

Hiperlipidemie wtórne — patogeneza i leczenie

The secondary hyperlipidemia — pathogenesis and treatment

STRESZCZENIE

Choroby sercowo-naczyniowe (ChSN) stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Obok elementów niemodyfikowalnych (płeć, wiek), czynników związanych ze stylem życia (niewłaściwe nawyki żywieniowe, palenie papierosów, unikanie aktywności fizycznej) oraz chorób jak: cukrzyca typu 2 czy nadciśnienie tętnicze, do rozwoju ChNS predysponuje również hipercholesterolemia, czyli stan zwiększonego stężenia cholesterolu — głównie frakcji LDL we krwi. Najistotniejszymi czynnikami będącymi podłożem dyslipidemii wtórnej są przewlekłe schorzenia: nerek i wątroby, zespół metaboliczny, zespoły hormonalne oraz czynniki toksyczne w tym pochodzenia jatrogennego. W normalizacji profilu lipidowego obok statyn stosuje się fibraty, ezetimib, kwas nikotynowy oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega 3. Z uwagi na fakt częstego występowania nietolerancji inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wiele ostatnich doniesień koncentruje się na ocenie skuteczności stosowania nutraceutyków w leczeniu hiperlipidemii. Podkreśla się również znaczenie modyfikacji dietetycznych i regularnej aktywności fizycznej, jako integralnego elementu terapii hipolipemizującej.

W niniejszej pracy omówiono wpływ wybranych czynników na zmiany profilu lipidowego i rozwój dyslipidemii wtórnej oraz zwrócono uwagę na nowe trendy w nefarmakologicznej terapii hiperlipidemii.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 2, 69–78)

Słowa kluczowe: hiperlipidemia wtórna, czynniki ryzyka, nutraceutyki

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) are a leading cause of death in the world. In addition to non-modifiable elements (like: gender, age), factors related to CVD are: lifestyle (improper eating habits, smoking, lack of physical activity), diabetes type II, hypertension and hypercholesterolemia defined as a condition of elevated LDL cholesterol in the blood. Among the main components underlying the secondary dyslipidemia are: chronic diseases (eg. metabolic syndrome, kidney and liver diseases), hormonal disorders, toxic agents and iatrogenic origin. In the treatment of hyperlipidemia are used statins, fibrates, ezetimibe, nicotinic acid and polyunsaturated omega-3 fatty acid. Because of the frequent reductase HMG-CoA intolerance, many recent reports focused on assessing the efficacy of nutraceuticals in the treatment of hyperlipidemia. In recent

**Małgorzata Włochal,
Marian Grzymistawski**

Klinika i Katedra Chorób Wewnętrznych,
Metabolicznych i Dietetyki, Uniwersytet
Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Adres do korespondencji:

mgr Małgorzata Włochal
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Metabolicznych i Dietetyki
UM im. Karola Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
tel. 61 869 1673
e-mail: malgorzata_wlochal@o2.pl

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2081–2450

years, we appreciate the importance of dietary modification and regular physical activity as an integral component of lipid-lowering therapy.

In this paper we discuss the influence of selected factors on changes in lipid profile and the development of secondary dyslipidemia. In addition we pay close attention to new trends in non-pharmacological treatment of hyperlipidemia.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 2, 69–78)

Key words: secondary dyslipidemia, risk factors of hypelipidemia, nutraceuticals

▶▶ Hiperlipidemia występuje u prawie 60% dorosłych Polaków w dwóch typach: jako uwarunkowana genetycznie — hipercholesterolemia pierwotna, oraz determinowana wieloaspektowo — hipercholesterolemia wtórna ◀◀

▶▶ Podkreśla się również znaczenie modyfikacji dietetycznych i regularnej aktywności fizycznej, jako integralnych elementów terapii hipolipemizującej ◀◀

WSTĘP

Choroby sercowo-naczyniowe (ChSN) stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Obok elementów niemodyfikowalnych (płeć, wiek), czynników związanych ze stylem życia (niewłaściwe nawyki żywieniowe, palenie papierosów, unikanie aktywności fizycznej) oraz chorób jak: cukrzyca typu 2 czy nadciśnienie tętnicze, do rozwoju ChNS predysponuje również hipercholesterolemia, czyli stan zwiększonego stężenia cholesterolu — głównie frakcji LDL w surowicy krwi. Hiperlipidemia występuje u prawie 60% dorosłych Polaków i może występować w dwóch typach: jako uwarunkowana genetycznie — hipercholesterolemia pierwotna oraz determinowana wieloaspektowo — hipercholesterolemia wtórna [1]. Wśród głównych składowych leżących u podłoża dyslipidemii wtórnej wymienia się: choroby przewlekłe (np. nerek i wątroby, zespół metaboliczny), czynniki hormonalne oraz toksyczne w tym pochodzenia jatrogenne. Podstawowym celem leczenia hiperlipidemii jest zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości docelowych zależnych od stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*). U pacjentów z bardzo wysokim, wysokim i umiarkowanym ryzykiem CV wynoszą one odpowiednio: < 70 mg/dl (lub 50% wartości wyjściowych LDL), < 100 mg/dl i < 115 mg/dl [2]. Liczne metaanalizy wykazują, że obniżenie stężenia LDL jest najlepszym markerem efektywności leczenia hipolipe-

mizującego i znamienne zmniejsza śmiertelność z powodu chorób układu krążenia. W normalizacji profilu lipidowego obok statyn stosuje się fibraty, ezetimib, kwas nikotynowy oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3. Z uwagi na fakt częstego występowania nietolerancji inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wiele ostatnich doniesień koncentruje się na ocenie skuteczności stosowania nutraceutyków w leczeniu hiperlipidemii. Podkreśla się również znaczenie modyfikacji dietetycznych i regularnej aktywności fizycznej, jako integralnego elementu terapii hipolipemizującej. W niniejszej pracy omówiono wpływ wybranych, najważniejszych czynników na zmiany profilu lipidowego i rozwój dyslipidemii wtórnej oraz zwrócono uwagę na nowe trendy w nefarmakologicznej terapii hiperlipidemii.

ZABURZENIA HORMONALNE A HIPERLIPIDEMIE WTÓRNE

Jednym z najlepiej udokumentowanych i powszechnie opisywanych czynników hormonalnych predysponujących do rozwoju hiperlipidemii jest hipotyreoza. Jak pokazują wyniki badań, 6–12% osób ze stężeniem cholesterolu > 7–8 mmol/l ma podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-secreting hormone*), a prawie 20% kobiet po 40. roku życia ze zdiagnozowaną niedoczynnością tarczycy cierpi jednocześnie na hipercholesterolemię. W jej przebiegu obserwuje się wzrost

stężenia osoczowego LDL będący wynikiem defektu receptorów dla LDL [3].

Stosowana coraz powszechniej antykoncepcja hormonalna wpływa negatywnie na gospodarkę lipidową u kobiet, szczególnie na stężeni cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów (TG). Ponadto obserwuje się podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji VLDL i LDL, ale zmiany te zwykle nie dotyczą kobiet po 45. roku życia oraz tych, u których prowadzona jest estrogenowa terapia zastępcza. Zauważa się, że przyjmowanie wysokich dawek estrogenów znacząco redukuje ryzyko śmierci z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz obniża stężenia LDL oraz lipoproteiny A [4]. Zaobserwowano, że spadek stężenia estrogenów w okresie menopauzy przekłada się istotnie na obniżenie efektywności statynoterapii. Z tego względu, u kobiet w okresie pomenopauzalnym kontrola lipidowa powinna być dostosowana do genotypu (polimorfizm genu apoE) [5].

Terapia zastępcza z zastosowaniem ludzkiego hormonu wzrostu również obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL, co wiąże się ze wzrostem aktywności receptorów LDL. Co więcej, hormon wzrostu podnosi stężenie cholesterolu HDL. Negatywny wpływ przejawiający się obniżeniem HDL przy jednoczesnym wzroście LDL obserwuje się w odniesieniu do analogów testosteronu i steroidów anabolicznych [6].

Fizjologiczne, umiarkowane zaburzenia profilu lipidowego (głównie cholesterolu całkowitego i triglicerydów) występują u kobiet w ciąży. Obserwowane w okresie ciąży wzmożone wydzielanie estrogenów powoduje wzrost VLDL, LDL oraz HDL. Na szczególną uwagę zasługują ciężarne, u których hiperlipidemię zdiagnozowano i/lub leczono przed okresem ciąży. U wspomnianych kobiet możliwe jest znaczne przekroczenie prawidłowego stężenia lipidów we krwi. Zaburzenia profilu lipidowego ulegają zwykle normalizacji po porodzie [7].

HIPERLIPIDEMIA W ZESPOLE METABOLICZNYM

Jedną z podstawowych składowych zespołu metabolicznego jest otyłość, szczególnie jej brzuszna postać definiowana jako obwód talii > 94 cm u mężczyzn i > 80 cm u kobiet. Oprócz powikłań w postaci zaburzeń gospodarki węglowodanowej, chorób sercowo-naczyniowych oraz układu ruchu, jedną z konsekwencji otyłości jest wzrost syntezy apolipoproteiny B, cholesterolu całkowitego oraz obniżenie stężenia HDL. Poziom tego ostatniego jest odwrotnie skorelowany z masą ciała i wzrasta proporcjonalnie do wielkości redukcji masy ciała [8].

Hiperlipidemia wtórna towarzyszy niewyrównanej lub nieleczonej cukrzycy typu 1. Pojawiająca się w jej przebiegu kwasica predysponuje do rozwoju hipertriglicydemii, gdyż z powodu niedoboru lipazy lipoproteinowej wywołanej brakiem insuliny i uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*) dochodzi do wzmożonej wątrobowej syntezy TG. Podobnie, do wzrostu TG oraz syntezy VLDL dochodzi w przypadku źle wyrównanej cukrzycy typu 2. Prawidłowe wyrównanie cukrzycy będące konsekwencją właściwie zastosowanej insulinoterapii względnie prowadzonej doustnymi środkami hipoglikemizującymi odwracają ten niekorzystny profil lipidowy do poziomu porównywalnego z osobami zdrowymi. Równie ważna jest realizacja zaleceń terapeutycznych dotyczących statynoterapii i przestrzegania rekomendacji żywieniowych w zakresie kontroli ilości i jakości tłuszczów w diecie oraz podaży pokarmów bogato resztkowych [9].

Hipertriglicydemia może być konsekwencją dny moczanowej. Jak dotąd nie wykazano jednak bezpośredniego powiązania hiperurykemii z metabolizmem kwasu moczowego. Zaobserwowano natomiast, że pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią (szczególnie o fenotypie IV) często prezentują podwyższone stężenie kwasu moczowego, a stosowane w terapii fibraty wykazują

►► Fizjologiczne, umiarkowane zaburzenia profilu lipidowego (głównie cholesterolu całkowitego i triglicerydów) występują u kobiet w ciąży ◀◀

▶▶ Zaburzenia gospodarki lipidowej są również powszechnie spotykane u pacjentów z PNN (zarówno w trakcie dializoterapii, jak i po udanym przeszczepieniu nerki), ale w przeciwieństwie do zespołu nerczycowego najczęściej dotyczą zaburzeń w stężeniu triglicerydów ◀◀

▶▶ Wśród czynników toksycznych powodujących wtórne zaburzenia gospodarki lipidowej najczęściej wymienia się nadmierne spożycie alkoholu ◀◀

synergistyczny efekt obniżania zarówno stężenia TG, jak i kwasu moczowego. W przypadku stosowania kwasu nikotynowego, który redukuje stężenie triglicerydów, obserwuje się hiperurykemię [10, 11].

ZESPÓŁ NERCZYCOWY I PRZEWLEKŁA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK (PNN) A HIPERLIPIDEMIA WTÓRNA

Zespół nerczycowy przebiega z hiperalbuminemią, która odgrywa kluczową rolę we wzroście transportu FFA do wątroby i stymuluje sekrecję apoB. Stężenie cholesterolu osoczowego jest odwrotnie skorelowane ze stężeniem albumin i spada przy ich podaży. Co więcej, postępująca choroba naczyniowa może być konsekwencją uporczywej hiperlipidemii [12]. Zaburzenia gospodarki lipidowej są również powszechnie spotykane u pacjentów z PNN (zarówno w trakcie dializoterapii, jak i po udanym przeszczepieniu nerki), ale w przeciwieństwie do zespołu nerczycowego najczęściej dotyczą zaburzeń w stężeniu TG. Wynikają one z upośledzonej lipolizy na skutek inhibicji lipazy lipoproteinowej. Hiperlipidemia w przebiegu PNN charakteryzuje się wzrostem apoC-III przy jednoczesnym spadku stężenia HDL oraz apoA-I, a w przypadku transplantacji podniesieniem stężenia LDL i VLDL na skutek stosowanych leków immunosupresyjnych. Stężenie lipoproteiny (a) jest u pacjentów hemodializowanych podwyższone 2–4-krotnie. Bardzo skuteczne oraz bezpieczne w normalizacji profilu lipidowego u pacjentów z zespołem nerczycowym są inhibitory reduktazy HMGCoA. Także fibraty pomagają przywrócić upośledzoną aktywność lipazy lipoproteinowej. W trakcie terapii fibratami należy uwzględnić duże ryzyko rozwoju miopatii [13].

CHOROBY WĄTROBY A HIPERLIPIDEMIA

Przewlekła cholestaza lub przewlekła żółciowa marskość wątroby, w których dochodzi do wzrostu koncentracji Lp(x)

predysponuje do rozwoju hiperlipidemii. Zwiększone stężenie Lp(x) jest wynikiem braku homeostazy pomiędzy aktywnością estryfikującego cholesterolu LCAT a interakcją z wolnym cholesterolem, albuminami i apoC. W mechanizmie rozwoju dyslipidemii wtórnej do choroby wątroby może uczestniczyć także rodzinny niedobór acetylotransferazy lecytyno-cholesterolowej LCAT (*lecithin-cholesterol acyltransferase*), a w niedrożności dróg żółciowych — nadmierne zarzucanie lecytyny żółciopochodnej do osocza. W terapii hipercholesterolemii u pacjentów z cholestazą należy mieć na względzie brak skuteczności i działania niepożądane fibratów. Także stosowanie statyn może zaskutkować miopatią. Dlatego w ciężkiej postaci choroby u pacjentów rozważa się plazmaferezę [14].

TOKSYCZNE PODŁOŻE HIPERLIPIDEMII WTÓRNEJ

Wśród czynników toksycznych powodujących wtórne zaburzenia gospodarki lipidowej (szczególnie hipertriglicydemie) najczęściej wymienia się nadmierne spożycie alkoholu, tak jak pokazują amerykańskie analizy przeprowadzone na grupie 824 pacjentów. W badaniu tym u 10% pacjentów z czynnikiem ryzyka wtórnej dyslipidemii było nadmierne spożycie alkoholu. Negatywny wpływ alkoholu na deregulację gospodarki lipidowej jest wyraźniej zauważalny u osób, u których już wcześniej zdiagnozowano hiperlipidemię oraz u tych, którzy jednocześnie spożywają znaczne ilości tłuszczów nasyconych w diecie. Wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz nasiloną syntezę TG wynika z oksydacji etanolu w wątrobie. Poalkoholowej hipertriglicydemii towarzyszy podwyższone stężenie γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP). Zaprzestanie spożycia nadmiernych dawek alkoholu efektywnie normalizuje stężenie lipidów we krwi. Wpływ alkoholu na rozwój hiperlipidemii jest potęgowany przy jedno-

czesnym paleniu papierosów, gdyż nikotyna obniża stężenie cholesterolu frakcji HDL o 5–9 mg/dl. Autorzy badania *Bezafibrat Infarction Prevention Study Group* podają, że średnie stężenie HDL w surowicy osób niepalących wynosi 40 mg/dl, podczas gdy u byłych palaczy spada do 37 mg/dl, a u czynnych palaczy (palący powyżej 2 paczek dziennie) do 35 mg/dl. Efekt ten jest odwracalny po około 1–2 miesiącach po zaprzestaniu palenia papierosów [15]. Nadmierna ekspozycja na dioksyne lub insektycydy polichlorokowe (DDT) oprócz klinicznych manifestacji w postaci zaburzeń neurologicznych, dermatoz i neuropatii także powoduje niekorzystne zmiany w stężeniu cholesterolu (głównie frakcji LDL) [16].

CZYNNIKI JATROGENNE W ROZWOJU HIPERLIPIDEMII

Hiperlipidemia wtórna może być następstwem podejmowanych działań terapeutycznych, głównie leków stosowanych w leczeniu dusznicy bolesnej i nadciśnienia tętniczego (β -adrenolityków, diuretyków tiazydowych). Dlatego w leczeniu tych chorób zawsze należy rozważyć wprowadzenie farmaceutyków nie powodujących efektów ubocznych w postaci hiperlipidemii — inhibitorów ACE (*angiotensyn converting enzyme*), antagonistów wapnia i α_1 -adrenolityków. Działanie hipercholesterolemiczne wykazują także leki immunosupresyjne, przeciwpadaczkowe, glikokortykosteroidy, steroidy anaboliczne, doustne środki antykoncepcyjne oraz witamina A w nadmiernych dawkach [17, 18].

INNE PRZYCZYNY

Ponad 50% pacjentów z rozpoznaniem *anorexia nervosa* rozwija hipercholesterolemię prezentującą się podwyższonym stężeniem LDL wynikającym zarówno z błędów żywieniowych (nadmierna podaż małych objętościowo, ale wysokotłuszczowych

przekąsek), jak i z upośledzenia katabolizmu LDL w następstwie przewlekłego głodzenia. Różne formy hipercholesterolemii poprzedzone zaburzeniami w gospodarce lipoproteinowej lub enzymatycznej rozwijają się również w przebiegu chorób układowych, na przykład tocznia, polycytemii, porfirii [19].

NOWE TRENDY W LECZENIU HIPERCHOLESTEROLEMII

Statyny (inhibitory reduktazy HMG-CoA) są powszechnie stosowane w leczeniu hipercholesterolemii. Ich działanie prowadzi do zmniejszonej syntezy cholesterolu w wątrobie oraz zwiększonej ekspresji receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów, co skutkuje obniżeniem stężenia cholesterolu LDL i innych lipoprotein (apoB) [2]. Wyniki badań pokazują, że prawie 10–20% pacjentów doświadcza działań niepożądanych statynoterapii w postaci mialgii, miopatii, wzrostu stężenia kinazy keratynowej (CK) oraz uszkodzenia wątroby manifestującego się wzrostem aminotransferaz ALT (*alanine transaminase*) i AST (*aspartate aminotransferase*). Przekłada się to bezpośrednio na obniżenie lub brak efektywności leczenia i tym samym wzrost ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Dlatego pacjenci nietolerujący statyn wymagają innych metod leczenia celem obniżenia stężenia LDL. Zastosowanie znajduje evolocumab (AMG 145), czyli ludzkie, monoklonalne przeciwciało posiadające zdolność wiązania PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). Jego efektywność w leczeniu hipercholesterolemii u pacjentów nietolerujących statyn oceniane było w badaniu *Goal Achievement After Utilizing and anti-PCSK9 Antibody in Statin-intolerant Subjects* (GAUSS). W pierwszym, 12-tygodniowym etapie badania (GAUSS1) u pacjentów (n = 157) zaobserwowano spadek stężenia LDL o 40–60%, przy czym efekt ten zależny był od dawki. U osób, które kontynuowały

▶▶ Prawie 10–20% pacjentów doświadcza działań niepożądanych statynoterapii w postaci mialgii, miopatii, wzrostu stężenia kinazy keratynowej oraz uszkodzenia wątroby ◀◀

Tabela 1. Wpływ wybranych leków na gospodarkę lipidową

Grupa leków	Wpływ na gospodarkę lipidową	Uwagi
Diuretyki tiazydowe (chlortalidon, hydrochlorotiazyd)	↑ Tc, ↑ Tg, ↑ VLDL, ↑ LDC Niewielkie zmiany w stężeniu HDL	Efekt bardziej zauważalny i otyłych mężczyzn i kobiet w okresie pomenopauzalnym Redukcja masy ciała i dieta niskotłuszczowa minimalizuje działanie hipercholesterolemiczne tiazydów Ponadto: zaburzenia tolerancji glukozy, hiperurykemia
β-adrenolityki	↑ TG, ↓ HDL (↓ aktywności LPL)	β-adrenolityki + ISA (<i>intrinsic sympathomimetic activity</i>) ↓ ryzyka hipertriglicerydemii
Leki immunosupresyjne	↑ TG, ↓ HDL	Ponadto: upośledzona tolerancja glukozy, insulinoporność
Leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, barbiturany)	↑ HDL, chylomikronemia,	–
Glikokortykosteroidy	Zaburzenia w metabolizmie FFA, Działanie lipolityczne, ↑ TG, ↑ VLDL, ↑ LDL, ↓ HDL	Ponadto: insulinoporność, ↓ wychwyty glukozy przez komórki, ↑ stężenia glukozy we krwi
Doustne środki antykoncepcyjne	↑ TG, ↑ HDL,	Ponadto: działanie prozakrzepowe (↑ D-dimerów)
Przedawkowanie witaminy A	↑ TG (szczególnie u pacjentów ze wcześniejszą hiperlipoproteinemią)	–

Objaśnienia skrótów w tekście

terapię evolocumabem przez kolejne 52 tygodnie wykazano obniżenie LDL rzędu 52% w ciągu roku. Terapia ta okazała się dla pacjentów bezpieczna i dobrze tolerowana. Aktualnie trwa trzeci etap badania na dużej 300 osobowej grupie pacjentów, mający na celu ocenę skuteczności 12-tygodniowej podaży evolocumabu (w dawkach 140 mg przyjmowanych co 2 tyg. lub 420 mg podawanych raz w miesiącu w normalizacji parametrów gospodarki lipidowej [20].

Z uwagi na fakt występowania licznych powikłań i ograniczeń farmaceutyków stosowanych w terapii hiperlipidemii, poszukuje się możliwości wykorzystania żywności funkcjonalnej o właściwościach hipolipemizujących.

Wykazano hipolipemiczne działanie zawartych w owsie β-glukanów, podczas gdy wpływ innych komponentów otrzymanych z owsa i ich udział w obniżaniu stężenia

cholesterolu nie jest oceniony dostatecznie. Owies charakteryzuje się białkiem o korzystnym składzie aminokwasowym (stosunek Lys/Arg wynosi 0,59–0,66 a Met/Gly — 0,27–0,35), niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT), witaminy E oraz steroli i stanoli roślinnych. Jak pokazał wynik badania przeprowadzone przez Guo i wsp. [21] zastosowanie 30-dniowej diety wzbogaconej o mąkę owsianą utrzymaną z różnych gatunków owsa znacząco wpływa na zwiększenie wydzielania kwasów żółciowych do światła jelita, co przekłada się na obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL zarówno w osoczu, jak i wątrobie. Efekt ten zależy od składu protein i lipidów owsa — czym wyższa zawartości białka, tym korzystniejsze działanie hipolipemizujące.

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego i Brazylijskiego Towarzystwa Kardiologicz-

nego najlepszym sposobem na obniżenie stężenia cholesterolu LDL jest zastosowanie diety niskotłuszczowej suplementowanej błonnikiem pokarmowym oraz sterolami i stanolami roślinnymi przy jednoczesnej kontroli masy ciała i regularnej aktywności fizycznej.

Jednym z najbogatszych źródeł rozpuszczalnego błonnika pokarmowego jest babka płesznik (*Plantago psyllium*). Brazylijskie badanie NCEP Step 2 (*National Cholesterol Education Program*) w grupie 51 osób (6–19 lat) z lekką lub umiarkowaną hipercholesterolemią dowiodło pozytywnego wpływu *psyllium* na normalizację parametrów gospodarki lipidowej. W tej interwencji żywieniowej pacjenci przez okres 6 tygodni stosowali zbilansowaną dietę (55% energii pochodziła z węglowodanów, 15% z białka i 30% z tłuszczu) połączoną z suplementacją *psyllium* w dawce 7 g/dobę (grupa badana) lub taką samą ilością celulozy jako placebo (grupa kontrolna). Wyniki przeprowadzonych badań laboratoryjnych wykazały znaczące statystycznie obniżenie cholesterolu całkowitego i LDL odpowiednio o 7,7–0,39 mmol/l ($p = 0,003$) i 10,7–0,36 mmol/l ($p = 0,01$). Nie zaobserwowano istotnego wpływu programu dietetycznego na stężenie cholesterolu frakcji HDL, TG oraz stosunku LDL/HDL. Co ważne, podaż *psyllium* okazała się w pełni bezpieczna, akceptowana przez pacjentów oraz efektywna w obniżaniu ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [22]. Zgromadzone wyniki dotyczące suplementacji *psyllium* w hiperlipidemii są istotne w tworzeniu standardów zdrowia publicznego. Pokazały, że mimo iż błonnik zawarty w *psyllium* w mniejszym stopniu aniżeli farmakoterapia obniża stężenie cholesterolu LDL, ma wiele zalet — możliwość długotrwałego stosowania w dużej grupie osób bez ryzyka działań ubocznych oraz niskie koszty terapii [23].

Pozytywny wpływ na gospodarkę lipidową wywierają fitosterole obecne w olejach ro-

ślinnych, warzywach (głównie w roślinach strączkowych), zbożach i świeżych owocach. Dotychczasowe wyniki badań pokazują, że dawka fitosteroli optymalna dla obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL odpowiednio o 7–10% i 10–15% to 2 g/dobę. Zwyczajowo zaś dostarcza się wraz z dietą zaledwie 200–400 mg tego związku [2]. Ocena ewolucji stylu życia u pacjentów z hiperlipidemią ($n = 2376$), którym oprócz ogólnych zaleceń aktywności fizycznej i racjonalnego sposobu odżywiania zalecono spożycie jogurtu fortyfikowanego fitosterolami (Phyto-SY) wykazała znaczącą poprawę parametrów gospodarki lipidowej korelującą ze spożyciem Phyto-Sy. U pacjentów poddanych interwencji żywieniowej z udziałem fitosteroli stężenie cholesterolu całkowitego spadło średnio o 10,6%, LDL o 12,7%, podczas gdy stężenie cholesterolu HDL wzrosło o 8%. Ponadto w badaniu zaobserwowano, że podjęte 4-miesięczne działania prozdrowotne przyczyniły się do poprawy wyników kwestionariusza *Nutritional Lifestyle Score* (średnia suma punktów z $15,4 \pm 5,4$ do $8,7 \pm 4,0$) i częstszego podejmowania przez pacjentów aktywności fizycznej (z 59,3% do 78,3%) [24].

Odpowiedni wybór źródła białka w diecie może być istotnym elementem prewencji miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano bowiem, że osoby spożywające białka zwierzęce są obarczone o 24% wyższym ryzykiem śmierci z powodu choroby niedokrwiennej serca niż wegetarianie. Jak opisuje Huff i wsp. [25], pochodzenie protein różnie wpływa na parametry antropometryczne, gospodarkę lipidową (stężenie cholesterolu całkowitego, TG, zawartość cholesterolu wątrobowego i jego dystrybucję, endogenną produkcję cholesterolu) i neutralizację czynników miażdżycy. Wiele badań w tym zakresie koncentruje się na ocenie wpływu kazeiny na zwiększenie ryzyka rozwoju hiperlipidemii. Kazeina to białko stanowiące

► Najlepszym sposobem na obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL jest zastosowanie diety niskotłuszczowej suplementowanej błonnikiem pokarmowym oraz sterolami i stanolami roślinnymi przy jednoczesnej kontroli masy ciała i regularnej aktywności fizycznej ◄◄

▶▶ 22–57% pacjentów, u których rozpoczęto leczenie hiperlipidemii, nie wprowadza żadnych zmian do swojego trybu życia, a ponad połowa badanych przyznaje, że pomija dawki leków hipolipemizujących ◀◀

60–80% białek mleka ssaków będące cennym źródłem aminokwasów niezbędnych o działaniu antykatabolicznym [26]. Eksperymenty na modelu zwierzęcym pokazały, że dieta bogata w kazeinę zwiększa stężenia VLDL, LDL oraz ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w stopniu zależnym od dawki (największy wpływ przy dawkach < 5% i 40–60%) i płci (większy wpływ w płci żeńskiej). Efekt ten udaje się zmniejszyć poprzez dodatek alternatywnego źródła białka do diety. Zauważono, że nie tylko samo pochodzenie, ale i skład aminokwasowy białka ma tu znaczenie. Kazeina w porównaniu na przykład z soją cechuje się wyższą zawartością lizyny i metioniny, a niższą argininy, co negatywnie wpływa na rozwój hipercholesterolemii [27]. Jak dotychczas hipercholesterolemiczny wpływ kazeiny u ludzi nie jest jednoznacznie potwierdzony, z uwagi na małą liczbę badań z tego zakresu oraz niską liczebność grup badanych, co jest uzasadnione brakiem zgody na prowadzenie badań potencjalnie szkodliwych dla zdrowia pacjentów (interwencja nieetyczna). Sacks i wsp. [26] w 40-dniowym badaniu przeprowadzonym w niewielkiej grupie (n = 13) wegetarian nie wykazali, by kazeina znacząco wpływała na stężenia LDL i HDL. Podobnie w dwóch inne badaniach: Crouse i wsp. oraz Van Raaj i wsp. [27, 28] podaje się, że u osób zdrowych lub z podwyższonym stężeniem LDL kazeina nie wywiera istotnego wpływu na gospodarkę lipidową. Z uwagi na udział kazeiny w zmianach składu ciała wyrażających się zmniejszeniem zawartości tkanki tłuszczowej, wzrostem poziomu beztłuszczowej masy ciała FFM i siły mięśniowej, białko to jest suplementowane przez osoby chcące w szybki sposób ukształtować swoją sylwetkę w nadmiarze i bez należytej kontroli. W związku z powyższym istnieje konieczność zwrócenia uwagi na osoby długotrwale przyjmujące kazeinę w dużych ilościach,

jednocześnie obciążone ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie. Mimo że wiele prac skupia się na sformułowaniu rekomendacji dotyczących farmakoterapii i zmiany stylu życia, pozwalających na trwałą i skuteczną normalizację profilu lipidowego, wciąż wiele niepowodzeń odnosi się na polu odpowiedniej motywacji i przekonaniu pacjentów o konieczności ich wdrożenia. Jak pokazują wyniki badań, 22–57% pacjentów, u których rozpoczęto leczenie hiperlipidemii, nie wprowadza żadnych zmian do swojego trybu życia, a ponad połowa badanych przyznaje, że pomija dawki leków hipolipemizujących. Dlatego zasadne jest poszukiwanie metod wzmacniających przekonanie pacjentów o konieczności regularnego stosowania się do zaleceń przyjmowania leków, wdrożenia aktywności fizycznej i zmiany sposobu odżywiania oraz skonstruowanie narzędzia pozwalającego na większą kontrolę u chorych badanych parametrów gospodarki lipidowej. Wynik randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego w 8 dużych ośrodkach medycznych w Hiszpanii wśród 358 pacjentów z hiperlipidemią pokazał, że kombinacja strategii obejmująca zarówno konsultacje telefoniczne, grupowe sesje edukacyjne, dystrybucję materiałów edukacyjnych w formie zrozumiałych i ciekawych broszur, regularne wiadomości e-mailowe czy SMS-owe przypominające o konieczności przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz analiza kart kontrolnych znacząco poprawia efektywność terapii w porównaniu do interwencji prowadzonych pojedynczo [29]. Na kontrolę zachowań prozdrowotnych wpływ może mieć także płęć chorego. Wyniki kilku badań ostatnich lat skupiających się na ocenie skuteczności leczenia hiperlipidemii wykazały, że osiągnięcie założonych celów terapeutycznych zdarza się rzadziej w grupie kobiet niż mężczyzn.

PODSUMOWANIE

Hiperlipidemia, czyli stan zwiększonego stężenia cholesterolu frakcji LDL, jest jednym z najpoważniejszych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ChSN), które stanowią czołową przyczynę zgonów na świecie. Wśród głównych składowych leżących u podłoża dyslipidemii wtórnej wymienia się: choroby przewlekłe (choroby nerek i wątroby, zespół metaboliczny), zaburzenia hormonalne oraz toksyczne w tym pochodzenia jatrogenne. Obok leczenia farmakologicznego (statyny, fibraty, ezetimib, kwas nikotynowy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe) ważny element terapii hipolipemizującej stanowi modyfikacja stylu życia. Wiele w ostatnich latach uwagi poświęca się również badaniom nad nowymi możliwościami niefarmakologicznego leczenia dyslipidemii (evolocumab AMG 145, nutraceutyki) oraz metodami oceny i poprawy efektywności leczenia hiperlipidemii.

PIŚMIENNICTWO

- Szczeklik A. Choroby Wewnętrzne. Medycyna Praktyczna. tom I, Kraków 2005: 127.
- Woźniakowska-Kapłon B., Barylski M., Salwa P., Filipiak K.J., Siebert J. Zalecenia postępowania w dyslipidemii — propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. Forum Medycyny Rodzinnej 2012; 6: 261–282.
- Series J.J., Biggart E.M., O'Reilly D. St. i wsp. Thyroid dysfunction and hypercholesterolaemia in the general population of Glasgow, Scotland. Clinica Chimica Acta 1988; 172: 217–221.
- Wallace R.B., Hoover J., Sandler D. i wsp. Altered plasma-lipids associated with oral contraceptive or oestrogen consumption. The Lipid Research Clinic Program. Lancet 1977; 2: 11–14.
- Igweh J.C., Nwagha I.U., Okaro J.M. The effects of menopause on the serum lipid profile of normal females of south east Nigeria. Nigerian Journal Of Physiological Sciences 2005; 20: 48–53.
- Okońska M., Birkholz D., Korpala-Szczyrska M. i wsp. Ocena wpływu terapii hormonem wzrostu na przebieg wzrastania i funkcje metaboliczne u pacjentów po leczeniu craniopharyngioma. Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism. 2001; 16: 19–24.
- Diareme M., Karkalousos P., Theodoropoulos G. i wsp. Lipid profile of healthy women during normal pregnancy. J. Med. Biochem. 2009; 28: 152–160.
- Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J. Zespół metaboliczny. Część I: Definicje i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego. Epidemiologia oraz związek z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. Postępy Hig. Med. Dosw. (online) 2008; 62: 530–542.
- Pai V. A Multicenter, prospective, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar 2 and 4 mg compared to pioglitazone 45 mg in diabetic dyslipidemia. Journal of Diabetes Science and Technology 2014; 8: 132–141.
- III Raport Zespołu Ekspertów NChEP. Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych, cz. III. Kraków 2003.
- Conen D., Wietlisbach V., Shamlaye C. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. BMC Public Health 2004; 4: 1–9.
- Dnyanesh D. A Study of serum lipids in nephrotic syndrome in children. IOSR-JDMS. 2014; 13: 01–06.
- Muso E. Beneficial effect of LDL-apheresis in refractory nephrotic syndrome. Clin Exp. Nephrol. 2014; 18: 286–290.
- Longo M., Crosignani A., Podda M. Hyperlipidemia in chronic cholestatic liver disease. Curr. Treat. Options Gastroenterol. 2001; 4: 111–114.
- The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Secondary Prevention by Raising HDL Cholesterol and Reducing Triglycerides in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 2000; 102: 21–27.
- Chen Ch.Y. Gender disparities in optima lipid control among patients with coronary artery disease. J. Atheroscler. Thromb. 2014; 21: 20–28.
- Rosenson R.S. Secondary causes of dyslipidemia. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/secondary-causes-of-dyslipidemia>; 22.04.2012.
- Małolepsza E., Pawlik-Sobecka L., Kokot I., Placzkowska S. Wpływ stosowania leków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej na gospodarkę lipidową, podstawowe parametry wątrobowe i koagulologiczne. Journal of Laboratory Diagnostics 2011; 47: 403–408.
- Macfarlane D.P., Forbes S., Walker B.R. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. Journal of Endocrinology 2008; 197: 189–204.
- Cho L., Rocco M., Colquhoun D. i wsp. Design and rationale of the GAUSS-2 study trial: a double-blind, ezetimibe-controlled phase 3 study of the efficacy and tolerability of evolocumab (AMG 145) in subjects with hypercholesterolemia who are intolerant of statin therapy. Clin. Cardiol. 2014; 37: 131–139.
- Guo L., Tong L.T., Liu L. The cholesterol-lowering effects of oat varieties based on their difference in the composition of proteins and lipids. Lipids in Health and Disease 2014; 13: 182.
- Ribas S.A., Cunha D.B., Sichieri R. i wsp. Effects of psyllium on LDL-cholesterol concentrations in Brazilian children and adolescents: a randomised, placebo-controlled, parallel clinical trial. British Journal of Nutrition 2015; 113: 134–141.
- Bruckert E., Masana L., Chapman M.J. Dietary supplementation contributes to life style improvement in hypercholesterolemic patients in real-life contexts. Current Medical Research & Opinion 2014; 30: 1309–1316.
- Koury O.H., Scheede-Bergdahl C., Andreas Bergdahl A. The role of casein in the development of hypercholesterolemia. J. Physiol. Biochem. 2014; 70: 1021–1028.

25. Huff M.W., Roberts D.C.K., Carroll K.K. Long-term effects of semipurified diets containing casein or soy protein isolate on atherosclerosis and plasma lipoproteins in rabbits. *Atherosclerosis* 1982; 41: 327–333.
26. Sacks F.M., Breslow J.L., Wood P.G., Kass E.H. Lack of an effect of dairy protein (casein) and soy protein on plasma cholesterol of strict vegetarians. An experiment and a critical review. *J. Lipid Res.* 1983; 24: 1012–1020.
27. Crouse J.R., Morgan T., Terry J.G. i wsp. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2070–2076.
28. Van Raaij J.M.A., Katan M.B., Hautvast J.G.A.J., Hermus R.J.J. Effects of casein versus soy protein diets on serum cholesterol and lipoproteins in young healthy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 1261–1271.
29. Párraga-Martínez I., Rabanales-Sotos R., Lago-Deibe F. i wsp. Effectiveness of a combined strategy to improve therapeutic compliance and degree of control among patients with hypercholesterolaemia: a randomised clinical trial. *BMC Cardiovascular Disorders* 2015; 15: 1–7.