

Clinica medicală, Centrul de gastro-enterologie, București
(director: prof. T. Spîrchez)

VALOAREA COLESTEROLULUI TOTAL ȘI ESTERIFICAT ÎN UNELE SUFERINȚE HEPATICE

Notă preliminară

Al. Vilcu, S. Tacorian

Colesterolul, alcool ciclic secundar, monovalent, nesaturat, este cunoscut ca structură chimică prin lucrările lui A. Windaus și a altor mulți cercetători. Cele mai noi studii de biosinteză, mai ales cele cu ajutorul izotopilor, au făcut posibilă o mai bună cunoaștere și au încercat să explice anumite fenomene fiziopatologice.

Rolul ficatului în metabolismul lipidic este de necontestat, dar — ca și în cazul altor funcțiuni atribuite în exclusivitate „laboratorului chimic al organismului“ — ponderea participării sale formează încă subiecte pasionante de cercetări și discuții.

Pentru cunoașterea fiziologiei și fiziopatologiei colesterolului s-au întreprins în ultima vreme numeroase cercetări, mai ales legate de mult dezbătută problemă a aterosclerozei.

Din studiile foarte numeroase asupra biosintezei colesterolului rezultă că toate — sau aproape toate — țesuturile animale pot realiza sinteza în proporții diferite (8, 18). La animalele mici există o relație inversă între absorbția colesterolului și sinteza tisulară, ajungându-se la situația când sinteza hepatică este maximă în caz de lipsa colesterolului din alimentație și invers, fiind suspendată în caz de regim bogat în colesterol. Această relație este cu mult mai puțin valabilă pentru alte țesuturi. Aplicarea acestor date la om necesită însă numeroase cercetări. Lucrări mai noi au arătat că ficatul nu deține „monopolul“ sintezei colesterolului și că intervin și alte organe (rinichi, tiroidă, glande suprarenale, piele, pancreas, testicule, ovare, intestinul subțire, splină, oase, plămîn, placentă); țesutul aterosclerotic ar fi și el sursă de colesterol plasmatic. Nu s-a putut demonstra sinteza colesterolului în mușchii striati și netezi sau în țesutul limfatic. La copil, pînă la epoca mielinizării, și țesutul cerebral este capabil de sinteză.

Etapele sintezei colesterolului, astăzi mult mai bine cunoscute, arată complexitatea acestui proces și dificultățile de interpretare. Biosinteza cuprinde în esență trecerea de la acetil coenzima A la acidul mevalonic, apoi trecerea la scualen și ciclizarea scualenului în lanosterol care ulterior duce la formarea de colesterol (20, 14).

Datele clasice atribuie ficatului rolul principal de sinteză (4), dar în noua concepție controversată încă, ficatul este considerat ca un organ unde catabolismul și excreția se efectuează mai activ decît sinteza.

Este foarte important să cunoaștem mecanismele de reglare a sintezei colesterolului. În afară de rolul alimentației s-au studiat variațiile colesterolemiei în funcție de alte componente (de exemplu fosfolipide și trigliceride) sau rolul vitaminei A, a tiroidei, insulinei, a ACTH, a corticoizilor, a estrogenilor etc.

La adult colesterolul total este cuprins între 1,5 și 2,8 gr/l prin tehnica lui Grigaud și de 1,8 și 2,3 gr/l prin tehnica lui Bloor. La copil valorile nor-

male sînt mai scăzute: la naștere 0,75—1,20 gr/l, la un an 1,30—1,70 gr/l, la 2—6 ani 1,40—1,90, iar la 6—12 ani 1,50—2 gr/l.

Colesterolul fiind eliminat prin bilă, o retenție biliară (prin obstacol) produce o creștere a colesterolului sanguin total, dar această creștere nu e nici constantă, nici patognomonică.

Prin procesul de esterificare, ficatul joacă un rol important în metabolismul colesterolului, raportul colesterol esterificat/colesterol total este o expresie a funcției hepatice. Nici acest raport însă nu este absolut concludent, întrucît frecvente scăderi ale raportului pot fi produse de colesterolul total ridicat și de cel esterificat normal, după cum, pe de altă parte, raportul poate rămîne normal în caz de scădere proporțională a celor două componente. Atingerea hepato-celulară, împiedecînd esterificarea colesterolului, produce o scădere a raportului de esterificare, iar o atingere importantă determină de asemenea o scădere a colesterolului total, astfel încît raportul de esterificare poate rămîne sensibil normal. Dificultățile de interpretare provin și din faptul că valoarea colesterolului nu este strict stabilă; există variații individuale, după cum și limitele considerate normale sînt destul de largi (13,

16. 17). Lucrări mai recente atribuie raportului colesterol esterificat
colesterol total

= $\frac{2}{3}$ ($0,70 \pm 0,15$) o valoare mai constantă în tulburările metabolismului lipidic (7). Frațiunea esterificată este cuprinsă între 100 și 150 mgr%, sau 70—75% din colesterolul total. Se pare că trebuie să considerăm patologice valorile colesterolemiei ce scad sub 150 mgr%; iar colesterolul esterificat sub 90 mgr% și valorile ce trec peste 280—300 mgr%. Din practica curentă s-a putut deduce că o simplă hipercolesterolemie neasociată cu alte simptome nu ar avea o valoare deosebită. Uneori trebuie avuți în vedere și factorii familiali; cazurile de hipercolesterolemie familială — cu diferite varietăți — sînt mai bine cunoscute în urma studiilor recente (7).

Clasic se admite că hipocolesterolemia se întîlnește în cazurile de insuficiență hepatică și hipertiroidie, iar hipercolesterolemia se întîlnește în caz de ateroscleroză, mixedem, nefroză lipoidică, diabet etc.

S-au efectuat numeroase studii clinice și de laborator pentru a ilustra variațiile valorilor colesterolului în diferite boli (1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 15, 19). Studii interesante au arătat că administrarea de DOCA la indivizi sănătoși duce la creșterea proporției esterificate (22), după cum la bolnavi cu ciroză hipertrofică esterificarea crește sub aceeași influență. Unii autori (2) au studiat valoarea colesterolemiei și a fracțiunii esterificate în caz de ciroză alcoolică și în ciroză posthepatitică și au arătat că în caz de ciroză alcoolică există valori normale ale colesterolemiei la 64,7% din cazuri și colesterol esterificat normal la 40,6%. În caz de ciroză posthepatitică proporțiile amintite sînt de 68%, valori normale pentru colesterol total și 36% pentru colesterol esterificat, deci valori apropiate în aceste afecțiuni hepatice. Într-un studiu dedicat valorii diagnostice a explorării ficatului prin mijloace uzuale clinice și de laborator, unul din noi (21) a cercetat pe 323 cazuri valoarea testelor curent folosite pe trei loturi împărțite astfel: ciroză hepatică decompensată, hepatită cronică și convalescenți după hepatită epidemică. Cu această ocazie s-au găsit valori patologice în caz de ciroză decompensată la 51%, în caz de hepatită cronică la 23%, iar la convalescenți la 8% din cazuri.

În legătură cu vîrsta sau cu diverse afecțiuni (ateroscleroză de exemplu) valorile colesterolului, în caz de suferință hepatică, trebuie judicios interpretate, cu atît mai mult cu cît rolul ficatului în ateroscleroză reprezintă încă o problemă deschisă (16). S-a observat creșterea lipoproteinelor în afecțiuni ale parenchimului hepatic; se cunosc cazuri de ateroscleroză cu colesterol normal, care s-ar explica „fie prin teza referitoare la evoluția fazică, fie prin intervenția unor factori generali (coagulare, fibrinoliză) sau prin modificare calitativă (dislipidemie)” (16). Dorim să scoatem în evidență posibilitatea „evoluției fazice” care impune ideea inconstan-

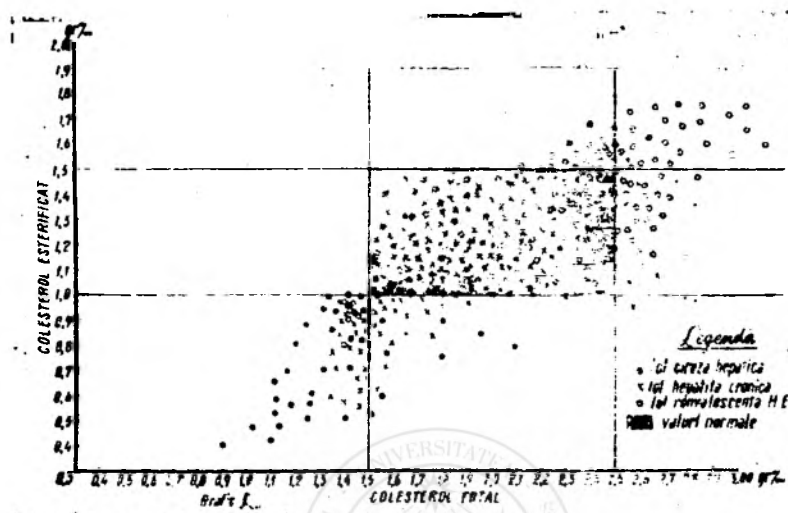


Fig. nr. 1.: Rezultatele colesterolemiei și ale colesterolului esterificat.

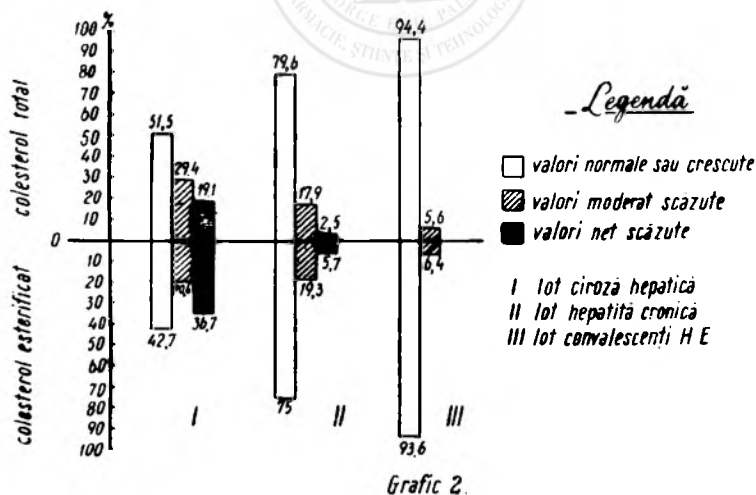


Fig. nr. 2.: Procentul valorilor colesterolemiei și al fracțiunii esterificate.

ței valorii colesterolemiei și necesitatea urmării periodice clinice și biologice. De altfel raporturile dintre colesterolemie și dislipemii sînt astăzi mai bine conturate (7), ajungîndu-se în general la concluzia că testul colesterolului în tulburările lipidice are o semnificație mai mică.

În caz de hepatopatii însoțite de alte boli (de ex. ateroscleroză), trebuie luate în considerare diferiți factori patologici cu răsunset posibil asupra ficatului (16).

Aceste cîteva considerații ne-au determinat să întreprindem studiul de față.

S-a studiat un număr de 68 bolnavi de ciroză hepatică, 156 de hepatită cronică și 124 convalescenți după hepatită epidemică (total 348 cazuri). Diagnosticul s-a stabilit prin mijloace curente clinice și de laborator. Din cele 348 de cazuri 191 (55%) au fost bărbați. Limitele de vîrstă erau între 17 și 80 de ani, iar 83% (289 cazuri) aveau vîrsta între 35—55 de ani. Profesiunea nu ne-a furnizat nici o indicație demnă de discuție. La lotul cu ciroză și hepatită cronică (224 cazuri) am găsit antecedente de hepatită epidemică la 90% (202 cazuri) din bolnavi. La întregul număr de 348 cazuri (cele 3 loturi amintite) discutăm mai pe larg valoarea colesterolemiei și a fracțiunii esterificate.

Rezultatele dozării colesterolului și a fracțiunii esterificate la cele 3 loturi sînt date în graficul nr. 1.

Valori normale s-au obținut la lotul ciroticilor în proporție de 51,5% pentru colesterol total și 42,7% pentru valorile colesterolului esterificat. La lotul cu hepatită cronică valorile normale au fost de 79,6% și respectiv 75%, iar la convalescenți aceleași criterii au dat valorile de 94,4% și respectiv 93,6%.

Din graficul nr. 1 se desprinde cu ușurință și faptul că pentru a avea o idee de ansamblu asupra valorii colesterolului, nu ajunge numai aprecierea procentuală a modificărilor patologice față de totalul cazurilor studiate, ci este importantă și cunoașterea gradului de abatere de la valoarea normală. Astfel, după cum se poate observa de exemplu la grupa ciroticilor, 48,5% (33 de cazuri) au avut valori subnormale; dacă cercetăm însă și gradul hipocolesterolemiei, ajungem la rezultatul destul de clar că scăderi importante sînt mai rare (graficul nr. 2).

Într-adevăr, la grupa ciroticilor se poate observa hipocolesterolemie moderată la 29,4% (20 de cazuri), pe cînd numai 19,1% (13 cazuri) prezintă scăderi mai evidente. La grupa hepatitei cronice aceleași criterii duc la valori de 17,9% (28 cazuri) și respectiv 2,5% (4 cazuri), iar la convalescenți 5,6% (7 cazuri) și nici o scădere marcată a colesterolului.

Determinarea colesterolului esterificat indică rezultate mai interesante, atît în ceea ce privește procentul valorilor modificate la fiecare categorie, cît și gradul de insuficiență a procesului de esterificare.

Din graficele 1 și 2 reținem că la lotul de ciroctici, colesterolul esterificat este scăzut la 57,3% (39 de cazuri din 68), față de scăderea colesterolului total la 48,5%. la bolnavii de hepatită cronică la 25% (39 de cazuri din 156) față de 20,4% cu valori ale colesterolemiei scăzute, iar la convalescenți la 6,4% (8 cazuri din 124 studiate) față de 5,6% cu hipocolesterolemie. Dacă apreciem și gradul scăderii colesterolului esterificat, observăm la ciroctici o scădere moderată la 20,6% (14 din 68 de cazuri) și o scădere netă la 36,7% (25 din 68 de cazuri) față de 19,3% (30 din 156 de cazuri) și 5,7% (9 din 156 de cazuri) față de 17,9% și 2,5% pentru colesterolemie. Nici un convalescent de hepatită epidemică nu a prezentat scădere importantă a colesterolului esterificat; la un singur caz valoarea a fost totuși mai redusă (0,8 gr%). Remarcăm la lotul ciroticilor, comparativ cu cel cu hepatită cronică, o creștere a numărului cu scădere importantă a fracțiunii esterificate, față de al doilea lot la care scăderea moderată este mai frecventă (graficul nr. 2).

Se poate observa de asemenea cum se interpătrund valorile la cele 3 loturi studiate. Dar în timp ce la ciroctici tendința generală este spre valori

scăzute, la lotul cu hepatită sint multe cazuri cu valori între limite considerate normale, iar la convalescenți se observă frecvent valori ridicate.

Pentru a putea interpreta faptul că există un procent așa de ridicat de valori normale în caz de alterări hepatice importante, precum și faptul că procentul valorilor mult scăzute este relativ redus față de cazurile în care există numai o ușoară hipocolesterolemie, trebuie să luăm în considerare mai mulți factori.

Desigur vârsta nu poate fi considerată decît ca unul din factori. Dacă luăm de exemplu lotul bolnavilor cu ciroză (68 de cazuri) și analizăm valorile colesterolemiei în legătură cu vârsta, observăm că media valorilor crește, ajungînd la bolnavii de peste 55 de ani la valoarea medie de 2,05% (colesterolemie), iar colesterolul esterificat la o medie de 1,40 gr %₁₀₀. Rezultă deci că în interpretarea valorilor este bine să ne raportăm și la vârsta bolnavilor respectivi. Cercetînd în continuare acest aspect, putem scoate în evidență faptul că 66,6% (12 cazuri din 18) din bolnavii cu ciroză hepatică cercetați, pînă la vârsta de 40 de ani, au avut valori scăzute ale colesterolemiei, pe cînd la 44,4% (4 din 9 cazuri) din cei trecuți de 55 de ani, colesterolemia a indicat valori scăzute. După cum am mai menționat, raporturile dintre ateroscleroză și ficat formează obiectul multor studii (16) datorită faptului că ficatul are un rol demonstrat în metabolismul lipidic. Pentru a interpreta mai corect cazurile de ciroză cu valori normale sau crescute ale colesterolemiei, am urmărit examenul necroptic la bolnavii decedați cu ciroză hepatică (18 cazuri). Leziuni caracteristice de ateroscleroză s-au găsit la 77,7% din cazuri (14 cazuri din 18), la majoritatea (85,7%) vîrsta depășea 55 de ani. La restul cazurilor nu s-au găsit modificări anatomo-patologice aterosclerotice, dar valorile colesterolemiei au fost scăzute (mai ales la 2 cazuri, unul în vîrstă de 35 de ani, iar celălalt de 41 de ani). În cazurile cu modificări anatomo-patologice de ateroscleroză, valorile colesterolului au fost normale sau crescute, cu excepția unui singur caz la care am observat doar o ușoară hipocolesterolemie și o mai accentuată scădere a colesterolului esterificat. Aceste cazuri, deși reduse ca număr, ridică totuși problema corelației dintre ateroscleroză și ciroza hepatică; într-adevăr, în cazurile în care leziunile aterosclerotice erau manifeste, deși bolnavii au decedat prin insuficiență hepatică gravă, totuși valorile colesterolului nu au fost influențate decît într-un număr mai redus. Desigur că rezultatele ar fi fost mai demonstrative, dacă fiecare grupă de vîrstă ar fi fost sensibil reprezentată numeric. Numărul relativ mic al cifrelor scăzute ale colesterolemiei, raportat la totalul cazurilor se datorește poate și variației valorilor în legătură cu vîrsta sau cu alte tulburări ale metabolismului lipidic. Nu este însă mai puțin adevărat că noi nu am avut posibilitatea de a cunoaște bolnavii și înainte de apariția suferinței hepatice și de a stabili în această etapă valorile colesterolului. Poate că în această situație am fi putut pune în evidență o scădere a valorilor colesterolului o dată cu apariția și progresarea bolii hepatice. Acesta este unul din motivele care ne-a determinat să urmărim pe o perioadă lungă de timp un lot de foști bolnavi de hepatită epidemică, urmăriți periodic în convalescența după hepatită acută în continuare, pentru a încerca să surprindem precocitatea și gradul diferitelor modificări biologice, comparativ cu examenul clinic. Dorim de asemenea să menționăm că observațiile noastre se referă numai la un lot de bolnavi, rezultatele obținute nu prezintă valori absolute și nu se pot generaliza.

În acest sens putem cita cazul unui bolnav (P. A.) recent examinat, care în urmă cu 7 ani a prezentat un accident vascular cerebral (pe fond aterosclerotic) și care în prezent, suferind de hepatită cronică, prezintă valori foarte scăzute ale colesterolemiei (0,90%₁₀₀).

În concluzie, metabolismul colesterolului și mai ales rolul ficatului necesită încă studii clinice și de laborator. Din „bateria de teste“ colesterolemia,

fără a-i nega valoarea, la o singură determinare trebuie judicios interpretată în contextul aspectului clinic și al celorlalte teste de explorări funcționale. O valoare mai importantă reprezintă colesterolul esterificat, fiind prețioasă mai ales urmărirea evoluției în timp (ceea ce ne propunem și noi pe loturi de bolnavi cu diferite boli hepatice). La tineri, în caz de insuficiență hepatică, scăderea colesterolemiei și a fracțiunii esterificate este mai frecvent întâlnită.

Sosit la redacție: 26 februarie 1966.

Bibliografie

1. ANDRIEU R.: Rev. Path. Gén. (Paris), (1962), 735, 193;
2. BENHAMOU J., FAUVERT R.: Rev. Prat. (1963), 13, 10 bis, 1221;
3. BERONIADE V., CONDACSE A., RĂDULESCU E.: Lipidele Ed. Med. Buc. (1960);
4. BEST C., TAYLOR N. B.: Bazele fiziologice ale practicii medicale;
5. BOIVIN P., FAUVERT R.: Rev. Prat. (1963), 13, 10 bis, 1177;
6. BOIVIN P., FAUVERT R.: Rev. Prat. (1963), 13, 10 bis, 1211;
7. BOUR H.: Hypercholestérolémie familiale. Les entretiens de Bichat, Paris (1964), 153;
8. COX G. E., TAYLOR C. B., PATTON D.: Editorial Arch. of Pathology (1963), 76. 1. 60;
9. DESBUQUOIS B., BENHAMOU J. P., FAUVERT R.: Rev. Prat. (1963), 13, 10 bis, 1153;
10. FAUVERT R.: Rev. Prat. (1963), 13, 10 bis, 1153;
11. GOHR H., BÜCHER M.: Editorial Z. Ges. Inn. Med. (1960), 18, 856;
12. GUILLEMAN P.: Rev. Prat. (1961), 11, 16, 1671;
13. IDU S. M.: Viața Medicală (1962). 9, 16, 953;
14. MANTA I.: Biochimie med. Ed. Did. și Ped. Buc. (1965);
15. MINCU I.: Med. Int. (1962), 14, 6, 673;
16. MOGA A., HĂRĂGUȘ ȘT.: Ateroscleroza. Ed. Acad. R.P.R. Buc. (1963);
17. PĂUNESCU-PODEANU A.: Ghid de date biologice normale și patologice. Ed. Med. Buc. (1962);
18. PASTEL M.: La Presse Med. 72, 128;
19. RONA L., VERTAN M.: Revista Medicală (1959), 2, 203;
20. VANGHELOVICI M.: Contribuții în lămurirea mecanismului de biosinteză a colesterolului. Comunicare V. ses. I. M. Timișoara (1965);
21. VÎLCU A.: Viața Medicală, Buc. (1963), 10, 21, 1465;
22. WAHL M.: Thérapie (1957) 12, 45.