



**TÜRK
KARDİYOLOJİ
DERNEĞİ**



**Azərbaycan
Kardiologiya
Cəmiyyəti**

Digər nadir genetik lipid pozğunluqları ilə qısa tanışlıq

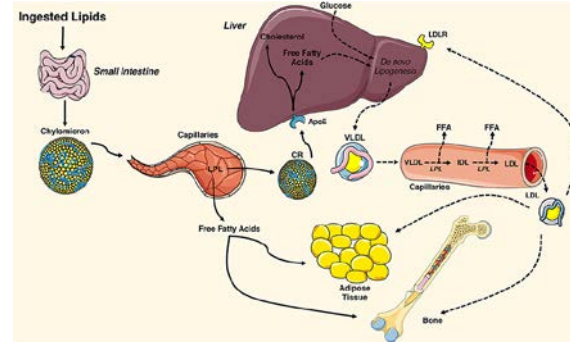
Kardiyo Mekteb -1 «Lipid ve AF» 29-30 Aprel 2023, Baku

Doç. Dr. Özcan BAŞARAN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

 @ozcan_basaran
basaran_ozcan@yahoo.com

Sunum Planı

- Nadir görülen lipid bozuklukları
 - LDL yüksekliği ile gidenler
 - LDL düşüklüğü ile gidenler
 - Trigliserid yüksekliği ile gidenler
 - HDL düşüklüğü ile gidenler
 - HDL yüksekliği ile gidenler
- Sonuç





Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement

Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management

Lancet Diabetes Endocrinol
2020; 8: 50–67

A European Atherosclerosis Society Task Force
Consensus Statement

Robert A. Hegele, Jan Borén, Henry N. Ginsberg, Marcello Arca, Maurizio Averna, Christoph J. Binder, Laura Calabresi, M. John Chapman, Marina Cuchel, Arnold von Eckardstein, Ruth Frikke-Schmidt, Daniel Gaudet, G. Kees Hovingh, Florian Kronenberg, Dieter Lütjohann, Klaus G. Parhofer, Frederick J. Raal, Kausik K. Ray, Alan T. Remaley, Jane K. Stock, Erik S. Stroes, **Lale Tokgözoğlu**, Alberico L. Catapano

n,
l,

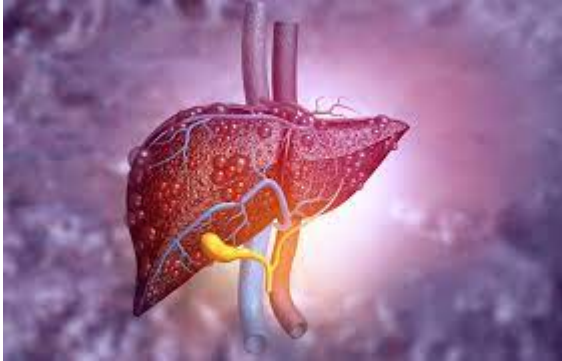
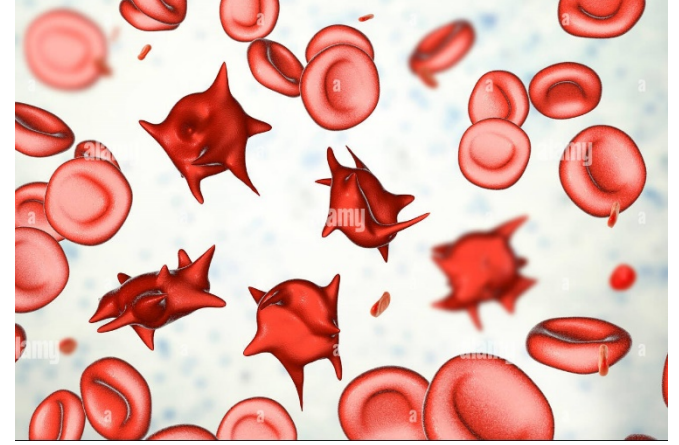
ipoprotein
disorders

Nadir görülen lipid bozuklukları

	Inheritance	Gene	Chromosome	MIM reference number(s)
↑ LDL-cholesterol (hyperbetalipoproteinaemia)				
Familial hypercholesterolaemia	ACD	LDLR	19p13	143890, 606945
Familial defective apolipoprotein B-100	ACD	APOB	2p24	144010, 615558, 107730
Autosomal dominant hypercholesterolaemia subtype 3	ACD	PCSK9	1p32	603776, 607786
Autosomal recessive hypercholesterolaemia	AR	LDLRAP1	1p35	603813, 605747
Sitosterolaemia (phytosterolaemia)	AR	ABCG5	2p21	210250, 605459
Sitosterolaemia (phytosterolaemia)	AR	ABCG8	2p21	210250, 605460
Atypical dominant hypercholesterolaemia	AD	APOE	19q13	107741
Lysosomal acid lipase deficiency	AR	LIPA	10q23	278000, 613497
↓ LDL-cholesterol (hypobetalipoproteinaemia)				
Abetalipoproteinaemia	AR	MTTP	4q23	200100, 157147
Homozygous hypobetalipoproteinaemia	ACD	APOB	2p24	144010, 615558, 107730
Chylomicron retention disease (Anderson disease)	AR	SAR1B	5q31	246700, 607690
Familial combined hypolipidaemia	ACD	ANGPTL3	1p31	605019, 604774
PCSK9 deficiency	ACD	PCSK9	1p32	605019, 607786
↑ Triglycerides				
Monogenic chylomicronemia (formerly type 1 HLP)				
LPL deficiency	AR	LPL	8p22	609708, 238600
Apolipoprotein C-II deficiency	AR	APOC2	19q13	207750, 608083
Apolipoprotein A-V deficiency	AR	APOA5	11q23	145750, 144650, 606368
Lipase maturation factor 1 deficiency	AR	LMF1	16p13	246650, 611761
GPIHBP1 deficiency	AR	GPIHBP1	8q24	612757, 615947
Infantile hypertriglyceridaemia, transient	AR	GPD1	12q13	614480, 138420
Dysbetalipoproteinaemia (formerly type 3 hyperlipoproteinaemia)	Complex	APOE	19q13	107741, 617347
↓ HDL-cholesterol (hypoalphalipoproteinaemia)				
Tangier disease	ACD	ABCA1	9q31	205400, 600046
Apolipoprotein A-I deficiency	ACD	APOA1	11q23	604091, 107680
LCAT deficiency; fish eye disease	ACD	LCAT	16q22	245900, 136120, 606967
↑ HDL-cholesterol (hyperalphalipoproteinaemia)				
Cholesteryl ester transfer protein deficiency	ACD	CETP	16q13	143470, 118470
Scavenger receptor B1 deficiency	ACD	SCARB1	12q24	610762, 601040
Hepatic lipase deficiency	AR	LIPC	15q21	614025, 151670

Düşük LDL ile gidenler

- Abetalipoproteinemi (MTTP)
- Hipobetalipoproteinemi (ApoB)
- Şilomikron retansiyon hastalığı (SAR1B)
- Ailesel kombine hipolipoproteinemi (ANGPTL3)
- PCSK9 eksikliği (PCSK9)



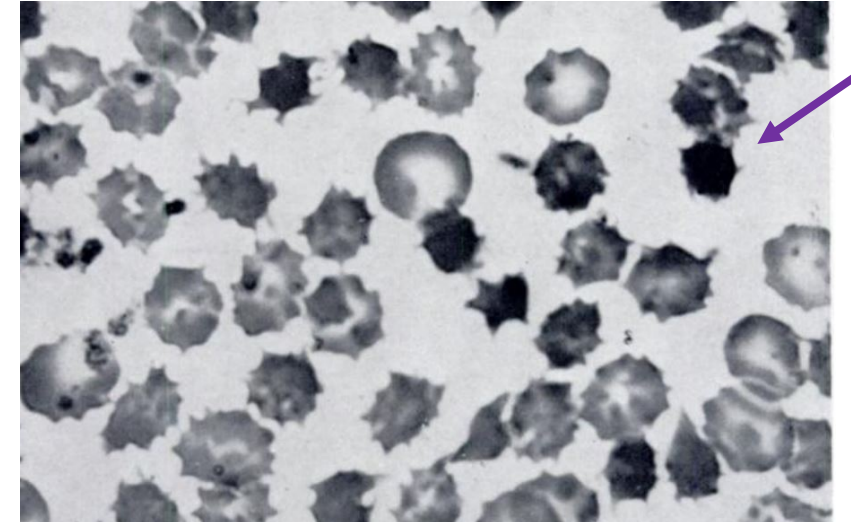
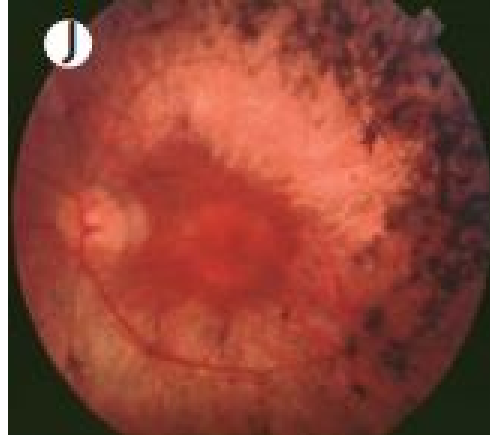
Abetalipoproteinemi (ABL)

- Çok nadir (1/1.000.000)
- **MTTP**: Mikrozomal trigliserid transfer proteini
- **Akantositoz, anemi**
- Büyüme gelişme geriliği
- Yağ malabsorbsiyonu
- Yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonu
- Nörolojik bulgular
- Şilomikron ve VLDL üretimi için gerekli
- Ölçülemeyecek düzeyde LDL ve apoB
- Trigliserid ve total kolesterol de düşük
- **Lomitapid**: Oral MTP inhibitörü
 - Homozigot AH de kullanılıyor

> Blood. 1950 Apr;5(4):381-87.

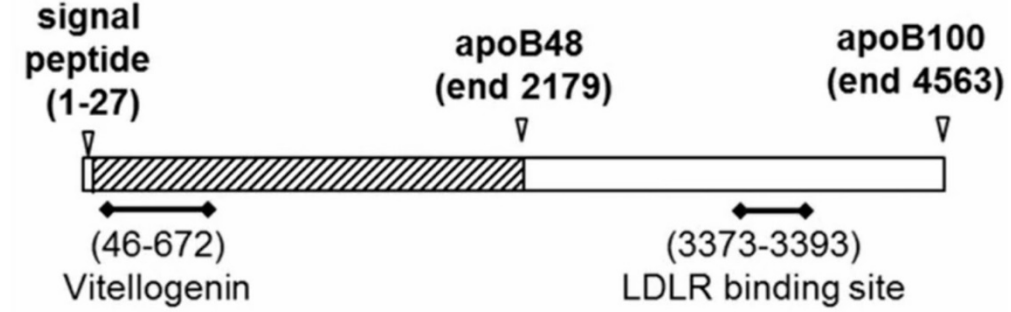
Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa

F A BASSEN, A L KORNZWEIG



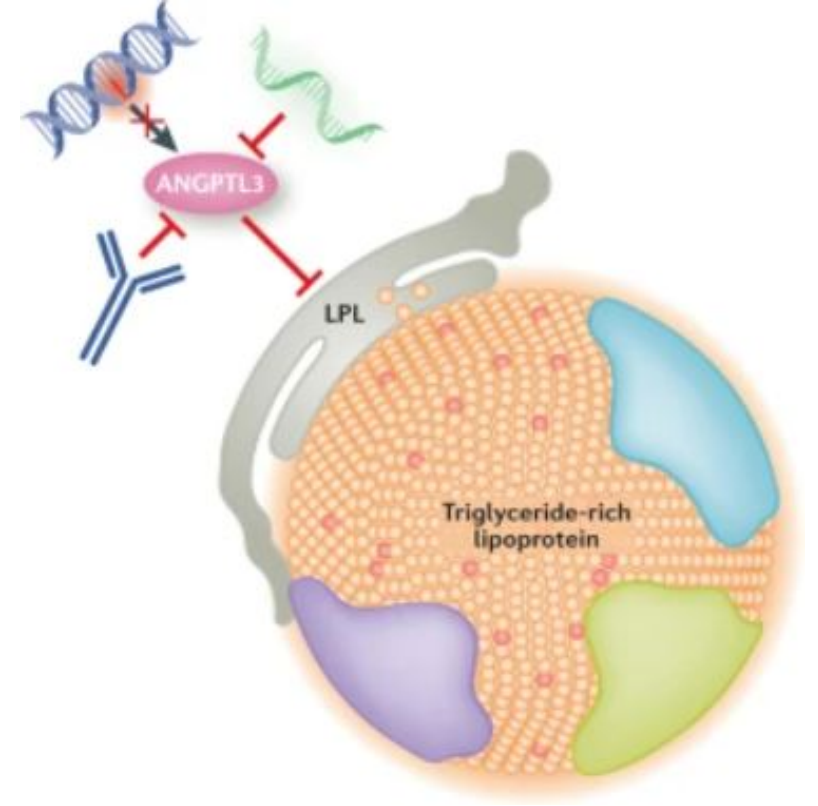
Ailesel Hipobetalipoproteinemi (FHBL)

- Nadir (1/1000-3000)
- Otozomal **ko-dominant** geçiş
- **ApoB** geninde defekt
- LDL-K ve VLDL-K duřuk
- Mutasyonun yerine göre daha kısa ApoB sentezi
- ApoB nin LDL reseptör bölgesinden farklı bir yerinde eksiklik
- Klinik zellikler ABL ile benzer
- **Mipomersen**: ApoB sentezini engelleyen antisens oligonükleotid
 - LDL-K düşürmede etkili haftada bir enjeksiyon tedavisi
 - Yan etki: Karaciğerde yaęlanma ve transaminaz yüksekliği



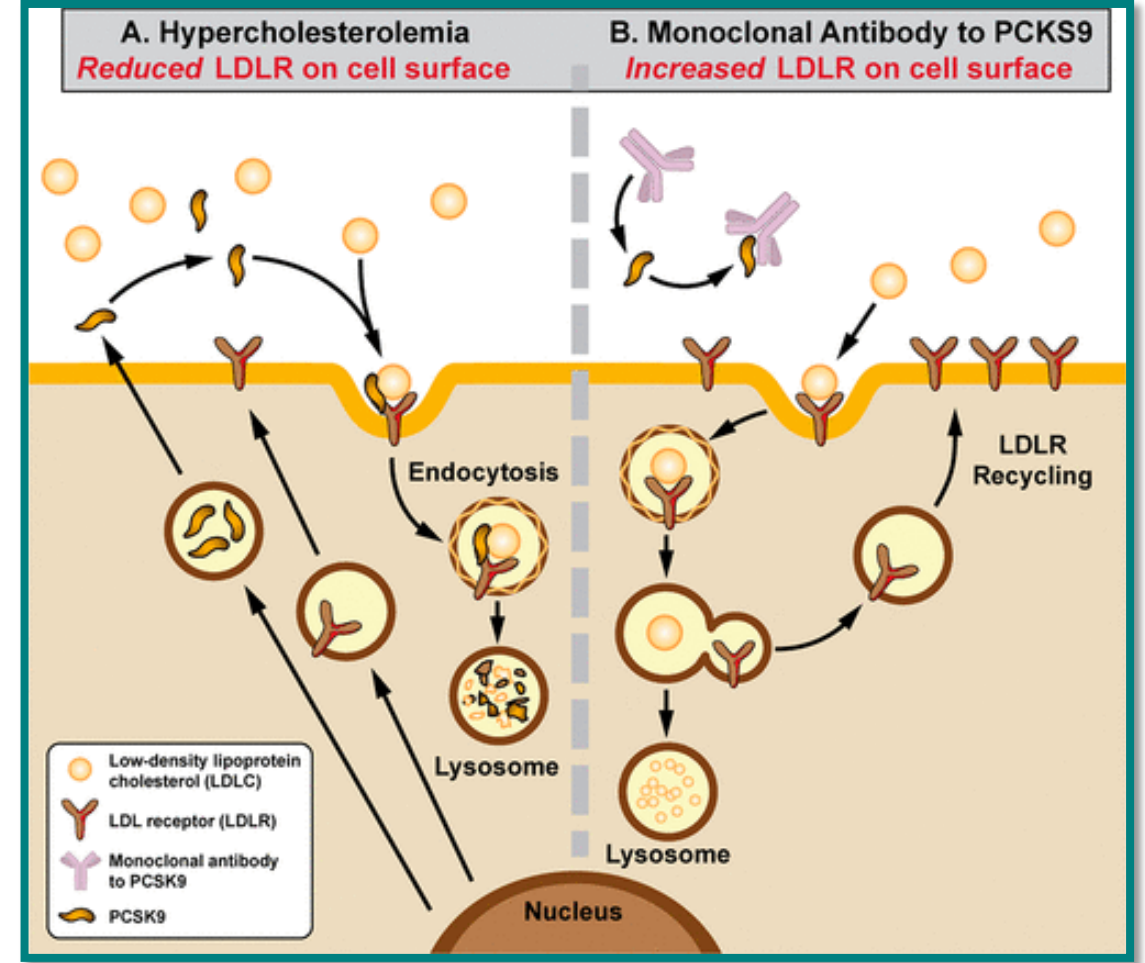
Ailesel Kombine Hipolipidemi

- **ANGPTL3** (Angiopoietin like 3) de fonksiyon kaybı mutasyonları
- Otozomal ko-dominant
- ANGPTL3 lipoprotein **lipaz (LPL) ve endotelial lipaz inhibitörü**
- Total-K, HDL-K, LDL-K ve trigliserit düşük (heterozigotlarda %50, homozigotlarda çok düşük)
- **Klinikte şikayet yok. Ateroskleroza karşı korunmuş**
- **Evinacumab:** ANGPTL3 monoklonal antikoru
 - LPL ve endotelial lipazın inhibe edilmesini engeller
 - LDL reseptöründen bağımsız LDL-K düşürücü etki
 - Homozigot AH de etkili
 - Sekonder hipertrigliseridemi de etkili
- **Vupanorsen:** ANGPTL3 antisense oligonukleotid
 - Sekonder hipertrigliseridemi

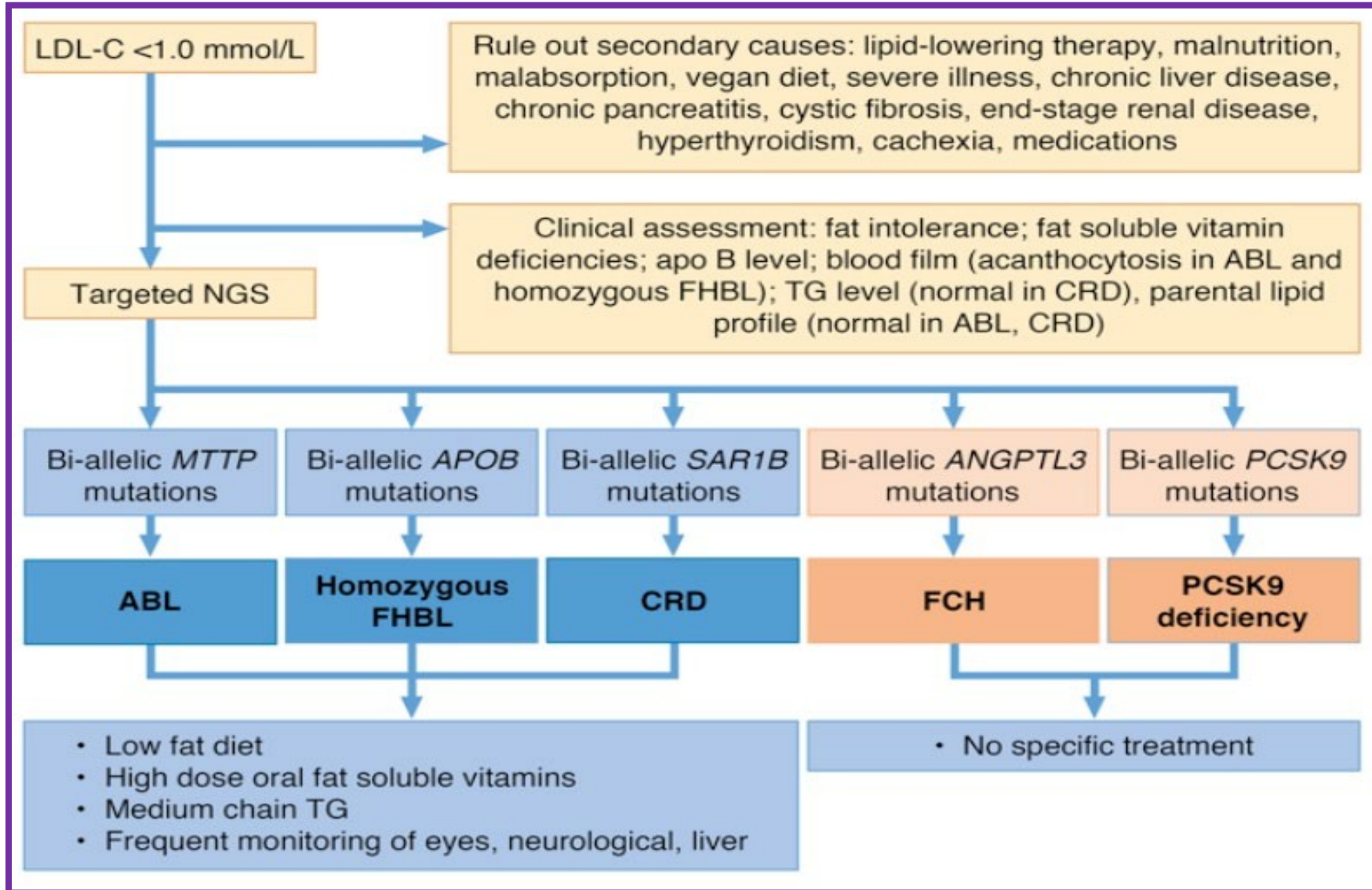


PCSK9 eksikliği

- **PCSK9** da fonksiyon kaybı mutasyonları
- Otozomal ko-dominant
- Heterozigotlarda %40 LDL-K düşüşü
- Homozigotlarda çok düşük LDL-K
- **Alirocumab, evolocumab**: PCSK9 monoklonal antikörler
- Fourier, Odyssey
- **Inclisiran**: PCSK9 siRNA
- Orion



Çok Düşük LDL-K Düzeylerine Yaklaşım



Trigliserid yüksekliği ile gidenler

- Ailesel şilomikronemi
 - LPL eksikliği
 - Apolipoprotein C-II eksikliği
 - Apolipoprotein A-V eksikliği
 - Lipaz maturasyon faktör 1 eksikliği
 - GPIHBP1 eksikliği
- Infantil hipertrigliseridemi
- Disbetalipoproteinemi



Ailesel Şilomikronemi (Familial Chylomicronemia Syndrome – FCS)

- Milyonda bir kişide
- TG > 885 mg /dl (10 mmol/L)
- Hipertrigliseridemisi olanların %0.1 monogenik (ailesel şilomikronemi)
- Ailesel olanlar diğerlerine göre
 - Daha genç
 - Normal kiloda
 - Sekonder risk faktörü yok
 - Daha yüksek TG (>1780 mg/dl)
 - Pankreatit riski daha yüksek (%60-70)
 - ApoB düzeyleri daha düşük
 - TG düşürücü tedavilere daha dirençli

Ailesel Şilomikronemi (Familial Chylomicronemia Syndrome – FCS)

- Hipertrigliseridemide karaciğerde üretim artışı
- Ailesel şilomikronemi **Lipoprotein Lipaz** disfonksiyonu
- **Otozomal resesif** geçiş

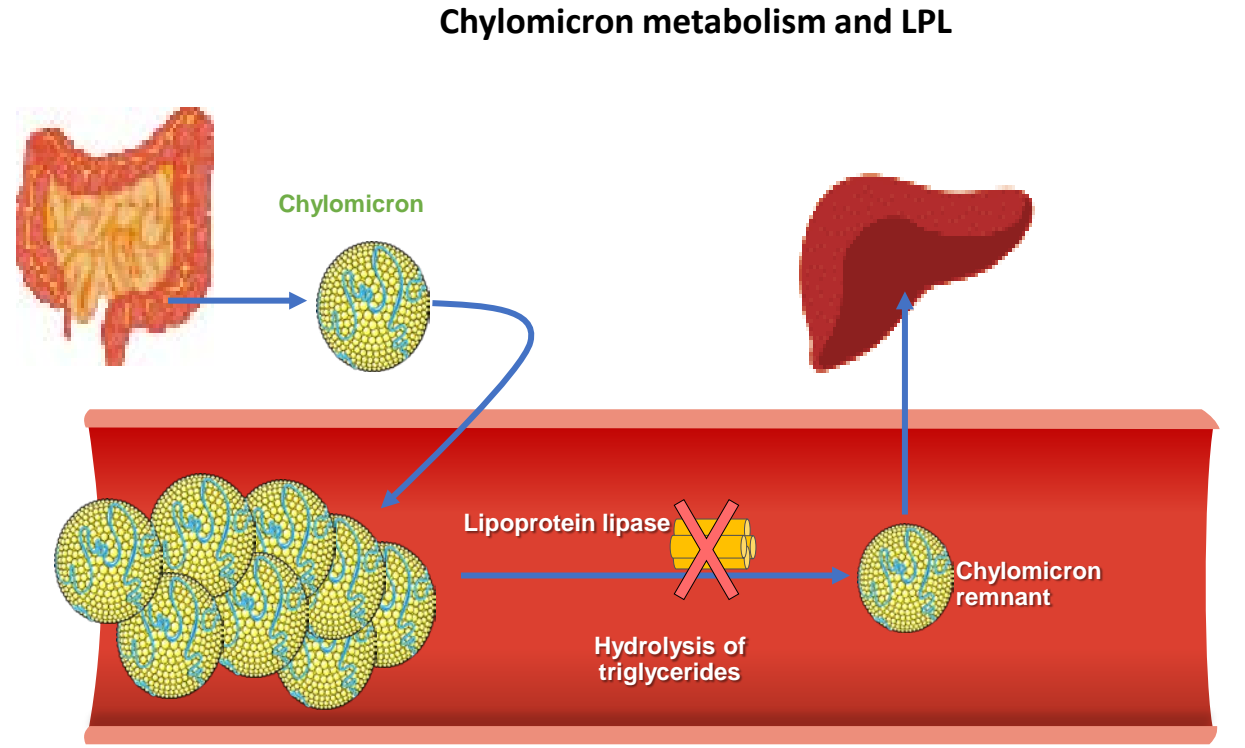
Monogenic chylomicronemia				
- LPL deficiency	%80	AR	LPL	8p22
- Apo C-II deficiency	%2-5	AR	APOC2	19q13
- Apo A-V deficiency	%2-5	AR	APOA5	11q23
- Lipase maturation factor 1 deficiency	%1-2	AR	LMF1	16p13
- GPIHBP1 deficiency	%5-10	AR	GPIHBP1	8q24
Infantile hypertriglyceridaemia, transient		AR	GPD1	12q12
Dysbetalipoproteinaemia		Complex	APOE	19q13

Trigliserid Metabolizması

- **Lipoprotein Lipaz (LPL):** Şilomikron ve VLDL nin lipolizi
- **Apolipoprotein (Apo) CII:** LPL aktivatörü
- **Apo A-V:** Şilomikron ve VLDL nin LPL ile etkileşimini sağlar
- **Lipaz Maturasyon Faktör-1 (LMF1):** LPL nin hücre içinde paketlenmesini sağlar
- **Glikozilfosfatidilinositol bağlı HDL bağlayıcı protein 1 (GPIHBP1):** LPL nin hücre dışına çıkarılması ve endotelde sabitlenmesi

Ailesel Şilomikronemi - Lipoprotein Lipaz

- Lipoprotein Lipaz (LPL):
 - Şilomikron ve diğer lipoproteinlerdeki trigliseridi hidrolize eder
 - Ailesel şilomikronemide bu enzim defektiftir
- Pankreatit ve karın ağrısı:
 - Dolaşımda aşırı artan şilomikronlar pankreasta mikrosirkülasyonu bozar
 - Hipervizkozite hipoperfüzyona yol açar
- Lipotoksisite:
 - TG ler pankreatik lipaz ile parçalanır
 - Toksik serbest yağ asitleri oluşur

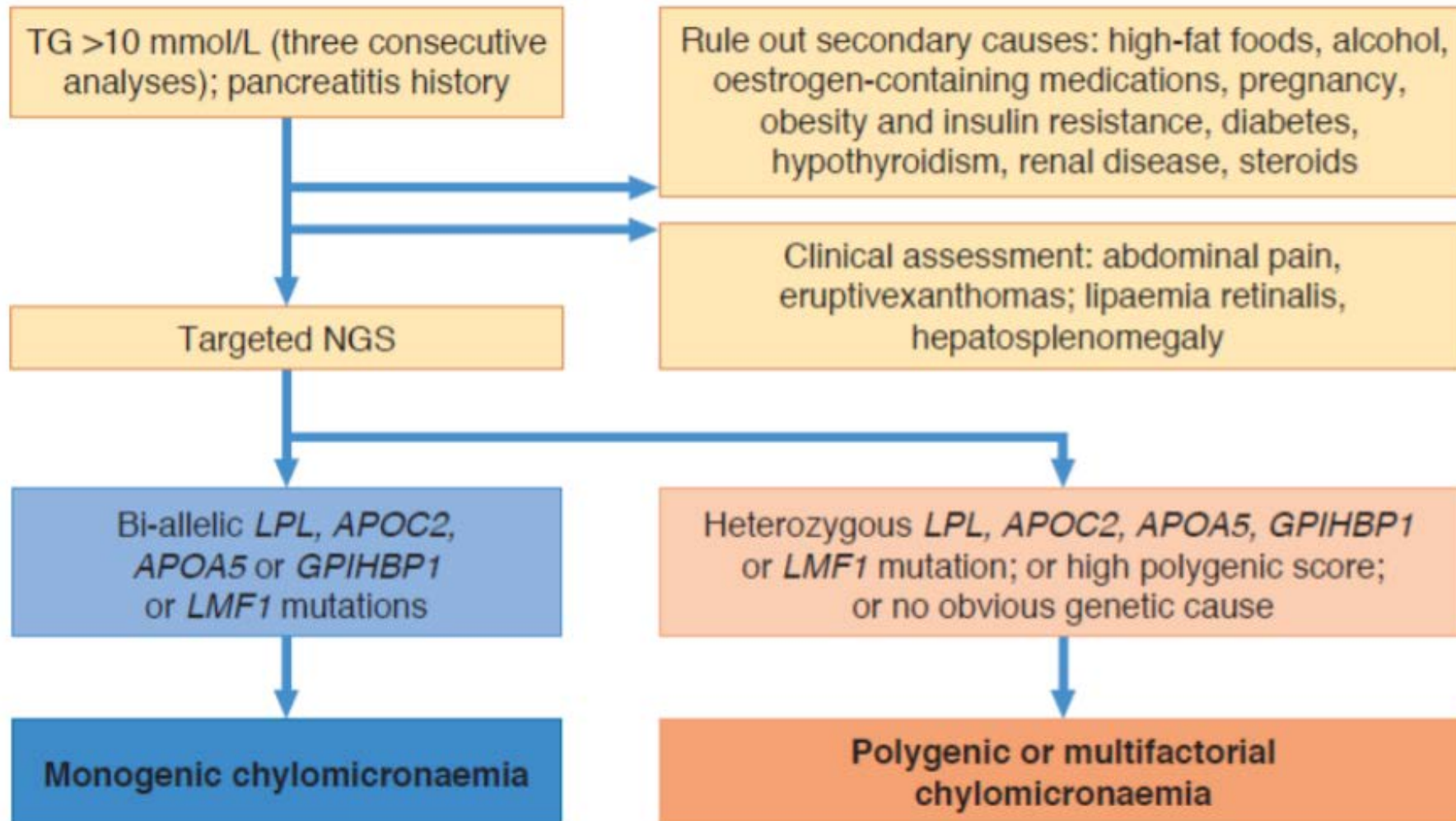


Şilomikronemi ile ilişkili klinik özellikler

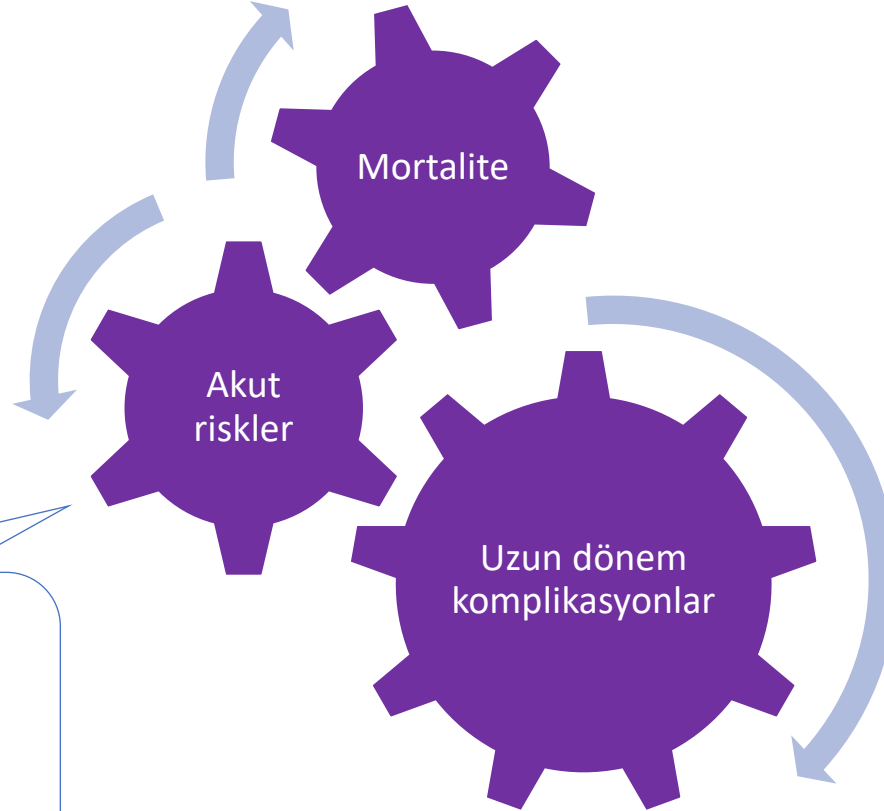
- **Ciddi yüksek TG >880 mg/dL**
- **Karın ağrısı**
- **Tekrarlayan akut pankreatit**
- Hepatosplenomegali
- Erüptif ksantomatozis
- Lipaemia retinalis
- Yorgunluk
- Hafıza kaybı
- Depresyon
- Kusma ve ishal
- Proteinüri
- Anemi



Tani



Ailesel Şilomikronemi Komplikasyonlar



Akut riskler:

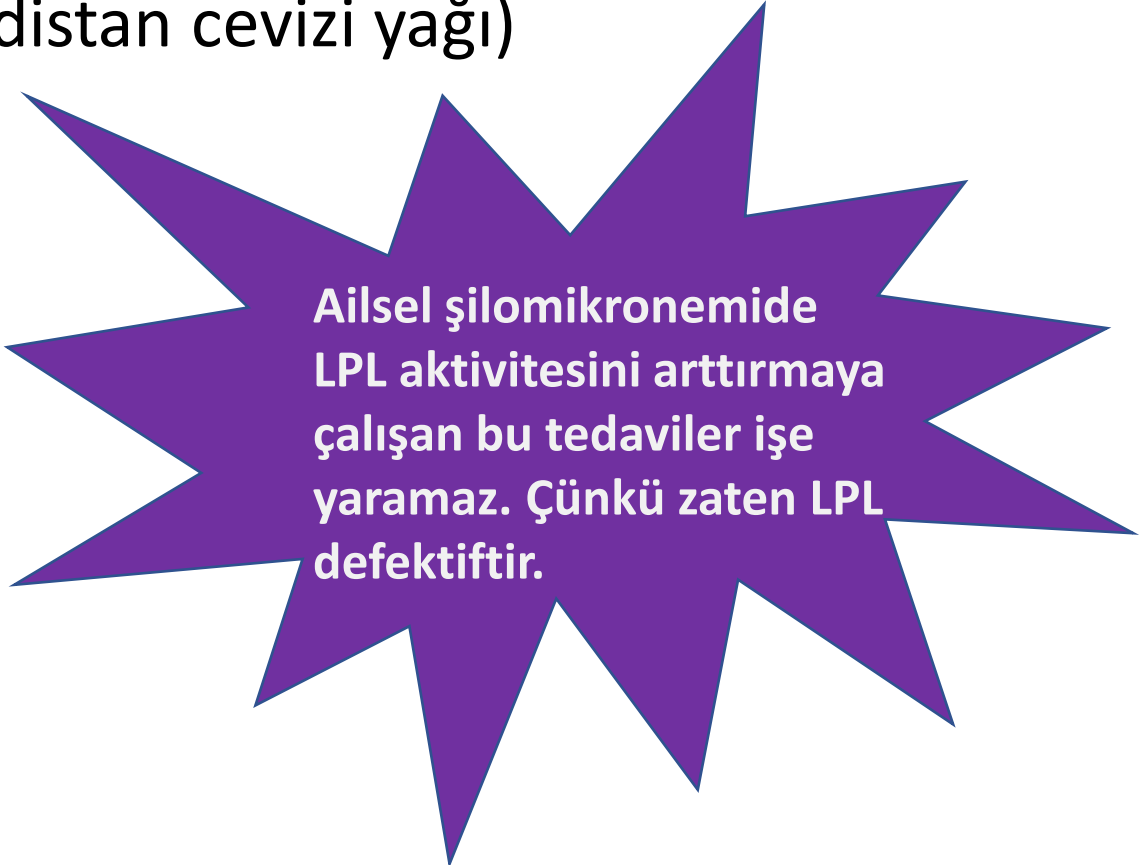
- Akut pankreatit
- Rekurren pankreatit
- Karın ağrısı
- Gebelikteki riskler

Uzun dönem komplikasyonlar:

- Kronik pankreatit
- Pankreatojenik (Tip 3c) diabet
- Endokrin ve ekzokrin pankreas yetersizliği
- Organ yetmezliği

Tedavi

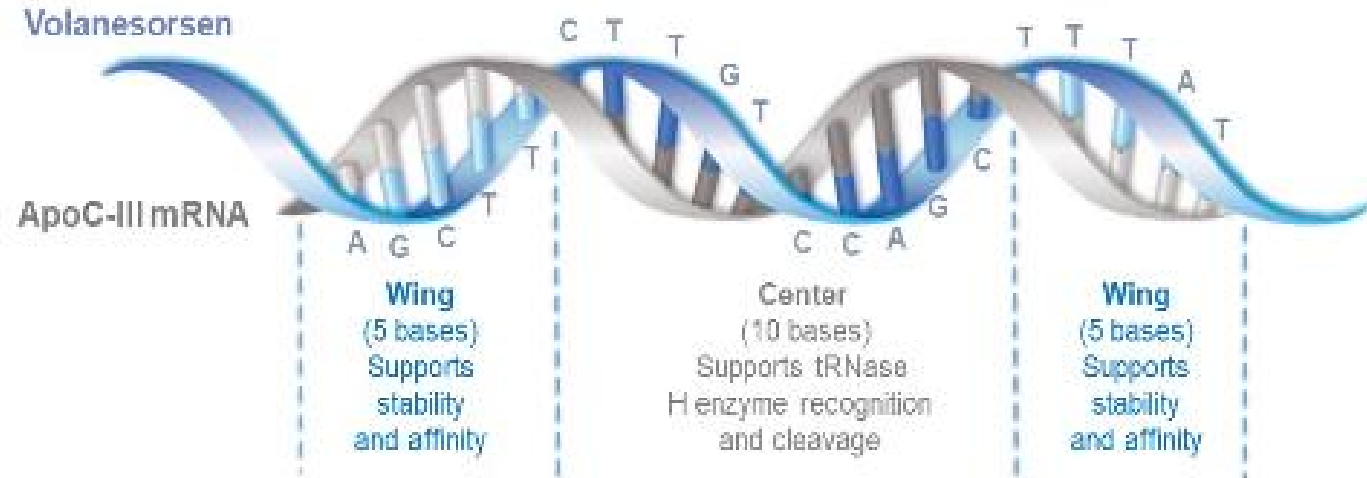
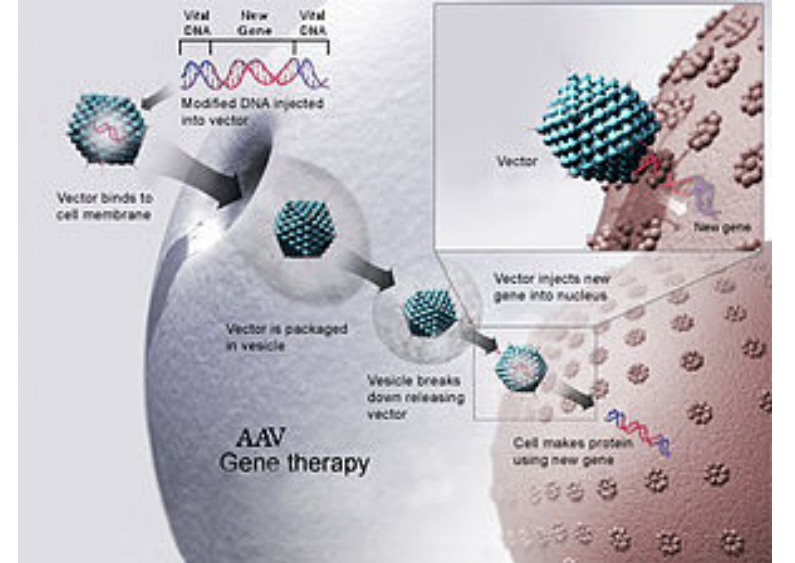
- Düşük yağ içerikli diyet <%10 günlük kalori ihtiyacı (10-15 gr yağ)
- Orta-zincirli yağ asidi tüketimi (Hindistan cevizi yağı)
- Alkolden uzak durma
- Yüksek doz (4 g) omega-3
- Fibrat
- Akut pankreatit atağında
 - Oral alımın kesilmesi
 - Diabetiklerde insülin
 - Plazmaferez genelde önerilmez



Aysel şilomikronemide LPL aktivitesini arttırmaya çalışan bu tedaviler işe yaramaz. Çünkü zaten LPL defektiftir.

Yeni/Araştırma aşamasındaki tedaviler

- LPL gen tedavisi (alipogene tiparvovec)
- Anti-APOC3 antisense (volanesorsen, AKCES-APOCIII-LRx)
- Anti-ANGPTL3 (evinacumab, IONIS-ANGPTL3-LRx)



HDL

- **↓HDL-kolesterol (hipoalfalipoproteinemi)**
 - Tangier hastalığı
 - LCAT eksikliği; balık gözü hastalığı
 - Apolipoprotein A-I eksikliği
- **↑ HDL-cholesterol (hiperalfalipoproteinemi)**
 - Kolesterol ester transfer protein eksikliği
 - Çöpçü (Scavenger) reseptör B1 eksikliği
 - Hepatik lipaz eksikliği

E

I

J

G

K



HDL metabolizması

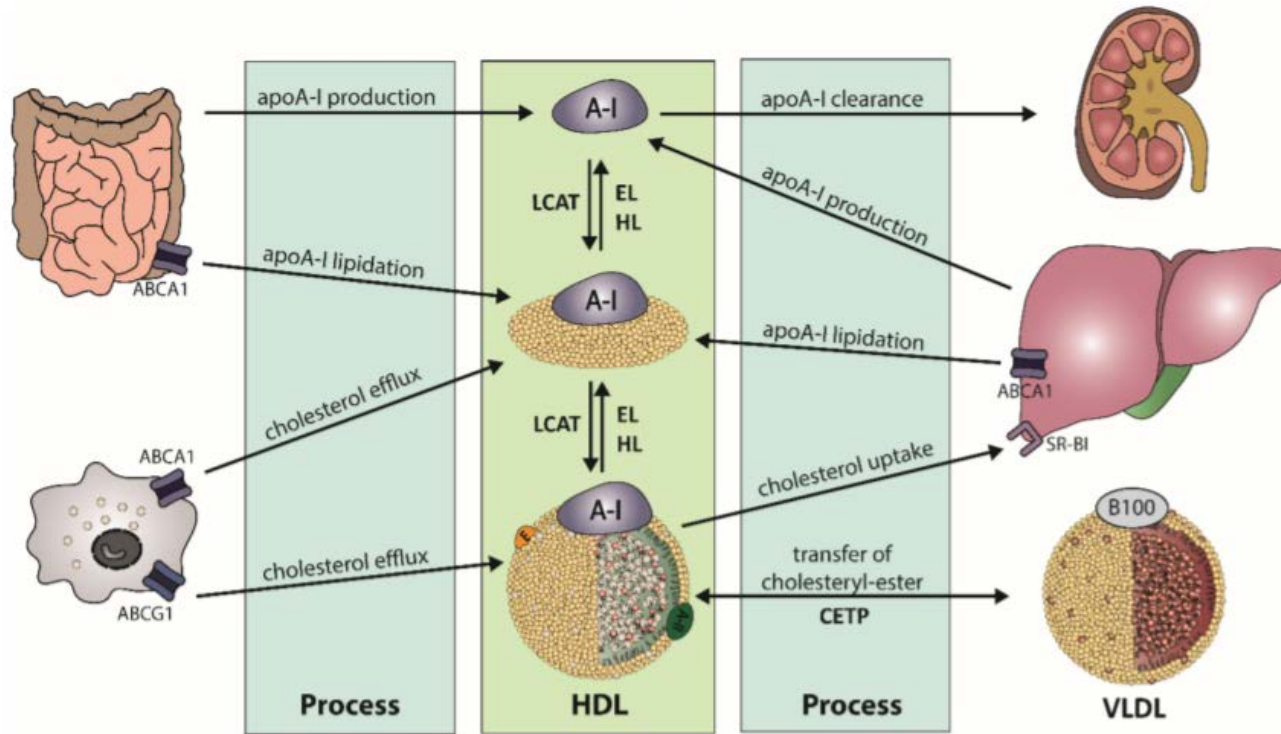
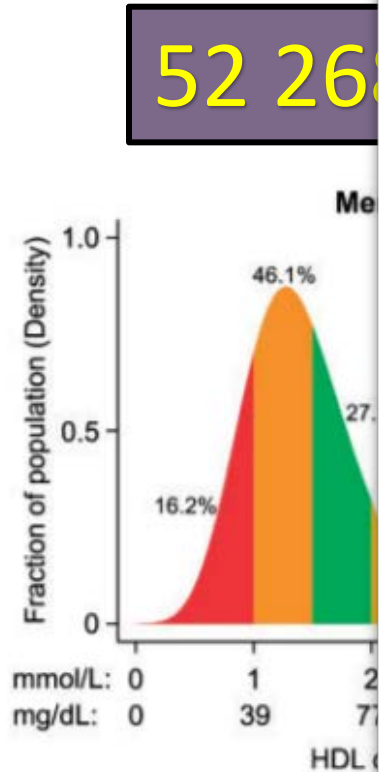


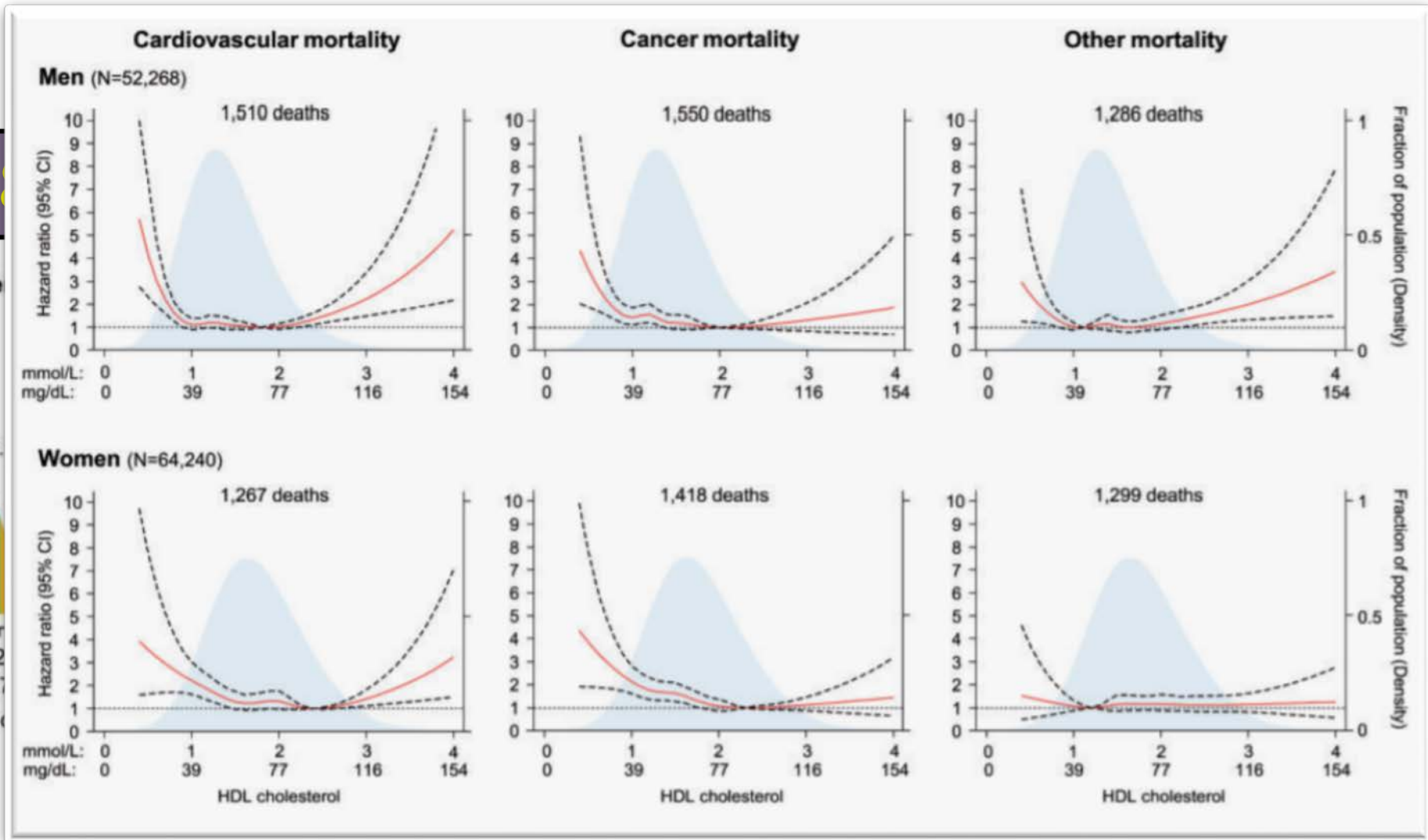
Figure 1. Schematic overview of high-density lipoprotein (HDL) metabolism. Biogenesis of apolipoprotein A-I (apoA-I) takes place in the liver and intestine. After secretion of the lipid-poor apoA-I, it interacts with ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) to acquire lipids, leading to formation of nascent HDL. The enzyme lecithin-cholesterol-acyl transferase (LCAT) esterifies free cholesterol of nascent HDL to form mature HDL. Cholesteryl-esters are cleared by uptake of the liver by scavenger receptor B1 (SR-B1) or via transfer on triglyceride-rich lipoproteins by cholesteryl-ester transfer protein (CETP), in exchange of triglycerides. Triglyceride-rich HDL is susceptible to hydrolysis by endothelial lipase (EL) or hepatic lipase (HL).

- **ABCA1:** ATP-binding cassette transporter A1
- **LCAT:** Lecithin-cholesterol acyl transferase
- **SR-B1:** scavenger receptor class B type 1
- **CETP:** cholesterol ester transfer protein
- **EL:** endothelial lipase
- **HL:** hepatic lipase

HDL-K düzeyleri ve mortalite



52 268



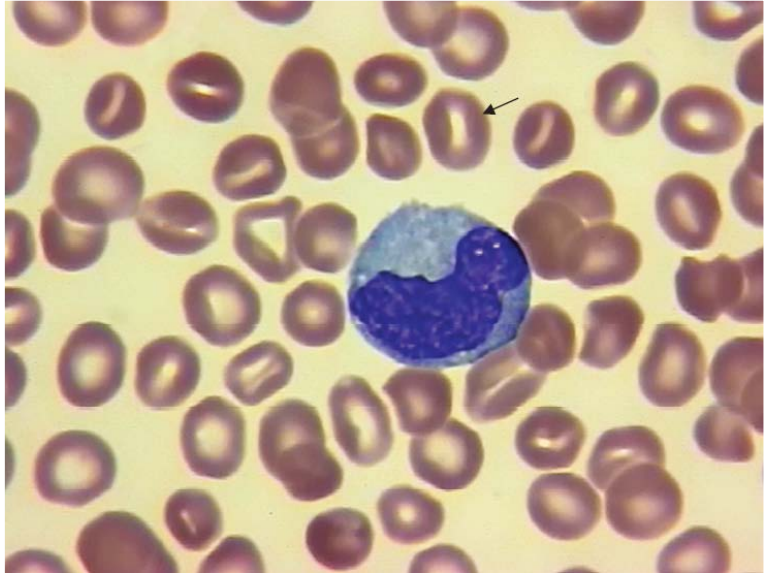
mortalite
mortalite

Tangier hastalığı



- ATP binding cassette transporter A1 gen mutasyonu – serbest kolesterol apoA1 ve HDL partiküllerine transfer edilemez
- Apo AI hızlıca katabolize olur (< 1 gün)
- Retikuloendotelial sistemde kolesterol içeren makrofajlar
 - **Tonsiller**
 - **Karaciğer, dalak**
 - **Kemik iliği**
 - **Sinirler**
- İnce barsaklarda kolesterol emilimi normal – LDL katabolizması arttığı için LDL-K da düşük olur.

Tangier hastalığı



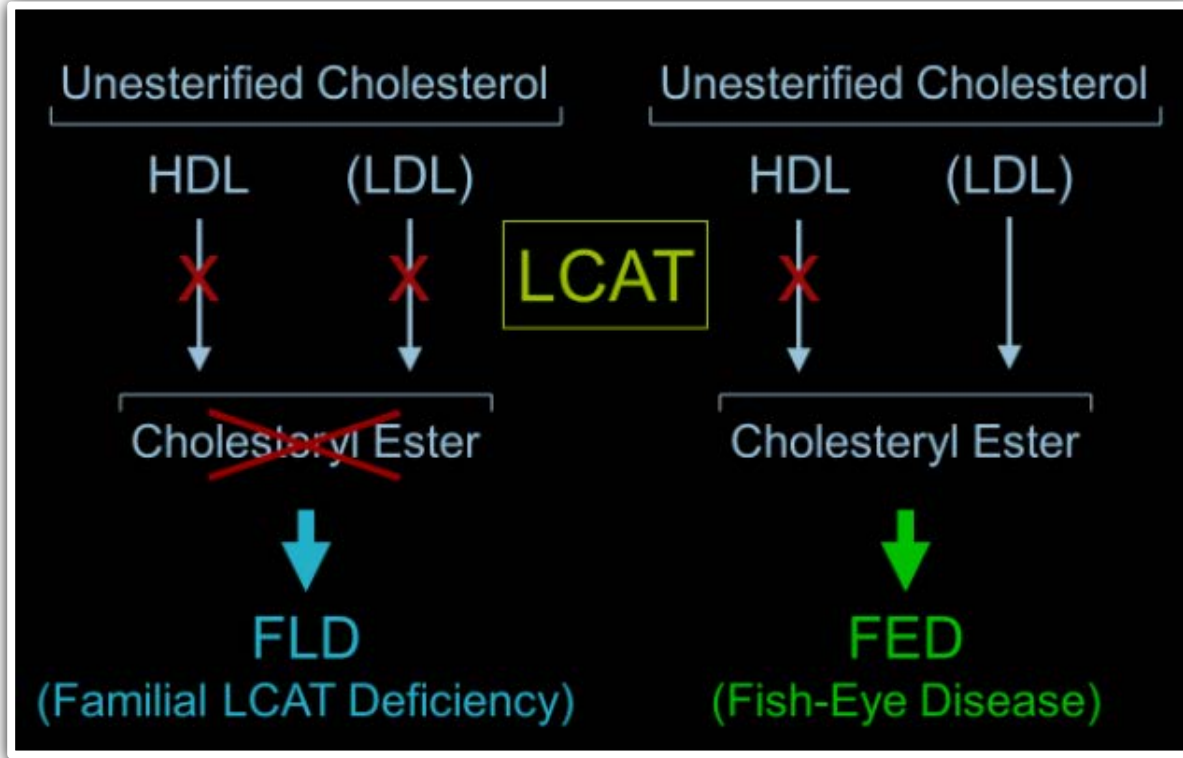
Klinik:

- Sarı büyük tonsil
- Periferik nöropati
- Hepatosplenomegali
- Korneal opasite
- Aterosklerozaya karşı korunmuş (LDL düşük)

Laboratuvar:

- Trombosit düşük
- Anemi
- Hipertrigliseridemi düşük LDL-K

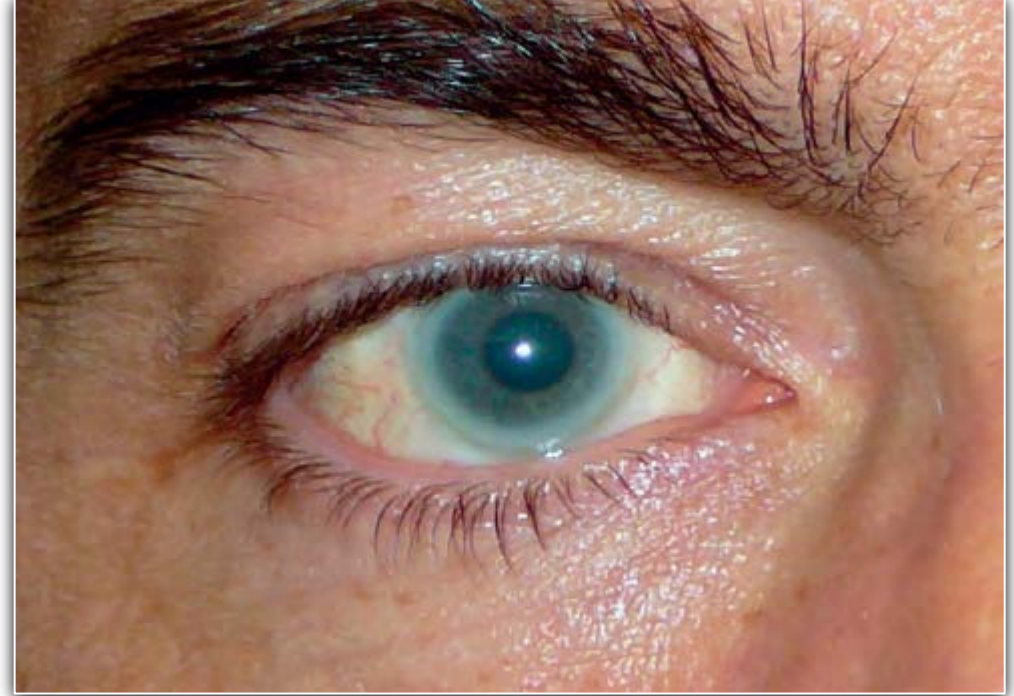
LCAT eksikliği sendromları



- Lesitin kolesterol acyl transferaz enziminde mutasyon
- Düşük HDL-K, düşük LDL-K, apoB
- Artmış TG ve VLDL-K
- Plazmada kolesterol esteri yok
- Esterifiye olmamış kolesterol (LpX) retiküloendotelial sistem, karaciğer ve dalakta birikir
- LpX renal kapillerde birikerek hasara yol açar

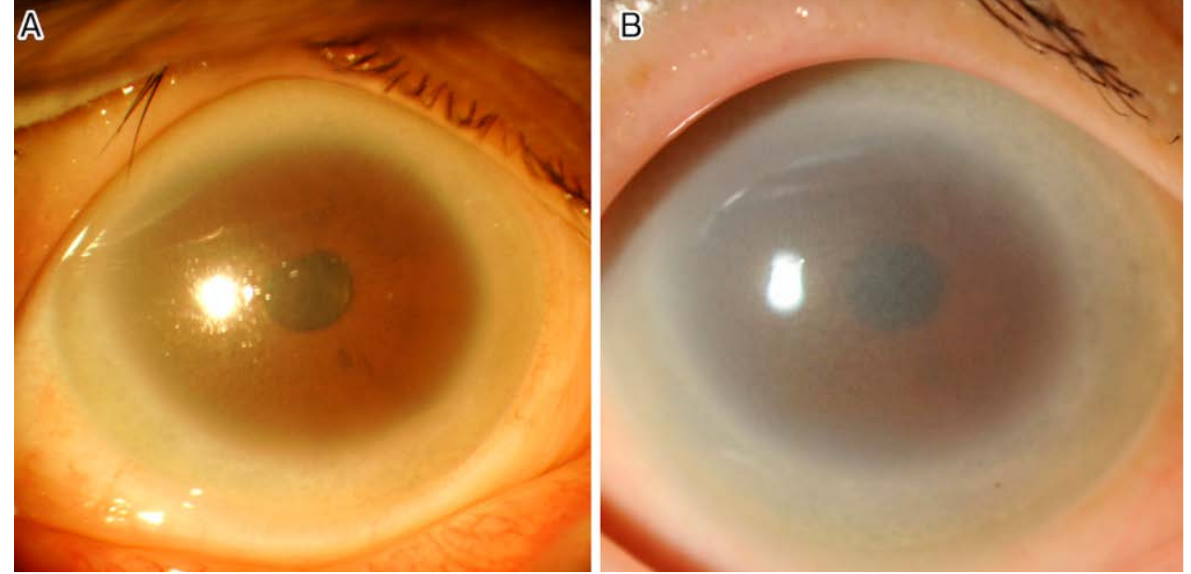
Famalyal LCAT eksikliği (FLD)

- Klinik
 - Korneal opasite
 - Anemi
 - HT, renal hastalık
 - Prematür KAH görölmez
- Böbrek yetmezliği mortalite ve morbiditenin temel nedenidir
 - Proteinüri
 - 40 – 50 li yaşlarda böbrek yetmezliği
 - Glomerul bazal membranında lipid birikimi

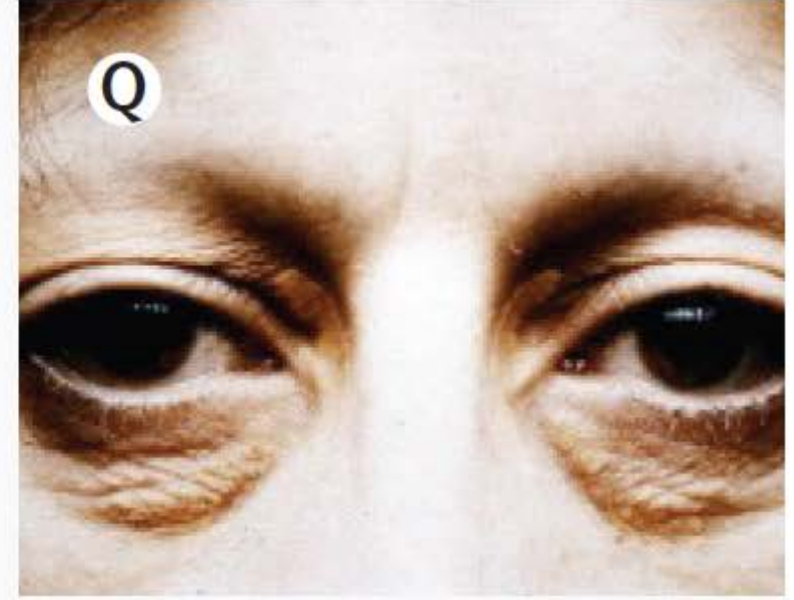


Balık gözü hastalığı (Fish eye disease) (FED)

- Parsiel LCAT eksikliği (sadece HDL de)
- Korneal opasite
- Hepatosplenomegali, lenfadenopati
- Böbrek tutulumu yoktur



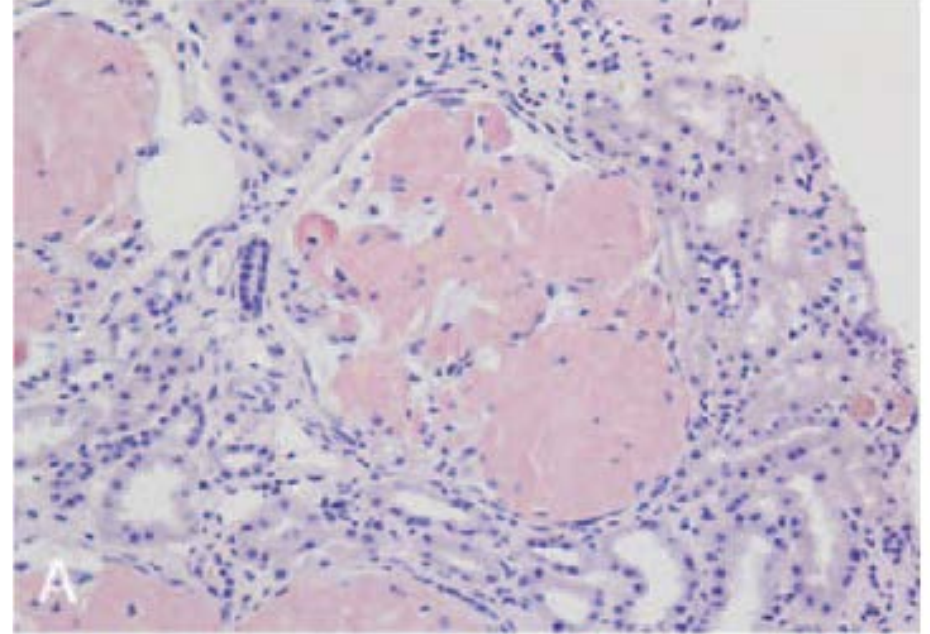
Apo A-I eksikliği



- Homozigot Apo A-I eksikliği Dünyada 20 vaka
 - HDL-K < 10 mg/dL and Apo A1 <0.1 g/L
 - Planar veya tuberoeruptive xanthoma
- Heterozigotlarda korneal opasite olabilir

Apo A-I amiloidoz

- ApoA1 geninde defekt
- ApoA1 böbrek, karaciğer, GIS, periferik sinir sistemi, kalp, testis, overler ve ciltte birikir
- Amiloidoz vakalarının %1-2 si
- Karaciğer ve böbrek tutulumu nedeniyle 2. dekattan sonra semptomatik olurlar



Renal apoA-I-related amyloidosis dyed with Congo red

HDL

- **↓ HDL-kolesterol (hipoalfalipoproteinemi)**
 - Tangier hastalığı
 - LCAT eksikliği; balık gözü hastalığı
 - Apolipoprotein A-I eksikliği
- **↑ HDL-cholesterol (hiperalfalipoproteinemi)**
 - Kolesterol ester transfer protein eksikliği
 - Çöpçü (Scavenger) reseptör B1 eksikliği
 - Hepatik lipaz eksikliği

E

I

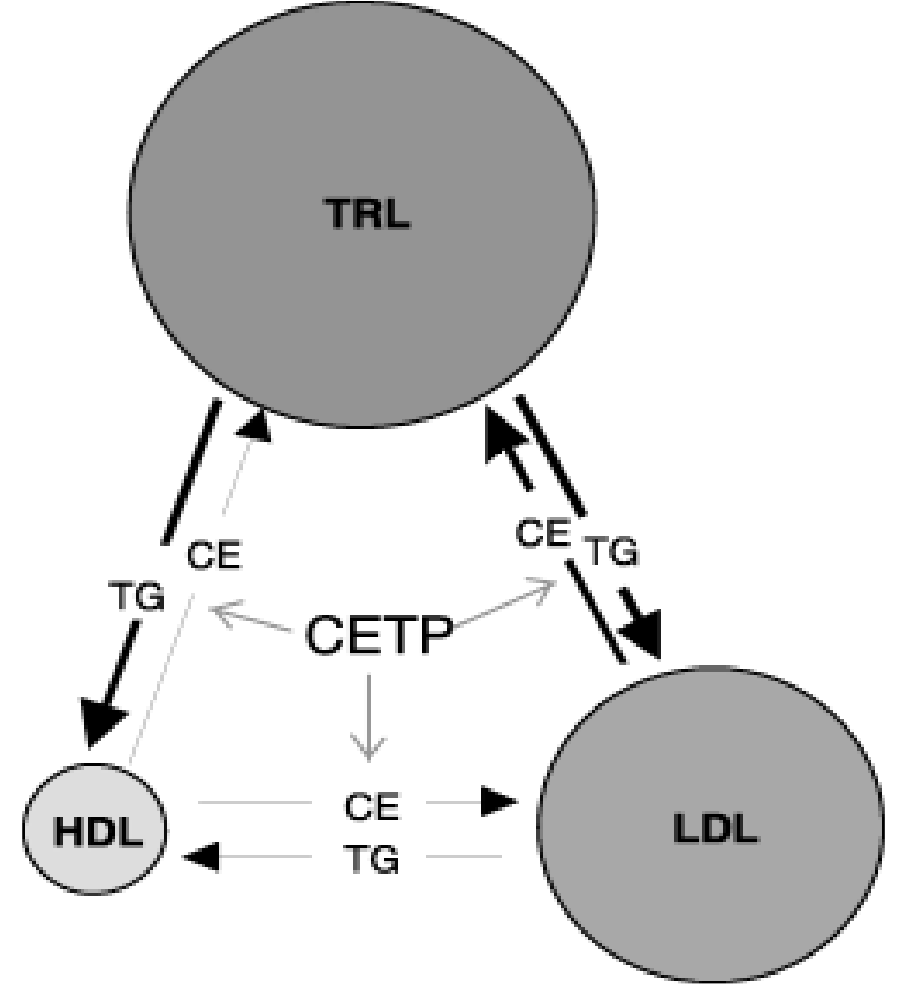
J

G



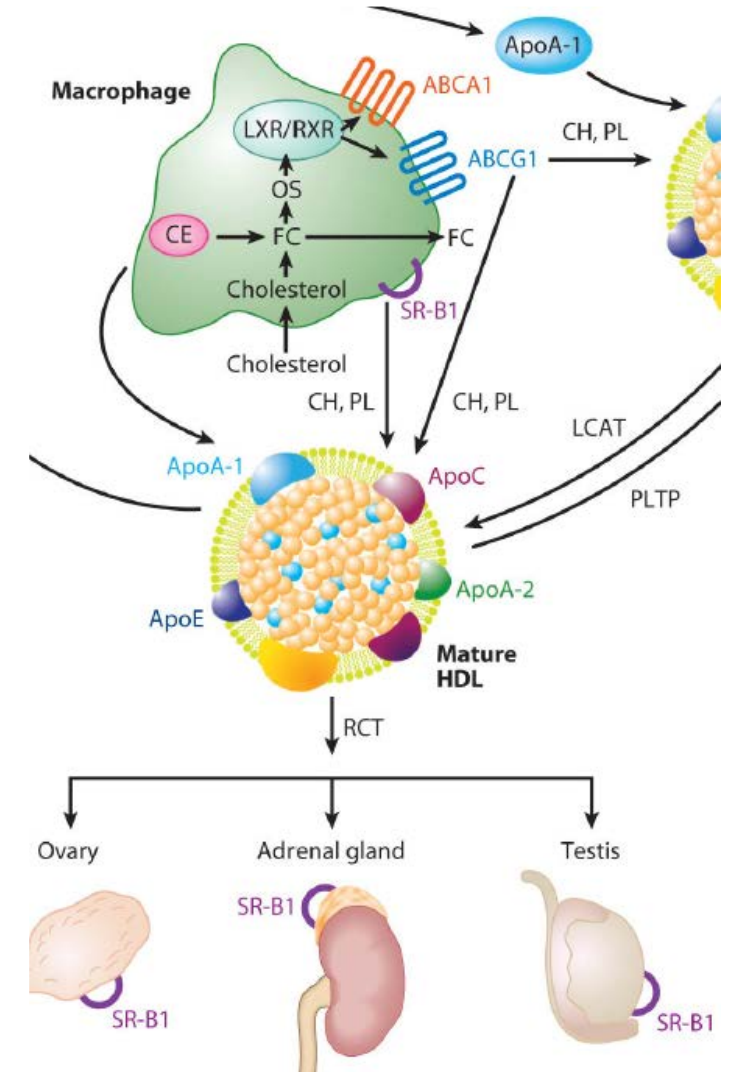
CETP eksikliği

- Plazma HDL-K > 100 mg/dL, Apo A-I ve A-II artmış
- Büyük HDL partikülleri
- LDL-K seviyeleri düşük
- KAH riski ile olan ilişki net değil



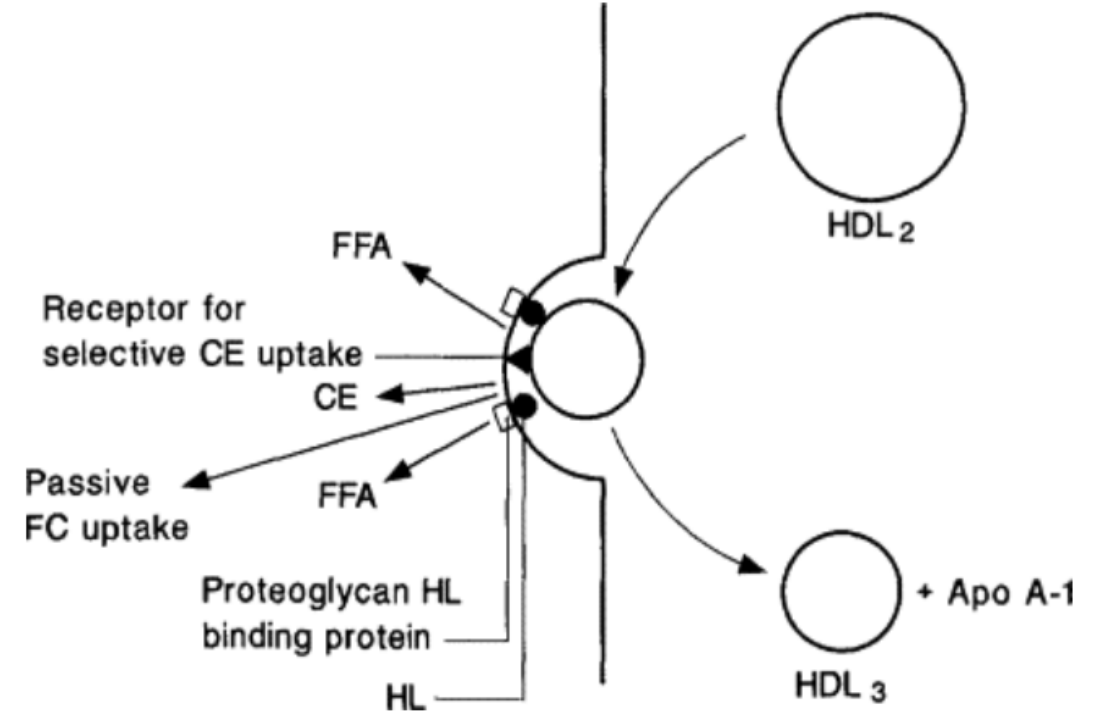
Scavenger receptor class B type I (SRB1) eksikliği

- Kolesterol içe ve dışa akımında etkili
- Kolesterol esterlerini HDL den alıp karaciğere yönlendirir
- LDL ve VLDL ye de bağlanır
- KAH riskinde artış



Hepatik /endotelyal lipaz eksikliği: LIPC/LIPG genleri

- Hepatik lipaz: TG ve fosfolipid lipaz (VLDL,IDL → LDL, büyük HDL₂ → küçük HDL₃ dönüşümü),
- Endotelyal lipaz: HDL deki fosfolipidleri hidrolize eder
- Yüksek HDL-K, TK ve TG
- KAH riskinde artışla ilişkili olabilir



Aklımızda Kalması Gerekenler

- LDL-K düşüklüğü her zaman iyi olmayabilir özellikle çok düşük LDL-K olan hastalarda karaciğer hastalıkları açısından takip önemlidir.
- Hipertrigliseridemi genelde sekonder veya poligeniktir. Nadir lipid bozukluğunu düşünmeden önce sekonder nedenler araştırılmalıdır.
- HDL-K'nın yüksek olması genelde iyidir ancak son çalışmalar HDL-K ateroskleroz ilişkisinin U veya J şeklinde olduğunu göstermektedir.
- Nadir görülen lipid bozuklukları lipid metabolizmasını anlamamıza yardım eder.
- Nadir görülen hastalıklardaki mekanizmalar daha yaygın görülen sekonder ve poligenik hastalıkların tedavisinde kullanılabilir.
- Genetik bilgiyi hedef alan tedaviler gelecekte daha da yaygınlaşacaktır.





[ozcan.basaran](#)

[drozcanbasaran](#)

[ozcan-basaran](#)

[@ozcanbasaran](#)

Teşekkürler....