

Długowieczność a profil lipidowy

Longevity and lipid profile

Natasza Czepulis¹, Roma Krzywińska-Siemaszk²

¹ Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Metabolizm lipidów jest zaangażowany w proces starzenia, a pewien wgląd w niego daje profil lipidowy – jedno z najpowszechniej wykonywanych badań laboratoryjnych. W literaturze istnieją dowody na związek lipidogramu ze śmiertelnością, jednak jego interpretacja w kontekście czynnika ryzyka najczęstszej z przyczyn śmierci, czyli chorób sercowo-naczyniowych, u osób w wieku podeszłym staje się kontrowersyjna. Sugeruje się, że w starości niepokój wzbudzać powinny raczej niskie wartości cholesterolu całkowitego oraz jego poszczególnych frakcji, które przykładowo mogą być traktowane jako marker złego stanu odżywienia, zespołu kruchości (ang. *frailty*) lub być odzwierciedleniem złej sytuacji zdrowotnej pacjenta. Wydaje się, że pewne modele profilu lipidowego mogą sprzyjać dłuższemu przeżyciu, a tym samym długowieczności. Istotnymi cechami predykcyjnego profilu lipidowego okazuje się być nie tylko stężenie, ale również wielkość cząsteczek czy cykliczność okołodobowa lipidów. *Geriatrics 2020; 14: 176-183.*

Słowa kluczowe: lipidogram, długowieczność, śmiertelność, starzenie

Abstract

Lipid metabolism has an important role to play in the aging process. Insight into lipid metabolism gives lipid profile – one of the most commonly performed laboratory tests. There is evidence of the association between lipid profile and mortality. Predictive value of serum lipids concentration as a risk factors for cardiovascular disease seems to attenuate with increasing age. In elderly individuals the negative significance might have low serum lipids levels. Low levels of serum lipids are considered as possible biomarkers of poor nutritional status, frailty or clinical complexity of chronic health conditions in older people. Longevity is an extreme phenotype of aging. Some phenotypes of lipid profiles seems to be particularly associated with longer life and longevity. Lipoprotein size and circadian rhythmicity of serum concentration was suggested to play an important role in longevity. *Geriatrics 2020; 14: 176-183.*

Keywords: lipids, longevity, mortality, aging

Wstęp

Oznaczenie profilu lipidowego to tanie, rutynowo wykonywane w każdym laboratorium diagnostycznym badanie służące do oceny gospodarki lipidowej. Parametry wchodzące w skład klasycznego lipidogramu to stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji cholesterolu LDL i HDL oraz trójglicerydów. W praktyce lipidogram najczęściej oznaczany jest w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, jednak znaczenie jego interpretacji w tym kontekście u osób w wieku podeszłym staje się kontrowersyjne. Wydaje się, że

w populacji osób starszych cholesterol traci znaczenie jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [1]. Sugeruje się natomiast, że w starości raczej szczególnie niepokój wzbudzać powinny niskie wartości cholesterolu całkowitego oraz jego poszczególnych frakcji, które przykładowo mogą być traktowane jako marker złego stanu odżywienia [2], zespołu kruchości (ang. *frailty*) lub być odzwierciedleniem złej sytuacji zdrowotnej pacjenta [3].

Starzenie to złożony i wieloczynnikowy proces, mechanizmy leżące u jego podstaw pozostają nieznane,

jednak jak wskazują badania zaangażowany jest tu m.in. metabolizm lipidów. W związku z tym podejmowane są prace mające na celu określenie zależności pomiędzy długowiecznością a parametrami profilu lipidowego. W poniższej pracy dokonana została krótka prezentacja literatury podejmującej ten temat.

Profil lipidowy a śmiertelność

Niezaprzeczalnie choroby związane z układem sercowo-naczyniowym są najczęstszą przyczyną zgonów. Jak podają dane Światowej Organizacji Zdrowia WHO (ang. *World Health Organisation*) w 2016 roku choroby sercowo-naczyniowe (wyodrębnione z ok. 90% wszystkich zgonów z przyczyn niezakaźnych) stanowiły 44% śmierci populacji ogólnej na świecie oraz 46% w Polsce [4]. Tendencja ta wydaje utrzymywać się w populacji osób w wieku podeszłym także wśród tzw. „najstarszych starych“ (z ang. *the oldest old*) [5]. Mimo to związek między konwencjonalnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (w tym składowych lipidogramu) a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji osób starszych pozostaje kontrowersyjny. W badaniach prowadzonych u osób w wieku podeszłym często obserwowane jest tzw. zjawisko „odwrotnej epidemiologii“ lub „paradoksu czynników ryzyka“ [1]. Znaczenie podwyższonych markerów lipidowych w surowicy krwi u osób po 65. roku życia jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego staje się mniej wyraźne w stosunku do młodszych grup wiekowych, natomiast po 75. roku życia wydaje się zanikać [6]. W związku z tym pojawiają się sugestie, aby priorytetowo rozpatrywać tu śmiertelność jako sumę wszystkich przyczyn zgonów [7].

Niestety autorom pracy nie udało się odnaleźć metaanalizy bezpośrednio dotyczącej tego zagadnienia. W literaturze dostępne są jednak prace przeglądowe. Przykładowo można tu wymienić przegląd literatury, w którym uwzględniono 12 obserwacyjnych prac, co ogółem odpowiadało grupie 13622 badanych, w tym: w 8 badaniach razem 3789 osób w wieku 80 lat lub więcej oraz w 4 badaniach razem 9833 osoby w wieku pomiędzy 71. a 103. rokiem życia (średnia wieku wynosiła 78 lat; nie podano dokładnej liczby osób, które przekroczyły 80. rok życia). Analiza zależności między śmiertelnością a stężeniem cholesterolu we krwi na podstawie zebranych danych wykazała, że jego poziom poniżej 5,5 mmol/l (213 mg/dl) związany był ze zwiększoną całkowitą śmiertelnością w tej grupie wiekowej. Autorzy pracy nie określili jednoznacznie optymalnego poziomu

cholesterolu całkowitego dla osób po 80. roku życia, jednak stwierdzono, że niższe ryzyko śmiertelności wiązało się ze stężeniami cholesterolu zbliżonymi do górnego progu zakresu wartości referencyjnych lub je przekraczających, a stężenie cholesterolu 6 mmol/l (czyli 232 mg/dl) zaproponowane zostało jako mogące wiązać się z niższą śmiertelnością całkowitą [7].

Z kolei w systematycznym przeglądzie literatury dokonanym przez Ravnskov i wsp. obejmującym 19 badań kohortowych spełniających kryteria włączenia, co stanowiło 30 kohort liczących łącznie 68094 uczestników powyżej 60. roku życia, ustalono odwrotny związek między stężeniem cholesterolu LDL u osób starszych a ogólną śmiertelnością. Taka zależność odnotowana została w 16 z 30 analizowanych kohort, które obejmowały aż 92% z zebranej liczby uczestników. W 14 kohortach osiągnęła ona istotność statystyczną. Jeśli chodzi o zależność pomiędzy śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych a stężeniem cholesterolu LDL, większość badań uwzględnionych w cytowanym tu przeglądzie, w których dokonano tego typu analizy nie wykazała związku pomiędzy tymi parametrami [8].

Pojedynczym opracowaniem, które warto omówić jest analiza przeprowadzona w ramach holenderskiego prospektywnego populacyjnego badania kohortowego the Rotterdam Study. Badanie to objęło analizą 5750 osobową populację w przedziale wiekowym 55-99 lat (średnia wieku: $68,8 \pm 8,9$ lat) zamieszkującą środowisko domowe Ommoord (jedną z dzielnic Rotterdamu). 3565 osób, czyli 62% tej populacji stanowiły kobiety. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 13,9 lat. Celem obserwacji było określenie związku między śmiertelnością z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe a stężeniem cholesterolu oraz jego subfrakcji w poszczególnych grupach wiekowych. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego ogółu przebadanej populacji wynosiło $6,61 \pm 1,20$ mmol/l, cholesterolu nie-HDL $5,24 \pm 1,21$ mmol/l, cholesterolu HDL $1,37 \pm 0,36$ mmol/l. Wyniki tego badania wykazały odwrotną korelację między śmiertelnością a stężeniem cholesterolu całkowitego u osób powyżej 65. roku życia. Redukcja ryzyka dla każdego 1 mmol/l (38,61 mg/dl) wynosiła 12%, 14% i 20% odpowiednio dla grup wiekowych 65-74 lat, 75-84 lat, powyżej 85. roku życia. Porównywalne wyniki otrzymano dla stężeń cholesterolu nie-HDL. Zwrócić należy uwagę na odmienne wyniki u osób w wieku 55-64 lata. W tej grupie wiekowej nie została odnotowana taka zależność,

natomiast znaczenie miało stężenie cholesterolu HDL (HR = 0,63; 95% CI = 0,44-0,92; p = 0,02). Dodatkowo wykonana analiza, w której została uwzględniona również śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, a punkt końcowy określono jako śmiertelność ogólną nie wpłynęła na wnioski płynące z badania [9].

Charlton i wsp. wysunęli hipotezę mogącą – przynajmniej częściowo – tłumaczyć zjawisko „odwrotnej epidemiologii“, a mianowicie założyli oni, że zwiększony spadek stężenia cholesterolu całkowitego może następować w krańcowym okresie życia. W celu zweryfikowania tego założenia przeanalizowane zostały dane populacji liczącej 99758 osób pomiędzy 80. a 105. rokiem życia (liczba kobiet: 63630, tj. 64%; średnia wieku: 86 lat) dostępne poprzez elektroniczną dokumentację medyczną podstawowej opieki zdrowotnej Wielkiej Brytanii (UK Clinical Practice Research Datalink). Kohorta została poddana 5-letniej obserwacji. Istotnie zwiększone ryzyko śmierci zaobserwowane zostało dla niskich stężeń cholesterolu całkowitego w surowicy krwi (rzęd wartości: <3 mmol/l oraz 3-3,4 mmol/l), które częściowo mogło być spowodowane obecnością zespołu kruchości (ang. frailty), chorób współistniejących, nieprawidłowego ciśnienia krwi oraz paleniem tytoniu. Korekcja modelu analizy o wymienione czynniki – mimo że zależność ta ulegała redukcji – utrzymywała ryzyko śmierci na poziomie 40-50% wyższym dla stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi <3 mmol/l w stosunku do zakresu stężeń 4,5-5,4 mmol/l traktowanego jako odniesienie. W kontekście geriatrycznym warto zauważyć, że grupa osób ze stężeniem cholesterolu całkowitego <3 mmol/l charakteryzowała się znacznie częstszym występowaniem zespołu kruchości (55%) w stosunku do grupy, której stężenie to przekraczało 5,5 mmol/l (30%) [10]. Występowanie zespołu kruchości u osób w wieku podeszłym łącznie jest z niskim stężeniem cholesterolu, co więcej – niskie stężenie cholesterolu może poprzedzać rozwój cech niepełnosprawności charakterystycznych dla tego fenotypu i być związane z załamaniem homeostazy starzejącego się organizmu [11]. Trajektoria wyników pozyskanych w czasie 5-letniej obserwacji potwierdziła postawioną hipotezę. Możemy mówić o terminalnym spadku stężenia cholesterolu całkowitego. Stężenie cholesterolu całkowitego w populacji „najstarszych starych“, mimo że wykazuje malejący trend wraz z upływem czasu, to nasila się w ostatnich 12-24 miesiącach życia. Tendencje uzyskanych wyników kształtowały się podobnie u uczestników badania leczonych oraz nieleczonych statynami [10].

Populacją „radzącą sobie“ z większością chorób charakterystycznych dla wieku podeszłego są osoby długowieczne, z tego też względu uznawane są za reprezentantów biologicznego modelu pomyślnego starzenia się. Zgodnie z definicją WHO długowieczność oznacza wiek powyżej 90. roku życia [12]. Przede wszystkim u tych osób rozważana jest kwestia mniejszego ryzyka sercowo-naczyniowego w stosunku do młodszych osób starszych (70-80 lat). W 2019 roku, według najlepszej wiedzy autorów, ukazało się pierwsze badanie podłużne analizujące zależność między czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego a 10-letnim przeżyciem osób długowiecznych. Badana populacja liczyła 355 osób (z czego 59,2% stanowiły kobiety) zamieszkujących w środowisku domowym w południowych Włoszech (podana średnia wieku dla całej grupy badanej wyniosła $96,7 \pm 3,3$ lat). W badaniu tym wykazano, że znaczenie kliniczne oraz prognostyczne dla ogólnie przyjętych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u osób długowiecznych znacznie różni się od tych obserwowanych w populacji osób dorosłych. W szczególności należy zwrócić uwagę na fakt, że wartości preferowane u młodszych osób, dla niektórych z analizowanych czynników, nie zwiększały szansy przeżycia, a wręcz wykazywały odwrotny efekt. Jeśli chodzi o parametry obejmujące lipidogram najistotniejszym wnioskiem z cytowanej analizy było określenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi >200 mg/dl jako niezależnego czynnika przeżycia u osób dziewięćdziesięcio- i stuletnich. Poza tym wykazano wzrost ryzyka śmiertelności wraz ze spadkiem stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji cholesterolu LDL poniżej wartości ogólnie przyjętych za graniczne – odpowiednio 195 mg/dl i 113 mg/dl [13].

Jedną z ciekawszych analiz dotyczących zależności pomiędzy śmiertelnością a stężeniem cholesterolu przeprowadzono w ramach dużego prospektywnego populacyjnego badania dotyczącego starzenia przeprowadzonego we Włoszech w rejonie Chianti (In Chianti Study). Jego celem było zbadanie związku pomiędzy wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL i HDL osobno oraz łącznie a ryzykiem śmierci w ciągu 9 lat. Dane zebrano od 1044 osób powyżej 64. roku życia (średnia wieku w analizowanych grupach mieściła się w zakresie od $73,7 \pm 6,9$ do $77,5 \pm 8,5$ lat) zamieszkujących środowisko domowe, z których 56% stanowili mężczyźni. Wartości stężenia frakcji cholesterolu zostały zdefiniowane: w przypadku LDL jako opty-

malne, gdy wynosiły <130 mg/dl oraz jako wysokie wartości >130 mg/dl; w przypadku HDL jako niskie, gdy wynosiły <40 mg/dl u mężczyzn oraz <50 mg/dl u kobiet, wartości wyższe zostały uznane za normalne. Wyższe ogólne ryzyko śmierci, niezależnie od płci i wieku, związane było z niskim stężeniem cholesterolu HDL w surowicy krwi oraz z optymalnym stężeniem cholesterolu LDL. Biorąc pod uwagę stężenia obu frakcji cholesterolu zaobserwowano o 58% większą śmiertelność w grupie osób mających je na poziomie LDL – optymalnym, HDL – niskim w porównaniu do osób mających je na poziomie LDL – wysokim, HDL – normalnym. Głównymi przyczynami śmierci w tym badaniu były choroby sercowo-naczyniowe oraz nowotwory. Wielowymiarowa analiza statystyczna wskazała na brak zależności między ryzykiem śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych a wariacjami stężeń cholesterolu LDL i HDL. Natomiast śmiertelność z powodu nowotworów stopniowo wzrastała w poszczególnych grupach zdefiniowanych za pomocą stężeń cholesterolu w surowicy krwi zaczynając od grupy osób z wysokim LDL/normalnym HDL (grupa 1), poprzez grupę osób z wysokim LDL/niskim HDL (grupa 2), dalej optymalnym LDL/normalnym HDL (grupa 3) i aby podwoić ryzyko w grupie optymalny LDL/niski HDL (grupa 4). Istotność statystyczną odnotowano w grupie 3 i 4 w stosunku do grupy 1 [14].

Szansa osiągnięcia długowieczności a profil lipidowy

W odniesieniu do długowieczności istotne jest określenie wartości stężeń składowych lipidogramu prezentowanych w młodszych latach życia, które mogłyby predysponować do osiągnięcia wieku sędziwego. W literaturze dostępne są nieliczne publikacje, których cel ukierunkowany jest na ocenę szansy osiągnięcia wieku długowieczności lub wieku do niej zbliżonego w zależności od stężenia składowych profilu lipidowego mierzonych we wcześniejszych latach życia. W badaniach tych z reguły wyjściowe pomiary lipidów wykonywane są w już okresie definiowanym jako starość, jednak w połączeniu z analizą badań zależności pomiędzy stężeniem lipidów a śmiertelnością dają szerszy pogląd na omawiany problem.

Ocena związku między wyjściowymi wartościami stężeń cholesterolu LDL i HDL w surowicy krwi a prawdopodobieństwem osiągnięcia długowieczności (90 lat) w zależności od rozwoju niesprawności została dokonana z wykorzystaniem danych zebranych od

kohorty (3567 kobiet) zróżnicowanych pod kątem etnicznym kobiet w ramach prospektywnego badania Women's Health Initiative Study. Do badania zakwalifikowane zostały kobiety, które nie zażywały leków hipolipemizujących oraz te, których stan zdrowia hipotetycznie pozwalał na długie przeżycie. Zakres wieku kobiet w czasie wyjściowego pomiaru stężenia cholesterolu LDL i HDL wynosił 68-81 lat. Ocena sprawności dokonana została za pomocą kwestionariusza RAND 36. Podstawowa analiza uwzględniająca jako jedyne zmienne wiek i pochodzenie etniczne zasygnalizowała możliwość niekorzystnego wpływu niskich wartości stężeń cholesterolu zarówno HDL, jak i LDL na osiągnięcie wieku długowieczności. Jednak włączenie czynników związanych z sytuacją medyczną oraz ze stylem życia uczestniczek przyczyniło się do osłabienia tego związku do poziomu, na którym był on nieistotny statystycznie. W porównaniu do niższych wartości, stężenie HDL powyżej 1,19 mmol/l (46 mg/dl) było istotnie związane z osiągnięciem 90. roku życia sprawnych kobiet, zależność ta jednak zanikała po uwzględnieniu innych czynników związanych z sytuacją sercowo-naczyniową uczestniczek badania. Co ciekawe okazało się, że wyższe stężenie LDL może predysponować do zdrowego starzenia się. Stężenie LDL powyżej 3,26 mmol/l (126 mg/dl) było związane z większą szansą osiągnięcia długowieczności u sprawnych kobiet niezależnie od czynników związanych z sytuacją medyczną oraz stylem życia. Wśród kobiet, u których rozwinęła się niesprawność nie odnotowano zależności pomiędzy stężeniami HDL, jak i LDL na żadnym poziomie analizy [15].

W innej z analizy, przeprowadzonej tym razem wśród mężczyzn, odnotowana została zależność pomiędzy wartością wyjściowego pomiaru (wykonanego średnio ok. 65 roku życia) stężenia cholesterolu HDL w surowicy krwi a osiągnięciem wieku 85. lat. Grupa badana licząca 652 mężczyzn została wyselekcjonowana z kohorty zebranej w ramach longitudinalnego prospektywnego badania *the Veteran's Affairs Normative Aging Study* (the VA NAS) przeprowadzonego w Bostonie. Analiza uwzględniająca czynniki mogące mieć związek z długowiecznością, takie jak choroby towarzyszące czy elementy składające się na styl życia oraz stężenie LDL wykazała, że mężczyźni o wyjściowym stężeniu cholesterolu HDL >50 mg/dl mieli o 28% większą szansę osiągnięcia wieku 85. lat niż mężczyźni z wyjściowym stężeniem <40 mg/dl. Ponadto stwierdzono, że każde 10 mg/dl choleste-

rolu HDL więcej redukowało ryzyko śmierci przed 85. rokiem życia o 13%. Zauważyć należy, że różnica w stężeniu cholesterolu HDL w surowicy krwi z pierwszego i końcowego pomiaru wynosiła $1,66 \pm 11,9$ mg/dl (korelacja: 0,57), a więc autorzy sugerują brak szerokich wahań w pomiarach w czasie obserwacji [16].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym wśród 1351 mężczyzn wykonujących zawód lekarza (średnia wieku badanych wynosiła $81,9 \pm 2,9$ lat; średnia czasu obserwacji wynosiła $6,8 \pm 3,2$ lata). Wyniki uzyskane z analizy uwzględniającej choroby współistniejące, czynniki związane ze stylem życia oraz stężenie cholesterolu nie-HDL w surowicy krwi wykazały wyższą o 28% szansę na osiągnięcie wieku 90. lat wśród mężczyzn, których wyjściowe stężenie cholesterolu HDL wynosiło $\geq 54,1$ mg/dl w stosunku do mężczyzn, których stężenie to wynosiło $< 32,8$ mg/dl. W badaniu tym związek szansy osiągnięcia długowieczności z wyższym stężeniem cholesterolu HDL spowodowany był przede wszystkim redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wyjściowe stężenie cholesterolu HDL $\geq 54,1$ mg/dl w surowicy krwi badanych mężczyzn związane było z 50% redukcją ryzyka śmierci przed 90. rokiem życia w stosunku do mężczyzn z wyjściowym stężeniem cholesterolu HDL $< 32,8$ mg/dl. Model analizy uwzględniający korekcję o wyżej wymienione czynniki nieznacznie osłabiał ten efekt (p dla trendu = 0,06). Jednocześnie nie stwierdzono związku między wyjściowym stężeniem cholesterolu HDL, a ryzykiem śmierci z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe przed 90. rokiem życia [17].

Profil lipidowy sprzyjający długowieczności

Wydaje się, że długowieczność może mieć charakter dziedziczny i występować rodzinnie. Członkowie rodzin, w których w poprzednich pokoleniach żyły osoby długowieczne charakteryzują się rzadszym występowaniem chorób sercowo-naczyniowych czy zespołu metabolicznego. Analizy profilu lipidowego przeprowadzone w populacji ogólnej wskazują na obecność jego mniej aterogennego fenotypu u osób długowiecznych w stosunku do młodszych grup wiekowych, np.: Shah N i wsp. [18]. Podobne wyniki również otrzymywane są w badaniach prowadzonych wśród rodzin długowiecznych. Przykładowo badania przeprowadzone w Chinach w prowincji Hainan, obejmujące 60 rodzin długowiecznych (206 osób), wykazały, że probanci (liczba osób w grupie wynosiła

61, natomiast średnia wieku 102,70 lata) odznaczali się znacznie niższym stężeniem cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów w surowicy krwi w odniesieniu do swojego pierwszego pokolenia potomnego (liczba osób w grupie wynosiła 63, natomiast średnia wieku 62,23 lata) oraz znacznie niższym stężeniem cholesterolu LDL w odniesieniu do drugiego pokolenia potomnego (liczba osób w grupie wynosiła 25, natomiast średnia wieku 31,87 lat) [19].

Odpowiednią populacją do badań nad długowiecznością wydaje się być mała, homogenna, licząca duży odsetek stulatków społeczność Żydów Aszkenazyjskich, przebadana pod tym kątem w ramach projektu *Longevity Genes Project at Albert Einstein College of Medicine*. Do analizy dotyczącej powiązania profilu lipidowego z długowiecznością zakwalifikowano żyjących w środowisku domowym 213 probantów (157 kobiet i 56 mężczyzn), których średnia wieku wynosiła 98,2 lata (zakres: 95-107 lat), a 48% z nich stanowiły osoby powyżej setnego roku życia. Warunkiem uczestnictwa w badaniu było również posiadanie potomstwa pierwszego stopnia, które stanowiło drugą grupę badaną, składającą się ze 122 kobiet i 94 mężczyzn (średnia wieku wyniosła 68,3 lat, zakres: 51-89 lat). W badaniu wykorzystano dwie grupy kontrolne. Pierwsza z nich składała się z 258 Żydów Aszkenazyjskich (w tym partnerów życiowych potomków osób długowiecznych), natomiast drugą stanowiło 589 uczestników badania Framingham Offspring Study (48% kobiet; średnia wieku: 67,8 lat). Pomiarów parametrów składającą się na profil lipidowy wykazały istotnie niższe stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL u długowiecznych kobiet w stosunku do grupy kontrolnej składającej się z Żydów Aszkenazyjskich oraz istotnie wyższe wartości cholesterolu HDL u potomstwa (zarówno mężczyzn, jak i kobiet) w stosunku do tej grupy kontrolnej. Należy podkreślić, że w cytowanym badaniu nie dokonano porównania grupy probantów z grupą ich potomstwa oraz nie porównano stężeń poszczególnych frakcji lipidów w surowicy krwi z grupą kontrolną pochodzącą z *Framingham Offspring Study*. Cechą profilu lipidowego osób długowiecznych szczególnie zasługującą na uwagę były istotnie większe cząsteczki zarówno frakcji cholesterolu LDL, jak i HDL w porównaniu do obu grup kontrolnych. Podobną tendencję wykazano u potomków osób długowiecznych. Co więcej, większe rozmiary cząsteczek cholesterolu frakcji LDL, jak i HDL odnotowano u osób zdrowych

w stosunku do osób z nadciśnieniem ($p = 0,001$), chorobami sercowo-naczyniowymi ($p = 0,008$) oraz zespołem metabolicznym ($p < 0,001$). Tej analizie poddano jedynie dane od potomków osób długowiecznych oraz ich partnerów życiowych [20].

Cytowane wcześniej badanie najprawdopodobniej było inspiracją do analizy przeprowadzonej w ramach holenderskiego badania *the Leiden Longevity Study*, mającego na celu wyizolowanie czynników sprzyjających długowieczności. Do badania włączone zostały rodziny rasy kaukaskiej, mające holenderskie korzenie, w których przynajmniej dwoje z żyjącego rodzeństwa osiągnęło wiek w przypadku mężczyzn 89, natomiast w przypadku kobiet 91 lat. W danej analizie ostatecznie udział wzięło 165 rodzin w tym: 340 probantów (w tym 34% mężczyzn; średnia wieku: 94,1 lat), 511 potomków pierwszego stopnia (w tym 44% mężczyzn; średnia wieku: 60,6 lat) oraz jako grupa kontrolna 243 partnerów życiowych potomków (w tym 45% mężczyzn; średnia wieku: 59,6 lat). Swego rodzaju grupę kontrolną stanowiły również osoby dziewięćdziesięcioletnie, których zaawansowany wiek nie był związany z występowaniem rodzinnym ($n = 259$; the Leiden 85+ Study). Głównym celem tej analizy było porównanie wielkości cząsteczek cholesterolu LDL oraz HDL w poszczególnych grupach. Jak się okazało potomstwo pochodzące z rodzin długowiecznych miało istotnie większe cząsteczki cholesterolu LDL w stosunku do grupy kontrolnej, którą stanowili ich partnerzy (21,3 vs. 21,1 nm; $p = 0,020$). Różnice w wielkości cząsteczek cholesterolu LDL jeszcze wyraźniej zaznaczyły się, gdy porównana została grupa probantów z grupą partnerów życiowych ich potomków (21,61 vs. 21,1 nm; $p < 0,001$). Jeśli zaś chodzi o klasyczne pomiary stężeń lipidów w surowicy krwi odnotowano istotnie wyższy poziom frakcji LDL u potomstwa osób długowiecznych w stosunku do ich partnerów (wyższe stężenie cholesterolu LDL nie było obserwowane u probantów). Ciekawym wydaje się fakt, że wielkość cząsteczek LDL była porównywalna u osób długowiecznych pochodzących z rodzin długowiecznych oraz osób długowiecznych pochodzących z populacji ogólnej odpowiednio: 21,61 vs. 21,58 nm, co sugeruje, że znaczenie tego fenotypu wykracza poza rodzinną długowieczność. W przypadku cholesterolu frakcji HDL różnice nie zaznaczyły się tak wyraźnie, jednak osoby długowieczne (probandi i osoby długowieczne z populacji ogólnej) miały znacznie większe jego cząsteczki ($p < 0,001$) w porównaniu do obu młodszych

grup (potomstwa i ich partnerów). Ponadto u osób długowiecznych, zarówno tych pochodzących z rodzin długowiecznych jak i z populacji ogólnej, niższe stężenie małych cząsteczek LDL wiązało się z uzyskaniem lepszego wyniku w skali ADL (ang. Activities of daily living – Skala do oceny podstawowych czynności dnia codziennego) [21]. Dane dotyczące profilu lipidowego pozyskane w tym samym badaniu zostały zinterpretowane również przez Vaarhorst A i wsp. Tutaj analizie poddano dane potomków należących do rodzin długowiecznych (grupa badana: $n = 1664$, w tym 54% kobiet; średnia wieku: $59,40 \pm 6,53$ lat) oraz ich partnerów życiowych (grupa kontrolna: $n = 711$, w tym 57,5% kobiet; średnia wieku: $58,87 \pm 7,45$ lat). Zastosowanie wielokrotnej regresji logistycznej wykazało jedynie obecność istotnie większych cząsteczek cholesterolu LDL u potomków płci męskiej w stosunku do mężczyzn grupy kontrolnej, natomiast w przypadku potomków osób długowiecznych płci żeńskiej zaobserwowane zostały znacznie niższe stężenia trójglicerydów w stosunku do grupy kontrolnej. Nadmienić należy, że krew do oznaczeń nie została pobrana na czczo [22].

Długowieczność a rytmiczność okołodobowa lipidów

Rytm okołodobowy odgrywa istotną rolę w zachowaniu prawidłowego funkcjonowania organizmu. Nadrzędną rolę w kontroli rytmu okołodobowego odgrywa jądro nadskrzyżowaniowe znajdujące się w podwzgórzcu, jednak właściwie każda komórka ciała podlega mniej więcej 24-godzinnym cyklom dostosowanym przede wszystkim do zmian natężenia światła związanego z występowaniem dnia i nocy. Wraz z wiekiem system okołodobowy ulega znacznym zmianom czego przyczyną mogą być np. zmiany w morfologii oraz funkcji jądra nadskrzyżowaniowego. Przypuszcza się, że osłabienie rytmu dobowego u osób w wieku podeszłym może przyczyniać się do wzrostu ryzyka rozwoju chorób metabolicznych takich jak: dyslipidemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze [23]. W literaturze można znaleźć doniesienia informujące, że metabolizm lipidów podlega zmianom w rytmie dobowym [24].

W ramach wcześniej wspomnianego badania *the Leiden Longevity Study* przeprowadzona została również ocena rytmiczności dobowej lipidów (ocniane parametry: cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol nie-HDL, trójglicerydy) u osób rodzinnie predysponowanych do długowieczności. Grupa badana obejmowała 19 potomków osób długo-

wiecznych (10 kobiet i 9 mężczyzn), których średnia wieku wynosiła $65 \pm 1,2$ lat, natomiast grupę kontrolną stanowiło 18 osób będących ich partnerami życiowymi (10 mężczyzn i 8 kobiet), których średnia wieku wynosiła $64,7 \pm 1,2$ lata. Grupy te nie różniły się jakością snu ocenianą za pomocą kwestionariusza opracowanego przez naukowców Uniwersytetu w Pittsburghu [ang. *the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*] oraz chronotypem snu ustalany za pomocą kwestionariusza opracowanego na Uniwersytecie w Monachium [ang. *the Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ)*]. Próbkę krwi do analizy zbierane były co 30 min przez 24 h. Średnie stężenia w surowicy krwi cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu nie-HDL i trójglicerydów uzyskane w ciągu dnia były istotnie wyższe niż w nocy, zarówno u potomków osób długowiecznych, jak i u grupy kontrolnej. Na szczególną uwagę zasługują wyniki różnicy średniego stężenia w surowicy krwi cholesterolu nie-HDL uzyskane pomiędzy dniem i nocą. Były one dwa razy wyższe u potomków osób długowiecznych w porównaniu do grupy kontrolnej ($0,43$ mM vs. $0,21$ mM; $p = 0,044$), a tendencja ta była wyraźna u kobiet ($0,53$ mM vs. $0,22$ mM; $p = 0,078$). Podobnie różnica średniego stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi pomiędzy dniem a nocą była wyższa u potomstwa osób długowiecznych niż u osób z grupy kontrolnej, jednak osiągała ona istotność statystyczną jedynie w przypadku kobiet ($p = 0,045$). Zależności takiej nie odnotowano w przypadku różnic dla stężeń cholesterolu HDL. Wskazuje to na związek występowania rodzinnej długowieczności z wysoką dobową rytmicznością stężenia cholesterolu nie-HDL w surowicy krwi. Autorzy sugerują, że wysoka rytmiczność stężenia cholesterolu nie-HDL może być wskaźnikiem utrzymania funkcji zegara biologicznego w wieku podeszłym lub bezpośrednio przyczyniać się do wydłużenia oczekiwanej długości życia [25].

Podsumowanie

W podsumowaniu zaznaczyć należy, że powyższa praca jest zaledwie zarysem poruszonego tematu. Znacząca liczba badań wskazuje na obecność modelu profilu lipidowego u osób długowiecznych ogólnie uważanego za protekcyjny, jednak optymalne jego wartości dla populacji geriatrycznej nie zostały ustalone. Wiadomym jest natomiast, że rola lipidów jako czynnika ryzyka najistotniejszej z przyczyn śmierci, czyli chorób sercowo-naczyniowych wraz z wiekiem może tracić na znaczeniu, dlatego też znaczenie kliniczne labora-

toryjnego wyniku lipidogramu może różnić się u osób w wieku podeszłym w stosunku do młodszej populacji. Ze względu na przekrojowy charakter większości prac niewiele wiadomo na temat zmian stężeń w surowicy krwi składowych profilu lipidowego w ciągu życia osób długowiecznych. Na podstawie obserwacji związku między śmiertelnością a stężeniami w surowicy krwi frakcji lipidów wchodzących w skład lipidogramu wnioskuje się, że zależność ta może nie mieć prostego liniowego charakteru. Należy pamiętać, że populacja osób w wieku podeszłym nie jest populacją homogeną, przykładowo niskie stężenia cholesterolu całkowitego – chociaż mogą świadczyć o zdrowym profilu sercowo-naczyniowym – u części osób starszych mogą być przejawem zespołu kruchości lub być spowodowane obecnością przewlekłej lub terminalnej choroby. Dlatego też, interpretacja wyniku laboratoryjnego lipidogramu powinna być zawsze zgodna z aktualną sytuacją kliniczną pacjenta. Dowodzi to również konieczności kompleksowej oceny pacjenta geriatrycznego. Dodatkowo ważną kwestią okazuje się nie samo stężenie a cykliczność okołodobowa lub wielkość cząsteczek poszczególnych frakcji cholesterolu. Klasyczny wynik lipidogramu nie zawiera informacji dotyczącej wielkości cząsteczek cholesterolu LDL i HDL, jednak badania wskazujące na istotność tej informacji w długowieczności podkreślają znaczenie niedocenianego problemu jakim jest aterogenna dyslipidemia, czyli zwiększone stężenie trójglicerydów oraz niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL sugerujące obecność małych, gęstych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL [26]. Ponadto znaczenie wielkości cząsteczek cholesterolu w fizjologii i patofizjologii organizmu ludzkiego może być przesłanką dla wzbogacenia oferty w tego typu badanie w polskich laboratoriach diagnostycznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Natasza Czepulis

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej

i Farmakokinetyki

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego

w Poznaniu

ul. Święcickiego 6; 60-781 Poznań

☎ (+48 61) 854 64 33

✉ czepulis@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G i wsp. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(11):933-9.
2. Zhang Z, Pereira SL, Luo M i wsp.. Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(8):829.
3. Liang Y, Vetrano DL, Qiu C. Serum total cholesterol and risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in old age: a population-based study. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):294.
4. https://www.who.int/nmh/countries/2018/pol_en.pdf?ua=1 (dostęp:2020.05.09).
5. Liguori I, Aran L, Bulli G i wsp. Statins in cardiovascular prevention in the oldest-old. A black hole. *JGG.* 2017;65:263-70.
6. Galioto A, Dominguez LJ, Pineo A i wsp. Cardiovascular risk factors in centenarians. *Exp Gerontol.* 2008;43(2):106-13.
7. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing.* 2010;39(6):674-80.
8. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R i wsp. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open.* 2016;6(6):e010401.
9. Newson RS, Felix JF, Heeringa J i wsp. Association Between Serum Cholesterol and Noncardiovascular Mortality in Older Age. *JAGS.* 2011;59:1779-85.
10. Charlton J, Ravindrarajah R, Hamada S i wsp. Trajectory of Total Cholesterol in the Last Years of Life Over Age 80 Years: Cohort Study of 99,758 Participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(8):1083-9.
11. Streja D, Streja E. Management of Dyslipidemia in the Elderly. *Endotext* [Internet]. Last Update: July 28, 2017.
12. Kulik TB, Janiszewska M, Piróg E i wsp. Sytuacja zdrowotna osób starszych w Polsce i innych krajach europejskich. *Med Og Nauki Zdrow.* 2011;2(17): 90-5.
13. Montesanto A, Pellegrino D, Geracitano S i wsp. Cardiovascular risk profiling of long-lived people shows peculiar associations with mortality compared with younger individuals. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(2):165-70.
14. Zuliani G, Volpato S, Dugo M i wsp. Combining LDL-C and HDL-C to predict survival in late life: The InChianti study. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185307.
15. Maihofer AX, Shadyab AH, Wild RA, LaCroix AZ. Associations between Serum Levels of Cholesterol and Survival to Age 90 in Postmenopausal Women. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(2):288-296. doi: 10.1111/jgs.16306.
16. Rahilly-Tierney CR, Spiro A, Vokonas P, Gaziano JM. Relation between high-density lipoprotein cholesterol and survival to age 85 years in men (from the VA normative aging study). *Am J Cardiol.* 2011;107(8):1173-7.
17. Rahilly-Tierney C, Sesso HD, Gaziano JM, Djoussé L. High-density lipoprotein and mortality before age 90 years in male physicians. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(3):381-6.
18. Shah N, Quispe R, Kulkarni K i wsp. Lipid and lipoprotein subfraction in a large centenarian population: the very large database of lipids study 10C (VLDL-10C). *JACC* 2016;67(13) Session Title: Preventive Cardiology Potpourri Abstract Category: 33. Prevention: Clinical Presentation Number: 1236-393.
19. He Y-H, Pu S-Y, Xiao F-H i wsp. Improved lipids, diastolic pressure and kidney function are potential contributors to familial longevity: a study on 60 Chinese centenarian families. *Sci Rep.* 2016;6:21962.
20. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C i wsp. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA.* 2003;290(15):2030-40.
21. Heijmans BT, Beekman M, Houwing-Duistermaat JJ i wsp. Lipoprotein Particle Profiles Mark Familial and Sporadic Human Longevity. *PLoS Med.* 2006;3(12):e495.
22. Vaarhorst AAM, Beekman M, Suchiman EHD i wsp. Lipid metabolism in long-lived families: the Leiden Longevity Study. *Age.* 2011;33(2): 219-27.
23. Hood S, Amir S. The aging clock: circadian rhythms and later life. *J Clin Invest.* 2017;127(2):437-46.
24. Gnocchi D, Pedrelli M, Hurt-Camejo E, Parini P. Lipids around the Clock: Focus on Circadian Rhythms and Lipid Metabolism. *Biology.* 2015;4(1):104-32.
25. van den Berg R, Noordam R, Kooijman S i wsp. Familial longevity is characterized by high circadian rhythmicity of serum cholesterol in healthy elderly individuals. *Aging Cell.* 2017;16(2):237-43.
26. Szymański FM, Filipiak KJ, Woźakowska-Kapłon B i wsp. Dyslipidemia aterogenna w codziennej praktyce – interdyscyplinarny konsensus polskich ekspertów. *Folia Cardiol.* 2017;12(1):33-49.