

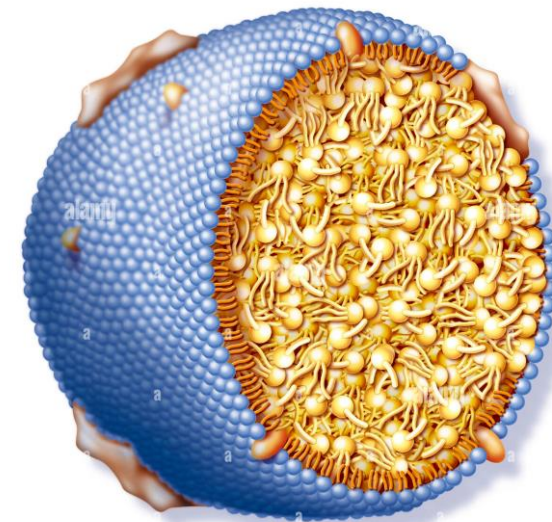
# Ärftliga lipidrubbingar

## Lennart Nilsson

Universitetslektor, HMV, Linköpings universitet  
Överläkare, Medicinkliniken, Länssjukhuset Ryhov  
lennart.nilsson@liu.se

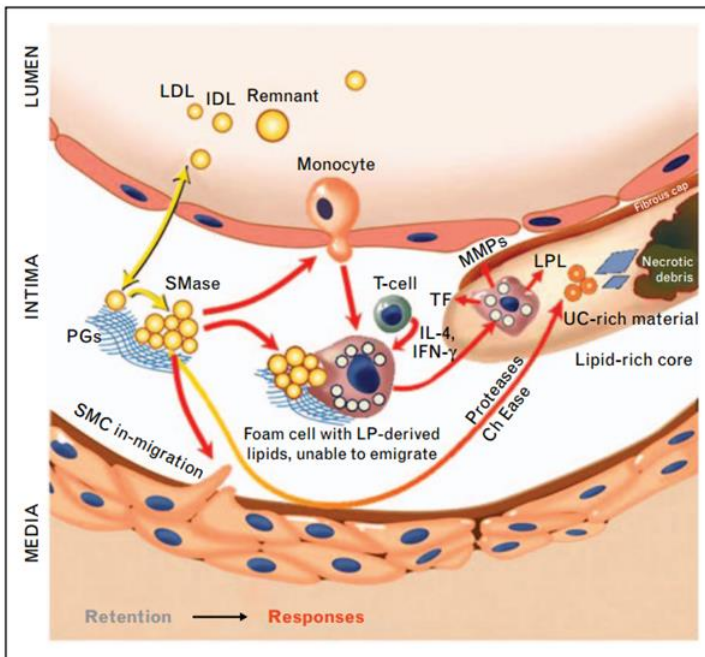
# Upplägg

- Varför är det viktigt för kardiologer att kunna nåt om lipider och lipidrubbningar?
- Vad menar vi med lipidrubbningar?
- Vad menar vi med att en lipidrubbning är ärftlig?
- Ärftlig eller inte ärftlig? Spelar det nån roll?
- Utredning och diagnostik.
- När tar vi genetiskt prov vid lipidutredningar?
- Behandlingsprinciper.
- Sammanfattning.

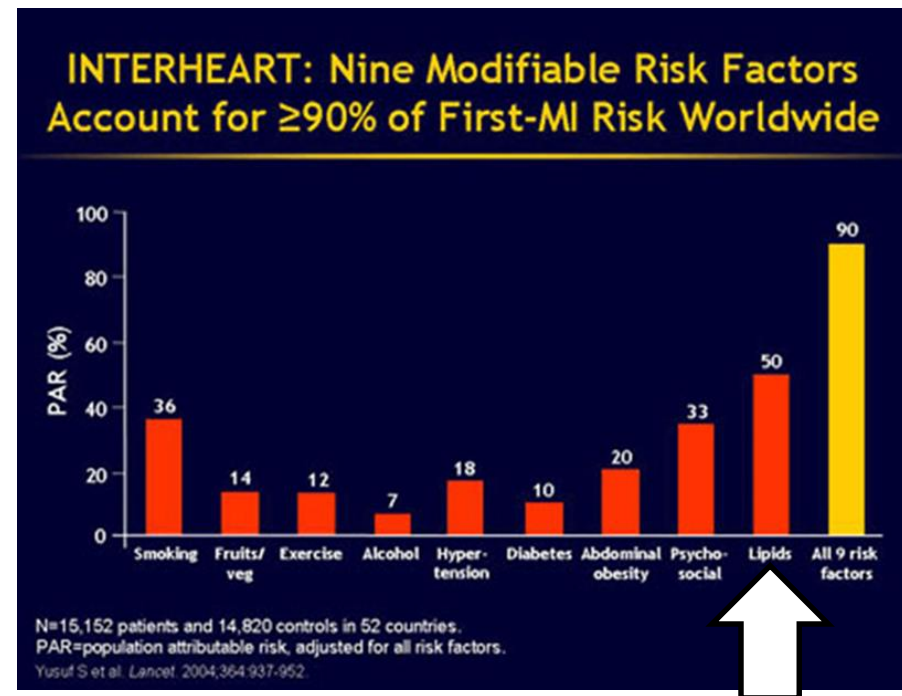


Varför är det viktigt för kardiologer att kunna nåt om lipider och lipidrubbingar?

# Lipider och aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (ASCVD)

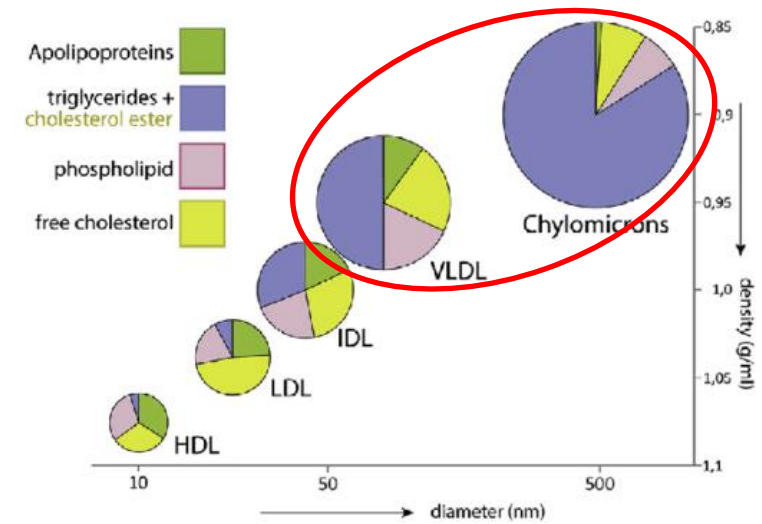
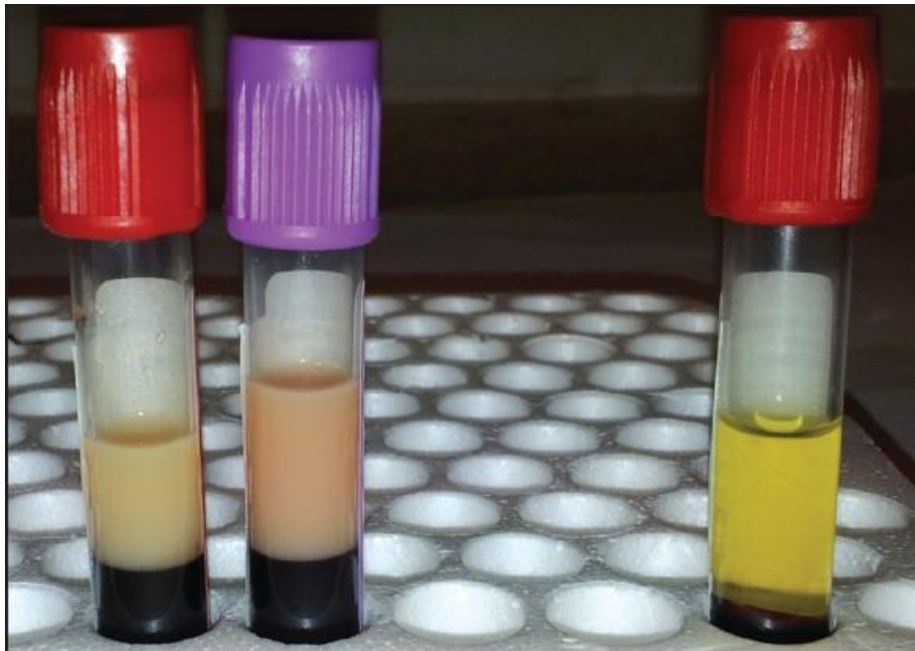


Curr Opin Lipidol 2016;27:473–483



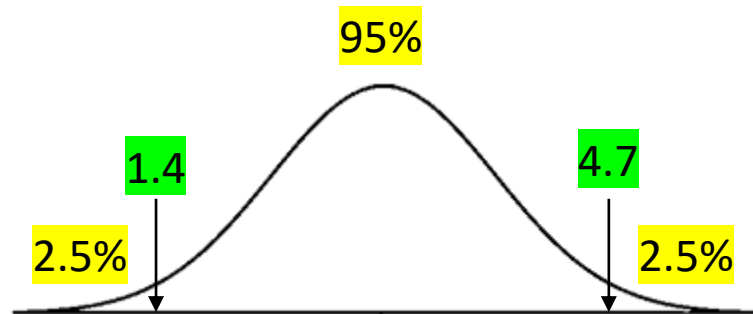
Lancet 2004;364:937-952

# Lipider och pankreatit



# Vad menar vi med lipidrubbingar?

<input checked="" type="checkbox"/> S--Triglycerid	1.0	▼	0.45-2.6	mmol/L
<input checked="" type="checkbox"/> S--Kolesterol	5.5	▲	3.3-6.9	mmol/L
<input checked="" type="checkbox"/> S--HDL-kolesterol	1.71	▲	0.80-2.60	mmol/L
<input checked="" type="checkbox"/> S--non HDL-kolesterol	3.8	▲	Saknas	mmol/L
<input checked="" type="checkbox"/> S--LDL-kolesterol	3.4	▲	1.4-4.7	mmol/L



## ✓ Referensintervall?

- 1.4 – 4.7 mmol/L

## ✓ Lipidrubbnig?

- $\geq 3$  mmol/L

## ✓ Önskvärda lipider (målvärden)?

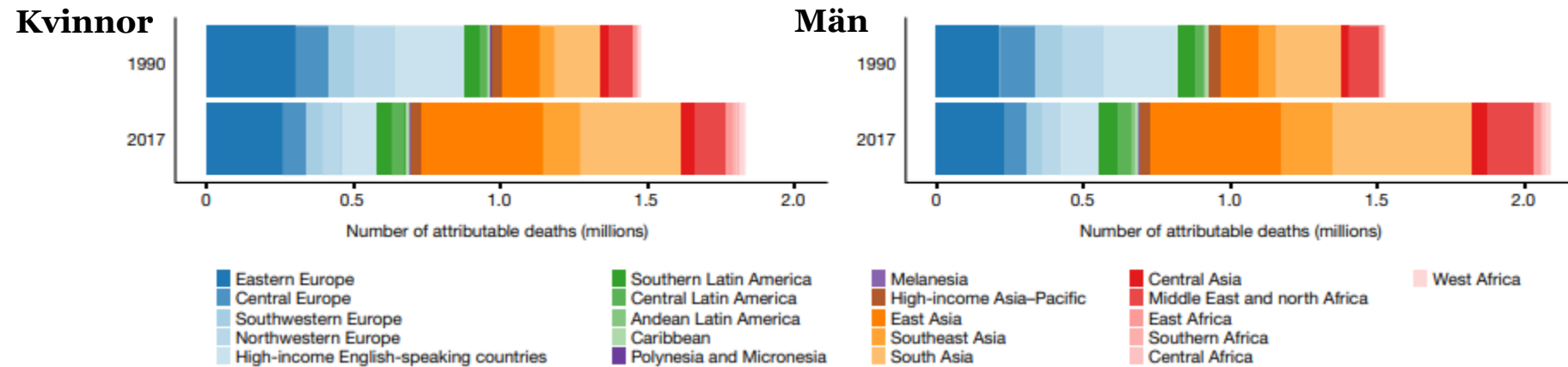
- $< 3$  mmol/L (låg risk)
- $< 2.6$  mmol/L (måttlig risk)
- $< 1.8$  mmol/L (hög risk)
- $< 1.4$  mmol/L (mycket hög risk)

## ✓ Optimala lipider?

- 0.5 – 1 mmol/L

# Icke-optimala lipider – ett globalt problem!

*Dödsfall i kranskärlssjukdom  
och ischemisk stroke pga  
icke-optimala lipider*



NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Nature 2020;582:73-77



# Definitioner och klassifikationer

# Definitioner av lipidrubbingar

- *S-Kolesterol (TC)  $\geq 5$  mmol/L*
- *S-LDL-kolesterol (LDLC)  $\geq 3$  mmol/L*
- *S-HDL-kolesterol (HDLC)  $< 1$  mmol/L*
- *S-Triglycerider  $\geq 1.7$  mmol/L*
- *S-non-HDL-kolesterol (nonHDLC)  $\geq 3.8$  mmol/L*
- *S-Lp(a)  $> 90$  nmol/L*

## Lipidrubbing

=  
*nivåer som  
innebär en  
förhöjd ASCVD-risk*

**Normala lipider**  $\neq$  *optimala lipider*

# Klassifikation efter fenotyp (ultracentrifugering och elfores)

## *Fredrickson-Levy-Lee (WHO) classification*

Phenotype	Lipoprotein(s) elevated	Serum total cholesterol	Serum triglycerides	Plasma appearance	Postheparin lipolytic activity	Glucose tolerance	Carbohydrate inducibility	Fat tolerance
I	chylomicrons	N to ↑	↑	creamy	↓	N	may be abN	markedly abN
II	IIa-LDL, IIb-LDL, VLDL	↑	IIa-N IIb-↑	IIa-clear IIb-clear or turbid	N	usually N	N	N
III	VLDL remnants, chylomicrons	↑	↑	clear, cloudy, or milky	N	often abN	abN	mildly abN
IV	VLDL	N to ↑	↑	clear, cloudy, or milky	N	usually AbN	usually abN	usually N
V	chylomicrons, VLDL	↑	↑	creamy	↓ or N	often abN	usually abN	abN

LDL: low density lipoprotein; VLDL: very low density lipoprotein; N: normal; abN: abnormal

Adapted from Levy RI, Fredrickson DS<sup>22</sup>

**+ Hjälper oss tänka i mekanismer!**

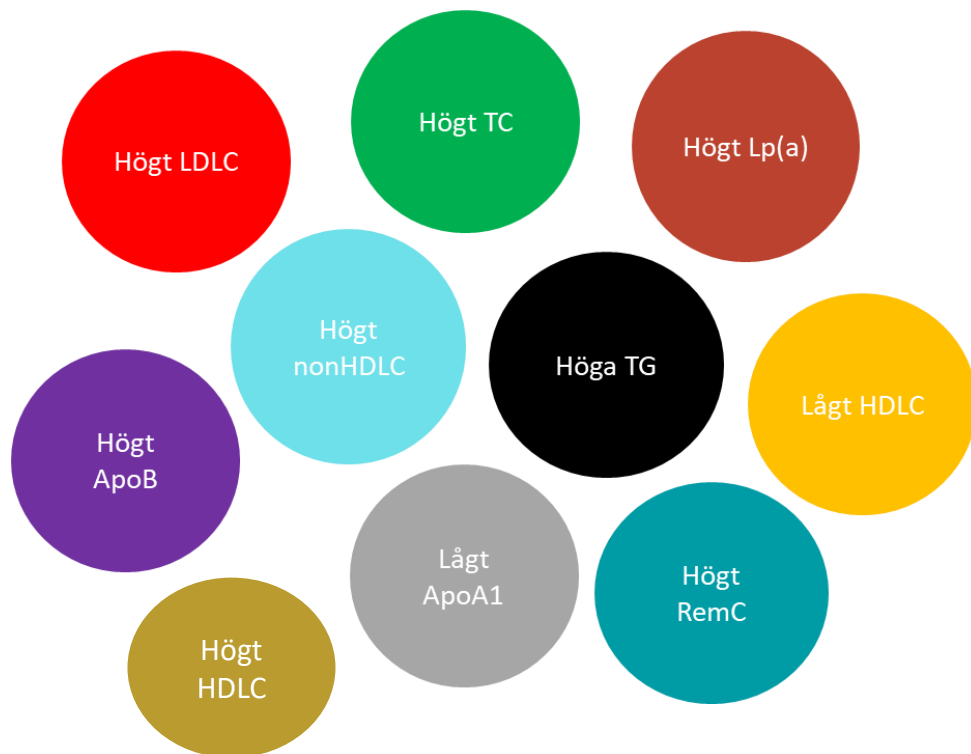
**- Vid använder inte UC/elfores i kliniken!**

**- Svårbegriplig för icke-lipidologer!**

N Engl J Med 1967;276:215-25

Bull World Health Organ 1970;43:891-915

# Klassifikation efter fenotyp (vanliga kliniska lipidanalyser)



## **Isolerad hyperkolesterolemi**

- Högt S-kolesterol (TC)

## **Isolerad hypertriglyceridemi**

- Höga S-triglycerider (TG)

## **Kombinerad hyperlipidemi**

- Högt S-kolesterol (TC)
- Höga S-triglycerider (TG)

## **Hyperlipoprotein(a)**

- Högt Lp(a)

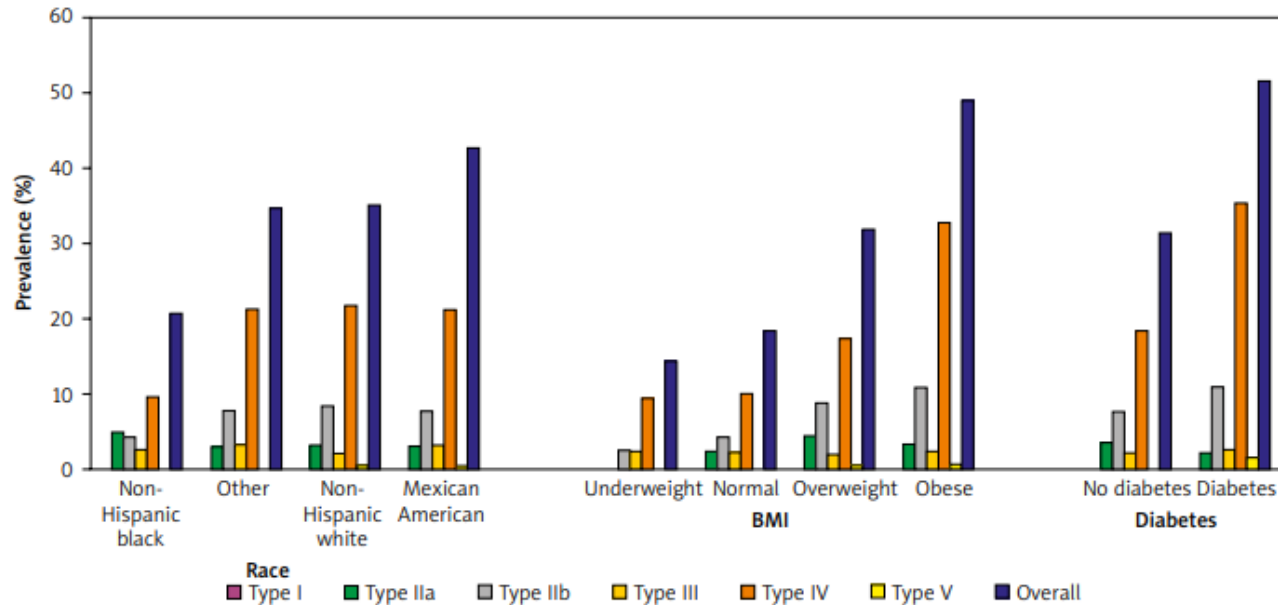
# Klassifikation efter etiologi

- Primära lipidrubbingar
  - Familjära (monogena)
  - Icke-familjära (polygena?)
- Sekundära lipidrubbingar
  - Påvisad sekundär orsak (sjukdomar/  
tillstånd, dieter, läkemedel etc)
- Lipidrubbingar UNS
  - Orsak(er) okänd

**+ Etiologi har betydelse för riskvärdering, behandling och släktutredning!**

**- Vid utredning av allvarliga lipidrubbingar hittar vi ofta ingen säker/entydig förklaring!**

# Prevalens av lipidrubbingar



Very Large Database of Lipids:

**40% av befolkningen har någon typ av lipidrubbing!**

Arch Med Sci 2020; 16 (6): 1279–1287

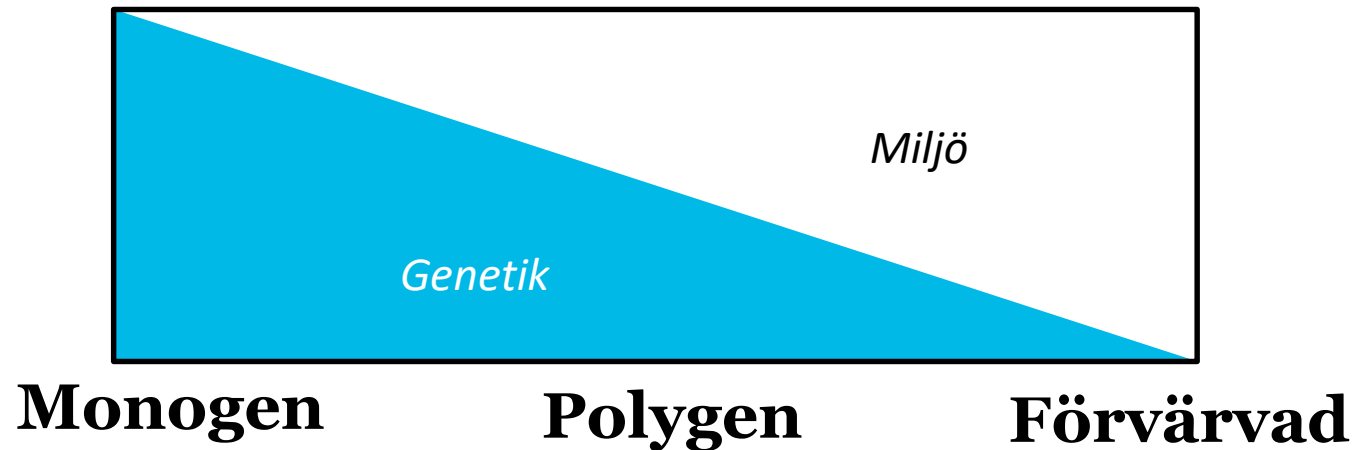
**Vad menar vi med att en lipidrubbing är ärftlig?**

# Vad menar vi med att en lipidrubbingning är ärftlig?

*Familjär hyper-  
kolesterolemi*

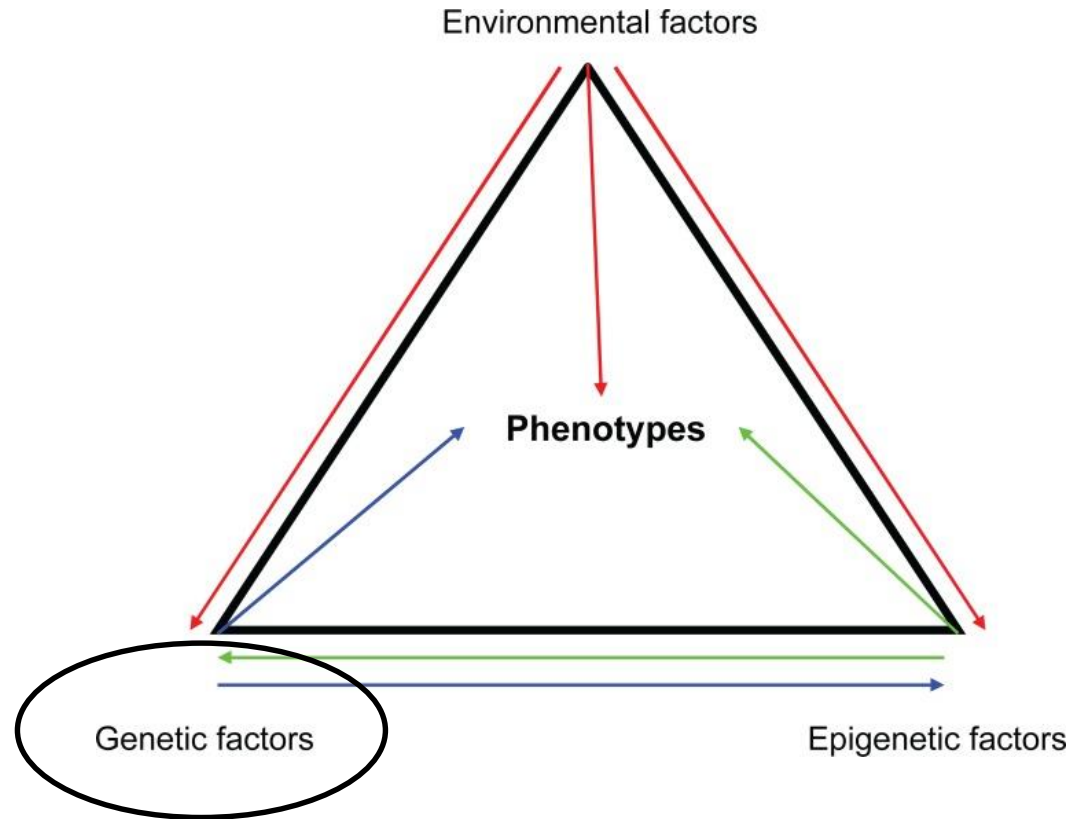
*”Vanlig” hyper-  
kolesterolemi*

*Sekundär hyper-  
kolesterolemi*





# Vad menar vi med att en lipidrubbingning är ärftlig?

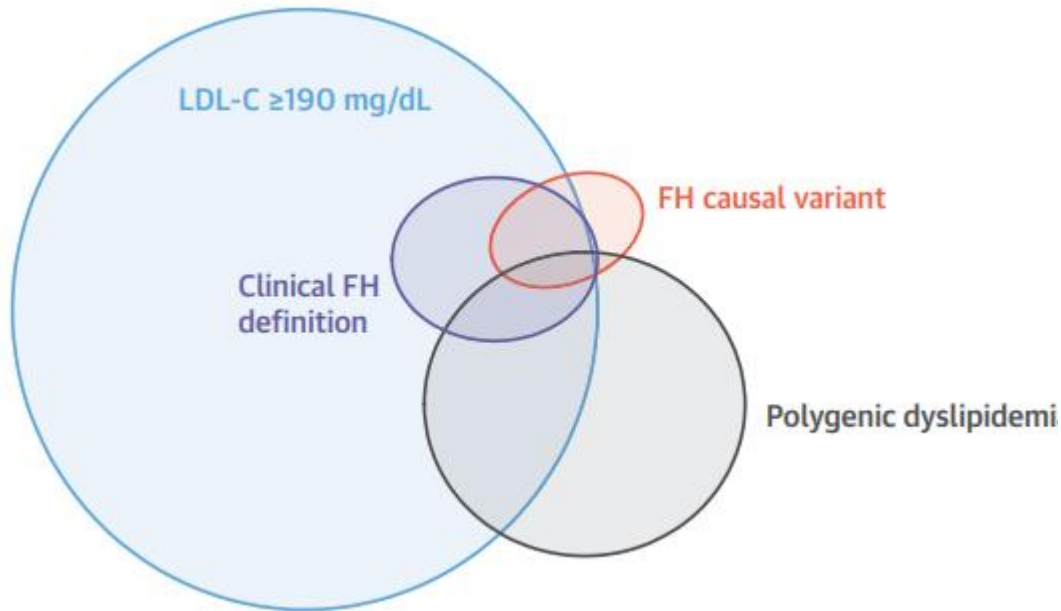


Familjär ansamling av  
tex hyperkolesterolemi

- Genetik?
- Epigenetik?
- Livsstil/miljö mm?

# Vad menar vi med att en lipidrubbingning är ärftlig?

## Allvarlig HC



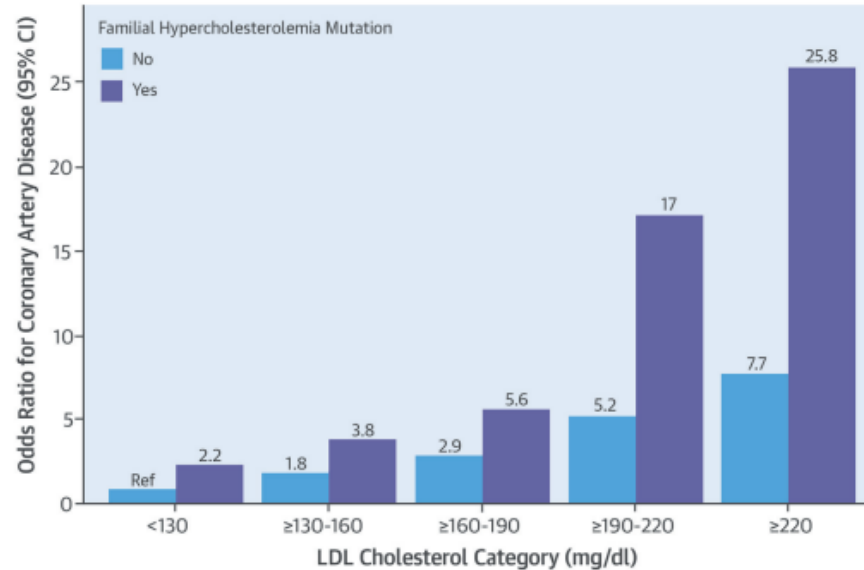
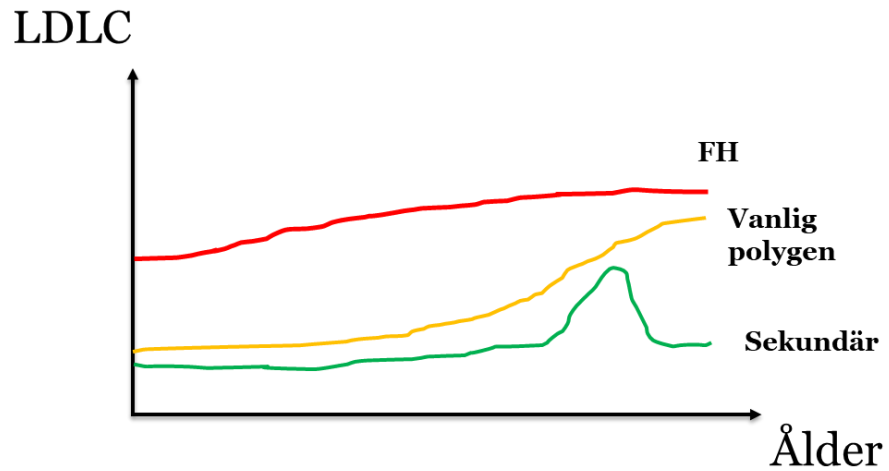
J Am Coll Cardiol 2022;79(10):1023-31

## Allvarlig HTG

<p><b>Familial Chylomicronemia Syndrome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TG ≥10 mmol/L</li> <li>• Autosomal recessive</li> <li>• Prevalence of ~1 in 200,000-300,000</li> <li>• 100% of cases are caused by <b>biallelic rare variants</b></li> </ul>	
<p><b>Multifactorial Chylomicronemia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TG ≥10 mmol/L</li> <li>• Complex nature</li> <li>• Prevalence of ~1 in 600 to 1,000</li> <li>• Almost half have increased susceptibility from <b>heterozygous rare variants</b>, an <b>extreme accumulation of SNPs</b>, or both</li> </ul>	
<p><b>Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TG between 2 and 9.9 mmol/L</li> <li>• Complex nature</li> <li>• Almost one-third have increased susceptibility from <b>heterozygous rare variants</b>, an <b>extreme accumulation of SNPs</b>, or both</li> </ul>	
<p><b>Normal Triglycerides</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TG &lt;2 mmol/L</li> <li>• ~1 in 7 individuals carry a <b>heterozygous rare variant</b>, have an <b>extreme accumulation of SNPs</b>, or both</li> </ul>	

Front Endocrinol 2020;11:455

# Ärftlig eller inte ärftlig? Spelar det nån roll?



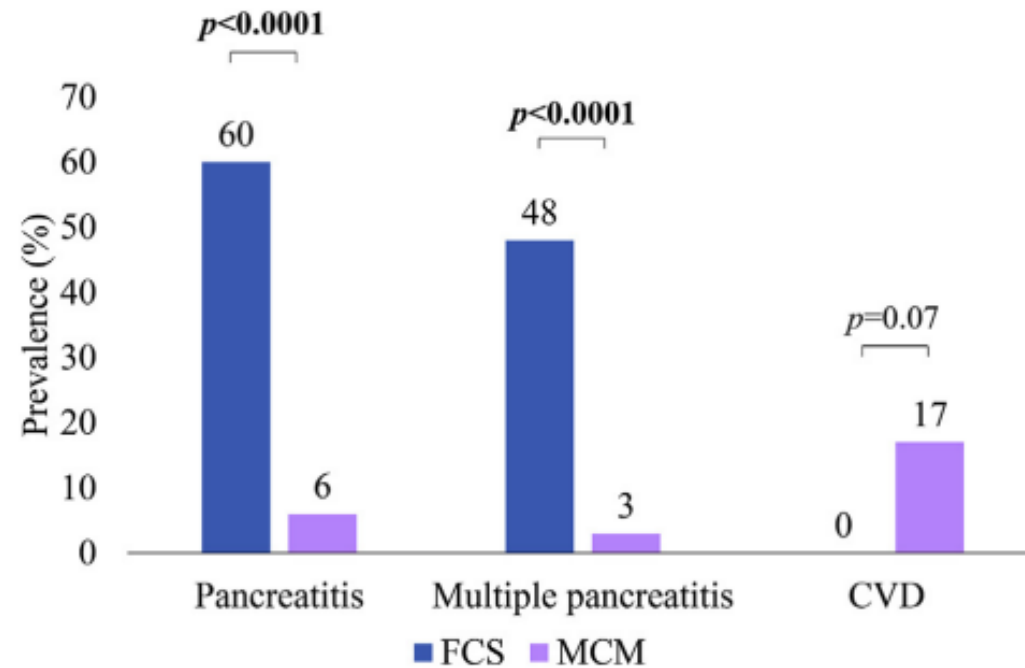
**ASCVD-  
RISKEN**

J Am Coll Cardiol 2016;67:2578-89

# Ärftlig eller inte ärftlig? Spelar det någon roll?

FCS = Familjär chylomikronemi  
syndrom (monogen)

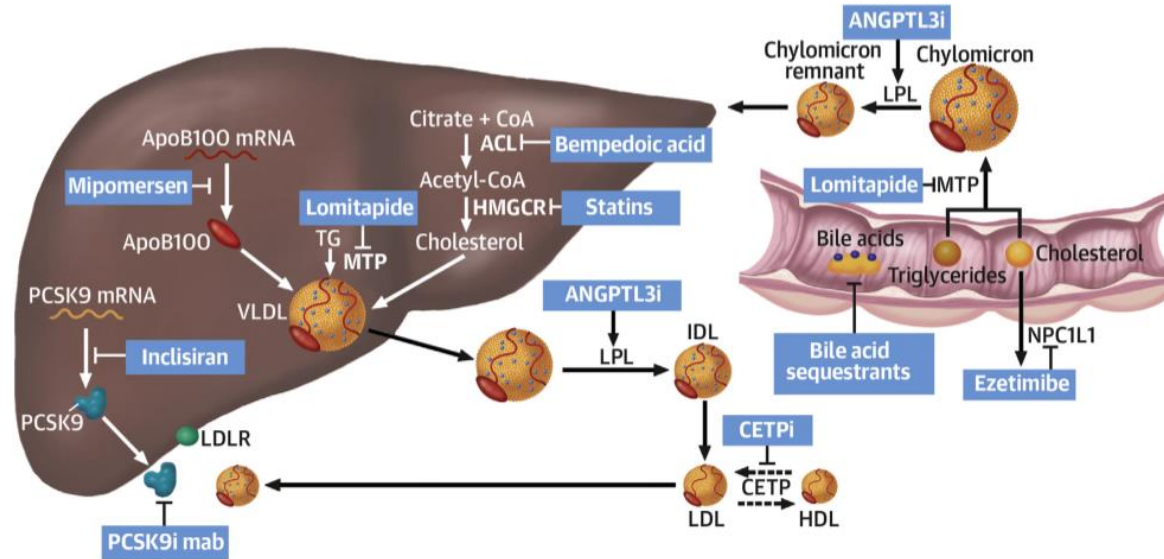
MCM = Multifaktoriell  
chylomikronemi



**PANCREATIT-  
RISKEN**

Atherosclerosis 2019;283:137–142

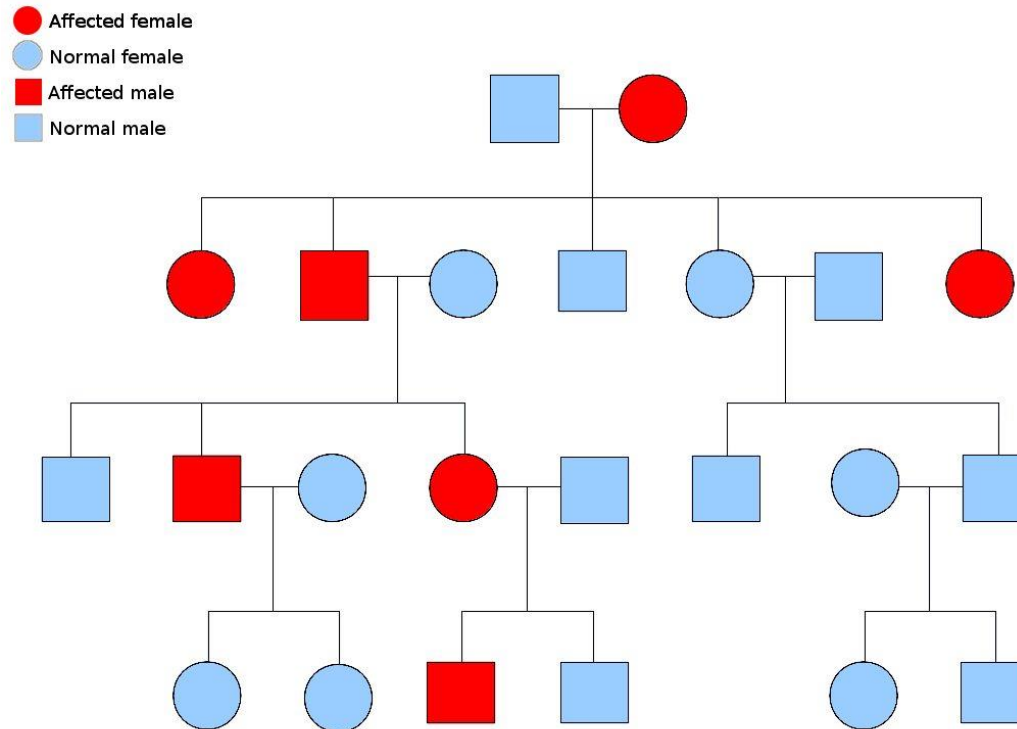
# Ärftlig eller inte ärftlig? Spelar det någon roll?



**Behandlingen**

J Am Coll Cardiol 2021;77:1564–75

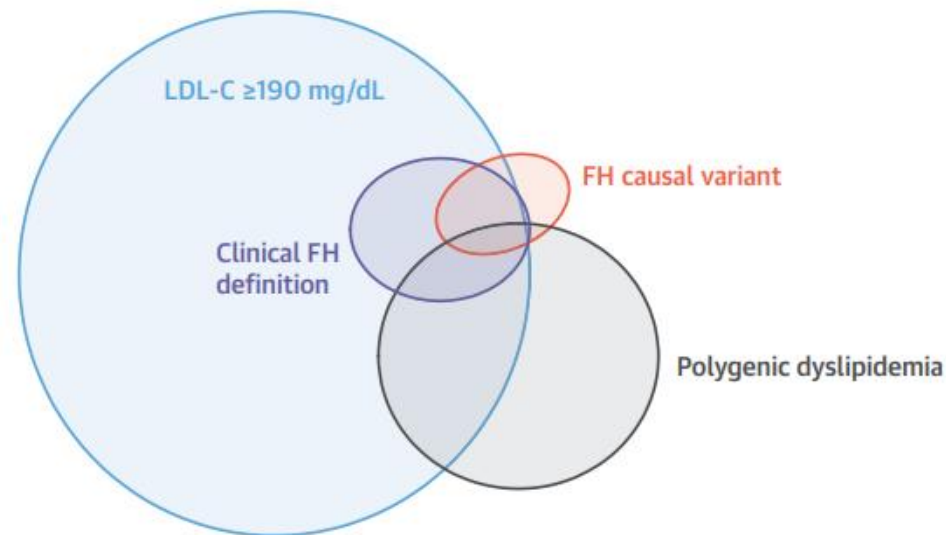
# Ärftlig eller inte ärftlig? Spelar det någon roll?



**SLÄKTEN**

# Ärftlig eller inte ärftlig? Spelar det nån roll?

- **Genetiskt (monogen)-säkerställd diagnos** är ofta inträdesbiljett till (a) kaskadscreening och (b) nya, effektiva, kostsamma terapier.

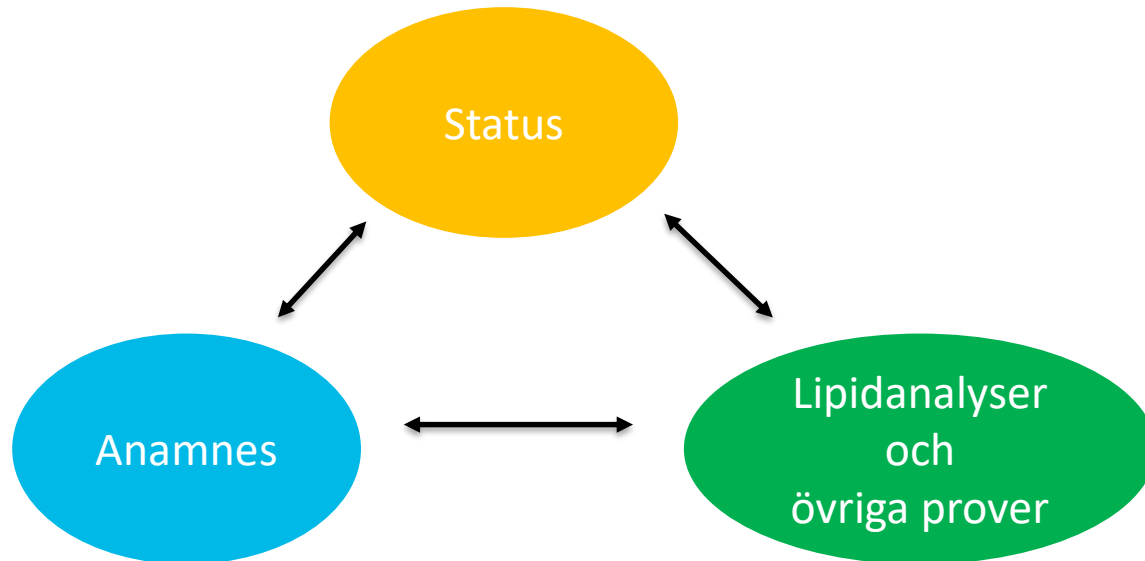


J Am Coll Cardiol 2022;79(10):1023-31

# Utredning och diagnostik



# Principer för utredning och diagnostik

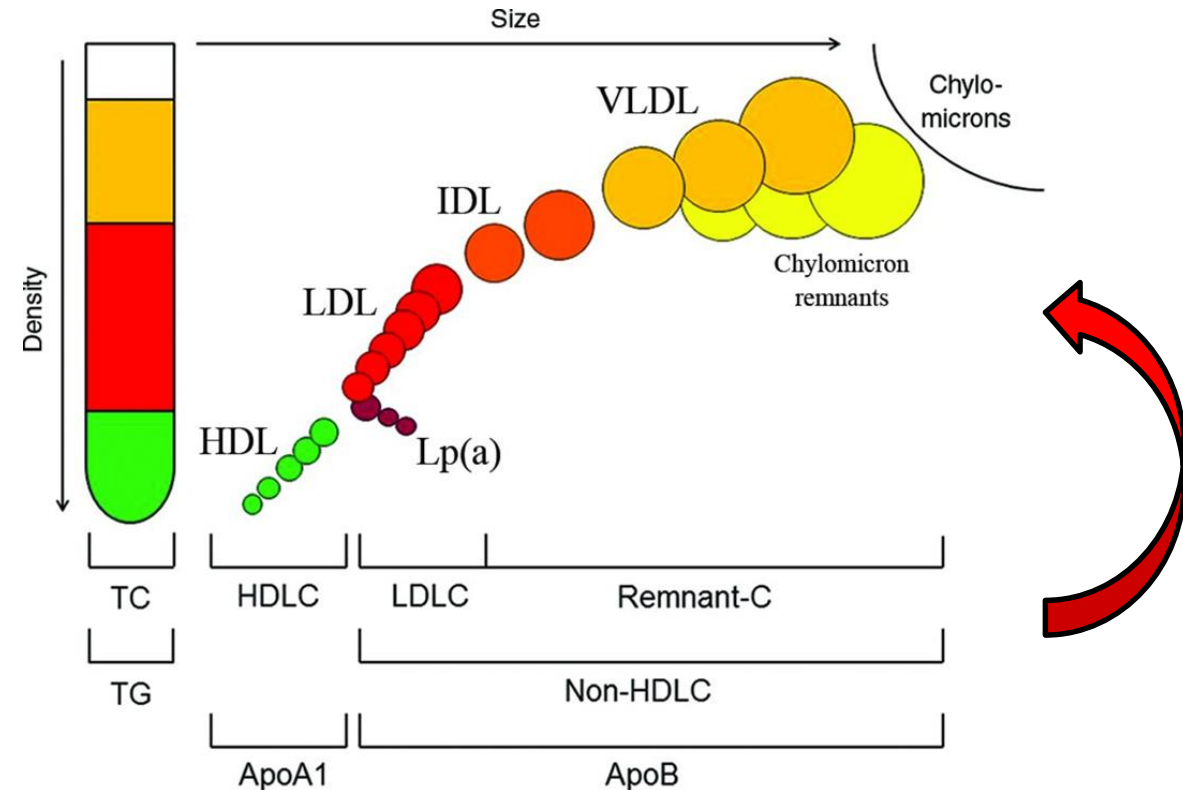


**Remiss**: innehåller endast delar av den information vi behöver!

**Nybesök**: kompletterar de bitar som saknas!

# Lipidanalyser – vilka och varför?

- Kolesterol (TC)
- HDL-kolesterol (HDLC)
- Triglycerider (TG)
- LDL-kolesterol (LDLC)
- Non-HDL-kolesterol (NonHDLC)
- Remnant-kolesterol (RemC)
- ApoB
- ApoA1
- Lipoprotein(a)



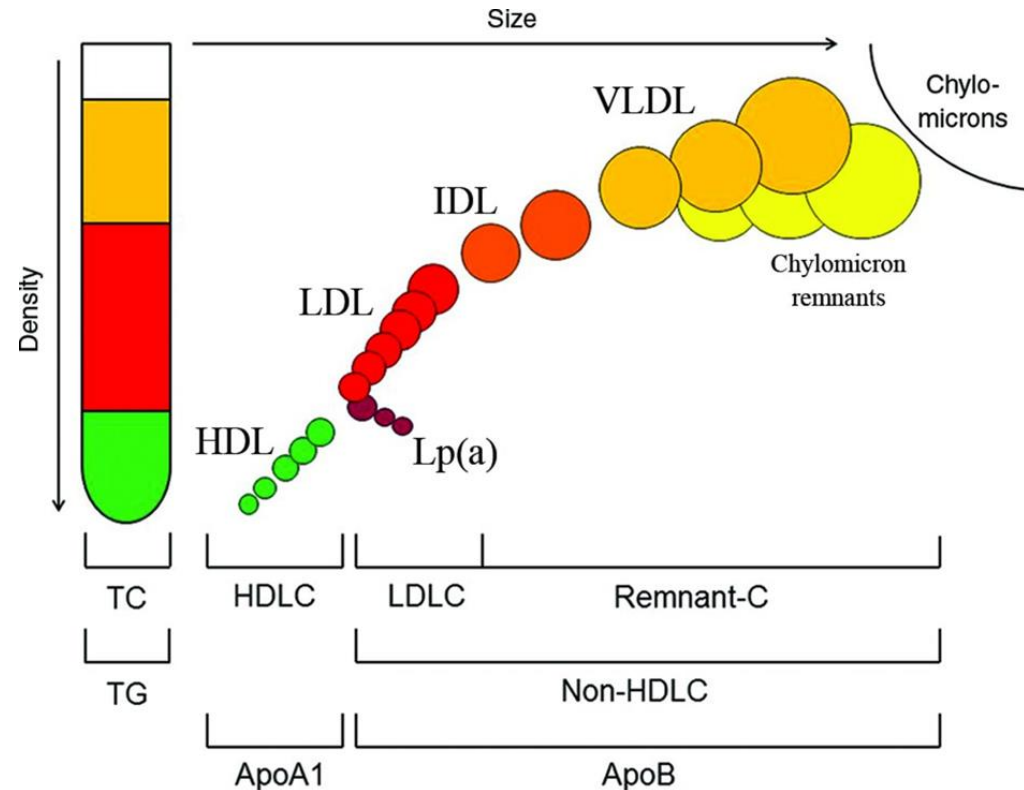
# Lipidrubbningsens fenotyp?

## Isolerad hyperkolesterolemi

- Högt S-kolesterol (TC)

## Hyperlipoprotein(a)

- Högt Lp(a)



## Isolerad hypertriglyceridemi

- Höga S-triglycerider (TG)

## Kombinerad hyperlipidemi

- Högt S-kolesterol (TC)
- Höga S-triglycerider (TG)

# Lipidrubbnings fenotyp?

	TC	HDLC	nonHDLC	LDLC	TG	Lp(a)	ApoB
HC	10.2	1.35	8.9	8.4	1.0	38	2.35
Komb	12.1	1.20	10.9	2.6	12.6	112	0.95
HTG	4.8	1.03	3.8	1.9	66.4	<3	0.65
Komb	8.6	1.42	7.2	5.1	4.3	69	1.71
HTG/komb	8.9	0.76	8.1	1.3	28.4	12	1.15
Hyper-Lp(a)	6.2	1.79	4.4	3.6	1.5	670	1.09

# Övriga prover – vilka och varför?

- *Tyroideaprover (TSH, T<sub>4</sub>)*
- *Njurfunktionprover (Kreatinin, eGFR, U-alb/krea)*
- *Leverprover (ASAT, ALAT, ALP, GT, LD, CK, bilirubin)*
- *Diabetesprover (fB-glukos, HbA<sub>1c</sub>)*



Identifiera/utesluta **sekundära orsaker** till dyslipidemier

# Anamnes

- Etablerad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (ASCVD)?
  - *Kärlkramp, hjärtinfarkt, stroke, perifer artärsjukdom*
- Symtom eller undersökningsfynd som inger misstanke om ASCVD?
  - *Bröstmärta vid ansträngning, avvikelser på EKG etc*
- Riskfaktorer för aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (ASCVD)?
  - *Rökning, hypertoni, diabetes, kronisk njursjukdom, bukfetma, fysisk inaktivitet, dåliga matvanor, inflammatoriska sjukdomar, psykosocial stress, socioekonomi, miljö etc*
- Recidiverande buksmärter och/eller episoder med akut pankreatit
  - *Debutålder? Sekundära faktorer? Svårbehandlad allvarlig hypertriglyceridemi (HTG)?*



# Anamnes

- Familjehistorik?
  - *Känd dyslipidemi, tidigt insjuknande\* i ASCVD och/eller plötslig (hjärt)död i släkten? Vem, Vad, När, Hur?*
- Sekundära orsaker som kan bidra till/förklara dyslipidemin?
  - *Andra sjukdomar/tillstånd?*
  - *Medicinering inklusive naturpreparat?*
  - *Mat- och alkoholvanor?*
- Tidigare lipidanalyser?
  - *Prover från tidigare hälsokontroll eller vårdkontakt?*



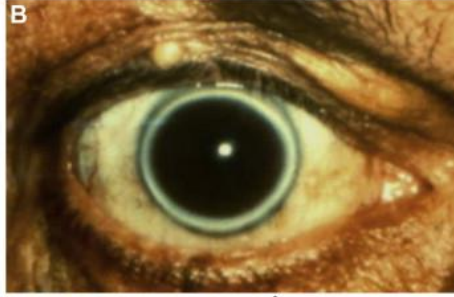
*\*Män < 55 åå, Kvinnor < 60 åå*

# Status

- Lipidstigmata?
- Hjärt-kärlsjukdom?
- Tyroideasjukdom?
- Övervikt/Bukfetma?
- Hypertoni?
- Njursjukdom?



xantelasmata



arcus corneae

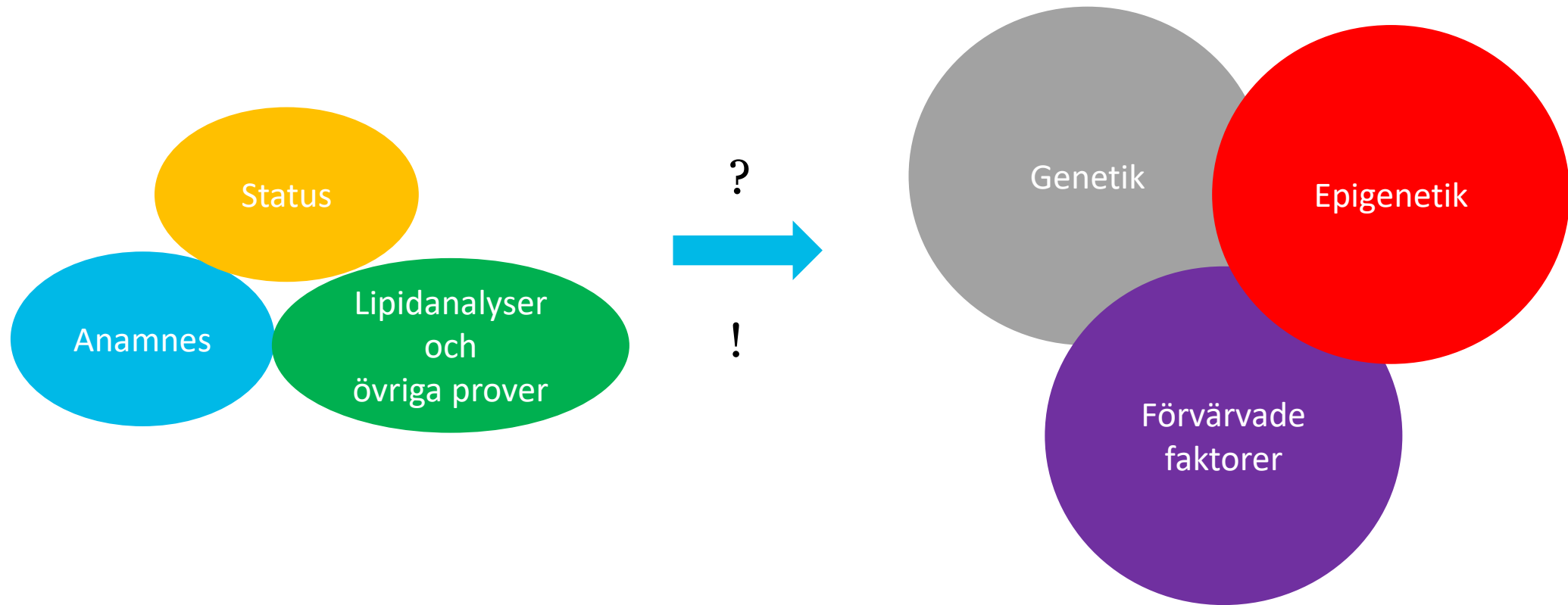


senxantom

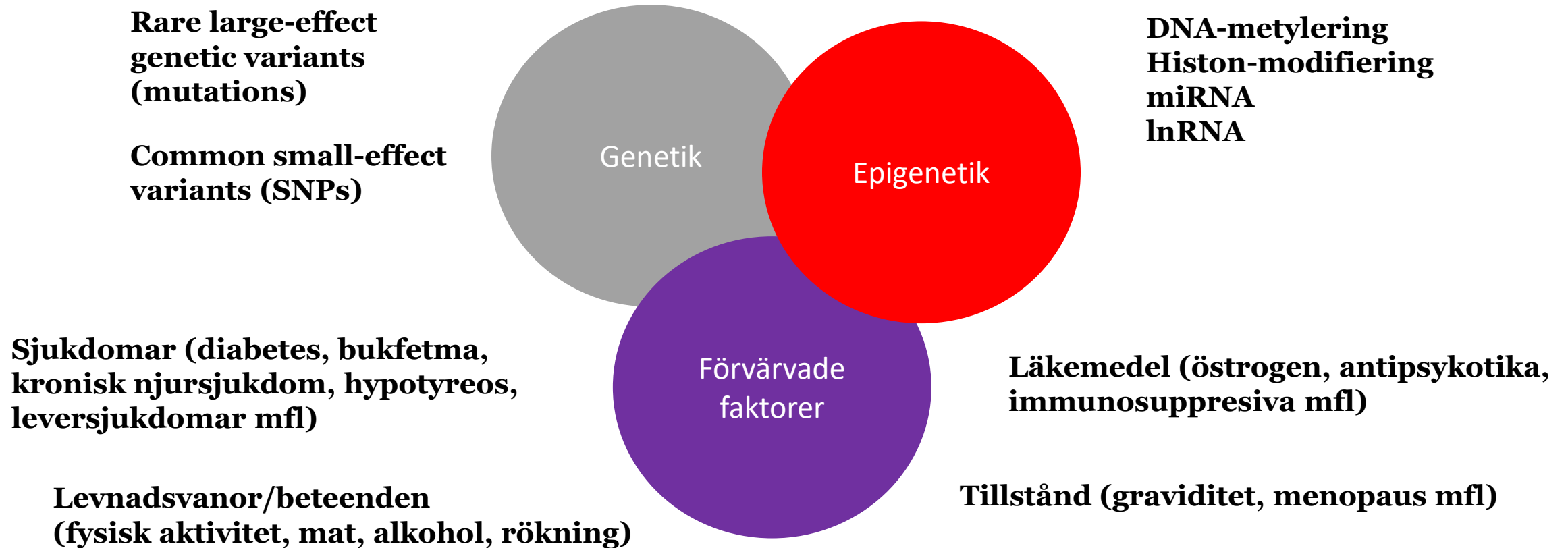




# Bakomliggande orsak(er) till lipidrubbningsen?



# Bakomliggande orsak(er) till lipidrubbingen?



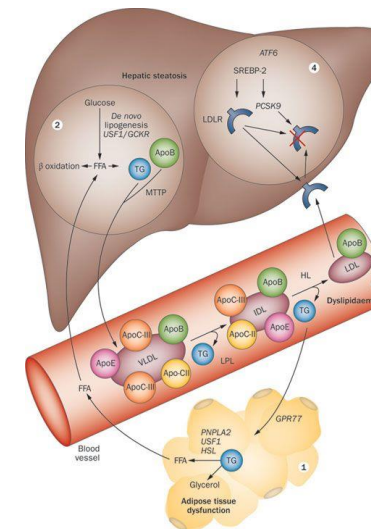
# Är lipidrubbingen ärftlig?

- Misstänk vid...
  - Tidigt\* ASCVD-insjuknande hos patient och/eller nära familjemedlemmar (1)
  - Allvarlig dyslipidemi hos patient och/eller nära familjemedlemmar (ssk i ung ålder och i avsaknad av sekundära faktorer) (1)
  - Tidigt insjuknande i recidiverande pankreatiter (2)

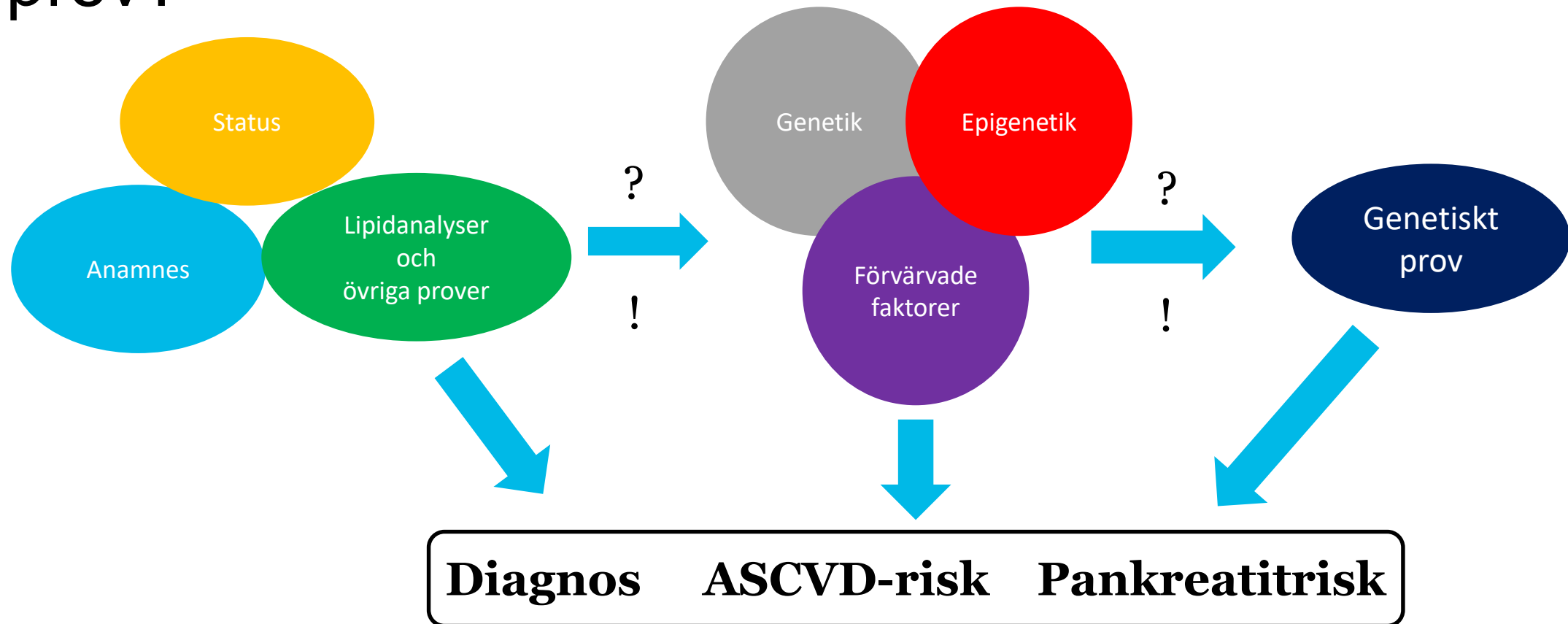
(1) Isolerad hyperkolesterolemi, isolerad hypertriglyceridemi, kombinerad hyperlipidemi och hyperlipoprotein(a)

(2) Isolerad hypertriglyceridemi

\*Män < 55 åå, Kvinnor < 60 åå



# Principer för utredning och diagnostik – Genetiskt prov?



# När tar vi genetiskt prov vid lipidutredningar?

# Principer för genetisk provtagning vid lipidrubbningar

- Betydelse för patientens diagnos/behandling/prognos.
- Hjälpt vid utredning av släkten (kaskadscreening).
- Främst vid misstanke om monogen lipidrubbning (ssk familjär hyperkolesterolemi).
- Inom snar framtid: genetic risk score (GRS) – sammanvägning av vanliga genetiska varianter (SNPs) – information om prognos/nytta av behandling.

# Genetiskt prov vid utredning och diagnostik? (I)

- **Isolerad hyperkolesterolemi**
  - *Familjär hyperkolesterolemi (FH) → JA!*
  - ”Common” (polygen) hyperkolesterolemi → Inte i nuläget
  - Sekundär hyperkolesterolemi → NEJ!
- **Isolerad hypertriglyceridemi**
  - *Familjär chylomikronemi syndrom (FCS) → JA!*
  - Multifaktoriell chylomikronemi (MCM) → NEJ!

# Genetiskt prov vid utredning och diagnostik? (II)

- **Kombinerad hyperlipidemi**

- Familjär kombinerad hyperlipidemi (FCH) → Sällan (ev om högt LDLC)!
- Familjär dysbetalipoproteinemi (DBL) → Sällan!
- Sekundär kombinerad hyperlipidemi → NEJ!

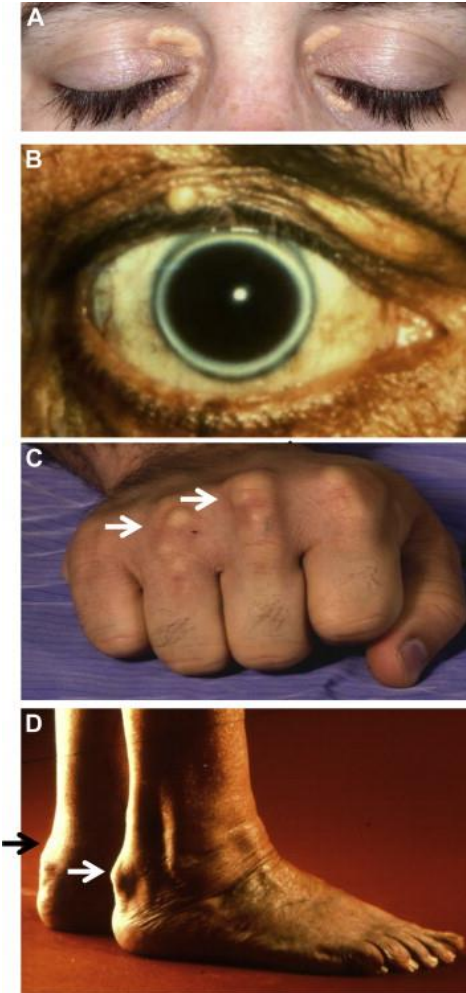
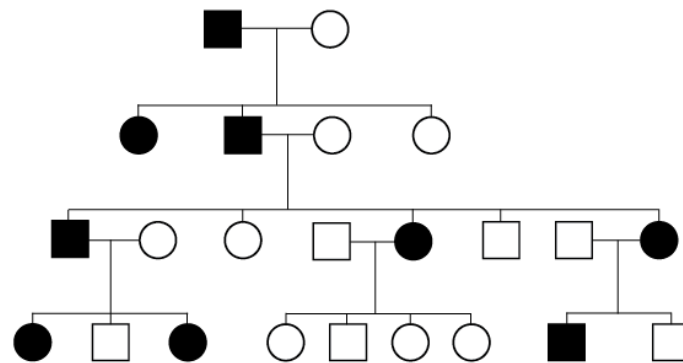
- **Hyperlipoprotein(a)**

- Familjär hyperlipoprotein(a) → NEJ!
- Sekundär hyperlipoprotein(a) → NEJ!



# Familjär hypercholesterolemi (FH)

- ✓ Tidig ASCVD (ssk kranskärlssjukdom)
- ✓ Lipidstigmata (ssk senxantom)
- ✓ Högt LDL-kolesterol ( $\geq 5$  mmol/L)
- ✓ Familjehistoria (hyperkolesterolemi o/e tidig ASCVD)
- ✓ Autosomt dominant, monogen sjukdom  
(LDLR, ApoB, PCSK9)
- ✓ Barn utreds från 6-7 åå,  
läkemedel från 10-12 åå.

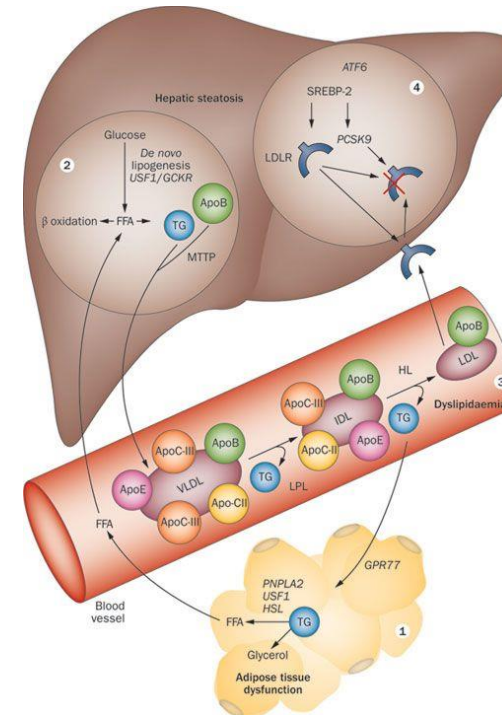


**Hög  
ASCVD-  
risk**

*Prevalens:  
1/300*

# Familjär kombinerad hyperlipidemi (FCH)

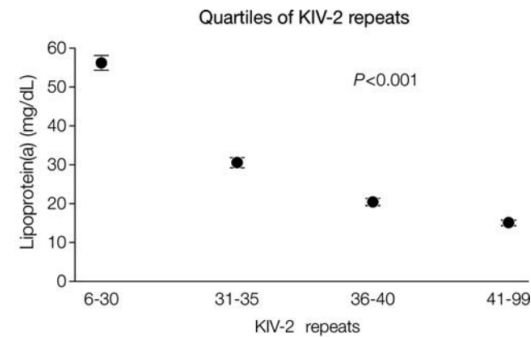
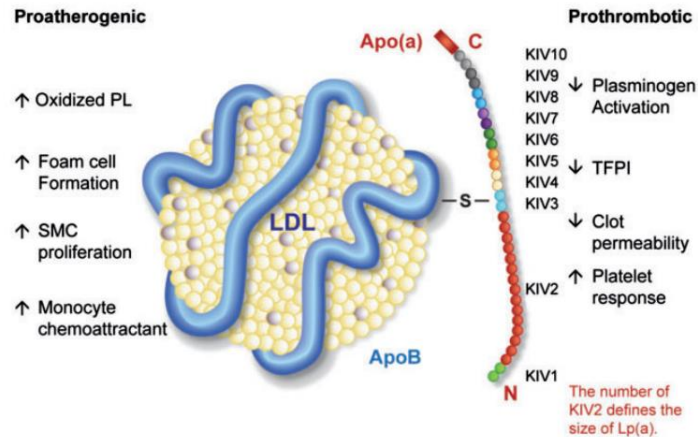
- ✓ Tidig ASCVD (ssk kranskärlssjukdom)
- ✓ Högt kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider
- ✓ Familjehistoria (lipidrubbing o/e tidig ASCVD)
- ✓ Icke-medelsk nedärvning: polygen bakgrund + förvärvade faktorer
- ✓ Stor variation av lipidnivåer hos individ, inom familjer och mellan familjer
- ✓ Överlappar med IR, T2DM och NAFLD både vad gäller genetik och förvärvade faktorer



**Hög  
ASCVD-  
risk**

**Prevalens:  
1/50**

# Familjär hyperlipoprotein(a)



**Hög  
ASCVD-  
risk**

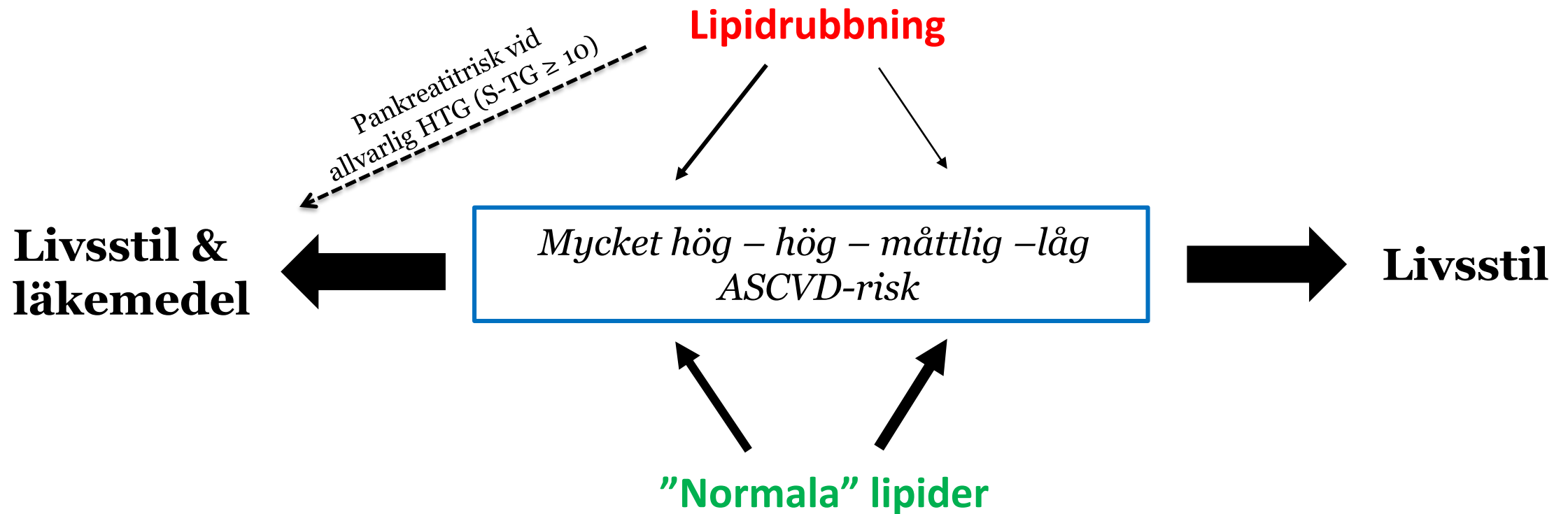
**Prevalens:  
1/20**

- ✓ LDL-partikel med Apo(a) kovalent bundet till ApoB100
- ✓ Genen som kodar för Apo(a) uppvisar stor interindividuell variation avseende antal KIV2 repeats: 6-99 repeats
- ✓ Antal KIV2 repeats styr plasmanivåer av Lp(a) – inverst förhållande!
- ✓ Autosomt co-dominant nedärvning

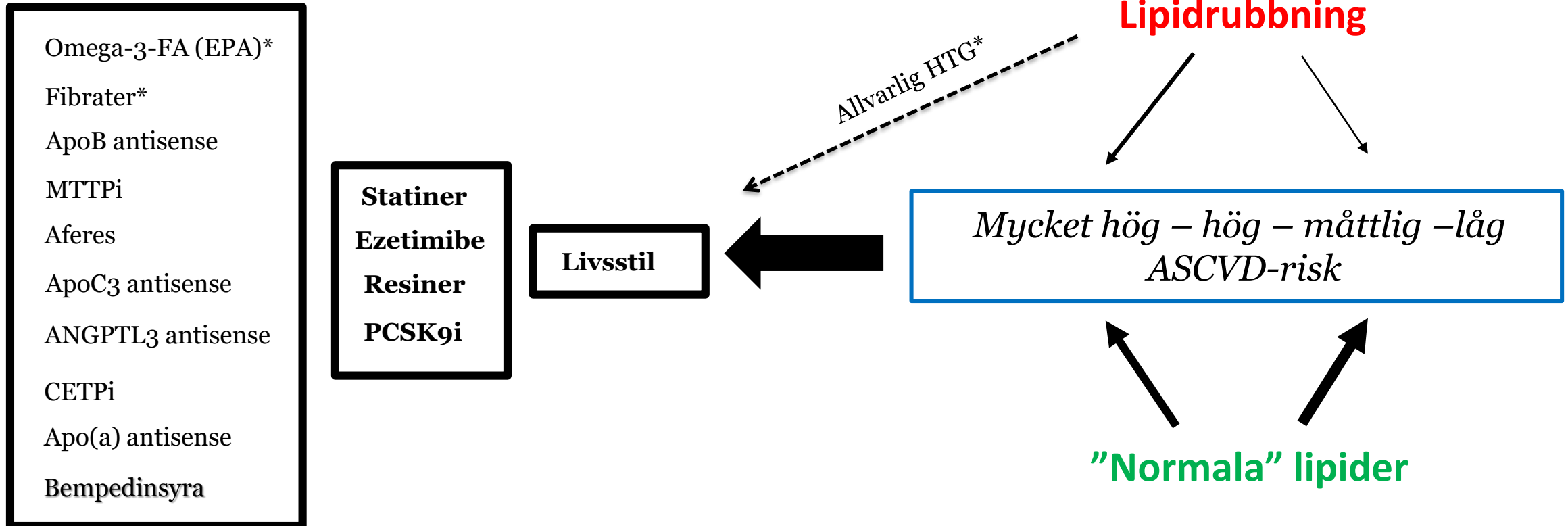
- ✓ Kön, ålder och levnadsvanor påverkar INTE plasma-Lp(a)
- ✓ Önskvärd nivå: <90 nmol/L (<80:e percentilen)
- ✓ Hög risk: ≥200 nmol/L (> 95:e percentilen)

# Behandlingsprinciper

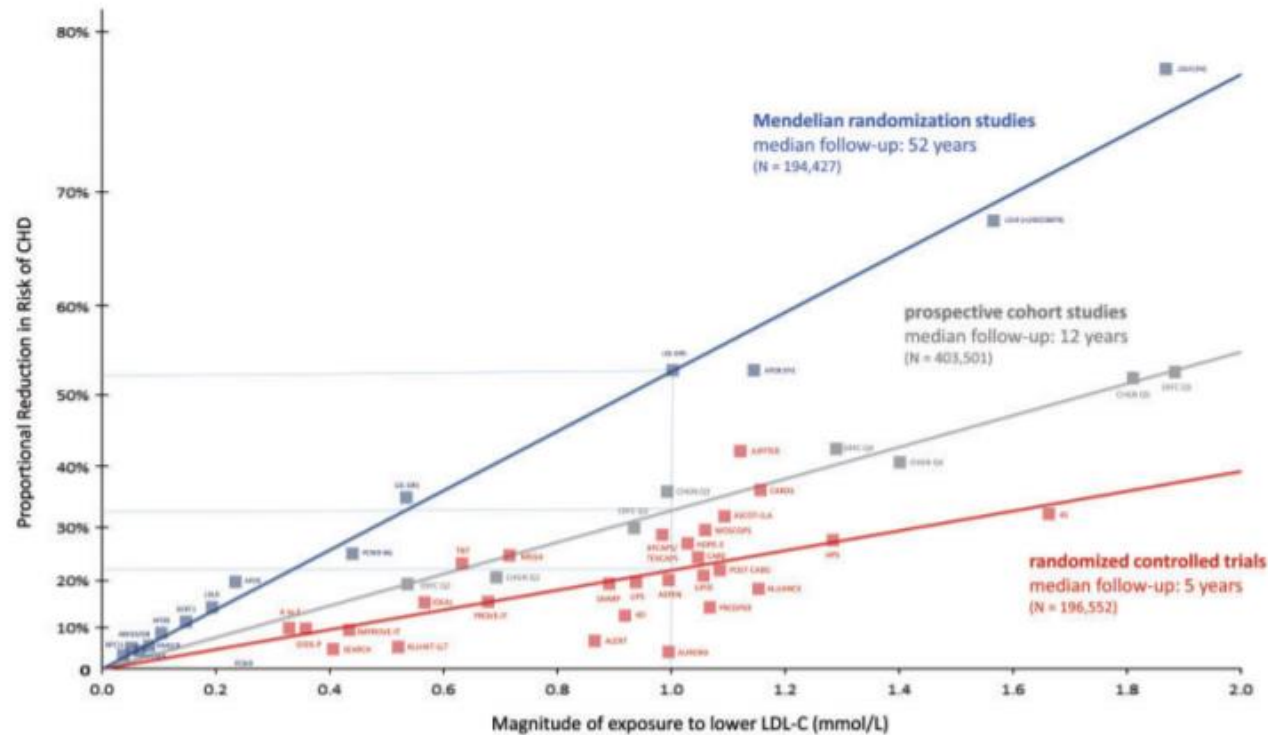
# Risk styr behandling



# Lipidmodifierande behandlingar

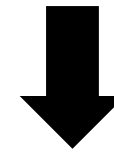


# Nytta av LDL-sänkande läkemedel



Ference, BA et al. Eur Heart J (2017)

För varje  
1 mmol/L  
LDLC-sänkning

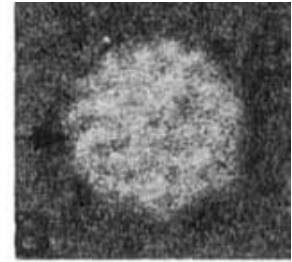


**20% risk reduktion  
MACE**

+

**10% risk reduktion  
CVD-mortalitet**

*(varje år, from år 2, och så länge behandlingen pågår)*



# Sammanfattning

- *Genetik, beteende, miljö, läkemedel och olika sjukdomar* styr genom komplexa interaktioner metabolismen av lipider/lipoproteiner och ger upphov till lipidrubbningar.
- *Ärftliga lipidrubbningar* innebär exponering för avvikande nivåer av lipoproteiner över lång tid och orsakar en förhöjd risk att insjukna i *ASCVD* och/eller *akut pankreatit i ung ålder!*
- *Nedärvningsmönster varierar* och lipidbilden påverkas ofta påtagligt av *sekundära faktorer*.
- *Anamnes, status, lipidanalyser och övriga blodprovsanalyser* är grunden vid utredning och diagnostik.
- *Genetisk provtagning* ingår ofta i utredningen och kan vid misstanke om monogena lipidrubbningar (ffa familjär hyperkolesterolemi) ha stor betydelse för diagnos, prognos, behandling och familjeutredning (kaskadscreening).
- *Ärftliga lipidrubbningar* behandlas utifrån *ASCVD-risk* och/eller *pankreatitrisk* och inkluderar både *livsstilsinterventioner* och *läkemedel*.
- *Tidig upptäckt* av ärftliga lipidrubbningar är avgörande för att tidigt starta behandling och reducera den långsiktiga risken!





[www.liu.se](http://www.liu.se)