



Genetyczne zaburzenia przemiany lipidów

Lek. Sylwia Wenclewska

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klincznej

Dyslipidemia - nieprawidłowe stężenie w surowicy na czczo jednej lub więcej frakcji lipoprotein lub nieprawidłowy ich skład.

W praktyce klinicznej dyslipidemie definiuje się na podstawie wyników badań laboratoryjnych:

W praktyce klinicznej spotyka się głównie następujące postaci dyslipidemii:

- **hipercholesterolemię**
- **dyslipidemię aterogenną**
- **zespół chylomikronemii**

Oznaczenie profilu lipidowego - kiedy?

- U osób z rozpoznaną CVD
- Nadciśnieniem tętniczym
- Cukrzycą typu 2
- Przewlekłą chorobą zapalną (RZS, toczeń układowy trzewny, łuszczyca)
- Przewlekłą chorobą nerek
- Rodzinną dyslipidemią
- Palących tytoń
- Obciążonych rodzinie przedwczesną CVD
- BMI ≥ 30 kg/m² lub obwodem w talii > 94 cm (M) i > 80 cm (K)

MOŻNA ROZWAŻYĆ

- W wieku ≥ 40 lat u ♂ i ≥ 50 lat u ♀ lub w okresie pomenopauzalnym

Oznaczenie profilu lipidowego

Podstawowa ocena profilu lipidowego obejmuje oznaczenie:

Chol-C, HDL-C, LDL-C, TG

Na czczo (9-12 h) koniecznie dla TG

Oznaczenie profilu lipidowego

- TG, HDL-C, TC – przeprowadza się **metodą bezpośrednią**
- Stęż. LDL-C uzyskuje się z wyliczenia przy użyciu wzoru Friedewalda (TG < 400 mg/dl)
- W przypadku TG > 1000 mg/dl – diagnostyka chylomikronemii
- Zmienność wewnątrzsobnicza lipidogramu – 5-10% dla Chol-C i >20% dla TG
- Zmienność sezonowa - ↑ TC i HDL-C w okresie zimowym

Wzór Friedewalda

(fasting TG < 4,5 mmol/L, 400 mg/dL)

- [mmol/L] LDL-C = TC – HDL-C – TG/2,2
- [mg/dL] LDL-C = TC – HDL-C – TG/5
- [mg/dL] non-HDL-C = TC – HDL-C

Badanie NATPOL 2011 – dla populacji dorosłych Polaków 18-79 lat

- 1) hipercholesterolemia 61% (18 mln osób)
- 2) nadciśnienie tętnicze 32% (9,5 mln osób)
- 3) nikotynizm 27% (8 mln osób)

NATPOL 2002r odpowiednio 62%, 30%, 34%

Hipercholesterolemia

- oznacza zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu
- zgodnie z wytycznymi ESC (2012) za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się stężenia LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (TC) $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl)

Hipercholesterolemia

Wyróżnia się hipercholesterolemię:

- pierwotną: monogenową i wielogenową
- wtórna

Hipercholesterolemia

Hipercholesterolemia wielogenowa jest najczęstszą postacią uwarunkowaną licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą.

Wiąże się z 3-4 krotnie większym ryzykiem ChNS niż średnia w populacji.

Hipercholesterolemia

Hipercholesterolemia wtórna:

Zaburzenia endokrynologiczne: cukrzyca typu 2, niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki, zespół Cushinga

Choroby wątroby: przewlekłe zapalenie wątroby, pierwotna żółciowa marskość wątroby, żółtaczka mechaniczna

Choroby nerek: Zespół nerczykowy, przewlekła niewydolność nerek

Leki: glikokortykosteroidy, steroidy anaboliczne, leki moczopędne, witamina A, leki blokujące receptory b, leki przeciwdrgawkowe, doustne leki antykoncepcyjne

Choroby spichrzeniowe: Choroba Gauschera, choroba van Gierke

Inne przyczyny: ostra przerywana porfiria, toczeń układowy, jadłowstręt psychiczny, otyłość, zwłaszcza trzewna, stan stresu przewlekłego

Hipercholesterolemie pierwotne jednogenowe

Hipercholesterolemia rodzinna

Dziedziczona w sposób autosomalny dominujący:

- mutacja w genie LDLR 1:500
- mutacja w genie apoB100 (APOB) 1:1000
- mutacja w genie PCSK9 < 1:2500

Dziedziczona w sposób autosomalny recesywny:

- mutacja w genie ARH Bardzo rzadka
- mutacja w genach ABCG5 lub ABCG8 Bardzo rzadka
- mutacja w genie CYP7A1 Bardzo rzadka

Najczęstszą postacią hipercholesterolemii jest **hipercholesterolemia rodzinna dziedziczona w sposób autosomalny dominujący**.

Dochodzi w niej do mutacji genu receptora LDL (LDLR), genu apolipoproteiny B-100 lub genu PCSK9

Gen receptora LDL jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 19 (19p13.2)

Wyróżnia się dwie postacie hipercholesterolemii rodzinnej — heterozygotyczną i homozygotyczną.

Postać heterozygotyczna ma uszkodzoną jedną kopię genu LDLR i występuje z częstością 1 na 500 osób. Charakteryzuje się ona **2-krotnym przekroczeniem normy cholesterolu frakcji LDL**. U większości pacjentów występują **żółtaki w ścięgnach, szczególnie w ścięgnie Achillesa oraz ścięgnach prostowników ręki**. Z czasem dochodzi do przedwczesnego rozwoju choroby niedokrwiennej serca, która występuje u mężczyzn w wieku 30–40 lat, a u kobiet 10 lat później

Postać homozygotyczna ma uszkodzone dwie kopie genu i występuje z częstością 1 na 1 000 000 osób.

Dochodzi tutaj do **4-krotnego zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji LDL** oraz wczesnego występowania miażdżycy. Osoby te z reguły umierają z powodu choroby wieńcowej w drugiej dekadzie życia.

Jedynym obecnie dostępnym sposobem leczenia tych chorych jest LDL-afereza

Rzadszą postacią hipercholesterolemii rodzinnej jest **mutacja punktowa w genie apolipoproteiny B-100**, znajdującej się na krótkim ramieniu chromosomu 2, prowadzącej do zmiany aminokwasu — argininy na glutaminę w pozycji 3500 w cząsteczce apolipoproteiny B.

Ta postać hipercholesterolemii nie różni się znacząco od postaci heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii, można ją rozpoznać na podstawie technik molekularnych.

Jeszcze rzadszą postacią hipercholesterolemii jest **mutacja w genie PCSK9** występująca z częstością 1 na 2500 osób

Rozwój genetyki w ostatnich czasach pozwolił na wyodrębnienie **hipercholesterolemii rodzinnej dziedziczonej w sposób autosomalny recesywny**, co oznacza, że rodzice są jedynie nosicielami uszkodzonego genu bez hipercholesterolemii, a dziecko ma podwyższoną wartość cholesterolu frakcji LDL.

Obraz kliniczny tych pacjentów jest podobny jak u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną dziedziczoną w sposób autosomalny dominujący, występują u nich **kępkki żółte, kaszaki i miażdżyca w młodym wieku**.

Przyczyną tej choroby jest mutacja w genie ARH

Mutacja w genach ABCG5 lub ABCG8 jest przyczyną **sitesterolemii**.

Dochodzi tutaj do zwiększonego wchłaniania lub zmniejszonego usuwania steroli roślinnych.

Choroba ta pojawia się już w dzieciństwie

U pacjentów tych dochodzi do **nawracających zapaleń stawów (kolana, łokcie), splenomegalii, występują żółtaki ścięgien, żółtaki guzowate oraz przedwczesna miażdżyca**

Um

UNIWE
MEDYC
W ŁODZ

Przy braku cholesterolo-7 α -hydroksylazy (CYP7A1) dochodzi do zaburzenia syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu. W wyniku mutacji tego genu dochodzi do zwiększenia cholesterolu frakcji LDL oraz wczesnego występowania miażdżycy. Chorobie tej często towarzyszy występowanie kamieni żółciowych

Hipertriglicerydemia rodzinna jest zaburzeniem występującym bardzo rzadko.

Spowodowana jest ona mutacją w genie lipazy lipoproteinowej (LPL, lipoprotein lipase) znajdującej się na chromosomie 8p22 lub mutacją kofaktora lipazy lipoproteinowej APOC2 (apolipoproteiny II), którego gen znajduje się na chromosomie 19p13.2.

Choroby te są dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Objawy pojawiają się już w okresie noworodkowym i charakteryzują się **mlecznym lub śmietankowym wyglądem osocza, hepatosplenomegalią, występowaniem żółtaków.** W chorobie tej dochodzi do zwiększonego występowania triglicerydów, a w konsekwencji bólów brzucha i nawrotowych zapaleń trzustki

Rodzinna hiperlipidemia mieszana występuje z częstością 1 na 100 osób.

Charakteryzują ją podwyższone wartości cholesterolu i triglicerydów.
Obserwuje się także niską wartość cholesterolu frakcji HDL oraz podwyższone stężenie apolipoproteiny B.

W ostatnim czasie stwierdzono związek pomiędzy genem USF1 (upstream transcription factor 1) a występowaniem rodzinnej hiperlipidemii mieszanej .

Hiperlipidemia typu III powstaje w wyniku mutacji genu kodującego apolipoproteinę E, znajdującą się na chromosomie 19p13.2. Chorzy ci zazwyczaj są homozygotami.

Jedną z chorób powodujących zaburzenia stężenia i struktury cholesterolu frakcji HDL jest mutacja w genie APOA1 kodującym apolipoproteinę A-I.

Inną przyczyną niskiego stężenia cholesterolu HDL jest **mutacja genu ABCA1** (ATP -binding cassette transporter A1).

Mutacje tego genu powoduje **chorobę tangerską**, która charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem wystąpienia miażdżycy i chorób serca przy niskiej zawartości cholesterolu frakcji HDL.

Dochodzi do odkładania estrów cholesterolu w tkankach, co przejawia się pomarańczowymi przerośniętymi migdałkami podniebiennymi, hepatosplenomegalią oraz nawrotową neuropatią.

Inną przyczyną jest mutacja w genie LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase).

Acetylotransferaza lecytyna-cholesterol jest odpowiedzialna za powstanie większości estrów cholesterolu osocza. U pacjentów tych obserwuje się zmętnienie rogówki, niedokrwistość i białkomocz

Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej według Simon Broome Register Group

Kryterium

A Cholesterol całkowity: (dla osób poniżej 16. roku życia > 260 mg/dl; dla osób powyżej 16. roku życia > 290 mg/dl) lub cholesterol frakcji LDL (dla osób poniżej 16. roku życia >155 mg/dl; dla osób powyżej 16. roku życia > 190 mg/dl)

B Żółtaki u probanta lub krewnego I stopnia

C Obecność mutacji genu LDLR lub APOB

D Zawał serca u krewnych I stopnia przed 60. rokiem życia lub krewnych II stopnia przed 50. rokiem życia

E Stężenie cholesterolu całkowitego powyżej 7,5 mmol/l (290 mg/dl) u krewnego I lub II stopnia

Rozpoznanie FH

Pewne: kryteria A i B lub C

Prawdopodobne: kryteria A i D lub A i E

Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej według The Dutch Lipid Clinic Network

Wywiad rodziny Punkty

- Krewny I stopnia z rozpoznaną przedwczesną^a chorobą sercowo-naczyniową **1**
- Krewny I stopnia ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL > 95. percentyla i/lub krewny II stopnia z xantomata ścięgien i/lub rąbkiem rogówki **2**
- Dzieci poniżej 18. roku życia ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL > 95. percentyla **2**

Wywiad kliniczny

- Pacjent ma przedwczesną^a chorobę niedokrwioną serca **2**
- Pacjent ma przedwczesną^a chorobę mózgowych lub obwodowych naczyń krwionośnych **1**

Badanie przedmiotowe

- Xanthoma ścięgien **6**
- Łuk rogówki u osób poniżej 45. roku życia **4**

Badania biochemiczne [mmol/l] [mg/dl]

- Cholesterol frakcji LDL^b > 8,5 > 330 **8**
- Cholesterol frakcji LDL 6,5–8,4 250–329 **5**
- Cholesterol frakcji LDL 5,0–6,4 190–249 **3**
- Cholesterol frakcji LDL 4,0–4,9 155–189 **1**

Diagnoza

- Definitywna heterozygotyczna FH > 8**
- Prawdopodobna heterozygotyczna FH 6–8**
- Możliwa heterozygotyczna FH 3–5**

a < 55 lat u mężczyzn, < 60 lat u kobiet;

b cholesterol frakcji HDL i triglicerydy są w normie; FH (familial hypercholesterolemia) — hipercholesterolemia rodzinna

Hipercholesterolemia - leczenie

Głównym celem leczenia w dyslipidemiach jest zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości docelowych (I,A)

Zalecenie	Klasa	Poziom
LDL-C jest zalecany jak cel w leczeniu	I	A
TC powinien być rozważony jak cel leczenia jeśli inne analizy nie są dostępne	Ila	A
TG powinny być analizowane podczas leczenia dyslipidemii z wysokim poziomem TG	Ila	B
Non-HDL-C powinien być rozważony jako II-rzędowy cel terapii w mieszanej hiperlipidemii, cukrzycy, zespole metabolicznym lub niewydolności nerek	Ila	B
apoB powinno być rozważone jako II-rzędowy cel terapii	Ila	B
HDL-C nie jest zalecany jako cel leczenia	III	C
Wskaźniki apoB/apoA1 i non-HDL-C/HDL-C nie są zalecane jako cele terapii	III	C

Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT)

Lancet 2010;376:1670-81.

- metaanaliza 26 badań klinicznych ze statynami,
- > 170 tys.pacjentów
- **redukcja LDL-C o 1,0 mmol/L (~40 mg/dL) powoduje zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu CVD o około 22%**
- Największe korzyści w redukcji ryzyka CVD osiąga się przy obniżeniu do LDL-C <1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) lub redukcji LDL-C \geq 50% od poziomu wyjściowego

Postępowanie nefarmakologiczne

Wpływ prozdrowotnych zmian stylu życia na poziom lipidów – redukcja TC i LDL-C

Zmiana stylu życia	Siła działania	Poziom
Ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych	+++	A
Ograniczenie spożycia tłuszczów trans	+++	A
Zwiększenie spożycia błonnika pokarmowego	++	A
Ograniczenie spożycia cholesterolu	++	B
Zwiększenie spożycia pokarmów wzbogaconych w fitosterole	+++	A
Redukcja nadmiaru masy ciała	+	B
Wykorzystanie sojowych produktów białkowych	+	B
Zwiększenie aktywności fizycznej	+	A
Wykorzystanie <i>red yeast rice</i> (drożdże <i>Monascus Purpureus</i> sfermentowane na ryżu)	+	B
Stosowanie suplementów zawierających polikosanol	-	B

LDL

1. ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych, izomerów *trans* kwasów tłuszczowych → zwiększenie o 1% energii pochodzącej z SFA powoduje wzrost stężenia LDL-C o 0,8-1,6 mg/dl
2. zastąpienie SFA przez MUFA lub PUFA omega-6 zmniejsza stężenie LDL-C odpowiednio o 1,6 mg/dl i 2 mg/dl
3. PUFA omega- 3 – bez istotnego wpływu na LDL-C, natomiast >2g/d – spadek TG
4. fitosterole > 2g/d - ↓ **TC o 7-10%, LDL-C o 10-15%**
5. zmniejszenie m.c o 10 kg - ↓ **LDL-C o ok. 8 mg/dl**

Podsumowanie zaleceń dotyczących zmian stylu życia w celu kontrolowania ryzyka CV

Pokarmy powinny być różnorodne, ilość spożywanego pokarmu nie powodować nadwagi i otyłości

Należy zachęcać do spożywania owoców, warzyw, roślin strączkowych, orzechów, pełnoziarnistego pieczywa i płatków, ryb (zwłaszcza tłustych)

Ograniczenie podaży z energii z **tłuszczu całkowitego do < 35%, z tłuszczów nasyconych do < 7%, z tłuszczów trans do < 1% i cholesterolu do < 300 mg/dzień**

Ograniczenie spożycia soli kuchennej do 5g/d

Ograniczenie spożycia etanolu do <10-20 g/dzień dla ♀ i < 20-30 g/ dzień dla ♂, lub abstynencja u osób z hiperTG

Ograniczenie spożycia napojów i pokarmów słodzonych

Należy zachęcać do aktywności fizycznej, regularny wysiłek fizyczny przez przynajmniej 30 min codziennie

Unikać palenia i ekspozycji na wyroby tytoniowe

Zalecenia dietetyczne –zmniejszenie TC i LDL-C

	Powinny być preferowane	Używane z umiarem	Używane okazjonalnie w ograniczonej ilości
Płatki zbożowe	Pełne ziarna	Rafinowane pieczywo, ryż, makarony, herbatniki, płatki kukurydziane	Ciastka, muffinki, ciasta, croissanty
warzywa	Surowe i gotowane		Warzywa w maśle lub śmietanie
Rośliny strączkowe	Wszystkie (włączając soję i białko sojowe)		
Owoce	Świeże lub mrożone	Suszone owoce, kisiel, dżem, owoce w puszcze, sorbety, owoce kandyzowane	
Słodycze i słodziki	Niekaloryczne słodziki	Sacharoza, miód, fruktoza, glukoza, czekolada, cukierki	Ciasta, lody
Mięso i ryby	Chude i tłuste ryby, drób bez skóry	Chude części wołowiny, jagnięciny, wieprzowiny, cielęciny, owoce morza, skorupiaki	Kiełbasy, salami, boczek, żeberka, hot dogi, podroby
Nabiał i jaja	Chude mleko i jogurty, białe jaja	Niskotłuszczowe mleko, niskotłuszczowe sery żółte i inne produkty mleczne	Pełnotłusty ser żółty, śmietana, kogel-mogel, pełne mleko i jogurty
Przetworzony tłuszcz i sosy	Ocet, keczup, musztarda, sosy beztłuszczowe	Oleje roślinne, lekkie margaryny, sosy sałatkowe, majonez	Masło, margaryny stałe, tłuszcze trans, olej palmowy i kokosowy, smalec, tłuszcz z boczku, sosy na bazie kogel-mogel
Orzechy/nasiona		All	Orzechy kokosowe
Sposoby przyrządzania	Grillowanie, gotowanie, parowanie	Krótkie smażenie, pieczenie	smażenie

Hipertriglicerydemia

Możliwe przyczyny hipertriglicerydemii [10]

- Predyspozycje genetyczne
- Otyłość
- Cukrzyca typu 2
- Spożywanie alkoholu
- Dieta bogata w węglowodany proste
- Choroba nerek
- Niedoczynność tarczycy
- Cięża (fizjologicznie stężenia TG podwajają się w III trymestrze)
- Choroby autoimmunologiczne, takie jak paraproteinemia lub toczeń rumieniowaty układowy
- Liczne leki, w tym:
 - kortykosteroidy
 - estrogeny, zwłaszcza przyjmowane doustnie
 - tamoksyfen
 - leki przeciwnadciśnieniowe, np. beta-adrenolityki (poza karwedilem), tiazidy
 - izotretynoina
 - leki wiążące kwasy żółciowe
 - cyklosporyna
 - leki przeciwretrowirusowe (inhibitory proteazy)
 - leki psychotropowe: fenotiazyny, leki przeciwpsychotyczne II generacji



UNIWE
MEDYCY
W ŁODZ

Postępowanie nefarmakologiczne

Wpływ prozdrowotnych zmian stylu życia na poziom lipidów – redukcja TG

Zmiana stylu życia	Siła działania	Poziom
Redukcja nadmiaru masy ciała	+++	A
Ograniczenie spożycia alkoholu	+++	A
Ograniczenie spożycia mono- i dwucukrów	+++	A
Zwiększenie aktywności fizycznej	++	A
Zmniejszenie podaży całkowitej ilości węglowodanów	++	A
Stosowanie suplementów diety zawierających wielonienasycone kwasy tłuszczowe ω -3	++	A
Zastąpienie tłuszczów nasyconych jedno- i wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi	+	B

Wpływ prozdrowotnych zmian stylu życia na poziom lipidów – zwiększenie HDL-C

Zmiana stylu życia	Siła działania	Poziom
Ograniczenie spożycia tłuszczów trans	+++	A
Zwiększenie aktywności fizycznej	+++	A
Redukcja nadmiaru masy ciała	++	A
Ograniczenie spożycia węglowodanów i zastąpienie ich nienasyconym tłuszczem	++	A
Umiarkowane spożycie alkoholu	++	B
Spośród pokarmów zawierających węglowodany preferowanie tych i niskim indeksie glikemicznym i wysoką zawartością błonnika	+	C
Zaprzestanie palenia papierosów	+	B
Ograniczenie spożycia mono- i dwucukrów	+	C