



Από την απόλαυση ενός λιπαρού γεύματος στο έμφραγμα του μυοκαρδίου (μέρος Α')

Χρήστος Κρούπης, MSc, PhD

Επίκουρος Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

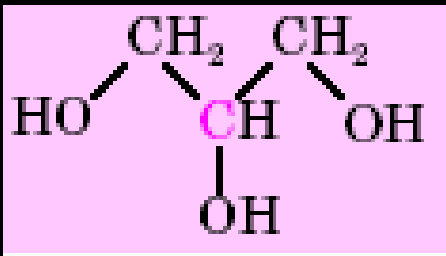
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Λιπίδια – Λιποπρωτεΐνες

- ◆ Τριγλυκερίδια-χοληστερόλη
- ◆ Πέψη και μεταφορά λιπιδίων της τροφής
- ◆ Δομή και μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών
- ◆ Δυσλιποπρωτεϊναιμίες – δυσλιπιδαιμίες
(εμπλεκόμενα γονίδια και μεταλλάξεις τους)
- ◆ Συστάσεις – θεραπευτική αγωγή – νέα φάρμακα
- ◆ Νέες συστάσεις για τον τρόπο δειγματοληψίας
- ◆ Εργαστηριακή προσέγγιση

Τριγλυκερίδια (ή τρι-άκυλο γλυκερόλες)

Γλυκερόλη

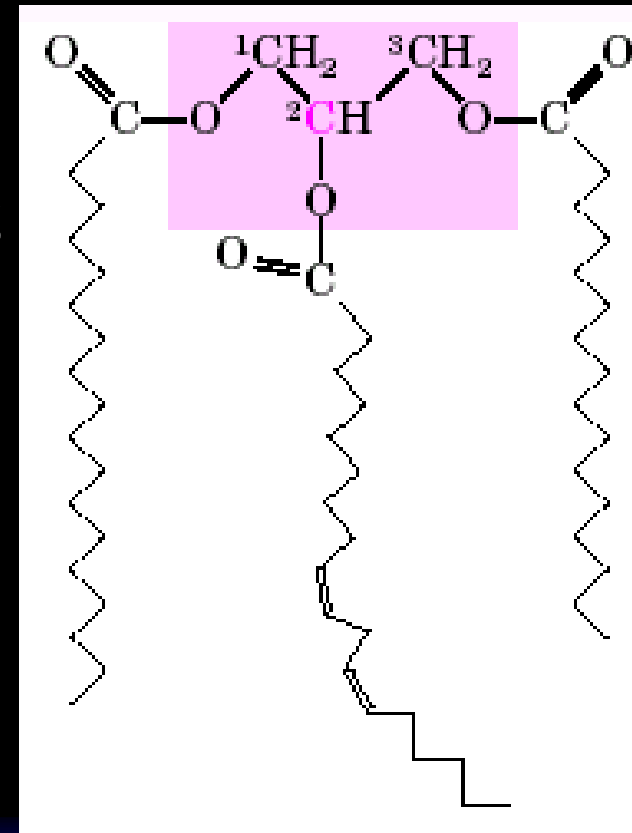


+ 3 Λιπαρά οξέα \longrightarrow
(ίδια ή διαφορετικά)

Τριγλυκερίδιο

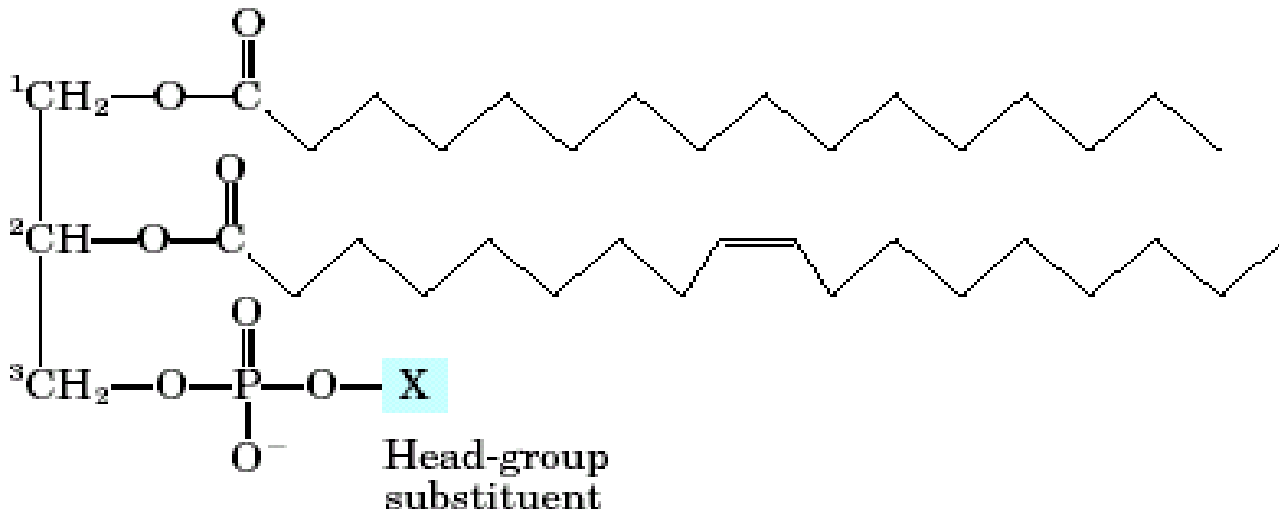
Με εστερικούς δεσμούς

1-στεαρύλο-
2-λινελαύλο-
3-παλμιτύλο
γλυκερόλη



Πολύ καλή πηγή ενέργειας
Αποθήκευση στα λιποκύτταρα (αδιποκύτταρα)

Γλυκερινούχα φωσφολιπίδια



Θέση 1: κεκορεσμένο
π.χ. παλμιτικό

Θέση 2: ακόρεστο
π.χ. ελαιϊκό

Σκελετός γλυκερόλης - παρουσία φωσφορικού

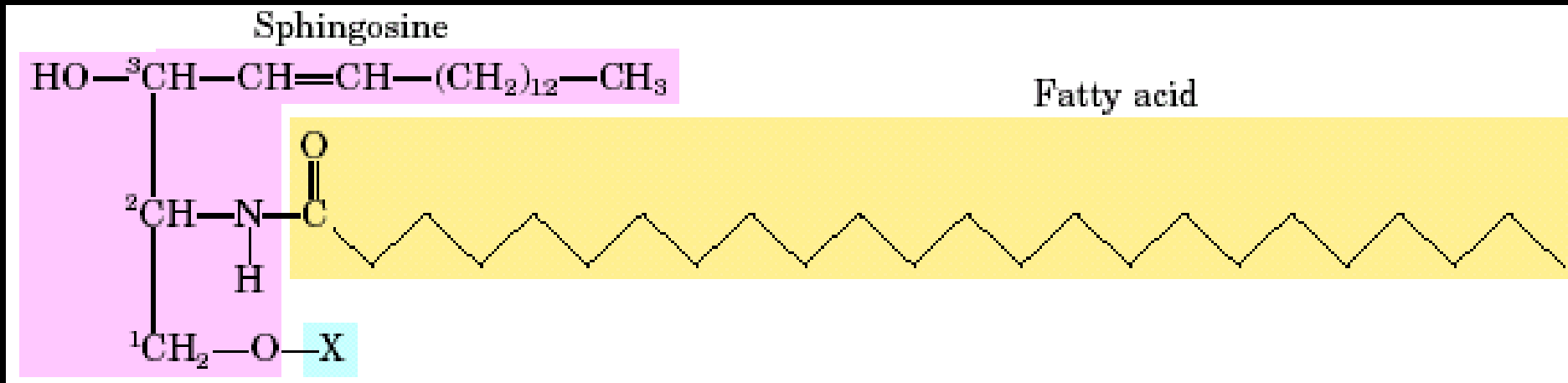
Εάν $X = \text{H}$ τότε
φωσφατιδικό οξύ

Δημιουργία φωσφοδιεστερικού δεσμού

Βιοσύνθεση μεμβρανών

Σφιγγολιπίδια

Από τη Σφίγγα λόγω του αινιγματικού τους ρόλου (αρχικά)



Σκελετός: η αμινοαλκοόλη σφιγγοσίνη (όχι γλυκερόλη)

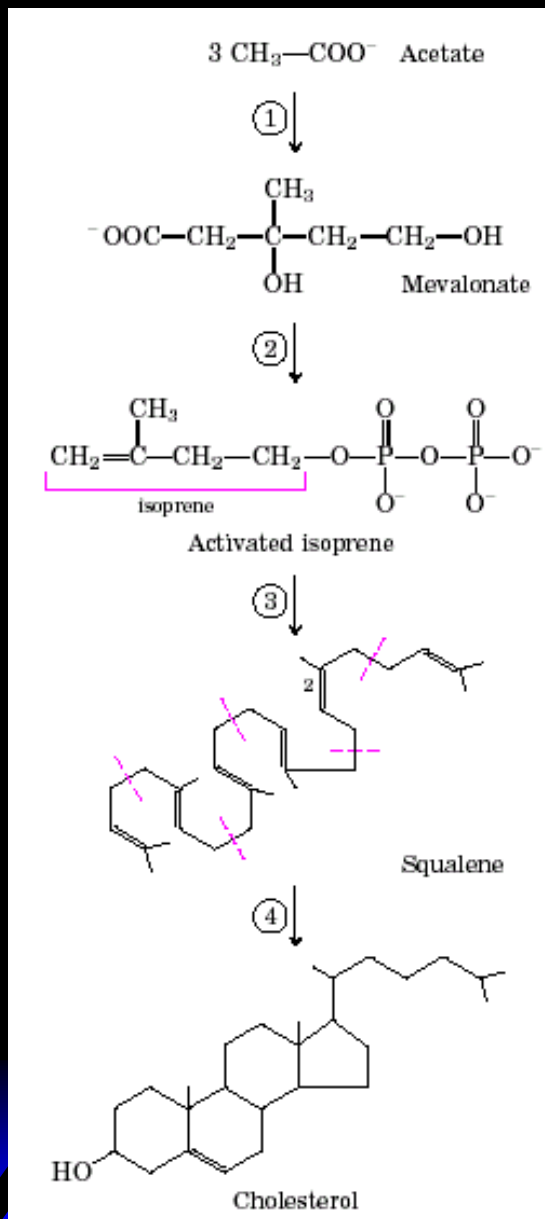
Παρουσία αμιδικού δεσμού με λιπαρό οξύ

Membrane microdomains (rafts, caveolae)

Βιοσύνθεση χοληστερόλης

Κυτοσόλιο (αρχή):

Κυτταροπλασματική
συνθάση του HMG-
CoA (3-υδρόξυ-3-
μεθυλογλουταρύλο-
CoA)



και στη συνέχεια στο
ενδοπλασματικό δίκτυο
με αναγωγή που παράγει
μεβαλονικό

C5 → C10 → C15 → C20

(ισοπρένιο → γερανύλιο →
φαρνεσύλιο → σκουαλένιο)

Ενδογενή βιοσύνθεση: 700 mg
Απαραίτητα από τροφή: 300 mg

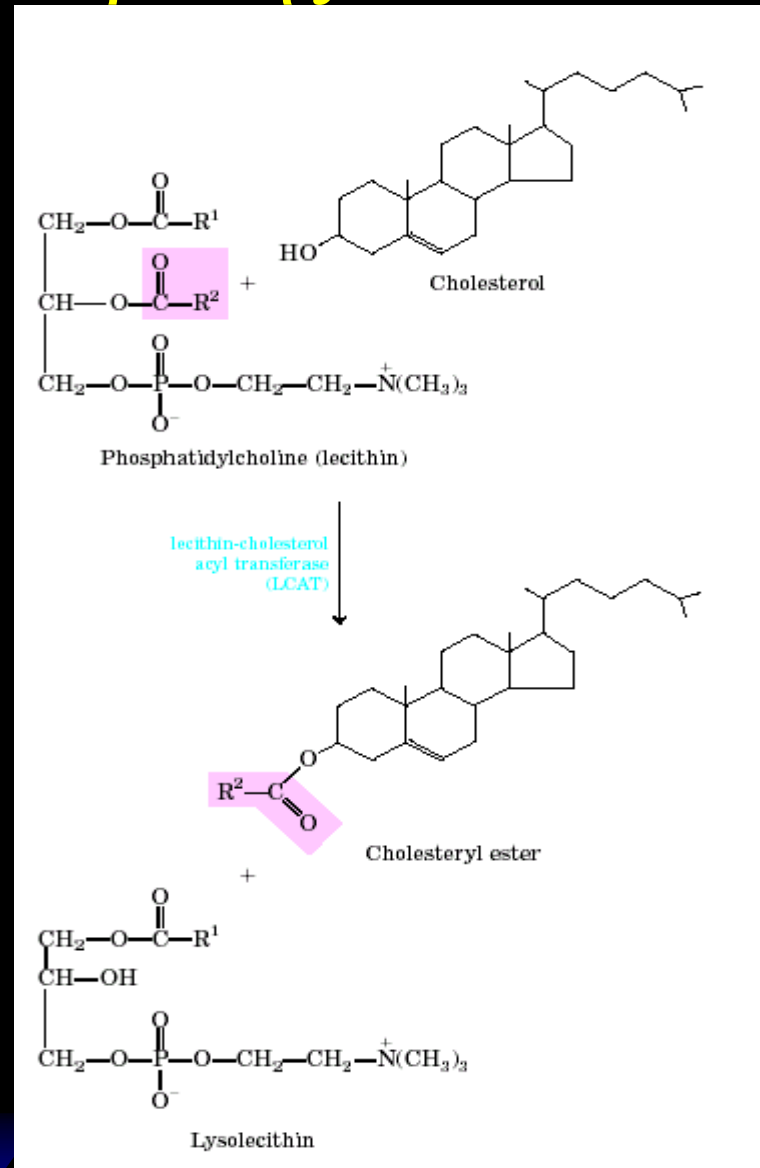
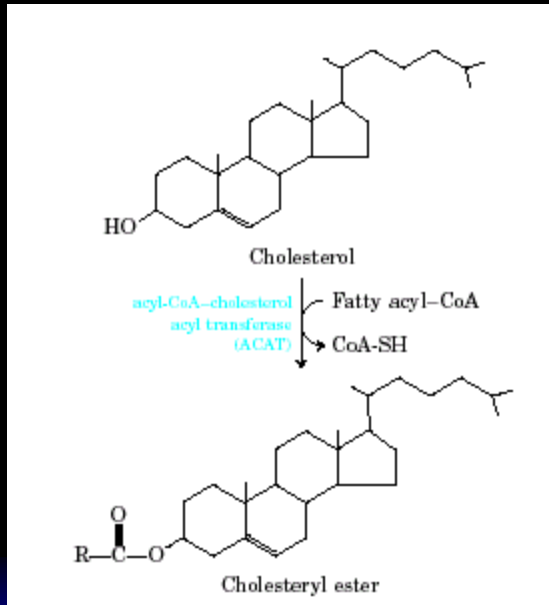
Συνήθως 600 mg

Τα φάρμακα στατίνες: αναστολείς
αναγωγής του HMG-CoA

Εστέρες χοληστερόλης

Δράση στο πλάσμα (ή μέσω HDL?)
ακυλοτρανσφεράσης λεκιθίνης-
χοληστερόλης (**LCAT**)

ή ενδοκυττάρια
ακυλοτρανσφεράσης ακυλο CoA-
χοληστερόλης (**ACAT**)



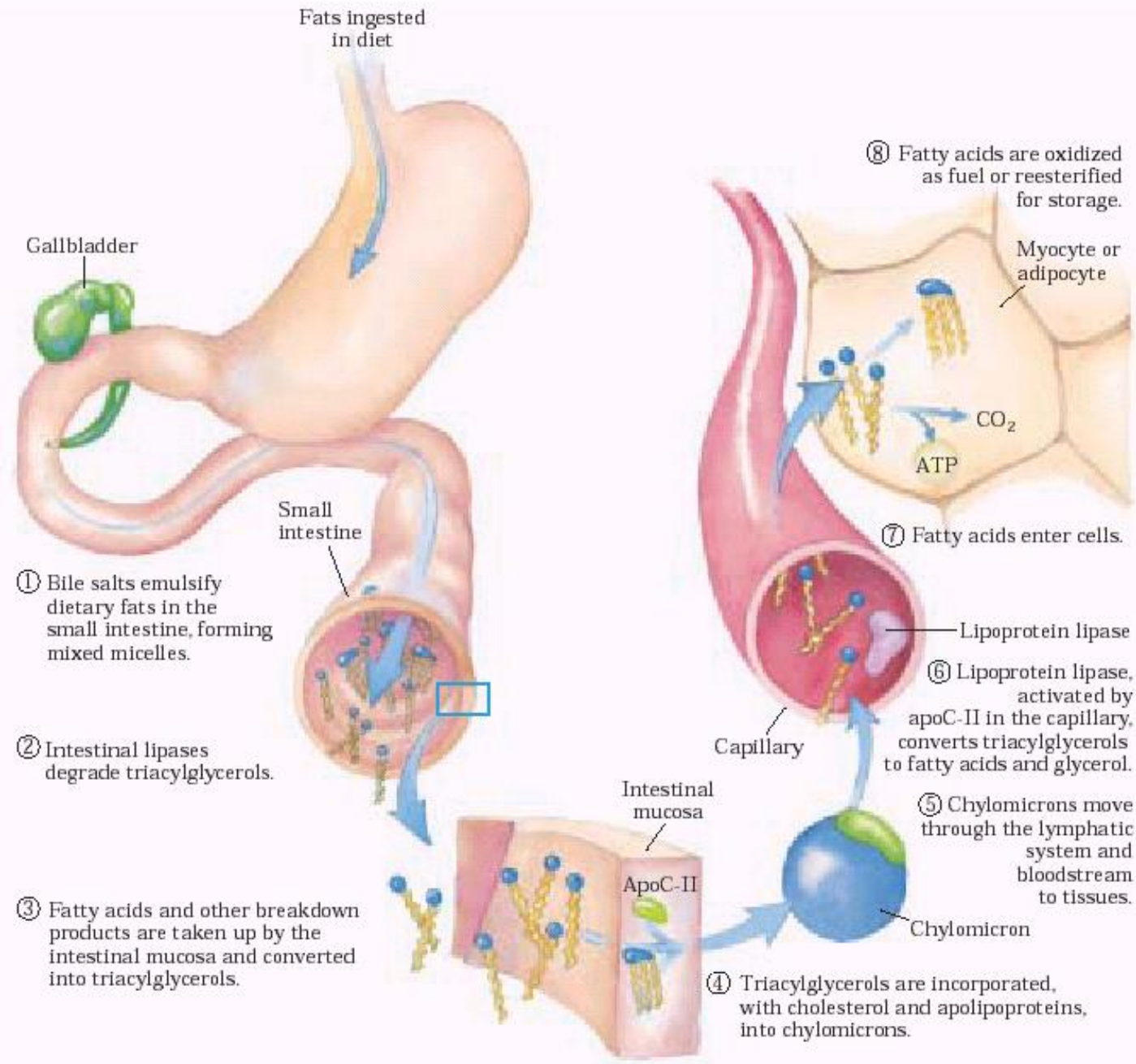
(ή αποθηκεύεται στο ήπαρ
ή στις λιποπρωτεΐνες)

Δράση λιπασών:

Γλωσσική
Γαστρική

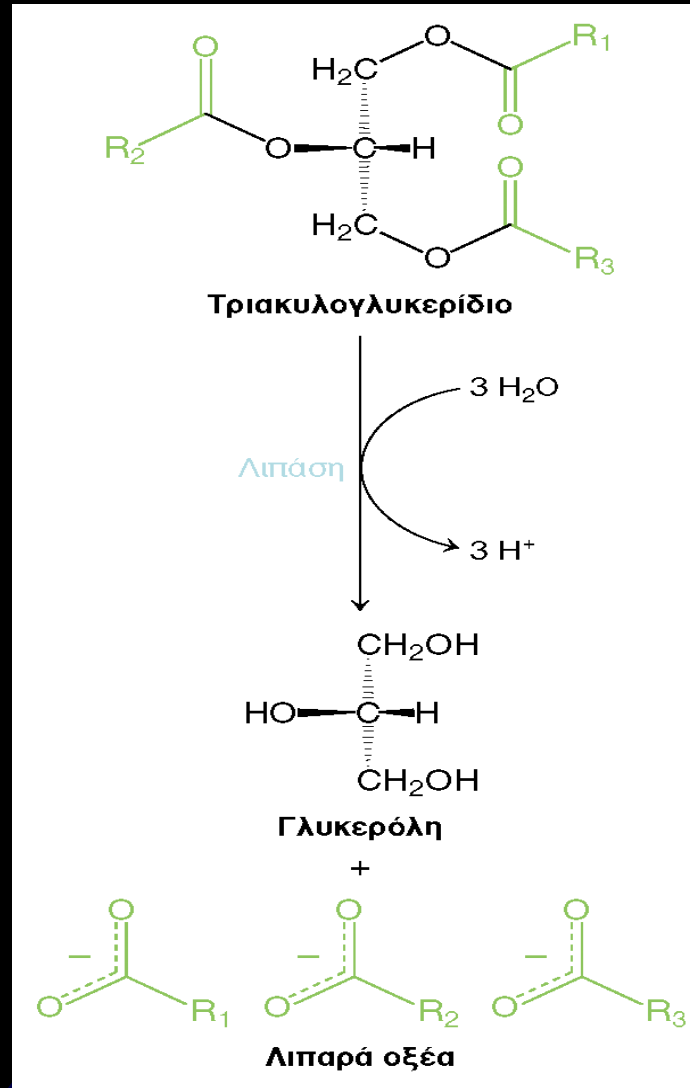
Παγκρεατική
+ συνλίπωση
+ εστεράση
+ φωσφολιπάση
(pH ~6)

+ Χολικά άλατα

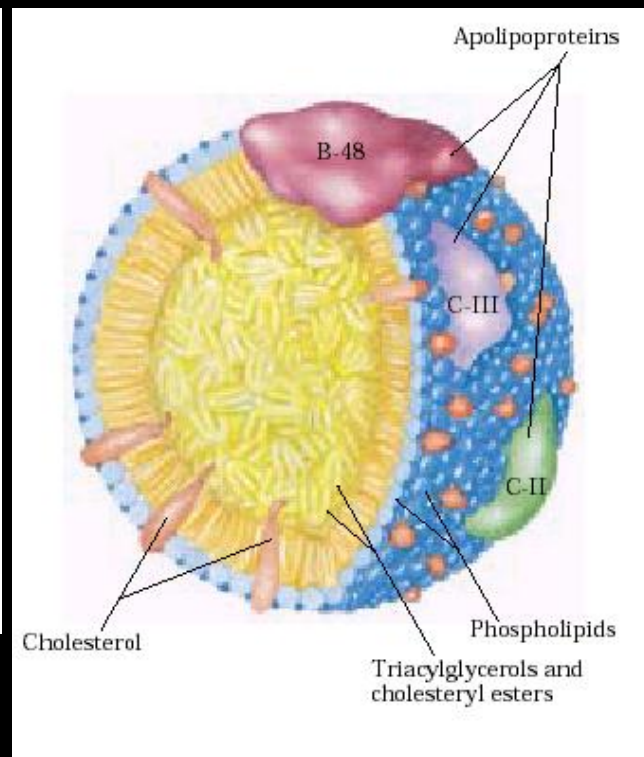
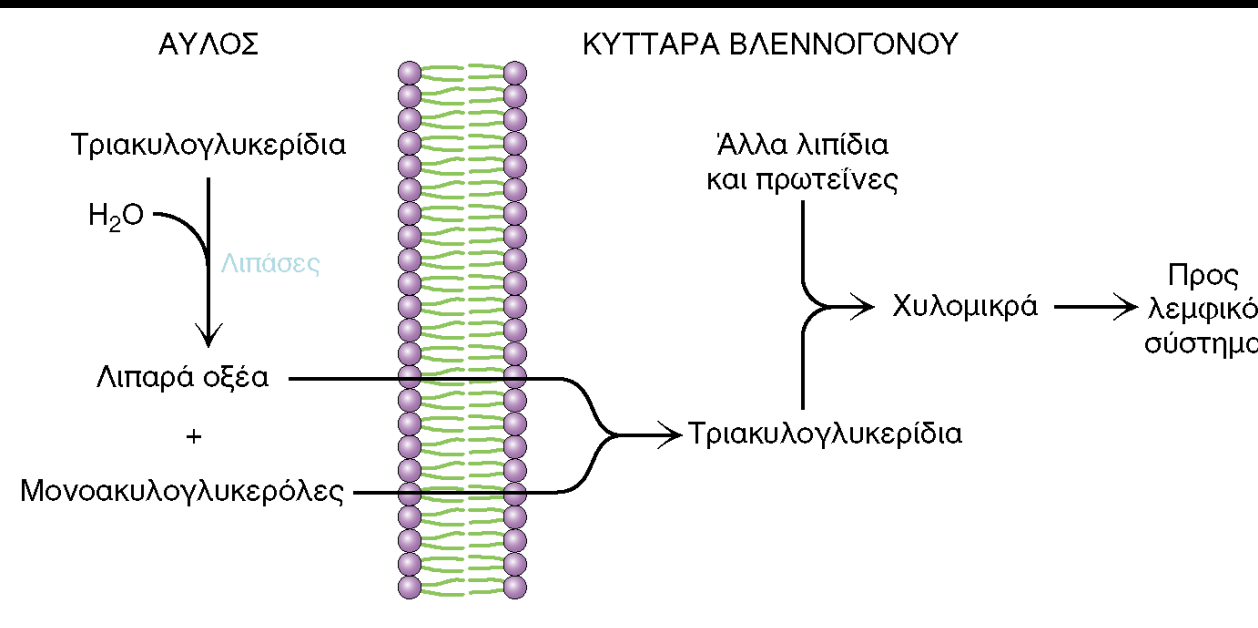


Ενζυματική διάσπαση τριγλυκεριδίου

Συνήθως στις θέσεις C1 και C3



Μεταφορά λιπιδίων τροφής



Επανεστεροποίηση στο ενδοπλασματικό δίκτυο του εντερικού επιθηλίου προς θωρακικό πόρο (MTTP: Microsomal Triglyceride Transfer Protein)

Χυλομικρά
B-48, C-II, C-III



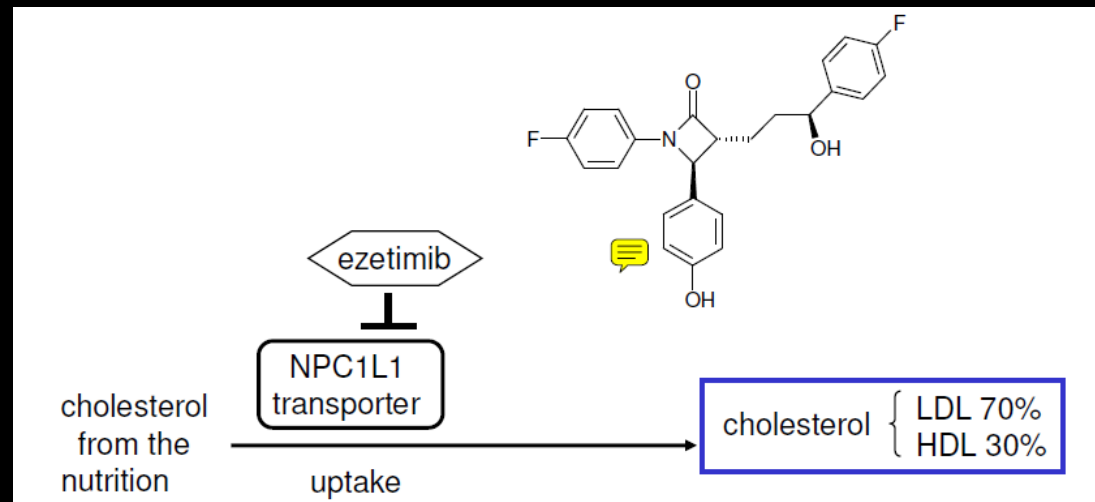
Ανεπάρκεια χολικών αλάτων: **στεατόρροια**

Φαρμακευτικές προσεγγίσεις:

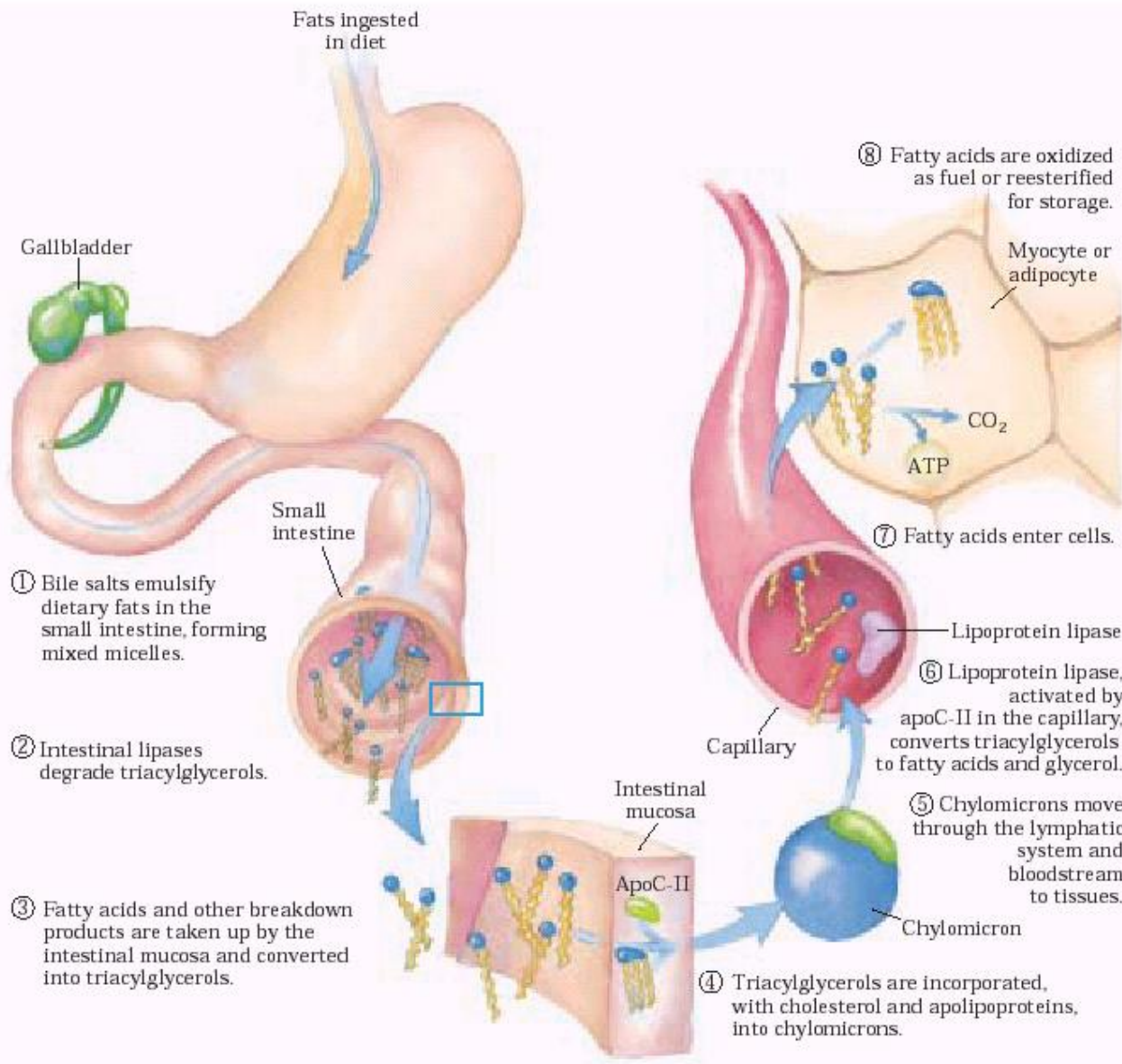
- 1) Μη απορρόφηση λιπών με ρητίνες δέσμευσης χολικών αλάτων (π.χ. χολεστυραμίνη)

Φαρμακευτικές προσεγγίσεις

- 2) αναστολείς παγκρεατικής λιπάσης [π.χ. Orlistat (XENICAL)]
- 3) πρόσληψης χοληστερόλης από εντερικά κύτταρα



- 4) φυτικές στερόλες
- 5) αναστολείς MTTP (π.χ. Lomitapide)



- ① Bile salts emulsify dietary fats in the small intestine, forming mixed micelles.
- ② Intestinal lipases degrade triacylglycerols.
- ③ Fatty acids and other breakdown products are taken up by the intestinal mucosa and converted into triacylglycerols.

- ④ Triacylglycerols are incorporated, with cholesterol and apolipoproteins, into chylomicrons.
- ⑤ Chylomicrons move through the lymphatic system and bloodstream to tissues.
- ⑥ Lipoprotein lipase, activated by apoC-II in the capillary, converts triacylglycerols to fatty acids and glycerol.
- ⑦ Fatty acids enter cells.
- ⑧ Fatty acids are oxidized as fuel or reesterified for storage.

Δράση LPL

(λιποπρωτεϊνικής λιπάσης)

στα τριχοειδή πχ λιποκυττάρων ή μυϊκών κυττάρων

$Km_{\text{καρδιάς}} < Km_{\text{λιποκύτταρα}}$

Ενεργοποίηση μέσω ApoC-II

Γλυκερόλη: στο ήπαρ προς γλυκόλυση

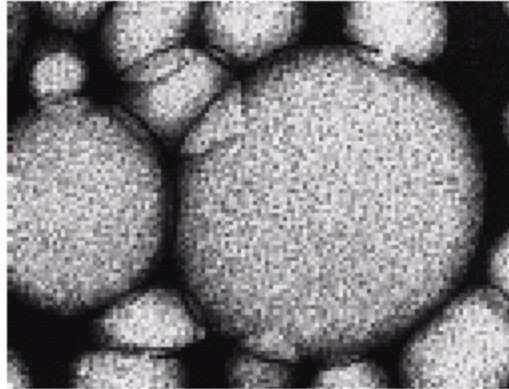
Λιπαρά οξέα: β-οξείδωση ή επανεστεροποίηση προς αποθήκευση

Ρόλος λιποπρωτεϊνών

- ◆ Μεταφορά τριγλυκεριδίων από έντερο και ήπαρ προς ιστούς για ενέργεια ή αποθήκευση
- ◆ Μεταφορά χοληστερόλης:
 - προς ιστούς για βιοσύνθεση μεμβρανών
 - προς παραγωγή στεροειδών ορμονών (από επινεφρίδια, γονάδες) + βιταμίνης D
 - προς παραγωγή χολικών αλάτων στο ήπαρ

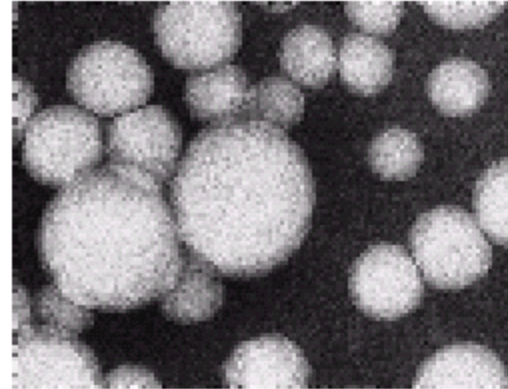
Μέγεθος λιποπρωτεϊνών

75-1000 μ



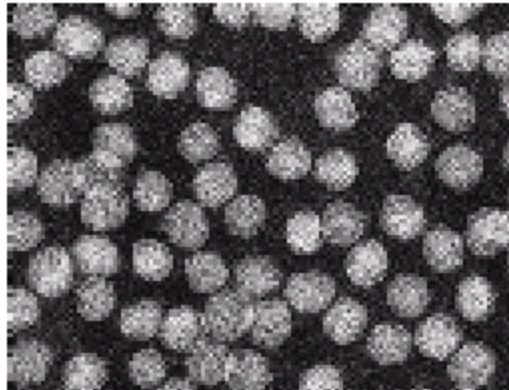
Chylomicrons ($\times 60,000$)

30-50 μ



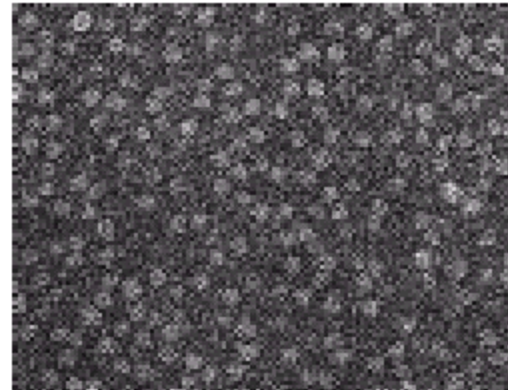
VLDL ($\times 180,000$)

20-22 μ



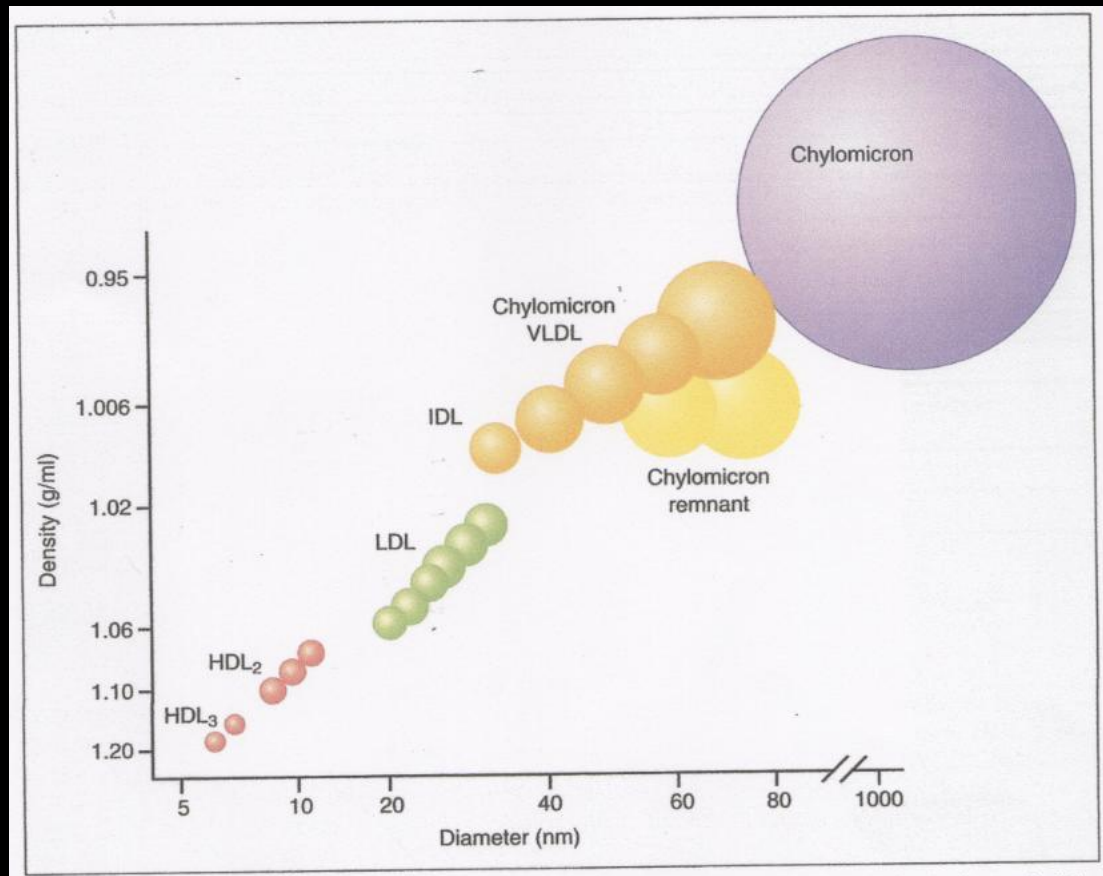
LDL ($\times 180,000$)

7,5-10 μ



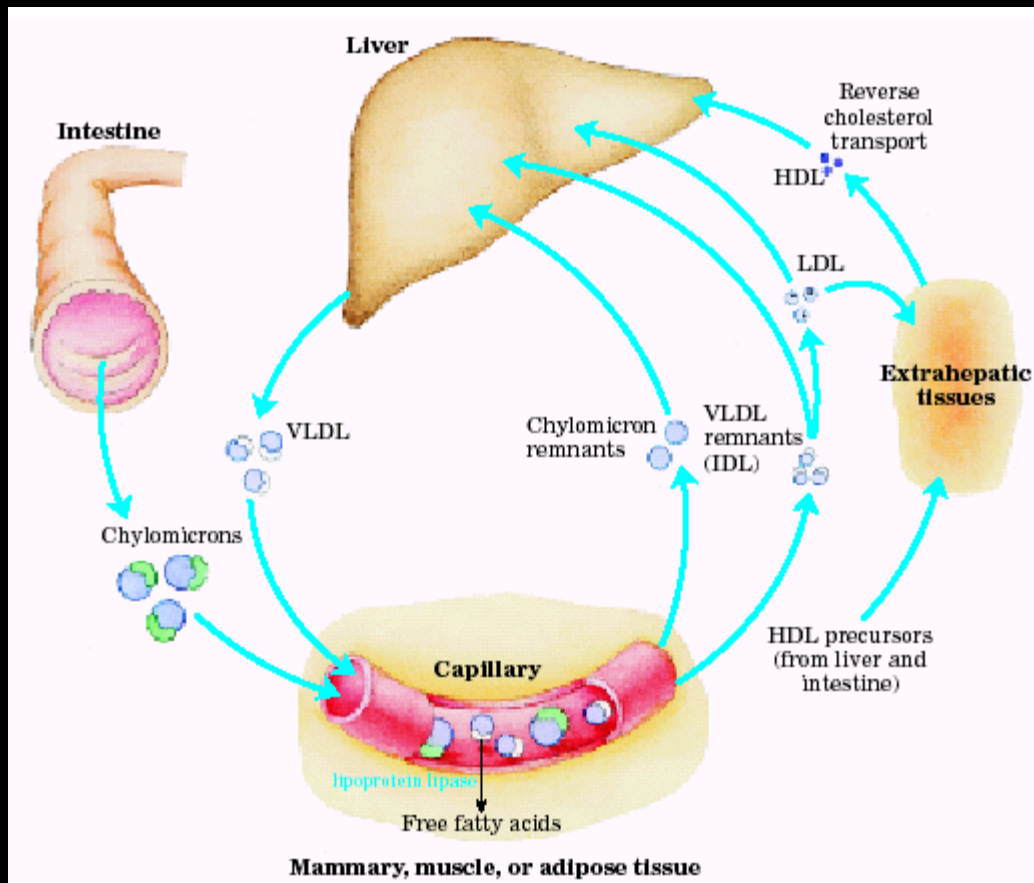
HDL ($\times 180,000$)

Μέγεθος-πυκνότητα λιποπρωτεϊνών



Διαχωρισμός με υπερφυγοκέντρωση

Μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών



Χυλομικρά, υπολείμματα (remnants), VLDL, IDL, LDL, HDL

Σύσταση Λιποπρωτεϊνών

Λιποπρωτεΐνη	d (g/ml)	Prot	PL	Chol	CholE (όλα)	Trig
Χυλομικρά	<0,95	2	7	2	3 (5)	86
VLDL	0,95-1,005	8	18	7	12 (19)	55
LDL	1,006-1,063	22	22	8	42 (50)	6
HDL	1,063-1,21	55	24	2	15 (17)	4

Μεταφορείς **τριγλυκεριδίων**: Χυλομικρά (από τροφή), VLDL (ήπαρ) στους ιστούς

Μεταφορείς **χοληστερόλης**: LDL, VLDL στους ιστούς
HDL (αντίστροφη μεταφορά στο ήπαρ και ιστούς παραγωγής ορμονών)

Ρόλος απολιποπρωτεϊνών

- ✓ Σχηματισμός και έκκριση λιποπρωτεϊνών (apoB₁₀₀, apoB₄₈)
- ✓ Δομική υποστήριξη λιποπρωτεϊνών (apoB, apoE, apoAI, apoAII)
- ✓ Ενεργοποιητές ή αναστολείς ενζύμων (apoAI, apoCI, apoCII, apoCIII)
- ✓ Δέσμευση λιποπρωτεϊνών σε κυτταρικούς υποδοχείς για ενδοκυττάρωση ή εκλεκτική προσρόφηση των λιπιδίων τους (apoB₁₀₀, apoE, apoAI)
- ✓ Άγνωστος (apoAIV, ApoV, apoD, apoJ)

Απολιποπρωτεΐνες

<i>Apolipoprotein</i>	<i>Molecular weight</i>	<i>Lipoprotein association</i>	<i>Function (if known)</i>
ApoA-I	28,331	HDL	Activates LCAT; Interacts with ABC transporter
ApoA-II	17,380	HDL	
ApoA-IV	44,000	Chylomicrons, HDL	
ApoB-48	240,000	Chylomicrons	
ApoB-100	513,000	VLDL, LDL	Binds to LDL receptor
ApoC-I	7,000	VLDL, HDL	
ApoC-II	8,837	Chylomicrons, VLDL, HDL	Activates lipoprotein lipase
ApoC-III	8,751	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibits lipoprotein lipase
ApoD	32,500	HDL	
ApoE	34,145	Chylomicrons, VLDL, HDL	Triggers clearance of VLDL and chylomicron remnants

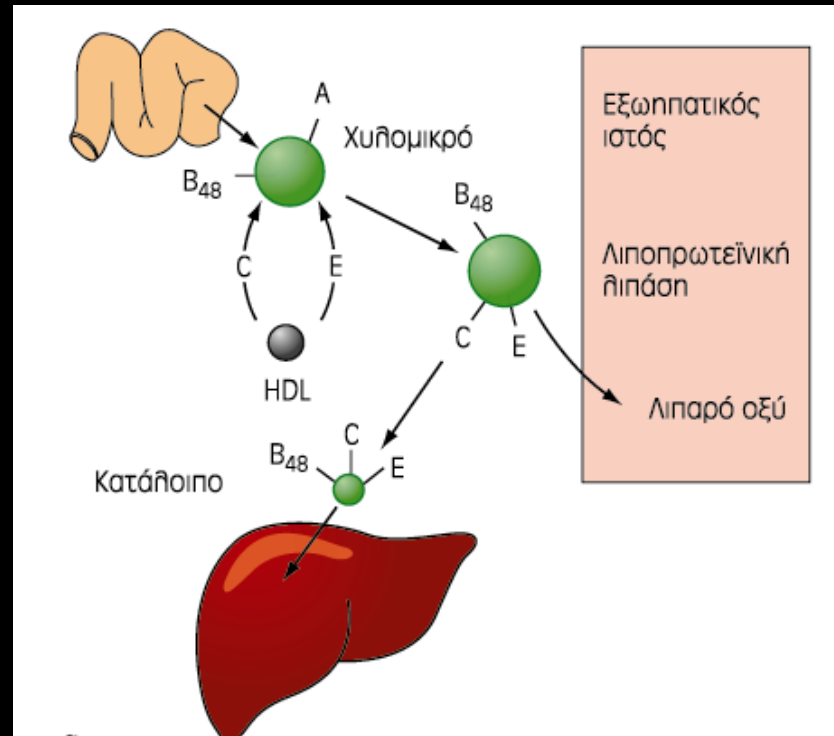
+ apoV, apoJ, apo(a) (σύνολο 13)

apoB₄₈ και apoB₁₀₀ ισομορφές από το ίδιο γονίδιο

Υποδοχείς (απο)λιποπρωτεϊνών

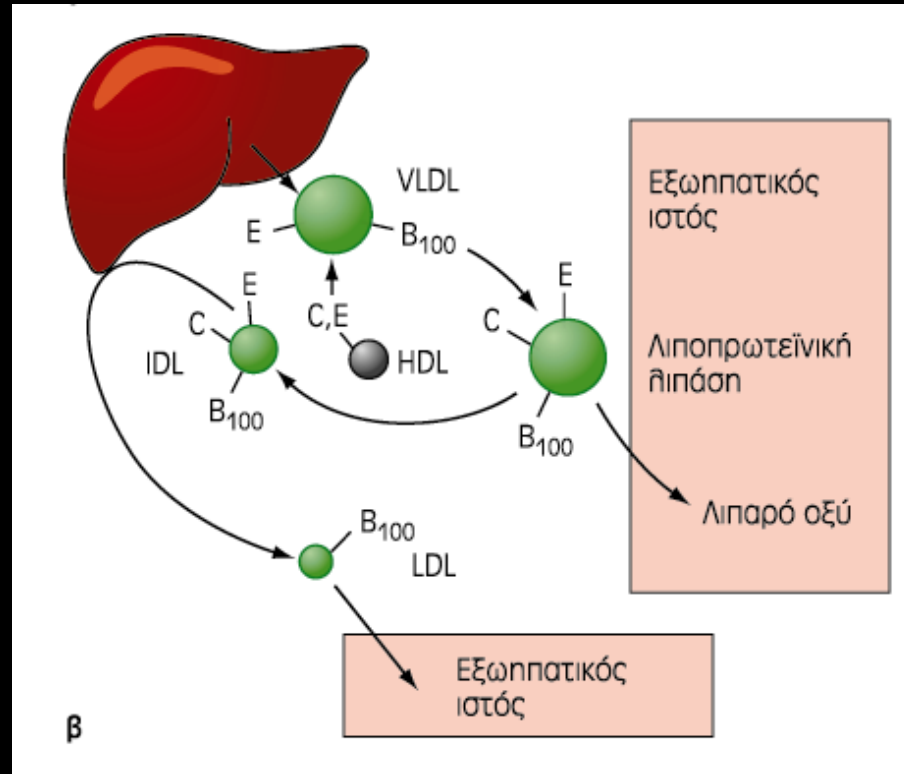
- ◆ LDL-R για LDL, VLDL (apoB₁₀₀/ apoE)
 - LDL-R δεσμεύει με μεγαλύτερη συγγένεια το apoE!
- ◆ VLDL-R για VLDL (? μαζί με LPL)
- ◆ LRP για VLDL, υπολείμματα χυλομικρών (apoB₄₈) και υπολείμματα VLDL (IDL) (apoE)
- ◆ ABCA1 για δυσκοιδικές HDL
- ◆ SR-B1 για HDL

Μεταβολισμός χυλομικρών/remnants (εξωγενής οδός)



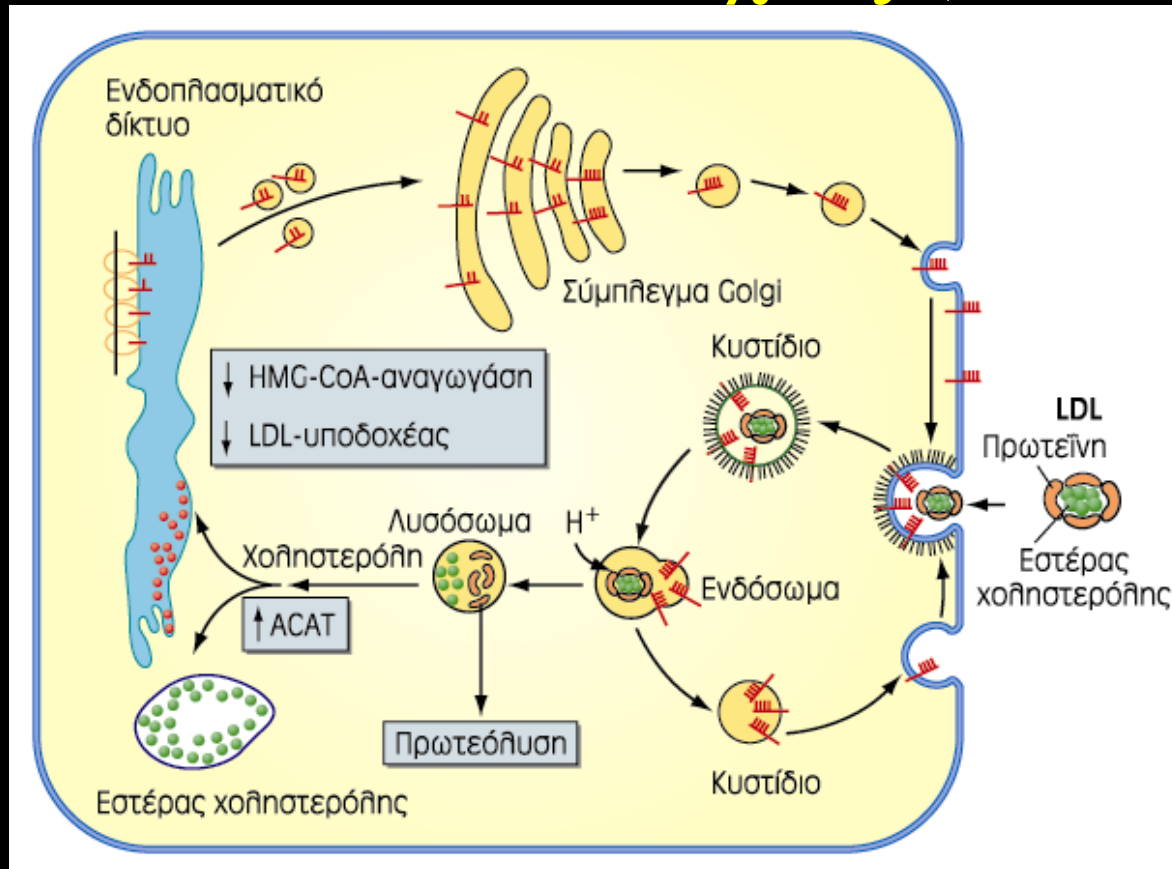
Αλληλεπίδραση με HDL (cross-talk)

Μεταβολισμός VLDL-IDL-LDL



Απόδοση τριγλυκεριδίων από VLDL στους ιστούς
Μετατροπή VLDL → IDL → LDL (μέσω HL?)
Απόδοση χοληστερόλης από LDL στους ιστούς

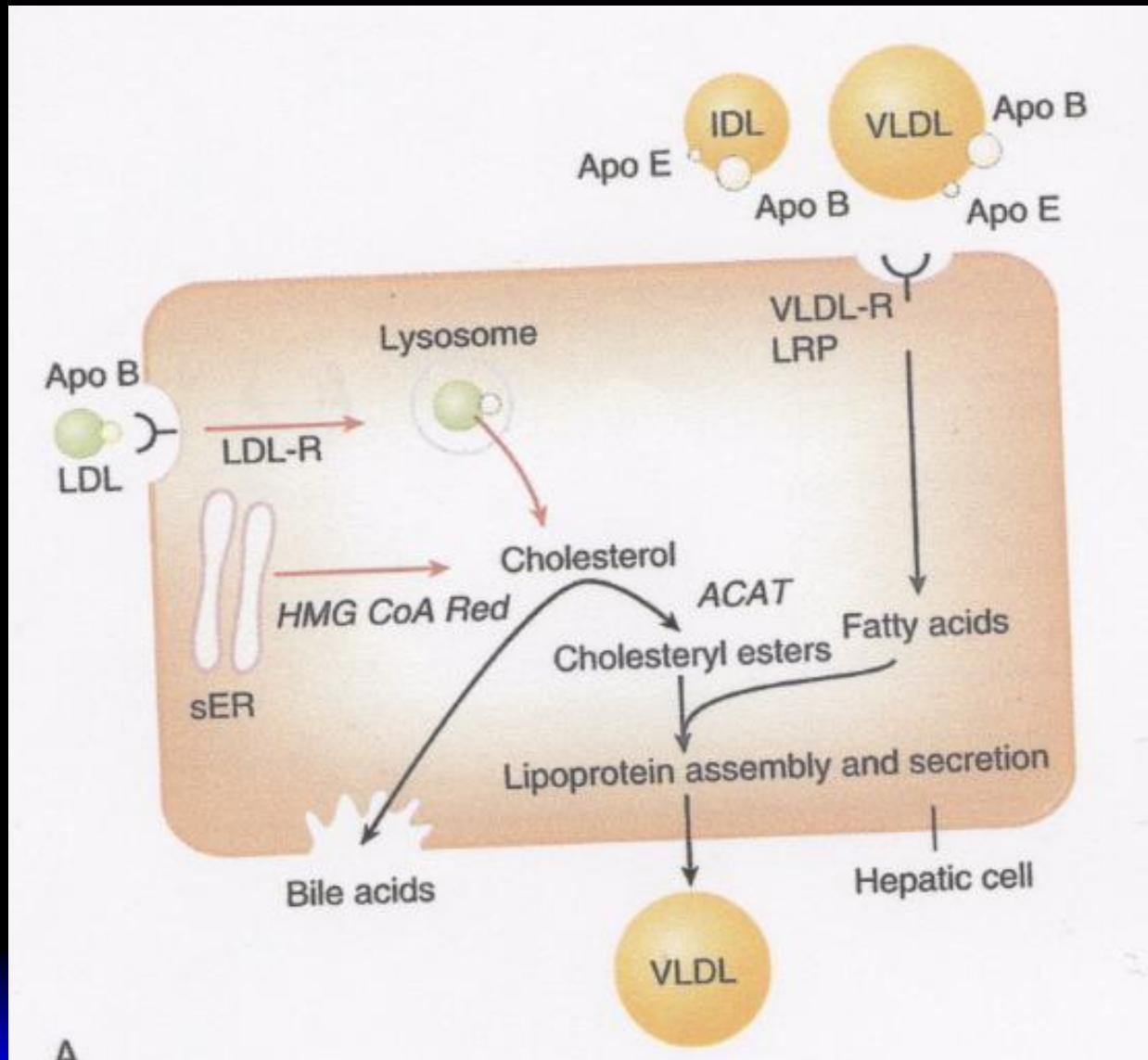
LDL Υποδοχέας (LDL-R)



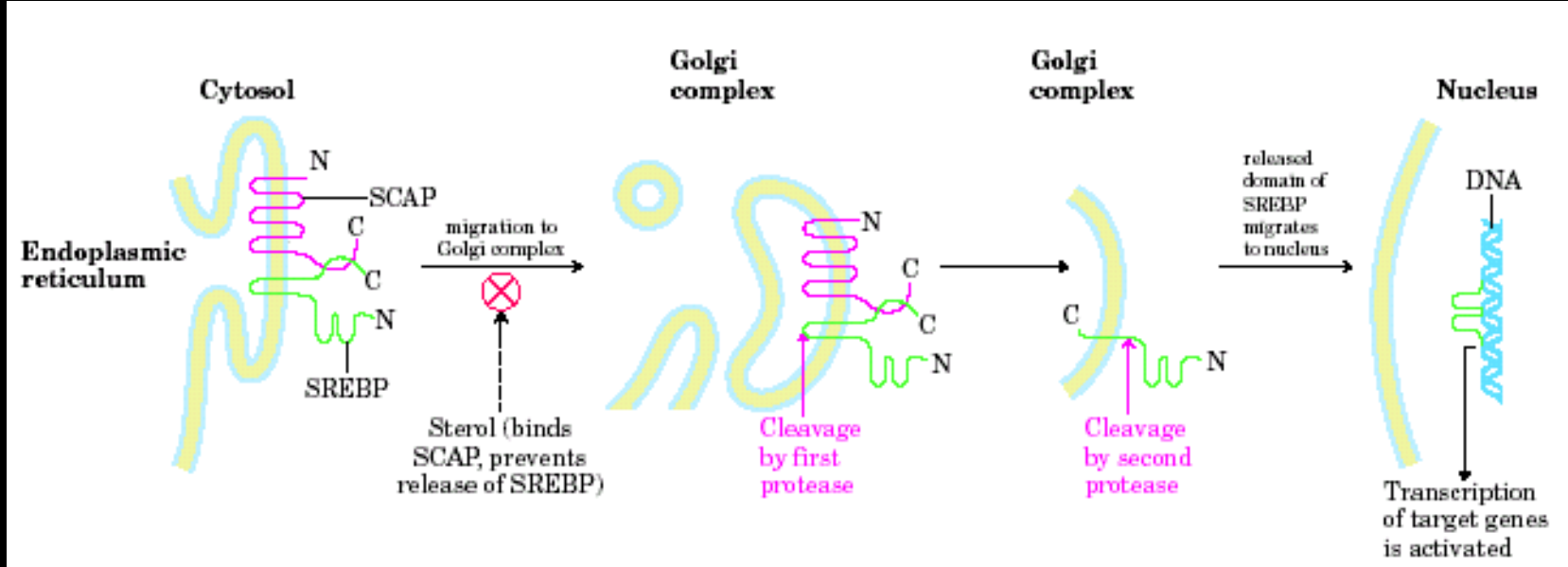
Βραβείο Nobel 1985
Brown και Goldstein

Παρουσία αυξημένων Trig τα LDL γίνονται πιο μικρά και πυκνά και δεν προσλαμβάνονται εύκολα από τον LDL-R
Επίσης οξειδώνονται (ox-LDL) και προσλαμβάνονται άπληστα από τα περιφερικά μονοκύτταρα/μακροφάγα μέσω υποδοχέων-εκκαθαριστών → «αφρώδη κύτταρα → αθηρωματική πλάκα

Ομοιόσταση χοληστερόλης στο ήπαρ



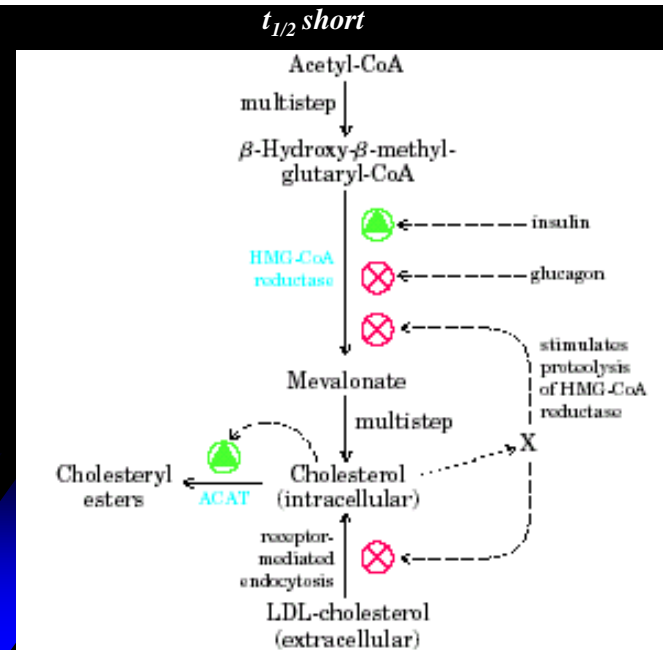
Ρύθμιση παραγωγής χοληστερόλης



SREBP: Steroid-Responsive Element Binding Protein

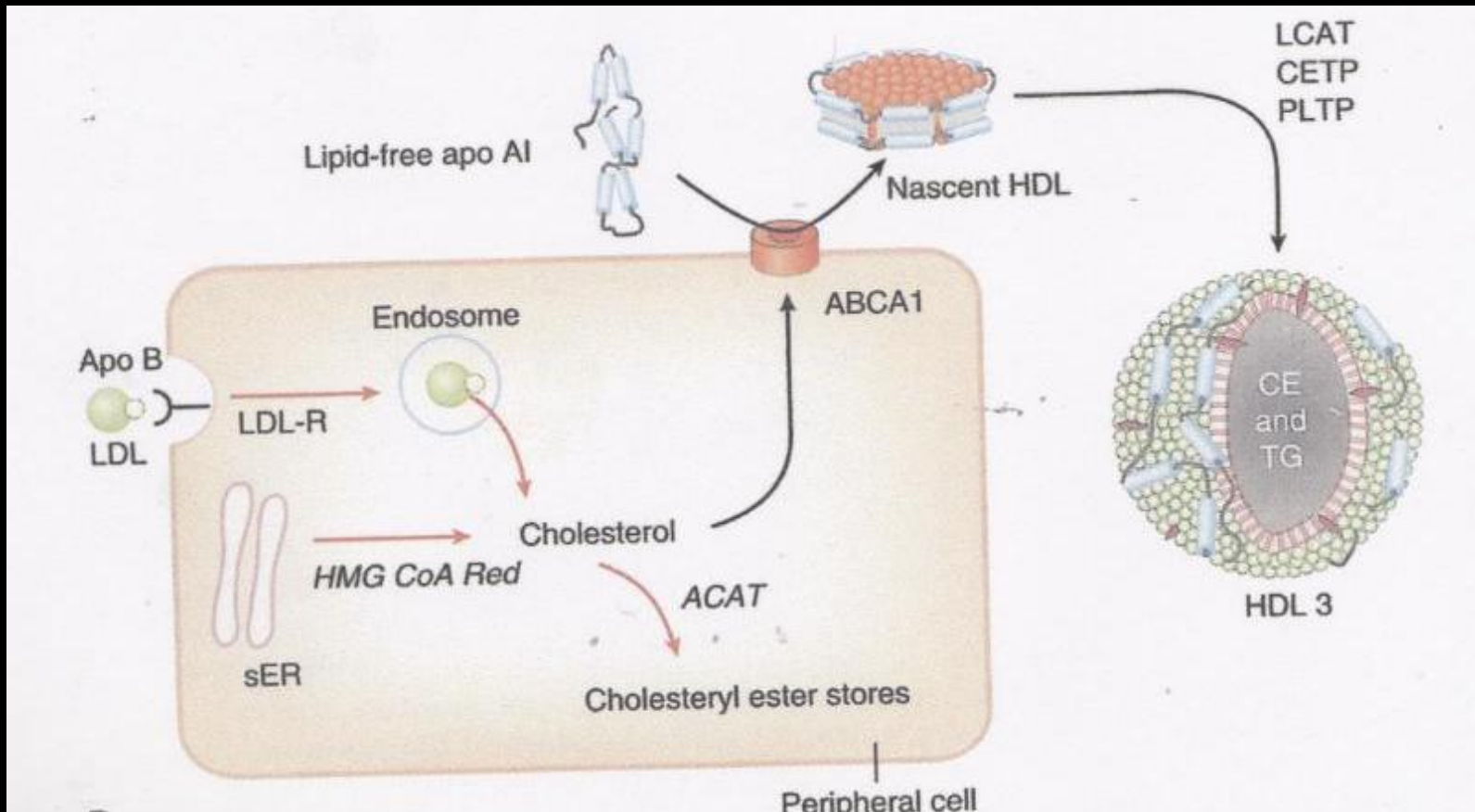
SCAP: SREBP Cholesterol-Activated Protein

Έτσι το κύτταρο δεν «πλημμυρίζει» από χοληστερόλη!



+ statins

Αντίστροφη (reverse) μεταφορά χοληστερόλης



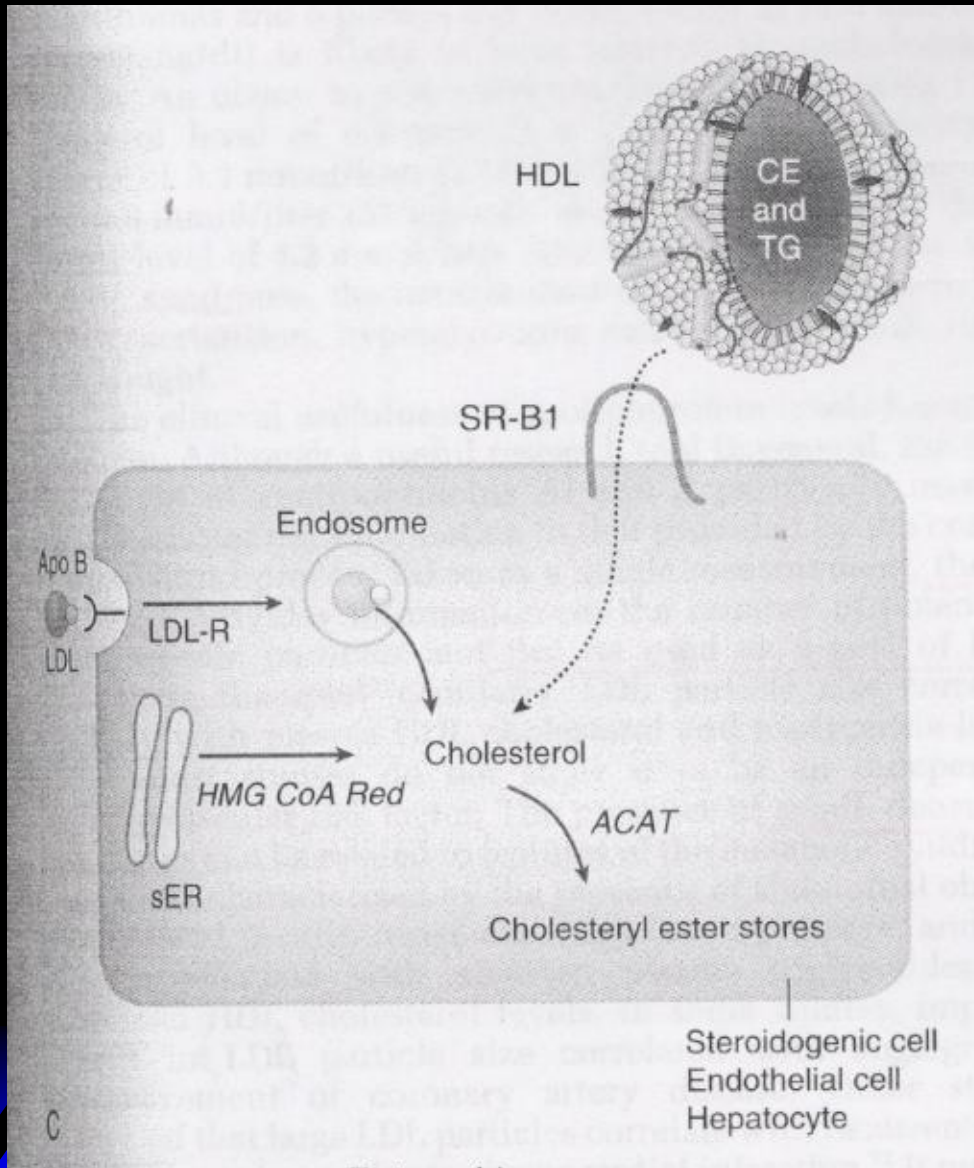
Παραγωγή «δισκοειδών» ή νεογενών HDL (pre-β1/β2) από έντερο ή ήπαρ
Λαμβάνουν Chol από περιφερικά κύτταρα, ιστούς ή άλλες λιποπρωτεΐνες
Ενζυμική εστεροποίηση Chol → μικρές σφαιρικές **HDL3**

ABCA1: **A**TP **B**inding **C**assette **A1** gene

HDL καταβολισμός

Scavenger
Receptor
Class **B**
Type **I**

Δύο δια-
μεμβρανικές
περιοχές

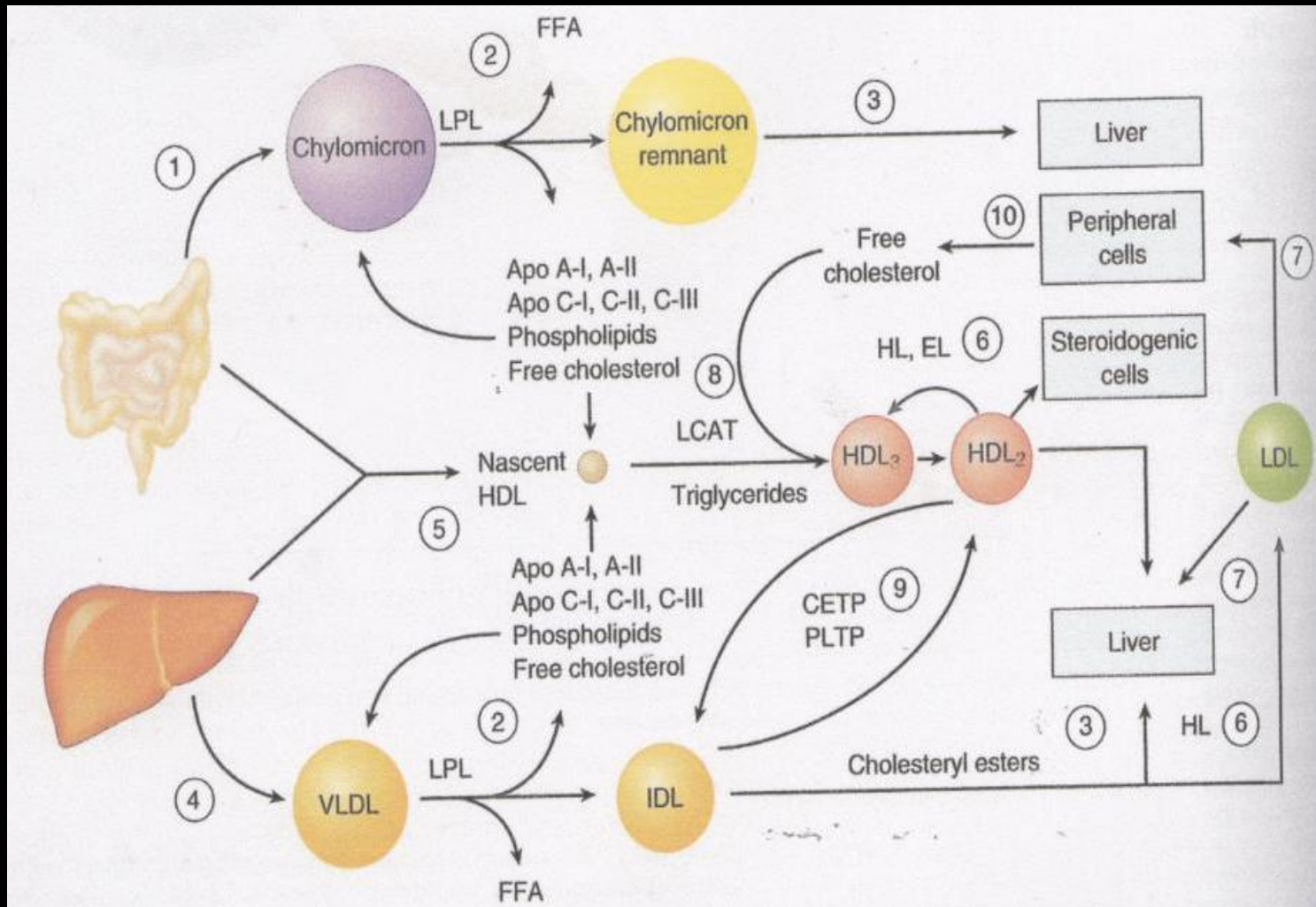


Μετατροπή HDL3
σε «ώριμη» HDL2
[ανταλλάσσουν Trig/CholE
μέσω CETP (αντίστροφη
μεταφορά) με CM ή/και
IDL]

Επίσης έχει αντιοξειδωτική
δράση π.χ. αποτρέπει την
παραγωγή oxLDL

Ο εμπλουτισμός με Trig
αυξάνει τον καταβολισμό τους

Σύνοψη μεταβολισμού λιποπρωτεϊνών



Εξωγενής
(ή εντερική)
οδός

Ενδογενής
(ή ηπατική)
οδός

Δυσλιποπρωτεϊναιμίες-δυσλιπιδαιμίες

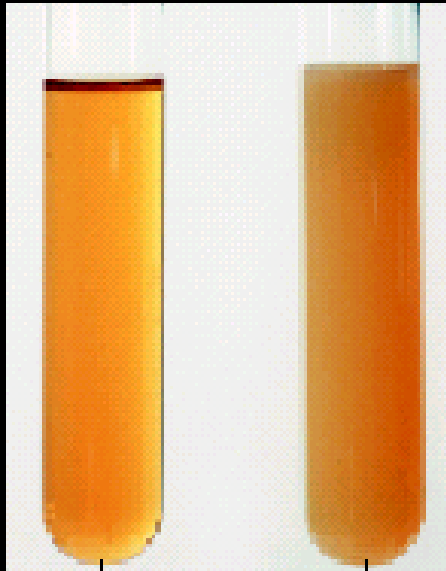
Δυσλιποπρωτεϊναιμία: διαταραχή λιποπρωτεϊνών (υπερ- ή υπο-) και αλλαγή συγκέντρωσης απολιποπρωτεϊνών

Δυσλιπιδαιμία: αλλαγή συγκέντρωσης λιπιδίων: χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων

Μειονεκτήματα κατάταξης κατά Fredrickson:

- A) δεν περιλαμβάνει HDL (και τις υπολιποπρωτεϊναιμίες)
- B) δεν διαφοροποιεί τα σοβαρά μονογονιδιακά νοσήματα από τα πιο συχνά πολυγονιδιακά
- Γ) δεν παρέχει προγνωστική πληροφορία

Εργαστηριακά ευρήματα #1: Παρατηρήσεις στον ορό



Διαυγής ορός (Trig < 200 mg/dl)

Θολερός ορός (Trig > 300 mg/dl)

Γαλακτώδης (Trig > 600 mg/dl)
→ νόσος των τριγλυκεριδίων

Μετά από παραμονή 12 ωρών στους 4° C :

Εάν υπάρχει επιπλέουσα πυκνή ομογενής κρεμώδη στιβάδα
→ νόσος των χυλομικρών

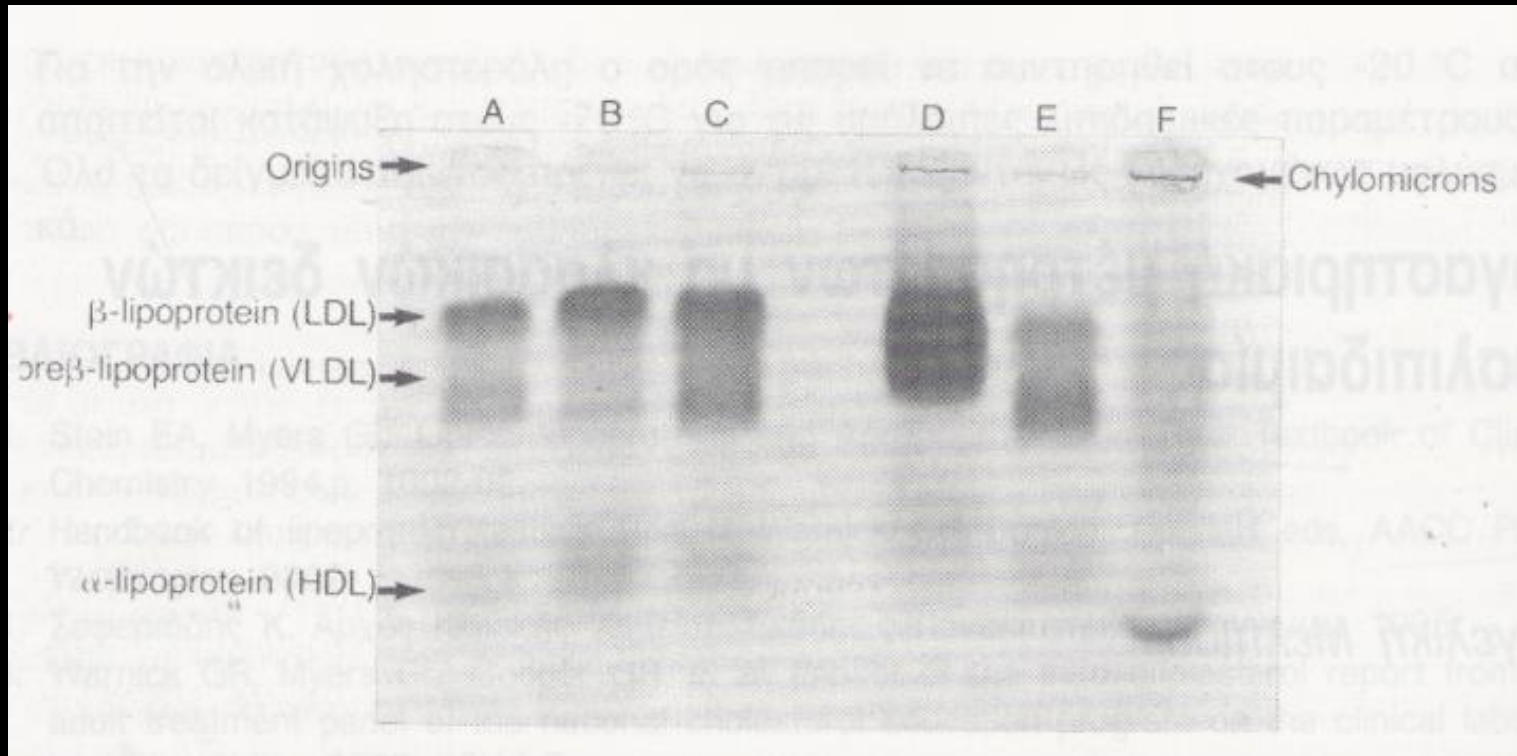
Βιοχημικά ευρήματα: Chol, Trig, LDL, HDL κλπ.

Εργαστηριακά ευρήματα #2: Ηλεκτροφόρηση λιποπρωτεϊνών

XM

β
προ-β

α



Συστάσεις ATP III (NCEP), NIH 2001

Ολική Χοληστερόλη (Total Chol):

<200	Επιθυμητή
200-239	Οριακά υψηλή
>240	Υψηλή

HDL-Χοληστερόλη:

<40	Χαμηλή
>60	Υψηλή

LDL-Χοληστερόλη:

<100	Ιδανική
100-129	Κοντά στο ιδανικό
130-159	Οριακά υψηλή
160-189	Υψηλή
>190	Πολύ υψηλή

Τριγλυκερίδια (Trig):

<150	Φυσιολογικά
150-199	Οριακά υψηλή
200-499	Υψηλή
>500	Πολύ υψηλή

Όλες οι συγκεντρώσεις σε mg/dl μετά από νηστεία 9-12 ωρών
για ενήλικες >20 ετών, ανεξαρτήτως φύλου

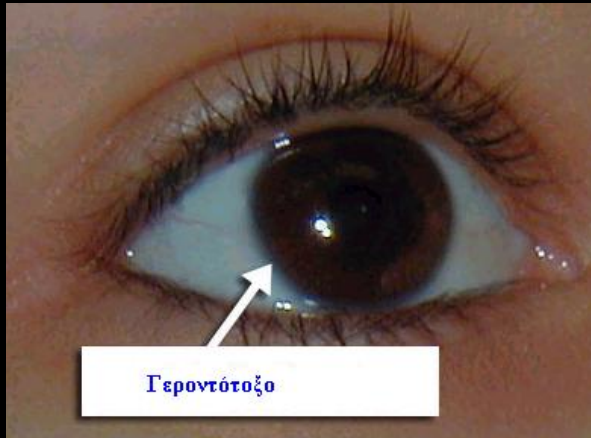
Ταξινόμηση κατά Fredrickson

Type	Λιποπρωτεΐνη	Λιπίδια	CM	Θολερότης	Ξανθώματα	CVD risk
I	CM ↑↑↑	Trig ↑↑↑↑	NAI	-/+	NAI	-
IIA	LDL ↑↑↑	Chol ↑↑	-	-	NAI	NAI
IIB	LDL ↑↑ VLDL ↑	Chol ↑↑ Trig ↑	-	-/+	-	NAI
III	IDL ↑	Chol ↑↑ Trig ↑↑	-/+	NAI	NAI	NAI
IV	VLDL ↑↑	Trig ↑↑	-	NAI	-	-
V	VLDL ↑↑↑ CM ↑↑	Chol ↑ Trig ↑↑↑	NAI	NAI	-	-

Παγκρεατίτιδα στους τύπους I και V

Κλινικά συμπτώματα #1

Ξανθελάσματα

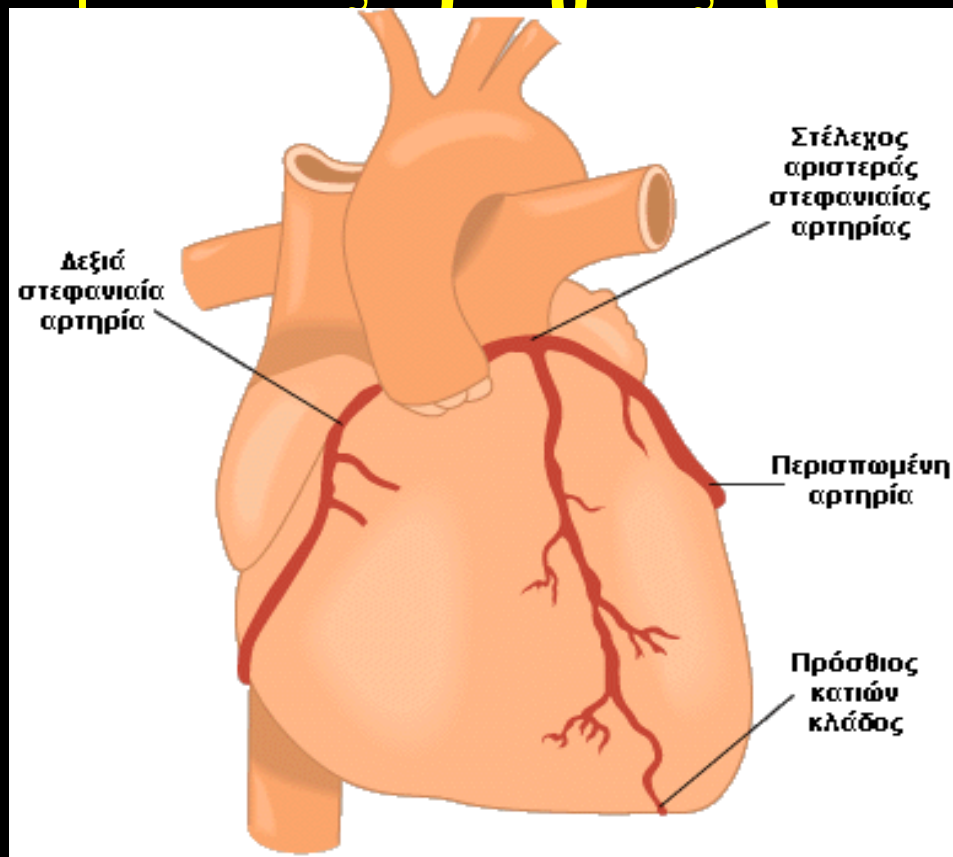


Ξανθώματα

Κλινικό Σύμπτωμα #2: Αθηρωμάτωση CAD στις Στεφανιαίες αρτηρίες ή αλλού (CVD)

Εκφύονται
από την
αορτή

Στεφανιαία
παροχή:
250 ml- 1 Lt



Εκβάλλουν στον
στεφανιαίο κόλπο
του δεξιού κόλπου

Στεφανιαίες αρτηρίες: **Αριστερή** (στέλεχος, πρόσθιος κατιών, **περισπωμένη**, διάμεσος, διαγώνιοι κλάδοι, αμβλύς επιχείλιος) και **Δεξιά** (+ οπίσθιος κατιών, οξύς επιχείλιος)

Παθολογία: Στεφανιαία νόσος (CAD)

Παλιά άποψη: «Η Αθηρωμάτωση οφείλεται στην εναπόθεση λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα» (lipid hypothesis)

50% των καρδιαγγειακών ασθενών δεν έχουν αυξημένα λιπίδια ή χοληστερόλη στον ορό τους

Αθηρωμάτωση

«Χρόνια φλεγμονή του αρτηριακού τοιχώματος η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενους κύκλους βλάβης-επούλωσης που διεξάγονται σε ένα περιβάλλον υπερλιπιδαιμίας ή δυσλιποπρωτεϊναιμίας με τη σύγχρονη συμμετοχή πλήθους χημικών μεσολαβητών, γενετικών παραγόντων και αιμοδυναμικών παραγόντων»

Διονυσίου-Αστερίου Α. Αθηροσκλήρυνση: Βιοχημική Προσέγγιση, 1997

Στάδια αθηρωμάτωσης

- ◆ Δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- ◆ Λιποειδείς ραβδώσεις
- ◆ Ινώδης πλάκα
- ◆ Προχωρημένη επιπλεγμένη βλάβη

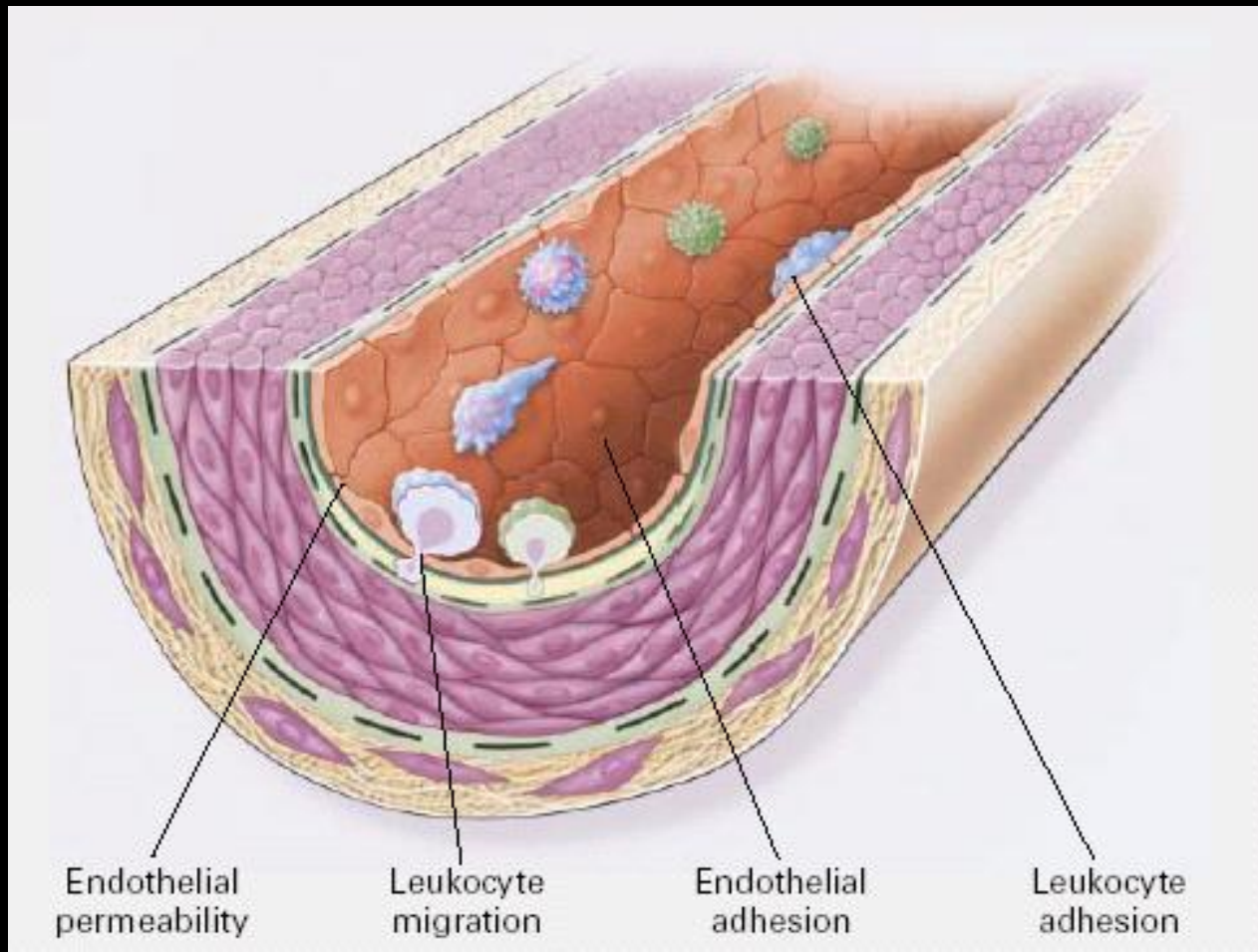
Μοριακοί μηχανισμοί Αθηρωμάτωσης

Πιθανές αιτίες δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου

- ◆ Υπερλιπιδαιμία
- ◆ Τροποποιημένη LDL (oxLDL)
- ◆ Ελεύθερες ρίζες (κάπνισμα)
- ◆ Υπέρταση
- ◆ Σακχαρώδης διαβήτης
- ◆ Ομοκυστεΐνη
- ◆ Λοίμωξη *Chlamydia pneumoniae*, CMV, HSV

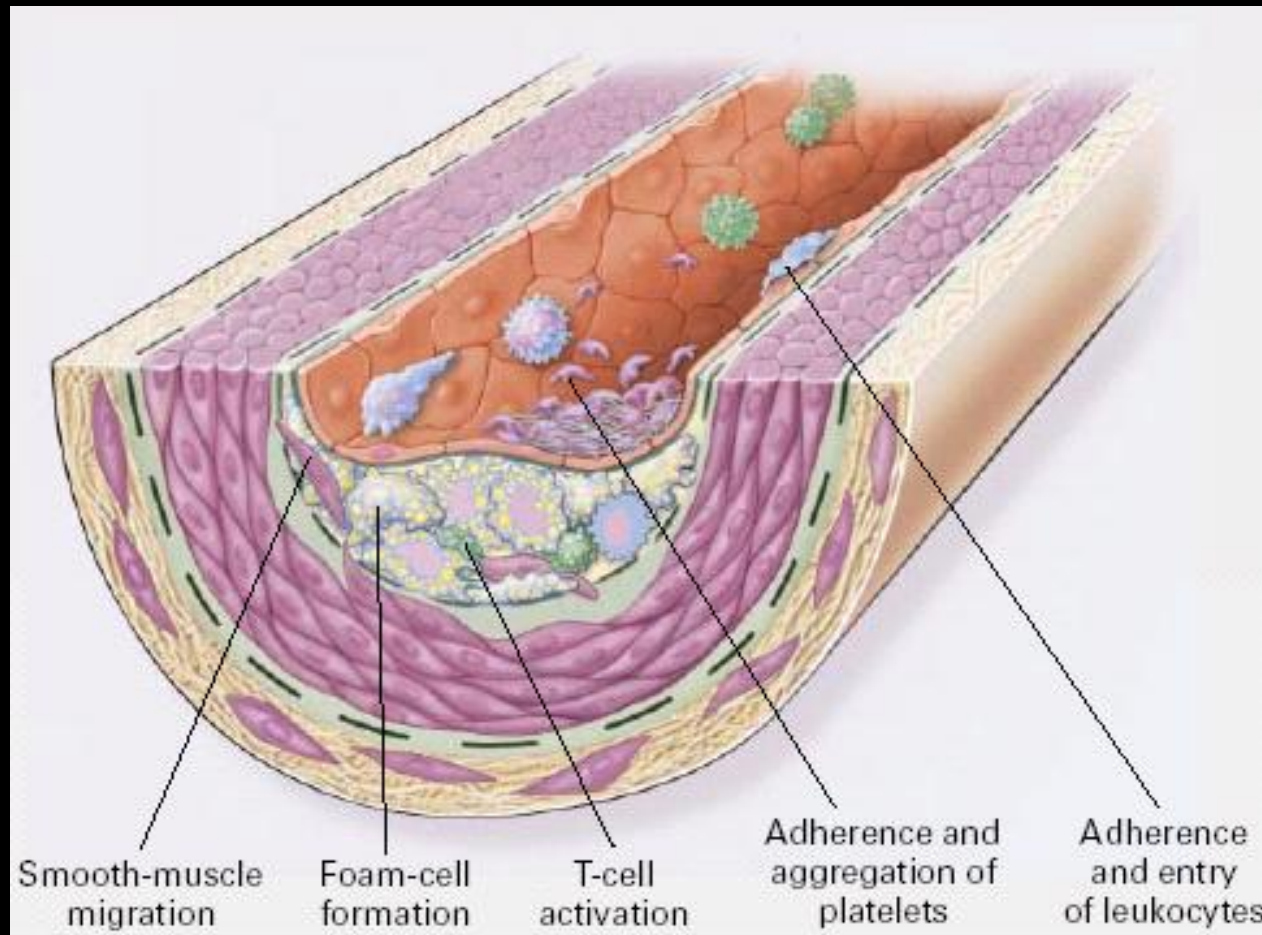
“Response to injury” hypothesis

Δυσλειτουργία ενδοθηλίου



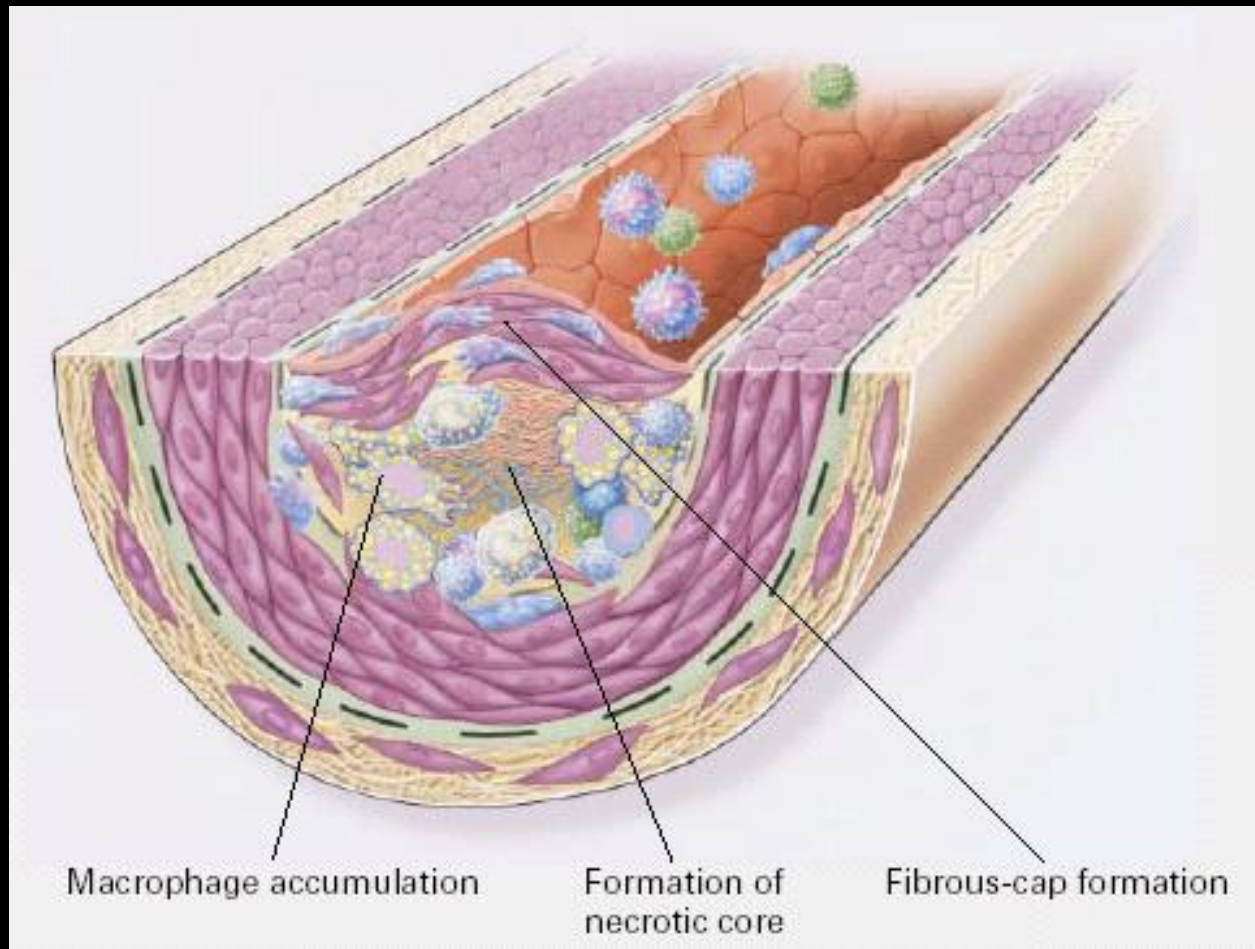
Ross R., NEJM 1999, 340:115-26

Λιποειδείς ραβδώσεις (fatty streak)



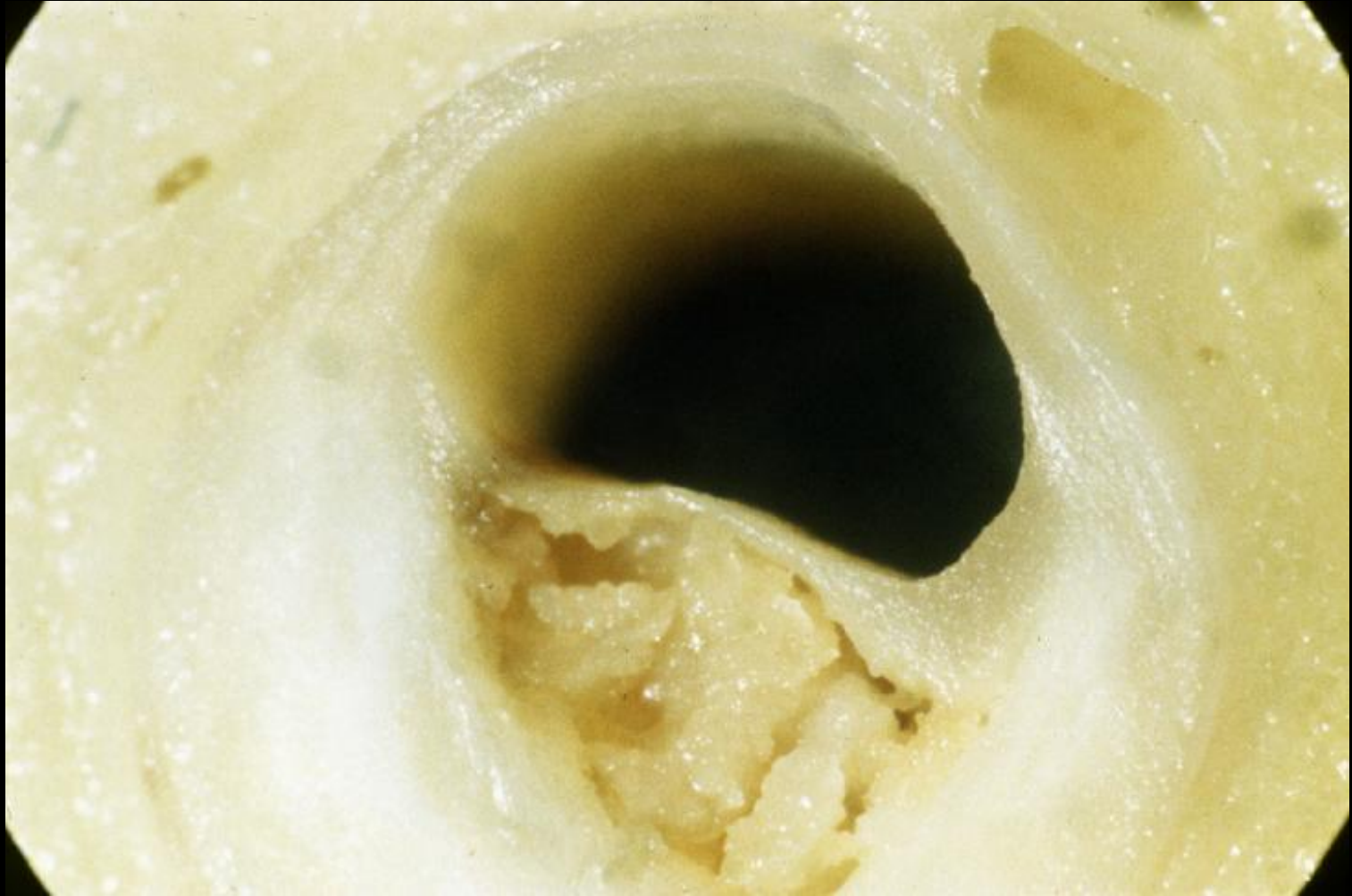
Ross R., NEJM 1999, 340:115-26

Ινώδης πλάκα (fibrous cap)

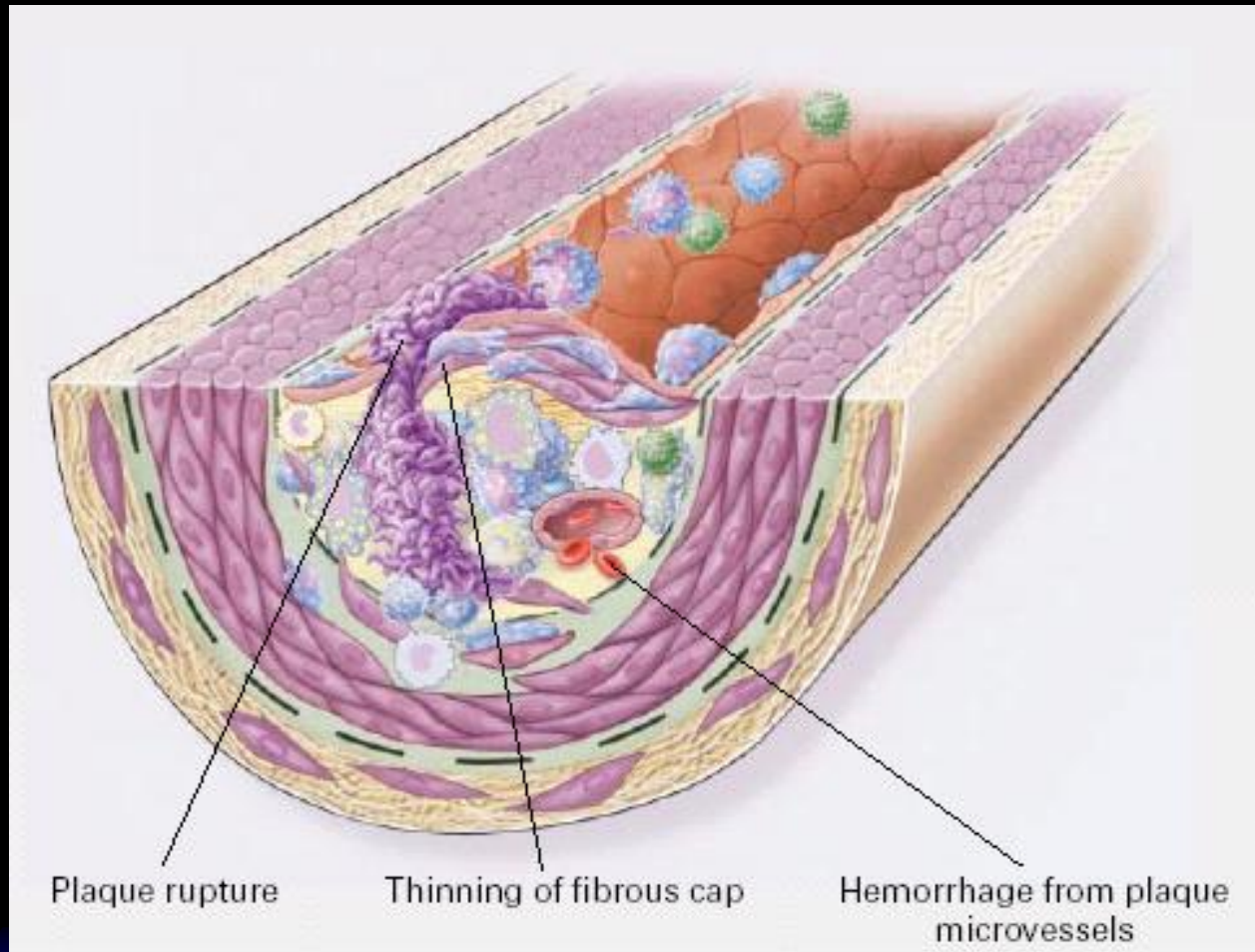


Ross R., NEJM 1999, 340:115-26

Αθηρωματική πλάκα

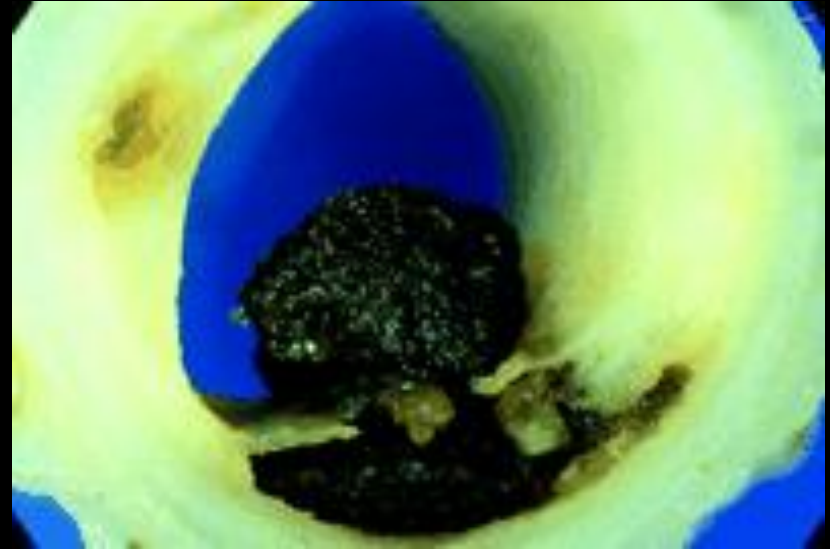
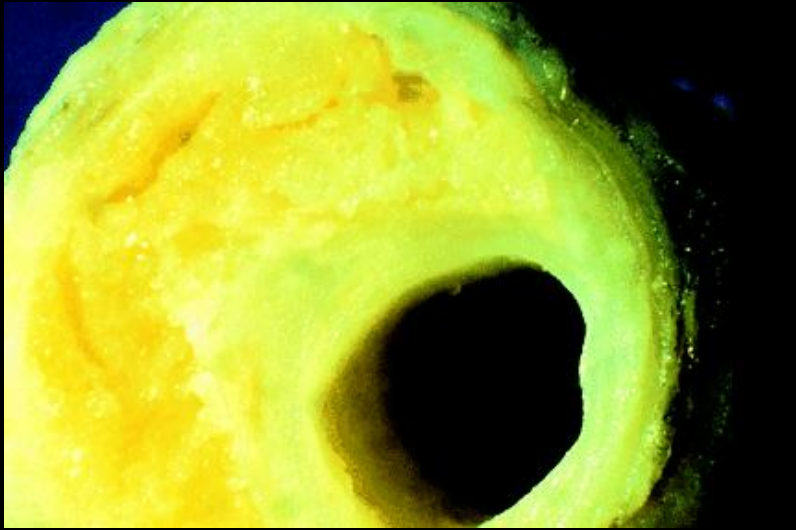


Προχωρημένη επιπλεγμένη βλάβη (Advanced complicated lesion)

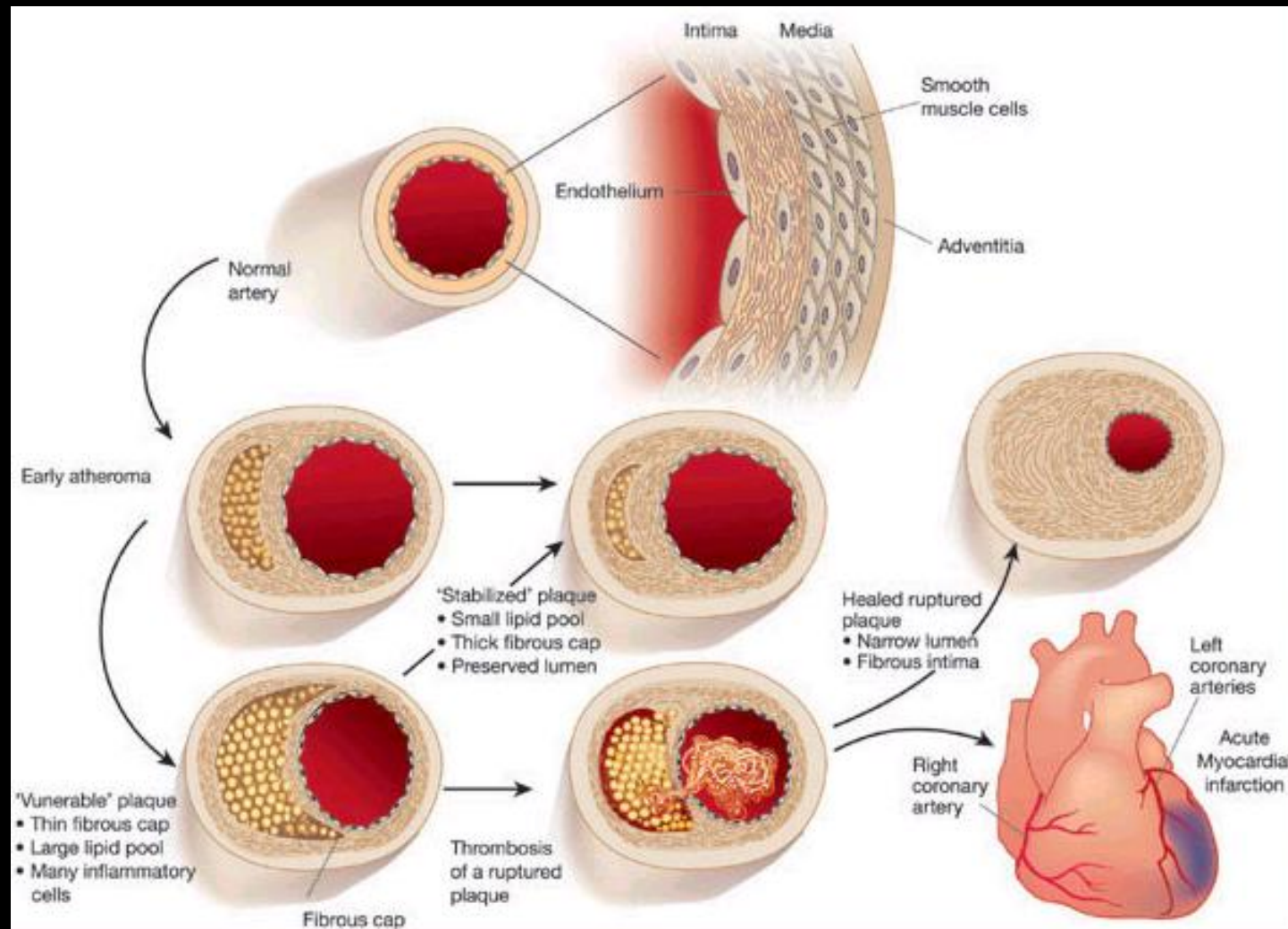


Ross R., NEJM 1999, 340:115-26

Ρήξη αθηρωματικής πλάκας



Ιστορικό ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου



Libby P., Nature 2002 420:868-874

Κλινικά συμβάματα

Περισσότερο επιρρεπείς στη ρήξη οι «ασταθείς πλάκες» (λιγότερο ηχωγενείς, «μαλακές πλάκες», λεπτός μανδύας, υψηλή περιεκτικότητα σε λιπίδια και αφρώδη κύτταρα, χαμηλή σε κολλαγόνο και λεία μυϊκά κύτταρα)

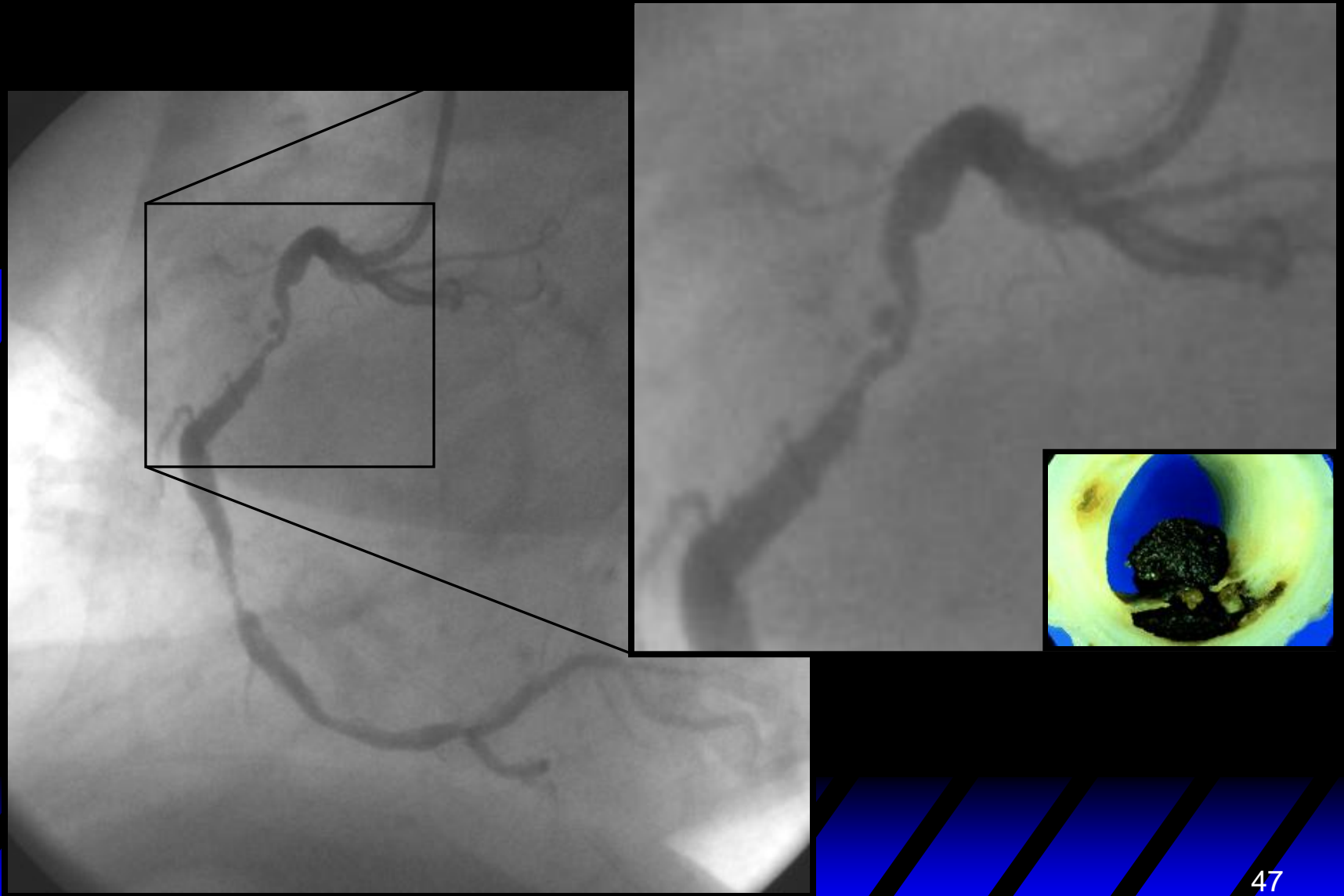
→ Δημιουργία θρόμβου

Τέσσερις πιθανότητες:

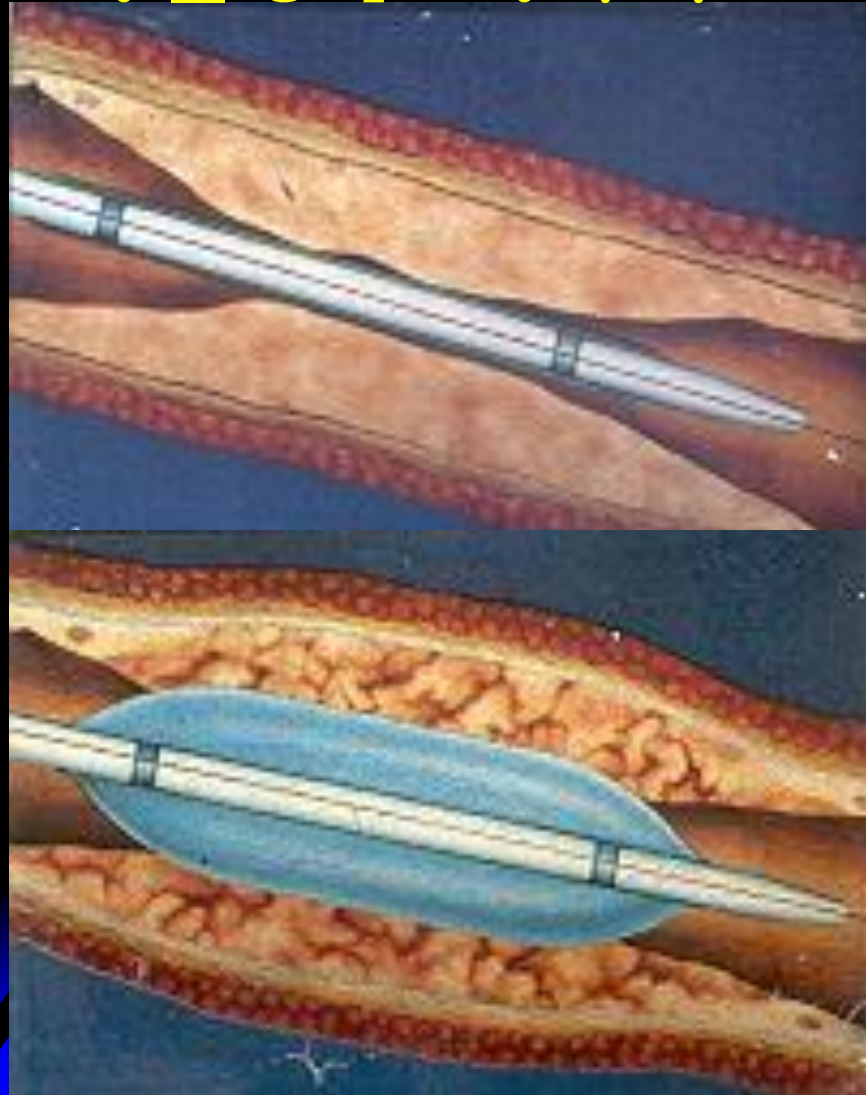
- ενσωμάτωση στη πλάκα
- μερική απόφραξη αγγείου (ασταθή στηθάγχη)
- ολική απόφραξη αγγείου (έμφραγμα μυοκαρδίου)
- δημιουργία εμβόλου (εγκεφαλικό επεισόδιο)

Οι «σταθερές πλάκες» (περισσότερο ηχωγενείς, «σκληρές πλάκες», άφθονος ινώδης ιστός και ασβέστιο) → σταθερή στηθάγχη

Στεφανιογραφία-Καθετηριασμός

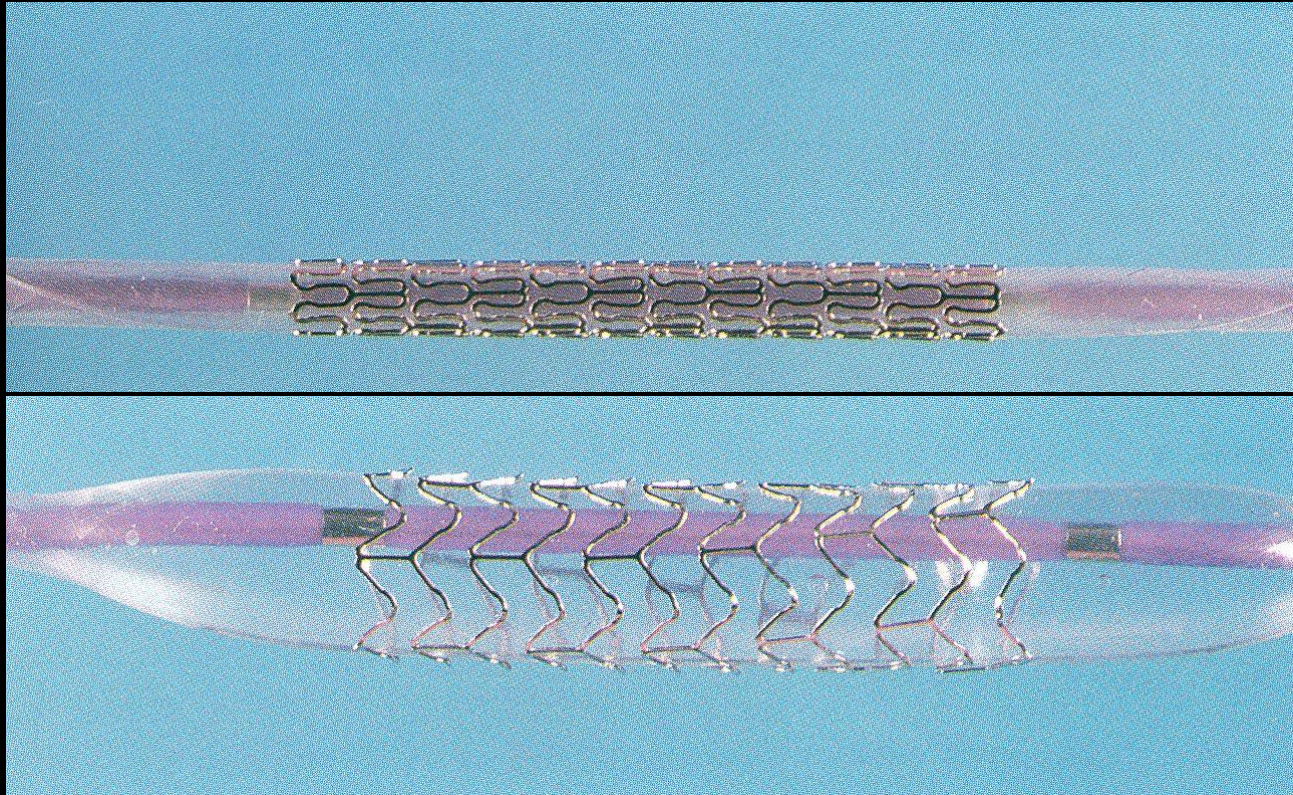


Θεραπεία : 1) Θρομβολυτική/αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
(ηπαρίνη LMW, ασπιρίνη στρεπτοκινάση, ουροκινάση, tPA, clopidogrel)
**2) Αγγειοπλαστική PTCA (Percutaneous Transluminal
Coronary Angioplasty) με μπαλονάκι**



3) Αγγειοπλαστική με Stent

Drug eluting stents



4) Αορτοστεφανιαία παράκαμψη

(CABG, Coronary Artery By-pass Graft surgery)

Με φλεβικό μόσχευμα (σαφηνής φλέβα) ή αρτηριακό
μόσχευμα (έσω μαστική αρτηρία)

Νέα ταξινόμηση

1. LDL δυσλιποπρωτεϊναιμία

1. Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (τύπος IIΑ)
 1. LDL-R μετάλλαξη
 2. ApoB μετάλλαξη
2. Οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία (τύπος IIΒ)
3. Πολυγονιδιακή Υπερχοληστερολαιμία

2. TRL (Triglyceride-rich) δυσλιποπρωτεϊναιμία

1. Οικογενής χυλομικροναϊμία (τύπος I)
 1. LPL ανεπάρκεια ή έλλειψη
 2. Apo CII ανεπάρκεια ή έλλειψη
2. Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία (τύπος IV ή →V)
Αύξηση στην ηπατική σύνθεση VLDL
3. Οικογενής IDL υπερλιποπρωτεϊναιμία (τύπος III)
 1. ApoE μετάλλαξη
 2. HL μετάλλαξη

3. HDL δυσλιποπρωτεϊναιμία (συνήθως HDL ↓ Trig ↑)

1. ApoA-I μετάλλαξη
 1. 46 μεταλλάξεις δομής → Μείωση HDL
 2. Apo A-I Milano (R173C) → αύξηση καταβολισμού → μακροβιότητα!
2. ApoC-III
3. ApoA-IV
4. ABCA1 μετάλλαξη (νόσος Tangier)
 1. 50 μεταλλάξεις σε ετεροζυγωτία ή ομοζυγωτία στο νησί Tangier (Chesapeake Bay)
 2. CVD

Υπάρχει και HDL ↑ (υπεραλφαλιποπρωτεϊναιμία-όχι CVD)

Έλλειψη CETP (δοκιμάζονται CETP inhibitors π.χ. anacetrapib/Merck και evacetrapib/Eli Lilly)

Γενετική δυσλιποπρωτεϊναιμιών

Για Οικογενή Μονογονιδιακή Υπερχοληστερολαιμία (FH):

- A) Αυτοσωμική Επικρατούσα (ADH): Ίδιος φαινότυπος
- γονίδιο *LDL-R* [>1000 μεταλλάξεις στο www.ucl.ac.uk/fh] (65%)
 συχνότητα ετεροζυγωτών: 1:500, ομοζυγώτες 1:1.000.000
 - γονίδιο *APOB*, πιο συχνή Arg3500Gln (5-10%)
 - άλλα γονίδια (20-30%) π.χ. *PCSK9* (2-3%)

- B) Αυτοσωμική υπολλειπόμενη (ARH): γονίδιο *ARH*

Υπο- ή α-βηταλιποπρωτεϊναιμία: έλλειψη λιποπρωτεϊνών με ApoB (*MTTR*)

Για οικογενή IDL υπερλιποπρωτεϊναιμία:

-γονοτύπωση *ApoE* στα αμινοξέα 112/158 (Cys/Arg):

E2, E3 (wt), E4 αλληλία

Συσχέτιση με E2/E2 γονότυπο

Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες

❖ Ενδοκρινικά αίτια

- ❖ Σακχαρώδης διαβήτης
- ❖ Υποθυρεοειδισμός
- ❖ Κύηση

❖ Νεφρικά νοσήματα (νεφρωσικό, ΧΝΑ, Tx)

❖ Ηπατικά νοσήματα (χολόσταση, ηπάτωμα, κίρρωση κλπ)

❖ Φάρμακα

- ❖ Κορτιζόνη, οιστρογόνα, ταμοξιφαίνη, κυκλοσπορίνη κλπ

❖ Διαιτητικά αίτια

- ❖ καθιστική ζωή, κακή διατροφή, οινόπνευμα
- ❖ Παχυσαρκία
- ❖ Μεταβολικό σύνδρομο

Μεταβολικό σύνδρομο

- ◆ Κοιλιακή παχυσαρκία: περιφέρεια μέσης (>102 cm άνδρες, >88 cm γυναίκες)
- ◆ Τριγλυκερίδια > 150 mg/dl
- ◆ HDL (<40 mg/dl άνδρες, <50 mg/dl γυναίκες)
- ◆ Αρτηριακή πίεση >130/85 mmHg
- ◆ Γλυκόζη ορού >110 mg/dl

3 από τα ανωτέρω επιβεβαιώνουν το μεταβολικό σύνδρομο

NCEP-R: Γλυκόζη ορού >100 mg/dl

IDF: περιφέρεια μέσης [>94 cm (m), >80 cm (f)] υποχρεωτικό κριτήριο

Στο μέλλον: CRP, PAI-1, Fib, TNF-α

Παράγοντες κινδύνου (εκτός LDL)

- ❖ Εγκατεστημένη στεφανιαία νόσος, συμπτωματική νόσος καρωτίδων, περιφερική αγγειοπάθεια, κοιλιακό ανεύρυσμα
- ❖ Διαβήτης
- ❖ Κάπνισμα
- ❖ Υπέρταση (>140/90 mmHg ή φάρμακα)
- ❖ Θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου [συγγενής α' βαθμού <55y (m) ή <65 y (f)]
- ❖ Ηλικία [>45 y (m), >55 y (f)]

Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση

- ◆ Μείωση διαιτητικής χοληστερόλης (<200 mg/d) και λίπους (<30% των θερμίδων, όχι κεκορεσμένα και trans λιπαρά <7%)
- ◆ Λήψη διαλυτών ινών (10-25 mg/d), φυτικών στερολών (2 mg/d), ω-3 λιπαρών
- ◆ άσκηση
- ◆ Όχι κάπνισμα

Θεραπευτική αγωγή

πρώτος στόχος: LDL-Chol, μετά Trig και HDL-Chol

- ❖ Ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων
- ❖ Στατίνες (αναστολείς HMG-CoA αναγωγής)
- ❖ Φιμπράτες (διεγείρουν LPL?)
- ❖ Νικοτινικό οξύ (αυξάνουν έκφραση ApoAI?)
- ❖ (Αντιυπερτασικά + ασπιρίνη)
- ❖ LDL-αφαίρεση?

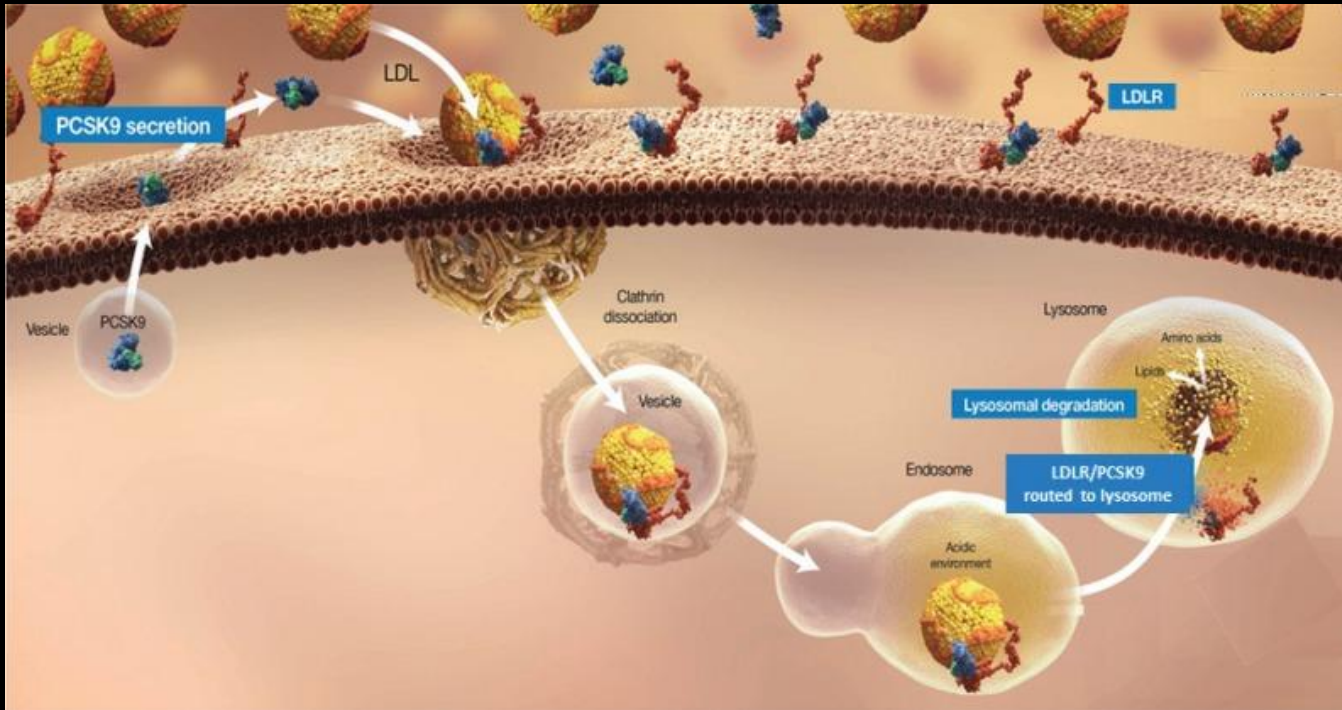
Επίδραση:

μείωση με στατίνες LDL-Chol κατά 18-55%,
μείωση τριγλυκεριδίων με φιμπράτες κατά 20-50%,
αύξηση HDL-Chol με νικοτινικό οξύ κατά 15-35%

Παρενέργειες: ΓΕΣ διαταραχές, μυοπάθεια, ραβδομυόλυση,
χολολιθίαση, υπεργλυκαιμία+υπερουριχαιμία

Νέοι PCSK9 αναστολείς

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (*PCSK9*): μετά την ενεργοποίησή του, εκκρίνεται και δεσμευόμενο στο LDL-R (EGF-A domain) το οδηγεί στο λυσόσωμα μόνο για αποικοδόμηση



Νέα ανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα *evolocumab* (AMG 145, Amgen) και *alirocumab* (Aventis Sanofi) έναντι PCSK9 ώστε να παραμένουν περισσότεροι LDL-R στην επιφάνεια του κυττάρου

Κλινικές μελέτες Φάσης III με στόχο 40-60% μείωση στην LDL-Chol

Everet BM et al., NEJM 2015: 373, 1588

Εργαστηριακοί προσδιορισμοί

- ❖ Συνήθη δίαιτα τις προηγούμενες 2 εβδομάδες
- ❖ Όχι ζωηρή άσκηση ή αλκοόλ το προηγούμενο 24ωρο
- ❖ Καθιστική στάση για 5 min
- ❖ Αιμοστατικός επίδεσμος μέχρι 1 min
- ❖ Εάν χρειάζεται επανάληψη, μέσα στους επόμενους 2 μήνες (τουλάχιστον μετά από μια εβδομάδα)
- ❖ Νηστεία 9-12 ωρών

Νέες απόψεις για τη δειγματοληψία του λιπιδικού προφίλ



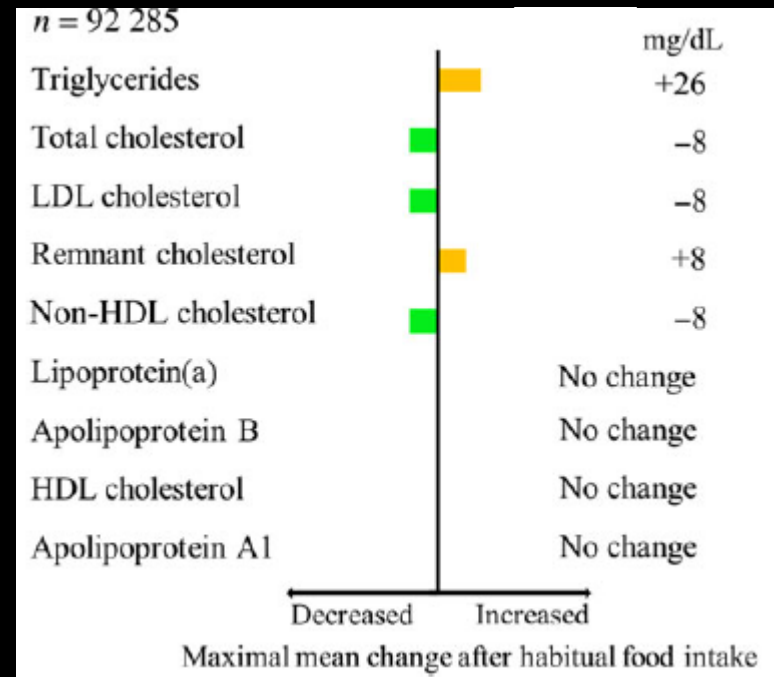
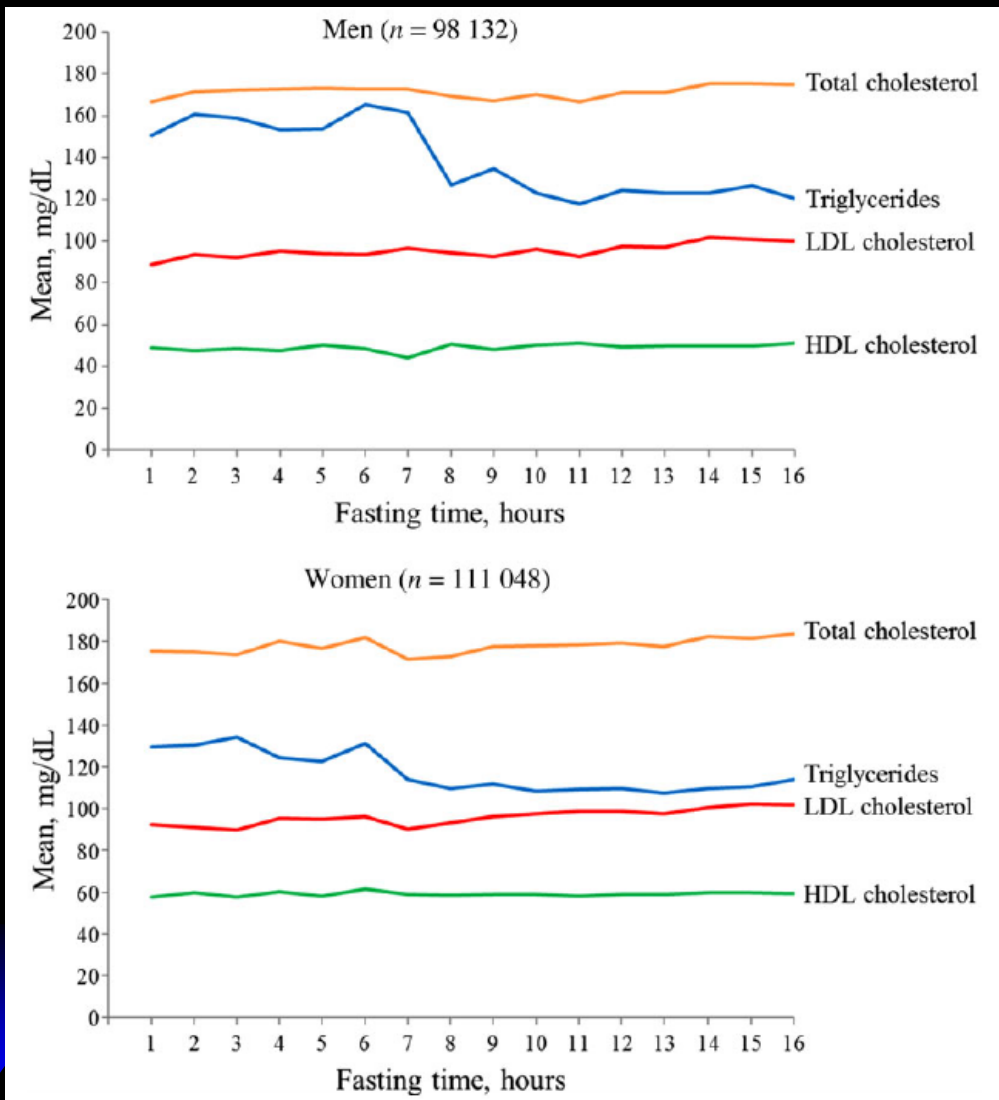
European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw152

CURRENT OPINION

Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

Børge G. Nordestgaard^{1*}, Anne Langsted¹, Samia Mora², Genovefa Kolovou³, Hannsjörg Baum⁴, Eric Bruckert⁵, Gerald F. Watts⁶, Grazyna Sypniewska⁷, Olov Wiklund⁸, Jan Borén⁸, M. John Chapman⁹, Christa Cobbaert¹⁰, Olivier S. Descamps¹¹, Arnold von Eckardstein¹², Pia R. Kamstrup¹, Kari Pulkki¹³, Florian Kronenberg¹⁴, Alan T. Remaley¹⁵, Nader Rifai¹⁶, Emilio Ros^{17,18}, and Michel Langlois^{19,20}, for the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative

Δειγματοληψία μετά από 1-6 ώρες από λήψη τροφής (post-prandial)



Συστάσεις EAS-EFLM

Patients for lipid profile testing

Non-fasting	<p>In most patients, including:</p> <ul style="list-style-type: none">• Initial lipid profile testing in any patient• For cardiovascular risk assessment• Patients admitted with acute coronary syndrome^a• In children• If preferred by the patient• In diabetic patients^b (due to hypoglycaemic risk)• In the elderly• Patients on stable drug therapy
Fasting	<p>Can sometimes be required if:</p> <ul style="list-style-type: none">• Non-fasting triglycerides >5 mmol/L (440 mg/dL)• Known hypertriglyceridaemia followed in lipid clinic• Recovering from hypertriglyceridaemic pancreatitis• Starting medications that cause severe hypertriglyceridaemia• Additional laboratory tests are requested that require fasting^c or morning samples (e.g. fasting glucose^c, therapeutic drug monitoring)

Επιθυμητές τιμές για λιπιδικό έλεγχο μετά από λήψη τροφής (non-fasting)

Abnormal concentrations	Non-fasting	
	mmol/L	mg/dL ^a
Triglycerides ^b	≥ 2	≥ 175
Total cholesterol	≥ 5	≥ 190
LDL cholesterol	≥ 3	≥ 115
Remnant cholesterol ^c	≥ 0.9	≥ 35
Non-HDL cholesterol ^d	≥ 3.9	≥ 150

	Life-threatening concentrations	Refer patient to a lipid clinic or to a physician with special interest in lipids for further assessment of the following conditions
Triglycerides	> 10 mmol/L > 880 mg/dL ^a	Chylomicronaemia syndrome with high risk of acute pancreatitis ²⁴
LDL cholesterol	> 13 mmol/L > 500 mg/dL ^a	Homozygous familial hypercholesterolaemia with extremely high cardiovascular risk ⁴⁴
LDL cholesterol	> 5 mmol/L > 190 mg/dL ^a	Heterozygous familial hypercholesterolaemia with high cardiovascular risk ⁴³
LDL cholesterol in children	> 4 mmol/L > 155 mg/dL ^a	Heterozygous familial hypercholesterolaemia with high cardiovascular risk ⁴⁵

Εργαστηριακή μέτρηση χοληστερόλης

Ενζυμική μέθοδος (Allain C et al, *Clin Chem* 1974, 20, 470):

(με εστεράση και οξειδάση χοληστερόλης, υπεροξειδάση)

1) Εστέρες χοληστερόλης + H₂O → χοληστερόλη + λιπαρό οξύ

2) Χοληστερόλη + O₂ → χολεστενόνη + H₂O₂

3) 2H₂O₂ + 4-αμινοαντιπυρένιο + φαινόλη → κινονειΐμίνη + 4 H₂O

αντίδραση Trinder

Μέτρηση χρωμοφόρου στα 510 nm (ref 700 nm)

Γραμμική έως 800 mg/dl, όριο ανίχνευσης 3,86 mg/dl

Παρεμπόδιση από μεγάλες συγκεντρώσεις ασκορβικού, χολερυθρίνης, τριγλυκεριδίων, αιμοσφαιρίνης (αιμόλυση)

Ιχνηλάσιμη με ID/MS μέθοδο αναφοράς

Πληροί τις CLIA προδιαγραφές για <3% bias/precision, <10% total error

Εργαστηριακή μέτρηση τριγλυκεριδίων

Ενζυμική μέθοδος:

(με λιπάση LPL, γλυκεροκινάση, οξειδάση 3-φωσφορικής γλυκερόλης, υπεροξειδάση)

1) Τριγλυκερίδια + $3\text{H}_2\text{O}$ \rightarrow γλυκερόλη + λιπαρά οξέα

2) Γλυκερόλη + ATP \rightarrow 3-φωσφορική γλυκερόλη + ADP

3) 3-φωσφορική γλυκερόλη + O_2 \rightarrow φωσφορική διυδροξυακετόνη + H_2O_2

4) $2\text{H}_2\text{O}_2$ + 4-αμινοφαιναζόνη + 4-χλωροφαινόλη \rightarrow κινονειμίνη + HCl + $2\text{H}_2\text{O}$

Μέτρηση χρωμοφόρου στα 510 nm (ref 700 nm)

Γραμμική έως 885 mg/dl, όριο ανίχνευσης 8,85 mg/dl

Παρεμπόδιση από μεγάλες συγκεντρώσεις ασκορβικού, χολερυθρίνης

Εργαστηριακή μέτρηση HDL-C

Παλαιότερα, με υπερφυγοκέντρωση: 105.000 g x 18 hr (10° C)

1^η γενιά προσδιορισμών: καταβύθιση ορού με μίγμα θειϊκής δεξτράνης/Mg⁺² – επώαση 10 min, φυγοκέντρωση

2^η γενιά προσδιορισμών: με μαγνητικά σφαιρίδια

3^η γενιά προσδιορισμών: ομογενείς ή άμεσες (direct)

A) επώαση με συνθετικά πολυμερή (PEG) συνδεδεμένα με ένζυμα ή αντισώματα έναντι apoB και αδρανοποίηση LDL, VLDL, IDL

B) Μέτρηση χοληστερόλης στις HDL

Εργαστηριακή μέτρηση LDL-C

Ουσιαστικά μέτρηση LDL+VLDL+ IDL [+Lp(a)]
“broad cut” LDL

3^η γενιά προσδιορισμών: ομογενείς ή άμεσες

A) επώαση με συνθετικά πολυμερή ή απορρυπαντικό με σάκχαρο
παρουσία Mg^{+2} ή αντισώματα έναντι apoA1 και αδρανοποίηση HDL

B) Μέτρηση χοληστερόλης στις LDL, VLDL, IDL

Υπολογισμός μέσω τύπου του **Friedwald**

$Chol = LDL + VLDL + HDL$ Επειδή $VLDL = Trig/5 \Rightarrow$

$LDL = Chol - HDL - [Trig/5]$

Πότε δεν ισχύει ο υπολογισμός: Trig > 400 mg/dl, ασθενείς τύπου III

Εργαστηριακή μέτρηση απολιποπρωτεϊνών

ApoA1 → HDL

ApoB → LDL+VLDL+ IDL

Νεφελομετρικά (ή θολοσιμετρικά)
ή με ηλεκτροανοσοδιάχυση
(ηλεκτροφόρηση rocket)

