

WIADOMOŚCI PODSTAWOWE

Zarys patofizjologii zaburzeń lipidowych

Marcin Wełnicki, Artur Mamcarz

WCHŁANIANIE CHOLESTEROLU EGZOGENNEGO I JEGO LOSY W ORGANIZMIE

Cholesterol i sterole roślinne wchłaniane są w dwunastnicy i jelicie czczym. Aby proces ten był w ogóle możliwy, konieczna jest hydroliza estrów glicerolu z kwasami tłuszczowymi do monoglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych; w tym celu niezbędne są żółć i enzymy trawienne. Transport lipidów rozpoczyna się na rąbku szczoteczkowym enterocytów, a kluczową rolę na tym etapie odgrywa białko podobne do białka Niemann-Picka typu C1 (PC1L1 – Niemann-Pick C1-like protein). Kolejny etap wymaga aktywności acylotransferazy cholesterolowej (ACAT), a po wchłonięciu wolne kwasy tłuszczowe ponownie ulegają estryfikacji do triglicerydów. W tej fazie powstają pierwsze lipoproteiny – chylomikrony, w 85% zbudowane z triglicerydów. Chylomikrony zawierają szereg elementów białkowych – apolipoprotein (Apo): ApoB48, ApoAI i ApoAIV, ApoCI, ApoCII i ApoCIII oraz ApoE.

Chylomikrony poprzez naczynia chłonne dostają się do krwi, a dalsze przemiany wymagają aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL) komórek śródbłonna naczyń krwionośnych oraz ApoCII. W efekcie działania LPL chylomikrony zostają pozbawione większości triglicerydów. Powstałe w ten sposób struktury nazywamy remnantami chylomikronów. Przy przekształcaniu chylomikronów w ich remnanty uwolnione zostają również ApoAI i fosfolipidy, które będą stanowić budulec dla cząsteczek HDL. Remnanty chylomikronów otrzymują natomiast ApoE, ligand dla receptorów dla LDL (LDL-R – low density lipoprotein receptor) obecnych na hepatocytach.

Dalej, dzięki aktywności lipazy wątrobowej (HL – hepatic lipase) hydrolizie ulegają ostatnie triglicerydy zawarte w remnantach. W ten sposób zamyka się pierwszy etap przemian lipidów w naszym organizmie.

WĄTROBOWA SYNTEZA CHOLESTEROLU

W wątrobie syntetyzowane są:

- lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL – very low density lipoprotein), zawierające głównie triglicerydy (stosunek triglicerydów do cholesterolu wynosi 5:1) oraz
- apolipoproteiny B100, E, CI, CII i CIII.

Lipoproteiny o bardzo małej gęstości przedostają się do krążenia, a następnie są poddawane działaniu lipazy lipoproteinowej oraz wątrobowej. Poprzez formę pośrednią, w postaci lipoprotein o pośredniej gęstości (IDL – intermediate density lipoprotein), VLDL przekształcają się w lipoproteiny o małej gęstości (LDL – low density lipoprotein). W otocze tych cząsteczek znajduje się tylko apoB100, która stanowi ligand receptora dla LDL (LDL-R).

W wątrobie (oraz, w mniejszym stopniu, w jelitach i skórze) zachodzi też biosynteza cholesterolu endogennego. Codziennie około 700–900 mg tego związku powstaje w naszym organizmie, podczas gdy wraz z pokarmem przyjmujemy około 300–500 mg.

Endogenny szlak syntezy cholesterolu rozpoczyna się od połączenia dwóch cząsteczek acetylokoenzymu A (acetylo-CoA) katalizowanego przez tiolazę cytozolową. Do powstałego w ten sposób acetoacetylokoenzymu A dołączana jest kolejna cząsteczka acetylo-CoA. Reakcja ta, katalizowana przez syntazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), prowadzi do powstania cząsteczki 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A. Kolejny etap reakcji jest kluczowy, gdyż stanowi punkt uchwytu dla działania statyn. Przy udziale NADPH oraz reduktazy HMG-CoA cząsteczka 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A ulega redukcji do mewanolianu.

Na dalszych etapach, po potrójnej fosforylacji (wymagających trzech cząsteczek ATP oraz udziału trzech kinaz: mewanolianowej, fosfomewanolianowej oraz difosfomewanolianowej), dekarboksylacji, utlenieniu i redukcji (w wyniku tych reakcji powstają kolejno difosforan izopentynyli, difosforan farnezyli, następnie ibichinon, skwalen i wreszcie lanosterol) ostatecznie powstaje cząsteczka cholesterolu.

HDL – STRAŻNICY RÓWNOWAGI

O ile LDL mają działanie aterogenne (zwłaszcza oxLDL – utlenione, małe i gęste lipoproteiny), o tyle lipoproteiny o dużej gęstości (HDL – high density lipoprotein) działają ochronnie względem naczyń krwionośnych. Kluczowa dla funkcjonowania HDL ApoA1 oraz fosfolipidy powstają z rozpadu chylomikronów, a w osoczu występują w postaci dyskoidalnych pre- β_1 -HDL. ApoA1 za pośrednictwem receptora klarującego klasy B typu I (SR-BI – scavenger receptor BI) pre- β_1 -HDL może wychwytywać nadmiar wolnego cholesterolu gromadzonego przez komórki. W toku magazynowania estrów cholesterolu w rdzeniu cząsteczka HDL zmienia się z dyskoidalnej w sferyczną. Z wypełnionych cholesterollem HDL w wątrobie, dzięki receptorowi klarującemu SR-BI, estry cholesterolu przechodzą do hepatocytów. W trakcie tej wymiany cząsteczki HDL nie ulegają internalizacji. HDL mogą również odbierać

nadmiar cholesterolu na triglicerydy zawarte w chylomikronach, VLDL, remnantach chylomikronów oraz cząsteczkach LDL. Jest to możliwe dzięki funkcji białka przenoszącego estry cholesterolu (CEPT – cholesterol ester transfer protein).

PODSUMOWANIE

- Nie ulega wątpliwości, że cholesterol jako taki jest substancją potrzebną do prawidłowego funkcjonowania naszego organizmu. Jest przecież konieczny do syntezy wielu hormonów steroidowych, jest również głównym prekursorem witaminy D, bierze udział w stabilizacji błon komórkowych (zwłaszcza neurocytów oraz osłonek mielinowych), jest niezbędny do produkcji żółci oraz konieczny do prawidłowego przyswajania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.
- Nie ulega jednak również wątpliwości, że zbyt wysokie stężenie cholesterolu, zwłaszcza frakcji LDL, jest dla naszego organizmu szkodliwe.
- Warto sobie uświadomić, że stężenie cholesterolu frakcji LDL w płynie zewnątrzkomórkowym stanowi tylko 20% osoczonego stężenia LDL. Komórki wymagające cholesterolu do wykonywania swoich funkcji są wyposażone w większą niż pozostałe liczbę receptorów dla LDL i skutecznie, dynamicznie regulują jego pobieranie. Wydaje się, że stężenie LDL w płynie zewnątrzkomórkowym bezpieczne dla większości komórek to 2,5 mg/dl. Hipotetycznie oznacza to, że stężenie osoczone 12,5 mg/dl w zupełności powinno wystarczyć.
- Mając to na uwadze, można uznać, że stosowanie silnych leków hipolipemizujących ma w pewnym sensie przywrócić stężenie LDL bliższe fizjologicznemu i w zupełności wystarczające do prawidłowego funkcjonowania organizmu.

Piśmiennictwo

1. Botham KM, Mayes PA. Synteza, transport i wydzielanie cholesterolu. W: Biochemia Harpera ilustrowana. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW (red.). Kokot F, Aleksandrowicz Z (red. wyd. pol.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008:282.
2. Dzierżkowska J, Maśliński S. Układ trawienny. W: Patofizjologia. Wyd. IV uaktualnione. Maśliński S, Ryżewski J (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2009, t.2:761.
3. Konturek S. Czynności wątroby. W: Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Traczyk WZ, Trzebski A, Godlewski A (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007:806.
4. Konturek S. Układ trawienny. W: Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Traczyk WZ, Trzebski A, Godlewski A (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007:798.

5. Mahley RW, Bersot TP. Leki stosowane w hipercholesterolemii oraz w dyslipidemii. Kramkowska M (tłum.). W: Farmakologia Goodmana & Gilmana. Wyd. I. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (red.); Buczek W, Krzemiński TF, Czuczwar SJ (red. wyd. pol.). Lublin: Wydawnictwo Czelej, 2007, t.1:991.
6. Olsson AG, Angelin B, Assmann G et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med* 2017;281(6):534–53.

Epidemiologia zaburzeń lipidowych

Karol Osłowski, Daniel Śliż

WSTĘP

Zaburzenia lipidowe jako jeden z głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych stanowią przedmiot zainteresowań naukowych już od ponad stu lat. Pierwsze doniesienia o blaszkach miażdżycowych w świetle aorty pochodzą jeszcze z XIX wieku, ale dopiero od lat 50 ubiegłego stulecia wysokie stężenie cholesterolu we krwi uznawane jest za czynnik ryzyka choroby wieńcowej. Według WHO w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat średnie stężenie cholesterolu całkowitego u dorosłych wykazywało bardzo niewielkie zmiany, obniżając się o mniej niż 0,1 mmol/l na każdą dekadę od 1980 roku, niezależnie od płci. Zauważono również, że średnie stężenie cholesterolu dodatnio koreluje z poziomem PKB kraju zamieszkania. Tłumaczy to poniekąd, dlaczego najwyższe wartości średniego stężenia cholesterolu obserwujemy wśród ludności krajów Europy, Ameryki Północnej i Australii.

WPŁYW ZABURZEŃ LIPIDOWYCH NA ŚMIERTELNOŚĆ

Choroby sercowo-naczyniowe, których jednym z najczęstszych czynników ryzyka jest dyslipidemia, odpowiadają za ponad 4 miliony zgonów rocznie w samej tylko Europie. Całkowita umieralność kobiet pozostaje większa niż mężczyzn, mimo że przed 65 rokiem życia umiera więcej mężczyzn. Szacuje się, że w Polsce zaburzenia gospodarki lipidowej odpowiadają za 33,5% zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych mężczyzn i 31,7% zgonów kobiet. Jest to wynik gorszy niż średnia dla UE (odpowiednio 28% dla mężczyzn i 26,4% dla kobiet).

BADANIA NAD ROZPOWSZECHNIENIEM DYSLIPIDEMII W POLSCE

W Polsce najbardziej aktualnymi badaniami epidemiologicznymi oceniającymi rozpowszechnienie dyslipidemii pozostają badania WOBASZ I (2003–2005) i WOBASZ II (2013–2014). Oba badania wykazały podobne rozpowszechnienie hipercholesterolemii, która według badania WOBASZ II dotyczyła 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet pochodzących z reprezentatywnej grupy mieszkańców Polski. Izolowana hipertriglicerydemia występuje u 5,6% mężczyzn i 2,4% kobiet, natomiast niska wartość cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej

gęstości (HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol) jako izolowane zaburzenie dotyczyło 5,1% mężczyzn i 7,3% kobiet (WOBASZ II). Ogółem przynajmniej jedno odchylenie w zakresie lipidogramu stwierdzone było u ponad 77% badanych.

Innymi badaniami oceniającymi rozpowszechnienie niektórych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w Polsce były badania NATPOL (NATPOL PLUS i NATPOL 2011). W badaniach tych wykazano również bardzo niewielki, bo tylko jednoprocentowy, spadek występowania hipercholesterolemii: z 62% do 61% w latach 2002–2011. Jednocześnie oznacza to, że hipercholesterolemia jest najczęściej występującym w Polsce modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a problem ten dotyczy obecnie ok. 18 mln Polaków. Blisko 10 mln Polaków (61% badanych) nie jest świadomych swoich zaburzeń lipidowych, a tylko około 6–11% osiąga docelowe stężenie cholesterolu.

Badania, których wyniki cytowano powyżej, przeprowadzono jednak przed kilkoma laty. Od tego czasu wielokrotnie zaostrzano kryteria prawidłowego wyrównania gospodarki lipidowej – obecnie w populacji ogólnej za prawidłowe uznaje się stężenie LDL poniżej 115 mg/dl. Być może więc ważniejszy od samego rozpowszechnienia dyslipidemii staje się problem skuteczności jej leczenia u osób, u których została już ona rozpoznana.

ZAGRANICZNE DANE EPIDEMIOLOGICZNE

W tym kontekście niepokojące dane płyną z opublikowanych w 2019 roku wyników badania EUROASPIRE V, oceniającego skuteczność prewencji wtórnej u pacjentów z rozpoznaną wcześniej chorobą wieńcową z 27 europejskich krajów. W badanej grupie aż 71% osób miało zbyt wysokie stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol) i aż 68% otrzymujących leki obniżające stężenie cholesterolu nie uzyskało docelowych wartości LDL. Wyniki badania jasno pokazują, że większość osób z rozpoznaną chorobą wieńcową ani nie uzyskuje zalecanych wartości lipidogramu, ani nie osiąga pozostałych celów terapeutycznych: w zakresie modyfikacji stylu życia, docelowej wartości ciśnienia tętniczego oraz kontroli cukrzycy. Autorzy badania zwracają również uwagę na gorszą kontrolę stężenia LDL u osób palących papierosy w stosunku do niepalących, wśród których docelowe stężenie LDL osiągnęło o 6% więcej badanych.

PODSUMOWANIE

- Pomimo rosnącej świadomości społeczeństwa oraz naukowych dowodów potwierdzających bezpośredni związek wysokiego stężenia cholesterolu

z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, w dalszym ciągu kontrola lipidogramu w naszej populacji pozostaje niewystarczająca.

- Autorzy licznych publikacji z zakresu chorób sercowo-naczyniowych wskazują na konieczność zarówno zwiększenia wykrywalności zaburzeń lipidowych, jak i lepszej kontroli osiągnięcia celów terapeutycznych podczas farmakoterapii.
- Nieocenioną rolę w utrzymaniu prawidłowego stężenia cholesterolu odgrywa również modyfikacja stylu życia: odpowiednie nawyki żywieniowe oparte na wyłączeniu tłuszczów trans oraz redukcja spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych w połączeniu z odpowiednio dobraną aktywnością fizyczną to wciąż najbezpieczniejsza i najskuteczniejsza metoda optymalizacji lipidogramu. Ich potencjał niestety nie jest w pełni wykorzystywany w praktyce klinicznej.
- Zaburzenia lipidowe są najczęściej występującym w Polsce modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.
- Wraz z coraz większym zaostrzaniem celów terapeutycznych proponowanych przez ESC maleje skuteczność ich osiągnięcia.

Piśmiennictwo

1. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015;161(1):161–172.
2. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(8):824–35.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal* 2019 [Epub ahead of print].
4. Pająk A, Szafraniec K, Polak M, et al. WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemia over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126(9):642–52.
5. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36(40):2673–4.
6. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. European Heart Network, Brussels.
7. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol* 2016;74(3):213–23.

Zasady diagnostyki i monitorowania zaburzeń lipidowych

Agnieszka Sosnowska, Marcin Wetnicki

WSTĘP

Zaburzenia lipidowe dotyczą istotnego odsetka populacji dorosłych oraz niestety, coraz częściej, młodszych pacjentów. Dokładne oszacowanie rozpowszechnienia zaburzeń lipidowych jest trudne m.in. z uwagi na ciągłe zaost్రanie kryteriów. Dotychczas przeprowadzone badania często uwzględniały przede wszystkim stężenie cholesterolu całkowitego, podczas gdy od wielu lat podstawowym parametrem lipidogramu jest stężenie LDL. W codziennej praktyce powinniśmy się posługiwać oznaczeniami pełnego lipidogramu – oceniając ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, posłużymy się stężeniem cholesterolu całkowitego i tabelą SCORE. Decydując o intensywności leczenia, będziemy jednak zwracać uwagę w pierwszej kolejności na stężenie frakcji LDL.

GRUPY RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Pod koniec 2018 roku oraz w połowie 2019 roku opublikowano dwa nowe dokumenty dotyczące dyslipidemii. Dokumentem nadrzędnym są oczywiście wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych, kilka miesięcy wcześniej opublikowano jednak III Deklarację Sopocką. Autorzy polskiego dokumentu w pewnym sensie przewidzieli zaost్రzenie kryteriów skutecznego leczenia, zaproponowali również nowy podział grup ryzyka, w dużej mierze pokrywający się z tym, który usankcjonowały wytyczne ESC. Co do zasady oba dokumenty są zgodne, a istotną wartością III Deklaracji Sopockiej jest przedstawienie ogólnych zaleceń przez pryzmat sytuacji epidemiologicznej naszego kraju. Wiele zaleceń dotyczących diagnostyki i monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ma zresztą charakter uniwersalny.

Obecnie rekomenduje się rutynowe badanie lipidogramu u wszystkich pacjentów po ukończeniu 40 roku życia w przypadku mężczyzn, a w przypadku kobiet – po przebyciu menopauzy lub skończeniu 50 roku życia. Tak późne oznaczanie osoczowego stężenia cholesterolu i niewłączanie go do panelu badań okresowych czy pracowniczych, a także bilansów zdrowia u dzieci może jednak zmniejszyć szansę wczesnego wykrycia ciężkich przypadków hipercholesterolemii. Mając to na uwadze, specjaliści wskazują niezależnie od wieku pacjenta sytuacje kliniczne, które powinny skłaniać nas do wcześniejszego oznaczenia pełnego lipidogramu. Należą do nich: