

Patofyziologické aspekty metabolismu lipidů

VL 2017

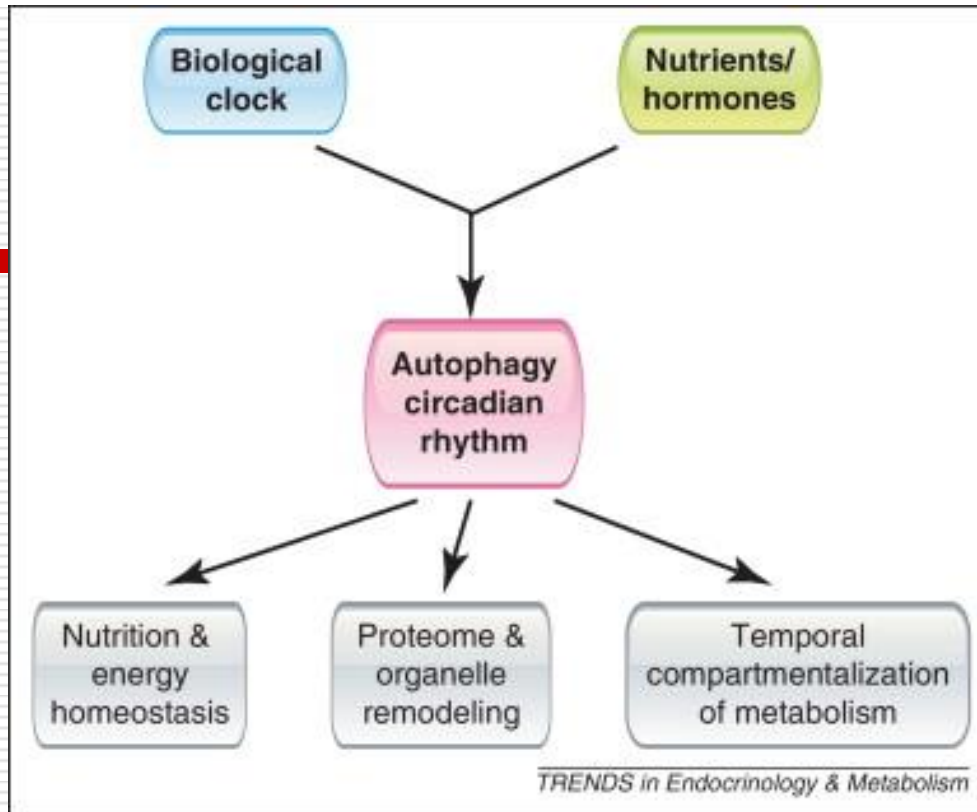
26. 4. 2017

Nutriční a energetický metabolismus

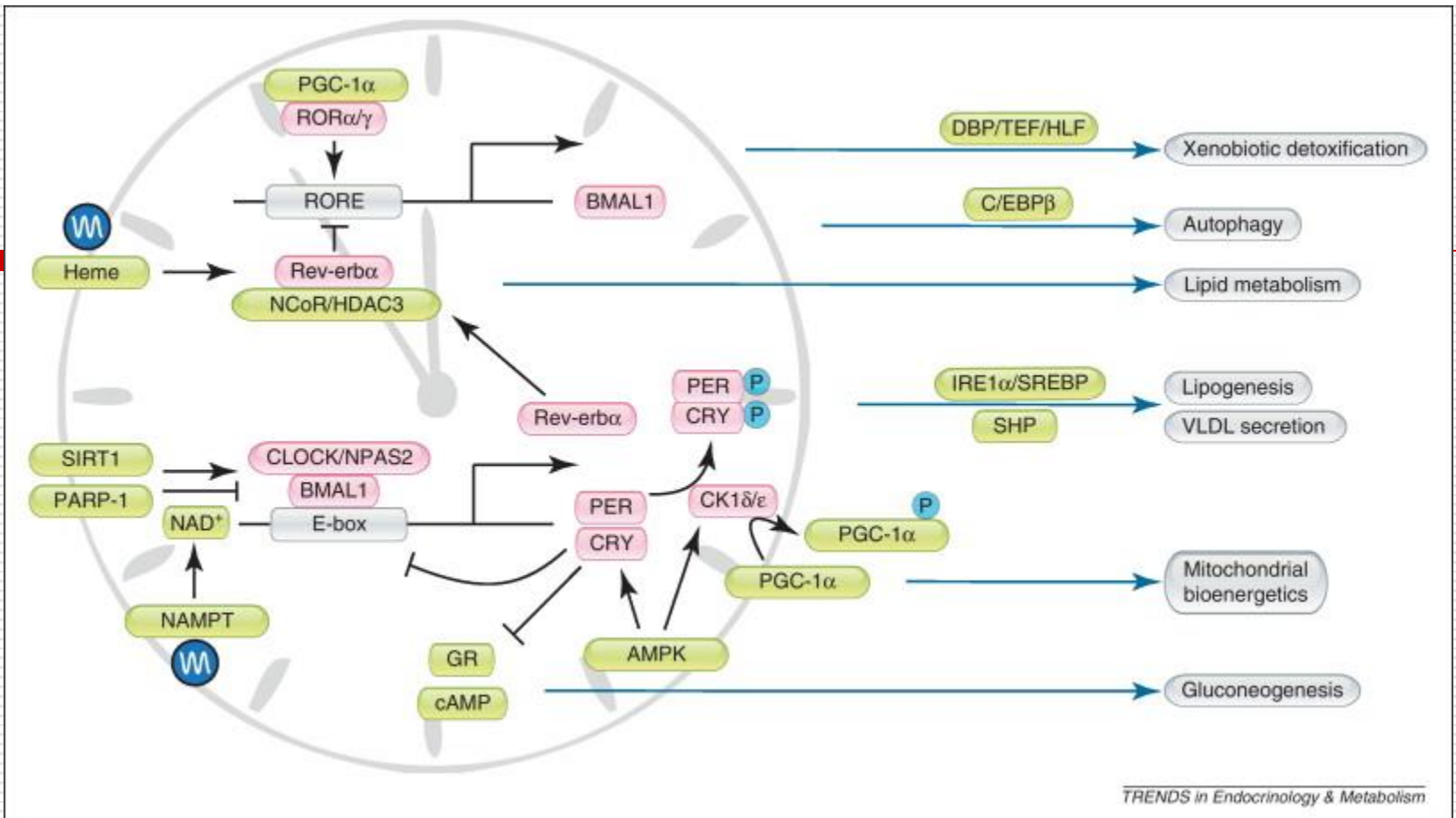
- Nutriční a energetický metabolismus u savců se silně řídí diurnálními rytmy.
 - Optimalizace této funkce vyžaduje časově závislou koordinaci mezi metabolickými stavy a jejich vztahy k biologickým hodinám.
 - V tomto kontextu může plnit cyklická aktivace autofagie během cyklu světlo-tma několik kritických rolí:
 - ✓ Autofagická degradace poskytuje energii a biosyntetické intermediární produkty, které optimalizují buněčnou i systémovou homeostázu v souladu s výživou.
 - ✓ Periodická aktivace autofagie přispívá k obratu proteomu a k homeostáze organel.
 - ✓ Čekáme na práce rozvádějící patofyziologický efekt těchto změn v průběhu nemocí...
-

Autofágie

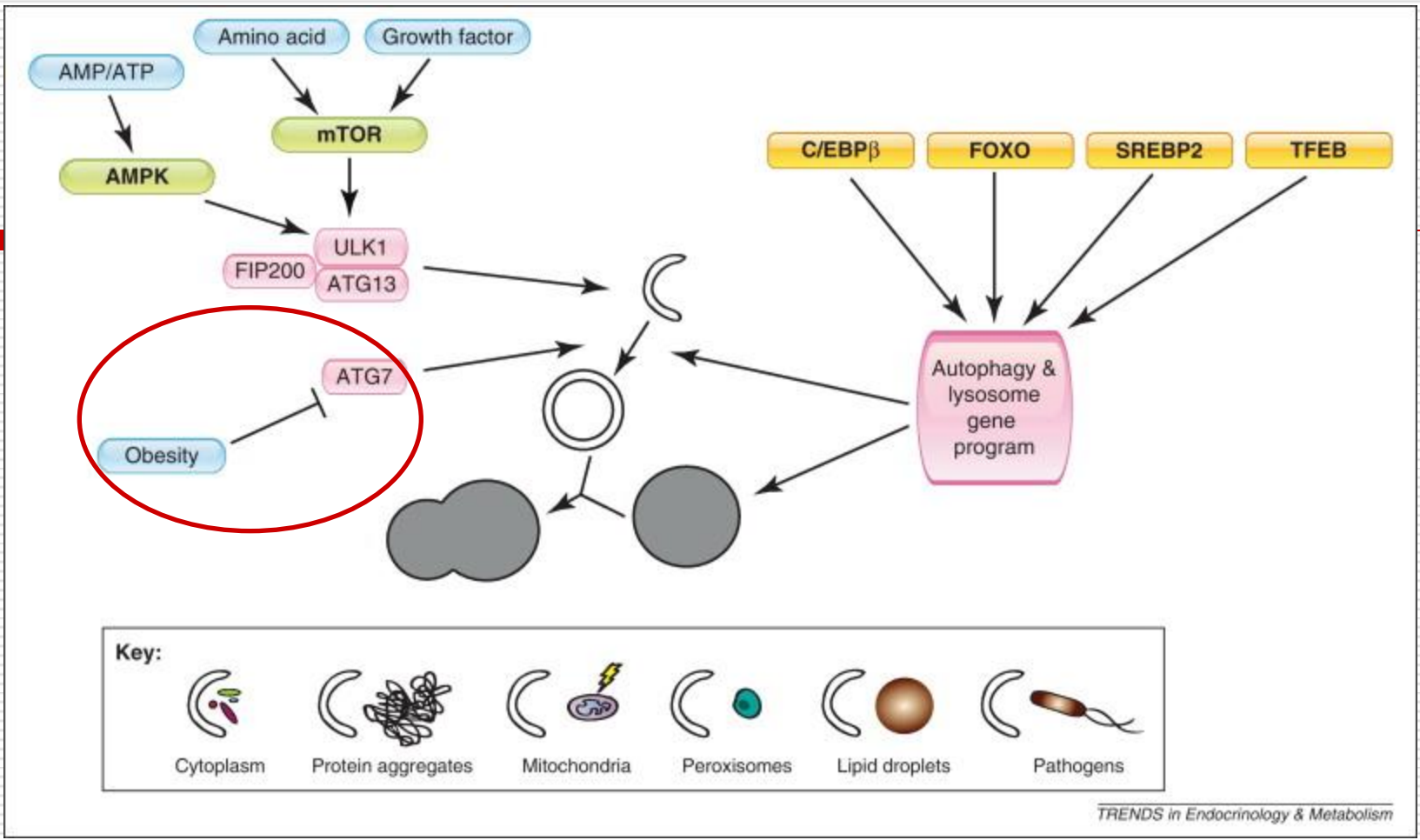
- Autofagie je katabolický proces, který vede k “sebepojídání “ a následné recyklaci proteinů a organel v zájmu udržení homeostázy v buňce. Dochází k obalení organel do tzv. **autofagozomu**, který následně splyne s kyselým lysozomem za vzniku ATP. Buňka tím ztrácí povrchové receptory a zejména mitochondrie. Tento proces má význam v rozvoji řady nemocí – např. buňky nádorů se touto cestou stávají netečné k okolí a tím rezistentní k cytostatické léčbě.
-



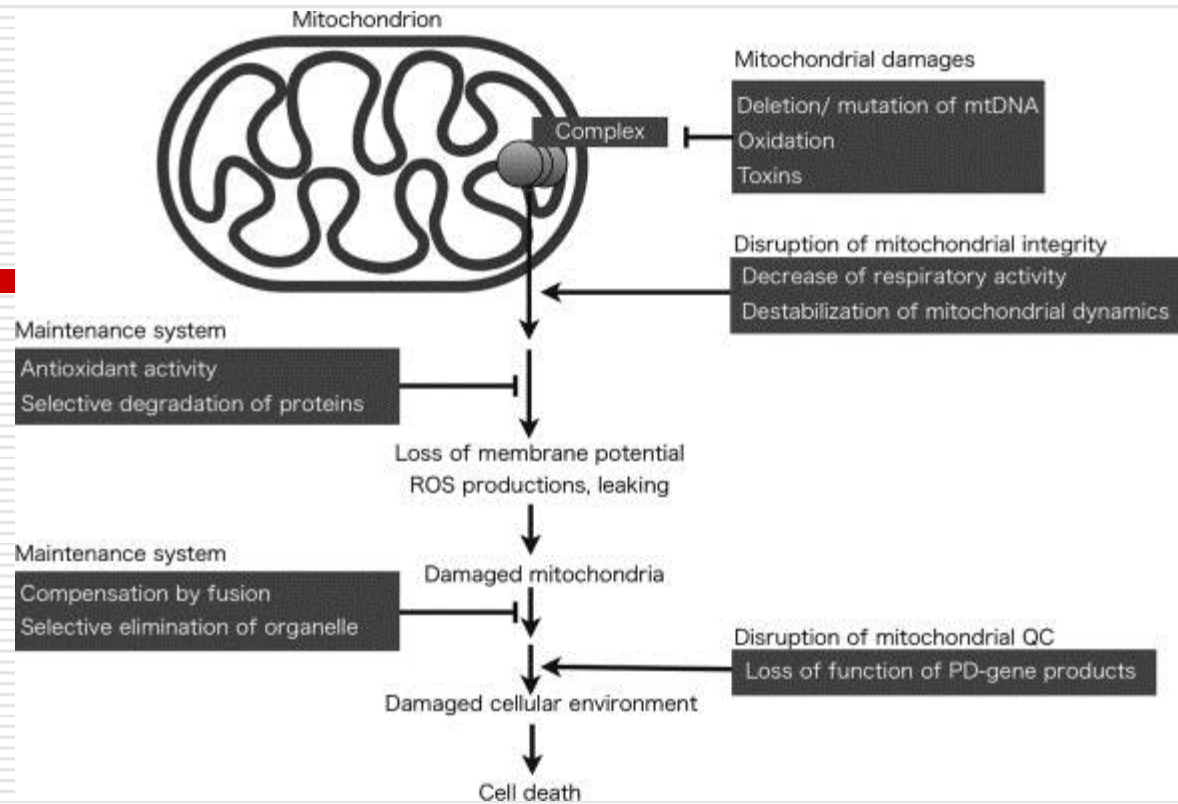
Rytmus autofágie a diurnální metabolická homeostáza. Rytmická aktivace autofágie je řízena biologickými hodinami a nutričními signály a podílí se na nutriční a energetické homeostáze v rámci diurnální aktivity, na proteomové a organelové remodelaci a na časové kompartmentalizaci tkáňového metabolismu.



Integrace cirkadiánní rytmicity a metabolismu. Klíčové komponenty cirkadiánního oscilátoru (růžově) jsou vrátkovány faktory nutričními a hormonálními (zeleně). Paralelně jsou časovací vstupy integrovány s metabolickou regulační sítí, což umožňuje řídit rytmickou expresi metabolických genů. GR, glucocorticoid receptor; RORE, Rev-erb/ROR responsive element.



Transkripční a posttranslační regulace autofagie. Autofagie se účastní při degradaci jistých buněčných komponent, jako je cytoplazmatický materiál, proteinové agregáty, poškozené mitochondrie, peroxisomy, lipidové kapénky a některé patogeny (viz dole). Nutriční regulace autofagie je řízena mTOR a AMP-aktivovanou protein kinázou (AMPK), která fosforyluje komponenty ULK1–FIP200–ATG („autophagy related gene“) 13 komplexu. Redukovaná exprese Atg7 přispívá k poruše autofagie při obezitě. Autofagie a lysosomální genetický program je řízen několika transkripčními faktory jako jsou C/EBP β , FOXO, SREBP2 a TFEB.



Mitochondrie trpí stresem a potřebuje podpůrné systémy. Jejich funkci poškozují vnitřní faktory (mutace mtDNA) a vnější faktory (oxidativní stres, toxiny). Dysfunkční mitochondrie by měly být eliminovány autofágickým systémem (mitofágie).

Buněčná homeostáza a mitochondriální funkce-Parkinsonova nemoc jako příklad

- Buněčná homeostáza je jasně spojena s funkcí mitochondrií. Některá poškození mitochondriálních proteinů a mtDNA mohou vést k depolarizaci vnitřní mitochondriální membrány, což označí postiženou mitochondrii jako vhodnou pro selektivní eliminaci mitofagií.
 - Mitochondriální dysfunkce je jedním z klíčových aspektů patobiologie neurodegenerativních nemocí.
 - Parkin, E3 ligáza lokalizovaná v cytosolu a původně objevená jako mutovaná u monogenních forem Parkinsonské nemoci (PD), se specificky translokuje do elektrochemicky neaktivních („uncoupled“) mitochondrií a indukuje jejich autofagii.
-

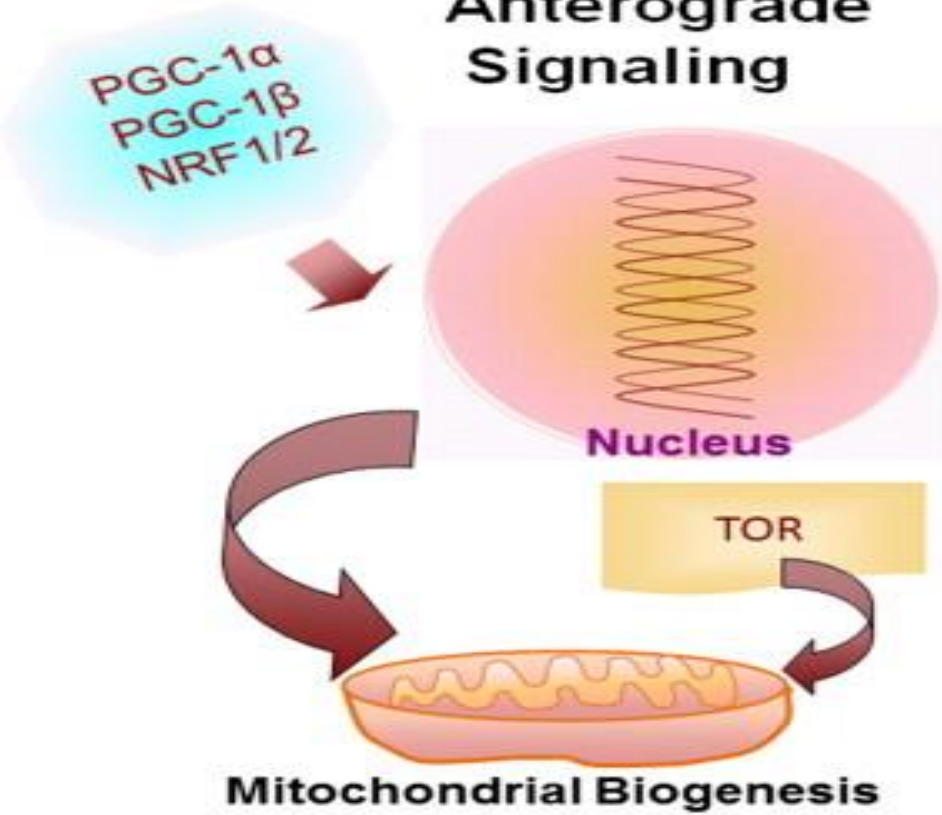
Parkin

- ❑ *PARK2*, je gen, který způsobuje autosomálně recesivní-juvenilní PD (AR-JP) v 10-15%
- ❑ *PARK2* gen kóduje Parkin (E3 ubiquitin ligáza). Ubikvitinizace Parkinem je velmi obecná.
- ❑ Parkin se drasticky akumuluje v depolarizovaných, fragmentovaných mitochondriích, které jsou elektrochemicky neaktivní.
- ❑ Poškozené mitochondrie jsou zřejmě selektivním cílem pro Parkin.

[_http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.031](http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.031)

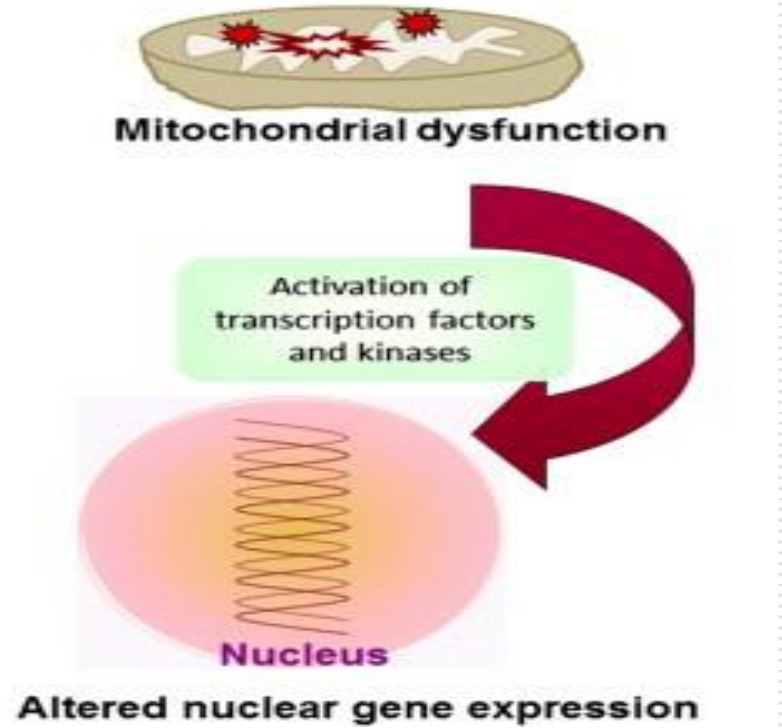
A

Anterograde Signaling

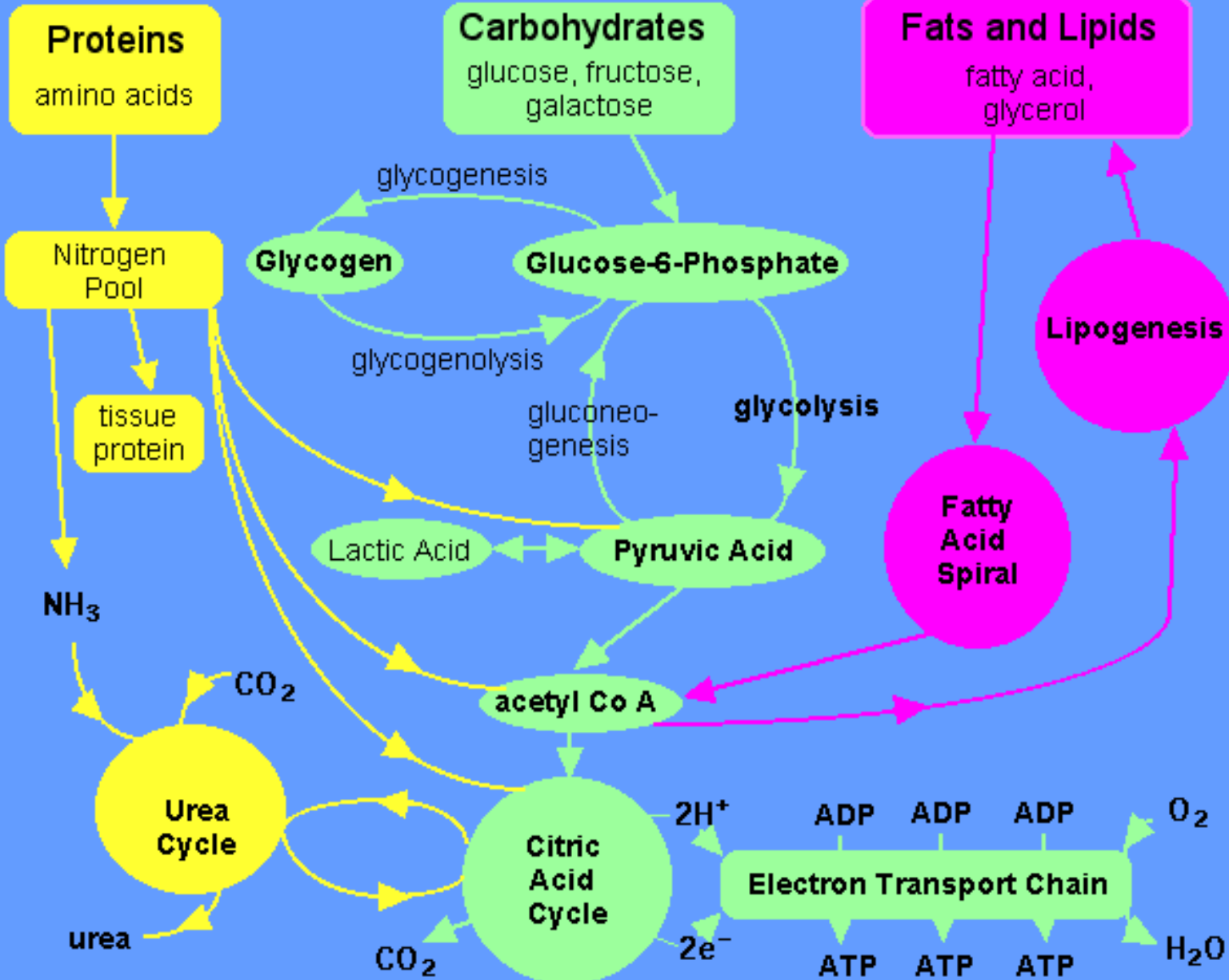


B

Retrograde Signaling (mitochondria-to-nucleus)



Metabolism Summary



Metabolismus

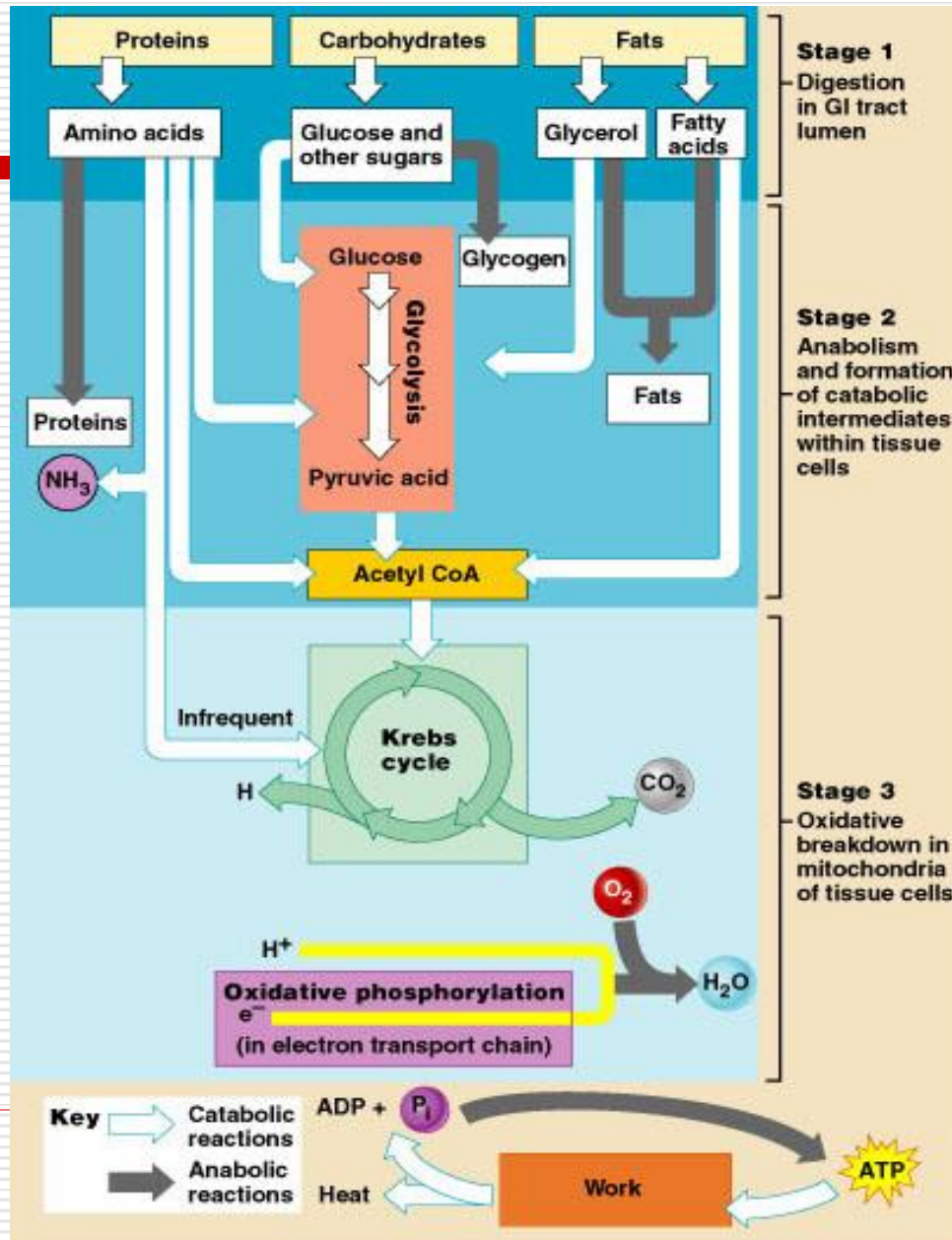


Figure 24.3

Kompletní oxidace- energetický zisk

- Mastné kyseliny: 9 kcal/g
 - Cukry: 4 kcal/g
 - Proteiny: 4 kcal/g
-

Skladovaný tuk

- Zejména ve formě triacylglycerolů (triglyceridů v adipocytech)
 - Představuje 84% skladované energie
 - Cukry (glukóza nebo glykogen) $\leq 1\%$
-

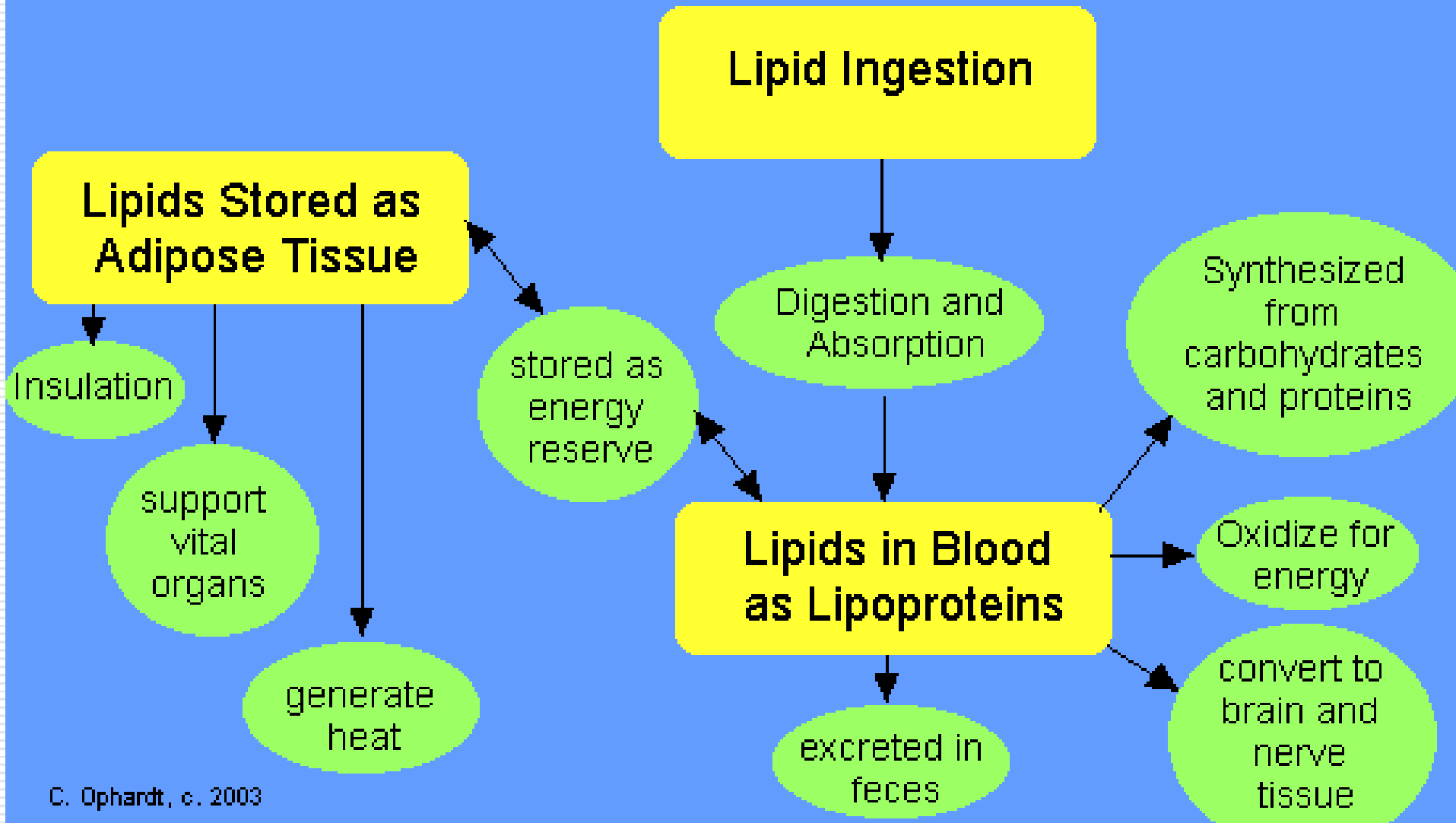
Lipidy jako energetická rezerva

- Většina tělesné energie se tvoří oxidací cukrů a tuků.
 - Cukry: rychlý zdroj energie
 - Tuky: energetická rezerva
 - Energetická rezerva tuků je mnohem větší než energetická rezerva glykogenu
-

Zpracování lipidové rezervy

- ❑ Mobilizace tuků (v tukové tkáni se TAG hydrolyzují na MK + glycerol)
 - ❑ Transport MK z krve do tkání
 - ❑ Aktivace MK na estery koenzymu A
 - ❑ Transport do mitochondrií
 - ❑ Metabolismus acetyl koenzymu A
-

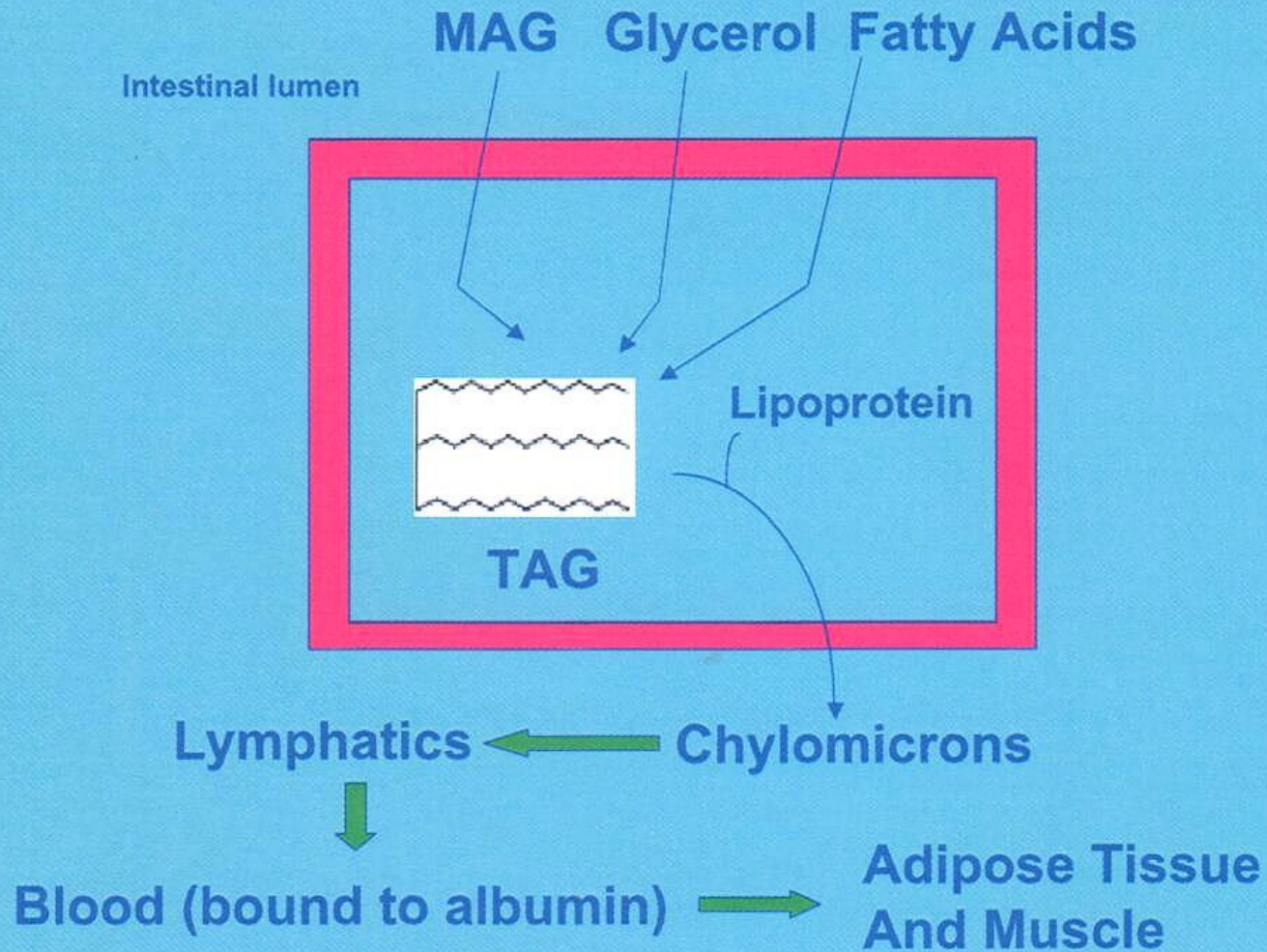
Lipid Function and Metabolism Summary



Fat Storage

- **Mainly as triacylglycerols (triglycerides) in adipose cells**
- **Constitute 84% of stored energy**
 - Protein - 15%
 - Carbohydrate (glucose or glycogen) - <1%

Epithelial Cell (Intestinal Wall)



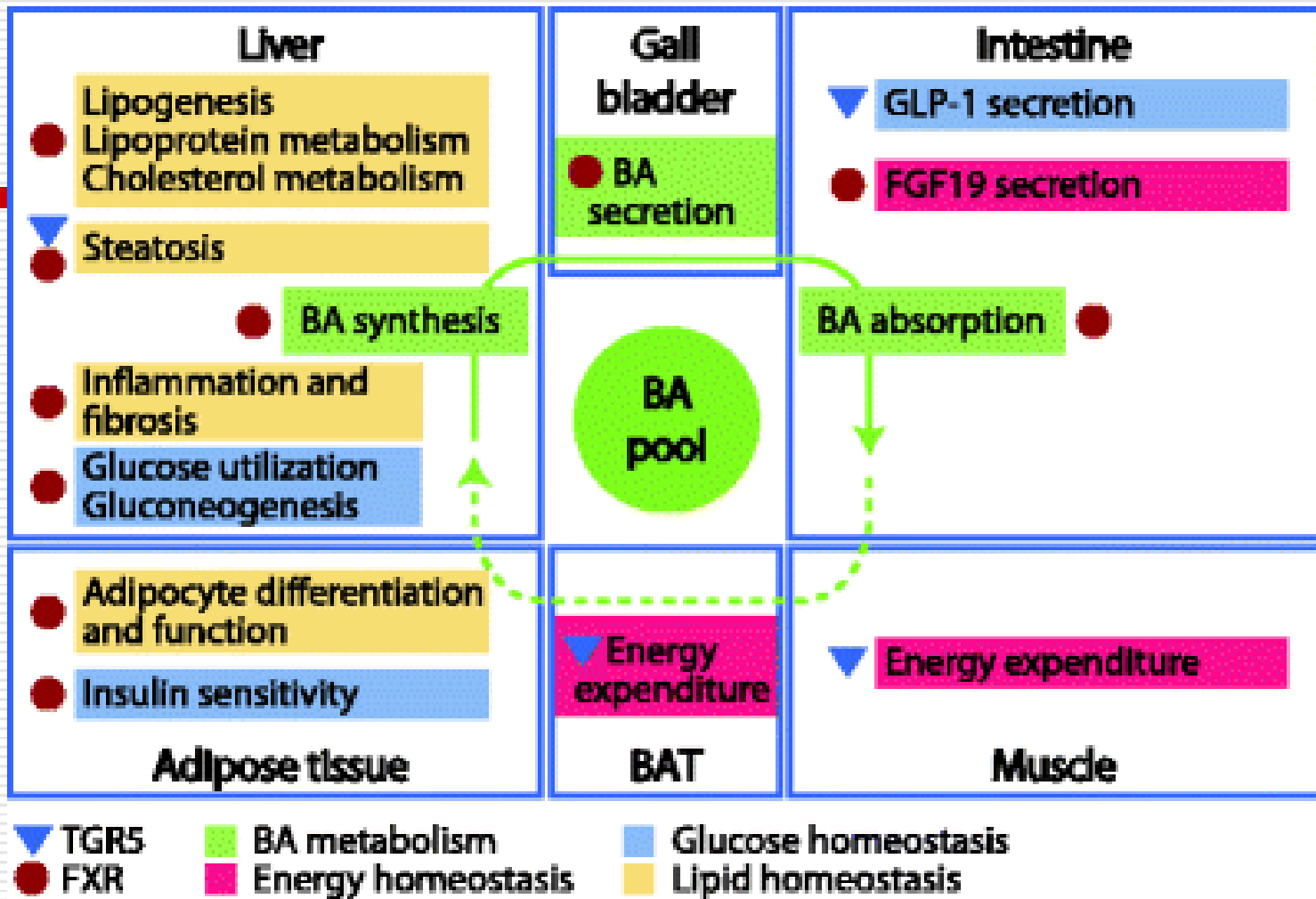
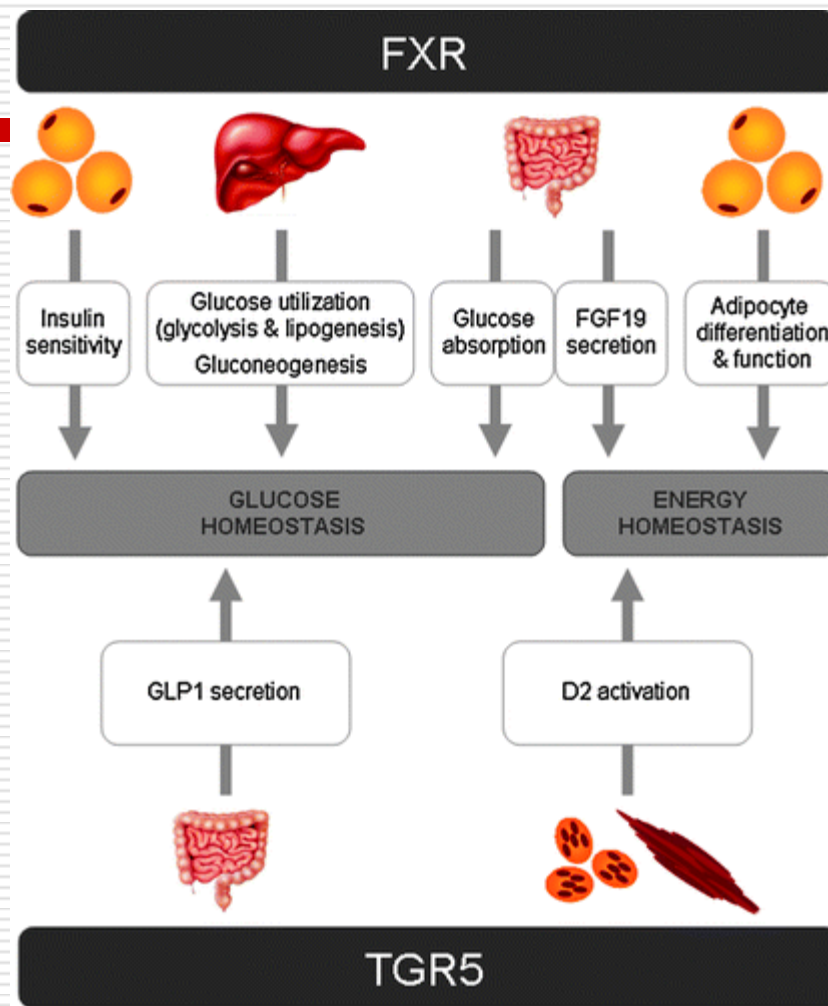


Schéma funkcí žlučových kyselin (BA) v regulaci BA, energie, glukózy a lipidového metabolismu via farnesoid X receptor (FXR)-a TGR5-mediated signaling pathways. BAT—brown adipose tissue; FGF—fibroblast growth factor; GLP-1—glucagon-like peptide 1

TGR5=Transmembrane G-protein coupled bile acid receptor



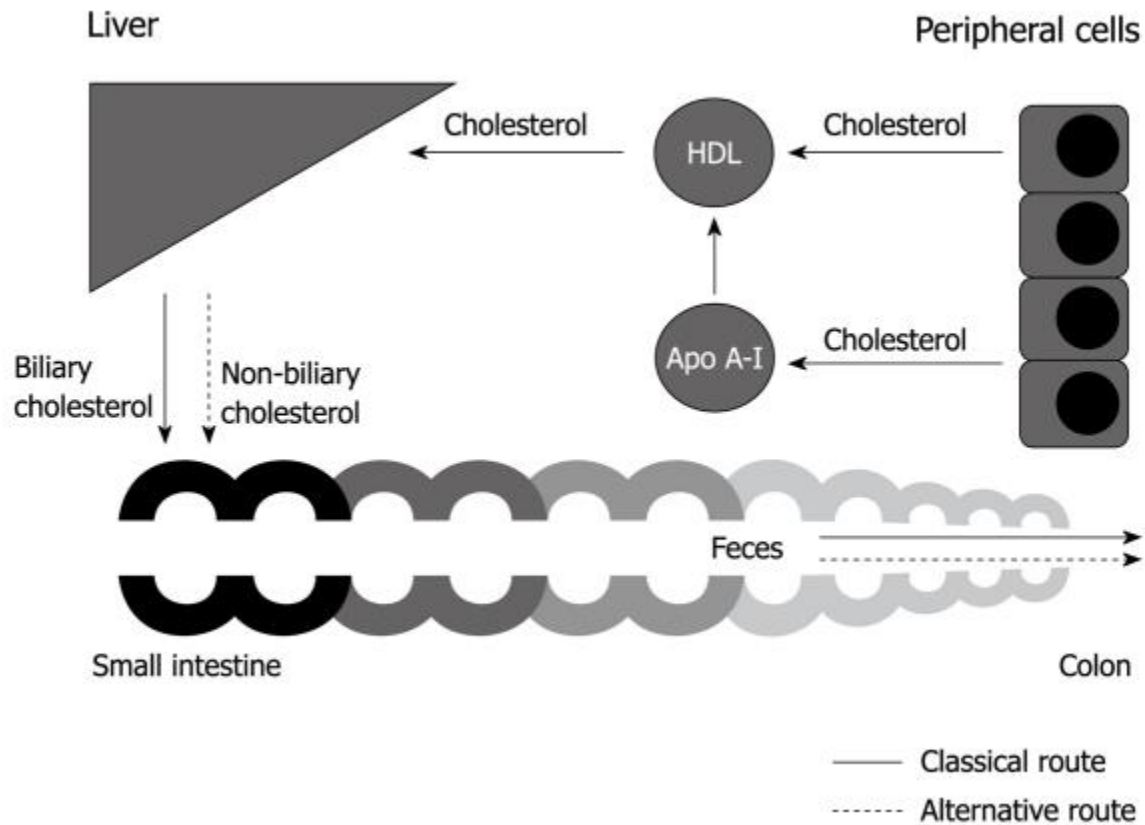
Farnesoid X receptor (FXR)- a TGR5-modulovaná regulace glukózy a energetické homeostázy žlučovými kyselinami. FGF 19, fibroblast growth factor 19; GLP1, glucagon-like peptide 1; D2, deiodinase.

Bilirubin

- Až dosud se mělo za to, že bilirubin je především produktem eliminace hemoglobinu ze stárnoucích erytrocytů. Při jeho vzniku se však uvolňuje CO, který, podobně jako NO, funguje jako intracelulární plynný přenašeč. Bilirubin je také efektivní antioxidant. Snižuje oxidaci lipidů a lipoproteinů, zejména LDL cholesterolu a významně se podílí na celkové antioxidační kapacitě krve. Vysoké hladiny bilirubinu proto zřejmě mají antiaterosklerotický potenciál. Nízké hladiny bilirubinu v krvi byly asociovány s vyšším rizikem nemoci koronárních arterií, infarktu myokardu a náhlé srdeční smrti, abnormálního glukózového tolerančního testu, zvýšené exkrece albuminu u pacientů diabetes mellitus, typ II, obezity, hypertenze a metabolického syndromu.
-

Bilirubin

- Koncentrace bilirubinu v krvi jsou u člověka vysoce dědičná. Bilirubin je produktem rozkladu bílkovin obsahujících hem a pochází zejména z hemoglobinu. **HMOX1** [oxigenáza hemu 1] mění hem na biliverdin, který je redukován pomocí **BLVRA** (biliverdin reduktáza A) na bilirubin. Bilirubin je nerozpustný ve vodě, v krvi je transportován ve vazbě na albumin a do jaterní buňky se dostává přes bazolaterální membránu přednostně pomocí **SLCO1B1** ("solute carrier organic anion transporter family member 1B1"). V játrech je konjugován pomocí **UGT1A1** (rodina bilirubin UDP-glukuronosyl transferázy 1, polypeptid A1) a stává se rozpustným ve vodě. Konjugovaný bilirubin je potom aktivně sekretován do žluči pomocí **ABCC2** ["membrane ATP-binding cassette subfamily C (CFTR/MRP) member 2"]. Může být také recyklován z hepatocytu pomocí transportéru ABCC3 a vychytán OATP transportními proteiny. V krvi a v intersticiu jsou konjugovaný i nekonjugovaný bilirubin přenášeny ve vazbě na albumin; v hepatocytech jsou ve vazbě na ligandin.
 - Všechny geny, kódující výše zmíněné enzymy, stejně jako geny ovlivňující délku života erytrocytů (např. **G6PD** (glukózo-6-fosfát dehydrogenáza), jsou důležitými kandidátními geny pro sérové koncentrace bilirubinu.
-

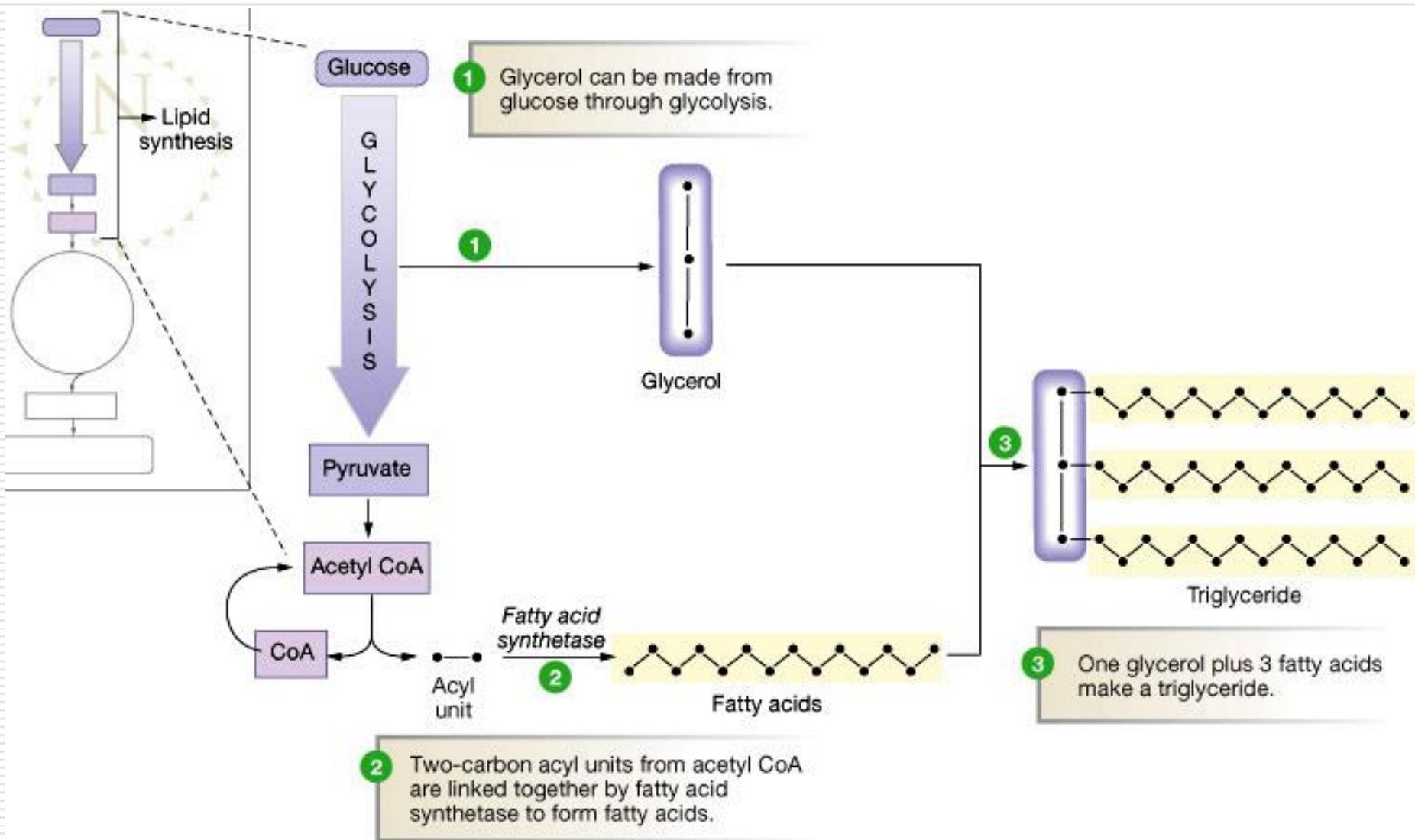


Cholesterol - cesty exkrece.

V klasické cestě apolipoprotein A-I (apo A-I) a high-density lipoprotein modulují transport cholesterolu z periferie do jater. Cholesterol je následně sekretován do žluči a exkretován stolicí.

Alternativní cesta (alternativní cesty čárkovaně) zahrnuje transport nežlučového cholesterolu do střeva pro exkreci stolicí. Jak se nebiliární cholesterol dostává do střeva, není dosud jasné.

Syntéza lipidů



Metabolismus lipidů

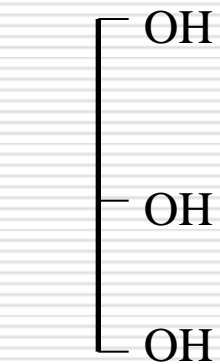
- ❑ Produkce energie pro syntézu lipidů (lipogeneze) vzniká při oxidaci mastných kyselin (MK).
 - ❑ Metabolismus lipidů je spjat s metabolismem cukrů, které mohou být přeměněny na lipidy.
 - ❑ Prvním krokem je hydrolýza tuků, během níž vzniká glycerol a mastné kyseliny.
 - ❑ Jako 3C alkohol je **glycerol** metabolizován na glykolytický meziprodukt **dihydroxyaceton fosfát**. Tato reakce je reverzibilní, pokud je glycerol potřebný pro syntézu tuků.
-

Metabolismus lipidů

- Hydroxyaceton je metabolizován dvěma způsoby:
 - Konverze na pyruvát **v glykolytickém cyklu**
 - Konverze na glukózo-6 fosfát **v glukoneogeneze**
 - MK jsou oxidovány na acetyl CoA v mitochondriích při použití spirály MK. Acetyl CoA je potom konvertován na ATP, CO₂ a H₂O v citrátovém cyklu a pomocí elektronového transportního řetězce.
 - MH jsou syntetizovány z cukrů a příležitostně i z proteinů přes acetyl CoA. Podle situace acetyl CoA vstupuje do citrátového cyklu nebo je použit pro syntézu MK (lipogeneze).
-

Osud glycerolu

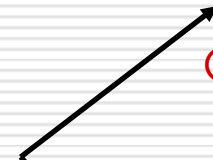
V játrech



Glycerol



Dihydroxyaceton
fosfát

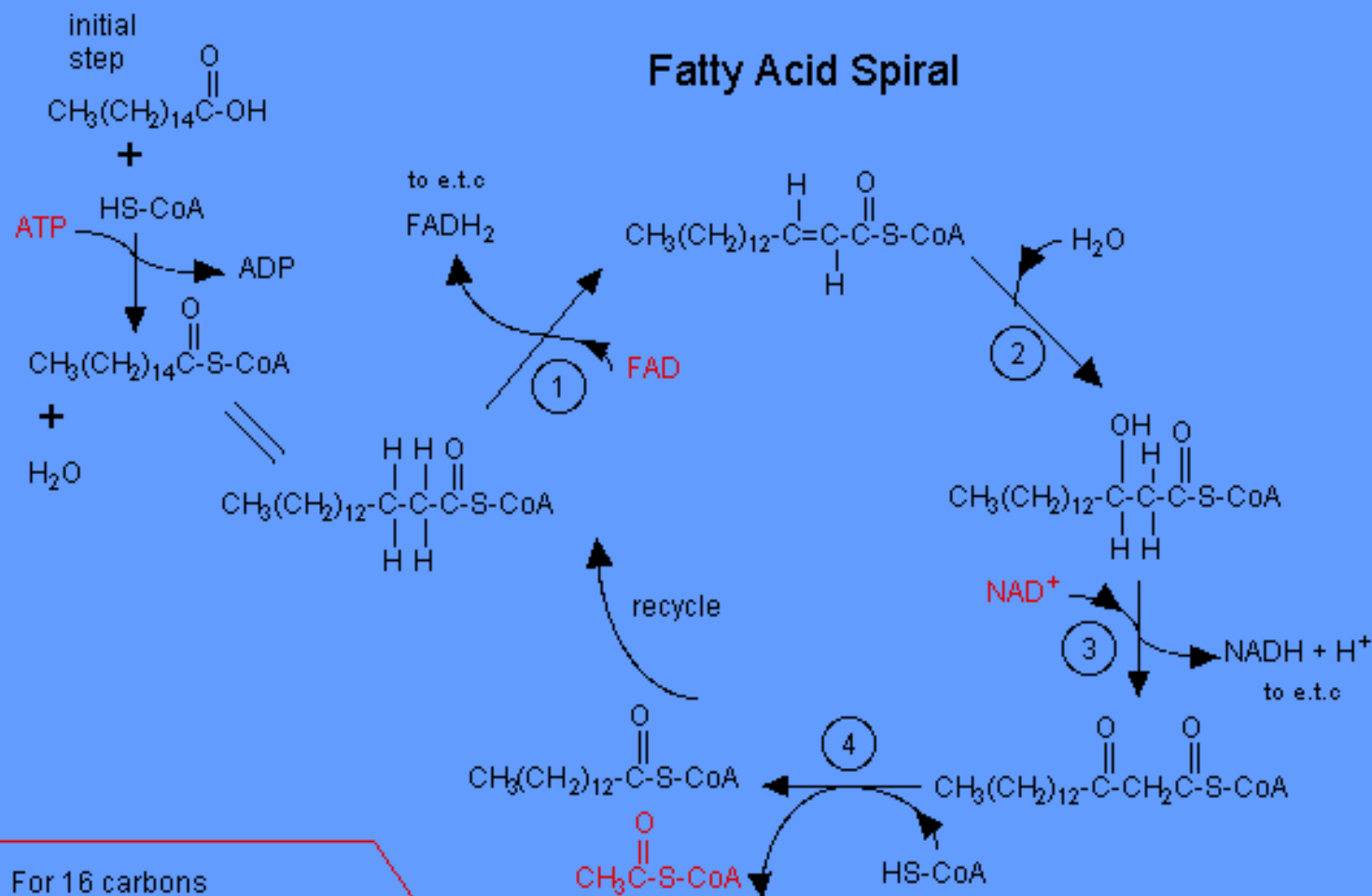


Pyruvát
Glykolýza

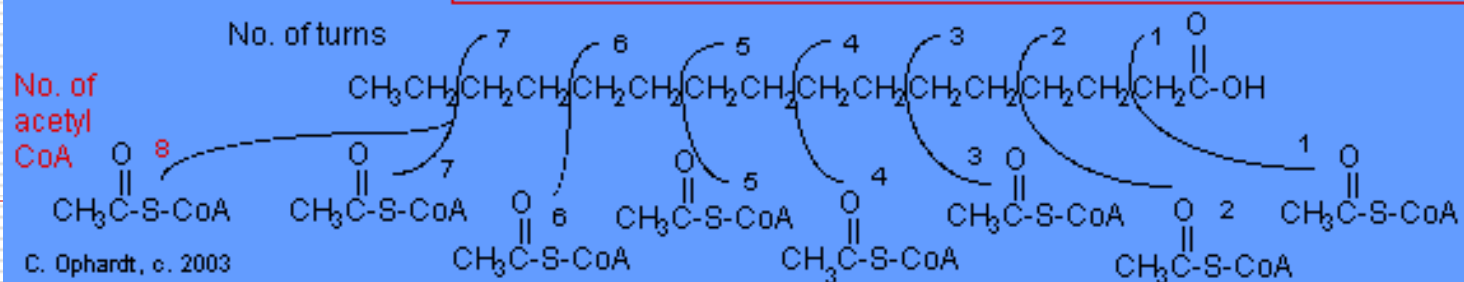
Glukoneogeneze

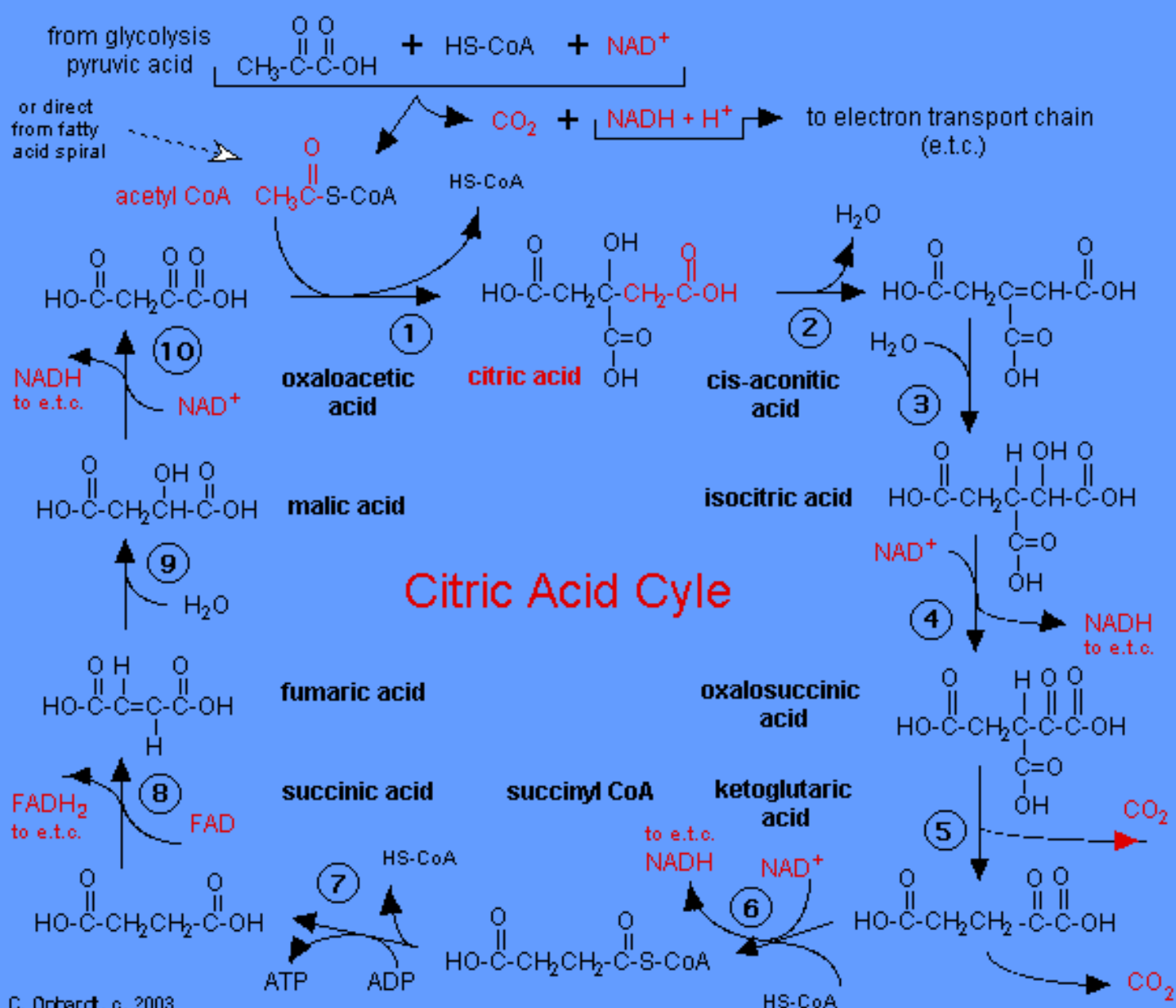
Glukóza

Fatty Acid Spiral



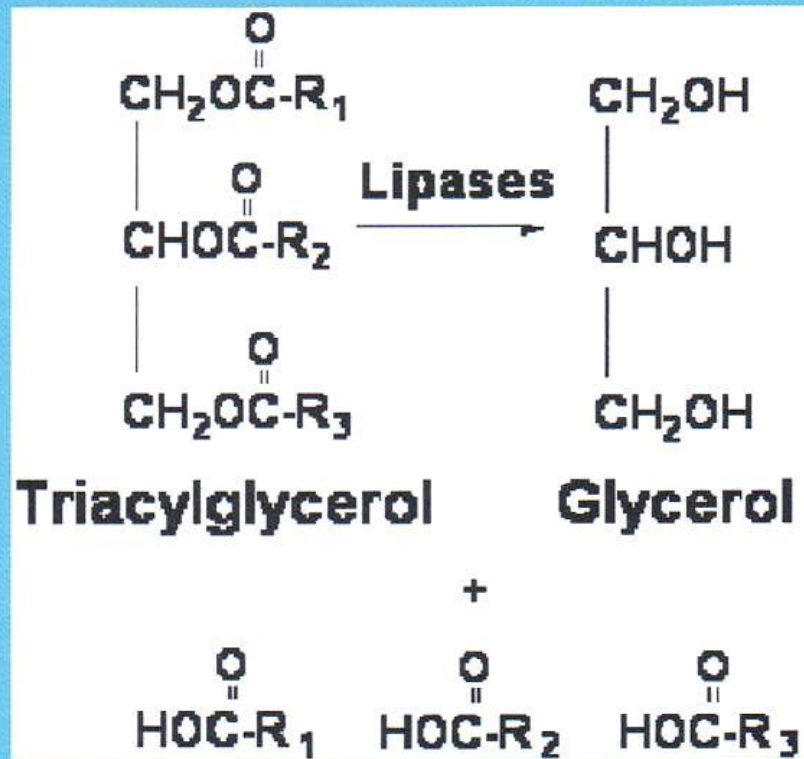
For 16 carbons





Citric Acid Cycle

Release of Fatty Acids from Triacylglycerols



Lipolysis

Hormone
(Adrenalin, Glucagon, ACTH)

Receptor (7TM)

Activates
Adenylyl
Cyclase
ATP → c-AMP

Activates lipase

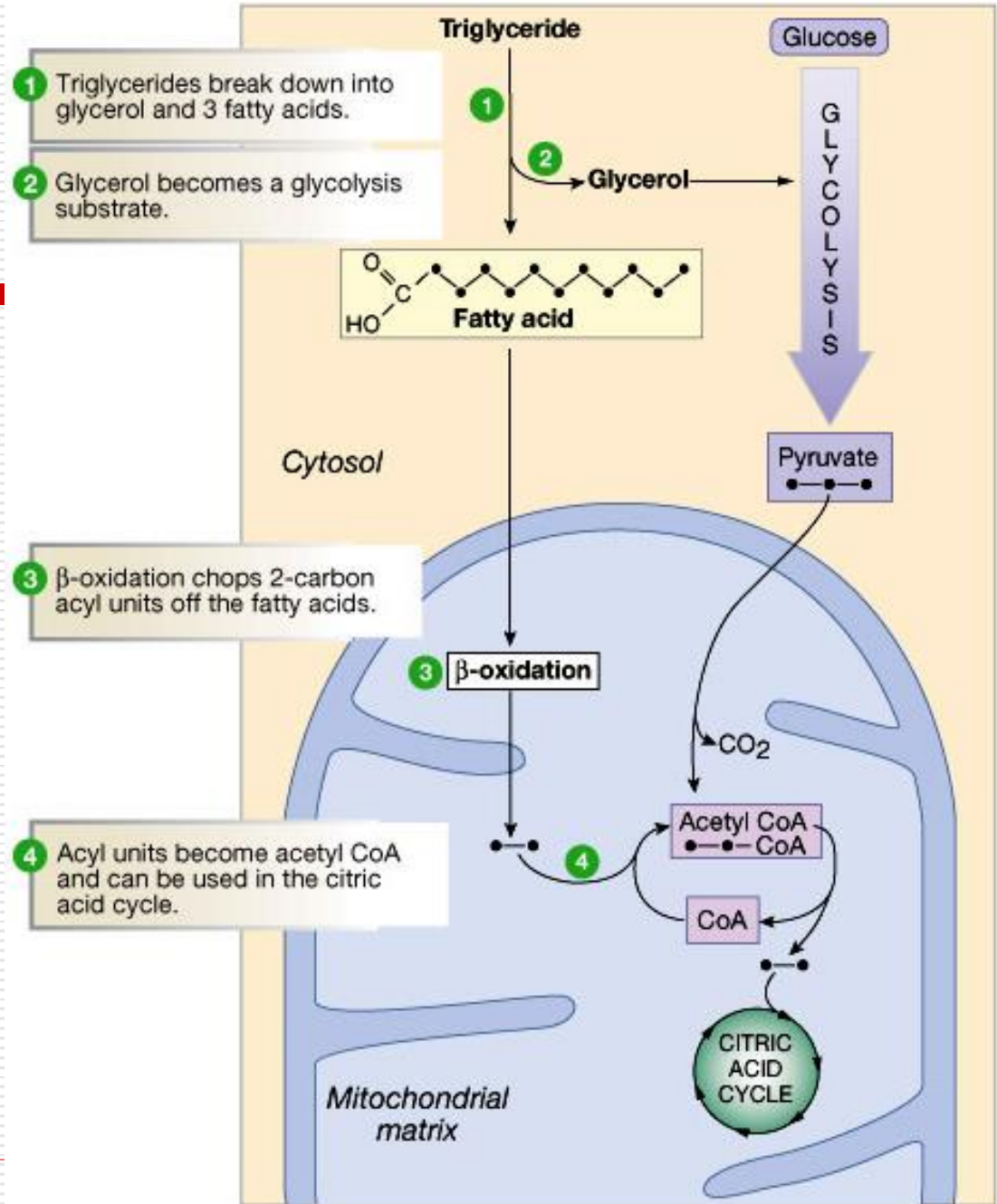
Triacylglycerols → Glycerol +
Fatty acids

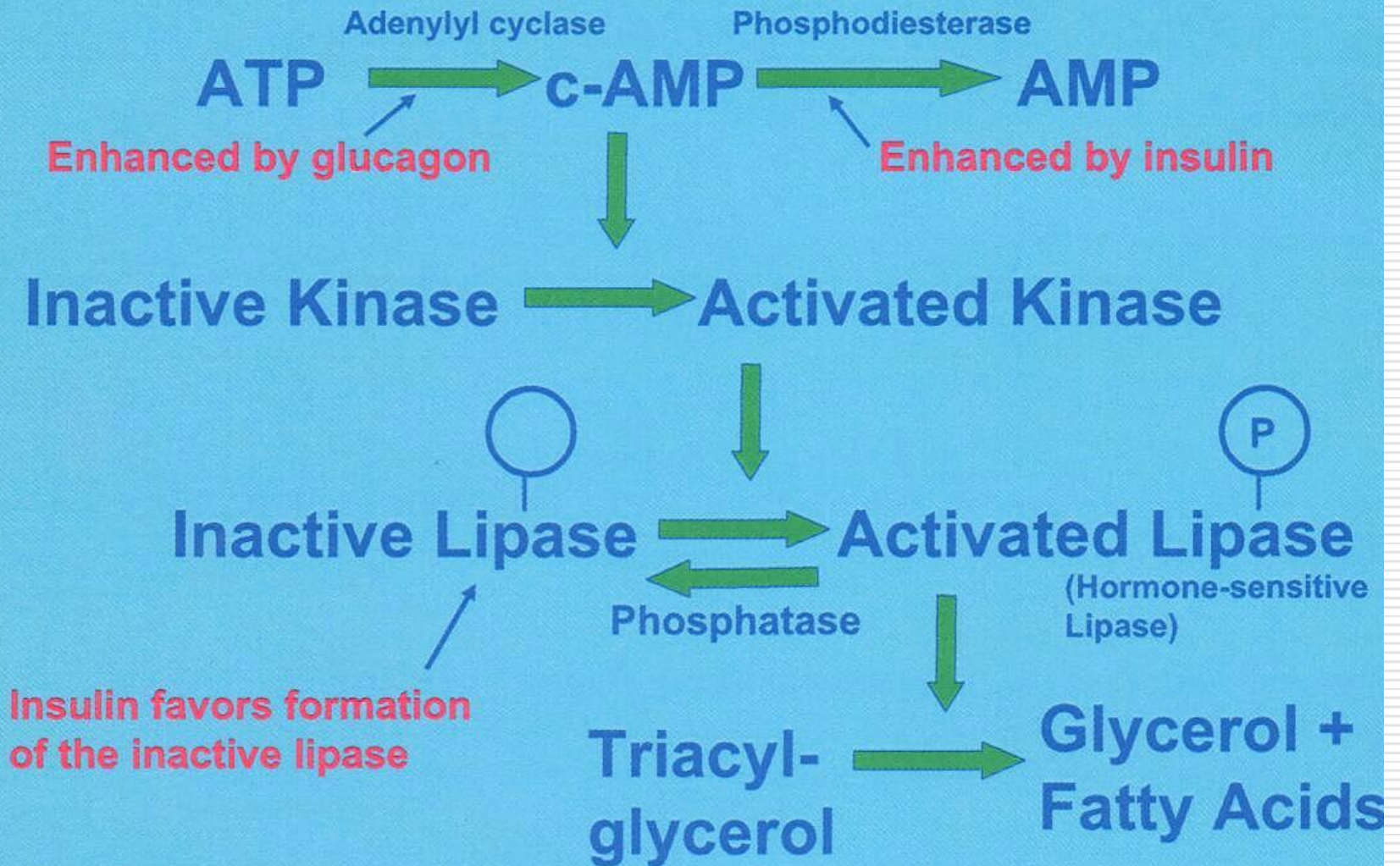
Blood

Adipose Cell

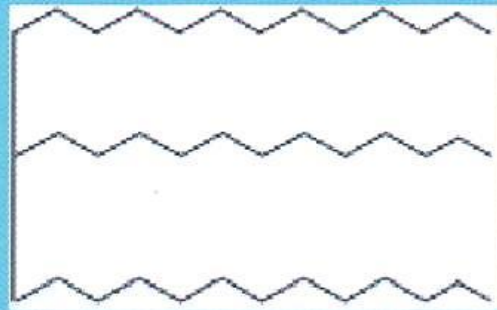
Insulin
blocks this
step

Lipolysis





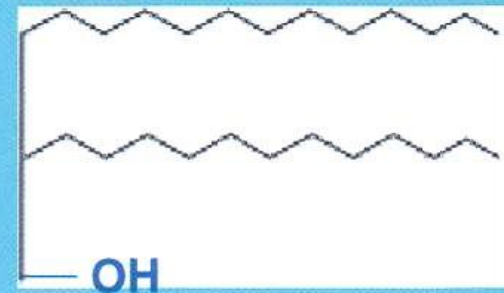
Acylglycerol Lipases



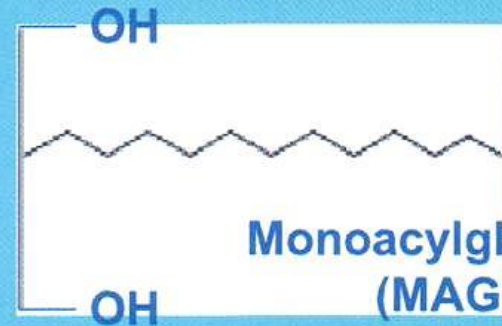
Triacylglycerol (TAG)

Triacylglycerol
Lipase

Diacylglycerol (DAG)

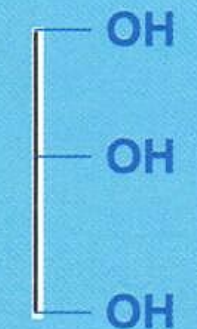


Diacylglycerol
Lipase



Monoacylglycerol
(MAG)

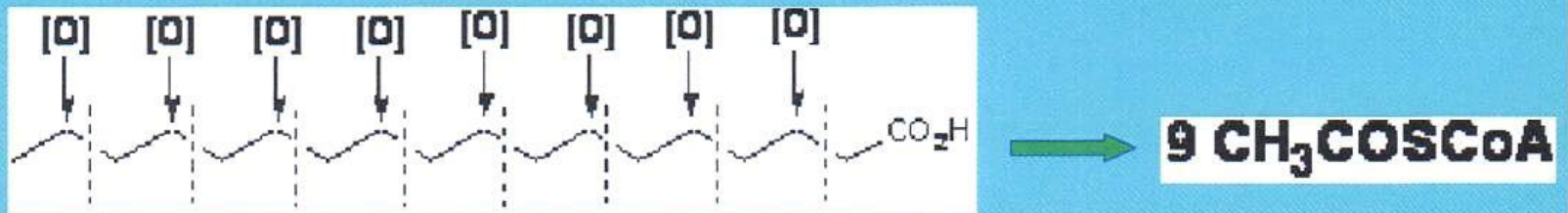
Monoacylglycerol
Lipase



Glycerol

Beta Oxidation

- Cleavage of fatty acids to acetate in tissues
- Occurs in mitochondria



Produkce energie při oxidaci MK

- ❑ **"Viditelný" ATP:**
 - ❑ Ve spirále MK je pouze jedna reakce, která přímo používá ATP v iniciálním kroku. Proto dochází ke ztrátě ATP, která musí být později doplněna.
 - ❑ Během oxidace MK dochází k uvolnění a uskladnění velkého množství ATP. ATP se tvoří ve spirále MK a v citrátovém cyklu.
 - ❑ **Spoje k transportu elektronů a ATP:**
 - ❑ Jedno kolo spirály MK produkuje ATP v interakci koenzymů FAD (krok 1) a NAD⁺ (krok 3) s elektronovým transportním řetězcem (e.t.c.).
Celkový ATP za jedno kolo spirály MK je:
 - ❑ [Elektronový transportní diagram](#)
 - ❑ Krok 1 - FAD do e.t.c. = 2 ATP
Krok 3 - NAD⁺ do e.t.c. = 3 ATP
Celkový ATP za 1 kolo spirály = 5 ATP
 - ❑ Počet obrátů spirály MK = 7
 - ❑ ATP ze spirály = 7 kol x 5/ kolo = 35 ATP.
 - ❑ Pro start spirály byl potřebný 1 ATP
 - ❑ **Čistý počet ATP na jednu spirálu MK = 35 - 1 = 34 ATP**
-

Ketone Bodies As Energy Sources

In liver

β -Hydroxybutyrate \longleftrightarrow Acetoacetate

Acetoacetate is major energy source in cardiac muscle and renal cortex; also in brain in starvation and diabetes

Succinyl CoA

β -Ketoacyl CoA transferase

Not found in liver

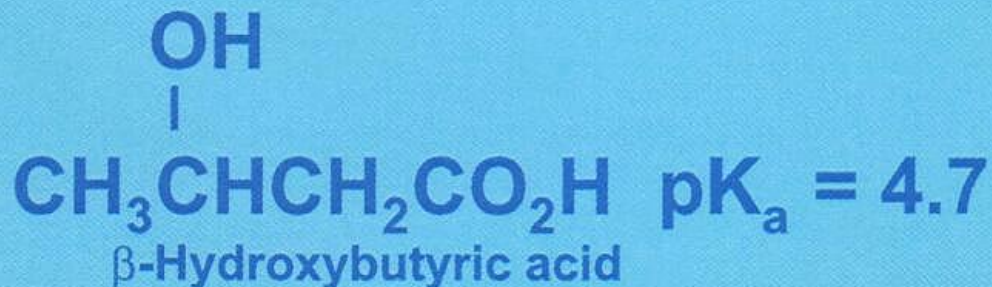
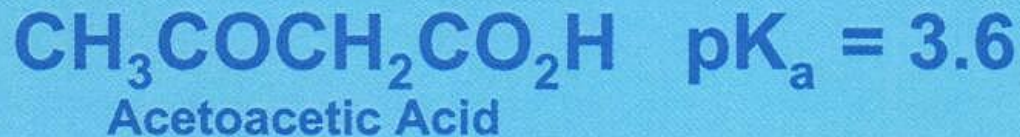
2 Acetyl CoA $\xrightleftharpoons{\text{Thiolase}}$ Acetoacetyl CoA

Succinate

Combines with oxaloacetate

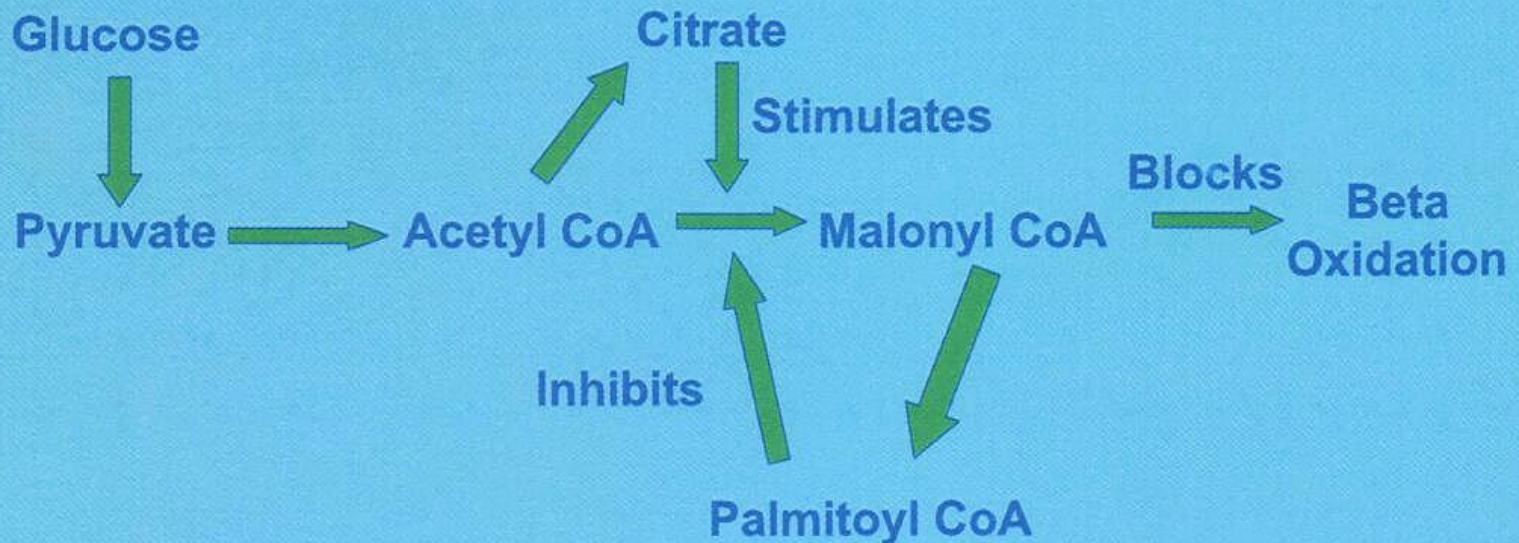
TCA Cycle

Metabolic Acidosis in Untreated Diabetes Mellitus

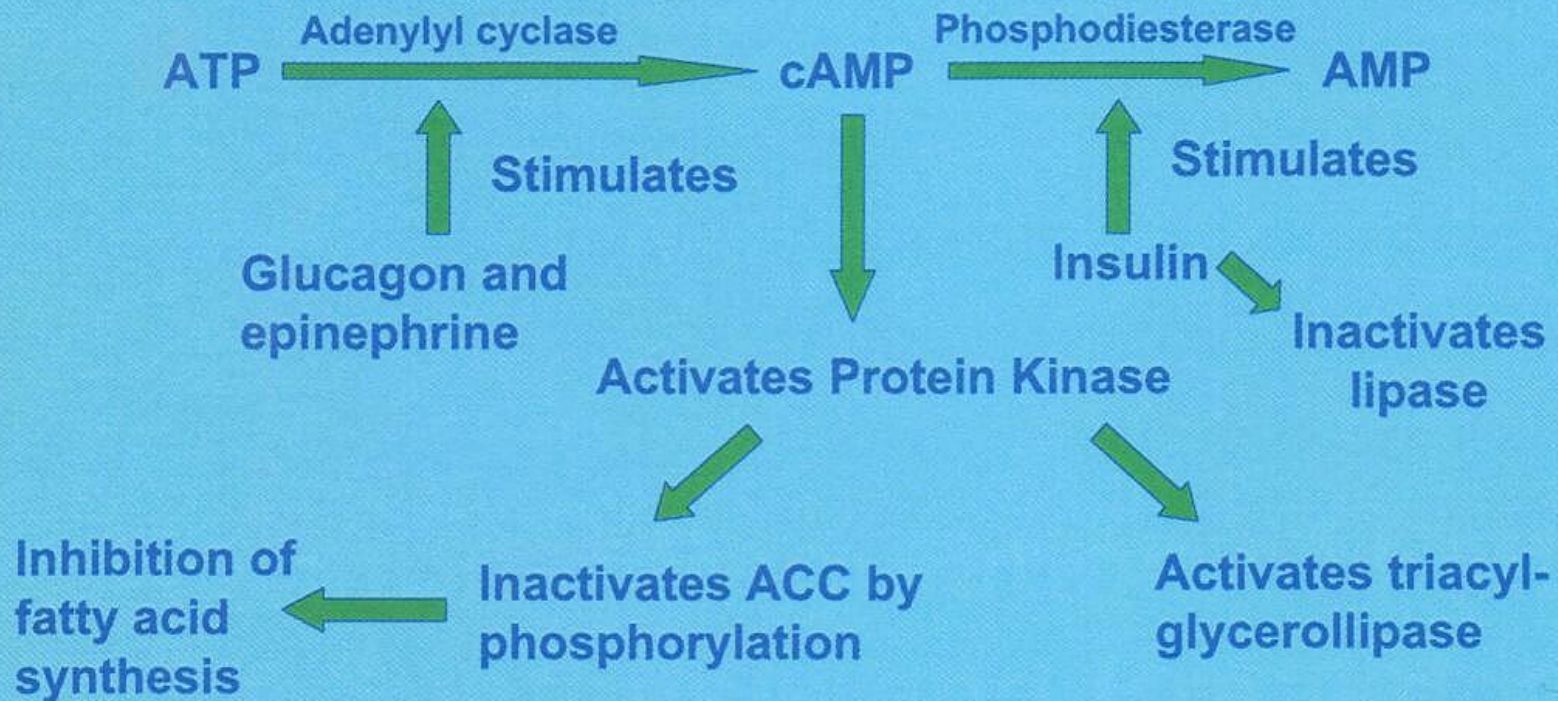


↑ Concentration of acetoacetic acid can result in metabolic acidosis (pH 7.1) → ↓ affinity of Hb for O₂.

Metabolite Regulation of Fatty Acid Synthesis and Breakdown



Hormonal Regulation of Fatty Acid Synthesis and Breakdown



Nemoci s poruchou metabolismu lipidů

- „Monogenní“ nemoci s akumulací lipidů/ jejich metabolitů
 - Lipodystrofie
 - Dyslipidémie
-

Tay-Sachs Disease

GM₂ (a ganglioside):

Ceramide - O - Glucose - Galactose - N-Acetylgalactose

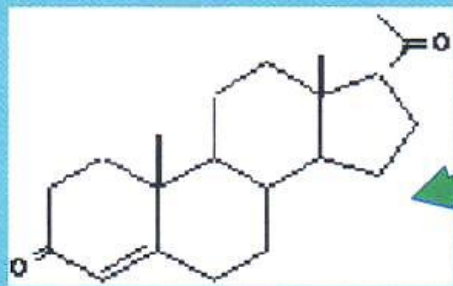
↑
**Hexoseaminidase A
catalyzes cleavage of this
glycoside linkage**

Autosomal recessive disorder characterized by deficiency
of hexoseaminidase A; accumulation of gangliosides in brain
Most prevalent in Jews from Eastern Europe

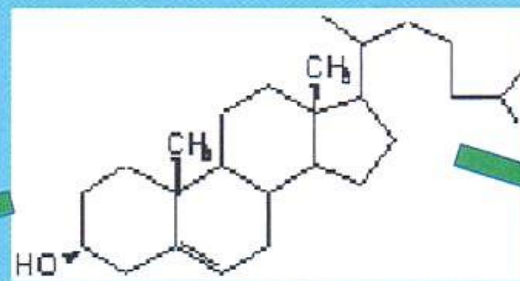
For further information see:

http://www.marchofdimes.com/professionals/681_1227.asp

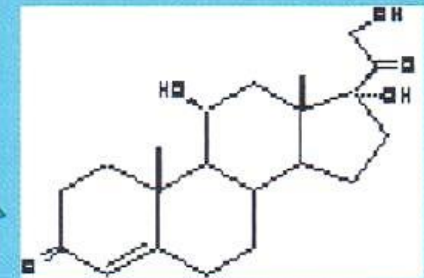
Transformations of Cholesterol: Steroid Hormones



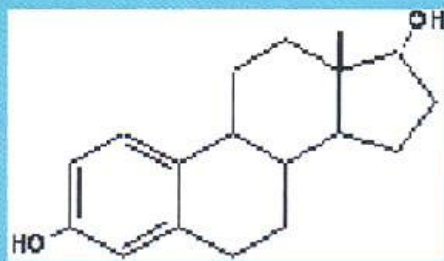
Progesterone



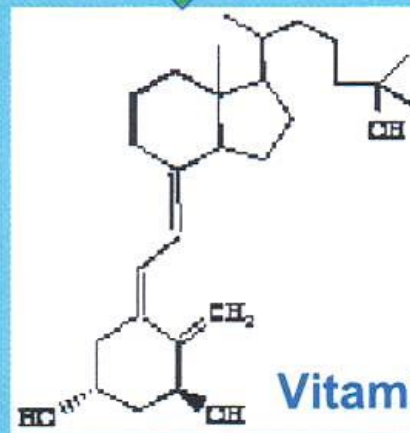
Cholesterol



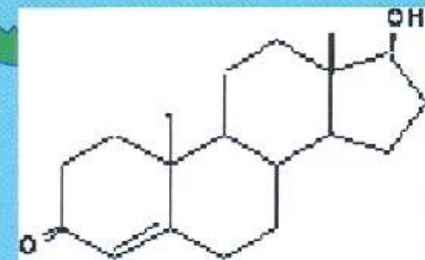
Cortisol



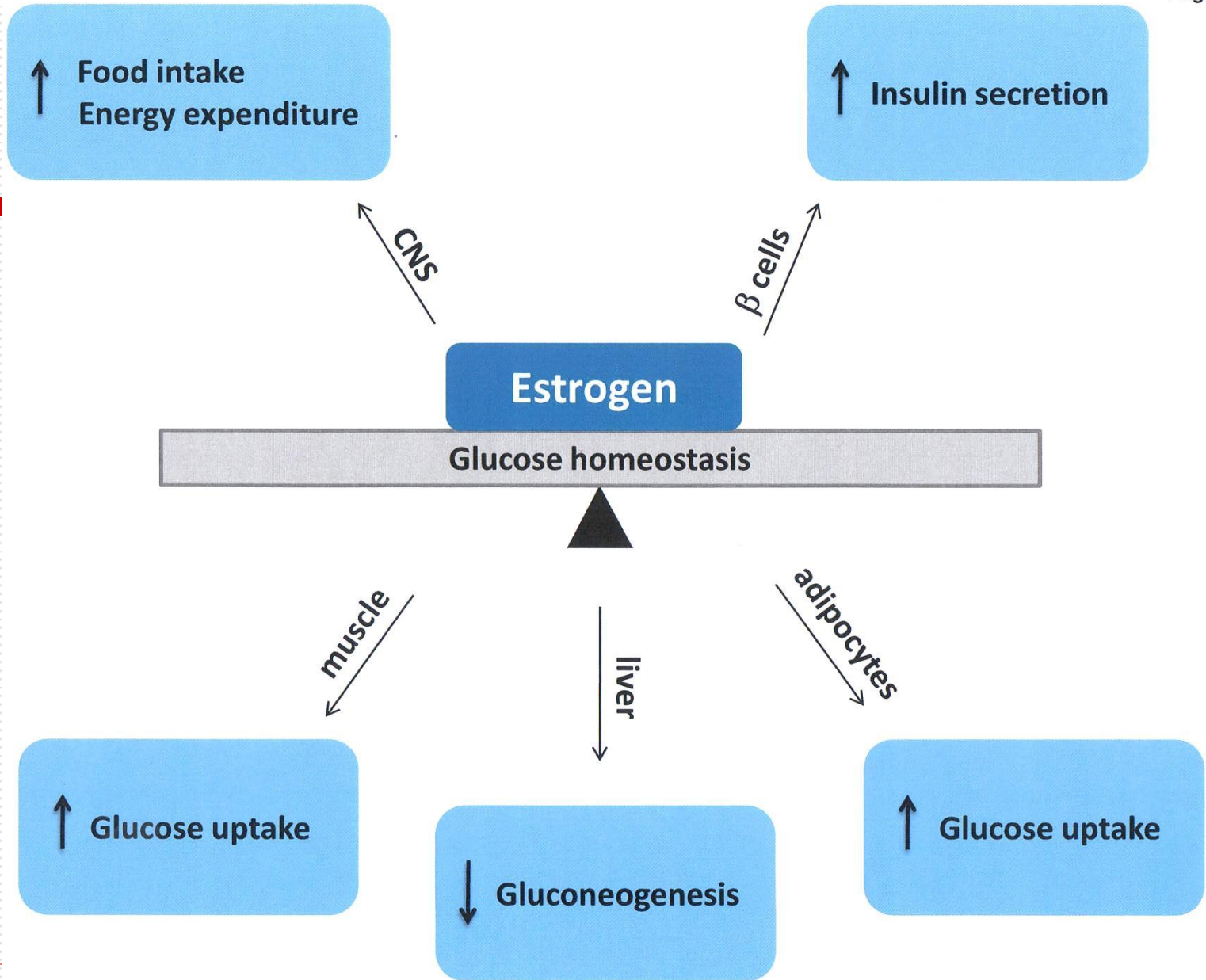
Estradiol



Vitamin D



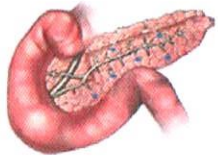
Testosterone



Estrogen deficiency



INSULIN RESISTANCE



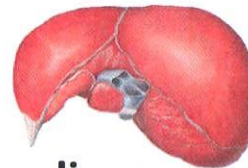
pancreatic β cells

Impaired insulin secretion



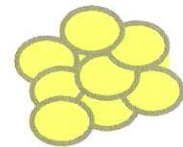
muscle

Impaired glucose uptake



liver

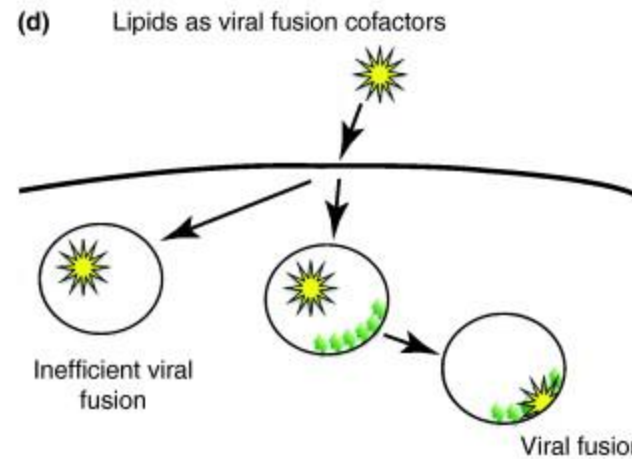
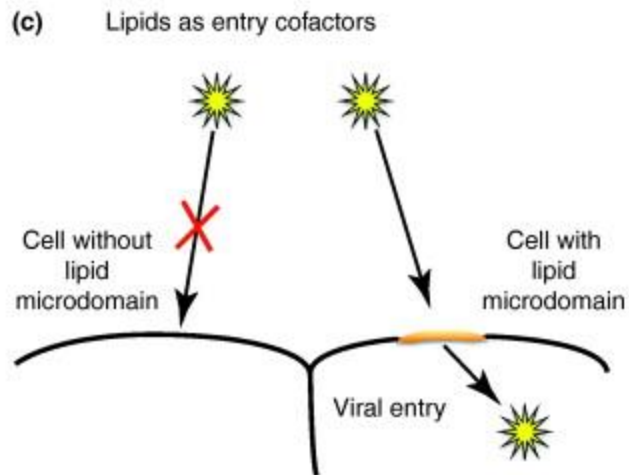
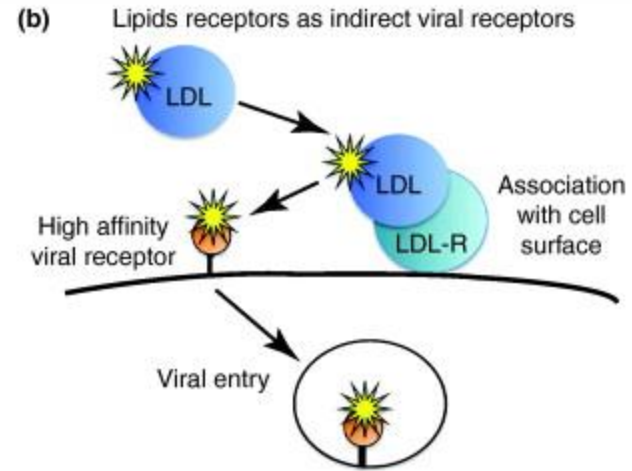
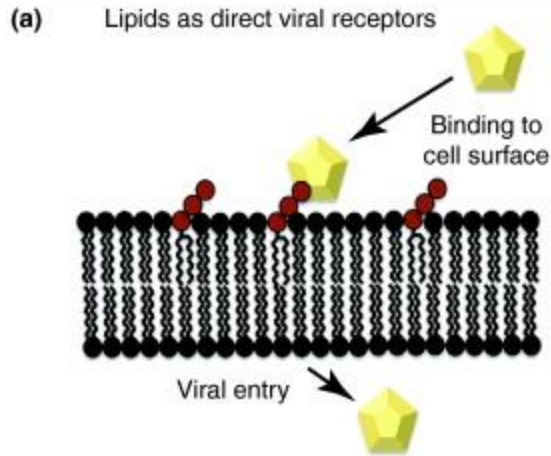
Increased gluconeogenesis
Increased lipogenesis
TG accumulation
Increased VLDL production
Decreased insulin clearance



adipose tissue

Increased lipolysis
Increased adipocyte size
Inflammation

Lipidy a viry



Lipidy a viry

- ❑ Modulace lipidového metabolismu může vést k tvorbě energie pro replikaci virů.
 - ❑ Cyklus replikace virů je vysoce energeticky náročný a spotřebovává lipidy v napadených buňkách. Některé viry (HCV) jsou schopny aktivovat metabolismus lipidů a posttranskripčně zvyšovat oxidaci lipidů a tvorbu ATP.
 - ❑ Některé viry jsou schopny indukovat cytosolické procesy, jako je autofágie, které mohou vést k degradaci tukových kapének. Tyto lipidy jsou oxidovány v mitochondriích, což vede k oxidativní fosforylaci a tvorbě ATP.
-

Role lipidů při vstupu virů do buňky

- **(a)** Lipidy mohou sloužit jako přímé receptory pro viry. Proteinový obal virů bez obalu (polyomaviry) může asociovat s lipidy na buněčném povrchu. V mnoha případech tyto lipidy mají cukernou složku (hnědě), který vstupuje do přímé interakce s proteinovým povrchem viru (žlutě). To vede k internalizaci viru.
 - **(b)** Lipidové receptory jako nepřímé virové receptory. Viry (žlutě) jako HCV, které asociují s LDL v krvi, se mohou dostat do blízkosti cílových buněk pomocí vazby LDL na receptor pro LDL (LDL-R). Následně interakce s vysoce afinitním virovým receptorem na buněčném povrchu (oranžově).
-

Role lipidů při vstupu virů do buňky

- **(c)** Lipidy jako kofaktoru vstupu. Lipidy mohou modifikovat schopnost viru vstoupit do buňky po iniciální interakci s receptorem. Mnohé viry (žlutě) jako chřipkové, HIV a Ebola virus vstupují do buňky v lipidových mikrodoménách (oranžově) nebo vyžadují přítomnost lipidů pro nějakou etapu během vstupu do buňky.
 - **(d)** Lipidy jako kofaktory virové fúze. Některé viry (žlutě) využívají specifické lipidy (zeleně) ve snaze stimulovat obálku virů k fúzi s membránou cílové buňky.
-

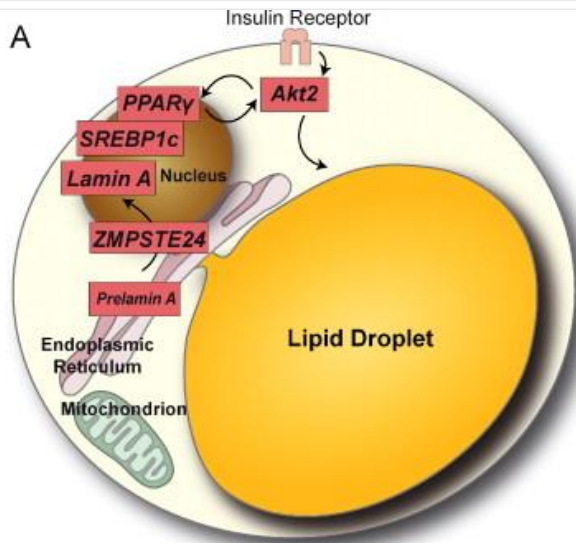
Lipodystrofie

- Heterogenní skupina onemocnění definovaná jako lokalizovaná nebo generalizovaná ztráta tělesného tuku.
 - Je-li lokalizovaná, obvykle souvisí s tukovou hypertrofií jinde v organismu.
 - Obvykle asociovaná se závažnými metabolickými změnami včetně inzulínové rezistence, dyslipidémie a glukózové intolerance.
 - Celková ztráta tuku velmi závažná.
-

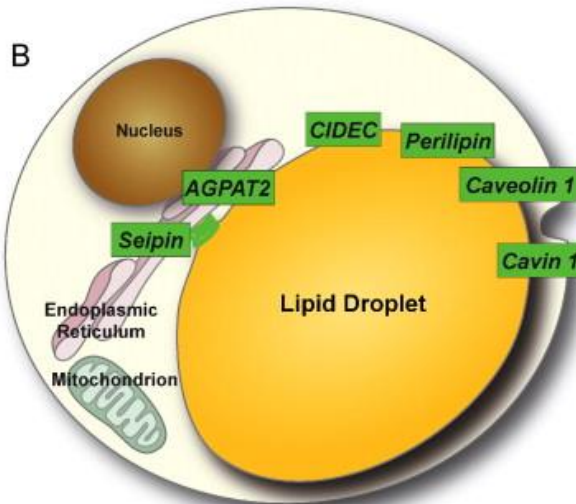
Lipodystrofie

- Různé fenotypy:
 - **Familiární parciální lipodystrofie Dunniganova typu (FPLD)**: redukce tuku na dolní polovině těla, hypertrofie na horní
 - **Barraquer–Simons syndrom** – reverzní fenotyp, mírnější metabolické změny

 - Problémy na úrovni regulace:
 - adipogeneze, inzulínové senzitivity, skladování triglyceridů, tvorby tukových kapének, oxidativní stres a remodelace tuku.
-



Adipogenesis and Insulin Signaling



Lipid Storage

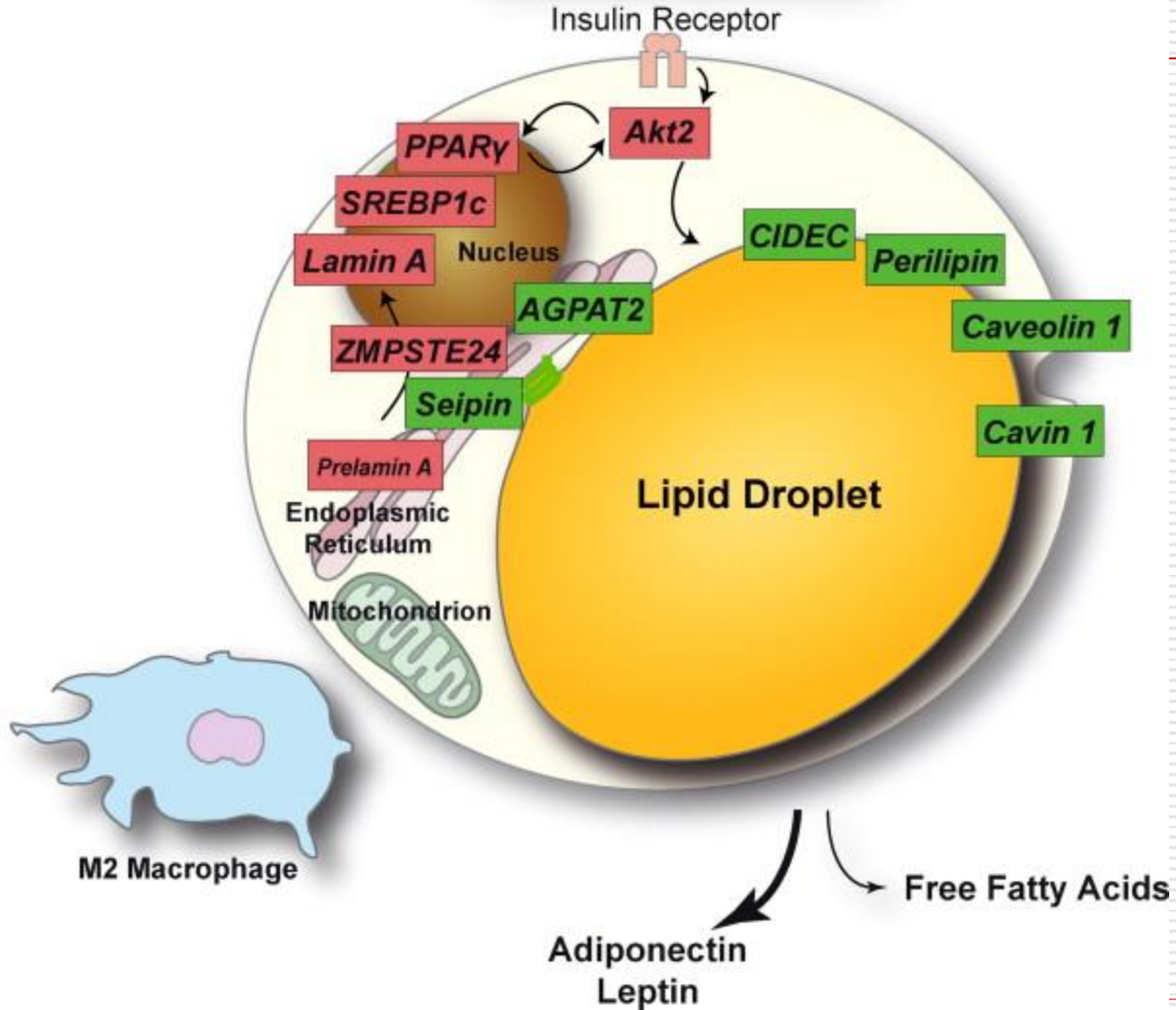
Celulární cíle alterované mutacemi u lipodystrofií

A: proteiny účastníci se adipogeneze na úrovni jaderné DNA a v insulínové signální cestě

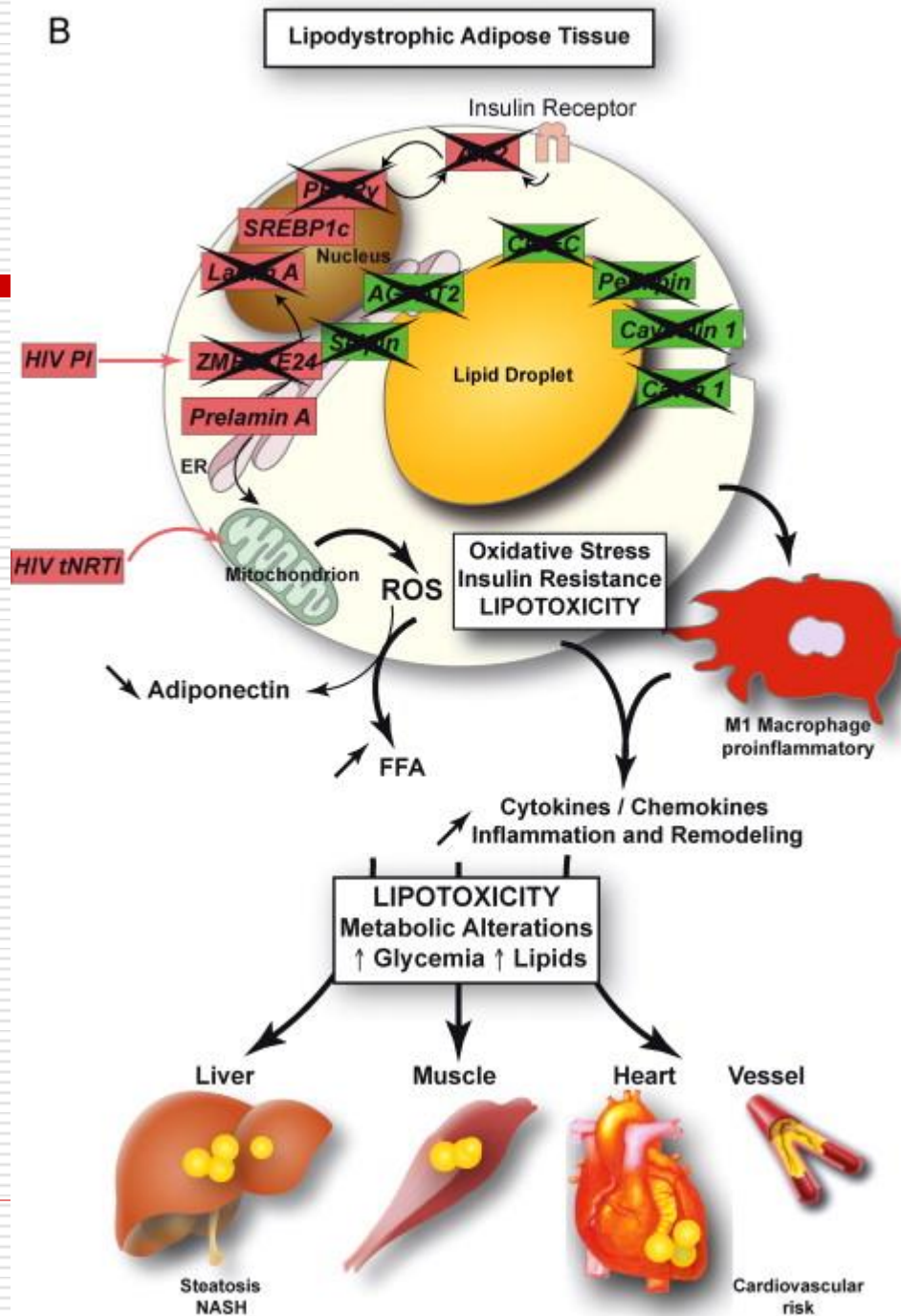
B: proteiny endoplasmatického retikula a tukových kapének při skladování tuků

A

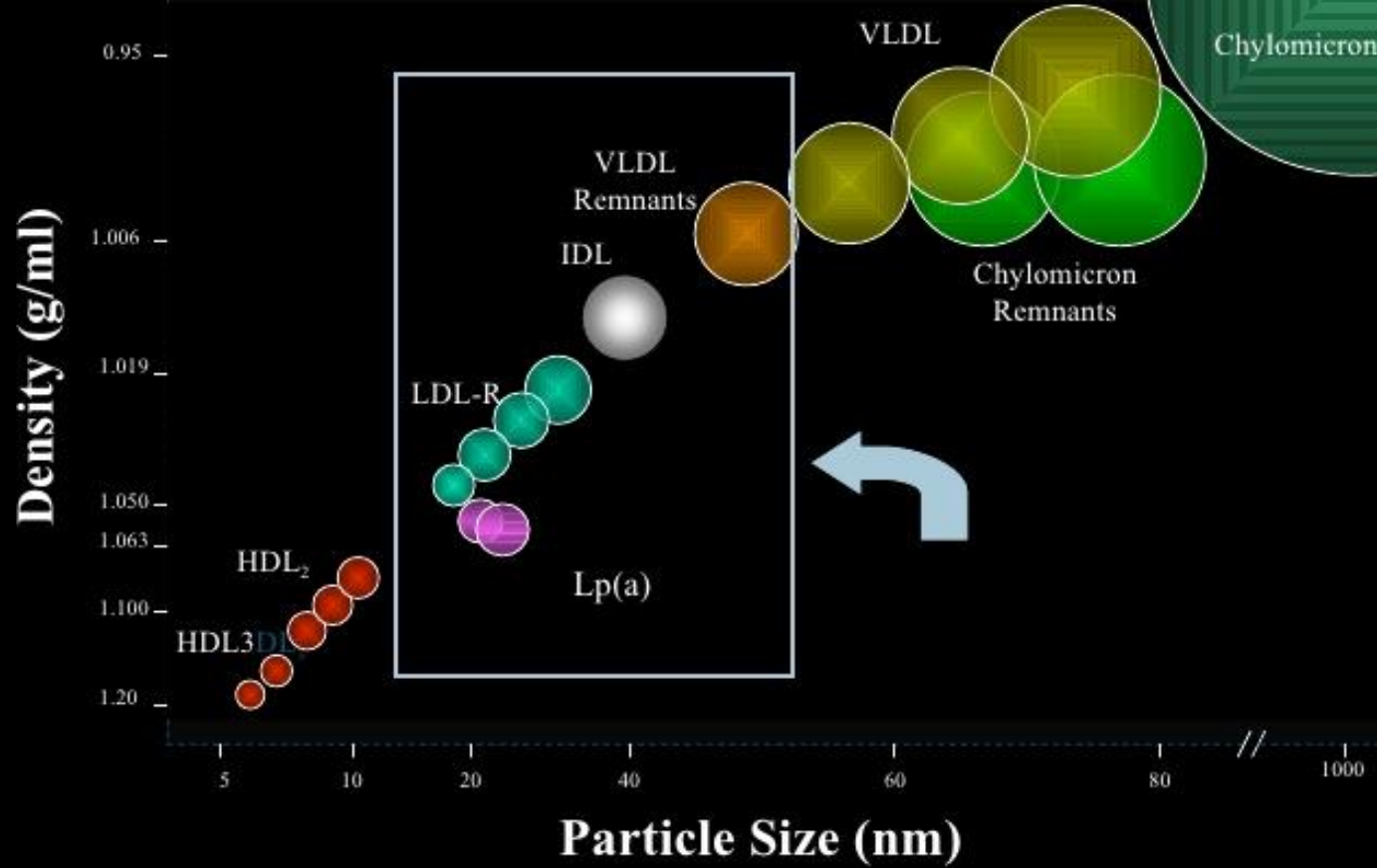
Healthy Adipose Tissue



B



Lipoprotein Particles



Apolipoproteiny

Apoprotein - MW (Da)	Lipoprotein Association	Function and Comments
apoA-I - 29,016	Chylomicrons, HDL	major protein of HDL, binds ABCA1 on macrophages, critical anti-oxidant protein of HDL, activates lecithin:cholesterol acyltransferase, LCAT
apoA-II - 17,400	Chylomicrons, HDL	primarily in HDL, enhances hepatic lipase activity
apoA-IV - 46,000	Chylomicrons and HDL	present in triglyceride rich lipoproteins; synthesized in small intestine, synthesis activated by PYY , acts in central nervous system to inhibit food intake
apoB-48 - 241,000	Chylomicrons	exclusively found in chylomicrons, derived from apoB-100 gene by RNA editing in intestinal epithelium; lacks the LDL receptor-binding domain of apoB-100
apoB-100 - 513,000	VLDL, IDL and LDL	major protein of LDL, binds to LDL receptor; one of the longest known proteins in humans
apoC-I - 7,600	Chylomicrons, VLDL, IDL and HDL	may also activate LCAT

Apolipoproteiny

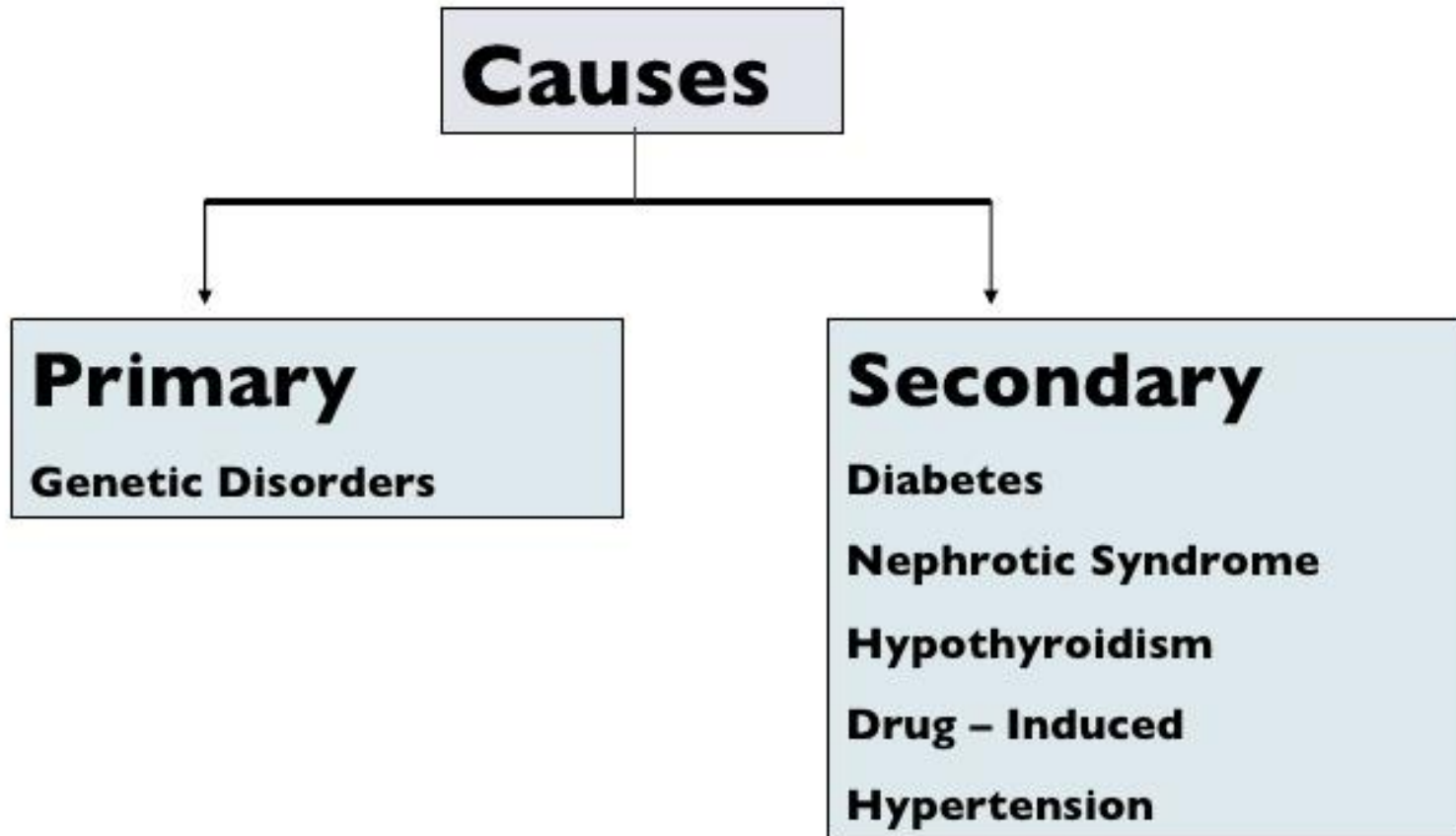
Apoprotein - MW (Da)	Lipoprotein Association	Function and Comments
apoC-II - 8, 916	Chylomicrons, VLDL, IDL and HDL	activates lipoprotein lipase
apoC-III - 8,750	Chylomicrons, VLDL, IDL and HDL	inhibits lipoprotein lipase, interferes with hepatic uptake and catabolism of apoB-containing lipoproteins, appears to enhance the catabolism of HDL particles, enhances monocyte adhesion to vascular endothelial cells, activates inflammatory signaling pathways
apoD, 33,000	HDL	closely associated with LCAT
cholesterol ester transfer protein, CETP	HDL	plasma glycoprotein secreted primarily from the liver and is associated with cholesteryl ester transfer from HDLs to LDLs and VLDLs in exchange for triglycerides
apoE - 34,000 (at least 3 alleles [E ₂ , E ₃ , E ₄] each of which have multiple isoforms)	Chylomicron remnants, VLDL, IDL and HDL	binds to LDL receptor, apoE _ε -4 allele amplification associated with late-onset Alzheimer's disease
apoH - 50,000 (also known as β ₂ -glycoprotein I)	negatively charged surfaces	inhibits serotonin release from platelets, alters ADP-mediated platelet aggregation
apo(a) - at least 19 different alleles; protein ranges in size from 300,000 - 800,000	LDL	disulfide bonded to apoB-100, forms a complex with LDL identified as lipoprotein(a), Lp(a) ; strongly resembles plasminogen; may deliver cholesterol to sites of vascular injury, high risk association with premature coronary artery

Dyslipidemia

- Disorder of Lipid & Lipoprotein Metabolism
- A common form of Dyslipidemia is characterized by three lipid abnormalities:
 - Elevated triglycerides,
 - Elevated LDL and
 - Reduced HDL cholesterol.
- Important Modifiable Risk Factor for CAD



Dyslipidemia



Genetic Causes of Dyslipidemia

- ◆ Type I – Familial Hyperchylomicronemia

 - Fasting triglycerides > 1000 mg/dl

 - Defect in lipoprotein lipase or apo CII

 - Not necessarily at increased risk of CAD

- ◆ Type II - Familial Hypercholesterolemia (type II)

 - LDL-C > 95th percentile for age and gender

 - CAD in men by 3rd or 4th decade

 - Defect in LDL receptor

 - Autosomal dominant inheritance

 - Prevalence 1:500

- ◆ Familial Defective apo B 100

 - Defective apo B alters LDLr handling

 - Previously undetectable from FH

Genetic Causes of Dyslipidemia

Type III – Hyperlipoproteinemia

Increased TC, VLDL, decreased HDL; Increased VLDL: TG

Defect in apo E results in increased concentration of remnant particles

Rare

Type IV – Familial Hypertriglyceridemia

Increased TC (due to VLDL), TG, decreased LDL, HDL

Results from hepatic overproduction of VLDL

Prevalence 1:100 – 1:50; Association with CAD not as strong as FH

Heterogeneous inheritance

Very sensitive to diet and EtOH

Type V

Increase in chylomicrons and VLDL

Rare

Genetic Causes of Dyslipidemia

Familial Combined Hyperlipidemia

Increased TC, LDL and/or triglycerides; decreased HDL

Most common genetic dyslipidemia: prevalence 1:50

Heterogenous inheritance

Accounts for 10-20% of patients with premature CAD

Defects in HDL Metabolism

Most often low HDL is secondary to other dyslipidemia

Not all associated with increased CAD risk (e.g. apo A_I_{Milano})

Tangier's Disease

CETP defects result in increased HDL

Secondary causes of Dyslipidemia

Selected Causes of Secondary Dyslipidemia

Increased LDL cholesterol level

Diabetes mellitus

Hypothyroidism

Nephrotic syndrome

Obstructive liver disease

Drugs

Anabolic steroids

Progestins

Beta-adrenergic blockers (without
intrinsic sympathomimetic action)

Thiazides

Increased triglyceride level

Alcoholism

Diabetes mellitus

Hypothyroidism

Obesity

Renal insufficiency

Drugs

Beta-adrenergic blockers (without
intrinsic sympathomimetic action)

Bile acid-binding resins

Estrogens

Ticlopidine (

Decreased HDL cholesterol level

Cigarette smoking

Diabetes mellitus

Hypertriglyceridemia

Menopause

Obesity

Puberty (in males)

Uremia

Drugs

Anabolic steroids

Beta-adrenergic blockers (without
intrinsic sympathomimetic action)

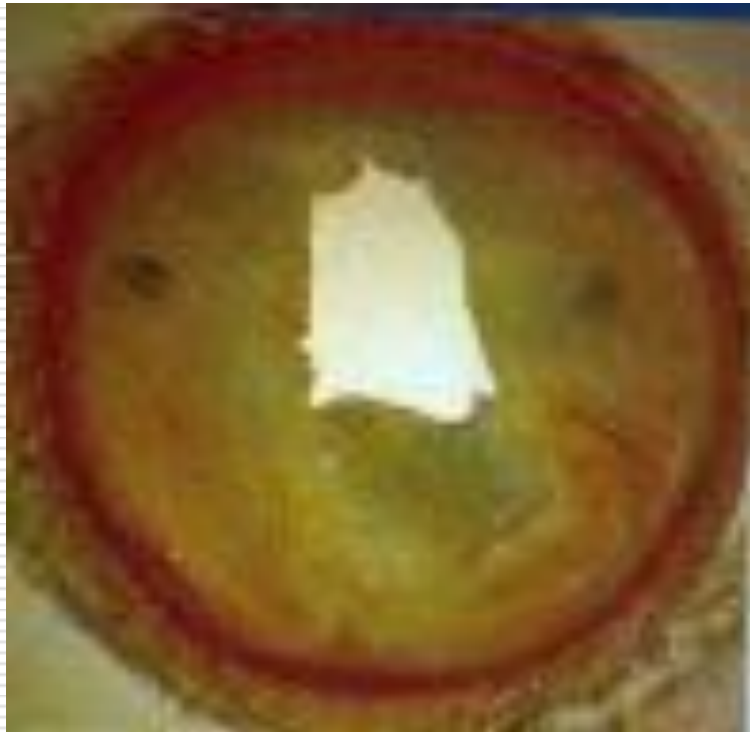
Progestins

LDL=low-density lipoprotein; HDL=high-density lipoprotein.

Adapted with permission from Schaefer EJ. Diagnosis and management of lipoprotein disorders. In: Rifkind BM, ed. Drug

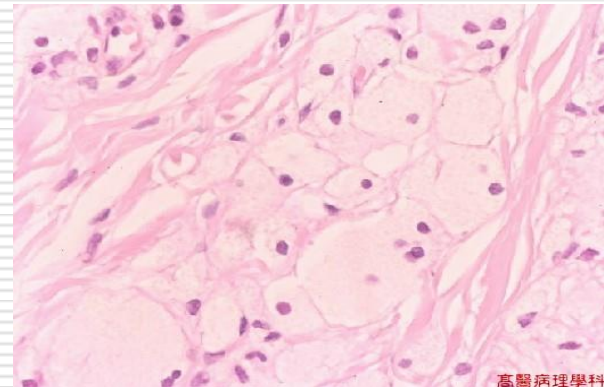
Příznaky hyperlipidémie

- Atheroma- plaques in blood vessels



Hyperlipidemia signs

- Xanthoma- plaques or nodules composed of lipid-laden histiocytes (foamy cells) in the skin, especially the eyelids



Tendenous Xanthoma

Xanthoma deposits in tendon, commonly the Achilles



Corneal arcus

- Lipid deposit in cornea



PRIMARY DYSLIPIDEMIA (Fredrickson's Classification)

Type	Primary Lipid Elevation	Lipoprotein	Occurrence
I	TG	Chylomicrons	Rare
II _a	C	LDL	Common
II _b	C, TG	LDL, VLDL	Most Common
III	C, TG	IDL	Rare
IV	TG	VLDL	Common
V	TG	VLDL, Chylomicrons	Rare

Hypolipoproteinémie

Disorder	Defect	Comments
Abetalipoproteinemia (acanthocytosis, Bassen-Kornzweig syndrome)	no chylomicrons, VLDLs or LDLs due to defect in apoB expression	rare defect; intestine and liver accumulate, malabsorption of fat, retinitis pigmentosa, ataxic neuropathic disease, erythrocytes have thorny appearance
Familial hypobetalipoproteinemia	at least 20 different apoB gene mutations identified, LDL concentrations 10-20% of normal, VLDL slightly lower, HDL normal	mild or no pathological changes
Tangier disease	reduced HDL concentrations, no effect on chylomicron or VLDL production	tendency to hypertriglyceridemia; some elevation in VLDLs; hypertrophic tonsils with orange appearance

Děkuji za pozornost

