

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Marlena Broncel

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Hipertriglicerydemia – kiedy należy kierować pacjenta do specjalisty?

Hypertriglyceridemia – when should a specialist be contacted?

Streszczenie

Łagodny, umiarkowany wzrost stężenia triglicerydów, tj. do 880 mg/dl (10 mmol/l), w surowicy może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe, natomiast duży wzrost, tzn. powyżej 880 mg/dl (10 mmol/l), zwiększa ryzyko ostrego zapalenia trzustki.

Hipertriglicerydemia (HTG) wymaga wnikliwej diagnostyki różnicowej oraz wykluczenia i skorygowania przyczyn wtórnych zaburzeń. W zależności od stopnia ciężkości HTG należy wdrożyć odpowiednie zmiany stylu życia i leczenie farmakologiczne.

Słowa kluczowe

łagodna, umiarkowana hipertriglicerydemia, ryzyko sercowo-naczyniowe, ostre zapalenie trzustki, cholesterol LDL, cholesterol nie-LDL

Abstract

Mild or moderate hypertriglyceridemia (HTG) (serum triglyceride concentration up to 880 mg/dl; 10 mmol/l) may increase cardiovascular risk, whereas severe HTG (serum triglyceride concentration above 880 mg/dl; 10 mmol/l) increases the risk of acute pancreatitis. HTG requires careful diagnosis, exclusion and correction of the causes of secondary disorders. Depending on the severity of HTG, appropriate lifestyle changes and pharmacological treatment should be implemented.

Key words

mild, moderate, severe hypertriglyceridemia, cardiovascular risk, acute pancreatitis, LDL cholesterol, non-HDL cholesterol

Wprowadzenie

Triglicerydy (TG), zwane triacyloglicerolami, są główną postacią zapasową kwasów tłuszczowych w organizmie. Są one estrami alkoholu – glicerolu – i trzech cząsteczek kwasów tłuszczowych. Triglicerydy z jelit (ezgogenne) i z wątroby (endogenne), transportowane za pośrednictwem lipoprotein do tkanki tłuszczowej i mięśni, tworzą magazyny energii. W metabolizmie TG biorą udział chylomikrony, które odpowiadają za transport egzogennych TG z jelit do wątroby, oraz lipoproteiny bardzo małej gęstości (*very low density lipoprotein* – VLDL), które przenoszą endogenne TG z wątroby do tkanek obwodowych. Te ostatnie często określa się jako pre- β -lipoproteiny [1].

W katabolizmie chylomikronów biorą udział dwie lipazy: lipoproteinowa (*lipoprotein lipase* – LPL) i wątrobowa (*hepatic lipase* – HL). Lipaza lipoproteinowa znajduje się na śródbłonku naczyń włosowatych w mięśniach szkieletowych i w tkance tłuszczowej. Powoduje ona hydrolizę TG zawartych w rdzeniu chylomikronów do kwasów tłuszczowych, które

są przyswajane przez te tkanki. Chylomikrony zużyte w TG stają się mniejsze, z ich rdzenia powstają tzw. remnanty chylomikronów, a elementy powierzchniowe dołączają się do puli lipoprotein wysokiej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL). Kofaktorem LPL jest apolipoproteina CII (apoCII), obecna zarówno w chylomikronach, jak i w innych lipoproteinach bogatych w TG, jakimi są VLDL. Ekspresję enzymu nasila insulina [2].

Remnanty chylomikronów pod względem wielkości są zróżnicowane. Transportują estry cholesterolu, pozostałości TG z chylomikronów. W dalszym usuwaniu TG z remnantów uczestniczy HL. W wyniku jej działania powstają mniejsze remnanty chylomikronów, które są usuwane przez hepatocyty za pośrednictwem apolipoproteiny E [2].

Przyczyny hipertriglicydemii

Szacuje się, że u dorosłych Polaków zwiększone stężenie TG w osoczu występuje u 32% mężczyzn i 20% kobiet. Należy pamiętać, że hipertriglicydemia (HTG) często współistnieje z hipercholesterolemią (mówimy wówczas o hiperlipidemii mieszanej) oraz z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Przyczyną HTG poza czynnikami środowiskowymi, takimi jak dieta, może być predyspozycja genetyczna, a także współistnienie otyłości, cukrzycy typu 2, chorób nerek czy chorób wątroby. Co ciekawe, w III trymestrze ciąży stężenie TG podwaja się z przyczyn fizjologicznych. Najczęstsze przyczyny wtórne HTG przedstawiono w tabeli 1 [3, 4].

Wśród pierwotnych HTG wyróżnia się postać monogeniczną i poligeniczną. Do niedawna posługiwano się podziałem zaburzeń lipidowych na podstawie rozdziału elektroforetycznego lipoprotein. Niestety klasyfikacja Fredricksona ma małą przydatność kliniczną. Należy zawsze pamiętać, że zwiększone stężenie TG może być związane ze zwiększonym stężeniem tylko chylomikronów (typ I), VLDL i chylomikronów (typ V) lub ich remnantów (typ III). Postępowanie terapeutyczne jest uzależnione od stężenia TG.

W praktyce lekarskiej przydatny jest kliniczny podział HTG w zależności od wyjściowego stężenia TG (tab. 2) zaproponowany przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (*European Atherosclerosis Society* – EAS) [4]. Statyny, najbardziej popularne w leczeniu dyslipidemii, nie znajdują miejsca w leczeniu ciężkiej HTG. W tym przypadku lekami pierwszego wyboru są fibraty, często w skojarzeniu z kwasami omega-3 w wysokich dawkach – 3–4 g na dobę. Statynę jako lek

Tabela 1. Przyczyny wtórne hipertriglicydemii

- otyłość
- alkohol
- cukrzyca typu 2
- niedoczynność tarczycy
- choroby wątroby:
 - pierwotna i wtórna marskość żółciowa
 - pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
 - poalkoholowa marskość wątroby
- leki:
 - glikokortykosteroidy
 - doustne estrogeny
 - niekardioselektywne leki β_1 -adrenolityczne (z wyjątkiem karwedilolu, nebiwololu)
 - kortykosteroidy
 - leki immunosupresyjne (cyklosporyna)
 - tiazidy
 - retinoidy
 - tamoksyfen
 - inhibitory proteaz stosowane w leczeniu HIV (lopinawir, ritonawir, tipranawir)
 - żywice jonowymienne
 - cyklofosfamid
 - L-asparaginaza
 - fenotiazyny
 - leki przeciwpsychotyczne II generacji (klozapina, olanzapina)
- choroby nerek:
 - zespół nerczycowy
 - przewlekła choroba nerek
- choroby autoimmunologiczne:
 - toczeń układowy
- ciąża
- dieta bogata w cukry

Tabela 2. Podział kliniczny hipertriglicerydemii i algorytm postępowania [4]

	Łagodna/umiarkowana hipertriglicerydemia	Ciężka hipertriglicerydemia
Stężenie TG	150–880 mg/dl (1,7–10 mmol/l)	> 880 mg/dl (> 10 mmol/l)
Nadrzędny cel leczenia	redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego	redukcja ryzyka ostrego zapalenia trzustki
Pierwszorzędowy cel leczenia	docelowy LDL	redukcja TG
Drugorzędowy cel leczenia	docelowy nie-HDL	docelowy LDL i nie-HDL, jeżeli ryzyko OZT się zmniejszy
Leczenie niefarmakologiczne	modyfikacja trybu życia, redukcja masy ciała, regularny wysiłek fizyczny, dieta niskotłuszczowa, zaprzestanie picia alkoholu	modyfikacja trybu życia, redukcja masy ciała, bezwzględny zakaz picia alkoholu, restrykcyjna dieta niskotłuszczowa, leczenie OZT zgodnie z obowiązującymi wytycznymi
Leki	statyny – leki pierwszego wyboru (atorwastatyna, rosuwastatyna), do rozważenia terapia skojarzona z fibratem i/lub kwasami omega-3 (2–4 g/dobę) przy maksymalnie tolerowanej dawce statyn i z utrzymującym się stężeniem TG > 200 mg/dl (> 2,3 mmol/l)	fibrat w skojarzeniu z kwasami omega-3 (2–4 g/dobę), leczenie alternatywne: kwas nikotynowy
Badania genetyczne	poligeniczna, brak wskazań do badań genetycznych	wysokie prawdopodobieństwo monogeniczności, badania genetyczne wskazane u dzieci i młodzieży, zalecany test zimnej flotacji w celu wykrycia chylomikronów

HDL – stężenie cholesterolu HDL, LDL – stężenie cholesterolu LDL, nie-HDL – stężenie cholesterolu całkowitego minus cholesterol HDL, TG – stężenie triglicerydów, OZT – ostre zapalenie trzustki

pierwszego rzutu można rozważyć w łagodnej bądź umiarkowanej HTG, kiedy stężenie TG nie przekracza 880 mg/dl. Wówczas warto rozpocząć leczenie od diety i modyfikacji trybu życia. W przypadku braku poprawy należy rozważyć leczenie farmakologiczne, uwzględniając ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta oraz jego docelowe stężenie LDL-C. Na tej podstawie dobiera się odpowiednią statynę w odpowiedniej dawce [4].

Zespół chylomikronemii

Zespół chylomikronemii (ZCh) rozpoznawany jest przypadkowo, czasami w momencie wystąpienia ostrego zapalenia trzustki (OZT), w trakcie rutynowych badań laboratoryjnych. Zasadnicze znaczenie dla potwierdzenia rozpoznania ZCh ma test zimnej flotacji [4]. Jest to bardzo proste badanie, możliwe do wykonania w każdej placówce ochrony zdrowia. Surowicę chorego pozostawia się w lodówce (+4°C) na noc. Jeśli zawiera ona chylomikrony, to utworzą one w górnej warstwie kożuszek o mlecznym zabarwieniu i różnej grubości w zależności od ilości chylomikronów. Surowica pod kożuszką będzie przejrzysta. W takim przypadku mówi się, że test zimnej flotacji jest dodatni. Jeżeli pod warstwą chylomikronów surowica jest mętna, to dochodzi do

retencji nie tylko chylomikronów, lecz także VLDL. Lipoproteiny te ze względu na większą gęstość niż chylomikrony nie pływają na powierzchni. Bardzo wysokie stężenie TG może być również uwarunkowane niedoborem LPL lub kofaktora lipazy – apoCII, dziedzicznym autosomalnie recesywnie, mówimy wówczas o zespole chylomikronemii. W postaci homozygotycznej (częstość występowania 1/1 000 000) objawy pojawią się już u noworodków. Do charakterystycznych symptomów należą: żółtaki wysiewne w skórze, lipemia siatkówki, zaburzenia wzrostu, nawracające ostre zapalenia trzustki, hepatosplenomegalia, zaburzenia psychiczne. Heterozygoty chorują później, w wieku dorosłym. Leczenie polega na stosowaniu diety z bardzo małą zawartością tłuszczów w każdej postaci, zarówno pochodzenia zwierzęcego, jak i roślinnego. Często konieczne jest wzbogacenie diety w kwasy tłuszczowe o średniej długości, które po wchłonięciu nie tworzą chylomikronów. W tej postaci fibraty są mniej skuteczne niż w HTG rodzinnej, a rokowanie jest gorsze. U pacjentów z ZCh leczenie uważa się za skuteczne, jeżeli uzyska się stężenie TG < 500 mg/dl (5,6 mmol/l). Dotychczas nie stwierdzono, aby ten rodzaj dyslipidemii predysponował do rozwoju miażdżycy.

Hiperchylomikronemia może natomiast niekorzystnie wpływać na mikrokrążenie. Zwiększona lepkość krwi może pogarszać transport tlenu do tkanek, powodując duszność i zaburzenia neuropsychiczne w postaci depresji, zaburzeń pamięci, bólów głowy i lipemicznej neuropatii z parastezjami kończyn, przy czym objawy te korelują ze stężeniem TG w osoczu [4–6].

Hipertriglicerydemia rodzinna

Hipertriglicerydemia rodzinna dziedziczy się autosomalnie dominująco. Zwykle objawia się w wieku dorosłym, po zadziałaniu czynników wyzwalających, do których należą: nieprawidłowa, wysokotłuszczowa dieta, duże spożycie węglowodanów (> 60% całkowitej ilości kalorii), spożywanie alkoholu, otyłość. W wielu przypadkach zastosowanie niskotłuszczowej diety i wyeliminowanie alkoholu pozwala zmniejszyć stężenie TG do wartości referencyjnych [$< 150 \text{ mg/dl}$ ($< 1,7 \text{ mmol/l}$)] w krótkim czasie, ok. 2 tygodni [4–6].

Dysbetalipoproteinemia rodzinna – choroba remnantów

Dysbetalipoproteinemia rodzinna (hipercholesterolemia typu III, choroba usuwania remnantów) jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie. Występuje rzadko – 1/5000 osób w populacji ogólnej, ale 1/100 osób wśród chorych z zawałem serca. Przyczyną jest wrodzony brak apolipoproteiny E3 (apoE3), odpowiedzialnej za prawidłowe wychwytywanie remnantów, VLDL, IDL przez wątrobę. Skutkiem jest wzrost stężenia TG i cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC) w surowicy. Chorobami, które sprzyjają ujawnieniu się tej wady metabolicznej, są cukrzyca, otyłość i niedoczynność tarczycy. Objawy kliniczne występują dopiero w wieku dojrzałym. Mają postać żółtaków guzkowo-wysiękowych, zwłaszcza w obrębie stawów łokciowych, kolanowych i nadgarstkowych. Patognomoniczne są pasmowate żółtaki dłoniowe, które mogą mieć bardzo duże rozmiary i uniemożliwiać zaciśnięcie dłoni w pięść. Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest bardzo duże, często dochodzi do znacznej progresji miażdżycy w tętnicach udowych i piszczelowych. Przesiewowym testem do wykrywania dysbetalipoproteinemii jest wskaźnik apoB/TC (apoB w g/l, TC w mmol/l). Jeśli wynosi on poniżej 0,15, to rozpoznanie jest wysoce prawdopodobne. Niestety w Polsce rozpoznawalność tego schorzenia jest bardzo niska ze względu na małą dostępność oznaczeń apoB. Potwierdzeniem

rozpoznania jest wykazanie homozygotyczności pod względem apoE3. Choroba remnantów dobrze reaguje na leczenie dietetyczne [4].

Leczenie

Algorytm postępowania w zależności od nasilenia HTG przedstawiono w tabeli 2.

W przypadku wysokich wartości stężeń TG, tj. $> 400 \text{ mg/dl}$ ($4,5 \text{ mmol/l}$), badanie lipidogramu należy powtórzyć po 12 godzinach od ostatniego posiłku, a przynajmniej na 24 godziny przed badaniem zaprzestać spożywania alkoholu, w tym piwa, posiłków bogatotłuszczowych, leków wpływających na gospodarkę lipidową (chyba że badanie jest wykonywane w celu oceny skuteczności terapii). Badanie należy przeprowadzić nie wcześniej niż 3 tygodnie po przebyciu łagodnych chorób i od 6 tygodni do 3 miesięcy po przebyciu ostrych chorób, zawału serca czy zabiegów chirurgicznych [7].

Główne zasady diety dla pacjentów z HTG są następujące [3, 7]:

- przestrzeganie proporcji podstawowych składników w pożywieniu: 60% – węglowodany złożone, 30% – tłuszcze (głównie pochodzenia roślinnego i rybnego), 10–15% – białko,
- ograniczenie w jadłospisie produktów bogatych w tłuszcze nasycone i kwasy tłuszczowe trans, których głównym źródłem są pokarmy pochodzenia zwierzęcego, fast foody, dania gotowe,
- zwiększenie spożycia jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zawartych w olejach roślinnych, takich jak olej rzepakowy, słonecznikowy, oliwa,
- zwiększenie spożycia produktów o niskiej zawartości tłuszczu: owoców, warzyw, chudego nabiału,
- zakaz spożywania alkoholu,
- unikanie cukrów prostych, potraw smażonych (preferowane gotowanie na parze, duszenie, pieczenie), wysoko przetworzonych produktów gotowych,
- spożywanie co najmniej 2–3 razy w tygodniu tłustych ryb morskich (kwasy omega-3),
- spożywanie produktów bogatych w błonnik (płatków, otrębów, warzyw), witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K), wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (ryby morskie, orzechy włoskie, soja, kukurydza),
- nawadnianie organizmu – picie przynajmniej 2 l wody dziennie, najlepiej mineralnej, niegazowanej.

Do zalecanych zmian w stylu życia zalicza się:

- zwiększenie aktywności fizycznej: spacer, bieganie, jazda na rowerze – codziennie przez co najmniej 30–60 minut,
- redukcję masy ciała w przypadku nadwagi lub otyłości,
- zaprzestanie palenia tytoniu.

Jeżeli modyfikacja diety oraz stylu życia przez okres 3 miesięcy nie przynosi poprawy i zwiększone stężenie TG nadal się utrzymuje, konieczne może być zastosowanie farmakoterapii i skierowanie pacjenta do specjalisty. Lekami z wyboru są fibraty, które zmniejszają syntezę VLDL i nasilają aktywność LPL. Skutkiem tego działania jest usuwanie chylomikronów z krążenia. Działanie fibratów nasila suplementacja kwasami tłuszczowymi omega-3 w wysokich dawkach, tj. 3–4 g/dobę. Hamują one syntezę VLDL w wątrobie [3, 7].

Statynę należy rozważyć jako lek pierwszego rzutu w łagodnej i umiarkowanej HTG, a dopiero jako leczenie drugiego rzutu fibrat i kwasy omega-3 [7]. Leczenie ciężkiej HTG jest przewlekłe. W trakcie farmakoterapii zaleca się kontrolę lipidogramu, a w razie potrzeby modyfikację leczenia co 6 tygodni, aż do osiągnięcia docelowych stężeń lipidów. Następne kontrole powinny się odbywać co 4–6 miesięcy. Przed zastosowaniem fibratu należy ocenić czynność nerek (najlepiej GFR) oraz zbadać aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST). Przeciwwskazaniami do stosowania fibratów są: czynna choroba wątroby, ciężka przewlekła choroba nerek, kamica żółciowa, ciąża, karmienie piersią. Do rzadkich działań niepożądanych statyn należą: miopatia (0,5% chorych) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (2% chorych). Ryzyko miopatii zwiększają podeszły wiek oraz niektóre choroby i leki. Należy zbadać aktywność AST i ALT we krwi przed rozpoczęciem terapii, następnie po 6 i 12 tygodniach, a w późniejszym okresie 2–3 razy do roku (zwykle jednocześnie

z kontrolą lipidogramu) [7]. Jeśli aktywność aminotransferaz ponad 3-krotnie przekracza górną granicę normy, zaleca się odstawienie statyny i szczegółową diagnostykę wątroby [7]. Nie wyklucza to kolejnej próby włączenia innej statyny po normalizacji aktywności enzymów. Przeciwwskazaniami do włączenia statyn są ciąża, okres karmienia piersią i czynna choroba wątroby.

Piśmiennictwo

1. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P i wsp. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993-2000.
2. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007; 176: 1113-1120.
3. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381.
4. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ i wsp. The polygenic nature of hypertriglyceridemia: implications for definition, diagnosis and management. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014; 2: 655-666.
5. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2011; 52: 189-206.
6. Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22: 247-253.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G i wsp. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Kardiol Pol* 2016; 74: 1234-1318.

Adres do korespondencji:

dr hab. Marlena Broncel, prof. nadzw.
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5
91-347 Łódź
e-mail: marlena.broncel@umed.lodz.pl