

ANTILIPEMIČNA TERAPIJA I PROBLEM NISKOG HOLESTEROLA

*Boris Đinđić**, Ružica Janković**, Todorka Savić*** i Vladmila Bojanić**

Niske vrednosti lipoproteina plazme (hipolipoproteinemija) predstavljaju smanjenje koncentracije svih ili pojedinih lipidnih komponenti. Kao i hiperlipidemije mogu se podeliti na: primarne (nasledne) i sekundarne. Primarne hipolipoproteinemije (hipoLP) su dosta retka oboljenja i osnovna karakteristika im je poremećaj sinteze apolipoproteina, što za posledicu ima niske vrednosti serumskog holesterola. Sekundarne hipoLP nastaju u toku različitih oboljenja i poznate su već duže vremena. Njihov značaj kao dijagnostičkog, prognostičkog i terapijskog markera je dobro poznat kod većine oboljenja u kojima se javljaju. Međutim, savremene terapijske procedure koje za cilj imaju snižavanje nivoa lipoproteina otvorile su brojna pitanja o fiziološkim granicama koncentracija lipoproteina plazme i posledicama koje mogu izazvati niske vrednosti ukupnog holesterola (TC) i triglicerida (TG). *Acta Medica Medianae* 2004; 43 (1):43 – 47.

Ključne reči: hipolipoproteinemija, statini, neželjeni efekti

Institut za patološku fiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu*
Klinika za kardiologiju Kliničkog centra u Nišu**
Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju kardiovaskularnih
bolesnika "Niška Banja" u Niškoj Banji***

Kontakt: Boris Đinđić
Institut za patološku fiziologiju Medicinskog fakulteta
Braće Tasković 81, 18000 Niš
Tel.: 018/326-644, e-mail: boris_dj@medfak.ni.ac.yu

Primarne (nasledne) hipolipoproteinemije

Do danas su opisana tri oblika naslednih hipolipoproteinemija: deficit alfalipoproteina (Tangier-ska bolest), abetalipoproteinemija i hipobetalipoproteinemija.

Deficit alfalipoproteina (Tangier-ska bolest)

Izuzetno retko oboljenje, prenosi se autosomnim recesivnim putem, a klinički se ispoljava samo u homozigota. Suštinu oboljenja predstavlja skoro potpuni deficit sinteze apo A-I, zbog čega u plazmi nedostaju normalni HDL, što se može lako utvrditi pomoću elektroforeze u kojoj nedostaje traka alfalipoproteina. Ukupni holesterol i fosfolipidi su sniženi, a trigliceridi normalni ili lako povišeni. Zbog neotklanjanja viška holesterola iz tkiva, usled nedostatka HDL čestica, dolazi do nagomilavanja estara holesterola, u manjoj meri i triglicerida, u retikulo – endotelskom sistemu: dolazi do povećanja tonzila s vrlo karakterističnom žučkasto-narandžastom bojom. Dolazi do promena u jetri, slezini, timusu, povećane su limfne žlezde a lipid-ske naslage pojavljuju se i na rožnjačama, koži (kožni

ksantomi) i zidovima krvnih sudova. Ovo oboljenje je, po pravilu, udruženo sa perifernom neuropatijom, čija patogeneza nije dovoljno razjašnjena. Nije praćeno ranom aterosklerozom i ima relativno dobru prognozu (1)

Abetalipoproteinemija (Bassen-Kornzveig-ov sindrom)

U pitanju je, takođe, izuzetno retko oboljenje, koje se prenosi autosomno recesivnim putem, a karakteriše ga nesposobnost organizma da sintetiše apo B-100 i apo B-48, što je praćeno odsustvom hilmikrona, VLDL i LDL čestica. Pri elektroforezi otkriva se samo traka alfalipoproteina. Ukupni holesterol i fosfolipidi su izrazito sniženi, a trigliceridi praktično nemerljivi. Klinički se bolest manifestuje već u prvim mesecima života sa znacima nedovoljne apsorpcije masti, steatorejom, teškom denutricijom i zastojem u rastenju. Pojavljuje se i težak oblik pigmentnog retinitisa, a karakteristična je pojava akantocitoza (bodljikavi eritrociti), što se objašnjava promenama u sastavu lipidnog dela opne eritrocita. Kasnije nastaje ataksija i teška neuropatija. Prognoza bolesti je vrlo loša (1,2).

Hipobetalipoproteinemija

Za razliku od prethodnog, ovo oboljenje se prenosi autosomno dominantnim putem. Karakteriše se snižavanjem nivoa LDL frakcije na 10 do 20% od normalnih vrednosti, verovatno usled defektna sinteze apo B-100. Postoji znatno smanjenje koncentracije holesterola i jedva vidljiva traka betalipoproteina pri elek-

troforezi. Koncentracija triglicerida i VLDL frakcije je skoro uvek u granicama normale. Obično se ne ispoljava vidljivim kliničkim znacima, premda ponekad može postojati akantocitoza, a izuzetno i neurološki poremećaji. Po pravilu, ima dobru prognozu.

Sekundarne hipolipoproteinemije

Klasičan primer sekundarne hipolipoproteinemije je njena pojava u okviru hipertireoidizma gde, usled ubrzanog katabolizma LDL čestica, dolazi do izrazitog smanjivanja nivoa ukupnog holesterola u plazmi, što može biti od dijagnostičke koristi. Hipoholesterolemije se pojavljuju i u čitavom nizu drugih teških oboljenja, kao što su ciroza i druga teška oštećenja jetre, hronična oboljenja creva, sindrom loše apsorpcije, nedovoljan alimentarni unos masti i pothranjenost, neke dugotrajne infekcije i parazitarne oboljenja (3). Neke kliničke i epidemioške studije sugerišu da je nizak nivo holesterola (ispod 4,0 mmol/l) relativno česta pojava, s prevalencom od oko 6% u opštoj i internističkoj praksi. Pri tome treba imati u vidu i pojavu tranzitornih hipoholesterolemija (kod septikemije, hipertireoidizma). Izvesni autori čak sugerišu da bi u endemskim zonama niska holesterolemija mogla biti od dijagnostičke koristi u toku parazitarne oboljenja. Treba naglasiti da se hipoholesterolemija pokazala kao indirektan indikator težine pomenutih oboljenja: dužina hospitalizacije, veći broj rehospitalizacija, pridružena brojna druga oboljenja i veća smrtnost (1,2,3).

Savremeni koncept u terapiji hiperholesterolemija i redukcija ukupnog i LDL holesterola

Od pojave prvog ozbiljnog vodiča za terapiju lipidnih poremećaja (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel I (NCEP-ATP I)) iz 1988. godine do danas došlo je do znatnih promena u preporukama za ciljne vrednosti holesterola. Prvi vodič je primarnu pažnju posvetio redukciji nivoa holesterola u lipoproteinima niske gustine (LDL-C) i dao značajnu podršku upotrebi resina i nijacina. Pojava NCEP-ATP II vodiča uvodi u praksu određivanje rizika za pojavu koronarne bolesti kao indikatora terapijskog pristupa, označava ciljne vrednosti holesterola od 100 mg/dL za bolesnike sa koronarnom bolešću i uključuje statine u grupu glavnih lekova za terapiju lipidnih poremećaja. Ova preporuka je objavljena pre završetka nekoliko bazičnih epidemioloških studija koje su nedvosmisleno pokazale efikasnost primene statina u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. Tokom 2001. godine objavljene su konsenzus preporuke ATP III vodiča koje su donele: evoluciju u proceni globalnog rizika, smanjile ciljne vrednosti LDL holesterola kod visoko rizičnih grupa bolesnika, preporučile da optimalni nivo LDL holesterola bude manji od 2.6 mmol/L (100 mg/dL) i odredile nivo non-HDL holesterola kao sekundarni cilj terapije hiperlipoproteinemija. Ujedno prema ovim preporukama statini su stavljeni kao lek prvog izbora u sniženju lipida (4,5).

Sa većim brojem bolesnika uključenih u postizanje niskih nivoa holesterola pomoću agresivne hipolipemijske terapije, aktuelne ATP III preporuke ohrabruju lekare u povećanju dnevne doze hipolipemika. Treba slobodno napomenuti da studije koje nisu imale adekvatnu dozu leka nisu u krajnjem cilju ni postigle željene vrednosti LDL holesterola. Tako je jedna od prvih Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), studija sekundarne prevencije, kod bolesnika sa koronarnom bolešću primenjivala simvastatin u dozi od 40 mg dnevno (6). Time je postignut nivo totalnog holesterola < 5.2 mmol/L, umesto ciljnog nivoa LDL holesterola od 2.6 mmol/L. Međutim, neke kasnije studije kao što je studija primarne prevencije Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), penje nivo lovastatina i na 40 mg dnevno da bi se postigao ciljni nivo LDL holesterola od 2.8 mmol/L, umesto 3.4 mmol/L ili 4.1 mmol/L, kao što je bilo predviđeno tadašnjim preporukama (7). Ovim se jasno uočava trend da novije studije postavljaju sebi za cilj niže vrednosti ukupnog i LDL holesterola od onih koje su date u aktuelnim preporukama. Želja ovih kliničkih ispitivanja je da ukažu na veću korist agresivnog terapijskog pristupa u redukciji koronarnog rizika i ukažu na buduće smernice u realizaciji novih kliničkih vodiča i preporuka. Tako na primer rezultati najnovije HPS studije (Heart Protection Study), koji su objavljeni nakon NCEP-ATP III preporuka, ukazuju na potrebu još veće redukcije faktora rizika i dalje smernice u izradi novih vodiča (8). Naime, ova studija navodi na zaključak da optimalni nivo LDL holesterola može biti u intervalu 1.3 do 1.8 mmol/L. Pitanje koliko se može ići u snižavanju LDL i ukupnog holesterola posebno je adresirano na neke najnovije studije koje su još u toku, kao što je npr. SEARCH – Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine koja komparira efekte simvastatina od 20 mg i 80 mg; TNT – Treating to New Targets koja komparira efekte atorvastatina od 10 mg i 80 mg (4).

Moguće neželjene posledice terapije i sniženja koncentracije holesterola

Pre samo par godina inicijalno davanje statina kod bolesnika čiji je LDL holesterol bio oko 3.4 mmol/L u najmanju ruku smatralo bi se nerazumnim, pre svega zbog moguće pojave neželjenih efekata terapije.

Sudeći prema podacima nekoliko velikih kliničkih studija, statini (izuzev cerivastatina) dobro se podnose i imaju retke neželjene efekte. Najvažniji neželjeni efekat statinske terapije je miopatija koja može progredirati do stadijuma rabdomiolize. Klinički se manifestuje u vidu povećanja kreatin fosfokinaze i mialgije praćene slabošću mišića. Teške forme u vidu rabdomiolize su relativno retke i dešavaju se u oko 1/100.000 bolesničkih godina ili u oko 0.1% bolesnika (9). Ovaj poremećaj je dozna zavisna i često je posledica interakcije između lekova a ne smanjenja holesterola (10). Drugi klinički važan neželjeni efekat terapije statinima je najčešće asimptomatsko povećanje jetrinih transaminaza. Efekat je dozno zavisna i sreće se kod 1 do 3% bolesnika. Većina hepatičnih poremećaja ja-

vlja se u prva tri meseca terapije, te je zato u ovom periodu neophodna kontrola transaminaza. Uglavnom, hepatotoksični efekat nije posledica sniženja holesterola, već najverovatnije interakcije sa drugim lekovima (10). U prvim ispitivanjima navođeni su negativni oftalmološki efekti terapije statinima, međutim, klinička ispitivanja nisu potvrdila statistički značajan efekat na funkciju vidnog aparata.

Uglavnom, zaključci većine studija su da statini ispoljavaju veću korist u odnosu na rizik za pojavu neželjenih efekata i da je nesumnjivo opravdana njihova dugoročna upotreba u cilju smanjivanja rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. Slične stavove iznosi HPS studija u kojoj agresivni terapijski pristup sa većim dozama statina nije povezan sa značajnim porastom rizika za neželjene terapijske efekte, mada je njihova pojava bila uvek nešto veća u odnosu na kontrolnu grupu (miopatija definisana kao porast vrednosti kreatin kinaze >10 puta i prisustvo mišićnih simptoma javila se u 0.1% za razliku od kontrolne grupe sa 0.04%)(8).

Nekoliko velikih epidemioloških studija iznele su rezultate o povezanosti najvažnijih faktora rizika za nastanak koronarne bolesti (visoki ukupni i LDL holesterol, nizak HDL holesterol i povišene vrednosti triglicerida) sa incidencijom javljanja i mortalitetom od koronarne bolesti (11,12). Zabrinjavajući podatak je da kriva mortaliteta za sve uzroke u odnosu na ukupni i LDL holesterol ima J ili U oblik, sa posebnim porastom smrtnosti kod muškaraca sa ukupnim holesterolom ispod 5.2 mmol/L ili LDL holesterolom ispod 3.4 mmol/L. Ovaj nalaz je potvrđen brojnim studijama u okviru populacija (11,12,13,14) ili različitih zanimanja (15). Negativna korelacija mortaliteta sa vrednostima ukupnog holesterola potvrđena je epidemiološkim istraživanjem i u našoj populaciji (13). Ovakvi nalazi ipak nisu uniformni za sve studije, a posebno nisu dokazani u studijama sa mlađim ispitanicima, kod zdravih dobrovoljaca na statinskoj terapiji i nepušača (15,16).

Povezanost između niskog nivoa holesterola i povećanog mortaliteta privukla je posebnu pažnju u slučaju nekoliko ranijih studija primarne i sekundarne prevencije, u kojima je nađen blagi porast ukupnog mortaliteta uprkos značajnoj redukciji stope koronarnog mortaliteta (12,14,17). Novije, velike studije sekundarne (8) i primarne (7,18) prevencije negiraju ove nalaze i iznose dokaze o redukciji ukupnog i koronarnog mortaliteta nakon sniženja holesterola koji je znatno ispod do sada primenjivanih preporuka. Međutim, razlozi za povišeni mortalitet koji je registrovan u ranijim studijama još uvek su nejasni i neobjašnjeni. Da bi se oni razjasnili postavljeno je nekoliko hipoteza koje su zasnovane na opažanjima pojedinih studija. U ova objašnjenja spadaju nalazi povećanog povređivanja, ubistava i samoubistava kod bolesnika na terapiji statinima (19,20), kao i povezanost sa nekim životnim navikama kao što su pušenje i konzumiranje alkohola (15,21). Ujedno, pokazano je i da nekoliko oblika karcinoma imaju znatno češću pojavu u stanjima hipoholesterolemije (22). S druge strane, niski nivoi holesterola se sreću kod različitih hroničnih oboljenja kao što su: stečeni sindrom imunodeficijencije i hronična opstruktivna bolest pluća (23),

što takođe može biti jedno od mogućih objašnjenja povećanog mortaliteta od nekardiogenih uzroka.

Pažljivo postavljena studija u Velikoj Britaniji koja je imala za cilj da utvrdi razloge povećane smrtnosti kod bolesnika sa niskim holesterolom negira bilo kakav uticaj statinske terapije na ovu stopu. Glavni razlog za povećani mortalitet, prema ovoj studiji, bio je postojanje prekliničkih oblika kancera ili drugih oboljenja kao što su hronični bronhitis, ulkusna bolest ili bolesti žučne kese (24).

Problem niskog holesterola i pojave neuropatije je skorijeg datuma nakon prijave pojedinačnih slučajeva u nekim epidemiološkim studijama. Subanaliza registara bolesnika koji su bili na terapiji statinima duže od 2 godine, pokazala je, međutim, vrlo značajnu povezanost ove terapije i niskog holesterola sa pojavom idiopatske polineuropatije (25).

Meta analiza podataka velike prospektivne i epidemiološke PROCAM studije ukazuje da postoji povećanje smrtnosti pri niskim vrednostima holesterola u muškaraca između 35 i 65 godina, uglavnom zbog povećanog kancerskog mortaliteta kod pušača. Najčešći oblici karcinoma su bili: karcinom bronha i mokraćne bešike, oba značajno povezana sa pušenjem (15). Kao čest oblik navodi se i karcinom kolona. Sličnu povezanost niskog nivoa holesterola i karcinoma kod pušača iznosi Framingham-ska studija (12). Kao dokaz da niski holesterol nije posledica karcinoma služi činjenica da je prosečna starost bolesnika preminulih od karcinoma bila približno jednaka za one sa niskim ili visokim vrednostima holesterola (15). Najverovatnije je da niski holesterol na neki način remeti ćelijske funkcije, dovodeći do povećane incidence neoplazije. Međutim, treba napomenuti da većina tkiva može da sintetiše endogeni holesterol i da kod neonatusa nivo holesterola od 2 mmol/L obezbeđuje rast i deobu ćelija, dok je nivo manji od 3 mmol/L normalan nalaz u zdravoj kineskoj populaciji (26). Ujedno hipoholesterolemija može biti posledica povećanog iskorišćavanja LDL holesterola od strane tumorskih ali i zdravih ćelija pri čemu je povećana stopa oksidativne modifikacije LDL čestica (27). Uglavnom, opšti zaključak PROCAM studije je da pušenje pokazuje značajnu povezanost sa niskim holesterolom i povećanim mortalitetom, pri čemu ova veza nije nađena kod nepušača.

Treba naglasiti da psihijatrijski poremećaji predstavljaju 15% svih reakcija na statine u registrima bolesnika u Norveškoj. Ove reakcije obuhvataju pojavu agresivnog ponašanja, nervozu, depresiju, anksioznost, poremećaje sna i impotenciju. Farmakološki mehanizmi mogu biti odgovorni za ove efekte ali se većina autora slaže da su oni najverovatnije posledica niskih vrednosti holesterola u serumu (28,29).

Zanimljivo je da neke studije kao glavni razlog povećanog mortaliteta pri niskim vrednostima ukupnog i LDL holesterola, navode češću pojavu samoubistava i namernog povređivanja (19,28,29,30), pri čemu je ovaj nalaz prisutan samo u populacionim studijama ali ne i u studijama sa radno aktivnim stanovništvom kao što je PROCAM (15). Da bi se sa sigurnošću ispitao značaj niskog holesterola u povećanoj incidenci samoubistava, izvršena je analiza depresivnih bolesnika neposredno nakon pokušaja suicida. Rezultati su

nedvosmisleno pokazali da kod depresivnih bolesnika sa pokušajem suicida vrednosti serumskog holesterola imaju znatno niže vrednosti od onih kod depresivnih bolesnika bez pokušaja samoubistva. Neka granična vrednost za ukupni holesterol koja bi razdvajala ove dve grupe je oko 3.9 mmol/L. U samoj grupi suicidalnih bolesnika agresivno ponašanje i nasilje bili su znatno više zastupljeni kod onih sa nižim vrednostima holesterola. Udruženost niskih vrednosti holesterola i impulsivnog ponašanja pokazana je i kod zdravih mladića, mada je ova povezanost bila značajno slabija u odnosu na psihijatrijske bolesnike sa poremećajima ponašanja. Smatra se da je redukcija centralne serotoenergičke aktivnosti zbog poremećaja serotoniniskih receptora u stanjima niskog LDL holes-

terola glavni mehanizam koji dovodi do pojačane razdražljivosti (19,29,30).

Tačan uzrok za povećani mortalitet kod niske koncentracije serumskog holesterola u toku terapije statinima još uvek ostaje otvoreno pitanje. Naime, teške povrede i infekcije sa insuficijencijom pojedinih organa dovode do značajne hipoholesterolemije. Štaviše, navodi se da je sniženje holesterola mnogo senzitivniji pokazatelj infekcije nego leukocitni odgovor (1,3). Imajući u vidu ove činjenice ostaje otvoreno pitanje (bar za neke studije) da li je povećani mortalitet kod bolesnika na statinskoj terapiji posledica niskog holesterola ili je niski holesterol samo biološki marker već postojećih oštećenja organa i sistema koja doprinose povećanom mortalitetu.

Literatura

- Durrington PN. Hyperlipidemia: Diagnosis and management. London–Boston–Toronto: Wright–Wellington; 1989.
- Lepšanović L, Lepšanović Lj. Klinička lipidologija. Beograd: Savremena administracija; 2000.
- Assmann G. (ed). Lipid Metabolism disorders and coronary heart disease. Munich: MMV Medizin Verlag; 1993.
- Ballantyne CM. Current and future aims of lipid-lowering therapy: changing paradigms and lessons from the heart protection study on standards of efficacy and safety. *Am J Cardiol* 2003; 92(4 Suppl 2):3–9.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486–97.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383–9.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. For the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615–22.
- Heart Protection Study Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7–22.
- Andrejak M, Gras V, Massy ZA, Caron J. Adverse effects of statin. *Therapie* 2003; 58(1):77–83.
- Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf* 2000; 108:351–2.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992; 152:1490–500.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257:2176–80.
- Kozarevic D, McGee D, Vojvodic N, Gordon T, Racic Z, Zukel W, et al. Serum cholesterol and mortality: the Yugoslavia Cardiovascular Disease Study. *Am J Epidemiol* 1981; 114:21–8.
- Frank JW, Reed DM, Grove JS, Benfante R. Will lowering population levels of serum-cholesterol affect total mortality? Expectations from the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:333–46.
- Cullen P, Schulte H, Assmann G. Total Mortality in Middle-Aged Men Is Increased at Low Total and LDL Cholesterol Concentrations in Smokers but Not in Nonsmokers. The Münster Heart Study (PROCAM). *Circulation* 1997; 96:2128–36.
- Stamler J, Neaton JD, Wentworth D. Mortality of low risk and other men: 16-year follow-up of 353 340 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Circulation* 1994; 89:938–42.
- Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a qualitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990; 301:309–14.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *NEJM* 1995; 333:1301–7.
- Lee HJ, Kim YK. Serum lipid levels and suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108:215–21.
- Ravnskov U. Cholesterol-lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992; 305:15–9.
- Wannamethee G, Shaper AG. Blood lipids: the relationship with alcohol intake, smoking and body weight. *J Epidemiol Commun Health* 1993; 46:197–202.
- Isles CG, Hole DJ, Gillis CR, Hawthorne VM, Lever AF. Plasma cholesterol, coronary heart disease, and cancer in the Renfrew and Paisley Survey. *BMJ* 1989; 298:920–4.
- Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality: the Whitehall Study. *JAMA* 1992; 267:70–6.
- Wannamethee G, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Low serum total cholesterol concentrations and mortality in middle aged British men. *BMJ* 1995; 311:409–13.
- Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002; 58(9):1333–7.

26. Chen Z, Peto R, Collins R, Macmahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303:276–82.
27. Fuhrman B, Wolfowitz E, Coganb U, Brooka GJ. Hypocholesterolemia and cancer: tumor cells induce enhanced LDL uptake by non-tumor cells and stimulate oxidative modification of LDL. *Pathophysiology* 1999; 6(3):205–10.
28. Buajordet I, Madsen S, Olsen H. Statins the pattern of adverse effects with emphasis on mental reactions. Data from a national and an international database. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997; 117(22):3210-3.
29. Terao T, Iwata N, Kanazawa K, Takano T, Takahashi N, Hayashi T, et al. Low serum cholesterol levels and depressive state in human dock visitors. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:231–4.
30. Borgherini G, Dorz S, Conforti D, Scarso C, Magni G. Serum cholesterol and psychological distress in hospitalized depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105(2):149–55.

HYPOLIPEMIC THERAPY AND LOW SERUM CHOLESTEROL CONCENTRATION

Boris Djindjic, Ruzica Jankovic, Todorka Savic and Vladmila Bojanic

Low concentration of plasma lipoproteins (hypolipoproteinemia) presents decreasing concentrations of all or particular lipids components. Classification of hypolipoproteinemia (hypoLP) divides them into: primary (hereditary) and secondary. Primary hypoLP are rare diseases and their main characteristic is disorder of apolipoproteins synthesis, which leads to low serum cholesterol concentration. Secondary hypoLP are presented in many diseases. They have diagnostic, prognostic significance and present good therapeutic marker. However, modern therapeutic approaches for aggressive lipid lowering pointed out many questions about physiological limits for cholesterol lowering. These approaches, also, open many questions about consequences of low serum concentration of total cholesterol and triglycerides. *Acta Medica Mediana* 2004; 43 (1):43 – 47.

Key words: hypolipoproteinemia, statins, adverse effects