

Zaburzenia lipidowe



pod red. Barbary Cybulskiej i Longiny Kłosiewicz-Latoszek

Zaburzenia lipidowe

pod redakcją

Barbary Cybulskiej^{1,2} i Longiny Kłosiewicz-Latoszek^{1,3}

¹Institut Żywności i Żywienia, Warszawa; ²Szkoła Zdrowia Publicznego CMKP, Warszawa; ³Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

© Copyright by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010

Wszystkie prawa zastrzeżone

Żaden z fragmentów tej książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Termedia Wydawnictwa Medyczne
ul. Wenedów 9/1
61-614 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl
<http://www.termedia.pl>

termedia
wydawnictwa
medyczne

Termedia Wydawnictwa Medyczne
Poznań 2010
Wydanie I

Projekt okładki: Olga Reszelska
Skład i łamanie komputerowe: Andrzej Kasperczak
Redakcja: Katarzyna Dobrzelewska, Katarzyna Klauzinska
Korekta: Małgorzata Kasperczakowa

Druk: Zakład Poligraficzny Moś i Łuczak sp.j.

ISBN: 978-83-62138-27-2

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

Informacje o autorach

Aleksandra Cichocka^{1,2}

¹Institut Żywności i Żywienia, Warszawa

²Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rozdziały: 6., 7.

Barbara Cybulska^{1,2}

¹Institut Żywności i Żywienia, Warszawa

²Szkoła Zdrowia Publicznego CMKP, Warszawa

Rozdziały: 4., 8., 9., 14.

Mirosław Dłużniewski

Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rozdziały: 10., 11., 17.

Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rozdział 5.

Maciej Janiszewski

Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rozdziały: 10., 11., 17.

Longina Kłosiewicz-Latoszek^{1,2}

¹Institut Żywności i Żywienia, Warszawa

²Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rozdziały: 4., 8., 9., 14.

Monika Litwinowicz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Rozdział 15.

Marek Naruszewicz

Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii, Wydział Farmacji, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rozdział 3.

Grażyna Nowicka

Institut Żywności i Żywienia, Warszawa

Rozdziały: 1., 2., 3.

Michał Nowicki

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny, Łódź
Rozdział 16.

Grzegorz Opolski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Rozdział 5.

Witold Pikto-Pietkiewicz

Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, II Wydział Lekarski,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Rozdziały: 10., 11., 17.

Wiktor B. Szostak

Instytut Żywności i Żywnienia, Warszawa
Rozdziały: 6., 7.

Dorota Szostak-Węgierek

Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, Instytut Medycyny Społecznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Rozdziały: 12., 13.

Bogna Wierusz-Wysocka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań
Rozdział 15.

Anna Zawiasa

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny, Łódź
Rozdział 16.

Spis treści

Rozdział 1	
Fizjologiczna rola lipoprotein	9
Grażyna Nowicka	
Rozdział 2	
Patogeneza zaburzeń lipidowych	17
Grażyna Nowicka	
Rozdział 3	
Rola lipoprotein w rozwoju miażdżycy	29
Grażyna Nowicka, Marek Naruszewicz	
Rozdział 4	
Diagnostyka i klasyfikacja dyslipidemii	42
Longina Kłosiewicz-Latoszek, Barbara Cybulska	
Rozdział 5	
Epidemiologiczne aspekty zaburzeń lipidowych	51
oraz terapii tych zaburzeń w Polsce	
Krzysztof J. Filipiak, Grzegorz Opolski	
Rozdział 6	
Leczenie dietetyczne hipercholesterolemii	65
Zasady postępowania i ich realizacja w praktyce	
Wiktor B. Szostak, Aleksandra Cichocka	
Rozdział 7	
Leczenie dietetyczne aterogennej dyslipidemii	78
oraz zespołu chylomikronemii – zasady postępowania	
i ich realizacja w praktyce	
Wiktor B. Szostak, Aleksandra Cichocka	
Rozdział 8	
Farmakoterapia hipercholesterolemii. Efekt hipolipemizujący i bezpieczeństwo	86
Longina Kłosiewicz-Latoszek, Barbara Cybulska	

Rozdział 9	
Farmakoterapia aterogennej dyslipidemii i zespołu chylomikronemii	105
- skuteczność i bezpieczeństwo	
Barbara Cybulska, Longina Kłosiewicz-Latoszek	
Rozdział 10	
Efekty kliniczne leków hipolipemizujących. Część I	127
Mirosław Dłużniewski, Witold Pikto-Pietkiewicz, Maciej Janiszewski	
Rozdział 11	
Efekty kliniczne leków hipolipemizujących. Część II	135
Witold Pikto-Pietkiewicz, Maciej Janiszewski, Mirosław Dłużniewski	
Rozdział 12	
Leczenie hiperlipidemii u dzieci	149
Dorota Szostak-Węgierek	
Rozdział 13	
Leczenie hiperlipidemii u kobiet w ciąży	159
Dorota Szostak-Węgierek	
Rozdział 14	
Czy warto leczyć hiperlipidemię u ludzi starszych?	171
Barbara Cybulska, Longina Kłosiewicz-Latoszek	
Rozdział 15	
Ryzyko rezydualne makronaczyniowe i mikronaczyniowe w cukrzycy	185
- czym jest i jak należy je leczyć?	
Bogna Wierusz-Wysocka, Monika Litwinowicz	
Rozdział 16	
Zaburzenia lipidowe w chorobach nerek - jak leczyć?	199
Michał Nowicki, Anna Zawiasa	
Rozdział 17	
Pacjent z zaburzeniami gospodarki lipidowej - trudne decyzje kliniczne	212
Maciej Janiszewski, Witold Pikto-Pietkiewicz, Mirosław Dłużniewski	

Przedmowa

Oddajemy w ręce Czytelników długo oczekiwaną, pierwszą w Polsce książkę poświęconą w całości zaburzeniom lipidowym. Mamy nadzieję, że stanie się ona wartościowym źródłem wiedzy na ten temat i przyczyni się do pogłębienia umiejętności postępowania lekarskiego, co ma zasadnicze znaczenie dla profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych. Książka ta uwzględnia aktualne standardy postępowania oraz wieloletnie doświadczenie autorów, którzy są ekspertami w dziedzinie lipidologii.

Większość z nas, to jest obie niżej podpisane oraz prof. Grażyna Nowicka, prof. Marek Naruszewicz, dr Dorota Szostak-Węgierek i mgr Aleksandra Cichocka, jesteśmy uczniami prof. Wiktora Bohdana Szostaka, który, obok nieżyjącej już prof. Małgorzaty Ciświckiej-Sznajderman, jest pierwszym lipidologiem w Polsce. Rozwija On tę dziedzinę medycyny z pasją od końca lat 50. ubiegłego wieku i Jemu zawdzięczamy zamiłowanie do lipidologii.

Jako redaktorki chcemy z wdzięcznością poświęcić tę publikację Panu Profesorowi.

Jednocześnie pragniemy serdecznie podziękować innym Współautorom, którzy zechcieli przyjąć zaproszenie i uświetnili tę książkę swoimi rozdziałami.

prof. dr hab. n. med. Barbara Cybulska
i

prof. dr hab. n. med. Longina Kłosiewicz-Latoszek

Rozdział 1

Fizjologiczna rola lipoprotein

Grażyna Nowicka

Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa

Lipoproteiny są kompleksami, w skład których wchodzi białka zwane apolipoproteinami oraz lipidy, tj. fosfolipidy, triglicerydy, cholesterol wolny i zestryfikowany.

Lipoproteiny osocza stanowią zbiór cząstek różniących się budową determinującą ich wielkość oraz funkcję biologiczną. W obrębie lipoprotein wyróżnia się kilka grup głównych (tzw. klasy lipoprotein), do których należą chylomikrony, lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (ang. *very low density lipoproteins* – VLDL), lipoproteiny o gęstości pośredniej (ang. *intermediate-density lipoproteins* – IDL), lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoproteins* – LDL) oraz lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoproteins* – HDL). Tak definiowane klasy lipoprotein stanowią heterogenne zbiory cząstek. W każdym z nich można wyodrębnić szereg podklas różniących się w mniejszym lub w większym stopniu zawartością poszczególnych składników lipidowych i białkowych oraz wielkością cząstek, a także właściwościami biologicznymi.

Aktualnie omawiając funkcje i przemiany lipoprotein, często klasyfikuje się je według zawartości kluczowych składników lipidowych lub białkowych. Wyróżnia się więc lipoproteiny bogate w triglicerydy, do których należą chylomikrony i lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości, oraz lipoproteiny bogate w cholesterol, do których zalicza się lipoproteiny o niskiej, pośredniej i wysokiej gęstości. Ze względu zaś na obecność podstawowego składnika białkowego wyróżnia się lipoproteiny zawierające apolipoproteinę B (czyli chylomikrony, VLDL, IDL, LDL) oraz lipoproteiny zawierające apolipoproteinę A (czyli HDL).

Apolipoproteiny (apo) wchodzące w skład lipoprotein, obok funkcji strukturalnej, pełnią niezwykle istotną funkcję w metabolizmie lipoprotein. Są aktywatorami lub inhibitorami enzymów oraz ligandami receptorów komórkowych odgrywających kluczową rolę w przemianach lipoprotein.

Podstawową funkcją fizjologiczną lipoprotein jest międzynarządowy transport lipidów.

Lipoproteiny zawierające apo B

Lipoproteiny zawierające apo B odpowiedzialne są za dostarczanie lipidów pochodzenia egzogennego z jelita do wątroby oraz lipidów pochodzenia endogennego z wątroby do komórek tkanek obwodowych.

W lipoproteinach obecne są dwie formy apo B – apo B-48 syntetyzowana w jelicie i wbudowywana w chylomikrony oraz apo B-100 syntetyzowana w wątrobie i wchodząca do krążenia wraz z VLDL.

Chylomikrony

Lipidy pochodzenia egzogennego transportowane są przez syntetyzowane w jelicie chylomikrony, będące dużymi cząstkami bogatymi w triglicerydy pokarmowe. Zawierają one także cholesterol pokarmowy. Ich głównym składnikiem białkowym jest apo B-48, pełniąca funkcję strukturalną. Po wejściu do krążenia chylomikrony wzbogacają się w apolipoproteinę E oraz apolipoproteiny C (CII, CIII). Donorem tych apolipoprotein dla chylomikronów są lipoproteiny o wysokiej gęstości.

Apolipoproteiny C oraz E syntetyzowane są w wątrobie i odgrywają kluczową rolę w metabolizmie lipoprotein bogatych w triglicerydy, tzn. chylomikronów i VLDL. Apolipoproteina CII jest aktywatorem lipazy lipoproteinowej (LPL), zaś apo CIII hamuje aktywność tego enzymu. Apolipoproteina E jest ligandem receptorów warunkujących prawidłowy wychwytywanie lipoprotein przez wątrobę.

Pod wpływem lipazy lipoproteinowej, obecnej na śródbrłonku, dochodzi do hydrolizy części zawartych w chylomikronach triglicerydów i do przekształcenia tych cząstek w mniejsze, tzw. remnanty (czyli cząstki częściowo skatabolizowane). Remnanty, dzięki zawartości apo E, oddziałują z receptorami wątrobowymi wychwytyującymi te częściowo skatabolizowane cząstki. Apolipoproteina E jest ligandem tzw. receptora dla remnantów, a także receptora LDL, zwanego inaczej receptorem B,E, którego głównym ligandem jest jednak apo B-100 obecna w VLDL, IDL oraz LDL.

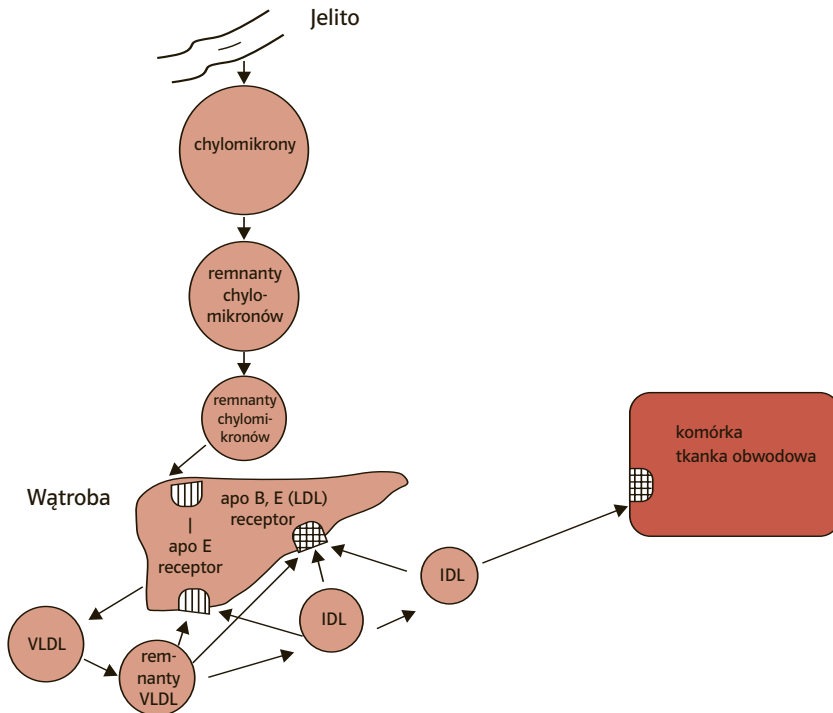
Lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości

Wątroba syntetyzuje bogate w triglicerydy cząstki VLDL, które zawierają głównie białko strukturalne apo B-100, a obok niego obecne są apo E i C.

W krążeniu w wyniku hydrolizy triglicerydów przez LPL dochodzi do przekształcenia VLDL w remnanty VLDL, które mają zdolność do oddziaływania z receptorami apo E (podobnie jak remnanty chylomikronów) oraz receptorami apo B,E na hepatocytach; właśnie tą drogą część z nich jest bezpośrednio wychwytywana i usuwana z krążenia. Ważnym czynnikiem w przemianach remnantów VLDL jest zawartość apo CII i CIII, będąca wypadkową stopnia ich syntezy oraz stopnia ich

usuwania podczas metabolizmu VLDL. Obecność tych apolipoprotein moduluje aktywność lipazy lipoproteinowej, a także wychwyty lipoprotein przez receptory wątrobowe. Apolipoproteiny C nie są ligandami tych receptorów, ale ich obecność hamuje reakcję między receptorem a jego ligandem. Pozostałe w krążeniu remnanty VLDL są dalej metabolizowane i przekształcane w cząstki lipoprotein pośrednich, z których część może być wychwycona przez wątrobę. Jednak większość IDL w wyniku działania lipazy wątrobowej (ang. *hepatic lipase* – HL) jest przekształcana w cząstki LDL.

Ważnym czynnikiem modulującym metabolizm lipoprotein zawierających apo B, a zwłaszcza metabolizm chylomikronów i VLDL, jest apo E. Trzy główne izoformy tego białka: E2, E3 i E4 różnią się budową chemiczną oraz zdolnością oddziaływania z receptorami wątrobowymi rozpoznającymi to białko. Występowanie poszczególnych izoform apo E jest zdeterminowane genetycznie. Najczęściej występuje izoforma E3, a homozygoty E3/3 stanowią ponad 60% populacji. Stwierdzono, że apo E2 charakteryzuje się istotnie mniejszym, w porównaniu z E3, powinowactwem do receptorów komórkowych, podczas gdy E4 wykazuje większą niż E3 zdolność do łącze-



■ **Ryc. 1.1.** Schemat metabolizmu lipoprotein zawierających apolipoproteinę B

nia się z tymi receptorami. U osób z fenotypem E2/2 dochodzi do akumulacji remnantów chylomikronów i VLDL spowodowanej niskim stopniem ich wychwytu przez wątrobę. Towarzyszy temu obniżenie konwersji remnantów VLDL zawierających apo E2 do LDL. Rezultatem niskiego stopnia wychwytywania remnantów jest mały dopływ cholesterolu do wątroby i wzrost aktywności receptorów LDL powodujących zwiększony katabolizm LDL. Homozygoty E2/2, w porównaniu z homozygotami E3/3, charakteryzują się więc zwiększonym stężeniem remnantów i zmniejszonym stężeniem LDL. Odwrotną sytuację obserwujemy zaś w przypadku homozygot E4/4.

Wolne kwasy tłuszczowe (ang. *free fatty acids* – FFA), uwalniane podczas lipolizy triglicerydów obecnych w lipoproteinach, są kierowane głównie do tkanki tłuszczowej, gdzie są deponowane w postaci triacylogliceroli. Jednocześnie uwalniane z adypocytów, w wyniku działania lipazy adypocytowej, FFA są przenoszone do wątroby, która wykorzystuje je do syntezy VLDL. Tak więc tkanka tłuszczowa, jej zdolność do akumulacji wolnych kwasów tłuszczowych oraz poziom uwolnienia zdeponowanych tam FFA wywiera istotny wpływ na metabolizm lipidów. Dopływające do wątroby kwasy tłuszczowe stymulują bowiem syntezę triglicerydów, apolipoproteiny B-100 i produkcję VLDL.

Lipoproteiny o niskiej gęstości

Lipoproteiny o niskiej gęstości są głównym nośnikiem cholesterolu i to one dostarczają go do komórek tkanek obwodowych. Obecna w cząstkach tych lipoprotein apo B-100 jest ligandem receptora LDL (tzw. receptora apo B,E) występującego na powierzchni zarówno komórek wątroby, jak i komórek tkanek obwodowych. Lipoproteiny o niskiej gęstości po wejściu do komórek tkanek obwodowych drogą receptorową kierowane są do lizosomów, gdzie ulegają degradacji. Uwolniony z nich wolny cholesterol jest wykorzystywany przez komórki m.in. do syntezy błon komórkowych czy też hormonów sterydowych (nadnercza, gonady). Dopływ cholesterolu do komórki tą drogą hamuje wewnątrzkomórkową syntezę cholesterolu oraz syntezę receptorów LDL, co przeciwdziała nadmiernemu napływowi cholesterolu do komórki. Natomiast niewykorzystany przez komórkę cholesterol jest reestryfikowany i deponowany w cytoplazmie.

Lipoproteiny zawierające apo A – lipoproteiny o wysokiej gęstości

Lipoproteiny o wysokiej gęstości są frakcją odpowiedzialną za zwrotny transport cholesterolu z komórek tkanek obwodowych do wątroby, skąd wraz z żółcią jest on wydalany z organizmu. Mechanizm ten przeciwdziała nadmiernemu gromadzeniu się cholesterolu w komórkach tkanek obwodowych. Lipoproteiny o wysokiej gęstości to

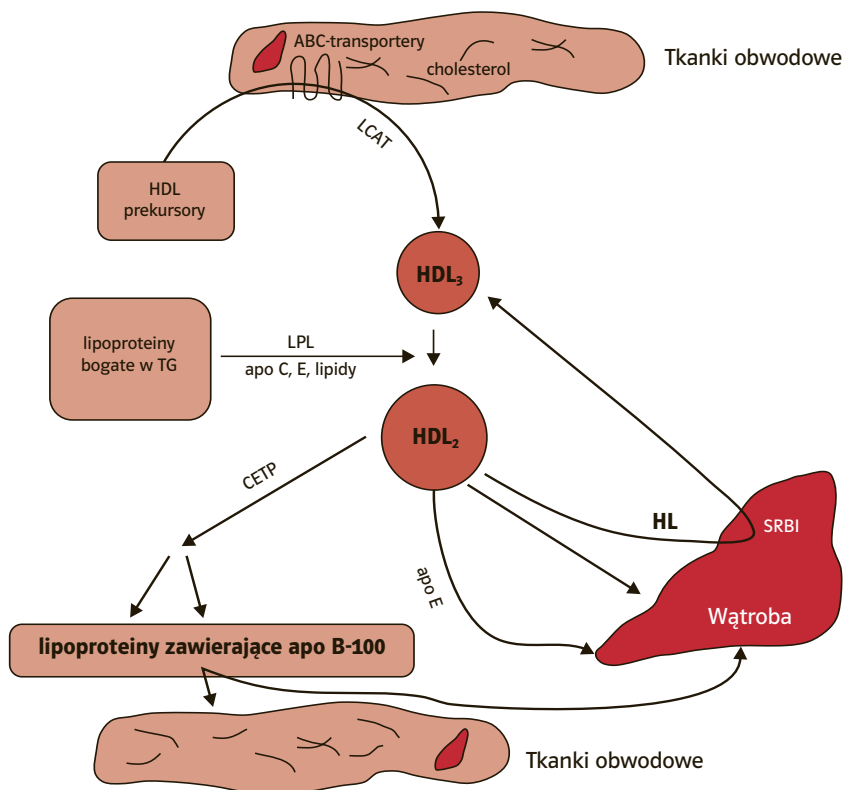
heterogenna populacja cząstek różniących się kształtem, rozmiarem i składem, których cechą charakterystyczną jest obecność apolipoprotein grupy A i brak apolipoproteiny B. W porównaniu z cząstkami innych lipoprotein, HDL zawierają dużo białka, które stanowi ok. 50% składu cząsteczki; kolejne ich składowe to: fosfolipidy 30%, cholesterol 10–20%, triglicerydy nie więcej niż 5%. Kluczowym białkiem HDL jest apo AI. Obok niej występują apo AII i AIV oraz C i E, a także enzymy i białka transportujące lipidy odgrywające istotną rolę w metabolizmie lipoprotein. Obecna w HDL acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa (ang. *lecithin cholesterol acyltransferase* – LCAT) katalizuje powstawanie estrów cholesterolu, a białka transportujące estry cholesterolu (ang. *cholesteryl ester transfer proteins* – CETP) przenoszą te związki z HDL na inne lipoproteiny, natomiast białka transportujące fosfolipidy (ang. *phospholipid transfer protein* – PLTP) regulują przepływ fosfolipidów między HDL a innymi lipoproteinami. Ponadto z cząstkami HDL związane są także inne białka, jak klasteryna hamująca działanie układu dopełniacza, inhibitor czynnika tkankowego (ang. *tissue factor pathway inhibitor* – TFPI) hamujący krzepnięcie krwi czy paraoksonaza (PON) degradująca produkty oksydacji związków fosfoorganicznych.

Różnice między cząstkami HDL w zawartości lipidów, poszczególnych apolipoprotein, enzymów i innych białek pozwalają na wyróżnienie szeregu podfrakcji o specyficznych właściwościach fizykochemicznych oraz roli biologicznej, takich jak HDL₂ (cząstki o gęstości 1,63–1,125 g/ml i średnicy 12,9–8,7 nm) i HDL₃ (cząstki o gęstości 1,125–1,21 g/ml i średnicy 8,1–7,2 nm), LpAI (cząstki zawierające apo AI i niezawierające apo AII) czy prebeta-HDL (ubogie w lipidy cząstki o ruchliwości prebeta w elektroforezie).

Obecne w krążeniu cząstki HDL powstają z prekursorów HDL, które są syntetyzowane w wątrobie i jelicie [są to tzw. *nascent* (pierwotne) HDL], a także z elementów białkowych i lipidowych (fosfolipidy, wolny cholesterol), uwalnianych podczas lipolizy lipoprotein bogatych w triglicerydy (VLDL i chylomikronów). Ponadto tworzone są podczas konwersji większych cząstek HDL₂ do mniejszych HDL₃ (powstają wówczas prebeta-HDL). Prekursory HDL są zbiorem cząstek bardzo ubogich w składnik lipidowy. Cząstki pochodzenia jelitowego zawierają apo AI i apo AIV. Wątroba syntetyzuje cząstki zawierające albo tylko apo AI, albo cząstki zawierające apo AI, apo AII i apo E. Prekursory wytwarzane w krążeniu są bogate w apo AI.

W powstawaniu HDL kluczową rolę odgrywają białka transportujące typu A1, należące do rodziny białek mających kasetę wiążącą ATP (tzw. transportery ABC). Białka ABCA1 obecne są w dużej ilości w enterocytach i hepatocytach, a także komórkach innych tkanek, w tym w makrofagach. Hepatocyty i enterocyty syntetyzują apo AI, kluczową apolipoproteinę HDL, która łączy się z lipidami (fosfolipidami i wolnym cholesterolem) w wyniku oddziaływania z ABCA1. Powstające w tym procesie prekursory HDL ulegają następnie wzbogaceniu w lipidy pocho-

dzące z komórek tkanek obwodowych. Efektywność przebiegu tego procesu zależy od aktywności błonowych białek transportujących z rodziny ABC: ABCA1 oraz ABCG1 i ABCG4, które umożliwiają transport fosfolipidów i cholesterolu z błon komórkowych do prekursorów HDL bogatych w apo AI. ABCG1 jest obecne w makrofagach i może działać synergistycznie z ABCA1 w usuwaniu cholesterolu z tych komórek. Tak wzbogacone w cholesterol cząstki stają się substratem dla LCAT, enzymu katalizującego estryfikację cholesterolu. W wyniku działania LCAT powstają wzbogacone w estry cholesterolu małe kuliste (tzw. dojrzałe) cząstki HDL określane jako HDL₃. Wykazano, że niedobór białek z rodziny ABC powoduje istotne zmniejszenie stężenia HDL. Mała aktywność tych białek obniża stopień łączenia się apolipoproteiny AI z lipidami, co prowadzi do wzrostu degradacji apo AI, a w efekcie do zmniejszenia produkcji cząstek HDL. Niewątpliwie kluczową rolę w powstawaniu i lipidacji pierwotnych cząstek HDL odgrywają ABCA1 obecne w komórkach wątroby i jelita. Należy jednak pamiętać, iż komór-



■ **Ryc. 1.2.** Schemat metabolizmu lipoprotein o wysokiej gęstości

ki tkanek obwodowych potrzebują cholesterolu, ale go nie metabolizują z wyjątkiem komórek syntetyzujących hormony sterydowe. Muszą więc pozbywać się nadmiaru cholesterolu poprzez jego przekazywanie ubogim w ten składnik cząstkom HDL. Nie dysponujemy jednak danymi pozwalającymi ocenić, jaka część obecnego w krążeniu cholesterolu HDL pochodzi właśnie z komórek tkanek obwodowych. Wiadomo natomiast, iż duża część lipidów obecnych w HDL pochodzi z innych lipoprotein. Cząstki HDL₃ są bowiem akceptorem składników lipidowych i białkowych uwalnianych podczas lipolizy lipoprotein bogatych w triglicerydy. Proces ten prowadzi do powstania dużych bogatych w lipidy cząstek, tzw. HDL₂. Aktywność lipazy lipoproteinowej i zależny od niej stopień usuwania lipoprotein bogatych w triglicerydy koreluje ze stężeniem cholesterolu HDL, a zmniejszeniu szybkości lipolizy tych lipoprotein towarzyszą małe stężenia cholesterolu HDL. Cząstki HDL₂ powstają także w wyniku fuzji dwóch cząstek HDL₃. Zjawisko to nosi nazwę interkonwersji. Jego przebieg zależy m.in. od aktywności białek transportujących fosfolipidy. W procesie interkonwersji powstaje duża cząstka HDL₂ oraz uwalniana jest mała cząstka prebeta-HDL będąca prekursorem nowej cząstki HDL₃.

Duże, bogate w lipidy cząstki HDL₂ są usuwane z krążenia w wyniku oddziaływania z komórkami wątroby. Jest to złożony proces, podczas którego dochodzi przede wszystkim do selektywnego usuwania estrów cholesterolu przez obecne na hepatocytach receptory zmiatające klasy B1 (SRB1) oraz do usuwania innych składników lipidowych w wyniku działania lipazy wątrobowej. W efekcie powstają małe, ubogie w składnik lipidowy cząstki zawierające apo AI, które są kierowane z powrotem do krążenia. Część białek uwolnionych w wyniku tych przemian jest usuwana z organizmu przez nerki. Może również dochodzić do wychwytywania HDL w wyniku oddziaływania z obecnymi na powierzchni hepatocytów specyficznymi białkami rozpoznającymi apo AI. Część obecnych w krążeniu HDL₂ ulega wzbogaceniu w apo E i zostaje usunięta z krążenia w wyniku oddziaływania z wątrobowym receptorem apo E. Badania na zwierzętach wskazują, że ponad 70% apo AI jest katabolizowanych w wątrobie, a ok. 30% przez nerki.

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że SRB1 jest ważnym regulatorem metabolizmu HDL. Wzrostowi aktywności SRB1 towarzyszy zwiększone usuwanie cholesterolu z krążenia, co objawia się zmniejszeniem stężenia cholesterolu HDL, zaś obniżona aktywność SRB1 prowadzi do zmniejszenia stopnia usuwania cholesterolu i zwiększonych stężeń cholesterolu HDL. Aktywność SRB1 determinuje więc efektywność zwrotnego transportu cholesterolu, a tym samym wpływa na metabolizm lipoprotein.

U ludzi ważną rolę w usuwaniu cholesterolu HDL odgrywają CETP. Bogate w estry cholesterolu cząstki HDL₂ są donorem tego składnika dla lipoprotein zawierających apo B (VLDL, IDL i LDL), a proces ten zachodzi przy udziale CETP, któ-

re odpowiadają za wymianę estrów cholesterolu i triglicerydów między HDL a lipoproteinami zawierającymi apo B. Efektywność tego procesu zależy od aktywności CETP, zawartości triglicerydów w lipoproteinach zawierających apo B oraz czasu przebywania tych lipoprotein w krążeniu. Rezultatem tej wymiany jest z jednej strony zmniejszenie zawartości cholesterolu i wzbogacenie HDL w triglicerydy, a z drugiej strony wzbogacenie LDL, IDL i VLDL w estry cholesterolu przy jednoczesnym zmniejszeniu w nich zawartości triglicerydów, czyli powstanie mniejszych cząstek tych lipoprotein o zmienionym składzie lipidowym. Jeśli proces ten zachodzi z dużą efektywnością, to obserwujemy wzrost zawartości tzw. małych, gęstych LDL oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL. Natomiast niskiej aktywności CETP towarzyszy gromadzenie się w krążeniu dużych cząstek HDL₂ obciążonych estrami cholesterolu, co w obrazie lipoprotein osocza odzwierciedla się dużym stężeniem cholesterolu HDL.

Piśmiennictwo

1. Nowicka G. HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości. Teoria a praktyka kliniczna. *Kardiologia Pol* 2002; 57: 150-154.
2. Nowicka G. Lipoproteiny o wysokiej gęstości i ich potencjalne działanie przeciwmiażdżycowe. *Farm Pol* 1998; 54: 153-162.
3. Nofer JR. Rola lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) w miażdżycy. W: Naruszewicz M (red.). *Kardiologia zapobiegawcza II*. Wydawnictwo eMKA, Warszawa 2007.
4. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest* 2006; 116: 3090-3110.
5. Oram JF, Lawn TH. ABCA1 the gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. *J Lipid Res* 2001; 42: 1173-1179.
6. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard B, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population. *J Clin Invest* 2004; 114: 1343-1353.
7. Goldberg I. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996; 37: 693-707.
8. Kwiterovich PO Jr. The metabolic pathways of HDL, LDL and triglycerides. A current review. *Am J Cardiol* 2000; 86 (Suppl. 1): 5L-10L.
9. Connelly MA, Williams DL. Scavenger receptor B1: a scavenger receptor with the mission to transport high density lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 2000; 15: 287-295.
10. Schwartz C, Van den Broek JM, Cooper PS. Lipoprotein cholesteryl ester production, transfer and output in vivo in humans. *J Lipid Res* 2004; 45: 1594-1607.
11. Toth P. Reverse cholesterol transport: high density lipoprotein magnificent mile. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 386-393.
12. de-Goma E, de-Goma R, Rader D. Beyond high density lipoprotein cholesterol levels evaluating high density lipoprotein function as influenced by novel therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2199-2211.
13. Nowicka G. Zaburzenia syntezy i katabolizmu HDL. *Czynniki Rzyzka* 1995; 2: 25-29.
14. Attie AD, Kastelein JP, Hayden MR. Pivotal role of ABCA1 in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis. *J Lipid Res* 2001; 42: 1717-1726.
15. Ueda Y, Gong E, Royer L i wsp. Relationship between expression levels and atherosclerosis in scavenger receptor class B type 1 transgenics. *J Biol Chem* 2000; 275: 20368-20373.

