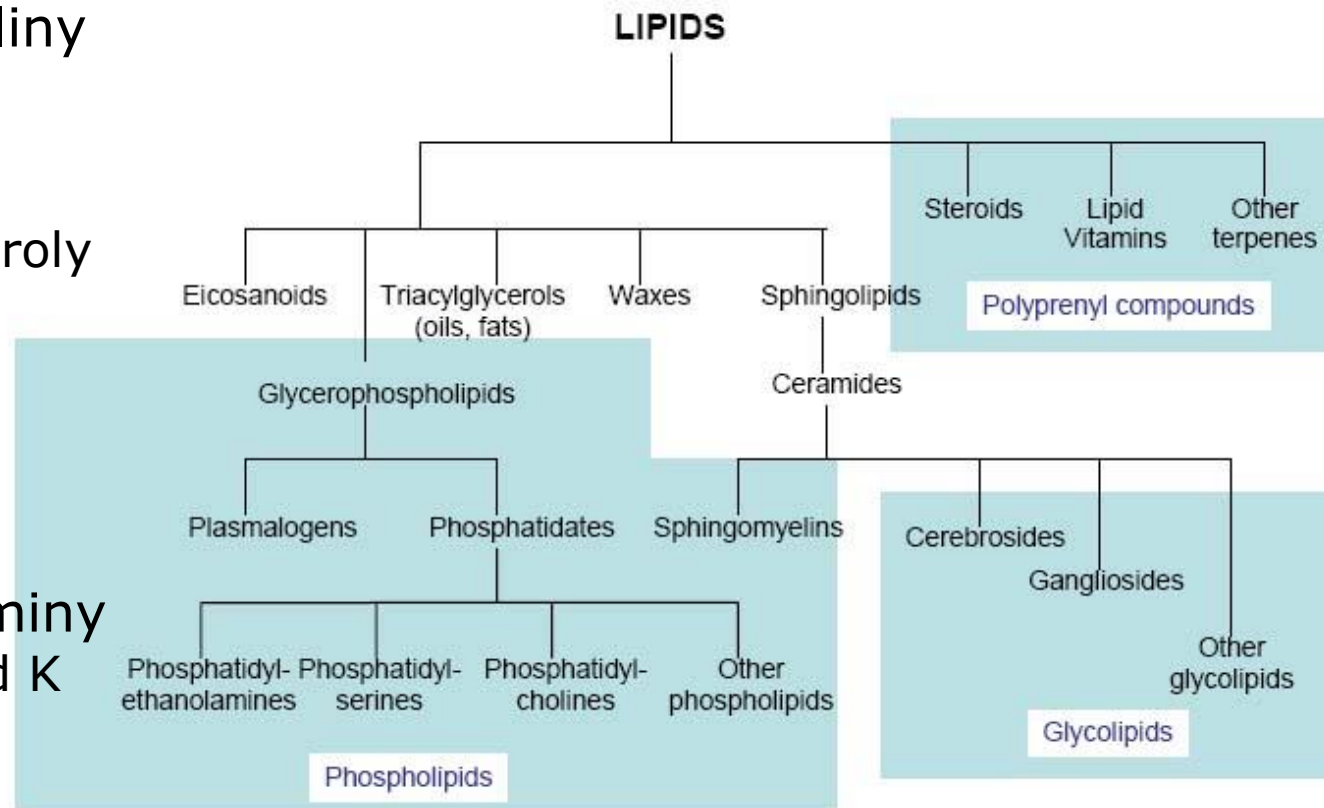


# Poruchy metabolizmu lipidů

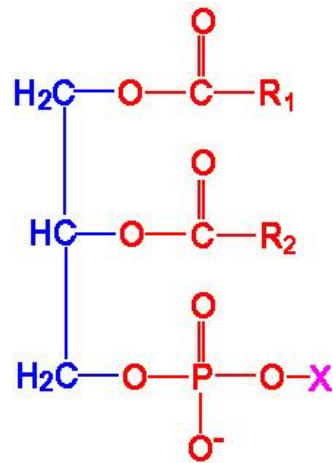
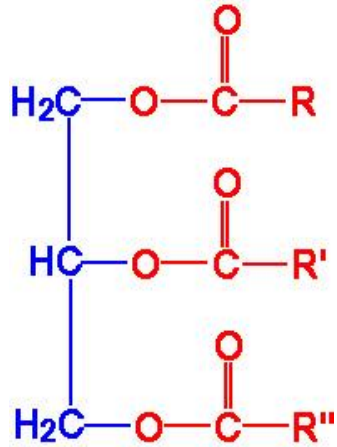


# Lipidy

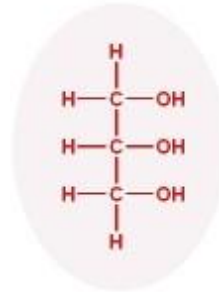
- všechny v tuku rozpustné (= lipofilní) molekuly
  - "tuky" (TAG, oleje)
  - mastné kyseliny (MK)
  - deriváty MK
    - mono-, diacylglyceroly, ..
  - cholesterol
  - eikosanoidy
  - vosky
  - steroly
  - některé vitaminy
    - A, D, E and K



# Lipidy – TAG/FFA, PL, CH



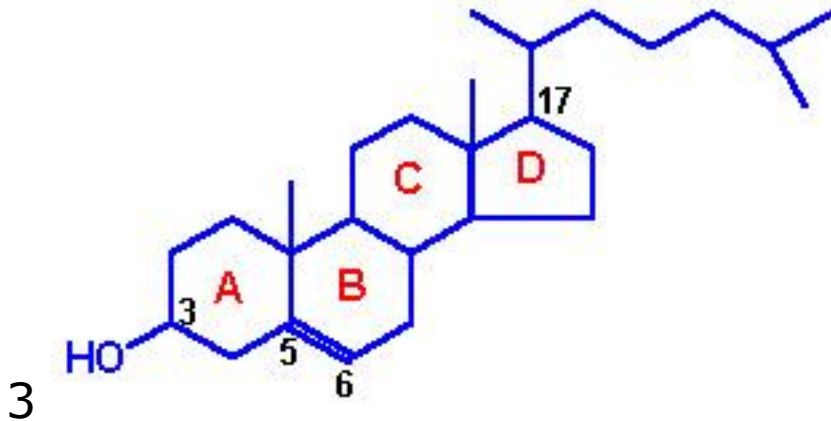
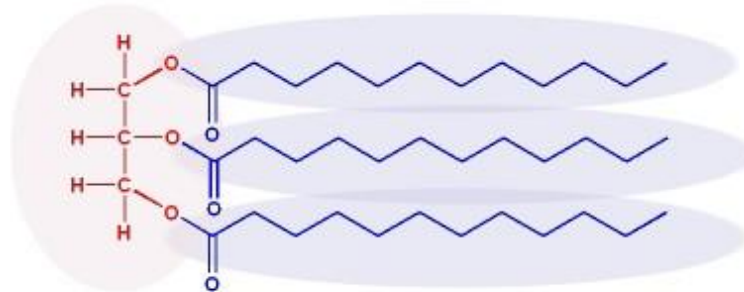
*Glycerol*



*A "free" Fatty Acid*



*Triglyceride*



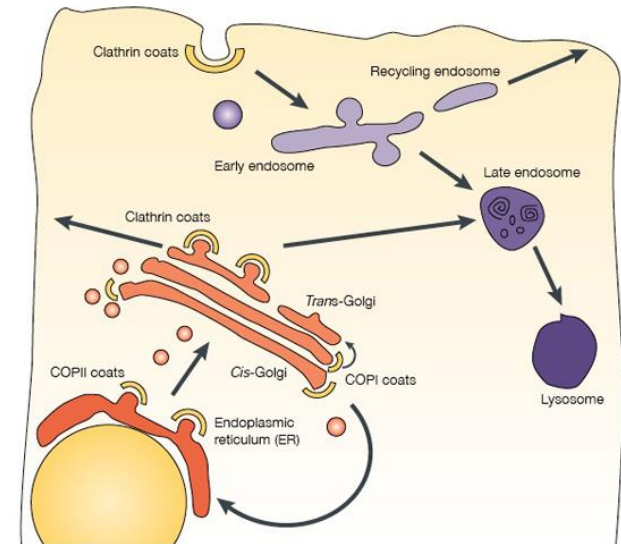
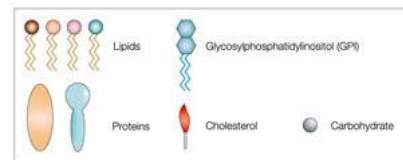
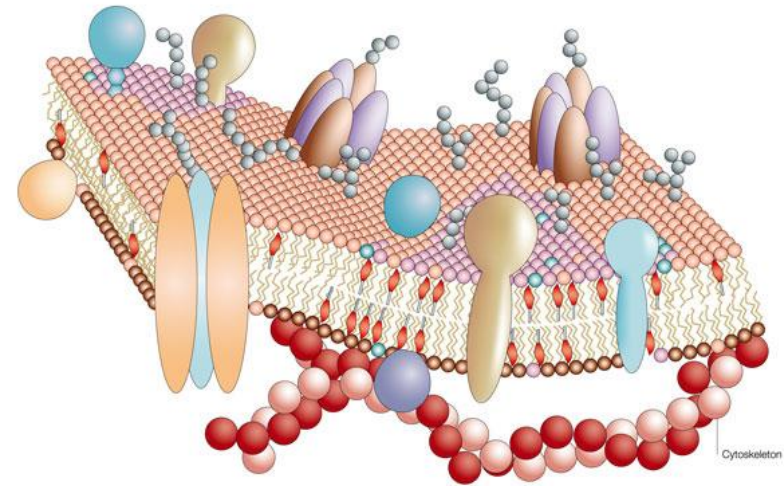
# Fyziologický význam lipidů

- lipidy jsou
  - (1) důležitým zdrojem energie (TAG)
    - tuková tkáň (s TAG) tvoří u štíhlého člověka cca 1/5 tělesné váhy a reprezentuje zásobu cca 570 000 kJ, což by stačilo na cca 3 měsíce úplného hladovění
  - (2) výchozím materiálem pro tvorbu celé řady látek (CH)
    - signálních molekul (steroidy, prostaglandiny, kofaktory enzymů)
    - součástí buněčných membrán (zejm. fosfolipidy a CH)
    - tvorba žlučových kyselin
- lipidy:
  - triacylglyceroly (TAG)
  - fosfolipidy (PL)
  - volný cholesterol (CH) a cholesterylestery (CHE)
  - volné mastné kyseliny (FFA)
- **koncentrace lipoproteinů** v plazmě je výsledkem **interakce genetických faktorů s faktory zevního prostředí**
- poruchy
  - (1) metabolismu jednotlivých lipidů
    - Tangier disease, Tay-Sachs, Niemann-Pick, ...
  - (2) hyperlipoproteinemie (HLP)/dyslipidemie
    - skupina metabolických chorob charakterizovaných zvýšením hladin lipidů a lipoproteinů v plazmě v důsledku
      - jejich zvýšené syntézy
      - sníženého katabolizmu částic
      - popř. snížení některých částic (zejm. HDL)
    - celá řada HLP je **aterogenních**
- ale pozor! zvýšená hladina aterogenních lipoproteinů V plazmě nemusí být vůbec ve vztahu k množství podkožního tuku, tedy
  - **HLP ≠ obezita!**



# Membránové lipidy

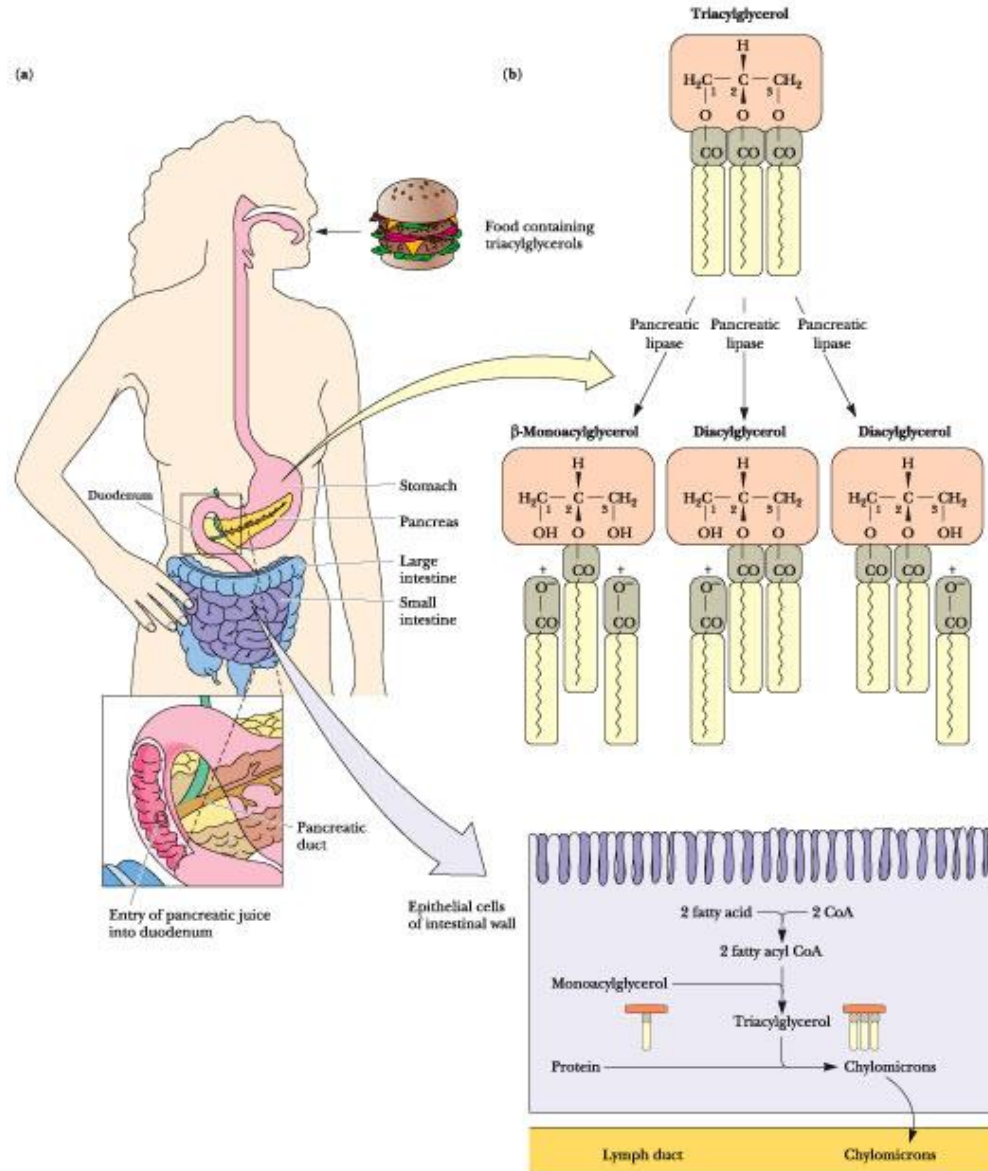
- nezbytné pro
  - kompartmentalizaci buněk
    - organely, vezikuly, ...
  - regulaci rigidity membrán, tj. permeability
    - ionty – polarita, apoptóza, regulace, ...
  - signální transdukci
    - asociace tyrosin kináz, G-proteinů, ...
  - membrane trafficking
    - endocytóza, sekrece, ...
  - laterální nehomogenita membrán (mikrodomény, lipid rafts)
  - autoregulace lipidového metabolismu
    - SREBP, LXR/RXR, ...





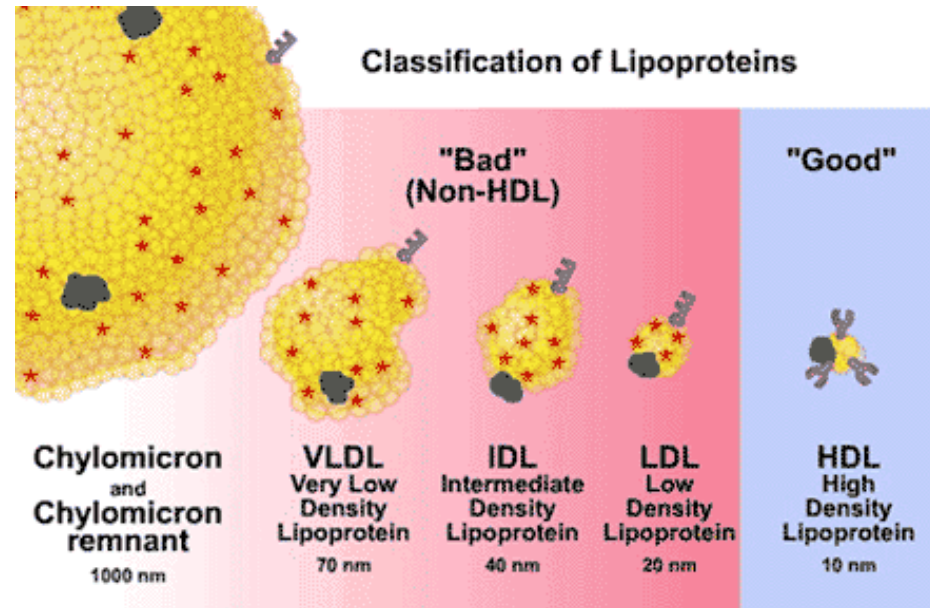
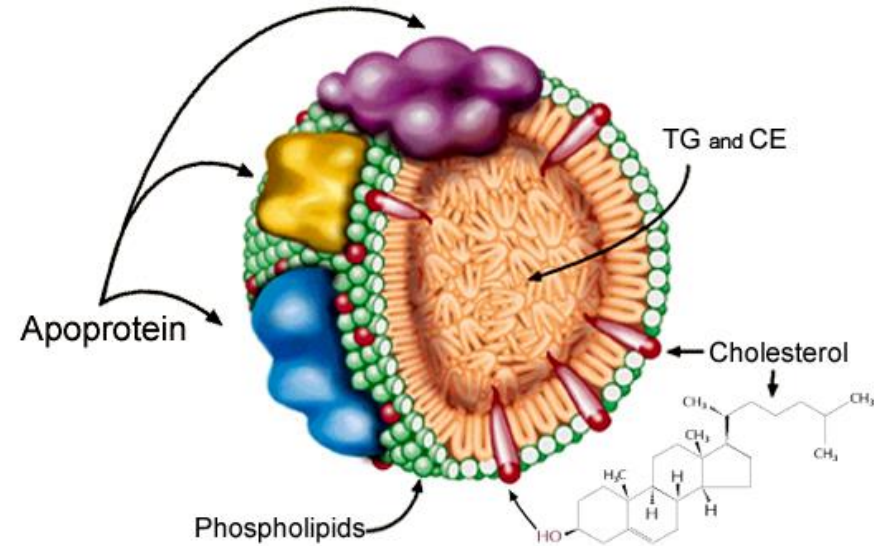
# Trávení a absorpce lipidů

- ve vodě nerozpustné lipidy obsažené v potravě (TG, CH, fosfolipidy) jsou **mechanicky emulgovány** pohyby trávicího traktu a žluči tak, aby se k nim dostaly enzymy nutné pro jejich resorpci
  - TAG: ve střevě jsou natráveny **pankreatickou lipázou** na volné mastné kyseliny a monoacylglyceroly
  - PL: tráveny **pankreatickými fosfolipázami**
  - CH: estery cholesterolu **pankreatickou cholesterylester hydrolázou** na volný CH
    - nekompletní absorpce (~30-60%)
- dohromady se žlučovými kyselinami, vitaminy rozpustnými v tucích a dalšími látkami tvoří tzv. **směsné micely**, které jsou buď difuzí nebo inkorporací a následným uvolněním z membrány resorbovány do enterocytů
- v nich probíhá opětovná re-esterifikace na TAG, k resorbovaným lipidům se přidávají apolipoproteiny a takto se formují **chylomikrony**
- ty jsou uvolněny z enterocytů **do lymfy** a následně do **krve**
- V plazmě cirkulují lipidy jako součást **lipoproteinů**

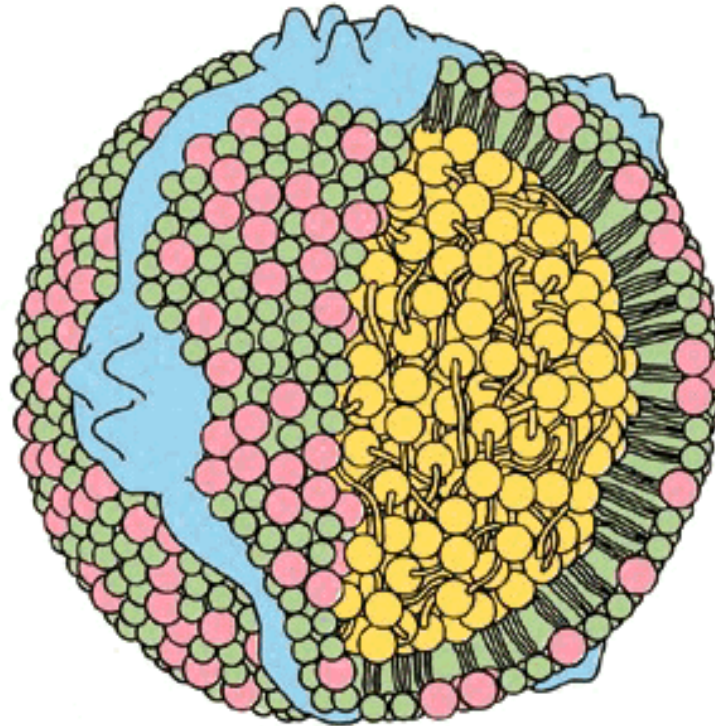






# Lipoproteiny

- 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) – z cirk. LDL a 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



# Příklad - LDL



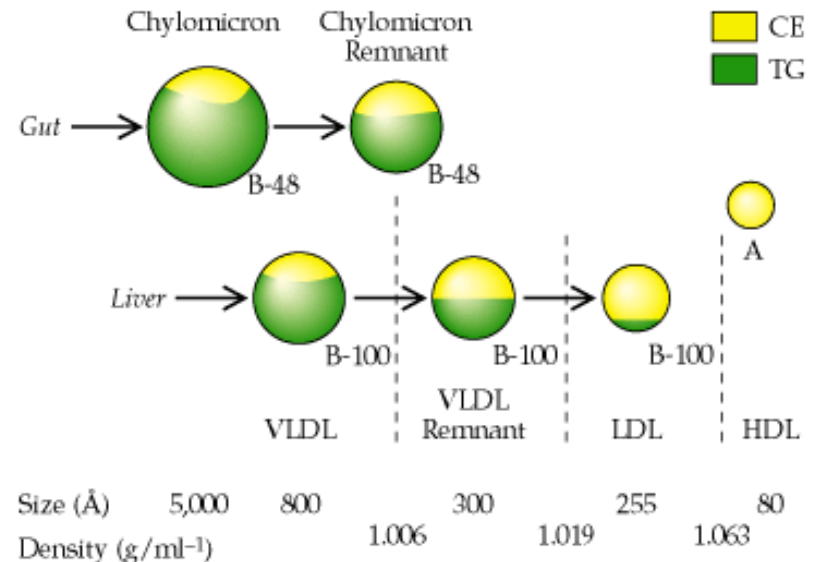
-  Unesterified cholesterol
-  Phospholipid
-  Cholesteryl ester
-  Protein B-100



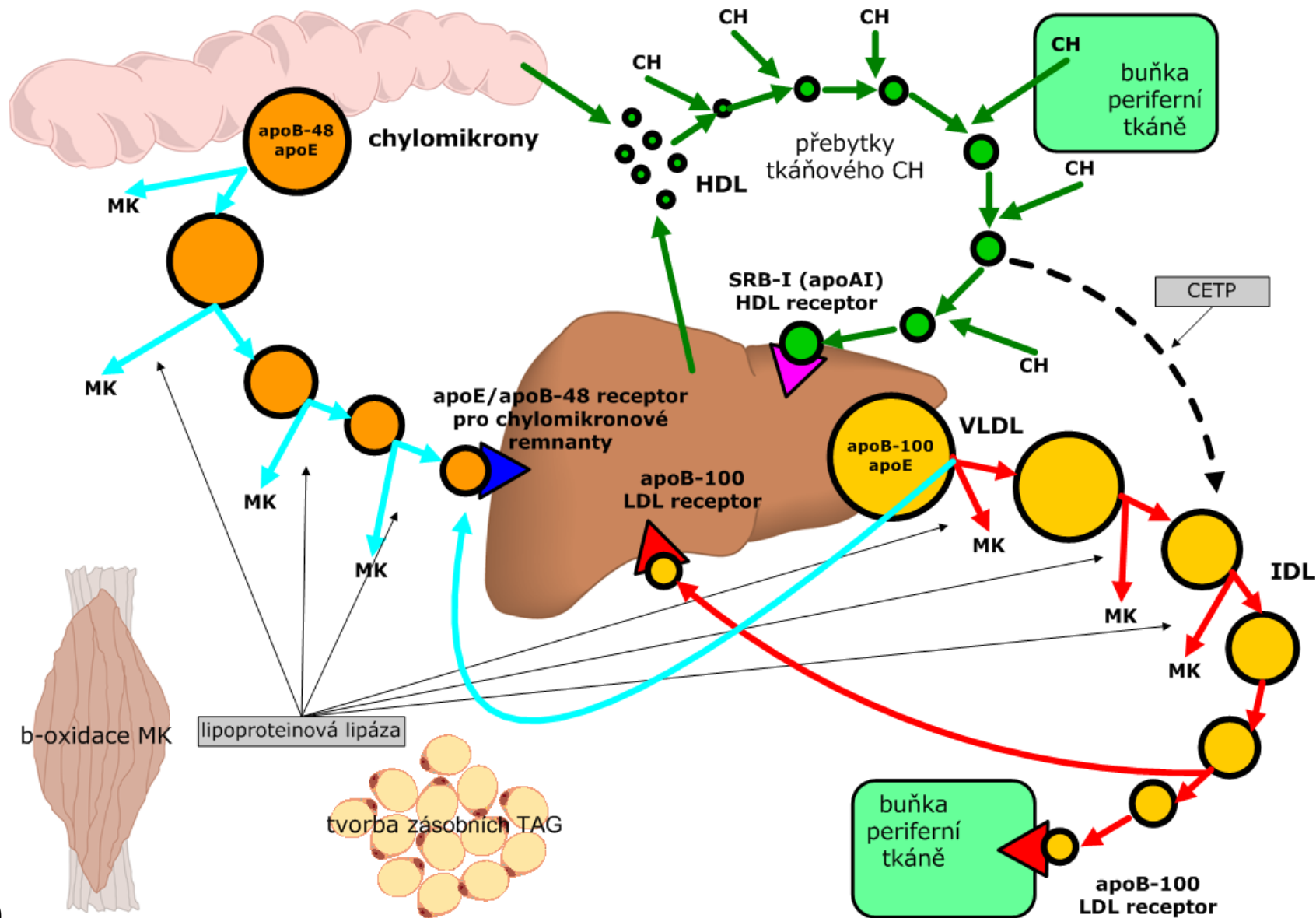
# Apolipoproteiny

- jsou součástí všech částic
- liší 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 aterogenní**
  - apoB-100 - vazba na LDL receptor
  - apoB-48 - vazba na receptor pro chylomikronové „zbytky“
- **apoC** jsou **kofaktory LPL** (lipoproteinové lipázy) - apoC-II aktivuje a apoC-III inhibuje - a tedy ovlivňují rychlost hydrolýzy TAG
- **apoE** ovlivňuje vychytávání lipoproteinových „zbytků“ játry
- **apoA** se podílí na struktuře HDL, kofaktor LCAT a vazba na HDL receptor
  - **snížené** hladiny apoA jsou **aterogenní**
- **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

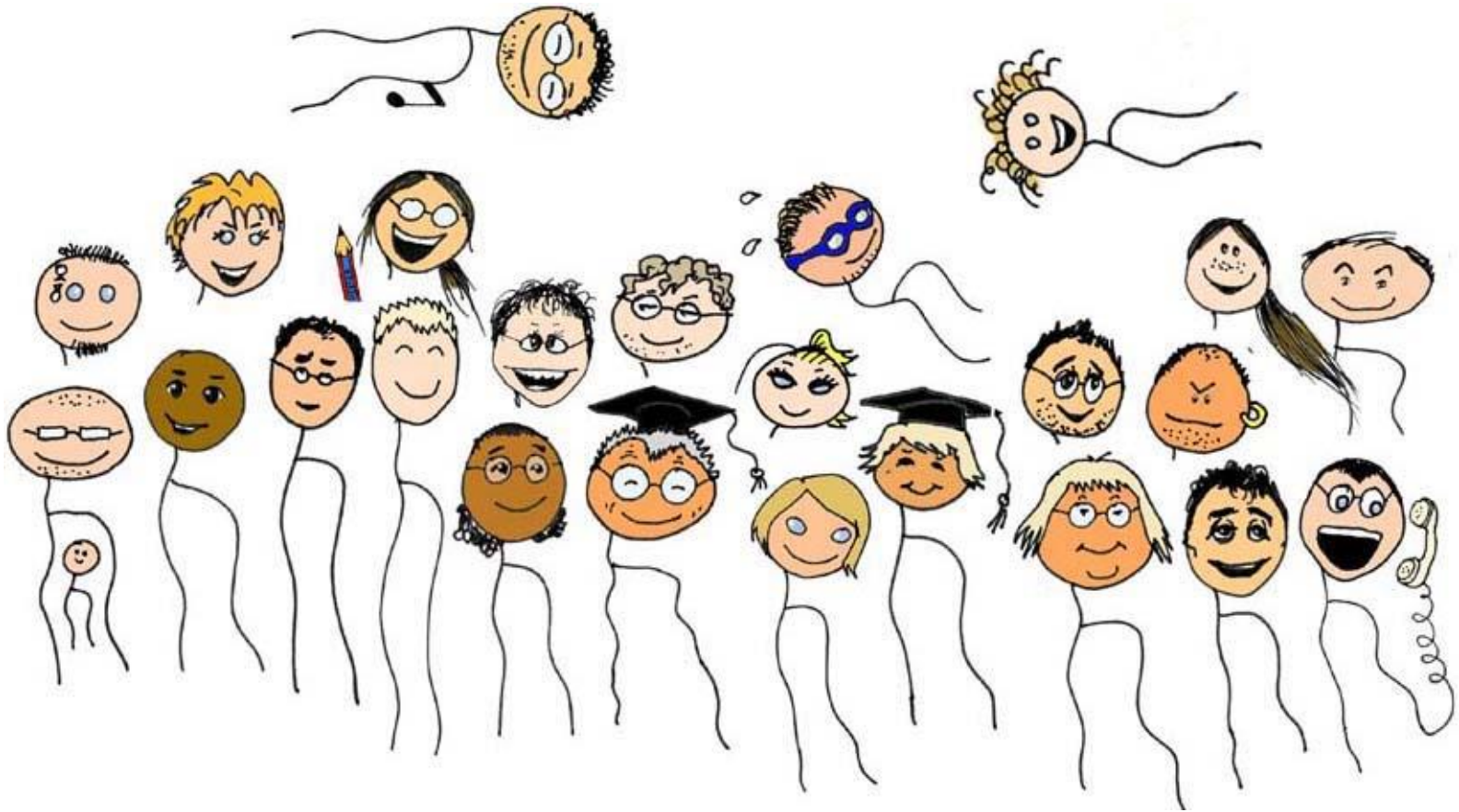
Částice	apoP
Chilom.	<b>apoB-48</b> , A, C, E
VLDL	<b>apoB-100</b> , C, E
LDL	<b>apoB-100</b>
HDL	<b>apoA</b> , C, D, E
Lp(a)	apo(a), <b>apoB-100</b>



# Shrnutí – transport lipidů

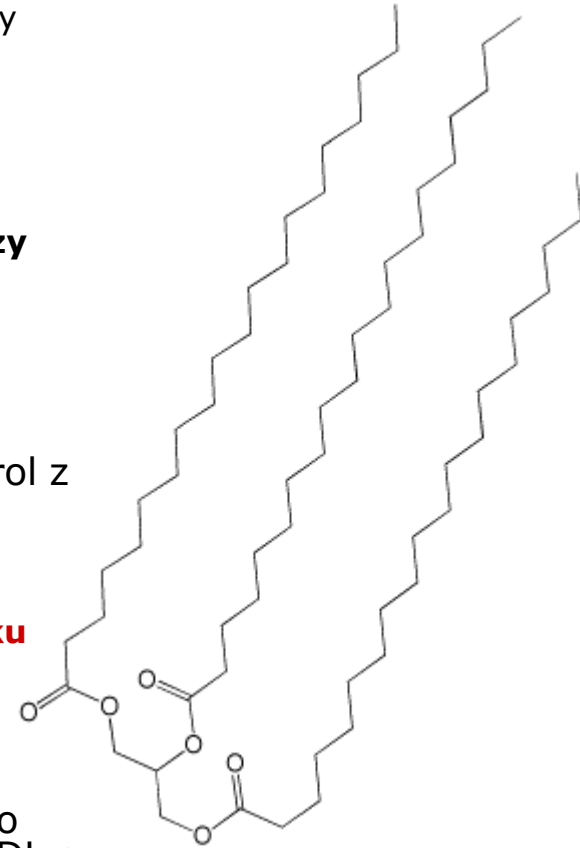


# [A] Triacylglyceridy (TAG)

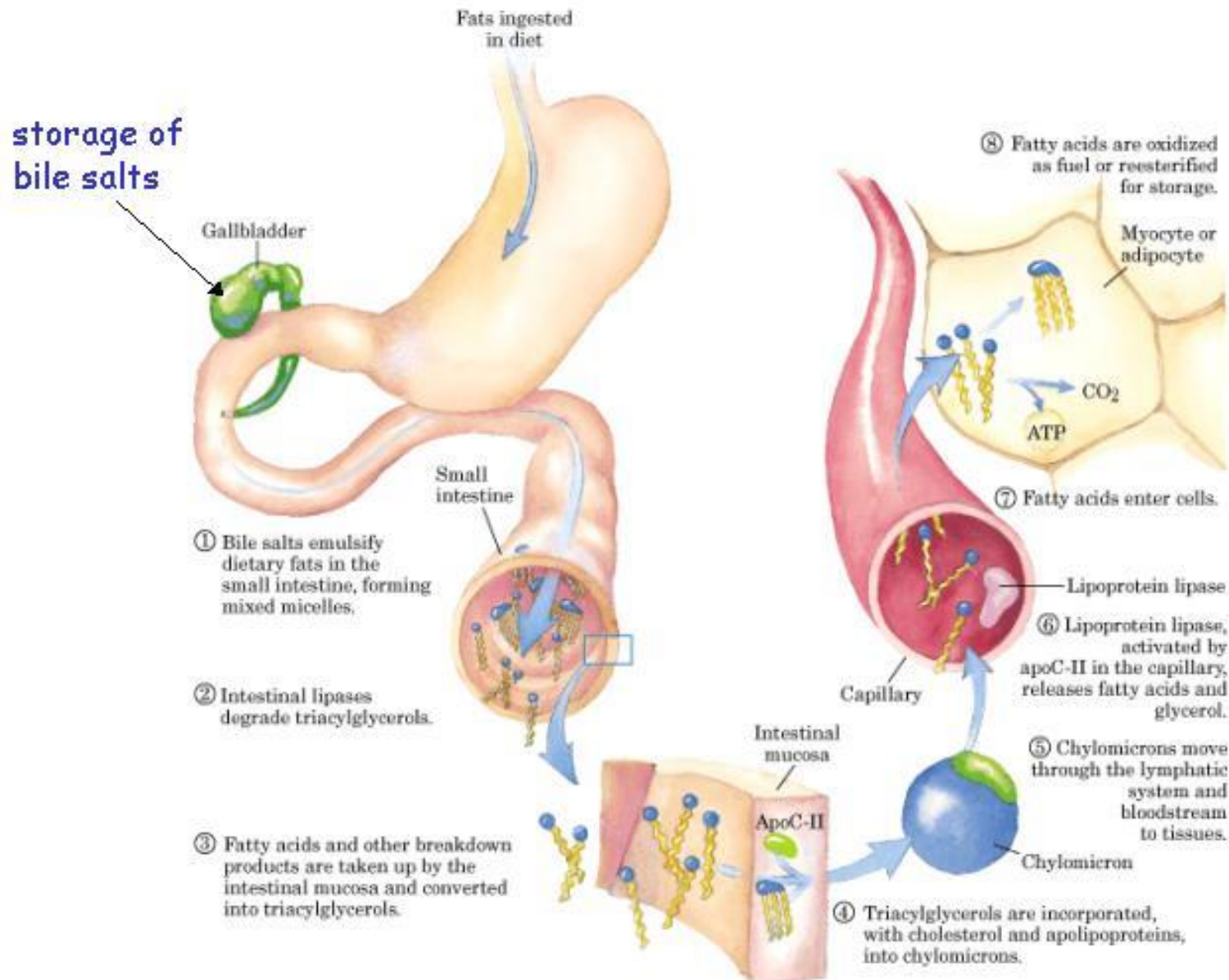


# TAG transport

- **chylomikrony** tvořené v enterocytech nesou převážně TGA - slouží jako zdroj FFA pro tkáň (zejm. sval a myokard) a pro tvorbu zásob (tuková tkáň)
- **FFA** se z TAG lipoproteinů odštěpují účinkem enzymů
  - **lipoproteinová lipáza** (LPL) - enzym vázaný na endotel cévní stěny zejm. svalů, myokardu a tukové tkáně)
  - **jaterní lipáza** (HL)
- ve tkáních se MK buď využívají **β-oxidaci** jako zdroj energie (glycerol je využit v játrech) nebo se v případě tukové tkáně ukládají jako **zásoby** v podobě TAG
  - z těch je možné hydrolyzovat FFA pomocí **hormon-senzitivní lipázy** (HSL)
- všechny zmiňované procesy jsou regulovány **hormonálně**
  - **inzulin** aktivuje LPL a inhibuje HSL
  - **katecholaminy** a **glukokortikoidy** aktivují HSL
- z chylomikronů ochuzených o dietní TG se stávají tzv. **chylomikronové remnanty** („zbytky“), které nesou cholesterol z diety a které jsou vychytávány játry
  - vazba na receptor pro chylomik. „zbytky“ prostřednictvím apo B-48
- **v játrech jsou tvořeny VLDL, a to z:**
  - (1) TAG syntetizovaných de novo z acetyl-Co A vzniklého z **přebytku sacharidů** (po doplnění jaterních zásob glykogenu)
  - (2) přebytku **dietních TAG a CH**
  - (3) nespotřebovaných **cirkulujících FFA**
  - (4) **de novo syntetizovaného CH**
- VLDL cirkulují a jsou stejně jako chylomikrony zdrojem TAG pro periferní tkáň (LPL) - z VLDL takto postupně vznikají částice IDL a poté LDL



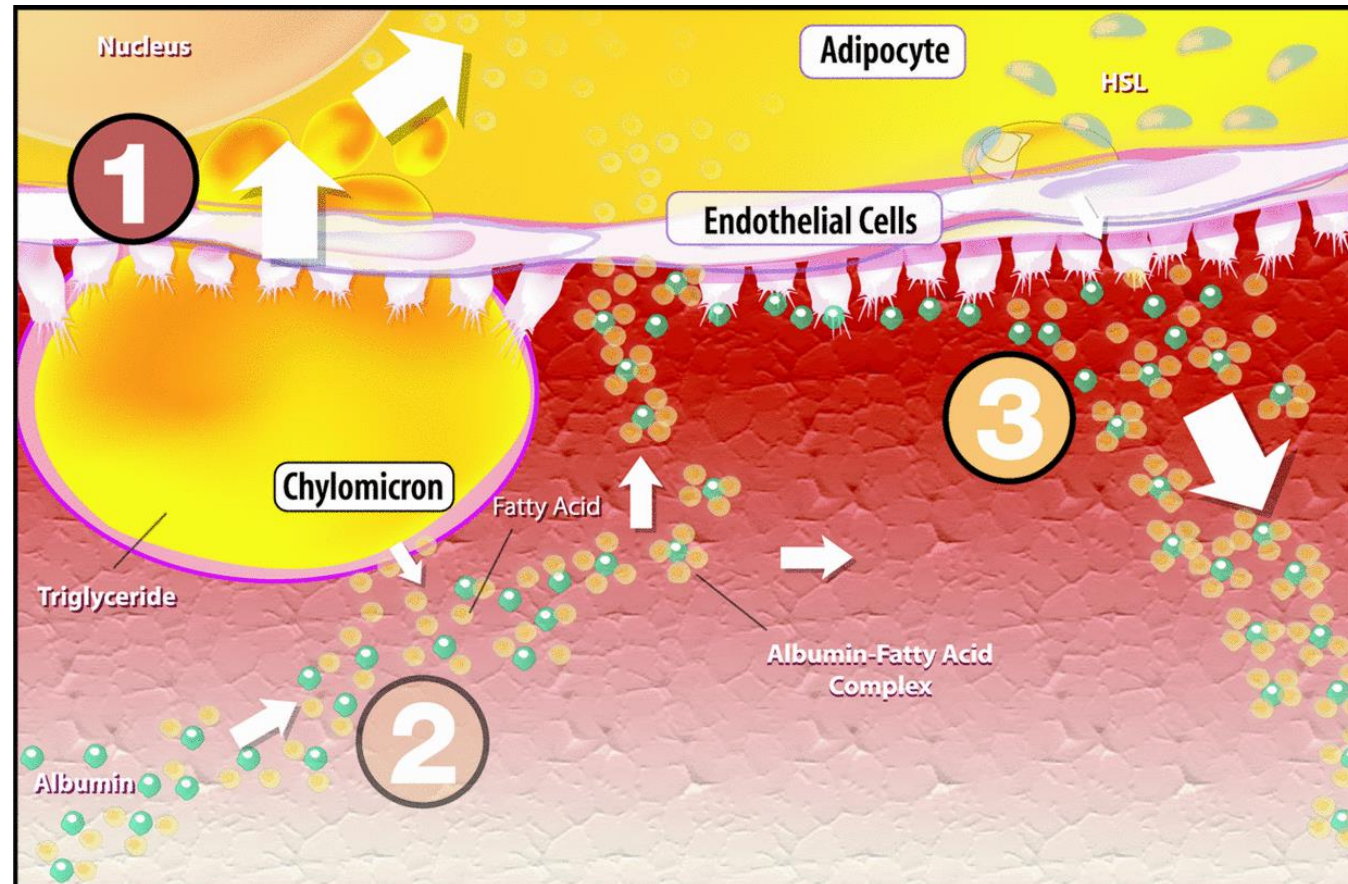
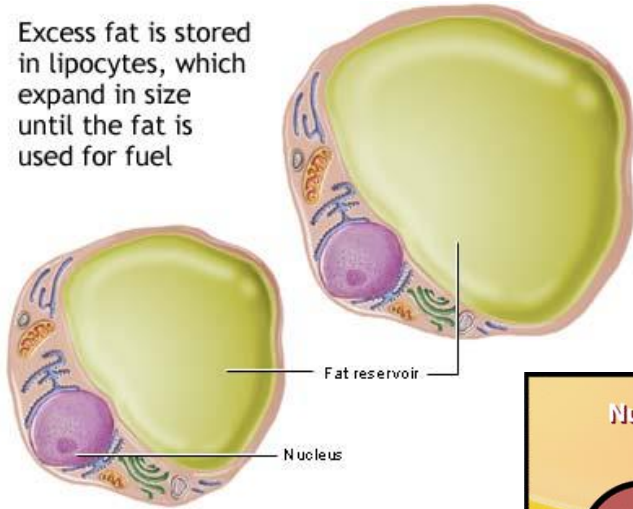
# Obrat TAG – shrnutí



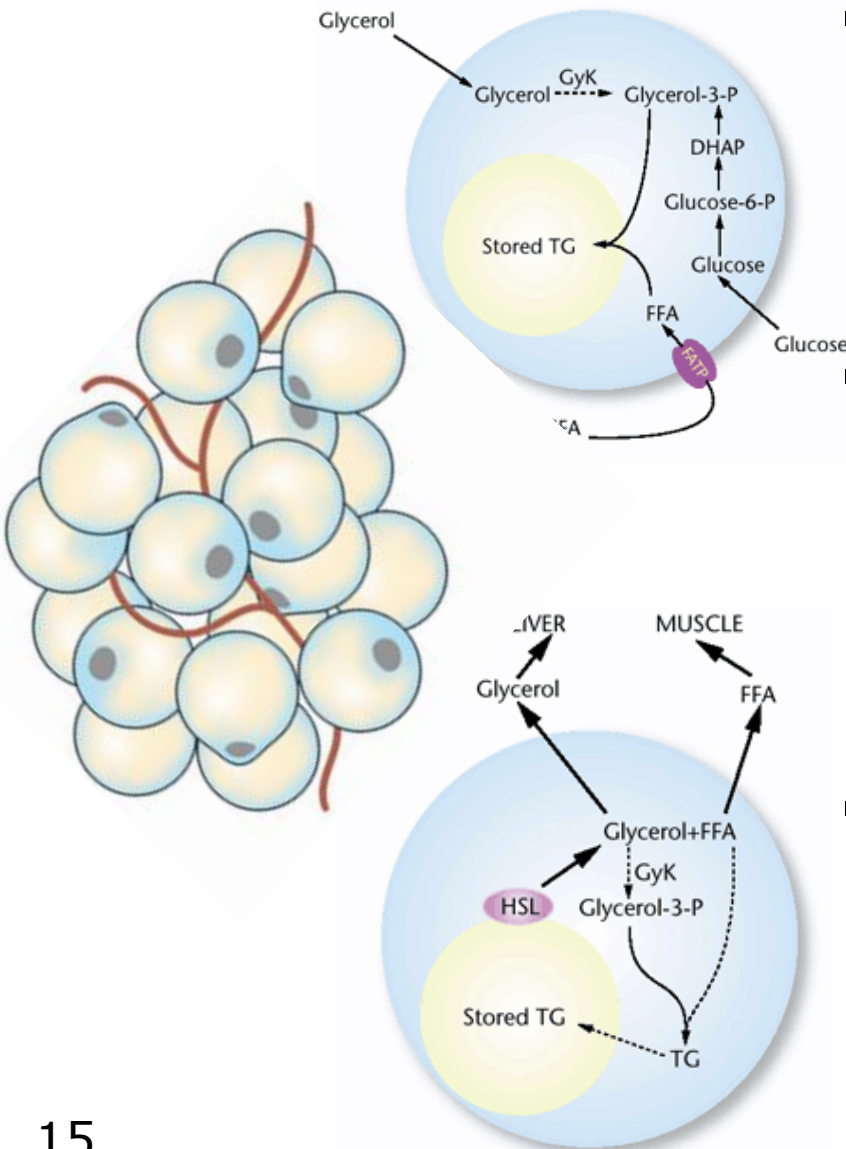


# Zásobní tuk (TAG) – dodávka FFA adipocytům

Excess fat is stored in lipocytes, which expand in size until the fat is used for fuel

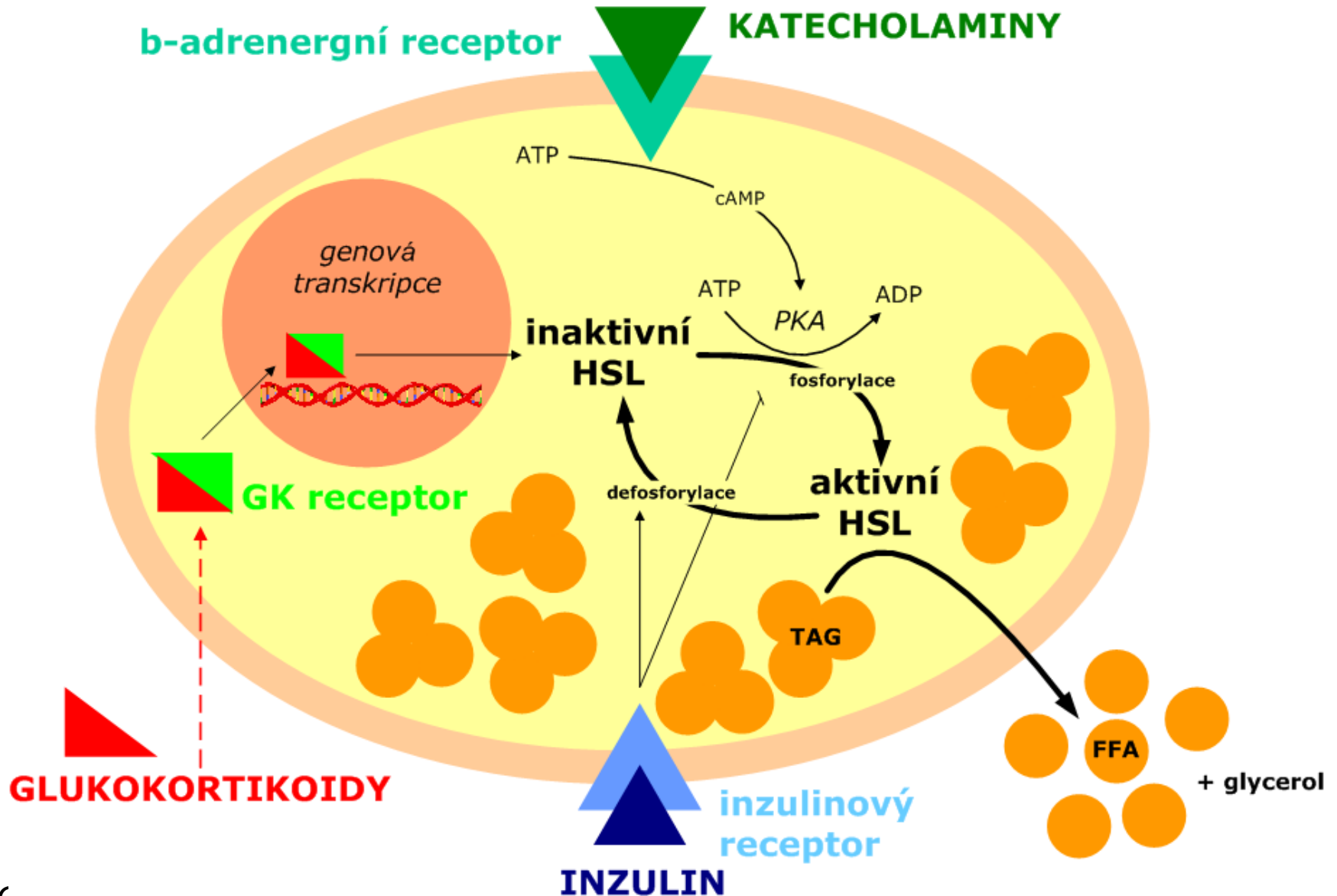


# Regulace rovnováhy mezi tvorbou tuk. zásob a jejich mobilizací v adipocyty



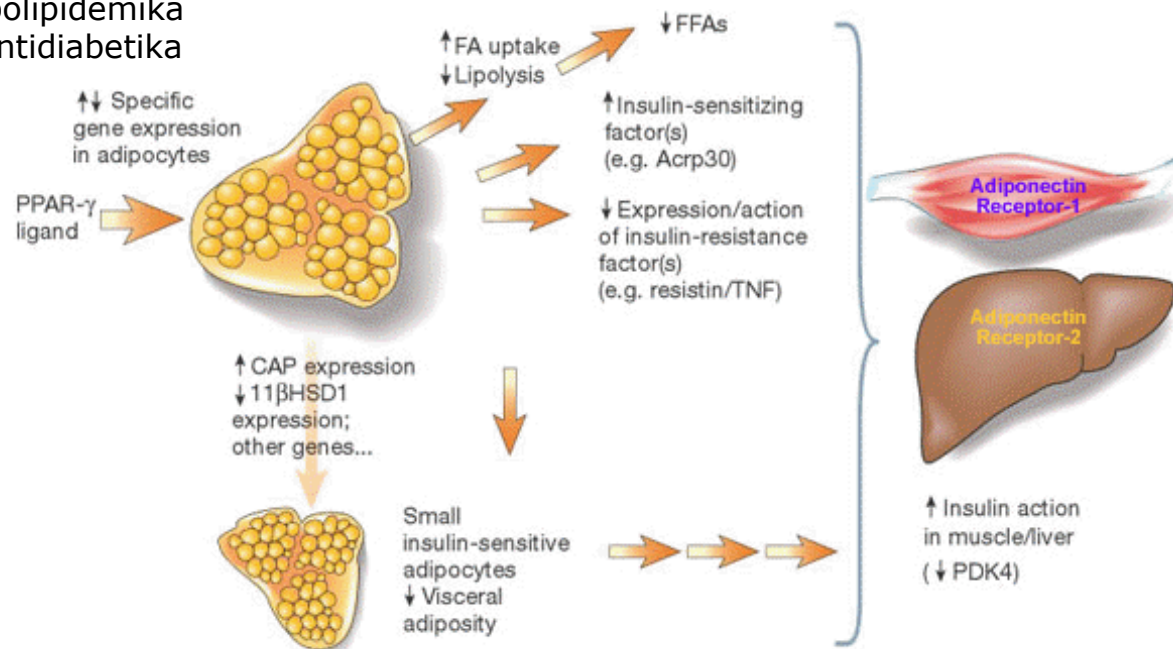
- rovnováha (poměr mezi aktivitou **lipogeneze** a **lipolýzy**) je výsledkem neustálé neurohumorální kontroly odrážející a) přirozený cyklus příjmu potravy a lačnění a b) okamžitý energetický stav a nároky organismu
- **(a) adipocyt – postprandiální stav**
  - glukóza je přijímána adipocytem prostřednictvím 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 využívány zejm. játry a svaem
  - aktivita HSL je stimulována katabolickými hormony (**glukokortikoidy**, **katecholaminy**)

# Hormon-senzitivní lipáza (HSL)



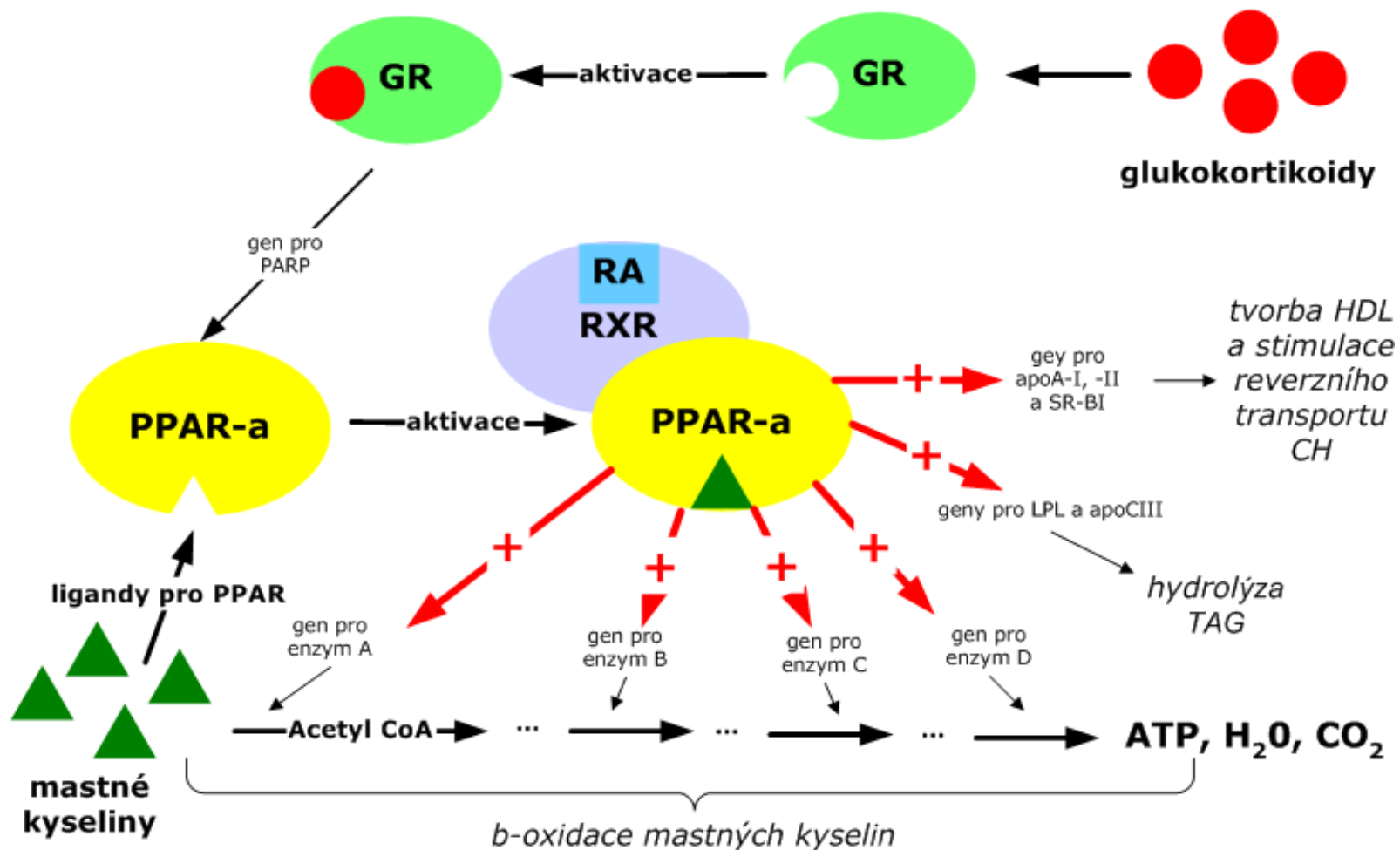
# Regulace transkripce genů lipidového metabolismu – jaderné “senzory”

- regulace pomocí transkripčních faktorů z rodiny “orphan” nukleárních receptorů PPAR (peroxisome proliferator activator receptors)
  - jaderné receptory PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$  a  $\delta$  regulují transkripci genů po aktivaci lipofilními ligandy
    - např. polynenasycené mastné kyseliny z potravy nebo deriváty prostaglandinů
  - PPAR/RXR asi funguje jako tzv. buněčný “lipostat”
    - PPAR $\alpha$  účinkuje zejm. v játrech (a svalu) – aktivuje katabolismus mastných kyselin ( $\uparrow$   $\beta$ -oxidaci), zvyšuje expresi apoAI a II a SR-BI ( $\uparrow$  HDL,  $\downarrow$  CH)
      - PPAR $\alpha$  -/- KO myš není schopná tolerovat hladovění – hypoglykemie, hypotermie, hypoketonemie
      - výkonnostní trénink zvyšuje expresi PPAR $\alpha$  ve svalu a tím schopnost zvýšit oxidaci MK
    - PPAR $\gamma$  účinkuje zejm. v tuk. tkáni – stimuluje lipogenezi a diferenciaci adipocytů, spolu s PPAR $\alpha$  aktivuje expresi LPL a inhibuje apoCIII
      - PPAR $\gamma$  -/- KO myš není viabilní (porucha vývoje placenty)
    - PPAR $\delta$  je exprimován ubikvitárně – účastní se regulace termogeneze
- farmakologická aktivace
  - fibráty - PPAR $\alpha$  agonisté = hypolipidemika
  - glitazony - PPAR $\gamma$  agonisté = antidiabetika



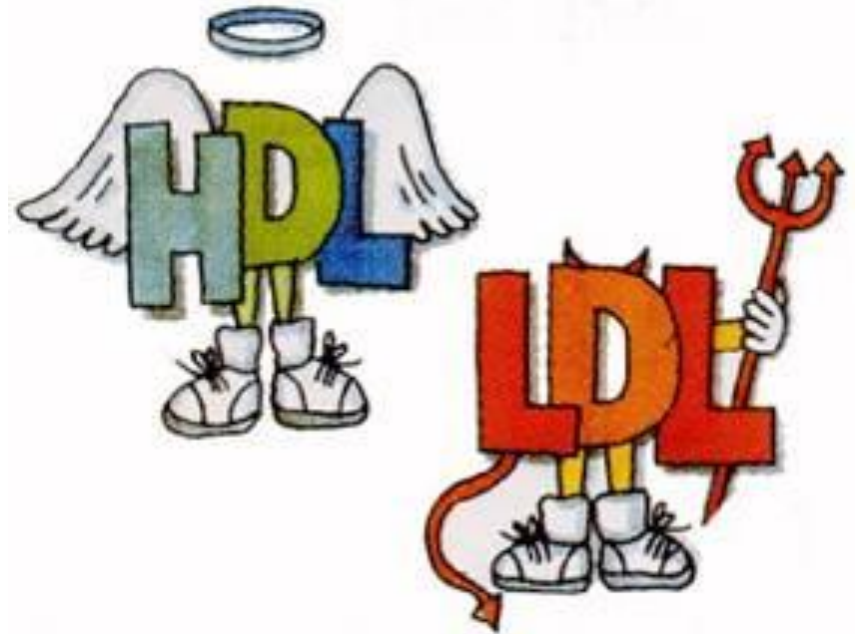
# Geny regulované PPARα

- sumární efekt:
  - aktivace oxidace mastných kyselin
  - snížení plazmatických hladin TAG
  - snížení plazmatických hladin CH

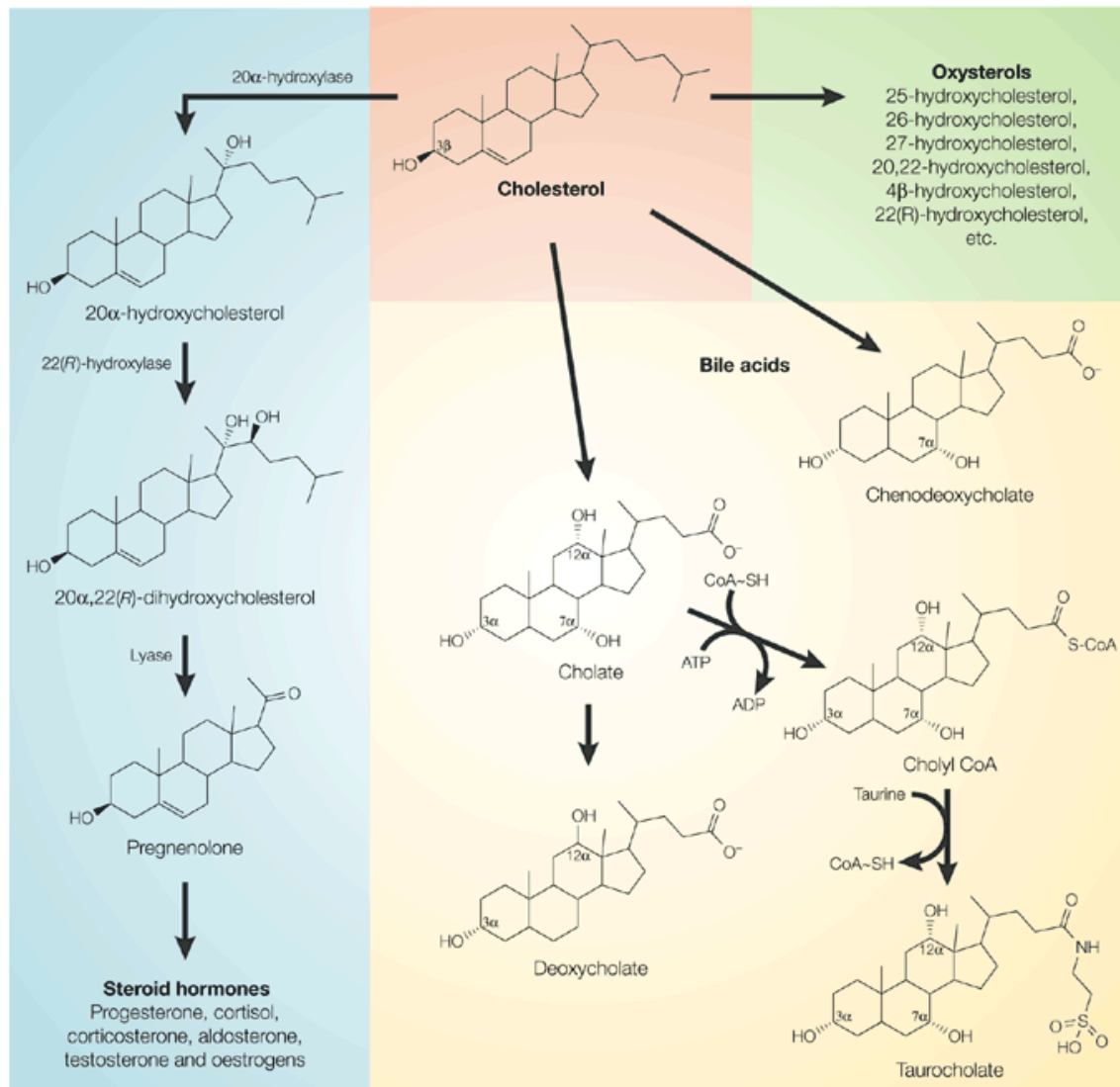




# [B] Cholesterol (CH)

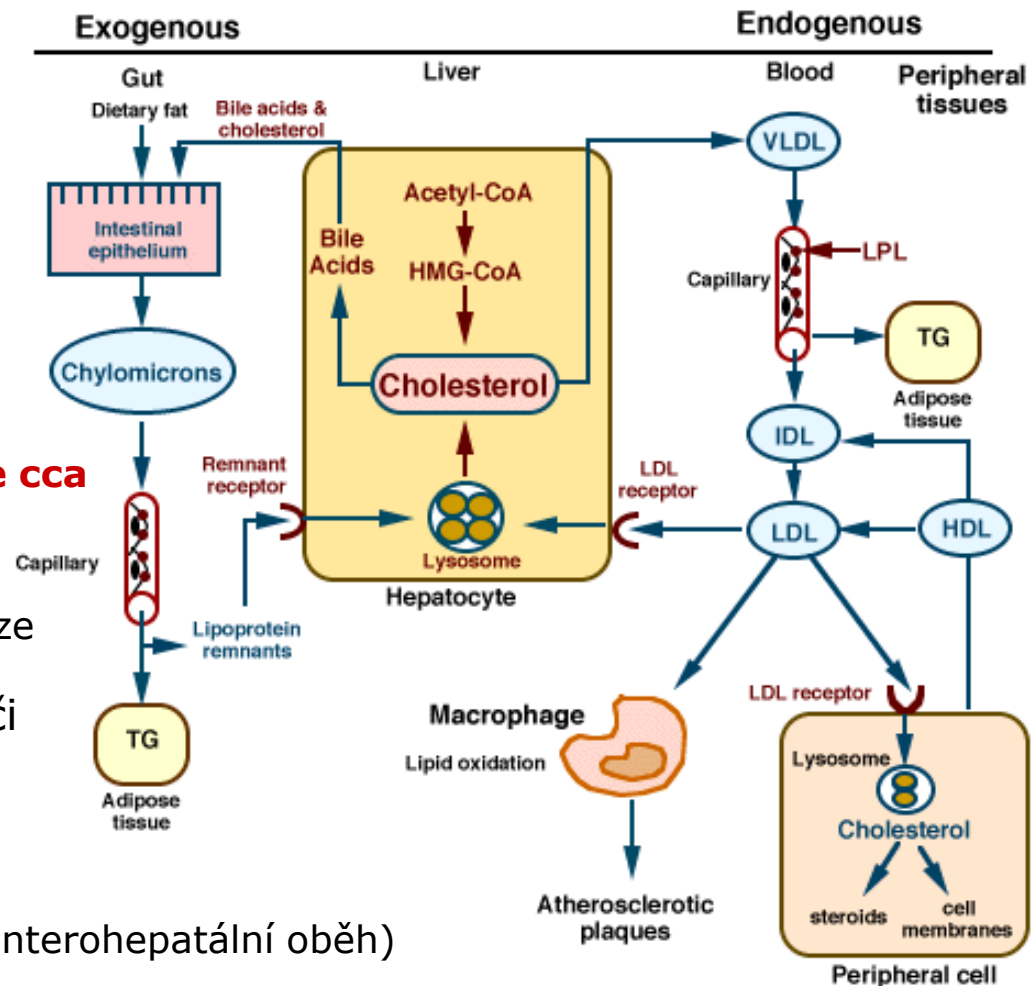


# “Použitelnost” CH



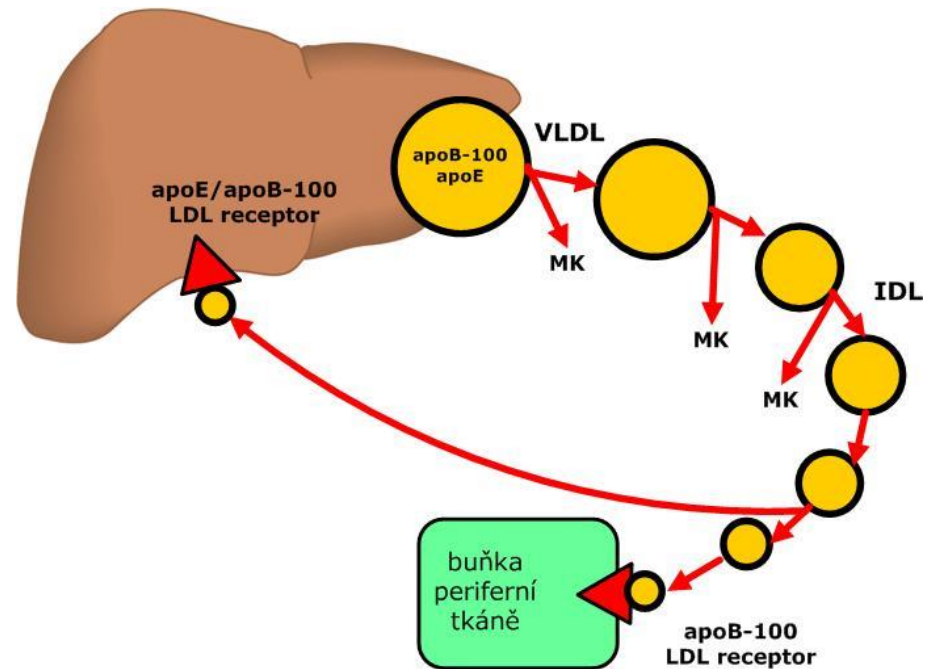
# Transport CH – do periferie

- 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. (významné zejm. játra) ho mohou syntetizovat (endogenní)
  - **endog. tvořený CH představuje cca 75% celk. cirkulujícího CH**
  - 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 resorbovaný ze žluči (enterohepatální oběh)
- CH je nesen prostřednictvím
  - **chylomikrony** (dietní)
  - **VLDL, IDL a LDL** (endogenní syntéza v játrech)
  - **HDL** (reverzní transport CH)

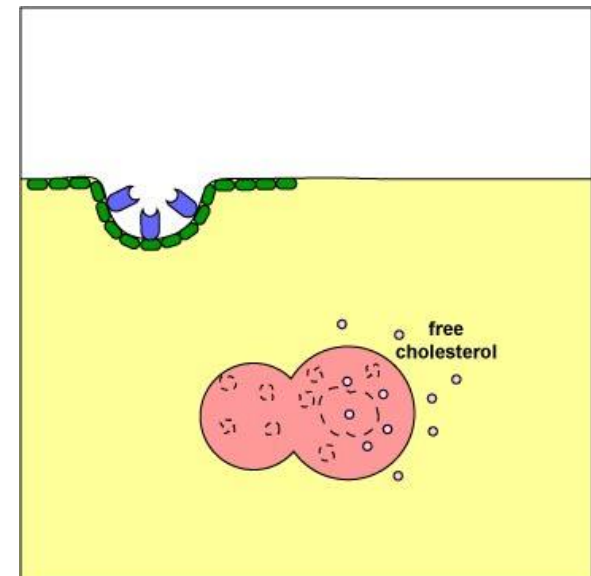
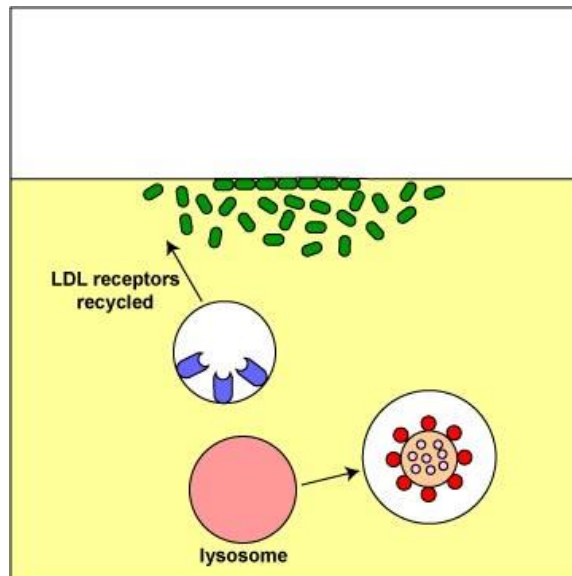
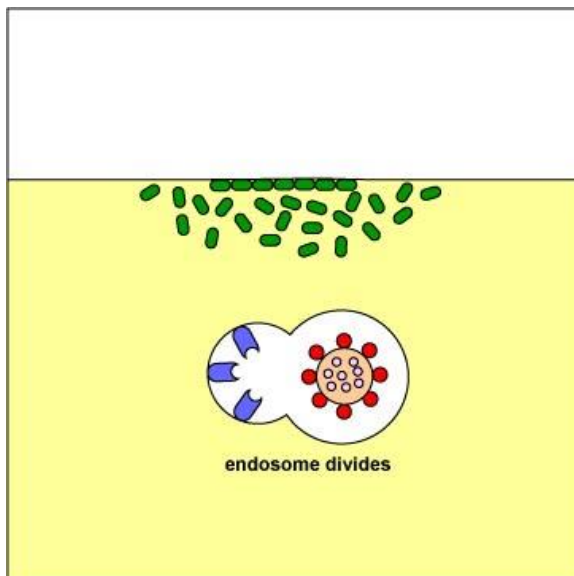
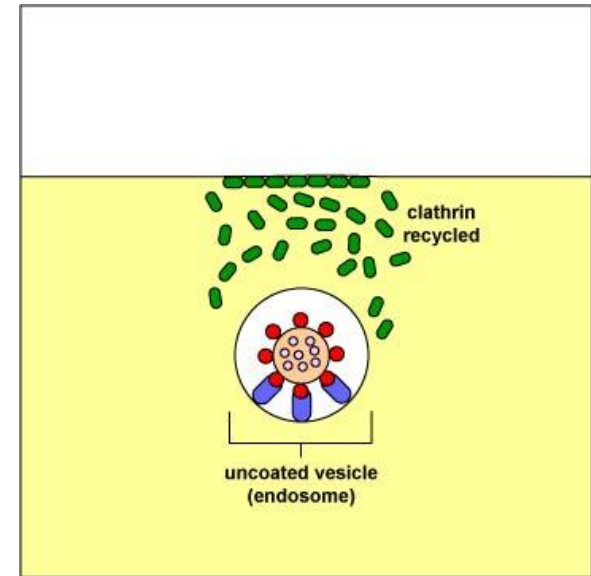
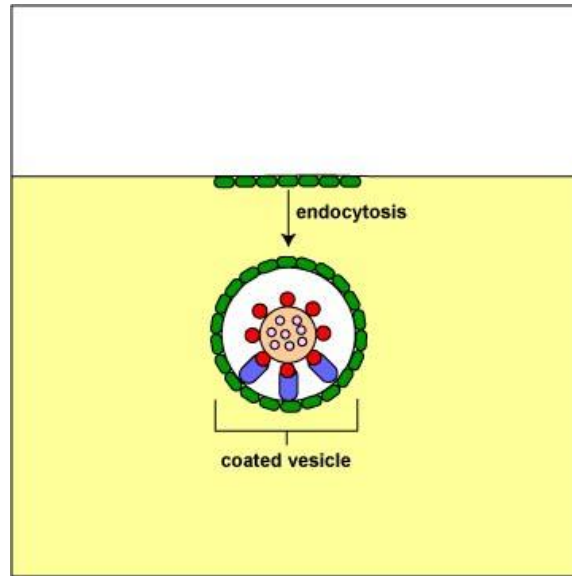
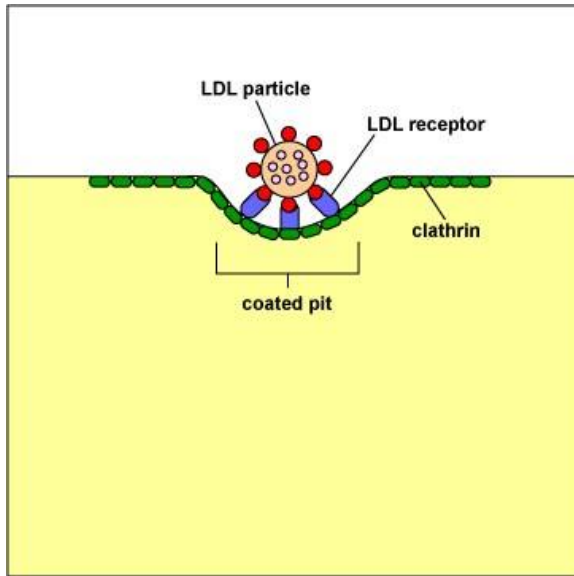


# Transport CH do periferie

- LDL částice vznikají z VLDL a jsou bohaté na CH - převážující zdroj CH pro periferní buňky (nejvíce CH je vycytáno játry, nadledvinami, CNS a tukovou tkání)
- **(1) LDL-receptor dependentní vychytávání**
  - endocytózou prostřednictvím **LDL-receptoru** (vazba 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**)
  - rovněž exprese LDL je zpětnovazebně down- nebo up-regulována dostupností CH
- **(2) non-LDL-receptor dependentní (scavenger) vychytávání**
  - monocyty/makrofázy prostřednictvím "scavenger" receptorů - vazba modifikovaných (oxidovaných nebo glykovaných) LDL
  - nepodléhá regulaci, může být "zahlcen" → **ateroskleróza**

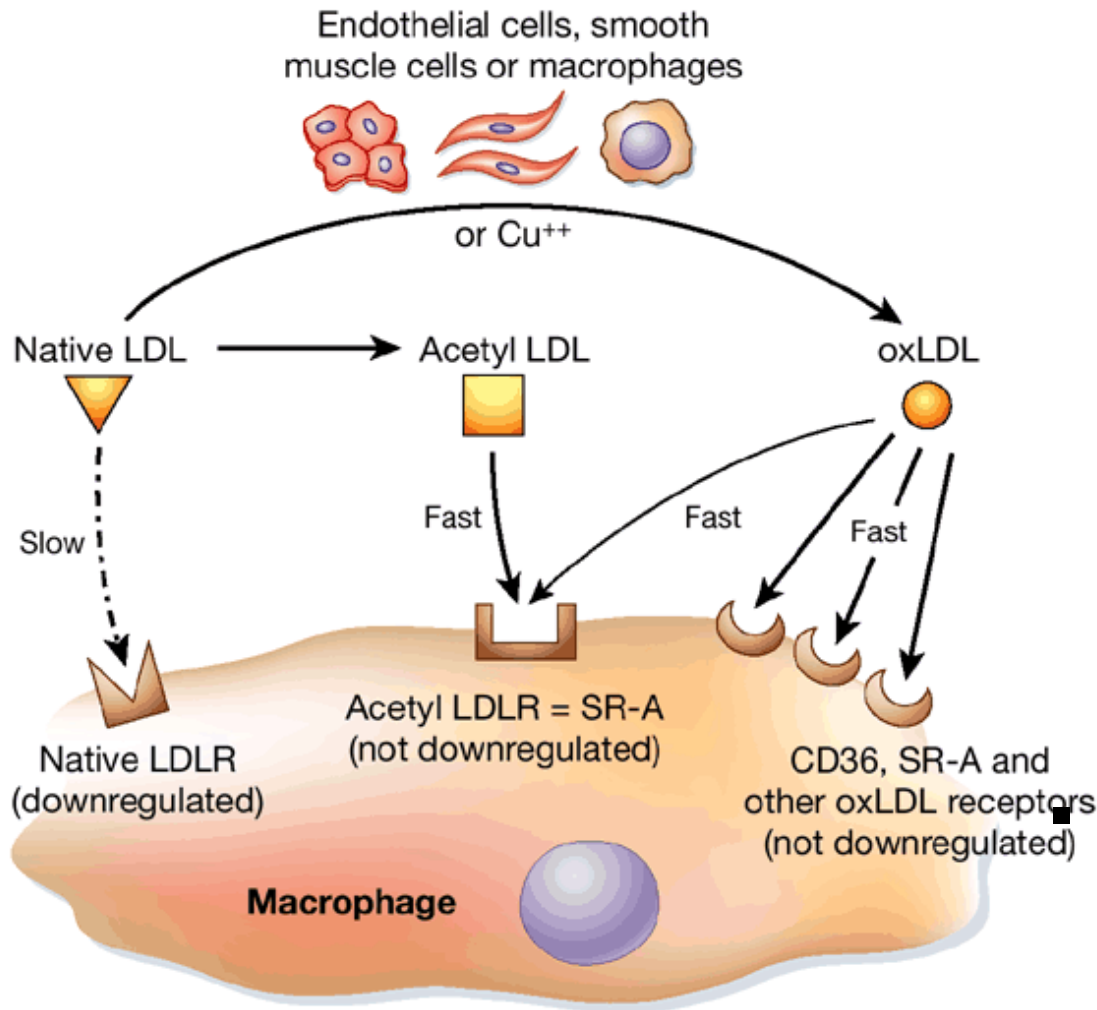


# LDL receptor: endocytóza





# Non-LDLR-dependentní mechanismus



- LDLs mají patogenetickou úlohu v procesu aterogeneze
  - tvorba “pěnových” bb. = CH z LDL je kumulován monocyty / makrofágy v cévní stěně

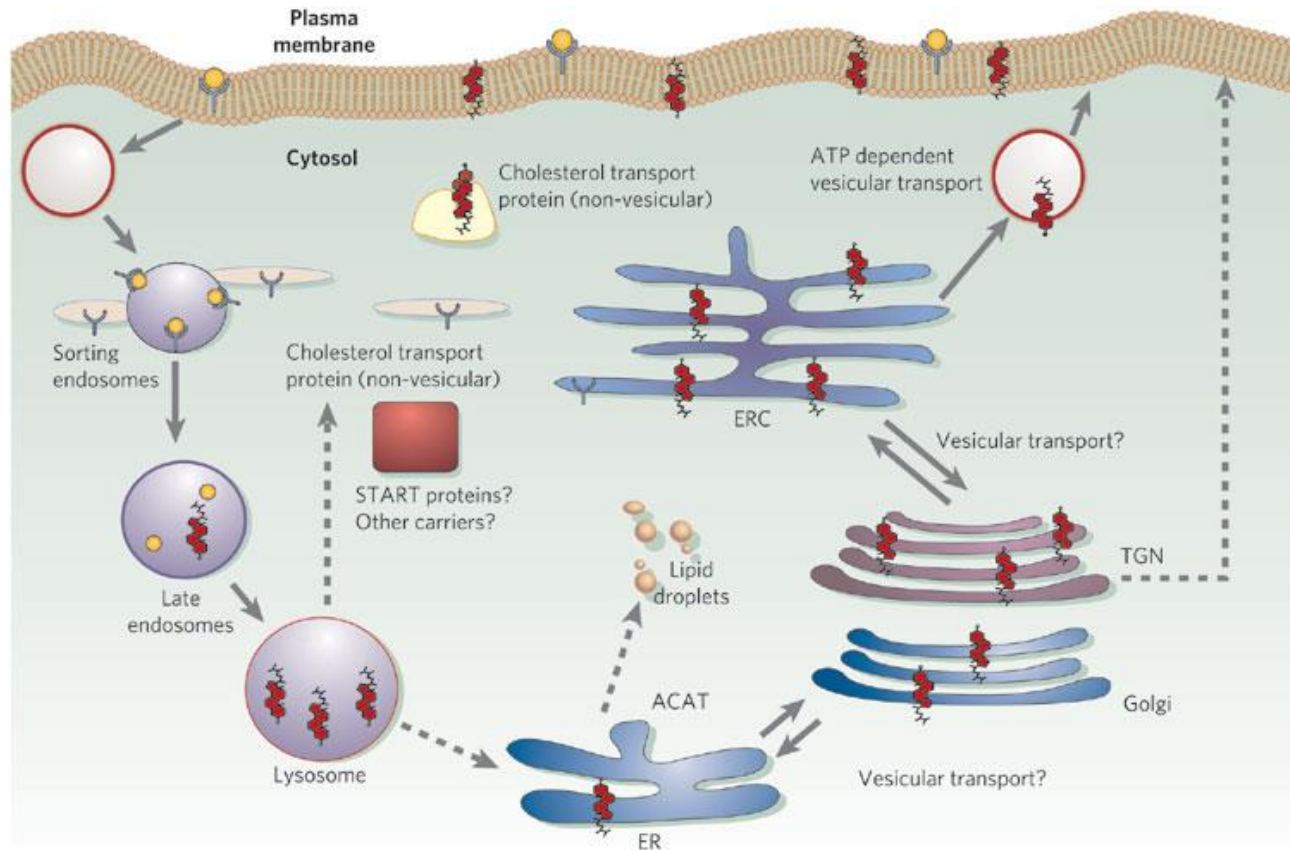
- nicméně exp. inkubace monocytů/makrofágů cévní stěny i s vysokými koncentracemi LDL nezvyšuje jejich akumulaci CH (naopak, LDLR down-regulace) → **LDL musí být chemicky modifikovány aby byly aterogenní** (in vivo nejč. oxidace → oxLDLs)
- nejvyšší aterogenní potenciál mají “malé denzní LDL” (tj. oxidované a původně bohaté na TAG)

vychytávání prostřednictvím scavengerových receptorů

- scavenger receptor type A (SR-A)
- další členové CD36 receptorové rodiny

D. Maliszewska

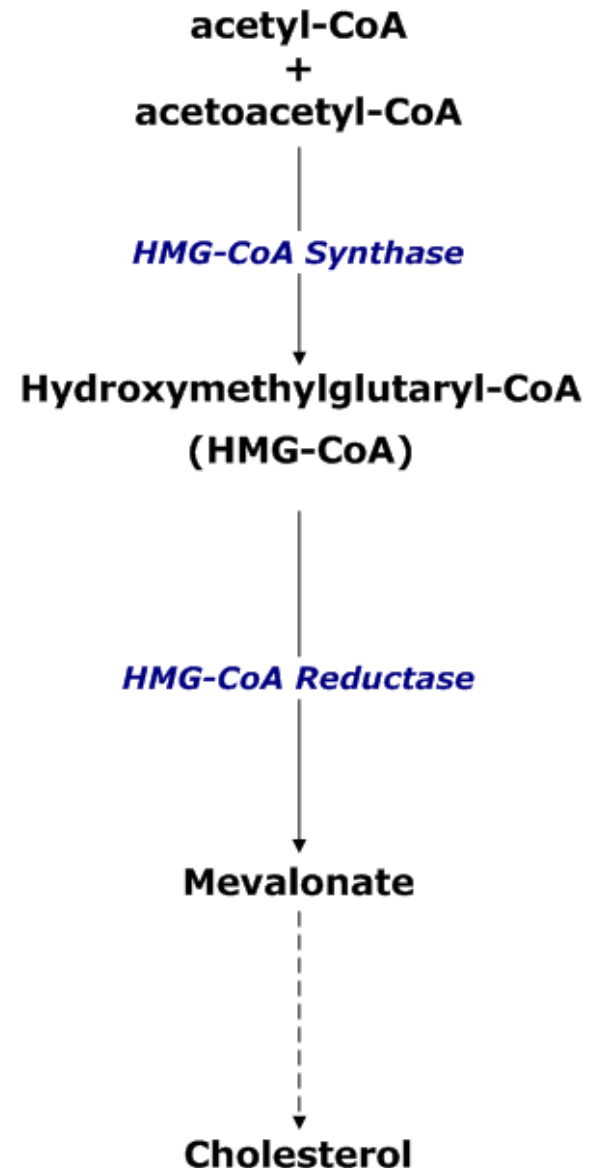
# Distribuce intracelulárního CH



- LDL (yellow circles) carrying CH bound to LDL receptors (light blue Y-shape) is internalized and transported to endosomes and lysosomes from which CH can efflux to cellular compartments including the plasma membrane or the endoplasmic reticulum (ER)
- The LDL receptor recycles to the membrane via the endocytic recycling compartment (ERC)
- Newly synthesized CH in the ER is mostly transported from the ER directly to the plasma membrane, bypassing the Golgi, but some follows the biosynthetic secretory pathway from the ER to the Golgi
- Excess cholesterol in the ER becomes esterified by ACAT and stored in cytoplasmic lipid droplets

# Homeostatické mechanismy

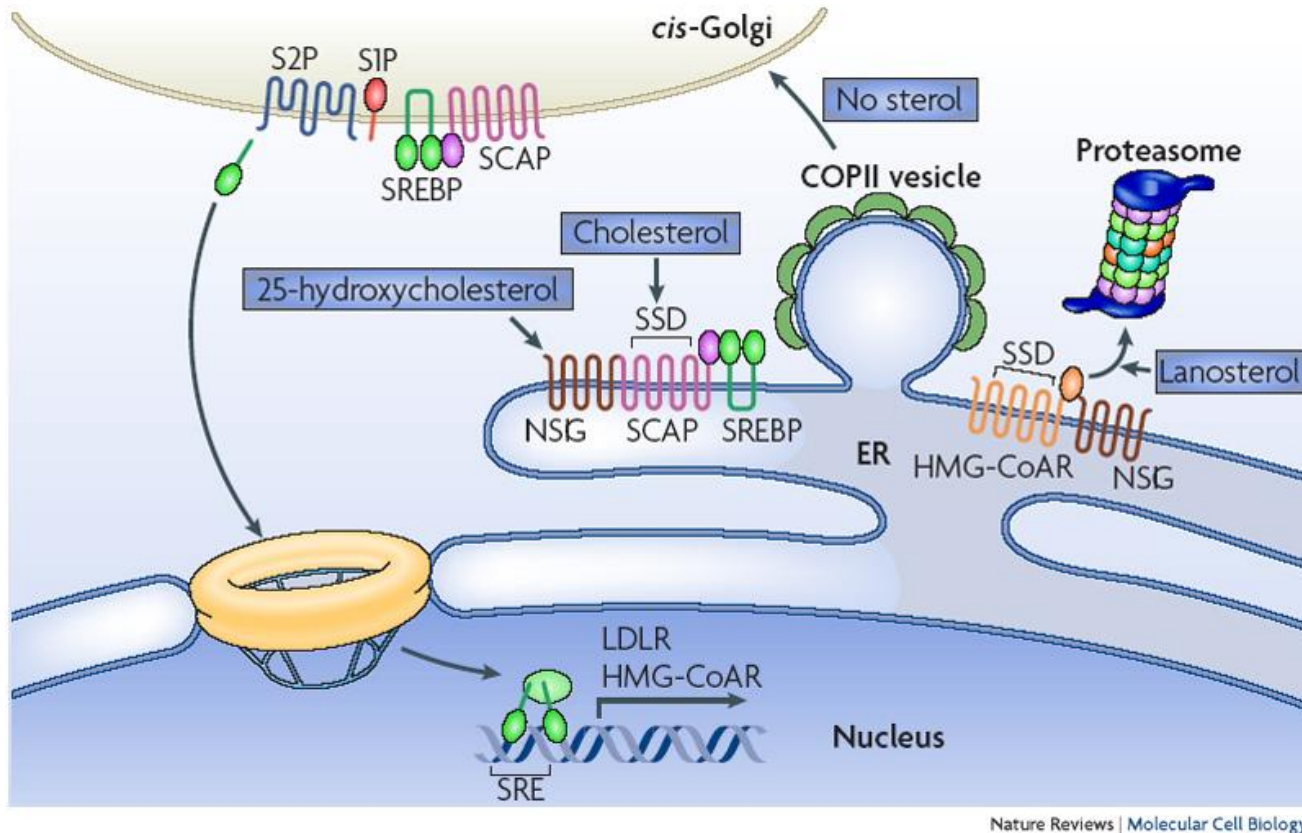
- optimální množství CH v buňce je udržováno několika mechanismy:
  - (1) přebytek volného CH je esterifikován na CHE pomocí acylCoA:cholesterol acyltransferázy (ACAT)
    - estery jsou skladovány v cytoplazmě odkud mohou být opětovně hydrolyzovány
  - (2) de novo biosyntéza CH pokud je málo CH
    - CH syntéza (v játrech) je komplexně regulována, **HMG-CoA Reduktáza** je rychlost-limitujícím enzymem a hl. kontrolním bodem
  - (3) odstranění přebytečného CH z buňky pomocí přenašeče z rodiny ABC transportérů a dále cestou reverzního transportu CH prostř. HDL do jater



# 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 a LDL-R
    - regulace transkripce: rodina transkripčních faktorů vázaných na endoplazmatické retikulum **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 prekurzoru → aktivovaný SREBP vstupuje do jádra a zahájí expresi genů obsahujících sterol regulatory element (SRE) ve svých promoterech, 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-dependentní 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 spotřebována na syntézu CH
- (C) farmakologická
  - hypolipidemika - kompetitivní inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny)

# Detail: SREBP regulate CH



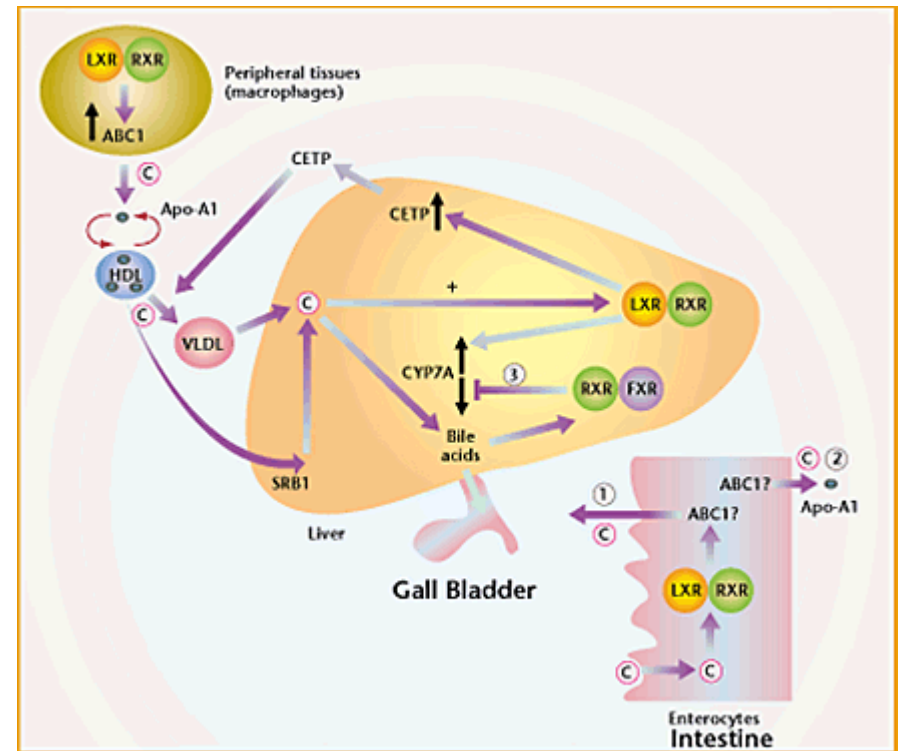
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

- Under conditions of ample sterol in the endoplasmic reticulum (ER), the ER retention protein INSIG prevents entry of the SREBP–SCAP (SREBP cleavage activating protein) complex to COPII-coated vesicles
- Transport of SREBP to the Golgi is needed for proteolytic release of the transcription factor, which is then transported to the nucleus to activate sterol-regulated genes (such as hydroxymethylglutaryl CoA reductase (HMG-CoAR)) and the low density lipoprotein receptor (LDLR))
- HMG-CoAR is also post-transcriptionally regulated by sterol, with INSIG binding of the protein leading to its proteasomal degradation. SSD, sterol-sensing domain; SRE, sterol regulatory element.



# Regulace transkripce genů metabolismu CH – jaderné “senzory”

- (1) LXR (liver X receptor)
  - ↑ exprese ATP-binding cassette transporter A1
- (2) FXR (farnesol X receptor)
  - reguluje syntézu žluč. kyselin a jejich transport
- (3) RXR (retinoid X receptor)
  - váže kys. retinovou
  - heterodimerizuje se všemi výše uvedenými receptory
  - aktivované heterodimery PPAR/RXR, LXR/RXR a FXR/RXR fungují jako aktivní transkripční faktory, váží se na responsivní elementy v promotorových sekvencích celé řady genů a modulují jejich transkripci



# Reverzní transport CH (RTCH)

- zajištěn pomocí **HDLs tvořených v játrech a enterocytech**
- **(1) sekrece & a "nabírání" lipidů**

- nejprve sekrece na lipidy chudých částic (apoA-I + fosfolipidy) játry a ve střevě, které postupně získávají CH a PL z jater pomocí transportu zprostředkovaného ABCA1

- exprese **apoA-I** genu je regulována mnoha faktory: tuky přijatými potravou, alkoholem, estrogeny, androgeny, hormony št. žlázy, retinoidy, glukokortikoidy, ...

- následně další přenos CH, PL, a apoLP z chylomikronů a VLDL během lipolýzy prostřednictvím LPL tvoří tzv. **"nascentní" pre-β-HDL** částice

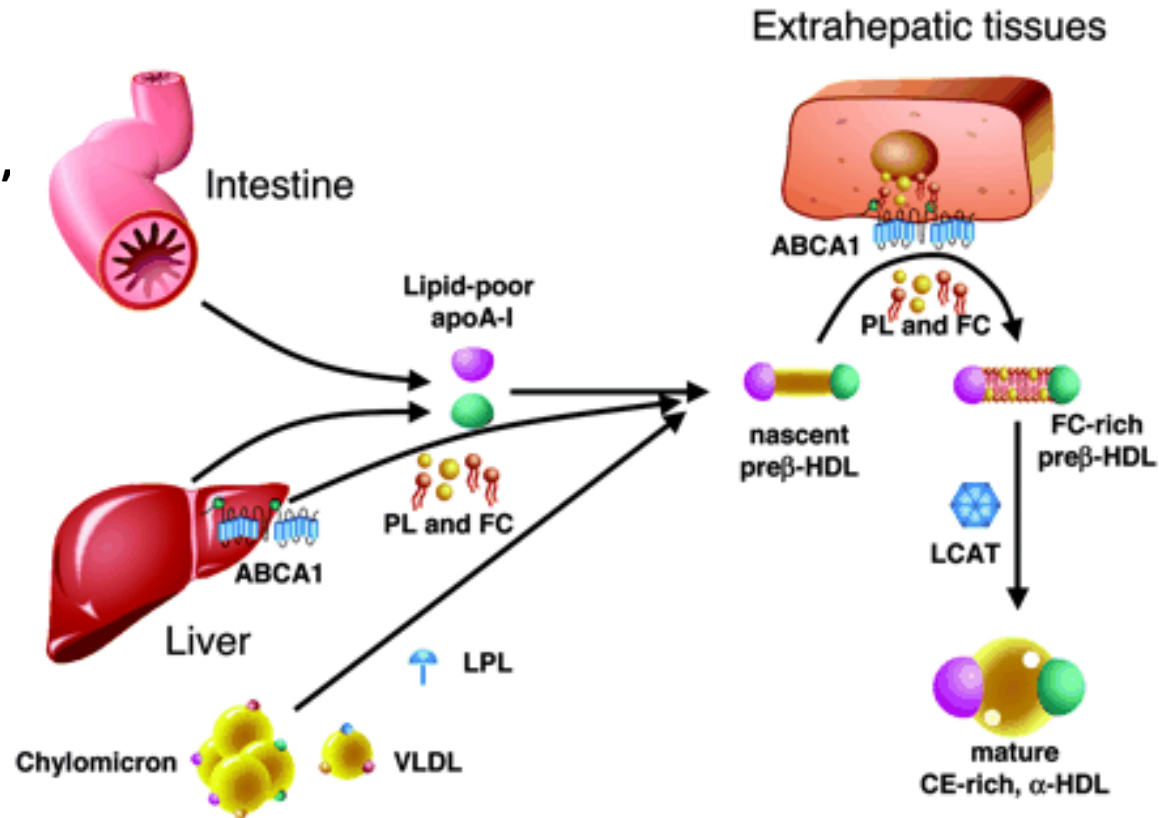
- podle elektroforetické mobility

- ty získávají dodatečný CH a PL z buněk extrahepatálních tkání (zejm. cévní stěny!) a postupně se tak mění na částice bohaté na cholesterol

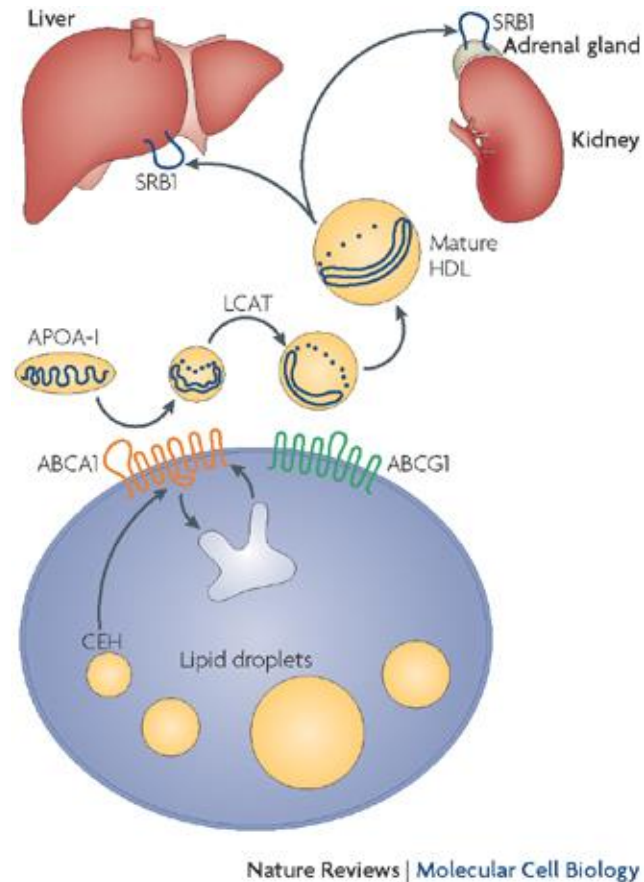
- (1) pasivní difuzí – bidirekcionální

- (2) scavengerovým receptorem typu B-I (SR-BI) – bidirekcionální

- (3) transportérem-facilitovaný proces - ATP-binding cassette transporter A1 (**ABCA1**) – jednosměrný



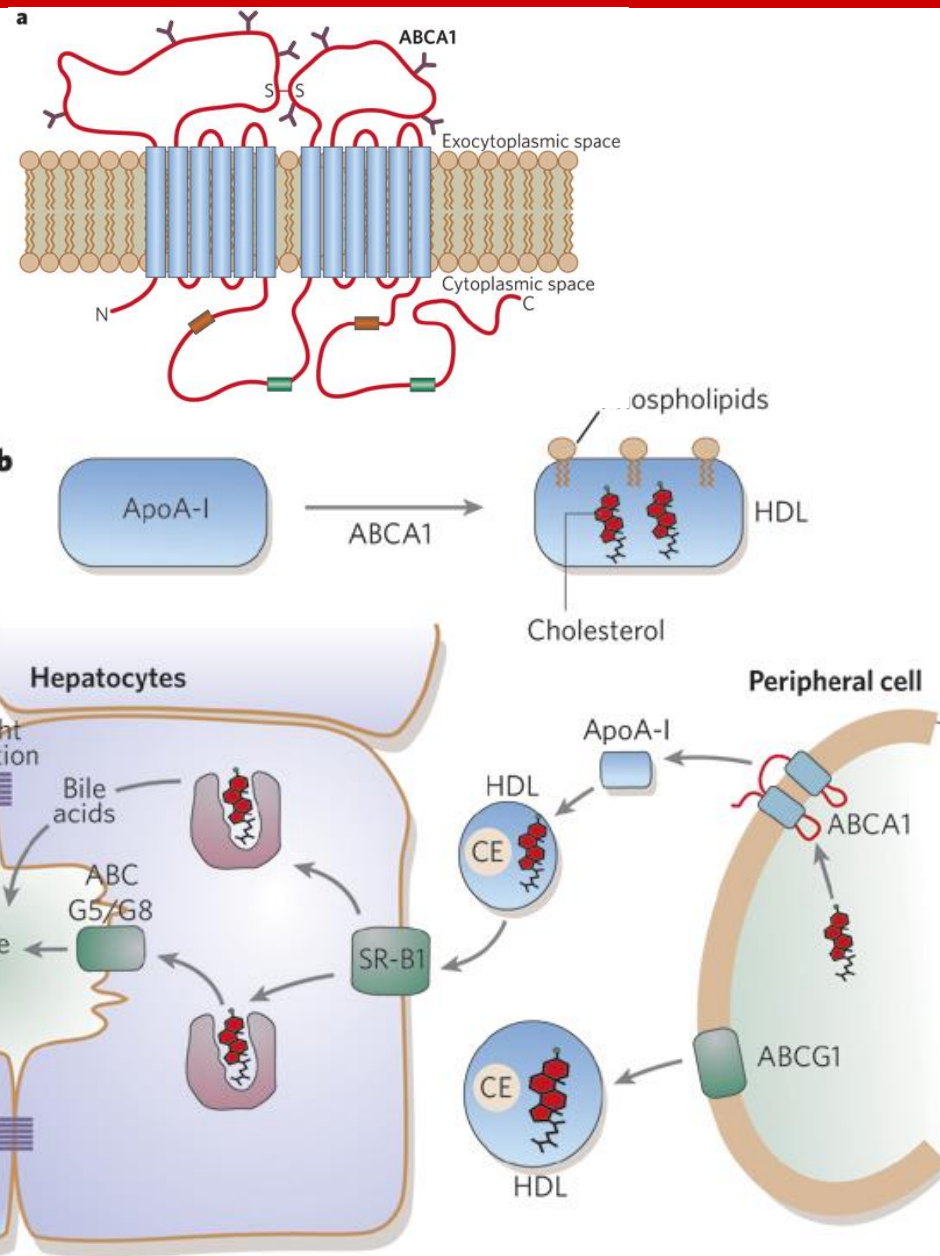
# CH eflux a RTCH



- The ATP-binding cassette (ABC) transporter ABCA1 facilitates the efflux of phospholipids and cholesterol to APOA-I to generate nascent, discoidal high density lipoprotein (HDL) particles
- Lecithin:cholesterol acyl transferase (LCAT, a plasma enzyme that is also present in the interstitial space) uses HDL phospholipids and cholesterol to esterify cholesterol and produce globular HDL particles
- These serve as acceptors for additional cholesterol that is removed from cells with the aid of the ABC transporter ABCG1
  - ABCG1 is highly expressed in macrophages whereas ABCA1 is more ubiquitous
- HDL enters the circulation and HDL cholesteryl esters are selectively removed by a scavenger receptor B1 (SRB1)-dependent process in the liver and steroidogenic cells
- Hepatocytes excrete cholesterol into the bile both as free sterol and after conversion to bile acids, while steroidogenic cells can use cholesterol for steroid hormone synthesis. CEH, cholesteryl ester hydrolase

# ATP-binding cassette transporter A1

- ABCA1 je transmembránový protein se dvěma vazebnými doménami pro ATP zásadně důležitý pro jednosměrný přenos CH z buněk do HDL
  - mutace v ABCA1 genu způsobují **Tangierskou chorobu** (↓↓ HDL → ateroskleróza)
  - ABCA1 makrofágů cévní stěny je zásadní pro odstraňování CH a obranu proti ateroskleróze
  - exprese ABCA1 je regulována LXR
- ABCA1 zajišťuje transfer CH do ApoA-I HDL (ne zcela objasněným mechanismem) zřejmě translokací CH přes plazmatickou membránu



# Reverzní transport CH – pokr.

## ▪ (2) maturace HDL částic

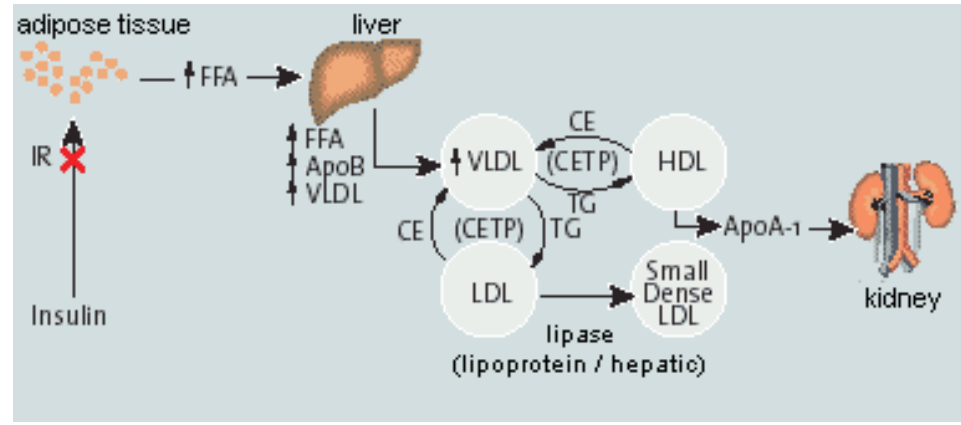
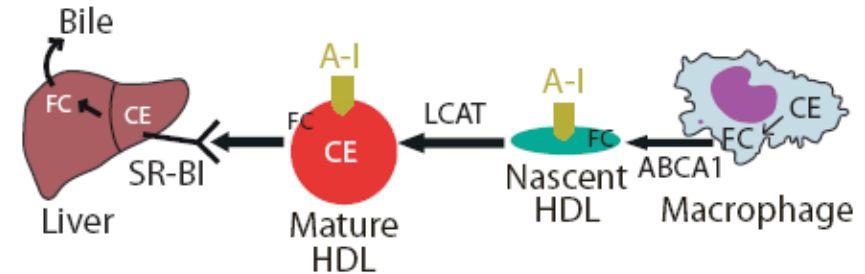
- enzym **LCAT** [lecitin:cholesterol-acyltransferase], který je součástí HDL je aktivován apolipoproteiny HDL, esterifikuje volný CH na CHE, které migrují do nitra částice a vytváří tak **“zralé” HDL**

(ty postupně získávají další CH pomocí ABCA1 a SR-BI)

- funkce LCAT je kritická pro normální koncentraci a funkčnost HDL
- HDL obsahuje **paraoxonázu** – antioxidační enzym chrání CH a apoB a A (v HDL a LDL) proti oxidaci a tím zvýšení jejich aterogenního potenciálu

## ▪ (3) intravaskulární úprava HDL lipázami a dalšími faktory

- důležitá (a při vysoké nabídce TAG potencionálně patogenní) determinanta rychlosti odstraňování HDL z cirkulace
- enzym **CETP** [cholesterol ester transfer protein] katalyzuje opačný proces - výměnu CHE a TAG (= heterotransfer) mezi HDL a TAG-bohatými lipoproteiny (chylomikrony a VLDL) což vede k depleci CHE v HDL a jejich obohacení o TAG
- **hepatická lipáza** dále modifikuje TAG-bohaté HDL, o lipidy ochuzené apoA-I HDL “remnants” jsou filtrovány v glomerulech ledvin a v prox. tubulu reabsorbovány pomocí cubilín/megalínového systému





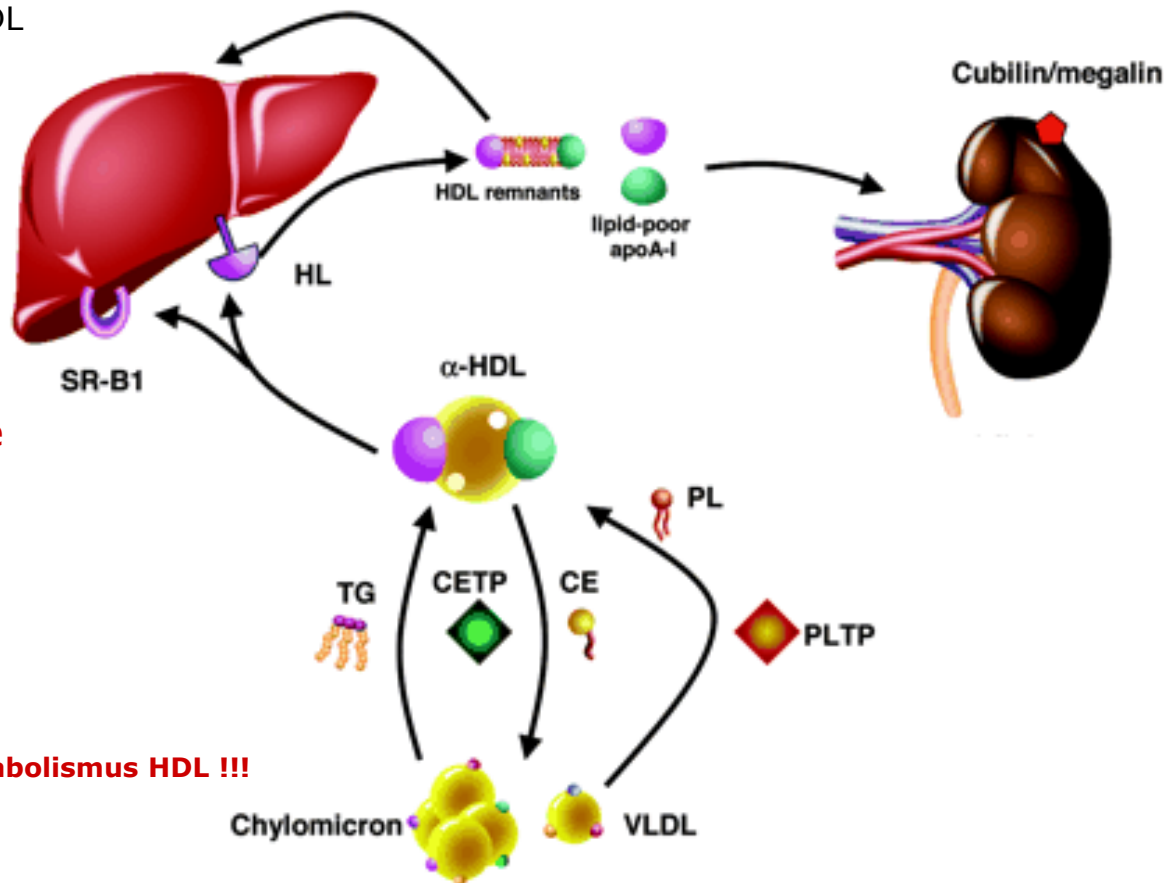
# Reverzní transport CH - shrnutí

## ▪ (4) katabolismus HDL částic

- HDL a jejich CH jsou vychytávány v játrech, ledvině a steroidogenních tkáních 2 procesy:
  - (1) selektivní odstranění CH a CE (v menší míře také TAG a PL) bez pohlcení celé částice
    - játra = HDL-receptor SR-BI (vazba apoA-I), recyklace pre- $\beta$  HDL
    - CH je vylučován jako žluč. kyseliny a volný CH
  - (2) endocytózou celých HDL částic (ledvina)
    - endocytóza a lysozom. degradace
    - apoAI a na lipidy chudý HDL filtrován, reabsorbován v prox. tubulu (prostřednictvím megalin/cubilin systému) a degradován

## ▪ **sumárně je tedy efektivita reverzního transportu CH určena:**

- (1) rychlostí produkce apoAI
- (2) rychlostí clearance CH a celých HDL z cirkulace játry a ledvinou
- (3) rychlostí esterifikace CH ( $\uparrow$  LCAT/ $\downarrow$  CETP)
- (4) účinkem lipáz (jaterní, LPL)
  - variabilní obsah TAG ovlivňuje rychlost clearance HDL
    - **hyperTAG zvyšuje katabolismus HDL !!!**



# 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

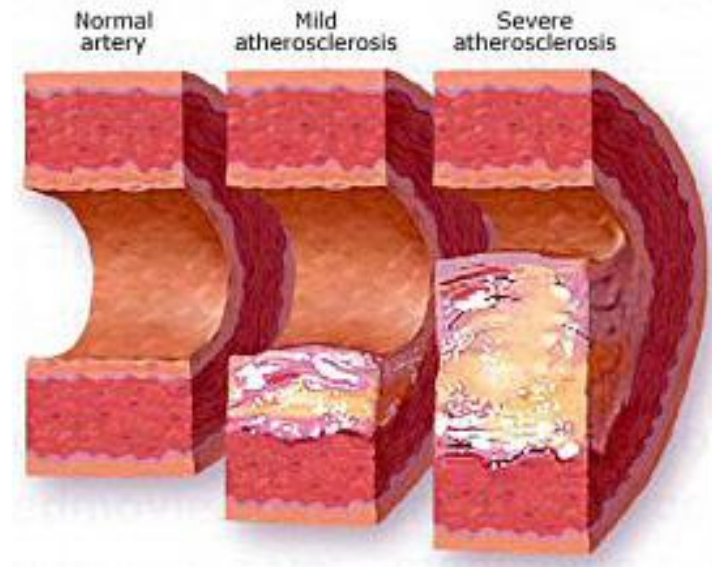
- (2) kombinované ↑ TAG (tj. na TAG bohatých částic) + FFA

### - inzulinová rezistence

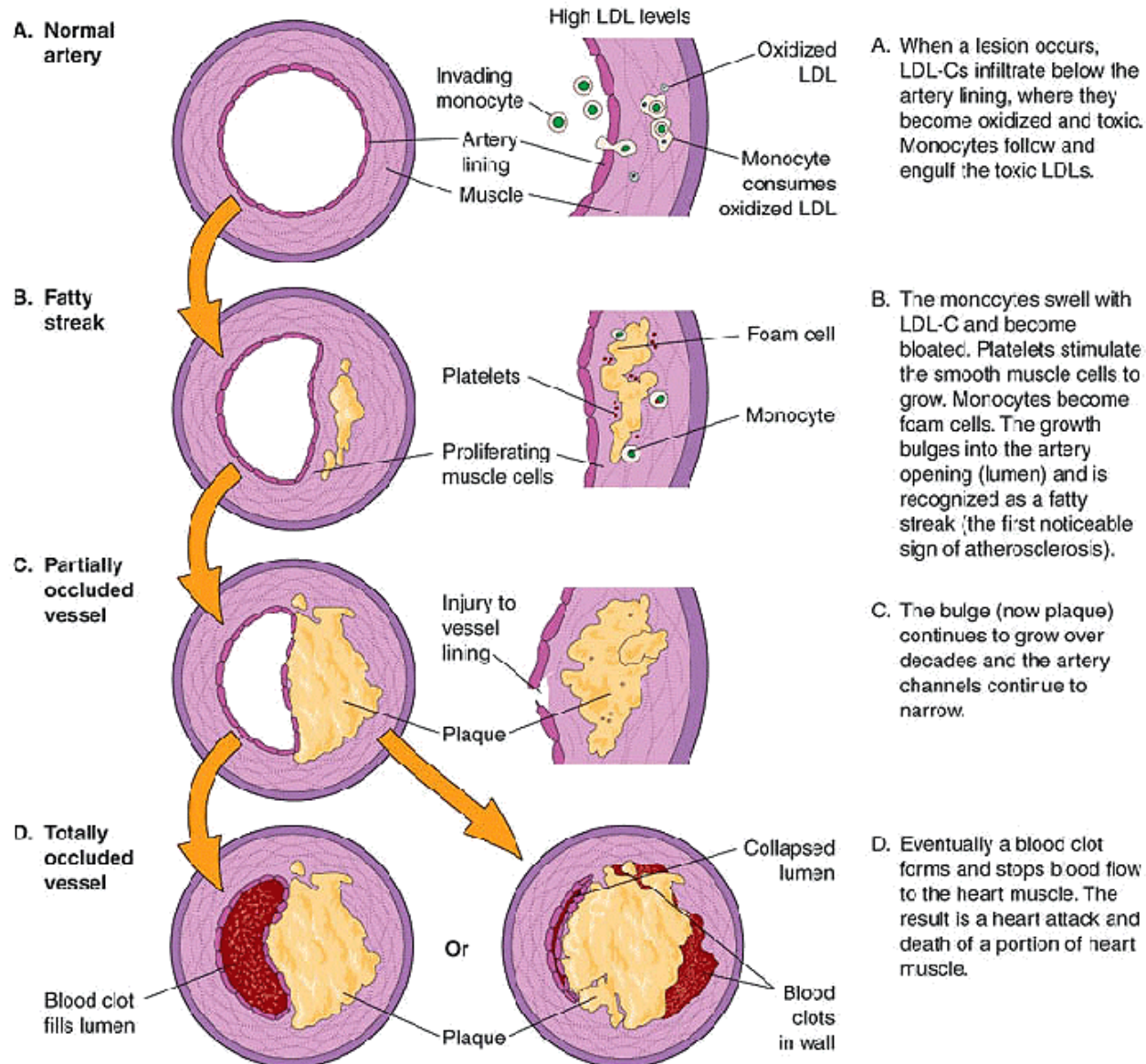
- (3) kombinované ↑ TAG + ↑ apoB částic (vlivem vysoké nabídky FFA játrům) + ↓ HDL

### - rizikový faktor aterosklerózy

- ovlivňuje velikost LDL and HDL částic a tedy jejich aterogenicitu resp. ztráty!!!!



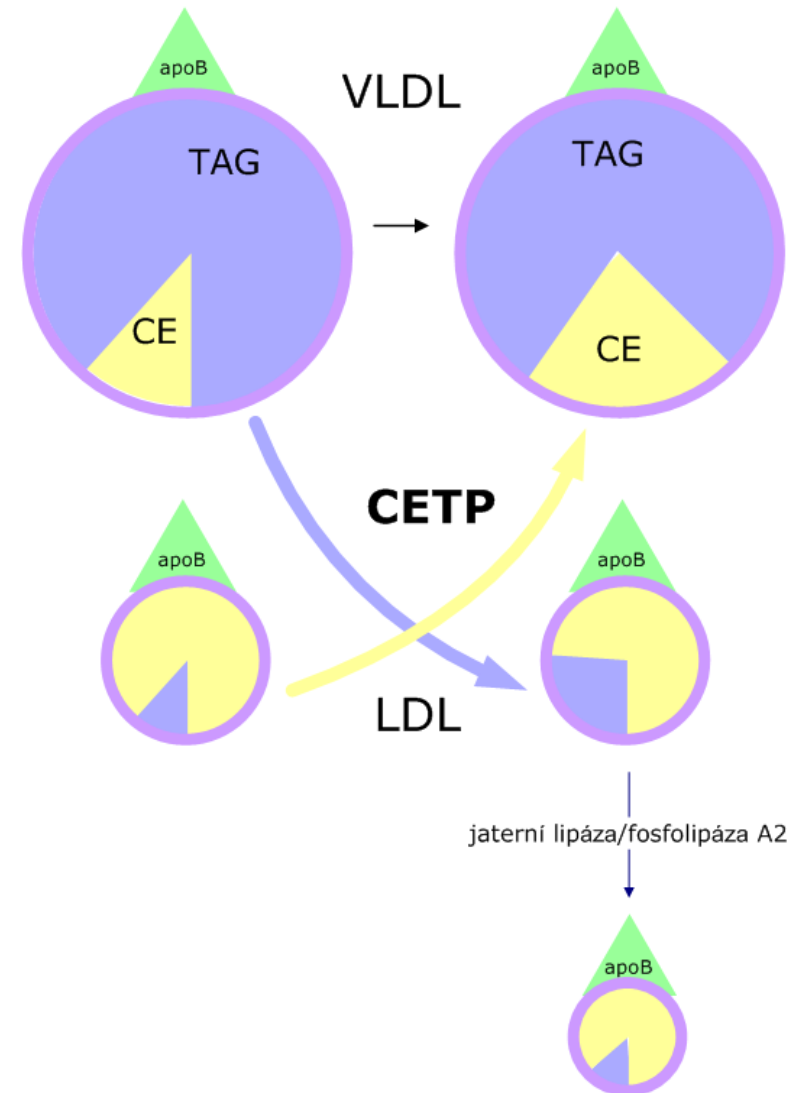
# Ateroskleróza



# 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 jsou rychle odstraňovány játry (pokud ne, pak jsou extrémně aterogenní)
  - LDL setrvávají v plazmě cca 9× déle než VLDL (tedy je 9× 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**

## Tvorba malých denzních LDL



# 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 jednoduchá 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

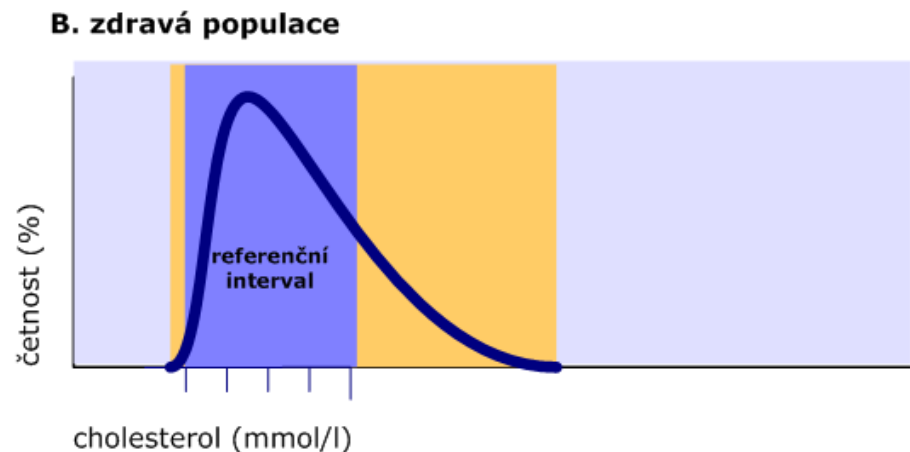
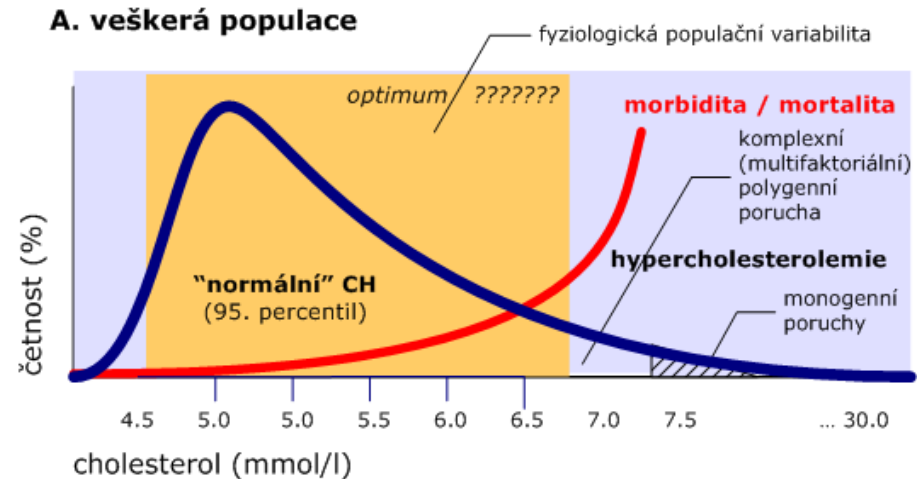
Typ	Zvýšení	Sérový CH	Sérové TAG	%
I	ChyM	Norma až ↑	↑↑↑↑	<1
IIa	LDL	↑↑	Normal	10
IIa	LDL a VLDL	↑↑	↑↑	40
III	IDL	↑↑	↑↑↑	<1
IV	VLDL	Norma až ↑	↑↑	45
V	VLDL a ChyM	↑ nebo ↑↑	↑↑↑↑	5

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
apoAI	1.2 - 1.7 g/l	↓ Ateroskleróza
apoB	0.58-1.38g/l	↑ Ateroskleróza
Lp(a)	<0.3 g/l	↑ Ateroskleróza



# Etiologie HLP

- HLP představují heterogenní skupinu metabolických onemocnění, která jsou charakterizována zvýšenou hladinou lipidů a lipoproteinů v plazmě
  - >95. percentil referenčních plazmatických hladin + mortalita
- někdy se používá termínu **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. „strádatý“ 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 hypelipidemie	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

# 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  $1 \times 10$ min) **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 AK (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 [ $<5.2$ 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 4<sup>th</sup> decade in heterozygotes
- **molekulárně-genetická diagnostika** suspektních případů a rodin, dispenzarizace nemocných a agresivní hypolipidemická léčba je podstatou sekundární **prevence**



# Multifaktoriální (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 ↑ pro-thrombotický 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**

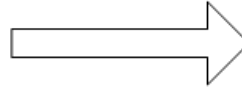
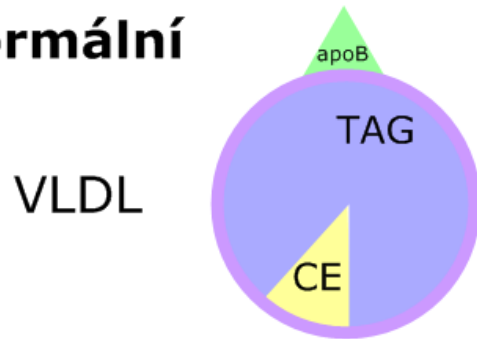
## ▪ genetika lipidového metabolismu

- 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 sensitivitu

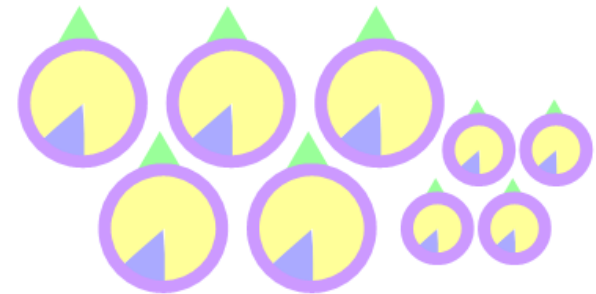


# Lipoproteinový profil – možnosti

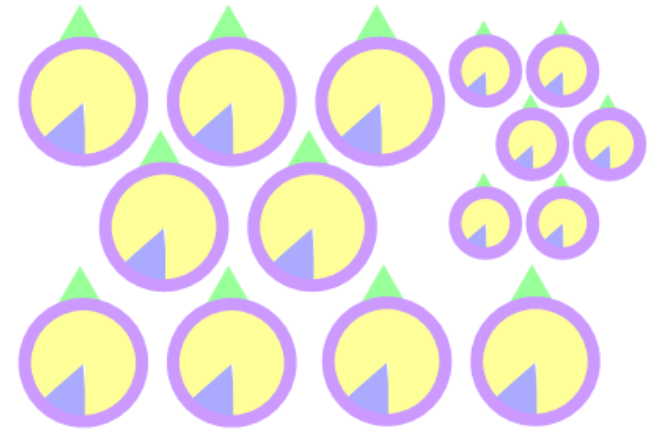
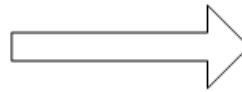
normální



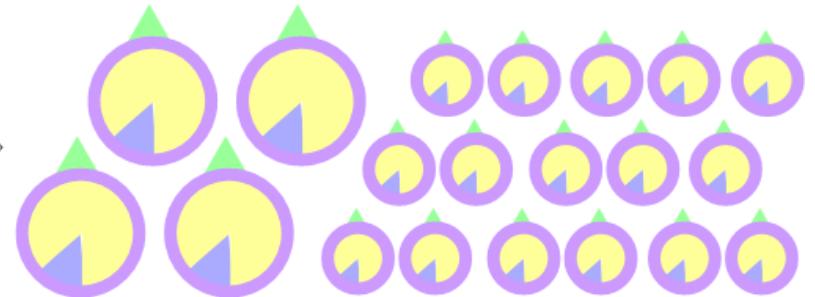
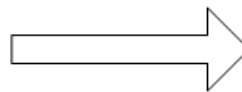
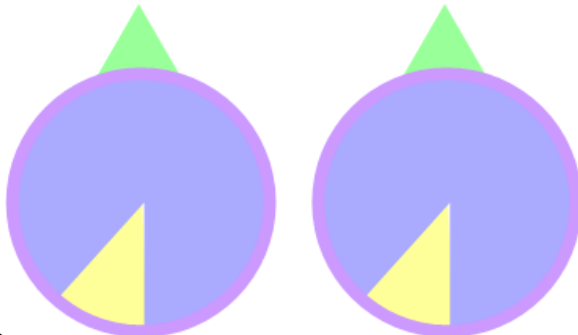
LDL



(polygenní) hypercholesterolemie



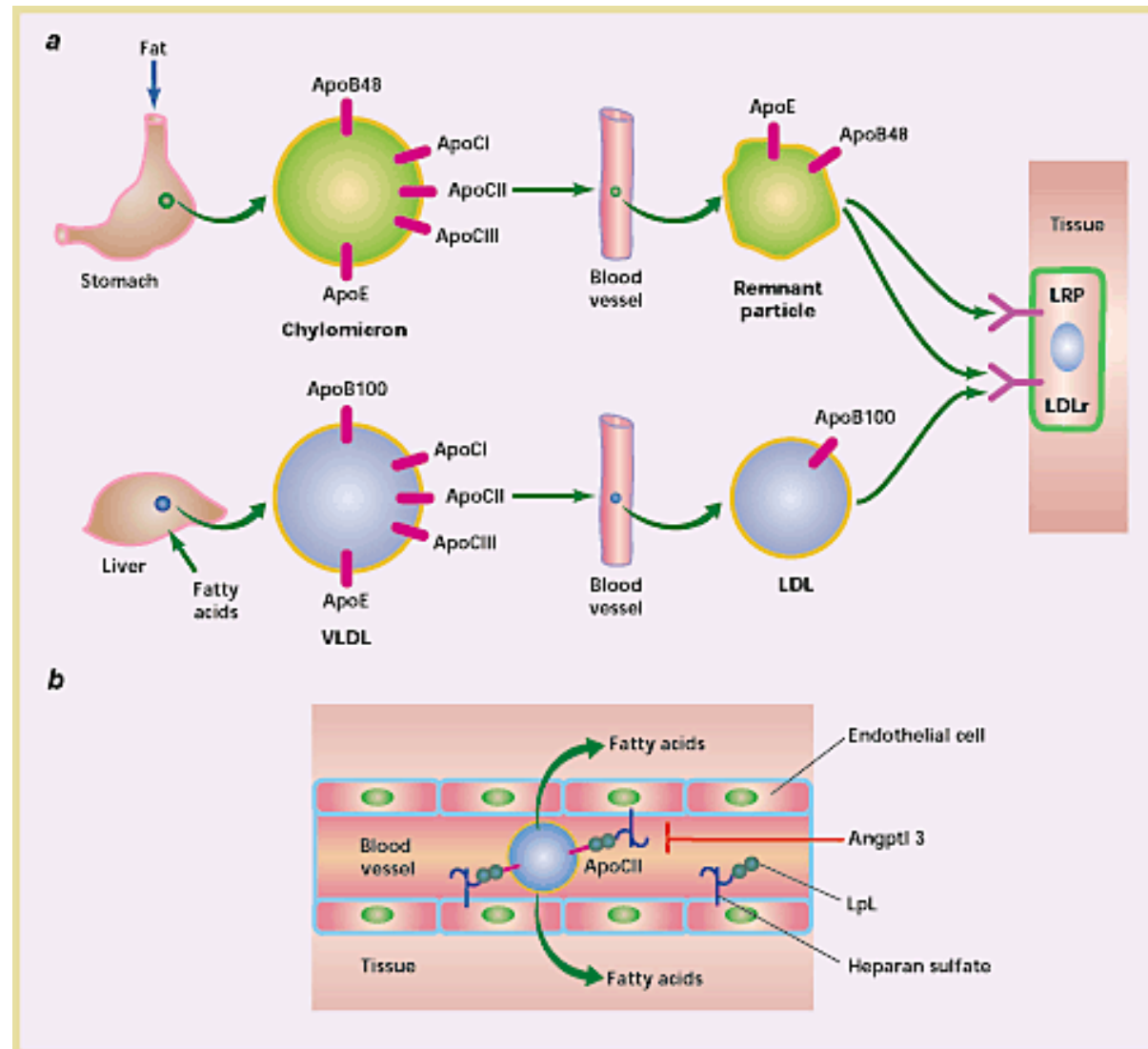
(polygenní) komb. hyperlipidemie





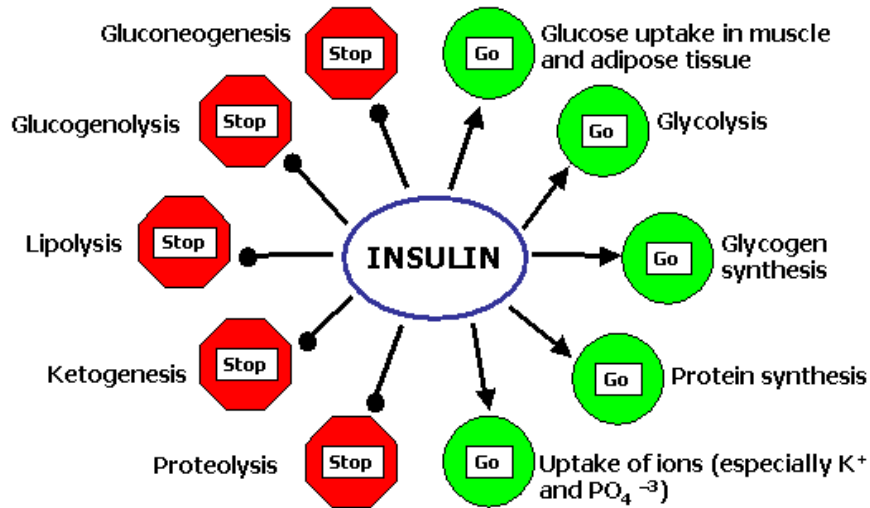
# Běžné komplexní aterogenní dyslipidemie

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



# Diabetická dyslipidemie

## Actions of Insulin



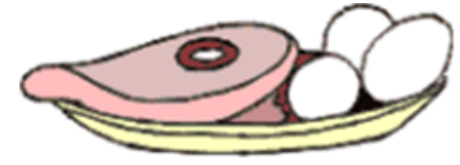
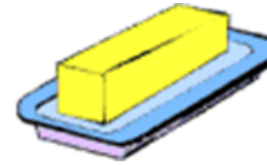
Modified from *Clinical Biochemistry*, A. Gawera, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.

- inzulin má významný efekt na tukový metabolismus, zejm.
  - aktivace LPL
  - inhibice HSL
  - inhibice oxidace MK (+ ketogeneze) a tvorby TAG a VLDL v játrech
- u diabetu v důsledku deficitu inzulinu (T1DM) nebo rezistence (T2DM) tento efekt chybí, resp. je nedostatečný což se projevuje poruchou a lipidového metabolismu
  - primárně TAG
  - sekundárně také CH při nadprodukci VLDL (a tím LDL) a zvýšení katabolismu HDL
- a druhotně i dalším zhoršením utilizace glukózy, protože metabolismus cukrů a tuků spolu úzce souvisí
  - kompetice Glc a MK na úrovni intermediárního metabolismu zejm. ve svalové tkáni
- diabetická dyslipidemie je tedy
  - **aterogenní**, protože zvyšuje dodávku CH tkáním a zhoršuje reverzní transport CH
  - **pro-diabetogenní**, protože zhoršuje citlivost k inzulinu

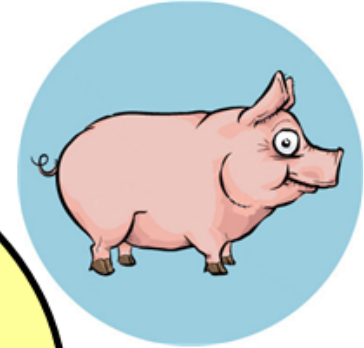
# Klasifikace (?) vs. skutečnost (!)



**genetické predispozice**  
(“**střádavý**” genotyp)  
(enzymy, apolipoproteiny,  
receptory, transkripční  
factory, ...)

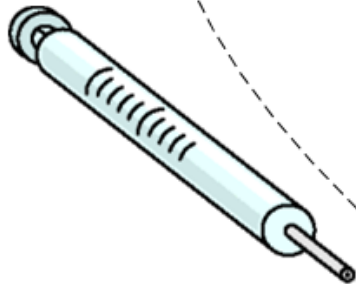


**tuk z potravy (TAG a CH)**



komplexní, kombinovaná  
**DYSLIPIDEMIE**  
s účastí dědičných a  
externích faktorů  
vedoucí k variabilně  
zvýšenému **riziku**  
**aterosklerózy**

některé geny  
predisponující k diabetu a  
dyslipidemii jsou sdruženy  
v rámci poruchy zvané  
METABOLICKÝ SYNDROM



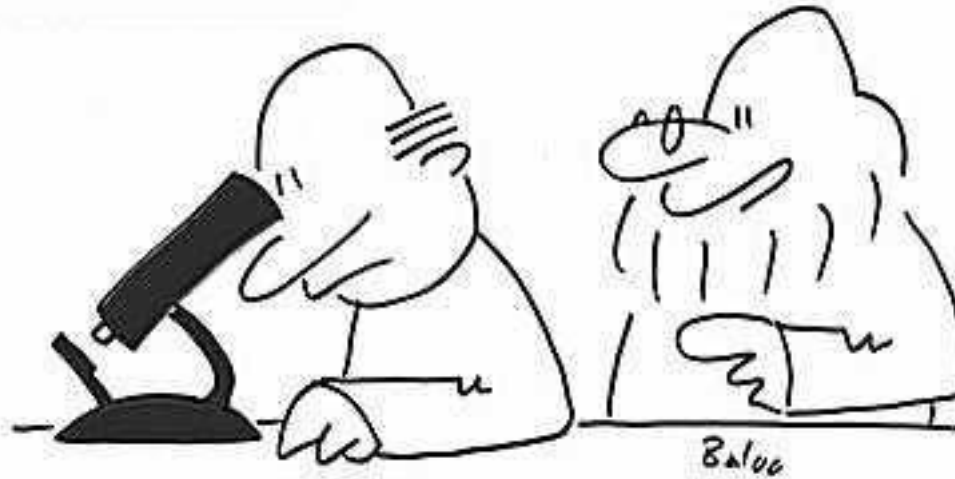
**inzulinová rezistence / diabetes mellitus**  
(nesuprimovaná lipolýza, zvýš. dodávka glukózy a FFA do jater)



# Další definované sekundární HLP

- vyvolány jiným manifestním primárním onemocněním nebo patologickým stavem, nicméně **dopad na kardiovaskulární systém je stejný** jako u primárních a běžných komplexních HLP (zejm. akcelerace aterogeneze)
- při snaze o normalizaci lipidů je nutné v první řadě **řešit vyvolávající příčinu**
- sekundární HLP na rozdíl od primárních a komplexních relativně **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



"THE BAD CHOLESTEROL MOLECULES  
ARE THE ONES WITH SCARS  
AND EYE PATCHES."