

saa Slovenská Asociácia Aterosklerózy

AtheroEDUC 2009 – projekt Slovenskej Asociácie Aterosklerózy a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

prezidentka Slovenskej asociácie aterosklerózy (www.saa.sk)

Klasifikácia dyslipoproteinémií: 1. časť – primárne dyslipoproteinémie

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy a Špecializovaná lipidologická ambulancia, Metabol KLINIK s. r. o., Bratislava

Klasifikácia dyslipoproteinémií (DLP) prešla veľmi dlhým vývojom. V súčasnosti najrozšírenejšou je klasifikácia vytvorená Európskou spoločnosťou aterosklerózy v roku 1992. Vychádza zo stanovenia koncentrácie celkového cholesterolu a triacylglycerolov, na základe čoho DLP rozdeľujeme na izolované hypercholesterolémie, kombinované hyperlipoproteinémie a izolované hypertriacylglycerolémie. Z hľadiska etiológie sú dyslipoproteinémie rozdelené na primárne (podmielené geneticky) a sekundárne (dôsledok základného ochorenia alterujúceho metabolizmus lipidov a lipoproteínov). Najvýznamnejšími formami primárnych DLP (budeme sa im venovať v prvej časti) sú familiárna hypercholesterolémia a familiárny defekt apolipoproteínu B100, polygénová hypercholesterolémia, familiárna hyperchylomikronémia, polygénová familiárna hypertriacylglycerolémia, familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia a familiárna dysbetalipoproteinémia.

Kľúčové slová: dyslipoproteinémie, klasifikácia dyslipoproteinémií, primárne dyslipoproteinémie.

Classification of dyslipoproteinaemias: Part I – Primary dyslipoproteinaemias

Classification of dyslipoproteinaemias (DLP) takes through long development. Recently most extended classification is the one established by European Atherosclerosis Society in 1992. It is based on the examination of total cholesterol and triglyceride levels. From this point of view we can divide DLP into isolated hypercholesterolaemia, combined hyperlipoproteinaemia and isolated hypertriglyceridaemia. From etiology point of view we identify primary DLP (genetic basis) and secondary DLP (coexist with other diseases, which cause alteration in metabolism of lipids and lipoproteins). The most important from primary DLP (we touch this topic on first part of article) are familial hypercholesterolaemia, familial defective apo B100, polygenic hypercholesterolaemia, familial combined hyperlipoproteinaemia, familial hyperchylomicronaemia, polygenic familial hypertriglyceridaemia and familial dysbetalipoproteinaemia.

Key words: dyslipoproteinaemias, classification of dyslipoproteinaemias, primary dyslipoproteinaemias.

Via pract., 2009, 6 (5): 205–210

Úvod

Dyslipoproteinémie (DLP) predstavujú skupinu metabolických ochorení hromadného výskytu (postihujú desiatky percent dospeljej populácie vo vyspelých krajinách s ohromným dopadom na kardiovaskulárnu a cerebrovaskulárnu morbiditu a mortalitu). Sú charakterizované **kvantitatívnymi** (zvýšením alebo znížením koncentrácie) a **kvalitatívnymi zmenami lipidov a lipoproteínov v plazme**, ktoré sú spôsobené **poruchou ich syntézy a/alebo odbúravaní**.

Najčastejšie používaným termínom označujúcim súhrne poruchy metabolizmu lipidov je termín hyperlipoproteinémia alebo hyperlipidémia. V súčasnosti však býva často nahradzovaný pojmom dyslipoproteinémie alebo dyslipidémie, ktorý lepšie vystihuje fakt, že nemusí ísť iba o zvýšenie niektorého z lipidových parametrov.

Klasifikácia DLP

V súčasnosti sa v dostupnej literatúre môžeme stretnúť s viacerými klasifikáciami DLP,

ktoré vychádzajú s viacerých hľadísk a kritérií (1, 2, 3, 4).

Fredricksonova klasifikácia – oficiálna klasifikácia revidovaná a odporúčaná expertami WHO vychádzajúca z elektroforézy lipoproteínov, v čase svojho vzniku veľmi moderná (zaradila DLP na dlhú dobu medzi vzácne metabolické ochorenia, čo, samozrejme, v súčasnosti už absolútne neplatí). Pre svoju relatívnu komplikovanosť (rozdelenie na 5 typov hyperlipoproteinémií (HLP), druhý typ sa ešte delil na IIa a IIb)

nepridala na popularite HLP medzi lekármi. Nie je etiologickou klasifikáciou a vyjadruje vždy len aktuálny stav lipidového metabolizmu. Pre bežné použitie je aj v súčasnosti komplikovaná a dnes ju už prakticky nepoužívame. V odbornej literatúre sa však môžeme ešte stretnúť napr. s hyperlipoproteinémiou IIa, IIb, III (terminológia z Fredricksonovej klasifikácie) (1);

Klasifikácia na základe etiológie (umožnená najmä rozvojom genetiky a molekulárno-biologických a analytických metód) delí DLP na dve základné skupiny:

- **primárne** (vrodené čiže geneticky podmienené),
- **sekundárne** (sú sprievodným znakom iného základného akútneho alebo chronického ochorenia alebo vplyvu iných vonkajších faktorov).

Tieto sa ďalej delia na primárne alebo sekundárne hypercholesterolémie, hypertriacylglycerolémie, či kombinované (zmiešané) DLP (2).

Zjednodušená fenotypová terapeutická klasifikácia, ktorú pre terapeutické účely zaviedla Európska spoločnosť aterosklerózy (EAS) v roku 1992 (3,4), vyriešila problém klasifikácie DLP. Táto klasifikácia je najjednoduchším a z hľadiska rozhodovania o nefarmakologickej i farmakologickej liečbe veľmi praktickým rozdelením. Vychádza zo stanovenia koncentrácie celkového cholesterolu (TC) a triacylglycerolov (TAG), na základe ktorého sa DLP delia na tri skupiny:

- **izolovaná hypercholesterolémia**,
- **izolovaná hypertriacylglycerolémia**,
- **kombinovaná (zmiešaná) hyperlipoproteinémia**.

Nevýhodou však je absencia zohľadnenia koncentrácií HDL-cholesterolu (HDL-C). Jeho zníženie pri normálnych koncentráciách celkového cholesterolu totiž znamená zvýšenie kardiovaskulárneho rizika a, naopak, hypercholesterolémia môže byť dôsledkom zvýšenia koncentrácie HDL-C, pričom dispenzarizácia ani terapia pri cieľových hodnotách pre LDL-C nemusí byť nutná. Táto klasifikácia ďalej nezohľadňuje etiológiu DLP (t. j. rôzne typy primárnych a sekundárnych DLP s rovnakým laboratórnym obrazom, ale rôznym kardiovaskulárnym rizikom, a tak aj iným prístupom k liečbe).

Primárne dyslipoproteinémie

Primárne (vrodené, geneticky podmienené) dyslipoproteinémie môžu byť podmienené monogénovo (mutácia v jednom géne) alebo polygénovo (mutácia génových skupín) (5). Najvýznamnejšími formami monogénovo podmienených DLP sú familiárna hypercho-

Tabuľka 1. Orientačné delenie primárnych DLP na základe rutinného laboratórneho vyšetrenia celkového cholesterolu a TAG.

1. Cholesterol je zvýšený, triacylglyceroly sú v norme (hypercholesterolémia)
• familiárna monogénova hypercholesterolémia (FH) – homozygotná i heterozygotná forma (celkový cholesterol > 8 mmol/l)
• familiárny defekt apolipoproteínu B100 (FDB) (celkový cholesterol > 8 mmol/l)
• primárna polygénová hypercholesterolémia (celkový cholesterol 5 – 8 mmol/l)
2. Triacylglyceroly sú zvýšené, cholesterol je v norme (hypertriacylglycerolémia)
• familiárna hyperchylomikronémia (TAG v rozmedzí 20 – 200 mmol/l)
• polygénova familiárna hypertriacylglycerolémia (TAG > 2 mmol/l, v prípade, že TAG sú > ako 11,5 mmol/l – ide o zmiešanú hyperlipidémiu)
3. Triacylglyceroly i cholesterol sú zvýšené (kombinovaná dyslipoproteinémia)
• familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia (FKH) (celkový cholesterol 6,5– 9 mmol/l, TAG 2,8 – 6,0 mmol/l)
• familiárna dysbetalipoproteinémia (celkový cholesterol 7 – 8 mmol/l, TAG 3,5 – 7 mmol/l)

lesterolémia a familiárny defekt apolipoproteínu B100, z polygénovo podmienených DLP polygénová hypercholesterolémia. Familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia je geneticky heterogénna lipidová porucha (môže ísť ako o polygénovú dedičnosť, tak aj monogénovú dedičnosť) (tabuľka 1) (4, 6).

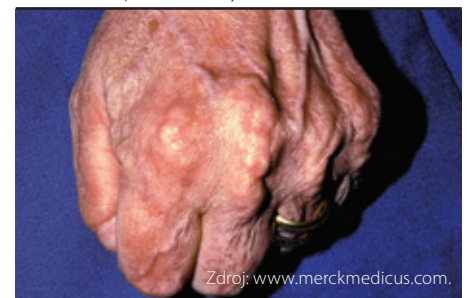
Familiárna hypercholesterolémia (FH)

Familiárna hypercholesterolémia (FH) – z klinického hľadiska **najzávažnejšia vrodená DLP** – je autozomálne dominantne dedičné ochorenie **charakterizované hypercholesterolémiou**, výskytom **kožných a šlachových xantómov** a **vysokým rizikom predčasného výskytu ischemickej choroby srdca** (ICHS). Túto triedu prvýkrát opísal v roku 1938 Müller a jej príčina bola objasnená až v roku 1979, keď Goldstein a Brown objavili úlohu LDL receptora v patogenéze a dedičnosti FH, za čo im bola neskôr udelená Nobelova cena (7, 8). FH je zapríčinená mutáciou génu pre LDL receptor lokalizovaného na krátkom ramienku 19. chromozómu (> ako 1000 rôznych mutácií génu (www.ucl.ac.uk/fh/)). FH sa vyskytuje v dvoch formách, homozygotnej (frekvencia 1:milión) a heterozygotnej, ktorá je podstatne častejšia (frekvencia 1 : 500) (9). Keďže homozygotná forma FH je veľmi vzácna, bude sa ďalší text týkať najmä heterozygotnej formy FH, ktorá postihuje približne 10 miliónov ľudí vo svete (v SR približne 10 000 osôb). Podľa štatistik zomiera ročne na jej následky celosvetovo asi 200 000 mužov a žien v produktívnom veku.

Diagnostika FH u dospelých je založená na klinickom a laboratórnem vyšetrení probanda a príbuzných, na genealogickom vyšetrení, ako aj na metódach molekulárnej biológie (8). Diagnostickým znakom FH sú **šlachové xantómy** (lokalizované infiltráty penových buniek ob-

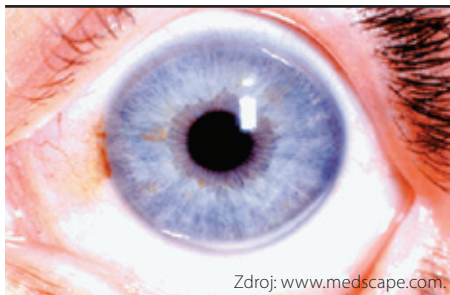
sahujúcich lipidy, ktoré histologicky pripomínajú aterómy). Ich prítomnosť indikuje diagnózu FH, pokiaľ ich však nenájde, neznamená to, že FH nie je prítomná. Šlachové xantómy sa vyskytujú približne v rovnakom percente ako je vek pacienta. Nemusia byť prítomné u pacientov vo veku 10 – 20 rokov, ale vo veku 50 rokov je približne 50 % pravdepodobnosť ich výskytu. Najčastejšie sa vyskytujú **na šlachách extenzorov prstov horných končatín** (obrázok 1), **laktá, kolenného kĺbu a Achillovej šlachy** (obrázok 2). Xantómy na Achillovej šlache majú tendenciu k zápalu, pacienti s FH majú často anamnézu epizód tendosynovitídy. Šlachové xantómy na dorze

Obrázok 1. Šlachovo-okosticové xantómy extenzorov prstov horných končatín.



Obrázok 2. Xantómy Achillovej šlachy.



Obrázok 3. Arcus senilis corneae.

Zdroj: www.medscape.com.

Obrázok 4. Xantelazma palpebrarum.

Zdroj: www.merckmedicus.com.

rúk sú väčšinou nodulárne alebo fuziformné, tvrdé ako kosť, pohyblivé zo strany na stranu, vyšetrujú sa pri vystretých prstoch. *Arcus lipoides corneae* (obrázok 3) a xantelazmy (obrázok 4) nie sú špecifické pre FH a preto najmä *arcus corneae* treba hodnotiť v súvislosti s vekom, teda čím nižší je vek pacienta, tým je nález *arcus corneae* závažnejší a naopak (10).

Rodinná anamnéza a vyšetrenie v rodine sú **klúčové** pre vyhľadávanie a včasnú liečbu ďalších vysokorizikových osôb. U pacientov s FH je **vysoké riziko včasnej ICHS a jej komplikácií**. U muža s heterozygotnou formou FH bez farmakoterapie je nástup ICHS približne v 4. dekáde života, pravdepodobnosť prekonania IM vo veku do 30 rokov je 5 %, do 50 rokov 50 % a vo veku do 60 rokov 85 %. U žien s heterozygotnou formou FH je nástup ICHS o 10 – 15 rokov neskôr, pravdepodobnosť prekonania IM je do 30 rokov 1 %, do 50 rokov 15 % a do 60 rokov 50 %. Pacienti s heterozygotnou formou majú vo veku 20 – 39 rokov stonásobne vyššiu mortalitu na ICHS ako bežná populácia a medzi pacientami s včasnou ICHS je frekvencia heterozygotnej formy FH 20- až 30-násobne vyššia. Riziko postihnutia pre prvostupňových príbuzných (rodičia, súrodenci, deti) probanda s heterozygotnou formou FH je 50 %, pre druhostupňových príbuzných (starí rodičia, tety, strýkovia, netere, synovci) 25 % a pre tretostupňových (bratrance, sesternice, súrodenci starých rodičov) 12,5 % (11).

U homozygotov FH je **zvýšenie celkového cholesterolu a LDL-C** niekoľkonásobné (15 – 30 mmol/l) a sprevádzané nízkymi hodnotami HDL-C, výsledkom čoho je aj veľmi nízky

pomer HDL/LDL. TAG sú obvykle normálne, ale môžu byť aj ľahko zvýšené. Analogické, ale menej markantné je zvýšenie LDL-C u heterozygotov (7 – 15 mmol/l). Redukcia HDL-C je menej markantná ako u homozygotov FH. Pri hodnotení koncentrácie celkového a LDL-C pre diagnostiku FH musíme zohľadniť, či ide o náhodného pacienta z bežnej populácie alebo o príbuzného probanda s diagnostikovanou FH, taktiež je nutné zobrať do úvahy aj vek pacienta (10, 12).

Stanovenie mutácie génu LDL receptora je náročné a túto metódu nie je možné použiť na skrining. Avšak pri poznaní typu mutácie v rodine nie je potrebné sekvenovať celý genóm a **pomocou analýzy DNA** môžeme odhaliť aj osoby, ktoré majú iba hraničné hodnoty celkového cholesterolu.

Familiárny defekt apolipoproteínu B₁₀₀ (FDB)

Familiárny defekt apolipoproteínu B₁₀₀ (FDB) je od FH klinicky i laboratórne neodlíšiteľné autozomálne dominantne dedičné ochorenie spôsobené mutáciou (zámena arginínu za glycín) v polohe 3500 v molekule apolipoproteínu B₁₀₀ (liganda pre LDL receptor). Existujú aj ďalšie dve raritne sa vyskytujúce mutácie v pozícii 3500 a 3501. Pre heterozygotnú formu FDB je charakteristický nález dvoch subpopulácií LDL častíc v plazme: 1. LDL častice s normálnou väzbou na LDL receptor a 2. subpopulácia LDL častíc s defektným apo B₁₀₀ a defektnou väzbou na LDL receptor. Heterozygotná forma FDB má približne rovnakú frekvenciu výskytu ako heterozygotná forma FH (1 : 600), kým homozygotná forma je podobne ako u FH veľmi vzácna. Koncentrácie **celkového cholesterolu a LDL-C** sú o niečo nižšie ako u FH (funkčné LDL receptory vycytávajú IDL častice, a tak vzniká menej LDL častíc), pohybujú **sa medzi 7 – 10 mmol/l**, s normálnymi koncentraciami TAG a HDL-C. Diagnostika a klinické vyšetrenie sa nelíšia od FH (šlachové xantómy, *arcus corneae*, xantelazmy, význam rodinnej anamnézy, riziko ICHS) (13).

Definitívna diagnóza FDB je postavená na detekcii vyššie spomínanej mutácie apoB (Arg 3₅₀₀ → Gln) pomocou metodiky PCR (*polymerase chain reaction*), v centrách zameraných na DNA diagnostiku je dostupnou metódou.

Terapia pacientov s FH a FDB

Terapia pacientov s FH a FDB je veľmi náročná. Diétna opatrenia vedú len k minimálnemu (5 – 10 %) poklesu hladiny celkového cho-

lesterolu. **Farmakoterapia** je celoživotná, často kombinovaná (**statíny, ezetimib, sekvestranty žlčových kyselín** – používajú sa v SR minimálne). U pacientov s heterozygotnou formou nereagujúcou na farmakoterapiu, ako aj u vzácných homozygotných foriem FH a FDB využívame **extrémne nefarmakologické postupy (extrakorporálna aferéza LDL, plazmaferéza, HELP systém, distálny ileálny bypass, portokaválna spojka)**, svoje miesto v liečbe FH by si v budúcnosti mohla nájsť **génová terapia**, u detí s homozygotnou formou by mohla byť riešením **transplantácia pečene**, ktorá sa však ešte bežne nevykonáva (14).

V súčasnosti je dostupná efektívna liečba pacientov s FH a FDB, problémom je však **identifikácia a dispenzarizácia** (metódou aktívneho vyhľadávania) týchto pacientov. V SR SAA v roku 1997 iniciovala **MED PED FH projekt** (*Make Early Diagnosis – Prevent Early Death in Medical Pedigrees*, čiže Vykonaj včasnú diagnostiku – vykonaj prevenciu včasného úmrtia v rodinách s FH), zameraný na vytvorenie špecializovaných centier na vyhľadávanie, edukáciu, dispenzarizáciu a efektívnu primárnu a sekundárnu prevenciu a liečbu pacientov a ich príbuzných s FH a FDB, s vytvorením registra a DNA banky (www.saa.sk) (15, 16).

Polygénová hypercholesterolémia

Polygénová hypercholesterolémia je polygénové, multifaktoriálne ochorenie, ktorého expresia je okrem genetických faktorov (napr. nositelia alely apo E4) podmienená aj vonkajšími faktormi (stravovanie, nadhmotnosť, alkoholizmus, životný štýl). Frekvencia v populácii sa odhaduje na 1 : 100 až na 1 : 200 (6, 11).

Celkový cholesterol dosahuje hodnoty **5,5 – 8,0 mmol/l**, čomu zodpovedá aj vyššia koncentrácia LDL-C a apoB, HDL-C a TAG bývajú normálne. Klinický obraz býva rôznorodý, nebývajú prítomné kožné ani šlachové xantómy, xantelazmy sú vzácne. Riziko predčasnej aterosklerózy koronárnych (u mužov v piatom decéniu, u žien v šiestom decéniu) i periférnych tepien je 2- až 3-násobne zvýšené. Asi u polovice príbuzných v rodine probanda zistíme izolovanú hypercholesterolémiu.

Liečba

Pri nedostatočnom efekte **režimových opatrení** (diéta, redukcia hmotnosti, zvýšená pohybová aktivita, reštrikcia alkoholu) pristupujeme k **farmakologickej liečbe** (statíny, ezetimib, sekvestranty žlčových kyselín – eventuálne ich kombinácia) (6, 11).

Obrázok 5. Kožné eruptívne xantómy pri primárnej hypertriacylglycerolémii (hyperchylomikronémii).



Zdroj: www.merckmedicus.com

Familiárna hyperchylomikronémia

Familiárna hyperchylomikronémia (familiárna HLP typ I podľa Fredricksonovej klasifikácie) je autozomálne recesívne dedičné ochorenie na podklade prinajmenšom troch metabolických porúch (deficit lipoproteínovej lipázy – LPL, deficit apo C II – kofaktora aktivácie LPL, prítomnosť inhibítora LPL) (17).

Metabolická porucha sa prejavuje **hyperchylomikronémiou** (sérum odobraté nalačno je chylózne a po 24-hodinovom odstáti v chladničke pri 4 °C je na povrchu vrstva chylomikrónov tvoriaca až 50 % výšky stĺpca). Pri rutinnom laboratórnom vyšetrení sú hodnoty TAG od 20 do 200 mmol/l.

V **klinickom obraze** dominuje nález **abdominálnych kolík** s vysokým výskytom **akútnej pankreatitídy**. Prítomná môže byť **hepatomegália** a **splenomegália** niekedy s príznakmi hypersplenizmu (anémia, granulocytopenia, trombocytopenia). V 50 % sú prítomné kožné **eruptívne xantómy** (2 – 5 mm veľké, žlté makulopapulózne erupcie) lokalizované najmä nad extenzormi končatín (kolená, lakte, predlaktia) (obrázok 5). Prvým príznakom môže byť **retinálna lipémia** ako dôsledok syndrómu hyperchylomikronémie sprevádzaná aj poruchami zraku (6, 11).

Terapia

Základom liečby sú **diétne opatrenia** s maximálnym obmedzením všetkých tukov (ich podiel na dennom energetickom príjme by nemal byť vyšší ako 10 %, tj. menej ako 20 g tukov, z toho minimálne 5 g polynenasýtených mastných kyselín). Prírodné tuky nahrádzame umelými tukmi tzv. MCT (mastné kyseliny so stredne dlhým reťazcom C8-C12). Pri tomto type DLP medikamentózna terapia zlyháva, fibráty sú kontraindikované (neznámym mechanizmom inhibujú reziduálnu aktivitu LPL) (11).

Polygénová familiárna hypertriacylglycerolémia

Polygénová familiárna hypertriacylglycerolémia (familiárna hypertriglycerolémia,

HLP typ IV – klasifikácia podľa Fredricksona) je autozomálne dominantným ochorením s multifaktoriálnou etiológiou a významným uplatnením exogénnych vplyvov (frekvencia 0,2 – 0,3 % populácie). Pri rutinnom laboratórnom vyšetrení dominuje **hypertriacylglycerolémia** (hyperTAG) rôzneho stupňa (dôsledok zvýšenej produkcie VLDL častíc pečeňou alebo zníženého vychytávania VLDL častíc, u niektorých jedincov dôsledkom zníženej aktivity LPL) sprevádzaná zníženou hladinou HDL-C (18).

Pri chylomikronémii sa vyskytuje **eruptívna xantomatóza** nad extenzormi končatín (potencovaná abúzom alkoholu), pri hyperTAG dochádza k vzniku **retinálnej lipémie**, pacient býva ohrozený rozvojom **akútnej pankreatitídy**. Pacienti s týmto typom DLP sú často obežní s inzulínovou rezistenciou (IR), s rôznymi stupňami poruchy tolerancie glukózy, s artériovou hypertenziou, hyperurikémiou ako prejavmi metabolického syndrómu. Závažnosť tejto DLP spočíva vo vysokej rizikovitosti pre **rozvoj infarktu myokardu** (IM). V rodinách pacientov je dvojnásobne vyššia úmrtnosť na IM ako v ostatnej populácii. U 5 % pacientov je prítomná akcelerácia predčasnej aterosklerózy s postihnutím periférnych tepien dolných končatín prejavujúca sa manifestnou **ischemickou chorobou dolných končatín**.

Terapia

Základom terapeutického prístupu je **diétna liečba** (obmedzenie tukov, sacharidov, zákaz konzumácie alkoholu) a komplexná **úprava životosprávy** (redukcia hmotnosti). Pri ich dodržiavaní prevažná časť pacientov dosiahne uspokojivé hodnoty lipidov a lipoproteínov. **Medikamentózna liečba** spočíva v podávaní **fibrátov** alebo **derivátov kyseliny nikotínovej** (18).

Familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia (FKH)

Familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia (FKH) je najčastejšou geneticky podmienenou DLP v našej populácii (frekvencia 1:50 až 1:100). Príčina ochorenia nie je na génovej úrovni presne známa, ide pravdepodobne o polygénové ochorenie (mutácia jedného z génov LPL a variant génu pre apolipoproteíny – apo B, CIII, AI, AIV).

Pri rutinnom laboratórnom vyšetrení sú pre FKH typické **normálne alebo zvýšené koncentrácie celkového cholesterolu a LDL-C (6,5 – 9,0 mmol/l), zvýšené koncentrácie TAG (2,8 – 6,0 mmol/l)** a nízke koncentrácie

HDL-C. Tieto metabolické abnormality však nie sú izolované, ale u mnohých osôb sú markerom iných skrytých porúch metabolizmu lipoproteínov spojených s tvorbou malých denzných LDL častíc, IDL častíc, hyper- β -apolipoproteinémiou, chylomikrónových remnant, HDL častíc, ktoré sú zmenené aj kvalitatívne. Fenotypová klasifikácia sa (v závislosti od nefarmakologickej i farmakologickej liečby) u toho istého pacienta s FKH môže meniť (izolovaná hypercholesterolémia, izolovaná hyperTAG, kombinovaná HLP).

Pacienti nemávajú v **klinickom obraze** okrem **xanteliziem** žiadne kožné prejavy. V rodinách s predčasným výskytom ICHS sa FKH vyskytuje u jednej tretiny až jednej poloviny probandov, v rodinách s prekonaným IM do 60 rokov až u 30 % osôb (19). Súčasťou klinického obrazu je prítomnosť **obezity s prejavmi hyperinzulinémie, poruchou glukózovej tolerancie**, ktoré ďalej prispievajú k zvyšovaniu TAG.

Terapia

Pri nedostatočnom efekte **režimových opatrení (diéta, redukcia hmotnosti, zvýšená pohybová aktivita, reštrikcia alkoholu)** pristupujeme k individuálnej **farmakologickej liečbe**. U pacientov iniciujeme liečbu **statínmi** alebo **fibrátmi** (vzhľadom na prítomnosť rôznych fenotypov podľa konkrétnej metabolickej odchýlky), veľmi často je nutná aj kombinovaná liečba (statín-fibrát), do úvahy prichádza aj terapia kyselinou nikotínovou (na na trhu v SR však nie je dostupná) (6).

Familiárna dysbetalipoproteinémia

Familiárna dysbetalipoproteinémia (HLP typu III podľa Fredricksonovej klasifikácie) bola prvým klinickým syndrómom zaradeným medzi primárne DLP. Prvýkrát ju opísal Addison (opísal aj adrenálnu insuficienciu a pernicióznou anémiou) a Gull (lekár kráľovny Viktórie) v roku 1851. Podkladom tejto DLP je polymorfizmus v géne pre apolipoproteín E (apo E), konkrétne prítomnosť alely apo E2 v homozygotnom alebo heterozygotnom stave. Až 90 % pacientov s familiárnou dysbetalipoproteinémiou sú homozygoti pre apo E₂, avšak ani homozygotná forma apo E₂/E₂ (frekvencia tohto genotypu v populácii je 1:100) nemusí byť nutne spojená s manifestáciou familiárnej dysbetalipoproteinémie (frekvencia familiárnej dysbetalipoproteinémie v populácii sa odhaduje na 1:5 000) (20). DLP pri genotype s alelou apo E₂ môže byť exacerbovaná napr. obezitou, diabetom mellitom alebo hypotyreózou. Častejšie sa manifestuje u mužov, u žien väčšinou až v menopauze.

Obrázok 6. Tuberózne xantómy pri familiárnej dysbetalipoproteinémii.



Zdroj: www.com.vt.edu.

Obrázok 7. Xantoma striae palmarum pri familiárnej dysbetalipoproteinémii (žltavé sfarbenie dlaňových a medziprstových rýh).



Zdroj: www.merckmedicus.com.

Pri rutinnom laboratórnom vyšetrení nachádzame **zvýšené hodnoty ako TAG (5 – 20 mmol/l)**, tak aj **cholesterolu (7 – 12 mmol/l)**. Typickým nálezom je prítomnosť tzv. pomalejšie pre-β VLDL frakcie v plazme pri elektroforéze. Na stanovenie diagnózy je nutné vyšetrenie apo E fenotypu v špecializovanom laboratóriu.

Tento typ DLP býva sprevádzaný **v klinickom obraze** tuberóznymi (1 – 3 cm) (obrázok 6) a tuberoeruptívnymi (3 – 8 mm) **xantómami** lokalizovanými na kolenách, lakťoch a predlaktiach. Charakteristické sú tzv. *xantoma striae palmarum* (žltavé sfarbenie dlaňových a medziprstových rýh) (obrázok 7). Výskyt xanteliziem očných viečok a *arcus senilis corneae* nebýva pravidlom. Najzávažnejšou klinickou komplikáciou familiárnej dysbetalipoproteinémie je akcelerácia predčasnej aterosklerózy (periférne a koronárne artérie) (21). Často sú prítomné aj ďalšie ochorenia ako obezita, artériová hypertenzia, porucha glukózovej tolerancie alebo manifestný diabetes mellitus 2. typu, hyperurikémia alebo manifestná dna.

Terapia

V liečbe vyžívame najmä **nefarmakologickú liečbu (diétne opatrenia, reštrikcia kalorického príjmu, redukcia hmotnosti, zvýšenie pohybovej aktivity)**, pokiaľ tieto opatrenia nie sú účinné, liekom voľby sú **fibráty, statíny** alebo nízke dávky **kyseliny nikotínovej** (6).

Tabuľka 2. Prehľad primárnych (genetických) príčin nízkeho HDL-C.

Primárne (genetické) príčiny nízkeho HDL-C

Apo A-I

- Kompletný deficit apo A-I
- Mutácie apo A-I (apo A-IMILANO)

LCAT

- Kompletný deficit LCAT
- Parciálny deficit LCAT (fish-eye disease)

ABCA-1

- Homozygotna a heterozygotna forma Tangierskej choroby
- Familiárna hypoalfalipoproteinémia

Neznáma genetická etiológia

- Familiárna hypoalfalipoproteinémia
- Familiárna kombinovaná hyperlipidémia s nízkym HDL-C
- Metabolický syndróm

Vysvetl.: Apo A-I – apolipoprotein A-I, LCAT – lecitín cholesterol acyl transferáza, ABCA-1 – ABCA-1 transportér – kľúčový bunkový receptor pri efluxe cholesterolu sprostredkovanom pomocou apo A-I.

Primárne hypoalfalipoproteinémie

Primárne hypoalfalipoproteinémie – genetické príčiny spôsobujúce nízke koncentrácie HDL-C sa vyskytujú raritne, najčastejšie vrodené formy sú uvedené prehľadne v tabuľke 2.

Záver

Klasifikácia dyslipoproteinémii prešla veľmi dlhým vývojom. V prvej časti sme si zosumarizovali primárne (vrodené) DLP (podľa niektorých autorov patrí do tejto kategórie až 90 % DLP).

V ďalšej časti v budúcom čísle sa budeme venovať sekundárnym formám DLP, ktoré sú dôsledkom základného ochorenia alterujúceho metabolizmus lipidov a lipoproteínov. Vedú k rovnakým komplikáciám ako primárne DLP (akcelerácia aterosklerózy, akútna pankreatitída). Sekundárna príčina DLP musí byť vylúčená pred stanovením ďalšieho terapeutického postupu, najmä preto, že ochorenie, ktoré vyvoláva sekundárnu DLP, sme schopní kauzálnie liečiť, a tak dosiahnuť aj odstránenie sekundárnej DLP.

Literatúra

1. Beaumont JL. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Bull WHO 1970; 43: 891–908.
2. Češka R. Cholesterol a ateroskleróza. Léčba hyperlipidémii. 2. vydanie, Praha, Maxdorf 1999.
3. EAS: Prevention of Coronary Heart Disease: Scientific background and new clinical guidelines. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1992; 2: 113–156.

4. Gotto AM Jr, Amarenco P, Assmann G et al. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease. New York: International Lipid Information Bureau 2003: 242.

5. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2003; 111: 1795–1803.

6. Fábryová L. Dyslipoproteinémie. In: Všeobecná a klinická endokrinológia (Eds: Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, Payer J, Michálek J.) Academic Electronic Press, Bratislava, 2004: 529–552.

7. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. Metabolic and molecular bases of inherited diseases. New York, McGraw-Hill 1995: 1981–2030.

8. Soutar AK. Low density lipoprotein receptors, 303–322. In: Betteridge DJ, Illingworth DR (Eds): Lipoproteins in health and disease. London: Arnold 1999: 1302.

9. Soutar AK, Naumova RP. Mechanisms of disease: Genetic causes of familial hypercholesterolemia. Cardiovascular medicine 2007; 4: 214–225.

10. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia Atherosclerosis 2004; 173, 55–68.

11. Durrington P, Sniderman A. Hyperlipidaemia. Oxford: Health Press Limited 2000: 5.

12. Vohnout B, Rašlová K, Gašparovič J, Franeková J, Fábryová L, Belošovičová M, Kováč G, Šebová C, Rajecová E, Stavný J, Babjak M, Donati MB, Jacoviello L. Lipid levels and their genetic regulation in patients with familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B-100: the MED PED Slovakia Project. Atherosclerosis 2003; (suppl) 4(3): 3–5.

13. Gašparovič J, Bašistová Z, Fábryová L, et al. Familial defective apolipoprotein B-100 in Slovakia. Are differences in prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 explained by ethnicity? Atherosclerosis 2007; 194: 95–107.

14. Češka R, Vrablík M, Hořínek A. Familial defective apolipoprotein B-100: a lesson from homozygous and heterozygous patients. Physiol Res 2000; 49(Suppl. 1): S125–30.

15. Fábryová L, Rašlová K, Kováč G. Familiárna hypercholesterolemia – WHO MED-PED projekt na Slovensku. Čo sme dosiahli – výsledky pilotnej štúdie za rok 2000. Medicínsky Monitor 2001; 5: 36–38.

16. Rašlová K, Fábryová L. Stanovisko k problematike familiárnych hyperlipoproteinémii a riziku kardiovaskulárnych ochorení v Slovenskej republike. Cardiol 2008;17 (1): 9–14.

17. Brunzell JD. Familial chylomikronemia due to a circulating inhibitor of lipoprotein lipase activity. J Lipid Res 1983; 24: 147–155.

18. Bhatnagar D. Hypertriglyceridaemia. In: Betteridge DJ, Illingworth DR (Eds): Lipoproteins in health and disease. Arnold London 1999; 737–751.

19. Dobiášová M, Rašlová K, Rauchová H et al. Therogenic lipoprotein profile in families with and without history of early myocardial infarction. Physiol Res 2001; 50(1): 1–8.

20. Rall SC Jr, Mahley RW. The role of apolipoprotein E genetic variants in lipoprotein disorders. J Int Med 1992; 231: 653–669.

21. Rašlová K, Smolková B, Vohnout B et al. Apolipoprotein E genotypes in offspring with a positive and negative family history of premature myocardial infarction. Clin Genet 1998; 53(5): 387–390.

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

Metabol KLINIK s. r. o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia, MED PED centrum Cukrová 3, 811 08 Bratislava metabol.klinik@zoznam.sk

