

# ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΩΝ

- Ιωάννης.Γ. Χαμπαίος
- Καθ. Πανεπιστημίου Πατρών (Παθολογία-  
Ενδοκρινολογία και Μεταβολικά  
νοσήματα)

## Παράγοντες που επηρεάζουν τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο

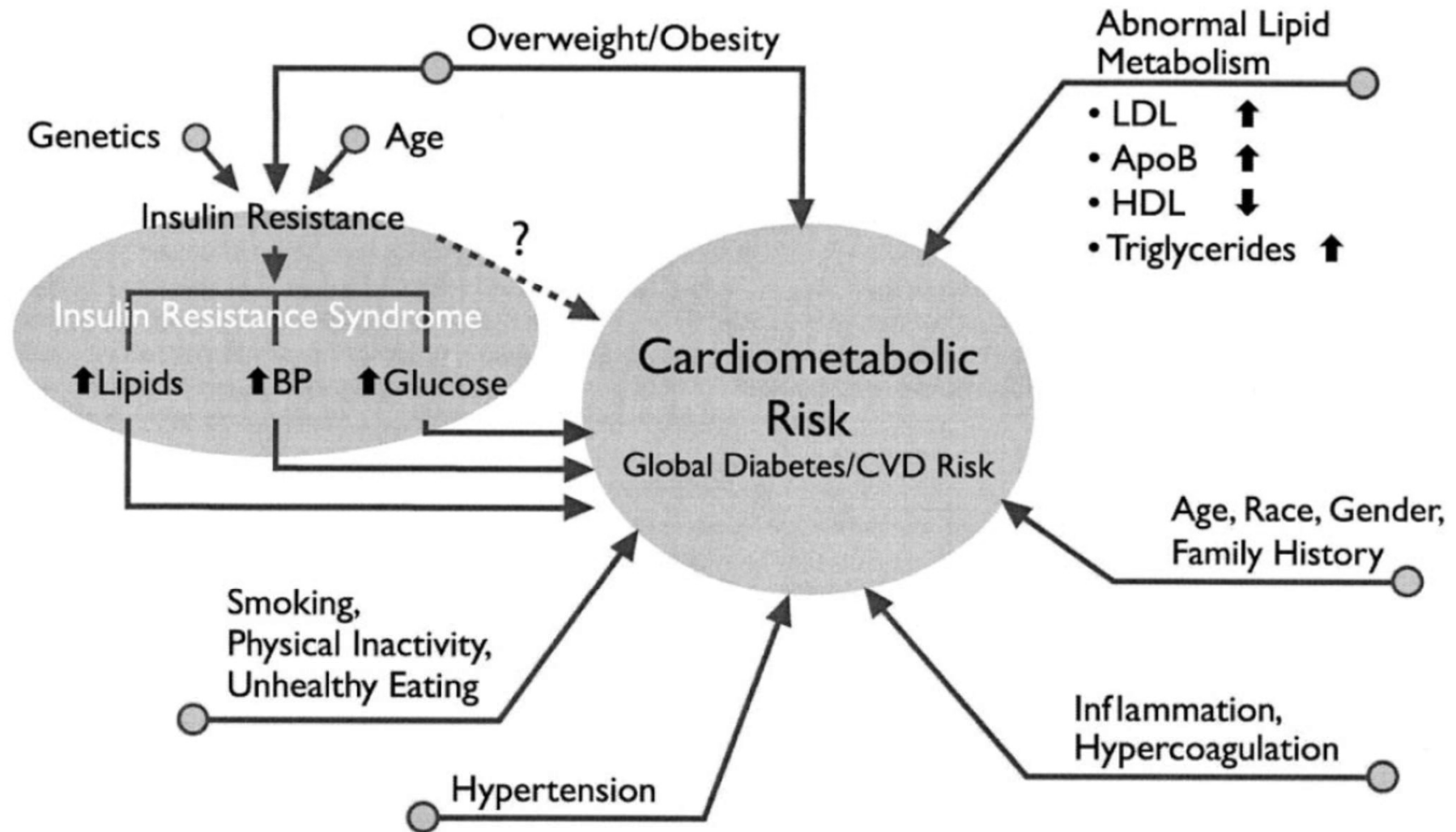


Figure 1—Factors contributing to cardiometabolic risk.

**Table 5**  
**Major Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors**

<b>Major risk factors</b>	<b>Additional risk factors</b>	<b>Nontraditional risk factors</b>
Advancing age <sup>a-d</sup> ↑ Total serum cholesterol level <sup>a,b,d</sup> ↑ Non-HDL-C <sup>d</sup> ↑ LDL-C <sup>a,d</sup> Low HDL-C <sup>a,d,e</sup> Diabetes mellitus <sup>a-d</sup> Hypertension <sup>a-d</sup> Chronic kidney disease 3,4 <sup>h</sup> Cigarette smoking <sup>a-d</sup> Family history of ASCVD <sup>a,d,g</sup>	Obesity, abdominal obesity <sup>c,d</sup> Family history of hyperlipidemia <sup>d</sup> ↑ Small, dense LDL-C <sup>d</sup> ↑ Apo B <sup>d</sup> ↑ LDL particle concentration Fasting/post-prandial hypertriglyceridemia <sup>d</sup> PCOS <sup>d</sup> Dyslipidemic triad <sup>f</sup>	↑ Lipoprotein (a) ↑ Clotting factors ↑ Inflammation markers (hsCRP; Lp-PLA <sub>2</sub> ) ↑ Homocysteine levels Apo E4 isoform ↑ Uric acid ↑ TG-rich remnants

Abbreviations: apo = apolipoprotein; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; LDL = low-density lipoprotein; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; Lp-PLA<sub>2</sub> = lipoprotein-associated phospholipase; PCOS = polycystic ovary syndrome.

<sup>a</sup> Risk factors identified in the Framingham Heart study.

<sup>b</sup> Risk factors identified in the MRFIT study (Multiple Risk Factor Intervention Trial).

<sup>c</sup> Risk factors identified in the INTERHEART study.

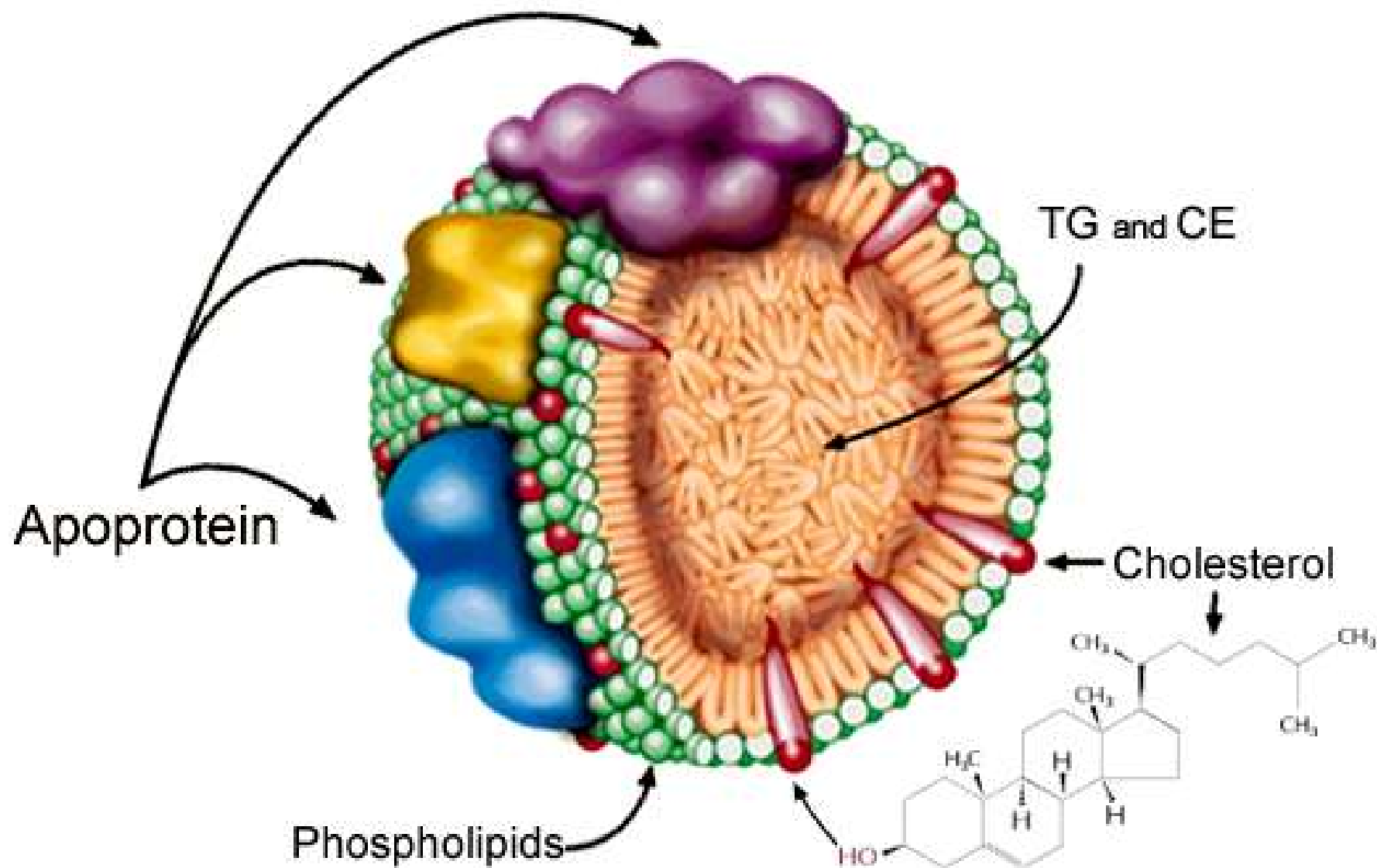
<sup>d</sup> Risk factors identified in guidelines and position statements (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Position Statement, American Association of Clinical Endocrinologists Insulin Resistance Syndrome Position Statement, American Diabetes Association Standards of Care 2009, American Diabetes Association/American College of Cardiology Consensus Statement on Lipoprotein Management in Patients with Cardiometabolic Risk, National Lipid Association, Clinical Utility of Inflammatory Markers and Advanced Lipoprotein Testing).

<sup>e</sup> Elevated HDL-C is a negative risk factor.

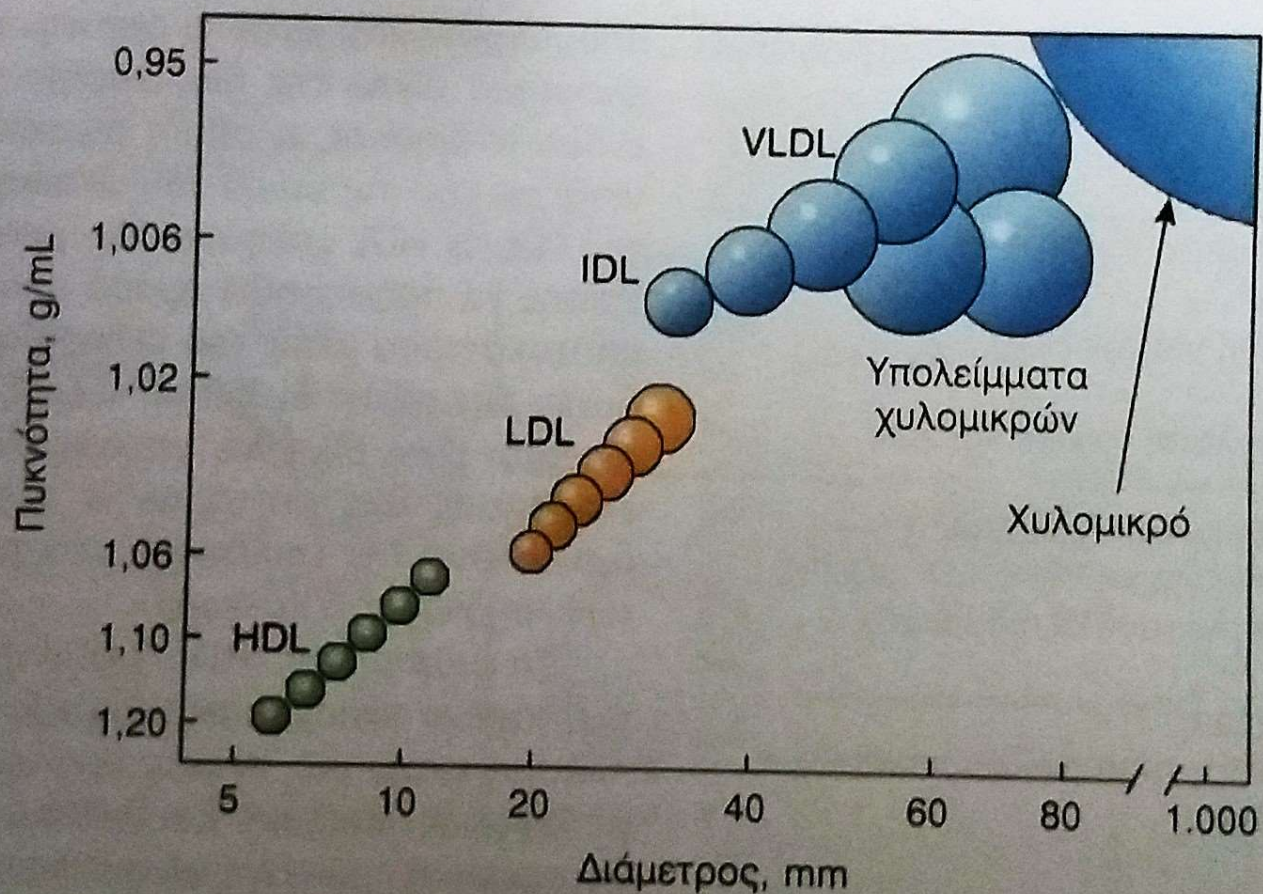
<sup>f</sup> Hypertriglyceridemia; low HDL-C; and an excess of small, dense LDL-C.

<sup>g</sup> Definite myocardial infarction or sudden death before age 55 years in father or other male first-degree relative or before age 65 years in mother or other female first-degree relative.

<sup>h</sup> Based on a pooled analysis of community-based studies (N = 22,634).







**ΕΙΚΟΝΑ 350-1** Πυκνότητα και κατανομή κατά μέγεθος των βασικών τύπων λιποπρωτεϊνικών μορίων. Οι λιποπρωτεΐνες κατατάσσονται ανάλογα με την πυκνότητα και το μέγεθός τους, τα οποία είναι αντιστρόφως ανάλογα. VLDL: πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, IDL: ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, HDL: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες.

## Major Classes of Plasma Lipoproteins

Type	Density (g/mL)	Origin	Major Lipids	Major Apolipoproteins	Size (nm)
Chylomicrons	<0.95	Intestine	85% Triglyceride	B48, AI, AIV, E, CI, CII, CIII	~100-500
Chylomicron remnants	<1.006	Derived from chylomicrons	60% Triglyceride 20% Cholesterol	B48, E	~80-125
VLDL	<1.006	Liver	55% Triglyceride 20% Cholesterol	B100, E, CI, CII, CIII	30-80
IDL	1.006-1.019	Derived from VLDL	35% Cholesterol 25% Triglyceride	B100, E	25-35
LDL	1.019-1.063	Derived from IDL	60% Cholesterol 5% Triglyceride	B100	18-25
HDL	1.063-1.21	Liver; intestine, plasma	25% Phospholipid 20% Cholesterol 5% Triglyceride	AI, AII, CI, CII, CIII, E	5-12
Lp(a)	1.05-1.09	Liver	60% Cholesterol 5% Triglyceride	B100, apo(a)	~30

IDL, intermediate-density lipoproteins; LDL, low-density lipoproteins; Lp(a), lipoprotein(a); VLDL, very-low-density lipoproteins.

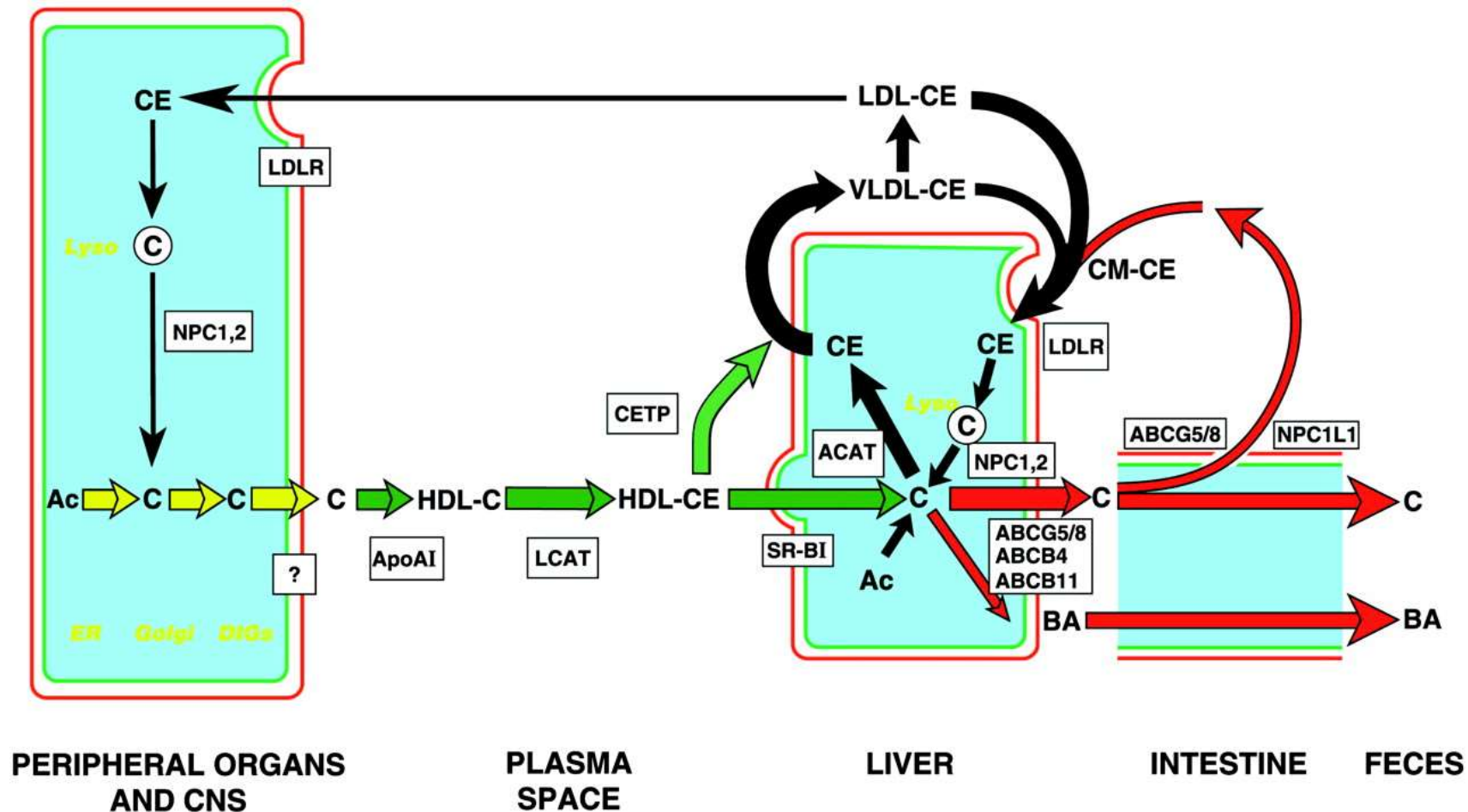


**ΠΙΝΑΚΑΣ 350-3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΩΝ ΚΑΤΑ FREDERICKSON**

Φαινότυπος	I	IIa	IIb	III	IV	V
Αυξημένη λιποπρωτεΐνη	Χυλομικρά	LDL	LDL και VLDL	Χυλομικρά και υπολείμματα VLDL	VLDL	Χυλομικρά και VLDL
Τριγλυκερίδια	++++	-	++	++ έως +++	++	++++
Χοληστερόλη	+ έως ++	+++	++ έως +++	++ έως +++	-- έως +	++ έως +++
LDL-χοληστερόλη	↓	↑	↑	↓	↓	↓
HDL-χοληστερόλη	+++	+	++	++	++	+++
Εμφάνιση πλάσματος	Γαλακτώδες	Διαυγές	Διαυγές	Θολό	Θολό	Γαλακτώδες
Ξανθώματα	Εκθυτικά	Τενόντων, οζώδη	Όχι	Παλαμικά, οζοεκθυτικά	Όχι	Εκθυτικά
Παγκρεατίτιδα	+++	0	0	0	0	+++
Στεφανιαία αθηροσκλήρωση	0	+++	+++	+++	+/-	+/-
Περιφερική αθηροσκλήρωση	0	+	+	++	+/-	+/-
Μοριακές βλάβες	LPL και apoC-II	LDL υποδοχέας, ApoB-100 PCSK9, ARH, ABCG5 και ABCG8	Άγνωστες	ApoE	ApoA-V και άγνωστη	ApoA-V και άγνωστη
Γενετική ονοματολογία	FCS	FH, FDB, ADH, ARH, σιτοστερολαιμία	FCHL	FDBL	FHTG	FHTG

Σημείωση: LPL, λιποπρωτεϊνική λιπάση. apo, απολιποπρωτεΐνη. FCS, σύνδρομο οικογενούς χυλομικροναϊμίας. FH, οικογενής υπερχοληστερολαιμία. FDB, οικογενής βλάβη της apoB. ARH, αυτοσωματική υπολειπόμενη υπερχοληστερολαιμία. ADH, αυτοσωματική επικρατούσα υπερχοληστερολαιμία. FCHL, οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία. FDBL, οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία. FHTG, οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία.

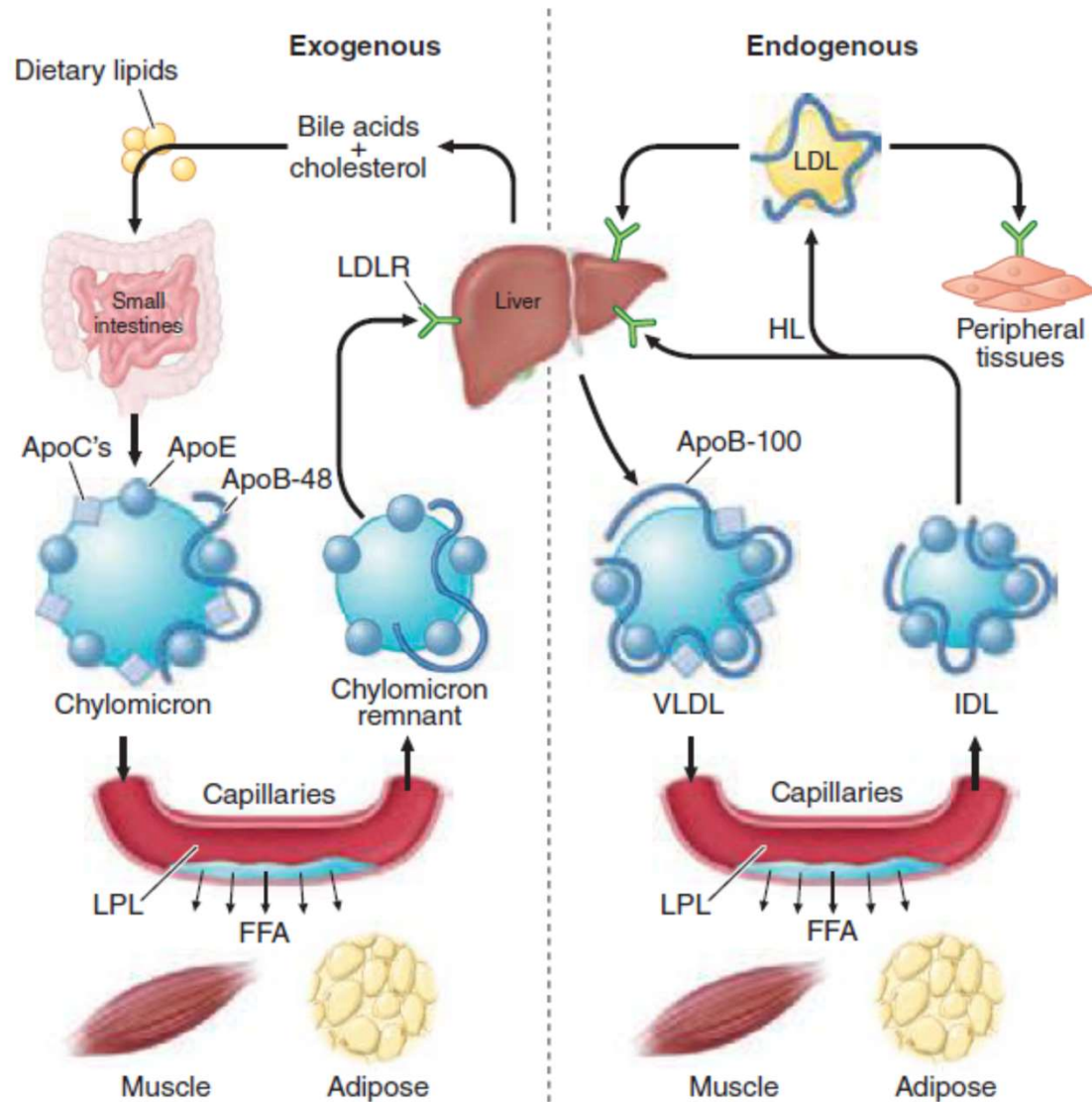
# Μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών(γενικά)



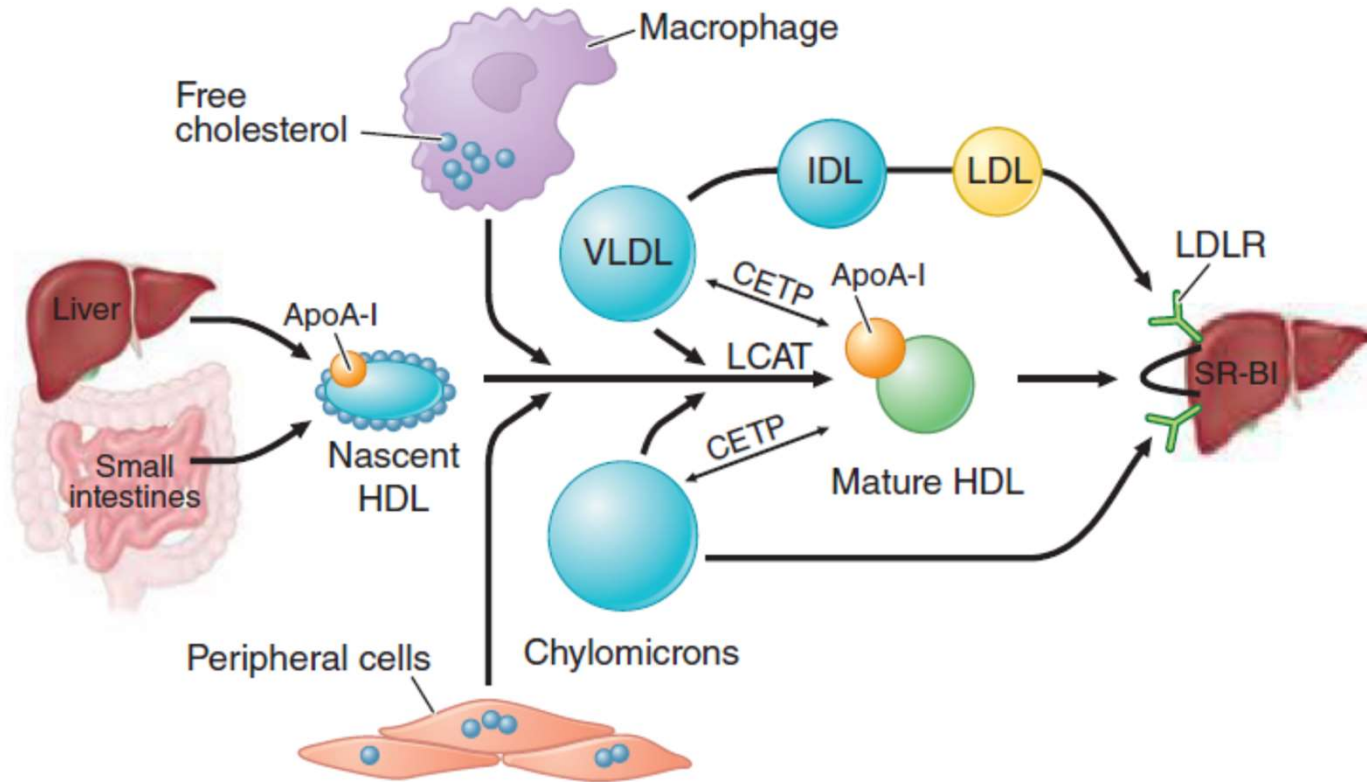
C: ελεύθερη χοληστερόλη  
 CE:εστέρας χοληστερόλης  
 BA:χολικά άλατα  
 Ac: Ακέτυλο συνένζυμο A  
 LCAT:  
 CETP:  
 ABCB4

LDLR: υποδοχέας LDL  
 LDL-CE:LDL-εστερας χοληστερόλης  
 VLDL-CE:VLDL-εστερας χοληστερόλης  
 CM-CE Χυλομικρά-εστερας χοληστερόλης  
 ABCG5/8:Μεταφορέας χοληστερόλης  
 NPC1L1: Μεταφορέας χοληστερόλης





**FIGURE 421-2** The exogenous and endogenous lipoprotein metabolic pathways. The exogenous pathway transports dietary lipids to the periphery and the liver. The endogenous pathway transports hepatic lipids to the periphery. FFA, free fatty acid; HL, hepatic lipase; IDL, intermediate-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LDLR, low-density lipoprotein receptor; LPL, lipoprotein lipase; VLDL, very-low-density lipoprotein.



**FIGURE 421-3 High-density lipoprotein (HDL) metabolism and reverse cholesterol transport.** This pathway transports excess cholesterol from the periphery back to the liver for excretion in the bile. The liver and the intestine produce nascent HDLs. Free cholesterol is acquired from macrophages and other peripheral cells and esterified by lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), forming mature HDLs. HDL cholesterol can be selectively taken up by the liver via SR-BI (scavenger receptor class BI). Alternatively, HDL cholesteryl ester can be transferred by cholesteryl ester transfer protein (CETP) from HDLs to very-low-density lipoproteins (VLDLs) and chylomicrons, which can then be taken up by the liver. IDL, intermediate-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LDLR, low-density lipoprotein receptor.

### Ενδαγγειακά ένζυμα λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών

	κύρια δράση	αποτέλεσμα
<b>λιποπρωτεϊνική λιπάση</b>	διάσπαση τριγλυκεριδίων των χυλομικρών, VLDL και των υπολειμμάτων τους	παραγωγή υπολειμμάτων
<b>ηπατική λιπάση</b>	διάσπαση τριγλυκεριδίων των IDL και LDL διάσπαση φωσφολιπιδίων και τριγλυκεριδίων των HDL <sub>2</sub> και HDL <sub>3</sub>	παραγωγή LDL παραγωγή HDL <sub>3</sub> και προ-β-HDL
<b>πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP)</b>	μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από την HDL προς τις άηλες λιποπρωτεΐνες και αντίστροφη μεταφορά τριγλυκεριδίων	εμπλουτισμός υπολειμμάτων με εστέρες χοληστερόλης εμπλουτισμός HDL με τριγλυκερίδια παραγωγή προ-β-HDL
<b>πρωτεΐνη μεταφοράς φωσφολιπιδίων (PLTP)</b>	μεταφορά φωσφολιπιδίων και ελεύθερης χοληστερόλης στην HDL διάσπαση της HDL <sub>3</sub>	παραγωγή σφαιρικής HDL παραγωγή προ-β-HDL
<b>λεκιθινο-χοληστερολι-ακυλοτρανσφεράση (LCAT)</b>	εστεροποίηση ελεύθερης χοληστερόλης πάνω στην HDL και τις VLDL και LDL	παραγωγή σφαιρικής HDL αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης





***Friedewald formula για την εκτίμηση της LDL  
χοληστερόλης***

$$\mathbf{LDL-C = TC - HDL - (TG/5)}$$

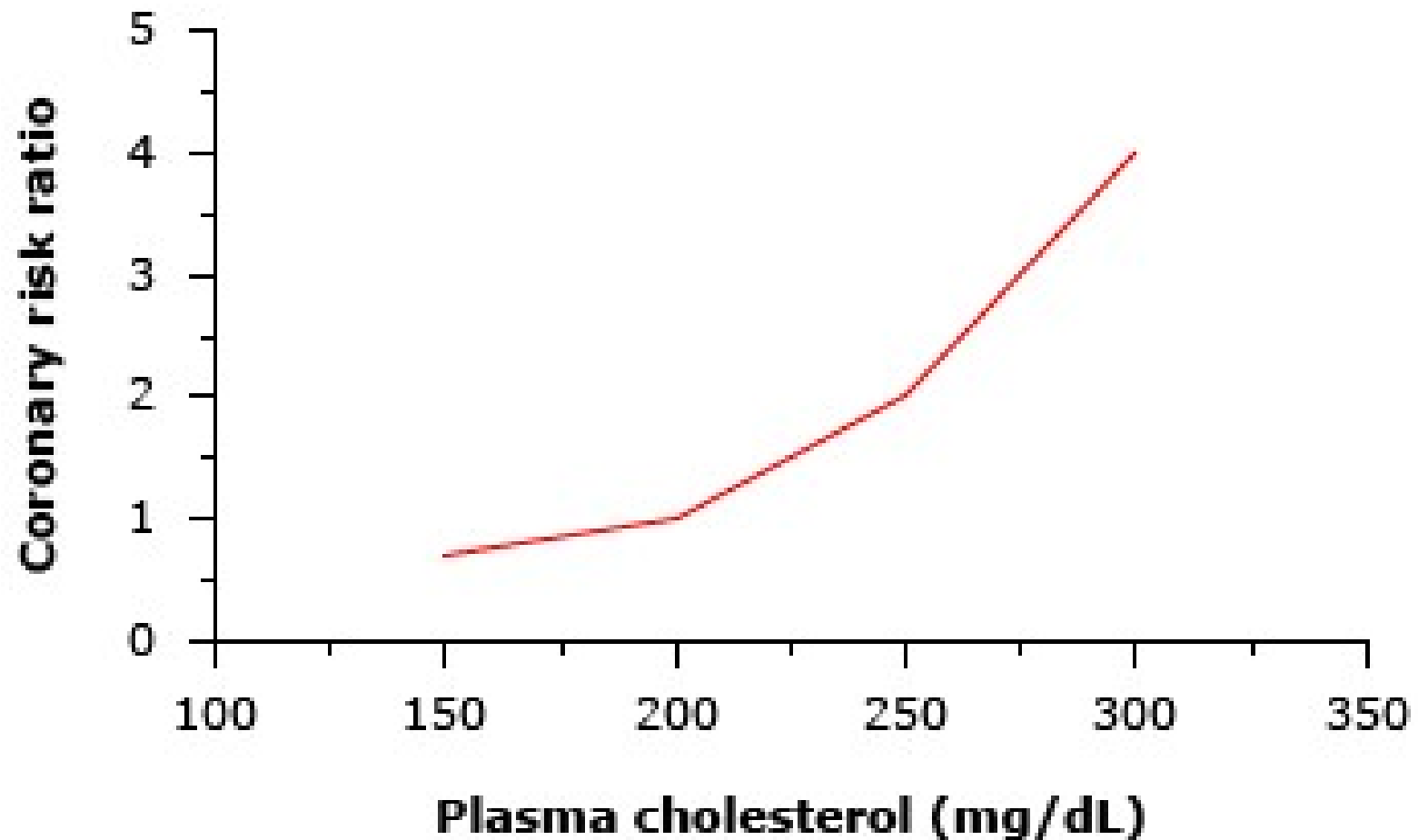
Ο τύπος δεν ισχύει όταν:

- τα τριγλυκερίδια είναι πάνω από 400 mg/dl
- ApoE2/2 φαινότυπος ή γονότυπος
- Fredrickson τύπου III υπερλιπιδαιμία

$$LDL-C = (LDL-C \text{ calculated}) - Lp[a]/3$$

$$\mathbf{Non\ HDL-C = TC - HDL}$$

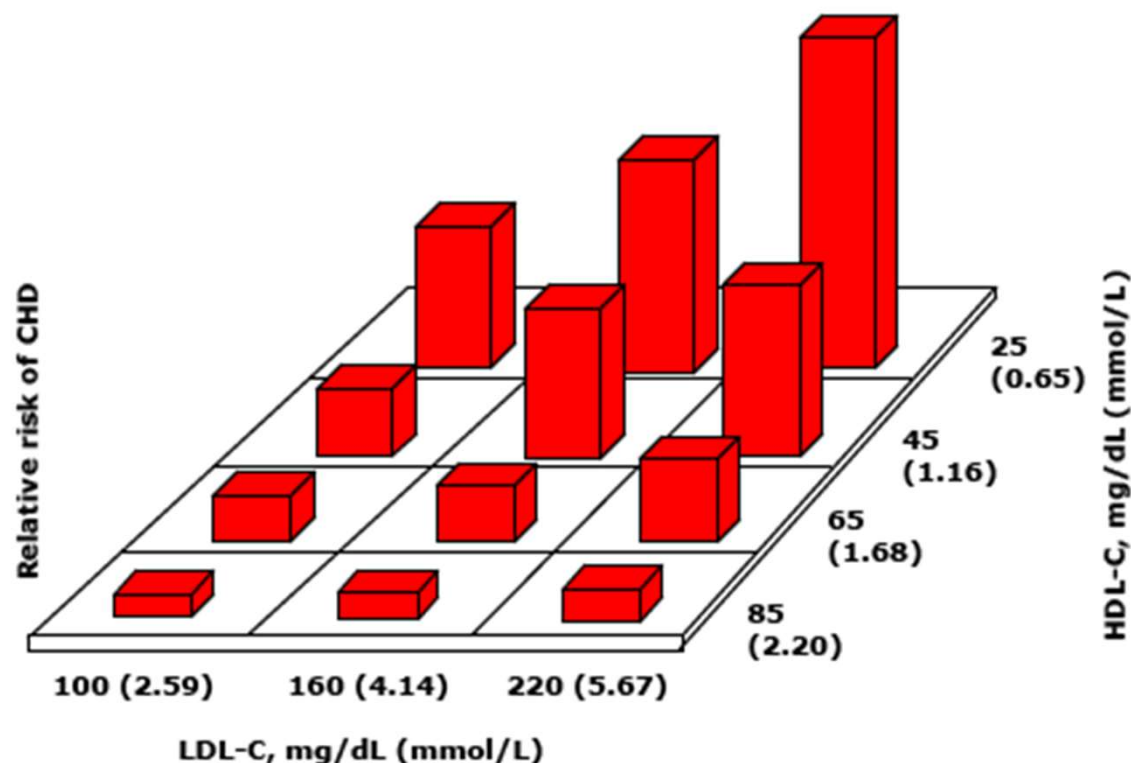
Σχέση μεταξύ συγκέντρωσης χοληστερόλης και κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε 36100 άντρες ηλικίας 35-57 ετών. Μελέτη MRFIT





## Risk of coronary heart disease is associated with HDL- and LDL-cholesterol levels

---



Low levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) are associated with an increased risk for coronary heart disease (CHD), especially when low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels are also elevated; the risk is lower as HDL-C increases.

*Data from: Harper CR, Jacobson TA. Arch Intern Med 1999; 159:1049.*

**TABLE 421-3 PRIMARY HYPERLIPOPROTEINEMIAS CAUSED BY KNOWN SINGLE-GENE MUTATIONS**

Genetic Disorder	Protein (Gene) Defect	Lipoproteins Elevated	Clinical Findings	Genetic Transmission	Estimated Incidence
<b>Hypertriglyceridemia</b>					
Lipoprotein lipase deficiency	LPL ( <i>LPL</i> )	Chylomicrons, VLDL	Eruptive xanthomas, hepatosplenomegaly, pancreatitis	AR	~1/1,000,000
Familial apoC-II deficiency	ApoC-II ( <i>APOC2</i> )	Chylomicrons, VLDL	Eruptive xanthomas, hepatosplenomegaly, pancreatitis	AR	<1/1,000,000
ApoA-V deficiency	ApoA-V ( <i>APOA5</i> )	Chylomicrons, VLDL	Eruptive xanthomas, hepatosplenomegaly, pancreatitis	AR	<1/1,000,000
GPIHBP1 deficiency	<i>GPIHBP1</i>	Chylomicrons	Eruptive xanthomas, pancreatitis	AR	<1/1,000,000
<b>Combined Hyperlipidemia</b>					
Familial hepatic lipase deficiency	Hepatic lipase ( <i>LIPC</i> )	VLDL remnants, HDL	Pancreatitis, CHD	AR	<1/1,000,000
Familial dysbetalipoproteinemia	ApoE ( <i>APOE</i> )	Chylomicron remnants, VLDL remnants	Palmar and tuberoeruptive xanthomas, CHD, PVD	AR	~1/10,000
<b>Hypercholesterolemia</b>					
Familial hypercholesterolemia	LDL receptor ( <i>LDLR</i> )	LDL	Tendon xanthomas, CHD	AD	~1/250 to 1/500
Familial defective apoB-100	ApoB-100 ( <i>APOB</i> )	LDL	Tendon xanthomas, CHD	AD	<~1/1500
Autosomal dominant hypercholesterolemia, type 3	PCSK9 ( <i>PCSK9</i> )	LDL	Tendon xanthomas, CHD	AD	<1/1,000,000
Autosomal recessive hypercholesterolemia	ARH ( <i>LDLRAP</i> )	LDL	Tendon xanthomas, CHD	AR	<1/1,000,000
Sitosterolemia	<i>ABCG5</i> or <i>ABCG8</i>	LDL	Tendon xanthomas, CHD	AR	<1/1,000,000

**Abbreviations:** AD, autosomal dominant; apo, apolipoprotein; AR, autosomal recessive; ARH, autosomal recessive hypercholesterolemia; CHD, coronary heart disease; LDL, low-density lipoprotein; LPL, lipoprotein lipase; PVD, peripheral vascular disease; VLDL, very-low density lipoprotein.

**TABLE 421-4 SECONDARY CAUSES OF DYSLIPIDEMIA**

LDL		HDL		VLDL Elevated	IDL Elevated	Chylomicrons Elevated	Lp(a) Elevated
Elevated	Reduced	Elevated	Reduced				
Hypothyroidism	Severe liver disease	Alcohol	Smoking	Obesity	Multiple myeloma	Autoimmune disease	Chronic kidney disease Nephrotic syndrome
Nephrotic syndrome	Malabsorption	Exercise	DM type 2	DM type 2	Monoclonal gammopathy	DM type 2	Inflammation Menopause
Cholestasis	Malnutrition Gaucher's disease	Exposure to chlorinated hydrocarbons	Obesity Malnutrition	Glycogen storage disease			
Acute intermittent porphyria	Chronic infectious disease	Drugs: estrogen	Gaucher's disease	Nephrotic syndrome Hepatitis Alcohol	Autoimmune disease		Orchidectomy
Anorexia nervosa	Hyperthyroidism		Cholesteryl ester storage disease	Renal failure	Hypothyroidism		Hypothyroidism
Hepatoma	Drugs: niacin toxicity		Drugs: anabolic steroids, beta blockers	Sepsis			
Drugs: thiazides, cyclosporin, carbamazepine				Stress			
				Cushing's syndrome			
				Pregnancy			
				Acromegaly			
				Lipodystrophy			Drugs: growth hormone, isotretinoin
				Drugs: estrogen, beta blockers, glucocorticoids, bile acid binding resins, retinoic acid			



## Differential Diagnosis of Hyperlipidemia and Dyslipidemia

Hypertriglyceridemia	Hypercholesterolemia	Increased Cholesterol and Triglycerides	Low HDL
<b>Primary Disorders</b>			
LPL deficiency ApoCII deficiency Familial hypertriglyceridemia Dysbetalipoproteinemia	Familial hypercholesterolemia Familial defective apoB100 Polygenic hypercholesterolemia Sitosterolemia	Familial combined hyperlipidemia Dysbetalipoproteinemia	Familial hypoalphalipoproteinemia ApoAI mutations LCAT deficiency ABCAI deficiency
<b>Secondary Disorders</b>			
Diabetes mellitus Hypothyroidism High-carbohydrate diets Renal failure Obesity/insulin resistance Estrogens Ethanol β-Blockers Protease inhibitors Glucocorticoids Retinoids Bile acid-binding resins Antipsychotics Lipodystrophies Thiazides	Hypothyroidism Obstructive liver disease Nephrotic syndrome Thiazides	Diabetes mellitus Hypothyroidism Glucocorticoids Immunosuppressives Protease inhibitors Nephrotic syndrome Lipodystrophies	Anabolic steroids Retinoids

ABCAI, adenosine triphosphate-binding cassette transporter I; apo, apolipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; LCAT, lecithin:cholesterol acyltransferase; LPL, lipoprotein lipase.

# Δυσλιπιδαιμία του μεταβολικού συνδρόμου

- Υψηλά TG
- Χαμηλή HDL-C
- Μικρές και πυκνές HDL
- Χαμηλή Apo A1(μεγάλη κάθαρση)
  
- Μικρές και πυκνές LDL
- Φυσιολογική η λίγο αυξημένη LDL-C
  
- Βασική διαταραχή: αυξημένη σύνθεση και έκκριση VLDL, ApoB, and TG
- Μεταγευματική υπερλιπιδαιμία (μέτρια ελάττωση της LpL, υψηλή ApoCIII, ελαττωματική καταστολή έκκρισης VLDL)
- Υψηλή δραστικότητα ηπατικής λιπάσης (HL)

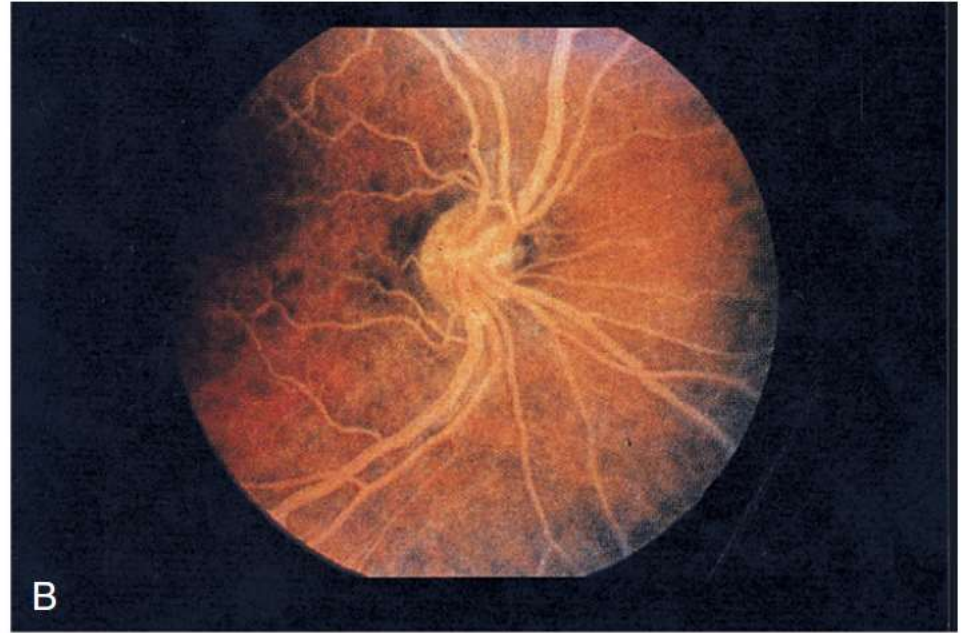
### Κλινικά σημεία δυσλιπιδαιμιών

Σημείο	Δυσλιπιδαιμία	Διάγνωση
τενόντια ξανθώματα (εκτείνοντες τένοντες άκρων & αχίλληιοι)	οικογενής υπερχοληστερο- λαιμία (ετερόζυγη & ομόζυγη) οικογενής διαταραχή της απο-B οικογενής δυσ-βητα-λιποπρωτεΐναιμία	-κλινικά -α/α αχίλληιου τένοντα -υπέρηχο αχίλληιου τένοντα
ξανθελάσματα (βήεφαρα)	πολυγονιδιακή υπερχολη- στερολαιμία οικογενής υπερχοληστερο- λαιμία (ετερόζυγη-ομόζυγη)	κλινικά <b>Προσοχή:</b> υπάρχει η οικογενής ξανθωμάτωση βήεφαρων, συχνή δερματική βλάβη <u>χωρίς</u> δυσλιπιδαιμία
οζώδη ξανθώματα (αγκώνες, γόνατα)	οικογενής δυσ-βητα-λιποπρωτεΐναιμία ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία	κλινικά
εξανθηματικά ξανθώματα (εκτατικές επιφά- νεις άκρων, γλουτοί)	βαριά υπερτριγλυκεριδαιμία	κλινικά
παλαμιαία ξανθώματα	οικογενής δυσ-βητα-λιποπρωτεΐναιμία	κλινικά
τόξο κερατοειδούς	οικογενής υπερχοληστερολαιμία πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία	κλινικά <b>Προσοχή:</b> είναι ίδιο με το γεροντότοξο που εμφανίζε- ται σε άτομα >65 ετών
θοηρότητες κερατοειδούς	ανεπάρκεια LCAT ανεπάρκεια απο-AI νόσος οφθαλμών ψαριού	κλινικά σχισμοειδής θυχνία



**Milky plasma** A milky supernatant is seen in patients with severe hypertriglyceridemia. Reproduced with permission from: Darringlee, P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003, 362:717. Copyright © 2003 Elsevier.





A. Ξανθελάσματα B. Lipemia retinalis C. Ξανθώματα αχίλλειου τένοντα D. Ξανθώματα τενόντων



E. Οζώδη ξανθώματα F. παλαμιαία ξανθώματα G. εξανθηματικά ξανθώματα





**Planar xanthoma** Planar xanthoma in the antecubital fossa of a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. Reproduced with permission from: Durrington, P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362:717. Copyright © 2003 Elsevier.

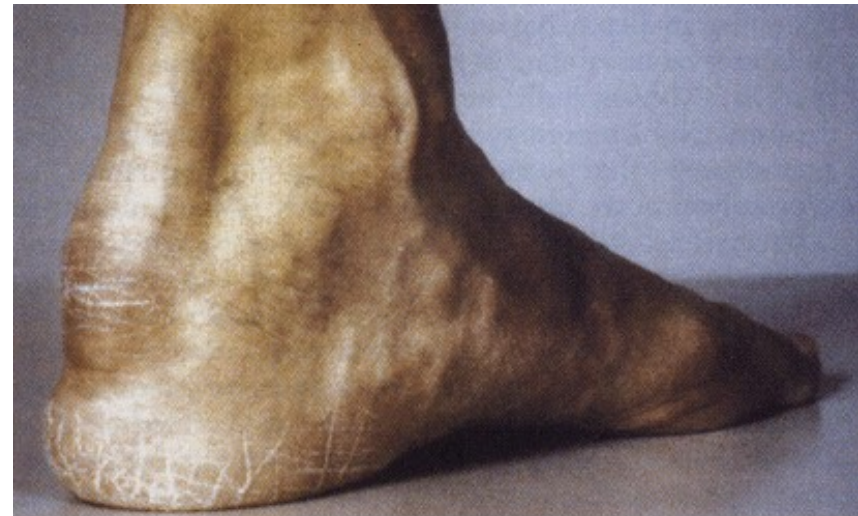


**Subperiosteal xanthomata**

Subperiosteal xanthomata in a patient with heterozygous familial hypercholesterolemia. Reproduced with permission from: Durrington, P. Dyslipidaemia. Lancet 2003; 362:717. Copyright © 2003 Elsevier.



**Tendon xanthomata** Tendon xanthomata on the dorsum of the hand in a patient with heterozygous familial hypercholesterolemia. Reproduced with permission from: Durrington, P. Dyslipidaemia. Lancet 2003; 362:717. Copyright © 2003 Elsevier.



**Achilles tendon xanthoma** A xanthoma of the Achilles tendon in a patient with heterozygous familial hypercholesterolemia. Reproduced with permission from: Durrington, P. Dyslipidaemia. Lancet 2003; 362:717. Copyright © 2003 Elsevier.





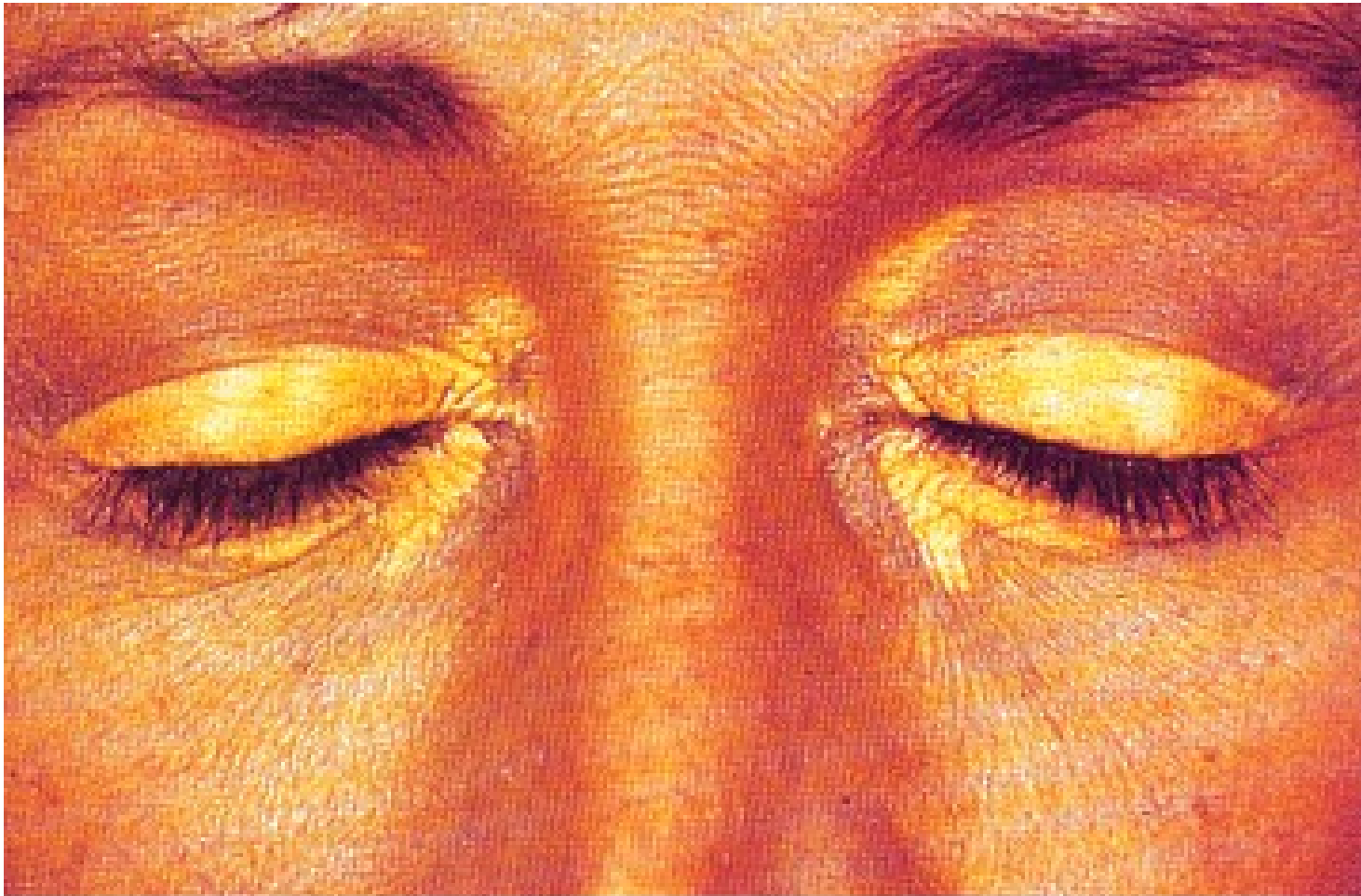
**Eruptive xanthomata** Xanthomata are seen on the extensor surface of the forearm in a patient with severe hypertriglyceridemia. Reproduced with permission from: Durrington, P. Dyslipidaemia. Lancet 2003; 362:717. Copyright © 2003 Elsevier.



**Tuberoeruptive xanthomata** Tuberoeruptive xanthomata on the elbow and extensor surface of the arm in a patient with type III hyperlipoproteinemia. Reproduced with permission from: Durrington, P. Dyslipidaemia. Lancet 2003; 362:717. Copyright © 2003 Elsevier.



**Palmar xanthomata** Striate xanthomata of the palmar creases in a patient with type III hyperlipoproteinemia. Reproduced with permission from: Durrington, P. Dyslipidaemia. Lancet 2003; 362:717. Copyright © 2003 Elsevier.



**Xanthelasma** Bilateral xanthelasmata (due to cholesterol deposits in the periorbital skin folds) in a patient with marked hypercholesterolemia resulting from primary biliary cirrhosis. Courtesy of Sanjiv Chopra, MD.

# Αντιλιπιδαιμικά

- 1. Ρητίνες
- 2. Στατίνες
- Αναστολείς PCSK9
- 3. Φιμπράτες
- 4. Νικοτινικό οξύ
- 5. Εζετιμίμπη
- 5.  $\omega$ -3 λιπαρά οξέα
- 6. Νεομυκίνη
- 7. Οιστρογόνα σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- 8. Ανάλογα θυρορμόνης με δράση μόνο στη ήπαρ
- 9. Πλασμαφαίρεση
- 10. Μεταμόσχευση ήπατος



**ΠΙΝΑΚΑΣ 350-6 ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ**

Φάρμακα	Κύριες ενδείξεις	Αρχική δόση	Μέγιστη δόση	Μηχανισμός	Συνήθεις παρενέργειες
Αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA (στατίνες) Λοβοστατίνη Πραβαστατίνη Σιμβαστατίνη Φλουβαστατίνη Ατορβαστατίνη Ροσουβαστατίνη	Αυξημένα επίπεδα LDL	20 mg/ημέρα 40 mg εβδομαδιαίως 20 mg εβδομαδιαίως 20 mg εβδομαδιαίως 10 mg εβδομαδιαίως 10 mg εβδομαδιαίως	80 mg/ημέρα 80 mg εβδομαδιαίως 80 mg εβδομαδιαίως 80 mg εβδομαδιαίως 80 mg εβδομαδιαίως 40 mg εβδομαδιαίως	↓ Σύνθεσης ↑ χοληστερόλης, ηπατικών LDL υποδοχέων, ↓ παραγωγής VLDL	Μυαλγίες, αρθραλγίες, αυξημένες τρανσαμινάσες, δυσπεψία
Αναστολείς απορρόφησης της χοληστερόλης Εζετιμίβη	Αυξημένα επίπεδα LDL	10 mg/ημέρα	10 mg/ημέρα	↓ Εντερικής απορρόφησης χοληστερόλης	Αυξημένες τρανσαμινάσες
Παράγοντες που απομακρύνουν τα χολικά οξέα Χολεστουραμίνη	Αυξημένα επίπεδα LDL	4 g/ημέρα 5 g/ημέρα	32 g/ημέρα 40 g/ημέρα	↑ Απέκκρισης χολικών οξέων, ↑ LDL υποδοχέων	Μεττωρισμός, δυσκοιλιότητα, αυξημένα τριγλυκερίδια
Colesevelam	Χολεσιπόλη	3.750 mg/ημέρα	4.375 mg/ημέρα		
Νικοτινικό οξύ Άμεσης απελευθέρωσης Βραδείας απελευθέρωσης Παρατεταμένης απελευθέρωσης	Αυξημένα επίπεδα LDL, χαμηλή HDL, αυξημένα TG	100 mg x3 250 mg x2 500 mg εβδομαδιαίως	2 g x3 1,5 g x2 2 g εβδομαδιαίως	↓ Ηπατικής σύνθεσης VLDL	Ερυθρότητα δέρματος, γαστρεντερικές ενοχλήσεις, αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, ουρικού οξέος και ηπατικών δεικτών
Παράγωγα του ινικού οξέος Γεμφιβροζίλη Φαινοφιβράτη Ωμέγα 3 λιπαρά οξέα	Αυξημένα TG, αυξημένα υπολείμματα Αυξημένα TG	600 mg x2 145 mg qd 3 g ημερησίως	600 mg bid 145 mg qd 6 g ημερησίως	↑ LPL, ↓ σύνθεσης VLDL ↑ καταβολισμού TG	Δυσπεψία, μυαλγία, χολόλιθοι, αυξημένες τρανσαμινάσες Δυσπεψία, διάρροια, οσμή αναπνοής που μοιάζει με μυρωδιά ψαριού

**Σημείωση:** LDL = χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, VLDL = πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, HDL = υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, TG = τριγλυκερίδια = λιποπρωτεϊνική λιπάση.



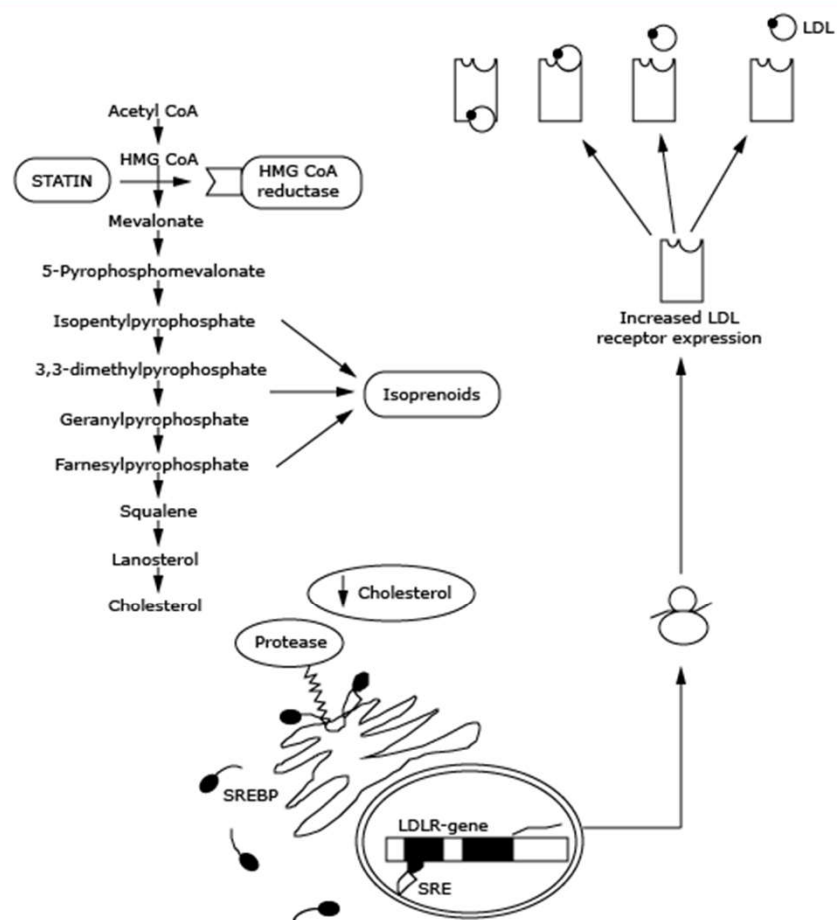
## Στατίνες- δράσεις

- A. Αναστολή ενζύμου HMG-CoA reductase, μείωση ενδοκυττάριας συγκέντρωσης χοληστερόλης, ενεργοποίηση SREBP2, αύξηση έκφρασης LDLR, ενδοκύτωση LDL
- B. Μείωση ηπατικής παραγωγής VLDL(δράση στην ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία)
- (Η σύνθεση της χοληστερόλης είναι μέγιστη μεταξύ 12 -2 AM)
- **Μείωση LDL-χοληστερόλης 20-55%**. Το ποσοστό μείωσης είναι ανεξάρτητο από την αρχική τιμή LDL-χοληστερόλης
- Μείωση της LDL-C κατά 6% για κάθε διπλασιασμό της δόσης
- Αύξηση HDL-χοληστερόλης(HDL)
- Μείωση τριγλυκεριδίων(VLDL)
  
- Καρδιοπροστατευτικές δράσεις πέραν της μείωσης της LDL-χοληστερόλης
- Ενδοθήλιο(NO)
- Σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας
- Αντιφλεγμονώδης δράση
- Μείωση οξειδωσης λιποπρωτεϊνών
- Προσκόλληση αιμοπεταλίων

# Στατίνες

- **Ενδείξεις**
- Πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων
- Δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων
- Οικογενή υπερχοληστερολαιμία
- **Παρενέργειες**
- Ηπατοτοξικότητα
- Μυοπάθεια(παράγοντες κινδύνου)
- Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα
- Δεν χορηγούνται στην εγκυμοσύνη
- **Συγχορήγηση με άλλα αντιλιπιδαιμικά**
- Στατίνη +χολεστυραμίνη
- Στατίνη +Νιασίνη
- Στατίνη+ Φιμπράτη
- Στατίνη +αναστολείς PCSK9

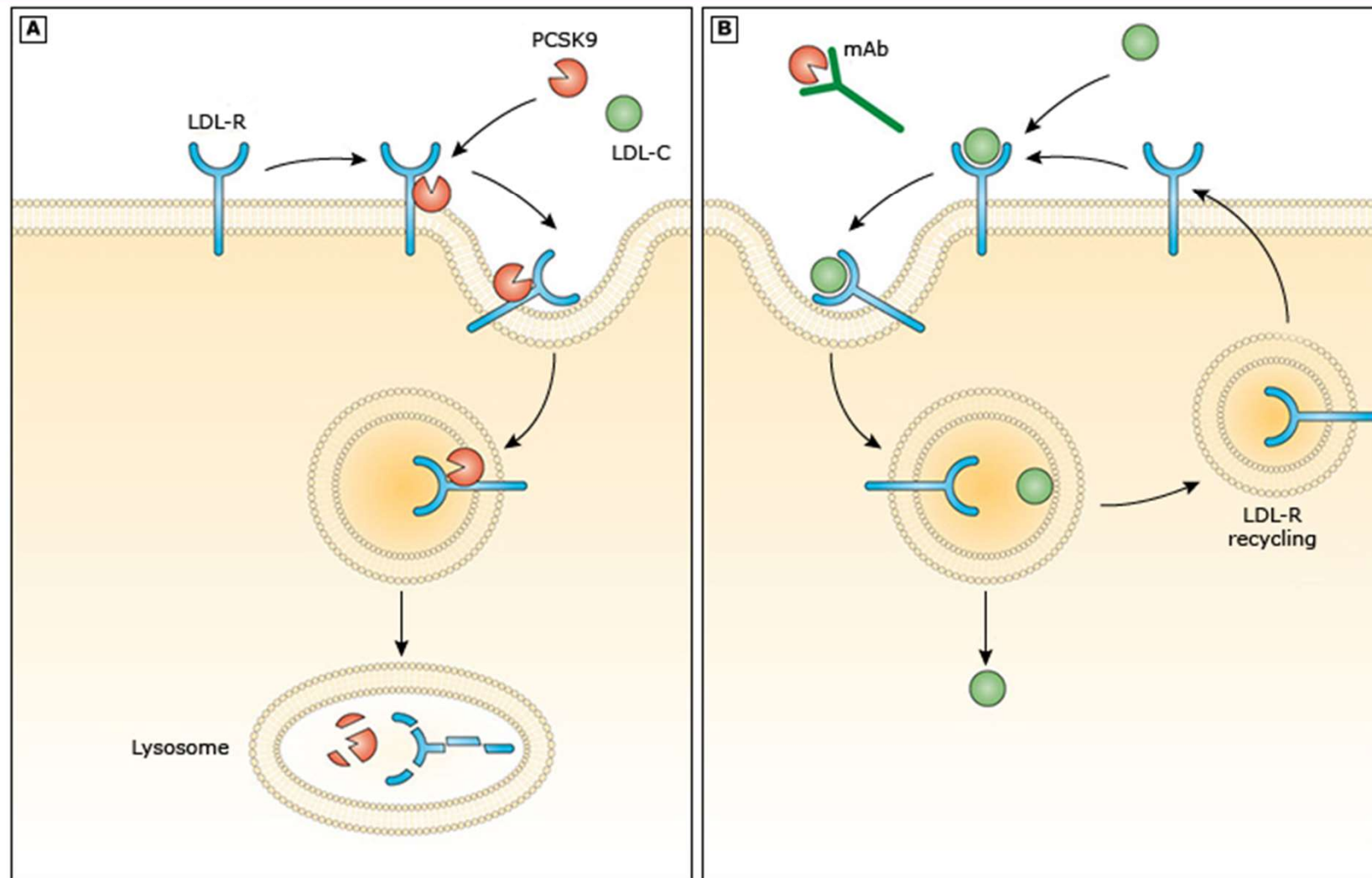
## Statins and cholesterol synthesis



Inhibition of HMG CoA reductase reduces intracellular cholesterol levels; this activates a protease, which in turn cleaves sterol regulatory element-binding proteins (SREBP's) from the endoplasmic reticulum. The SREBP's translocate to the nucleus where they upregulate expression of the LDL receptor gene. Enhanced LDL receptor expression increases receptor-mediated endocytosis of LDL and thus lowers serum LDL. Inhibition of HMG CoA reductase also reduces intracellular levels of isoprenoids, which are intermediates in cholesterol biosynthesis.

Reprinted with permission from: Vaughan, CJ, Gotto, AM, Basson, CT. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1. Copyright © 2000 American College of Cardiology.

## PCSK9 pathway and effect of PCSK9 antibody on LDL-R



LDL-R: low density lipoprotein cholesterol receptor.

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nature Reviews Drug Discovery*. Mullard A. Cholesterol-lowering blockbuster candidates speed into Phase III trials. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11:817. Copyright © 2012. [www.nature.com/nrd](http://www.nature.com/nrd).

UpToDate®



# Αναστολείς PCSK9

Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι PCSK9

Αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων LDL στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου

Μείωση LDL-C

Συnergική δράση με τις στατίνες

## **Ενδείξεις**

Δευτεροπαθής πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ειδικές περιπτώσεις

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

# Φιμπράτες

- Μηχανισμός δράσης λιγότερο γνωστός
  - Αγωνιστές των υποδοχέων PPARα
  - Διέγερση οξείδωσης λιπαρών οξέων στους ιστούς
  - Αύξηση σύνθεσης λιποπρωτεϊνικής λιπάσης
  - Μείωση σύνθεσης Apo C3 (αναστολέας LPL)
  - Αύξηση Apo AI, Apo AII
- 
- Ασθενείς με οικογενή δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία απαντούν ιδιαίτερα ευνοικά στις φιμπράτες(φάρμακο εκλογής)
  - Φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας και συνδρόμου χυλομικρών(TG>1000 mg/dl)
  - Μπορεί να έχουν ρόλο στη δυσλιπιδαιμία του μεταβολικού συνδρόμου σε συνδυασμό με στατίνες
  - Ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία, ελαττώνουν τα TG μέχρι 50% με ποικίλα αποτελέσματα στην LDL

# Μηχανισμός δράσης νικοτινικού οξέως

**Αναστέλλει την λιπόλυση στο λιπώδη ιστό** (αναστολή ορμονοευαίσθητης λιπάσης)

και έτσι την κινητοποίηση ελεύθερων λιπαρών οξέων

Πιθανόν αναστέλλει στο ήπαρ το βασικό ένζυμο στη σύνθεση τριγλυκεριδίων

ακετυλοτρανσφεράση 2 της διακυλογλυκερόλης με αποτέλεσμα

**μειωμένη σύνθεση VLDL από το ήπαρ**

Ελάττωση μεταφοράς χοληστερόλης από την HDL στην VLDL

Ελάττωση της κάθαρσης της HDL

Ελάττωση TG 35-50%

Ελάττωση LDL-C 25%

Ηπατοτοξικότητα

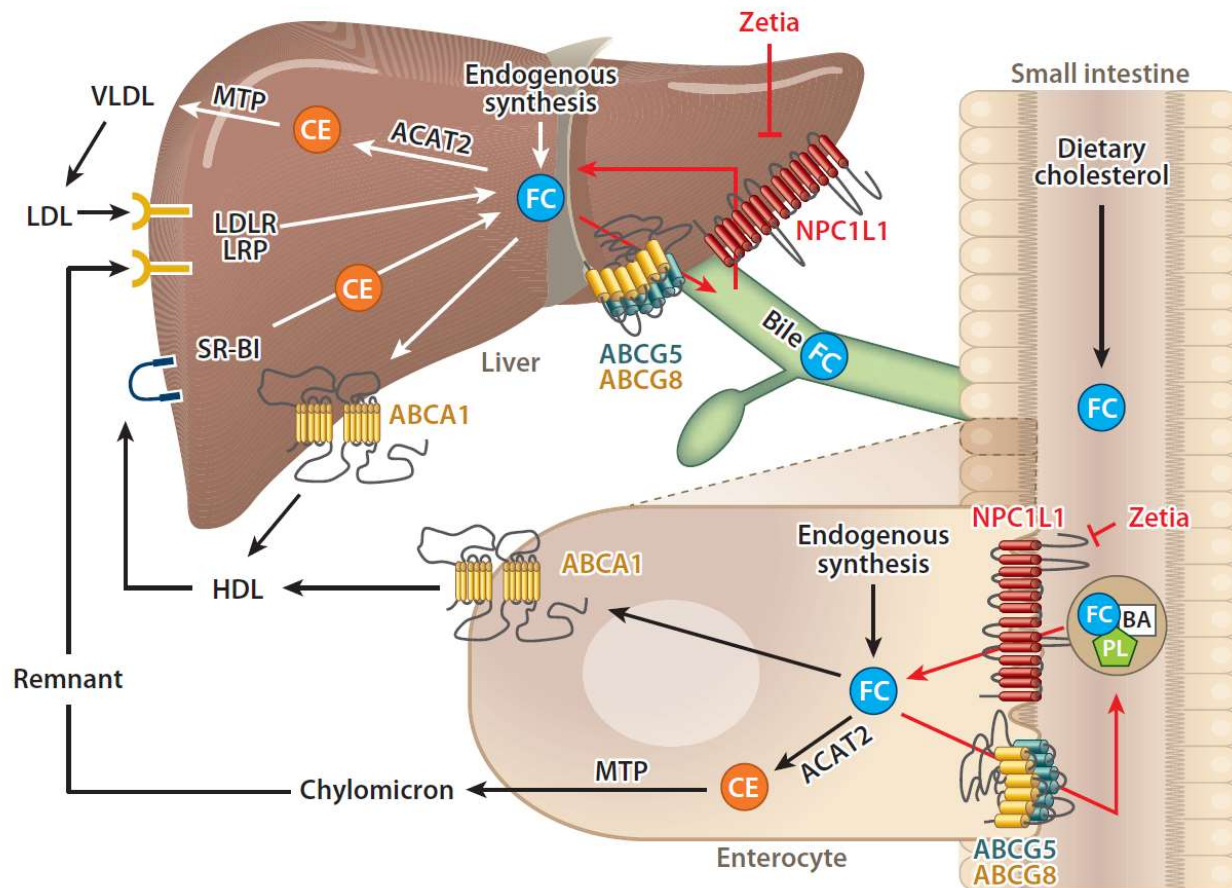
Υπεργλυκαιμία

Flushing, κνησμός

Αύξηση επιπέδων ουρικού οξέως

# Εξετιμίμπη(zetia)

- Μειώνει την απορρόφηση χοληστερόλης από το έντερο αναστέλλοντας τον μεταφορέα NPC1L1
- Μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 15-20%





# Θεραπεία σε ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH)

- **Στατίνες** : Αποτελούν τη βασική μορφή αντιμετώπισης
  - **Εξετιμίμπη** : πρόσθετη μικρή μείωση LDL-C 10%
  - **Ρητίνες**
  - **Αναστολείς PCSK9** (evolocumab, alirocumab)
  - **Νιασίνη**
- Συνήθως απαιτείται συνδυαστική θεραπεία για να επιτευχθούν οι στόχοι

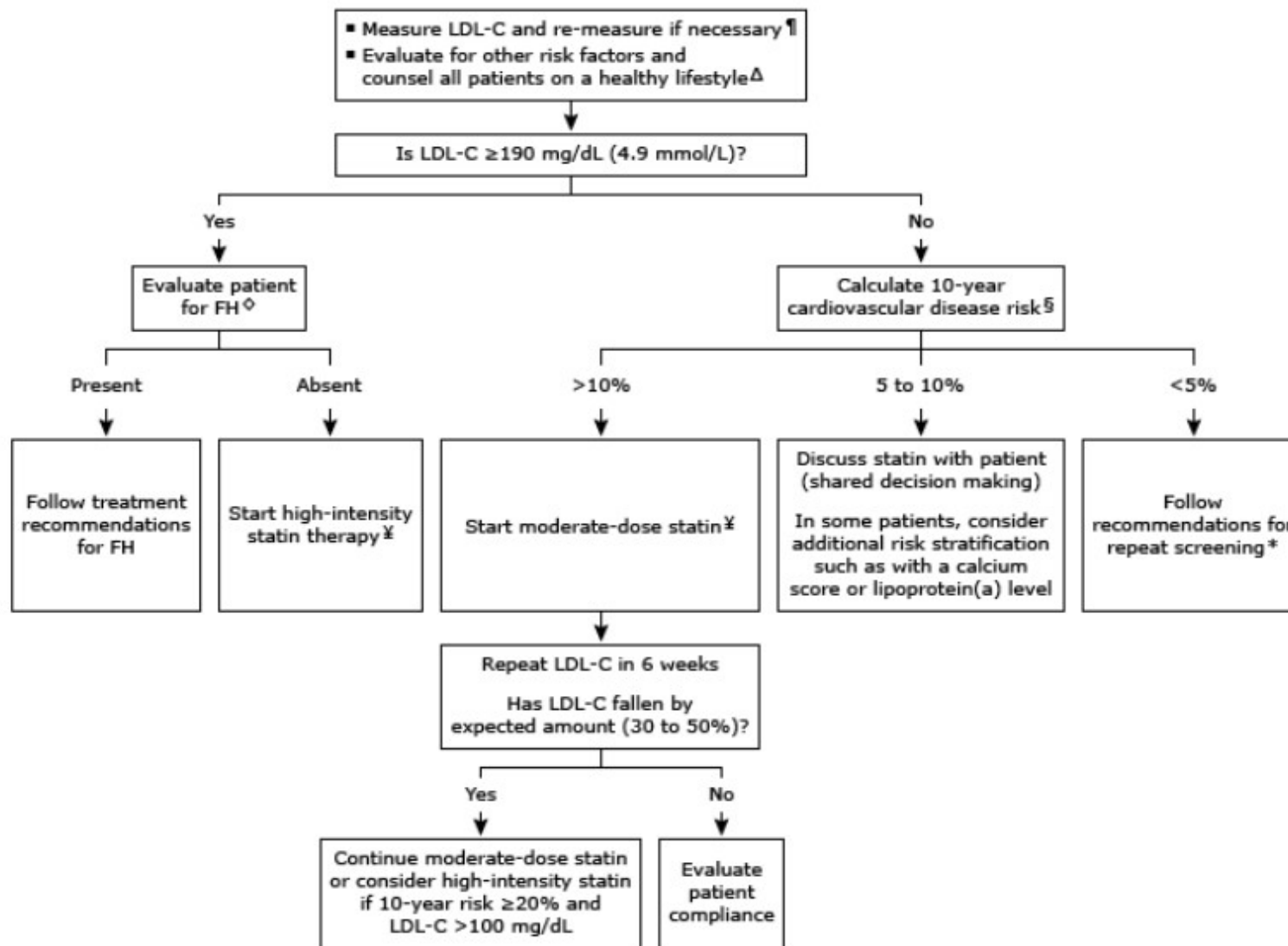
# Θεραπεία σε ομόζυγη FH

- **Στατίνες** :ακόμη και σε αυτούς χωρίς υποδοχείς (αναστέλλουν την ηπατική παραγωγή χοληστερόλης). Ελαττώνουν τη θνητότητα παρά τη μικρή μείωση της LDL-C 10-25%
- **Εξετιμίμπη** : πρόσθετη μικρή μείωση LDL-C 10%
- **Αναστολείς PCSK9** (evolocumab, alirocumab)
- **Μιπομερσέν**( mipomersen) : αναστολέας σύνθεσης apoB, πρόσθετη μείωση LDL-C 25%
- **Λοπιταμίδη** (Lopitamide): από του στόματος αναστολέας MTP μείωση LDL-C μέχρι και 50%
- **Αφαίρεση λιποπρωτεϊνών**:(αν μετά φαρμακευτική αγωγή παραμένει LDL-C >300 mg/dl η > 200 mg/dl και ενεργό καρδιαγγειακή νόσο)
- **Μεταμόσχευση ήπατος**

## Θεραπεία λιπιδίων στη πρωτογενή πρόληψη(γενικές αρχές)

- 1.Συνιστώνται άσκηση, υγιεινή διατροφή και απώλεια σωματικού βάρους όταν απαιτείται
2. Η ελάττωση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάμματα και στεφανιαία νόσο με στατίνες είναι ίδια κατά μήκος ενός μεγάλου εύρους αρχικής χοληστερόλης(20-30%). Ασθενείς με μικρό κίνδυνο θα έχουν και μικρότερο απόλυτο όφελος από θεραπεία με στατίνη
- 3.Στην πρωτογενή πρόληψη χορηγούμε μόνο στατίνες  
Υπολογίζουμε τον 10 ετή κίνδυνο και δίνουμε στατίνη στα άτομα όπου η 30% ελάττωση του σχετικού κινδύνου μεταφράζεται σε ικανή ελάττωση του απόλυτου κινδύνου λαμβανομένου υπ όψιν του κόστους της αγωγής και των παρενεργειών
- 4.Δεν έχει δειχθεί όφελος από άλλα αντιλιπιδαιμικά πέραν των στατινών
5. Ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία αποτελούν ειδική ομάδα και αντιμετωπίζονται διαφορετικά

## Algorithm for the management of elevated low density lipoprotein cholesterol in adults without cardiovascular disease\*



The algorithm applies to all adults between the ages of 18 and 75 years. It does not apply to individuals with diabetes mellitus.



## **Θεραπεία λιπιδίων(περιλαμβάνεται η υπερχοληστερολαιμία) στη δευτερογενή πρόληψη(γενικές αρχές)**

### **1. Δευτερογενής πρόληψη**

αφορά άτομα με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή που έχουν παρόμοιο κίνδυνο καρδιοαγγειακών συμβαμάτων

**2. Οι στατίνες** αναμφίβολα μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την συνολική θνησιμότητα. Μελέτες επίσης έδειξαν ότι νιασίνη, χολεστυραμίνη και γεμφιμπροζίλη, αναστολείς PCSK9, ελάττωσαν τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

### **3.Σακχαρώδης διαβήτης και καρδιαγγειακός κίνδυνος**

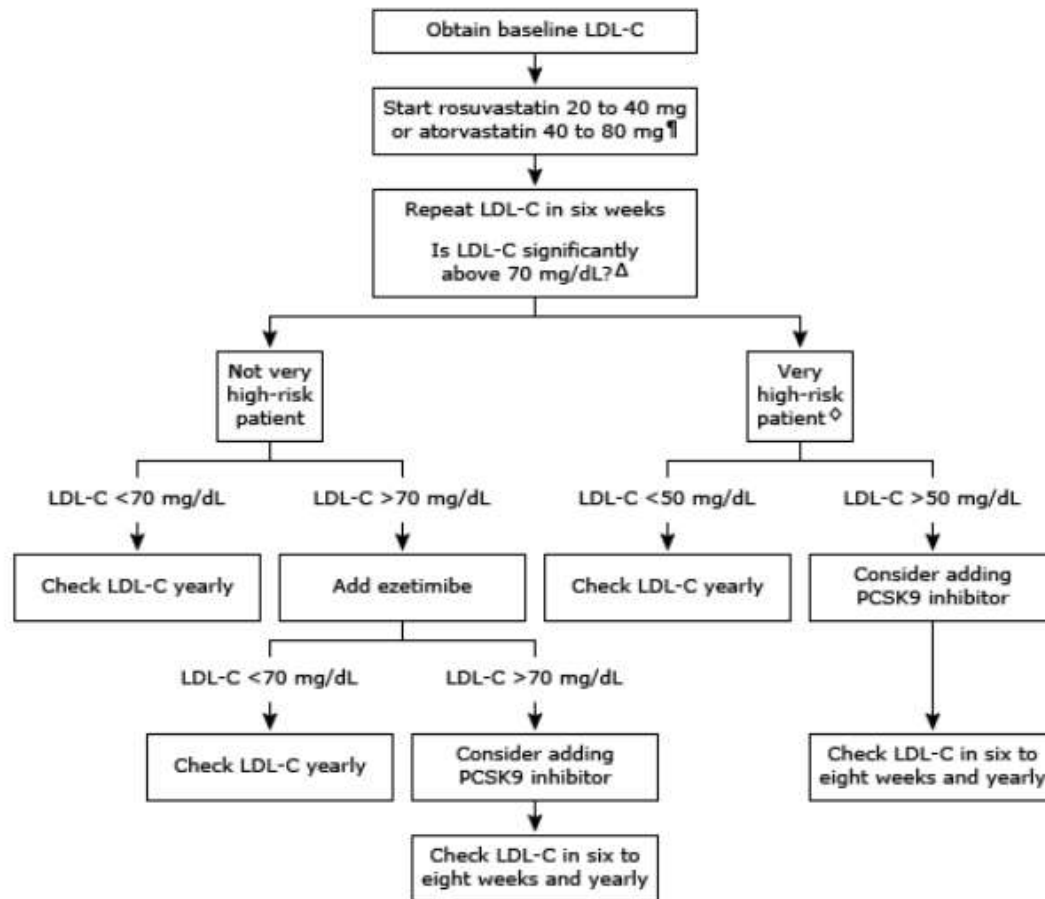
4. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν στατίνη

5. Στόχοι της LDL-C

6. Αν οι στόχοι δεν επιτευχθούν με στατίνη συνιστάται προσθήκη δεύτερου παράγοντα που ελαττώνει την LDL-C

Ο δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος υπολογίζεται με βάση διάφορους αλγόριθμους που λαμβάνουν υπ όψιν τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου

## Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering with drugs in patients with cardiovascular disease (secondary prevention)\*



\* Secondary prevention patients include those with coronary artery carotid, aorta, or peripheral artery disease.

¶ In some cases it may be appropriate to start at a lower dose and uptitrate.

Δ The clinician is expected to use his or her independent medical judgment in the context of individual circumstances to make adjustments, as necessary.

"Significant" will vary from patient to patient and depends on many factors such as

**Table 6**  
**Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Categories and LDL-C Treatment Goals**

Risk category	Risk factors <sup>a</sup> /10-year risk <sup>b</sup>	Treatment goals		
		LDL-C (mg/dL)	Non-HDL-C (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Extreme risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Progressive ASCVD including unstable angina in patients after achieving an LDL-C &lt;70 mg/dL</li> <li>– Established clinical cardiovascular disease in patients with DM, CKD 3/4, or HeFH</li> <li>– History of premature ASCVD (&lt;55 male, &lt;65 female)</li> </ul>	<55	<80	<70
Very high risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Established or recent hospitalization for ACS, coronary, carotid or peripheral vascular disease, 10-year risk &gt;20%</li> <li>– Diabetes or CKD 3/4 with 1 or more risk factor(s)</li> <li>– HeFH</li> </ul>	<70	<100	<80
High risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ≥2 risk factors and 10-year risk 10-20%</li> <li>– Diabetes or CKD 3/4 with no other risk factors</li> </ul>	<100	<130	<90
Moderate risk	≤2 risk factors and 10-year risk <10%	<100	<130	<90
Low risk	0 risk factors	<130	<160	NR

Abbreviations: ACS = acute coronary syndrome; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CKD = chronic kidney disease; DM = diabetes mellitus; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; MESA = Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; NR = not recommended; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study.

<sup>a</sup> Major independent risk factors are high LDL-C, polycystic ovary syndrome, cigarette smoking, hypertension (blood pressure ≥140/90 mm Hg or on hypertensive medication), low HDL-C (<40 mg/dL), family history of coronary artery disease (in male, first-degree relative younger than 55 years; in female, first-degree relative younger than 65 years), chronic renal disease (CKD) stage 3/4, evidence of coronary artery calcification and age (men ≥45; women ≥55 years). Subtract 1 risk factor if the person has high HDL-C.

<sup>b</sup> Framingham risk scoring is applied to determine 10-year risk.

Reproduced with permission from Garber et al. *Endocr Pract.* 2017;23:207-238.

# Προσέγγιση ασθενούς με υπερτριγλυκεριδαιμία(γενικές αρχές)

- Φυσιολογικά <150 mg/dl
- Οριακά 150-199 mg/dl
- Υψηλά 200-499 mg/dl
- Πολύ υψηλά >500 mg/dl
- 1. Αυξημένα τριγλυκερίδια σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου(Η σχέση δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι αιτιώδης)
- 2. Αυξημένα τριγλυκερίδια πιθανόν σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο
- 3. Η υπερτριγλυκεριδαιμία τείνει να συνυπάρχει με άλλες διαταραχές όπως: χαμηλή HDL-C, μικρά και πυκνά αθηρογόνα LDL σωματίδια, αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, αυξημένη υπερπηκτικότητα και γλοιότητα
- 4. Δευτεροπαθείς αιτίες αύξησης τριγλυκεριδίων
- 5. Χυλομικροναιμία: Χυλομικροναιμία νηστείας(ηπατοσπληνομεγαλία, ξανθώματα, απώλεια μνήμης, παγκρεατίτιδα, λιπαιμία των αγγείων του αμφιβληστροειδή(lipemia retinalis). Συνήθως μια πρωτοπαθής δυσλιπιδαιμία(πχ ανεπάρκεια LPL) συνυπάρχει με κάποιο δευτεροπαθές αίτιο (αρρυθμιστος ΣΔ, οιστρογόνα, γλυκοκορτικοειδή)
- 6. Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία(συνήθως ετερόζυγες μεταλλάξεις της LPL, επίπεδα τριγλυκεριδίων 200-500 mg/dl)
- 7. Οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία(άγνωστο το πρωτογενές αίτιο)
- 8. Οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία(Δύο αλληλόμορφα από E2/E2, Πρώιμη αθηρωμάτωση, συνήθως απαιτείται πρόσθετος παράγων για την πλήρη έκφραση(πχ ΣΔ, υποθυρεοειδισμός))



# Θεραπεία υπερτριγλυκεριδαιμίας(γενικές αρχές)

- 1. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για το οποία ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία απαιτούν θεραπεία
- 2. Επιλογές φαρμακευτικής αγωγής φιβπράτες, νικοτινικό οξύ, ω-3 λιπαρά οξέα
- 3. Για ασθενείς με τριγλυκερίδια μέχρι 500 mg/dl η κύρια ένδειξη για θεραπεία αποτελεί η ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και φάρμακο εκλογής αποτελούν οι στατίνες μετά από υπολογισμό του κινδύνου
- 4. Για ασθενείς με τριγλυκερίδια πάνω από 500 mg/dl θεραπεία με φιβπράτη ακολουθούμενη από στατίνη όταν τα τριγλυκερίδια μειωθούν
- 5. Για ασθενείς με τριγλυκερίδια πάνω από 1000 mg/dl θεραπεία με συνδυασμούς φιβπράτης, ω-3 λιπαρά και νικοτινικού με σκοπό την ελάττωση του κινδύνου παγκρεατίτιδας