

Serce w dyslipidemiach*

Heart in dyslipidemia

lek. med. Mariusz Gierba¹, dr n. med. Andrzej Marszałek², professeur titulaire Krzysztof L. Krzystyniak³

¹ ordynator oddziału internistyczno-kardiologicznego, Podhalański Specjalistyczny Szpital im. Jana Pawła II w Nowym Targu

² dyrektor medyczny Synevo Polska

³ Université du Québec a Montreal

Oddano do publikacji: 23.05.2014 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Rodzinna hipercholesterolemia (FH) jest najbardziej powszechnie występującym monogenowym zaburzeniem gospodarki lipidowej, które prowadzi do przedwczesnych schorzeń naczyń wieńcowych oraz znacznie podwyższa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (CVD) i zawału serca. Wczesną opieką specjalistyczną powinni być objęci pacjenci ze zdiagnozowaną FH oraz dzieci z utrzymującym się stężeniem cholesterolu całkowitego powyżej 250 mg/dl, cholesterolu LDL-C powyżej 160 mg/dl, triglicerydów na czczo powyżej 500 mg/dl w dwóch testach (lub 750 mg/dl w jednym teście) albo w przypadku wielu czynników ryzyka (cukrzyca, współwystępowanie nadciśnienia i dyslipidemii). **Słowa kluczowe:** dyslipidemia, hipercholesterolemia, heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (HeFH), lipoproteinowe cząstki niskiej gęstości – cholesterol LDL-C, lipoproteinowe cząstki wysokiej gęstości – cholesterol HDL-C, choroby sercowo-naczyniowe (CVD), miażdżyca, niewydolność serca, zawał serca.

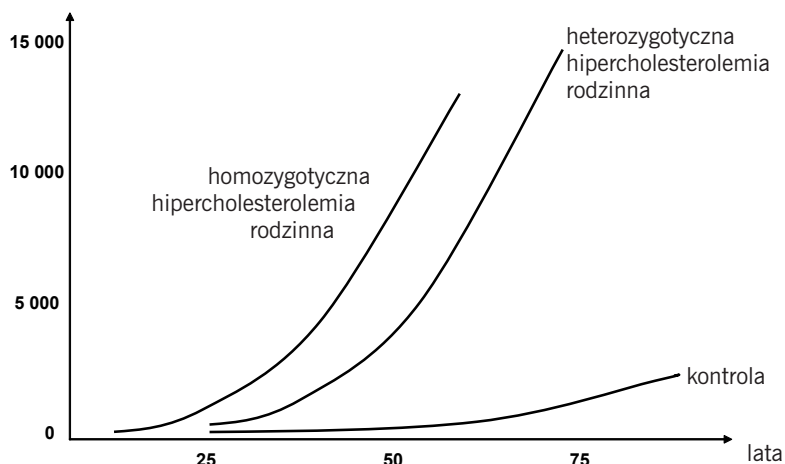
■ **Abstract:** Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common monogenic disorder of lipid metabolism that leads to premature coronary artery disease and seriously increases the risk of cardiovascular diseases (CVD) including heart failure. Early referral to a specialist should be reserved for diagnosed FH including children with total cholesterol above 250 mg/dL, LDL cholesterol persistently above 160 mg/dL, fasting triglycerides above 500 mg/dL on 2 tests (or 750 mg/dL on one), or with multiple risk factors (eg, diabetes and other risk factors or both hypertension and dyslipidemia). **Key words:** dyslipidemia, hypercholesterolemia, heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), cardiovascular diseases (CVD), atherosclerosis, heart failure, infarct.

Hipercholesterolemia, czyli dyslipidemia z wysokim stężeniem cholesterolu w osoczu krwi, oznacza duże zagrożenie chorobami serca i zawałem. Ryzyko przedwczesnej choroby wieńcowej u osób z wysokim stężeniem cholesterolu LDL-C (*low-density lipoprotein-cholesterol*) wzrasta 5-8-ośmiokrotnie w odniesieniu do populacji ogólnej. Równie wysokie jest zagrożenie narządowymi powikłaniami miażdżycy, takimi jak udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych czy niewydolność nerek w hipercholesterolemii. Klasycznym przykładem dyslipidemii jest hipercholesterole-

mia rodzinna FH (*familial hypercholesterolemia*), wynikająca m.in. z mutacji/zaburzeń funkcji wątrobowego receptora dla LDL. Mutacje te są odpowiedzialne za zmniejszony klirens cząstek LDL w wątrobie. FH wiąże się z wczesnym pojawieniem się zmian miażdżycowych z wtórną ich kalcyfikacją. Dochodzi do wczesnego, ciężkiego zwapnienia i zwężenia tętnic oraz rozwoju przewlekłej choroby wieńcowej, skutkującej objawową dławicą, możliwością wystąpienia zawału serca kończącego się nierzadko przewlekłą niewydolnością serca [4].

Zwapnienie tętnic w hipercholesterolemii rodzinnej

Jednostki arbitralne
zawartości Ca
w tętnicach brzusznych



wg Fantus (2013) *Atherosclerosis* 226: 9. [4]

Zdaniem specjalistów, obok rzadkich form dziedzicznych dyslipidemii, w różnych populacjach dorosłych stwierdza się w proporcji 1:500 lub częściej (w Danii 1: 200) heterozygotyczne dominujące mutacje monogenowe, prowadzące do rodzinnej HeFH (*heterozygous familial hipercholesterolemia*). W Unii Europejskiej liczba chorych na FH sięga 1,8-4,5 mln, przy czym jedynie w Holandii i Norwegii zidentyfikowano prawie połowę przypadków FH. W innych krajach Unii Europejskiej liczba zdiagnozowanych chorych może sięgać zaledwie 10% wszystkich przypadków FH. W nieleczonej HeFH z powodu choroby serca zaledwie 20% mężczyzn dożywa 70 lat. Średni wiek w FH, w którym rozwija się klinicznie udokumentowana choroba serca wynosi 45-48 lat dla mężczyzn i 55-58 lat dla kobiet.

Hiperlipidemie, przede wszystkim FH, stanowią istotny czynnik ryzyka ostrego zawału serca. U 7% pacjentów z zawałem serca przed 45. r.ż. rozpoznaje się FH. Generalnie pacjenci ci mają znacząco wyższy poziom LDL-C niż większość pacjentów z ciężką hiperlipidemią. Gdy przekroczą 30. r.ż., ich LDL-C często przekracza poziom 250 mg/dl, a zanim skończą 20 lat, również często obserwuje się poziom LDL-C > 190 mg/dL. Wszyscy pacjenci z FH mają istotnie większe ryzyko przedwczesnego zdarzenia wieńcowego, w tym zawału serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych CVD (*cardiovascular diseases*).

Ostry zawał serca u młodych ludzi (< 40. r.ż.) jest chorobą rzadką, lecz bardzo źle rokującą. Stanowi odsetek mniejszy niż 5% wszystkich zawałów, jednak w 10% jest wiktany rozwo-

jem zastoinowej niewydolności serca, w 15% kolejnym zawałem, w 20% procedurą pomostowania aortalno-wieńcowego, natomiast aż w 26% śmiercią w ciągu 15 lat od wystąpienia pierwszego zawału.

W świetle obszernych danych *Emerging Risk Factors Collaboration* z 2009 r., niskie stężenie HDL-C w surowicy krwi jest bezsprzecznie uznanym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano również odwrotną zależność pomiędzy ryzykiem udaru a stężeniem HDL-C. Dokładniej przyjmuje się współudział dwóch niezależnych czynników ryzyka: wysokiego poziomu triglicerydów (> 150 mg/dl) i niskiego poziomu frakcji HDL-cholesterolu (< 40 mg/dl). Współudział tych dwóch czynników określany jest coraz częściej jako „dyslipidemia miażdżycowa” (*atherogenic dyslipidemia*) [1]. Jednak kontrowersje istnieją, pogłębione przez

niedawne obszerne badania AIM-HIGH oraz OUTCOMES, z których wynika, że biologiczne właściwości cząstek HDL mogą być utracone np. w warunkach stanu zapalnego ostrego zespołu wieńcowego [9]. Ochronne działanie znanej już od 60 lat „dobrej” formy cholesterolu HDL-C nie jest uniwersalne. Wielokrotnie obserwowano wystąpienie przypadków chorób sercowo-naczyniowych przy wysokim stężeniu HDL-C.

Pomiar ilościowy HDL-C jest pomiarem statycznym, w którym nie bierze się pod uwagę ich funkcjonalności i dynamiki zmian heterogennej populacji cząstek. Niedawne obszerne badania IDEAL (*Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering trial*) oraz badania *European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk* wykazały, że nie da się utrzymać klasycznej odwrotnej korelacji pomiędzy stężeniem HDL

Cholesterol w zdrowiu i chorobie

Ekstremalnie wysokie stężenie cholesterolu [700-1200] mg/dl]

Wysokie stężenie LDL-C cholesterolu [300-500 mg/dl]

Graniczne stężenie LDL-C cholesterolu [> 190 mg/dl]

Prawidłowe stężenie LDL-C cholesterolu [100 mg/dl] (optymalne)



Hipercholesterolemia rodzinna homozygotyczna

Hipercholesterolemia rodzinna heterozygotyczna

Hipercholesterolemia wielogenowa

Zdrowy człowiek, waga prawidłowa

a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w zakresie wysokich stężeń HDL. U osób z wartościami HDL powyżej 70 mg/dl, nawet poddanych terapii statynami, ryzyko chorób sercowych może być wysokie. Przykładowo osoby z mutacją/niedoborem enzymu CETP (*cholesterol ester transfer protein*) charakteryzują się wysokim poziomem HDL-C, lecz nie są chronione przed miażdżycą. Głębokie zmiany składu i funkcji HDL-C, przy niezmiennych parametrach wymiany cholesterolu, stwierdzono u starszych osób (> 65 lat) [7]. Związane z wiekiem zmiany składu HDL-C to przede wszystkim redukcja zawartości białka apoE i trzykrotny wzrost zawartości białka amyloidu A (SAA1, SAA2). Zmiany te wiążą się przypuszczalnie z utratą właściwości przeciwmiażdżycowych cząstek HDL, które u starszych osób mają upośledzony potencjał antyoksydacyjny, niższy poziom enzymu paraoksonazy 1, są szybciej fagocytowane przez makrofagi. Upośledzenie przeciwwzapalnych i antyoksydacyjnych funkcji HDL-C związane jest bezpośrednio z zawałem serca [8]. Ostatnio wykazano również zależność pomiędzy stężeniem remnantów cholesterolu (niezależnie od stężenia HDL-C) a ryzykiem niedokrwienną choroby serca: ryzyko wzrastało 2,8-krotnie przy wartościach (po jedzeniu) 1 mmol (39 mg/dl) remnantów cholesterolu przenoszonych przez lipoproteiny bogate w triglicerydy. Stężenie remnantów cholesterolu obliczano odejmując od stężenia całkowitego cholesterolu (po jedzeniu) wartości cholesterolu LDL-C i HDL-C [11].

Morfologiczne i funkcjonalne zmiany lewej komory serca w HeFH są zauważalne już w dzieciństwie (w wieku ok. 10 lat) [12]. Dzieci z HeFH mają znamienne większą masę lewej komory (LV), indeksowaną w odniesieniu do BSA (*Body Surface Area* – powierzch-

nia ciała), prawidłową objętość wyrzutową, nieznacznie wydłużony czas deceleracji funkcji rozkurczowej i jedynie niewielkie zmiany funkcji skurczowej [3]. Obniżenie wartości odkształcenia podłużnego i poprzecznego serca jest przypuszczalnie kompensowane większym odkształceniem okrężnym, pozwalającym na utrzymanie prawidłowej objętości i frakcji wyrzutowej LV. Sugerowany jest mechanizm kompensacyjnego przerostu mięśnia LV w hipercholesterolemii, jak również reorganizacja położenia włókien w warstwach zewnętrznych mięśnia sercowego [3]. U dzieci z HeFH stwierdzono ponadto dysfunkcję śródbłonna, pogrubienie kompleksu *intima media* ściany naczyń ciMT (*carotid intima media thickness*), bardziej widoczna jest również okrężna deformacja lewej komory. Na wczesnym etapie nie obserwuje się zmian miażdżycowych w naczyniach, obecne są niemniej cechy dysfunkcji śródbłonna mierzone obniżonym przepływem rozkurczowym w tętnicy ramieniowej, indukowanym niedokrwieniem (FMD, *flow-mediated dilation*). Ocena funkcji śródbłonna z zastosowaniem FMD ma wartość użyteczną w prognozowaniu przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych [12]. Mówiąc dokładniej, obniżona wartość FMD jest predyktorem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego, zanim pojawią się strukturalne zmiany miażdżycowe.

Odkrycie opisywanych zmian strukturalnych i funkcjonalnych serca w FH u dzieci potwierdza słuszność zaleceń wprowadzenia terapii statynowej u pacjentów już w wieku 10 lat, wobec stwierdzanych wysokich wartości LDL-C, udokumentowanej mutacji, pozytywnego wywiadu w kierunku chorób sercowo-naczyniowych w rodzinie lub współistnienia schorzeń podwyższających ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [2]. Terapię statynami powinno rozpocząć się w wieku 10 lat, jeżeli wartość

LDL-C przekracza 5 mmol/l (190 mg/dl) lub gdy przekracza 4 mmol/l (160 mg/dl), kiedy dodatkowo występuje mutacja jako przyczyna FH, przypadki wczesnej choroby sercowo-naczyniowej w rodzinie lub obecne są inne czynniki wysokiego ryzyka. Docelowo powinno się uzyskać 30% redukcję poziomu LDL-C między 10.-14. r.ż., a za optymalny poziom LDL-C uznaje się 3,4 mmol/l (130 mg/dl) lub niższy [2]. U dorosłych i dzieci z FH w wieku 8-16 lat w leczeniu stosowano także polikozanol i czerwony ryż drożdżowy RYR (*red yeast rice*). Polikozanol to naturalna mieszanina długołańcuchowych alkoholi alifatycznych (z wosku z trzciny cukrowej, ryżu, zarodków pszennych), zaś czerwony ryż drożdżowy jest źródłem sfermentowanego barwnika pokarmów, wykorzystywanego jako wzmacniacz smaku. Zastosowanie tych preparatów u dzieci przez 4 tygodnie skutkowało 18% redukcją całkowitego cholesterolu, 25% redukcją poziomu LDL-C i 25% redukcją apolipoproteiny B [6]. Polikozanol, w aktualnych wytycznych ESC dotyczących dyslipidemii (z 2011 r.), nie uzyskał jednak rekomendacji do stosowania w hipercholesterolemii z powodu braku istotnego oddziaływania na parametry lipidów.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2012 r., dotyczącymi prewencji chorób sercowo-naczyniowych, zalecane jest używanie technik obrazowych u pacjentów umiarkowanego ryzyka w celu wykrywania bezobjawowej miażdżycy. Techniki obrazowe są przydatne także w wykrywaniu zwapnień i zwężenia zastawki aortalnej, która szczególnie często wiktła (bardzo ciężką, rzadką – 1:100 tys.) homozygotyczną postacią FH, przebiegającą z podwyższeniem stężenia lipoproteiny Lp(a). Natomiast w diagnostyce bezobjawowej miażdżycy tętnic wieńcowych przydatne są testy obciążeniowe

oraz angio-CT naczyń wieńcowych z oszacowaniem wskaźnika uwapnienia. Uwapnienie naczyń wieńcowych oraz obecność zmian miażdżycowych w CT identyfikuje osoby z FH, które mają znacząco podwyższone ryzyko i wymagają bardziej intensywnej terapii obniżającej poziom lipidów. Należy jednak zaznaczyć, że brak takich zmian nie zwalnia z obowiązku wdrożenia leczenia.

Intensywne leczenie statynami skutkujące osiągnięciem docelowych stężeń dla cholesterolu LDL-C prowadzi do zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i redukcji incydentów sercowo-naczyniowych o ok. 30-35%. Pozostałe ryzyko, szacowane na 65–70%, zostało nazwane rezydualnym i wiąże się z nim dyslipidemia aterogenna. Charakteryzuje się ona triadą zwiększonego stężenia triglicerydów, niskim stężeniem frakcji HDL-C i obecnością małych gęstych LDL-C. Zdaniem niektórych specjalistów, pomimo skuteczności terapii statynami, nawet przy obniżeniu stężenia LDL-C do poziomu optymalnego, nadal dochodzi do incydentów sercowo-naczyniowych, szacowanych na 60 do 70% wszystkich incydentów [5].

W celu maksymalnej redukcji ryzyka pacjenci z HeFH powinni zmienić styl życia, unikając dodatkowych czynników ryzyka, jednak terapia lekowa jest z reguły niezbędna, aby maksymalnie zredukować poziom ryzyka CVD. Wielu z tych pacjentów jest leczonych jak pacjenci z populacji ogólnej, gdy tymczasem wymagają bardzo agresywnej terapii statynami i to we wczesnej fazie choroby, by zapobiec lub spowolnić progresję CVD. Czynniki ryzyka CVD w FH są podobne do obserwowanych w populacji ogólnej. Należy jednak pamiętać, że FH sama w sobie znacząco podnosi ryzyko zdarzenia, zwłaszcza że jest czynnikiem działającym bardzo długo, właściwie od urodzenia. Wzrastający wiek, niski poziom HDL-C, płeć

męska, palenie, zespół metaboliczny, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i obciążenie rodzinne przyspieszają rozwój miażdżycy i wystąpienie objawowej CVD u osób z FH, zmuszając do niezwykle agresywnego leczenia. Pacjenci ci wymagają bardzo restrykcyjnego podejścia do modyfikacji możliwych czynników ryzyka, szczególnie palenia tytoniu.

Warto pamiętać, że opieranie się wyłącznie na skalach stratyfikacji ryzyka (SCORE) może zaniżyć wskazania do leczenia z powodu z reguły niskiego wieku pacjentów. Stąd rozpoznanie FH automatycznie kwalifikuje taką osobę do grupy wysokiego ryzyka.

Wczesne leczenie pacjentów z FH jest wsoce korzystne, gdyż redukuje częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych. Według zaleceń ESC celem terapeutycznym jest redukcja poziomu LDL co najmniej o 50% lub więcej. Jeśli u pacjenta występują dodatkowe czynniki ryzyka CVD, należy podjąć wysiłki, by redukcja była jeszcze większa i poziom LDL niższy niż 100 mg/dl.

Niefarmakologiczna rehabilitacja kardiologiczna oparta na wysiłku (treningu) jest skuteczna, jakkolwiek w praktyce rzadko stosowana. Jej korzyści wynikają ze zwiększenia siły mięśniowej, zmniejszenia częstości skurczów serca, zwiększenia pojemności wyrzutowej serca. U osób z niedokrwinną chorobą serca maksymalna wydolność fizyczna jest zmniejszona, niemniej w odpowiedzi na trening zachodzą u nich podobne zmiany adaptacyjne, jak u trenujących osób zdrowych. Bezpieczeństwo treningu fizycznego u pacjentów z niewydolnością serca zależy od przestrzegania zasad kwalifikacji chorych i uwzględniania przeciwwskazań. Metaanaliza ExTraMATCH nie dostarczyła żadnych dowodów na to, że prawidłowo prowadzony i monitorowany trening fizyczny mógłby być niebezpieczny [10]. Chorzy powinni ćwiczyć całe

życie. Po 3-12 miesiącach regularnego treningu osoby zdrowe uzyskują poprawę maksymalnego wychwytu tlenu VO_2 max o ok. 20%, natomiast średnia poprawa VO_2 max u osób z wieńcową i niedokrwinną chorobą serca mieści się w granicy 11-56%. Chorzy po zawale i angioplastyce mogą przystąpić do ćwiczeń tydzień po wypisaniu ze szpitala. Po bezpośredniej rewaskularyzacji serca (by-passy) okres ten wydłuża się do 3 tygodni. Zwykle ćwiczenia powtarza się 3 x w tygodniu po 20-40 min przy 70-85% maksymalnej wyjściowej częstości pracy serca. Efekty są nietrwałe, jeśli chory przestaje ćwiczyć.

Piśmienictwo:

1. Deplanque D, Amarencu P. (2011). Blood lipids and stroke: What more can we do besides reducing low-density lipoprotein cholesterol? *Curr Atheroscler Rep.* 13: 306-313.
2. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, i in. (2011). Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, pediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general pediatricians and a patient organization. *Atherosclerosis* 218: 272-280.
3. Di Salvo G, D'Aiello AF, Castaldi B, i in. (2012). Early left ventricular abnormalities in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Soc Echocardiogr.* 25: 1075-1082.
4. Fantus D, Awan Z, Seidah NG, Genest J. (2013). Aortic calcification: Novel insight from familial hypercholesterolemia and potential role for the low-density lipoprotein receptor. *Atherosclerosis* 226: 9-15.
5. Gadi R, Amanullah A, Figueredo VM. (2013). HDL-C: Does it matter? An update on novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies. *Int J Cardiol.* 176: 646-655.
6. Guardamagna O, Abello F, Baracco V, i in. (2011). The treatment of hypercholesterolemic children: Efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 21: 424-429.
7. Holzer M, Trieb M, Konya V, i in. (2013). Aging affects high-density lipoprotein composition and function. *Biochim Biophys Acta* 1831: 1442-1448.
8. Kim JB, Hama S, Hough G i in. (2013). Heart failure is associated with impaired anti-inflammatory and antioxidant properties of high-density lipoproteins. *Am J Cardiol* 112: 1770-1777.
9. Stock J. (2013) New EAS consensus statement on FH: Improving the care of FH. *Atherosclerosis* 231: 69-71.
10. Taylor RS, Piepoli MF, Smart N, i in. (2014). Exercise training for chronic heart failure (ExTraMATCH II): Protocol for an individual participant data meta-analysis. *Int J Cardiol.* Apr 26. pii: S0167-5273(14)00885-7.
11. Varbo A, Benn A, Tybjaerg-Hansen A, i in. (2013). Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 61: 427-436.
12. Vlahos AP, Naka KK, Bechlioulis A, i in. (2014) Endothelial dysfunction, but not structural atherosclerosis, is evident early in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol.* 35: 63-70.

prof. Krzysztof L. Krzysztyniak
ball@medyk.com.pl

Artykuł dotyczy zagadnień, które zostały przedstawione w książce „Hipercholesterolemia rodzinna i inne genetycznie uwarunkowane dyslipidemie” (Krzysztof L. Krzysztyniak, Mariusz Gierba, Andrzej Marszałek), która ukaże się nakładem wydawnictwa Medyk w 2014 r.