

Znaczenie zaburzeń lipidowych w etiologii udarów

The role of lipid disorders in the etiology of stroke

HANNA WEHR

Z Zakładu Genetyki IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE: *Istotnym czynnikiem ryzyka w miażdżycy tętnic, a tym samym w powstawaniu niedokrwiennej choroby serca i udarów niedokrwiennych mózgu, są zaburzenia metaboliczne lipoprotein i lipidów. Hiperlipidemie podzielone są na kilka typów i zależą od czynników genetycznych i środowiskowych. Oprócz kontroli poziomu lipidów, działania profilaktyczne obejmują racjonalne odżywianie, aktywność fizyczną i zaniechanie palenia tytoniu (red.).*

SUMMARY: *An important risk factor for atherosclerosis, and consequently, for ischaemic heart disease and ischaemic cerebral stroke, consists in metabolic disorders of lipoproteins and lipids. Hyperlipidemias are divided into several types, depending on genetic and environmental factors. In addition to lipids level monitoring, prevention includes sensible diet, physical exercise, and abstinence from tobacco smoking (Eds.).*

Słowa kluczowe: czynniki ryzyka udarów / hiperlipidemia

Key words: stroke risk factors / hyperlipidemia

W ostatnich latach obserwuje się w Polsce wzrost częstości występowania zawałów mięśnia sercowego oraz udarów mózgowych. Jest więc oczywiste, że należy podjąć działania profilaktyczne zmierzające do zmniejszenia czynników ryzyka.

Istotnym czynnikiem ryzyka w miażdżycy tętnic są zaburzenia metabolizmu lipoprotein i lipidów.

Badania nad znaczeniem czynników ryzyka prowadzi się dwiema metodami. Jedną z nich - retrospektywną - polega na analizie czynników ryzyka (m. in. na oznaczeniu lipidów) u osób, które przebyły zawał lub udar, oczywiście w okresie gdy nie obserwuje się już wpływu ostrego okresu choroby. Drugi sposób, znacznie lepszy, to badania prospektywne. Polegają one na wieloletniej obserwacji i wykonywaniu odpowiednich pomiarów u ludzi dotychczas zdrowych, rejestrowaniu u kogo w okresie takiego długotrwałego eksperymentu wystąpiła choroba i wyciąganiu wniosków na te-

mat czynników ryzyka, które istniały przed jej wystąpieniem.

Oba rodzaje badań prowadzone były wielokrotnie w odniesieniu do miażdżycy. Wykazały one, że podwyższony poziom cholesterolu stanowi bardzo istotny czynnik ryzyka w powstawaniu niedokrwiennej choroby serca. Mniej wyraźną zależność obserwowano w odniesieniu do chorób naczyńiowych mózgu. Jest ona wyraźna tylko w przypadku udarów występujących w młodym wieku, tj. poniżej 50 roku życia.

To, że zależność między zaburzeniami lipidowymi a powstawaniem udarów nie jest tak wyraźna, jak w przypadku zawałów mięśnia sercowego, ma parę przyczyn. Wprawdzie mechanizm powstawania zmian miażdżycowych jest we wszystkich tętnicach analogiczny, w grę wchodzi jednak niejednorodna etiologia udarów. W przypadku udarów wywołanych zakrzepem jest ona bardzo zbliżona do etiologii choroby wieńcowej, lecz przy udarach krwotocznych inna. Niektóre czynniki, jak np. takie

zmiany w lipidach, które działają w kierunku zwiększenia krzepliwości krwi, mogą sprzyjać powstawaniu zakrzepów, a zmniejszać skłonność do krwawienia. Drugim powodem mniej wyraźnej zależności między poziomem niektórych lipidów a występowaniem udarów niż to ma miejsce w przypadku zawałów mięśnia sercowego jest fakt, że udary występują na ogół w późniejszym wieku niż zawały mięśnia sercowego (jak wykazują badania populacyjne ok. 10 lat później). U niektórych osób w podeszłym wieku zaś obserwuje się zjawisko (niekoniecznie pomyślnie z punktu widzenia etiologii miażdżycy) wtórnego obniżania się stężenia cholesterolu.

Większość lipidów - to związki źle rozpuszczalne w wodzie. Transportowane są one w osoczu w formie lipoprotein zawierających różne lipidy, a mianowicie: cholesterol wolny i zestryfikowany resztami kwasów tłuszczowych, trójglicerydy (trójacyloglicerole), fosfolipidy oraz białka - należą do nich apolipoproteiny AI, AII, B, CI - CIII, D i E. Lipoproteiny występują w osoczu w kilku frakcjach (tabl. 1).

Frakcje zawierające dużo lipidów mają niski ciężar właściwy, w miarę zwiększania się w nich odsetka białka ciężar właściwy wzrasta. Ta cecha stanowi podstawę najczęściej stoso-

wanej metody rozdzielania lipoprotein polegającej na ultrawiorowaniu osocza przy wysokim stężeniu soli nieorganicznych. Znalazło to odbicie w nazwach poszczególnych frakcji: oprócz najlżejszych zawierających tłuszcz pochodzenia pokarmowego i występujących w prawidłowych warunkach tylko po posiłku - chylomikronów, w osoczu znajdują się lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (VLDL, ang. *very low density lipoproteins*) - jest to główna frakcja transportująca trójglicerydy endogenne, syntetyzowane w wątrobie - lipoproteiny niskiej gęstości (LDL, ang. *low density lipoproteins*) - główna frakcja transportująca cholesterol - i lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL, ang. *high density lipoproteins*).

W krwioobiegu oraz przy udziale komórek lipoproteiny podlegają złożonym przemianom metabolicznym, które warunkują prawidłowe dostarczanie lipidów do tkanek oraz prawidłowe ich usuwanie. Metabolizmem tym zawiadują liczne białka: enzymy, jak lipaza lipoproteinowa katalizująca rozkład trójglicerydów oraz enzym katalizujący estryfikację wolnego cholesterolu (LCAT, ang. *lecithin cholesterol acyl transferase*), aktywatory tych enzymów, którymi są niektóre apolipoproteiny, białko transportujące estry cholesterolu (CETP, ang. *cholesterol ester transporting*

Tablica 1. Skład lipidowy i białkowy lipoprotein osocza

Frakcja	Gęstość	% lipidów ^a				% białka	Apolipoproteiny
		TG	PLIP	CHE	CH		
Chylomikrony	<0,95	88	8	3	1	1-2	AI, AII, B48, CII, CIII, E
VLDL	0,95-1,006	56	20	15	8	7-10	B100, CI, CII, CIII, E
IDL	1,006-1,019	29	26	34	9	12-20	B100
LDL	1,019-1,063	13	28	48	10	20-25	B100
HDL	1,063-1,210	15	45	30	8	33-57	AI, AII, CI, CII, CIII, E

^a TG - trójglicerydy, PLIP - fosfolipidy, CHE - cholesterol estryfikowany, CH - cholesterol wolny

protein) oraz receptory komórkowe rozpoznające białka wchodzące w skład lipoprotein.

Syntetyzowane w wątrobie VLDL zamieniają się stopniowo w krwioobiegu w LDL poprzez stadium lipoprotein pośrednich gęstości IDL (ang. *intermediate density lipoproteins*). Końcowy katabolizm LDL odbywa się w komórkach wątrobowych i obwodowych, do których wnikają za pośrednictwem receptora LDL rozpoznającego zawartą w nich apolipoproteinę B. Receptor ten wiąże również apolipoproteinę E. Część VLDL i IDL może być pobrana przez wątrobę z udziałem innego receptora rozpoznającego tylko tę ostatnią apolipoproteinę. HDL odgrywają rolę w transporcie cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby, przez którą jest on wydalany z ustroju. Jakikolwiek zaburzenie powyżej opisanych procesów prowadzi do zmian poziomu lipoprotein i ich składników lipidowych w osoczu.

Hiperlipidemie podzielono na parę typów. *Odosobniona hipercholesterolemia* (typ IIa według dawnego podziału Fredricksona) spowodowana może być przez liczne czynniki genetyczne i środowiskowe. Znacznie rzadsza jest postać jednogenowa, zwana *hipercholesterolemią rodzinną*, spowodowana niedoborem tkankowego receptora LDL. *Odosobniona hipertrójglicerydemia* (typ IV Fredricksona) występuje przy zwiększeniu szybkości syntezy trójglicerydów lub opóźnieniu ich rozpadów. Często ma miejsce równoczesne podwyższenie poziomu obu powyższych składników lipidowych, tzn. i cholesterolu i trójglicerydów (typ IIb). Schorzenie zwane *rodzinną złożoną hiperlipidemią* polegające na wzmożonej produkcji apolipoproteiny B występować może pod postacią wszystkich trzech powyżej wymienionych fenotypów, tzn. IIa, IV i IIb. *Hiperlipoproteinemia III* spowodowana jest obecnością źle rozpoznawanej przez receptory tkankowe izoformy apolipoproteiny E oraz równoczesną wzmożoną syntezą lipidów. Stwierdza się w niej gromadzenie w osoczu częściowo rozłożonych fragmentów bardzo

lekkich lipoprotein, dlatego nazwano ją *chorobą remnantów*.

Oprócz nieprawidłowości uwarunkowanych genetycznie na powstawanie hiperlipidemii wpływają czynniki egzogenne, m. in. nieprawidłowa dieta. Mogą one również być skutkiem pewnych chorób, jak cukrzyca, nerczyca i otyłość. Nazywa się je w tych przypadkach *hiperlipoproteinemiami lub hiperlipidemiami wtórnymi*.

Z punktu widzenia szkodliwości dla ściany naczyniowej najbardziej niekorzystny jest cholesterol wchodzący w skład frakcji LDL. Cholesterol HDL natomiast jest negatywnym czynnikiem ryzyka, ponieważ, jak było wyżej powiedziane, frakcja ta odgrywa rolę w zwrotnym transporcie cholesterolu. Nie zostało ostatecznie rozstrzygnięte czy odobniony wzrost poziomu trójglicerydów jest niezależnym czynnikiem ryzyka niedokrwiennej choroby serca. W niektórych pracach wykazano związek hipertrójglicerydemii z występowaniem udarów. U osób po przebytym udarze wykazywano w szeregu prac niski poziom cholesterolu HDL.

We współczesnych badaniach nad mechanizmem powstawania zmian miażdżycowych dominuje pogląd, że większą rolę niż wysoki poziom cholesterolu LDL odgrywa fakt, że sprzyja to modyfikacji tych lipoprotein. Modyfikacja polega przede wszystkim na utlenieniu wchodzących w skład LDL wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz na wtórnych zmianach białka. Peroksydacja LDL prowadzi do usuwania ich z krwioobiegu za pośrednictwem innego receptora niż wspomniany powyżej receptor LDL - tzw. receptora "zmiatającego" (ang. *scavenger receptor*), w który wyposażone są komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego. Pobieranie utlenionych LDL poprzez taki mechanizm wywiera szkodliwy, silnie aterogenny, wpływ na ścianę naczyniową.

W codziennej praktyce lekarskiej i laboratoryjnej informacji o istniejących zaburzeniach metabolizmu lipoprotein dostarczają wyniki oznaczania następujących parametrów: chole-

Tablica 2. Kryteria poziomu lipidów w osoczu ze względu na profilaktykę choroby niedokrwiennej serca.

Badana substancja	Poziom pożądany	Wzrost łagodny	Wzrost znaczny
Cholesterol całkowity	<200 mg/dl <5,2 mmola/l	200-250 mg/dl 5,2-6,5 mmola/l	>250 mg/dl >6,5 mmola/l
Trójglicerydy	<200 mg/dl <2,3 mmola/l	200-500 mg/dl 2,3-5,6 mmola/l	>500 mg/dl >5,6 mmola/l
Cholesterol LDL	<135 mg/dl	135-150 mg/dl	>150mg/dl >4,0 mmola/l

sterolu całkowitego, cholesterolu HDL (co wykonuje się przez oznaczenie cholesterolu pozostającego w roztworze po wytrąceniu lżejszych frakcji lipoproteinowych) oraz trójglicerydów. Z tych wartości obliczyć można stężenie cholesterolu LDL odejmując od wartości cholesterolu całkowitego wartość cholesterolu HDL i 1/5 wartości trójglicerydów (wzór Friedewalda). Warunkiem stosowania powyższego wzoru jest poziom trójglicerydów nie przewyższający 500 mg/dl.

Kryteria dotyczące poziomu lipidów osocza Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego, propagowane w Polsce w związku z profilaktyką choroby niedokrwiennej serca, ilustruje tabl. 2. Poziom cholesterolu HDL poniżej 35 mg/dl (0,91 mmola) uważany jest za niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca.

Oprócz kontroli poziomu lipidów, działania profilaktyczne obejmują: racjonalne odżywianie, aktywność fizyczną, zaniechanie palenia papierosów. Nie istnieją odrębne wskazówki w zakresie zaburzeń przemiany lipidowej dotyczące zapobiegania udarom mózgowym. Należy uznać, że profilaktyka dla różnych odmian chorób naczyniowych jest taka sama. W przypadku chorób naczyniowych mózgu jest ona szczególnie ważna w zapobieganiu udarom młodego wieku oraz wynikającym ze zmian miażdżycowych w naczyniach szyjnych.

Zasady postępowania leczniczego w hiperlipidemiach pochodzące z Instytutu Żywności i Żywnienia w Warszawie przedstawiono w następnym artykule (w tym zeszycie).

*Adres: Prof. Hanna Wehr, Zakład Genetyki IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*