а хиломикроните се обогатяват с apoC и apoE.

Липопротеин-липазата (LpL) е необходим ензим за хидролизата на повечето плазмени триглицериди. Този ензим е открит при случайното откритие, че приложението на хепарин за предотвратяване на хемокоагулацията води и до „изчистване“ на хиломикроните в кръвта.<sup>1</sup> Плазмата на пациентите с тежка хиломикронемия, проявяваща се обикновено в детството, след хепаринизация не може да хидролизира триглицеридите от хиломикроните.<sup>2</sup> Експресията на LpL позволява физиологичната регулация на приема на триглицериди и тази експресия е най-изразена в тъканите, които най-активно приемат триглицериди от кръвта – сърдечния и

скелетните мускули и мастната тъкан. Експресията на LpL се регулира от състоянието на глад/ситост. По време на хранене активността ѝ се повишава в мастната тъкан и улеснява натрупването на мазнини, в периодите между приемите на храна активността ѝ се повишава в скелетните мускули и позволява енергийна доставка от не-глюкозни източници. Освен чрез експресията си, LpL се регулира и от ангиотензин-подобните протеини 3 и 4, които могат да превършат активния димерен ензим в неактивни мономери,<sup>3</sup> активиращи се от apoCII – необходим кофактор, съдържащ се в богатите на триглицериди липопротеини и HDL4, и инхибиращи се от apoCIII.<sup>4</sup>

LpL е асоциирана с луменалната повърхност на ендотелните клетки в LpL-експресиращите тъкани. Няколко фактора могат да повлияят взаимоделиствието между LpL и циркулиращите богати на триглицериди липопротеини – apoA5, наскоро описан хипарин-свързващ апопротеин, и GPIIb/IIIa, ендотелен протеин, повлияващ LpL и свързването на хиломикроните с капилярната стена.<sup>5</sup> Генетичните вариации на много от тези фактори повлияват нивата на триглицеридите при хора.<sup>6</sup> Основен принцип на липидния метаболизъм е, че триглицеридите не преминават през клетъчните мембрани – те постъпват в клетките или в състава на неметаболизирани липопротеини, или след хидролиза до свободни мастни киселини. Съществуват противоречиви мнения по въпроса дали постъпването

на мастните киселини в клетките е биофизичен процес, при който мастните киселини се разтварят в клетъчната мембрана и след това се свързват с вътреклетъчни свързващи протеини (процес, наречен „флип флоп“), или чрез мембранны транспортни протеини, най-добре проучен сред които е CD36. И при животни,<sup>7</sup> и при хора<sup>8</sup> с дефицит на CD36 се установява понижено постъпване на мастни киселини в клетките, особено на сърдечния и скелетните мускули. Изглежда че естерификацията на мастните киселини до коензим А е механизъмът, който позволява постъпването на мастните киселини в клетката. Освен това, интрацелуларните протеини, свързващи мастните киселини, превръщането на мастните киселини в триглицериди и окислителните процеси създават градиент на мастните киселини спрямо клетъчната мембрана.

Тъй като и плазмените катаболитни процеси на хиломикроните и липопротеините с много ниска плътност (VLDL) имат етап, изискващ участието на LpL, не е учудващо, че тези два плазмени източника на триглицериди се конкурират за процеса на липолиза. Хиломикроните са по-големи, имат по-големи възможности за контакт с ендотелната повърхност<sup>9</sup> и се отстраняват по-бързо от кръвотока в нормалния човешки организъм. Насищане на LpL настъпва при концентрация на триглицеридите 5 mM, еквивалентна на ~440 mg/dL. Изследванията при хора *in vivo* потвърждават тази стойност. Когато плазменото ниво на триглицеридите надвиши 5,7 mmol/L, се забавя клирънсът и на хиломикроните, и на VLDL.<sup>10</sup>

Тъканите, нуждаещи се от повече енергия, като сърцето и скелетната мускулатура при натоварване, използват мастните киселини като основен източник на енергия. Алтернативен път за употреба на мастните киселини от тези тъкани и други, като мастната тъкан, е складирането им под форма на триглицериди. По време на гладуване складираните в мастната тъкан триглицериди се освобождават в кръвотока под действието на

триглицерид-липаза и хормонално-чувствителна липаза. Активацията на липазите в мастната тъкан протича едновременно с понижаване на активността на LpL и, следователно, понижаване на процеса на преминаване на мастни киселини от кръвта към клетките. Постъпването на плазмени триглицериди в скелетномускулните клетки и активността на LpL, обратно, са най-високи по време на гладуване и най-ниски след хранене. Регулярната физическа активност повишава нивото на скелетномускулната LpL и стимулира повишения прием и окисление на мастните киселини.

Освен на приетите с храната мастни киселини, хиломикроните са източник и на някои мастноразтворими витамини. Най-добре е проучен витамин А, ретиноид. Поради своята хидрофобност, холестероловите естери се включват в ядрото (центъра) на хиломикроните. Част от витамин А се достига в тъканите по време на хидролиза; повечето ретинолови естери постъпват в черния дроб с хиломикроните остатъци. Ретинол се секретира отново от черния дроб и циркулира в кръвта, свързан с ретинол-свързващ протеин. Този протеин има отношение към инсулиновата резистентност и диабета.<sup>11</sup> Повечето хиломикронни частици и включените в състава им триглицериди постъпват в черния дроб.<sup>12</sup> Хиломикроните съдържат ароВ48, редуцирана форма на ароВ, която не съдържа гомейн за рецептор, свързващ липопротеини с ниска плътност (LDL). В чернодробните пространства на Disse хиломикроните остатъци се свързват с протеогликани. Рецепторите на клетъчната повърхност – протеини, свързващи LDL, влизат във взаимодействие с остатъчните ароЕ, което опосредства рецепторно-медираното постъпване на липопротеини в клетката. Други чернодробни рецептори, като скавенджър-рецептора В1, също могат да медицират постъпването на хиломикронни остатъци в черния дроб. При нарушения на процеса на постъпване на хиломикронни остатъци в черния дроб

се развива дисбеталипопротеинемия.

### Метаболизъм на липопротеините с много ниска плътност

И концентрацията, и размерът на частиците VLDL влияе върху плазмената концентрация на триглицеридите. VLDL са основен източник на триглицериди в плазмата по време на гладуване при индивиди с нормотриглицеридемия. Обект на интензивни проучвания са факторите, които контролират продукцията на триглицериди и ароВ100 в черния дроб. В черния дроб триглицеридите се образуват от свързани с албумин мастни киселини или от липопротеини, връщащи се отново към черния дроб. Освен това черният дроб синтезира активно мастни киселини от приетите в излишък въглехидрати. В черния дроб триглицеридите се свързват с малко количество холестерол и ароВ100 и фосфолипиди и образуват VLDL – процес, който също се нуждае от МТР. 55–85% от масата на VLDL се пада на триглицеридите. По-големите частици VLDL съдържат повече триглицериди и имат по-ниска плътност, която понякога се доближава до плътността на хиломикроните. Калорийният излишък, захарният диабет и консумацията на алкохол водят до формиране на по-големи частици хиломикрони. Както и хиломикроните, VLDL съдържат ароС1, СII, СIII и Е.

VLDL частично се метаболизират в плазмата по два пътя. Малките частици VLDL или VLDL-остатъците, означавани понякога като липопротеини с междинна плътност, се отстраняват от плазмата чрез взаимодействие им с рецептори за липопротеини по клетъчната повърхност. И ароВ100, и ароЕ постъпват в клетката с помощта на LDL-рецептор. Други VLDL, особено по-малките по размер, претърпяват ремоделиране в плазмата под действие на протеини, транспортиращи липиди, и чернодробната липаза, и се трансформират в атерогенни липопротеини с ниска плътност –

LDL. Чернодробната липаза не изисква наличие на apoCII за активността си.

### Причини и клинични последици от хипертриглицеридемията

#### Хиперхиломикронемия

##### Клинична характеристика

Най-драматичният пример за тежка хипертриглицеридемия е хиперхиломикронемията на гладно. Хиперхиломикронемията на гладно може да се дължи на първичен дефект в метаболизма на хиломикроните или да бъде вторична, резултат от повишеното ниво на VLDL и насищането на LpL – ситуация, която възниква, когато нивото на триглицеридите надхвърли 5,7 mmol/L. Фамилната хипертриглицеридемия, фамилната комбинирана хиперлипидемия и дисбеталипопротеинемията могат да се наблюдават при наличие на хиперхиломикронемия на гладно. Честа причина за екзacerbацията на диабета е, че, когато не е контролиран, води до активиране на интрацелуларната липолиза в мастната тъкан, което повишава притока на мастни киселини към черния дроб, засилва продукцията и секрецията на VLDL-триглицериди и насища LpL. Няколко хранителни и поведенчески фактора могат да повлияят продукцията на триглицериди. Най-силният от тях е алкохолът, основен субстрат за продукцията на триглицеридите. Повишеният прием на въглехидрати с храната, особено на монозахариди, също стимулира продукцията на триглицеридите. При лабораторни животни фруктозата повишава продукцията *de novo* на липиди в черния дроб – както на холестерол, така и на триглицериди.

Нарушенията в клирънса на плазмените липиди са основна причина за хиперхиломикронемията на гладно. Генетични дефекти на LpL възпрепятстват клирънса на хиломикроните. Дефицитът на LpL обикновено, но не винаги, се установява в детството. Симптомите варират от затруднения

в храненето на малките деца до панкреатит, понякога погрешно диагностициран като апендицит. Плазмата им често има млекоподобен вид. Нивото на триглицеридите, което предизвиква развитието на панкреатит, е вариращо – при някои пациенти се наблюдава ниво над 40 mmol/L без симптоми, а други развиват панкреатит при много по-ниска концентрация на триглицеридите (но обикновено над 22,4 mmol/L).

Патофизиологичната връзка между хиперхолестеролемията и панкреатита не е известна. Според една хипотеза богатата на липиди кръв е причина за възникване на исхемия на панкреаса. Друга хипотеза предполага, че липазата, която обикновено се отделя в малко количество от ацинозните клетки, води до масивна локална липолиза, локално натрупване на мастни киселини и лизолецитин във висока концентрация и по-нататъшно увреждане на ацинозните клетки. Този процес може да бъде ускорен при употреба на алкохол.

Въпреки че повечето пациенти с тежка хиперхиломикронемия, но не развиват панкреатит, са асимптоматични, малка част от тях развиват хиперхиломикронемичен синдром при ниво на триглицеридите над 100 mmol/L.<sup>13</sup> Предполага се, че този синдром се дължи на редуциран кръвоток или неадекватна доставка на кислород. Тези пациенти страдат от диспнея и объркване и могат да бъдат трудно различими от пациентите с ранна демения. Изразеното повишение на нивото на триглицеридите може да доведе до натрупване на триглицериди в някои органи и може да се наблюдава в кръвта. Повишението на триглицеридите в кръвта се оценява най-лесно чрез директно изследване на кръвта, при което се установява кремообразен слой плазма и промяна на цвета на кръвта към розов при макроскопски оглед. Еруптивните ксантоми са папули с размер 2–5 mm и жълт център, заобиколен от еритемна зона, и се дължат на богати на триглицери-

ди кожни макрофаги. Понякога тези лезии могат да бъдат объркани с фоликулит. По неясни причини еруптивните ксантоми се откриват предимно на седалището, екстензорните повърхности на ръцете и гърба. Увеличение на черния дроб и слезката е обичайна находка и най-вероятно се дължи на натрупването на триглицериди в тези органи.

Освен тежката хипертриглицеридемия, понякога се установяват и други абнормни лабораторни показатели. Плазменото ниво на натрия е редуцирано, чернодробните показатели понякога са завишени. Ако е необходимо, плазмата може да бъде центрофугирана, хиломикронният слой да бъде отстранен и изследването да бъде проведено с останалата плазма.

##### Етиология

Няколко генетични дефекта са причина за развитие на хиперхиломикронемия и тежка хипертриглицеридемия на гладно. Към тях се отнасят нарушения в синтеза и мутации на гена за LpL и apoCII (около 50% от случаите на тежка първична хипертриглицеридемия). Вероятно и други нарушения, като например засягането на гена за GPIIIBP, открито при мишки,<sup>5</sup> ще бъдат потвърдени и при хора. Автоимунните заболявания също могат да бъдат свързани с нарушения на катаболизма на триглицеридите чрез инхибиция на LpL, apoCII или хепарина. Смята се, че антителата срещу хепарина предотвратяват нормалното свързване на LpL с ендотелната повърхност.

Въпреки че генетичният дефицит на LpL се наблюдава и при възрастни, повечето от случаите на тежка хиперхиломикронемия при възрастни са свързани с парциален дефицит на LpL или друга причина. При възрастни най-честата причина са захарният диабет тип 2 и затлъстяването – повишеният хранителен прием е свързан с нарушения на клирънса на липопротеините. Постпрандиалната липемия е важна характеристика на диабета.<sup>14</sup>

### Диагностика

Генетичният дефицит на LpL се диагностицира както чрез клиничната симптоматика, така и биохимично чрез понижената активност на LpL в хепаринизирана кръв. Недостатъчността на LpL обикновено се асоциира с изява в по-млада възраст, особено в детството. Фамилната анамнеза за ниско ниво на HDL е най-честата причина за дислипидемия при хетерозиготи.<sup>15</sup> Вариантите на LpL определят нивото на HDL в общата популация.

Въпреки че предварителна диагноза може да бъде поставена въз основа на клиничните симптоми, понякога е полезно да бъде потвърдена недостатъчността на LpL. Описани са повече от 100 милиона мутации на гена за LpL,<sup>16</sup> поради което по-често се пристъпва към биохимично, а не към генетично изследване. На пациента се инжектира на гладно интравенозно хепарин, 60 U/kg.<sup>17</sup> десет минути по-късно се взема проба хепаринизирана кръв, която се съхранява на студено. Замразената плазма се изпраща в специална липидна лаборатория за анализ. Хепарините се калибрират според антикоагулантната си активност и способността им да освобождават LpL в плазмата варира. Чернодробната липаза също се изследва рутинно при това изследване. Хепаринизираната кръв не трябва да коагулира; ако това се случи, може да бъде признак на неправилно приложение на хепарина или на наличие на антихепаринови антитела (напр. при аутоимунно заболяване). Пациентите с анамнеза за коагулационни нарушения или настояща употреба на антикоагуланти трябва да бъдат изследвани с повишено внимание. ApoB, активаторът на LpL и инхибиторите на LpL, като антитела,<sup>18</sup> могат да бъдат установени чрез смесване на серума на пациента със стандартен човешки или говежди източник на LpL и оценка на нейната активност.

### Спешна терапия

Всички етиологични причини за тежка остра хипертриглицеридемия се повлияват благоприятно при отстраняване на основния източник на триглицериди – мазнините, приемани с храната. При гладуване за 1–2 дни нивото на триглицеридите се понижава рязко. При панкреатит се смята, че инфузията на инсулин с или без глюкоза може да редуцира гоставката на мастни киселини към черния дроб и да стимулира активността на LpL. Плазмафереза също може да бъде терапевтична опция, въпреки че рядко е необходима.

При остра хипертриглицеридемия е необходимо внимание към факторите, които биха могли да провокират голямо повишение на нивото на хиломикроните. Трябва да се проучи въпросът за употребата на медикаменти, повишаващи нивото на триглицеридите (табл. 1), неефективен гликемичен контрол, повишена консумация на мазнини с храната и наличие на аутоимунни и тиреоидни заболявания.

### Хронична терапия

Хроничната терапия има за цел да редуцира нивото на триглицеридите и да предотврати рекурентен панкреатит. Целта на терапията е да поддържа нивото на триглицеридите <5,7 mmol/L. Основната терапевтична опция при хиперхиломикронемия е промяната на хранителния режим. Дори при наличие на генетичен дефицит на LpL, пациентите, които поддържат стриктна диета с ниско съдържание на мазнини, поддържат плазмено ниво на триглицеридите <11 mmol/L; обикновено не настъпва нормализиране на нивото на триглицеридите (<2,3 mmol/L) и повишение на нивото на HDL. Въпреки че монозахаридите стимулират чернодробната продукция на триглицериди и са важен фактор при пациентите с умерена хипертриглицеридемия, основен диетичен подход за терапия на хиперхиломикронемията на гладно е редукцията на мазнините. Този хранителен режим е

прост, повечето пациенти могат бързо и лесно да редуцират приема на пържени храни, меса и пълномаслени млечни продукти. Някои производители предлагат масла, съдържащи триглицериди, в състава на които влизат мастни киселини със средна дължина на веригата. Средноверижните мастни киселини преминават през интестиналната стена и се свързват директно с албумина. Тези масла могат да бъдат използвани за готвене и овкусяване на салати. В особени случаи, в които спазването на хранителна диета е затруднено, може да се пристъпи към терапия с инхибитора на абсорбцията на мазнини орлистат.<sup>19</sup> Този медикамент блокира активното място на панкреатичната липаза, което води до малабсорбция на мазнините. Първоначално използван като медикамент за редукция на телесното тегло, той представлява еквивалент на диетичния режим с ниско съдържание на мазнини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от странични ефекти, особено диария.

Отговорът на пациентите с хиперхиломикронемия към редукцията на алкохола и контрола на хипергликемията често е много силно изразен, което показва вторичната природа на заболяването. При всички пациенти с панкреатит приемът на алкохол трябва да бъде напълно забранен. Редукцията на телесното тегло и подобриенето на диабетния контрол са основни терапевтични подходи. Традиционните медикаменти, понижаващи нивото на триглицеридите, също могат да се използват, но са по-ефективни при пациенти без генетичен дефицит на LpL. Омега-3 мастните киселини във високи дози са полезни при всички форми на хипертриглицеридемия. Те са ефективни при пациенти с генетичен дефицит на LpL,<sup>20</sup> но не трябва да бъдат давани съвместно с орлистат, който инхибира абсорбцията им. Ниацин и фибриновата киселина имат особено благоприятно действие при пациенти без генетичен дефицит на LpL.

**Хипертриглицеридемия на гладно**

Ниво на триглицеридите 1,7–5,7 mmol/L се счита за абнормно, но патологичното му значение не е установено със сигурност. National Cholesterol Education Program (NCEP) посочва като гранично-високо ниво на триглицеридите 1,7–2,3 mmol/L, а като високо – ниво 2,3–5,7 mmol/L.<sup>21</sup> Някои клинични състояния водят до изява на хипертриглицеридемия на гладно. Фамилната комбинирана хиперлипидемия е асоциирана с повишена продукция на apoB и, в различни моменти и при различни членове на семейството, може да бъде представена като хипертриглицеридемия (повишено ниво на VLDL), повишено ниво на холестерола (LDL) или и двете. Фамилната комбинирана хиперлипидемия е асоциирана с повишен риск за развитие на съдова болест.<sup>22</sup> Съпровождащите я състояния – затлъстяване, инсулинова резистентност и/или изявен диабет, при много пациенти с хипертриглицеридемия могат да затруднят изолирането на специфична етиологична причина за това метаболитно заболяване.

Дисбеталипопротеинемията (хиперлипидемия тип 3) се предизвиква от хомозиготна мутация на apoE, apoE2/E2, водеща до нарушение на клирънса на хиломикроните остатъци. Честотата ѝ възлиза на 1/10000. Пациентите се представят с повишение на нивата на триглицеридите и холестерола, което се дължи на нарушение на клирънса на остатъчните липопротеини. При пациентите с дисбеталипопротеинемия понякога се наблюдават туберозни и палмарни ксантоми и преградоположение към развитие на периферна съдова болест.

Хетерозиготният дефицит на LpL е относително честа находка в някои популации. При наслагване на дефицита на LpL върху други състояния с тенденция за повишение на нивото на триглицеридите, може да възникне хипертриглицеридемия.

<b>Хиперхиломикронемия: ниво на триглицеридите &gt;11,2 mmol/L</b>
Нарушение на липолизата • Недостатъчност на липопротеин-липазата • Дефицит на ApoCII
Нарушение на липолизата и повишена продукция на триглицериди • Хетерозиготен дефицит на липопротеин-липазата, бременност, естроген, диабет, алкохол
Повишена продукция на триглицериди и насищане на липопротеин-липазата • Фамилна хипертриглицеридемия • Дисбеталипопротеинемия
<b>Хипертриглицеридемия на гладно: ниво на триглицеридите 1,7–5,7 mmol/L (вкл. високи и умерено високи нива на АТРЗ)</b>
Повишение на нивото на липопротеините с много ниска плътност • Асоциирани заболявания – захарен диабет тип 2, затлъстяване, глюкозно натрупване, липодистрофия, алкохол, бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром, стрес, сепсис, синдром на Кушинг, бременност, акромегалия, хепатит
<b>Медикаменти</b>
• Хормони – естроген, тамоксифен, глюкокортикоиди • Антихипертензивни медикаменти – тиазидни диуретици, някои бета-блокери • Секвестранти на жлъчните киселини – холестирамин, колесевелам • Медикаменти за терапия на HIV – протеазни инхибитори • Ретиноиди • Рапамицин • Антипсихотици – селективни инхибитори на обратния транспорт на серотонина
<b>Повишение на нивото на липопротеините с междинна плътност</b>
• ApoE2/E2 • Недостатъчност на чернодробната липаза • Хипотиреоидизъм • Автоимунни заболявания

Табл. 1. Хипертриглицеридемия

Множество други клинични състояния и медикаменти могат да повишат нивото на триглицеридите (табл. 1). Диабетът, затлъстяването и бъбречните заболявания са чести причини за развитие на хипертриглицеридемия на гладно. Медикаментите, с които най-често се асоциира развитието на хипертриглицеридемия, са естрогено-подобните вещества, тиазидите, бета-блокерите, протеазните инхибитори, стероидите, имunosупресорите, рети-

ноидите (изоретиноин, Accutane), секвестрантите на жлъчните киселини и някои нови антипсихотични медикаменти.

Синдромите на генетична хипоалфалипопротеинемия – дефицит на лецитин-холестерол-ацилтрансферазата, болест на Tangier и apoAI Milano – винаги се асоциират с умерена хипертриглицеридемия. Тъй като при мишки с нарушена продукция на apoAI се наблюдава подобна тенденция за развитие на хипертриглицеридемия,<sup>23</sup> се приема, че отношение към тези синдроми има пониженото ниво на apoCII.

*Диагностика*

Асоциацията с други заболявания, употребата на медикаменти и хранителния режим често разкрива причина за хипертриглицеридемията, свързана с генетична предиспозиция. При наличие на повишени нива на триглицеридите и холестерола, е полезно търсенето на подлежащо нарушение на липопротеиновия метаболизъм. Чрез ултрацентрифугиране може да бъде диференцирана дисбеталипопротеинемията, дължаща се на обогатени с холестерол VLDL-частици, от дисбеталипопротеинемията при фамилна комбинирана хипертриглицеридемия. Отношението VLDL-триглицериди/холестерол (норма ~5) е редуцирано до ≤3. ApoE-генотипирането също е полезно. Обогатени с холестерол VLDL-частици се установяват и при пациенти с хипертиреоидизъм, бъбречна недостатъчност и недостатъчност на чернодробната липаза.

*Сърдечно-съдов риск*

Въпреки десетките епидемиологични данни, зависимостта между нивото на триглицеридите и съдовата болест се още е обект на дискусии (Jacobson et al.).<sup>24</sup> Нови проучвания показват, че постпрандиалното ниво на триглицеридите е по-силен рисков фактор от нивото на триглицеридите на гладно.<sup>25</sup> Липсата на ясни резултати от интервенционните проучвания, че понижението на нивото на триглицеридите

има благоприятен сърдечно-съдов ефект, прави терапията на това нарушение неясна зона. Въпреки това в новите препоръки на NCEP е залегнало понижението на повишените нива на не-HDL-холестерола.

Анализът на сърдечно-съдовия риск допълнително се усложнява от редуцията на нивото на HDL, която почти винаги съпътства хипертриглицеридемията, дължаща се на транспортния протеин на холестероловите естери. Тази зависимост не се установява в присъствие на алкохол и естроген.

Холестеролът, но не и триглицеридите, има отношение към атерогенезата и е причина за формиране на пенести клетки. Въпреки че има съобщения за пациенти с тежка хипертриглицеридемия и коронарна болест на сърцето<sup>26</sup> и при мишки с подобни лезии е установено развитието на малко лезии с напредване на възрастта,<sup>27</sup> тези данни не отхвърлят становището, че обогатените на триглицериди липопротеини нямат атеросклеротичен потенциал, тъй като не преминават през артериалната стена.<sup>20</sup> Дефицитът на LpL не е причина за повечето форми на хипертриглицеридемия и много експерименти *in vitro* потвърдиха, че остатъчните липопротеини и продуктите на липолизата, свободните мастни киселини и лизолецитина имат вазотоксично действие.

Как може да бъде оценен потенциалният съдов риск при пациентите с хипертриглицеридемия? Все още нямаме отговор на този въпрос. От значение е оценката на фамилната анамнеза. Някои изследователи смятат, че наличието на малки, плътни LDL-частици – почти универсална находка при хипертриглицеридемия в присъствие на нормален транспортен протеин на холестероловите естери, е такъв маркер. Вероятно от полза тук може да бъде оценката на C-реактивния протеин. Стойността на количеството калций в съдовата стена може да разграничи пациентите със за-

боляване от тези с по-слабо атерогенни нива на триглицеридите.

#### Терапия

Диетата и промяната на начина на живот – редукция на телесното тегло, контрол на диабета и повишената физическа активност, са подходи на първи избор. Консумацията на алкохол редуцира окислителните процеси на мастните киселини и осигурява субстрат за продукция на триглицериди.<sup>29</sup> Храните, богати на прости въглехидрати, се превръщат бързо в триглицериди; специално фруктозата повишава експресията на транскрипционния фактор SREBP-1c, регулиращ експресията на мастните киселини.<sup>30</sup> Рибените масла са добра хранителна добавка. Стресът също се асоциира с повишение на нивото на триглицеридите, вероятно поради катехоламиновата индукция на липолизата в мастната тъкан.

Няколко медикамента за понижаване на липидните нива могат да бъдат използвани в терапията на умерената хипертриглицеридемия. Ниацин и фибриновата киселина редуцират нивото на триглицеридите на гладно с 40–50%. Тези медикаменти редуцират и нивото на не-HDL-холестерола.

**Ниацин, или никотиновата киселина,** инхибира мобилизацията на свободни мастни киселини от периферните тъкани, но се предполага, че редуцира и чернодробната синтеза на триглицериди и секрецията на VLDL. Никотиновата киселина е най-ефективният медикамент за повишение на нивото на HDL. Както и останалите медикаменти, редуциращи нивото на триглицеридите, ниацин предизвиква конверсия на малките, плътни LDL-частици в големи LDL-частици. Ниацин в доза 2–2.5 g дневно може да понижи нивото на триглицеридите с 45%. Формулата на ниацин с угължено освобождаване води до подобно понижение на нивото на триглицеридите. Терапията с ниацин, дори със забавено освобождаване, често е свързана с нежелани ефекти, трудно поносими от пациентите; необ-

ходимо е упорство, насърчаване и търпение както от страна на пациента, така и на лекаря. Най-често е зачервяването на кожата, подобно на зачервяването при слънчево изгаряне. При някои пациенти се наблюдава генерализиран кожен еритем, а други се оплакват само от сърбеж. При нощен прием на ниацин с угължено освобождаване тези симптоми се проявяват по време на сън. След време повечето пациенти развиват тахифилаксия към този страничен ефект. Приемът на алкохол, пикантни храни, горещ душ преди лягане и заспиване на празен стомах стимулират изявата на ниациновото зачервяване. Приемът на аспирин или ибупрофен 30–60 минути преди приема на всяка доза ниацин може да редуцира този нежелан ефект при някои пациенти. Понастоящем се проучва природата на ниациновото зачервяване и начините за повлияването му. При много пациенти ниацин повишава нарушението на глюкозния толеранс, което води до необходимост от назначаване на антидиабетни медикаменти при някои пациенти с метаболитен синдром или промяна на настоящата диабетна терапия. Формите ниацин с бързо действие са по-евтини и еднакво ефективни по отношение на липидния контрол, повишават плазменото ниво на пикочната киселина чрез блокиране на екскрецията ѝ и може да провокират или влошат подагратата. Могат да се развият и гастроинтестинални симптоми, като диария и флатуленция. В изолирани случаи може да се развие хепатит, често предшестван от граматична редукция на плазмения холестерол. Наблюдавани са и случаи на развитие на уртикария, която трябва да се разграничи от преходното зачервяване и изисква преустановяване на лечението с ниацин.

Един **фибрат** е основния представител в Европа – фенофибрат. Рецепторът, активиращ се от пероксизомната пролиферация (PPAR), е транскрипционен фактор, който индуцира експресията на гени, необходими за окислението на

мастните киселини в тъканите, включително черния гроб и мускулите.<sup>31</sup> Този процес включва индукция на LpL в множество тъкани, включително черния гроб. Фибриновите киселини се свързват с участък на промотора на apoCIII и редуцират генната му експресия,<sup>32</sup> което вероятно е причина за бързата промяна на плазменото ниво на VLDL. Фибратите редуцират плазменото ниво на триглицеридите с 25–40%, а така също редуцират и постпрандиалното им ниво. Тези медикаменти не повлияват действието на инсулина. Понякога може да се наблюдава повишение на нивото на LDL поради повишената конверсия на VLDL в LDL. Фибратите са особено ефективни при дисбеталипопротеинемия<sup>33</sup> и изразеният отговор към терапията с тези медикаменти може да помогне при потвърждаването на диагнозата.

Налични са данни за благоприятния клиничен изход на терапията с фибрати при пациенти с умерена хипертриглицеридемия. Фенофибрат е най-често използваният фибрат, отчасти поради по-слабите му взаимодействия със статините и понижения риск за развитие на миозит.<sup>34</sup>

**Омега-3 мастните киселини** във високи дози редуцират нивото на триглицеридите. Тези киселини понижават продукцията на триглицериди по механизъм, който не е напълно изяснен; резултатите от ново проучване показваха, че повишеното окисление на тези липиди, богати на двойни връзки, повишава разграждането на apoB.<sup>35</sup> Други проучвания показваха, че липидните емулсии, обогатени с омега-3 мастни киселини, имат по-бърз клирънс от циркулацията.<sup>36</sup>

Основно предимство на рибените масла е, че те са натурални продукти, влизат в много малко реакции на лекарствени взаимодействия и притежават сравнително малко нежелани ефекти. Формите за продажба без рецепта са по-евтини от прескрипционните форми. Необходимата дневна доза на ейкозапентаеновата (EPA)/докозахекаеновата киселина (DHA) за

ефективна редукция на хипертриглицеридемията е 3 g. Ежедневният прием на 10–12 капсули, съдържащи по 300 mg EPA/DHA, води до този ефект след няколкомесечна терапия; при използване на пречистени прескрипционни форми, съдържащи повече от 800 mg EPA/DHA за капсула, трябва да се приемат 2 пъти по-малко капсули дневно. Освен дискомфорта от приемането на толкова много капсули, пациентите понякога се оплакват от оригване и „рибен“ послевкус. При пациенти със сърдечно заболяване приемът на рибено масло в ниска дневна доза (~800 mg EPA/DHA) е асоцииран с понижено смъртноста,<sup>37</sup> ефект, който вероятно се дължи на антиаритмичните свойства на тези масла.

**Статините** могат да бъдат медикамент на първи избор в терапията на умерената хипертриглицеридемия, но не са индицирани при тежка хипертриглицеридемия. Активацията на LDL-рецепторите и понижената секреция на VLDL<sup>38</sup> могат да доведат до понижено ниво на триглицеридите с 10–20%. Има данни за приложението на тези медикаменти и при деца. Редукцията на LDL при терапията със статини вероятно е от много по-голямо значение, отколкото съпътстващата редукция на триглицеридите.

При пациентите с диабет тип 2 или метаболитен синдром редуцията на телесното тегло, физическата активност и медикаментите за понижено на глюкозното ниво са основни подходи за редукция на нивото на триглицеридите. При липса на адекватен глюкозен контрол хипертриглицеридемията често персистира, независимо от медикацията. Метформин, най-често използваният медикамент за терапията на захарния диабет тип 2, понякога се назначава и при

липса на изявен диабет, тъй като понижава апетита и редуцира нивото на триглицеридите.

**Пиоглитазон и розиглитазон, PPAR $\gamma$ -агонисти**, повишаващи инсулиновата чувствителност, също редуцират нивото на триглицеридите чрез активиране на клирънса им от плазмата.<sup>39</sup> В сравнително проучване на двата медикамента<sup>40</sup> пиоглитазон не повлиява нивото на LDL-холестерола, докато розиглитазон повишава конверсията на VLDL в LDL, повишавайки нивото на LDL-холестерола с 8–16%. Пиоглитазон понижава умерено нивото на триглицеридите – с 14–26% по данни от различни проучвания. Разликата в ефектите на тези два медикамента вероятно се дължи в парциалния PPAR $\alpha$ -агонистичен ефект на пиоглитазон.

### Заклучение

Хипертриглицеридемията се представя под формата на два отделни клинични синдрома, въпреки че изявите им са сходни. Хиломикронемията на гладно може да се усложни с панкреатит и налага строга промяна на хранителния режим и медикаментозна терапия за превенция на повторното настъпване на това потенциално животозастрашаващо усложнение. Умерената хипертриглицеридемия (дефинирана при ниво на триглицеридите <5,7 mmol/L) често се асоциира или е предвестник на метаболитния синдром и захарния диабет тип 2. Ролята ѝ на независим сърдечно-съдов рисков фактор не е потвърдена. Въпреки това терапията на умерената хипертриглицеридемия е общоприета клинична практика с цел постигане на прицелно ниво за не-HDL-холестерола, препоръчано от национални и международни препоръки за лечение на липидните отклонения.

### Литература

1. Hahn PF. Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. *Science* 1943; 98:19–20.
2. Havel RJ, Gordon RSJ. Idiopathic hyperlipidemia: metabolic studies in an affected family. *J Clin Invest* 1960; 39:1777–90.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.