

WAŻNIEJSZE FORMY HIPERLIPIDEMII

HIPERCHOLESTEROLEMIA

Jest to podwyższenie stężenia cholesterolu w osoczu powyżej wartości dla 95 percentyla w populacji ogólnej. Wynosi ona 5,2 mmol/l (200 mg%). Rozpoznanie wymaga oznaczenia poziomu cholesterolu w surowicy krwi żyłnej na czczo. Przy występowaniu choroby niedokrwiennej serca lub czynników ryzyka miażdżycy, za wartość graniczną przyjmuje się 4,5 mmol/l (195 mg%).

Hipercholesterolemia nagminna (pospolita)

-uwarunkowana genet i środow.
-dziedziczenie wielogenowe.
-czynniki środowiskowe to:
przekarmienie, dieta bogata w cholesterol, otyłość, brak ruchu.
-stęż chol we krwi $5,2 - 7,8$ mmol/l (200 - 300 mg%)
-typ IIa lub, rzadko, IIb.
-szybko reaguje na ograniczenie podaży tłuszczów w diecie.
OBJAWY
-ze względu na masowość występowania jest ważnym czynnikiem ryzyka miażdżycy.

Hipercholesterolemia rodzinna

-dziedziczona jest jednogenowo, AD.
-mutacja genu kodującego receptor komórkowy dla LDL.
-w osoczu znaczne nagromadzenie LDL.
-typ IIa.
1. **Postać homozygotyczna** jest nasiloną. Stęż chol $> 18,1$ mmol/l (700 mg%)
Uogólnione odkład chol w tkankach:
• żółtaki w skórze podszwowej strony stóp,
• żółtaki w ścięgnach,
• pierścień rogówkowy,
• szybko postępująca miażdżycą prowadzi do śmierci jeszcze w dzieciństwie.
2. **Postać heterozygotyczna** pojawia się po okresie dzieciństwa.
-chol $7,9 - 13,1$ mmol/l (300-500 mg%)
objawy miażdżycy około 50 roku życia.

Rodzinny niedobór apolipoproteiny B - 100

-dziedziczony jednogenowo, AD.
-wadliwa Apo B - 100 na LDL powoduje, że gorzej łączą się one z receptorem.
-podwyższenie stężenia LDL w osoczu.
-fenotypowo typ IIa.
OBJAWY
-wczesne występowanie ciężkiej miażdżycy naczyń wieńcowych.

HIPERTRÓJGLICERYDEMIA

Hipertrójglicerydemia nagminna (pospolita)

-dziedzicz wielogenowo
-uwarunek środowisk.
Czynniki środowiskowe to:
• nadmierne spożywanie bogatych w tłuszcze pokarmów,
• otyłość z insulinoopornością,
• mała aktywność ruchowa.
Występuje nadmierna synteza VLDL przez wątrobę.
-typ IV

Hipertrójglicerydemia rodzinna

-dziedziczona AD
Występuje tu:
• nadmier wytw VLDL ,
• upośł metab VLDL .
-typ IV lub, czasami V, przy jednoczesnej hiperchylomikronemii.
OBJAWY:
• żółtaki na pow wyprost kończyn, brzuchu i pośladkach,
• hepatosplenomegalia,
• ostre zapalenie trzustki (zaczopowanie przez CHM włóścinek trzustki)
• bóle brzucha i wzdęcia (nacieki TG w ścianie jelita)
We krwi hiperlipidemia.

Rodzinny niedobór lipazy lipoproteinowej

-dziedzicz jednogenowo.
-fenotypowo typ I.
OBJAWY
(już w okr noworodk):
• żółtaki,
• hepatosplenomegalia,
• rzuty ostrego zapalenia trzustki,
• martwica trzustki.
Osocze ma mleczne zabarwienie wskutek nagromadzenia CHM.
Konieczne jest ograniczenie spożywania tłuszczów przez całe życie!

Rodzinna mieszana hipertrójglicerydemia

nadprodukcja Apo-B, wchodzącej w skład VLDL i LDL.
-typ V, IIa lub IIb.

Rodzinna złożona hiperlipidemia

nadprodukcja Apo- B oraz VLDL i LDL.
-typ IIa, IIb oraz IV.

WAŻNIEJSZE FORMY HIPERLIPIDEMII 2

HIPERLIPIDEMIA MIESZANA.

Rodzinna złożona hiperlipidemia

-dziedziczona AD
-nadmiar chol, TG lub
obu tych lipidów.
-typ IIa, IIb lub IV

OBJAWY

Zagrożenie zawałem serca.

Rodzinna hiperlipoproteinemia typu III (dysbetalipoproteinemia)

-upośledzenie metabolizmu
remnantów CHM i IDL.
-uwarunk genetyczny występnie nieprawidł
Apo E upośledza łączenie z
receptorami remnantów CHM oraz
IDL. Prawdopodobnie współistnieje
nadprodukcja VLDL.

Stężenie w osoczu:

- chol 7,8-12,9mmol/l (300-500mg%)
- TG 4,5-7,9mmol/l (400-700mg%).

OBJAWY:

- otyłość,
- cukrzyca,
- choroba niedokrwienna serca,
- chromanie przestankowe.

Rodzinna hipertrójglicerydemia

-dziedziczny się AD
-nadprodukcja i upośledzeniem
metabolizmu VLDL.
-typ IV, rzadziej V.

Stężenie w osoczu:

- chol prawidłowe lub nieznacznie
podwyższone,
- TG 2,3-11,3mmol/l
(200-1000mg%).

OBJAWY:

- otyłość,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - nie obserwuje się żółtaków.
- W badaniu krwi hiperglikemia z
hiperinsulinizmem oraz
hiperurykemia.

HIPOLIPOPROTEINEMIE

PIERWOTNE

Hipo-beta- lipoproteinemia

choroba bardzo
rzadka, obniżony
poziom LDL

A-beta-lipoproteinemia

zaburzenia strukturalne lub brak nośników
białka B-proteiny w transporcie
trójglicerydów, brak LDL, VLDL oraz
chylomikronów, niski poziom cholesterolu
i brak trójglicerydów

objawy: objawy upośledzonego
wchłaniania tłuszczów zaburzenia czucia
obwodowego barwnikowe zwyrodnienia
siatkówki niedorozwój umysłowy

Alfa lipoproteinemia - choroba Tangierska

(rodzinny niedobór lipoproteidów o wysokiej
gęstości)- HDL choroba bardzo rzadka, brak
HDL, cholesterol w surowicy niski objawy:
hepatosplenomegalia, powiększenie węzłów
chłonnych i migdałków, komórki piankowe
obecne w szpiku

WTÓRNE

anemia
uszkodzenia wątroby
ZUW
niedobory żywnościowe

rodzinna

piemierza

węzłowa (rodzinna) elektroforeza

objawy: niedobór cholesterolu, niski poziom LDL, HDL, trójglicerydów, objawy: hepatosplenomegalia, powiększenie węzłów chłonnych i migdałków, komórki piankowe obecne w szpiku

HIPERLIPOPROTEINEMIE (klasyfikacja fenotypowa wg Fredricksona)

TYP I Hyperchylomikronemia

A/. Pierwotne

- bardzo rzadko-1%, AR, u dzieci i młodych ludzi
- spadek aktywności LPL lub brak apo C II - zaburzenie uwalniania TG z CHM
- akumulacja CHM, proporcjonalna do ilości

spożytego tłuszczu

objawy: napady gwałtownych bóli brzucha, kończyn, odkładanie się tłuszczu w skórze (xantoma, tłuszczaki na skórze), odkładanie się tłuszczu w siatkówce, hepatosplenomegalia (aktywacja układu siateczkowo-śródbłonkowego- aktywna fagocytoza CHM), zmętnienie osocza krwi- kk piankowane w układzie siateczkowo-śródbłonkowym

powikłania: wzrost chol i TG we krwi powoduje zatory, pancreatitis

B/. Wtórne

- cukrzyca insulinozależna
- niedoczynność tarczycy
- dysglobulinemie
- llszaj rumieniowaty trzewny
- alkoholizm
- infekcje bakteryjne
- doustne środki antykoncepcyjne

TYP III Hiper-lipo-proteinemia

(choroba poszerzonego pasma beta)
dys- beta -lipoproteinemia

A/. Pierwotne

- b. rzadko 1%, ujawnia się po 20 roku życia
- dziedziczny się autosomalnie
- zaburzony mechanizm przemiany VLDL-- LDL w wątrobie czyli zaburzony wychwyt cholesterolu
- w osoczu nieprawidłowa lipoproteina w pasmie B i pre-beta (w porównaniu do VLDL zawiera ona więcej chol, a mniej TG)
- wzrost chol i TG w osoczu (w stosunku 250:1) odkładanie lipidów na obwodzie

Objawy: xanthomata na skórze w obrębie podeszwy, grzbietowej powierzchni dłoni

- powikłania: cukrzyca, miażdżyca w obrębie tętnicy głównej, choroba wieńcowa

leczenie: ograniczenie kaloryczne, ograniczenie cholesterolu i ograniczenie nienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie

B/. Wtórne

- kwasica ketonowa
- dysgammaglobulinemie
- niedoczynność tarczycy

TYP II Hyperlipoproteinemia (rodzina hipercholesterolemia)

A/. Pierwotne

- dziedziczny się autosomalnie, 50%
 - ujawnia się w wieku niemowlęcym
 - wzrost chol i czasami TG
 - brak lub zaburzenie rec dla LDL, powoduje to wzrost LDL (poziom chol 3x większy, TG w normie lub podwyższone)
 - odkładanie się LDL w stawach, w miejscach ucisku oraz w naczyniach, wzrost LDL+VLDL w typie IIb
- objawy: wykwyty żółtakowe (xanthomata) przed 10 rokiem życia, w obrębie dłoni, pośladków, xanthomata w obrębie ścięgien, obecność łuku żółtakowego w rogówce

powikłania: miażdżyca (szczególnie w obrębie tętnic wieńcowych, wczesna śmiertelność (zawał serca)

B/. Wtórne

- porfīria
- niedoczynność tarczycy
- dysgammaglobulinemie
- żółtaczki cholestazyjne
- dieta bogata w cholesterol

TYP IV Hiperlipoproteinemia (rodzina z hiperprebetalipoproteinemią, indukowana węglowodanami)

A/. Pierwotne

- często-45%, częściej u mężczyzn niż u kobiet
- o predyspozycji rodzinnej
- przyczyna nie jest dokładnie poznana, zaburzony metabolizm VLDL w wątrobie, zaburzony rozkład VLDL na obwodzie
- wzrost VLDL w surowicy
- wzrost poziomu TG endogennych, chol w normie
- surowica ma wygląd mleczny
- nietolerancja glukozy

powikłania: miażdżyca

leczenie: ograniczenie węglowodanów i tłuszczów

B/. Wtórne

- kwasica ketonowa
- dysgammaglobulinemie
- niedoczynność tarczycy

TYP V Hiperlipoproteinemia rodzinna (hyper-prebeta-lipoproteinemia skojarzona z hyperchylomikronemią)

A/. Pierwotne

- rzadko 5%, mechanizm powstawania jest niejasny- wzrost VLDL, zaburzona degradacja VLDL na obwodzie, zaburzona również synteza i degradacja CHM
- wzrost LDL w surowicy i wzrost CHM w surowicy
- wzrost TG
- surowica ma wygląd mętny

Objawy: otyłość, bóle brzucha, kończyn (choroba niedokrwienna), xanthomata

powikłania: pancreatitis, uszkodzenie nerek, nietolerancja na glukozę, hiperinsulinizm z opornością na insulinę

leczenie: dieta, ograniczenia kaloryczne

B/. Wtórne

- kwasica ketonowa
- dysgammaglobulinemie

Klasyfikacja fenotypowa hiperlipidemii (FREDRICATION):

- Typ I: ↑ chylomikrony
- Typ IIA: ↑ chol
- Typ IIB: ↑ chol & TG
- Typ III: ↑ remnanty
- Typ IV: ↑ VLDL
- Typ V: ↑ VLDL & chylomikrony

- ✓ klasyfikacja fenotypowa reprezentuje status metabolizmu lipoprotein w danym momencie czasu ale nie daje informacji na temat procesu rozwoju
- ✓ fenotypy mogą się zmieniać np. pacjent z typem IV który zachorował na cukrzycę może rozwinąć typ V i ponownie wrócić do poprzedniego typu jeśli cukrzyca jest dobrze wyrównana
- ✓ genotyp lipoprotein może być prezentowany jako różne fenotypy np. rodzinna mieszana hiperlipidemia

Pożądane poziomy lipidów:

- Cholesterol całkowity < 200 mg/dL (5,17 mmol/L)
- TG < 150 mg/dL (1,69 mmol/L)
- LDL chol < 130 mg/dL (3,36 mmol/L)
- HDL chol > 45 mg/dL (1,16 mmol/L)

$$\text{LDL chol} = \text{chol ca\k{c}k.} - (\text{VLDL chol} + \text{HDL chol})$$

$$\text{VLDL chol} = \text{TG} / 5$$

$$\text{Chol. ca\k{c}k.} - \text{HDL} = \text{LDL} + \text{VLDL} + \text{remnanty}$$

Kandydaci do badania skriningowego:

Historia choroby:

atherosclerosis, pancreatitis, diabetes, niewydolność nerek

Wywiad rodzinny:

Hiperlipidemia, atherosclerosis u mężczyzn < 55, u kobiet < 65

Badanie fizykalne:

xanthoma, xanthelasma, arcus cornea, lipemia retinalis, obesitas

Nabyte choroby metabolizmu lipidów:		
Hipercholesterolemia	Mieszana hiperlipidemia	Hipertrójglicerydemia
<ul style="list-style-type: none"> ○ Zespół nerczycowy ○ Niedoczynność tarczycy ○ Dysgammaglobulinemia ○ Ostra przerywana porfiria ○ Choroby wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zespół nerczycowy ○ Niedoczynność tarczycy ○ Nadmiar glukokortykoidów/choroba Cushinga ○ Diuretyki ○ Rozregulowana cukrzyca 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cukrzyca ○ Uremia ○ Sepsa ○ Otyłość ○ Toczeń trzewny ○ Dysgammaglobulinemia ○ Choroby spichrzeniowe glikogeny typ I ○ Lipodystrofia ○ Leki: estrogeny, B-blokery, isotretinoin ○ alkohol

Nieleczona cukrzyca (oba typy):

- ✓ częsta hipertrójglicerydemia
- ✓ ↓ HDL
- ✓ towarzyszące małe gęste LDL
- ✓ wydaje się, że jest obniżona aktywność LPL tk. tłuszczowej czy mięśniowej co prowadzi do ↓ klirensu VLDL
- ✓ podniesiony poziom LDL nie koreluje całkowicie z wysokim poziomem TG i bywa większy niż oczekiwany. Może to być wynikiem hiperglikemii jak również poprzez „down-regulation” receptorów LDL z powodu braku insuliny

Uremia i dializa:

- ✓ ↑ VLDL z towarzyszącą hipertrójglicerydemią i ↓ HDL cholesterol
- ✓ stan powyższy istnieje pomimo rozpoczęcia i kontynuacji hemodializy i dializy otrzewnowej
- ✓ powyższe nieprawidłowości lipoprotein wynikają z defektu LPL mediowanego usuwania TG i/lub towarzyszącej nadprodukcji

Alkohol i inne leki:

- ✓ najczęściej ↑ TG
- ✓ wynika to ze stymulacji syntezy kwasów tłuszczowych, i wydzielania VLDL, hamowania aktywności LPL
- ✓ diuretyki odnoszą Tg poziom ale jest to widoczne u pacjentów z podstawową chorobą hipertrójglicerydemią i może znacznie nasilać
- ✓ estrogeny mogą również znacznie podnosić poziom VLDL u pacjentów z genetyczną hipertrójglicerydemią
- ✓ hipertrójglicerydemia występuje u 25% pacjentów leczonych isotretinoin

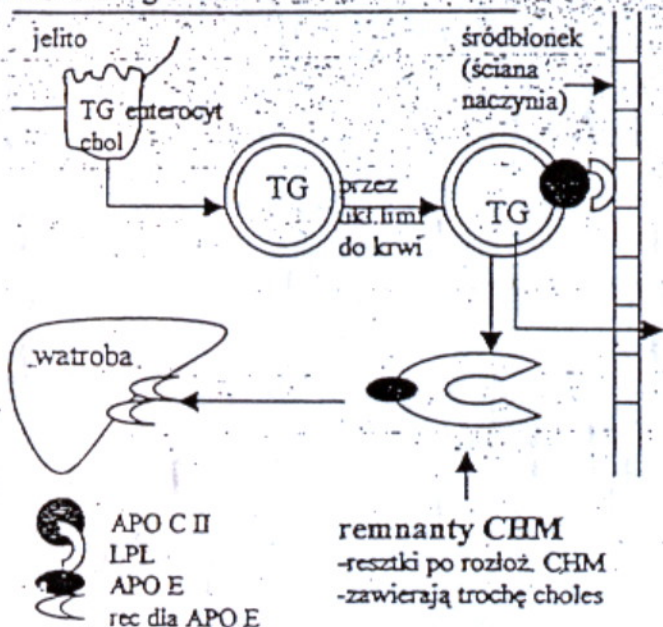
LIPOPROTEINY

Chylomikrony (TG, chol)

- największe lipoproteiny
- transport egzogenego materiału energetycznego (TG) z jelita cienkiego na obwód (tk tłuszcz. mm.)

SKŁAD

- 90% TG egzogenne
- 5% chol
- APO C II - głównie



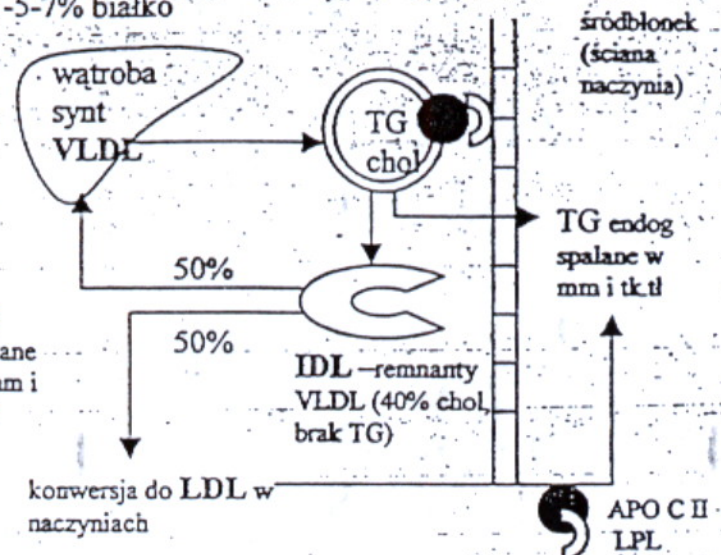
VLDL

- endogeny materiał energetyczny (TG i chol dostarczany w stanach międzyposiłkowych)

- synteza w wątrobie (APO E, APO B) i ewentualnie w enterocytach (mają trochę endogennych TG i APO B-48)

SKŁAD

- 50-70% TG endogene
- 20% chol
- 5-7% białko



- wtórny wzrost VLDL gdy dużo CHM (konkurują o LPL)
- b. różnorodna populacja VLDL (innych lipop też), bo:

- te co nie oddały TG
- te co oddały częściowo
- te co oddały całkowicie

LDL (zły cholesterol)

- źródło chol dla tkanek

- z IDL powstaje

SKŁAD

- 50-70% chol
- 25% białko (APO E, APO B)

Łączenie LDL z komórką docelową

przez receptor (4/5)

rec dla APO B w:

- wątrobie
- nadnerczach
- mm gładkich
- śródbłonku i innych

ZALETY

Mechanizmy autoregulacyjne (połącz z rec się włączają - chronią przed przeladowaniem cholesterolu!)

- hamowanie syntezy chol

(obniżenie prod endog chol)

- zmniejszenie gęstości rec dla LDL na powierzchni kom (hamowanie dalszego wchłaniania chol z LDL)

Przy defekcie rec dla LDL

1. 1/5 LDL wchłania się dalej (pinocytoza)

2. brak autoregulacji:

- nadprodukcja endogenna chol
- przeladowanie tk cholesterolu

pinocytoza (1/5)

wchłanianie bez udziału rec
- makrofagi (pochłaniają cholesterol i zamieniają się w tk piankowe - udział w rozwoju miażdżycy)

MIAŻDŻYCA NACZYŃ !!!

HDL (dobry cholesterol)

- odciąga chol z tk obwodowych i transp do wątroby
- ma działanie PRZECIWMIAŻDŻYCOWE!

- 3 rodzaje: HDL, HDL2, HDL3 (zależnie od stopnia estryfikacji cholesterolu - pod wpływem LCAT (acetylotransferaza lecytyno-cholesterolowa))

SKŁAD

- 50% chol (estry)
- 50% APO A

DZIAŁANIE PRZECIWMIAŻDŻYCOWE HDL

(kilka niepotwierdzonych mechanizmów):

1. HDL wyłapuje chol z formujących się blaszek miażdżycowych
2. HDL transportuje chol do wątroby
 - dużo do żółci i wydalane (b. dobrze!)
 - niewiele do resyntezy VLDL

Wzrost poziomu HDL

- regularne ćwiczenia fizyczne
- umiarkowane picie alkoholu

Spadek HDL

- palenie
- cukrzyca