

Kolesterolin endogeeninen tuotanto ja saanti ravinnosta

Kolesterolin keskeytyksetöntä saantia ja toisaalta määrän pysymistä vakiona elimistössä pyrkivät turvaamaan monimutkaiset säätelyjärjestelmät. Elimistö saa kolesterolia sekä ravinnosta että solujen uudistuotantona, ja näiden välillä vallitsee tasapainotila. Enterosyytin kolesterolireseptorin ja poistajaproteiinien toiminnan seurauksena 20–80 % ravinnosta ja sapesta suoleen tulleesta kolesterolista imeytyy. Jos kolesterolin imeytymistehokkuus on suuri, synteesi on vähäistä. Tällä kolesterolin aineenvaihduntaprofiililla on kliinistä merkitystä. Esimerkiksi on alustavia viitteitä, että niillä sepelvaltimotautipotilailla, joilla kolesterolin imeytymistehokkuus on suuri, seerumin kolesterolipitoisuuden pienentäminen kolesterolisynteesiä estävällä statiinihoidolla ei vähentäisi sydäntapahtumia. Lihavuuteen, metaboliseen oireyhtymään ja tyyppin 2 diabetekseen liittyy lisääntynyt kolesterolin uudistuotanto ja vähäinen imeytymistehokkuus, jotka muuttuvat laihtumisen myötä. Seerumin kolesterolipitoisuus ei kuvasta kolesterolin aineenvaihduntaa. Tietämyksen ja hoitokeinojen lisääntyessä seerumin kolesterolipitoisuuden määrittäminen rinnalle tarvittaneen tietoa kolesterolin aineenvaihduntaprofiilista. Sitä saadaan määrittämällä seerumista kolesterolin esiasteet ja imeytymismarkkerit.

Kolesteroli on ihmiselle välttämätön aine. Sitä saadaan sekä ravinnosta että endogeenisen tuotannon kautta. Kolesterolin aineenvaihduntaa säätelevät pääasiassa kolme tekijää:

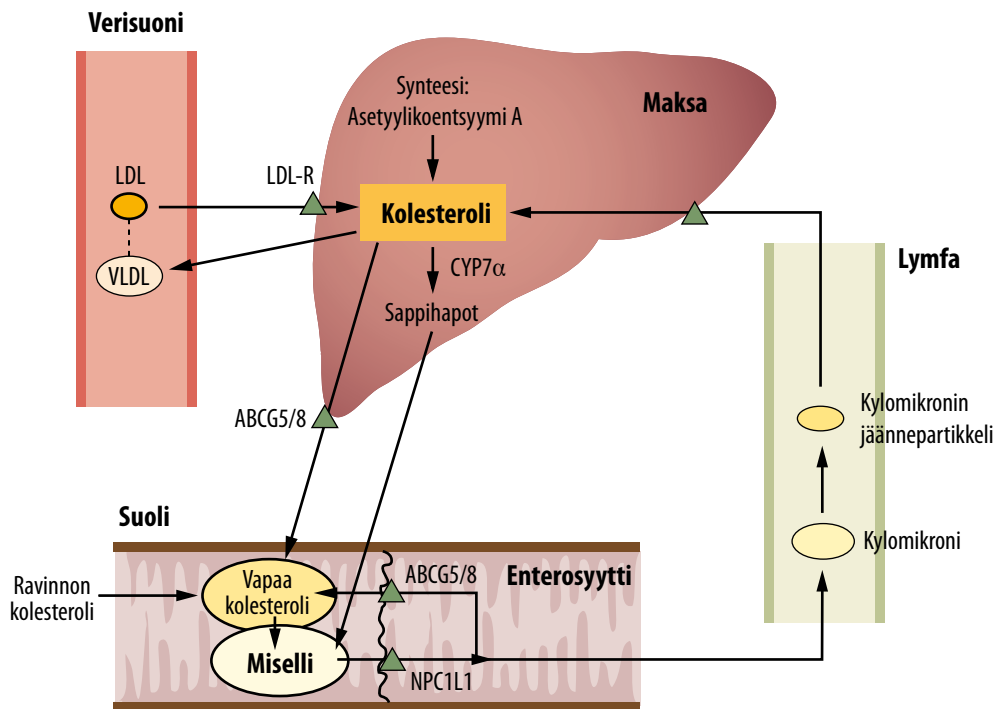
2452 synteesi maksassa, imeytyminen ohutsuolesta

sekä erittyminen sapen kautta suoleen ja lopulta ulosteisiin sappihappoina ja kolesteroliina. Synteesin ja imeytymisen välillä vallitsee tarkka tasapainotila siten, että mitä runsaampaa on imeytyminen, sitä vähäisempää on synteesi ja päinvastoin, joten näiden välillä on negatiivinen korrelaatio. Lisäksi säätelyyn osallistuu solujen LDL-reseptorijärjestelmä, ja nämä kaikki yhdessä imeytyvän ja vasta syntetisoituneen kolesterolin kanssa kontrolloivat solujen ja seerumin kolesterolipitoisuutta.

Kolesterolin tärkein tehtävä elimistössä on solukalvojen rakenteen ja toiminnan säätely. Niinpä elimistö pyrkii pitämään kehon kolesterolimäärän vakiona tämän monimuotoisen säätelyjärjestelmän avulla, jonka molekyylibiologinen tausta on vasta viime vuosina alkanut avautua.

Kolesterolin endogeeninen tuotanto

Kaikki ihmiselimistön solut voivat muodostaa kolesterolia tarpeen mukaan lähinnä hydroksimetyylylglutamylykoentsyymi A -reduktaasin (HMGCoA-R) aktiivisuutta muuntamalla (**KUVA**). Koko elimistön kannalta maksassa tapahtuva kolesterolin tuotanto ja sen säätely on kuitenkin kaikkein olennaisinta, koska maksasoluilla on mahdollisuus poistaa kolesterolia elimistöstä sappeen. Solujen liian vähäinen kolesterolimäärä aktivoi tuman transkriptiotekijän SREBP2:n (sterol regulatory element-binding protein 2), mikä johtaa HMGCoA-R:n geenin aktivoitumiseen ja kolesterolin synteesin lisääntymiseen (Horton ym. 2002). Vas-



KUVA. Kolesterolin endogeeninen tuotanto ja imeytyminen ohutsuolesta. Ravinnosta ja sapsen kautta tullut vapaa kolesteroli imeytyy misellistä Niemann Pick C1 Like 1 (NPC1L1) -reseptorin kautta enterosyyttiin, jossa osa kolesterolista poistuu solusta takaisin suolen luumeniin kuljettajaproteiinien ABCG5 ja ABCG8 avulla. Imeytynyt kolesteroli kulkeutuu kylomikroneissa ja niiden jäännepartikkeleissa maksaan. Maksaan palautuu verenkierrosta mm. LDL-reseptorien kautta kolesterolia. Maksasolu (kuten elimistön kaikki solut) pystyvät muodostamaan kolesterolia asetyylikoentsyymi A:sta monimuotoisen synteesiketjun avulla. Maksasolu poistaa kolesterolia vasta muodostuneissa VLDL-lipoproteiineissa erittämällä kolesterolia sellaisenaan sappeen tai muuttamalla kolesterolia sappihapoiksi CYP7 α -entsyymien avulla. Kolesterolin poistumista maksasolusta sappeen edesauttavat kuljettajaproteiinit ABCG5 ja ABCG8.

taavasti liiallinen määrä kolesterolia solulimakalvostossa aikaansaa SREBP2:n aktivaation sammumisen ja siten HMGCoA-R:n inaktivoitumisen. Samalla myös LDL-reseptorin aktiivisuus vähenee. »Kolesterolisynteesisensorien» arvellaan olevan erityisen herkkiä aistimaan ravinnon kolesterolimäärää; suolesta maksaan tuleva suuri kolesterolimäärä pienentää ja vähäinen määrä lisää maksan ja tarpeen mukaan muidenkin solujen kolesterolisynteesiä. Niinpä esimerkiksi hoitamattomassa keliakiassa kolesterolin vähentynyt imeytyminen aktivoi kolesterolisynteesin huomattavan lisääntymisen.

Toinen tärkeä maksasolun kolesterolipitoisuuden säätelijä on kolesterolin erityis sappeen joko kolesterolina tai siitä muodostuneina sappihappoina. Mielenkiintoista on, että kuten SREBP2 säätelää synteesiä, kolesterolin pois-

tumiselle on oma säätelyjärjestelmänsä. Tuman monimutkainen LXR-järjestelmä (liver X receptors) aistii solujen lisääntyneen kolesterolimäärän, kun kolesterolin metaboliitteja oksisteroleita tai ravinnosta tulevaa kolesterolia alkaa keräytyä soluun (Repa ym. 2002). Tällöin ne aktivoivat geenit, jotka lisäävät maksasoluissa sijaitsevien proteiinien ABCG5 ja ABCG8 aktiivisuutta. Nämä kuljettajaproteiinit poistavat kolesterolia maksasolusta sappeen kehosta pois erittyväksi. Samalla LXR- ja varsinkin FXR-järjestelmä (farnesoid X receptor) aktivoi CYP7 α -entsyymiä säätelävän geenin, joka muodostaa kolesterolista sappihappoja. Solun kolesterolimäärän säätely on niin tarkka, että seerumin kolesterolipitoisuuden pienentäminen esimerkiksi hypolipideemisellä hoidolla ei aiheuta kolesterolin puutetta, vaik-

ka yhtä aikaa vähennettäisiin sekä kolesterolin synteesiä statiinihoidolla että sen imeytymistä etsetimibin tai ravinnon kasvistanolien tai -sterolien avulla (Gylling ja Miettinen 1996, Sudhop ym. 2002). On kuitenkin huomattava, että säätely ei aina toimi asianmukaisesti useista eri syistä ja seerumin ja LDL:n kolesterolipitoisuus suurenee.

Elimistön kokonaiskolesterolin säätelyyn osallistuu myös soluissa oleva LDL-reseptori-järjestelmä. Äskettäin on eristetty seerumissa esiintyvä hepaattinen pro-proteinikonvertaasi (PCSK9), joka säätelee myös LDL-reseptorin pitoisuutta (Horton ym. 2006). Sen aktiivisuuden lisäys estää LDL-reseptorin toimintaa, jolloin LDL-kolesterolin pitoisuus lisääntyy jopa niin paljon, että PCSK9:n tietty mutaatio aiheuttaa perheellisen hyperkolesterolemian kaltaisen taudinkuvan (Horton ym. 2006). Statiinit ja fibraatit puolestaan vähentävät PCSK9:n aktiivisuutta lisäten siten LDL-reseptorin aktiivisuutta, mikä vahvistaa kyseisten lääkkeiden hypokolesteroleemista tehoa (Careskey ym. 2008, Lambert ym. 2008). Tämän mekanismin tarkempi tutkiminen lisää huomattavasti kolesteroliaineenvaihdunnan ymmärtämistä ja LDL-kolesterolipitoisuuden lääkehoidon mahdollisuuksia.

Endogeenisen tuotannon määrittäminen

Kolesterolin absoluuttinen synteesi, ns. sterolitasapaino, voidaan määrittää ihmiseltä monimutkaisella menetelmällä, joka on ns. kultainen standardi kehon kokonaiskolesterolisynteesin mittaamiseksi. Tämä menetelmä edellyttää ulostekeräyksiä ja ravintokirjanpitoa (Grundy ym. 1965, Miettinen ym. 1965). Kolesterolin uudismuodostus on normaalisti muutamaa runsaskolesterolista ravintoa nauttivaa henkilöä lukuun ottamatta negatiivinen, mikä merkitsee jatkuvaa ylimääräistä kolesterolin synteesiä. Ravinnon kolesterolin imeytymistehokkuus voidaan niin ikään mitata käyttämällä stabiilein isotoopein merkittyä imeytyvää kolesterolia ja imeytymätöntä kasvistanolia. Saatu kolesterolin imeytymistehokkuuden prosenttiluku vastaa karkeasti sekä ravinnon että sapessa eritty-

neen kolesterolin imeytymistä vuorokaudessa. Absoluuttiset synteesi- ja imeytymismääritykset ovat teknisesti hankalia, joten varsinaisia väestötutkimuksia ei juuri ole olemassa, ja kolesterolin absoluuttisen synteesin tai imeytymisen vertaaminen seerumin kolesterolipitoisuuteen tai sepevaltimotaudin kehittymiseen tai esiintyvyyteen ei ole mahdollista. Käsitksemme kuitenkin on, että korostunut tuotanto olisi ihmisen elämäkkaarta ajatellen parempi vaihtoehto kuin suuri imeytymistehokkuus.

Kolesterolin synteesiä ja imeytymistä voidaan mitata helpommin, joskin epätarkemmin, määrittämällä seerumista kolesterolisynteesin esiasteita, kuten latosterolia (Miettinen ym. 1990). Sen pitoisuus, varsinkin suhteutettuna seerumin kolesteroliin, korreloi positiivisesti sterolitasapainolla määritettyyn kolesterolisynteesiin ja negatiivisesti kolesterolin imeytymistehokkuuteen. Latosteroli erittyy maksasta vasta syntyneen VLDL-molekyylin mukana verenkiertoon.

Toisaalta ravinnossamme on kolesterolin lisäksi lähes sama määrä kasvisteroleita kuin kolesterolia, noin 300–500 mg/vrk. Eniten ravinnossa on sitosterolia ja kampesterolia, joiden imeytymistehokkuus on vähäinen, alle 10 % (Björkhem ym. 2001). Kasvisterolien pitoisuudet seerumissa ovat pienet, vain alle 1 % kolesterolin pitoisuuksista, mutta varsinkin suhteutettuina kolesterolin pitoisuuteen ne korreloivat merkitsevästi kolesterolin imeytymistehokkuuteen ja negatiivisesti kolesterolisynteesiin (Miettinen ym. 1990). Seerumissa on lisäksi myös pieniä määriä kolestanolia (kolesterolin tyydyttynyt muoto), ja sen pitoisuudet seerumissa korreloivat kolesterolin imeytymistehokkuuteen ja synteesiin jopa paremmin kuin seerumin kasvisterolit. Mainitut kolesterolin synteesi- ja imeytymismarkkerit, ns. ei-kolesterolisterolit, voidaan mitata seerumista yhdessä kolesterolin kera kaasukromatografialla. Niiden käyttö kolesterolin synteesi- ja imeytymismarkkereina on yleisesti hyväksytty kansainvälisessä lipiditutkimuksessa. Tämän lisäksi seerumin markkeripitoisuuksien määrittäystä voidaan hyödyntää kliinisessä työssä, koska veren kolesterolipitoisuus ei kuvasta kolesterolin aineenvaihduntaprofilia.

Kolesterolin saanti ravinnosta

Kolesterolin imeytymisalueelle ohutsuolen alkuosaan tulee kolesterolia ravinnosta noin 300–500 mg/vrk ja sapesta noin 1 000 mg/vrk (KUVA). Lisäksi enterosyyteistä erittyy jonkin verran kolesterolia, jonka määrää ei tunneta. Kolesterolistä imeytyy keskimäärin 50 %, mutta yksilölliset erot ovat suuret ja vaihtelevat 20 %:sta 80 %:iin (Björkhem ym. 2001). Kolesterolin imeytymistehokkuus on geneettisen säätelyn alainen ja se vaihtelee suvuittain (Berge ym. 2002, Gylling ja Miettinen 2002). Muita imeytymistehokkuutta sääteleviä tekijöitä ovat apolipoproteiini E:n genotyyppi (Kesäniemi ym. 1987) ja ravinnon kolesterolin ja tyydyttyneiden rasvojen määrä (Nissinen ym. 2008). Apolipoproteiini E4-genotyypin omaavilla imeytymisaktiivisuus on suuri, kun taas E2-genotyypin omaavilla pieni. Vastaavasti kolesterolin sisäinen tuotanto on E4-genotyypin omaavilla vähäinen.

Vasta viime vuosina on opittu ymmärtämään suolen tärkeä merkitys kolesterolin aineenvaihdunnan ja seerumin kolesterolipitoisuuden säätelyssä, kun kolesterolin imeytymisen solutason mekanismit ovat alkaneet valjeta. Misellin kuljettama vapaa kolesterolitarjoutuu enterosyytiin kolesterolireseptorille NPC1L1-proteiinille (Niemann-Pick C1 Like 1), jonka kautta kolesterolia pääsee soluun (Huff ym. 2006). Altmannin ym. (2004) tutkimuksessa ravinnon kolesterolin imeytymisen väheni NPC1L1-poistogeenisillä hiirillä 51%:sta 16 %:iin, joten vähenemä oli 69 %. Suunnilleen saman verran pystytään ihmisellä vähentämään kolesterolin imeytymistä etsetimillä, joka on NPC1L1-reseptorin estäjä, tai nauttimalla 3 g kasvistanoleita tai -steroleita (Gylling ja Miettinen 1994, Sudhop ym. 2002).

Kolesterolin imeytymistehokkuuden säätelyssä on vielä toinen tärkeä tekijä, ohutsuolen solujen proteiinit ABCG5 ja ABCG8. Nämä poistavat enterosyytistä sinne NPC1L1-reseptorin kautta tullutta kolesterolia. Näin ollen ABCG5- ja ABCG8-poistajaproteiinien järjestelmä toimii sekä maksassa että suolessa. NPC1L1-poistogeenisen hiirimallin avulla

YDINASIAT

- ▶ Kolesteroli on välttämätön aine soluille, ja sen määrää elimistössä säätelevät monimutkaiset järjestelmät.
- ▶ Elimistö saa kolesterolia sekä ravinnosta että endogeenisesta tuotannosta.
- ▶ Kolesterolin aineenvaihduntaa säätelevät synteesi maksassa, imeytyminen ohutsuolesta ja erittymisen sapen kautta suoleen sappihappoina ja kolesterolina.
- ▶ Synteessin ja imeytymisen välillä vallitsee tarkka tasapainotila siten, että mitä runsaampaa on imeytyminen, sitä vähäisempää on synteesi.
- ▶ Kolesterolin aineenvaihduntaprofiililla (vähäinen imeytymistehokkuus ja runsas synteesi tai päinvastoin) on kliinistä merkitystä.

voidaan arvioida, että ABCG5:n ja ABCG8:n toiminnan seurauksena normaalisti noin 50 % enterosyytiin tulleesta kolesterolista poistuu takaisin suoleen. Vastaavasti jos ABCG5 tai ABCG8 eivät toimi kunnolla, kolesterolin ja muiden sterolien, kuten kasvisterolien, imeytymistehokkuus lisääntyy tuntuvasti. Niinpä ihmisellä tunnetaan ABCG5- ja ABCG8-geenin mutaatiot, jotka aiheuttavat sitosterolemian, harvinaisen sterolienkertymätautiin, jossa sekä kolesterolin että kasvisterolien imeytyminen on normaalia runsaampaa. Sairauteen kuuluvat varhainen ateroskleroosi ja varsinkin varhaislapsuudessa ohimenevät ihoksantelamat (Björkhem ym. 2001). Sitosterolemian esiintyvyydeksi arvioidaan 1/1 000 000 henkilöä. Suomesta on löydetty kolme sitosterolemiapotilasta (Gylling ym. 1999, Miettinen ym. 2006).

Solujen sisältämän kolesterolin määrä säätelee sekä kolesterolin synteesiä että imeytymistä. Ravinnon runsas kolesterolimäärä tai soluihin kertyvä oksisteroli aktivoivat myös enterosyytissä LXR-reseptorit. Nämä puolestaan vähentävät NPC1L1-geenin ilmentymis-

tä ja vastaavasti aktivoivat ABCG5- ja ABCG8-geenejä. Lopputuloksena kolesterolin imeytyminen vähenee, poistuminen elimistöstä lisääntyy, enterosyytin oma kolesterolisynteesi sammuu ja suolesta maksaan menevän kolesterolin määrä vähenee.

Endogeenisen tuotannon ja ravinnon kolesterolin yhteispeli

Luonto on ilmeisesti alun perin tarkoittanut, että elimistö tulisi pääasiallisesti toimeen oman kolesterolisynteesinsä avulla. Jos ravinnon kolesterolin tai tyydyttyneiden rasvahappojen tai molempien määrä suurenee, kolesterolin imeytyminen suolistosta lisääntyy, endogeeninen synteesi vähentyy ja LDL-reseptorien aktiivisuus vähenee (Gylling ja Miettinen 1992, Nissinen ym. 2008). Nämä muutokset johtavat seerumin kolesterolipitoisuuden ja erityisesti LDL-kolesterolin määrän suurentumiseen. Tämän vuoksi ravitsemussuosituksissa otetaan kantaa ravinnon kolesterolin ja tyydyttyneiden rasvahappojen suositeltaviin määriin. Ravinnon aiheuttamaa hyperkolesterolemiaa pidetään tärkeimpänä ateromatoottisen valtimotaudin syynä länsimaisissa populaatioissa. Väestöissä, joissa ravinnon tyydyttyneen rasvan ja usein samalla kolesterolin saanti on korostunut, seerumin kolesterolipitoisuus on suurentunut ja kliiniset valtimotautitapaukset, sydäninfarkti, aivohalvaus ja perifeeriset verenkiertohäiriöt ovat lisääntyneet. Käsityksemme on, että kuta tehokkaampi on normaalipainoisen ihmisen kolesterolin endogeeninen tuotanto imeytymiseen verrattuna, sitä harvemmin esiintyy hyperkolesterolemiaa ja ahtauttavaa valtimotautia. Luonnon käytettävissä olevat aineenvaihdunnan keinot eivät kuitenkaan kykene poistamaan ravinnon aiheuttamaa hyperkolesterolemiaa ilman, että elintapoja muutetaan. Vuoden 1970 tienoilta nykypäiviin tapahtunut elintapojen muutos, ravinnon kolesterolin ja tyydyttyneen rasvan määrän vähentäminen on johtanut samanaikaisesti veren kolesterolipitoisuuden ja valtimotautitapahtumien huomattavaan pienentymiseen työikäisillä.

Miten eri sairauksissa?

Kolesterolin aineenvaihduntaan vaikuttavista sairauksista esimerkeinämme ovat ylipaino, metabolinen oireyhtymä ja tyyppin 1 ja 2 diabetes, vaikka seerumin kolesterolipitoisuus ei näissä sairauksissa yleensä kasva erityisen suureksi.

Ylipaino ja lihavuus lisääntyvät nopeasti, ja ne ovat itse asiassa voimakkaimpia kolesterolisynteesiä lisääviä tekijöitä. Niinpä kolesterolin ja osittain sappihappojen erityis on selvästi suurentunut elimistön yrittäessä poistaa maksan tuottaman liian kolesterolimäärän. Ajoittain sapen kolesterolipitoisuus ylikyllästyy suosien sappikivien muodostumista. Osittain sapen kolesterolin ja sappihappojen suuren määrän vuoksi niiden imeytyminen suolistosta on vähentynyt ja erityis ulosteisiin lisääntynyt (Miettinen ja Gylling 2000). Kolesterolin heikentynyt imeytymistehokkuus poistaa suurimman osan ylenpalttisen synteesin tuottamasta kolesterolista, joten LDL-kolesterolin pitoisuus ei välttämättä ole suurentunut. Vasta muodostunut kolesterolipitoisuus poistuu maksasta myös triglyseridipitoisessa VLDL-lipoproteiinissa, joka sitten verenkierrossa menettää triglyseridejä ja muuttuu LDL:ksi. Tällöin syntyy tiheää, hiukkaskooltaan pientä »small dense»-LDL:ää, jonka arvellaan olevan erittäin aterogeenista ja lisäävän vaaraa sairastua ennenaikaiseen tukkeavaan valtimotautiin, joka liittyy ylipainoon.

Metabolisessa oireyhtymässä kolesterolin synteesi on lisääntynyt ja imeytymistehokkuus heikentynyt (Gylling ym. 2007). Väestön jakaminen kvartiileihin kolesterolin imeytymistehokkuuden perusteella (seerumin kolestanoli/kolesterolisuhde) osoittaa kolesterolin synteesin lisääntyneen ja imeytymisen vähentyneen ensimmäisessä kvartiilissa, johon myös muut metabolisen oireyhtymän kliiniset löydökset kertyvät (Miettinen ym. 2008). Sen sijaan suurimmassa kvartiilissa, jossa imeytyminen on hallitseva piirre ja synteesi pienin, henkilöt ovat hoikempia, HDL-kolesterolin pitoisuus on suurin ja seerumin triglyseridien pienin. LDL-kolesterolin pitoisuus on metabolisessa oireyhtymässä kuitenkin yleensä normaali eikä

korreloi lisääntyneeseen imeytymiseen. Miellenkiintoista kyllä 4S-tutkimuksessa statiini ei vähentänyt sepelvaltimotaudin uusiutumista näillä suuren imeytymistehokkuuden omaavilla henkilöillä, vaikka lipidiprofiili HDL-kolesterolin ja seerumin triglyseridien suhteen oli edullinen (Miettinen ym. 1998). Sen sijaan kliinisten sydäntapahtumien määrä väheni ensimmäisessä kvartiilissa, jonka henkilöillä oli suurin synteesi ja jotka täyttivät metabolisen oireyhtymän kriteerit.

Tyyppin 2 diabetes lisääntyy ihmisten lihoessa, jolloin samalla kolesterolisynthese suurenee. Diabeettinen aineenvaihdunta kuitenkin jo ilman selvää ylipainoa lisää kolesterolisyntheseä. Laihuttaminen, jota pidetään erittäin tehokkaana diabeteksen syntyä estävänä tekijänä, pienentää oleellisesti kolesterolisyntheseä, VLDL:n uudismuodostusta ja hieman myös LDL-kolesterolin pitoisuutta normalistaen samalla myös kolesterolin vähäistä imeytymistehokkuutta (Simonen 2002). Tyyppin 2 diabetes lisää sepelvaltimotaudin esiintymistä, vaikka seerumin ja LDL-kolesterolin pitoisuudet eivät olekaan systemaattisen suuria. Osa-syyllisenä pidetään kaikkien lipoproteiinien rakenne- ja pitoisuusmuutoksia. Tyypillistä on pienten, tiheiden LDL-partikkelien kertyminen seerumiin, koska ne kiinnittyvät huonokosti LDL-reseptoriin, mikä pidentää niiden elinaikaa verenkierrossa.

Tyyppin 1 diabetes eroaa tyyppistä 2 siten, että siinä kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuudet ovat selvästi pienemmät ja normaaliinkin verrattuna kyseiset arvot ovat vain lievästi suurentuneet. Kuitenkin laajassa tyyppin 1 diabetesta potevien lasten aineistossa kolesteroliarvot ylittivät suositukset 15 %:lla. Verrokeilla ylitys oli 11 %. Ero oli tilastollisesti merkitsevä (Maahs ym. 2005). Suurentuneita lipidiarvoja todetaan erityisesti huonossa hoitotasapainossa olevilla. Keskimääräisen eliniän huomattava lyhentyminen tyyppin 1 diabeteksessa johtuu lisääntyneestä sepelvaltimo- ja valtimotautikuolleisuudesta yleensä, ja taustalta löytyvät klassiset vaaratekijät LDL-kolesterolipitoisuus mukaan luettuna useammin kuin esimerkiksi diabeettinen mikrovaskulaaritauti (Orchard ym. 2003). HbA_{1c} korreloi kuitenkin sepelval-

timotaudin vaaraan. Ylipaino ja lihavuus eivät toistaiseksi luonnehdi tyyppin 1 diabeteksen taudinkuvaa, joten kolesteroliaineenvaihdunta ei myöskään ole samalla tavalla muuttunut. Kaikki lipoproteiinifraktiot ovat kuitenkin normaalista poikkeavia. Kolesterolisynthese voi olla jopa normaalia pienempi ja imeytyminen vastaavasti suurentunut. Tämä todetaan erityisesti pienen imeytymistehokkuuden omaavilla tyyppin 1 diabeetikoilla, joilla imeytyminen on selvästi suuri verrokkeihin nähden ja synteesi vastaavasti pienempi (Järvisalo ym. 2006). Kolesteroliaineenvaihdunnan homeostaasi on kokonaisuudessaan häiriintynyt niin, että synteessin ja imeytymisen välinen riippuvuus puuttuu. Emme tiedä, mikä nämä muutokset aiheuttaa ja mitä tämä käytännössä merkitsee.

Lopuksi

Kolesterolin endogeeninen tuotanto on kiihtynyt ja imeytymistehokkuus pienentynyt lihavuudessa, metabolisessa oireyhtymässä ja tyyppin 2 diabeteksessa. Tyyppin 1 diabeteksessa tilanne on päinvastainen ja imeytymisen ja tuotannon välinen kiinteä yhteys on jossain määrin hävinnyt. Samanlainen häiriö on todettavissa myös ei-diabeetikoilla, joilla kolesterolin imeytymistehokkuus on suuri ja tuotanto pieni (Miettinen ym. 2008). Näiden ilmiöiden molekyylibiologinen tausta on vielä avoin.

Kolesterolin aineenvaihduntaprofiililla näyttäisi olevan kliinistä merkitystä. Esimerkiksi on alustavia viitteitä, että niillä sepelvaltimotautipotilailla, joilla kolesterolin imeytymistehokkuus on suuri, seerumin kolesterolipitoisuuden pienentäminen kolesterolisyntheseä estävällä statiinihoidolla ei vähentäisi sydäntapahtumia. Näillä henkilöillä kuten tyyppin 1 diabeetikoillakin kolesterolin imeytymisen eston liittäminen mahdolliseen synteessin estoon vaikuttaisi olevan looginen hoitovaihtoehto. Toisaalta lihavuudessa, tyyppin 2 diabeteksessa ja metabolisessa oireyhtymässä kolesterolin endogeeninen synteesi on suuri.

Tieto kolesteroliaineenvaihdunnan säätelystä ja sen mahdollisesta liittymisestä energia-, glukoosi- ja rasvakudoksen aineenvaihduntaan

lisääntyä jatkuvasti, ja samalla löytynee myös uusia kliinisiä keinoja vaikuttaa seerumin lipidipitoisuuksien lisäksi suoraan haitalliseen aineenvaihduntaan. Kolesteroliaineenvaihduntaprofilin viitteellinen määrittäminen

seerumianalyysillä saattaa tulla entistä aiheelliseksi myös kliinisessä työssä, koska seerumin kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuus eivät anna viitettä siitä, onko endogeeninen synteesi vai imeytymistehokkuus suuri. ■

HELENA GYLLING, professori, ylilääkäri
KY, kansanterveystieteen ja
kliinisen ravitsemustieteen laitos,
kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
ja KYS:n sisätautien klinikka,
kliinisen ravitsemuksen yksikkö
PL 1627, 70211 Kuopio

TATU A. MIETTINEN, emeritusprofessori
HYKS, sisätaudit, yleissisätautien ja geriatrian klinikka
Biomedicum Helsinki

KIRJALLISUUTTA

- Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ ym. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201-4.
- Berge KE, von Bergmann K, Lütjohann D, ym. Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res* 2002;43:486-94.
- Björkhem I, Boberg KM, Leitersdorf E. Inborn errors in bile acid biosynthesis and storage of sterols other than cholesterol. Kirjassa: Scriver CS, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, toim. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill 2001, s. 2961-88.
- Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res* 2008;49:394-8.
- Grundy SM, Ahrens EH Jr, Miettinen TA. Quantitative isolation and gas-liquid chromatographic analysis of total fecal bile acids. *J Lipid Res* 1965;6:397-410.
- Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption and synthesis related to low density lipoprotein metabolism during varying cholesterol intake in men with different apolipoprotein E phenotypes. *J Lipid Res* 1992;33:1361-71.
- Gylling H, Miettinen TA. Serum cholesterol and cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic NIDDM patients before and during sitostanol ester-margarine treatment. *Diabetologia* 1994;37:773-80.
- Gylling H, Miettinen TA. The effects of inhibiting cholesterol synthesis and absorption on cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic non-insulin dependent diabetic men. *J Lipid Res* 1996;37:1776-85.
- Gylling H, Parto K, Miettinen TA. Ensimmäiset suomalaiset kasvisterolemiasuvut löydetty. *Duodecim* 1999;115:1299-305.

- Gylling H, Miettinen TA. Inheritance of cholesterol metabolism of probands with high or low cholesterol absorption. *J Lipid Res* 2002;43:1472-6.
- Gylling H, Hallikainen M, Kolehmainen M, ym. Cholesterol synthesis prevails over absorption in metabolic syndrome. *Transl Res* 2007; 147:310-6.
- Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002;109:1125-31.
- Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sciences* 2006;32:71-7.
- Huff MW, Pollex RL, Hegele RA. NPC1L1: evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2433-8.
- Järvisalo M, Raitakari O, Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption and synthesis in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2300-4.
- Kesäniemi YA, Ehnholm C, Miettinen TA. Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apolipoprotein E phenotype. *J Clin Invest* 1987;80:578-81.
- Lambert G, Ancellin N, Charlton F, ym. Plasma PCSK9 concentrations correlate with LDL and total cholesterol in diabetic patients and are decreased by fenofibrate treatment. *Clin Chem* 2008;54:1038-45.
- Maahs DM, Maniatis AK, Nadeau K, Wadwa RP, McFann K, Klingensmith GJ. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005;147:544-6.
- Miettinen TA, Ahrens EH Jr, Grundy SM. Quantitative isolation and gas-liquid chromatographic analysis of total dietary and fecal neutral sterols. *J Lipid Res* 1965;6:411-24.
- Miettinen TA, Tilvis RS, Kesäniemi YA. Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly

- selected male population. *Am J Epidemiol* 1990;131:20-31.
- Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, Sarna S, for the Finnish 4S Investigators. Baseline serum cholesterol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. *BMJ* 1998;316:1127-30.
- Miettinen TA, Gylling H, Viikari H. Association of low cholesterol absorption efficiency with sterol metabolism in obesity. *Atherosclerosis* 2000;153:241-8.
- Miettinen TA, Klett EL, Gylling H, Iso-niemi H, Patel SB. Liver transplantation in a patient with sitosterolemia and cirrhosis. *Gastroenterology* 2006;130:542-7.
- Miettinen TA, Gylling H, Lehtimäki T, Raitakari OT. Synthesis and absorption of cholesterol in Finnish boys by serum non-cholesterol sterols: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis* 2008;200:177-83.
- Nissinen MJ, Gylling H, Miettinen TA. Effects of dietary cholesterol and fat on serum non-cholesterol sterols according to different apolipoprotein E subgroups among healthy men. *Br J Nutr* 2008;100:373-9.
- Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, ym. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2003;26:1374-9.
- Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, Richardson JA, Hobbs HH, Mangelsdorf DJ. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors α and β . *J Biol Chem* 2002;277:18793-800.
- Simonen P. Cholesterol metabolism in type 2 diabetes. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2002.
- Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, ym. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943-8.