

prof. dr hab. med. Barbara Cybulska

Zaburzenia lipidowe – dlaczego musimy je leczyć?

Zaburzenia lipidowe, a w szczególności hipercholesterolemia, należą do głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a przede wszystkim choroby wieńcowej. Świadczą o tym wyniki badań międzypopulacyjnych, wewnątrzpopulacyjnych, obserwacje kliniczne osób z hipercholesterolemią, a także badania eksperymentalne. Kropkę nad „i” postawiły wyniki badań z lekami (statyny) silnie zmniejszającymi stężenie cholesterolu LDL.

Z badań międzypopulacyjnych najbardziej znane jest przeprowadzone w latach 50. ubiegłego wieku badanie Siedmiu Krajów (16 populacji), w którym wykazano, że w populacjach z dużym i średnim stężeniem cholesterolu (kraje Europy Zachodniej, USA) choroba wieńcowa występuje znacznie częściej niż w populacjach z małym stężeniem tego lipidu (kraje śródziemnomorskie, Japonia). Jeśli chodzi o badania wewnątrz jednej populacji, to najlepszym przykładem jest również dobrze znane Badanie Framingham, rozpoczęte w latach 50. XX w. w amerykańskim miasteczku o tej samej nazwie. Zachorowania na chorobę wieńcową początkowo w 10-letniej obserwacji, później także w dłuższej, były zależne od wyjściowego stężenia całkowitego cholesterolu: im było ono większe, tym więcej odnotowywano przypadków tej choroby.

W latach 70. ubiegłego wieku poznano, że cholesterol w osoczu znajduje się w związkach lipidowo-białkowych (lipoproteiny), głównie w dwóch klasach lipoprotein, tj. lipoproteinach o małej gęstości (LDL) i lipoproteinach o dużej gęstości HDL. Niewielką ilość cholesterolu w osoczu zawierają lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL), które transportują głównie triglicerydy syntetyzowane w wątrobie z węglowodanów i wolnych kwasów tłuszczowych, uwalnianych z tkanki tłuszczowej. Dwie trzecie do trzech czwartych cholesterolu całkowitego to cholesterol LDL. To, że im większe jest stężenie LDL-C, tym większe jest ryzyko choroby wieńcowej, wykazano po raz pierwszy również w Badaniu Framingham, podobnie jak odwrotną zależność pomiędzy stężeniem HDL-C i zagrożeniem tą chorobą, tzn. im mniejsze stężenie HDL-C, tym większe ryzyko i im większe stężenie HDL-C, tym mniejsze ryzyko choroby wieńcowej.

Wymownym dowodem klinicznym na związek stężenia cholesterolu (cholesterol LDL) z ryzykiem jest hipercholesterolemia rodzinna. To genetyczne

zaburzenie lipidowe, charakteryzujące się wysokim stężeniem LDL-C, kojarzy się z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy (u mężczyzn przed 55. rokiem życia, a u kobiet przed 60. rokiem życia). Miażdżycę eksperymentalną można zaś wywołać u królików, inicjując odpowiednią dietą ciężką hipercholesterolemię.

Silnym dowodem na związek przyczynowo-skutkowy, w odniesieniu do stężenia cholesterolu LDL i chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy, są wyniki prób klinicznych ze statynami. Redukcja występowania epizodów tych chorób w sposób proporcjonalny zależy od zmniejszenia stężenia LDL-C w następstwie przyjmowania tych leków.

Cząsteczki LDL przenikają do wnętrza ściany tętnicy pod śródbłonek, który jest warstwą komórek wyściełającą tętnicę od środka, i wprowadzają tam cholesterol. Równocześnie pod śródbłonek penetrują komórki krwi, zwane monocytami, i przyswajają ten cholesterol. Teraz noszą one nazwę makrofagów. Ten proces gromadzenia się cholesterolu w makrofagach zależy od utleniania cząsteczek LDL. Utlenione (oksydacyjnie zmodyfikowane) LDL mają duże powinowactwo do makrofagów. Jeśli w otoczeniu cząsteczek LDL (płyn międzykomórkowy) i w nich samych będzie mało przeciwutleniaczy (witaminy antyoksydacyjne, flawonoidy) pochodzących z żywności roślinnej (w szczególności warzywa i owoce), to LDL łatwo łączą się z makrofagami, czego następstwem jest gromadzenie się w tych komórkach cholesterolu. Obciążone cholesterolem makrofagi ulegają obumarciu (apoptoza) i cholesterol wydostaje się na zewnątrz. Cholesterol w blaszkach miażdżycowych znajduje się zatem wewnątrz i na zewnątrz makrofagów. Tak więc rola LDL-C w rozwoju miażdżycy jest kluczowa. Z tego co napisano, jasno wynika, że hipercholesterolemię należy leczyć.

Eksperti towarzystw naukowych, w tym Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, ustalili wartości stężenia cholesterolu LDL odpowiednie dla ryzyka zagrożenia chorobą sercowo-naczyniową, które może być małe, umiarkowane, duże i bardzo duże. Największe wymaganie dotyczy osób, które mają już rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową, np. przebyli zawał serca, udar mózgu, mają chorobę wieńcową, a nawet blaszkę miażdżycową w tętnicy szyjnej. Powinni oni mieć stężenie LDL-C poniżej 1,8 mmol/l (poniżej 70 mg/dl). Są to pacjenci w tzw. prewencji wtórnej. Dla chorych na cukrzycę przed 40. rokiem życia, bez innych czynników ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze) i uszkodzenia nerek, ustalono docelowe stężenie LDL-C poniżej 2,5 mmol/l (poniżej 100 mg/dl), ale już dla starszych chorych

na cukrzycę z dodatkowymi czynnikami ryzyka lub powikłaniami narządowymi (np. nerki) wartość tę określono poniżej 1,8 mmol/l (poniżej 70 mg/dl). Podobne wymagania dotyczą pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W odniesieniu do ludzi zdrowych zaleca się stężenie LDL-C poniżej 3 mmol/l (poniżej 115 mg/dl). Oznacza to, że hipercholesterolemia zaczyna się od stężenia tego lipidu na poziomie od 3 mmol/l wzwyż. Według badania populacyjnego NATPOL 2011 około 60% Polaków w wieku 18-79 lat ma hipercholesterolemię.

Innym zaburzeniem lipidowym jest hipertriglicerydemia, która oznacza stężenie triglicerydów (TG) równe i większe niż 1,7 mmol/l (równe i większe niż 150 mg/dl). Na podstawie badania NATPOL 2011 wiadomo, że około 28,4% dorosłych mężczyzn i 14% dorosłych kobiet ma to zaburzenie.

W hipertriglicerydemii można wyróżnić dość rzadko spotykaną, ale trudną w leczeniu postać ciężką, w której stężenie TG jest równe lub większe niż 11 mmol/l (równe lub większe niż 1000 mg/dl). Ciężka hipertriglicerydemia wynika najczęściej z gromadzenia się we krwi chylomikronów i VLDL. Chylomikrony są lipoproteinami powstającymi w nabłonku jelita cienkiego z tłuszczu pokarmowego (triglicerydy). Transportują także cholesterol pokarmowy. Są to największe lipoproteiny, bardzo obciążone triglicerydami. Chylomikrony u każdego człowieka występują po posiłku, w którym jest tłuszcz, ale ich żywot jest krótki. Na czczo są nieobecne, gdyż triglicerydy w nich zawarte zostały rozłożone przez lipazę lipoproteinową. W ten sposób powstają remnanty chylomikronów. Są jednak ludzie, u których te lipoproteiny pozostają jeszcze na czczo (mleczna surowica), czego przyczyną jest ich upośledzony rozkład. Najczęściej powodem jest duża nadprodukcja VLDL przez wątrobę, co powoduje współzawodnictwo o lipazę lipoproteinową pomiędzy VLDL i chylomikronami. W rezultacie dochodzi do retencji chylomikronów we krwi. Ciężka zatem hipertriglicerydemia jest wynikiem dużego stężenia VLDL i chylomikronów. Inną, bardzo rzadką przyczyną obecności chylomikronów na czczo może być na przykład upośledzona aktywność lipazy lipoproteinowej lub białka, które aktywuje ten enzym. Ciężka hipertriglicerydemia z obecnością chylomikronów wymaga leczenia, gdyż może być przyczyną ostrego zapalenia trzustki.

Stężenia TG w granicach 1,7 mmol/l – 11 mmol/l, a w szczególności pomiędzy 1,7 mmol/l i 5,6 mmol/l (150-500 mg/dl) są spowodowane zwiększonym stężeniem VLDL. Cząsteczki VLDL, na skutek działania na powierzchni śródbłonka enzymu o nazwie lipaza lipoproteinowa, tracą triglicerydy, stają się coraz mniejsze, zaczyna w

ich składzie dominować cholesterol i – podobnie do cząsteczek LDL – przenikają one do ściany tętnicy, wprowadzając cholesterol. Te w dużej części pozbawione triglicerydów lipoproteiny, zwane „remnantami”, czyli „pozostałościami”, są zatem miażdżycorodne. U osób ze zwiększonym stężeniem VLDL jest dużo remnantów.

Trzecim zaburzeniem gospodarki lipidowej, z którym trudno sobie poradzić, jest małe stężenie cholesterolu HDL. Za związane z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych przyjmuje się stężenie HDL-C u mężczyzn poniżej 1 mmol/l (poniżej 40 mg/dl) i u kobiet poniżej 1,2 mmol/l (poniżej 45 mg/dl). Zgodnie z wynikami badania NATPOL 2011 35,2% mężczyzn i 22% kobiet ma małe stężenie HDL-C. Przeciwmiażdżycowe działanie HDL jest złożone. Ważną jednak rolę odgrywa w nim tzw. zwrotny transport cholesterolu związany z przenikaniem tych lipoprotein do ściany tętnicy i zabieraniu cholesterolu z makrofagów, a następnie transportowaniu go do wątroby.

Ten zwięzły opis etiopatogenicznej roli zaburzeń lipidowych daje odpowiedź na pytanie, dlaczego musimy je leczyć.