

## EDITORIAL

## Hipercolesterolèmia familiar en esportistes d'alt nivell: una sèrie de casos clínics i una breu revisió

### Familiar hypercholesterolemia in high performance athletes: A case series and short clinical review

Quan els nivells crònics de colesterol a la sang superen els 200 mg/dl o els 5,172 mmol/l, causen hipercolesterolèmia. Els nivells de colesterol total consisteixen en lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) i lipoproteïnes de baixa densitat (LDL). Els nivells alts d'LDL augmenten el risc de malaltia cardiovascular (MCV) i l'HDL es relaciona amb un sistema cardiovascular saludable. La presència de nivells alts de triglicèrids a la sang eleva el risc de complicacions cardiovasculars. Hi ha dos tipus d'hipercolesterolèmia: primària i secundària. La primària està relacionada amb trastorns genètics i la secundària és causada per patologies d'altres sistemes, com l'hepàtic, l'endocrí o el renal. Els nens no estan exclosos d'aquesta patologia, i generalment la hipercolesterolèmia primerenca o familiar (HF) està relacionada amb la predisposició genètica. Ha de ser tractada des de molt jove, perquè hi ha una relació directa entre el nivell crònic de colesterol elevat i la malaltia coronària (cardiopatia coronària [CC]) a l'edat adulta<sup>1</sup>. Les persones amb nivells elevats de colesterol total (> 200 mg/l) tenen aproximadament el doble de risc de CC que les que tenen nivells òptims (< 180 mg/dl)<sup>2</sup>. Ha estat demostrat que la reducció del colesterol sèric pot reduir el risc de CC; per exemple, les reduccions al voltant de 0,6 mmol/l poden reduir la incidència de cardiopatia isquèmica en un 54% als 40 anys, i es redueixen al 19% als 80 anys<sup>3</sup>. Una reducció del colesterol total es considera l'estàndard d'or de la medicina cardiovascular preventiva<sup>4</sup>.

Actualment les estatines, inhibidors de la hidroxilasa-glutaril-CoA reductasa, són el medicament més efectiu per reduir les concentracions elevades d'LDL a la sang. El tractament amb estatines sol estar relacionat amb afeccions musculars com la miàlgia, feblesa, rampes, que podrien comprometre el tractament. S'ha descrit que la incidència

de miàlgia pot arribar al 25% dels subjectes<sup>5</sup> i causar feblesa muscular<sup>6</sup> durant el tractament amb estatines. Un altre estudi demostrà que el tractament diari amb estatines no tingué cap efecte sobre la força muscular o el rendiment de l'exercici en subjectes sans<sup>7</sup>, però augmentà significativament la freqüència de miàlgia. Hi ha diversos articles que descriuen els beneficis de l'exercici per millorar el perfil lipídic. A més, Aadahl et al.<sup>8</sup> van informar sobre les associacions significatives entre activitat física i la millora del colesterol total, el colesterol LDL, el colesterol HDL i els triglicèrids entre els 4.039 participants d'un estudi de seguiment de 5 anys. Kesaniemi et al.<sup>9</sup> van reportar que els beneficis de l'activitat física augmenten el colesterol HDL (4,6% de mitjana), però els efectes del colesterol LDL i els triglicèrids es van descriure com a inconsistents després d'haver revisat 51 articles. Hem de saber que els termes «activitat física» i «exercici» solen confondre's<sup>10</sup>, tot i que, de fet, representen dues idees diferents. «Activitat física» es refereix a tot moviment del cos generat pels músculs esquelètics que sempre produeix una despesa energètica (expressada en kilocalories), i que inclou una gamma àmplia d'activitats diàries, professionals i de lleure. «Exercici», en canvi, es refereix a una activitat física planificada o estructurada, realitzada per un motiu, i pot ser aeròbic, entrenament de resistència o entrenament combinat aeròbic i de resistència<sup>11</sup>. És molt rar que els esportistes d'alt rendiment presentin colesterol elevat, però hi ha diversos casos d'hipercolesterolèmia familiar en esportistes professionals i han de ser tractats amb estatines en edats primerenques. Sinzinger i O'Grady<sup>12</sup> van concloure que la gran majoria d'esportistes professionals amb HF greu no toleren cap de les estatines disponibles. Ens agradaria discutir els dos casos següents d'HF de dos jugadors de futbol joves de l'escola de futbol d'elit.

### Cas 1

Un nen d'11 anys, estudiant d'escola primària, fou diagnosticat d'hipercolesterolèmia amb un colesterol total de 350 mg/dl i LDL de 250 mg/dl. L'exploració física no revelà cap estigma físic d'hipercolesterolèmia (*arcus senilis corneae*, xantoma o xantoma tendinós). La història familiar del pacient era notable: el seu pare tenia hipercolesterolèmia i l'avi tenia una malaltia coronària prematura. L'ecografia bilateral de l'artèria caròtida mostrà grossària íntima-media i sense plaques. La prova d'esforç cardíac del pacient mostrà canvis isquèmics i l'ecocardiograma mostrà una vàlvula aòrtica normal, sense regurgitació o estenosi aòrtica. Degut a la història

clínica del pacient, a les anàlisis de laboratori i a l'anàlisi genètica va ser diagnosticat d'hiperlipidèmia de tipus IIa d'HF heterozigòtica monogènica amb mutació LDLR. El pacient seguí un tractament mèdic d'atorvastatina 20 mg/dia i modificacions dietètiques, i després de 2 anys els nivells de colesterol total i de colesterol LDL se situaren en 228 i 172 mg/dl, respectivament. La prova d'esforç cardíaca del pacient no mostrà canvis isquèemics. Juga a l'escola de futbol d'elit (323 h d'exposició al futbol per temporada) i no ha presentat mai ni miàlgia, ni feblesa muscular o altres efectes secundaris relacionats amb els símptomes de les estatines.

## Cas 2

Estudiant de secundària de 16 anys, resident a l'escola de futbol d'elit, que als 7 anys fou diagnosticat d'HF. Es presentà la seva història familiar: el seu pare i els dos germans grans foren diagnosticats d'HF i seguien un tractament amb estatines. Degut als antecedents familiars del pacient, se li diagnosticà hiperlipidèmia de tipus IIa d'HF heterozigòtica. Se'l va sotmetre als tractaments amb atorvastatina 20 mg/dia, i l'últim nivell de colesterol total i colesterol LDL que tingué fou de 187 i 135 mg/dl, respectivament. Durant l'última temporada el pacient tingué dos episodis de síncope vasovagal (SVV) i, degut a la història d'HF, fou estudiat amb una prova d'esforç cardíaca, ecocardiograma, imatge cardíaca de ressonància magnètica (RM), prova de monitoratge d'Holter i test de basculació (Tilt test). El test de basculació fou positiu i confirmà el diagnòstic de sospita d'SVV; la resta de les proves foren normals. Durant els primers anys a l'escola de futbol d'alt rendiment presentà diverses lesions musculars i tendinoses, probablement relacionades amb el seu procés d'adaptació a un volum d'entrenament elevat i no amb el tractament amb estatines, perquè en realitat no presentà símptomes musculars ni tendinosos després de ser sotmès a exercicis preventius i seguir la teràpia amb atorvastatina diàriament.

## Discussió

Hi ha molt poques publicacions relacionades amb l'HF en esportistes d'alt rendiment. L'HF és un trastorn genètic autosòmic dominant que produeix elevacions del colesterol LDL<sup>13</sup>. Els nivells alts d'LDL circulants condueixen al desenvolupament ràpid de la malaltia cardiovascular ateroscleròtica (MCA)<sup>14</sup>. Investigacions recents suggereixen que el diagnòstic d'HF és força comú en els pacients hospitalitzats amb síndromes coronaris aguts prematurs (SCA)<sup>15</sup>. L'HF ha de ser tractada per reduir els nivells de colesterol LDL circulants per disminuir el risc d'MCA. Les estatines són els agents hipolipemians més exitosos i més emprats; la seva eficàcia per reduir significativament els nivells d'LDL, el risc de malaltia cardiovascular (RMC), la morbiditat i la mortalitat cardiovascular ha estat demostrada mitjançant assaigs clínics controlats i mitjançant metaanàlisi. La metaanàlisi de 20 estudis d'intervenció amb estatines en monoteràpia mostrà que cada reducció de 1 mmol/l en LDL estava relacionada amb una reducció del 20% en el risc d'MCV<sup>16</sup>. Està documentat que les estatines augmenten les

malalties musculars lleus, com miàlgia, feblesa, rampes. La incidència de miàlgia durant el tractament amb estatines pot variar de l'1%<sup>17</sup> al 27%<sup>18</sup>. Una altra investigació concloué que 80 mg d'atorvastatina al dia no afectaven la força muscular o el rendiment en l'exercici de subjectes sans, però augmentaven significativament la freqüència de miàlgia<sup>7</sup>. Finalment, aquesta podria ser la raó per la qual els esportistes no toleren el tractament amb estatines; per exemple, Sinzinger i O'Grady<sup>12</sup> observaren que només 6 de 22 esportistes toleraven almenys una estatina, i possiblement perquè aquesta població estava més alerta de les possibles lesions musculars. La dieta per reduir el colesterol es pot prescriure als esportistes i és ben tolerada, però en realitat l'efectivitat de les dietes per reduir el colesterol o qualsevol altre suggeriment d'intervencions dietètiques (àcids grassos omega 3, esterol o estanol vegetals, proteïnes de soja, fibres dietètiques) per a la hipercolesterolèmia familiar, sense combinació amb la teràpia amb medicaments, és dubtosa, perquè ens cal un major nombre d'assaigs clínics controlats i paral·lels per conèixer els beneficis potencials d'aquesta intervenció<sup>19</sup>.

En els casos presentats els jugadors de futbol amb HF foren tractats amb atorvastatina; un dels esportistes no presentà cap lesió muscular i un altre sofrí lesions lleus de tendó i problemes musculars. Després vam introduir exercicis preventius de lesions i el control de càrregues d'entrenament, i després de diversos mesos, deixà de presentar problemes. El tractament diari amb estatines no fou suspès. Els esportistes menors de 40 anys que moren sobtadament durant la pràctica esportiva tenen més probabilitats d'haver tingut una cardiomiopatia hipertròfica. Tanmateix, es probable que alguns esportistes joves que moren sobtadament durant la pràctica esportiva hagin tingut una malaltia coronària greu com a resultat de la hipercolesterolèmia familiar. Pensem que a tots els esportistes professionals amb HF se'ls ha de recomanar el tractament amb estatines per reduir les concentracions de colesterol LDL a la sang i el risc d'MCV. Els trastorns musculars es poden controlar amb un programa d'exercicis preventius o control de càrregues d'entrenament o modificació de la teràpia amb estatines. Això no obstant, a l'esport professional la bona percepció del benestar és molt important, per la qual cosa la majoria d'esportistes professionals probablement no segueixen les recomanacions del tractament amb estatines<sup>12</sup>, però l'objectiu dels metges esportius ha de ser convèncer els atletes a tenir cura de la seva salut, del benestar i del bon rendiment.

## Conflicte d'interessos

No existeix cap conflicte d'interessos.

## Bibliografia

- Lloyd-Jones DM, Wilson PWF, Larson MG, Beiser A, Leip EP, d'Agostino RB, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;94:20-4.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 up-

- date: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-220.
3. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308:367-72.
  4. Whyne TFJ. Atherosclerosis: Current status of prevention and treatment. *Int J Angiol*. 2011;20:213-22.
  5. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:581-5.
  6. Krishnan GM, Thompson PD. The effects of statins on skeletal muscle strength and exercise performance. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:324-8.
  7. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keagle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127:96-103.
  8. Aadahl M, von Huth Smith L, Pisinger C, Toft UN, Glumer C, Borch-Johnsen K, et al. Five-year change in physical activity is associated with changes in cardiovascular disease risk factors: The Inter99 study. *Prev Med (Baltim)*. 2009;48:326-31.
  9. Kesaniemi YK, Danforth EJ, Jensen MD, Kopelman PG, Lefebvre P, Reeder BA. Dose-response issues concerning physical activity and health: An evidence-based symposium. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33 Suppl:S351-8.
  10. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: Review, synthesis and recommendations. *Sports Med*. 2014;44:211-21.
  11. Services USDOHAH. Physical activity and health: A report of the surgeon general. *Rev Prat [Internet]*. 1996;60:1996. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467523>
  12. Sinzinger H, O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:525-8.
  13. Genest J, Hegele RA, Bergeron J, Brophy J, Carpentier A, Couture P, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2014;30:1471-81.
  14. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician*. 2016;62:32-7.
  15. Nanchen D, Gencer B, Auer R, Raber L, Stefanini GG, Klingenberg R, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2015;36:2438-45.
  16. Kizer JR, Madias C, Wilner B, Vaughan CJ, Mushlin AI, Trushin P, et al. Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy. *Am J Cardiol*. 2010;105:1289-96.
  17. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289:1681-90.
  18. Vandenberg BF, Robinson J. Management of the patient with statin intolerance. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12:48-57.
  19. Malhotra A, Shafiq N, Arora A, Singh M, Kumar R, Malhotra S. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 (Review).
- Mindaugas Gudelis\*, Ricard Pruna  
*FC Barcelona, Serveis mèdics, Barcelona, Espanya*
- \* Autor per a la correspondència.  
*Correu electrònic: mindaugas.gudelis@pl.fcbarcelona.cat*  
(M. Gudelis)
- Rebut el 16 d'octubre de 2018; acceptat el 5 de novembre de 2018.