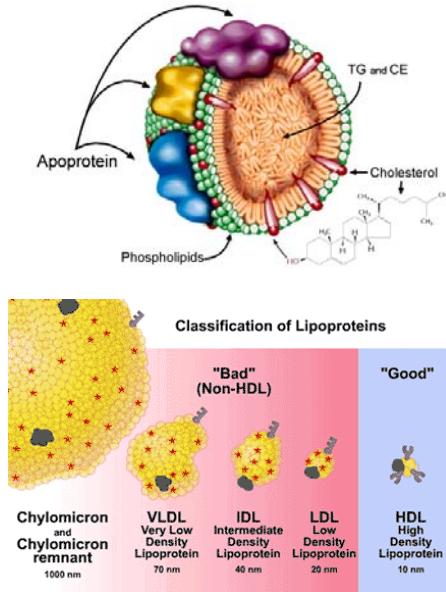


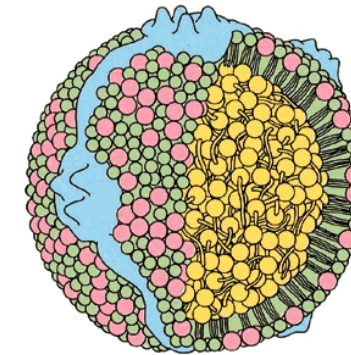
Lipoproteiny

- lipoproteiny = makromolekulární komplexy (částice) skládajících se z
 - proteinu (= apolipoproteiny a enzymy)
 - strukturální integrita, vazba na receptory, výměna lipidů
 - lipidů (CH, CHE, TAG, PL)
 - vnější vrstva – PL, CH
 - jádro – CHE, TAG
- cirkulující lipoproteiny
 - (1) vzniklé ve střevě
 - chylomikrony
 - (2) vzniklé v játrech
 - VLDL (very low density lipoproteins)
 - IDL (intermediate density lipoproteins)
 - LDL (low density lipoproteins)
 - HDL (high density lipoproteins)
 - (3) vzniklé v cirkulaci
 - Lp(a) - from LDL and apo-a (z jater)
- složení (lipidy a apolipoproteiny) se liší mezi jednotlivými lipoproteiny
 - chylomikrony a VLDL jsou bohaté na TAG (TAG >>>> CH)
 - LDL a HDL naopak CH >>>> TAG
- různé lipoproteiny mají různý metabolický osud
- plazma normálně obsahuje
 - <1% chylomikronů
 - <10% VLDL
 - zbytek LDL a HDL



5

Příklad - LDL



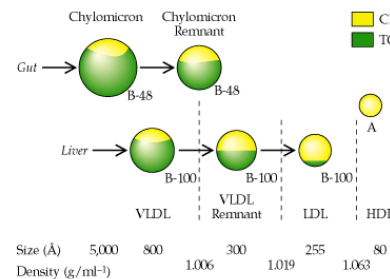
- Unesterified cholesterol
- Phospholipid
- Cholesteryl ester
- Protein B-100

6

Apolipoproteiny

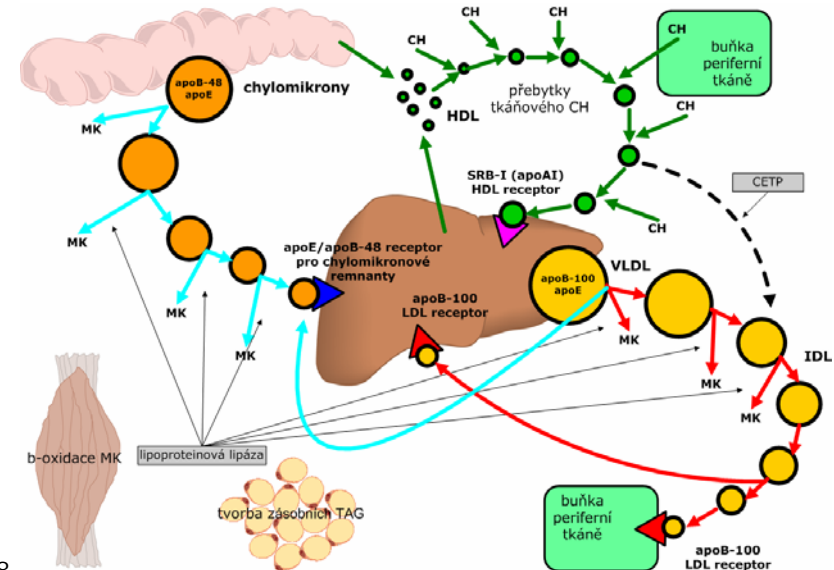
- jsou součástí všech částic
- liši se svým zastoupením a podle toho také způsobem zpracování lipoproteinů
 - podílí se na **struktuře** částice a umožňují transport lipidů ve vodném prostředí
 - jsou **kofaktory enzymů** lipidového metabolismu
 - zprostředkují **vazbu** částice na specifické buněčné **receptory**
 - účastní se výměny lipidů mezi částicemi
- všechny částice, které obsahují **apoB** (apoB-100 nebo apoB-48) **jsou aterosenní**
 - apoB-100 – vazba na LDL receptor
 - apoB-48 – vazba na receptor pro chylomikronové „zbytky“
- apoC** (apoC-II a apoC-III) jsou **kofaktorem LPL** (lipoproteinové lipázy) a tedy ovlivňují rychlost hydrolyzy TAG
- apoE** ovlivňuje vychytávání lipoproteinových „zbytků“ játry
- apoA** se podílí na struktuře HDL, kofaktor LCAT a vazba na HDL receptor
 - snížené hladiny apoA jsou aterosenní**
- apo(a)** díky své značné homologii s plazminogenem působí jako kompetitivní inhibitor plazminogenu (enzym rozpouštějící fibrin, tj. krevní sraženiny) ovšem bez jeho katalytické aktivity, a zvyšuje tak riziko trombózy

Částice	apoP
Chilom.	apoB-48 , A, C, E
VLDL	apoB-100 , C, E
LDL	apoB-100
HDL	apoA , C, D, E
Lp(a)	apo(a), apoB-100



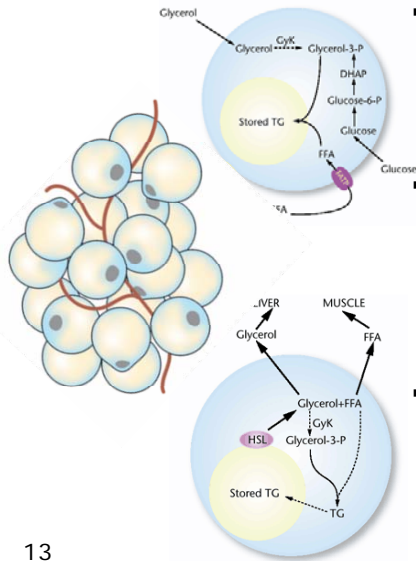
7

Shrnutí – transport lipidů



8

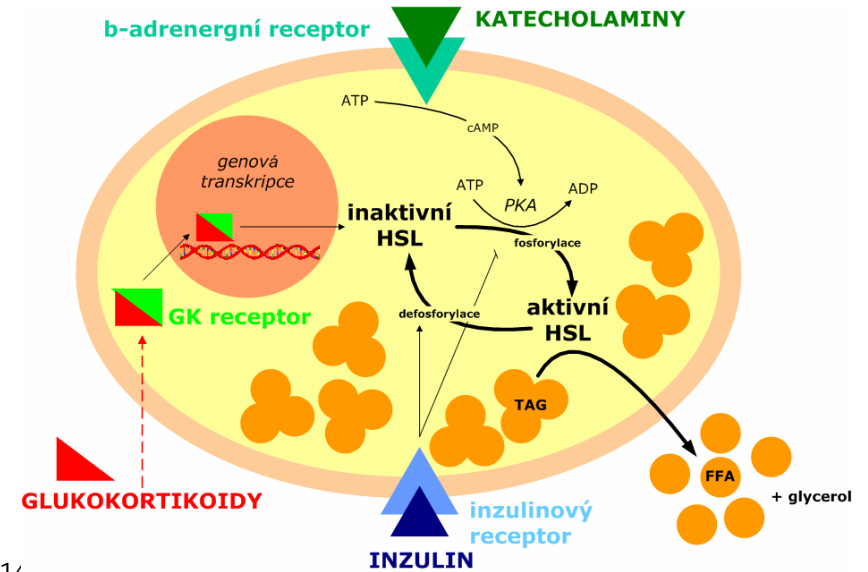
Regulace rovnováhy mezi tvorbou tuk. zásob a jejich mobilizací v adipocytu



- rovnováha (poměr mezi aktivitou **lipogeneze** a **lipolýzy**) je výsledkem neustálé neurohumorální kontroly odrážející a) přirozený cyklus příjmu potravy a lačnění a b) okamžitý energetický stav a nároky organismu
- (a) **adipocyt – postprandiální stav**
 - glukóza je přijímána adipocytem prostřednictvím GLUT4 po stimulaci **inzulinem**
 - FFA jsou odštěpovány z cirkulujících TAG-lipoproteinů (zejm. chylomikrony) účinkem LPL rovněž stimulované **inzulinem**
 - přebytek glukózy je hl. zdroj pro tvorbu TAG
- (b) **adipocyt – stav nalačno**
 - zásobní TAG podléhají lipolýze účinkem HSL na glycerol a FFA, tyto jsou utilizovány zejm. játry a svaelem
 - aktivita HSL je stimulována katabolickými hormony (**glukokortikoidy**, **katecholaminy**)

13

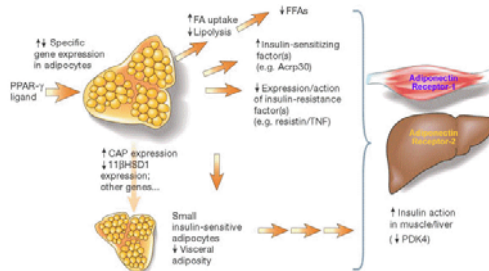
Hormon-senzitivní lipáza (HSL)



14

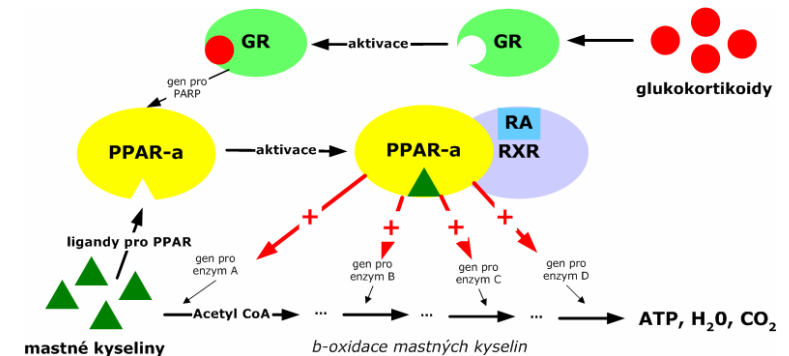
Regulace transkripce genů účastnících se metabolismu TAG

- regulace pomocí transkripčních faktorů z rodiny nukleárních receptorů
- (1) **PPAR** (peroxisome proliferator activator receptors)
 - jaderné receptory PPAR α , γ a δ regulují transkripci genů po aktivaci lipofilními ligandy
 - např. polynenasycené mastné kyseliny z potravy nebo deriváty prostaglandinů
- (2) **RXR** (retinoid X receptor) – váže kys. retinovou
 - aktivované heterodimery PPAR/RXR (= aktivní transkripční faktory) se váží na responsivní elementy v promotorových sekvencích celé řady genů a modulují jejich transkripci
 - PPAR/RXR asi funguje jako tzv. buněčný „lipostat“
 - PPAR α účinkuje zejm. v játrech – aktivuje katabolismus mastných kyselin (\uparrow β -oxidaci)
 - PPAR γ účinkuje zejm. v tuk. tkáni – stimuluje lipogenezi a diferenciaci adipocytů
 - PPAR δ je exprimován ubikvitárně – účastní se regulace termogeneze
- **farmakologická aktivace**
 - **fibráty** - PPAR α agonisté = hypolipidemika
 - **glitazony** - PPAR γ agonisté = antidiabetika



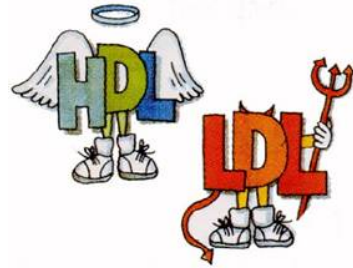
15

Geny regulované PPAR



16

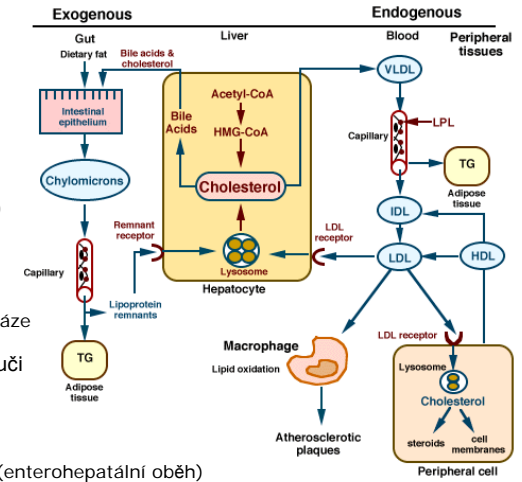
[B] Cholesterol (CH)



17

Transport CH – do periferie

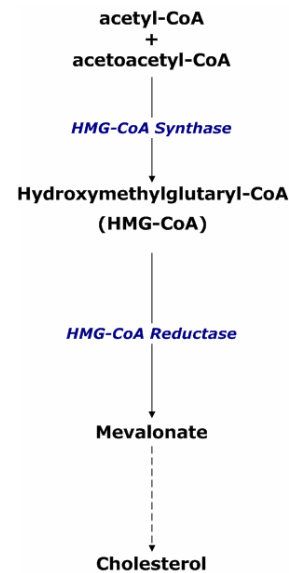
- CH je transportován také prostřednictvím lipoproteinů, ale do jisté míry nezávisle na TAG
- CH v těle (jako naprosto nezbytná látka pro bb.) pochází částečně z diety (exogenní) ale všechny bb. (významně zejm. játra) ho mohou syntetizovat (endogenní)
 - za situace dostatečného přívodu se endog. zdrojů ovšem „setří“ a využívá se CH přijatý potravou
 - za normálních okolností je u zdrav. člověka přísun + *de novo* syntéza vs. potřeba CH v rovnováze
- CH je vylučován ve formě žluč. kyselin a CH rozpuštěného ve žluči
- zdroje CH
 - (1) z diety
 - (2) endogenní syntéza v játrech (z acetyl-CoA)
 - (3) zpětně resorbovány ze žluči (enterohepatální oběh)
- CH je nesen prostřednictvím
 - chylomikrony (dietní)
 - VLDL, IDL a LDL (endogenní syntéza v játrech)
 - HDL (reverzní transport CH)



18

Regulace syntézy CH

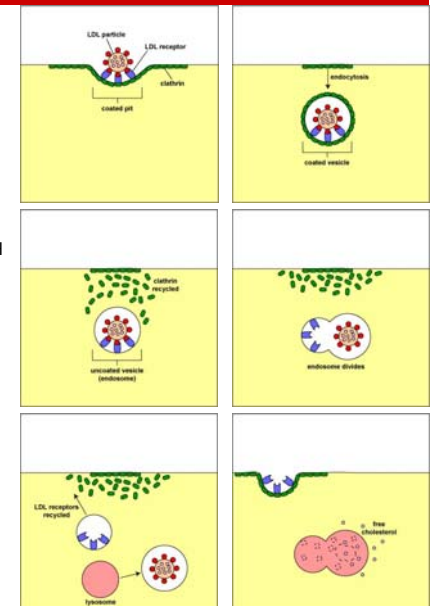
- cca 75% CH v plazmě pochází z endogenní syntézy v játrech
- biosyntéza CH je extrémně komplexní proces, nicméně klíčovým rychlost limitujícím enzymem je HMG-CoA reduktáza
- (A) dlouhodobá regulace syntézy CH
 - (1) regulace tvorby HMG-CoA reduktázy a ostatních enzymů syntézy CH
 - regulace transkripce: rodina transkripčních faktorů SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Proteins)
 - SREBP-2 účinkuje zejm. v regulaci syntézy CH
 - SREBP-1 účinkuje zejm. v regulaci syntézy FFA
 - při nízkých hladinách sterolů je SREBP-2 uvolněn z membránového prekursoru → aktivovaný SREBP vstupuje do jádra a zahájí expresi genů obsahujících sterol regulatory element (SRE) ve svých promóterech, např. low-density lipoprotein receptor (LDLR), HMG-CoA syntáza, skvalen syntáza a fatty acid syntáza
 - (2) regulovaná degradace (proteolýza) HMG-CoA reduktázy
 - proteolýza HMG-CoA reduktázy je stimulována CH, jeho oxidovanými deriváty, mevalonátem a farnesolem
 - HMG-CoA reduktáza obsahuje transmembránovou sterol-sensing doménu, která hraje roli při zahájení degradace enzymu proteasomem
- (B) krátkodobá regulace syntézy CH
 - HMG-CoA reduktáza je inhibována fosforylací katalyzovanou prostřednictvím AMP-dependenční proteinkinázy (AMPK), rovněž reguluje syntézu mastných kyselin a jejich katabolismus
 - AMPK je aktivována zvýšenými hladinami AMP v buňce (tj. při nedostatku ATP) → smysl: při nedostatku ATP není energie spotřebovávána na syntézu CH
- (C) farmakologická
 - hypolipidemika - kompetitivní inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny)



19

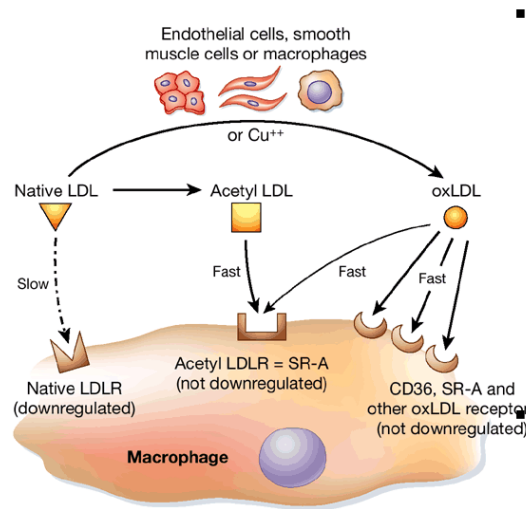
LDL a LDL receptor

- LDL částice vznikají z VLDL po odbourání MK z TAG a jsou bohaté na CH - převažující zdroj CH pro periferní buňky (nejvíce CH je vychytáno játry, nadledvinami, CNS a tukovou tkání)
 - (1) LDL-receptor dependentní vychytávání
 - endocytózou prostřednictvím LDL-receptoru (vázba apo B-100/apo E na receptor), jsou internalizovány, CH se uvolní a je využito buňkou
 - uvolněný CH zablokuje syntézu endogenního CH (inhibuje enzym hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktázu)
 - (2) non-LDL-receptor dependentní (scavenger) vychytávání
 - monocyty/makrofázy prostřednictvím "scavenger" receptorů – vázba modifikovaných (oxidovaných nebo glykovaných) LDL → ateroskleróza
- exprese LDL je zpětnovězobně regulována dostupností CH



20

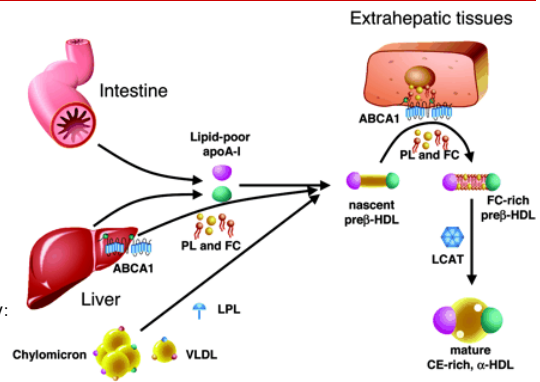
Non-LDLR-dependentní mechanismus



- LDLs mají patogenetickou úlohu v procesu aterosogeneze
 - tvorba “pěnových” bb. = CH z LDL je kumulován monocyty / makrofágy v cévní stěně
 - nicméně exp. inkubace monocytů/makrofágů cévní stěny i s vysokými koncentracemi LDL nezvyšuje jejich akumulaci CH (naopak, LDLR down-regulace) → **LDL musí být chemicky modifikovány aby byly aterogenní** (in vivo nejč. oxidace → oxLDLs)
 - nejvyšší aterogenní potenciál mají “malé denzní LDL” (tj. oxidované a bohaté na TAG)
- vychytávání prostřednictvím scavengerových receptorů
 - scavenger receptor type A (SR-A)
 - další členové CD36 receptorové rodiny

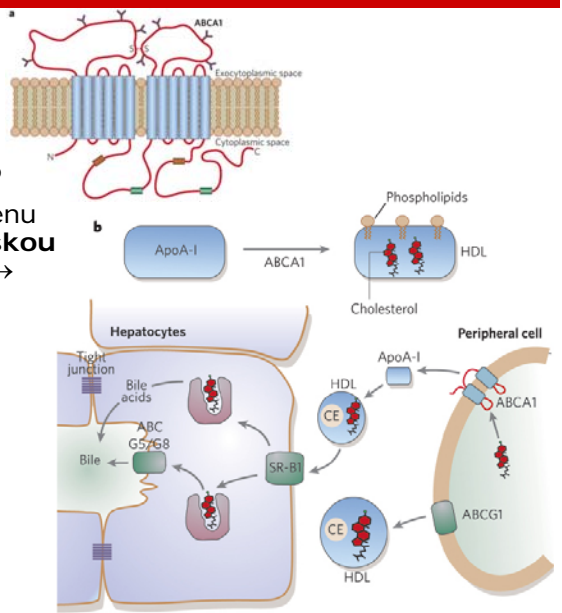
Reverzní transport CH

- zajištěn pomocí HDLs tvořených v játrech a enterocytech
- (1) sekrece & a “nabírání” lipidů
 - nejprve sekrece na lipidy chudých částic s apoA-I játra a ve střevě, které postupně získávají CH a PL z jater pomocí transportu zajištěného pomocí ABCA1
 - exprese apoA-I genu je regulována mnoha faktory: tuky přijatými potravou, alkoholem, estrogony, androgony, hormony št. žlázy, retinoidy, glukokortikoidy, ...
 - přenos CH, PL, a apolipoproteinů z chylomikronů a VLDL během lipolýzy prostřednictvím LPL tvoří tzv. “nascentní” pre-β-HDL částice
 - ty získávají dodatečný CH a PL z buněk extrahepatálních tkání a postupně se tak mění na částice bohaté na cholesterol
 - (1) pasivní difuzí – bidirekcionální
 - (2) scavengerovým receptorem typu B-1 (SR-B1) – bidirekcionální
 - (3) transportérem-facilitovaný proces - ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) – jednosměrný



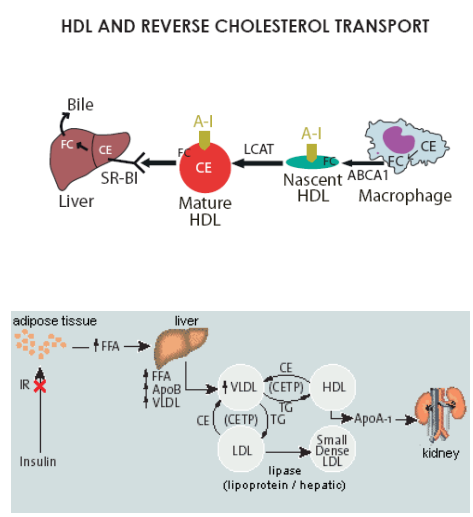
ATP-binding cassette transporter A1

- ABCA1 je transmembránový protein se dvěma vazebnými doménami pro ATP
 - mutace v ABCA1 genu způsobují **Tangierskou chorobu** (↓↓ HDL → ateroskleróza)
- ABCA1 zajišťuje transfer CH do ApoA-I HDL (ne zcela objasněným mechanismem) zřejmě translokací CH přes plazm. membránu



Reverzní transport CH – pokr.

- (2) maturace HDL částic
 - enzym **LCAT** [lecitin:cholesterol-acyltransferase], který je součástí HDL je aktivován apolipoproteiny HDL, esterifikuje volný CH na CHE, které migrují do nitra částice a vytváří tak “zralé” HDL (ty postupně získávají další CH pomocí ABCA1 a SR-B1)
- (3) intravaskulární úprava HDL lipázami a dalšími faktory
 - důležitá determinanta rychlosti odstraňování HDL z cirkulace
 - enzym **CETP** [cholesterol ester transfer protein] katalyzuje opačný proces - výměnu CHE mezi HDL a TAG-bohatými lipoproteiny (chylomikrony a VLDL) což vede k depleci CHE v HDL a obohacení o TAG
 - hepatická lipáza dále modifikuje TAG-bohaté HDL, o lipidy očištěné apoA-I HDL “remnanty” jsou filtrovány v glomerulech ledvin a v prox. tubulu reabsorbovány pomocí cubilin/megalínového systému
 - HDL obsahuje **paraoxonázu** – antioxidační enzym chránící CH a apoB a A (v HDL a LDL) proti oxidaci a tím zvýšení jejich aterogenního potenciálu

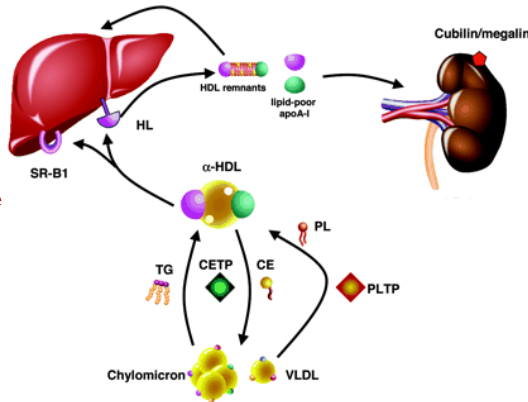


Reverzní transport CH - shrnutí

- (4) HDL a jejich CH jsou vychytávány v játrech, ledvině a steroidogenních tkáních 2 procesy:
 - (1) selektivně (játra) = HDL-receptor SR-BI (vazba apoA-I)
 - CH uvolněn a secernován jako žluč. kyseliny a volný CH
 - (2) endocytózou HDL částic (ledvina)
 - HDL filtrován, reabsorbován v prox. tubulu (megalin/cubilin systém)

sumárně je tedy efektivita reverzního transportu CH určena:

- (1) rychlostí produkce apoA1
- (2) rychlostí clearance HDL z cirkulace játry (SR-BI)
- (3) rychlostí esterifikace CH (↑LCAT/↓CETP)
- (4) účinkem lipáz (jaterní, LPL)
 - variabilní obsah TAG ovlivňuje rychlost clearance HDL



25

Hyper-/dyslipoproteinemie

hypercholesterolemie

- ↑ celkový CH, LDL (a všechny apoB částice)
- ↓ HDL (apoA částice)

– rizikový faktor aterosklerózy

- potvrzeno nesčetnými epidemiologickými studiemi

hypertriglyceridemie

- (1) izolované ↑ TAG (tj. na TAG bohatých částic)
 - izolované zvýšení TAG není aterogenní (nepř. při deficitu LPL)

– riziko akutní pankreatitidy

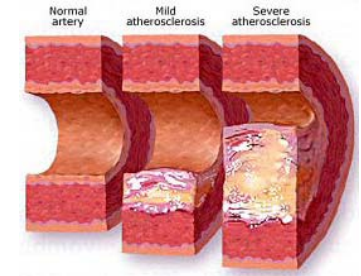
- TAG > 20-30 mmol/l

- (2) kombinované ↑ TAG (tj. na TAG bohatých částic) + FFA

– inzulinová rezistence

- (3) kombinované ↑ TAG + ↑ apoB částic (vlivem vysoké nabídky FFA játrům) + ↓ HDL

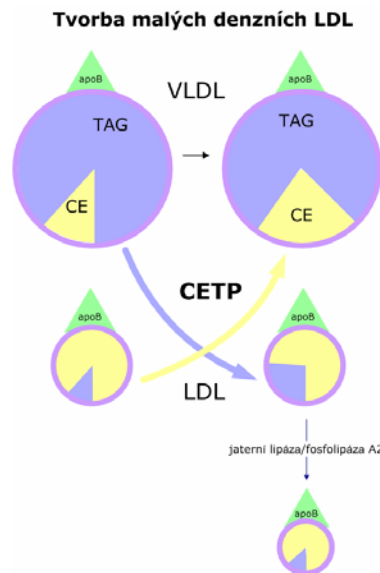
– rizikový faktor aterosklerózy



26

Aterogenní částice – LDL

- LDL, speciálně **malé denzní LDL** jsou nejvíce aterogenní částice
 - lehce penetrují endotelem, mají nižší afinitu k LDL-R a jsou lehčeji oxidovány a tedy vychytávány scavengerovými receptory makrofágů v cévní stěně
- CH převažuje v LDL a chylomikronových zbytcích, nicméně tyto rychle odstraňovány játry (pokud ne, pak jsou extrémně aterogenní)
- LDL setrvávají v plazmě cca 9x déle než VLDL (tedy je 9x více LDL než VLDL) a vzhledem k tomu, že ~70% CH je transportováno LDL je jejich hladina hl. determinantou plazmatického CH)
- riziko aterosklerózy roste s hladinou LDL, ale pro každou koncentraci LDL je navíc riziko ovlivněno hladinami HDL!!!**
 - nízký HDL zvyšuje riziko i při normální hladině CH a LDL
- aterogenní lipidový profil:
 - ↑LDL (hlavně malé, denzní, oxidované)
 - ↑apoB (= lépe reflektuje počet LDL)
 - ↓HDL
 - ↑apo(a)
 - ↑TAG (pokud doprovázeno ↑FFA)
 - TAG přispívají k tvorbě malých denzních LDL



27

Klasifikace HLP

- HLP lze dělit podle různých kritérií
 - elektroforetická pohyblivost
 - klinický důsledek
 - etiopatogeneze
- v minulosti byla používána převážně **Fredricksonova klasifikace** (I - IV)
 - dělila HLP podle charakteristického zvýšení lipoproteinů po elektroforetickém rozdělení
 - bohužel nezohledňuje HDL!!!
- dnes se v praxi všeobecně používá jednodušší a pro terapeutické účely vhodná **klinická klasifikace HLP**, která dělí HLP podle efektu na plazmatické hladiny lipidů (bez ohledu na etiopatogenezi) na:
 - a) hypercholesterolemie
 - b) hypertriglyceridemie
 - c) smíšené poruchy
- z patofyziologického hlediska je zásadní klasifikace **etiologická**
 - primární HLP
 - sekundární HLP

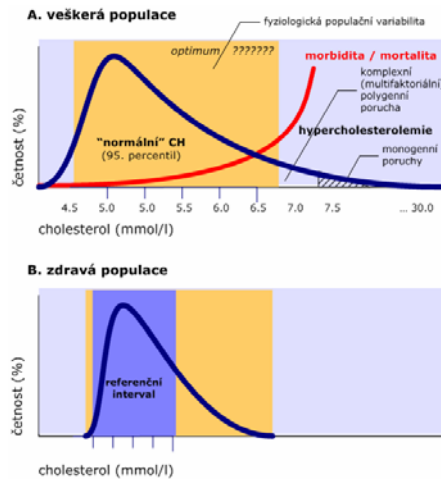
Typ	Zvýšení	Sérový CH	Sérové TAG	%
I	ChyM	Norma až ↑	↑↑↑↑	<1
IIa	LDL	↑↑	Normal	10
IIa	LDL a VLDL	↑↑	↑↑	40
III	IDL	↑↑	↑↑↑	<1
IV	VLDL	Norma až ↑	↑↑	45
V	VLDL a ChyM	↑ nebo ↑↑	↑↑↑↑	5

parametr	Rozsah	Interpretace
Celk. CH	<5.2 mmol/l	↑ Ateroskleróza
HDL	>1.6 mmol/l	↓ Ateroskleróza
LDL	<3.4 mmol/l	↑ Ateroskleróza
TAG	<1.8 mmol/l	↑ Ateroskleróza
apoA1	1.2 - 1.7 g/l	↓ Ateroskleróza
apoB	0.58-1.38g/l	↑ Ateroskleróza
Lp(a)	<0.3 g/l	↑ Ateroskleróza

28

Etiologie HLP

- HLP představují heterogenní skupinu metabolických onemocnění, která jsou charakterizována zvýšenou hladinou lipidů a lipoproteinů v plazmě
 - >95. percentil referenčních plazmatických hladin
- někdy se používá termín **dyslipoproteinemie**, protože poruchou může být i snížení hladiny (např. u HDL)
- HLP vznikají v důsledku:
 - a) zvýšené syntézy lipoproteinů
 - b) poruchy intravaskulárního zpracování (např. deficity enzymů)
 - c) defektního vychytávání lipoproteinů buněčnými receptory
 - d) sníženého odbourávání lipoproteinů
- etiologicky jsou to onemocnění buď
 - primární** - geneticky založená
 - sekundární** - doprovázejí jiná onemocnění
- genetická dispozice
 - polygenní - podobně jako u dalších „civilizačních chorob“ (tzv. „střádavý“ genotyp)
 - na manifestaci poruchy se výraznou měrou podílí faktory zevního prostředí, především dieta
 - monogenní - většina primárních HLP



Primární HLP

porucha	typ (Fredrickson)	příčina
Familiární deficit LPL	I	mutace v LPL genu
Familiární deficit apoC	I or V	mutace v apoC genu
Fam. hypercholesterolemie	IIa	mutace v LDLR genu
Familiární defektní apoB-100	IIa	mutace v apoB genu (defekt vazby na LDLR – 10% normální aktivity)
Polygenní hypercholesterolemie	IIa, IIb	polygenní
Fam. kombinovaná hypolipidemie	IIa, IIb	polygenní
Fam. dysbetalipoproteinemie	III	mutace v apoE genu
Fam. hypertriglyceridemie		? (polygenní)

- monogenní poruchy jsou co do efektu zpravidla **autozomálně semidominantní**, tzn. závažnost poruchy je odstupňována podle počtu mutovaných alel
- všem je společné, že pacienti **špatně reagují na dietní opatření** a snížení hladin lipidů je dosaženo až farmakoterapií
- nositelé jsou v různé míře **ohroženi kardiovaskulárními nemocemi** (speciálně pacienti s familiární hypercholesterolemií s homozygotním defektem), někdy již ve velmi mladém věku

30

Fam. hypercholesterolemie (FH)

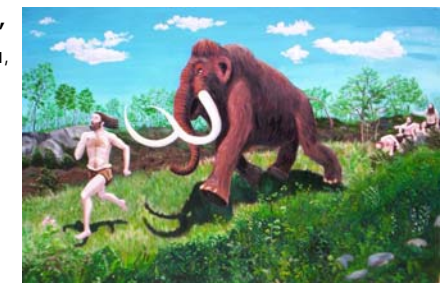
- nejčastější primární HLP
 - heterozygoti se vyskytují s frekvencí 1:500
 - homozygoti 1:1 mil.
- FH je způsobena **mutací v genu pro LDL receptor** (chromosom 19)
 - bylo popsáno více než 700 různých mutací
- LDL receptor** (spolu s částí membrány – „coated pits“) periodicky (cca 1 x 10min) **recykluje** mezi cytoplazmou a membránou a pohlcuje LDL částice, po jejich uvolnění se vrací zpět do membrány
 - LDL je působením lysozomálních enzymů rozložen na volný cholesterol a AC (z apolipoproteinů, zejm. apoB)
- z funkčního hlediska spadají jednotlivé mutace do jedné z pěti kategorií, podle toho zda vedou k:
 - 1) úplné ztrátě receptoru (17 % případů)
 - 2) poruše transportu receptoru do plazmatické membrány (54 %)
 - 3) poruše vazby LDL
 - 4) poruše internalizace receptoru po vazbě LDL
 - 5) poruše uvolnění z endozomu po internalizaci a návratu do plazmatické membrány (22 %)
- zvýšení plazmatického cholesterolu se liší podle typu mutací a hetero- či homozygotnosti (tzv. „**gene-dosage**“ efekt), ale je vždy značné
 - cca dvojnásobek normálních hladin [$<5.2 \text{ mmol/l}$] u heterozygotů a čtyř- až pětinašobek u homozygotů
- důsledky FH
 - u nemocných se tvoří mnohočetné xantomy, příp. šlachová xantelazmata a arcus corneae
 - ale hlavně nemocní s nerozpoznanou a neléčenou FH jsou zejm. ohroženi **předčasnou aterosklerózou** a časným úmrtím zpravidla na fatální infarkt myokardu
 - u heterozygotů se manifestní kardiovaskulární onemocnění objevuje ve čtvrté dekádě
 - u homozygotů již v dětství a pokud je FH neléčena, vede k úmrtí ve druhé dekádě
 - mortality of MI in very young age in unrecognised homozygotes, before the 4th decade in heterozygotes
- molekulárně-genetická diagnostika** suspektních případů a rodin, dispenzarizace nemocných a agresivní hypolipidemická léčba je podstatou sekundární **prevence**



Polygenní HLP

hypotéza „střádavého genotypu“

- v minulosti se osvědčily ty alely genů, které zajišťovaly nejvyšší okamžitou dostupnost energetických substrátů (glukóza, lipidy, ...) ale také zásoby (tuková tkáň)
- pro přežití byl navíc výhodný \uparrow prothrombotický a pro-zánětlivý
- selektivní výhoda nositelů těchto alel vedla k jejich **genetické selekci**
- dnes je v podmínkách více méně neomezeného přístupu k zdrojům energie (přinejmenším v rozvinutých společnostech) stejná genetická
- výbava zodpovědná za zvýšenou incidenci tzv. civilizačních (komplexních) chorob



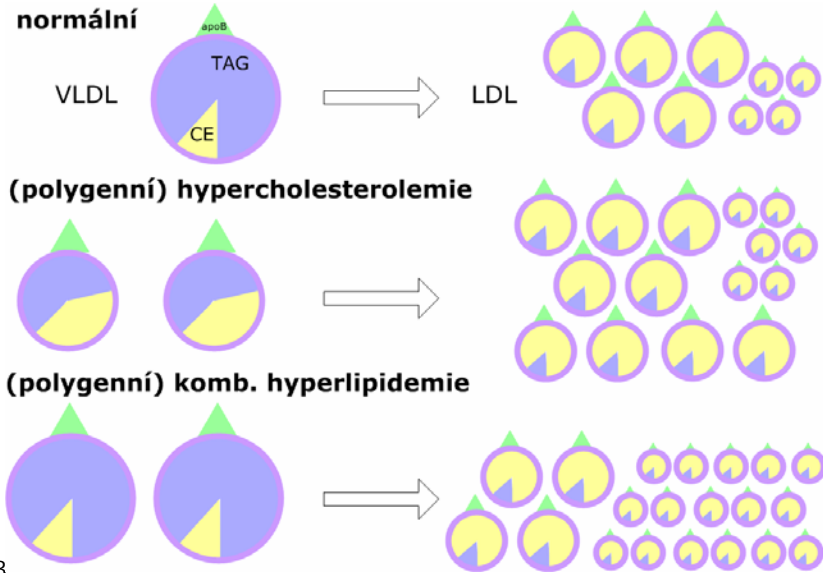
- komplexní = geny + prostředí**
- genetika lipidového metabolismu

- funkční variabilita v genech kódujících např.
 - enzymy zapojené v tuk. metabolismu (TAG i CH)
 - nukleární receptory (PPAR, RXR, LXR, ...)
 - apolipoproteiny
 - receptory apolipoproteinů
 - hormony a jejich receptory
 - glukokortikoidy, hormony št. žlázy, ...
 - faktory determinující inzulínovou citlivost

32

31

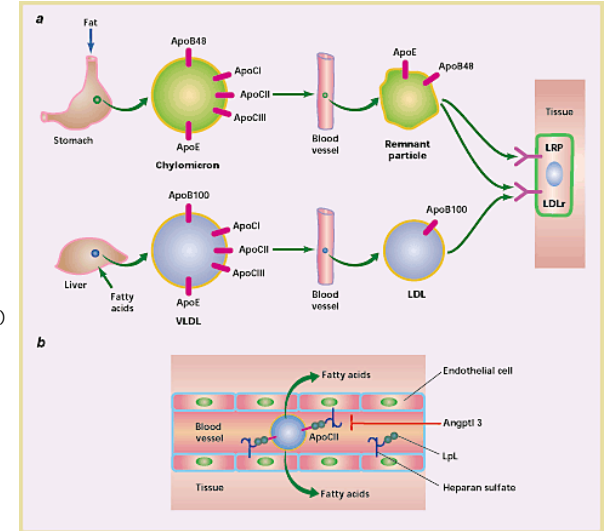
Lipoproteinový profil – možnosti



33

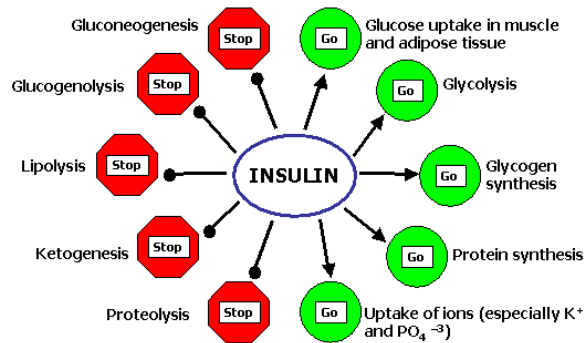
(Fam.) hypercholesterolemie a (Fam.) komb. hyperlipidemie

- dvě nejčastější aterogenní HLP
 - z části geneticky determinována (predisponována)
 - polygenní dědičnost
 - vliv diety
 - sekundárně významně potencionány inzulínovou rezistencí
- důsledek kombinované hyperlipidemie je horší než u "proště" hypercholesterolemie
 - ↑ malé denzity LDL, ↑ VLDL
- hl. znaky
 - nedostatečné odbourání TAG pomocí LPL (↓ inzulín) z chylomikronů → zvýš. TAG a jejich dodávka do jater → zvýš. produkce VLDL játry (↓ inzulín)
 - navíc další TAG a FFA tuk. tkáně (↓ inzulín) a z přebytku glukózy (↓ inzulín)
 - tudíž větší konverze VLDL na LDL
 - nízký HDL



34

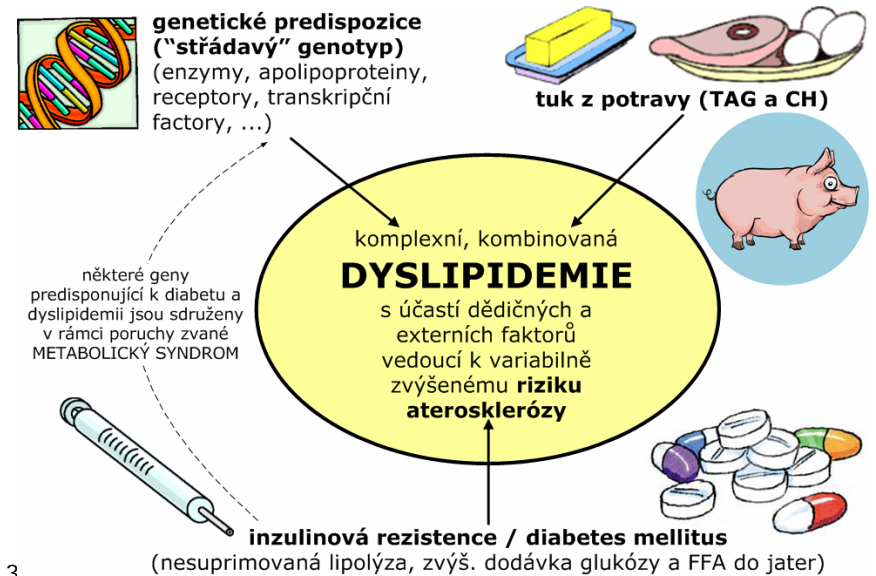
Actions of Insulin



Modified from *Clinical Biochemistry*, A. Gawronski, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.

35

Klasifikace vs. skutečnost



36

Sekundární HLP

- vyvolány jiným primárním onemocněním nebo patologickým stavem, nicméně **dopad na kardiiovaskulární systém je stejný** jako u primárních HLP (zejm. aterogeneze)
- při snaze o normalizaci lipidů je nutné v první řadě **řešit vyvolávající příčinu**
- sekundární HLP na rozdíl od primárních **dobře reagují na dietní opatření**

Prim. příčina	Elevace
Diabetes mellitus (typ 1)	↑TAG, ↓ HDL
Hypotyreóza	↑CH
Nefrotický syndrom	↑CH, TAG
Chron. renální insuficience	↑TG
Cholestáza	↑CH