

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

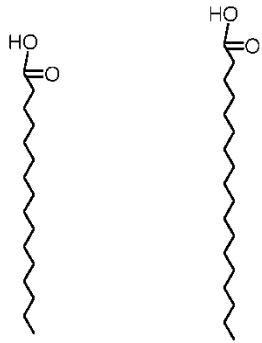
# Lipoprotein Metabolism

# Lipids in the Blood

- **Fatty Acids**
  - Bound to albumin
- **Cholesterol, Triglycerides and Phospholipids**
  - Transported by lipoproteins
  - Cholesterol can be **free** or **esterified**

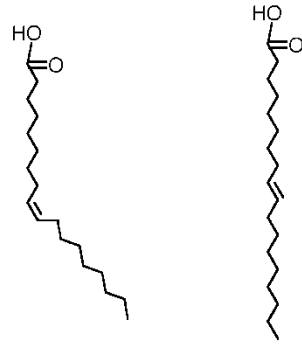
# Fatty Acids

## Saturated



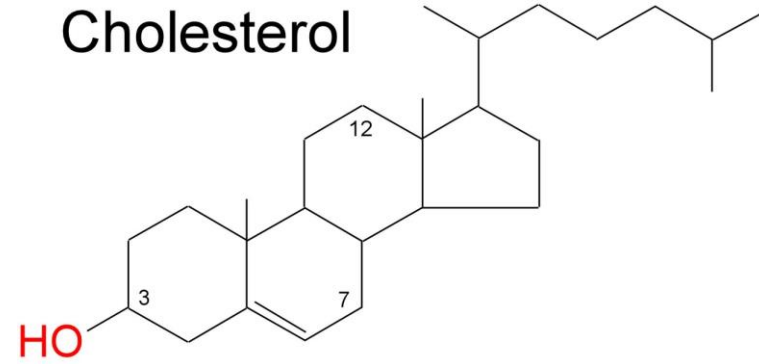
Palmitic Acid 16:0  
Stearic Acid 18:0

## Monounsaturated



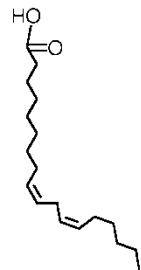
Oleic Acid 18:1  $\Delta_9$  (cis)  
Elaidic Acid 18:1  $\Delta_9$  (trans)

## Cholesterol



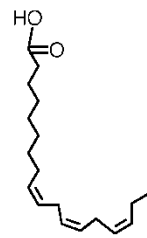
## Polyunsaturated

### Omega-6



Linoleic Acid 18:2  $\Delta_{9,12}$  (cis)

### Omega-3

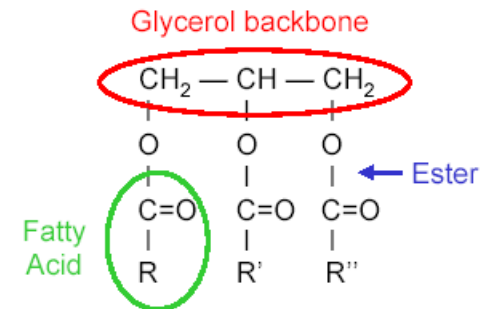


Linolenic Acid 18:3  $\Delta_{9,12,15}$  (cis)

Eicosapentaenoic Acid 20:5  $\Delta_{5,8,11,14,17}$  (cis)

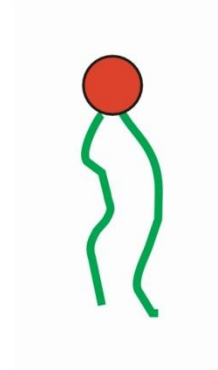
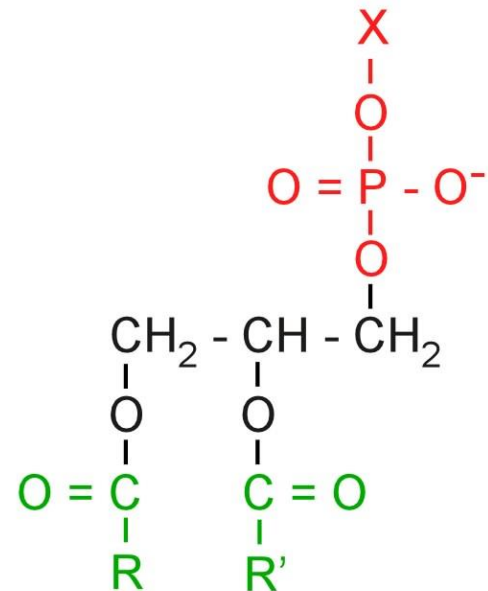
Docosahexaenoic Acid 22:6  $\Delta_{4,7,10,13,16,19}$  (cis)

Triglyceride = Triacylglycerol = Depot Fat



# Lipids in the Blood

- Phospholipids
  - Phosphatidylcholine = Lecithin



# Definition

- Lipoproteins are large macromolecular complexes that transport **hydrophobic lipids** (primarily triglycerides, cholesterol, and fat-soluble vitamins) **through body fluids** (plasma, interstitial fluid, and lymph)

# Lipoproteins contain:

- 1) A core of hydrophobic lipids (triglycerides and cholesteryl esters) surrounded by:
- 2) Hydrophilic lipids (phospholipids, unesterified cholesterol) and:
- 3) Proteins that interact with body fluids

# Structure of a Lipoprotein

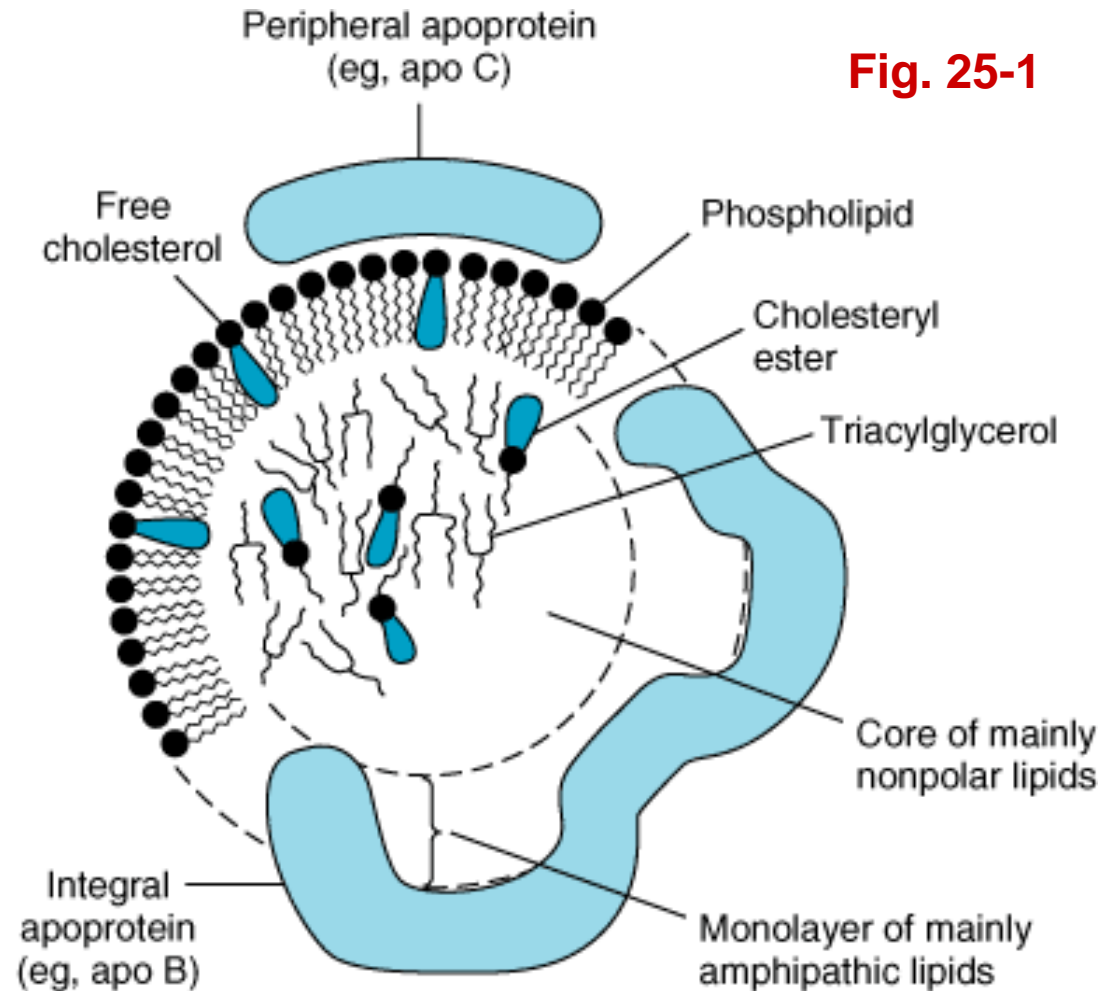


Fig. 25-1



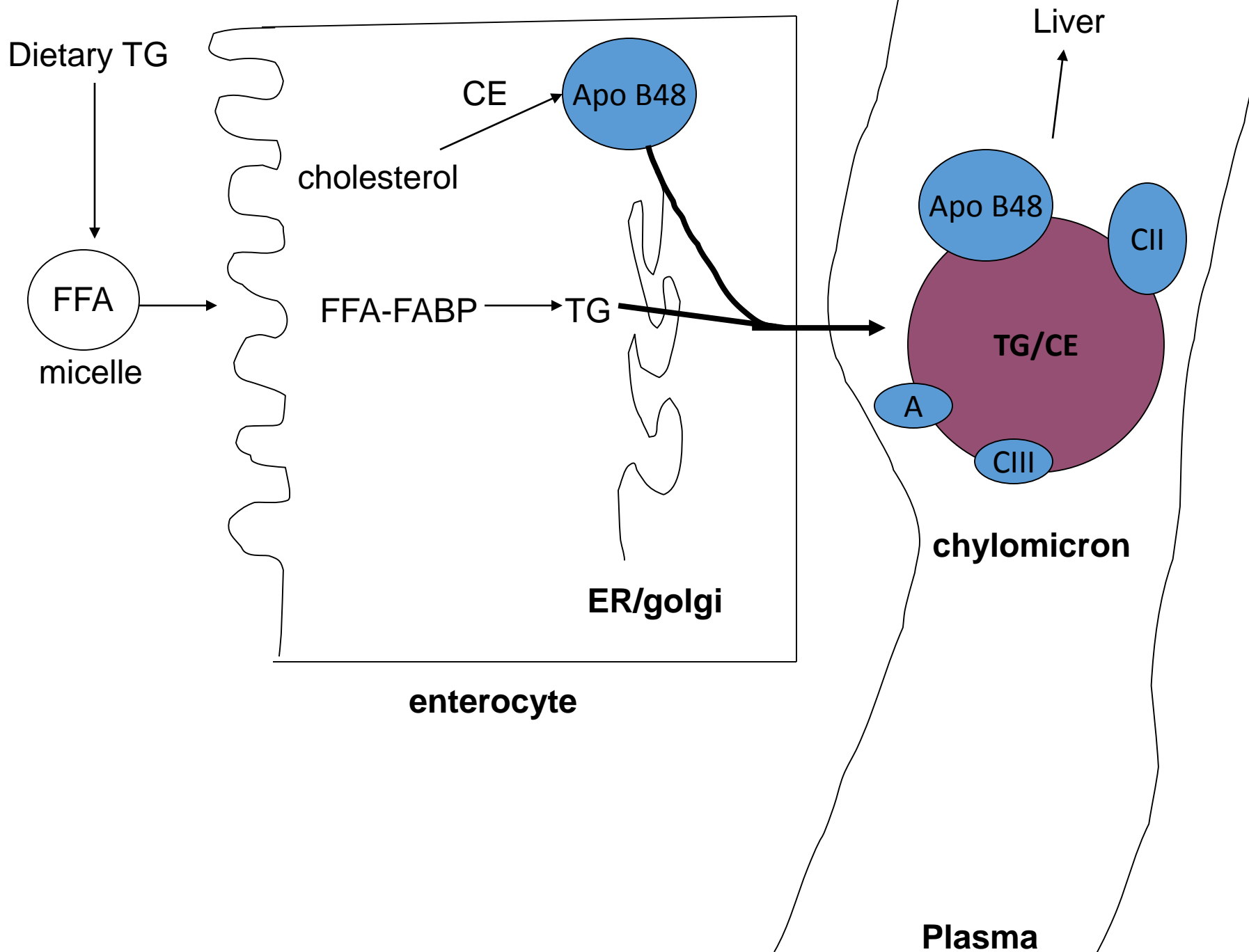
# Major lipoprotein classes

The plasma lipoproteins are divided into five major classes (**based on their relative density**)

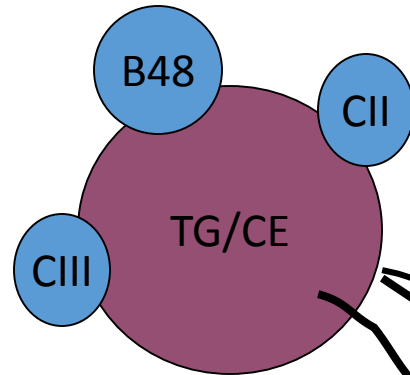
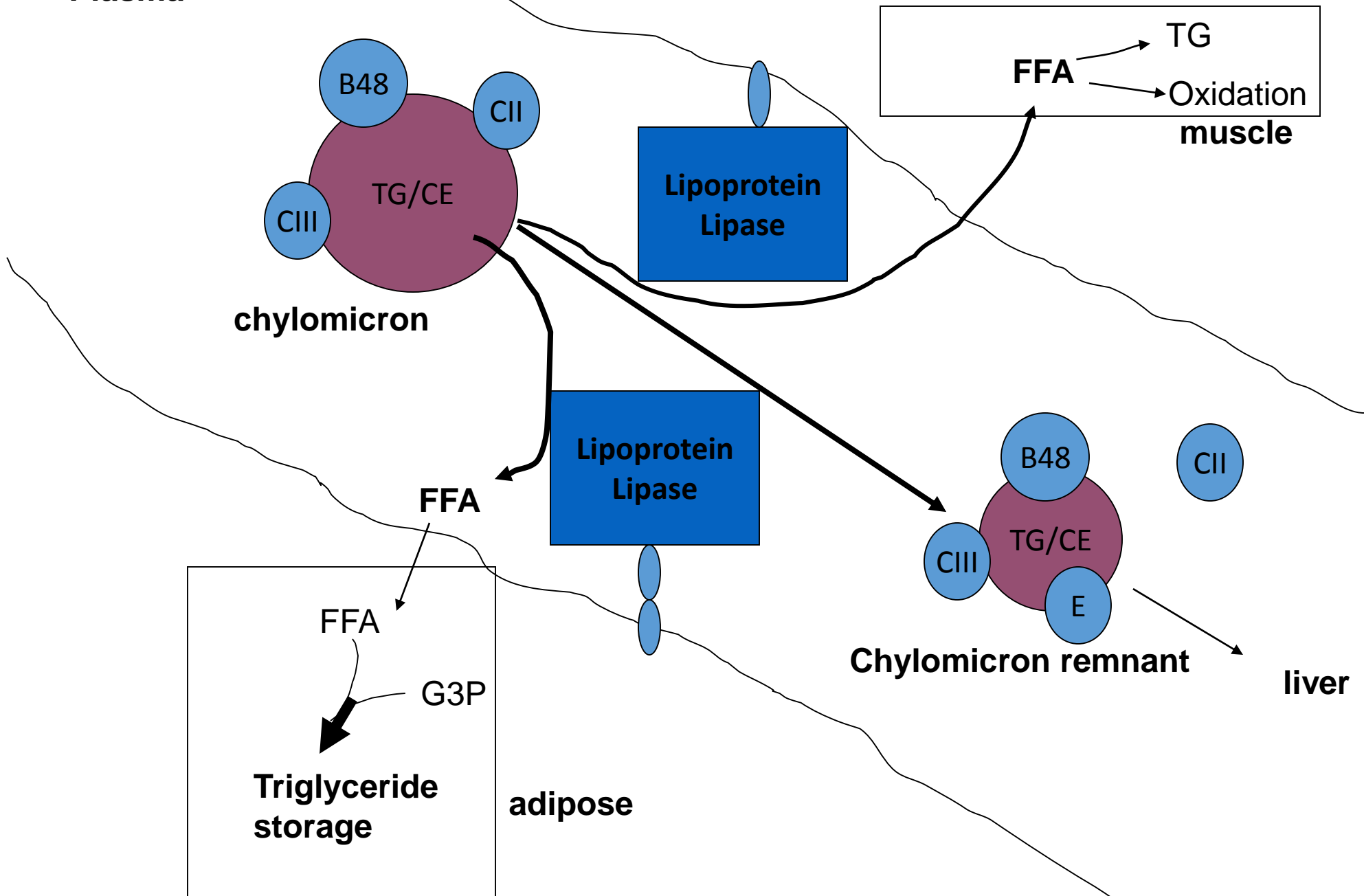
- Chylomicrons ,
- Very low density lipoproteins (VLDLs),
- Intermediate-density lipoproteins (IDLs),
- Low-density lipoproteins (LDLs),
- High-density lipoproteins (HDLs).

# ویژگیهای لیپوپروتئینها

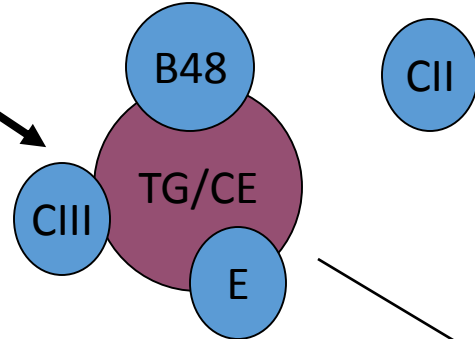
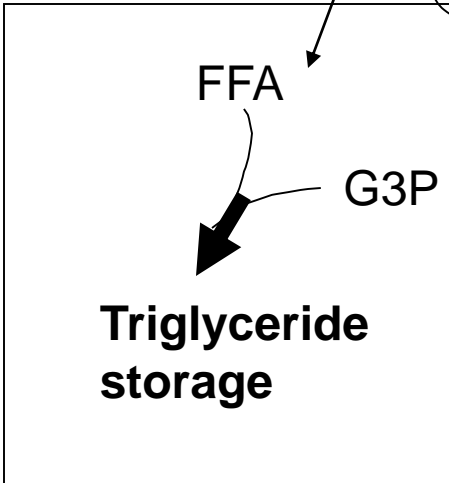
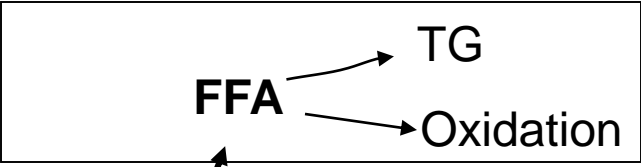
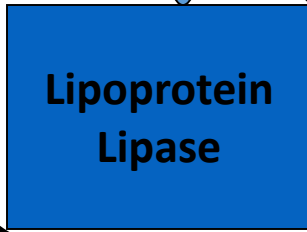
| LP CLASS     | ORIGIN          | APOLIPOPROTEINS | LIPID               |
|--------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| CHYLOMICRONS | INTESTINE       | C-II , E        | TG (85), CHOL (10%) |
| VLDL         | LIVER           | B-100, C-II, E  | TG (55), CHOL (20%) |
| IDL          | VLDL CATABOLISM | B-100 , E       | TG (25), CHOL (35%) |
| LDL          | IDL CATABOLISM  | B-100           | TG (5), CHOL (60%)  |
| HDL          | LIVER,INTESTINE | A-I , E         | TG (5), CHOL (20%)  |



Plasma



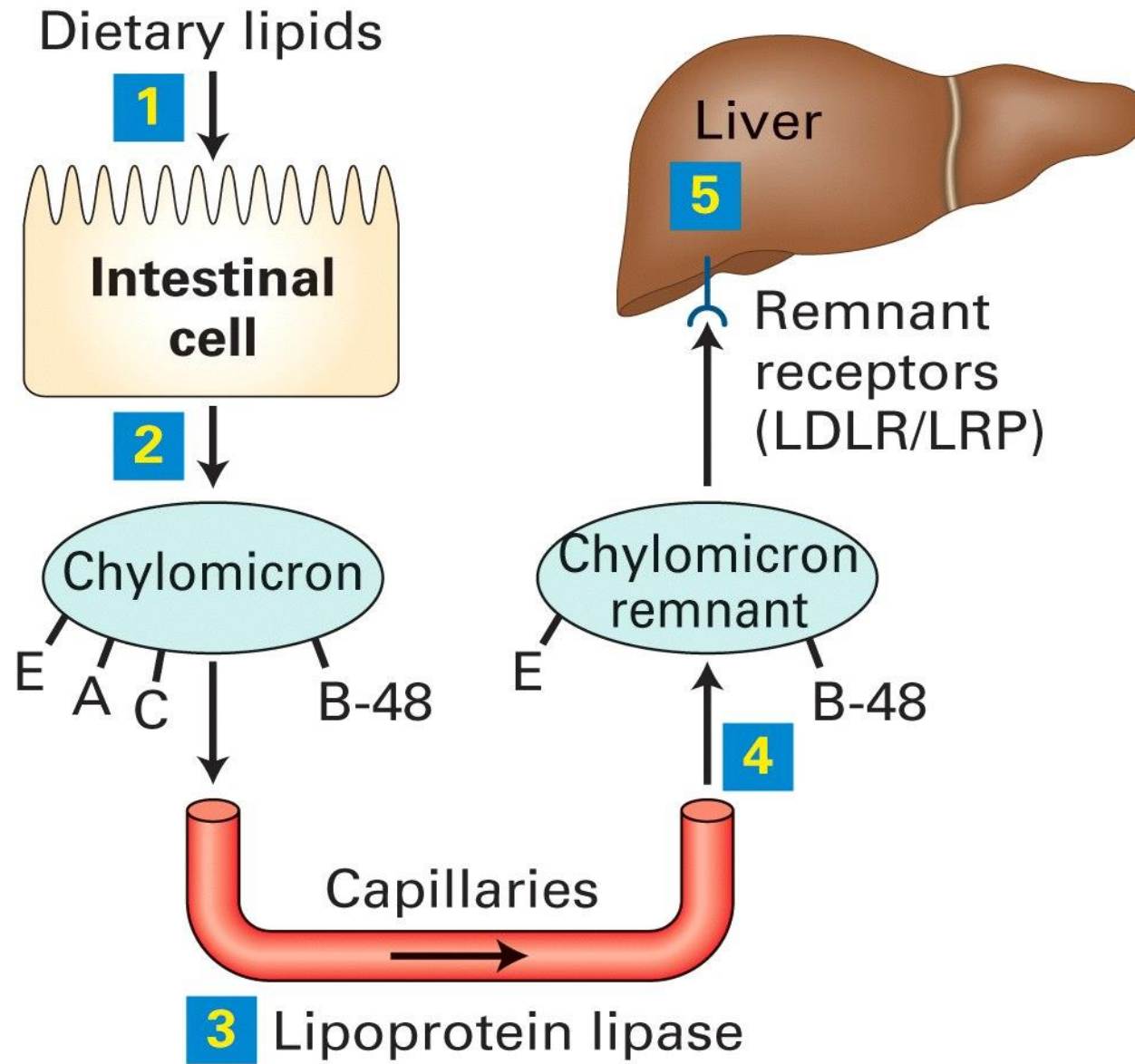
chylomicron



Chylomicron remnant

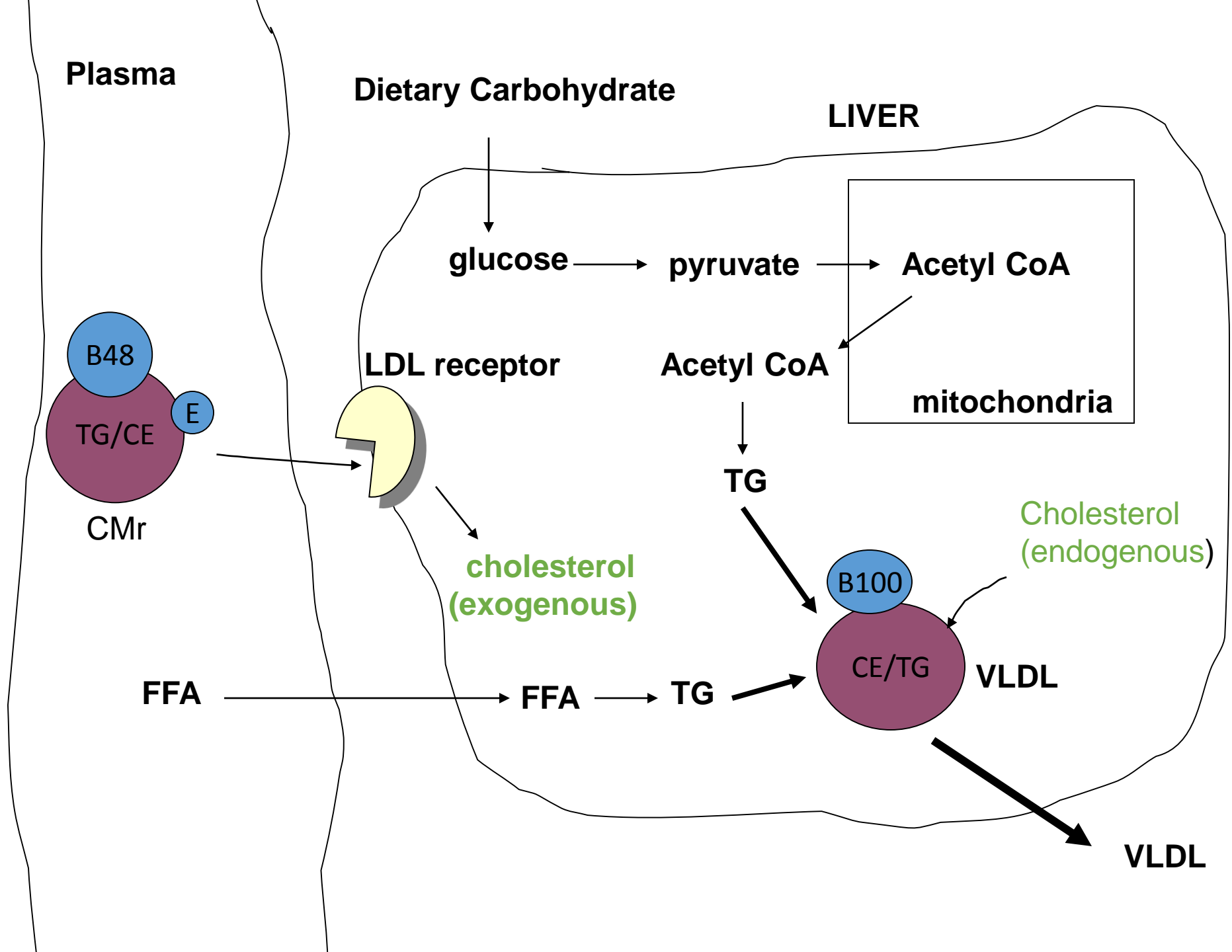
liver

adipose



# بازوی داخلی ساخت لیپو پروتئینها

- کبد ، VLDL را با استفاده از اسیدهای چرب و کلسترولی که از خون دریافت کرده می سازد و اپو های متعددی را بر سطحش قرار میدهد. 55 درصد حجمش تری گلیسرید و 20 درصدش کلسترول است.
- هر عاملی اسیدهای چرب ورودی به کبد را زیاد کند مثلا دیابت کنترل نشده، ساخت VLDL را زیاد می کند.



- VLDL با داشتن اپو CII ، در جریان خون دوباره به دام لیپو پروتئین لیپاز می افتد و آنچه باقی می ماند IDL است.

- IDL یا دوباره هیدرلایز شده و به LDL تبدیل می شود و یا توسط اپو E موجود بر سطحش ، توسط کبد شناسائی و برداشت می شود.

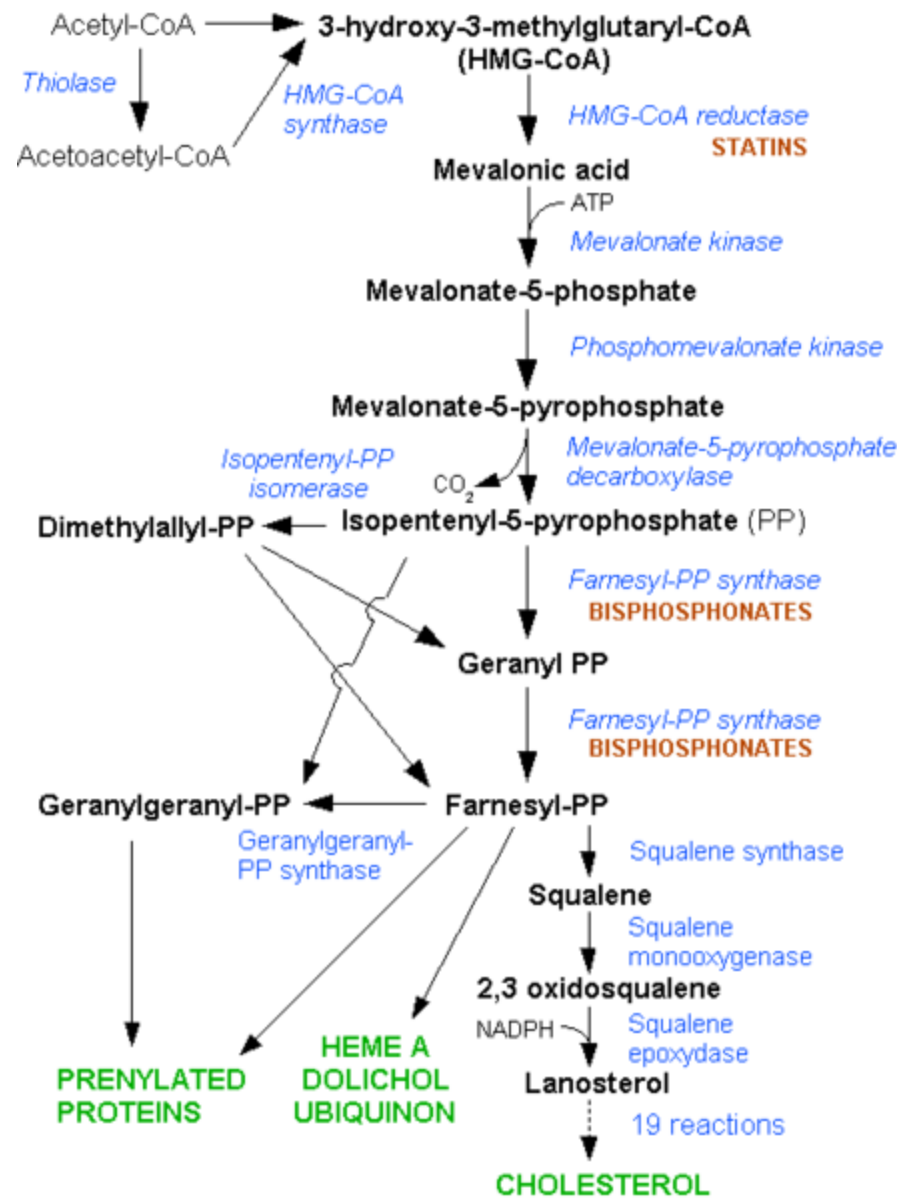
-



- LDL فقط 5 درصد تری گلیسرید دارد و 60 درصد حجمش را کلسترول استر تشکیل می دهد .
- با آپو B-100 موجود بر سطحش ، توسط کبد شناسائی و برداشت می شود و یا بداخل سلولهای می رود که از کلسترول برای ساخت هورمونها ، ساخت غشای سلولی و یا منبع انرژی استفاده می کنند.

- در کبد LDL ، برای ساخت اسید های صفراوی مورد استفاده قرار می گیرد و همراه با مقادیری کلسترول آزاد ، بداخل لومن روده ترشح می شوند.

• اسید های صفراوی به انتقال چربی ها کمک می کنند و 97 درصدشان دوباره باز جذب به جریان خون می شوند.



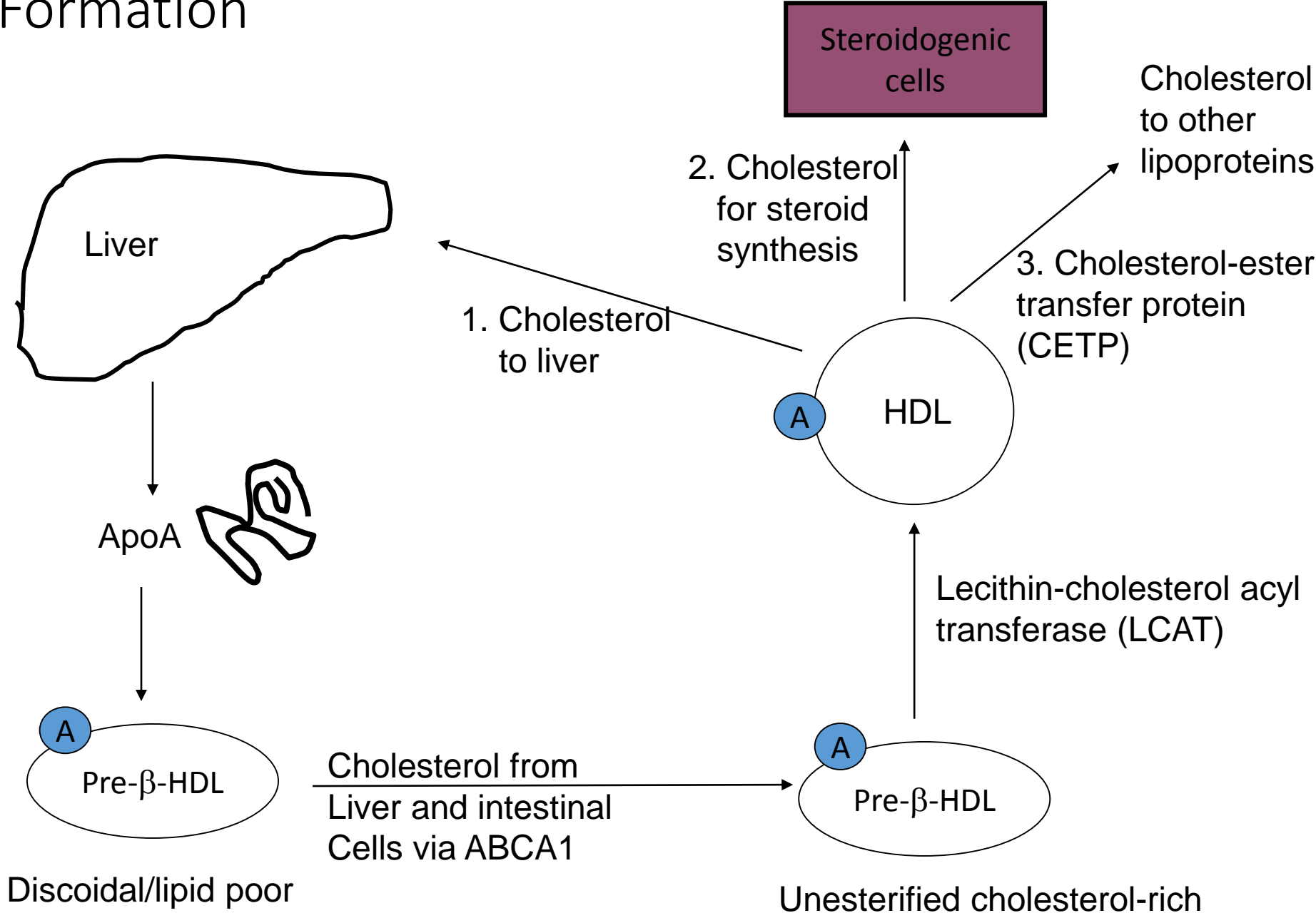
# Role of Cholesterol

- Component of cell membranes
- Precursor of bile acids
- Precursor of steroid hormones

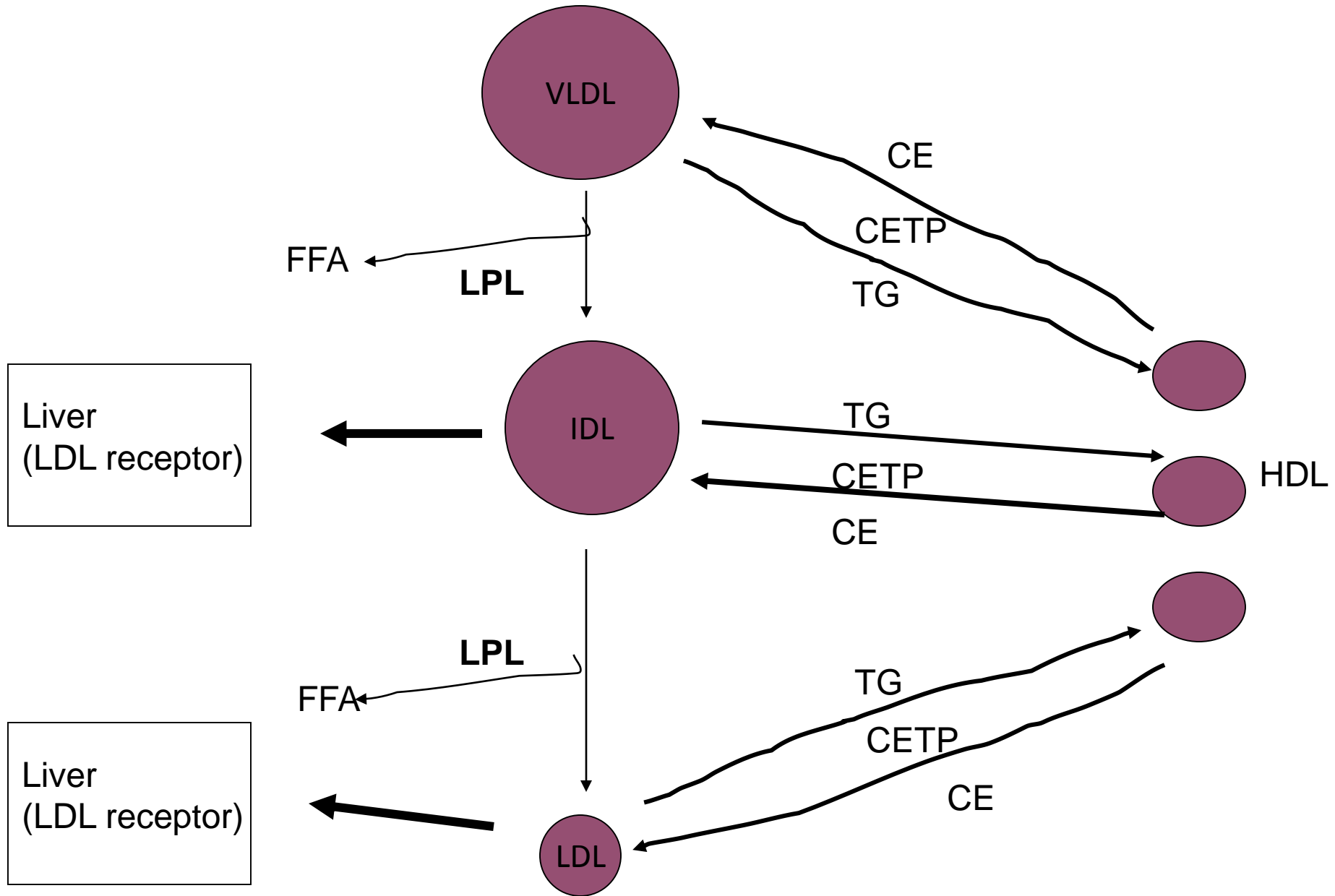
# HDL

- **HDL در سلولهای کبد و روده ساخته می شود**
- کلسترولهای اضافی از بافتهای مختلف و دیگر لیپو پرو تئینها جمع شده و با اضافه شدن APO A-I به آنها ، HDL تولید می شود.
- APO A-I آنزیم **LCAT** را فعال می کند . این آنزیم کلسترول را استریفیه کرده و به مرکز خود منتقل می کند و در مرحله بعد با استفاده از آنزیم های دیگری بنام **CETP** و **PLTP** عمل ترانسفر و مبادله محتویات تری گلیسرید خود را با کلسترول استر و لسیتین دیگر لیپو پرو تئینها فراهم می کند تا توسط آنها به مصرف سلولهای مورد نیاز برای ساخت هورمون یا غشای سلولی برسد.

# HDL Formation



# CETP exchanges cholesterol esters in HDLs for triglycerides in B100 LPs





# تظاهرات کلینیکی هیپرلیپیدمی

- CHD : اتروم عروقی
- XANTHOMA : پوست و تاندون
- XANTHOLASMA : پلک
- CORNEAL ACCUS : ایریس
- PANCREATITIS در سندروم شیلمیکرونی

# تشخیص هیپرلیپیدمی

- دو بار اندازه گیری مجزای تری‌گلیسرید ، کلسترول و LDL و HDL ، با ناشتایی بیشتر از 10 ساعت
- اگر تری گلیسرید کمتر از 400 باشد ، با تقسیم آن به 5، عدد VLDL محاسبه می شود .
- حال اگر مجموع HDL , VLDL را از توتال کلسترول کسر کنیم ، عدد LDL محاسبه می شود.

چه موقع اسکرین کنیم

- اگر ریسک فاکتور هائی مثل **سابقه فامیلی** اختلالات لیپو پروتئینی یا بیماری کرونری زودرس وجود داشته باشد، در کودکی اسکرین را شروع می کنیم .
- بعضی توصیه به اسکرین همه افراد بین 9-11 سالگی می کنند.
- نهایتاً در بقیه ، چک لیپید ناشتا در 20 سالگی و در صورت نرمال بودن:
- تکرار سالانه ( در افراد بیش از دو ریسک فاکتور)
- یا هر 5 سال در افراد با ریسک کمتر

# ریسک فاکتورهای CHD

- سن بالا ( مردان بیش از 45 سال و زنان بیش از 55 سال)
- سابقه فامیلی بیماری کرونر زودرس ( بستگان مذکر کمتر از 55 و مونث کمتر از 65)
- سیگار
- هیپرتانسیون
- HDL < 40 mg/dl

# DYSLIPIDEMIA

• اختلال ژنتیکی یا اکتسابی در تولید یا دفع لیپو پروتئینها

# Differential Diagnosis Of Major Lipid Abnormality

| Lipid Abnormality       | Primary Disorders   | Secondary Disorders   |
|-------------------------|---|---|
| Hypercholesterolemia    | Polygenic<br>Familial H.<br>Familial defective Apo B 100                  | Hypothyroidism<br>Thiazide Diuretics<br>Nephrotic syndrome<br>Obstructive Liver Disease   |
| Hypertriglyceridemia    | LPL Deficiency<br>Apo C-II Deficiency<br>Familial<br>Hypertriglyceridemia | Hypothyroidism<br>Thiazide Diuretics<br>Uncontrolled DM<br>Obesity<br>High carbohydrate diet<br>Alcohol use<br>Oral Estrogen<br>B blockers<br>Glucocorticoids<br>Bile acids resins<br>Antipsychotics<br>Protease inhibitors |
| Combined Hyperlipidemia | Familial combined hyperlipidemia<br>Type 3                                | Hypothyroidism<br>Nephrotic syndrome<br>Uncontrolled DM   |



# درمان هیپر لیپیدمی

- با دو بار لیپید غیر نرمال درمان باید شروع شود.
- هر 10 درصد کاهش LDL باعث کاهش 15 درصدی مرگ و میر ناشی از بیماریهای کرونری می شود
- بر اساس مطالعه فرامینگهام ، هر 5 میلی گرم کاهش HDL ، ریسک سکته قلبی را زیاد می کند.

# Treatment of blood cholesterol to reduce ASCVD in adults

| Prevention type | Treatment group  |
|-----------------|--|
| Secondary       | Individuals $\leq 75$ yr who have ASCVD  |
| Primary         | Adults $\geq 21$ yr with LDL-C of $\geq 190$   |
| primary         | Adults 40-75 yr <b>with DM</b> and LDL-C 70-189 without ASCVD  |
| primary         | Adults 40-75 yr LDL-C 70-189 <b>without DM or clinical ASCVD</b> and with an estimated 10-year ASCVD risk $\geq 7.5$ % |

# NUTRITIONAL INTAKE

| NUTRIENT        | RECOMMENDED               |
|-----------------|---------------------------|
| TOTAL FAT       | 25-35 % OF TOTAL CALORIES |
| SATURATED       | < 7%                      |
| POLYUNSATURATED | < 10 %                    |
| MONOUNSATURATED | < 20 %                    |
| CARBOHYDRATE    | 50-60 % OF TOTAL CALORIES |
| PROTEIN         | 15 % OF TOTAL CALORIES    |
| CHOLESTEROL     | < 200 mg/day              |
| FIBER           | 20 – 30 gr/day            |

# DRUG COMMONLY USE

| DRUG CLASS        | LDL CHANGE % | HDL CHANGE % | TG CHANGE % |
|-------------------|--------------|--------------|-------------|
| HMG-COA INHIBITOR | ∇ 20-60      | ^ 5-10       | ∇ 10-30     |
| CHOL ABSOR, INHIB | ∇ 17         | NO EFFECT    | ∇ 7-8       |
| BILE ACID SEQ.    | ∇ 15-30      | SLIGHT ^     | NO EFFECT   |
| FIBRIC ACID       | ∇ 5-20       | ^ 5-20       | ∇ 35-50     |
| NICOTINIC         | ∇ 10-25      | ^ 15-35      | ∇ 25-30     |
| OMEGA 3           | ^ 4-49       | ^ 5-9        | ∇ 23-45     |

| Prevention type   | Treatment Steps  |
|---|--|
| <p><b>Secondary</b><br/>(goal: at least 50% LDL reduction)</p>  | <p>First line: high –intensity statin<br/>           Second line : Ezetimibe<br/>           Third line : BAS<br/>           Forth Line : PCSK9 inhibitors ( evolocumab)</p>  |
| <p><b>Primary</b><br/>(goal: at least 50% LDL reduction)</p>    | <p>First line: high –intensity statin<br/>           Second line : addition of non statin but:<br/>           In familial H. PCSK9 inhibitor (evolocumab)<br/>           Third line : In familial H.: mipomersen or lomitapid<br/>           Forth Line : In familial H: LDL apheresis</p> |
| <p><b>Primary</b><br/>(goal: at least 30-50% LDL reduction)</p> | <p>Moderate to High –Intensity statin<br/>           Second line : Ezetimibe<br/>           Third line : BAS<br/> <b>PCSK9 inhibitors ( evolocumab) not indicated</b></p>  |
| <p><b>Primary</b><br/>(goal: at least 30% LDL reduction)</p>    | <p>Maximally tolerated Intensity of statin<br/>           Second line :high –intensity statin<br/>           Ezetimibe or BAS may be considered</p>  |

| Statin Therapy  | Drug name and dose  |
|---|---|
| <b>High</b> intensity (at least 50% LDL reduction)        | Atorvastatin 40-80 mg<br>Rosuvastatin 20-40 mg  |
| <b>Moderate</b> intensity (at least 30-50% LDL reduction) | Atorvastatin 10-20 mg<br>Rosuvastatin 5-10 mg<br>Simvastatin 20-40 mg<br>Lovastatin 40 mg |
| <b>Low intensity</b> (at least 30% LDL reduction)         | Simvastatin 10 mg<br>Lovastatin 20 mg   |

# Special considerations

- Symptomatic Heart failure :
  - Statins if life expectancy is at least 3-5 Yr
  - PCSK9 inhibitors not indicated
- Hemodialysis:
  - Statins or non statins (individualized)
  - PCSK9 inhibitors not indicated
- Pregnancy :
  - Discontinue drugs except BAS at least 1-3 months before conception
  - Progressive rise in both LDL and TG during pregnancy is physiologic.
  - May be need to manage with BAS and or gemfibrozil ? or omega 3?
  - LDL apheresis in :
    - Ho FH
    - Severe He FH and LDL > 300
    - ASCVD if LDL is  $\geq 190$