

Received: 2009.09.02
Accepted: 2009.12.17
Published: 2010.01.20

Zaburzenia metabolizmu lipoprotein w zespole metabolicznym

Disturbances of lipoprotein metabolism in metabolic syndrome

Marta Czyżewska¹, Anna Wolska¹, Agnieszka Ćwiklińska²,
Barbara Kortas-Stempak², Małgorzata Wróblewska¹

¹ Zakład Medycyny Laboratoryjnej Katedra Biochemii Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Zakład Chemii Klinicznej Katedra Analityki Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Dyslipidemia w zespole metabolicznym (ZM), zwana triadą lipidową, charakteryzuje się podwyższonym stężeniem trójglicerydów (TG) w osoczu, niskim stężeniem cholesterolu (CH) frakcji HDL oraz obecnością małych, gęstych lipoprotein małej gęstości (sdLDL), przy prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym poziomie CH frakcji LDL. Insulinooporność powoduje wzrost podaży TG do syntezy VLDL ze wszystkich trzech głównych źródeł, którymi są: napływ wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, lipogeneza *de novo* i wychwytywanie lipoprotein resztkowych. Nadmierne wytwarzanie VLDL, a zwłaszcza bogatych w TG, dużych cząstek VLDL₁, indukuje kaskadę przemian prowadzących do nieprawidłowości innych lipoprotein osocza. Akumulacja VLDL w osoczu oraz obniżona aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL) zaburzają katabolizm chylomikronów. Ponadto hiperinsulinemia indukuje zwiększone wytwarzanie chylomikronów w jelicie. Czynniki te powodują wzmożoną hiperlipamię poposiłkową. Nadmierne wytwarzanie VLDL w wątrobie prowadzi też do wzrostu liczby cząstek resztkowych VLDL w osoczu. W wyniku działania LPL, białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP) i lipazy wątrobowej (HL) z cząstek VLDL₁ powstają sdLDL o dużym potencjale aterogennym. Zwielokrotniony transport lipidów z udziałem CETP w stanie hipertrójglicydemii generuje cząstki HDL o większej zawartości TG. Wzrasta to katabolizm HDL zachodzący z udziałem HL i lipazy endotelialnej (EL).

Zwiększone możliwości oceny ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej w ZM, związanego z niskim poziomem HDL-CH i obecnością cząstek sdLDL, stwarza wprowadzenie do praktyki klinicznej pomiarów stężeń apolipoprotein (apo) A-I i apo B. Ponadto stężenie nie-HDL-CH może pomóc w ilościowej ocenie aterogennych lipoprotein zawierających apo B.

Słowa kluczowe:

Zespół metaboliczny • insulinooporność • triada aterogenna • nadmierne wytwarzanie VLDL • małe, gęste LDL

Summary

Dyslipidemia in metabolic syndrome (MS), called the atherogenic triad, includes elevated levels of plasma triglycerides (TGs), low levels of HDL-cholesterol (HDL-CH), and the presence of small dense low-density lipoproteins (sdLDLs) with normal or slightly elevated LDL-CH levels. Insulin resistance drives the increase in the three main sources of TG for VLDL synthesis: fatty-acid flux from adipose tissue, *de novo* lipogenesis, and uptake of remnant lipoproteins. Overproduction of VLDL, predominantly triglyceride-rich large VLDL₁ particles, induces the cascade of events which lead to abnormalities of other plasma lipoproteins. The accumulation of

VLDL in plasma and decreased activity of lipoprotein lipase (LPL) impair the catabolism of chylomicrons. Moreover, hyperinsulinemia induces increased intestinal production of chylomicrons. These factors cause augmented postprandial lipemia. Hepatic overproduction of VLDL leads to an increased level of VLDL remnants in plasma. Highly atherogenic sdLDLs are generated from VLDL₁ particles by the action of LPL, cholesterol ester transfer protein (CETP), and hepatic lipase (HL). In the presence of hypertriglyceridemia, accelerated CETP-mediated lipid transfer generates TG-enriched HDL particles. This enhances HDL catabolism mediated by HL and endothelial lipase (EL). The assessment of risk of atherosclerotic cardiovascular disease in MS related to low HDL-CH and the presence of sdLDL particles may be improved by the incorporation of measurements of apolipoproteins (apo)-B and apoA-I into clinical practice. In addition, the concentration of non-HDL-CH may be useful in quantifying apo-B-containing atherogenic lipoproteins.

Key words: Metabolic syndrome • insulin resistance • atherogenic triad • VLDL overproduction • small dense LDL

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=902997>

Word count: 3495

Tables: 1

Figures: 3

References: 73

Adres autorki: dr nauk przyr. Małgorzata Wróblewska, Zakład Medycyny Laboratoryjnej Katedra Biochemii Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk; e-mail: wroblew@amg.gda.pl

Wykaz skrótów: **ABC A-1** – transporter przez błonowy zawierający domenę wiążącą ATP, typ A-1 (ATP binding cassette transporter A-1); **apo** – apolipoproteina (apolipoprotein); **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index); **CETP** – białko przenoszące estry cholesterolu (cholesterol ester transfer protein); **CH** – cholesterol całkowity; **CHE** – cholesterol zestyfikowany; **ChREBP** – białko wiążące sekwencję odpowiedzi na węglowodany (carbohydrate responsive element binding protein); **CHW** – cholesterol niezestyfikowany; **DNL** – lipogeneza *de novo* (*de novo* lipogenesis); **EL** – lipaza endotelialna (endothelial lipase); **FL** – fosfolipidy; **HDL** – lipoproteiny o dużej gęstości (high density lipoproteins); **HDL-CH** – cholesterol frakcji lipoprotein dużej gęstości; **HL** – lipaza wątrobowa (hepatic lipase); **IDL** – lipoproteiny pośredniej gęstości (intermediate density lipoproteins); **LCAT** – acylotransferaza: lecytyna-cholesterol (lecithin: cholesterol acyltransferase); **LDL** – lipoproteiny o małej gęstości (low density lipoproteins); **LDL-CH** – cholesterol lipoprotein małej gęstości; **LPL** – lipaza lipoproteinowa (lipoprotein lipase); **MTP** – mikrosomalne białko transportujące trójglicerydy (microsomal triglyceride transport protein); **SREBP 1c** – białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole, typ 1c (sterol regulatory element binding protein 1c); **TG** – trójglicerydy; **VLDL** – lipoproteiny o bardzo małej gęstości (very low density lipoproteins); **VLDLR** – cząstki resztkowe VLDL (VLDL remnants); **WKT** – wolne kwasy tłuszczowe.

WSTĘP

Zespołem metabolicznym (ZM) określa się współistnienie wzajemnie na siebie wpływających lipidowych i nielipidowych czynników ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, do których zalicza się: otyłość brzuszna, insulinooporność, proaterogenną dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, przewlekły stan zapalny oraz skłonność do wykrzepiania [32,66]. Dyslipidemię w ZM rozpoznaje się na podstawie podwyższonego stężenia trójglicerydów (TG) we krwi oraz niskiego stężenia cholesterolu (CH) frakcji lipoprotein o dużej gęstości (high density lipoproteins – HDL) (tabela 1). Tym stosunkowo łatwym do zidentyfikowania zmianom ilościowym towarzyszą jakościowe zmiany lipoprotein małej gęstości (low density lipoproteins – LDL). Polegają one na zwiększonym udziale we frakcji LDL cząstek o mniejszych

rozmiarach i stosunkowo dużej gęstości, tzw. małych, gęstych LDL (small dense low density lipoproteins – sdLDL). Zaburzenia lipoprotein w ZM określa się mianem „triady lipidowej” lub „triady aterogennej”, bowiem współwystępowanie tych trzech elementów istotnie podwyższa ryzyko rozwoju miażdżycy [17,28,30,38]. Zaburzenia metabolizmu lipoprotein typowe dla ZM pojawiają się jednocześnie z insulinoopornością [34]. Celem prezentowanej pracy jest przedstawienie związków między zmniejszeniem wrażliwości tkanek na insulinę i rozwojem dyslipidemii.

INSULINOOPORNOŚĆ A WYTWARZANIE VLDL₁

W stanie insulinooporności dochodzi do wzrostu wydzielania lipoprotein bardzo małej gęstości (Very low density lipoproteins – VLDL) przez komórki wątrobowe

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego wg ATP-III i IDF [32,38,66]

Kliniczne kryteria	ATP III (2001)	IDF ¹ (2005)
Podstawowe elementy	trzy z poniższych	otyłość brzuszna + co najmniej dwa inne z poniższych
Zaburzenia gospodarki węglowodanowej	stężenie glukozy na czczo ² ≥ 110 mg/dl	stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl
Otyłość	obwód pasa: u mężczyzn ≥ 102 cm u kobiet ≥ 88 cm	obwód pasa ³ : u mężczyzn ≥ 94 cm u kobiet ≥ 80 cm
Stężenie TG	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl lub leczona hipertrójglicerydemia
Stężenie HDL-CH	< 40 mg/dl u mężczyzn < 50 mg/dl u kobiet	< 40 mg/dl u mężczyzn < 50 mg/dl u kobiet
Ciężenie krwi	$\geq 130/85$ mm Hg	$\geq 130/\geq 85$ mmHg lub leczone nadciśnienie

¹IDF – Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (International Diabetes Federation), ² ≥ 100 po weryfikacji w 2004 r., ³wytyczne różnią się w zależności od grupy etnicznej, dane w tabeli dotyczą mieszkańców Europy.

[2,3,4,27,28,30,34]. Ważna jest w tym wypadku nie tylko liczba wytwarzanych cząstek VLDL, ale także ich jakość. Synteza VLDL odbywa się w świetle cystern siateczki śródplazmatycznej hepatocytów [21] i wymaga połączenia ze sobą jednej cząsteczki apolipoproteiny (apo) B-100 oraz wielu cząsteczek lipidów – TG, fosfolipidów (FL), cholesterolu niezestryfikowanego (CHW) oraz zestryfikowanego (CHE). Łączenie się lipidów i apo B rozpoczyna się już w trakcie translacji i prowadzi do powstawania małych pre-VLDL. Głównym białkiem zaangażowanym w proces powstawania pre-VLDL jest mikrosomalne białko transportujące TG (microsomal triglyceride transport protein – MTP). Pre-VLDL po przyłączeniu jeszcze pewnej ilości lipidów, głównie TG, mogą być wydzielane z hepatocytów jako stosunkowo ubogie w lipidy VLDL₂, lub ulegać dalszemu wzbogaceniu w lipidy, aż do utworzenia dużych VLDL₁. Na tym etapie do VLDL₁ wbudowywane są TG zgromadzone w postaci kropli tłuszczu w cytoplazmie hepatocytów. Procesy syntezy VLDL₂ i VLDL₁ podlegają odrębnym mechanizmom regulacyjnym, które są związane z dostępnością lipidów, a zwłaszcza TG [2]. Apo B-100 jest wytwarzana ciągle, ale jej degradacja rozpoczyna się już podczas translacji. Wiązanie z lipidami chroni białko i odgrywa rolę w kształtowaniu jego konformacji przestrzennej. Przy większej dostępności lipidów powstaje więcej cząstek VLDL₁. W warunkach fizjologicznych insulina zmniejsza wytwarzanie VLDL₁ [5] w wyniku hamowania mobilizacji wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) z tkanek obwodowych [44], a także przez pobudzanie degradacji apo B [65] i hamowanie syntezy MTP w wątrobie [45]. W stanie insulinooporności podaż TG w wątrobie wzrasta i jednocześnie zanika hamujące działanie insuliny na syntezę VLDL₁. W rezultacie wątroba wytwarza więcej cząstek tego typu [2,3,5].

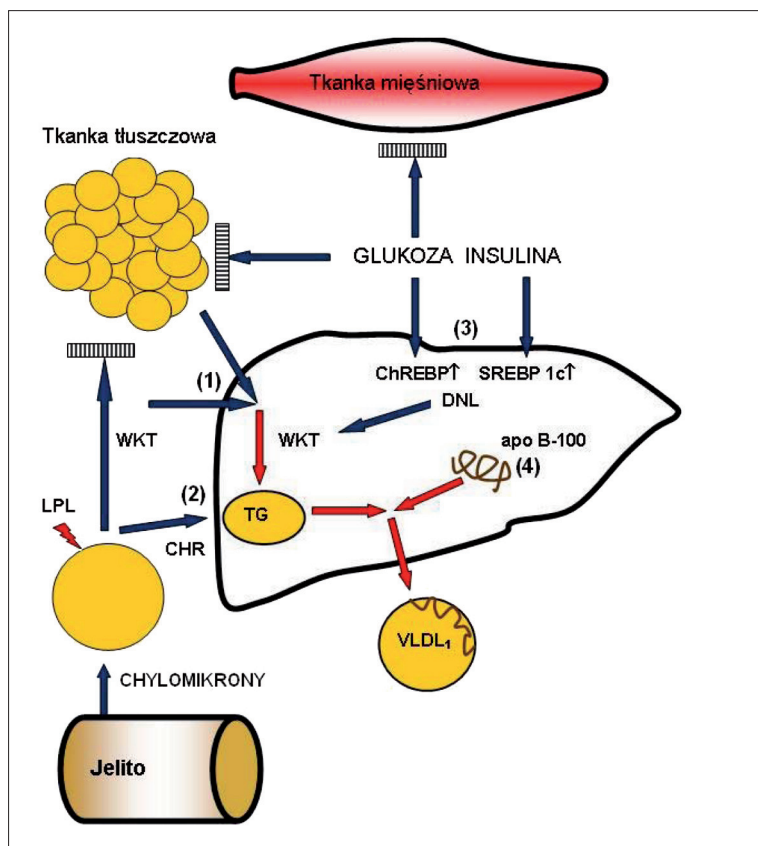
INSULINOOPORNOŚĆ A WYTWARZANIE TG W WĄTROBIE

TG wbudowywane do cząstek VLDL powstają przede wszystkim w wyniku estryfikacji WKT, wychwytywanych przez wątrobę z krwi proporcjonalnie do ich stężenia. Głównym źródłem WKT jest tkanka tłuszczowa. Nawet w okresie poposiłkowym pochodzi z niej około 60% WKT

w osoczu [2]. Ocenia się, że u zdrowych ludzi, na czczo, około 77% TG we frakcji VLDL powstaje z WKT uwalnianych z tkanki tłuszczowej. W okresie poposiłkowym WKT pochodzące bezpośrednio z diety są wykorzystywane do syntezy tylko około 10% TG wchodzących w skład VLDL [11].

W stanie insulinooporności napływ WKT z tkanki tłuszczowej do wątroby wzrasta (ryc.1). Składają się na to dwie przyczyny. Pierwsza to zmniejszenie lipogenezy w tkance tłuszczowej. Jej wydajność w dużym stopniu zależy od wychwyty glukozy, prekursora α -glicerofosforanu niezbędnego do syntezy TG w tkance tłuszczowej [26]. Zmniejszenie wrażliwości na insulinę obniża zatem nie tylko wychwyty glukozy, ale także wychwyty WKT przez tkankę tłuszczową [7,28]. Ponadto insulina jest czynnikiem hamującym wewnątrzkomórkową lipazę hormonowrażliwą, odgrywającą główną rolę w procesie hydrolizy TG w tkance tłuszczowej. W insulinooporności dochodzi więc też do zwiększonego uwalniania WKT z tkanki tłuszczowej. Szczególną rolę odgrywa w tym wypadku tkanka tłuszczowa trzewna, ponieważ WKT są z niej bezpośrednio transportowane żyłą wrotną do wątroby [7]. Napływ WKT do wątroby hamuje degradację apo B stymulowaną przez insulinę [44] i pobudza wzrost syntezy VLDL [2,3,5,27,28].

Lipogeneza *de novo*, czyli synteza lipidów z substratów nielipidowych (*de novo* lipogenesis – DNL), w warunkach prawidłowych nie wpływa istotnie na wytwarzanie VLDL u ludzi. U zdrowych osób, na czczo, zaledwie 2–5% TG włączanych do VLDL pochodzi z syntezy *de novo* [2,3,11]. W insulinooporności DNL w hepatocytach wzrasta i staje się czynnikiem istotnie zwiększającym ilość syntetyzowanych VLDL [2,3,27,28,58,59]. Jak wynika z niedawno opublikowanych badań, u osób z insulinoopornością zmniejszeniu syntezy glikogenu w tkance mięśniowej towarzyszy wzrost DNL w wątrobie oraz wzrost stężenia TG i spadek stężenia HDL-CH we krwi [57]. Wykazano też, że u osób z hiperinsulinemią i niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby TG pochodzące z syntezy *de novo* stanowią nawet do 23% całej puli TG w VLDL [22]. Lipogeneza *de novo* w wątrobie jest regulowana w skoordynowany sposób przez glukozę i insulinę, które aktywują



Ryc. 1. Nadmierne wytwarzanie VLDL₁ w stanie insulinooporności.

W stanie insulinooporności rośnie podaż trójglicerydów (TG) do syntezy lipoprotein bardzo małej gęstości (VLDL) w wątrobie; (1) spadek wychwytu wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) przez tkankę tłuszczową i wzrost uwalniania WKT z tkanki tłuszczowej zwiększają napływ WKT do wątroby; (2) wzmożona hiperlipemia poposiłkowa i obniżona aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL) powodują wzrost podaży cząstek reszkowych chylomikronów (CHR) do wątroby; (3) duże stężenia glukozy i insuliny aktywują czynniki transkrypcyjne ChREBP (carbohydrate responsive element binding protein) i SREBP 1c (sterol regulatory element binding protein 1c), które kontrolują geny zaangażowane w procesy lipogenezy *de novo* (DNL) w wątrobie; (4) w obecności dużej ilości TG insulina nie pobudza degradacji apolipoproteiny (apo) B-100. W rezultacie wątroba wytwarza cząstki VLDL₁ zawierające duże ilości TG

czynniki transkrypcyjne kontrolujące ekspresję genów zaangażowanych w przemianę glukozy i syntezę WKT (ryc. 1). Glukoza stymuluje działanie białka wiążącego sekwencję odpowiedzi na węglowodany (carbohydrate responsive element binding protein – ChREBP). Pod kontrolą ChREBP pozostaje około 50% DNL w hepatocytach [37]. Do czynników transkrypcyjnych aktywowanych przez insulinę należy białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole typu 1c (sterol regulatory element binding protein 1c – SREBP 1c), które w hepatocytach reguluje m.in. ekspresję genu glukokinazy [24]. Wykazano, że insulinooporność nie hamuje wpływu SREBP 1c na lipogenezę w wątrobie [63].

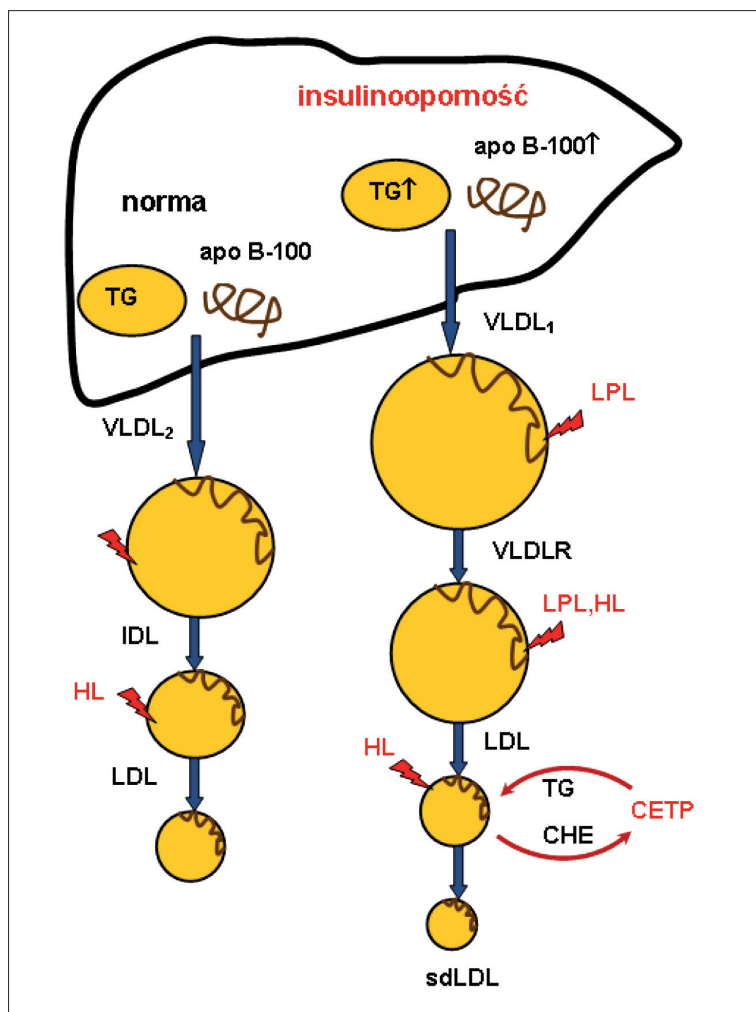
Wzrost DNL może też odgrywać ważną rolę w patogenezie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby i przyczyniać się do rozwoju insulinooporności. Taką możliwość wskazują badania na insulinoopornych myszach z genetycznie uwarunkowaną otyłością, u których procesy DNL w wątrobie przebiegają bardzo intensywnie. Zahamowanie transkrypcji ChREBP powodowało u tych myszy spadek intensywności DNL i stężenia TG we krwi oraz wzrost wrażliwości na insulinę, zarówno w wątrobie jak i w tkance mięśniowej i tłuszczowej [37]. Niedawno pojawiła się również hipoteza mówiąca, że insulinooporność mogą indukować metabolity pośrednie powstające podczas lipogenezy, takie jak kwas fosfatydowy i diacyloglicerole, a także acylopochoodne-CoA kwasów tłuszczowych [50].

INSULINOOPORNOŚĆ A HIPERLIPIDEMIA POPOSIŁKOWA

Do syntezy VLDL mogą być też wykorzystywane TG dostarczane do wątroby razem z cząstkami reszkowymi

chylomikronów (ryc. 1). U zdrowego człowieka, w stanie lipemii poposiłkowej, około 15% TG w VLDL pochodzi z tego źródła [11].

Chylomikrony pojawiają się we krwi po około 60 min od spożycia posiłku zawierającego tłuszcz. Synteza chylomikronów w enterocytach wymaga obecności apo B-48 i MTP [69]. Jedna cząstka chylomikronowa przebywa w krążeniu mniej niż 10 min [56]. Pod wpływem lipazy lipoproteinowej (LPL) [25,29,56], katalizującej hydrolizę TG, chylomikrony przekształcają się w cząstki reszkowe (remnants), które bardzo szybko są wychwytywane przez wątrobę za pośrednictwem receptorów cząstek reszkowych (receptorów apo E) [20]. LPL jest wytwarzana w wielu tkankach, w tym w znacznych ilościach w tkance tłuszczowej i mięśniowej (również w mięśniu sercowym). Enzym ten jest wytwarzany w komórkach danej tkanki i wydzielany do śródbłonna naczyń włosowatych, gdzie większość jego cząsteczek pozostaje związana z powierzchnią śródbłonna za pomocą siarczuanu heparyny. Cząsteczki enzymu są uwalniane ze śródbłonna pod wpływem heparyny, która jednocześnie aktywuje LPL. Sprawia to pewne trudności w ocenie aktywności LPL oraz innych lipaz, zaangażowanych w hydrolizę lipidów w lipoproteinach. Aktywność LPL, standardowo mierzona w osoczu uzyskanym po uprzednim podaniu heparyny (tzw. „poheparynowa” aktywność), odzwierciedla działanie wszystkich cząsteczek enzymu, ale prawdopodobnie ich aktywność *in vitro* jest większa niż w łożysku naczyniowym. Jednak podczas lipolizy część cząsteczek LPL oddysocjuje od śródbłonna i katalizuje hydrolizę TG w krążących lipoproteinach [29], dlatego określa się także przedheparynową aktywność LPL. Niezbędnym



Ryc. 2. Mechanizm powstawania małych, gęstych lipoprotein niewielkiej gęstości (sdLDL) w stanie insulinooporności. W prawidłowych warunkach w wątrobie syntetyzowane są głównie cząstki lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL), zwanych VLDL₂, które pod wpływem lipazy lipoproteinowej (LPL) są przekształcane w cząstki lipoprotein pośredniej gęstości (IDL), a następnie, z udziałem lipazy wątrobowej (HL), w cząstki LDL przebywające w krążeniu około 2 dni.

W insulinooporności dochodzi do nadmiernego wytwarzania dużych, bogatszych w trioglicerydy (TG) cząstek VLDL₁. W wyniku działania LPL są one przekształcane głównie w remnanty VLDL (VLDLR), z których z udziałem LPL i HL generowane są LDL przebywające w krążeniu około 5 dni. W stanie hipertrójglicydemii wzrasta tempo wymiany estrów cholesterolu (CHE) na TG, zachodzącej z udziałem białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP). Wzrost zawartości TG zwiększa aktywność HL w stosunku do LDL. Intensywna hydroliza lipidów redukuje wielkość cząstek LDL i zwiększa ich gęstość

aktywatorem LPL jest apo C-II. Z kolei apo C-III działa hamująco na LPL. Stosunek apo C-II/apo C-III wpływa zatem na szybkość generowania cząstek resztkowych. Do czynników regulujących aktywność LPL należy też insulina [25,58]. Po posiłku aktywność LPL w tkance tłuszczowej wzrasta, natomiast spada w mięśniach szkieletowych. Sprzyja to gromadzeniu TG w tkance tłuszczowej. Ocenia się, że w ciągu pierwszej godziny oraz po 4–5 godzinach po posiłku, do tkanki tłuszczowej trafia odpowiednio około 90 i 50% WKT uwolnionych przez LPL z TG transportowanych przez chylomikrony [25]. W wyniku hydrolizy chylomikrony tracą 70–90% TG. Procesowi temu towarzyszy utrata apo A-I i apolipoprotein C oraz wzrost zawartości apo E, pozyskiwanej od innych lipoprotein. Utrata apo C-II może być sygnałem do zakończenia lipolizy TG. Z kolei utrata apo C-I, która wykazuje hamujący wpływ na wiązanie cząstek resztkowych z receptorami, może przyspieszać wątrobowy wychwyty remnantów [20]. U zdrowego człowieka po 6–8 godzinach od posiłku, we krwi nie powinno być już tłuszczów pokarmowych [20,25,29,56].

W stanie insulinooporności osoczowy metabolizm chylomikronów ulega zaburzeniu, co uwidoczni się w postaci hiperlipemii poposiłkowej i zwiększa napływ cząstek resztkowych do wątroby [2,27,54]. Jedną z możliwych przyczyn takiej sytuacji jest obniżona aktywność LPL w tkance

tłuszczowej. Poziom insulinooporności odwrotnie koreluje zarówno z ilością mRNA LPL, jak i z poheparynową aktywnością LPL w tkance tłuszczowej w okresie poposiłkowym [54]. Również duża ilość VLDL w krążeniu może interferować w proces tworzenia cząstek resztkowych chylomikronów. Cząstki VLDL konkurują z chylomikronami o dostępność do LPL [15], ponadto proporcjonalnie do ilości VLDL wzrasta stężenie apo C-III hamującej aktywność LPL [18,27]. Inny możliwy mechanizm pojawiania się hiperlipemii poposiłkowej może polegać na nadmiernym wytwarzaniu chylomikronów, spowodowanym wzmocnionym napływem WKT z krwi do enterocytów i wzrostem syntezy apo B-48 [1,23]. Badania na zwierzętach wskazują również na możliwość wydzielania chylomikronów transportujących TG zsyntetyzowane *de novo* w sytuacji wzmoczonego napływu cukrów prostych do enterocytów [1,35].

NADMIERNE WYTWARZANIE VLDL₁ A POWSTAWANIE MAŁYCH, GĘSTYCH LDL

Biorąc pod uwagę średnice cząstek lipoproteinowych, u 85–90% ludzi można wyróżnić dwa fenotypy frakcji LDL [9]. Fenotyp A cechuje przewaga cząstek bogatszych w lipidy, o średnicach przekraczających 255 Å. W fenotypie B dominują cząstki małych gęstych LDL, których średnice są mniejsze niż 255 Å. Prawie 70% populacji ludzi zdrowych

ma fenotyp A. W fenotypie B stężenia CH i TG są znacząco wyższe, a stężenie HDL-CH niższe. Rodzaj fenotypu LDL w 35–45% zależy od uwarunkowań genetycznych [9]. Do czynników środowiskowych wpływających na fenotyp LDL należą płeć, wiek i dieta. Reaven i wsp. [61] wykazali związek między występowaniem fenotypu B a insulinoopornością i wysokim indeksem masy ciała (body mass index – BMI). Co ważniejsze, stwierdzili też, że tylko stężenie TG we krwi jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym obecności sdLDL [61]. Obecnie nie ulega już wątpliwości, że pojawianie się fenotypu B jest uwarunkowane przebiegiem procesu osocznego metabolizmu dużych, bogatych w TG cząstek VLDL₁, dominujących w stanie hipertrójglicydemii [14,52,53,73].

VLDL wydzielane przez wątrobę ulegają w osoczu katabolizmowi, w wyniku którego najpierw powstają lipoproteiny pośredniej gęstości (intermediate density lipoprotein – IDL), a potem LDL. Główne procesy składające się na katabolizm VLDL to hydroliza TG i wymiana TG na CHE między VLDL a HDL i LDL, odbywająca się z udziałem białka przenoszącego CHE (cholesteryl ester transfer protein – CETP). Katabolizm VLDL₂ i VLDL₁ przebiega jednak odmiennie (ryc. 2).

VLDL₁ zawierają więcej TG ulokowanych wewnątrz hydrofobowego rdzenia, mają mniej CHE i wyższy stosunek apo E i apo C do apo B. Lipoliza TG w VLDL₁ generuje głównie cząstki reszkowe VLDL (VLDL remnants – VLDLR), zawierające stosunkowo dużo TG. Berneis i Krauss [14] określają VLDL₁ wręcz jako „chylomikrony wątrobowego pochodzenia”, ponieważ są one syntetyzowane w odpowiedzi na wzrost zawartości TG w hepatocytach, a ich osoczowy katabolizm przebiega podobnie jak w przypadku chylomikronów. VLDLR są rozpoznawane przez wątrobę receptory cząstek reszkowych lub ulegają w osoczu dalszemu katabolizmowi, który prowadzi do powstawania LDL. Takie LDL cechują się jednak znacznie dłuższym (około 5 dni) czasem przebywania w krążeniu, niż LDL powstające z małych VLDL₂ (około 2 dni) [52]. Jest to spowodowane różnicami w konformacji przestrzennej apo B-100, tworzącymi się podczas generowania VLDL₁ i VLDL₂ i wpływającymi na powinowactwo LDL do receptorów. W takich okolicznościach lipaza wątrobowa (hepatic lipase – HL) i CETP dłużej działają na cząstki LDL.

HL jest syntetyzowana przez hepatocyty i, podobnie jak LPL, pozostaje związana z powierzchnią śródbłonka w sinusoidach wątroby. W odróżnieniu od LPL nie jest aktywowana przez apo C-II. Preferowanymi substratami HL są lipidy w cząstkach IDL, LDL i HDL. Należy podkreślić, że HL katalizuje nie tylko hydrolizę TG, ale również FL tworzących powierzchniową warstwę cząstek lipoproteinowych [19,73]. Aktywność HL jest czynnikiem decydującym o ostatecznym rodzaju cząstek LDL i dodatnio koreluje ze stężeniem sdLDL [14,52,53,73]. U kobiet aktywność HL jest o około połowę mniejsza niż u mężczyzn i tym można tłumaczyć rzadsze występowanie fenotypu B u kobiet w okresie przedmenopauzalnym (10-15%) niż u dorosłych mężczyzn (30–35%) [53].

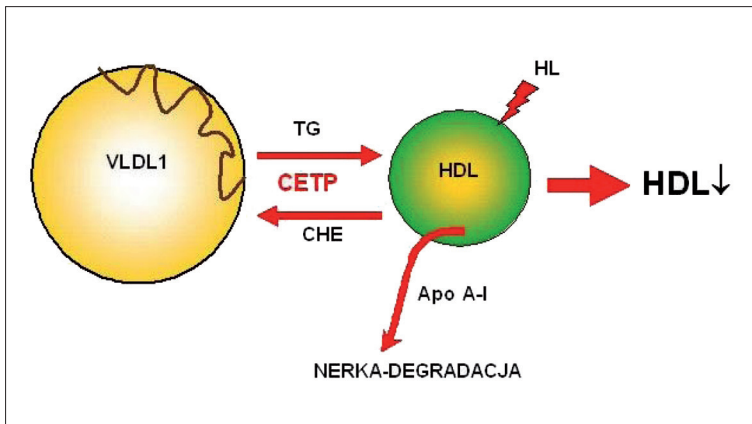
CETP jest glikoproteiną należącą do białek transportujących lipidy, a jej głównym zadaniem jest wymiana CHE na TG między HDL a lipoproteinami zawierającymi apo B. Jest

ona syntetyzowana w wielu narządach, w tym w wątrobie, tkance tłuszczowej, jelicie cienkim, mięśniach i makrofagach [72]. U osób otyłych stężenie CETP we krwi koreluje dodatnio z BMI i ilością tkanki tłuszczowej podskórnej, co wskazuje, że tkanka tłuszczowa staje się u tych osób ważnym źródłem CETP [60]. Wykazano też ujemną korelację między stężeniem CETP i średnicą cząstek LDL u osób z ZM [62]. Uważa się, że jest to spowodowane zwiększonym przenoszeniem TG przez CETP z VLDL₁ do LDL, które w ten sposób stają się bardziej „atrakcyjne” dla HL. Intensywna hydroliza TG i FL przekształca je w cząstki sdLDL [14,52,53,62,73].

INSULINOOPORNOŚĆ I NADMIERNE WYTWARZANIE VLDL₁ A MAŁE STĘŻENIE HDL

Poznano już co najmniej kilka możliwych przyczyn małego stężenia HDL-CH w ZM. Pierwsza to obniżone wytwarzanie cząstek HDL. Insulinooporność może bezpośrednio wpływać na ilość powstających HDL, ponieważ insulina jest czynnikiem stymulującym ekspresję genu apo A-I – białka odgrywającego główną rolę w syntezie cząstek HDL [49]. Prekursorowe HDL powstają w wyniku oddziaływania między apo A-I i transporterem przezbłonowym zawierającym domenę wiążącą ATP (ATP binding cassette A-1 – ABC A-1), który pośredniczy w transporcie FL i CHW z komórek [70]. U myszy, w cukrzycy indukowanej streptozotocyną, ekspresja genu *ABC A-1* w wątrobie i makrofagach otrzewnowych jest zahamowana. Podanie insuliny powoduje nie tylko normalizację stężenia glukozy i TG we krwi, ale też przywraca ekspresję genu *ABC A-1*. Za hamowanie ekspresji *ABC A-1* są odpowiedzialne w tym wypadku długołańcuchowe, nienasycone kwasy tłuszczowe i acetoctan [68]. Wykazano też, że wewnątrzkomórkowe metabolity nienasyconych kwasów tłuszczowych hamują przemieszczanie ABC A-1 z wnętrza komórki do błony komórkowej oraz stymulują degradację ABC A-1 [71].

Estryfikacja CHW katalizowana przez acylotransferazę lecytynowo-cholesterolową (lecithin: cholesterol acyltransferase – LCAT) przekształca prekursorowe HDL w dojrzałe cząstki, które przechodzą w osoczu skomplikowane przemiany z udziałem lipaz i białek przenoszących lipidy [8,12]. Jednym z istotnych elementów tych przemian jest włączanie do cząstek HDL apolipoprotein, CHW i FL uwalnianych z powierzchni chylomikronów i VLDL podczas lipolizy katalizowanej przez LPL. Aktywność LPL dodatnio koreluje ze stężeniem HDL-CH [16,29]. Obniżona aktywność LPL w tkance tłuszczowej w stanie insulinooporności [54] może się więc przyczyniać do zmniejszenia ilości lipidów transportowanych przez HDL. Ważnym regulatorem stężenia HDL-CH jest CETP [72], z udziałem którego CHE są przekazywane z HDL do VLDL w zamian za TG. Z kolei HL redukuje w HDL zawartość TG i FL, pełniąc tym samym rolę „strażnika” wielkości cząstek HDL. Aktywność HL ujemnie koreluje z poziomem HDL-CH [16,19,67]. Przemiany HDL zachodzące zarówno podczas wychwytu FL, jak i pod wpływem działania CETP oraz HL, powodują uwalnianie z HDL cząsteczek apo A-I. Białko to może uczestniczyć w tworzeniu kolejnych generacji prekursorowych HDL lub ponownie wbudowywać się do cząstek dojrzałych HDL [8,12]. W ten sposób, w prawidłowych warunkach, CETP i HL biorą udział w krążeniu apo A-I między prekursorowymi i dojrzałymi



Ryc. 3. Mechanizm obniżania stężenia frakcji lipoprotein dużej gęstości (HDL) w stanie insulinooporności. W obecności dużej liczby cząstek lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) bogatych w trójglicerydy (TG), wzrasta wymiana TG na estry cholesterolu (CHE) między VLDL i HDL, zachodząca z udziałem białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP). Wzrost zawartości TG w cząstkach HDL zwiększa intensywność procesów hydrolizy lipidów katalizowanych przez lipazę wątrobową (HL). Zmniejszaniem rozmiarów cząstek HDL towarzyszy zwiększone uwalnianie apolipoproteiny (apo) A-I, która ulega degradacji w nerkach

postaciami HDL. Odgrywa ono główną rolę w transporcie CH przez HDL.

W hipertrójglicerydemii zależny od CETP transfer lipidów między VLDL i HDL wzrasta [46]. Wykazano, że u osób z cukrzycą wzrost ten jest proporcjonalny do zawartości TG w VLDL [33]. Większa zawartość TG w HDL wzmacnia procesy lipolizy katalizowanej przez HL, ale uwalniania przy tym apo A-I nie bierze udziału w dalszych przemianach, lecz podlega degradacji w nerce (ryc. 3). Tempo tej degradacji dodatkowo koreluje ze wzrostem zawartości TG w HDL [43]. Prowadzi to w oczywisty sposób do redukcji stężenia HDL.

Niedawno odkryta lipaza endotelialna (endothelial lipase – EL) okazała się ważnym czynnikiem regulującym wewnątrznaczyniowy metabolizm HDL [40,41]. Sekwencja aminokwasowa EL jest w 45% homologiczna z LPL i w 40% z HL. W przeciwieństwie do LPL i HL, lipaza endotelialna jest wytwarzana w komórkach endotelium. W hodowlach komórkowych wykazano ekspresję EL w naczyniach wieńcowych, wątrobie, nerce, płucach, jądrach, jajnikach, łożysku i w makrofagach. EL różni się od HL swoistością substratową. HL w podobnym stopniu katalizuje hydrolizę TG i FL w cząstkach VLDL, IDL i LDL, natomiast EL katalizuje przede wszystkim hydrolizę FL w cząstkach HDL. Wykazano, że działanie EL wpływa na powstawanie cząstek HDL o małych rozmiarach. Podobnie jak w przypadku HL, aktywność EL ujemnie koreluje ze stężeniem HDL-CH. Mechanizm tego działania pozostaje niewyjaśniony. Eksperymenty na transgenicznym myszku z wbudowanym genem ludzkiej EL wykazały, że hydrolizie FL towarzyszy uwalnianie apo A-I, która następnie ulega degradacji w nerkach i wątrobie [47]. Byłby to więc sposób obniżania stężenia HDL analogiczny jak w przypadku HL. Z kolei badania wpływu EL na syntetyczne HDL zbudowane z FL i apolipoprotein (A-I lub A-II, lub A-I i A-II) oraz na HDL wyizolowane z ludzkiego osocza nie potwierdziły uwalniania apo A-I z HDL, lecz jedynie redukcję rozmiarów cząstek HDL [39]. Badania epidemiologiczne wskazują na możliwe związki między stężeniem EL a cechami ZM, takimi jak: otyłość brzuszna, podwyższone ciśnienie krwi, wysoki poziom TG, występowanie fenotypu B frakcji LDL, podwyższone stężenie glukozy na czczo [10,42,55]. Mechanizmy tych asocjacji nie są jeszcze znane. Na podstawie ostatnio opublikowanych badań wydaje się możliwe, że EL modyfikuje osoczkowy

metabolizm lipoprotein w stanie zapalnym. U mężczyzn poheparynowe stężenie EL w osoczu dodatkowo koreluje ze stężeniami wskaźników stanu zapalnego, takimi jak białko C-reaktywne, interleukina 6 i wydzielnicza postać fosfolipazy A2 typu IIA. Pobudzenie ekspresji genu *EL* przez cytokiny prozapalne może tłumaczyć odwrotną korelację między stężeniem HDL-CH a reakcją zapalną [42].

MOŻLIWOŚCI LABORATORYJNEJ OCENY ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ W ZESPOLE METABOLICZNYM

Do kryteriów klinicznych ZM należy podwyższone stężenie TG i małe stężenie HDL-CH (tabela 1). Są to niezależne czynniki ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej [28,30,31,66]. Ich współwystępowanie wskazuje też na prawdopodobną obecność sdLDL, cząstek o wysokim potencjale aterogennym, który wynika z ich zwiększonej podatności na oksydację, obniżonego powinowactwa do receptorów LDL wydłużającego czas ich przebywania we krwi oraz większej zdolności do wiązania się z proteoglikanami ściany naczyń [14,48,52,61].

Dotychczas stosowane metody, pozwalające na bezpośrednie pomiary średnicy cząstek LDL, są technicznie trudne i kosztowne. Wykorzystuje się w tym celu rozdział elektroforetyczny LDL w gradiencie żelu poliakrylamidowego, ultrawierowanie LDL w gradiencie gęstości i badania LDL techniką magnetycznego rezonansu jądrowego [48]. Około 90% apo B we krwi jest związane z cząstkami LDL, zawierającymi po jednej cząsteczce apo B. Dlatego też pomiary stężeń tej apolipoproteiny nieomal bezpośrednio wskazują na liczbę krążących cząstek LDL. Przy danym poziomie LDL-CH, wyższy poziom apo B wskazuje na obecność większej liczby cząstek sdLDL. Wielu ekspertów uważa, że pomiar stężenia apo B we krwi powinien być włączony do profilu badań podstawowych u osób z cechami ZM [13,17,48]. Ostatnio przedstawiono metodę pomiaru ilości cholesterolu w cząstkach sdLDL z użyciem prostej metody precypitacji [36]. Może to oznaczać istotny przełom w laboratoryjnej ocenie zaburzeń metabolizmu lipoprotein związanych z obecnością sdLDL.

Ilość HDL ocenia się najczęściej poprzez pomiar stężenia cholesterolu transportowanego w tej frakcji lipoproteinowej. Bardziej swoistym wskaźnikiem ilości HDL jest stężenie apo A-I, która jest nie tylko głównym ilościowo

białkiem HDL, ale też odgrywa główną rolę w transporcie powrotnym cholesterolu [12,70]. Stosunek apo B/apo A-I odzwierciedla zależność między proaterogennymi lipoproteinami zawierającymi apo B i antyaterogennymi populacjami HDL. Badania epidemiologiczne wykazały, że stosunek ten jest najsilniejszym wskaźnikiem ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej [13] i może być szczególnie użyteczny w ocenie jej ryzyka w ZM, w którym stężenie LDL-CH na ogół jest niepodwyższone [48,64].

Hipertrójglicerydemia w ZM jest spowodowana nie tylko zwiększoną liczbą cząstek VLDL we krwi, ale również obecnością cząstek reszkowych. Stężenie cholesterolu transportowanego przez cząstki reszkowe jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka CHW u pacjentów z ZM [51]. Pomiar liczby cząstek reszkowych, jakkolwiek możliwe do przeprowadzenia, nie są jeszcze szeroko stosowane w rutynowym postępowaniu. Pość cholesterolu transportowanego w aterogennych lipoproteinach zawierających apo B, w tym także w cząstkach reszkowych, można ocenić wyliczając stężenie nie-HDL-CH (cholesterol całkowity minus HDL-CH) [17,48,66]. Członkowie Zespołu Ekspertów ds. Wykrywania, Oceny i Leczenia Hipercholesterolemii u Dorosłych w swoim trzecim raporcie (Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Adult Treatment Panel III – ATP III) uznali uzyskanie pożądanego poziomu nie-HDL-CH, tylko o 30 mg/dl większego niż pożądaną poziom LDL-CH, za drugorzędowy cel terapii u osób ze stężeniami TG

w zakresie 200–499 mg/dl [66]. Pojawiają się nawet opinie, że u osób z ZM i cukrzycą wyliczanie nie-HDL-CH powinno zastąpić wyliczanie lub też oznaczenie LDL-CH, ponieważ w tej grupie osób większość cholesterolu we krwi jest transportowana przez VLDL i ich remnanty [31].

PODSUMOWANIE

Insulinooporność zaburza zarówno wewnątrzkomórkową syntezę lipoprotein, jak i ich przemiany zachodzące w osoczu. Aterogenna dyslipidemia w ZM obejmuje wiele zmian ilościowych i jakościowych w obrębie wszystkich frakcji lipoproteinowych i przejawia się występowaniem hiperlipidemii poposiłkowej, hipertrójglicerydemii na czczo, małego stężenia HDL-CH, zwiększonego udziału cząstek reszkowych wśród lipoprotein transportujących TG oraz fenotypem LDL, w którym dominują cząstki o małej średnicy i dużej gęstości. Pierwotnym zaburzeniem metabolizmu lipoprotein, jakie pojawia się w stanie insulinooporności, jest nadmierne wytwarzanie cząstek VLDL₁ w wątrobie. Duża ich liczba we krwi oraz towarzyszące otyłości i insulinooporności zmiany aktywności lipaz i białek przenoszących lipidy, modulują osoczowy metabolizm lipoprotein prowadząc do powstawania lipoprotein o zwiększonym potencjale aterogennym. Poznanie związków między insulinoopornością i zaburzeniami metabolizmu lipoprotein stwarza nadzieję na wprowadzenie do praktyki klinicznej badań laboratoryjnych i wskaźników pozwalających na lepszą ocenę ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej u osób z ZM.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adeli K., Lewis G.F.: Intestinal lipoprotein overproduction in insulin-resistant states. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2008; 19: 221–228
- [2] Adiels M., Olofsson S.O., Taskinen M.R., Borén J.: Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008; 28: 1225–1236
- [3] Adiels M., Taskinen M.R., Borén J.: Fatty liver, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr. Diab. Rep.*, 2008; 8: 60–64
- [4] Adiels M., Taskinen M.R., Packard C., Caslake M.J., Soro-Paavonen A., Westerbacka J., Vehkavaara S., Häkkinen A., Olofsson S.O., Yki-Järvinen H., Borén J.: Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia*, 2006; 49: 755–765
- [5] Adiels M., Westerbacka J., Soro-Paavonen A., Häkkinen A.M., Vehkavaara S., Caslake M.J., Packard C., Olofsson S.O., Yki-Järvinen H., Taskinen M.R., Borén J.: Acute suppression of VLDL₁ secretion rate by insulin is associated with hepatic fat content and insulin resistance. *Diabetologia*, 2007; 50: 2356–2365
- [6] Alberti K.G., Zimmet P.Z.: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.*, 1998; 15: 539–553
- [7] Arner P.: The role of adipose tissue in lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis*, 1999; 146(Suppl.1): S11–S12
- [8] Asztalos B.F., Schaefer E.J., Horvath K.V., Yamashita S., Miller M., Franceschini G., Calabresi L.: Role of LCAT in HDL remodeling: investigation of LCAT deficiency states. *J. Lipid. Res.*, 2007; 48: 592–599
- [9] Austin M.A., King M.C., Vranizan K.M., Krauss R.M.: Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*, 1990; 82: 495–506
- [10] Badellino K.O., Wolfe M.L., Reilly M.P., Rader D.J.: Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis. *PLoS Med.*, 2006; 3: e22
- [11] Barrows B.R., Parks E.J.: Contributions of different fatty acid sources to very low-density lipoprotein-triacylglycerol in the fasted and fed states. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 1446–1452
- [12] Barter P.J.: Hugh Sinclair lecture: the regulation and remodelling of HDL by plasma factors. *Atherosclerosis Suppl.*, 2002; 3: 39–47
- [13] Barter P.J., Ballantyne C.M., Carmena R., Castro Cabezas M., Chapman M.J., Couture P., de Graaf J., Durrington P.N., Faergeman O., Frohlich J., Furberg C.D., Gagne C., Haffner S.M., Humphries S.E., Jungner I., Krauss R.M., Kwiterovich P., Marcovina S., Packard C.J., Pearson T.A., Reddy K.S., Rosenson R., Sarrafzadegan N., Sniderman A.D., Stalenhoef A.F., Stein E., Talmud P.J., Tonkin A.M., Walldius G., Williams K.M.: Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J. Intern. Med.*, 2006; 259: 247–258
- [14] Berneis K.K., Krauss R.M.: Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J. Lipid Res.*, 2002; 43: 1363–1379
- [15] Björkegren J., Packard C.J., Hamsten A., Bedford D., Caslake M., Foster L., Shepherd J., Stewart P., Karpe F.: Accumulation of large very low density lipoprotein in plasma during intravenous infusion of a chylomicron-like triglyceride emulsion reflects competition for a common lipolytic pathway. *J. Lipid Res.*, 1996; 37: 76–86
- [16] Blades B., Vega G.L., Grundy S.M.: Activities of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in postheparin plasma of patients with low concentrations of HDL cholesterol. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1993; 13: 1227–1235
- [17] Carr M.C., Brunzell J.D.: Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2601–2607
- [18] Cohn J.S., Patterson B.W., Uffelman K.D., Davignon J., Steiner G.: Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 3949–3955
- [19] Connelly P.W.: The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Clin. Chim. Acta*, 1999; 286: 243–255
- [20] Cooper A.D.: Hepatic uptake of chylomicron remnants. *J. Lipid Res.*, 1997; 38: 2173–2192

- [21] Davis R.A.: Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim. Biophys. Acta*, 1999; 1440: 1–31
- [22] Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J., Jessurun J., Boldt M.D., Parks E.J.: Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 1343–1351
- [23] Duez H., Pavlic M., Lewis G.F.: Mechanism of intestinal lipoprotein overproduction in insulin resistant humans. *Atherosclerosis Suppl.*, 2008; 9: 33–38
- [24] Ferré P., Foufelle F.: SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. *Horm. Res.*, 2007; 68: 72–82
- [25] Fielding B.A., Frayn K.N.: Lipoprotein lipase and the disposition of dietary fatty acids. *Br. J. Nutr.*, 1998; 80: 495–502
- [26] Galton D.J., Wallis S.: The regulation of adipose cell metabolism. *Proc. Nutr. Soc.*, 1982; 41: 167–173
- [27] Ginsberg H.N., Zhang Y.L., Hernandez-Ono A.: Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch. Med. Res.*, 2005; 36: 232–240
- [28] Ginsberg H.N., Zhang Y.L., Hernandez-Ono A.: Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia. *Obesity*, 2006; 14(Suppl.1): 41S–49S
- [29] Goldberg I.J.: Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J. Lipid Res.*, 1996; 37: 693–707
- [30] Grundy S.M.: Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 1998; 81: 18B–25B
- [31] Grundy S.M.: Non-high-density lipoprotein cholesterol level as potential risk predictor and therapy target. *Arch. Intern. Med.*, 2001; 161: 1379–1380
- [32] Grundy S.M., Brewer H.B.Jr., Cleeman J.L., Smith S.C.Jr., Lenfant C.: Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*, 2004; 109: 433–438
- [33] Guérin M., Le Goff W., Lassel T.S., Van Tol A., Steiner G., Chapman M.J.: Proatherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL1 and dense LDL in type 2 diabetes: impact of the degree of triglyceridemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 282–288
- [34] Haffner S.M., Mykkanen L., Festa A., Burke J.P., Stern M.P.: Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*, 2000; 101: 975–980
- [35] Haidari M., Leung N., Mahub F., Uffelman K.D., Kohen-Avramoglu R., Lewis G.F., Adeli K.: Fasting and postprandial overproduction of intestinally derived lipoproteins in an animal model of insulin resistance. Evidence that chronic fructose feeding in the hamster is accompanied by enhanced intestinal *de novo* lipogenesis and ApoB48-containing lipoprotein overproduction. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 31646–31655
- [36] Hirano T., Nohtomi K., Sato Y., Kamata K., Ito Y.: Small dense LDL-cholesterol determined by a simple precipitation assay for screening familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, 2009; 205: 603–607
- [37] Iizuka K., Horikawa Y.: ChREBP: a glucose-activated transcription factor involved in the development of metabolic syndrome. *Endocr. J.*, 2008; 55: 617–624
- [38] International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005. http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf (05.05.2009)
- [39] Jahangiri A., Rader D.J., Marchadier D., Curtiss L.K., Bonnet D.J., Rye K.A.: Evidence that endothelial lipase remodels high density lipoproteins without mediating the dissociation of apolipoprotein A-I. *J. Lipid Res.*, 2005; 46: 896–903
- [40] Jaye M., Krawiec J.: Endothelial lipase and HDL metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2004; 15: 183–189
- [41] Jaye M., Lynch K.J., Krawiec J., Marchadier D., Maugeais C., Doan K., South V., Amin D., Perrone M., Rader D.J.: A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism. *Nat. Genet.*, 1999; 21: 424–428
- [42] Lamarche B., Paradis M.E.: Endothelial lipase and the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2007; 18: 298–303
- [43] Lamarche B., Uffelman K.D., Carpentier A., Cohn J.S., Steiner G., Barrett P.H., Lewis G.F.: Triglyceride enrichment of HDL enhances *in vivo* metabolic clearance of HDL apo A-I in healthy men. *J. Clin. Invest.*, 1999; 103: 1191–1199
- [44] Lewis G.F., Uffelman K.D., Szeto L.W., Weller B., Steiner G.: Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J. Clin. Invest.*, 1995; 95: 158–166
- [45] Lin M.C., Gordon D., Wetterau J.R.: Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) regulation in HepG2 cells: insulin negatively regulates MTP gene expression. *J. Lipid Res.*, 1995; 36: 1073–1081
- [46] Mann C.J., Yen F.T., Grant A.M., Bihain B.E.: Mechanism of plasma cholesteryl ester transfer in hypertriglyceridemia. *J. Clin. Invest.*, 1991; 88: 2059–2066
- [47] Maugeais C., Tietge U.J., Broedl U.C., Marchadier D., Cain W., McCoy M.G., Lund-Katz S., Glick J.M., Rader D.J.: Dose-dependent acceleration of high-density lipoprotein catabolism by endothelial lipase. *Circulation*, 2003; 108: 2121–2126
- [48] Mudd J.O., Borlaug B.A., Johnston P.V., Kral B.G., Rouf R., Blumenthal R.S., Kwiterovich P.O.Jr.: Beyond low-density lipoprotein cholesterol: defining the role of low-density lipoprotein heterogeneity in coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 50: 1735–1741
- [49] Murao K., Wada Y., Nakamura T., Taylor A.H., Mooradian A.D., Wong N.C.: Effects of glucose and insulin on rat apolipoprotein A-I gene expression. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 18959–18965
- [50] Nagle C.A., Klett E.L., Coleman R.A.: Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *J. Lipid Res.*, 2009; 50(Suppl.): 74–79
- [51] Nakamura T., Takano H., Umetani K., Kawabata K., Obata J., Kitta Y., Kodama Y., Mende A., Ichigi Y., Fujioka D., Saito Y., Kugiyama K.: Remnant lipoproteinemia is a risk factor for endothelial vasomotor dysfunction and coronary artery disease in metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 2005; 181: 321–327
- [52] Packard C.J.: Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem. Soc. Trans.*, 2003; 31: 1066–1069
- [53] Packard C.J., Shepherd J.: Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997; 17: 3542–3556
- [54] Panarotto D., Rémillard P., Bouffard L., Maheux P.: Insulin resistance affects the regulation of lipoprotein lipase in the postprandial period and in an adipose tissue-specific manner. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2002; 32: 84–92
- [55] Paradis M.E., Badellino K.O., Rader D.J., Tchernof A., Richard C., Luu-The V., Deshaies Y., Bergeron J., Archer W.R., Couture P., Bergeron N., Lamarche B.: Visceral adiposity and endothelial lipase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 3538–3543
- [56] Park Y., Grelner W.J., Harris W.S., Miles J.M.: A new method for the study of chylomicron kinetics *in vivo*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000; 279: E1258–E1263
- [57] Petersen K.F., Dufour S., Savage D.B., Bilz S., Solomon G., Yonemitsu S., Cline G.W., Befroy D., Zeman L., Kahn B.B., Papademetris X., Rothman D.L., Shulman G.I.: The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 12587–12594
- [58] Pollare T., Vessby B., Lithell H.: Lipoprotein lipase activity in skeletal muscle is related to insulin sensitivity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1991; 11: 1192–1203
- [59] Postic C., Girard J.: Contribution of *de novo* fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J. Clin. Invest.*, 2008; 118: 829–838
- [60] Radeau T., Robb M., Lau P., Borthwick J., McPherson R.: Relationship of adipose tissue cholesteryl ester transfer protein (CETP) mRNA to plasma concentrations of CETP in man. *Atherosclerosis*, 1998; 139: 369–376
- [61] Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J., Maheux P., Krauss R.M.: Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J. Clin. Invest.*, 1993; 92: 141–146
- [62] Sandhofer A., Kaser S., Ritsch A., Laimer M., Engl J., Paulweber B., Patsch J.R., Ebenbichler C.F.: Cholesteryl ester transfer protein in metabolic syndrome. *Obesity*, 2006; 14: 812–818
- [63] Shimomura I., Matsuda M., Hammer R.E., Bashmakov Y., Brown M.S., Goldstein J.L.: Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol. Cell*, 2000; 6: 77–86
- [64] Sierra-Johnson J., Romero-Corral A., Somers V.K., Lopez-Jimenez F., Walldius G., Hamsten A., Hellénius M.L., Fisher R.M.: ApoB/ApoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. *Eur. Heart J.*, 2007; 28: 2637–2643

- [65] Sparks J.D., Sparks C.E.: Insulin regulation of triacylglycerol-rich lipoprotein synthesis and secretion. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994; 1215: 9–32
- [66] Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002; 106: 3143–3421
- [67] Thuren T.: Hepatic lipase and HDL metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2000; 11: 277–283
- [68] Uehara Y., Engel T., Li Z., Goepfert C., Rust S., Zhou X., Langer C., Schachtrup C., Wiekowski J., Lorkowski S., Assmann G., von Eckardstein A.: Polyunsaturated fatty acids and acetoacetate down-regulate the expression of the ATP-binding cassette transporter A1. *Diabetes*, 2002; 51: 2922–2928
- [69] Van Greevenbroek M.M., de Bruin T.W.: Chylomicron synthesis by intestinal cells *in vitro* and *in vivo*. *Atherosclerosis*, 1998; 141(Suppl.1): S9–S16
- [70] Vedhachalam C., Duong P.T., Nickel M., Nguyen D., Dhanasekaran P., Saito H., Rothblat G.H., Lund-Katz S., Phillips M.C.: Mechanism of ATP-binding cassette transporter A1-mediated cellular lipid efflux to apolipoprotein A-I and formation of high density lipoprotein particles. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 25123–25130
- [71] Wang Y., Oram J.F.: Unsaturated fatty acids phosphorylate and destabilize ABCA1 through a phospholipase D2 pathway. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 35896–35903
- [72] Yamashita S., Hirano K., Sakai N., Matsuzawa Y.: Molecular biology and pathophysiological aspects of plasma cholesteryl ester transfer protein. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000; 1529: 257–275
- [73] Zambon A., Bertocco S., Vitturi N., Polentarutti V., Vianello D., Crepaldi G.: Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol-rich lipoproteins. *Biochem. Soc. Trans.*, 2003; 31: 1070–1074

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.