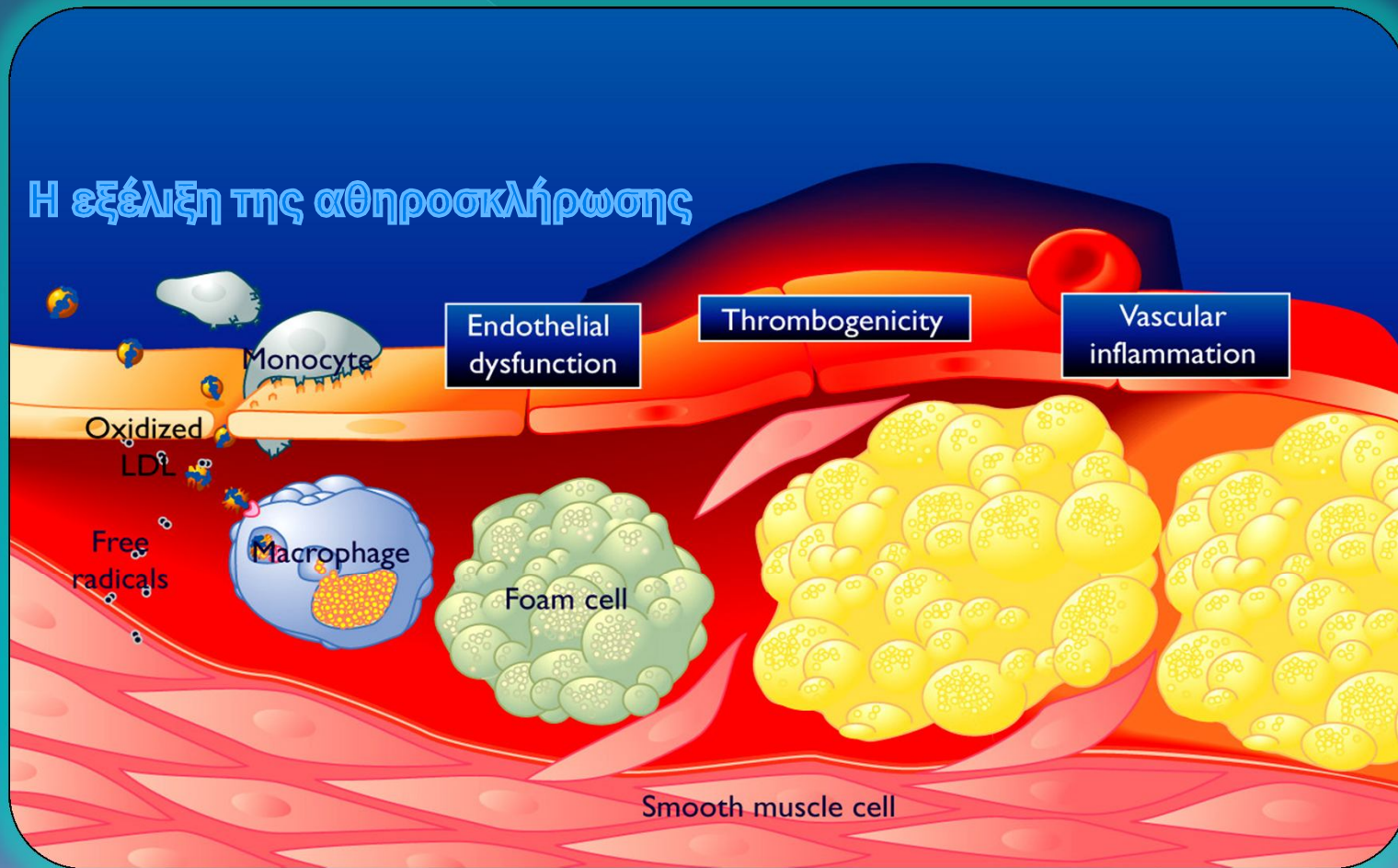


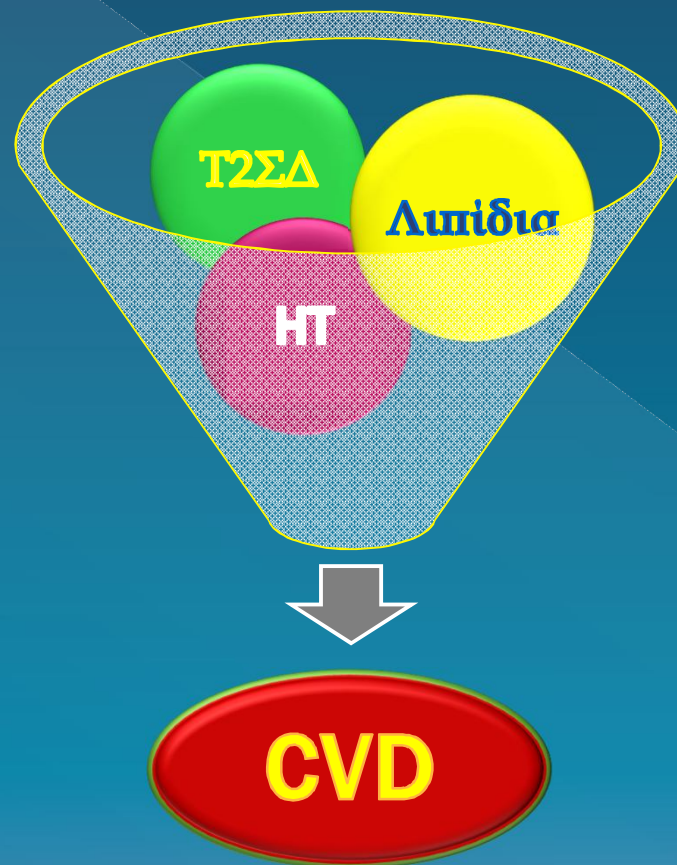
Τάκης Αποστολόπουλος

# Αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία Υπολειπόμενος Καρδιαγγειακός Κίνδυνος

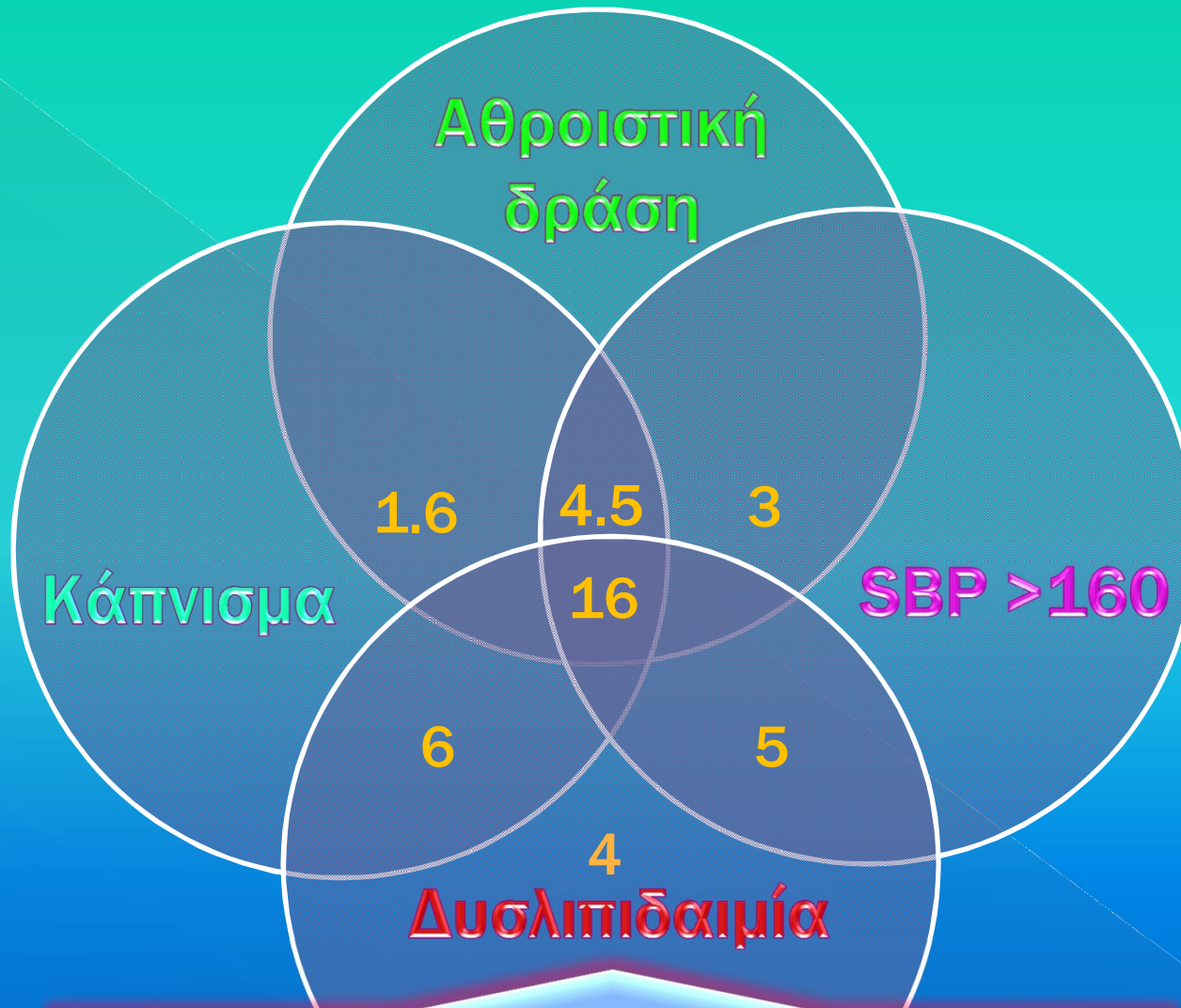


# Παράδειγμα της καρδιαγγειακής νόσου

## Υπολειπόμενος Καρδιαγγειακός Κίνδυνος

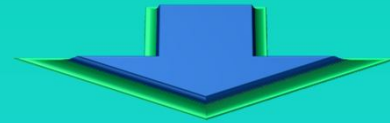


# Σχετικός κίνδυνος της CHD

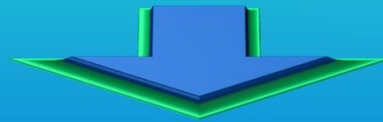


**Η παρουσία του Τ2ΣΔ  
διπλασιάζει τον κίνδυνο**

## Μέτρηση της LDL-C στον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο



Το 21% των ασθενών με καρδιομεταβολικό κίνδυνο είχαν LDL σωματίδια που ήταν απαλλαγμένα χοληστερόλης (TC /TGs <4), υποδεικνύοντας έτσι ότι ακόμη και μια ακριβή μέτρηση της LDL-C θα υποτιμά τη συγκέντρωση LDL σωματιδίων και, πιθανώς, τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.



Ο προσδιορισμός της LDL-C (περιεχόμενη περίσσεια χοληστερόλη όλων των σωματιδίων LDL) δεν αντικατοπτρίζει την ενδαγγειακή συγκέντρωση των LDL σωματιδίων επειδή ο μεταβολισμός μπορεί να αλλάξει τόσο το μέγεθος, όσο και τη σύνθεση των λιπιδίων των λιποπρωτεϊνών.



Οι συγκεντρώσεις των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών ποικίλλουν κατά τη συνήθη πορεία της καθημερινής δραστηριότητας. Σύμφωνα με τις προκαθορισμένες κατηγορίες κινδύνου που ορίζονται από το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (NCEP) οι παράγοντες ενδοατομικής μεταβλητότητας πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν, ώστε να αποφευχθεί η κακομεταχείριση των ασθενών. Μελέτες έχουν δείξει ότι 11% των ασθενών έχει υποστεί αυτή τη κακομεταχείριση όταν η αξιολόγηση των κινδύνων δεν έγινε με βάση μια φόρμουλα που να βασίζεται στο μέσο όρο τουλάχιστον δύο αποτελεσμάτων βιολογικής μεταβλητότητας.



Αξιολόγηση της  
αθηρογόνου δράσης  
των λιποπρωτεϊνών

**The Good,  
The Bad,  
& The Ugly**

enter>



Η Καλή

Η κακή

&

Η άσχημη

HDL



LDL



sdLDL



# Λιπίδια στο αίμα

```
graph TD; A[Λιπίδια στο αίμα] --> B[Ολική χοληστερόλη (TC)]; A --> C[Τριγλυκερίδια (TGs)]; B --> D[Καλή χοληστερόλη HDL1 - HDL2]; B --> E[Κακή χοληστερόλη IDL, LDL, Lp(a)]; B --> F[Άσχημη χοληστερόλη sdLDL];
```

The diagram is a flowchart on a dark blue background. At the top is a dark green rounded rectangle containing the text 'Λιπίδια στο αίμα'. Two lines descend from this box to two separate boxes: a cyan rounded rectangle on the left containing 'Ολική χοληστερόλη (TC)' and a yellow rounded rectangle on the right containing 'Τριγλυκερίδια (TGs)'. From the cyan box, three lines descend to three more boxes: a green rounded rectangle on the left containing 'Καλή χοληστερόλη HDL1 - HDL2', a magenta rounded rectangle at the bottom center containing 'Κακή χοληστερόλη IDL, LDL, Lp(a)', and an orange rounded rectangle on the right containing 'Άσχημη χοληστερόλη sdLDL'. All boxes have a slight 3D effect with a shadow.

Τριγλυκερίδια (TGs)

Ολική χοληστερόλη (TC)

Καλή χοληστερόλη  
HDL1 - HDL2

Κακή χοληστερόλη  
IDL, LDL, Lp(a)

Άσχημη χοληστερόλη  
sdLDL



## Δυσλιπιδαιμίες

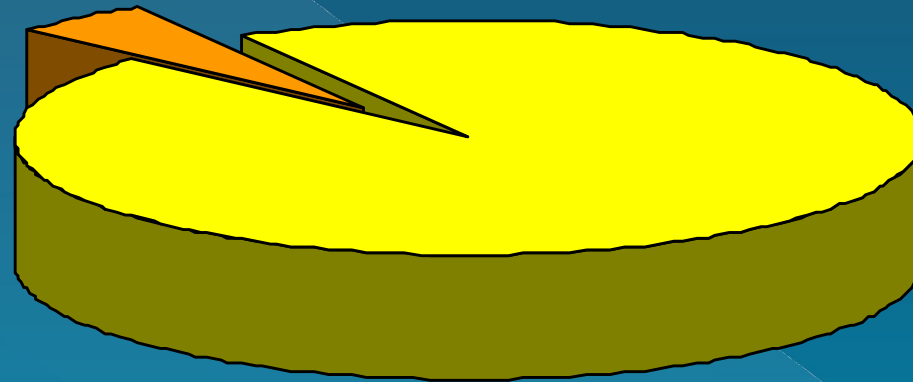
Είναι διαταραχές (ποσοτικές ή ποιοτικές) του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων (LDL, χυλομικρά, HDL, VLDL) που μεταφέρουν τα λιπίδια στον οργανισμό. Οι διαταραχές αυτές αποτελούν το σπουδαιότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα (στεφανιαία νόσο, αθηροθρομβωτικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, καρωτιδική νόσο, χρόνια περιφερική αρτηριακή νόσο) τα οποία είναι η πρώτη αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες. Πρόκειται για τη συχνότερη μεταβολική διαταραχή στο Δυτικό κόσμο αφορώντας στο 50-60% του ενήλικα πληθυσμού.

Πρωτοπαθείς

Δευτεροπαθείς

# Δυσλιπιδαιμίες

Πρωτοπαθείς 5%  
γονιδιακής (κληρονο-  
μικής) αιτιολογίας



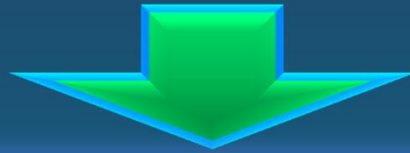
Δευτεροπαθείς 95%

## Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες



Οι πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες είναι γονιδιακής (κληρονομικής) αιτιολογίας, είναι σπανιότερες από τις δευτεροπαθείς, χαρακτηρίζεται από σημαντικές διαταραχές στα επίπεδα των λιπιδίων και δύνανται να παρουσιάζουν συχνότερα σε σχέση με τις δευτεροπαθείς χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα. Ευθύνονται σε σημαντικό βαθμό για την εμφάνιση ισχαιμικών καρδιαγγειακών νοσημάτων σε μικρότερες ηλικιακές ομάδες (3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής).

## Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες



Οι δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες αντιστοιχούν στο 3-5% του γενικού πληθυσμού και σχετίζονται με κακές υγειονομοδιαιτητικές συνθήκες καθώς και με άλλα συνοδά νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, το νεφρωσικό σύνδρομο, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία ή φάρμακα (πχ. διουρητικά, αναβολικά στεροειδή, β-αποκλειστές)



# Αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία

Αντίσταση στην ινσουλίνη, Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2,  
Υπερχοληστεριναιμία,  
Υπερτριγλυκεριδαιμία, Μικτή υπερλιπιδαιμία

Προ-αθηρογόνες  
λιποπρωτεΐνες που  
περιέχουν ApoB  
VLDL,IDL,LDL

Αθηροπροστατευτικές  
λιποπρωτεΐνες που  
περιέχουν ApoA1  
HDL

Κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου

# Αθηρογόνος λιποπρωτεϊνικός φαινότυπος

↑ TGs >  
150 mg/dL

Λιπιδική τριάδα

↑↑sdLDLP

↓ HDL-C  
A: <35 mg/dL  
Γ: <40 mg/dL

sdLDLP: Μικρά πυκνά σωματίδια της LDL  
TGs: Τριγλυκερίδια  
HDL-C: HDL-χοληστερόλη

Ο αθηρογόνος λιποπρωτεϊνικός φαινότυπος ή τρόπος διεξαγωγής των ανωμαλιών χαρακτηρίζει την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία. Ο όρος " αθηρογόνος " εφαρμόζεται σε αυτή τη μορφή της δυσλιπιδαιμίας, επειδή εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με πρώιμη στεφανιαία νόσο. Επιπλέον, το μοτίβο αυτό συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, καθώς και σε ασθενείς με προ-διαβήτη, και έτσι ονομάζεται και διαβητική δυσλιπιδαιμία.



## Αντίσταση στην ινσουλίνη



Η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) είναι μια κατάσταση κατά την οποία μία συγκεκριμένη συγκέντρωση ινσουλίνης παράγει λιγότερο από το αναμενόμενο βιολογικό αποτέλεσμα. Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει επίσης ορισθεί αυθαίρετα ως η απαίτηση των 200 ή περισσότερων μονάδων ινσουλίνης την ημέρα για να επιτύχουν τον γλυκαιμικό έλεγχο και την πρόληψη της κέτωσης.

Το σύνδρομο της αντίστασης στην ινσουλίνη (IRS) στην πραγματικότητα αποτελεί ένα ευρύ φάσμα κλινικών παραμέτρων, η οποία περιλαμβάνει την παχυσαρκία, δυσανεξία στη γλυκόζη, σακχαρώδη διαβήτη και το μεταβολικό σύνδρομο, καθώς και μια ακραία κατάσταση αντοχής στην ινσουλίνη. Πολλές από αυτές τις διαταραχές σχετίζονται με διάφορες ενδοκρινικές, μεταβολικές και γενετικές παθήσεις. Αυτά τα σύνδρομα μπορεί επίσης να συνδέονται με ανοσολογικές παθήσεις και μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά.



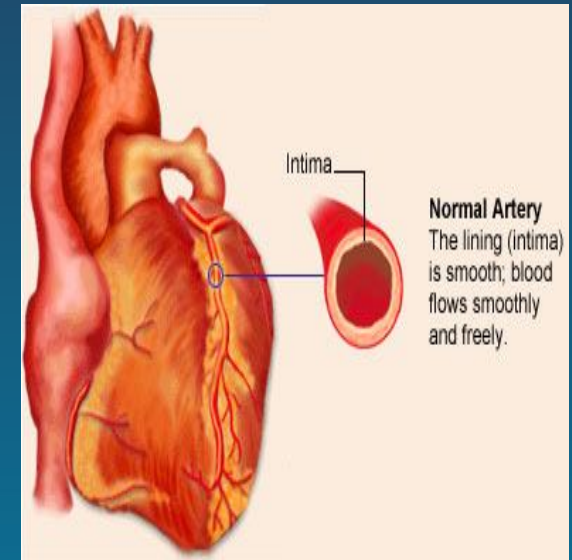
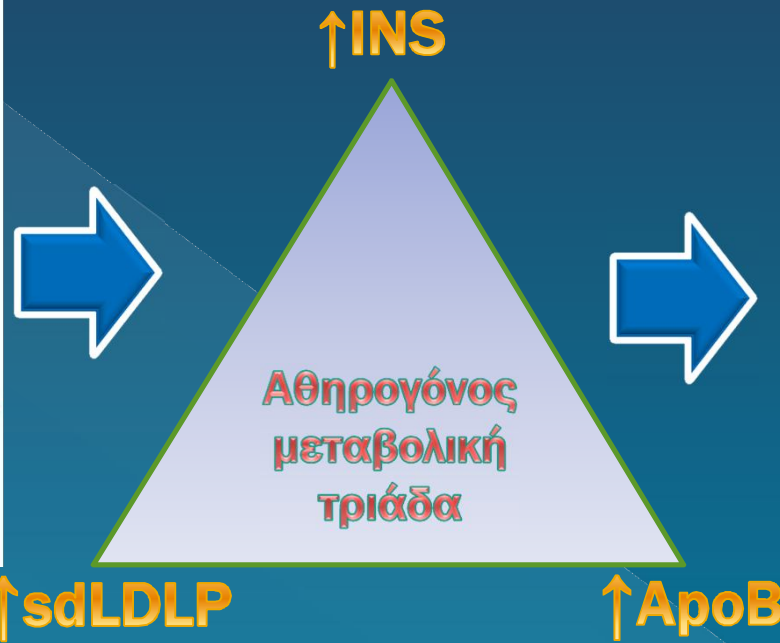
## Σπλαχνική παχυσαρκία και ινσουλινοαντίσταση

Μολονότι το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία συνδέονται με ανωμαλίες του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, είναι τώρα καλά καθιερωμένο ώστε να είναι η περίσσεια σε ενδοκοιλιακό λίπος αυτή που έχει τους ισχυρότερους δεσμούς με αυτές τις ανωμαλίες. Είναι γνωστό για αρκετές δεκαετίες ότι η παχυσαρκία σχετίζεται συχνά με μια κατάσταση που περιλαμβάνει αυξημένες συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων και μειωμένα επίπεδα HDL-C. Ωστόσο, επειδή η παχυσαρκία είναι εξαιρετικά ετερογενής, δεν είναι κάθε παχύσαρκος ασθενής δυσλιπιδαιμικός ενώ μερικά μέτρια υπέρβαρα άτομα είναι σαφώς. Αυτή η κατάσταση δυσλιπιδαιμίας στην ενδοκοιλιακή παχυσαρκία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της αντίστασης στην ινσουλίνη και των ανωμαλιών ομαδοποίησης του μεταβολικού συνδρόμου.

# Κατανομή λίπους σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο



# Η αθηρογόνος μεταβολική τριάδα

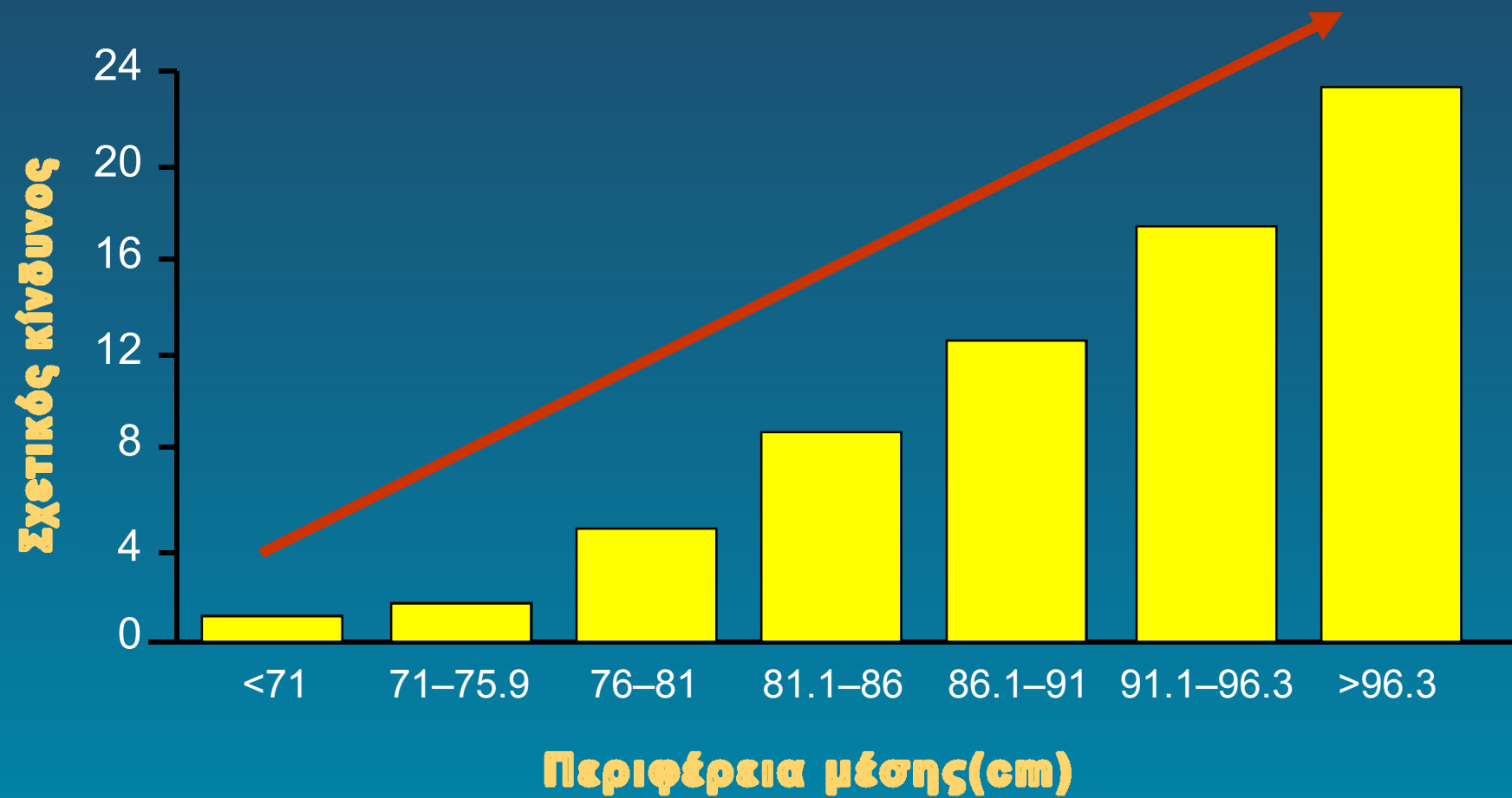


Σπλαχνική  
παχυσαρκία

Μεταβολικές  
επιπλοκές

↑ έως και 20 του  
κινδύνου για CVD

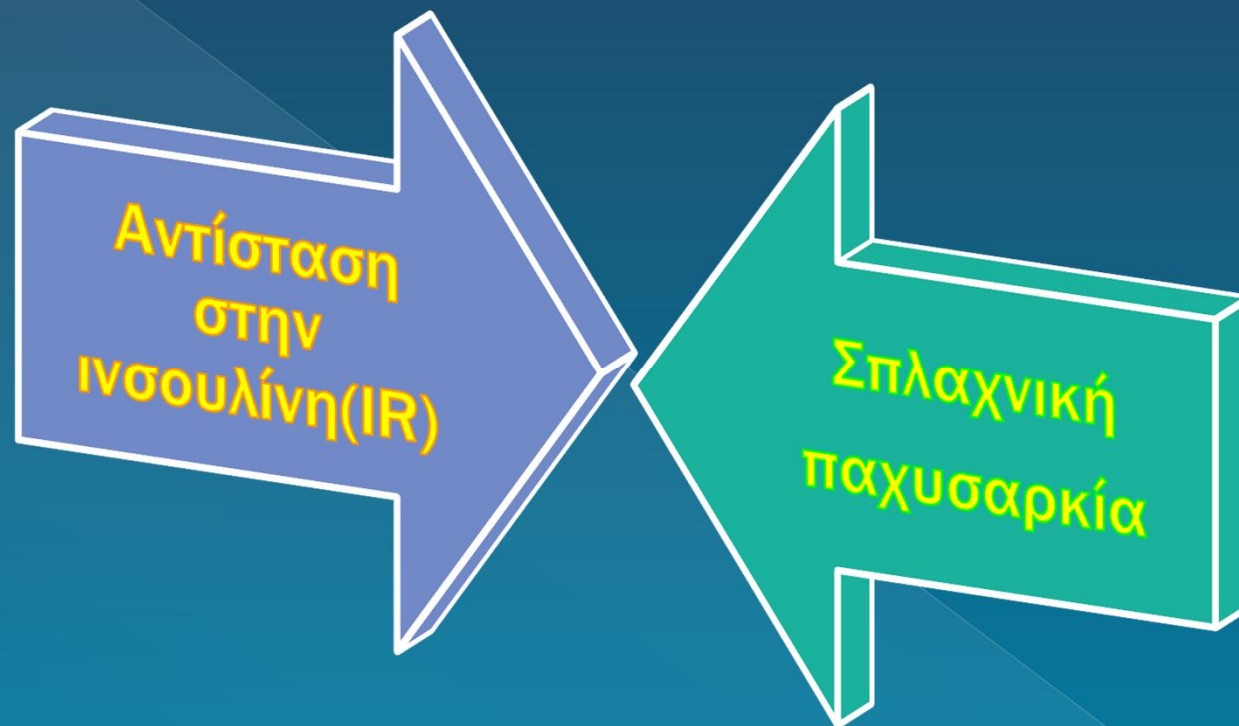
## Η ενδοκοιλιακή (σπλαχνική) παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2(Τ2ΣΔ)







# Η δυναμική συνάντηση των δύο στην αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία



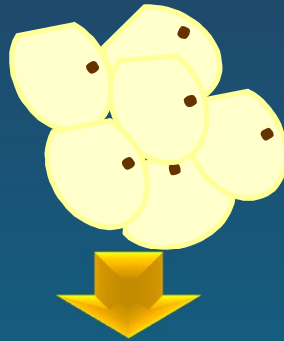
# Η μια ωθεί την άλλη



**Η διαταραχή στη λειτουργία του λιποκυττάρου σχετίζεται με τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους (IAAT) και εμπλέκεται στην παθολογία νοσηρών καταστάσεων που αποτελούν κύρια συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση.**

# Σπλαχνικό λίπος ,αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Συσσώρευση σπλαχνικού  
λίπους (IAAT)



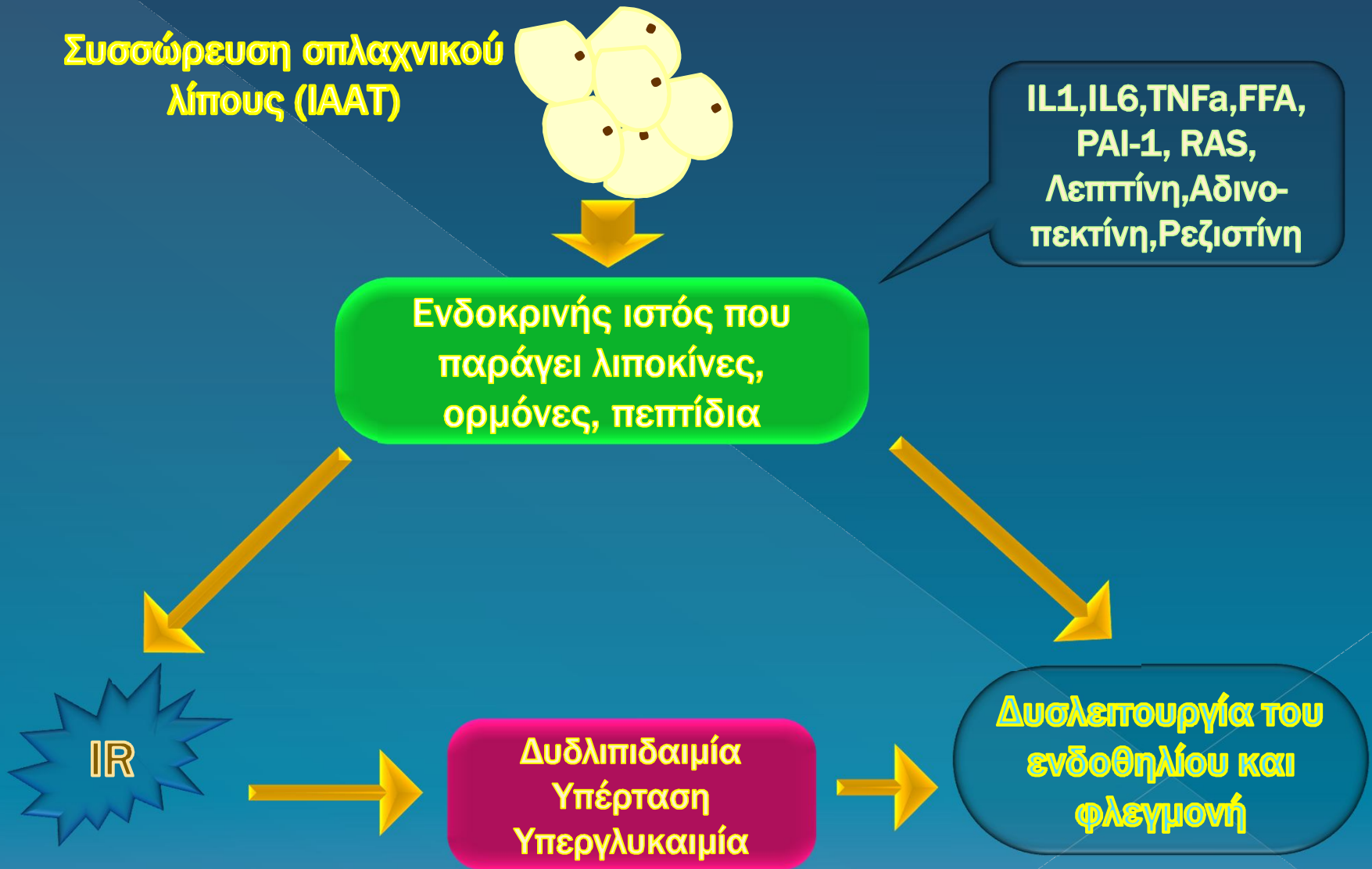
IL1,IL6,TNF $\alpha$ ,FFA,  
PAI-1, RAS,  
Λεπτίνη,Αδινο-  
πεκτίνη,Ρεζιστίνη

Ενδοκρινής ιστός που  
παράγει λιποκίνες,  
ορμόνες, πεπτίδια

IR

Δυδλιπιδαιμία  
Υπέρταση  
Υπεργλυκαιμία

Δυσλειτουργία του  
ενδοθηλίου και  
φλεγμονή





# Αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης

Γενετικοί παράγοντες

Τρόπος ζωής και διαίτα

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Επαρκής αντισταθμιστική λειτουργία των β-κυττάρων

Μη επαρκής αντισταθμιστική λειτουργία των β-κυττάρων

Αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία με φυσιολογική FPG

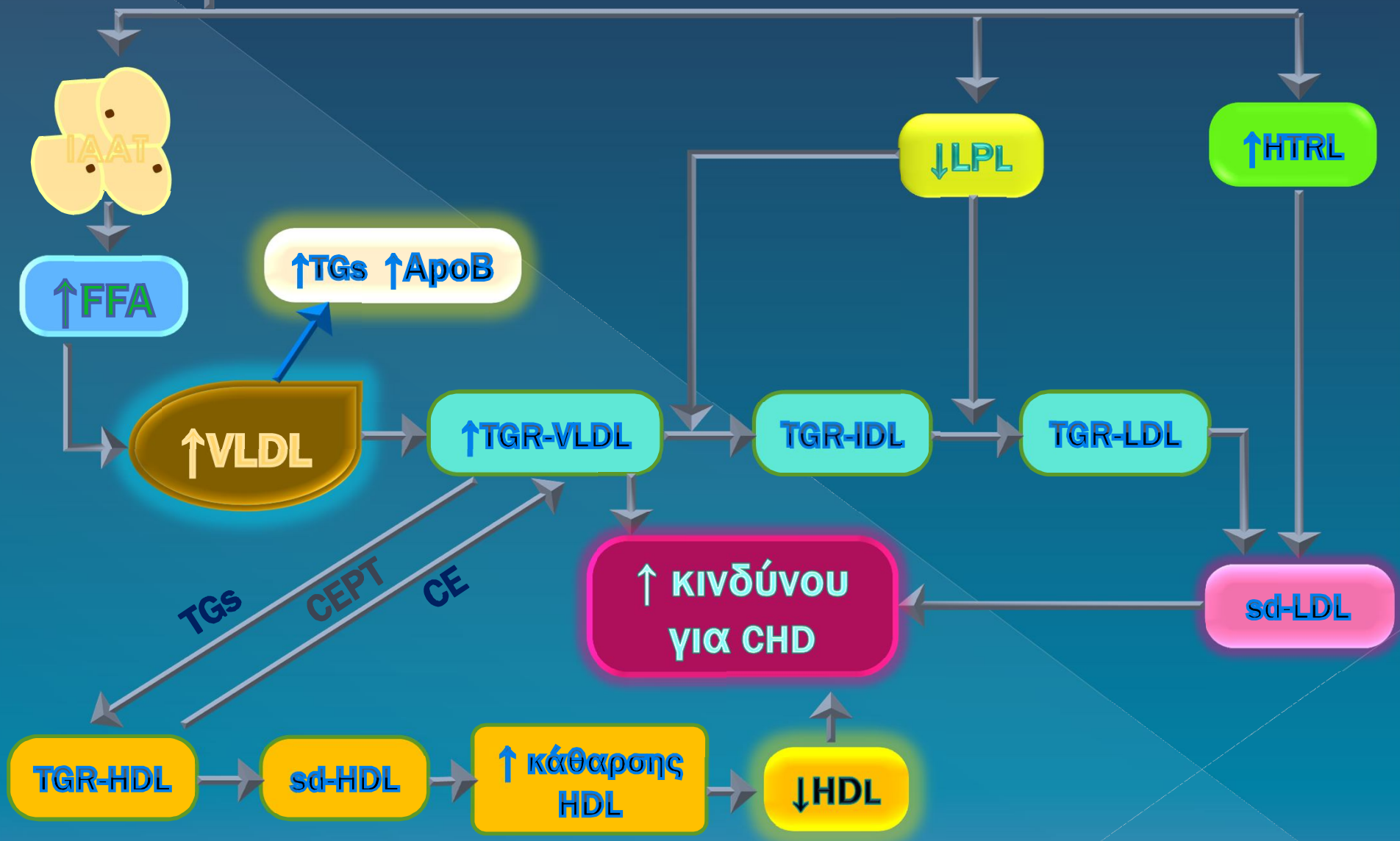
Σχετιζόμενη με έλλειψη ινσουλίνης υπεργλυκαιμία

Μεταβολικό σύνδρομο

T2ΣΔ

IR

# Απλοποιημένο μεταβολικό μονοπάτι των λιπιδίων σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη



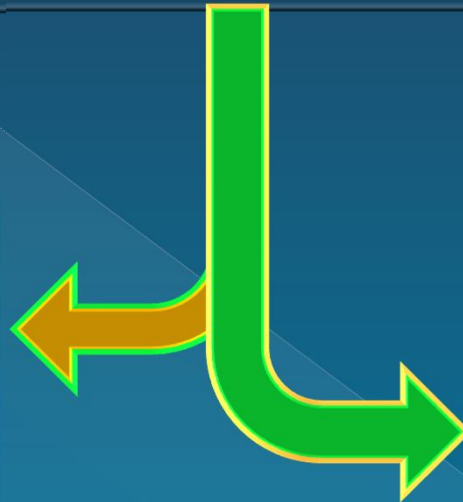
CE: Εστέρες χοληστερόλης, CETP : Πρωτεΐνη-μεταφορέας της εστεροποιημένης χοληστερόλης HTRL: Ηπατική λιπάση, LPL: Λιποπρωτεϊνική λιπάση,

# Η δυσλιπιδαιμία της σπλαχνικής παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου

	VLDL	LDL	HDL
Φυσιολογική			
Αντίσταση στην ινσουλίνη (IR)			
	<p> <b>↑VLDL-TGs</b>  <b>↑VLDL-ApoB</b>  <b>↑Αριθμού</b>  <b>↑Μεγέθους</b> </p>	<p> <b>↑LDL-TC</b>  <b>↑LDL-ApoB</b>  <b>↑Αριθμού</b>  <b>↓Μεγέθους</b>                      (μικρά, πυκνά)                 </p>	<p> <b>↓HDL<sub>2</sub>-TC</b>  <b>↓Αριθμού</b>  <b>↓Μεγέθους</b>                      (μικρά, πυκνά)                 </p>

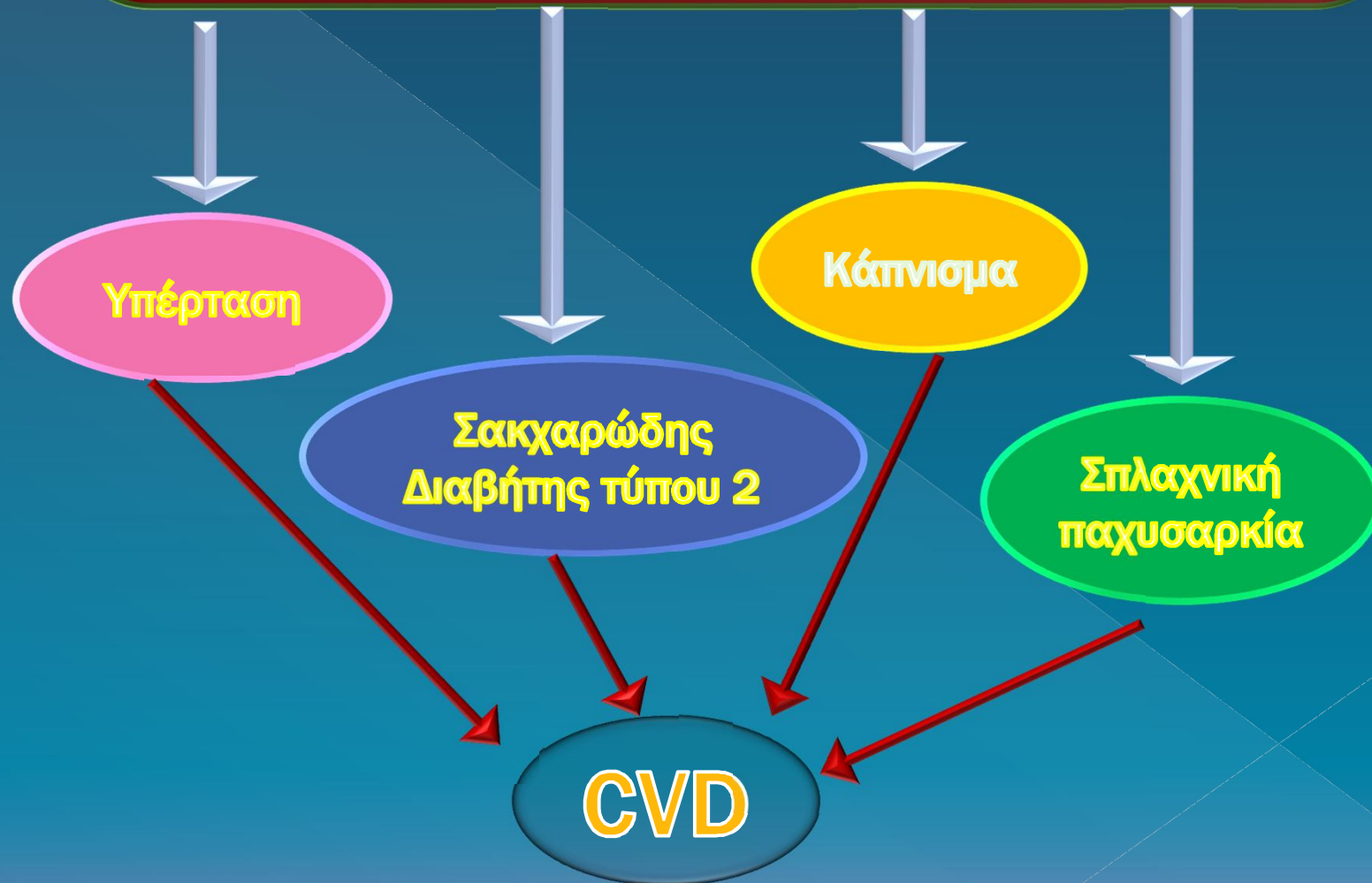
## Υπολειπόμενος Καρδιαγγειακός Κίνδυνος

Συσχετίζεται με  
συνυπάρχουσες  
διαταραχές του  
μεταβολισμού  
των λιπιδίων



Συσχετίζεται  
με άλλους  
παράγοντες  
κίνδυνου

# Άλλοι παράγοντες κίνδυνου





# Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων στην αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία



Τριγλυκερίδια (TGs)



Απο Β



Μικρά-πυκνά LDL σωματίδια(sdLDLP)



Μη-HDL-C



Λόγος ApoB/ApoA1



HDL-C (HDL<sub>2</sub>)



Απο A1



Σχετικά αμετάβλητα επίπεδα LDL- C

**Μέτρηση των λιπιδίων ως μια  
στρατηγική για την πρόληψη  
CAD/CHD**

# Μεταβλητότητα των λιπιδίων

## Βιολογική μεταβλητότητα (εκφρασμένη ως συντελεστής μεταβολής) για κάθε κλάσμα λιπιδίου

Διάστημα μεταβολής	Συντελεστής μεταβολής λιπιδίων			
	TC	HDL-C	LDL-C	*TGs
Ημέρα	2,5%	4,5%	7,8%	36,0%
Μήνας	4,8%	7,7%	9,6%	24,0%
Έτος	6,1%	8,4%	13,6%	26,0%

\*Τα τριγλυκερίδια (TGs )κυμαίνονται ευρέως, ακόμη και κατά τη διάρκεια μιας ημέρας, επειδή παρουσιάζουν ημερήσια διακύμανση. Τα επίπεδα των TGs είναι χαμηλότερα στις 3 π.μ., αυξάνονται μέχρι τα μέσα του απογεύματος και μειώνονται στη συνέχεια.

τοσ και ηειφλολται ομυ απλεΧεια\*

ισε ειλαι Χαηιυλομτα ομυ ε μ'η" απελολται ησΧηι τα ηεσα τοσ σμοληησ-

## Αναλυτική διακύμανση για κάθε κλάσμα λιπιδίου

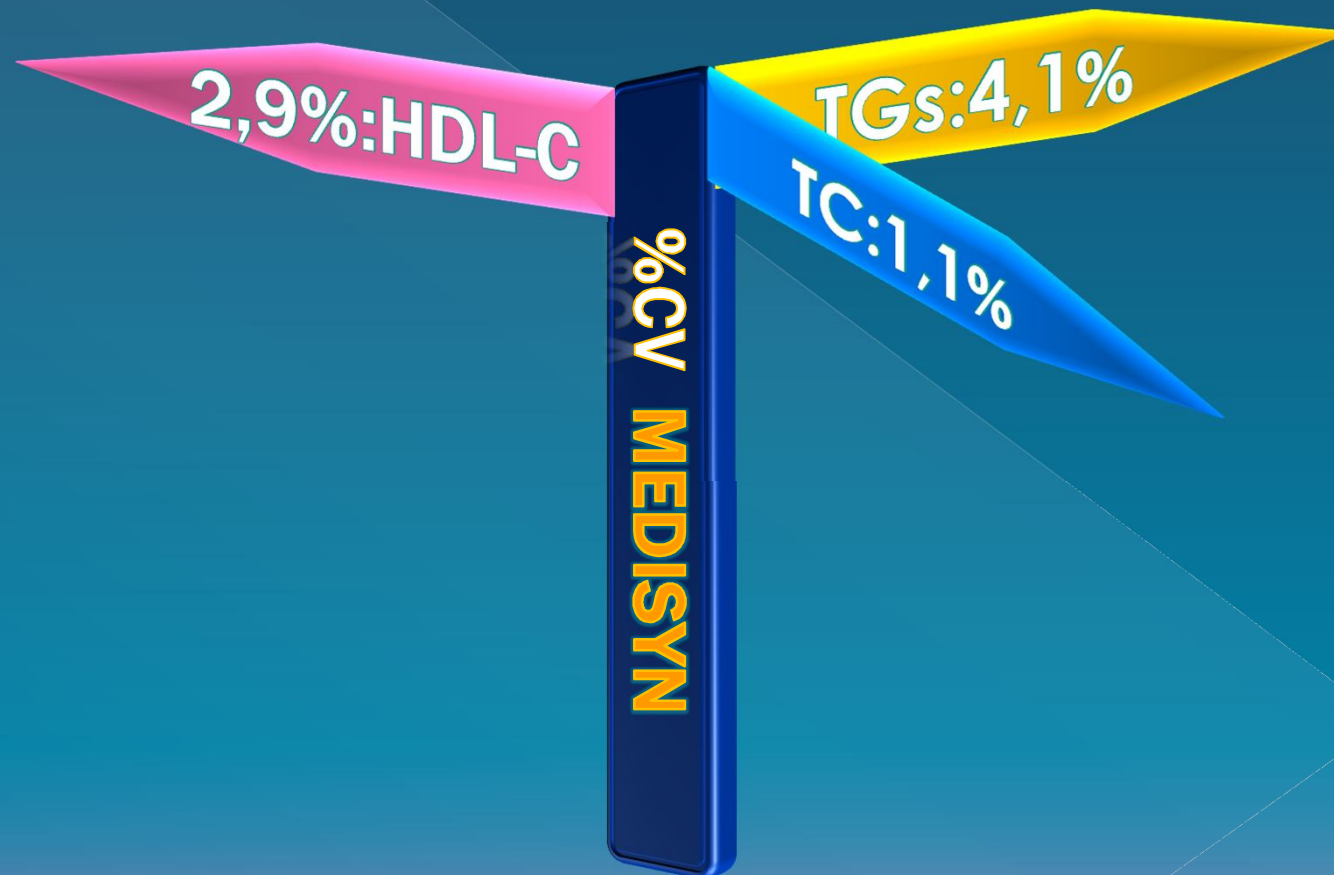
Εκτός της βιολογικής διακύμανσης, οι τιμές λιπιδίων εξαρτώνται επίσης από αναλυτική απόδοση του εργαστηρίου. Οι αναλυτές κλινικής χημείας σήμερα είναι πολύ ακριβή όργανα. Η αναλυτική διακύμανση σε έγκριτα εργαστήρια είναι λιγότερη από το ήμισυ της βιολογικής διακύμανσης. Ο μέσος συντελεστής διακύμανσης (CV) στα πλέον έγκριτα ιατρικά εργαστήρια στις ΗΠΑ αναφέρεται στο παρακάτω σχήμα.





## Αναλυτική διακύμανση για κάθε κλάσμα λιπιδίου στα εργαστήρια MEDISYN

Ο συντελεστής διακύμανσης (CV) στο πλέον έγκριτο ιατρικό εργαστήριο στον Ελλαδικό χώρο, όπως είναι ο MEDISYN ,βρίσκεται εντός αυτών των ορίων.



# Μεταβλητές της βιολογικής διακύμανσης των λιπιδίων

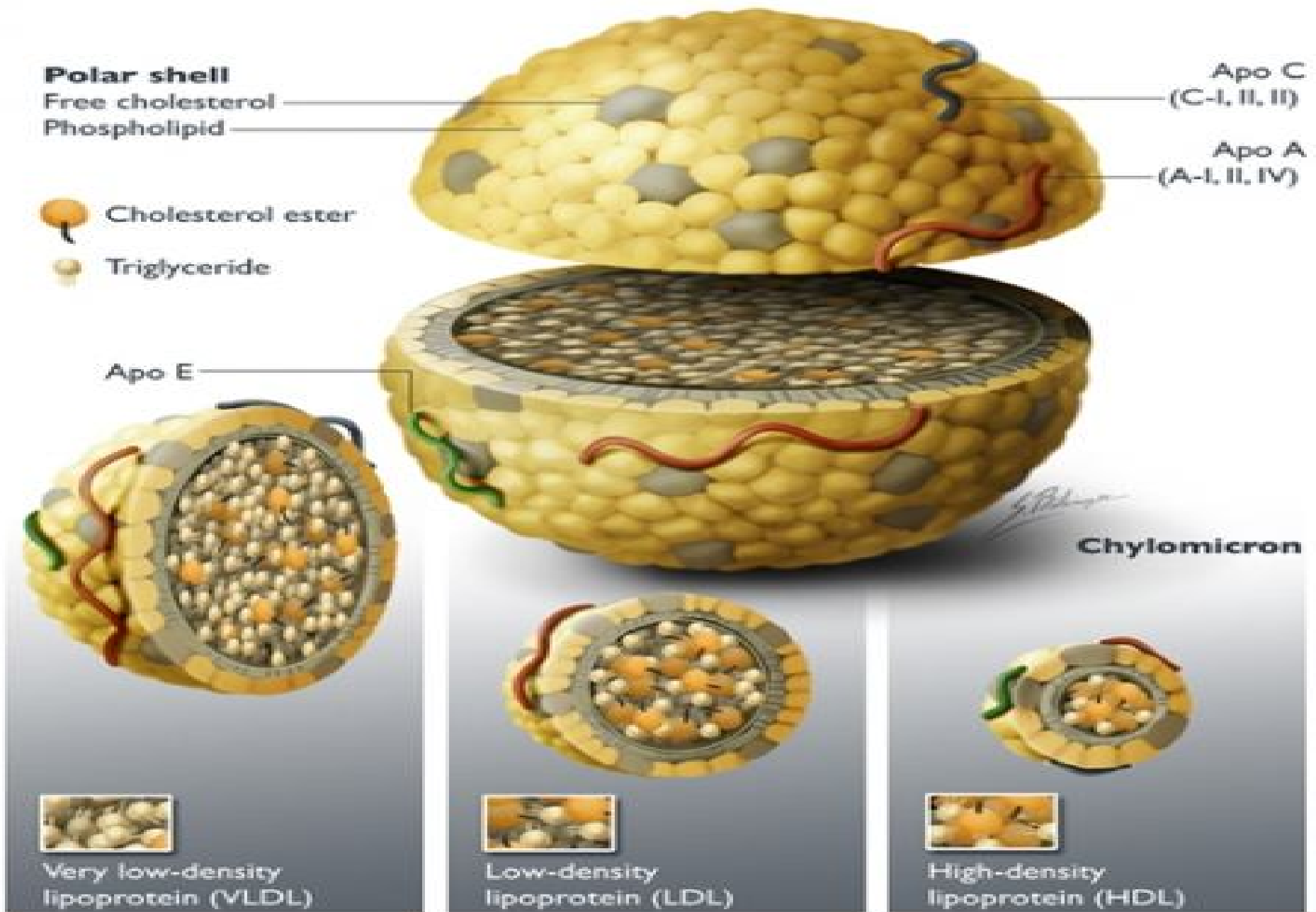
Μεταβλητές	Αποτέλεσμα βιολογικής διακύμανσης
Εμμηνόρροια	Αύξηση 6-9% της TC στην ωοθυλακική φάση του κύκλου
Εγκυμοσύνη	Αύξηση 30% της TC & 200% των TGs προς το τέλος
Οξεία νόσος	Μείωση 15% της TC & 25% της HDL-C
Απώλεια βάρους	Μείωση 10% της TC & της HDL-C & 40% των TGs
Άσκηση	Μείωση 3-7% της TC & αύξηση 3-10% της HDL-C
Εποχή	Αύξηση 5% της TC & της HDL-C το χειμώνα
Κάπνισμα	Αύξηση 3% της TC & 9% των TGs & μείωση 6-11% της HDL-C
Στάση σώματος	10-20% υψηλότερες καθιστός παρά ξαπλωμένος
Διαχείριση δείγματος	Αύξηση 6% της HDL-C λόγω χρήσης πλάσματος EDTA

Συνδυάζοντας βιολογική και αναλυτική μεταβλητότητα, είναι δυνατό να υπολογιστεί το μέγεθος της αλλαγής που πρέπει να συμβεί να έχουμε 95% εμπιστοσύνη ότι μια μεταβολή της συγκέντρωσης του λιπιδίου καθίσταται ιατρικά σημαντική.



Λιπίδια	Αποτελέσμα (mg/dL)	Κλινικά σημαντική αλλαγή
<b>TC</b>	180	32
	200	35
	220	39
	240	43
	260	46
	280	50
	300	53
<b>HDL-C</b>	25	7
	30	8
	35	10
	40	11
	45	12
	50	14
	55	15
	60	16
<b>TGs</b>	100	84
	150	126
	200	168
	250	210
	300	252
	350	293
	400	336
	450	378
500	420	

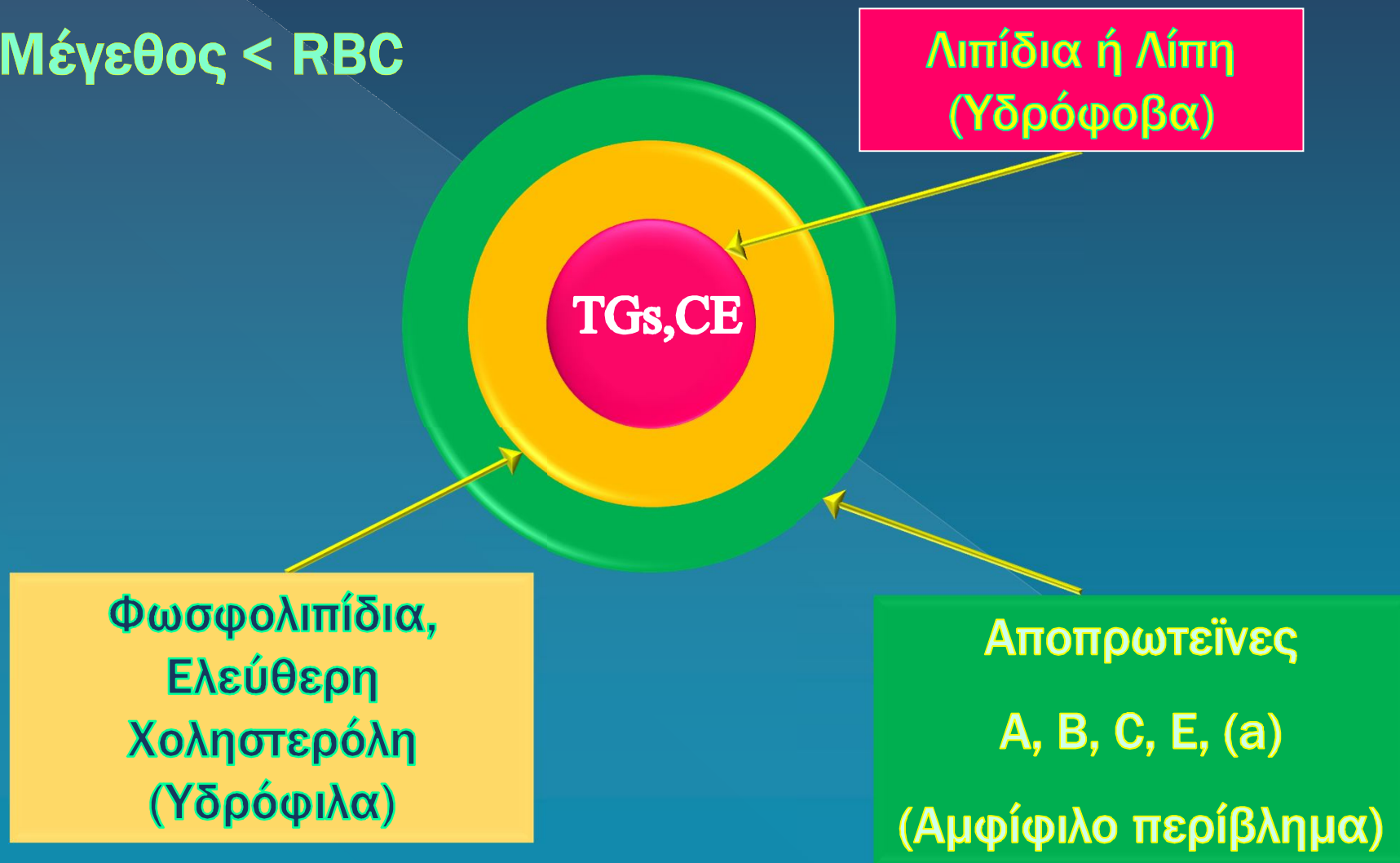
# Δομή λιποπρωτεϊνών





# Λιποπρωτεΐνη

Μέγεθος < RBC



# Το μέγεθος και η πυκνότητα των σωματιδίων



LDL



< 1.063

Sd-LDL



< 1.085

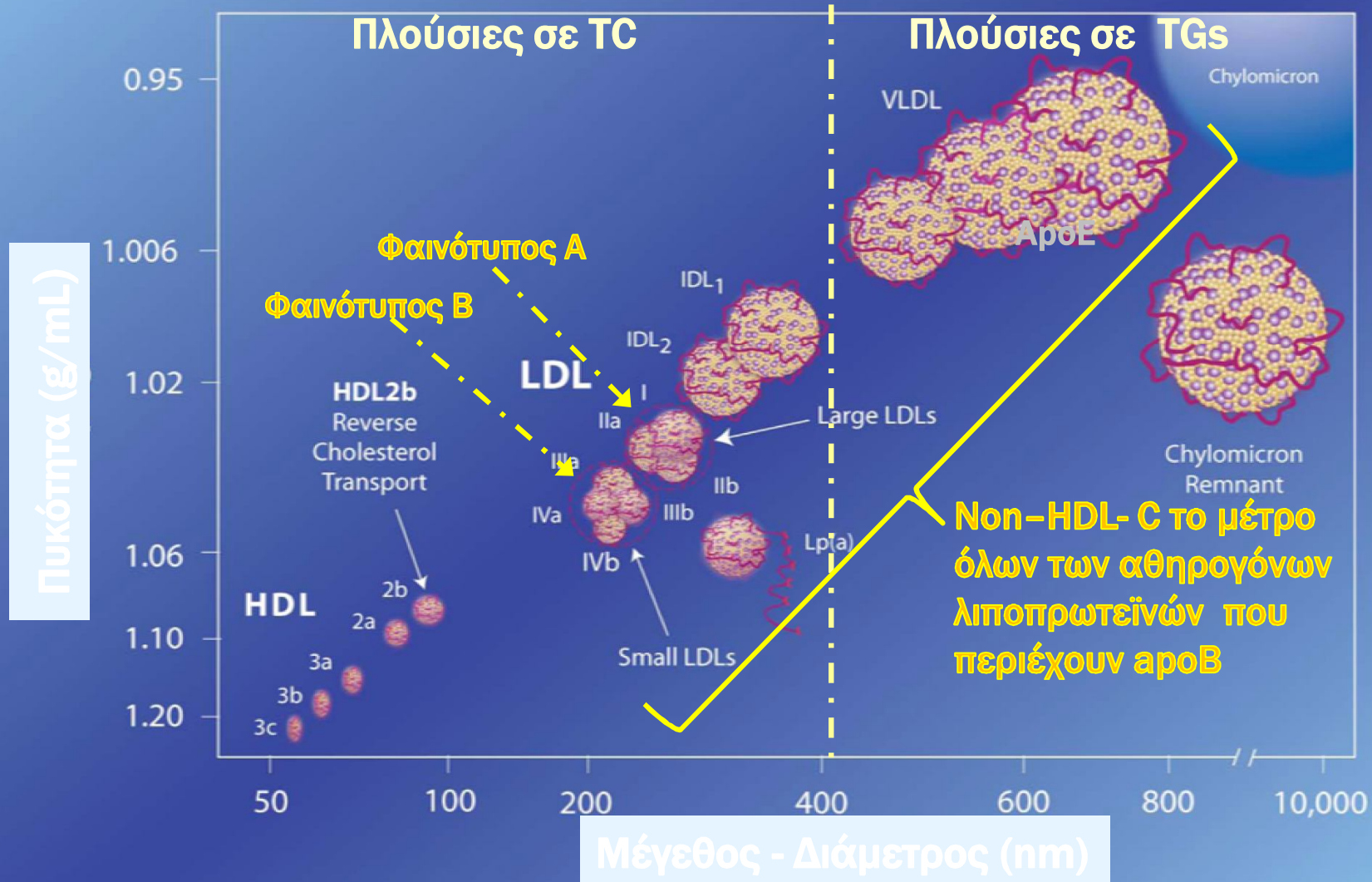
HDL



< 1.210

Όσο αυξάνουν την πυκνότητα τους τόσο ποιο άθηρογόνα  
γίνονται τα σωματίδια

## Χαρακτηριστικά σημαντικών λιποπρωτεϊνών



# Σχηματική αναπαράσταση μεταφοράς λιπιδίων



Βάρκα αποπρωτεΐνης

Διαλυτοποιητές

Apo A I and A II = HDL





Apo B100+C+E = VLDL, IDL

Apo B100 = LDL

Apo B100+Apo(a) = Lp(a)

## Ο ρόλος της βάρκας αποπρωτεΐνης



-  Κάνουν τα λιπίδια διαλυτά και μεταφερόμενα
-  Προσφέρει δομική ακεραιότητα στη λιποπρωτεΐνη
-  Δρά ως συνδέτης για κυτταρικούς υποδοχείς
-  Ενεργοποιεί ένζυμα όπως LPL, LCAT ως συμπαράγοντες



# Μόρια λιποπρωτεϊνών

## Συντίθεται

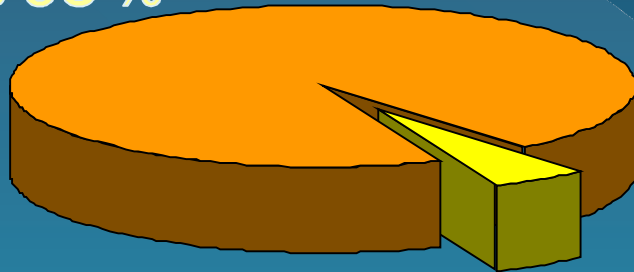
- HDL
- VLDL
- Lp(a)
- Χυλομικρά

## Δημιουργούνται

- LDL
- IDL (VLDL<sub>R</sub>)
- Χυλομικρά<sub>R</sub>

# Σύνθεση λιποπρωτεϊνών

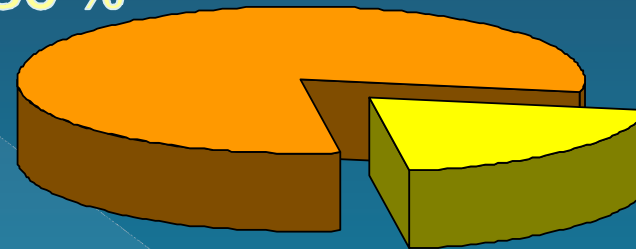
TGs 95 %



CE 5%

Χυλομικρά

TGs 80 %

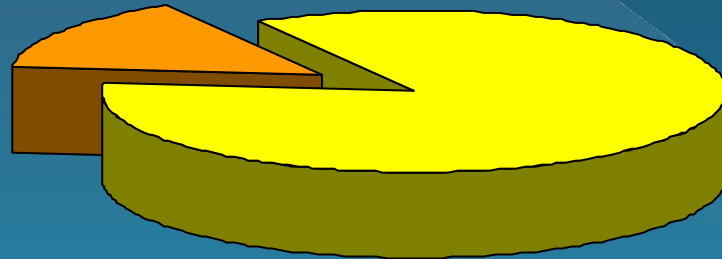


CE 20%

VLDL

# Σύνθεση λιποπρωτεϊνών

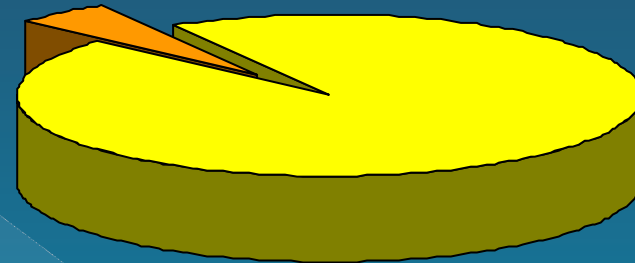
TGs 15 %



CE 85%

LDL

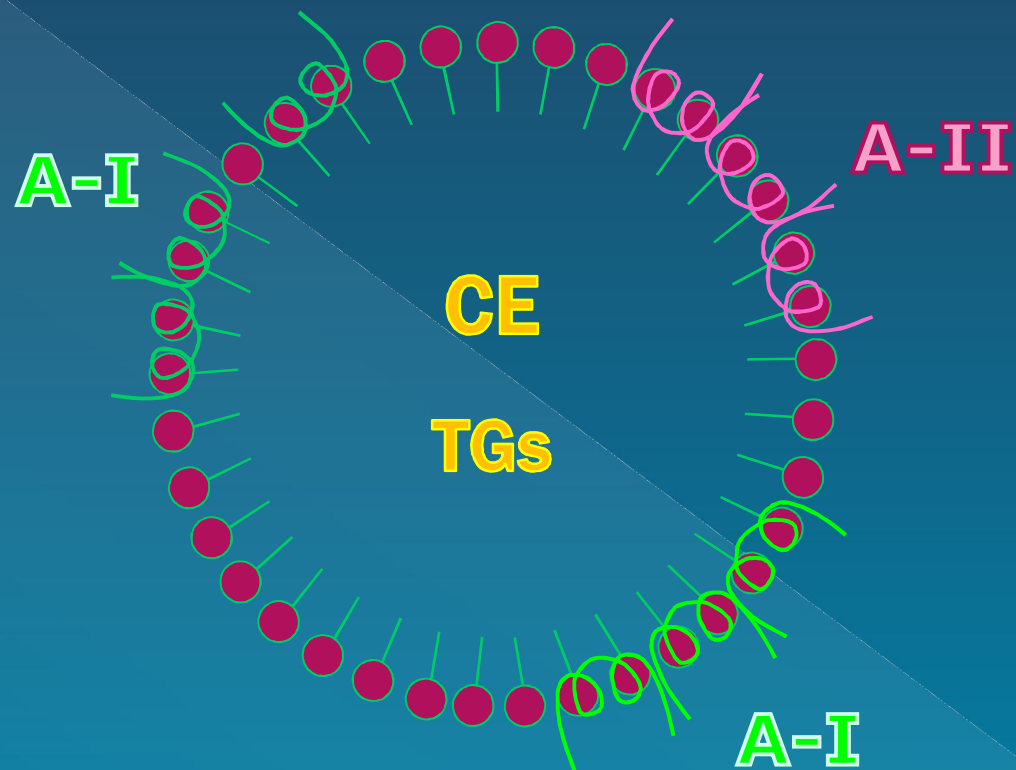
TGs 5 %



CE 95%

HDL

# Δομή των σωματιδίων HDL



A-I, A-II = Απολιποπρωτεΐνες AI, AII, CE = Εστέρες χοληστερόλης,  
TGs = Τριγλυκερίδια

# Υπότυποι HDL





# Αθηροπροστατευτικές λειτουργίες της HDL



Σπλαχνική παχυσαρκία /  
Μεταβολικό σύνδρομο

Αυξημένες αθηρογόνες  
TGRLP

↑ HTRL

↑ CETP

↓ HDL

↓ Σύνθεση ApoA1  
↓ ABCA1

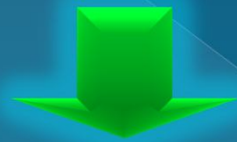
Γενετικοί  
παράγοντες

CETP : Πρωτεΐνη-μεταφορέας της εστεροποιημένης χοληστερόλης HTRL: Ηπατική λιπάση, TGRLP:  
Λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια

Οι περιορισμοί της LDL-C



Όλα τα LDL σωματίδια είναι τα ίδια ?



Όχι η υπολιπιδαιμική αγωγή μειώνει την LDL-C  
αλλά δεν αλλάζει **το μέγεθος των σωματιδίων**

# Μικρά και πυκνά σωματίδια LDL

- Υπότυπος της LDL χοληστερόλης
- Αυξημένη διαπερατότητα ενδοθηλίου ( επειδή φιλτράρονται πιο εύκολα στο αρτηριακό τοίχωμα από ό, τι τα κανονικού μεγέθους LDL)
- Είναι πιο ευαίσθητα στην οξειδωση
- Ελαττωμένη συνάφεια με τον LDL υποδοχέα
- Συμβάλουν στην μετουσίωση της Apo B
- Η αύξηση των sd-LDL τριπλασιάζει τον κίνδυνο AMI
- Αυξημένα επίπεδα sLDL προκύπτουν από πολλαπλές πηγές :
  - Καθιστική ζωή
  - Διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά
  - Συσχέτιση με αντίσταση στην ινσουλίνη και προ-διαβήτης σε άτομα με γενετική προδιάθεση



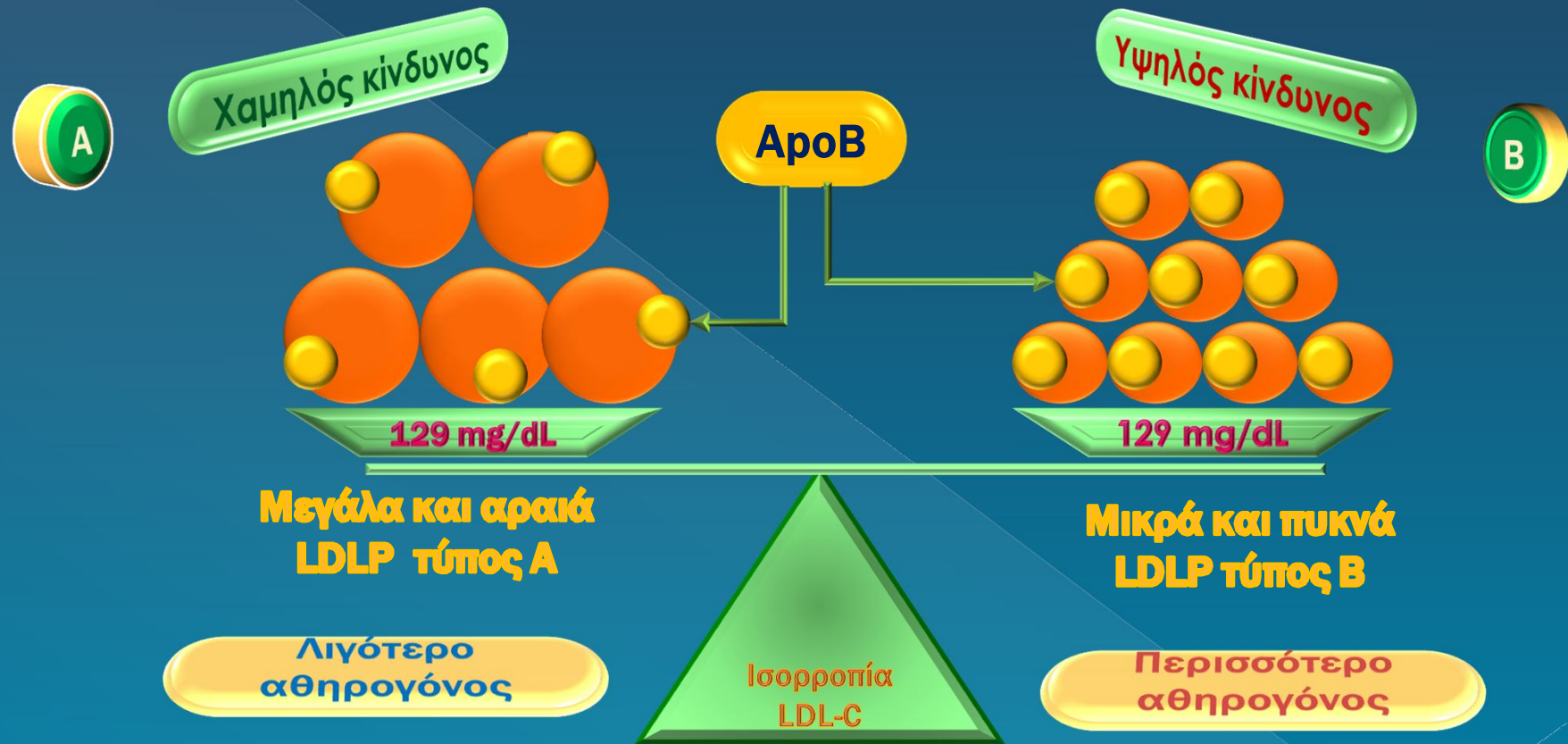
## Τα επίπεδα της LDL-C εκφράζουν το αθηρωματικό δυναμικό της LDL



Είναι σημαντικό ότι στην πρωτοβάθμια περίθαλψη πρέπει να γνωρίζουν ότι η παρουσία των μικρών πυκνών σωματιδίων της LDL μπορεί να καλύψει ένα υψηλό επίπεδο των σωματιδίων LDL. Έτσι, τα επίπεδα της LDL-C **υποτιμούν το αθηρωματικό δυναμικό** της LDL. Μια αύξηση του αριθμού των σωματιδίων LDL είναι αναμφισβήτητα ένας παράγοντας που συμβάλλει στην αύξηση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε πολλούς ασθενείς με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία



# Παρουσίαση παραδείγματος τύπων αθηρογόνων LDLP



Δύο περιστατικά (A,B) με ίδια επίπεδα LDL-C (129 mg/dL) αλλά διαφορετικό καρδιαγγειακό κίνδυνο λόγω του διαφορετικού αριθμού μορίων LDL

## Υπερτριγλυκεριδαιμία ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου στην αθηρογένεση

Η υπερτριγλυκεριδαιμία στο πλάσμα προέρχεται κυρίως από τα χυλομικρά και τις προερχόμενες από τα ηπατικά κύτταρα πολύ υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL).

Η υπερτριγλυκεριδαιμία στο πλάσμα μπορεί να είναι:

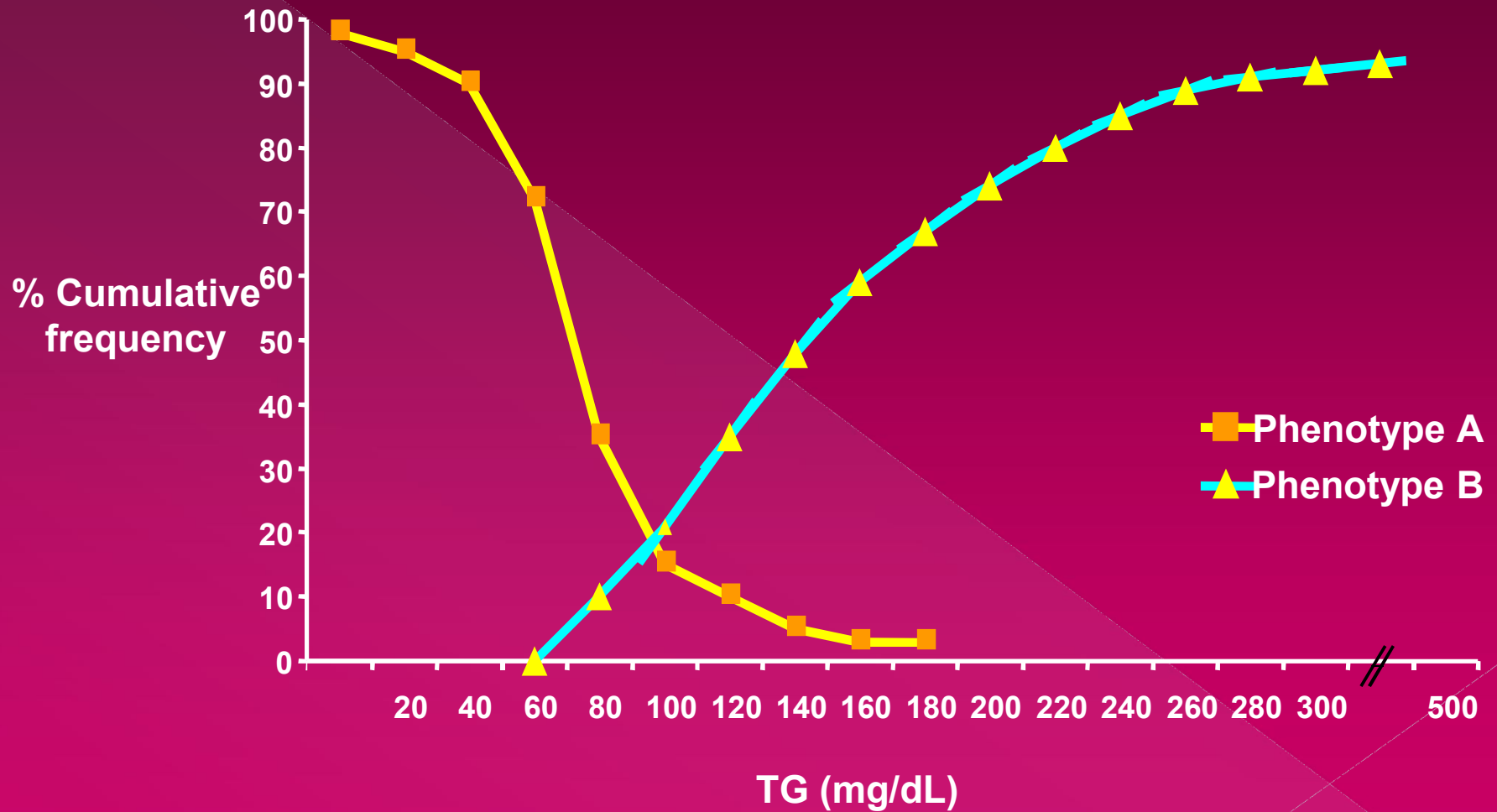
- Γενετικά καθορισμένη (πρωτοπαθής υπερτριγλυκεριδαιμία)
- Δευτεροπαθής (μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδης διαβήτης, σπλαχνική παχυσαρκία και άλλα)
- Μπορεί να προκαλείται από ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων
- Μετά από γεύμα (μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία)

# Υπερτριγλυκεριδαιμία και κίνδυνος στεφανιαίας νόσου στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στο ΣΔ :

## Σχετιζόμενες διαταραχές

- Δημιουργία μικρών-πυκνών LDL σωματιδίων (sd-LDLP)
- Συσσώρευση υπολειμμάτων χυλομικρών
- Συσσώρευση υπολειμμάτων VLDL (VLDLR)
- Ελάττωση της HDL-C
- Επίδραση στις θρομβωτικές παραμέτρους(υπερπηκτικότητα)
  - ↑ PAI-1
  - ↑ Παράγοντα VIIc (FVIIc)
  - ↑ Της μετατροπής προθρομβίνης σε θρομβίνη
  - ↑ Των επιπέδων του ινωδογόνου

# Αθροιστική κατανομή των προσαρμοσμένων επιπέδων των TGs στο πλάσμα και των φαινοτύπων A&B της LDL



*Austin M et al. Circulation. 1990;82:495-506.*



# Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου



## Υπολογισμός και αξιολόγηση του δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (HoMA-IR)



**Υπολογισμός HoMA-IR :**  
Ινσουλίνη νηστείας (μUI/mL) x Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)/405



Αξιολόγηση	HoMA-IR
Φυσιολογική	<2,5
Ήπια - μέτρια αντίσταση ινσουλίνης	2,5-4,8
Έντονη αντίσταση ινσουλίνης	>4,8

# Υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP)



hs-CRP

Πρόκειται για όχι απλό φαινόμενο της υποκλινικής φλεγμονής αλλά ενεργός διαμεσολαβητής στην αγγειακή φλεγμονή

Η hs-CRP αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη CVD, χωρίς όμως να υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να έχει την αξία (για την πρόγνωση και την παρέμβαση) ενός συμβατικού, κλασσικού παράγοντα κινδύνου.

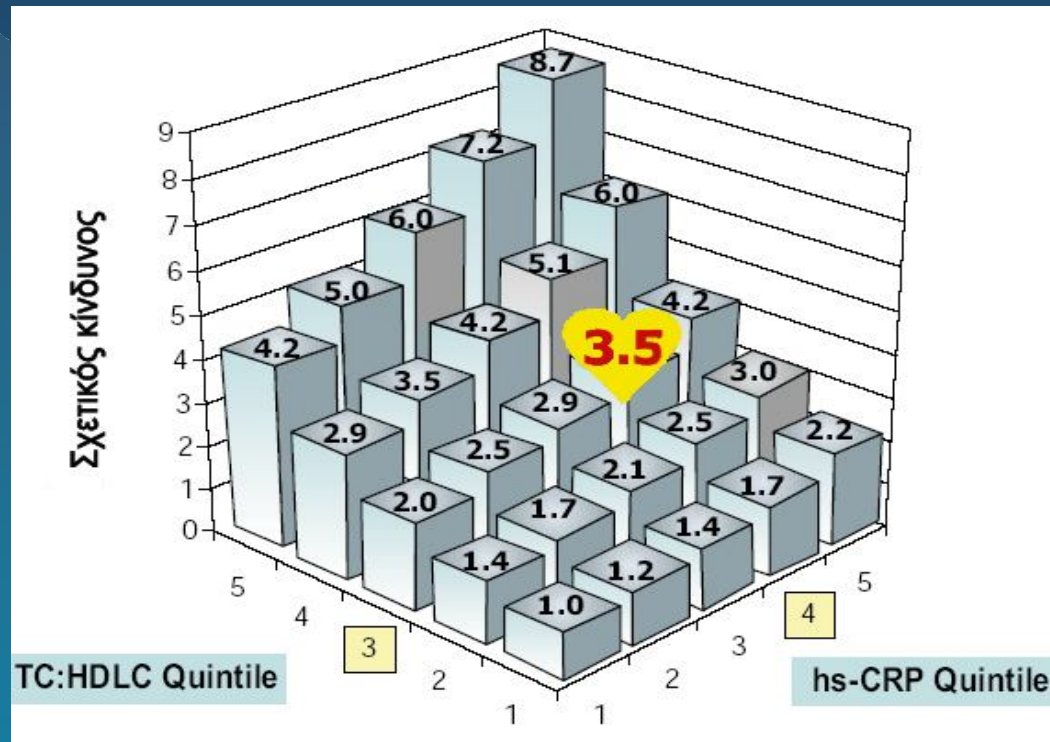
Τα επίπεδα της αντανακλούν το φλεγμονώδες φορτίο στις αθηροσκληρυντικές βλάβες και κατ' επέκταση τον βαθμό αστάθειας των αθηρωματικών πλακών και για τον λόγο αυτό η CRP θεωρείται δείκτης φλεγμονής που προάγει την εμφάνιση ενός προφλεγμονώδους και προαθηροσκληρυντικού φαινοτύπου.

## Υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP)

-  Η hs-CRP και της LDL-C δεν συσχετίζεται έντονα, διότι ανιχνεύουν διαφορετικές ομάδες υψηλού κινδύνου. Η αξιολόγηση και των δύο ταυτόχρονα μπορεί να είναι πιο έξυπνη διαγνωστική στρατηγική από ό, τι ένας δείκτης μόνον.
-  Η hs-CRP μπορεί να είναι ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης από ό, τι η LDL- C διότι τα άτομα με υψηλή - hs-CRP /χαμηλή - LDL- C είχαν μικρότερη πιθανότητα επιβίωσης ελεύθερης συμβαμάτων σε σχέση με τα άτομα με χαμηλή- hs-CRP /υψηλή LDL-C.



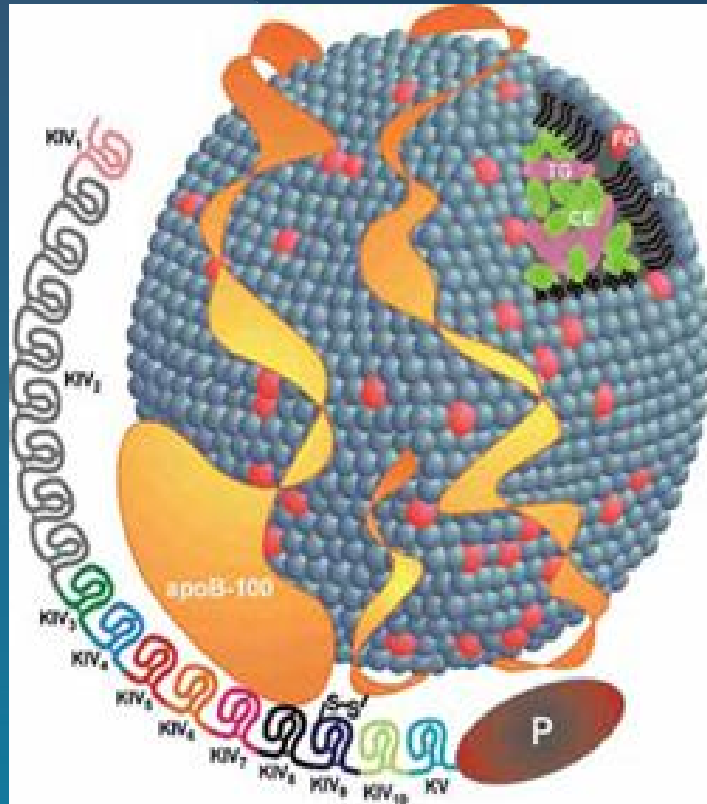
# Η hs-CRP προσθέτει στην προγνωστική αξία του πηλίκου TC:HDL για το κίνδυνο για CVD/CHD



AHA/CDC Statement.  
Circulation 2003;  
107:499-511

Λόγος TC : HDL-C		CRP - UI mg/dL				
Άνδρες	Γυναίκες	<0,06	0,06 - 0,09	0,10 - 0,16	0,17 - 0,32	> 0,32
< 3,4	< 3,4	1,0	1,4	2,0	2,9	4,2
3,4 - 4,0	3,4 - 4,0	1,2	1,7	2,5	3,5	5,0
4,1 - 4,6	4,1 - 4,6	1,4	2,1	2,9	4,2	6,0
4,7 - 5,5	4,7 - 5,8	1,7	2,5	3,5	5,1	7,2
> 5,5	> 5,8	2,2	3,0	4,2	6,0	8,7

# Λιποπρωτεΐνη (α) [Lp (a)]



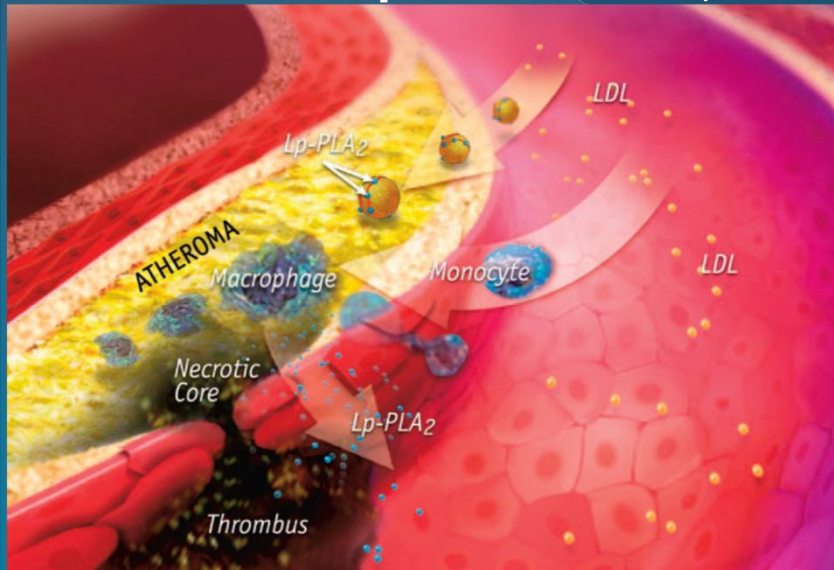
Η λιποπρωτεΐνη (α) [Lp (a)] είναι ένα άλλο σωματίδιο εκ των λιποπρωτεϊνών που στη δομή είναι πολύ παρόμοια με την LDL, με την προσθήκη της απολιποπρωτεΐνης (α). Η Lp (a) συνδέεται με το μεταβολισμό των λιπιδίων και την πήξη του αίματος, λόγω των διαρθρωτικών ομοιοτήτων των σωματιδίων της Lp (a) τόσο της LDL, όσο και με το πλασμινογόνο, και πιστεύεται ότι αυτό το σωματίδιο έχει τόσο αθηρογόνο και θρομβογόνο δυναμικό. Η Lp (α) μπορεί να αναστείλει τη θρομβόλυση και αυξημένα επίπεδα της συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να είναι μεγαλύτερος με την πα-

ρουσία αυξημένων επιπέδων LDL-C. Προς το παρόν δεν συστήνεται φαρμακευτική αγωγή για αυξημένα επίπεδα Lp(a) αλλά προτείνεται όπως οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να βρίσκονται σε επιφυλακή χαμηλώνοντας τα επίπεδα της LDL-C, ώστε με αυτόν τον τρόπο μπορεί να βοηθηθούν στην μείωση του συνολικού τους κινδύνου για CVD.



## Λιποπρωτεϊνική Φωσφολιπάση A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>)

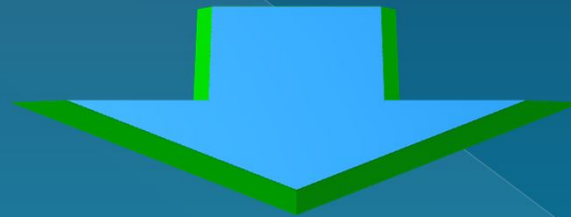
Η λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) είναι ένα ένζυμο MB 50 KDa. Δεν αυξάνεται σε συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις ή τοπικές λοιμώξεις, διότι δεν αποκρίνεται σε IL-1, IL-6 και TNFα.



Παράγεται στις αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις ως απάντηση στην παρουσία οξειδωμένων λιπιδίων. Μεταφέρεται στο πλάσμα συνδεδεμένη με λιποπρωτεΐνες. Στο πλάσμα κυκλοφορεί συνδεδεμένη κυρίως με LDL και μάλιστα με τα αθηρογόνα μικρά πυκνά σωματίδια LDL (sdLDL) και σε μικρότερη αναλογία με HDL.

Η κατανομή της Lp-PLA<sub>2</sub> μεταξύ LDL και HDL αλλάζει στους διάφορους τύπους δυσλιπιδαιμίας. Μπορεί να επηρεασθεί από αυξημένη παρουσία των επιπέδων της Lp(a) (>30 mg/dL) στο πλάσμα. Ο ρόλος της κυκλοφορούσας Lp-PLA<sub>2</sub> στην αθηροσκλήρωση εξαρτάται από το τύπο του μορίου των λιποπρωτεϊνών με τον οποίο είναι συνδεδεμένη.

**Αθηρωματικοί δείκτες**



**Διαγνωστικά «εργαλεία» στην  
στρατηγική προσέγγισης των CHD/CAD**

- **TC/HDL-C** : Λόγος της αθηρογόνου και αθηροπροστατευτικής χοληστερόλης προς την αθηροπροστατευτική χοληστερόλη
- **LDL-C/HDL-C**: Λόγος της αθηρογόνου προς την αθηροπροστατευτική χοληστερόλη. Ο λόγος LDL-C/HDL-C είναι καλύτερος προάγγελος για τον κίνδυνο CHD γιατί απεικονίζει την διπλή κατεύθυνση της κυκλοφορούσας της χοληστερόλης με έναν τρόπο που τα μεμονωμένα επίπεδα του LDL-C και το HDL-C όχι.
- **TGs/HDL-C** : Η αναλογία αυτή εκφράζει το μέγεθος των σωματιδίων της LDL . Μια υψηλή αναλογία υποδεικνύει την ύπαρξη μικρών και πυκνών σωματιδίων LDL (sd LDL), ανεξάρτητα από τα επίπεδα της LDL-C
- **Μη-HDL-C**: Έμμεση εκτίμηση της ολικής απολιποπρωτεΐνης Β που περιέχεται σε λιποπρωτεΐνες και θεωρούνται αθηρογόνες, δηλαδή, τις VLDL, IDL, και LDL, καθώς και της Lp(a).

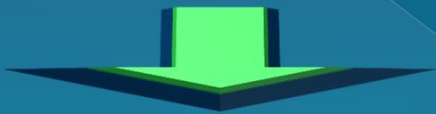


- **ApoB:** Ως μια πιο αξιόπιστη εκτίμηση της προαθηρογόνου λιπιδαιμικής ταυτότητας ενός ατόμου, από γενικές μετρήσεις της LDL-C. Η apoB είναι ισχυρότερος ανεξάρτητος προάγγελος CHD από την LDL-C διότι δεν επηρεάζεται από μια μεταβλητή περιεκτικότητα σε χοληστερόλη του μορίου της
- **LDL-C/ApoB:** Δείκτης του μεγέθους των LDL σωματιδίων, ή ως καλύτερο εργαλείο για την ανίχνευση του φαινότυπου της LDL σε υπερινσουλιαιμία ή αντίσταση στην ινσουλίνη, ή ως δείκτης επιτυχούς υπολιπιδαιμικής αγωγής
- **ApoB/ApoA1:** Λόγος των αθηρογόνων προς τα αντιαθηρογόνα σωματίδια. Η χρήση της αναλογίας αυτής, λαμβάνει υπόψη πίο πολύ, εάν όχι όλες, τις ευεργετικές αλλαγές στο μεταβολισμό λιποπρωτεϊνών που παράγονται από την υπολιπιδαιμική αγωγή (προκαλούν μειωμένα επίπεδα της LDL-C αλλά δεν αλλάζουν το μέγεθος των σωματιδίων), παρέχει μια αξιοπρόσεκτη συνέχεια του κινδύνου, χωρίς το προφανές κατώτατο όριο για το όφελος

**Non-HDL-Χοληστερόλη(Non - HDL- C)**



**Η νέα κακή HDL-C**

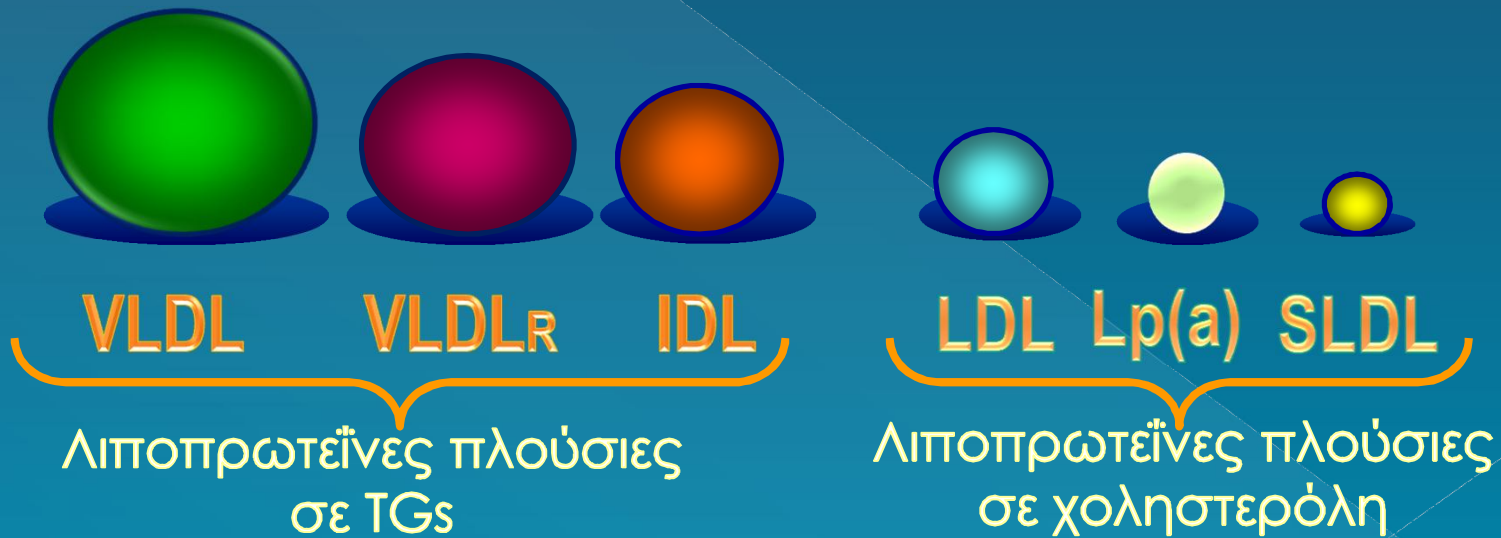


**$\text{Non-HDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} = \text{VLDL-C} + \text{LDL-C}$**



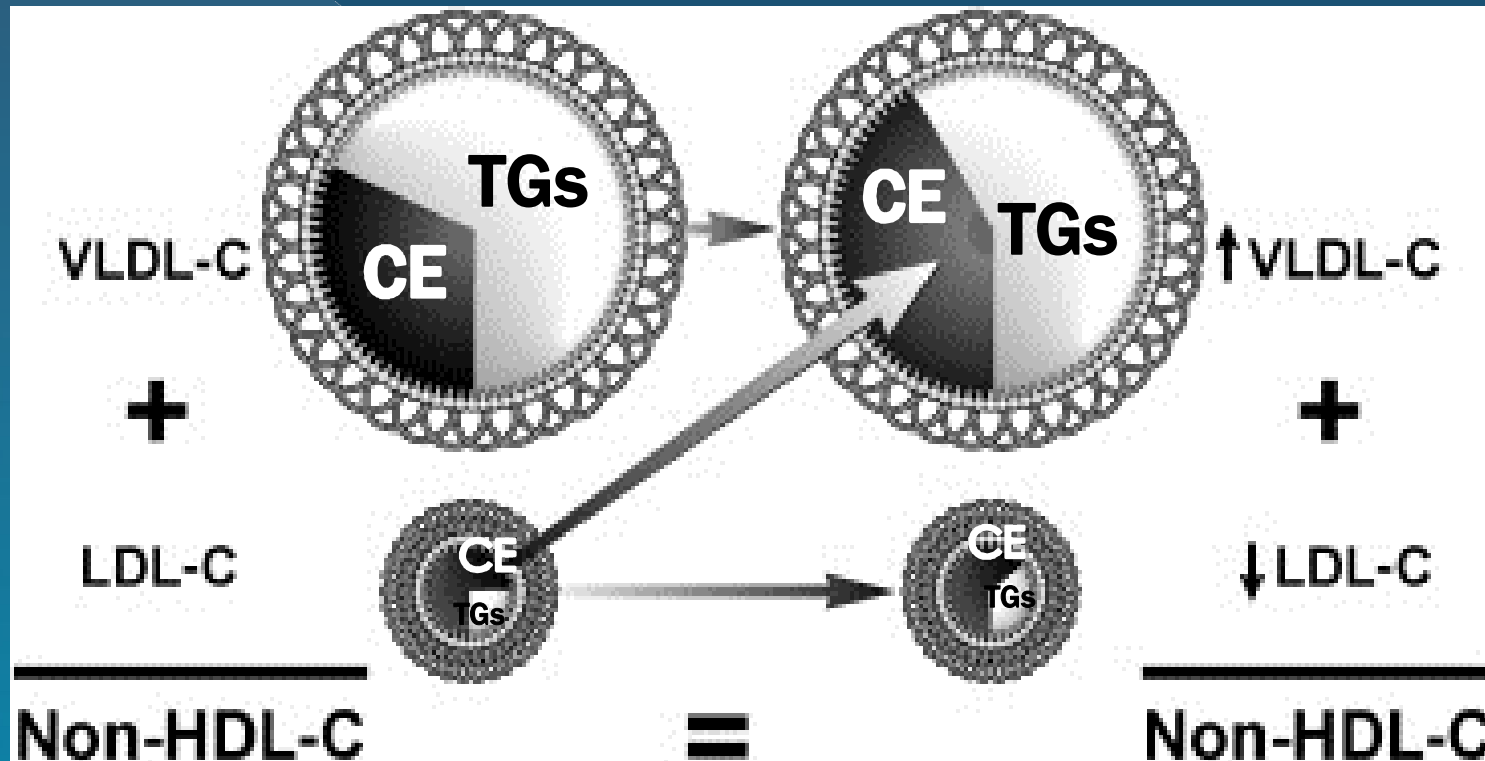
# Τα αθηρογόνα σωματίδια

Μετρήσεις { ApoB  
Non-HDL-C



Όσο μικρότερο είναι το σωματίδιο τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος

Η μέτρηση της LDL-C υποτιμά τον αριθμό των σωματιδίων LDL όταν η περίσσεια της χοληστερόλης στην LDL είναι φτωχή



# Προσυμπτωματικός εργαστηριακός έλεγχος ενηλίκου

## Βιοχημικός καρδιομεταβολικός έλεγχος

<b>Ολική χοληστερόλη(TC)</b>	<b>202.0</b>	<b>mg/dL</b>	Ενήλικες(>18 ετών) Επιθυμητά : <200 Οριακά υψηλά: 200–239 Υψηλά : >240
Μέθοδος: Ενζυματική, χρωματομετρική			
<b>HDL-χοληστερόλη (HDL-C)</b>	<b>44.8</b>	<b>mg/dL</b>	Χαμηλά: <40 Υψηλά: >60
Μέθοδος: Ομοιογενής ενζυμική χρωματομετρική			
<b>LDL-χοληστερόλη άμεση (LDL-C)</b>	<b>119</b>	<b>mg/dL</b>	Φυσιολογικά: <100 Οριακά φυσιολογικά: 100-129 Οριακά υψηλά: 130-159 Υψηλά: 160-189 Πολύ υψηλά: >189
Μέθοδος: Ενζυμική εκλεκτική προστατευτική			
<b>Τριγλυκερίδια (TGs)</b>	<b>198.0</b>	<b>mg/dL</b>	Φυσιολογικά: <150 Οριακά υψηλά: 150–199 Υψηλά: 200–499 Πολύ υψηλά: >499
Μέθοδος: Ενζυματική, χρωματομετρική			
<b>sd-LDL-χοληστερόλη(sd-LDL-C)</b>	<b>47.9</b>	<b>mg/dL</b>	>21ετών: 9,5-48,0
Μέθοδος: Ομοιογενής ενζυμική χρωματομετρική			
<b>Γλυκόζη(FPG)</b>	<b>115.0</b>	<b>mg/dL</b>	Γλυκόζη νηστείας ορού Φυσιολογική γλυκόζη 65,0-100 Διαταραγμένη γλυκόζη 100 - 125 Πιθανός σακχαρώδης διαβήτης ≥126
Μέθοδος : Ενζυμική εξοκίνησης			
<b>Ινσουλίνη(INS)</b>	<b>20.8</b>	<b>μU/mL</b>	Ινσουλίνη νηστείας (IRI) ≥8 ετών 2,6 - 21,0
Μέθοδος:CLIA			
*Τιμές αναφοράς σύμφωνα με τις συστάσεις της Επιτροπής Θεραπείας Ενηλίκων III (Adult Treatment Panel III) του Αμερικανικού Προγράμματος για τη Χοληστερόλη (NCEP)			
** Σύμφωνα με τις νέες συστάσεις για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του διαβήτη της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) [Diabetes Care, Volume 34, Supplement 1, January 2011]			

## Αξιολόγηση βιοχημικού καρδιομεταβολικού ελέγχου

			Αξιολόγηση σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (CVD)	
<b>LDL-χοληστερόλη(LDL-C)</b>	<b>167</b>	mg/dL	Φυσιολογικά:	<100
			Οριακά φυσιολογικά:	100-129
			Οριακά υψηλά:	130-159
			Υψηλά:	160-189
			Πολύ υψηλά:	>189
Μέθοδος: Υπολογιστική				
<b>VLDL-χοληστερόλη(VLDL-C)</b>	<b>39.6</b>	mg/dL	Χαμηλός :	<30.0
			Μέσος :	30.0-40.0
			Υψηλός :	>40.0
Μέθοδος: Υπολογιστική				
<b>Μη HDL-χοληστερόλη</b>	<b>157</b>	mg/dL	Φυσιολογικά:	<130
			Οριακά υψηλά:	130 –159
			Υψηλά:	160 –189
			Πολύ υψηλά:	>189
Μέθοδος: Υπολογιστική				
<b>TC/HDL-C</b>	<b>4.5</b>			
			Ανδρες	Γυναίκες
			Χαμηλός	<3,4
			Ήπιος	3,4 - 4,0
			Μέσος	4,1 - 4,6
			Υψηλός	4,7- 5,5
			Πολύ υψηλός:	>5,5
Μέθοδος: Υπολογιστική				
<b>% HDL-C της TC</b>	<b>22.2</b>	%	Χαμηλός :	<25.0
			Μέσος :	9.0-25.0
			Υψηλός :	<9.0
Μέθοδος: Υπολογιστική				
<b>LDL-C/ HDL-C</b>	<b>2.7</b>		Χαμηλός	<3,3
			Ήπιος	3.3 - 4.4
			Μέσος	4.4 - 7.1
			Υψηλός	7.1 - 11.0
			Πολύ υψηλός	>11.0
Μέθοδος: Υπολογιστική				
<b>TGs/ HDL-C</b>	<b>4.5</b>		Χαμηλός	<2,5
			Μέσος	2,6 – 3,8
			Υψηλός	>3,8
Μέθοδος: Υπολογιστική				
<b>Δείκτης αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (HoMA-IR)</b>	<b>5.9</b>		Εκτίμηση αντίστασης στην ινσουλίνη(IR)	
			Φυσιολογική IR	<2,5
			Ήπια - μέτρια IR	2,5-4,8
			Έντονη IR	>4,8
Μέθοδος: Υπολογιστική				

\*Τιμές αναφοράς σύμφωνα με τις συστάσεις της Επιτροπής Θεραπείας Ενηλίκων III (Adult Treatment Panel III) του Αμερικανικού Προγράμματος για τη Χοληστερόλη (NCEP)

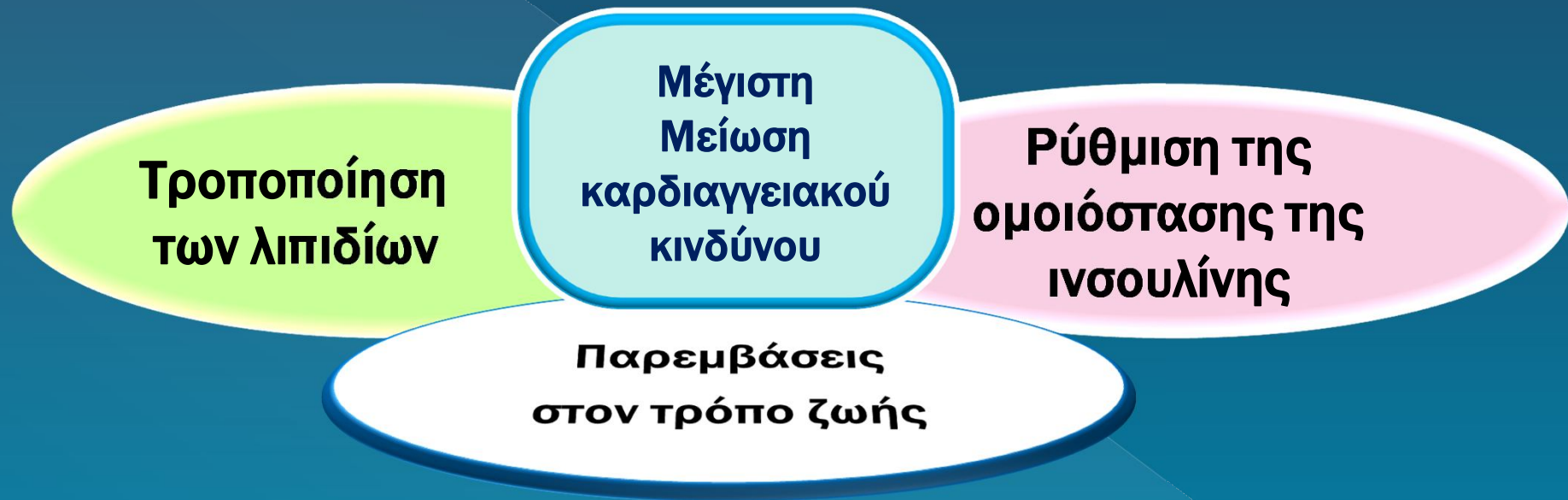


## Ειδικός καρδιομεταβολικός έλεγχος

<b>Απολιποπρωτεΐνη Β (ΑροΒ)</b>	<b>142</b>	mg/dL	Ηλικία >18 ετών	Άνδρες 63-138	Γυναίκες 59-125
Μέθοδος:ΤΙΑ					
<b>Απολιποπρωτεΐνη Α1 (ΑροΑ1)</b>	<b>126</b>	mg/dL	Ηλικία >18 ετών	Άνδρες 94-178	Γυναίκες 101-199
Μέθοδος:ΤΙΑ					
<b>Λιποπρωτεΐνη (α) [LP(a)]</b>	<b>8.6</b>	mg/dL	Επιθυμητά: <20,0 Οριακός κίνδυνος: 20,0 - 30,0 Υψηλός κίνδυνος : >30,0		
Μέθοδος:ΤΙΑ					
<b>hs-CRP</b>	<b>1.2</b>	mg/L	Χαμηλός κίνδυνος: <1.0 Οριακός κίνδυνος: 1.0-3.0 Υψηλός κίνδυνος : >3.0 Οξεία φλεγμονή : >10.0		
Μέθοδος:ΤΙΑ					
<b>Λιποπρωτεϊνική Φωσφολιπάση Α<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>)</b>	<b>212</b>	ng/mL	Επιθυμητά: <200,0 Οριακός κίνδυνος: 200,0 - 234,0 Υψηλός κίνδυνος : >234,0		
Μέθοδος:ELISA					
<b>ΑροΒ/ ΑροΑ1</b>	<b>1.13</b>		Χαμηλός:	Άνδρες <0,60-0,90	Γυναίκες 0,47-0,64
Μέθοδος: Υπολογιστική			Μέσος :	0,91-1,22	0,65-0,90
			Υψηλός :	1,23-1,49	0,91-1,15
			Πολύ υψηλός:	≥1,50	≥1,16
<b>LDL-C/ ΑροΒ</b>	<b>0.84</b>		> 1.0 μεγάλα σωματίδια LDL < 1.0 μικρά σωματίδια LDL		
Μέθοδος: Υπολογιστική					



# Πολυπαραγοντική προσέγγιση για πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου



# Θεραπεία μικτής υπερλιπιδαιμίας

↑ LDL-C, ↑ TGs, ↓ HDL-C

Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής

Φαρμακευτική αγωγή

Στάδιο

1

Η μείωση της LDL-C είναι ο 1<sup>ος</sup> στόχος

Στάδιο

2

Η μείωση της Non HDL-C είναι ο 2<sup>ος</sup> στόχος. Αύξηση της στατίνης ή προσθήκη νιασίνης ή φιβράτης

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486-2497.

# Οι τρείς κανόνες της υπολιπιδαιμικής αγωγής στην δυσλιπιδαιμία

Όλοι οι διαβητικοί πρέπει να παίρνουν στατίνη

↑ LDL - Στατίνες



# Πλάνο θεραπείας της **LDL-C**

**Επίπεδο κινδύνου και έναρξη υπολιπιδαιμικής  
θεραπείας με στατίνες:**

**Μείωση  
LDL-C**

## **Υψηλό**

Αρχίστε άμεσα στατίνη σε όλους τους ασθενείς με:  
Στεφανιαία νόσο  
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο  
Περιφερική αρτηριακή νόσο  
Τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη ή τύπου 1 > 40 ετών  
Χρόνια νεφρική νόσο με GFR <60 ml/min  
Framingham score >20%

<70 mg/dL ή μείωση της  
LDL-C κατά 50%

## **Μέτριο**

2 τουλάχιστον παράγοντες κινδύνου χωρίς εγκατεστημένη αγγειακή νόσο  
Έναρξη αγωγής εάν μετά 3 μήνες υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης: LDL-C > 130 mg/dL  
Προαιρετική χορήγηση στατίνης σε άτομα με LDL-C 100-129 mg/dL  
Framingham score 10%-20%

<100 mg/dL

## **Χαμηλό**

0-1 παράγοντες κινδύνου χωρίς στεφανιαία νόσο  
Έναρξη αγωγής όταν: LDL-C >190 mg/dL  
Προαιρετική χορήγηση στατίνης σε άτομα με LDL-C 160-190 mg/dL  
Framingham score <10%

< 130 mg/dL  
(σε άτομα με οικογενή  
υπερχοληστερολαιμία ο  
στόχος είναι μείωση της  
LDL-C <100mg/dL)

# Που βαδίζουμε ??

20000 π.χ.

2012

Παλεολιθική εποχή

21<sup>ος</sup> αιώνας



Η τεχνολογία έχει αλλάξει πολύ τον τρόπο που ζούμε

συντήρηση

τρόφιμα πλούσια  
σε ζωικά λίπη



Όμως, δεν έχουμε αλλάξει τον τρόπο ζωής μας

Απλός γενότυπος

Ευαίσθητος γενότυπος