



ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ - ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Ευάγγελος Λυμπερόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας-Μεταβολικών Νοσημάτων Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Ειδική Νοσολογία, Λαϊκό Νοσοκομείο

Δ/ντής: Καθηγητής Π. Σφηκάκης

<https://www.appk.gr>

LIPOPROTEIN STRUCTURE

Apoprotein

Apoprotein

POLAR
SURFACE COAT

NONPOLAR
LIPID CORE

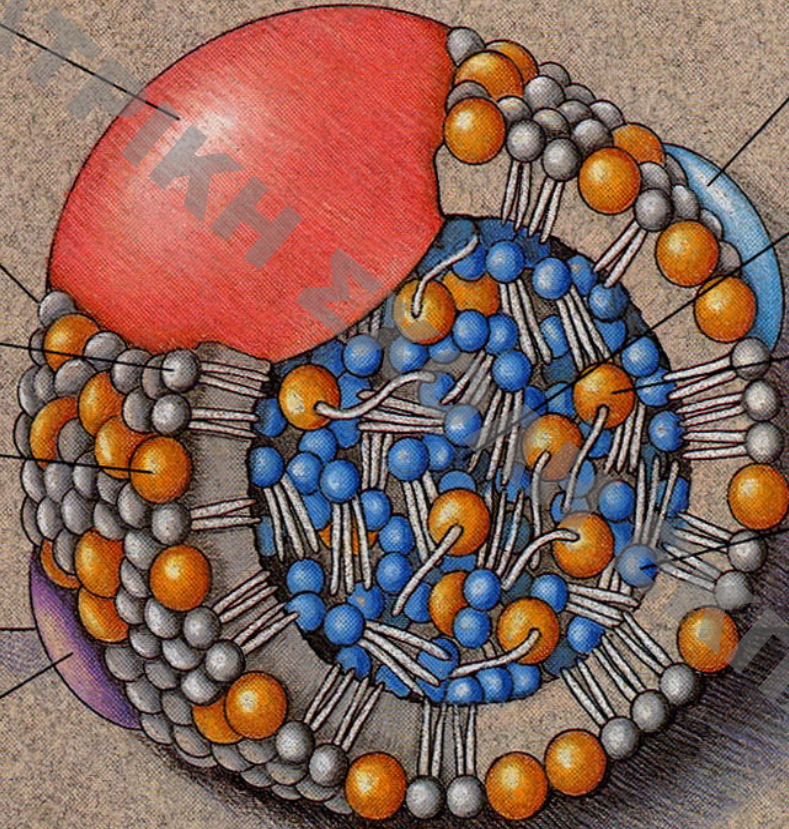
Phospholipid

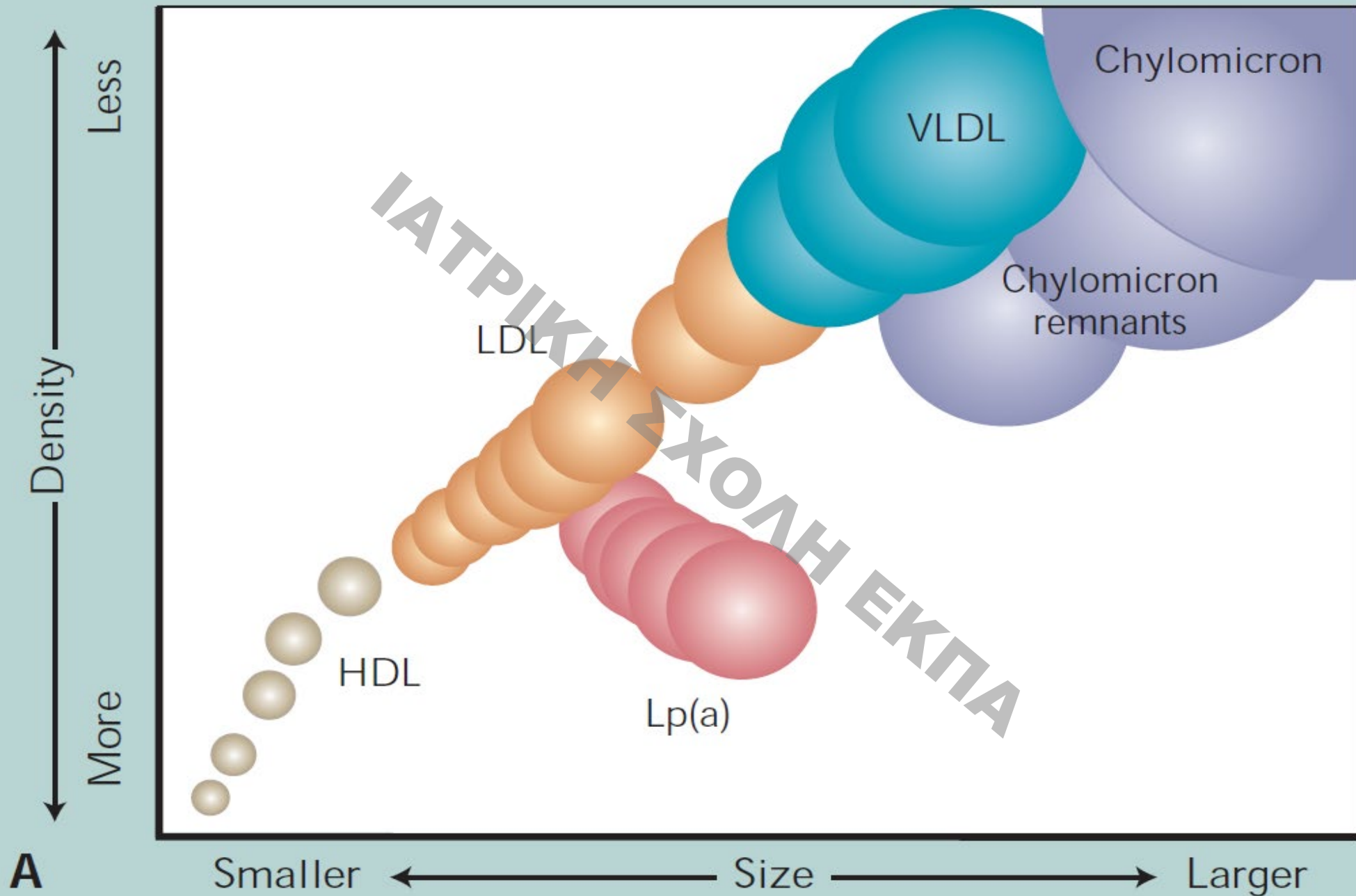
Cholesterol
Ester

Unesterified
Cholesterol

Triglyceride

Apoprotein



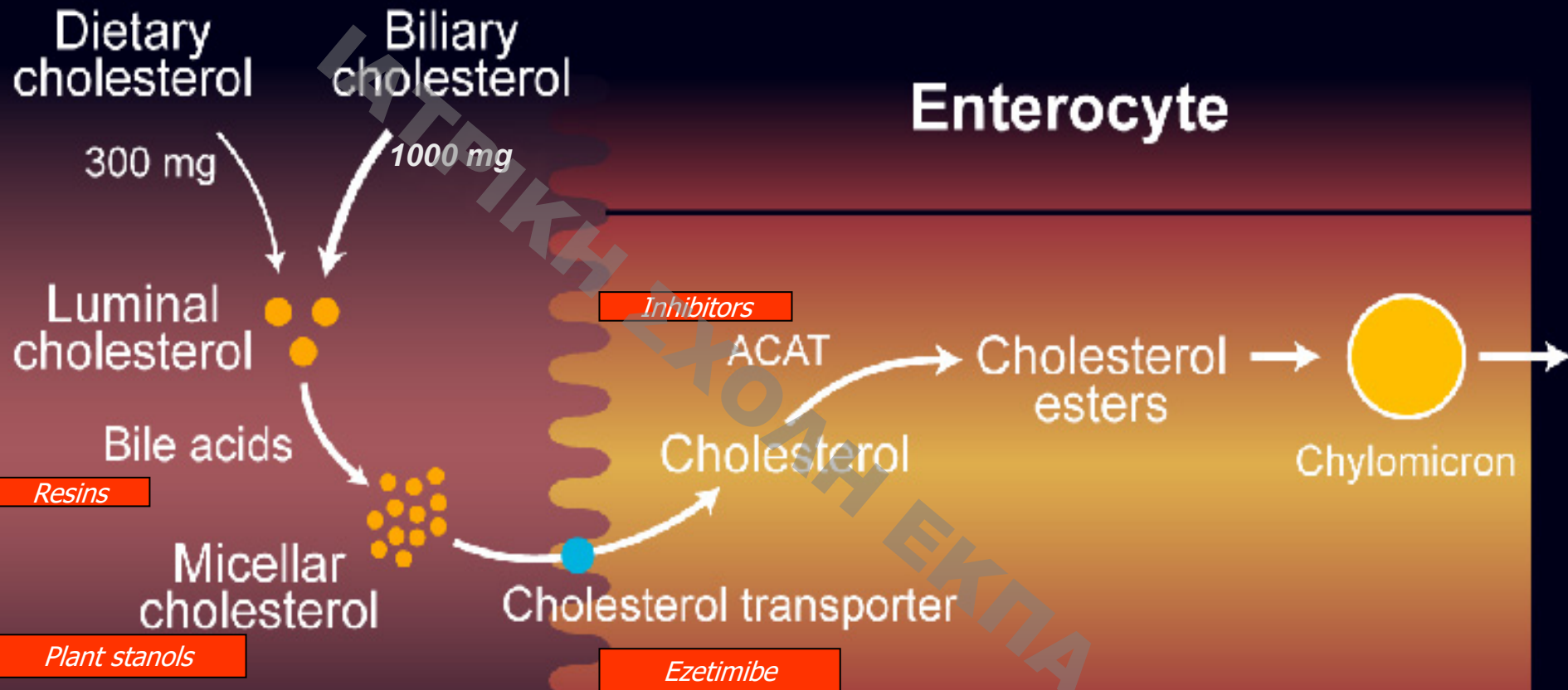


ΕΞΩΓΕΝΗΣ ΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

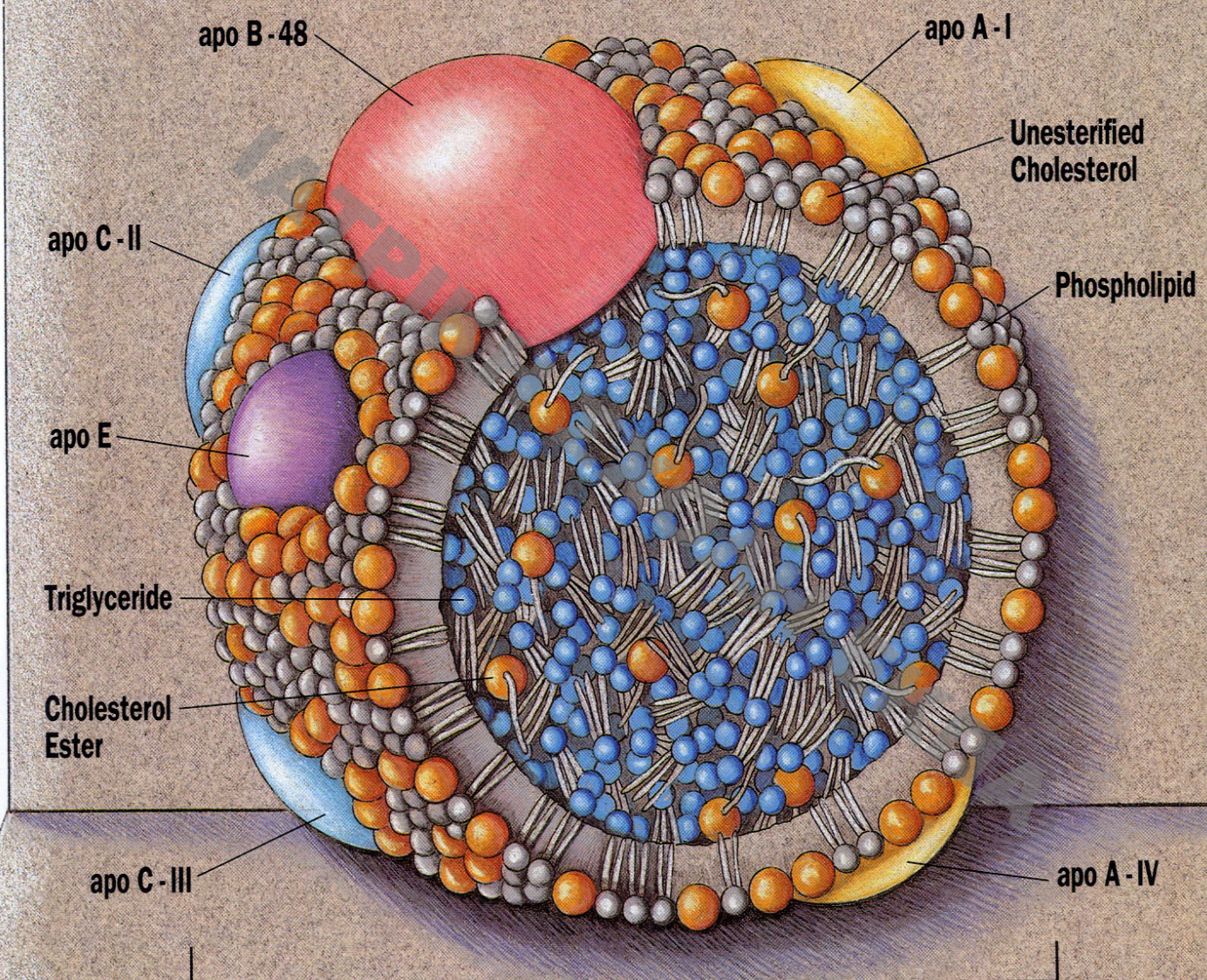
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ
ΤΟΥ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΚΠΑ

Cholesterol Absorption in the Intestine



CHYLOMICRON



apo B - 48

apo A - I

Unesterified Cholesterol

apo C - II

Phospholipid

apo E

Triglyceride

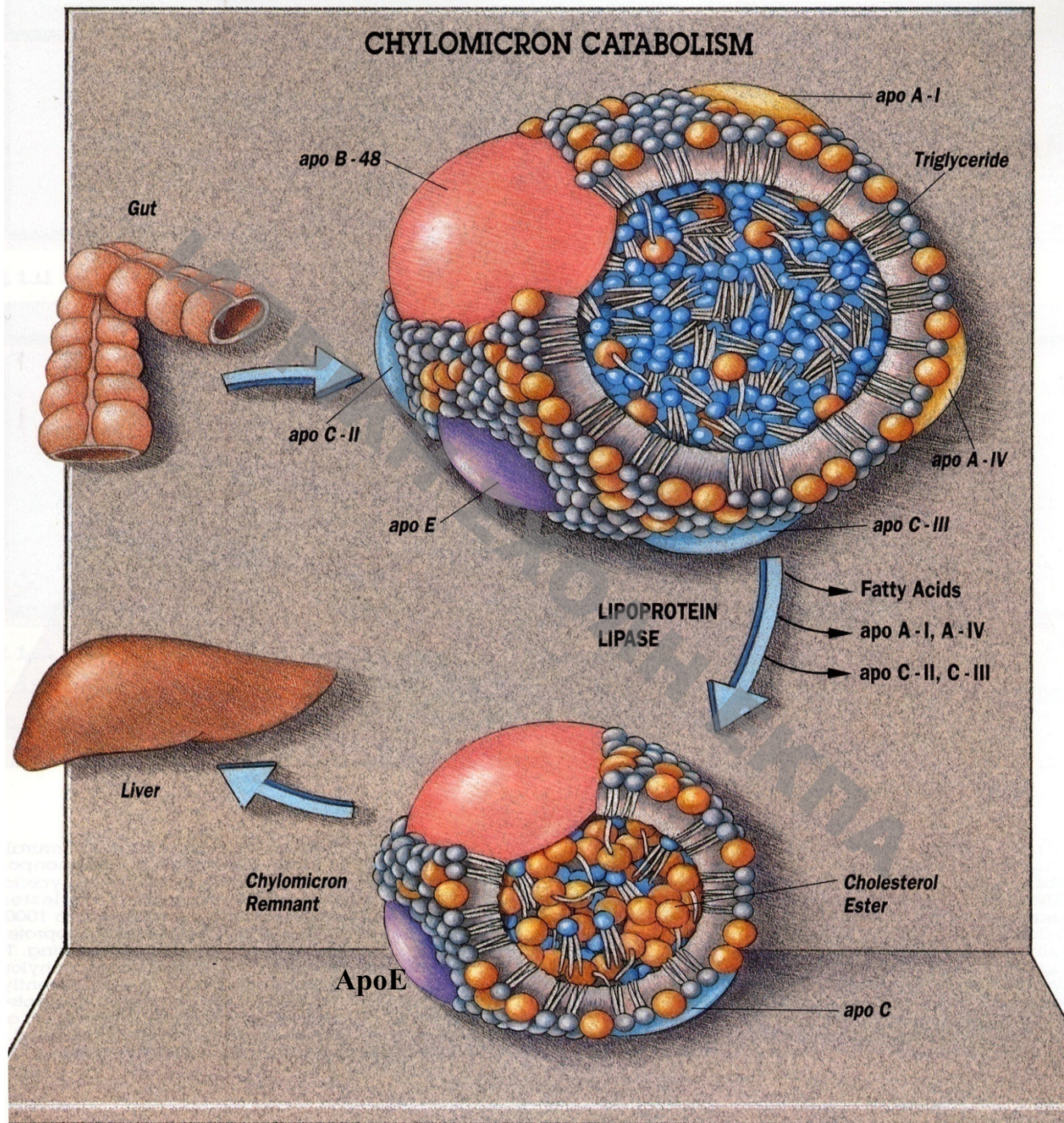
Cholesterol Ester

apo C - III

apo A - IV

DIAMETER: 1000 - 4000 Å

CHYLOMICRON CATABOLISM



FATTY ACID TRANSPORT

Triglyceride - Rich Lipoprotein

Fatty Acids

FATTY ACID - ALBUMIN COMPLEXES

Fatty Acids

Adipose - Tissue Lipase

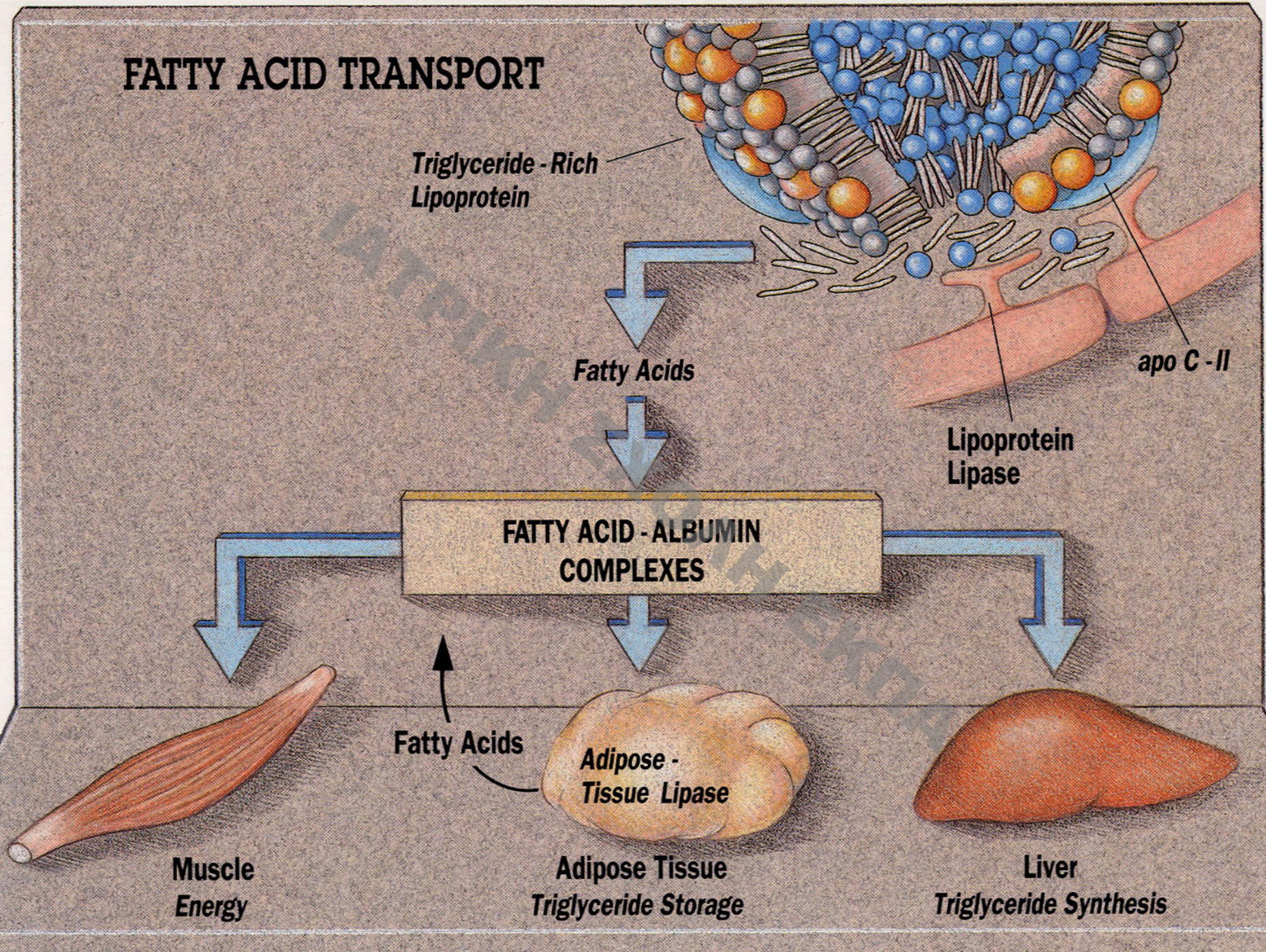
Muscle Energy

Adipose Tissue Triglyceride Storage

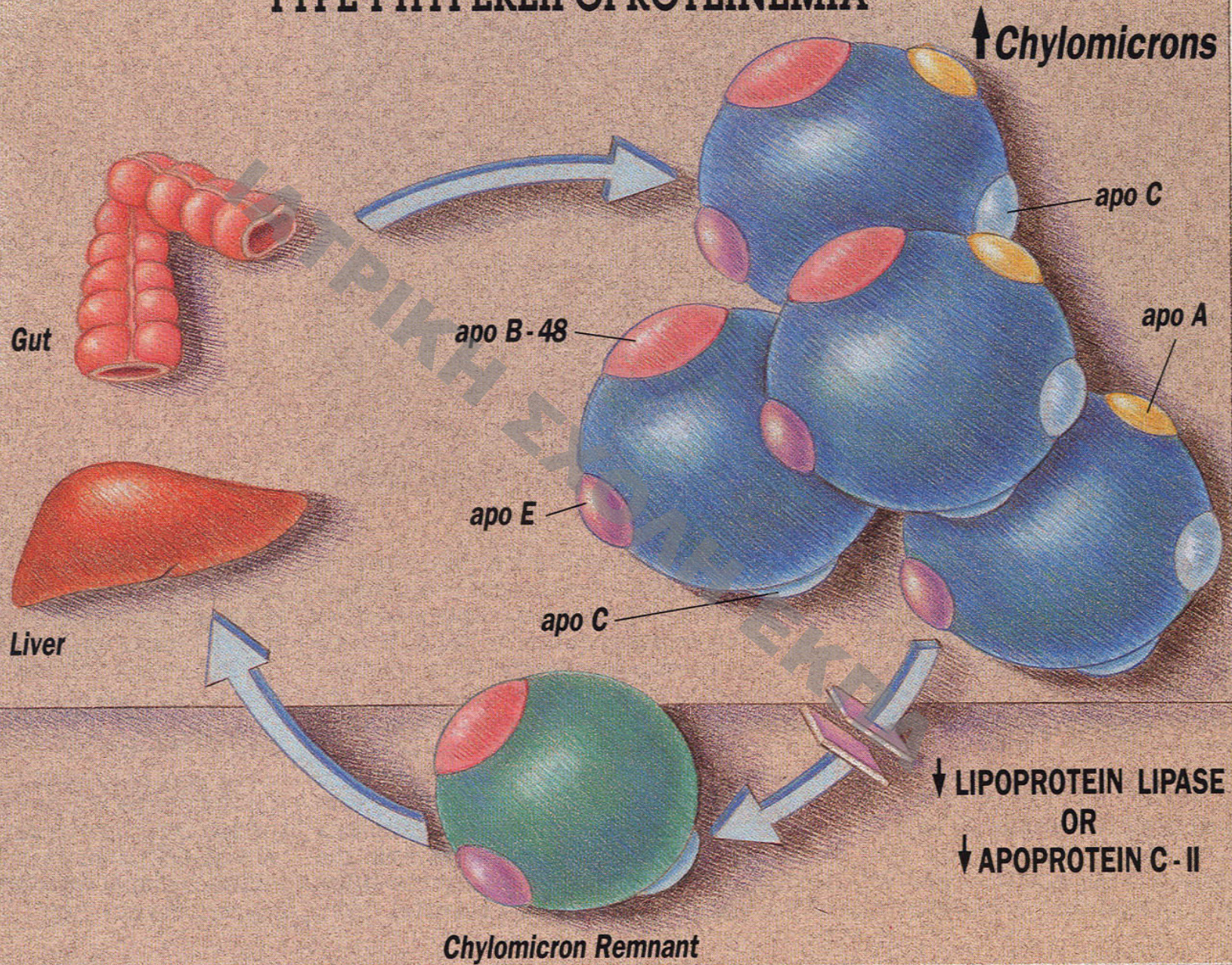
Liver Triglyceride Synthesis

apo C - II

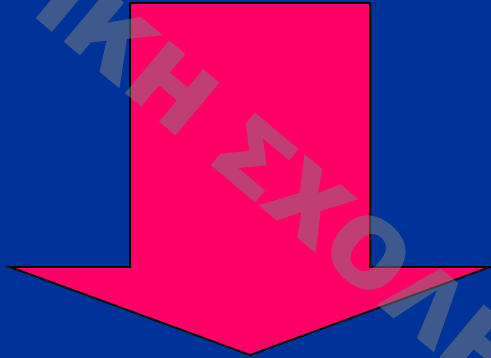
Lipoprotein Lipase



TYPE I HYPERLIPOPROTEINEMIA



TGs > 880 mg/dL



ΧΥΛΟΜΙΚΡΟΝΑΙΜΙΑ

ΧΥΛΟΜΙΚΡΟΝΑΙΜΙΑ (TGs > 880 mg/dL)

❖ Οικογενής (έλλειψη της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης ή σπάνια της apoCII)

❖ Επίκτητη

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΧΥΛΟΜΙΚΡΟΝΑΙΜΙΑ (Υπερλιπιδαιμία τύπου I)

➤ ↑↑ χυλομικρά, ↑↑↑ TRG

➤ Ιστορικό κοιλιακού άλγους ή και παγκρεατίτιδας

➤ Έλλειψη LPL (λιποπρωτεϊνικής λιπάσης)

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΧΥΛΟΜΙΚΡΟΝΑΙΜΙΑ

➤ ↑↑χυλομικρά, ↑ VLDL, ↑↑↑ TRG

➤ Υποκείμενη γενετική διαταραχή

+

Επίκτητη διαταραχή του μεταβολισμού
των πλούσιων σε TG λιποπρωτεϊνών

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΧΥΛΟΜΙΚΡΟΝΑΙΜΙΑΣ

↑ σωματικού βάρους

Διαβήτης

Υποθυρεοειδισμός

Κατάχρηση αλκοολούχων ποτών

Φάρμακα

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΑ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ

❖ **Ιντερφερόνη**

❖ **Ρητινοειδή**

❖ **Οιστρογόνα**

❖ **Ταμοξιφαίνη**

❖ **β-αποκλειστές**

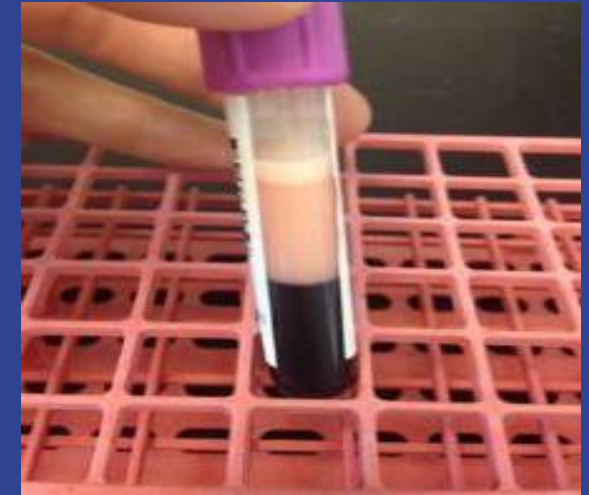
ΧΥΛΟΜΙΚΡΟΝΑΙΜΙΑ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- ✓ Υποτροπιάζοντα κοιλιακά άλγη-οξεία παγκρεατίτιδα
- ✓ Lipemia retinalis
- ✓ Ξανθώματα
- ✓ Λιπαιμικός ορός

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

Diagnosing the Presence of Chylomicrons

- Hallmark is abnormal persistence of circulating chylomicrons following a fasting period from 12 – 14 hours
- “Refrigerator Test”
 - Confirms the presence of chylomicrons
 - Blood samples stand in refrigerator overnight
 - Chylomicrons float to the top, forming a creamy layer



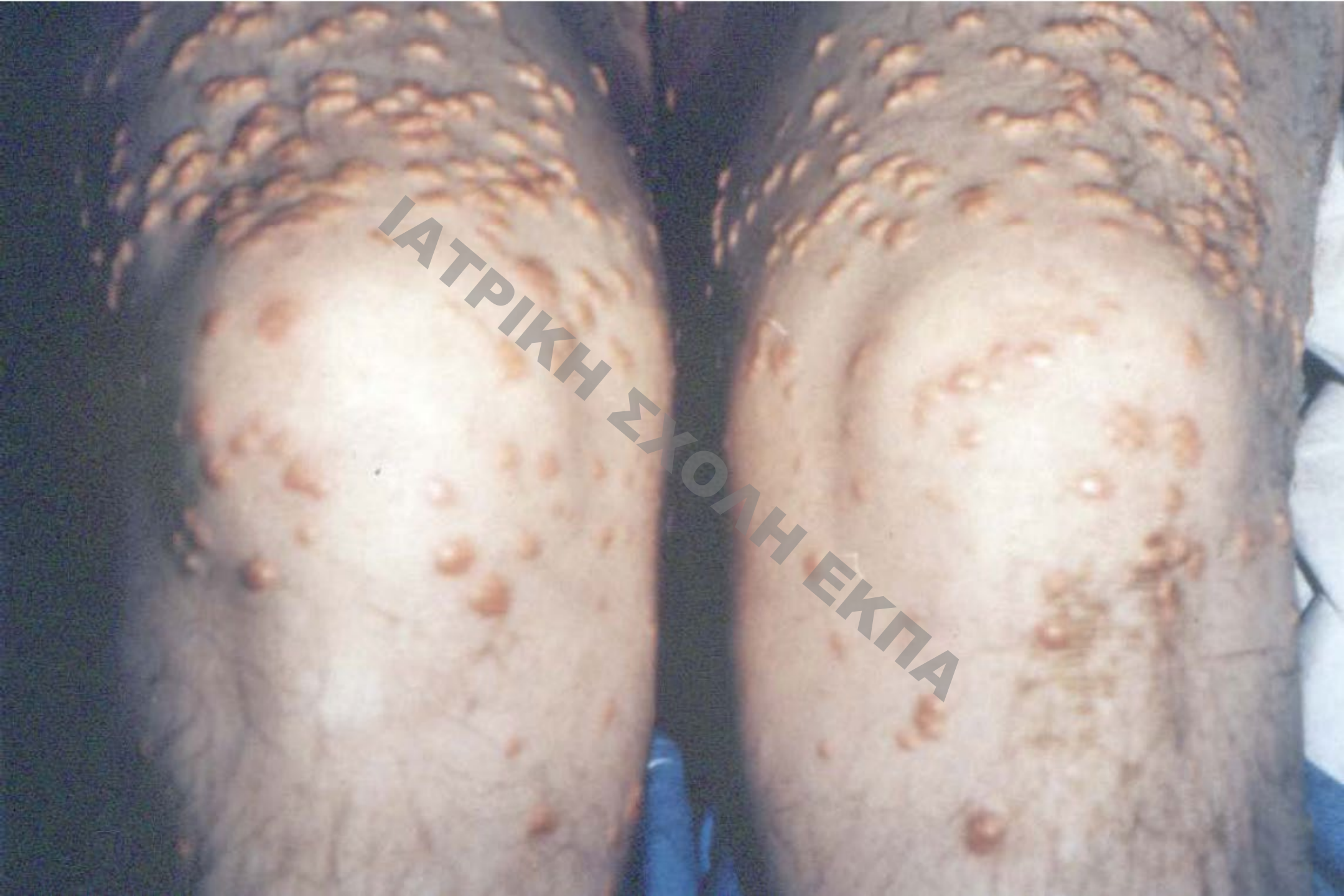
Clinical Manifestations of FCS: Lipemia Retinalis



Clinical Manifestations of FCS: Eruptive Xanthomas



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ



ΧΥΛΟΜΙΚΡΟΝΑΙΜΙΑ- ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

✓ ↑↑↑ χυλομικρά → ↑↑↑ TRG

✓ ↑ T CHOL (στην επίκτητη μορφή)

✓ Αδυναμία προσδιορισμού βιοχημικών παραμέτρων
→ διαδοχικές αραιώσεις

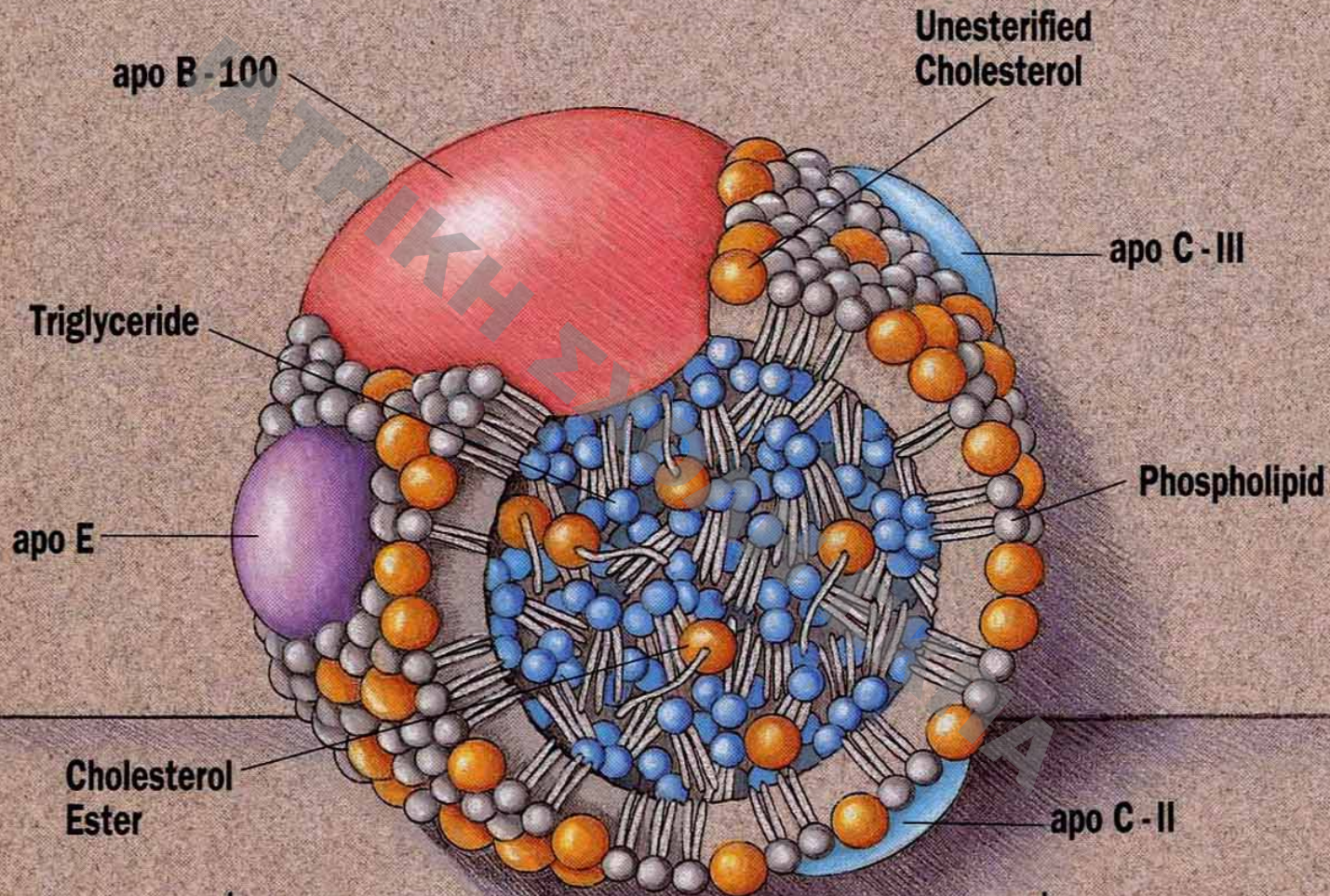
✓ Ψευδοϋπωνατριαιμία

ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ
VLDL-IDL-LDL

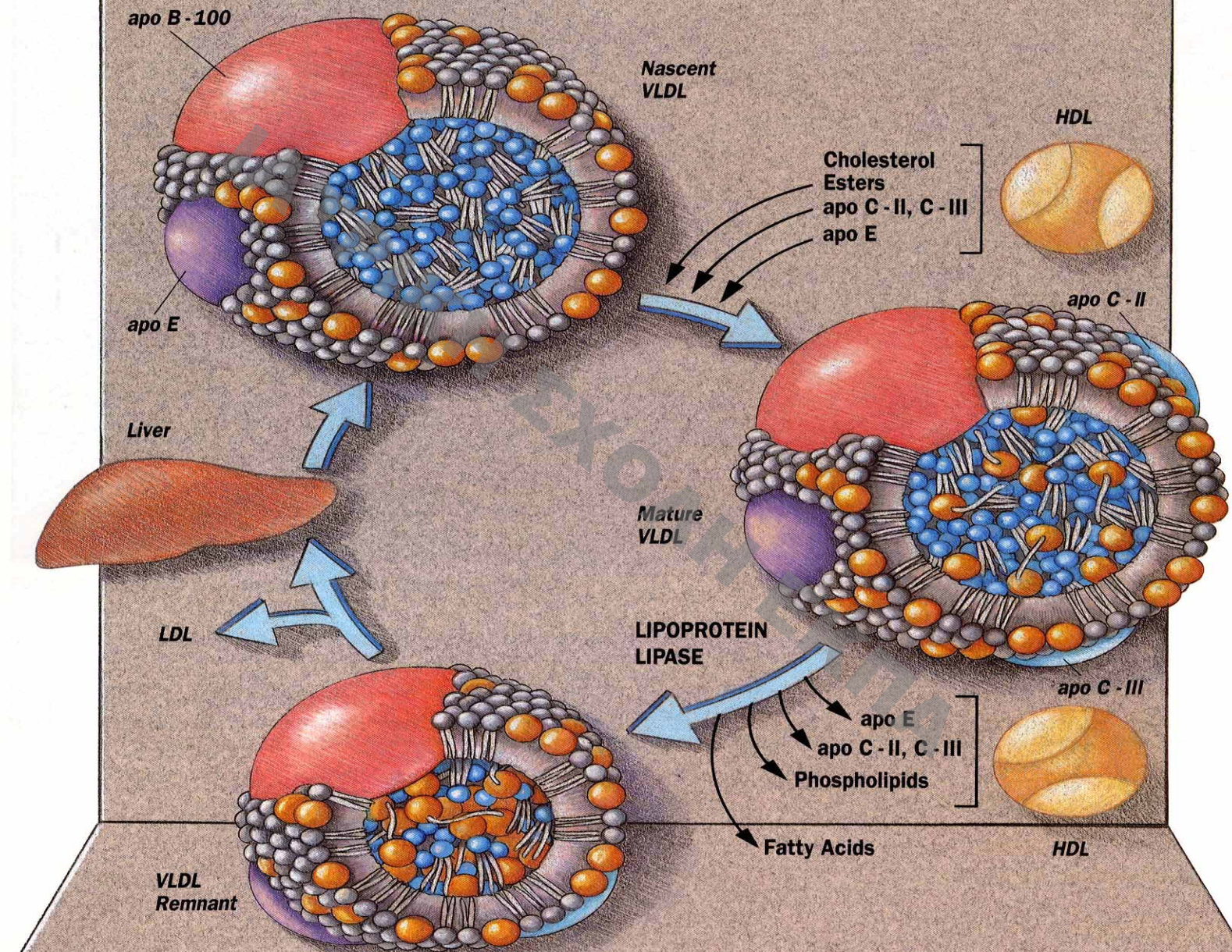
ΙΑΤΡΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑ

VERY LOW-DENSITY LIPOPROTEIN

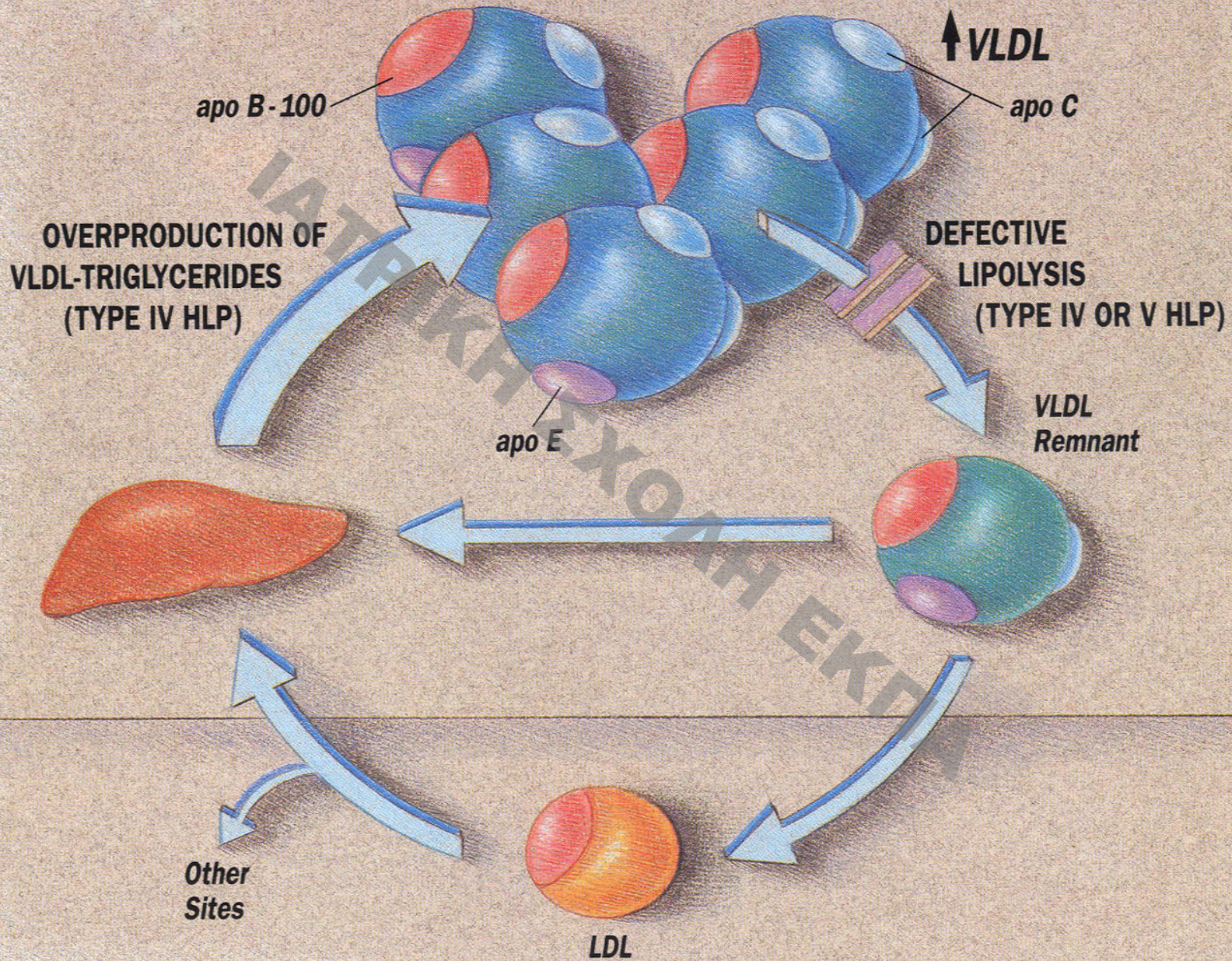


DIAMETER: 400 - 700 Å

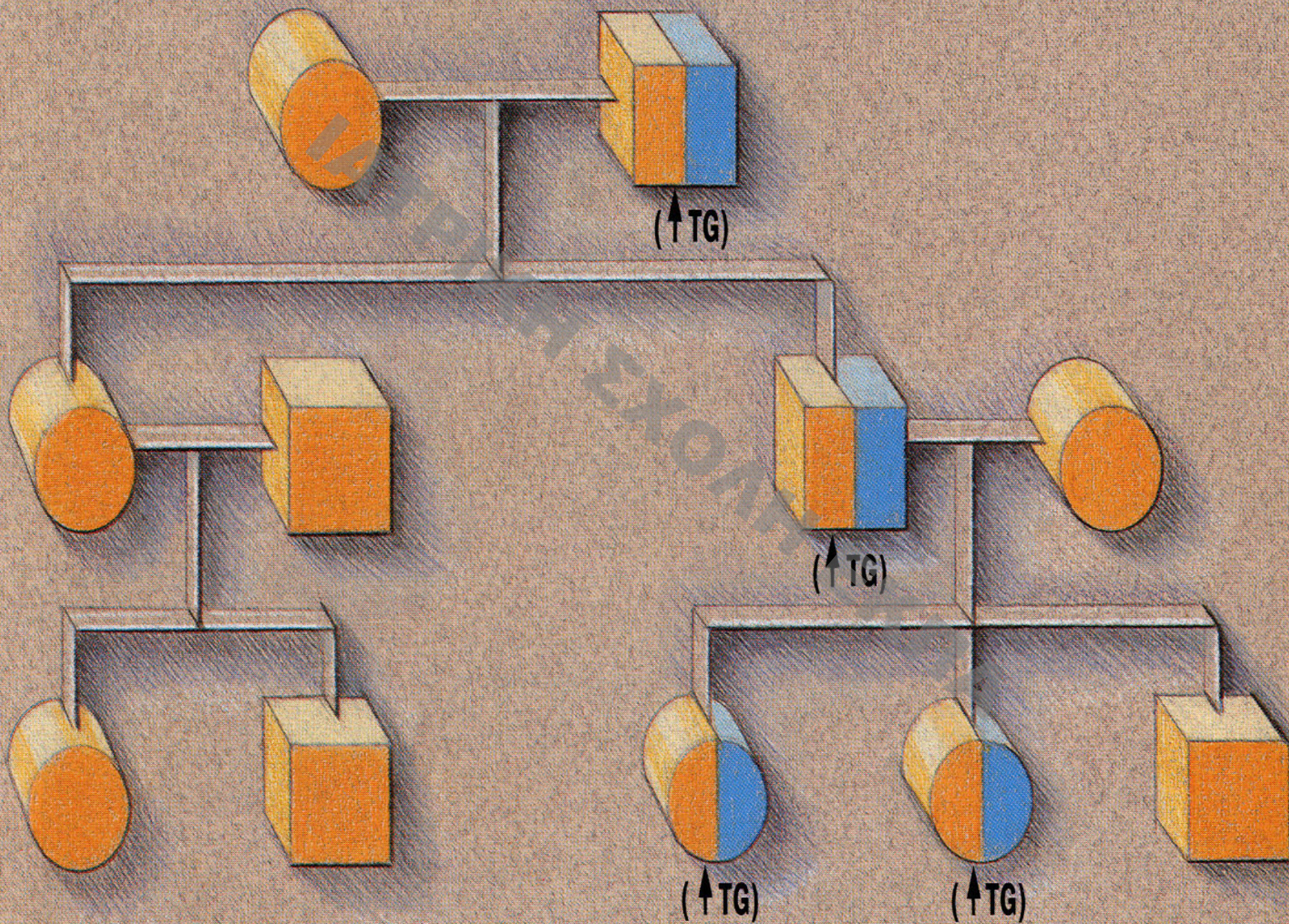
METABOLISM OF VLDL



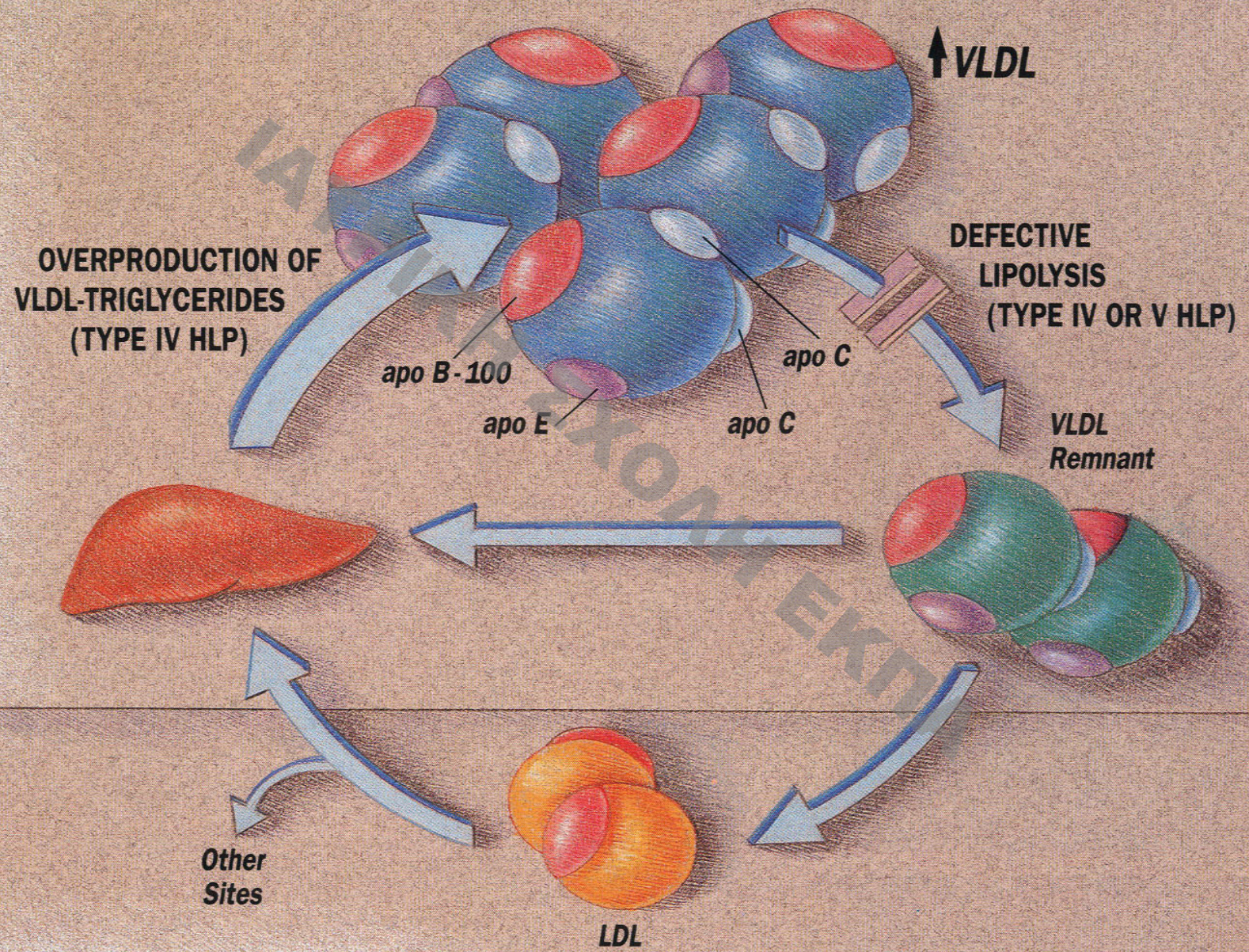
FAMILIAL HYPERTRIGLYCERIDEMIA



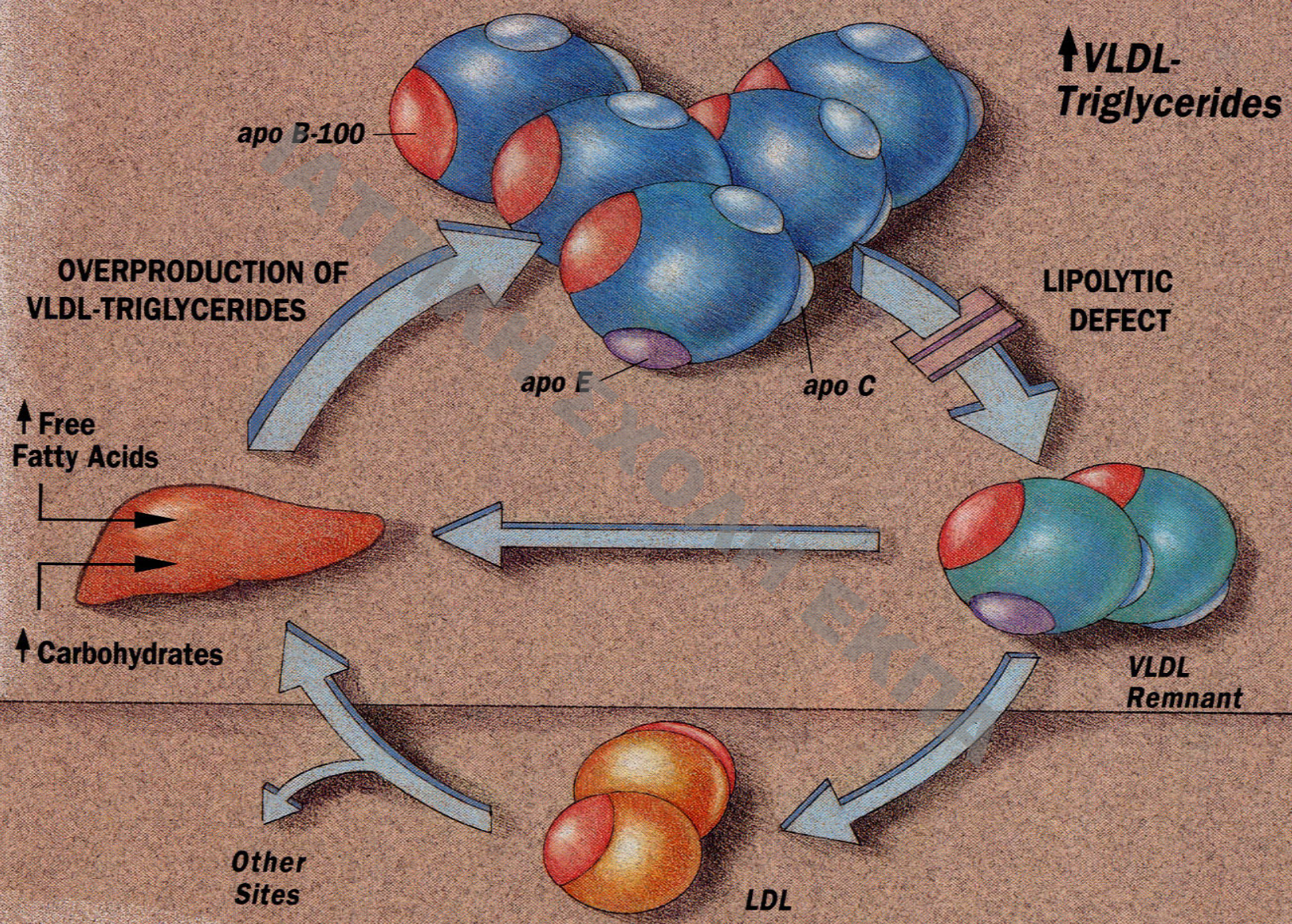
FAMILIAL HYPERTRIGLYCERIDEMIA



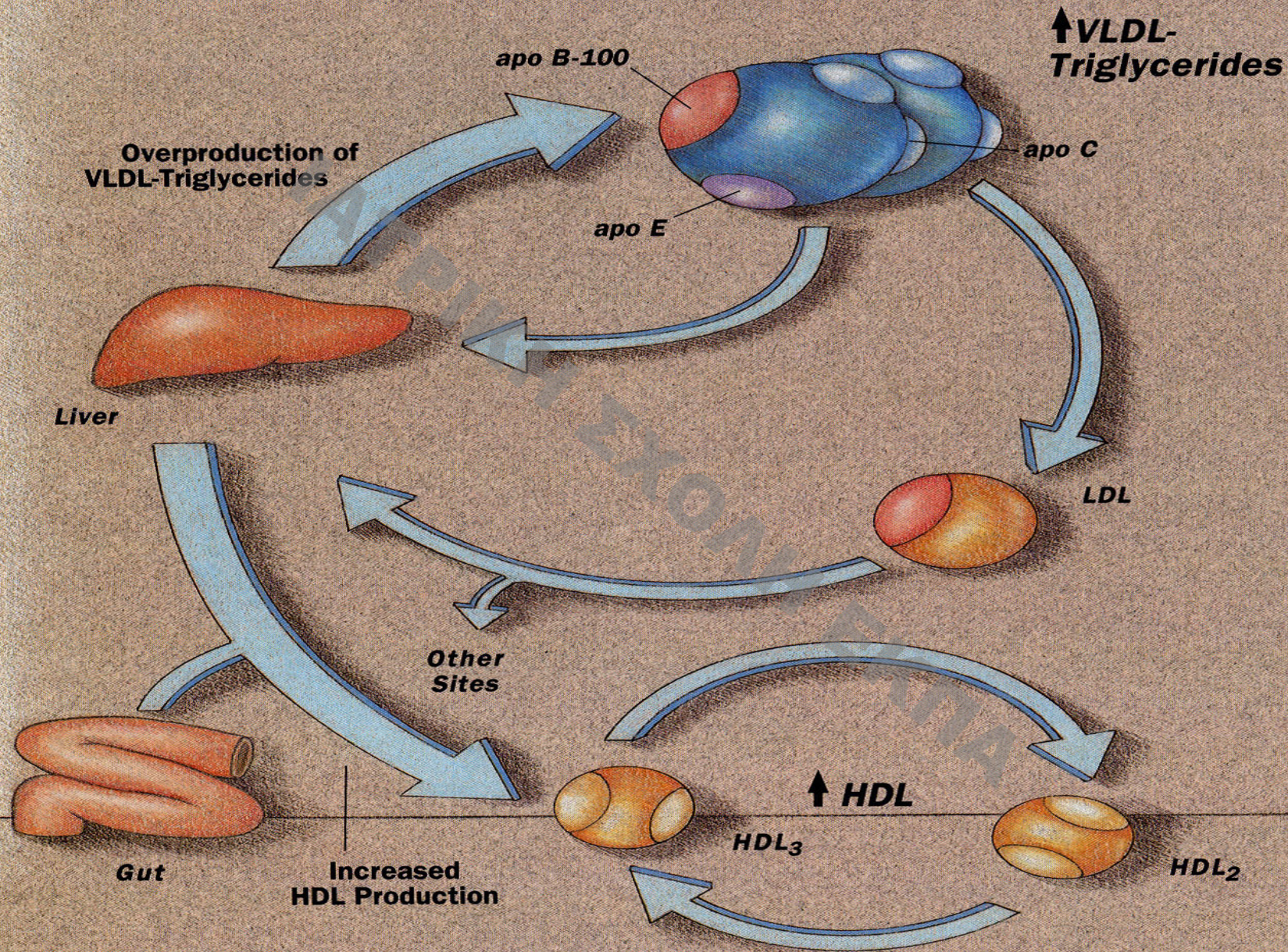
DIABETIC HYPERTRIGLYCERIDEMIA



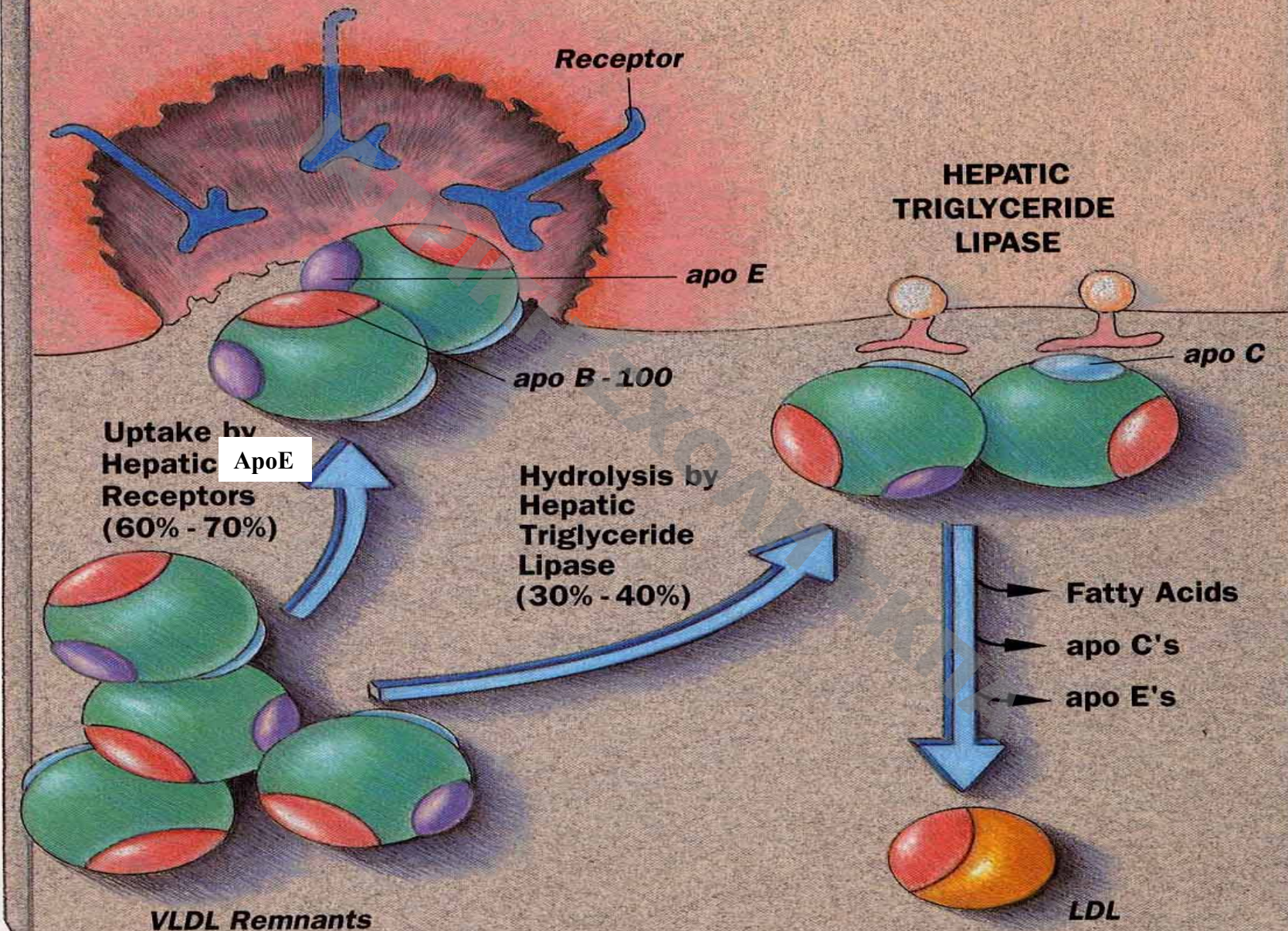
HYPERTRIGLYCERIDEMIA OF OBESITY



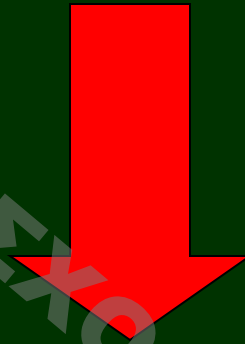
ALCOHOL



FATES OF VLDL REMNANTS



ΑΡΟ Ε



ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ
ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ
ΜΕ ΤΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΣΤΟ ΗΠΑΡ

ΙΣΟΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΑΡΘΡΟ Ε ΚΑΙ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ

$$E_4 > E_3 > E_2$$

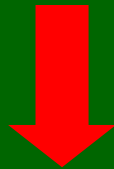
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΤΥΠΟΥ ΙΙΙ (ΔΥΣΒΗΤΑΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ) (1)

❖ Συσσώρευση λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων

❖ Ομοζυγώτες E_2E_2 = επιβράδυνση καταβολισμού
καταλοίπων

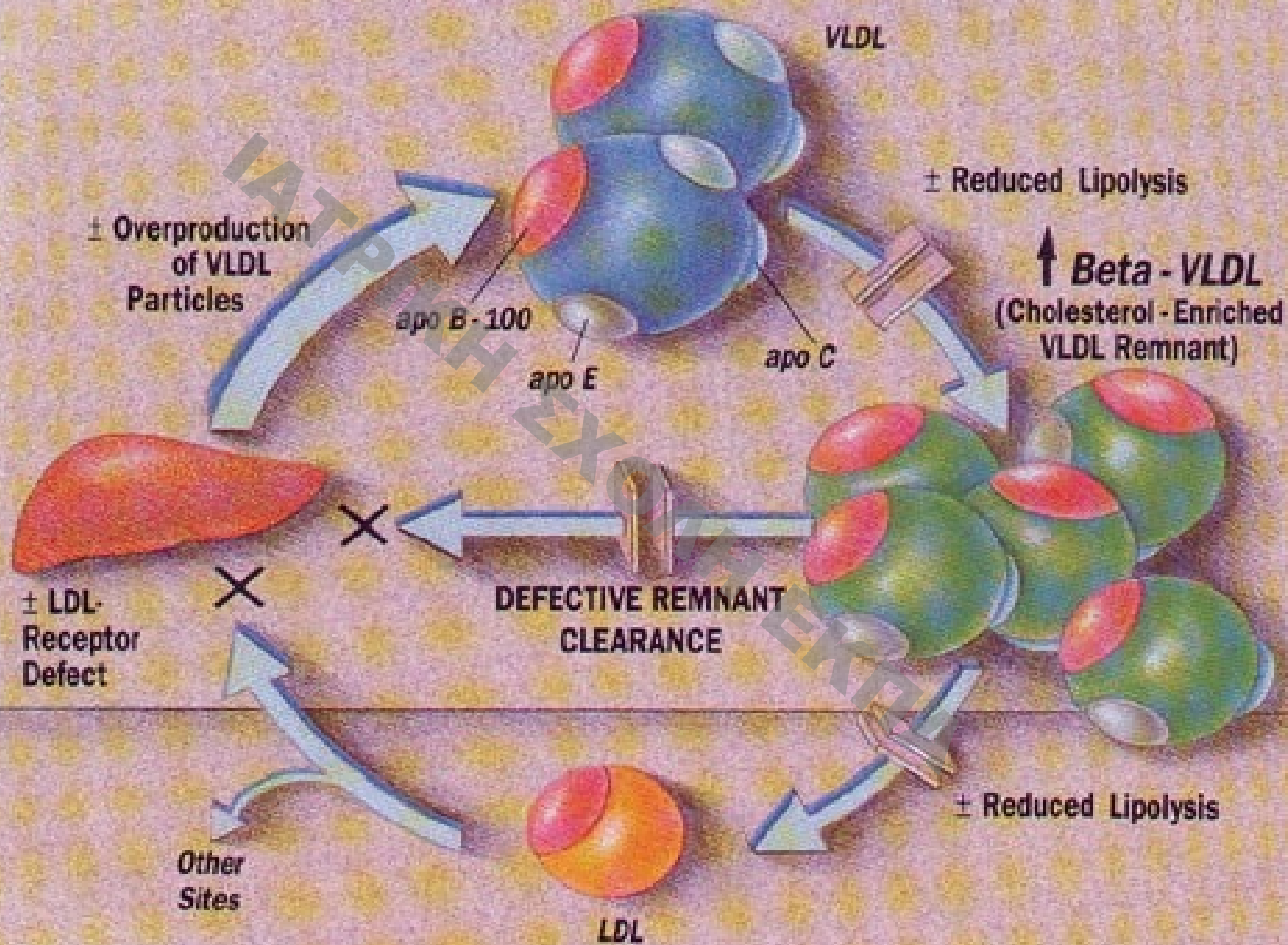
+

Επιπρόσθετη διαταραχή [\uparrow ΣΒ - ΔΙΑΒΗΤΗΣ -
ΥΠΟΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ.....]



ΔΥΣΒΗΤΑΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ

TYPE III HYPERLIPOPROTEINEMIA



ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΤΥΠΟΥ ΙΙΙ (2)

❖ ↑↑↑ CHOL, ↑↑↑ TRG (TRG/T CHOL=1/1)

❖ Επιτάχυνση αθηρωματικής νόσου

❖ Ξανθώματα

ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΤΥΠΟΥ ΙΙΙ (3)

Δερματολογικές εκδηλώσεις

- ❖ Παλαμιαία ξανθώματα
- ❖ Οζώδη (tuberous) ή οζώδη-εξανθηματικά (tuberoeruptive)
- ❖ Εξανθηματικά (eruptive) ξανθώματα



Plate 17 *Striate palmar xanthomata (type III hyperlipoproteinaemia)*



Plate 16 *Striate palmar xanthomata (type III hyperlipoproteinaemia) (courtesy of Dr G. Auckland)*

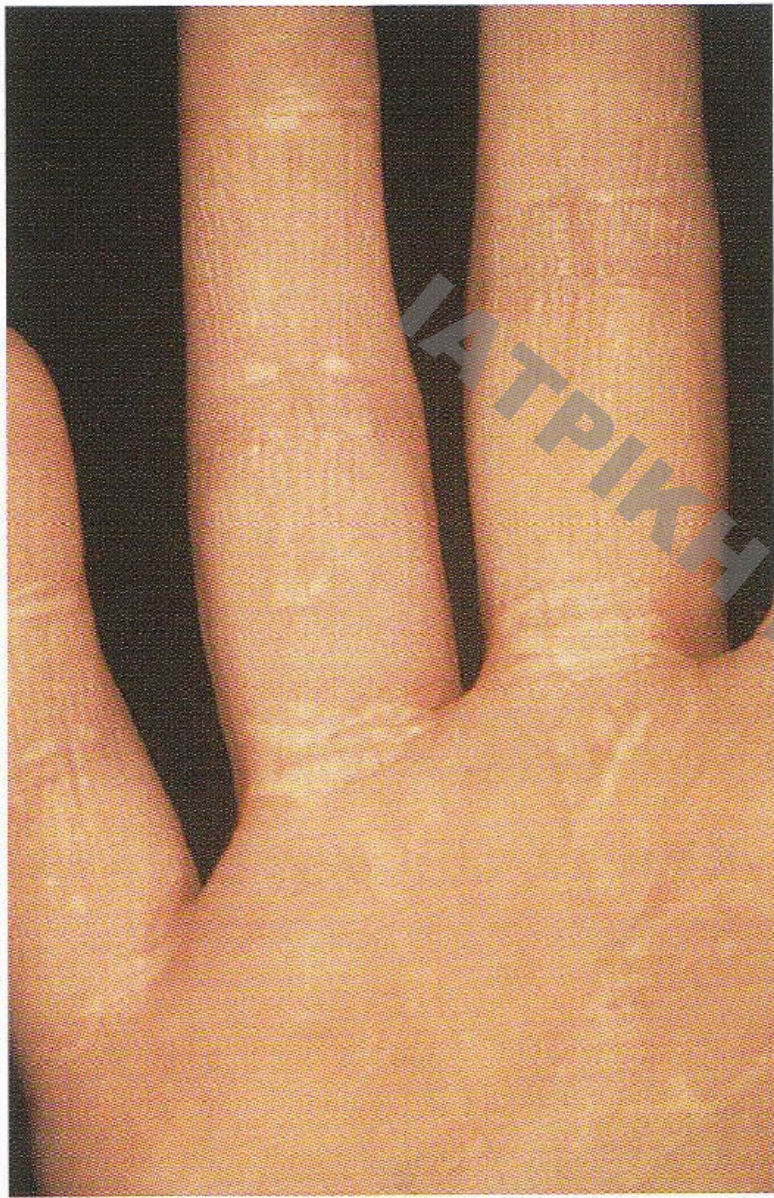


Plate 18 *Striate palmar xanthomata (type III hyperlipoproteinaemia)*



Plate 20 *Striate palmar xanthomata (type III hyperlipoproteinaemia)*



Plate 14 *Tuberoeruptive xanthomata over elbow (type III hyperlipoproteinaemia)*



Plate 24 *Tuberoso xanthomata on knuckle (type III hyperlipoproteinaemia)*

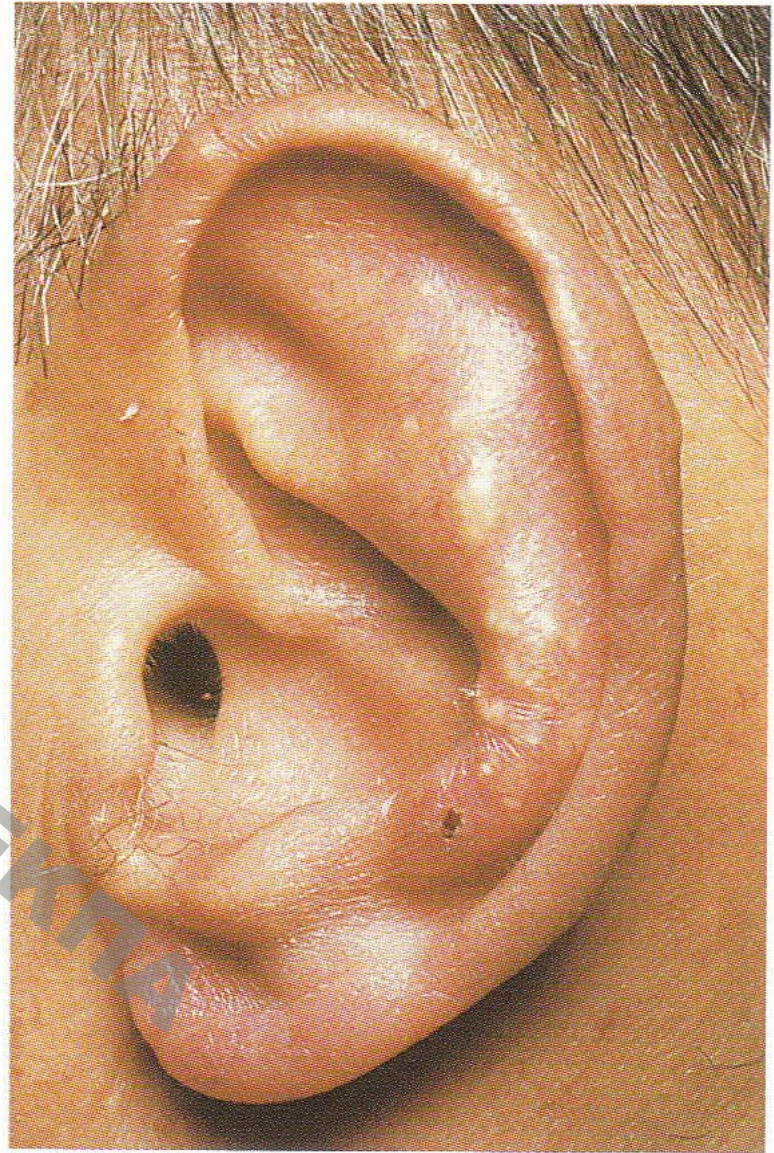
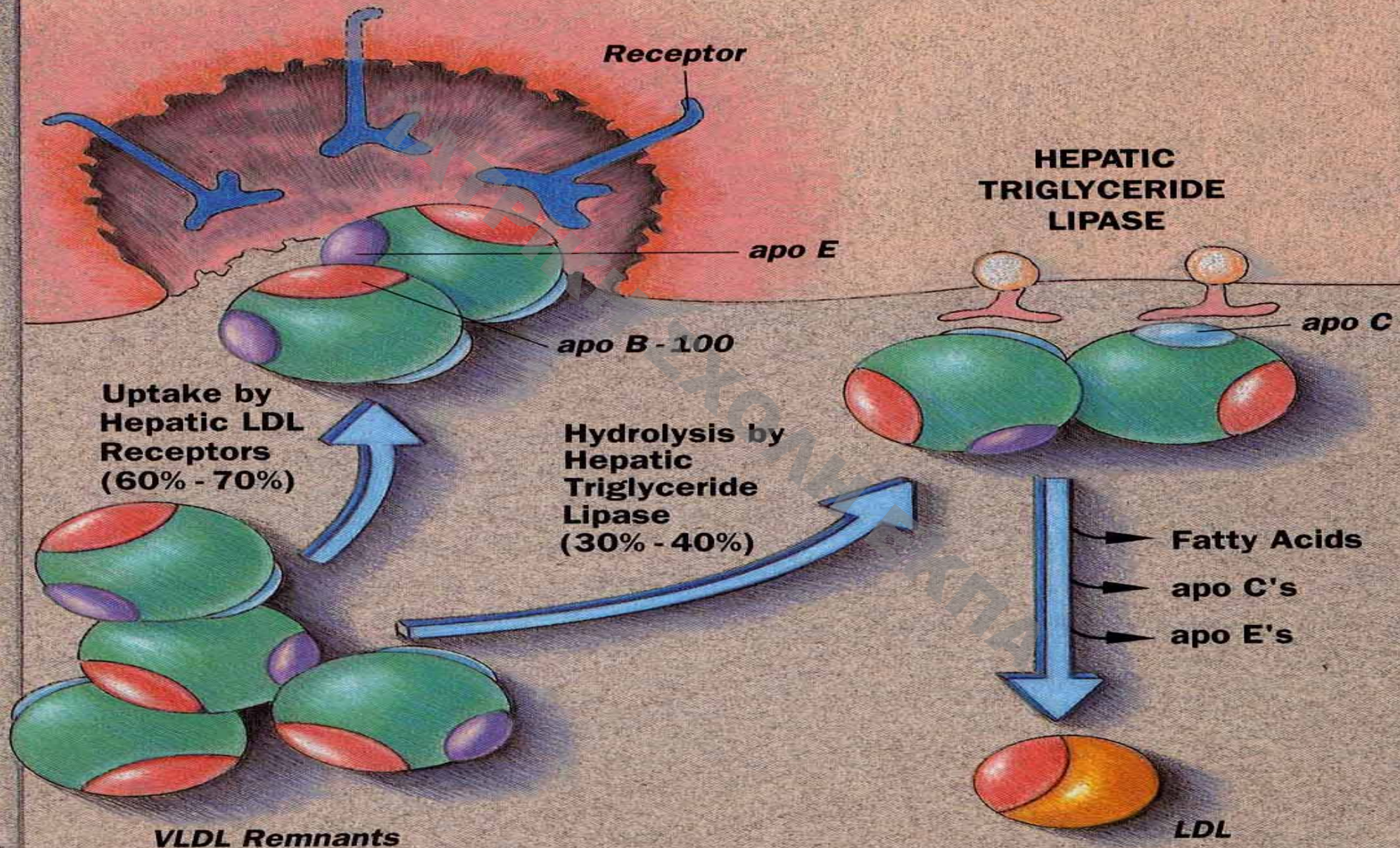
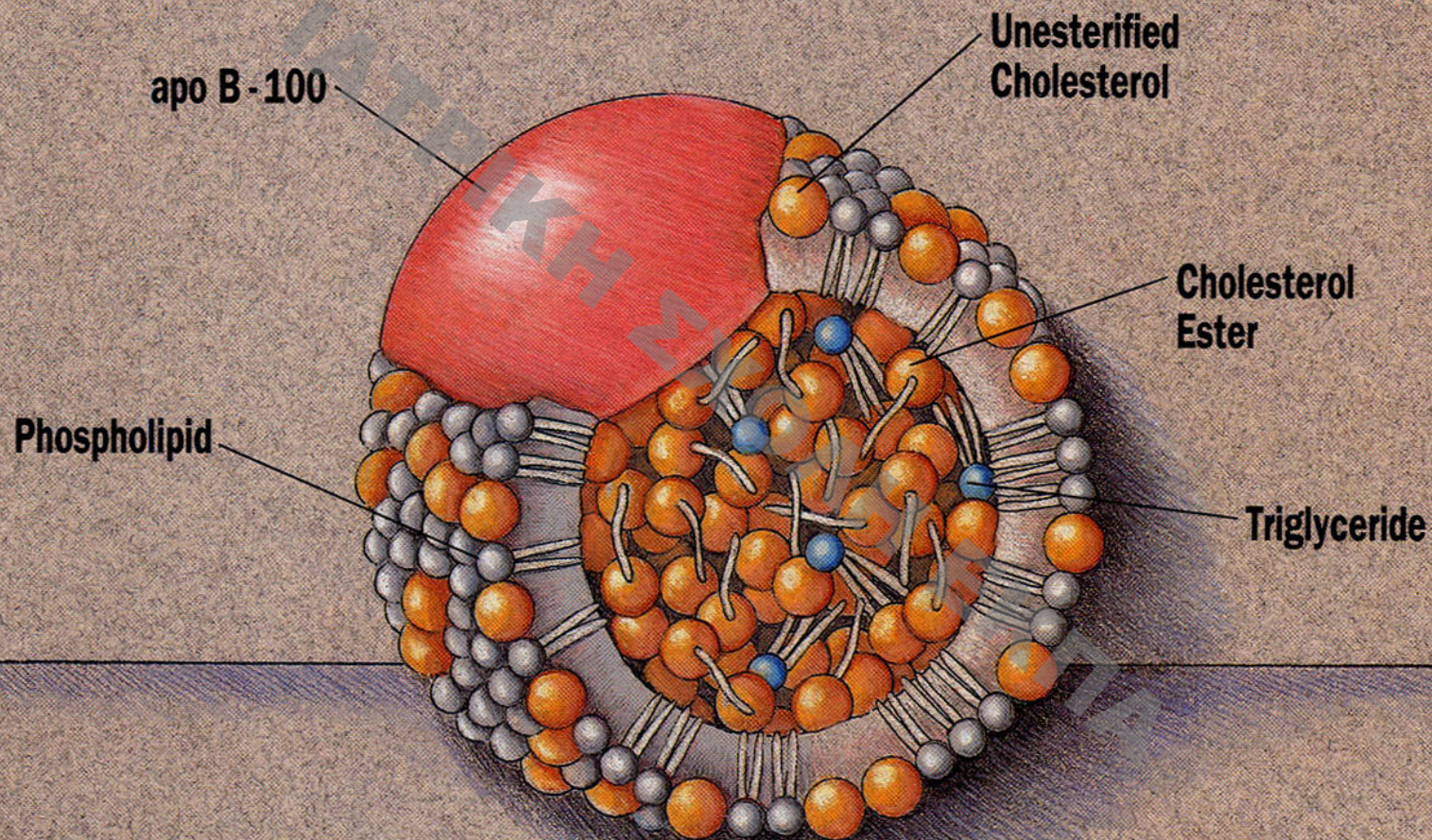


Plate 25 *Eruptive xanthomata on ear (type III hyperlipoproteinaemia)*

FATES OF VLDL REMNANTS

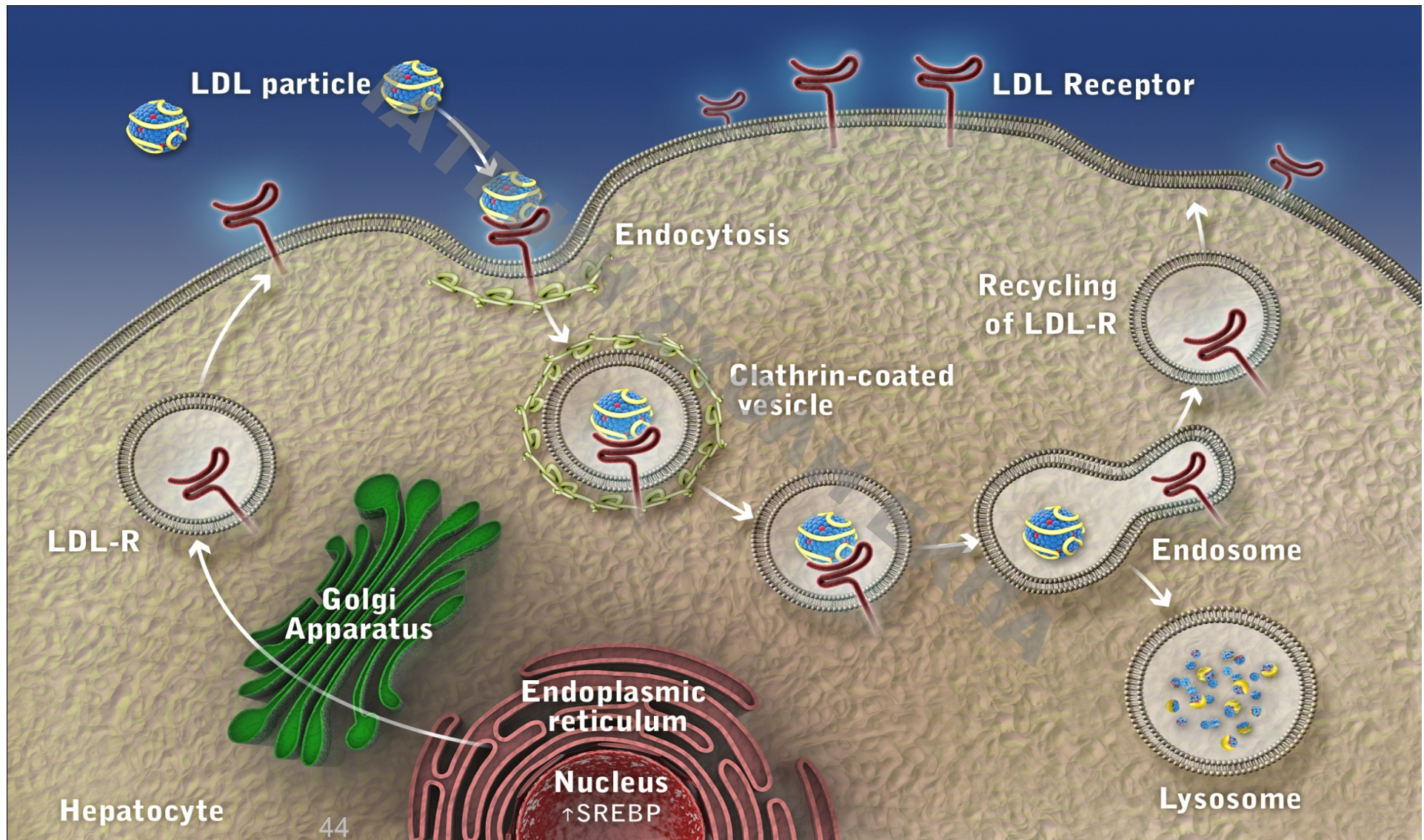


LOW-DENSITY LIPOPROTEIN

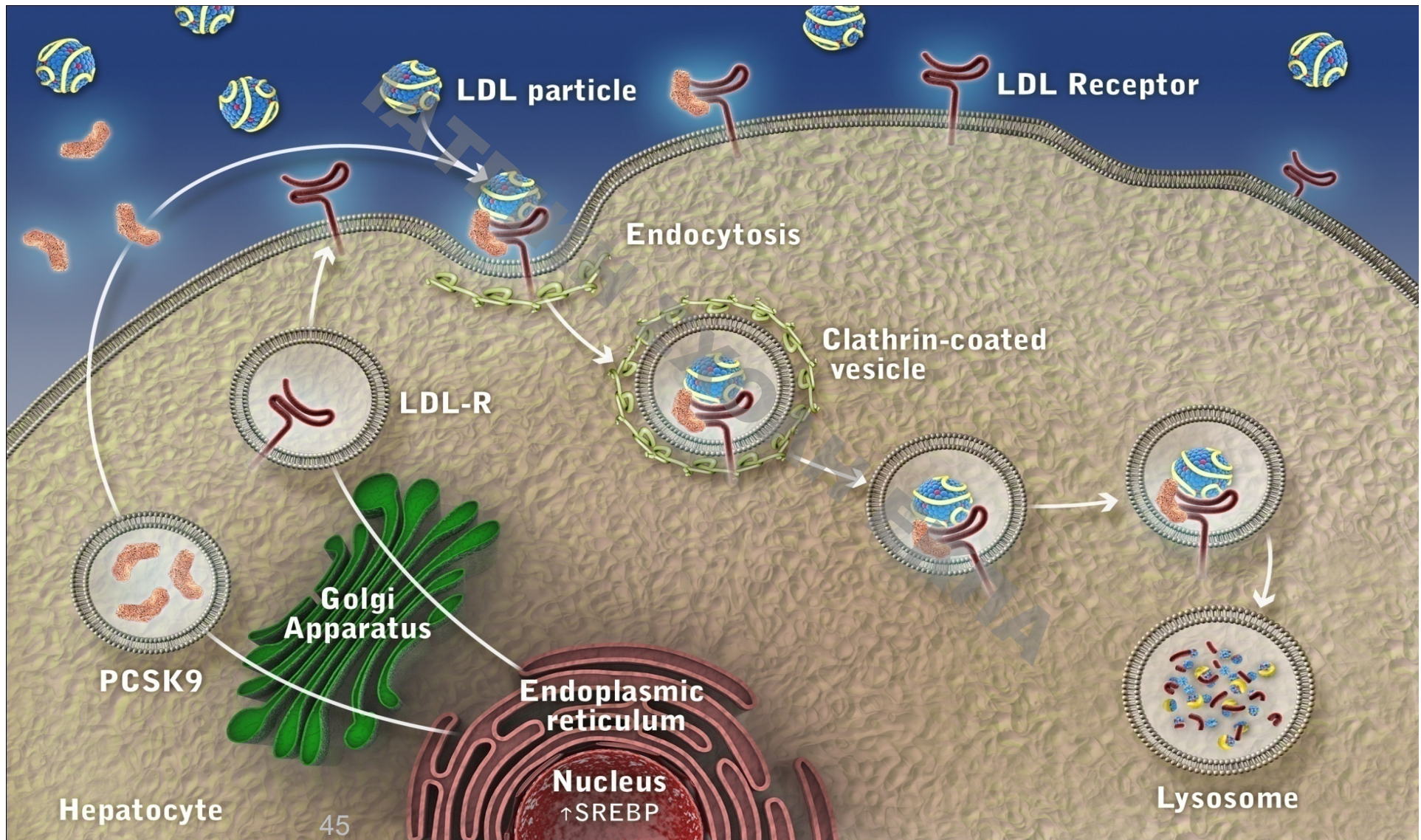


DIAMETER: 225 - 275 Å

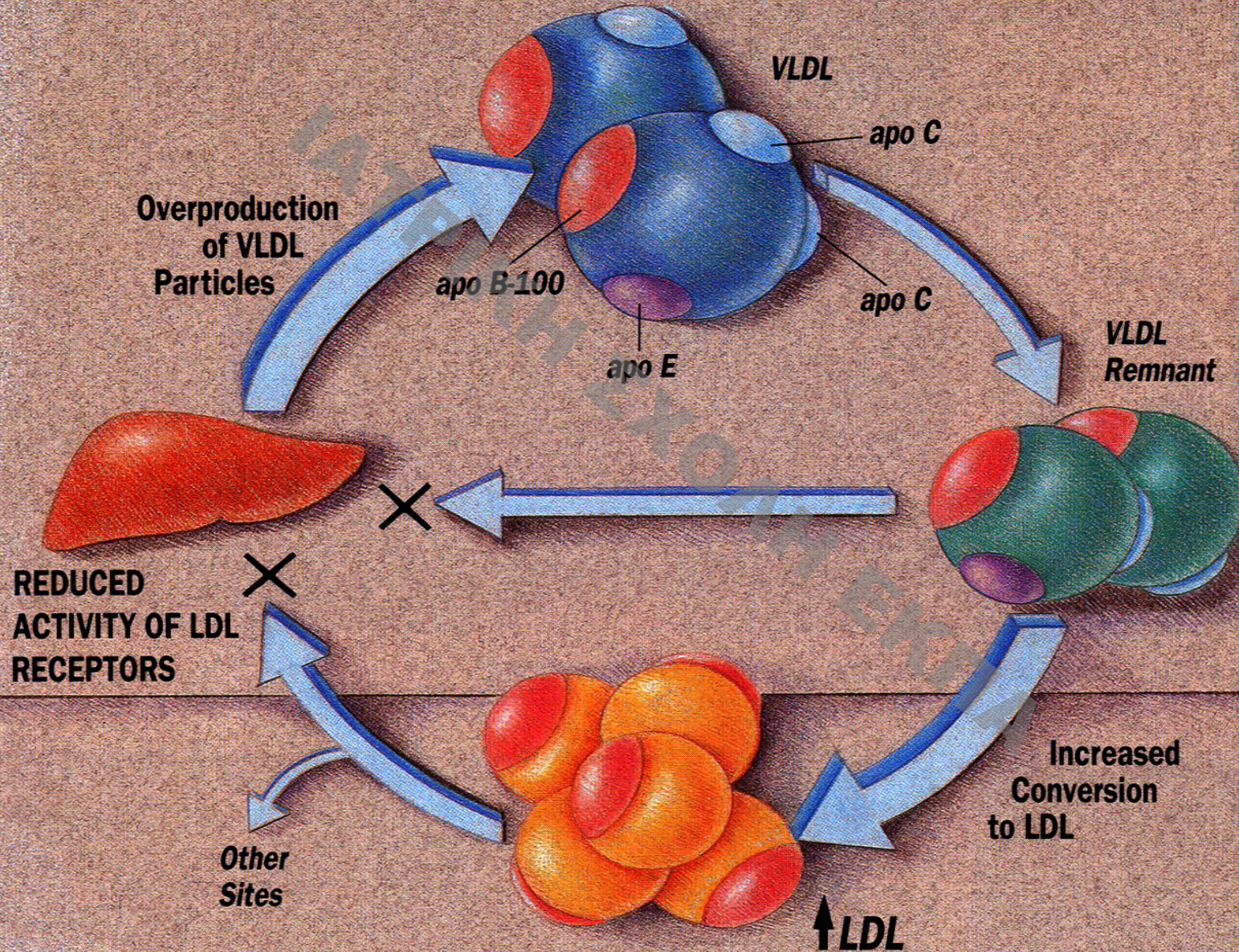
LDL Receptor Function and Life Cycle



The Role of PCSK9 in the Regulation of LDL Receptor Expression



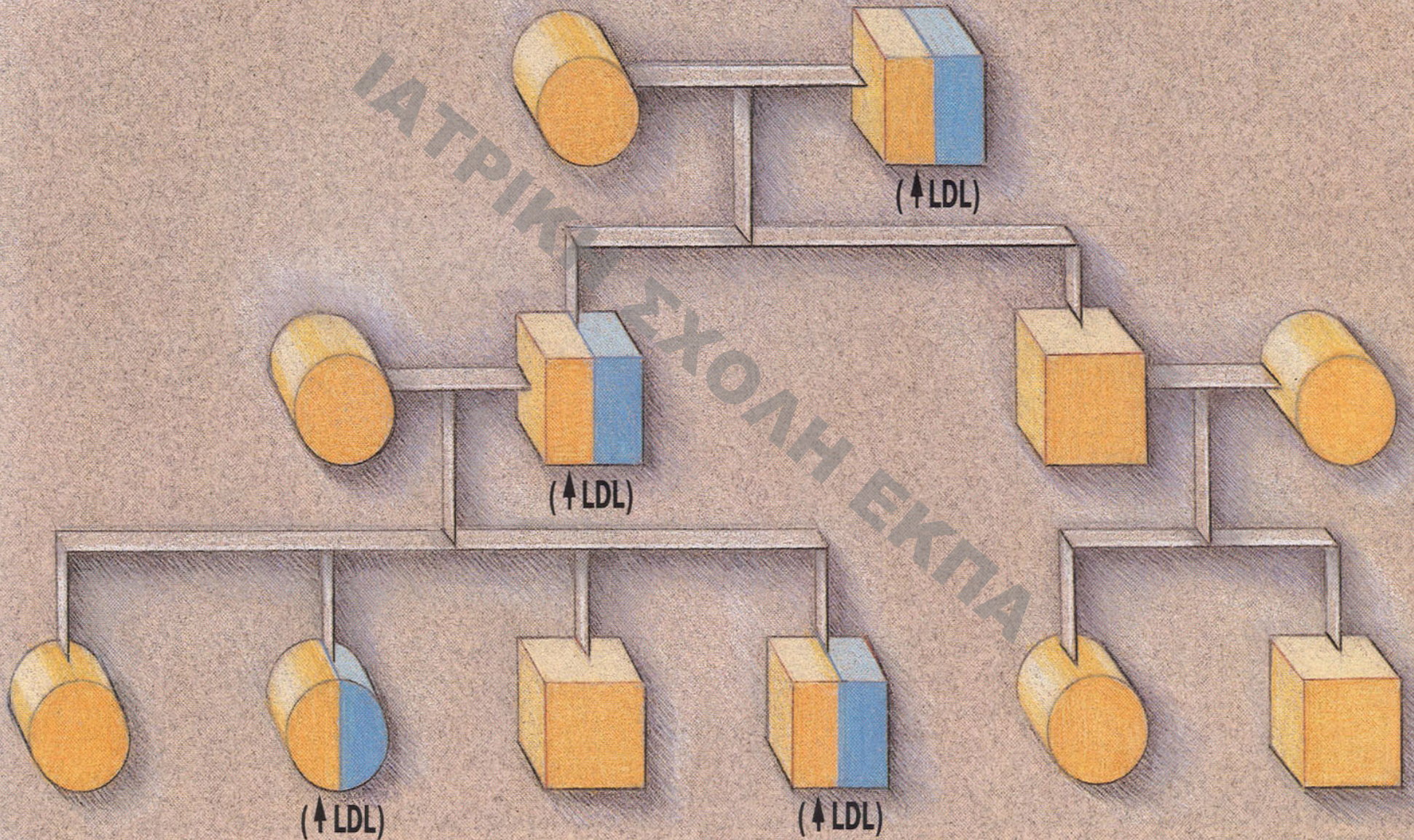
HYPERCHOLESTEROLEMIA



ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ LDL ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

- **Γενετικοί παράγοντες** (οικογενής υπερχοληστερολαιμία)
- **Περιβαλλοντικοί παράγοντες** (παχυσαρκία / διαίτα πλούσια σε ζωικά λίπη / υποθυρεοειδισμός)

HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA



ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ

❖ ↓↓ δραστηριότητας των LDL υποδοχέων

❖ Η πιο συχνή γενετική διαταραχή (ετεροζυγώτες: 1/250 άτομα)

❖ ↑↑↑ LDL CHOL

❖ Πρώιμη αθηρωμάτωση

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ (ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΕΣ)

❖ Τενόντια ξανθώματα

❖ Ξανθελάσματα

❖ Γεροντότοξο



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

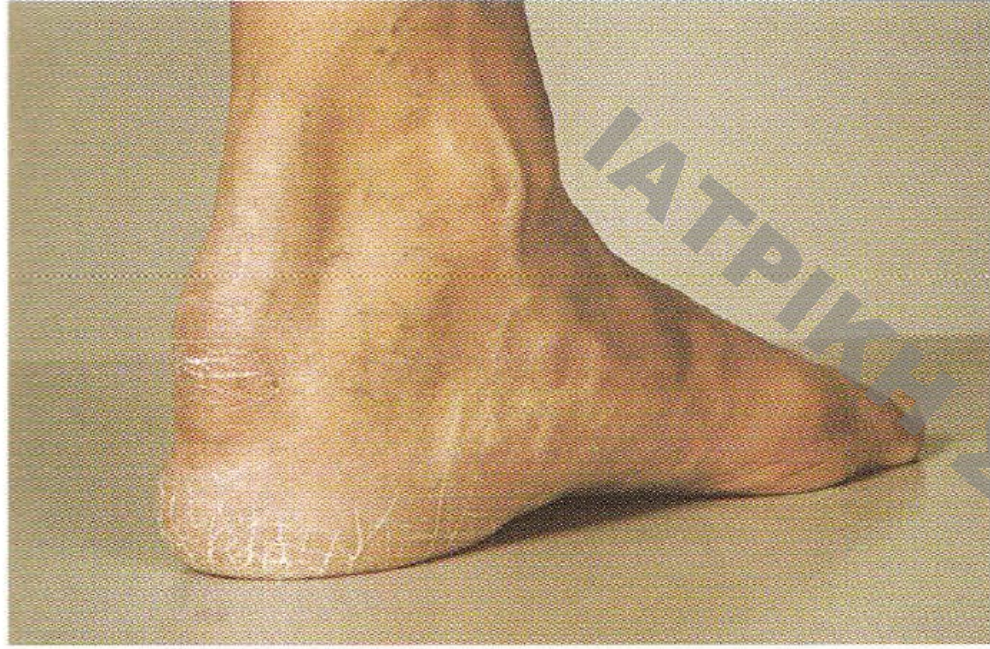


Plate 1 *Achilles tendon xanthoma (heterozygous familial hypercholesterolaemia)*

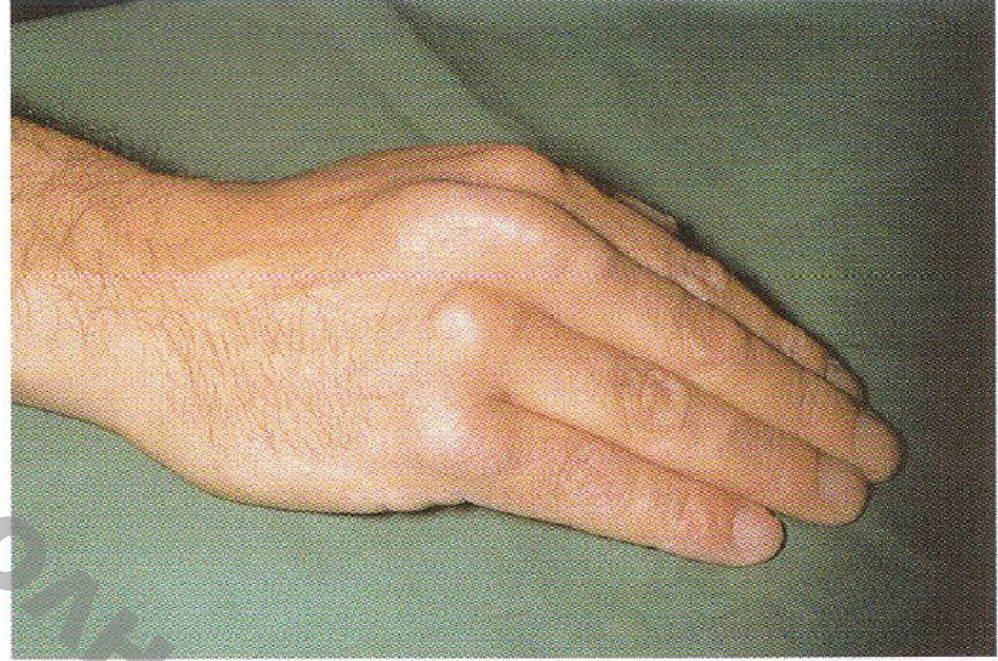


Plate 3 *Tendon xanthomata on dorsum of hand (heterozygous familial hypercholesterolaemia) (courtesy of Dr J. Barth)*

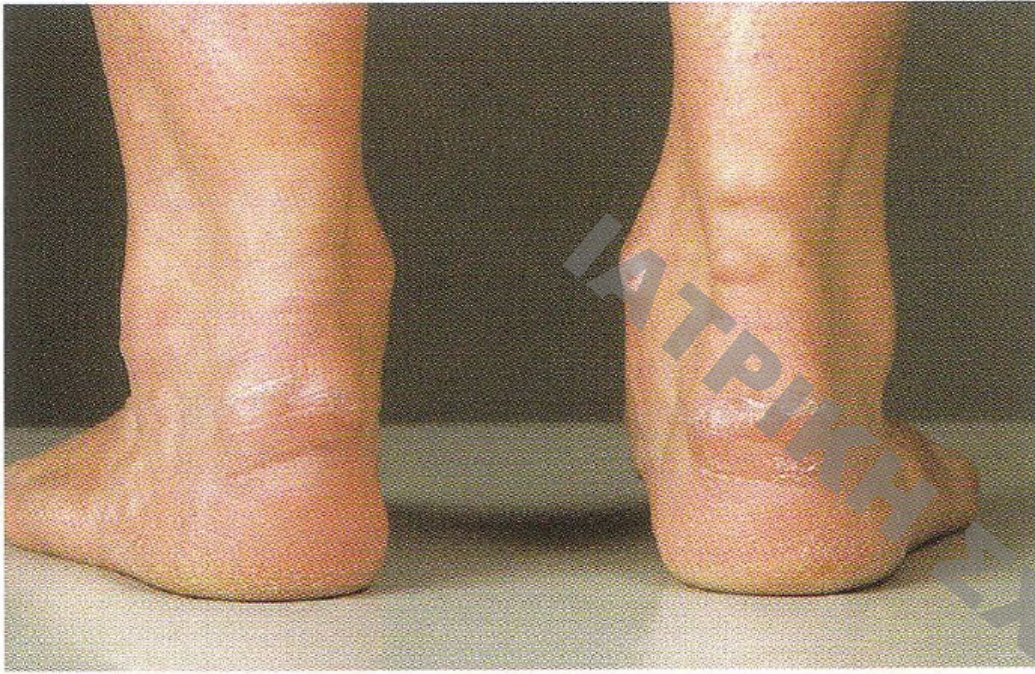


Plate 2 *Achilles tendon xanthomata (heterozygous familial hypercholesterolaemia)*

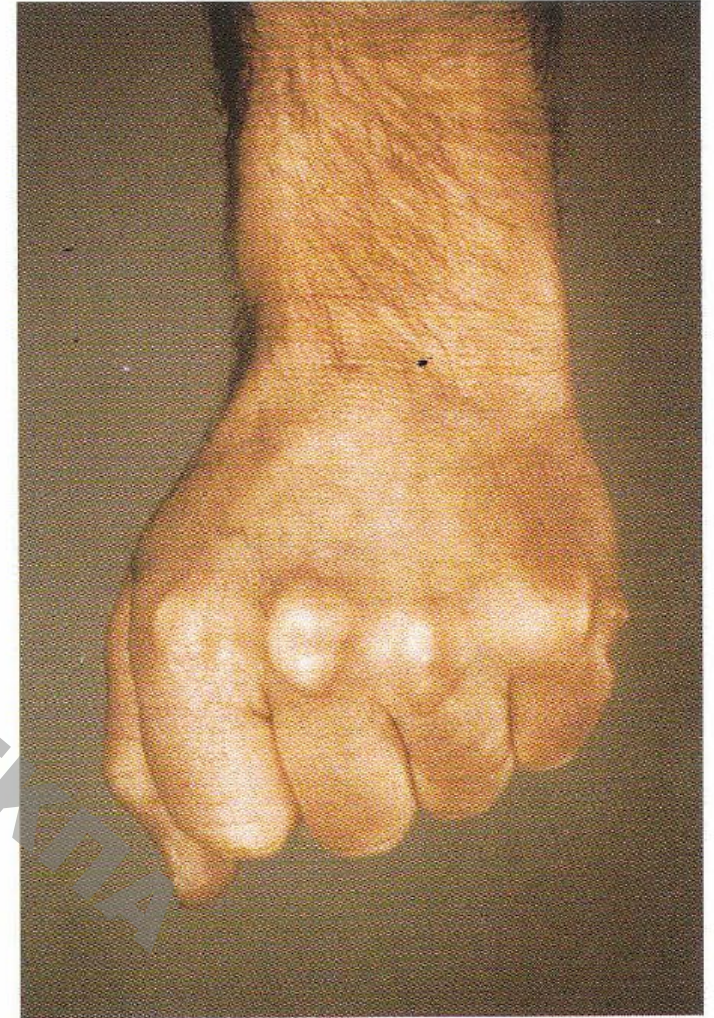


Plate 4 *Tendon xanthomata on dorsum of hand (heterozygous familial hypercholesterolemia)*



Plate 5 *Subperiosteal xanthomata over tibial tuberosities (heterozygous familial hypercholesterolaemia)*

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ (ΟΜΟΖΥΓΩΤΕΣ)

- ❖ Τενόντια ξανθώματα
- ❖ Υποδερματικά επίπεδα ή οζώδη ξανθώματα

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ





Plate 6 *Subcutaneous planar xanthoma in antecubital fossa (homozygous familial hypercholesterolaemia)*

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ (ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΕΣ)

❖ Τενόντια ξανθώματα

❖ Ξανθελάσματα

❖ Γεροντότοξο

ΓΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ



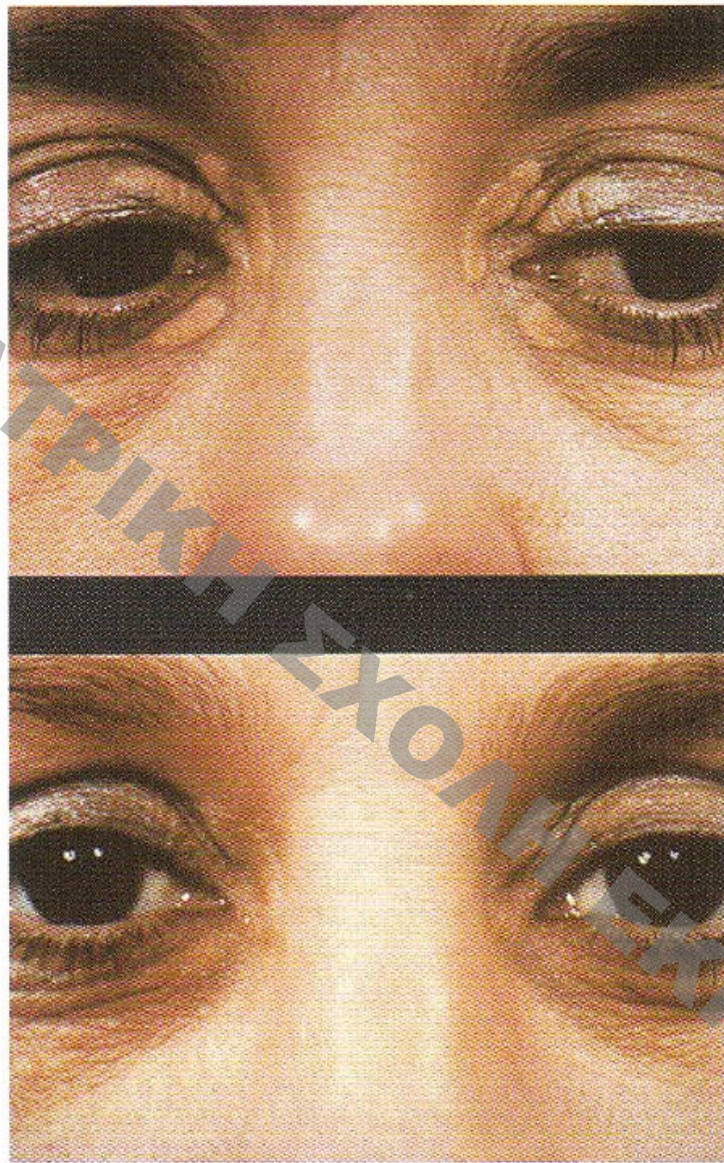


Plate 7 *Xanthelasmata palpebrarum*; note resolution in lower plate after treatment with probucol (courtesy of Dr J.P. Miller)

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ (ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΕΣ)

❖ Τενόντια ξανθώματα

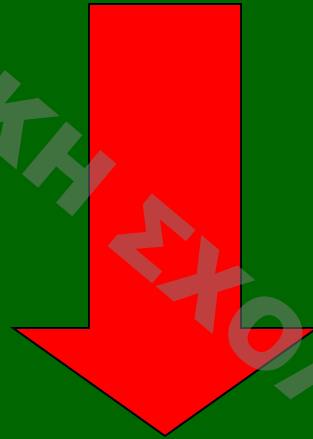
❖ Ξανθελάσματα

❖ Γεροντότοξο

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ



ΓΕΡΟΝΤΟΤΟΞΟ ΣΕ ΝΕΑΡΑ ΑΤΟΜΑ



Οικογενής υπερχοληστερολαιμία



Hellenic Atherosclerosis Society



Carrier 10:19 PM

Criteria

- Group 1: Family History**
Children aged <18 years with LDL-C >95th percentile by gender and age for country (>160 mg/dL; 4.1 mmol/L)
- Group 2: Personal Clinical History**
- Group 3: Physical Exam**
- Group 4: LDL-C Level**
- Group 5: Genetic Testing**
Causative mutation in LDLR, ApoB or PCSK9 genes

View Your Score


0

Unlikely FH

© 2015 - Hellenic Atherosclerosis Society

Carrier 10:18 PM

Home



The FH Calculator application is an easy way for Medical Practitioners to calculate accurately the possibility of Familial Hypercholesterolemia using the Dutch criteria.

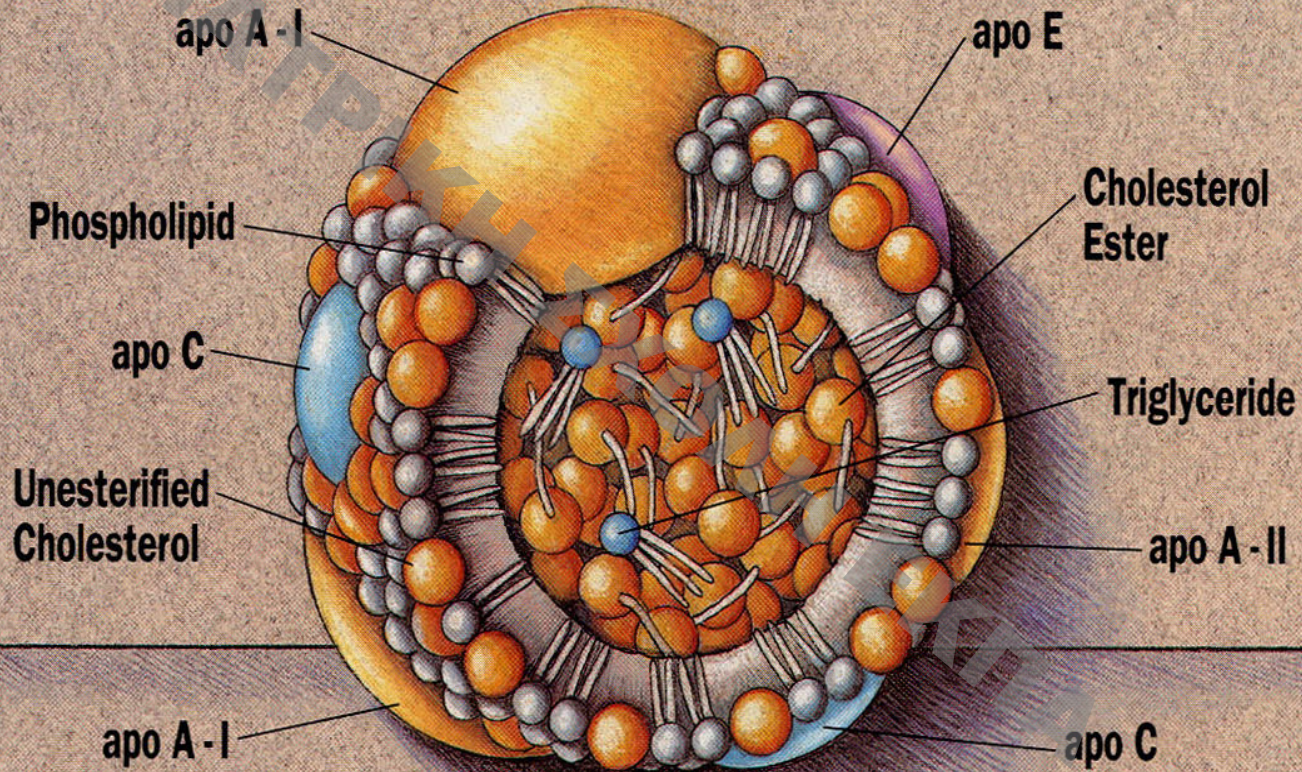
This application is sponsored by the Hellenic Atherosclerosis Society
www.atherosclerosis.gr

This application does not provide full diagnosis of FH and is for educational purpose only.

Take FH Test

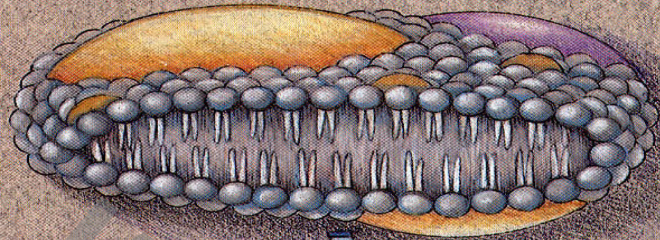
© 2015 - Hellenic Atherosclerosis Society

HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN



DIAMETER: 75-100 Å

MATURATION OF HDL

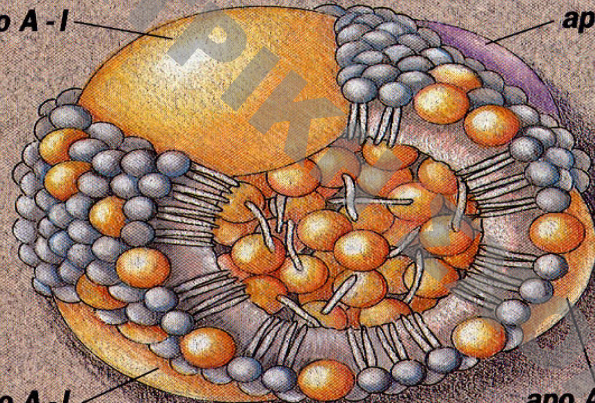


Nascent HDL

LCAT

apo A - I

apo E

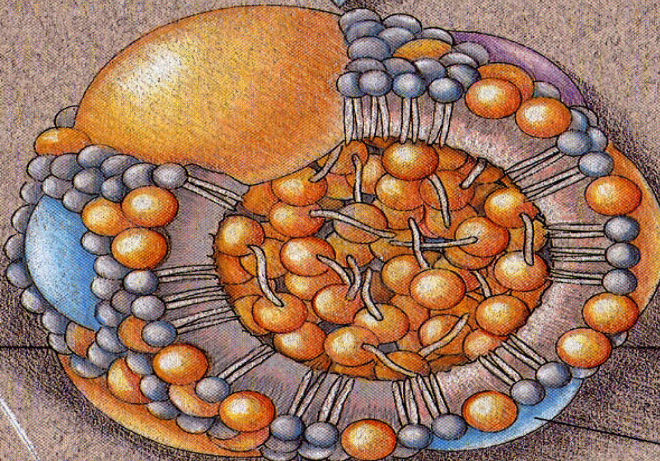


HDL₃

LCAT

apo A - I

apo A - II



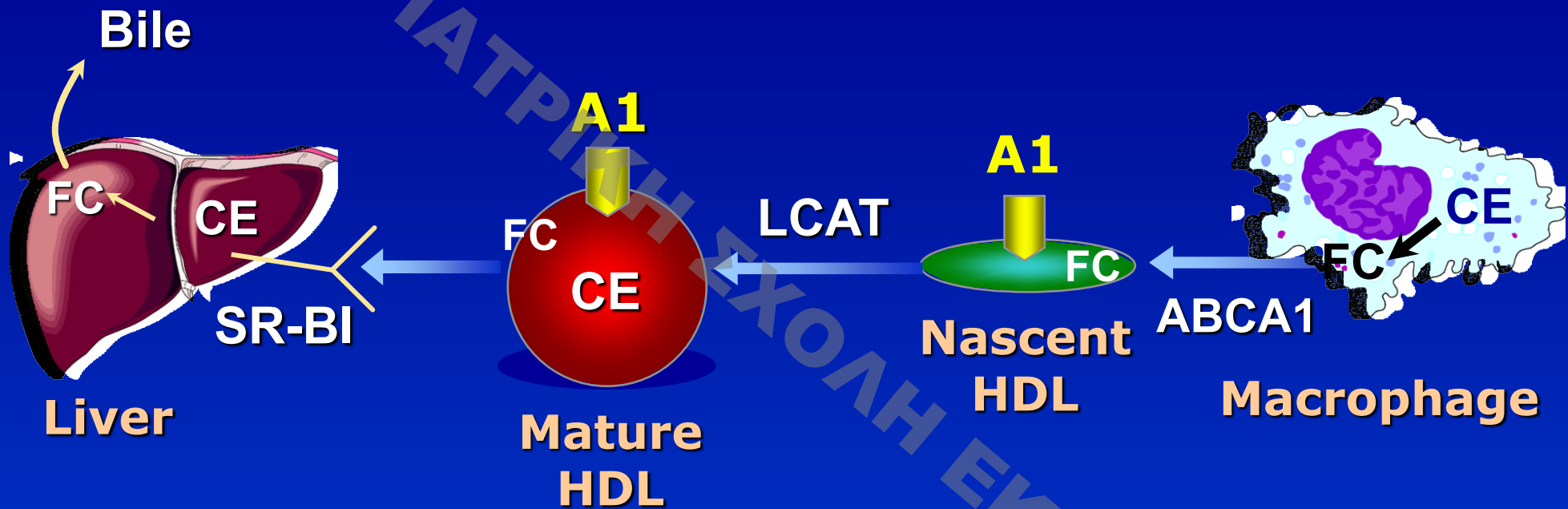
HDL₂

apo C

Transformation of Unesterified Cholesterol to Cholesterol Esters by LCAT

Further Enlargement of Particle Through Esterification by LCAT of Acquired Unesterified Cholesterol


HDL and Reverse Cholesterol Transport Overview



**CLINICAL LIPOPROTEIN AND APOLIPOPROTEIN
PROFILE OF A PROBAND WITH A STRUCTURAL
DEFECT IN THE APO A-I GENE**

	<u>APO A-I GENE DEFECT, mg/dL</u>	<u>CONTROLS, mg/dL</u>
Plasma cholesterol	187	162±28
Plasma triglycerides	129	72±30
VLDL cholesterol	26	9±8
LDL cholesterol	152	39±40
HDL cholesterol	9	53±10
Apo A-I	0	136±15
Apo A-II	20	34±6
Apo B	123	120±20

high res



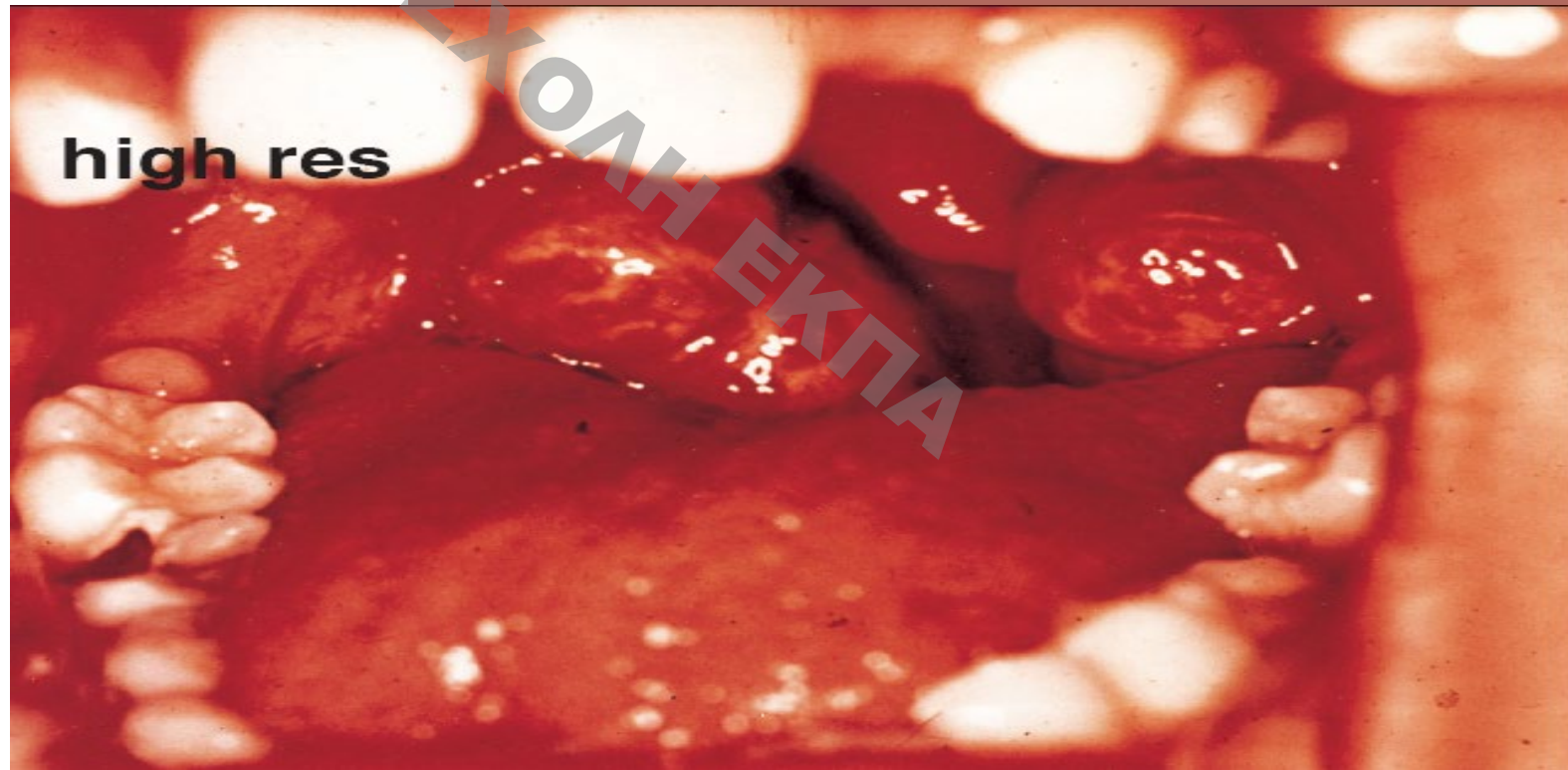
FEATURES OF KINDREDS WITH TANGIER DISEASE

Clinical features

Cloudy corneas
Orange tonsils
Intermittent neuropathy

LIPOPROTEIN AND APOLIPOPROTEIN PROFILE OF A PROBAND WITH TANGIER DISEASE

	<u>TANGIER DISEASE,</u> <i>mg/dL</i>	<u>CONTROLS,</u> <i>mg/dL</i>
Plasma cholesterol	43	162±28
Plasma triglycerides	408	72±30
VLDL cholesterol	81	9±8
LDL cholesterol	5	139±40
HDL cholesterol	7	53±10
Apo A-I	15	136±15
Apo A-II	4	34±6
Apo B	89	120±20



FEATURES OF KINDREDS WITH CLASSIC LCAT DEFICIENCY

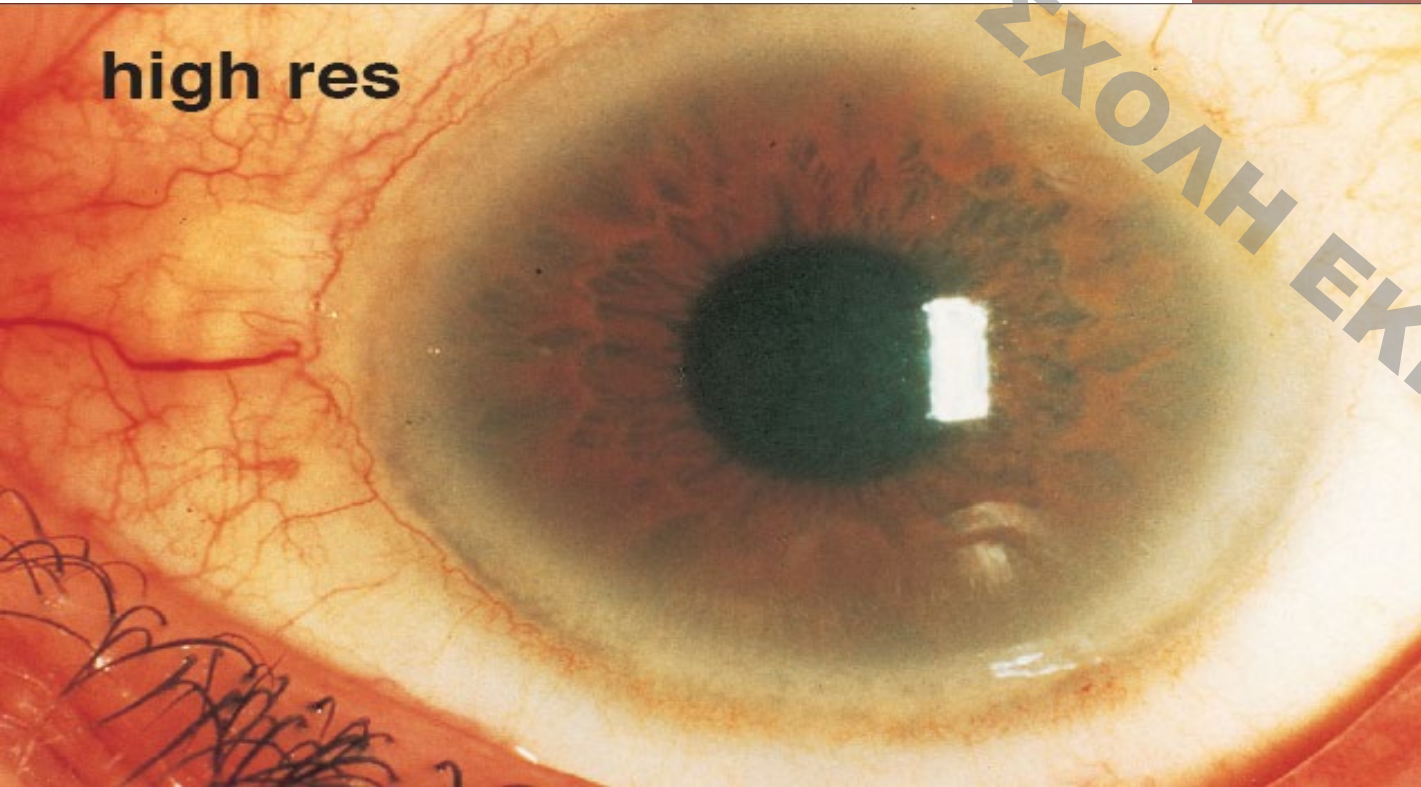
Clinical features

Cloudy corneas
Renal disease
Hemolytic anemia

LIPOPROTEIN AND APOLIPOPROTEIN PROFILE OF A PROBAND WITH CLASSIC LCAT DEFICIENCY

	<u>LCAT DEFICIENCY,</u> <u>mg/dL</u>	<u>CONTROLS,</u> <u>mg/dL</u>
Plasma cholesterol	169	162±28
Plasma triglycerides	675	72±30
VLDL cholesterol	72	9±8
LDL cholesterol	90	139±40
HDL cholesterol	7	53±10
Apo A-I	30	136±15
Apo A-II	5	34±6
Apo B	4	120±20

high res



➤ **Επίκτητη χαμηλή HDL-CHOL:**

➤ **α) Φάρμακα**

➤ **β) Σακχαρώδης διαβήτης/υπερθυρεοειδισμός**

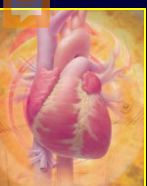
➤ **γ) Χρόνια νεφρική νόσος**

➤ **ε) Καθιστική ζωή/διατροφή/παχυσαρκία/κάπνισμα**

➤ **στ) Λοιμώξεις**

➤ **ζ) Νεοπλασίες**

➤ **στ) Παραπρωτεϊναιμίες**

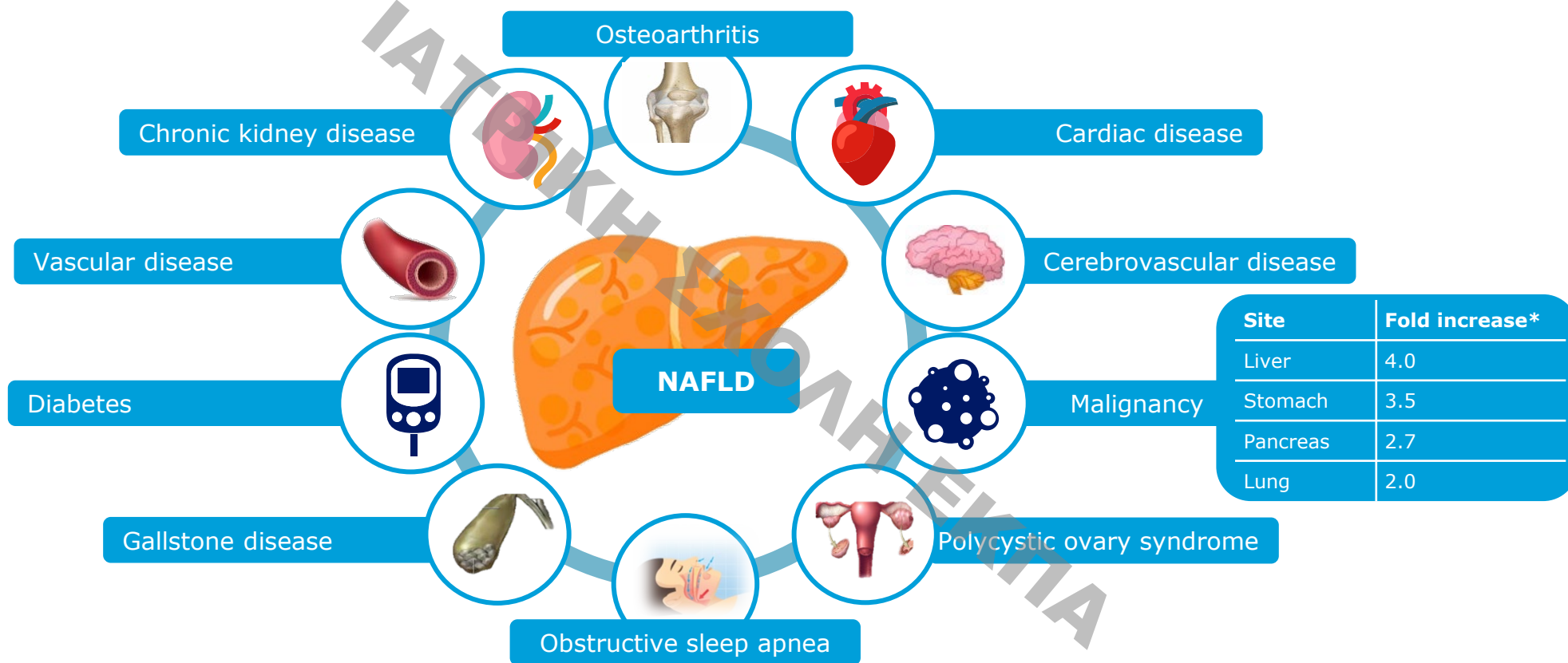


AHA/NLHBI: The Metabolic Syndrome (2005)

Diagnosis is established when ≥ 3 of these risk factors are present

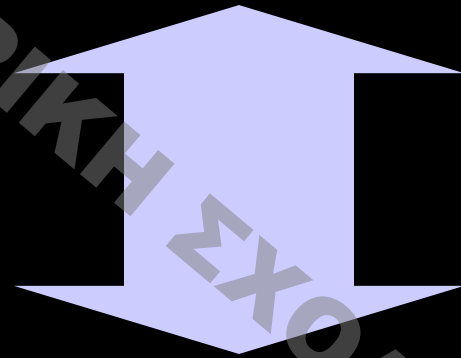
Risk Factor	Defining Level
Abdominal obesity (Waist circumference)	
Men	>102 cm (>40 in)
Women	> 88 cm (>35 in)
TG	≥ 150 mg/dl
HDL-C	
Men	<40 mg/dl
Women	<50 mg/dl
Blood pressure	$\geq 130 / \geq 85$ mm Hg
Fasting glucose	≥ 100 mg/dl

Metabolic syndrome is a multisystem disorder



*Fold increase in incidence of malignant cancer diagnosis in patients with NAFLD compared to healthy controls. NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease. Angulo P et al. *Gastroenterology*. 2015;149:389–397; Söderberg C et al. *Hepatology*. 2010;51:595–602; Ekstedt M et al. *Hepatology*. 2006;44:865–873; Dam-Larsen S et al. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:1236–1243; Rafiq N et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:234–238; Hicks SB et al. Oral abstract presented at the AASLD Liver Meeting; 31; 11 November 2018; San Francisco, USA.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ
ΣΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Clinical manifestations of insulin resistance



**Insulin
resistance**

**Glycemic disorders
(IFG, IGT, type 2 diabetes)**

Dyslipidemia

- Low HDL
- Small, dense LDL
- Hypertriglyceridemia

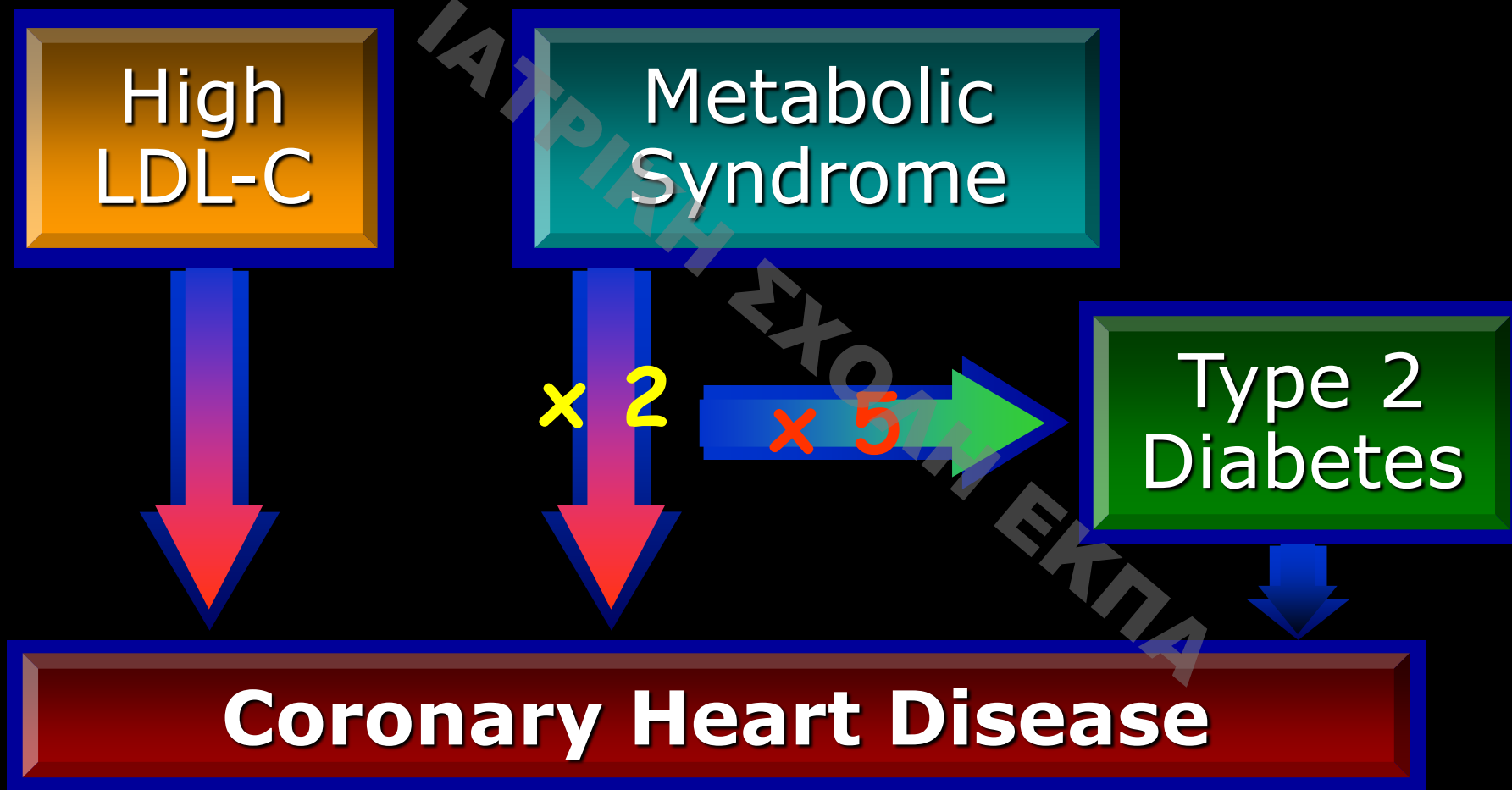
Hypertension

**Endothelial dysfunction/
inflammation (hsCRP)**

**Impaired thrombolysis
↑ PAI-1**

Atherosclerosis

Metabolic Syndrome Increases Risk for CHD and Type 2 Diabetes





WATCH METS

Prevalence of the metabolic syndrome among 8,348 Greek adults aged >18 years, by age and gender.

