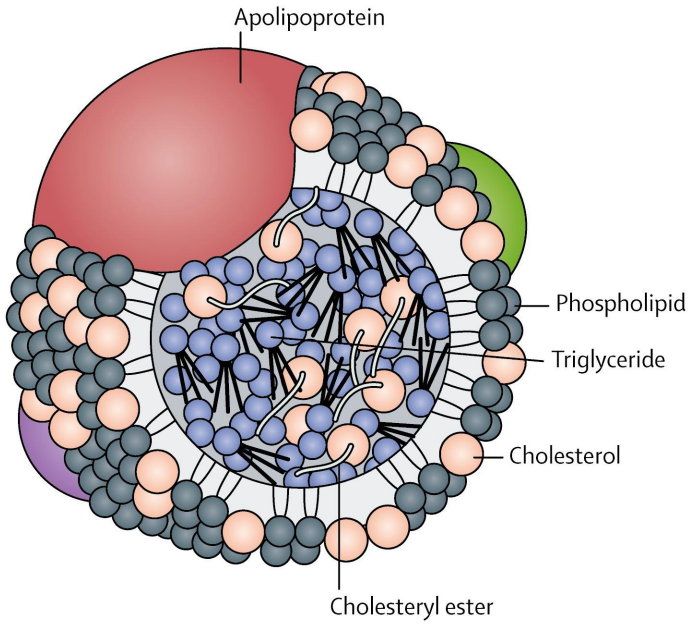
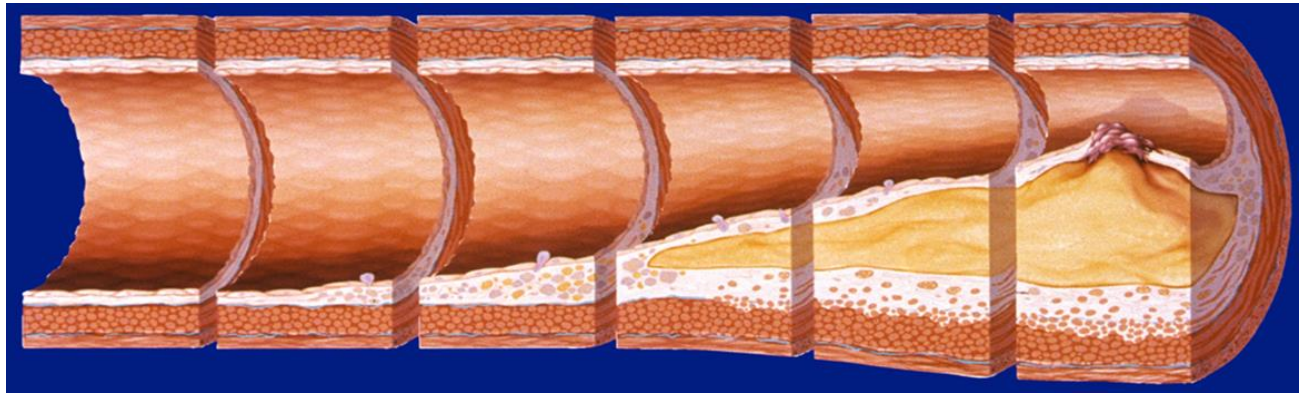
Lipidrubbningar, Vad och Varför?



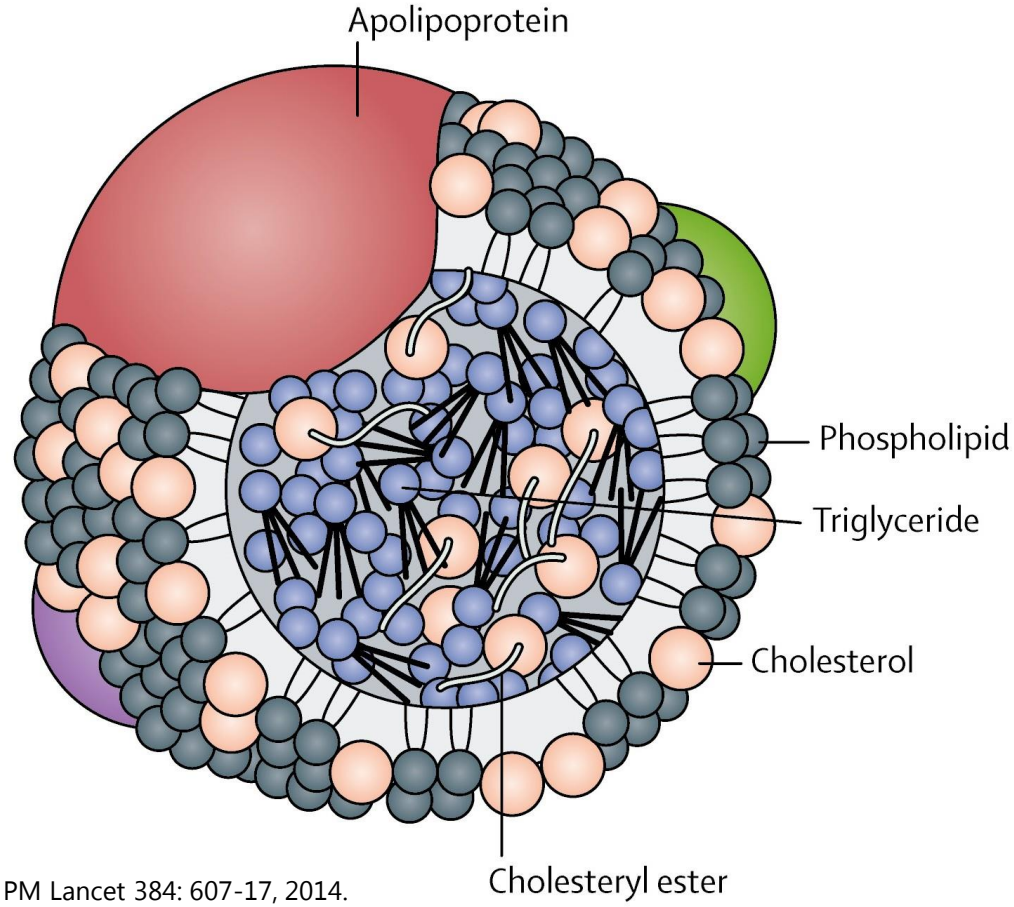


Joakim Sandstedt
Specialistläkare, PhD

Klinisk kemi SU/S och
Lipidmottagningen, kardiologen SU/S

Lipoproteiner, principiell struktur

Sfäriska komplex bestående av lipider och proteiner (apoproteiner) = amphipathiska molekyler



Ridker PM Lancet 384: 607-17, 2014.

Inre kärnan:

Triglycerider (TG)

Kolesterol estrar (CE)

Yttre membranet:

Apoproteiner

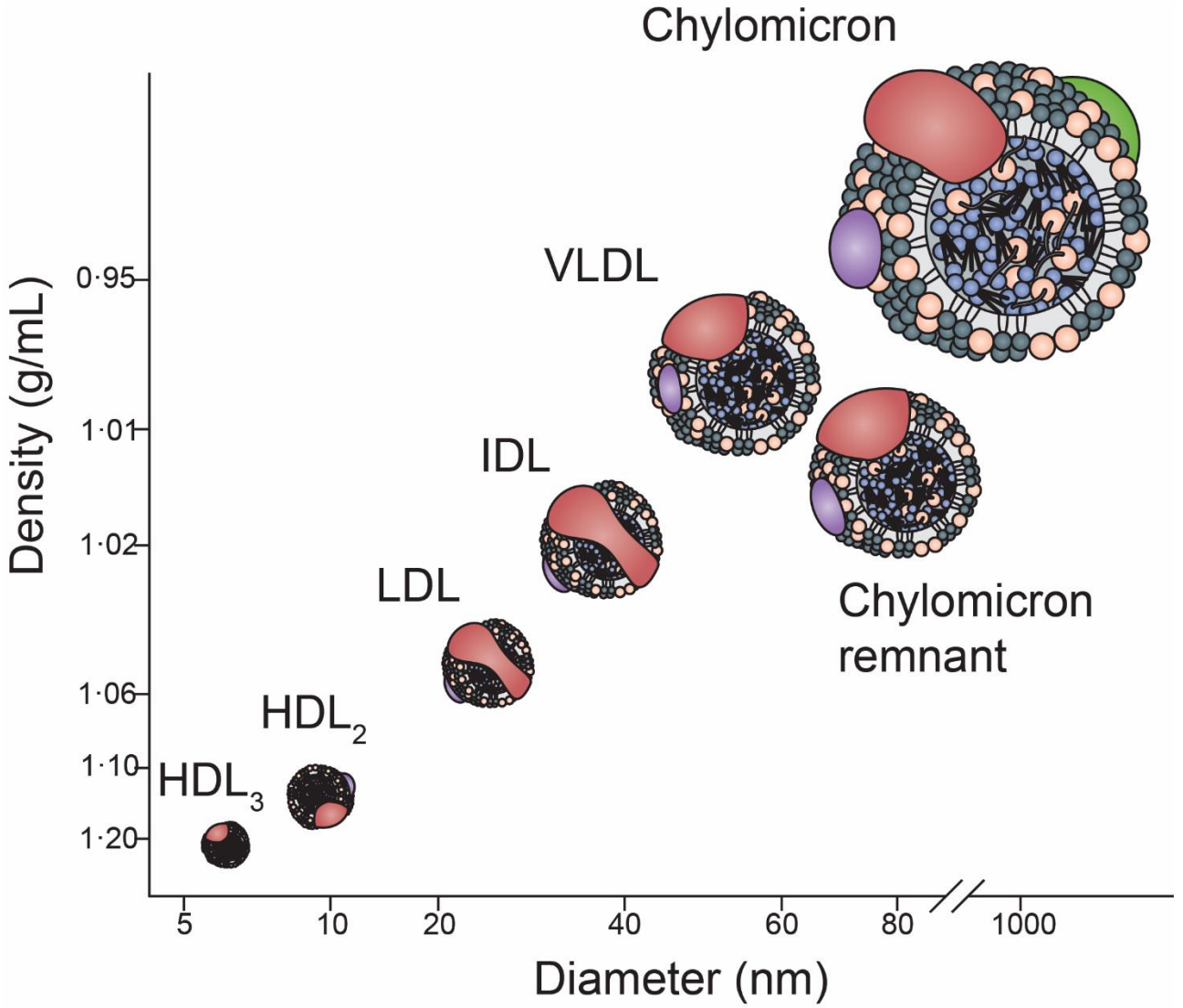
Phosfolipider

Kolesterol (ej förestrat).

Huvudklasser av lipoproteiner

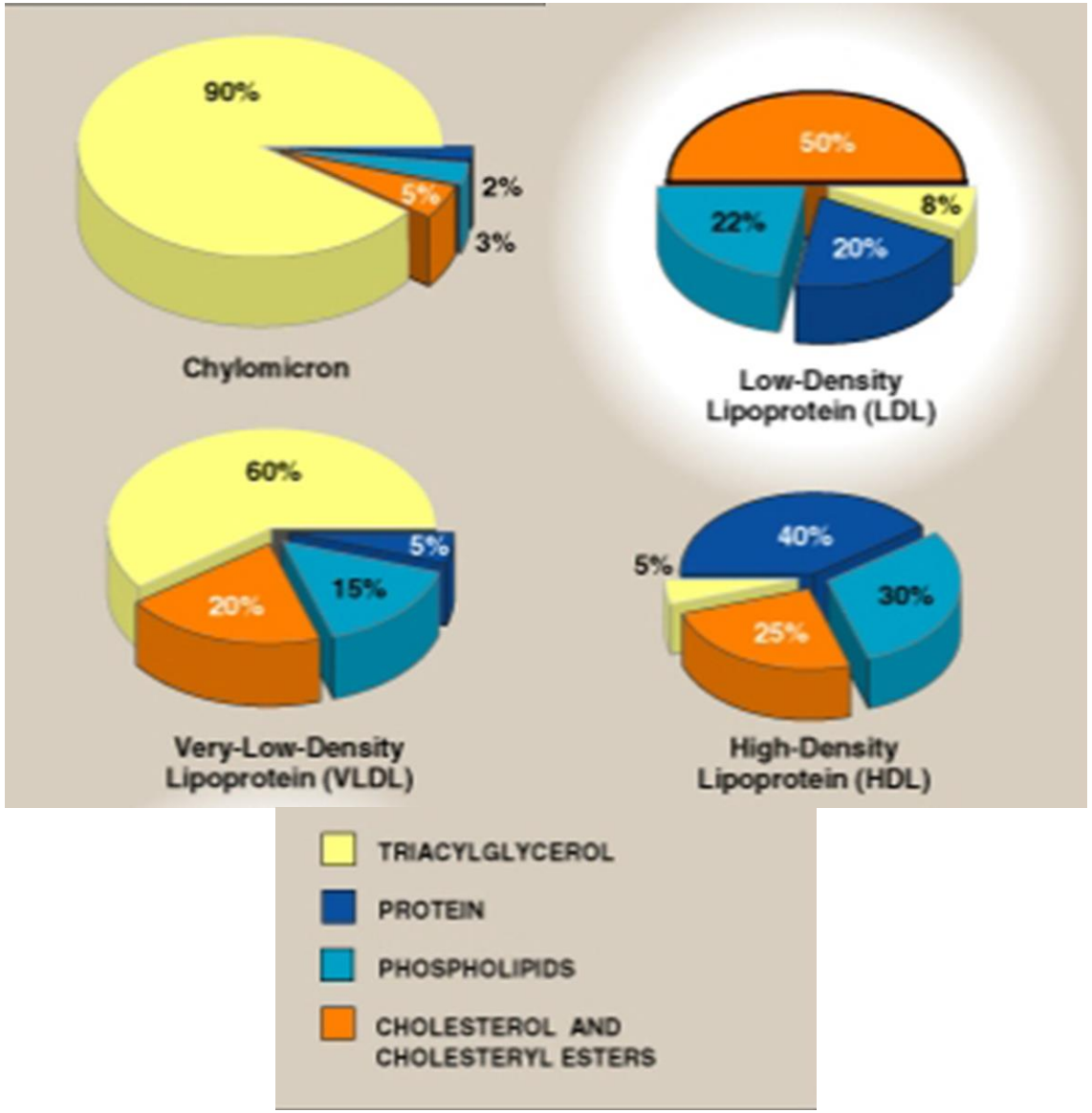
Skiljer sig åt i protein och lipidsammansättning.

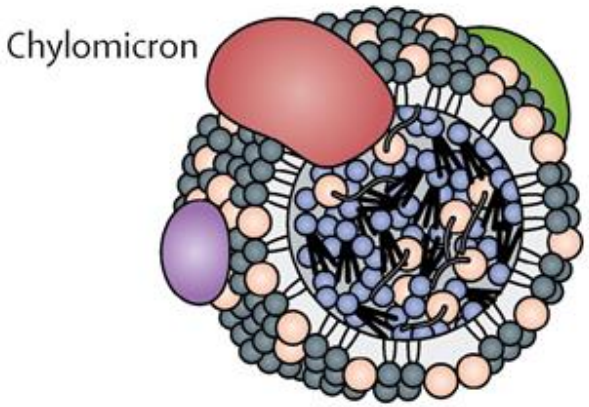
Indelningen baseras på storlek och densitet.

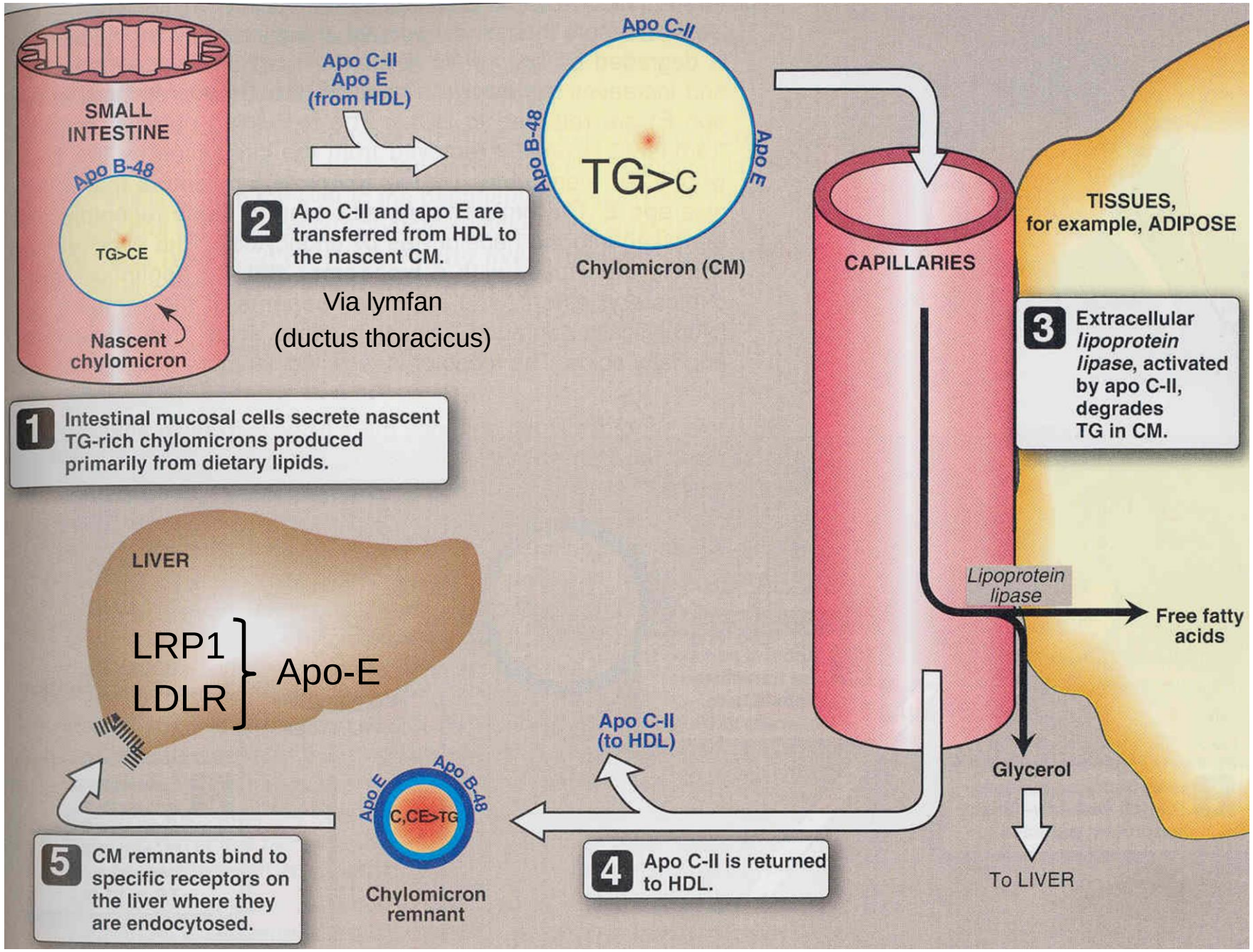


Adapted from Ridker PM Lancet 384: 607-17, 2014.

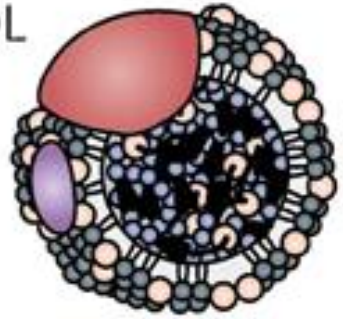
Sammansättning av lipoproteiner



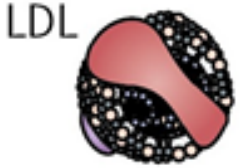

Chylomicron


SMALL INTESTINE
Apo B-48
TG>CE
Nascent chylomicron
Apo C-II
Apo E
(from HDL)
2 Apo C-II and apo E are transferred from HDL to the nascent CM.
Via lymfan
(ductus thoracicus)
Apo C-II
Apo B-48
TG>C
Apo E
Chylomicron (CM)
CAPILLARIES
TISSUES,
for example, ADIPOSE
3 Extracellular lipoprotein lipase, activated by apo C-II, degrades TG in CM.
1 Intestinal mucosal cells secrete nascent TG-rich chylomicrons produced primarily from dietary lipids.
LIVER
LRP1
LDLR
Apo-E
Lipoprotein lipase
Free fatty acids
Glycerol
To LIVER
Apo C-II
(to HDL)
Apo E
Apo B-48
C,CE>TG
Chylomicron remnant
4 Apo C-II is returned to HDL.
5 CM remnants bind to specific receptors on the liver where they are endocytosed.

VLDL

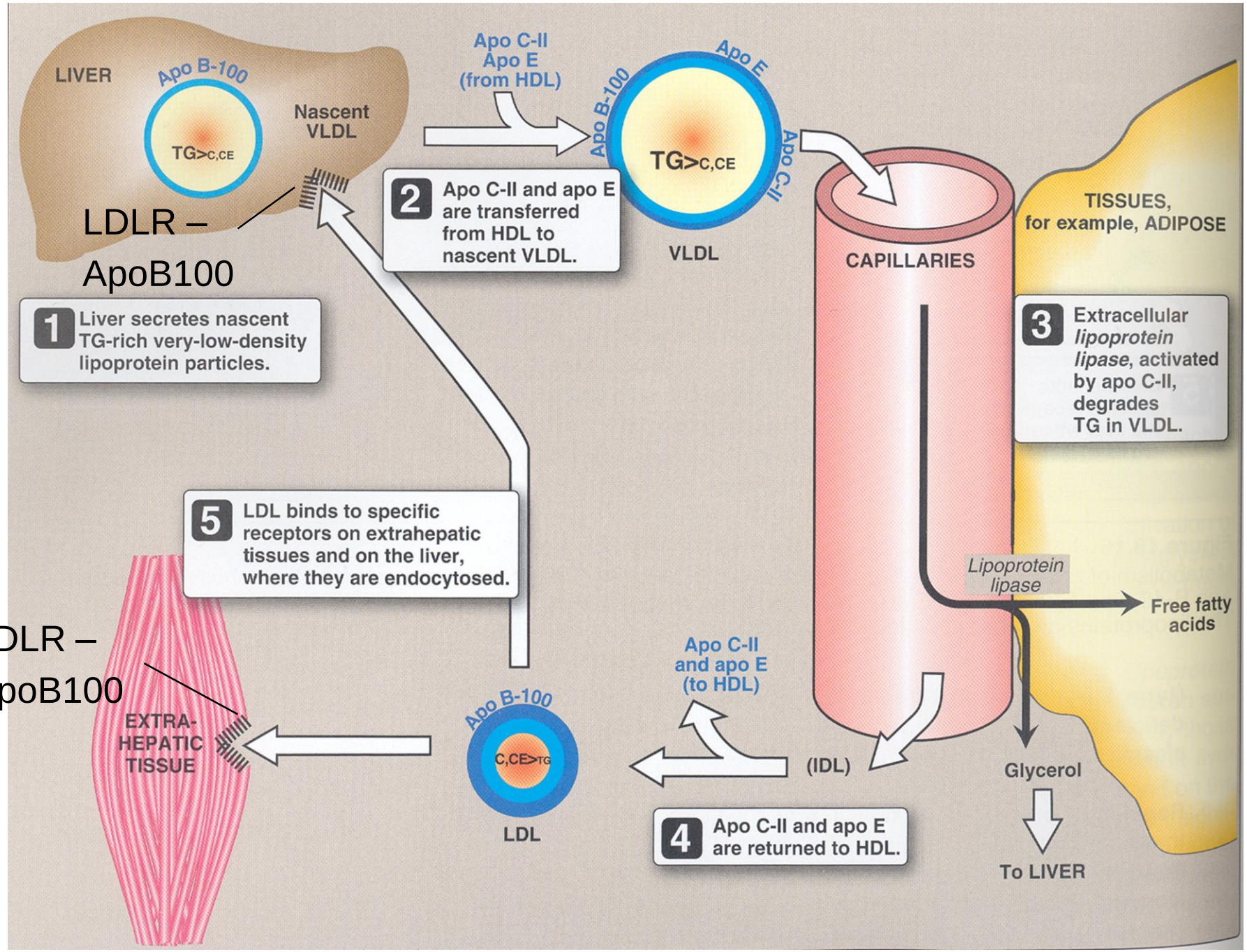


LDL

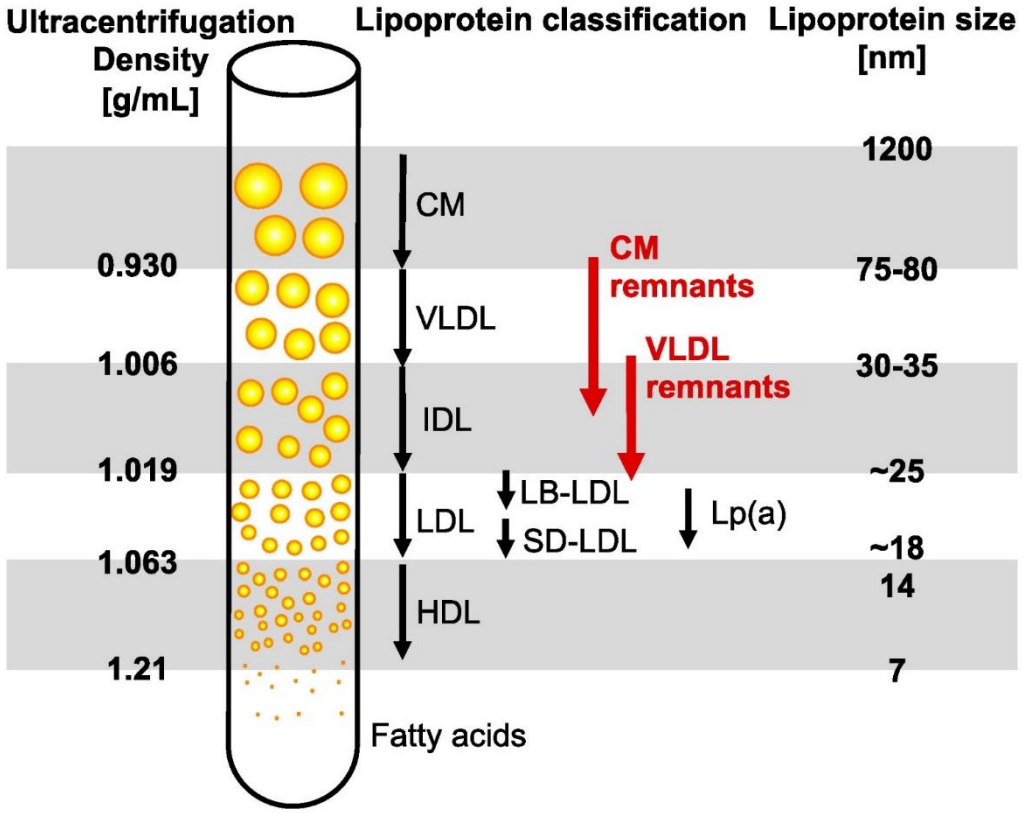


LDLR – ApoB100

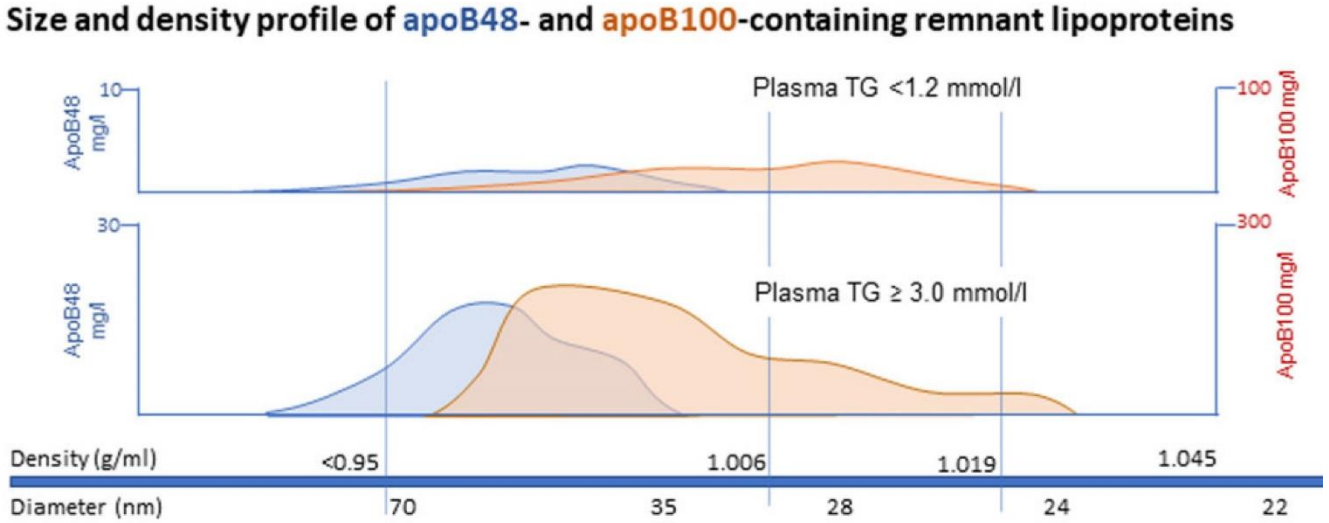
LDLR – ApoB100

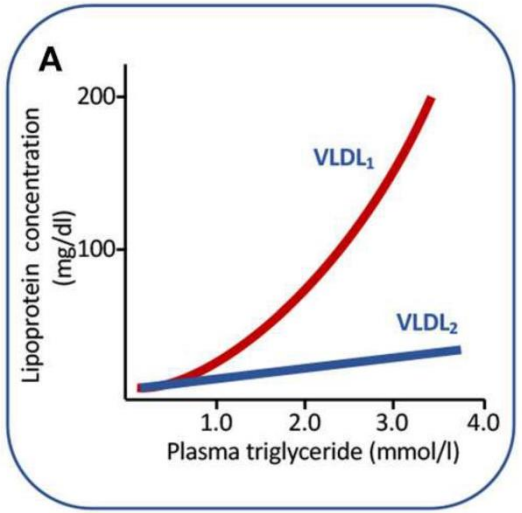


Triglycerid-rika lipoproteiner (TRLs) - remnantpartiklar



Chait A, et al. Diabetes 69: 508-516, 2020.

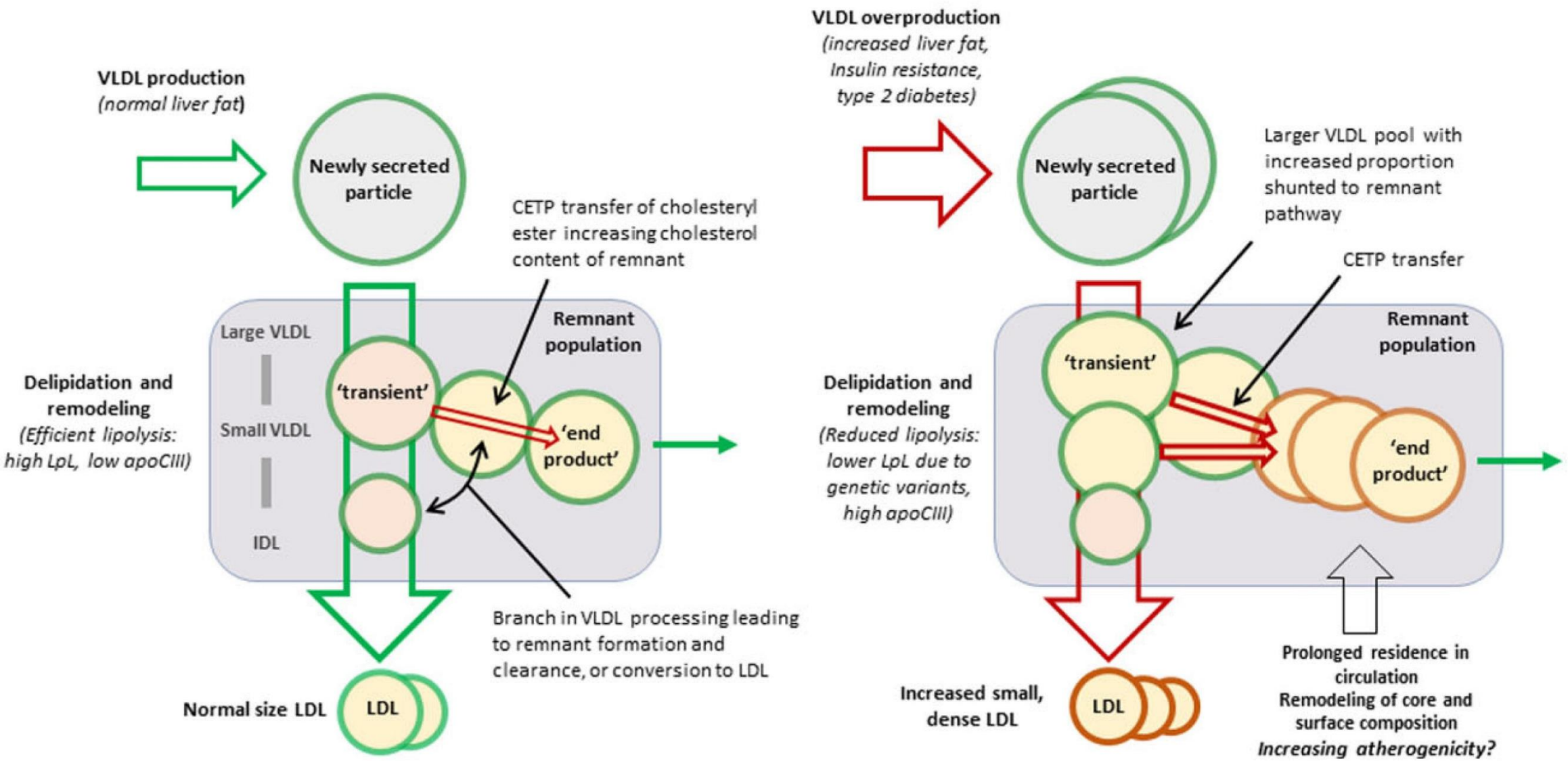




Packard CJ, et al. Front Endocrinol (Lausanne) 11: 252, 2020.

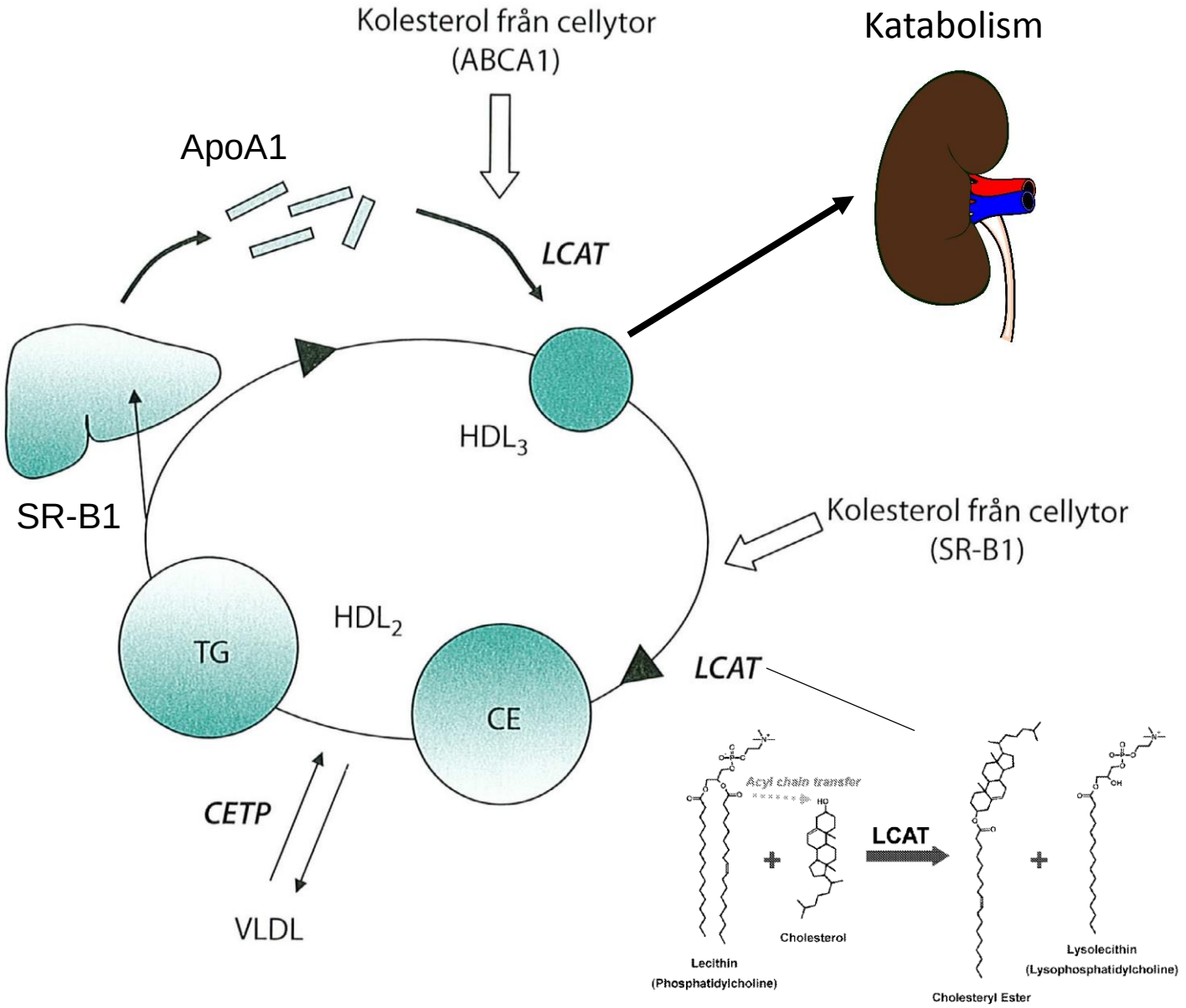
Ökning av TRL remnantpartiklar vid metabolt syndrome / diabetes

Ökad utsöndring av VLDL-1 (stora VLDL partiklar)



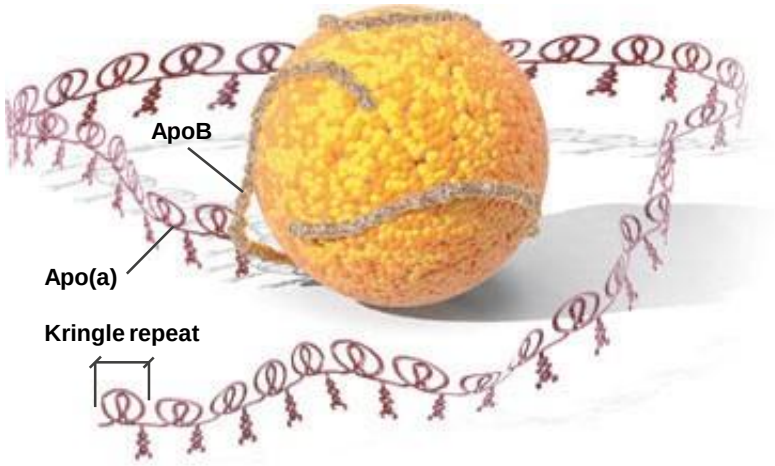
Ginsberg HN, et al. Eur Heart J 42: 4791-4806, 2021.

HDL, reverse cholesterol transfer (RCT)

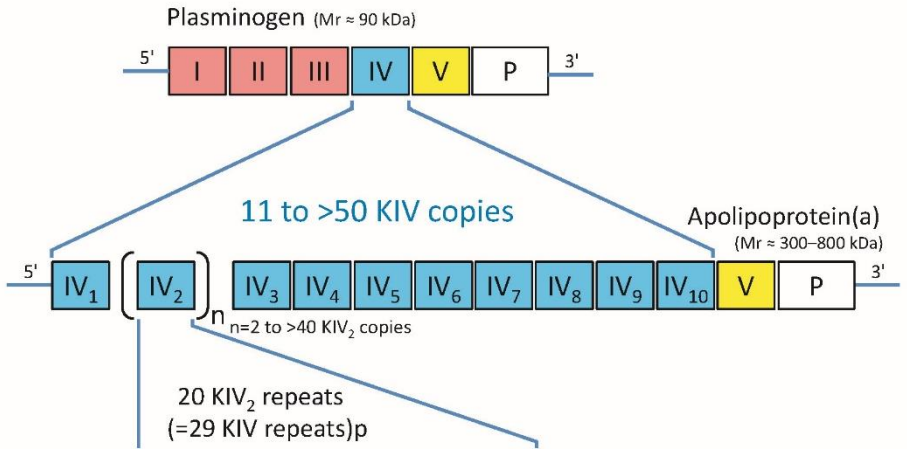


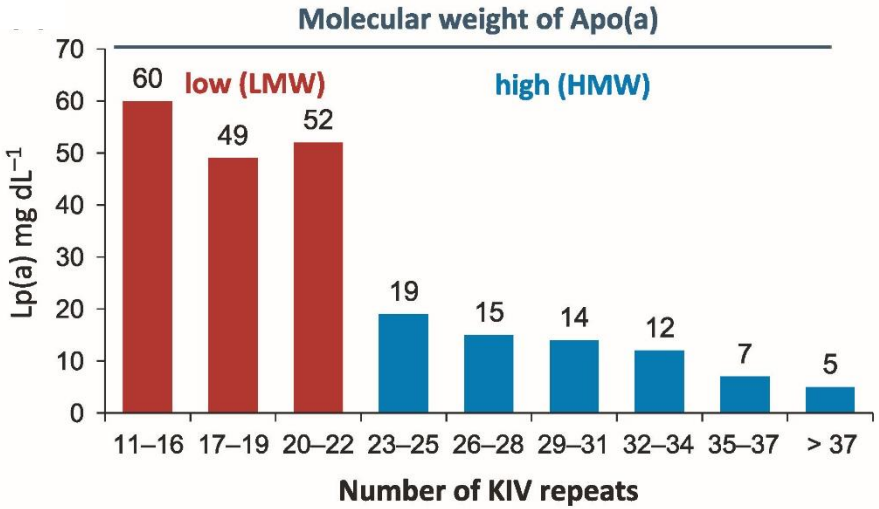
- Extracellulärt HDL re-cirkulerar mellan lipidfattiga och lipidrika partiklar.
- HDL avger kolesterol och kolesterolestrar till levern bl.a. via SR-B1 (bi-direktionell transportör). Till skillnad från LDL inget upptag av hela partikeln.
- Kolesterolestrar kan även överföras från HDL till HDL, VLDL och LDL via plasmaproteinet CETP. Tg överförs till HDL.

Lp(a)



- Lipoprotein som består av en LDL partikel till vilken ApoA är kopplad via en disulfidbrygga.
- Oklar funktion. Även omsättning i kroppen dåligt beskriven då vanligt förekommande försöksdjur saknar Lp(a) (finns hos igelkott!)
- Stor variation i koncentration mellan olika etniska grupper (höga nivåer hos t.ex. afro-amerikaner).
- Oberoende riskfaktor för hjärt-kärl sjukdom



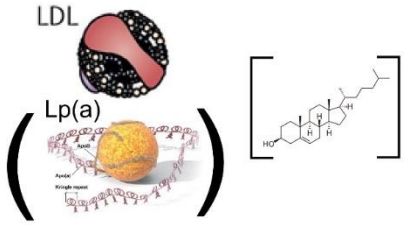


Kronenberg F, et al. J Intern Med 273: 6-30, 2013.

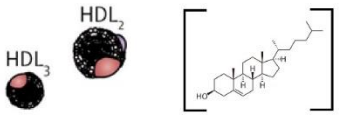
Lp(a) nivån är till 90% genetiskt betingad!

Sammanfattning, vad vi kan mäta

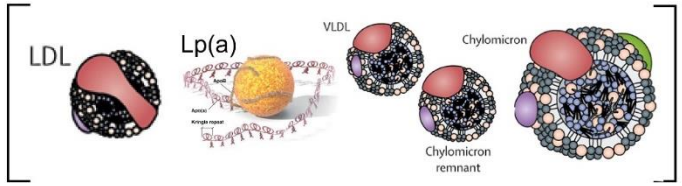
LDL-C =



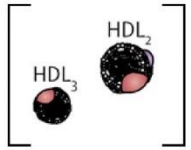
HDL-C =



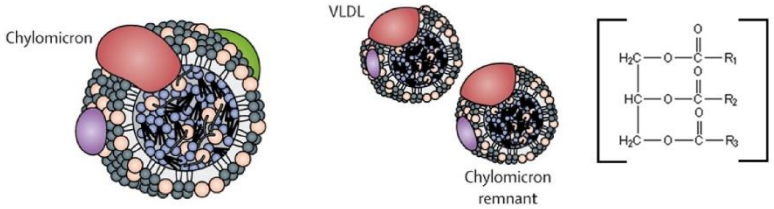
ApoB =



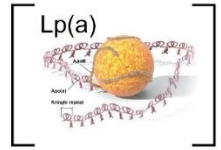
ApoA1 ~



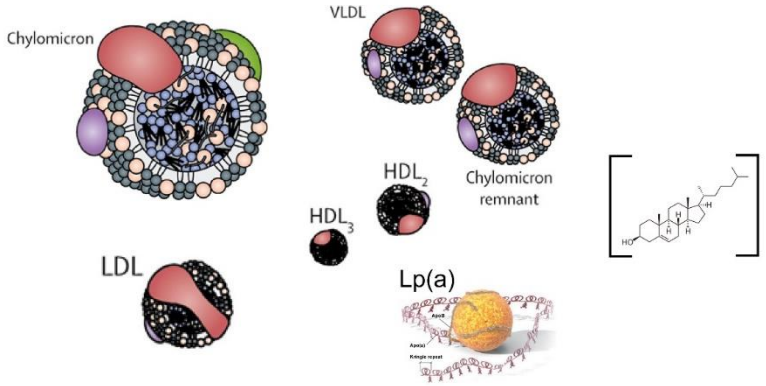
Tg ~



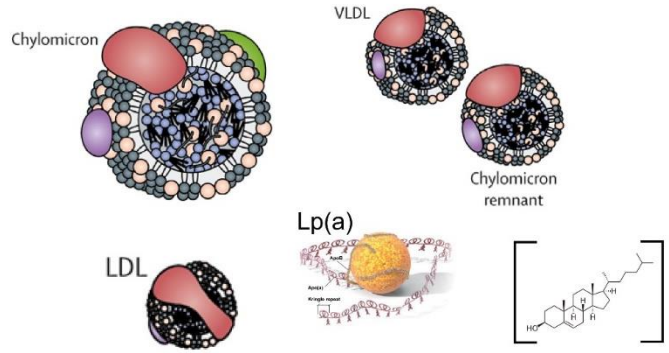
Lp(a) =



Totalkolesterol =



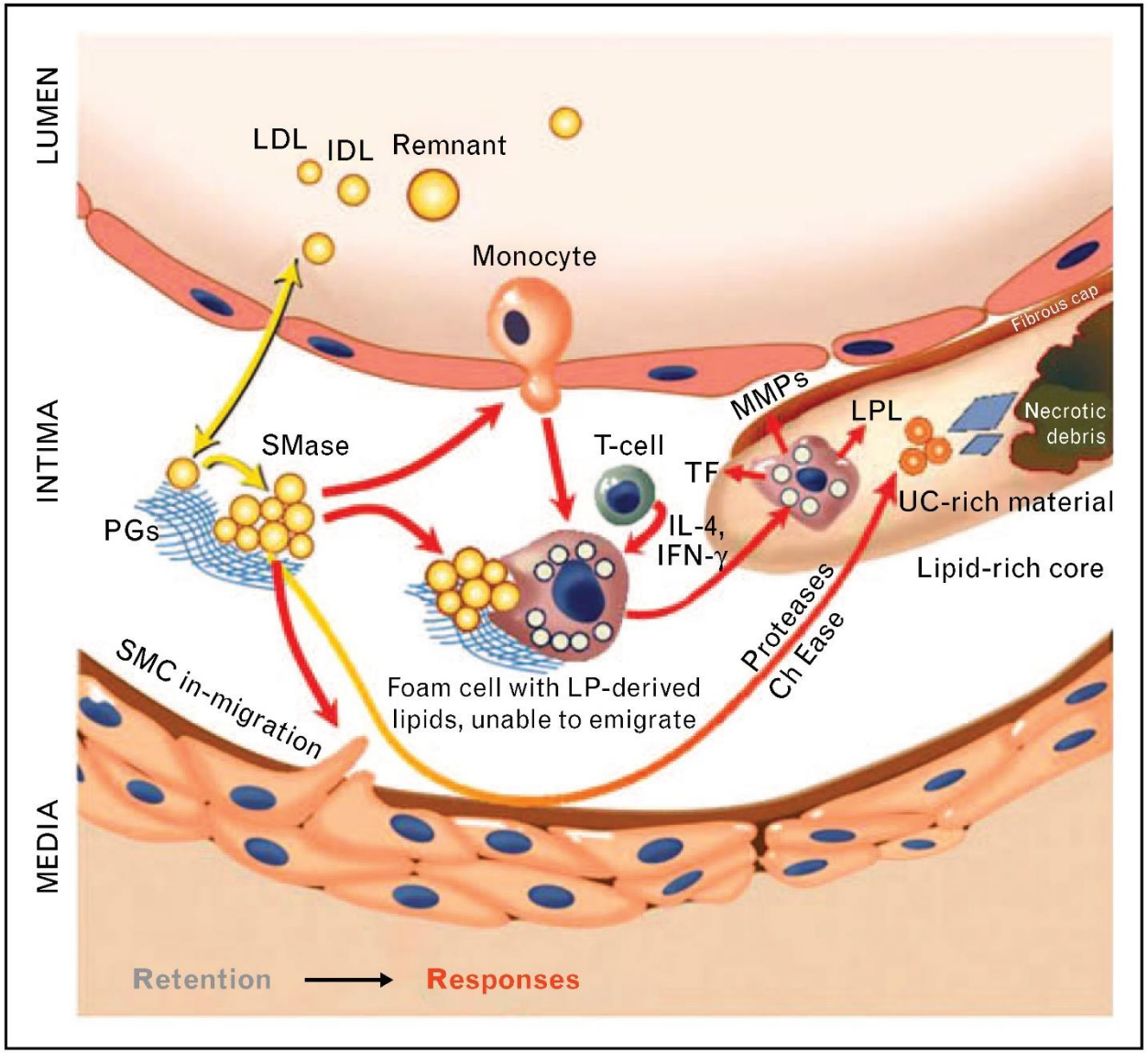
Icke-HDL-C =



Koppling mellan LDL och ateroskleros

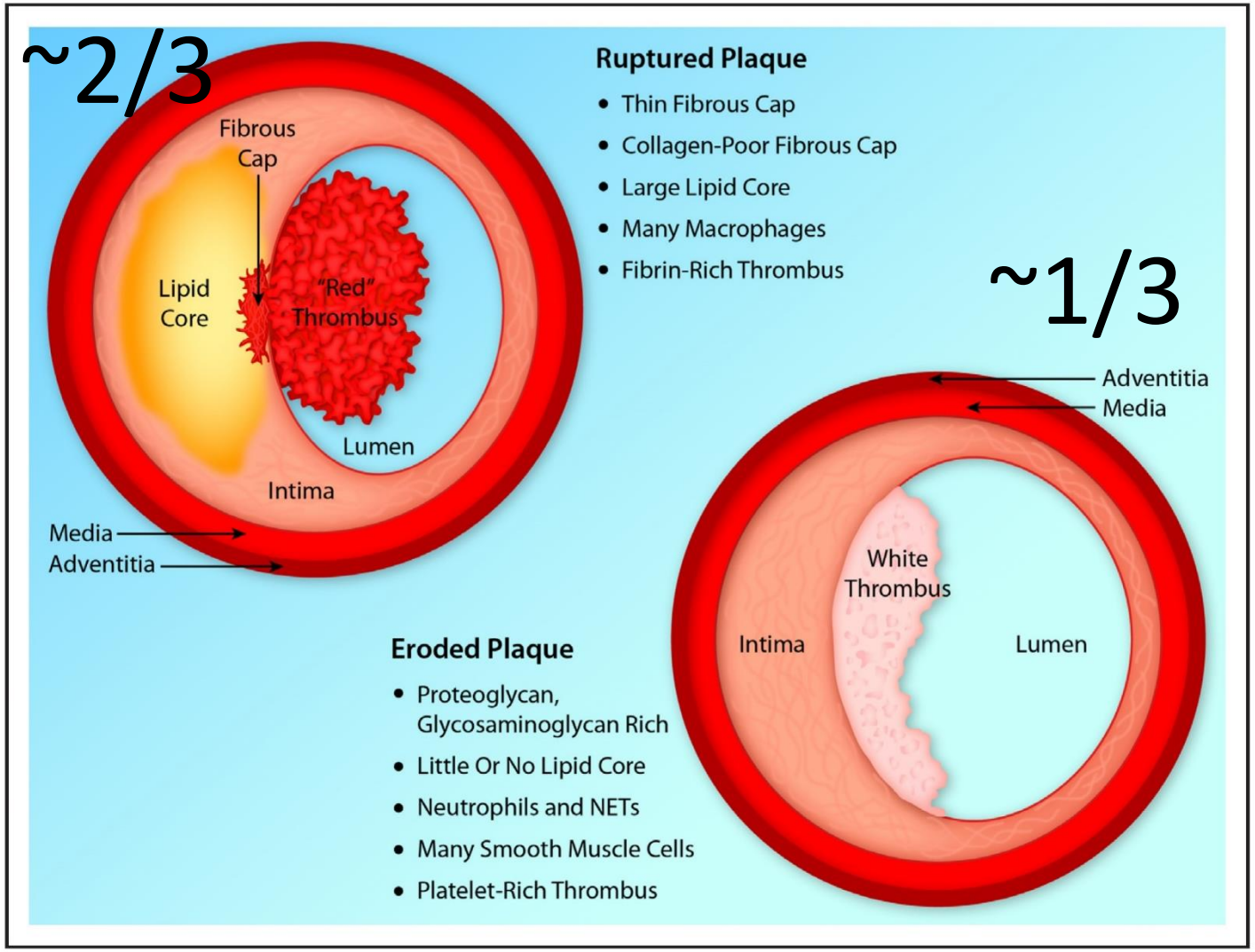
- En mekanistisk koppling har kunnat påvisas i grundvetenskapliga studier (response to retention hypotesen)
- Patienter med genetiskt betingat förhöjda nivåer LDL har mycket högre risk att drabbas av kardiovaskulär sjukdom jämfört övriga befolkningen.
- I epidemiologiska studier kan man se en stark korrelation mellan LDL nivåer och grad av aterosklerosutveckling.
- Genom att sänka halten LDL farmakologiskt kan man bromsa aterosklerosutvecklingen och minska risken för kardiovaskulär sjukdom (OBS! gäller inte endast statiner).

Koppling mellan LDL och ateroskleros – Response to retention hypotesen



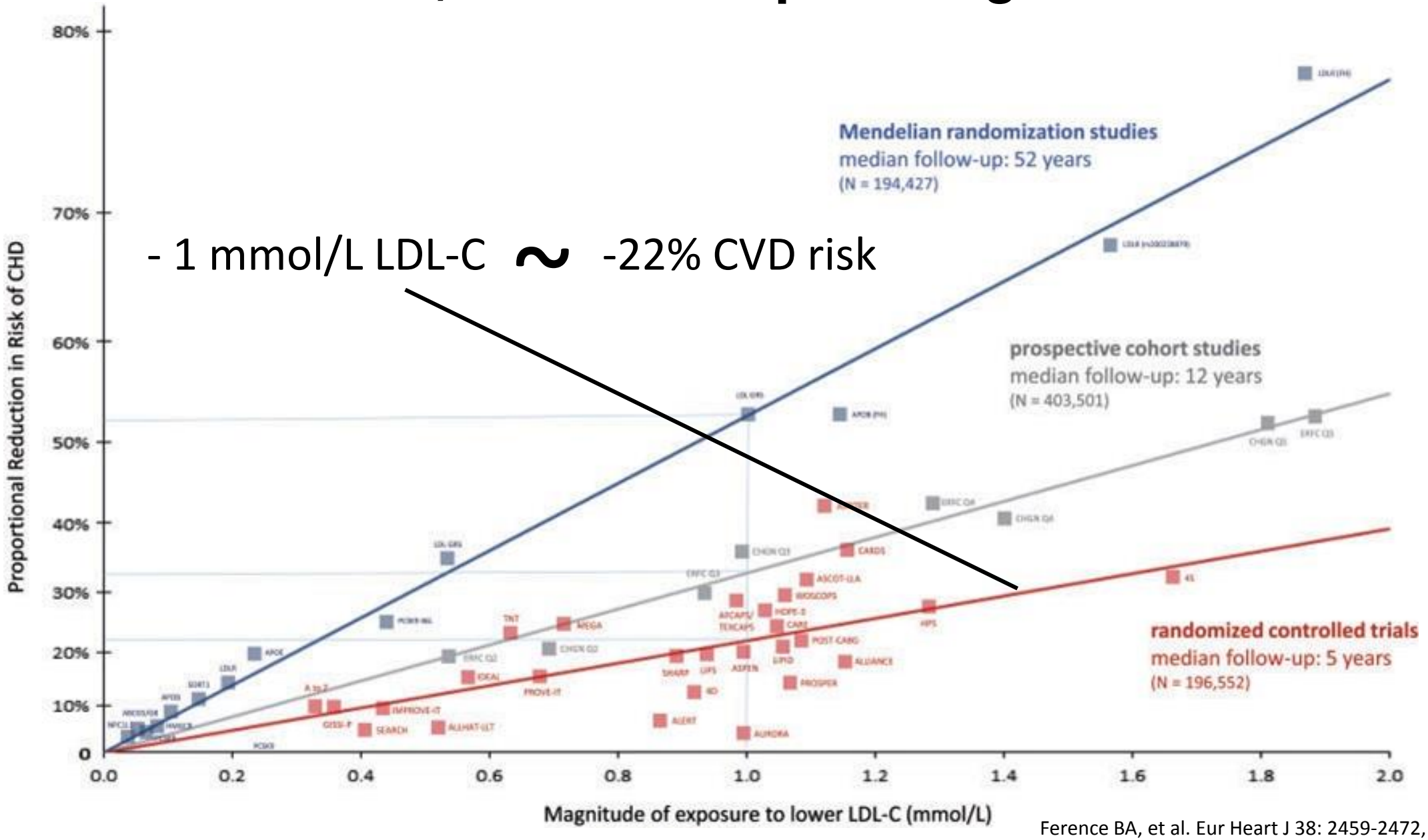
Borén J, et al.
Curr Opin Lipidol 27: 473-83, 2016.

Plack-ruptur vs plack-erosion

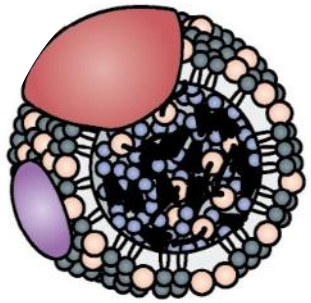


Libby P, et al. Circ Res 124: 150-160, 2019.

LDL-C, effekt av exponering över tid



Ference BA, et al. Eur Heart J 38: 2459-2472, 2017.



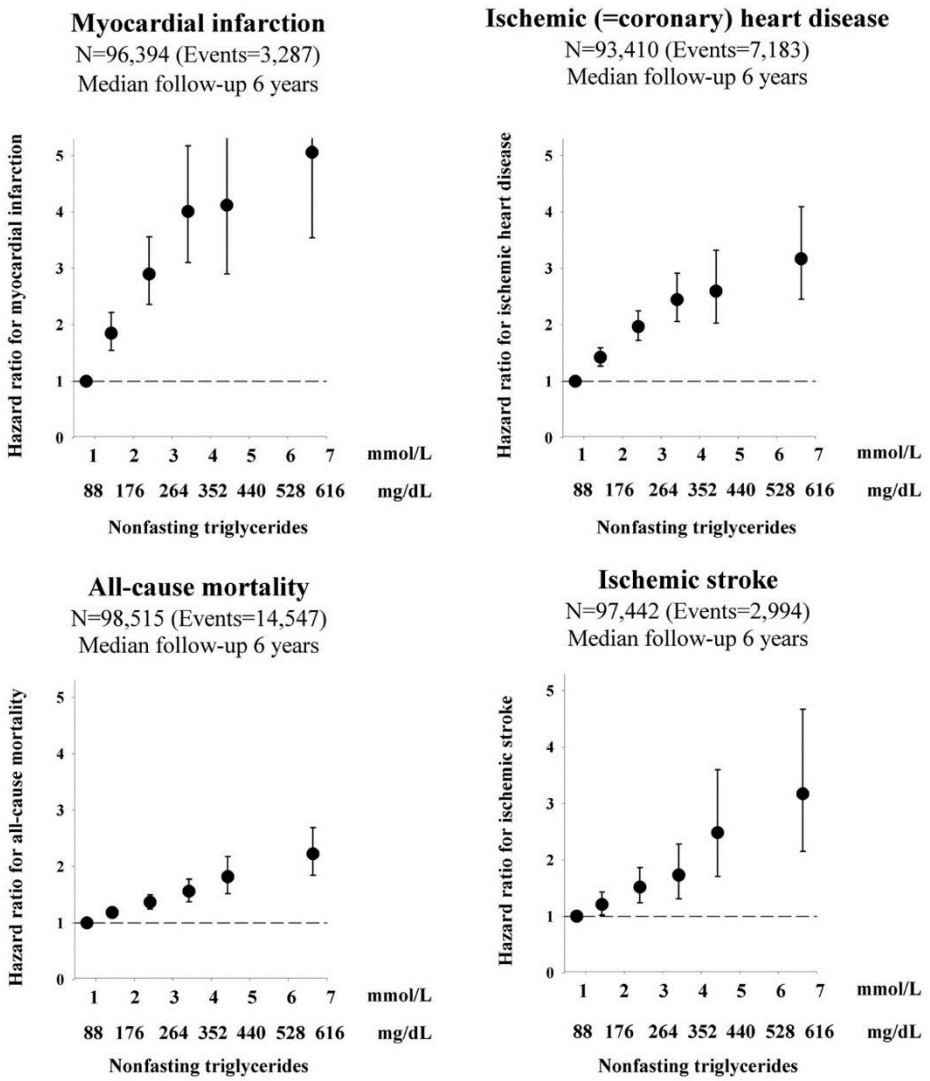
Chylomicron remnant

?

Är TRLs remnanter kopplade till ateroskleros?

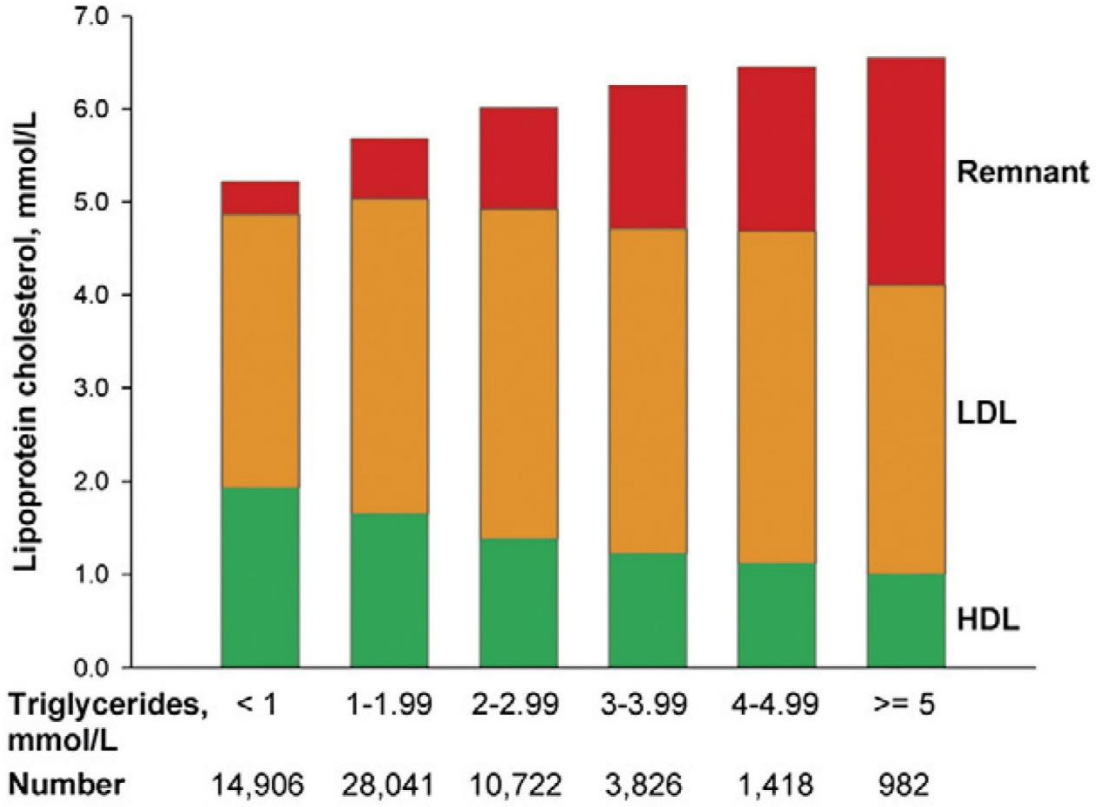
- Ökad koncentration APOCIII har kopplats till ökad risk för CVD som är oberoende av LDL-C och HDL-C nivåer, men inte av Triglycerid-nivåer.
- Flertal epidemiologiska studier har visat på ett samband mellan koncentration TRL remnants och CVD.
- Genetiska studier (Mendelian randomization) där man jämfört varianter i LPL med varianter i LDLR (loss of function) visar att båda dessa ger en ökad CVD risk. Varianter i LDL-R korrelaterat med ökat LDL-C och varianter i LPL korrelerat till ökade triglycerider.
- Patienter homozygota för APOE2/E2 (leder till sämre APOE medierat upptag i levern), och som har försämrad remnant-clearance, har kraftigt ökad CVD risk.

Triglycerider – behandlingsmål?



Copenhagen City Heart Study and Copenhagen General Population Study

Nordestgaard BG Circ Res 118: 547-63, 2016.



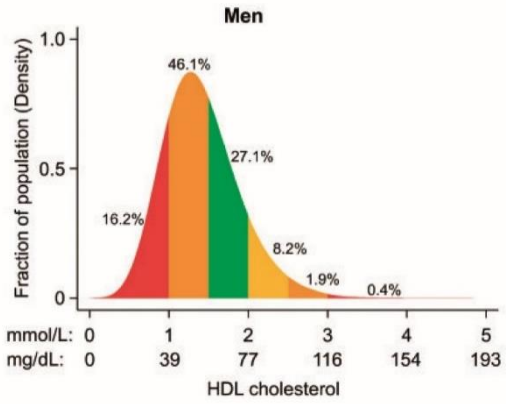
TG > 1.7: indikator för ökad CVD risk.
TG > 2.3: behandling kan övervägas
TG > 10: kopplat till ökad risk för pankreatit

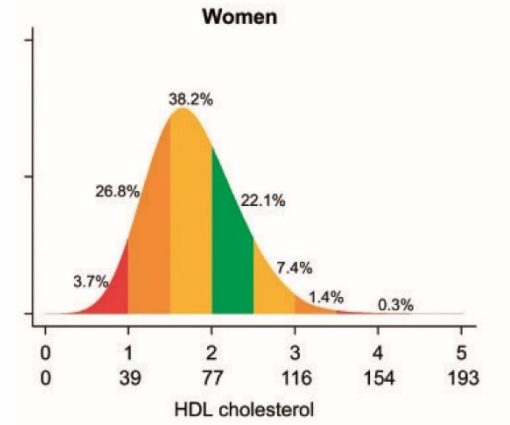
HDL = “Det goda kolesterolet”?

Ökad CVD risk:

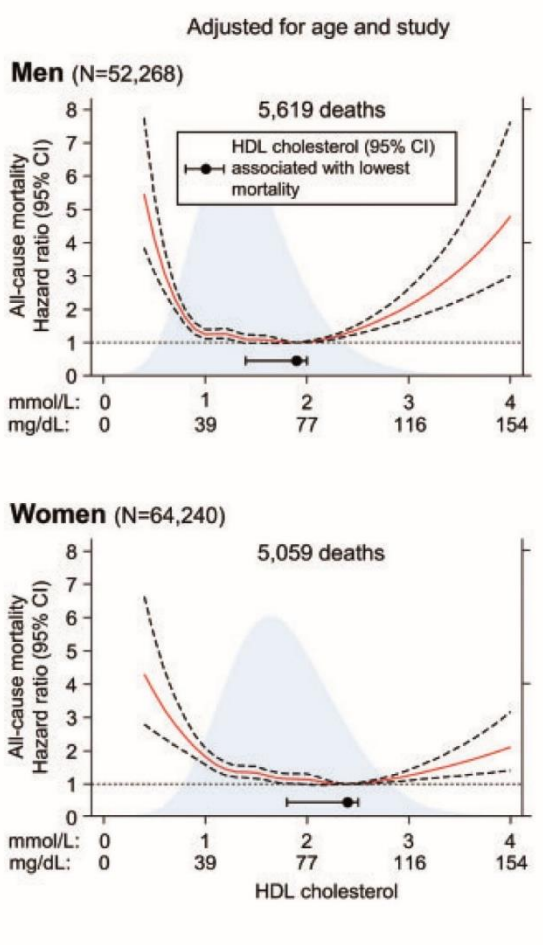
♂ < 1.0 mmol/L

♀ < 1.2 mmol/L

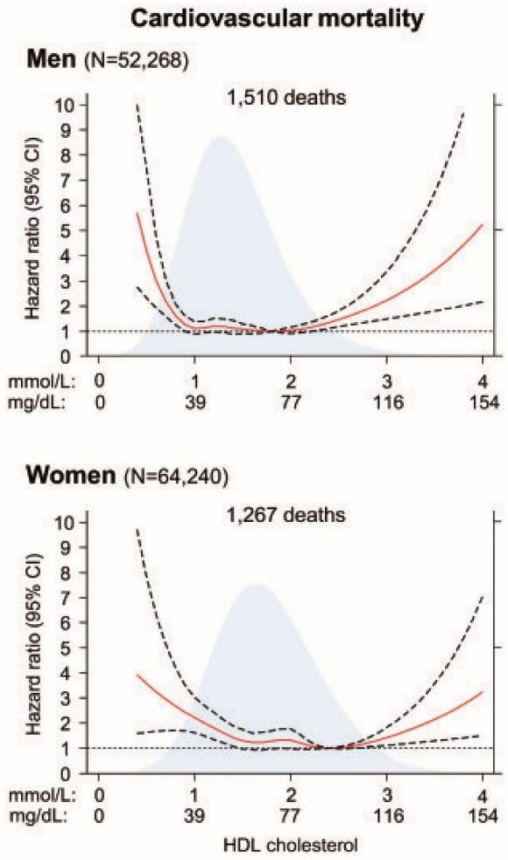




Total-mortalitet

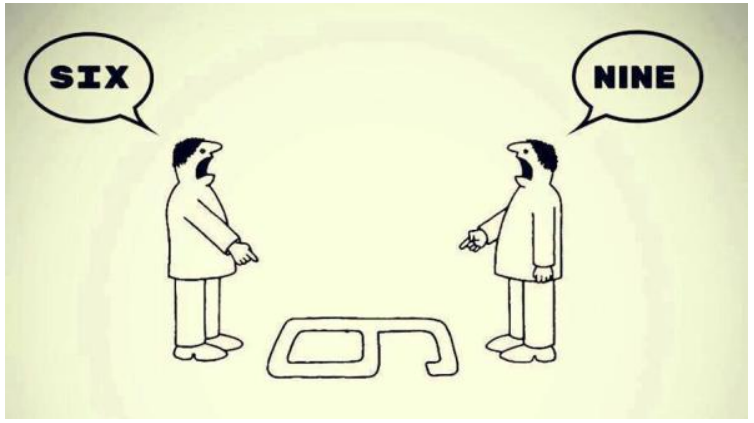


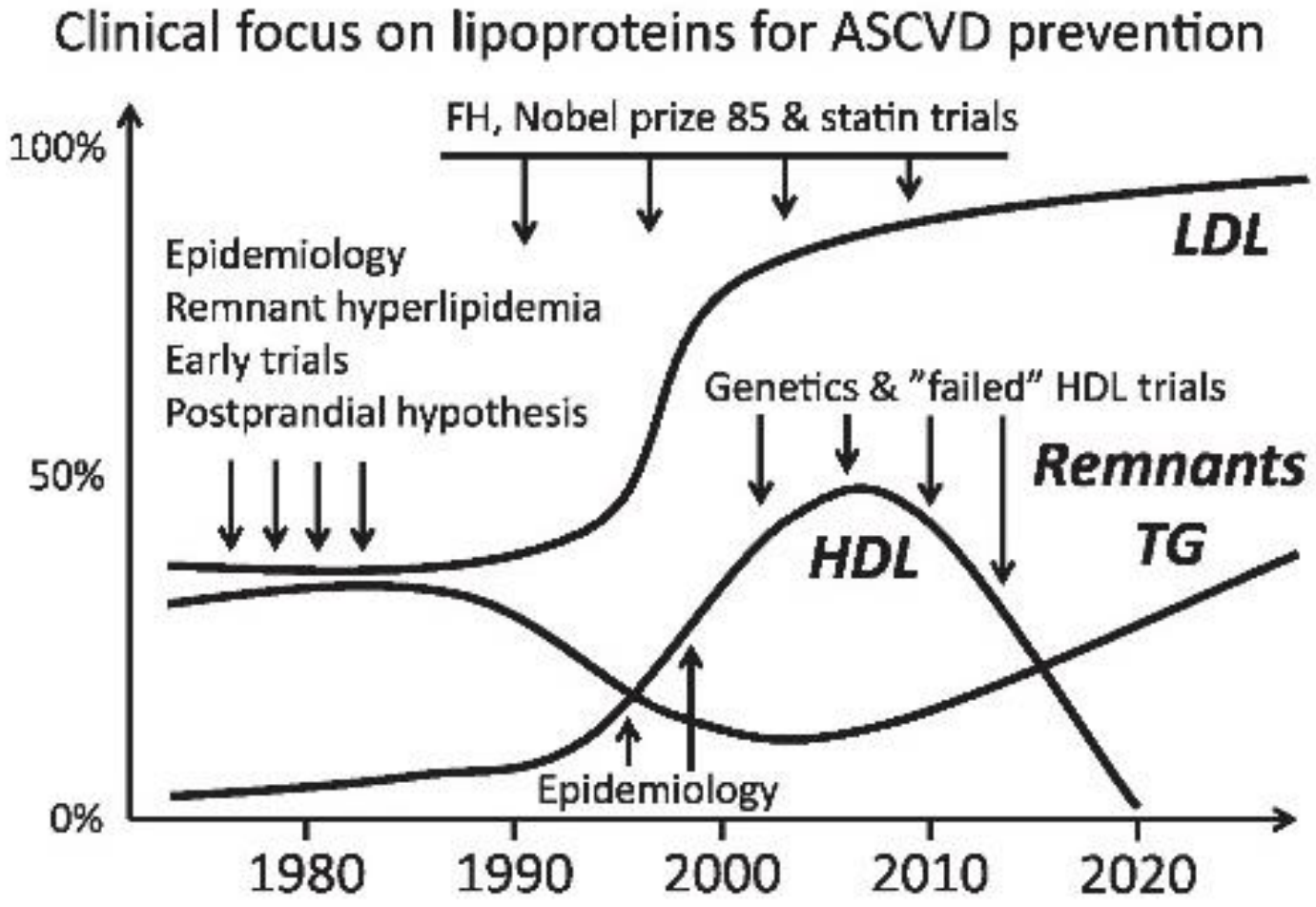
Kardiovaskulär mortalitet



Madsen CM, et al. Eur Heart J 38: 2478-2486, 2017

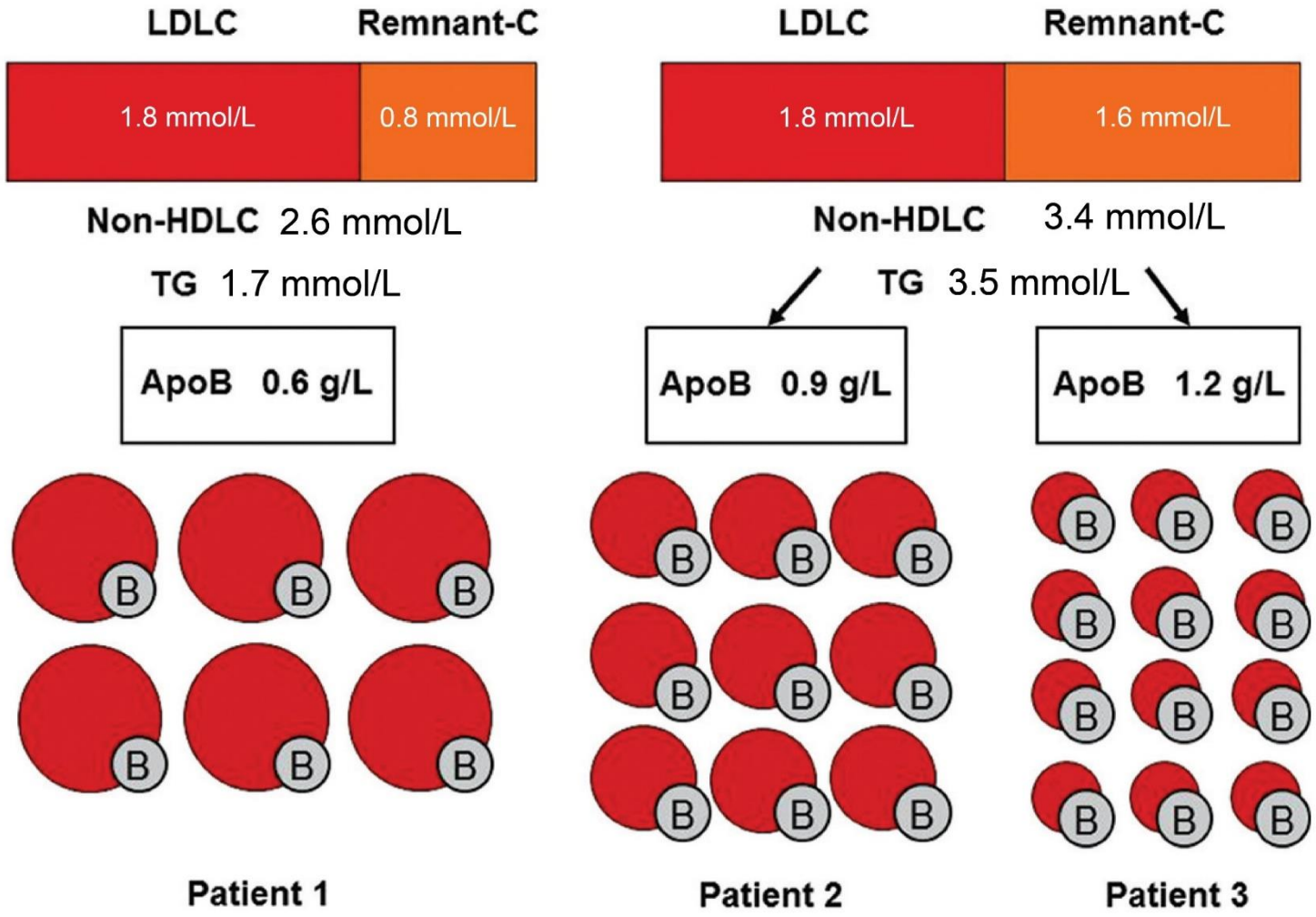
Skiftande perspektiv…





Nordestgaard BG Circ Res 118: 547-63, 2016.

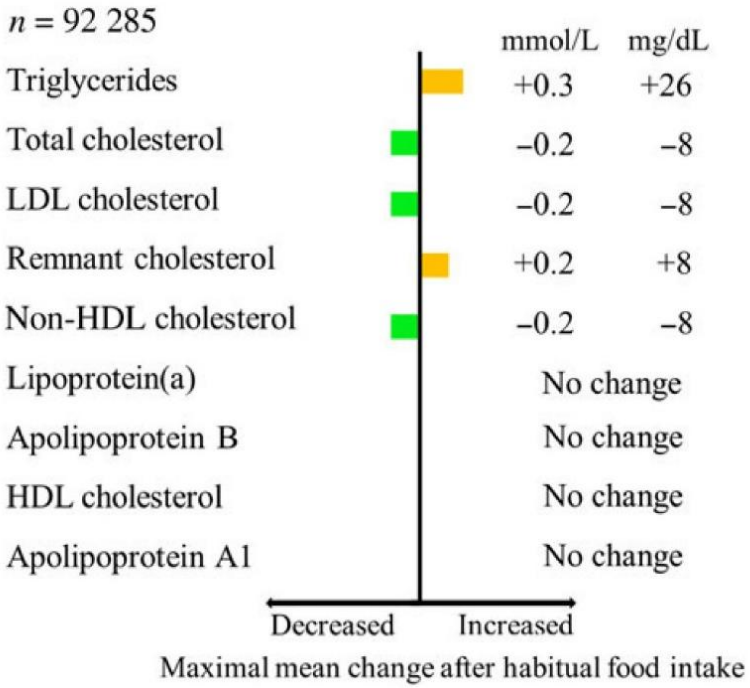
LDL-C vs ApoB / nonHDL-C

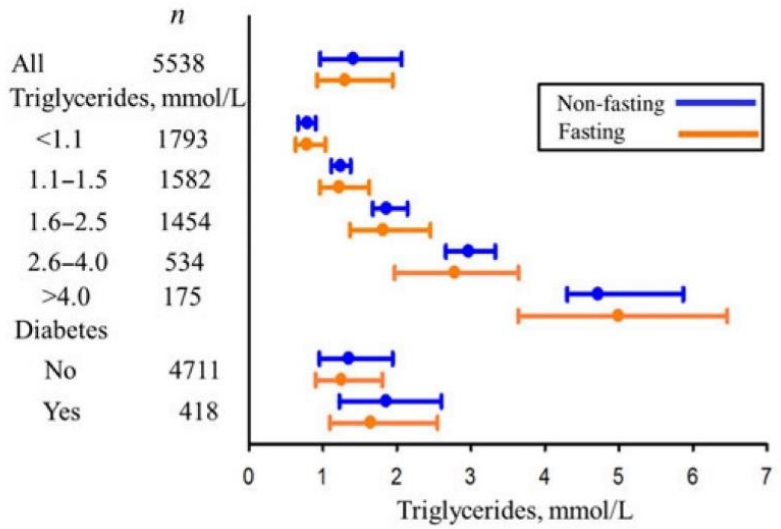


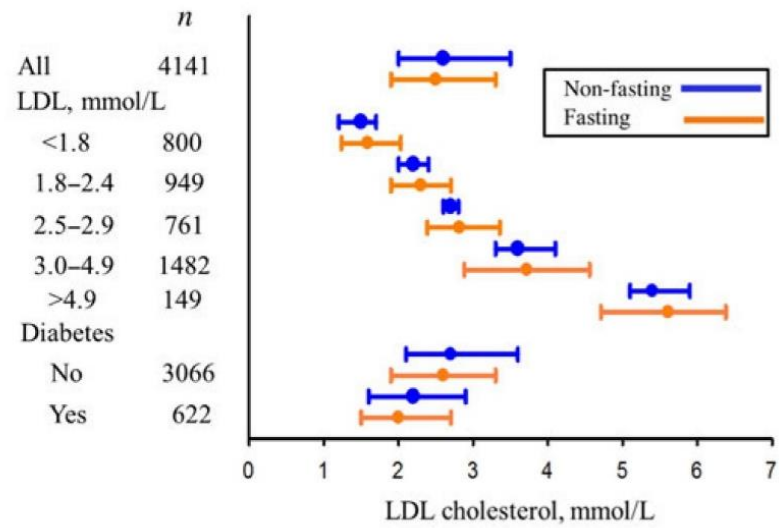
Anpassad från: Langlois MR, et al. Clin Chem 64: 1006-1033, 2018.

- LDL-C, ApoB och nonHDL-C ger ofta samstämmiga resultat.
- Hos upp till 25% av befolkningen ses dock diskordanta värden, ofta associerat med metabolt syndrom / diabetes.
- Sammanvägt verkar ApoB bäst kunna prediktera risk för CVD, det är dock få klinisk studier som utgått från mätning av ApoB och bilden är inte helt entydlig.
- I nuläget rekommenderas non HDL-C och ApoB främst som tillägg till LDL-C hos patienter med metabolt syndrome / diabetes, för ytterligare risk-stratifiering

Fasta eller inte fasta?







Nordestgaard BG, et al. Eur Heart J 37: 1944-58, 2016.

Olika typer av hyperlipoproteinemier

Primär hyperlipoproteinemi (monogenetisk)

- Familjär hyperkolesterolemi, heterozygot (vanlig)
- Familjär hyperkolesterolemi, homozygot (mycket ovanlig)!
- Familjär hypertriglyceridemi (ovanlig)

Sekundär hyperlipoproteinemi

- I samband med metabolt syndrom
- Njursvikt
- Hypotyreos
- Alkoholmissbruk m.m.

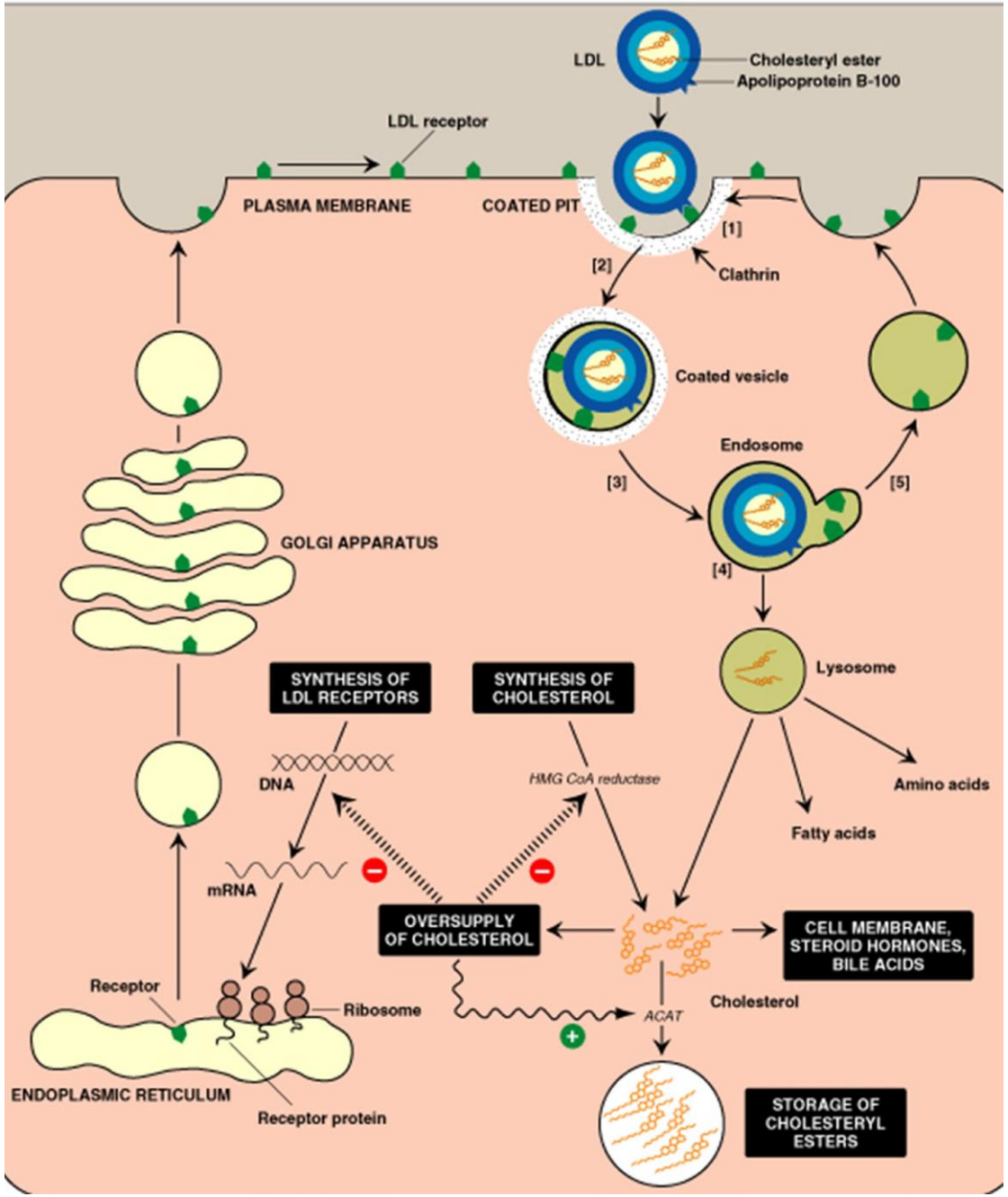
Familjär hyperkolesterolemi (FH)

- Vanlig sjukdom, prevalens 1/200 invånare.
- Vanligen LDL nivåer > 5 mmol/L
- Starkast kopplat till ischemisk hjärtsjukdom. Tidig hjärtinfarkt vanligt (< 60 år kvinnor, < 55 år män).
- Ibland ses tecken på kolesterolinlagring.
- Orskas av enstaka mutation i LDL-R, ApoB, PCSK9, (LDLRAP1), Stap-1, ApoE

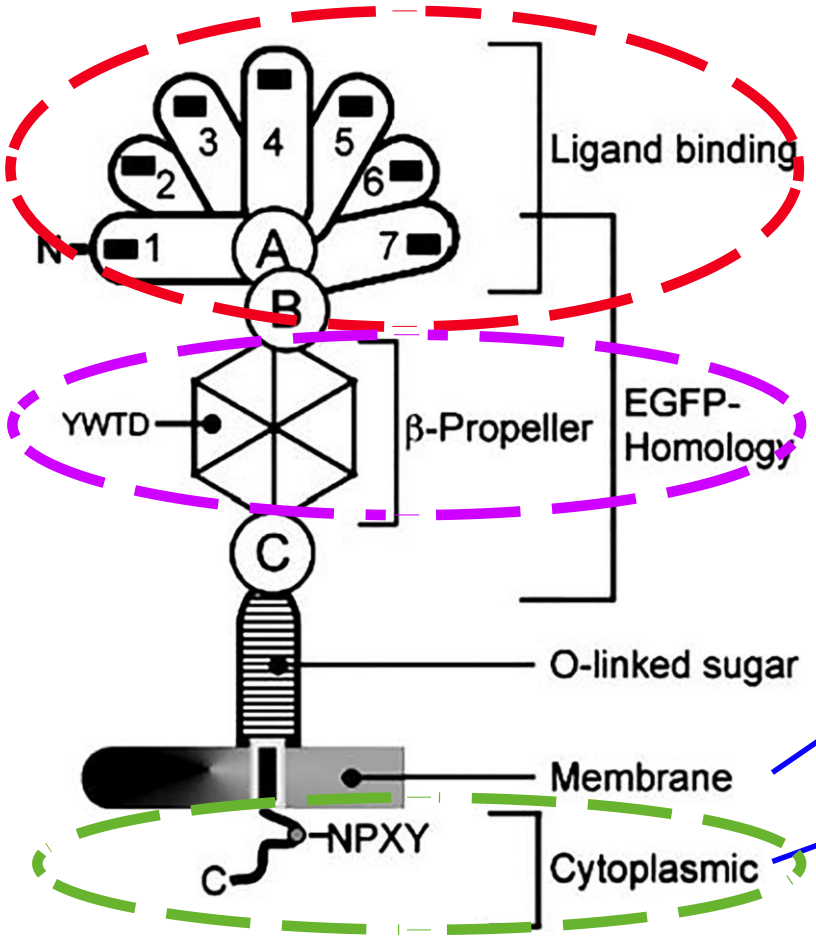
Kliniska tecken

Xhantoma and arcus cornealis

LDL-receptorn - en förutsättning för katabolism av LDL-partikeln



LDLR mutationer



Inbindning av ApoB100,ApoE

Förankring i cellmembranet

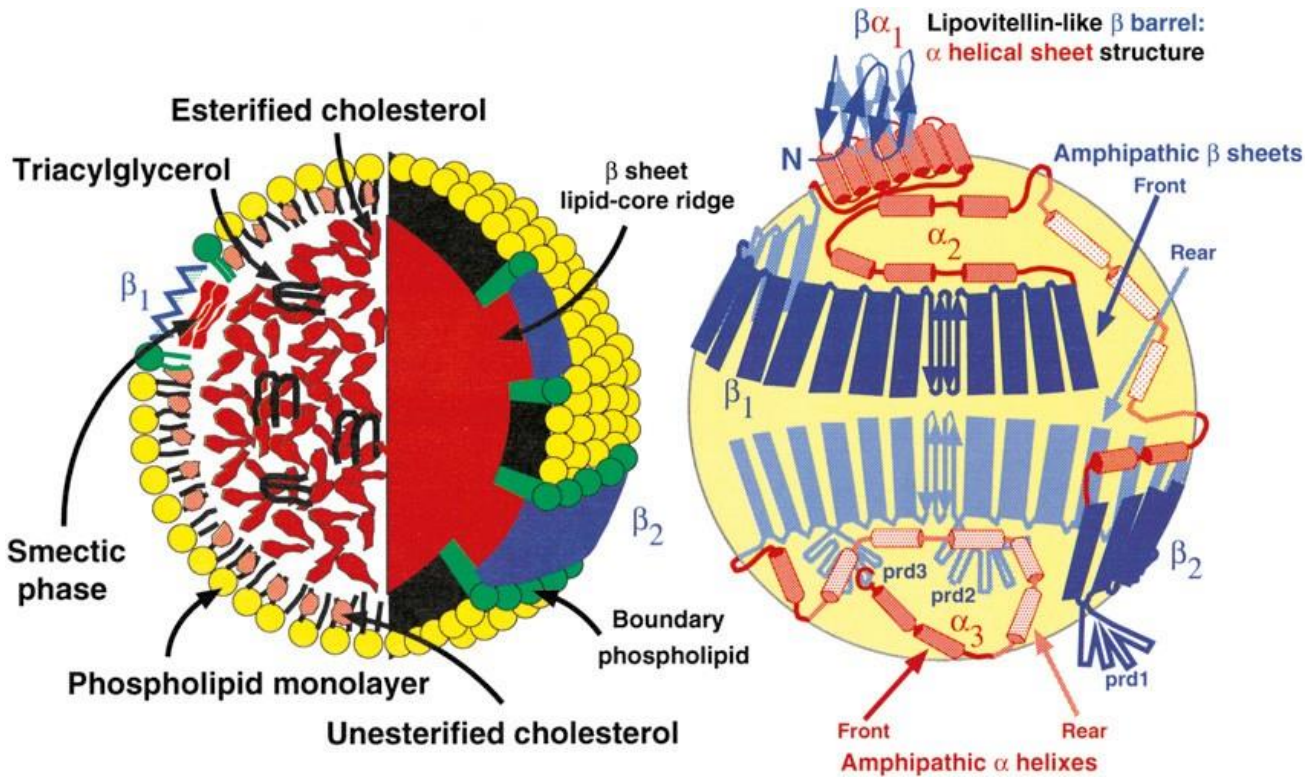
Innehåller internaliserings signal

Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes (5th Edn.)

- Null-allel (prematurt stop-codon), trunkerat protein

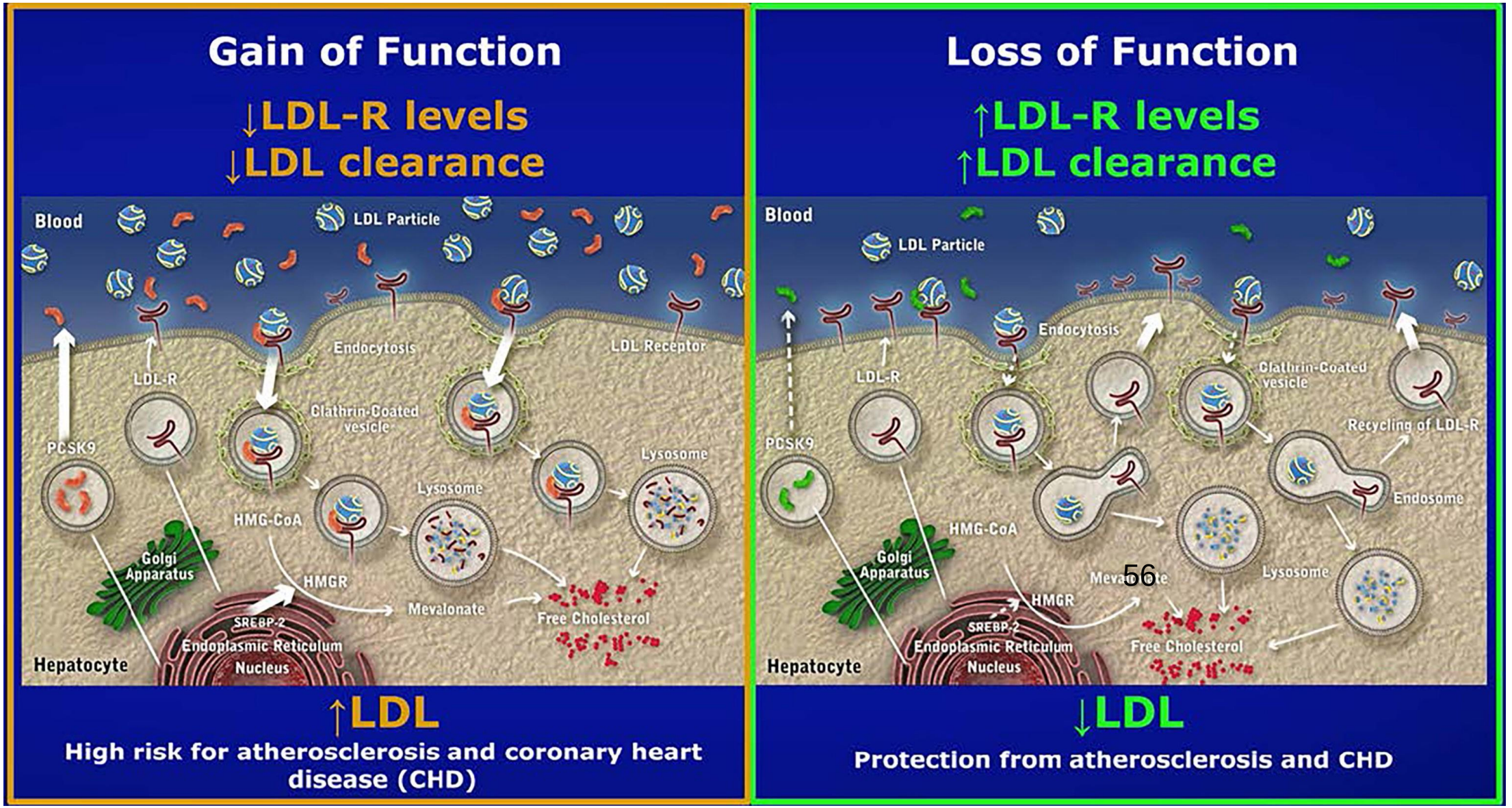
- Defekt bindining av liand
- Defekt internalisering
- Defekt recirkulering

ApoB

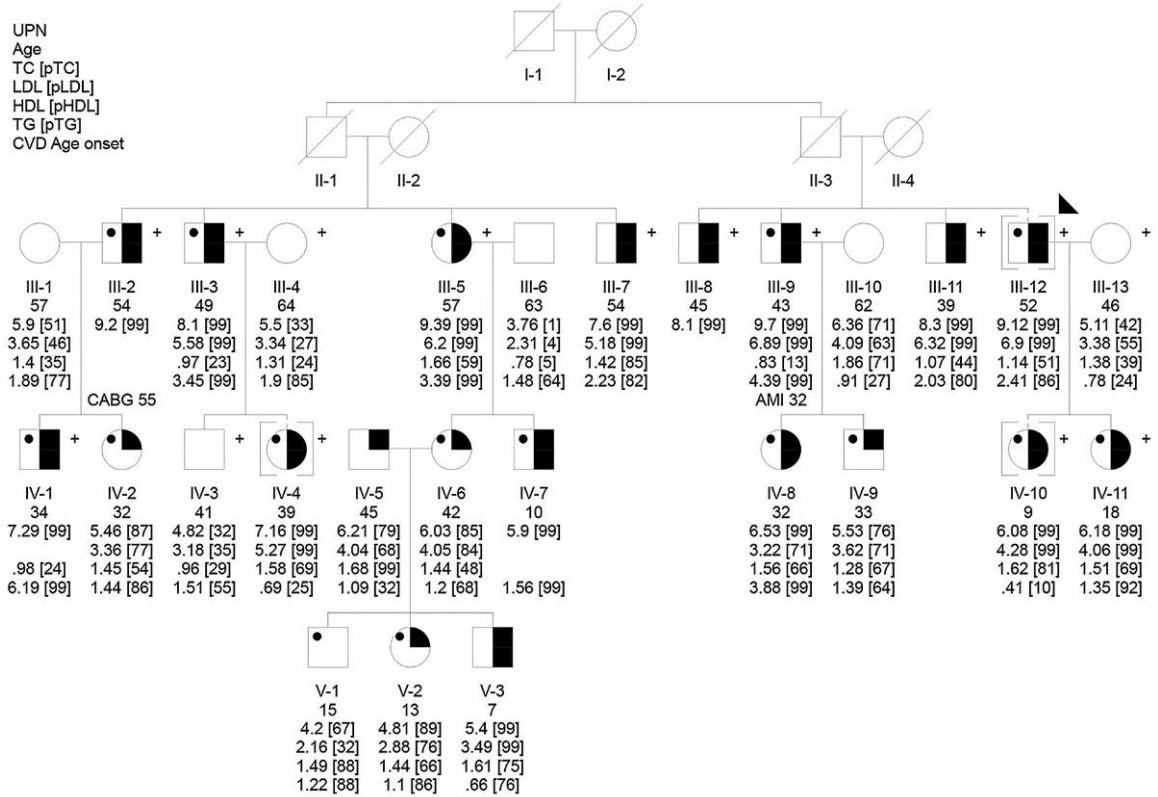


- Är det huvudsakliga Apo proteinet i LDL
- Ca 10 varianter i ApoB genen har associerats med FH.
- Den vanligaste varianten (R3500Q), påverkar domänen i ApoB som binder LDL till LDL receptorn.

PCSK9, mutationer visar på funktion



STAP1



- Finns rapporterad i en artikel som orsak till Autosomalt Dominant FH (Fouchier, SW et al. Circ Res 115:552-5 2014)
- Funktionen hos STAP1 är väsentligen okänd

Table. Clinical Characteristics of Carriers and Noncarriers

	n	*STAP1* Noncarriers,* mean [SD]	n	*STAP1* Carriers, mean [SD]	*P* Value	n	*APOB* Carriers, mean [SD]	*STAP1* vs *APOB*, *P* Value	n	*LDLR* Carriers, mean [SD]	*STAP1* vs *LDLR*, *P* Value
Sex (men), %	91	43	40	50	...	2471	49	...	13234	48	...
Age, y	91	48 [16]	40	38 [19]	...	2471	40 [21]	...	13234	38 [21]	...
TC, mmol/L	80	5.76 [1.25]	40	6.63 [1.66]	0.001	2471	7.17 [2.13]	0.432	13234	8.44 [2.80]	<0.001
LDL, mmol/L	89	3.83 [1.10]	35	4.27 [1.24]	0.005	1963	4.76 [1.57]	0.075	9176	5.37 [1.98]	<0.001
HDL, mmol/L	78	1.37 [0.37]	36	1.33 [0.28]	0.949	1970	1.18 [0.36]	0.009	9247	1.17 [0.36]	0.001
TG, mmol/L	78	1.41 [0.79]	37	1.85 [1.32]	0.052	1969	1.30 [0.85]	0.006	9201	1.30 [0.85]	0.011

APOB indicates apolipoprotein B; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; *LDLR*, low-density lipoprotein receptor; *STAP1*, signal transducing adaptor family member 1; TC, total cholesterol; and TG, triglycerides.

*All family members, including branches in which the *STAP1* variants were not present.

APOE

- p.(Leu167del) Finns rapporterad i någon enstaka artikel som orsak till Autosomalt Dominant FH (Marduel, M. et al Hum Mutat 34: 83-7, 2013.)

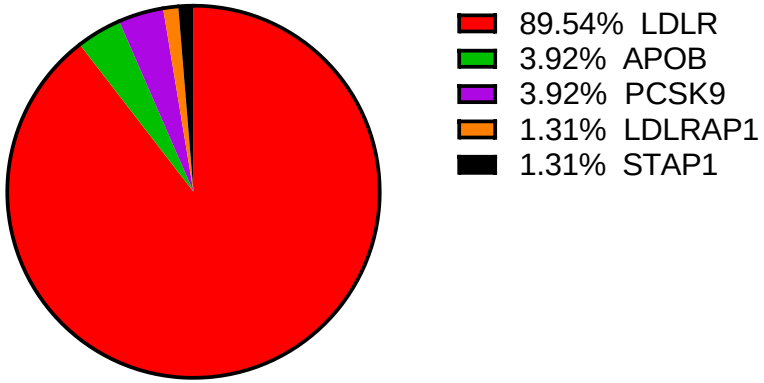
- ApoE är binder också till LDLR och medierar upptag av ffa. kylomikroner och VLDL.

- Mekanismen är oklar, man har bl.a. föreslagit att det är en gain of function mutation som ger ett större upptag av VLDL till celler och därmed minskat uttryck av LDLR (Calandra S et. al Opin Lipidol 28: 267-272, 2017.) I den ursprungliga artikeln föreslog man att mutationen gav en ökad produktion av VLDL som ger ökad konc. LDL.

Statistik, FH NGS analyser via Sahlgrenska

Augusti 2017 – Augusti 2020

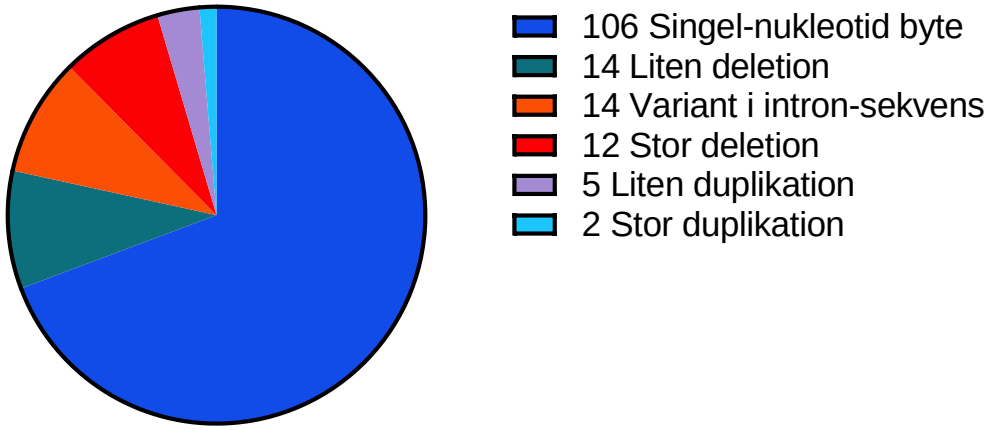
Fördelning FH NGS analyser med variant funnen (+/- MLPA)



n = 153

Vanligaste enskilda varianten (LDLR:c.296C>G) ca 6% av fallen

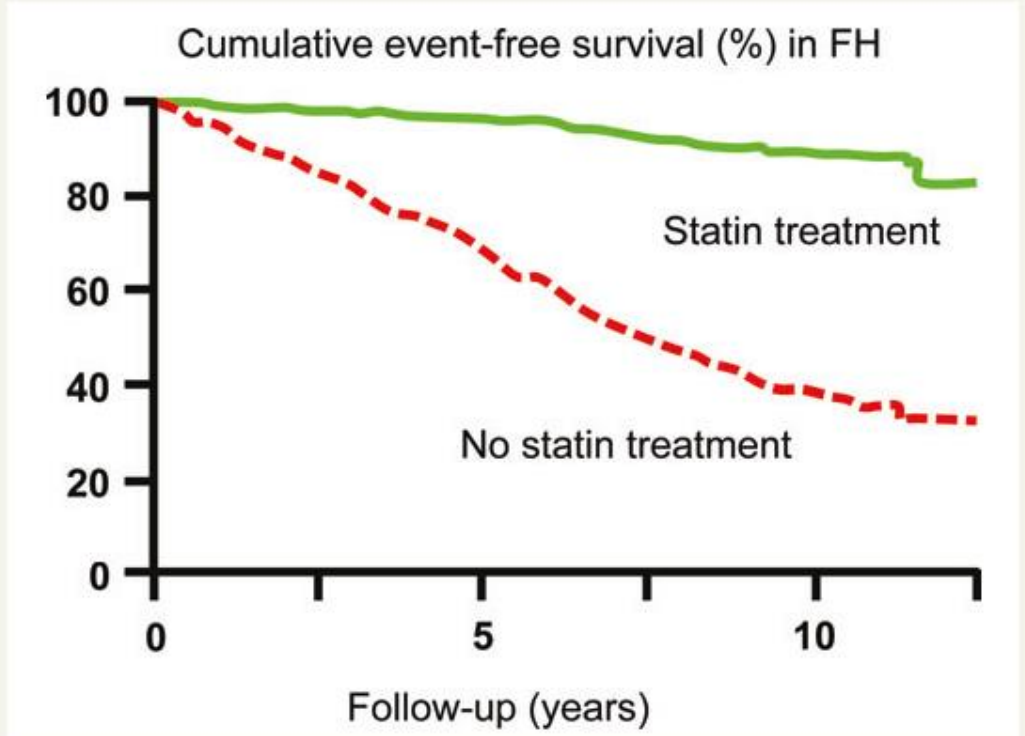
Fördelning FH NGS analyser med variant funnen (+/- MLPA)



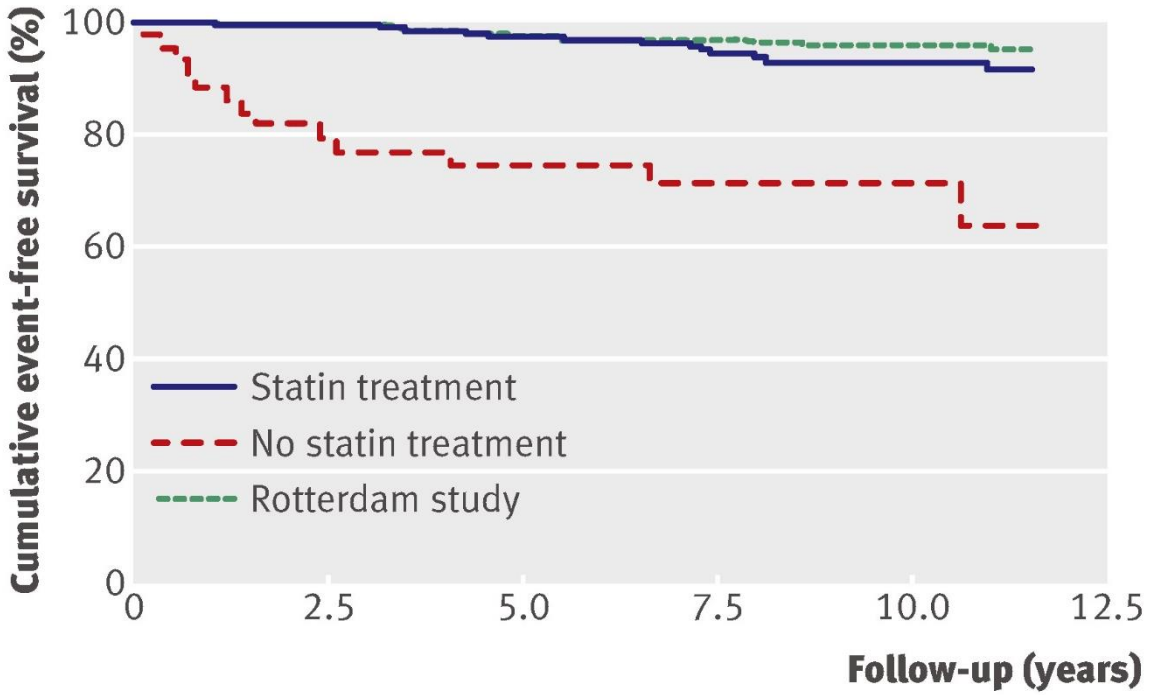
Ca 70% av de varianter som detekterats, har hittats 1-2 ggr

Varför är det viktigt att behandla pat. med FH?

N = 1950



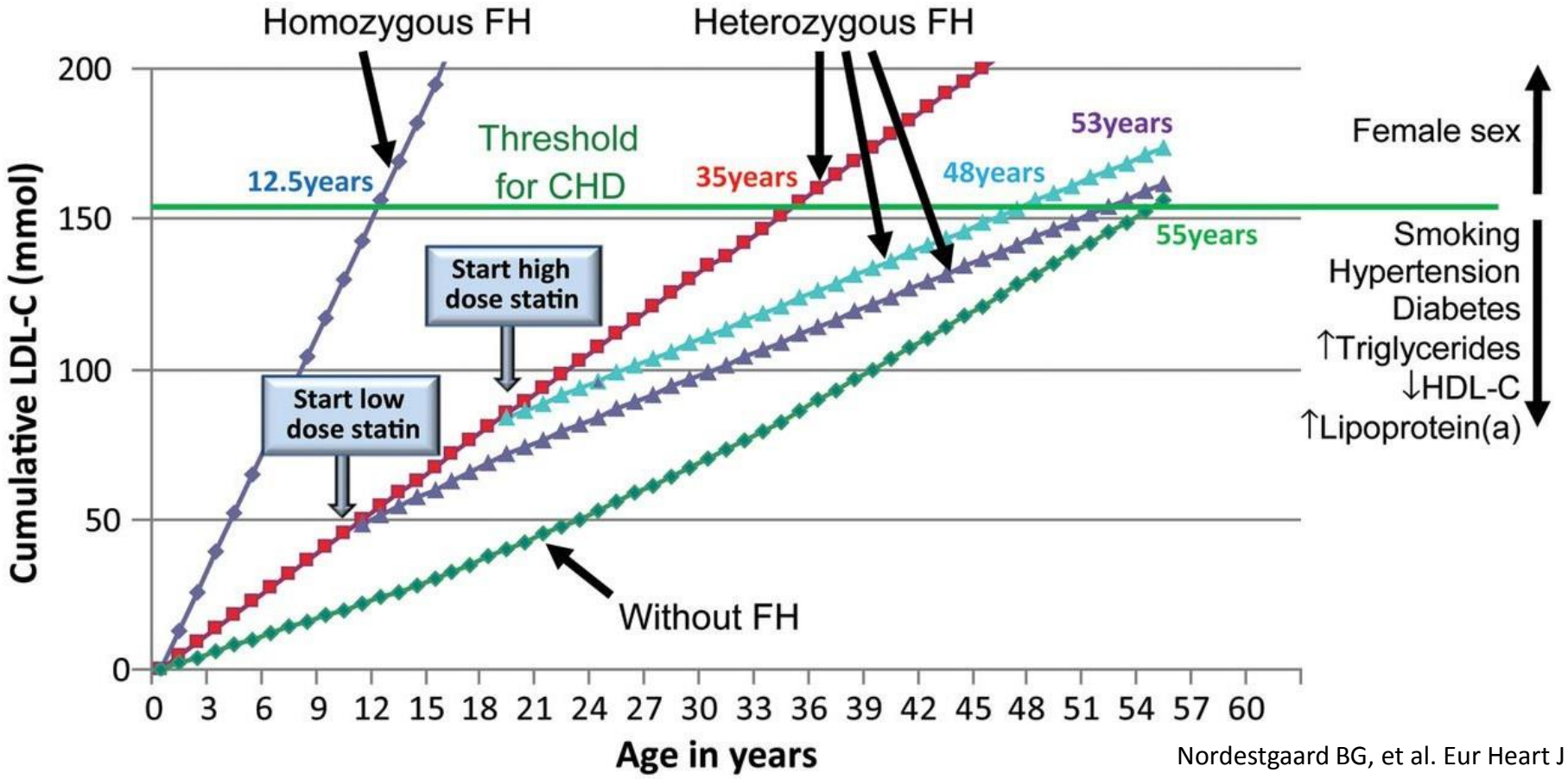
Alla patienter



Patienter > 55 år vid studiestart vs. kontrollgrupp, normalbefolkning

Vermissen J, et al. BMJ. 2008; 337:a2423

Varför är det viktigt att behandla pat. med FH?



Nordestgaard BG, et al. Eur Heart J 34: 3478-90a, 2013.

Den kumulativa exponeringen för LDL är avgörande för risken att utveckla kardiovaskulär sjukdom (såsom ischemisk hjärtsjukdom).

Table I **Dutch Lipid Clinic Network criteria for diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolaemia in adults**

	Points
Group 1: family history	
(i) First-degree relative with known premature (<55 years, men; <60 years, women) coronary heart disease (CHD) OR	1
(ii) First-degree relative with known LDL cholesterol >95th percentile by age and gender for country	1
(iii) First-degree relative with tendon xanthoma and/or corneal arcus OR	2
(iv) Child(ren) <18 years with LDL cholesterol >95th percentile by age and gender for country	2
Group 2: clinical history	
(i) Subject has premature (<55 years, men; <60 years, women) CHD	2
(ii) Subject has premature (<55 years, men; <60 years, women) cerebral or peripheral vascular disease	1
Group 3: physical examination	
(i) Tendon xanthoma	6
(ii) Corneal arcus in a person <45 years	4
Group 4: biochemical results (LDL cholesterol)	
>8.5 mmol/L (>325 mg/dL)	8
6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL)	5
5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL)	3
4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL)	1
Group 5: molecular genetic testing (DNA analysis)	
(i) Causative mutation shown in the *LDLR*, *APOB*, or *PCSK9* genes	8

Klinisk diagnos av FH

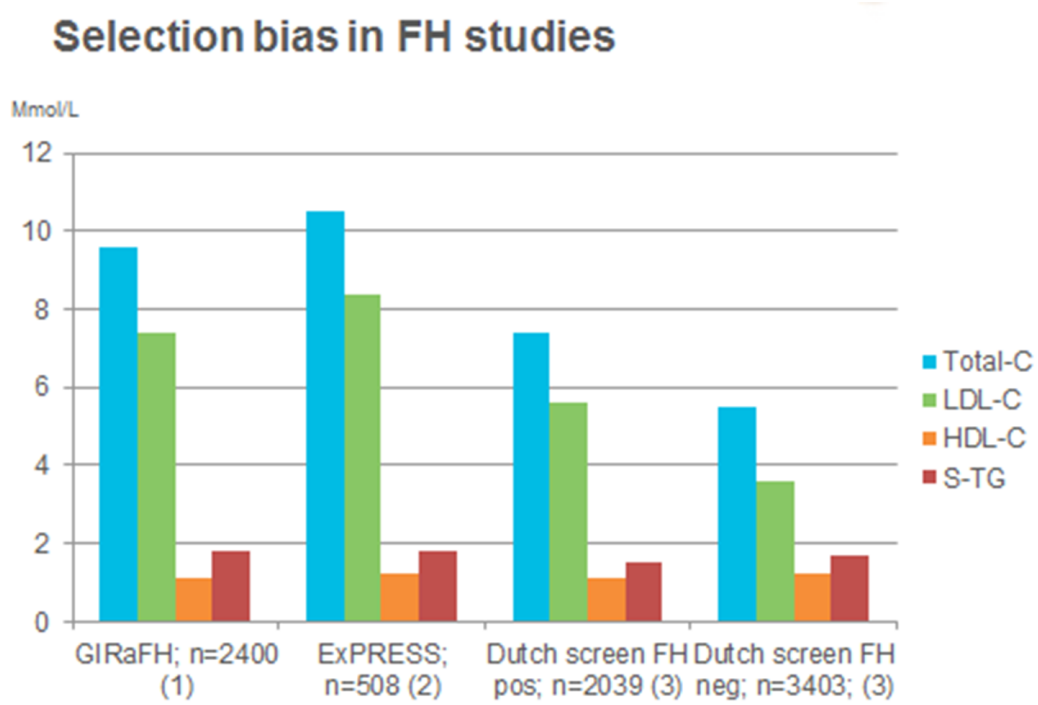
- > 8p Definitiv FH
- 6 – 8p Sannolikt FH
- 3 – 5p Möjlig FH
- 0 – 2p Osannolikt med FH

Ref. intervall LDL-C (NORIP):

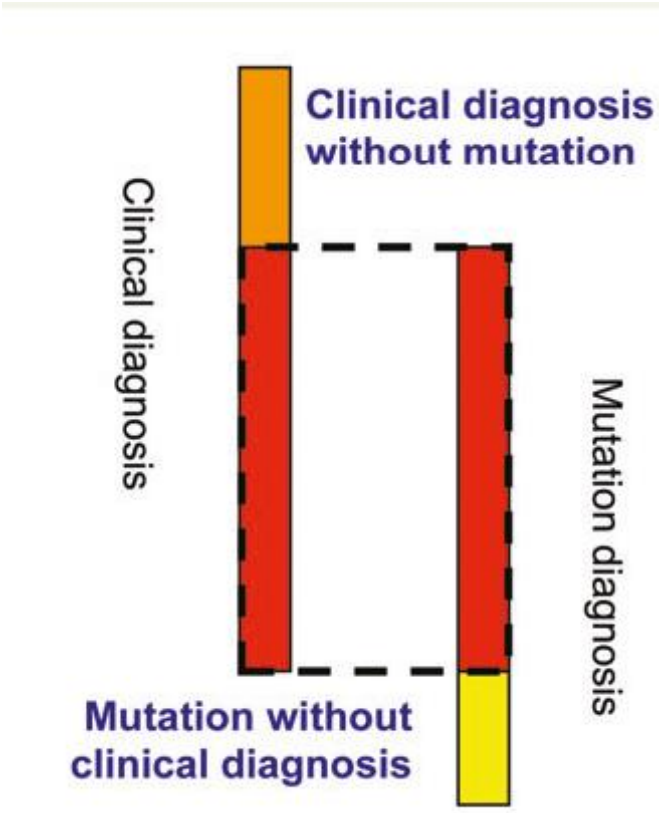
18 – 29 år: 1.2 – 4.3
30 – 49 år: 1.4 – 4.7
>= 50 år: 2.0 – 5.3

Selection bias i studier på FH!

- Studier tenderar att överskatta totalkolesterol och LDL-kolesterolvärden.



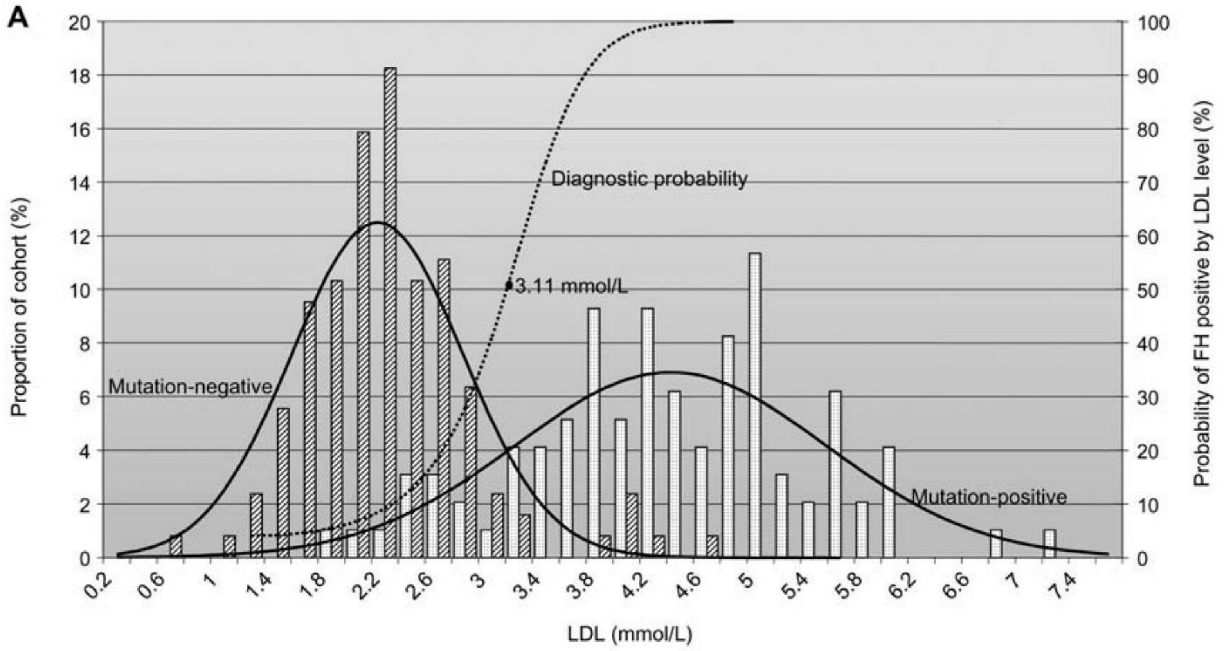
Nordestgaard BG, et al. Eur Heart J 34: 3478-90a, 2013.



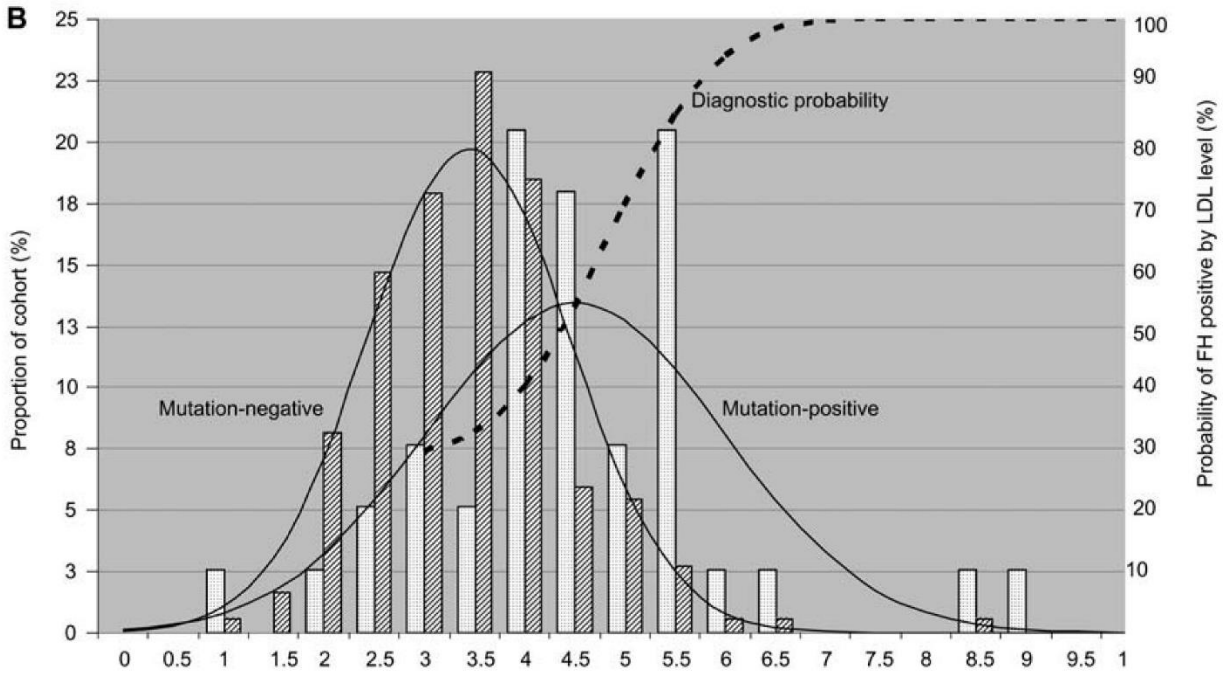
LDL-C nivåer, släktingar till patienter med genetiskt verifierad FH

Svårt att hitta någon cut-off punkt, stort överlapp mellan patienter med positiv och negativ mutations-status

Barn (< 15 år):

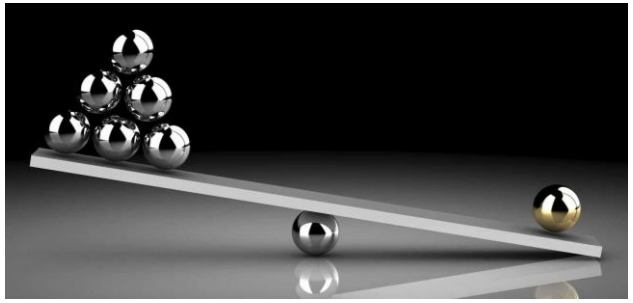


Vuxna (45 – 54 år):



Starr B, et al. Clin Chem Lab Med 46: 791-803, 2008.

Fördelar med genetisk diagnostik



- Förekomst av mutation kopplad till FH gör per automatik att patient klassas som hög risk vad gäller hjärt-kärl sjukdom, oavsett förekomst av andra riskfaktorer!
- Kan påverka (möjligheten till) behandling.
- Ger en förklaring till patientens höga kolesterolvärden och ev. prematura hjärt-kärl händelse.
- Gör det möjligt att på ett enkelt och säkert sätt screena övriga släktingar, vilket kan vara svårt att göra med ledning av LDL värden p.g.a. överlapp mellan värden hos FH patienter och högt LDL kolesterol av annan orsak (som inte självklart behöver behandlas).
- Möjliggör screening hos patienter som står på behandling.

Behandling, FH

FH, heterozygot form:

Behandling som vid övrig hyperkolesterolemi, oavsett typ av genetisk variant.

PCSK9 hämmare är subventionerade för patienter med genetiskt verifierad FH

FH, homozygot form:

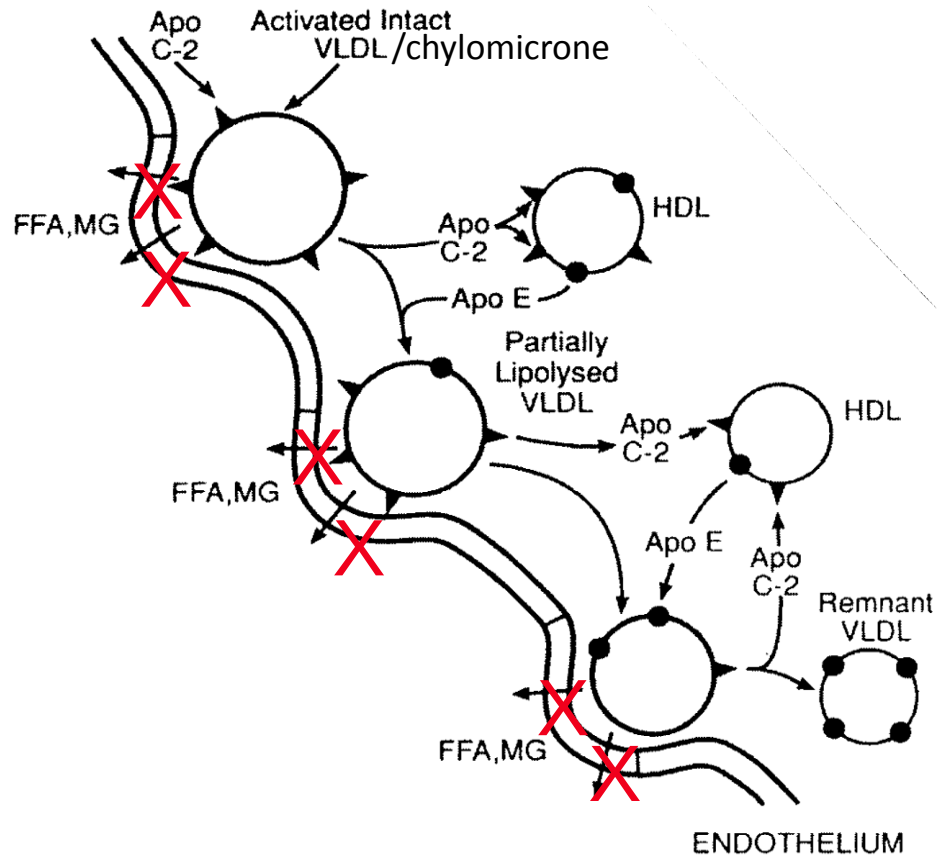
Svårbehandlat!

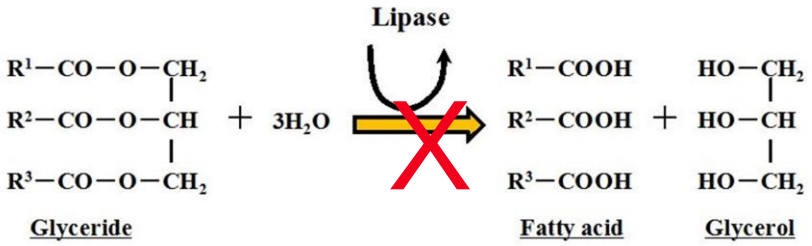
Behandlingseffekt beroende av kvarstående LDLR aktivitet

Förutom “vanliga preparat” kan även MTTP hämmare och lipidaferes vara aktuellt (hög kostnad!)

Flera preparat i pipeline (ANGPTL3-hämmare m.m.)

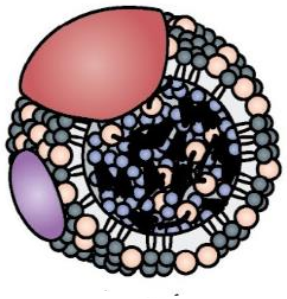
Monogen familjär hypertriglyceridemi/kylomikronemi





- Mycket ovanligt (prevalens ≈ 1 / 10^6 individer)
- Den absolut vanligaste formen är defekter i LPL.
- Recessivt arvsmönster. TG > 10.
- **Behandling:**
  - Diet med låg fetthalt (+ Orlistat)
  - Omega-3 fettsyror.
  - Fibrat, om viss kvarstående LPL aktivitet.
  - “Nya läkemedel”, APOCIII hämmare (volanesorsen) m.m.

Dysbetalipoproteinemi (hyperlipoproteinemi typ 3)

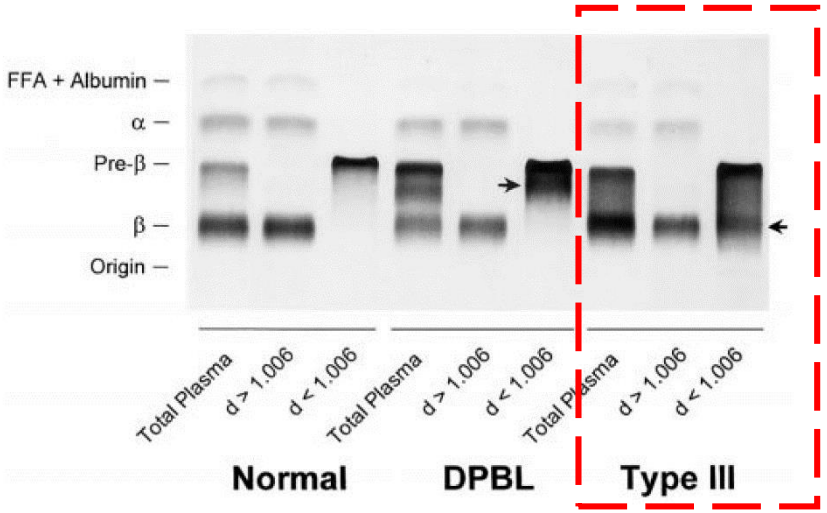


↑ [små LDL-partiklar]

↓→ LDL-C (direktmetod)

↑↑ [TRLs, remnants]

↑ Tg, ↑ total-kolesterol, ↑ ApoB



Cohn JS, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19: 2474-86, 1999.

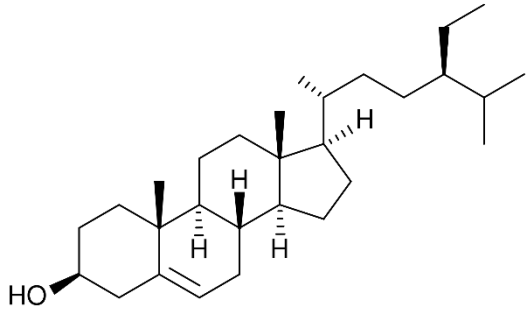
- Komplex heriditet
- prevalens ≈ 1-2 / 20.000
- Starkt associerad med ökad risk för CVD.
- Har ofta låga nivåer av LDL-C
- Ofta homozygota för E2/E2 genotyp.

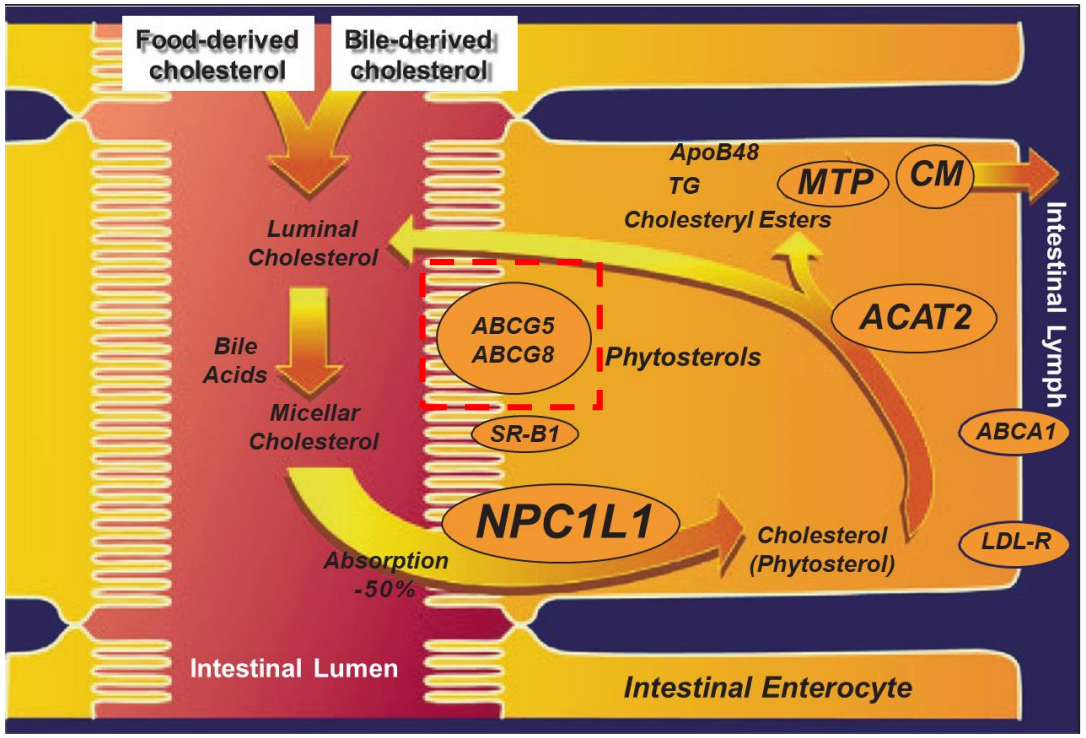
Kräver utlösande faktor:

Designed by Photoroyalty / Freepik

Sitosterolemi

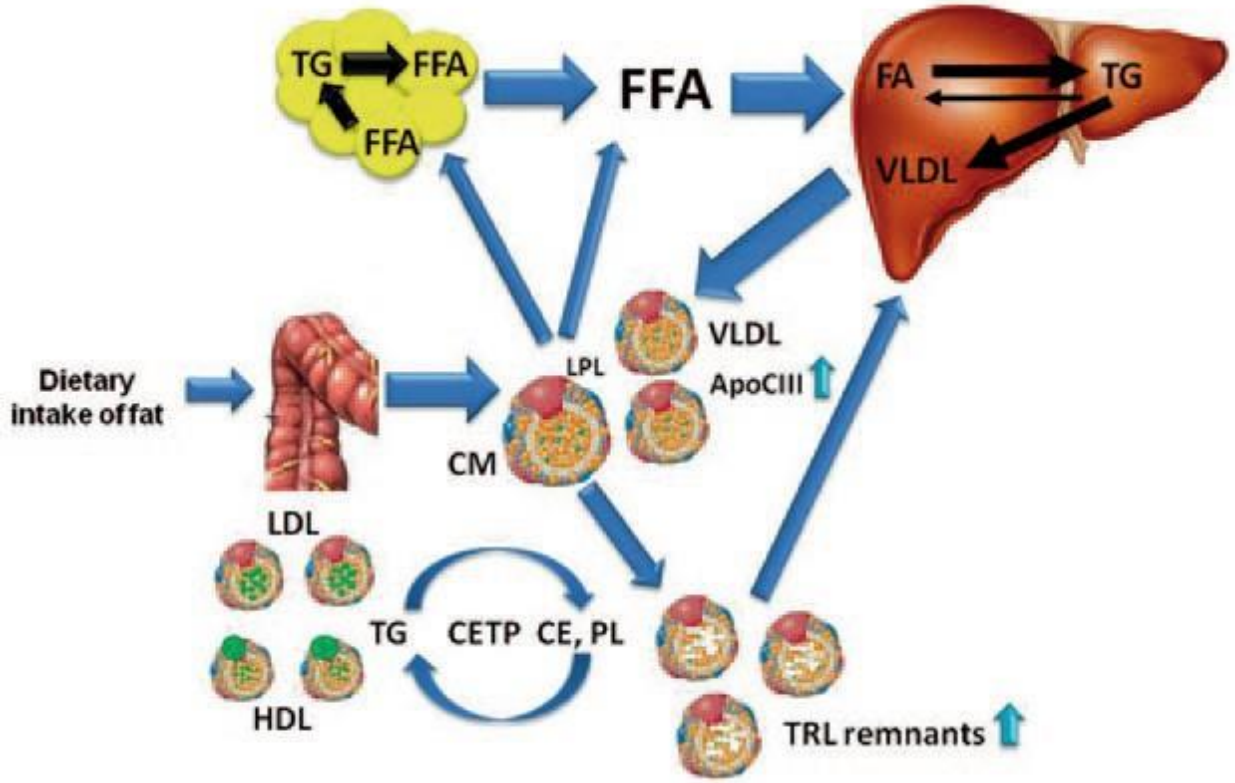
- Mycket ovanligt (prevalens ≈ 1 / 10^6 individer?)
- Orsakas av varianter i ABCG5 eller ABCG8 genen





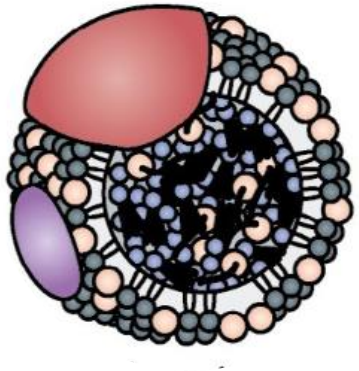
- Misstolkas ofta som FH.
  ↑ LDL-C, ↑ total-kolesterol
- Ökad risk för CVD.
- Mät konc. sitosterol (S-växtsteroler, finns via KS). WGS, ABCG5, ABCG8
- Behandling kost (reduktion av växt-steroler) + ezetimib.

Metabola syndromet, diabetes och lipoproteiner



- Försämrad lagring av fria fettsyror i fettväv tillsammans med ökad lipolys p.g.a. insulinresistens → inflöde av fria fettsyror till levern → ↑VLDL.
- Den onda cirkeln späds på ytterligare av ökad fettsyrasyntes i levern, p.g.a. dysfunktionell insulinsignallering
- Ökad koncentration ApoCIII → ökad retention av TRL + ökad produktion av VLDL

Metabola syndromet, diabetes, lipidrubbning



↑ [(små) LDL-partiklar]	↑ LDL-C, ↑ total-kolesterol, ↑ non-HDL-C, ↑ ApoB
↑ [TRLs remantpartiklar]	↑ Tg, ↑ total-kolesterol, ↑ non-HDL-C, ↑ ApoB
↓ [HDL]	↓ HDL-C, ↓ ApoA1

Njursvikt och nefrotiskt syndrom

Njursvikt, både med och utan nefrotiskt syndrom, medför ökad risk för CVD.

Typiskt ökade Tg nivåer och sänkta HDL nivåer. Främst nefrotiskt syndrom är associerat med ökade LDL-C nivåer.

Även ökade Lp(a) nivåer, som teoretiskt kan vara kopplade till ökad CVD risk.

Table 2. Trend of changes in lipids, lipoproteins, and apoA-IV in various stages of CKD[a]

Parameter	CKD 1 to 5	Nephrotic Syndrome	Hemodialysis	Peritoneal Dialysis
Total cholesterol	↗	↑ ↑	↔ ↓	↑
LDL cholesterol	↗	↑ ↑	↔ ↓	↑
HDL cholesterol	↓	↓	↓	↓
Non–HDL cholesterol	↗	↑ ↑	↔ ↓	↑
TG	↗	↑ ↑	↑	↑
Lp(a)	↗	↑ ↑	↑	↑ ↑
ApoA-I	↘	↗	↓	↓
ApoA-IV	↗	↑ ↘	↑	↑
ApoB	↗	↑ ↑	↔ ↓	↑

Kwan BC, et al. J Am Soc Nephrol 18: 1246-61, 2007.

Övriga orsaker till sekundär hyperlipidemi:

Hypotyreos: ↑ LDL-C, ↑ total-kolesterol, ↑ non-HDL-C, ↑ ApoB, ↑ Tg

(- ca 1.1 mmol/L LDL-C vid beh. av klinisk hypotyreos, Kotwal A, et al. 2020).

Hypertyreos: ↓ LDL-C, ↓ total-kolesterol, ↓ non-HDL-C, ↓ ApoB

(+ ca 0.8 mmol/L LDL-C vid beh. Av klinisk hypertyreos, Kotwal A, et al. 2020).

Alkohol(över)konsumtion:

↑ HDL-C, ↑ Tg

Främst associerat med pankreatit

Hypo-betalipoproteinemier

Lipoprotein disorder	Gene	Inheritance	Biochemical phenotype	Clinical phenotype
Abetalipoproteinaemia	*MTTP*	Recessive	Absence of LDL and chylomicrons	Variable; includes failure to thrive, steatorrhoea, progressive neurological and ophthalmological abnormalities
Familial hypobetalipoproteinaemia	*APOB*	Codominant	Heterozygous: LDL-cholesterol 30 % levels of normal for age and sex Homozygous: absence or very low levels of LDL-cholesterol	Heterozygous: generally asymptomatic, may include fatty liver Homozygous: indistinguishable from abetalipoproteinaemia
Chylomicron retention disease	*SAR1B*	Recessive	Absence of chylomicrons LDL-cholesterol < 50 % levels of normal for age and sex	Variable; includes failure to thrive, steatorrhoea, and progressive neurological abnormalities
Familial hypobetalipoproteinaemia	*PCSK9*	Codominant	~ 40 % reduction in LDL per allele	None

Dyslipidemias Pathophysiology, Evaluation and Management, 2015

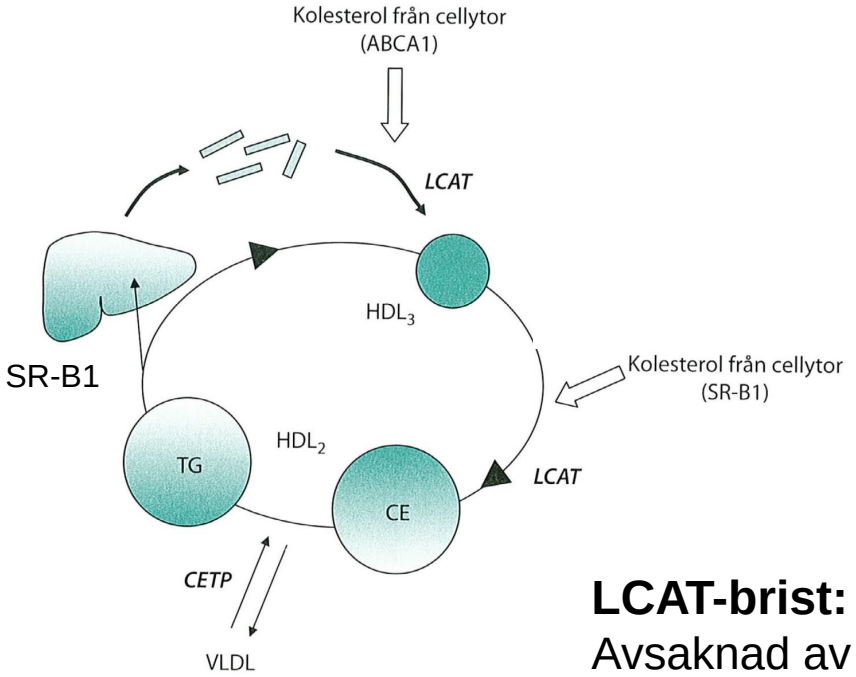
- Relativt ovanliga. Heterozygot familjär hypobetalipoproteinemi ≈ 1/3000. Heterozygot PCSK9 missense mutation ca 1/50 i afrikansk befolkning.
- Leder generellt till minskad kardiovaskulär risk, leversteatos och steatore.

Genetiskt orsakat lågt HDL

- Mycket ovanliga tillstånd. I princip asymptomatiska i heterozygot form.

Tangiers sjukdom

- Komplett avsaknad av ABCA1 transportör. Kraftigt nedsatt lipid överföring från celler till ApoA1 → utebliven bildning av HDL och nedbrytning av ApoA1 i njuren.



- Leder till intracellulär ackumulering av kolesterol, risk för amyloidos. Ev. Ökad risk för CVD. Grumling av cornea.

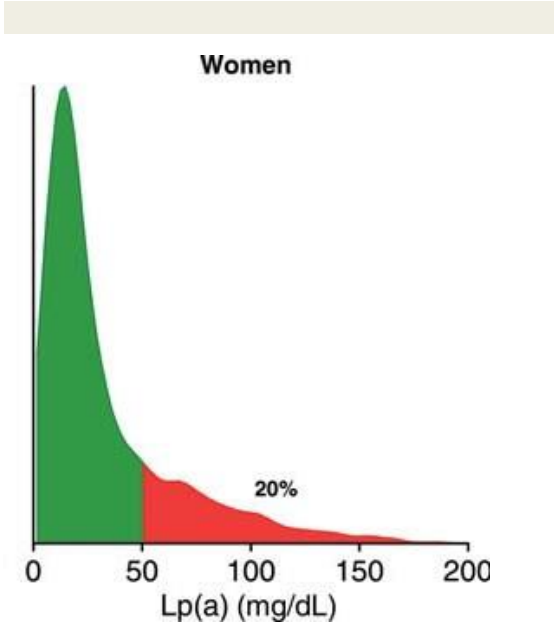
ApoA1 brist

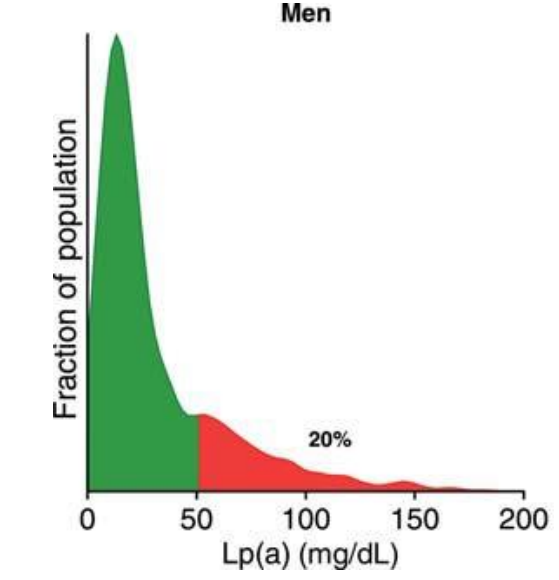
- Kan antingen bero på muterat (ej funktionellt) protein, eller reducerad produktion.
- Vissa former → ökad risk för aterosklerotisk sjukdom, andra → minskad risk. Grumling av cornea. ApoA1 amyloidos (vissa varianter).

LCAT-brist:

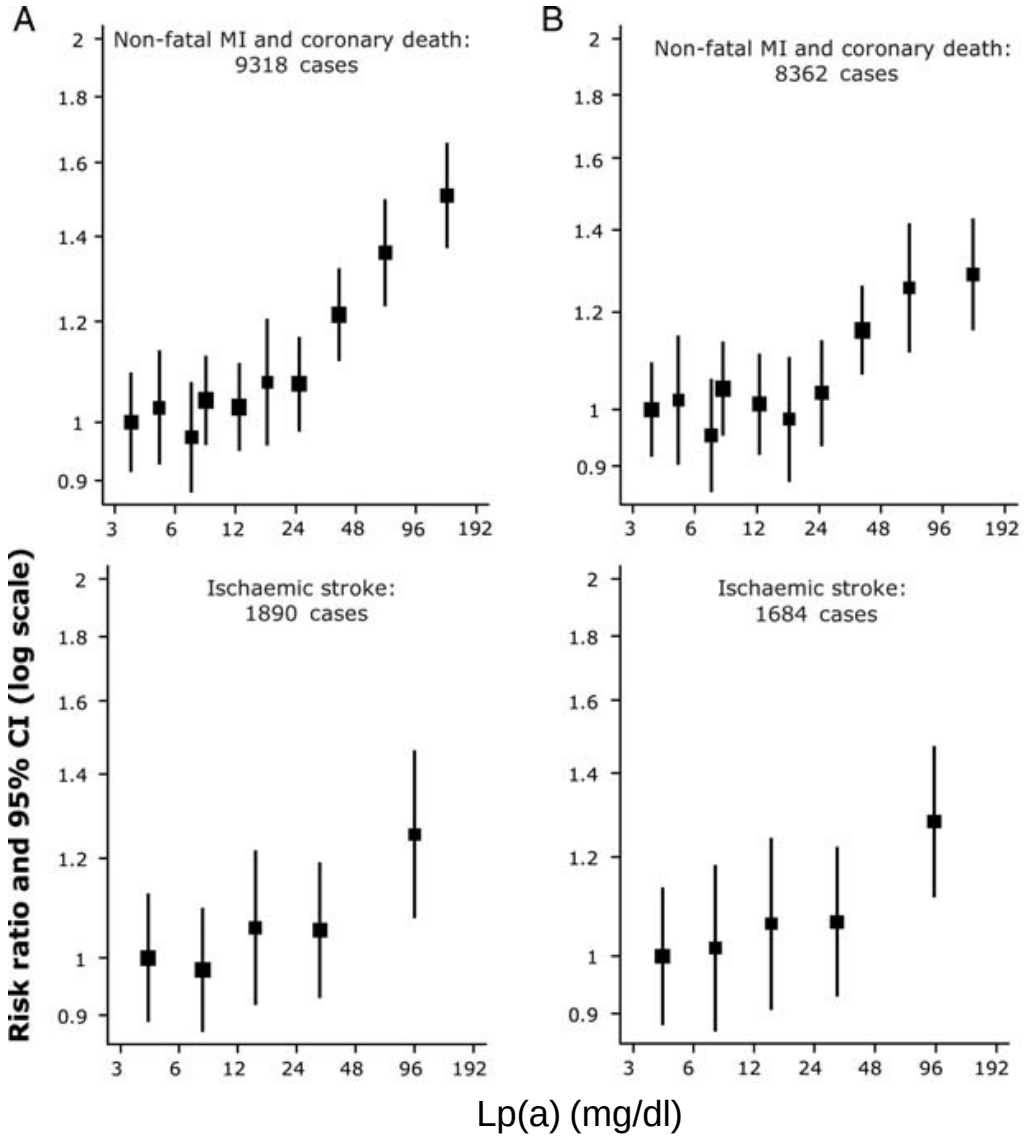
Avsaknad av LCAT -> ackumulering av icke-förestrat kolesterol som LpX.
LCAT varianter som bara påverkar HDL -> ökad CVD risk
LCAT varianter som påverkar både LDL och HDL -> minskad CVD risk

Höga nivåer av Lp(a)





Adjusted other risk-factors



Nordestgaard BG et al. Eur Heart J 2010;31:2844-53.

Lp(a) >0.5 g/L:
Ökad CVD risk

Ju högre nivåer, desto större risk

I dagsläget endast risk-markör – läkemedelsstudier pågår (lipidaferes möjligt, ej i Sverige)

Sammanfattning

- LDL är den partikel som är starkast kopplad till ateroskleros / hjärt-kärl sjukdom. Även Tg rika remnantpartiklar är sannolikt kopplade till risk för hjärt-kärlsjukdom.
- LDL-C används i första hand för att få uppfattning om om CVD risk, även Tg, icke-HDL kolesterol eller ApoB kan vara av värde för risk-stratifiering.
- Lp(a) kan användas för ytterligare risk-stratifiering.
- Familjär hyperkolesterolemi är den vanligaste monogenetiska sjukdomen. Livslång effektiv LDL sänkande medicinering är avgörande för att sänka CVD risk.
- Vanligaste orsaken till sekundär hyperlipoproteinemi är metabolt syndrom / diabetes.

Tack för er uppmärksamhet!

Vid frågor, hör gärna av er:
Joakim.Sandstedt@vgregion.se