

## Zaburzenia metabolizmu lipoprotein bogatych w triglicerydy (TRL) i ich wpływ na rozwój miażdżycy w przewlekłej chorobie nerek (PChN)

Główną przyczyną zgonów w przewlekłej chorobie nerek (PChN) jest miażdżycy i choroby sercowo-naczyniowe (ChSN). Charakterystycznym dla PChN lipidowym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy jest hipertriglicerydemia (HTG), rozwijająca się przede wszystkim na skutek upośledzonego osocznego katabolizmu lipoprotein bogatych w triglicerydy (TRL). HTG i zaburzenia katabolizmu TRL skutkują i/lub nasilają zaburzenia w obrębie innych klas lipoprotein. Obserwuje się upośledzone dojrzewanie i przyspieszony katabolizm lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), które skutkują zmniejszeniem stężenia HDL w osoczu oraz zaburzeniem efektywności ich działania przeciwmiażdżycowego. Towarzysząca HTG akumulacja aterogennych remnantów TRL, nasiloną oksydacją i karbamyłacją lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) oraz zwiększona liczba aterogennych małych gęstych LDL (sdLDL) skutkują wzmożoną infiltracją lipoprotein do ścian naczyń krwionośnych, co w połączeniu z zaburzeniami HDL nasila stan zapalny, stres oksydacyjny i sprzyja powstawaniu blaszek miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Prowadzi to do powstania zjawiska „błędnego koła”, które wpływa na bardzo dynamiczny rozwój miażdżycy i jej powikłań u chorych z PChN.

Biorąc pod uwagę rolę zaburzeń metabolizmu TRL w rozwoju miażdżycy w PChN, poznanie i wyjaśnienie mechanizmów ich powstawania ma kluczowe znaczenie i jest podstawą do poszukiwania i wprowadzenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego zapobiegającego rozwojowi dyslipidemii, co może znacząco obniżyć ryzyko rozwoju miażdżycy oraz zmniejszyć ryzyko zgonu z powodu ChSN w PChN.

(NEFROL. DIAL. POL. 2017, 21, 22-28)

## Disturbances of triglyceride-rich lipoproteins (TRL) metabolism and their influence on atherosclerosis development in chronic kidney disease (CKD)

The main cause of death in patients with chronic kidney disease (CKD) is atherosclerosis and cardiovascular disease (CVD). Hypertriglyceridemia (HTG), developing mainly due to impaired plasma catabolism of triglyceride-rich lipoproteins (TRL), is a lipid risk factor for atherosclerosis typical for CKD. HTG and disturbances in the TRL catabolism cause and/or enhance disturbances in other classes of lipoproteins. Impaired maturation and accelerated catabolism of high density lipoprotein (HDL) occur, leading to a reduction of HDL in plasma and the impairment of their anti-atherogenic efficiency. The accumulation of atherogenic remnant particles of TRL, an increased oxidation and carbamoylation of low density lipoprotein (LDL) as well as increased number of atherogenic small dense LDL (sdLDL), accompanying HTG, result in increased infiltration of lipoproteins into the blood vessel wall, which in combination with HDL abnormalities increases inflammation, oxidative stress and promotes the formation of atherosclerotic plaques in the blood vessels. This creates the phenomenon of a 'vicious circle', which leads to a very dynamic development of atherosclerosis and its complications in patients with CKD.

Given the role of TRL metabolic disorders in the development of atherosclerosis in CKD, understanding and explaining the mechanisms of their development is crucial. It is the basis of the search for and the introduction of appropriate therapeutic interventions to prevent the development of dyslipidemia, which can significantly reduce the risk of atherosclerosis and reduce the risk of death from CVD in CKD.

(NEPROL. DIAL. POL. 2017, 21, 22-28)

### Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN) zaliczana jest do chorób cywilizacyjnych XXI wieku. Najczęstszym powikłaniem i główną przyczyną zgonów w PChN są choroby sercowo-naczyniowe (ChSN),

rozwijające się na skutek zaawansowanych procesów miażdżycowych. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na PChN jest wyższe nawet 10 – 30-krotnie w porównaniu do populacji generalnej, a ich prognozowany czas przeżycia – krótszy

Ewa WIECZOREK  
Agnieszka ĆWIKLIŃSKA  
Agnieszka KUCHTA  
Barbara KORTAS-STEMPAK  
Maciej JANKOWSKI

Zakład Chemii Klinicznej,  
Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska  
Kierownik:  
dr hab. *Maciej Jankowski*, prof. nadzw.

### Słowa kluczowe:

- przewlekła choroba nerek
- zaburzenia lipidowe
- hipertriglicerydemia
- lipoproteiny bogate w triglicerydy
- VLDL
- miażdżycy

### Key words:

- chronic kidney disease
- lipid disturbances
- hypertriglyceridemia
- triglyceride-rich lipoproteins
- VLDL
- atherosclerosis

### Adres do korespondencji:

Ewa Wieczorek  
Zakład Chemii Klinicznej  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
tel. 58 349 27 77  
fax: 58 346 15 38  
e-mail: e.wieczorek@gumed.edu.pl

o kilkanaście lat [1,2].

U podstaw przyspieszonego rozwoju miażdżycy i jej powikłań w PChN leżą przede wszystkim zaburzenia lipidowe, zwiększony stres oksydacyjny i stan zapalny [3,4]. Najczęstszym zaburzeniem lipidowym w PChN jest hipertriglicerydemia (HTG), której z reguły towarzyszy obniżone stężenie cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C), natomiast stężenie cholesterolu całkowitego (ChC) oraz stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) może być podwyższone, w normie lub obniżone [5,6] (Tab. I).

Rozwój HTG w PChN wynika przede wszystkim ze zmian ilościowych, jakościowych (strukturalnych) i funkcjonalnych lipoprotein bogatych w triglicerydy (TRL – *Triglyceride-rich lipoproteins*) a ich konsekwencją jest m.in. rozwój i/lub nasilenie zaburzeń metabolizmu pozostałych klas lipoprotein [7]. W prezentowanej pracy przedstawiono mechanizmy rozwoju zaburzeń metabolizmu TRL, ich wpływ na zaburzenia w obrębie innych klas lipoprotein oraz ich związek z dynamicznym rozwojem miażdżycy u chorych na PChN.

### Metabolizm lipoprotein bogatych w triglicerydy (TRL)

Do TRL zalicza się chylomikrony (CM) oraz lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (VLDL). Ich podstawową funkcją jest transport triglicerydów (TG) - podstawowego dla komórek organizmu materiału energetycznego [8].

### Chylomikrony (CM)

CM transportują lipidy pochodzenia egzogenego. Powstają w komórkach nabłonka jelitowego poprzez formowanie micelarnych cząstek zbudowanych z lipidów: TG, cholesterolu zestryfikowanego (CHE), fosfolipidów (FL) i niewielkiej ilości cholesterolu wolnego (CHW) oraz białek – apolipoprotein: apo B-48, apo A-I i apo A-II. Apo B-48 jest strukturalną apolipoproteiną CM. Apo A-I i apo A-II zaliczane są do tzw. apolipoprotein „wymienialnych”, które w osoczu przemieszczają się pomiędzy cząstkami różnych klas lipoprotein (do tej grupy zaliczane są również apo C i apo E). Powstałe w enterocytach prekursorowe CM uwalniane są do krążenia limfatycznego, skąd drogą przewodu piersiowego przedostają się do krwi. W układzie krążenia prekursorowe CM wzbogacane są w pochodzące z HDL apo C-II, apo C-III oraz apo E, natomiast z CM uwalniane i przekazywane do HDL są apo A-I, apo A-II i FL (Ryc. 1) [3,8].

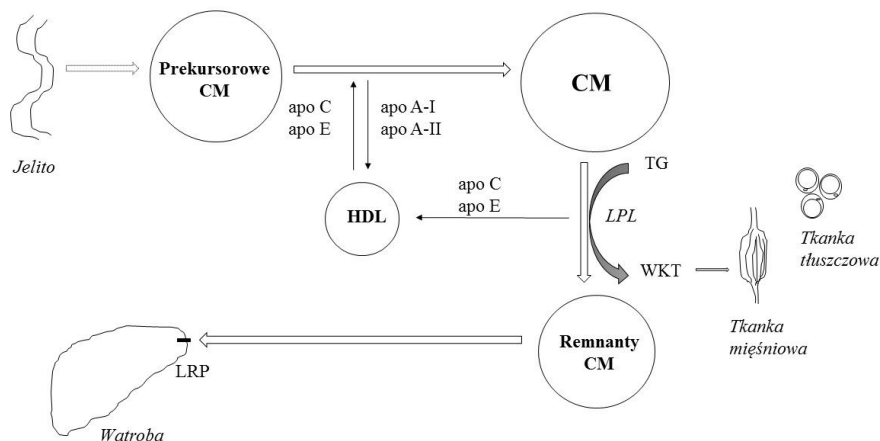
Pozyskanie przez CM apo C i apo E zapoczątkowuje proces osoczowego katabolizmu CM, w którym kluczową rolę odgrywa lipaza lipoproteinowa (LPL – *Lipoprotein Lipase*). Gen dla LPL zlokalizowany jest na chromosomie 8q22. Produktem ekspresji genu jest enzym zbudowany z 448 aminokwasów, który łączy się z powierzchnią komórek śródbłonka naczyń krwionośnych (jedynie około 3 – 6% LPL występuje w osoczu w formie niezwiązanej z powierzchnią śródbłonka) [9,10].

CM łączą się z powierzchnią śródbłonka naczyń przy udziale apo E, a następnie pod wpływem LPL, aktywowanej przez apo C-II [11], następuje hydroliza TG do wolnych

Tabela I

Kierunek zmian parametrów profilu lipidowego u chorych z PChN [5,6].  
Trend of changes in lipid profile parameters in CKD patients [5,6].

Parametr	Chorzy leczeni zachowawczo	Chorzy dializowani		Chorzy po przeszczepie nerki
		Hemodializa	Dializa otrzewnowa	
Triglicerydy	↑	↑	↑	↑
Cholesterol całkowity	↓, ↔, ↑	↓, ↔	↑	↑
LDL-cholesterol	↓, ↔, ↑	↓, ↔	↑	↑
HDL-cholesterol	↓	↓	↓	↑



Rycina 1  
Powstawanie i metabolizm chylomikronów.  
Chylomicron formation and metabolism.

kwasów tłuszczowych (WKT) i glicerolu. Procesowi lipolizy TG towarzyszy uwalnianie z CM apo C oraz, w mniejszej ilości, apo E, które są przenoszone do HDL. Uwolnione w reakcji lipolizy WKT mogą być wykorzystane jako źródło energii dla komórek mięśniowych, mogą zostać przetransportowane do wątroby w celu wykorzystania do syntezy TG i formowania VLDL lub po reestryfikacji – zmagazynowane w adipocytach jako zapasowy materiał energetyczny [3].

W wyniku lipolizy CM przekształcane są w remnanty chylomikronów (CMR) – mniejsze od CM, ubogie w TG i apo C oraz relatywnie wzbogacone w CHE i apo E cząstki, które następnie usuwane są enia przez wątrobę białka pokrewne receptorowi LDL (LRP - *LDL receptor-related protein*) [3] (Ryc. 1).

### Lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (VLDL)

VLDL produkowane są w hepatocytach, a ich podstawową funkcją jest transport TG endogennych. Proces powstawania VLDL rozpoczyna się od połączenia apo B-100, strukturalnego białka VLDL, z lipidami, w wyniku czego powstają prekursorowe VLDL [3]. Odbyna się to przy udziale zlokalizowanego na siateczce śródplazmatycznej mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTP - *Microsomal Triglyceride Transfer Protein*) [12]. Stopień lipidacji VLDL zależy od dostępności lipidów w wątrobie i wpływa na rodzaj powstających cząstek. W przypadku „umiarkowanej” dostępności TG powstają stosunkowo ubogie w lipidy cząstki VLDL<sub>2</sub> w obecności dużej ilości TG preferencyjnie powstają duże, obciążone

lipidami VLDL<sub>1</sub> [13].

Uwalniane z wątroby do krążenia VLDL zawierają TG i CHE, które tworzą rdzeń cząstek oraz FL, CHW, apo B-100, apo E i niewielkie ilości apo A-I i apo A-II, znajdujące się w warstwie powierzchniowej. VLDL w krążeniu wzbogacone zostają o apo C-II, apo C-III oraz apo E pochodzące z HDL, do których z VLDL przenoszone są apo A-I, apo A-II oraz FL [3] (Ryc. 2).

Z krążenia VLDL mogą być usuwane poprzez receptor VLDL (VLDLR), którego dużą ilość stwierdza się w komórkach tkanki tłuszczowej i mięśniowej lub VLDL krążące w osoczu łączą się ze śródbłonkiem naczyń przy udziale apo E, a zawarte w nich TG ulegają lipolizie do WKT i glicerolu pod wpływem działania LPL, zaktywowanej przez apo C-II. Procesowi lipolizy towarzyszy uwalnianie materiału powierzchniowego z VLDL, zawierającego apo C-II, apo C-III, apo E i FL, który przekazywany jest do HDL [3] (Ryc. 2).

W osoczowym katabolizmie VLDL ważną rolę odgrywa również wymiana TG na CHE, zachodząca pomiędzy VLDL a HDL i LDL. Proces ten odbywa się przy udziale białka transportującego estry cholesterolu (CETP – *Cholesteryl Ester Transfer Protein*) i prowadzi do zmniejszenia zawartości TG w VLDL i wzbogacenia ich w CHE [13] (Ryc. 2).

Na skutek lipolizy VLDL ulegają przekształceniu do remnantów, tzw. lipoprotein o pośredniej gęstości – IDL. Remnanty mogą być wychwytywane przez wątrobę poprzez oddziaływanie apo B-100 i apo E z receptorami LDL (LDLR) i LRP. IDL, które pozostają w osoczu, na skutek dalszej lipolizy katalizowanej przez lipazę wątrobową

(HL – *Hepatic Lipase*) tracą stopniowo TG oraz materiał powierzchniowy zawierający apo C, apo E oraz FL i przekształcane są w mniejsze, bogate w cholesterol, cząstki LDL. LDL są głównym nośnikiem cholesterolu w osoczu i poprzez oddziaływanie apo B-100 z LDLR przekazują cholesterol do komórek wątrobowych oraz innych komórek organizmu [8](Ryc. 2).

### Zaburzenia TRL w PChN

Za najważniejszą przyczynę rozwoju zaburzeń TRL w PChN uważa się ich upośledzony osoczowy katabolizm, związany zarówno ze zmniejszoną syntezą [14] (GPIHBP1 i aktywnością LPL [15], jak również ze zmniejszoną podatnością TRL na lipolizę, wynikającą ze zmian w ich składzie lipidowo-białkowym [16,17].

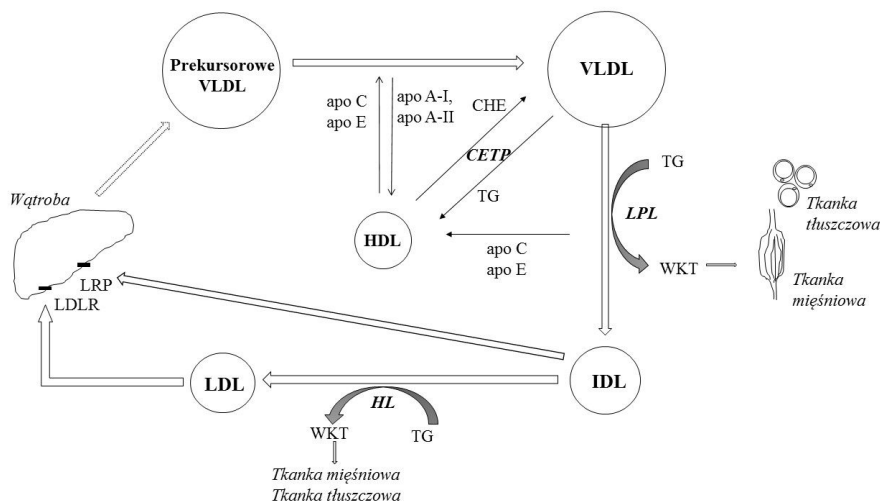
### Zaburzenia LPL w PChN

Obniżenie aktywności LPL w PChN jest związane z obniżeniem ekspresji genu dla LPL i obniżoną syntezą białka [14,15] (GPIHBP1). Jako jedną z przyczyn występowania tego stanu wymienia się rozwój wtórnej nadciśnicy przytarczyc w PChN, w wyniku której dochodzi do wzrostu wydzielania parathormonu (PTH) [18]. PTH hamuje uwalnianie insuliny z wysp trzustki [19], ważnego czynnika stymulującego syntezę LPL [10]. Zmniejszone stężenie insuliny wpływa na obniżenie syntezę LPL i rozwój HTG w PChN [20].

Na obniżenie aktywności LPL w PChN mogą wpływać również zaburzenia białka wiążącego glikozylfosfatydilinozytol (GPIHBP1) [14]. Białko to syntetyzowane jest w wielu komórkach organizmu, m. in. w mięśniach szkieletowych, mięśniu sercowym oraz tkance tłuszczowej i pełni istotną rolę w transporcie i wiązaniu LPL do śródbłoka naczyń krwionośnych. Dodatkowo pośredniczy ono również w wiązaniu CM i VLDL do LPL [10,14]. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano znamienne niższą ekspresję i stężenie GPIHBP1 w komórkach mięśniowych i adipocytach szczerów po częściowej nefrektomii, które towarzyszyły zmniejszonej ilości mRNA LPL [14].

Kolejnym, istotnym czynnikiem ograniczającym aktywność LPL u chorych na PChN może być zwiększenie ilości osoczowych inhibitorów LPL, do których zalicza się subpopulację prekursorowych, ubogolipidowych HDL, tzw. pre- $\beta$ -HDL [21]. Za główny mechanizm prowadzący do wzrostu stężenia pre- $\beta$ -HDL u chorych na PChN uważa się zaburzenia metabolizmu HDL.

Spadek aktywności LPL u chorych na PChN może być również związany ze wzrostem stężenia białek angiopoietyno-podobnych (ANGPTL - *Angiopoietin-like proteins*). Sposród w/w białek dwa z nich – ANGPTL3 i ANGPTL4 zaangażowane są w regulację metabolizmu lipoprotein i działają hamująco na aktywność LPL [22,23]. Oba białka syntetyzowane są w wątrobie, ANGPTL4 również w tkance tłuszczowej, nerkach, mózgu, jelicie i sercu [23]. Wykazano, że białka te, wiążąc się z LPL, doprowadzają do dysocjacji aktywnego dimeru LPL do monomerycznej, nieaktywnej formy enzymu [24,25]. U chorych na PChN wykazano podwyższone stężenie ANGPTL3 i ANGPTL4



Rycina 2  
Powstawanie i metabolizm VLDL.  
VLDL formation and metabolism.

w surowicy [26,27], jednak mechanizm doprowadzający do wzrostu stężenia tych białek nie jest poznany. Postuluje się wpływ czynników prozapalnych, m. in. interleukiny 1, prostaglandyny  $PDG_2$ , interferonu gamma, czy czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  na wzmożoną syntezę ANGPTL3 i ANGPTL4 [28].

Obniżenie aktywności LPL u chorych z PChN poddawanych dializom może być dodatkowo związane z wykorzystywaniem heparyny jako antykoagulantu. Heparyna jest aktywatorem LPL [29], ale indukuje również uwalnianie cząsteczek LPL ze śródbłoka naczyń do krwi, co skutkuje zwiększoną degradacją enzymu przez wątrobę, prowadząc do zmniejszenia wydajności lipolizy i wzrostu stężenia TG [30].

### Zaburzenia VLDL w PChN

Stwierdzono, że zmniejszenie aktywności LPL w PChN może wynikać również ze zmian w podatności cząstek VLDL na lipolizę, związanych ze zmianami w ich składzie. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano znamienne niższy odsetek zhydrolizowanych TG oraz znamienne dłuższy okres półtrwania TG-VLDL w osoczu zwierząt z indukowanym uszkodzeniem nerek, w porównaniu do szczerów kontrolnych, przy braku różnic w aktywności LPL [31]. Arnadottir i wsp. stwierdzili, że VLDL wyizolowane od chorych z PChN są mniej podatne na lipolizę w warunkach *in vitro*, prowadzoną z wykorzystaniem LPL izolowanej z mleka krowiego [17]. Lee i wsp. wykazali, że stała szybkości reakcji lipolizy TG-VLDL u chorych na PChN była znamienne niższa niż w grupie kontrolnej, a obserwowane różnice związane były z różnicami w składzie VLDL, wyizolowanymi od osób chorych i zdrowych [16].

Zmniejszona podatność VLDL na lipolizę związana była ze zmianami stężenia w VLDL apolipoprotein regulujących aktywność LPL [16]. U chorych na PChN stwierdzono m.in. wzrost stężenia inhibitora LPL – apo C-III [17,32] oraz obniżenie stosunku apo C-III/apo C-III (aktywator/inhibitor LPL), głównie na skutek wzrostu stężenia apo C-III, przy braku lub nieznaczących zmianach w stężeniu apo C-II [33,34] dyslipidemia, is often

observed in patients with CRF, resulting in abnormal concentrations and composition of plasma lipoproteins. The prominent features of uremic dyslipidemia are an increase in plasma triglycerides and cholesterol in nearly all lipoproteins, and a reduction in high-density lipoprotein (HDL).

Apo C-III odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipoprotein zawierających apo B. Syntetyzowane jest w wątrobie oraz w mniejszych ilościach również w jelicie; w osoczu dystrybuowane jest pomiędzy TRL a HDL [35]. The metabolic syndrome is an escalating problem in developed and developing societies that tracks with the obesity epidemic. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome is potentially atherogenic and, hence, is a major risk factor for CVD (cardiovascular disease). Stwierdzono, że apo C-III jest silnie związane z rozwojem HTG, a także stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju ChSN [36], poprzez m. in. zahamowanie receptorowego wychwytu lipoprotein zawierających apo B [37,38], hamowanie aktywności LPL [39][40], stymulację produkcji cytokin i nasilenie reakcji zapalnej [41,42] oraz retencję LDL w ścianie tętnic [43]. Oii i wsp. wykazali, że akumulacja apo C-III w TRL u chorych z PChN spowodowana była obniżeniem szybkości katabolizmu tej apolipoproteiny, co może być związane z faktem, że proces usuwania apo C-III z osocza zachodzi poprzez nerki, a więc upośledzenie ich funkcji może być częściowo odpowiedzialne za nagromadzenie tego białka w lipoproteinach [36].

U chorych z PChN w stadium 3-5 stwierdzono również wzrost stężenia apo E w osoczu, na skutek wzrostu stężenia tego białka w VLDL [32,44]. Apo E syntetyzowana jest w wielu narządach organizmu, przede wszystkim w wątrobie, ale także w mózgu, śledzionie, jelicie i nerkach. Jej ekspresję wykazano również w tkance tłuszczowej i makrofagach [45]. Występuje w populacji w trzech głównych izoformach, apo E-2, apo E-3 i apo E-4 [46]. Białko to zalicza się do apolipoprotein o działaniu przeciwmiażdżycowym [47]. Poprzez wiązanie z receptorami LDLR i LRP na powierzchni hepatocytów umożliwia ono wątrobowy wychwyt i katabolizm TRL, dzięki czemu jest istotnym

czynnikiem warunkującym utrzymanie prawidłowego stężenia TG w organizmie [48]. Bierze ono także udział w zwrotnym transporcie cholesterolu (RCT), wykazuje działanie przeciwzapalne i hamuje agregację płytek [45]. Pomimo swego ochronnego działania, w części badań wykazano, iż nadekspresja apo E i wzrost stężenia tego białka stymuluje produkcję VLDL oraz wywiera hamujący wpływ na lipolizę TG/VLDL mediowaną przez LPL [49,50], przez co apolipoproteina ta może również wywierać efekt proaterogeny. Obserwowany u chorych na PChN wzrost stężenia apo E, szczególnie w lipoproteinach zawierających apo B, może stanowić jedną z przyczyn rozwoju HTG, jednak mechanizmy leżące u podstaw wzrostu stężenia tego białka w VLDL w PChN pozostają niewyjaśnione i wymagają dalszych badań [32,44].

### Wpływ zaburzeń TRL na pozostałe klasy lipoprotein i rozwój miażdżycy w PChN

Zaburzenia osoczowego katabolizmu TRL prowadzą i/lub nasilają rozwój zaburzeń metabolizmu innych klas lipoprotein i wpływają na dynamiczny rozwój miażdżycy u chorych na PChN [51] (Ryc. 3).

#### Akumulacja remnantów TRL

Spadek syntezy i aktywności LPL, wzrost stężenia inhibitorów enzymu, jego konwersja do nieaktywnego monomeru i wzmożona degradacja oraz zaburzenia w składzie TRL skutkujące zmniejszoną podatnością tych cząstek na katabolizm pod wpływem LPL, doprowadzają do obniżenia efektywności lipolizy TG. Skutkiem tego jest wydłużenie okresu półtrwania TRL w osoczu i nagromadzenie aterogennych remnantów CM i IDL u chorych na PChN [7] inflammation, and dyslipidemia. This review provides a concise overview of the nature and mechanisms of CKD-induced lipid disorders and their adverse consequences. Lipid abnormalities in end-stage renal disease are characterized by: (a. Co więcej, u pacjentów z PChN stwierdzono znamienne wyższe stężenie remnantów TRL niż w grupie kontrolnej, nawet przy braku wzrostu stężenia TG w osoczu [52,53].

Na akumulację remnantów TRL u chorych na PChN, oprócz upośledzonego osoczowego katabolizmu TRL zależnego od LPL, może dodatkowo wpływać obniżona aktywność HL [54] oraz zmniejszony wychwyt TRL przez receptory LRP [55].

HL uczestniczy w hydrolizie TG obecnych w IDL i HDL. Zmniejszenie aktywności HL skutkuje akumulacją IDL, a także wpływa na powstawanie nieprawidłowych, bogatych w TG cząstek LDL oraz HDL [7] inflammation, and dyslipidemia. This review provides a concise overview of the nature and mechanisms of CKD-induced lipid disorders and their adverse consequences. Lipid abnormalities in end-stage renal disease are characterized by: (a. Obniżona aktywność HL może być związana ze zmniejszeniem stężenia apo A-II (aktywatora HL) [56], obserwowanym u chorych na PChN [57]. Na spadek aktywności HL w PChN mogą mieć również wpływ zaburzenia syntezy tego enzymu. Klin i wsp. wykazali, że podwyższone stężenie jonów wapnia w cyto-

plazmie (skutek indukowanej przez PChN wtórnej nadczynności przytarczyc) może powodować obniżenie ekspresji genu dla HL w wątrobie poprzez zaburzenie procesu transkrypcji, czego odzwierciedleniem jest obniżona aktywność enzymatyczna tego białka [58].

Kolejnym zaburzeniem wpływającym na nagromadzenie się aterogennych remnantów TRL jest zmniejszenie ich wychwyty przez LRP. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano zarówno znamienne niższą ekspresję, jak i stężenie tych receptorów na powierzchni hepatocytów u szczurów po częściowej nefrektomii [55]. Stwierdzono również, że u szczurów po częściowej nefrektomii występuje niższa ekspresja oraz stężenie receptorów VLDLR, odpowiedzialnych za wychwyt VLDL z osocza. Mniejsze wysycenie komórek receptorami LRP i VLDLR doprowadza do obniżenia katabolizmu VLDL i remnantów TRL i ich akumulacji w osoczu [55].

Nagromadzenie remnantów znamienne zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy i wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na PChN (Ryc. 3). Wykazano, że remnanty TRL mogą kumulować się w ścianie naczyń tętniczych, podobnie jak ma to miejsce w przypadku LDL [59], a także upośledzają zdolność naczynioruchową śródbłonna, co w konsekwencji doprowadza do zaburzenia rozkurczu naczyń krwionośnych [60]. Obecne w śródbłoku remnanty wychwytywane są przez makrofagi, co nasila formowanie komórek piankowatych i rozrost blaszki miażdżycowej [61]. Doi i wsp. wykazali również, że remnanty zwiększają śródbłonkową ekspresję molekuł adhezyjnych ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) i VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*), odpowiedzialnych za migrację monocytów do ścian naczyń krwionośnych a także nasilają ekspresję czynnika tkankowego (TF - *Tissue Factor*) [62].

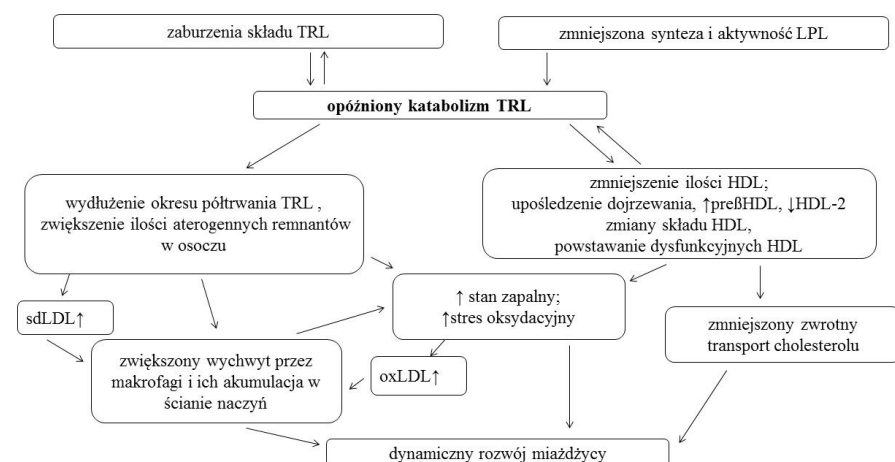
#### Zaburzenia LDL

Zaburzenia TRL w PChN związane są również z zaburzeniami składu i własności LDL. U chorych na PChN stwierdza się m.in. wzrost ilości aterogennych, tzw. małych, gęstych LDL (sdLDL) [63]. Dokładny me-

chanizm leżący u podstaw związku między HTG a zwiększoną ilością sdLDL nie jest wyjaśniony, ale uważa się, że w obecności obciążonych TG VLDL, przy udziale CETP, następuje zwiększona wymiana TG i CHE pomiędzy VLDL i LDL. Katabolizm wzbogaconych w TG LDL, zachodzący pod wpływem HL, prowadzi do zmniejszenia wielkości oraz zwiększenia gęstości cząstek lipoproteinowych i powstania małych, gęstych cząstek LDL [13].

Wysoka aterogenność sdLDL wynika z faktu, iż mają one zmniejszone powinowactwo do LDLR, przez co trudniej ulegają degradacji, pozostając dłużej w krążeniu i podlegając dłuższej ekspozycji na czynniki uszkadzające (oksydacja, karbamyłacja) a co najważniejsze, na zwiększony wychwyt komórkowy w mechanizmie niereceptorowym [64]. Udowodniono, że sdLDL mają zwiększoną zdolność penetracji śródbłonna naczyń krwionośnych oraz są mniej odporne na procesy oksydacji [65,66]. Five LDL subspecies were isolated by density gradient ultracentrifugation in the density range 1.019-1.063 g/ml. In all patients, the LDL profile was skewed towards the dense subspecies (LDL-4, d 1.039-1.050 g/ml and LDL-5, d 1.050-1.063 g/ml, a także zdecydowanie łatwiej wiążą się z proteoglikanami błon komórkowych [67], co sprzyja akumulacji cholesterolu w ścianie naczyń i rozwojowi blaszek miażdżycowych [68]. Występowanie zwiększonej ilości sdLDL stwierdzono zarówno u pacjentów dializowanych otrzewnowo i hemodializowanych, jak również u chorych niedializowanych, u których zaburzenie to może stanowić wczesny objaw rozwoju dyslipidemii, nawet przy braku innych zaburzeń lipidowych [69].

U chorych na PChN stwierdza się również wysokie stężenia utlenionych LDL (oxLDL) [70]. Za jedną z przyczyn ich zwiększonego powstawania w PChN uważa się zaburzenia HDL [71]. W obecności tzw. dysfunkcyjnych HDL (*opis poniżej*), cząstki LDL są bardziej narażone na utlenienie i przemianę do oxLDL, w nadmierny sposób wychwytywanych i akumulowanych przez makrofagi. Obciążone cholesterolem makrofagi przekształcają się w komórki piankowate, które, nagromadzając się w



Rycina 3

Związek między zaburzeniami metabolizmu TRL a zaburzeniami innych klas lipoprotein oraz rozwojem miażdżycy.

Link between TRL metabolism disturbances and the abnormalities in other classes of lipoproteins and atherosclerosis development.

ścianie naczyń krwionośnych, nasilają procesy zapalne oraz tworzenie blaszek miażdżycowych (Ryc. 3).

### Zaburzenia HDL

Zaburzenia katabolizmu TRL prowadzą do zmniejszenia ilości materiału powierzchniowego uwalnianego z VLDL podczas lipolizy, zawierającego apolipoproteiny oraz FL, który fizjologicznie jest źródłem nowych cząstek HDL lub wbudowywany jest w krążące HDL (Ryc. 2). Utrzymująca się HTG zwiększa ponadto napływ TG z VLDL do HDL poprzez CETP, co prowadzi do powstania bogatych w TG HDL, które, ulegając lipolizie pod wpływem HL, przekształcane są w cząstki o mniejszych rozmiarach, czemu towarzyszy powstawanie ubogolipidowych pre- $\beta$ -HDL, jak również uwalnianie wolnej apo A-I [72]. Apo A-I podlega filtracji w kłębuszkach nerkowych, a następnie ulega degradacji w nerkach przy udziale lizosomów komórek kanalików proksymalnych [73]. Obniżone stężenie apo A-I skutkuje obniżeniem aktywności acylotransferazy lecytyna:cholesterol (LCAT) – enzymu estryfikującego cholesterol w HDL [74]. Prowadzi to do zahamowania konwersji prekursorowych pre- $\beta$ -HDL do małych HDL-3, a następnie do dużych, dojrzałych HDL-2. Procesy te skutkują więc nie tylko zmniejszeniem stężenia apo A-I i HDL w osoczu, ale również zaburzeniem procesów dojrzewania HDL i nagromadzeniem we krwi niedojrzałych form HDL [75].

Spadek ilości oraz zaburzenia procesów dojrzewania HDL prowadzą do zaburzeń ich funkcji. Powstają tzw. dysfunkcyjne HDL, które są nieefektywne w zwrotnym transporcie cholesterolu (RCT) – procesie umożliwiającym usuwanie cholesterolu z komórek i jego transport do wątroby. Dysfunkcyjne HDL wykazują również upośledzone działanie antyoksydacyjne, przeciwwzakrzepowe, przeciwzapalne, fibrynolityczne i ochronne na śródbłonek naczyń (hamowanie apoptozy komórek śródbłonna i stymulowanie ich syntezy), co ma znaczący wpływ na zaburzenia innych klas lipoprotein (np. zwiększoną ochronę LDL przed utlenieniem) i dynamiczny rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych [76–78] (Cr (Ryc. 3).

Ponadto, zaburzenia dojrzewania i zmiany w dystrybucji subpopulacji HDL, tj. wzrost ilości pre- $\beta$ -HDL i spadek ilości dojrzałych HDL-2, nasilają *per se* upośledzenie procesów lipolizy TRL (*opis – Rozdział 3*). Pre- $\beta$ -HDL – poprzez działanie hamujące na aktywność LPL, natomiast zmniejszenie ilości HDL-2 – poprzez ograniczenie dostępności apolipoprotein „wymienialnych”, przenoszonych z HDL do CM i VLDL, odgrywających ważną rolę w przemianach metabolicznych tych lipoprotein (Ryc. 1.2): apo C-II – jako aktywator LPL, apo E – jako ligand dla receptorów wątrobowych LRP [3].

### Podsumowanie

Zaburzenia metabolizmu TRL w PChN są wieloczynnikowe. Obniżenie ilości i aktywności enzymów lipolitycznych (LPL i HL), obniżenie ilości białek receptorowych zaangażowanych w wychwyt TRL z krążenia (LRP, VLDLR) oraz zaburzenia ich składu skutkują upośledzeniem katabolizmu TRL i

doprowadzają do rozwoju HTG. Zaburzenia TRL przyczyniają się z kolei do rozwoju i/ lub nasilenia zaburzeń w obrębie innych klas lipoprotein. Obserwuje się upośledzone dojrzewanie i przyspieszony katabolizm HDL, prowadzące do zmniejszenia ich ilości w osoczu oraz do zmian jakościowych cząstek, które skutkują zmniejszeniem efektywności RCT i zaburzeniem m.in. funkcji antyoksydacyjnych i przeciwwzapalnych HDL. Towarzysząca HTG akumulacja aterogennych remnantów TRL oraz zwiększona ilość powstających sdLDL, jak również nasilona oksydacja i karbamylicacja LDL, skutkują wzmożoną infiltracją tych lipoprotein do ścian naczyń krwionośnych, co w połączeniu z zaburzeniami HDL nasila stan zapalny, stres oksydacyjny i sprzyja dynamicznemu tworzeniu się blaszek miażdżycowych i formowaniu zakrzepów w naczyniach krwionośnych (Ryc. 3). Ponadto, upośledzona lipoliza TRL wpływa negatywnie na metabolizm energetyczny komórek, którym brak materiału energetycznego do pełnienia podstawowych funkcji. Skutkuje to obniżeniem wydolności wysiłkowej mięśni, a także zmniejszeniem rezerw energetycznych organizmu w postaci tkanki tłuszczowej, co przyczynia się do wystąpienia zespołu wyniszczenia. Zwiększa to z kolei podatność organizmu na infekcje i stany zapalne.

Procesy te prowadzą do powstawania zjawiska „błędnego koła”, w którym wzajemnie nasilające się HTG, inne zaburzenia lipidowe, stres oksydacyjny, stan zapalny i wyniszczenie organizmu skutkują dynamicznym rozwojem miażdżycy i zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowonaczyniowych u chorych na PChN.

Biorąc pod uwagę konsekwencje HTG i zaburzeń metabolizmu TRL w rozwoju innych zaburzeń lipidowych i ChSN, poznanie i dokładne wyjaśnienie mechanizmów ich powstawania ma znaczenie kluczowe i może stanowić ważny punkt uchwytu dla leków, których stosowanie zmniejszy ryzyko rozwoju miażdżycy i śmiertelności z przyczyn sercowonaczyniowych nie tylko u chorych z PChN, ale również w populacji ogólnej. Jednym z najbardziej obiecujących postępowań terapeutycznych w leczeniu HTG wydają się być obecnie: zastosowanie inhibitora syntezy apo C-III (volanesorsenu) oraz mimetyków apo C-II [79]. W badaniach klinicznych I i II fazy wykazano, że volanesorsen obniża stężenie apo CIII i TG, jak również ilość remnantów TRL, zarówno u chorych z hiperlipoproteinemią typu I, jak i u chorych z innymi postaciami HTG. Obecnie prowadzone są badania kliniczne III fazy (APPROACH, COMPASS) [80–82]. W przypadku badań nad mimetykami apo C-II w badaniach *in vitro* wykazano, że zwiększają one efektywność lipolizy w surowicy pacjentów z hiperlipoproteinemią typu I, IV i V, doprowadzając do obniżenia stężenia TG, jak również nasilają wpływ cholesterolu z komórek, zależny od transportera błonowego ABCA1. W badaniach na modelu zwierzęcym stwierdzono, że dożylna infuzja mimetyku apo C-II skutkuje zmniejszeniem stężenia TG i cholesterolu [83,84]. Dalsze badania wykażą, czy i które z postępowań terapeutycznych rzeczywiście okażą się skuteczne w leczeniu HTG i jej powikłań zarówno w populacji ogólnej, jak i u osób z PChN.

### Piśmiennictwo

1. Levin A, Stevens P, Bilous R, Coresh J, De Francisco A. et al: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1-150.
2. Rutkowski B: Chronic Kidney Disease – not only medical but also socioeconomic problem. *Post Nauk Med.* 2009; 10: 817-822.
3. Vaziri ND: Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2006; 290: 262-272.
4. Rao AM, Bitla AR, Reddy EP, Sivakumar V, Srinivasa Rao P V: Lipid abnormalities, lipoprotein (a) and apoprotein pattern in non-dialyzed patients with chronic kidney disease. *Indian J Clin Biochem.* 2010; 25: 47-50.
5. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK: Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1246-1261.
6. Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC: Dyslipidemia in chronic kidney disease: An approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol.* 2008; 28: 958-973.
7. Vaziri ND, Norris K: Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011; 31: 189-196.
8. Barter P: Lipoprotein metabolism and CKD: Overview. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18: 243-246.
9. Di Filippo M, Marçais C, Charriere S, Marmontel O, Broyer M. et al: Post-heparin LPL activity measurement using VLDL as a substrate: a new robust method for routine assessment of plasma triglyceride lipolysis defects. *PLoS One.* 2014; 9: 1-7.
10. Wang H, Eckel RH: Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 297: 271-288.
11. Meyers NL, Larsson M, Olivecrona G, Small DM: A pressure-dependent model for the regulation of lipoprotein lipase by apolipoprotein C-II. *J Biol Chem.* 2015; 290: 18029-18044.
12. Suzuki T, Swift LL: Discovery of novel splice variants and regulatory mechanisms for microsomal triglyceride transfer protein in human tissues. *Sci Rep.* 2016; 6: 1-10.
13. Czyżewska M, Wolska A, Ćwiklińska A, Kortas-Stempak B, Wróblewska M: Zaburzenia metabolizmu lipoprotein w zespole metabolicznym. *Postepy Hig Med Dosw.* 2010; 64: 1-10.
14. Vaziri ND, Yuan J, Ni Z, Nicholas SB, Norris KC: Lipoprotein lipase deficiency in chronic kidney disease is accompanied by down-regulation of endothelial GPIIb/IIIa expression. *Clin Exp Nephrol.* 2012; 16: 238-243.
15. Vaziri ND, Liang K: Down-regulation of tissue lipoprotein lipase expression in experimental chronic renal failure. *Kidney Int.* 1996; 50: 1928-1935.
16. Lee DM, Knight-Gibson C, Samuelsson O, Attman PO: Lipoprotein particle abnormalities and the impaired lipolysis in renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002; 61: 209-218.
17. Arnadottir M, Dallongeville J, Fruchart JC, Nilsson-Ehle P: Very-low-density lipoprotein of uremic patients is a poor substrate for bovine lipoprotein lipase *in vitro*. *Metabolism* 1996; 45: 686-690.
18. Silver J, Levi R: Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005; 67: 8-12.
19. Fadda GZ, Akmal M, Premdas FH, Lipson LG, Massry SG: Insulin release from pancreatic islets: Effects of CRF and excess PTH. *Kidney Int.* 1988; 33: 1066-1072.
20. Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG: Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1990; 37: 854-858.
21. Cheung AK, Parker CJ, Ren K, Iverius PH: Increased lipase inhibition in uremia: identification of pre-beta-HDL as a major inhibitor in normal and

- uremic plasma. *Kidney Int.* 1996; 49: 1360-1371.
22. Lee EC, Desai U, Gololobov G, Hong S, Feng X. et al: Identification of a new functional domain in angiotensin-like 3 (ANGPTL3) and angiotensin-like 4 (ANGPTL4) involved in binding and inhibition of lipoprotein lipase (LPL). *J Biol Chem.* 2009; 284: 13735-13745.
  23. Santulli G: Angiotensin-like proteins: A comprehensive look. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014; 5: 1-6.
  24. Sukonina V, Lookene A, Olivecrona T, Olivecrona G: Angiotensin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 17450-17455.
  25. Matijssen F, Kersten S: Regulation of triglyceride metabolism by Angiotensin-like proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1821: 782-789.
  26. Mahmood D, Makovechuk E, Nilsson S, Olivecrona G, Stegmayr B: Response of angiotensin-like proteins 3 and 4 to hemodialysis. *Int J Artif Organs.* 2014; 37: 13-20.
  27. Baranowski T, Kralisch S, Bachmann A, Lössner U, Kratzsch J. et al: Serum levels of the adipokine fasting-induced adipose factor/angiotensin-like protein 4 depend on renal function. *Horm Metab Res.* 2011; 43: 117-120.
  28. Lu B, Moser A, Shigenaga JK, Grunfeld C, Feingold KR: The acute phase response stimulates the expression of angiotensin-like protein 4. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 391: 1737-1741.
  29. Shirakawa T, Nakajima K, Shimomura Y, Kobayashi J, Stanhope K. et al: Comparison of the effect of post-heparin and pre-heparin lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase on remnant lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta.* 2015; 440: 193-200.
  30. Stegmayr B: Uremic toxins and lipases in haemodialysis: A process of repeated metabolic starvation. *Toxins (Basel).* 2014; 6: 1505-1511.
  31. Furukawa S, Hirano T, Mamo JC, Nagano S, Takahashi T: Catabolic defect of triglyceride is associated with abnormal very-low-density lipoprotein in experimental nephrosis. *Metabolism* 1990; 39: 101-107.
  32. Attman PO, Alaupovic P, Tavella M, Knight-Gibson C: Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipoprotein density classes in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11: 63-69.
  33. Prinsen BHCMT, de Sain-van der Velden MG, de Koning EJ, Koomans HA, Berger R. et al: Hypertriglyceridemia in patients with chronic renal failure: possible mechanisms. *Kidney Int Suppl.* 2003; 63: 121-124.
  34. Chan DT, Dogra GK, Irish AB, Ooi EM, Barrett PH. et al: Chronic kidney disease delays VLDL-apoB-100 particle catabolism: potential role of apolipoprotein C-III. *J Lipid Res.* 2009; 50: 2524-2531.
  35. Ooi EMM, Barrett PHR, Chan DC, Watts GF: Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci.* 2008; 114: 611-624.
  36. Ooi EM, Chan DT, Watts GF, Chan DC, Ng TW: Plasma apolipoprotein C-III metabolism in patients with chronic kidney disease. *J Lipid Res.* 2011; 52: 794-800.
  37. Aalto-Setälä K, Fisher EA, Chen X, Chajek-Shaul T, Hayek T. et al: Mechanism of hypertriglyceridemia in human apolipoprotein (Apo) CIII transgenic mice. *J Clin Invest.* 1992; 90: 1889-1900.
  38. Sehayek E, Eisenberg S: Mechanisms of inhibition by apolipoprotein C of apolipoprotein E-dependent cellular metabolism of human triglyceride-rich lipoproteins through the low density lipoprotein receptor pathway. *J Biol Chem.* 1991; 266: 18259-18267.
  39. Larsson M, Vorrso E, Talmud P, Lookene A, Olivecrona G: Apolipoproteins C-I and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets. *J Biol Chem.* 2013; 288: 3397-34008.
  40. Kinnunen PKJ, Ehnholm C: Effect of serum and C-apoproteins from very low density lipoproteins on human postheparin plasma hepatic lipase. *FEBS Lett.* 1976; 65: 354-357.
  41. Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, Lusinskas FW, Libby P. et al: Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells. *Circulation* 2006; 114: 681-687.
  42. Abe Y, Kawakami A, Osaka M, Uematsu S, Akira S. et al: Apolipoprotein CIII induces monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin 6 expression via toll-like receptor 2 pathway in mouse adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 2242-2248.
  43. Hiukka A, Ståhlman M, Pettersson C, Levin M, Adiels M. et al: ApoCIII-enriched LDL in type 2 diabetes displays altered lipid composition, increased susceptibility for sphingomyelinase, and increased binding to biglycan. *Diabetes* 2009; 58: 2018-2026.
  44. Moberly JB, Attman PO, Samuelsson O, Johansson AC, Knight-Gibson C: Alterations in lipoprotein composition in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2002; 22: 220-228.
  45. Greenow K, Pearce NJ, Ramji D: The key role of apolipoprotein e in atherosclerosis. *J Mol Med.* 2005; 83: 329-342.
  46. Khan TA, Shah T, Prieto D, Zhang W, Price J. et al: Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: Systematic review and meta-analysis of 14 015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60 883 individuals. *Int J Epidemiol.* 2013; 42: 475-492.
  47. Dominiczak MH, Caslake MJ: Apolipoproteins: Molecular role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem.* 2011; 48: 498-515.
  48. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH: Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res.* 1984; 25: 1277-1294.
  49. Huang Y, Liu XQ, Rall SC, Taylor JM, Von Eckardstein A. et al: Overexpression and accumulation of apolipoprotein E as a cause of hypertriglyceridemia. *J Biol Chem.* 1998; 273: 26388-26393.
  50. Hara M, Iso-O N, Satoh H, Noto H, Togo M. et al: Differential effects of apolipoprotein E isoforms on lipolysis of very low-density lipoprotein triglycerides. *Metabolism* 2006; 55: 1129-1134.
  51. Vaziri ND: Role of dyslipidemia in impairment of energy metabolism, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18: 265-268.
  52. Hirany S, O'Byrne D, Devaraj S, Jialal I: Remnant-like particle-cholesterol concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and end-stage renal disease. *Clin Chem.* 2000; 46: 667-672.
  53. Homma K, Homma Y, Yamaguchi S, Shiina Y, Wakino S. et al: Triglyceride-rich lipoproteins in chronic kidney disease patients undergoing maintenance haemodialysis treatment. *Int J Clin Pract.* 2012; 66: 394-398.
  54. Mekki K, Prost J, Bouchenak M, Remaoun M, Belleville J: Plasma lipoprotein lipase, hepatic lipase activities, VLDL, LDL compositions at different times of hemodialysis. *Atherosclerosis* 2003; 169: 269-277.
  55. Kim C, Vaziri ND: Down-regulation of hepatic LDL receptor-related protein (LRP) in chronic renal failure. *Kidney Int.* 2005; 67: 1028-1032.
  56. Tailleux A, Duriez P, Fruchart JC, Clavey V: Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002; 164: 1-13.
  57. Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, El-Gamal D, Binder V. et al: Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 1631-1641.
  58. Klin M, Smogorzewski M, Ni Z, Zhang G, Massry SG: Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1996; 97: 2167-2173.
  59. Proctor SD, Mamo JCL: Intimal retention of cholesterol derived from apolipoprotein B100- and apolipoprotein B48-containing lipoproteins in carotid arteries of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1595-1600.
  60. Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, Soejima H, Misumi K. et al: Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. *Circulation* 1998; 97: 2519-2527.
  61. Fujioka Y, Ishikawa Y: Remnant lipoproteins as strong key particles to atherogenesis. *J Atheroscler Thromb.* 2009; 16: 145-154.
  62. Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N. et al: Remnant lipoproteins induce proatherothrombotic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation* 2000; 102: 670-677.
  63. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ: Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure: origin and extent of small dense low-density lipoprotein formation. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 852-862.
  64. Nigon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman MJ: Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res.* 1991; 32: 1741-5173.
  65. DeJager S, Bruckert E, Chapman MJ: Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia. *J Lipid Res.* 1993; 34: 295-308.
  66. Nordestgaard B, Nielsen L: Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 1994; 5: 252-257.
  67. Hurt-Camejo E, Camejo G, Rosengren B, Lopez F, Wiklund O. et al: Differential uptake of proteoglycan-selected subfractions of low density lipoprotein by human macrophages. *J Lipid Res.* 1990; 31: 1387-1398.
  68. de Boer IH, Astor BC, Kramer H, Palmas W, Seliger SL. et al: Lipoprotein abnormalities associated with mild impairment of kidney function in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 125-132.
  69. Rajman I, Harper L, McPake D, Kendall MJ, Wheeler DC: Low-density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 2281-2287.
  70. Lobo J, Santos F, Grosso D, Lima R, Barreira AL. et al: Electronegative LDL and lipid abnormalities in patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephron Clin Pract.* 2008; 108: 298-304.
  71. Samouilidou EC, Karpouza AP, Kostopoulos V, Bakirtzi T, Pantelias K. et al: Lipid abnormalities and oxidized LDL in chronic kidney disease patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2012; 34: 160-164.
  72. Wróblewska M: The origin and metabolism of a nascent pre-β high density lipoprotein involved in cellular cholesterol efflux. *Acta Biochim Pol.* 2011; 58: 275-285.
  73. Rader DJ: Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest.* 2006; 116: 3090-3100.
  74. Keane WF, Tomassini JE, Neff DR: Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2013; 20: 123-133.
  75. Moradi H, Yuan J, Ni Z, Norris K, Vaziri ND: Reverse cholesterol transport pathway in experimental chronic renal failure. *Am J Nephrol.* 2009; 30: 147-514.
  76. Dirican M, Akça R, Sarandöl E, Dilek K: Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2004; 17: 813-818.
  77. Vaziri ND, Navab M, Fogelman AM: HDL metabolism and activity in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 287-296.
  78. Cackowska M, Cwiklińska A, Król E: Zaburzenia metabolizmu i funkcji lipoprotein o wysokiej gęstości w przewlekłej chorobie nerek. *Nefrol Dial Pol.* 2016; 20: 11-15.
  79. Gaudet D: Novel therapies for severe dyslipidemia originating from human genetics. *Curr Opin Lipidol.* 2016; 27: 112-124.
  80. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K. et al: Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2015; 373: 438-447.
  81. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander V, Singleton W. et al: Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2200-2206.

- 82. Taskinen M, Borén J:** Why Is Apolipoprotein CIII Emerging as a novel therapeutic target to reduce the burden of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2016; 18: 1-8.
- 83. Amar MJA, Sakurai T, Sakurai-Ikuta A, Sviridov D, Freeman L. et al:** A novel apolipoprotein C-II mimetic peptide that activates lipoprotein lipase and decreases serum triglycerides in apolipoprotein E – knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015; 352: 227-235.
- 84. Sakurai T, Sakurai A, Vaisman BL, Amar MJ, Liu C. et al:** Creation of apolipoprotein C-II (ApoC-II) mutant mice and correction of their hypertriglyceridemia with an ApoC-II mimetic peptide. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016; 356: 341-353.