

# Dysbetalipoproteinemia so statinovou intoleranciou



**J. FRANEKOVÁ**

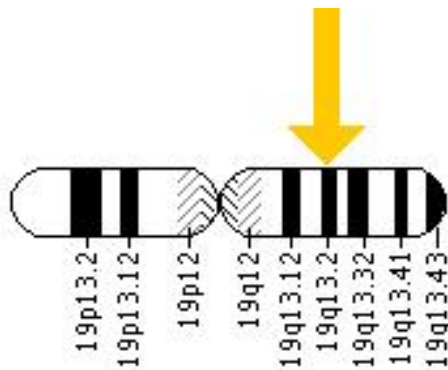
**INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY PRAHA  
3. LF UNIVERZITY KARLOVY PRAHA**

# Dysbetalipoproteinémie



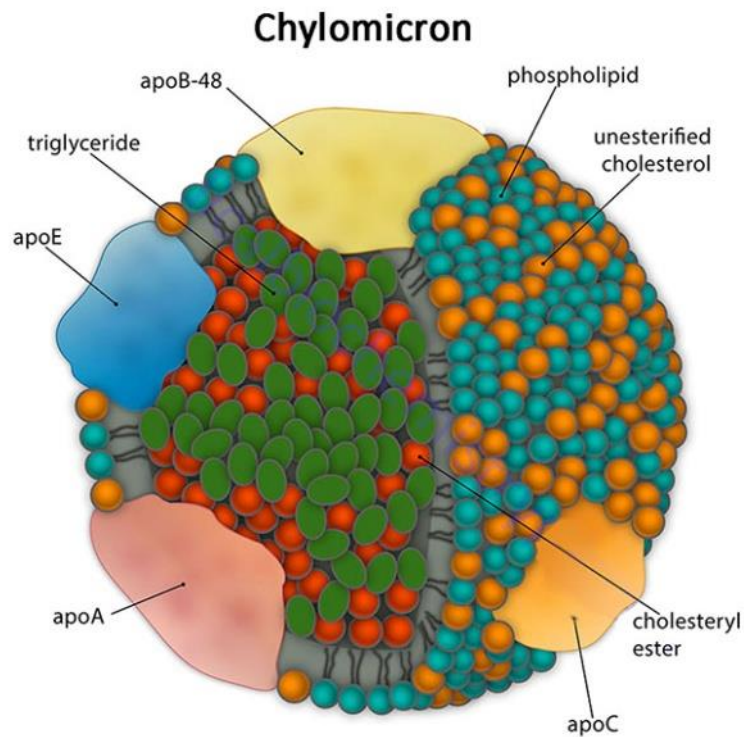
## Geneticky podmíněné onemocnění (izoforma Apo E2)

Lokalizace ApoE lokusu na 19. chromozómu



- s kumulací remnantních lipoproteinů
- s vysokým kardiovaskulárním rizikem
- s možnostmi terapeutického ovlivnění

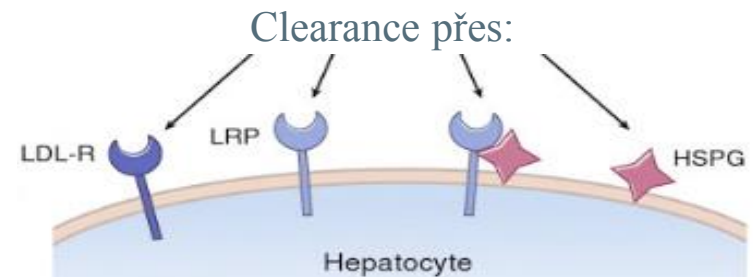
# Remnantní lipoproteiny



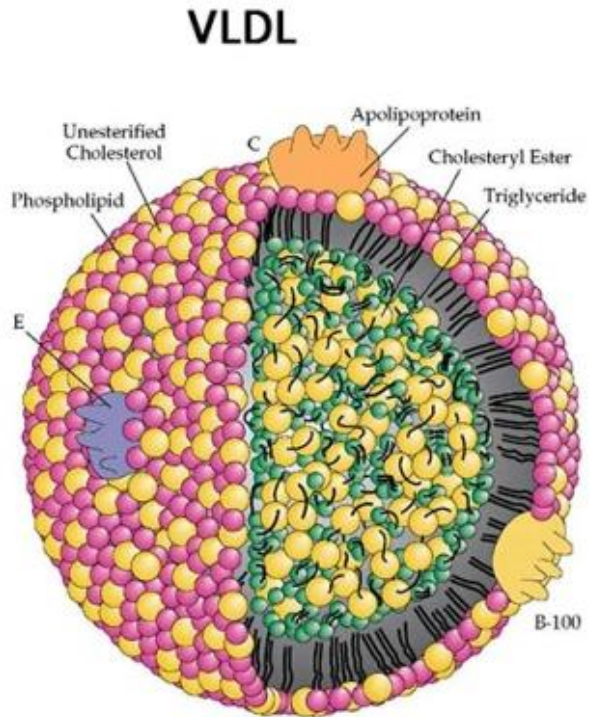
- vznik v střevě
- TAG + cholesterol ze stravy  
pomocí MTP (mikrosomální transportní protein) akvírován **ApoB48**
- v cirkulaci obohacen o **ApoC II a C III, ApoE, ApoA V**
- hydrolytické štěpení **LPL**



**Chylomikronový remnant**  
(obsahuje **ApoB 48, ApoE**)



# Remnantní lipoproteiny



## ■ vznik v hepatocytu

■ TAG + cholesterol produkován v hepatocytu

■ pomocí MTP akvírován **ApoB100**

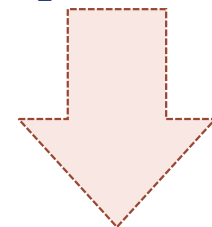
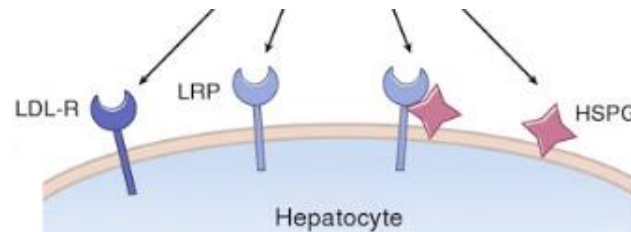
■ v cirkulaci obohacen o **ApoC II a CIII, ApoE, ApoA V**

■ hydrolytické štěpení **LPL**



**IDL**  
**ApoB 100**  
**ApoE**

**LDL**  
**ApoB 100**



**LDL R**

# Identifikace remnantních lipoproteinů



## **Vzhled séra**

Ultracentrifugace

Elektroforéza lipoproteinů

## **Stanovení lipidového profilu, výpočty, poměry**

Stanovení RLP-C (remnant-like particles cholesterol )

RemL-C (homogenous assay for remnant lipoprotein cholesterol)

HPLC separační metody

## **Molekulárně genetické postupy**

# Identifikace remnantních lipoproteinů



Neodlišíme:

VLDL, IDL, remnanty chylomikronů

Chylomikrony - tuková vrstva

Fyziologicky v postprandiálním stavu

# ULTRACENTRIFUGAL STUDIES OF LIPOPROTEINS OF HUMAN SERUM

BY JOHN W. GOFMAN, FRANK T. LINDGREN, AND HAROLD ELLIOTT  
(From the Division of Medical Physics, Donner Laboratory, University of California, Berkeley)

(Received for publication, January 21, 1949)

1949



| Frederickson Classification of Lipid Disorders |                                   |   |
|--|-----------------------------------|---|
| Frederickson phenotype                         | Lipoprotein abnormality           | Typical lipid levels  |
| I  | Chylomicrons                      | Triglycerides (TG) >99 <sup>th</sup> percentile   |
| IIa  | LDL                               | Total cholesterol (TC) >90 <sup>th</sup> percentile;<br>Depending upon type, may also see TG and/or apolipoprotein B ≥90 <sup>th</sup> percentile |
| IIb  | LDL and VLDL                      | Depending upon type, TC and/or TG ≥90 <sup>th</sup> percentile and apolipoprotein B ≥90 <sup>th</sup> percentile                                  |
| III  | Remnants of VLDL and chylomicrons | TC and TG ≥90 <sup>th</sup> percentile  |
| IV   | VLDL                              | TC ≥90 <sup>th</sup> percentile;<br>Depending upon type, may also see TG >90 <sup>th</sup> percentile or low HDL                                  |
| V  | Chylomicrons and VLDL             | TG >99 <sup>th</sup> percentile   |

Adapted from Frederickson DS. *Ann Intern Med.* 1971;75(3):471-472.

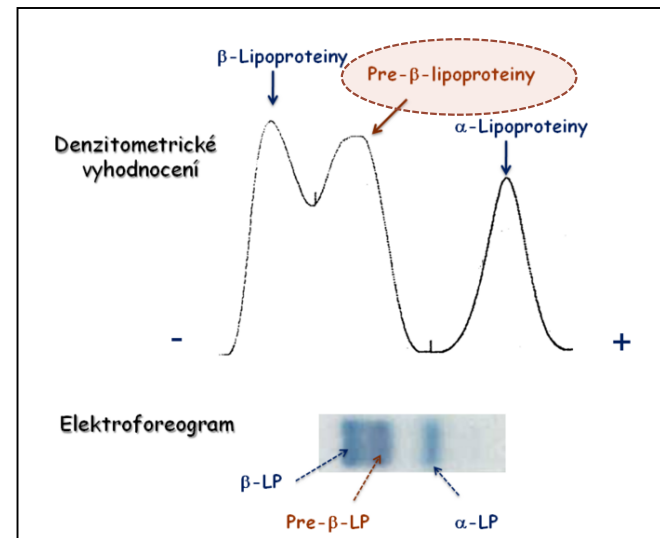
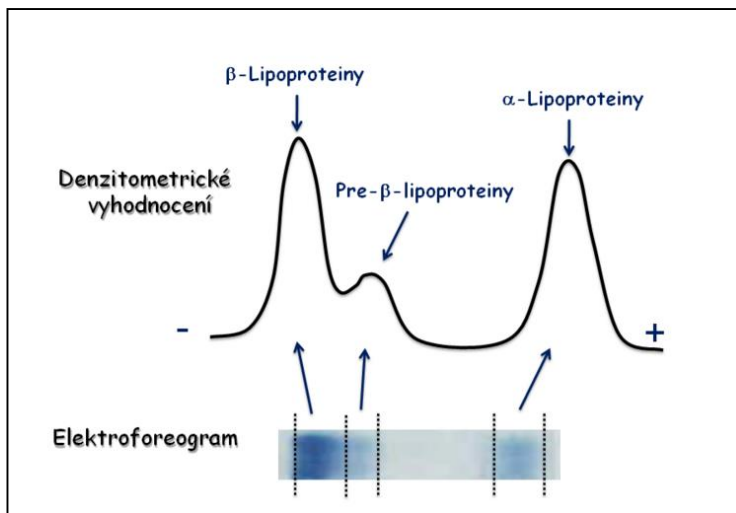
1967

# Abnormal Lipid Composition of Chylomicrons in Broad- $\beta$ Disease (Type III Hyperlipoproteinemia)

WILLIAM R. HAZZARD, DANIEL PORTE, JR., and EDWIN L. BIERMAN

*From the Department of Medicine, University of Washington School of Medicine and VA Hospital, Seattle, Washington 98108*

1970





# Identifikace remnantních lipoproteinů

## Stanovení:

Celkového cholesterolu (C)

HDL C

TAG

ApoB

## Předpoklad HLP III (FD):

TAG > 1,81 mmol/l

C/ApoB ≥ 6,2

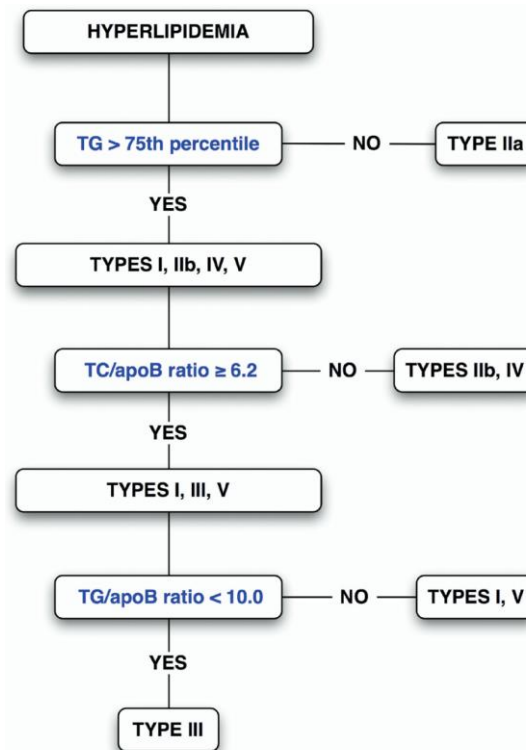
TAG/ApoB < 10

Original Contributions

Diagnosis of type III hyperlipoproteinemia from plasma total cholesterol, triglyceride, and apolipoprotein B

Allan Sniderman, MD, Andre Tremblay, PhD, Jean Bergeron, MD, Claude Gagné, MD, Patrick Couture, MD, PhD\*

2007



# Identifikace remnantních lipoproteinů



## Molekulárně genetické postupy

*Clinical Genetics* 1978: 14: 351–358

1978

### Polymorphism of apolipoprotein E

I. Methodological aspects and diagnosis of hyperlipoproteinemia type III without ultracentrifugation

G. UTERMANN<sup>1</sup>, G. ALBRECHT<sup>2</sup> AND A. STEINMETZ<sup>1</sup>

*Clinical Genetics* 1979: 15: 37–62

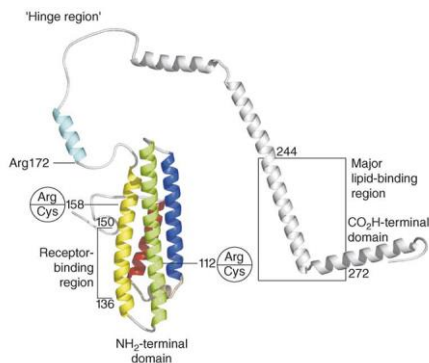
1979

### Polymorphism of apolipoprotein E

II. Genetics of hyperlipoproteinemia type III

G. UTERMANN<sup>1</sup>, K. H. VOGELBERG<sup>2</sup>, A. STEINMETZ<sup>1</sup>, W. SCHOENBORN<sup>3</sup>, N. PRUIN<sup>4</sup>,  
M. JAESCHKE<sup>1</sup>, M. HEES<sup>1</sup> AND H. CANZLER<sup>4</sup>

## Apolipoprotein E



**Apo E2: Cystein<sup>112</sup>, Cystein<sup>158</sup>**

**Apo E3: Cystein<sup>112</sup>, Arginin<sup>158</sup>**

**Apo E4: Arginin<sup>112</sup>, Arginin<sup>158</sup>**

**Apo E2 - 7%**

**Apo E3 - 78%**

**Apo E4 - 15%**

Hlavní komponenta lipoproteinů v plazmě,  
299 AK, 3 izoformy, kódované genem na chromozomu 19

# Vztah ApoE k onemocněním



Více než 90 % pacientů s **dysbetalipoproteinémií** jsou **homozygoti pro ApoE ( $\epsilon 2/\epsilon 2$ )**.  
Jednou z hlavních vlastností této varianty je velice **slabá vazba na LDL R** (2% v porovnání s ApoE4 a ApoE3)

**Vysoké riziko kardiovaskulárních onemocnění (28%)**  
**Pro postižení periferních tepen (21%)**  
častěji u mužů

## Environmentální faktory:

Obezita  
Inzulínová rezistence  
DM 2. typu  
Alkohol  
Gravidita  
Medikace

## Zvýšená tvorba remnantních lipoproteinů

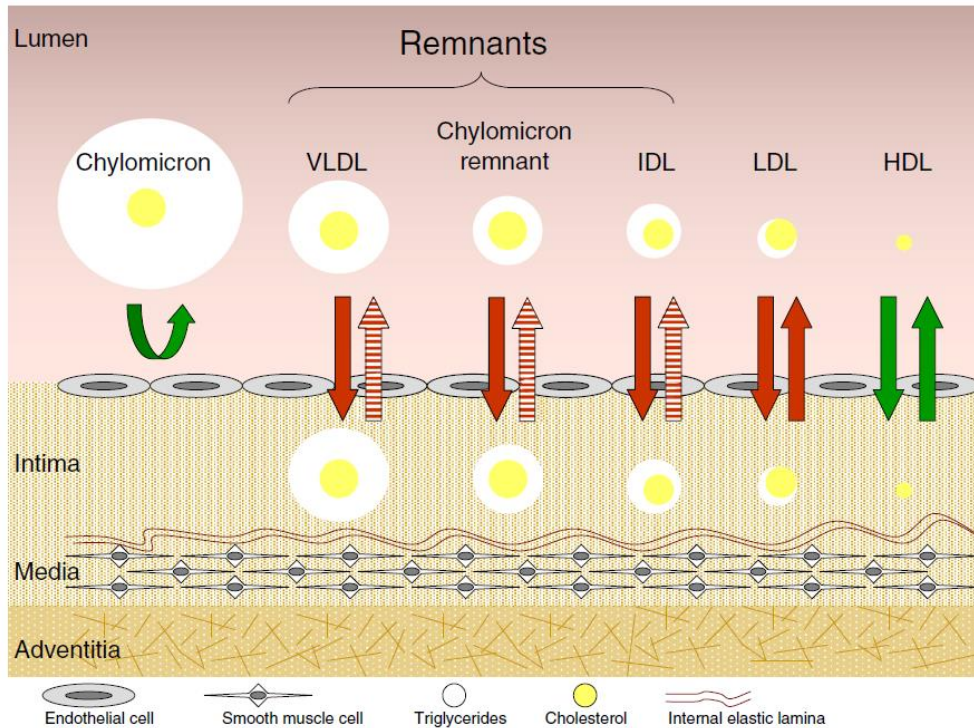
Menopauza, estrogény  
(ovlivňují lipolytickou aktivitu)  
Hypothyreóza  
(ovlivňuje expresi LDL receptoru)

## Snížená clearance remnantních lipoproteinů

Associate editor: M.J. Chapman

## Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: Evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment

Anette Varbo<sup>a,b,c</sup>, Marianne Benn<sup>b,c,d</sup>, Børge G. Nordestgaard<sup>a,b,c,e,\*</sup>



## Moreton JR: Science, Vol. 106, Issue 2748, August 1947 Atherosclerosis and Alimentary Hyperlipidemia

### Atherosclerosis and Alimentary Hyperlipidemia<sup>1</sup>

JOHN R. MORETON<sup>2</sup>

*The Joseph Edgar Tyree Memorial Laboratory for Research on Arteriosclerosis, Salt Lake City, Utah*

The purpose of this communication is to report investigations which demonstrate that the physical state of the plasma lipids is the same during alimentary hyperlipidemia as in those sustained hyperlipemic conditions that are known to predispose to the relatively rapid and severe development of atherosclerosis. The many extensive studies on plasma cholesterol concentrations have failed to provide the answer to the usual development of some degree or another of this slow process of intimal lipid deposition in most otherwise normal persons (6, 7, 9). It is here proposed that it is because only lipid concentrations have been investigated, and primarily in the postabsorptive (fasting) state, that the clue to the underlying etiology of atherosclerosis has been missed.

The investigation of the physical state of the plasma lipids in normal humans and animals, and under various pathological, physiological, and experimental conditions, and the correlation of these data with the pathogenic development of atherosclerosis, have been the focal points in our studies (6). Our approach to the study of the actual physical state and particle size of the plasma lipids has involved three simple methods:

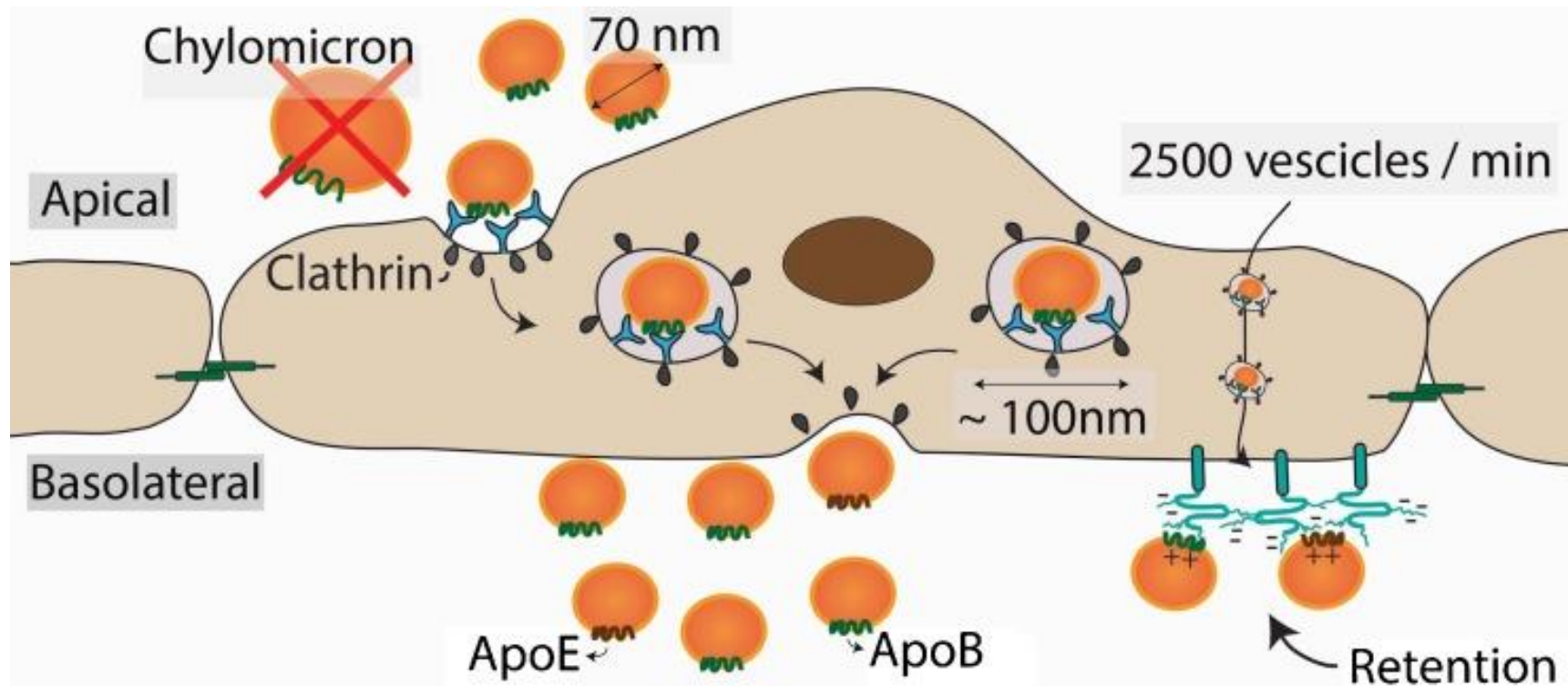
(1) *Direct observation and photomicrography of high-power, dark-field preparations:* This method does not lend itself to accurate quantitative estimations, but does provide direct visual observation of only the larger colloidal lipid particles, which appear as bright points of light of varying sizes. These particles are in Brownian motion to a greater or lesser degree, according to their size. This technique has in the past been of occasional interest to physiologists in the study of fat absorption. Gage and Fish (5) in 1924 demonstrated that the plasma of normal humans and animals in the fasting state contains very few lipid particles which are of sufficient size to be visible in the dark field. After a fatty meal, however, large and visible particles ("chylomicrons") appear in great numbers. During this alimentary hyperlipidemia the chemical concentration of the fat in the plasma may be increased by one-fourth to three-fourths, but the number of chylomicrons seen in the dark field may be increased 10- to 20-fold. This has two rather obvious implications: (a) In fasting plasma specimens the lipids are for the most part carried in very small and invisible colloidal particles; (b) the striking disproportion between the marked increase in visible lipid particles as compared with the relatively

<sup>1</sup> This is an introductory article to a series of reports on atherosclerosis which are to follow from this laboratory. Gratitude is expressed for the invaluable encouragement and criticism of this work by the late Joseph Edgar Tyree; the author also wishes to acknowledge the aid of L. G. Moeck, of the University of Utah Medical School and the Salt Lake Clinic, and also F. L. Stauffer. The photoelectric nephelometer was constructed with the technical assistance of F. S. Stauffer, C. L. Peterson, and R. H. Stanley. This instrument, along with the design and theory of nephelometry as applied to the study of the physical state of the plasma lipids, will be reported in detail in a subsequent communication.

<sup>2</sup> The early part of this work was done while the author was at the Harvard Medical School and on the resident staff of the Massachusetts General Hospital.

# Triglyceride-Rich Lipoproteins and Remnants: Targets for Therapy?

Geesje M. Dallinga-Thie<sup>1,2</sup> • Jeffrey Kroon<sup>1,2</sup> • Jan Borén<sup>3</sup> • M. John Chapman<sup>4</sup>



Vazba pozitivně nabitých zbytků AK v **ApoB** a **ApoE** na negativně nabité sulfátové skupiny v proteoglykanech, retence částic, oxidace, vznik pěnových buněk, iniciace ATS

# Terapie



**Úprava životního stylu**  
(redukce příjmu tuků, sacharidů, alkoholu)

Pokles hmotnosti

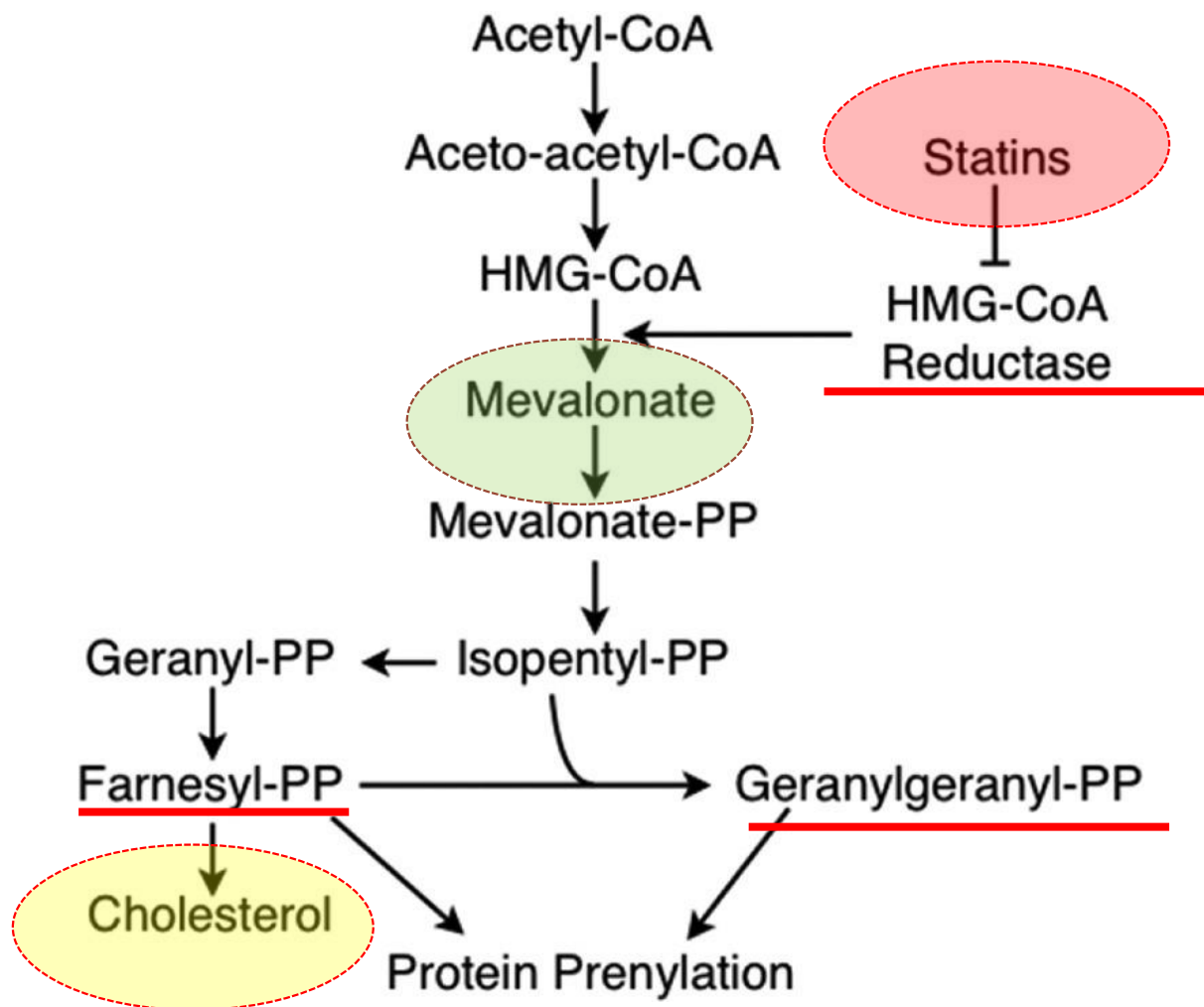
Omega 3 NMK

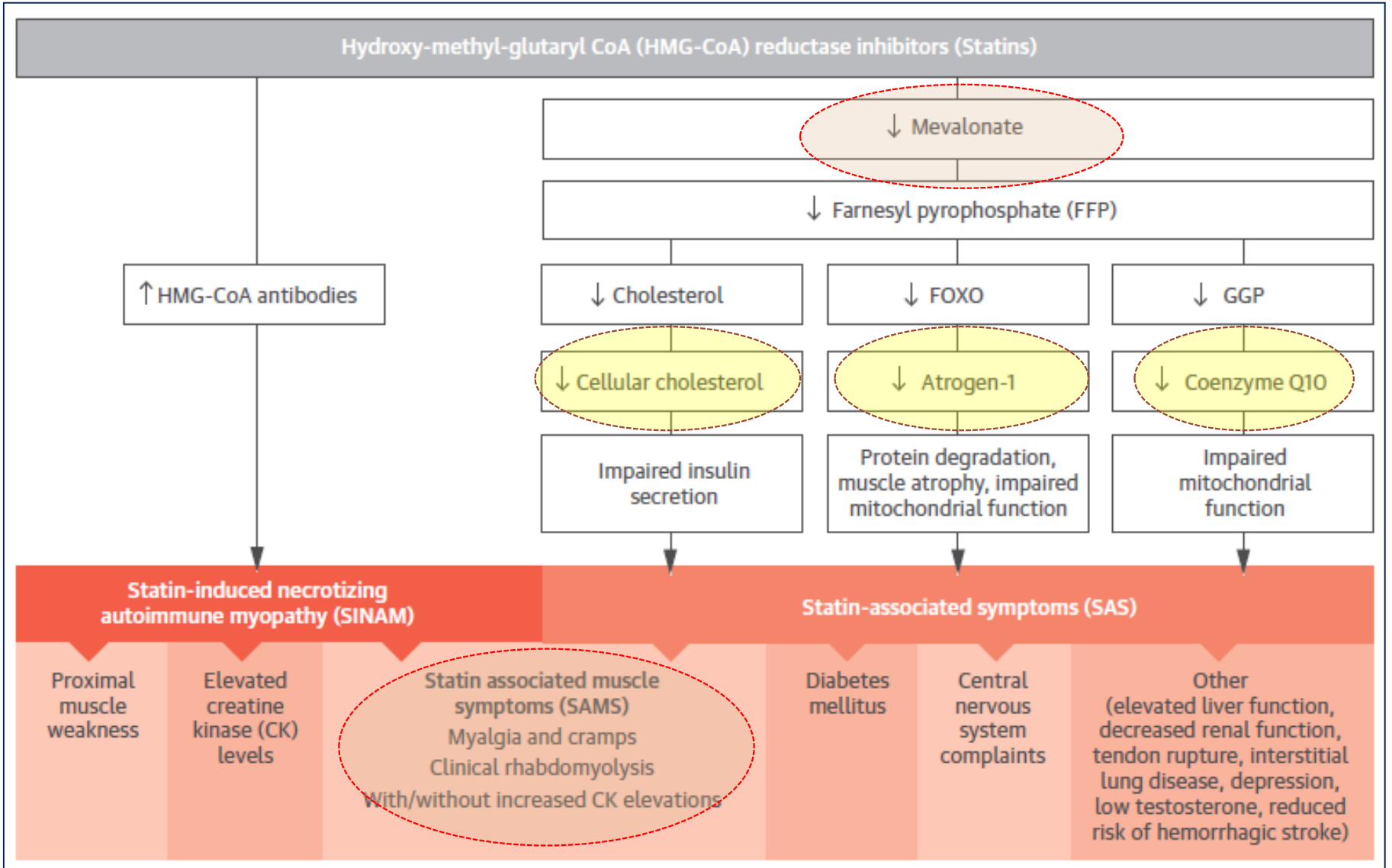
**Redukce nabídky**

**Statiny a fibráty**

**Stimulace clearance**

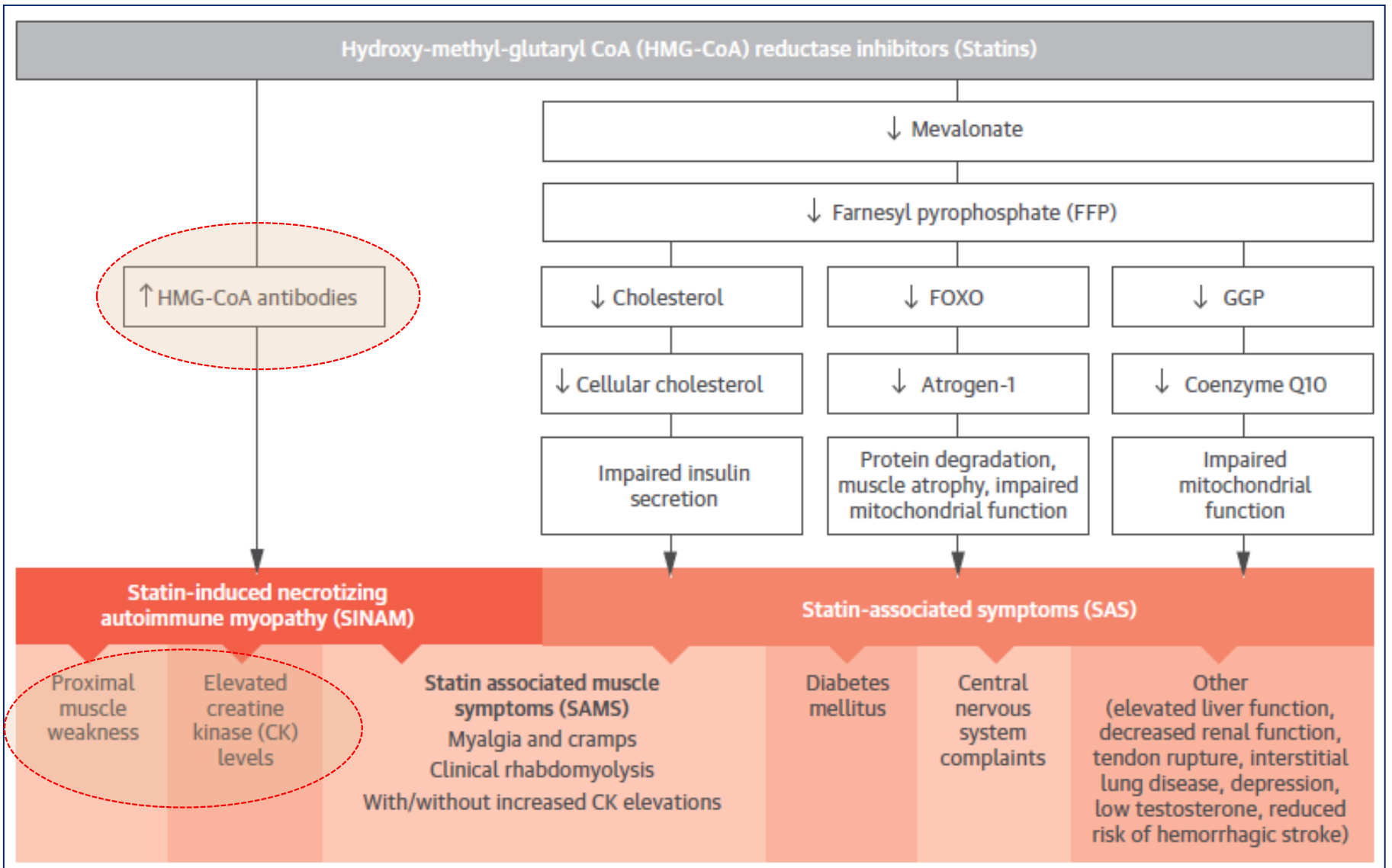
# Statinová terapie: mechanismus účinku





Mechanismy, které mohou vést ke statinové intoleranci





Mechanismy, které mohou vést ke statinové intoleranci

# Definice statinové intolerance (SAMS)

## SAMS

Statin-associated muscle symptoms

## SAM

Statin-associated myopathy

## Myalgie

(bolest)

## Myopatie

(CK)

## Myositida

## Rhabdomyolýza



# Definice statinové intolerance (SAMS)

## SAMS

Statin-associated muscle symptoms

## SAM

Statin-associated myopathy

## Myalgie

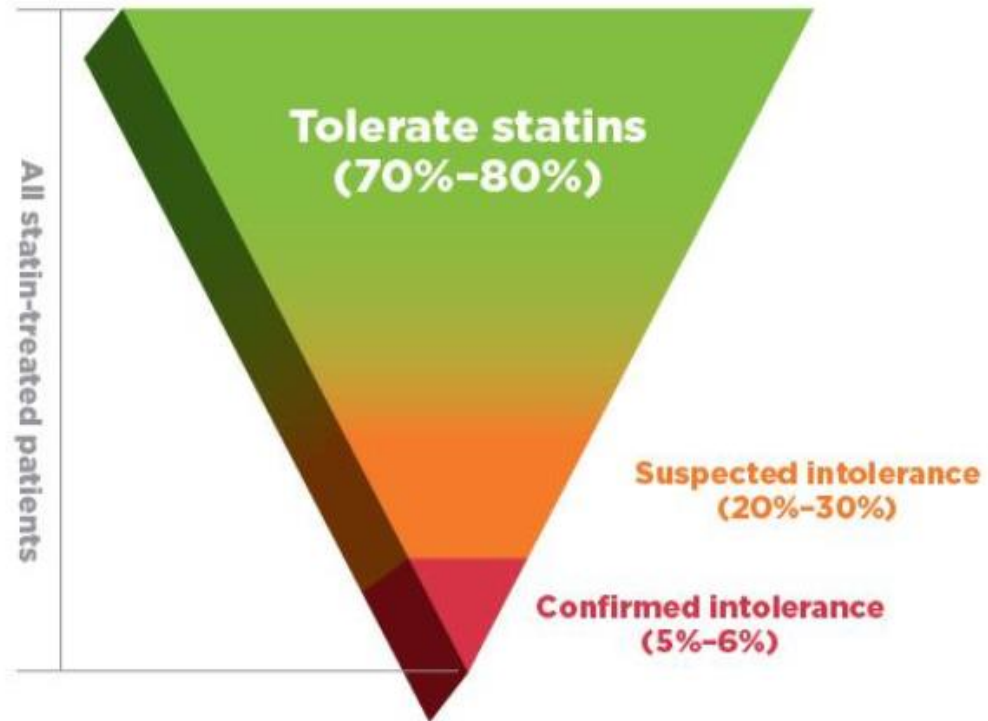
(bolest)

## Myopatie

(CK)

## Myositida

## Rhabdomyolýza



**Randomizované, placebem kontrolované studie,  
versus observační studie**

# Definice statinové intolerance (SAMS)

SAMS málo pravděpodobné

SAMS pravděpodobné

Jednostranně, nespecifické bolesti, bodavé bolesti, noční křeče

Výskyt před statinovou terapií, nebo více než 12 měsíců po nasazení léčby

Jiné rizikové faktory (hypothyreóza, deficit vitamínu D, polymyalgia rheumatica, imunosuprese ...)

Zvýšení, po vysazení statinů snížení

Povaha potíží

Čas do vzniku symptomů

Jiné předpoklady

Aktivita CK

**Oboustranně, velké svalové skupiny, bolest, křeče, svalová slabost**

**4 – 6 týdnů po nasazení statinu, nebo po zvýšení dávky**

**Jiné rizikové faktory (léky, abuzus, anamnéza, genetika)**

**Zvýšení, po vysazení statinů snížení**

Centrum diabetologie

Centrum exp. medicíny

Komplement

Pracoviště laboratorních metod (PLM)

LABORATORNÍ PŘÍRUČKA

Centrální příjem vzorků (CPVZ)

Centrální laboratoř +

Pracoviště klinické a transplantační imunologie +

Ambulance +

Tkáňová zařízení +

Pro pacienty +

Pro lékaře

Výzkum

Vzdělávání

Subkatedra alergologie a klinické imunologie IPVZ +

Webové kalkulatory -

Kalkulatory pro odhad kardiovaskulárního rizika

Kalkulatory pro odhad glomerulární filtrace

Kalkulatory pro diabetologii

Kalkulatory pro kardiologii

Kalkulatory pro intenzivní péči

Kalkulátor pro odhad rizika statinové myopatie

Ostatní kalkulatory

Vedení pracoviště, kontakty

Úsek ředitele

## Klinické skóre statinové myalgie

Posuďte klinické symptomy (nové nebo stupňující se svalové obtíže nejasného původu):

Regionální charakter potíží

- Symetrické bolesti flexorů kyčle nebo stehenních svalů
- Symetrické bolesti v lýtkách
- Symetrické bolesti horních končetin
- Nespecifické asymetrické a/nebo intermitentní obtíže

Doba nástupu obtíží po nasazení statinů

- Začátek obtíží do 4 týdnů
- Začátek obtíží mezi 4. až 12. týdnem
- Začátek obtíží po 12 týdnech

Stav po vysazení statinů

- Zlepšení do 2 týdnů po vysazení
- Zlepšení ve 2. až 4. týdnu po vysazení
- Obtíže beze změny

Stav po opětovném nasazení statinů

- Nástup stejných obtíží do 4 týdnů
- Nástup stejných obtíží ve 4. až 12. týdnu

[www.ikem.cz](http://www.ikem.cz)

Hodnocení

?

### Hodnotící komentář:

Statiny indukovaná myalgie není pravděpodobná.

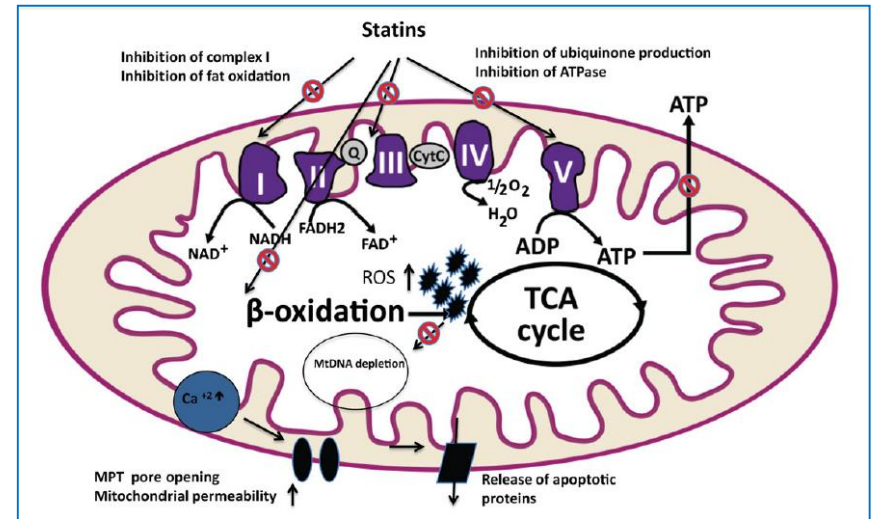
# Mechanismy vedoucí k SAMS

Snížení cholesterolu v sarkolemě svalových buněk

Ovlivnění funkce mitochondrií

Demaskování preexistujících poruch

Autoprotilátky vedoucí k nekrotizující myopatii



## Predisponující faktory:

Věk, **ženské pohlaví**, vysoké dávky statinů, zvýšená fyzická aktivita, deficit vitamínu D, deficit koenzymu Q10, potraviny, lékové interakce

## Komorbidity:

Endokrinní (diabetes mellitus, **onemocnění štítné žlázy**, Cushingův syndrom), neurologické (myastenia gravis, myopatie), chronické onemocnění ledvin, chronické onemocnění jater (hepatitidy, cholestáza), revmatologická onemocnění, alkohol, akutní infekce

## Genetická predispozice:

HLA polymorfizmy, mutace v genu pro **OATP1B1**

# Závěry



- Kazuistika pacientky (není součástí prezentace)