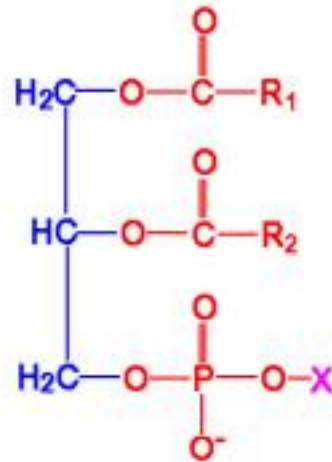
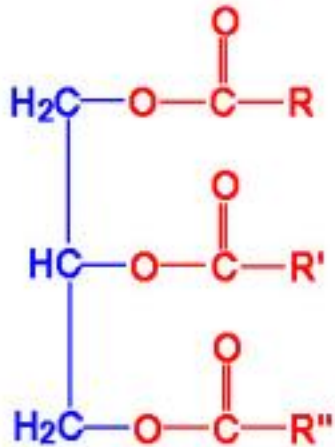


**Poruchy metabolismu
lipidů.
Cholesterol, lipoproteiny.
Lipidosy,
dyslipoproteinemie.**

Lipidy

Typy molekul:
 Triacylglyceroly
 Glycerolfosfatidy
 Sfingolipidy
 Isoprenoidní lipidy-steroidy
 MK



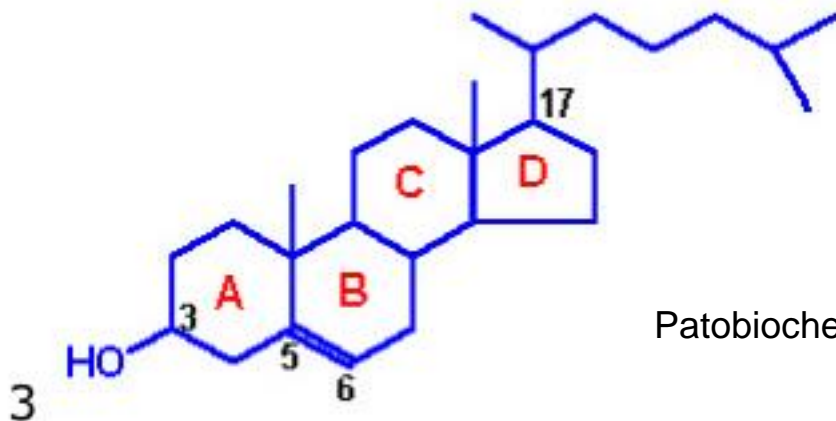
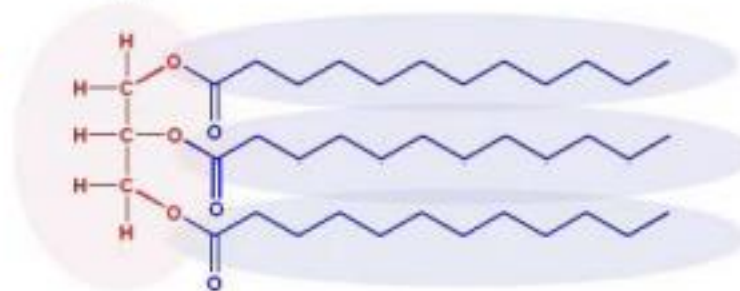
Glycerol



A "free" Fatty Acid



Triglyceride



- **LIPIDY - fyziologický význam**

- **1. zdroj energie**
- **2. základní stavební složka biomembrán**, zásoby v buňkách tukové tkáně, krevní plazmě,
- **3. signální molekuly(steroidy)**, **4. tvorba žlučových kyselin**

- **mastné kyseliny** -acetylCoA - Krebsův cyklus
- **glycerol - cholesterol-** zabudování do tuk.b. nebo do kůže, rozložení na žluč.kyseliny, zabudování do steroidních hormonů, forma v kůži -vit.D

- **organismus syntetizuje cholesterol**
- **v plazmě cirkulují lipidy ve formě lipoproteinů**
- **plazma normálně obsahuje:**
- **Pod 1% chylomikronů pod 10% VLDL zbytek LDL a HDL**
- **koncentrace lipoproteinů v plazmě je výsledkem interakce genetických faktorů s faktory zevního prostředí**
- **Poruchy lipidového metabolismu - dyslipidémie -hyperlipidémie**

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**

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)

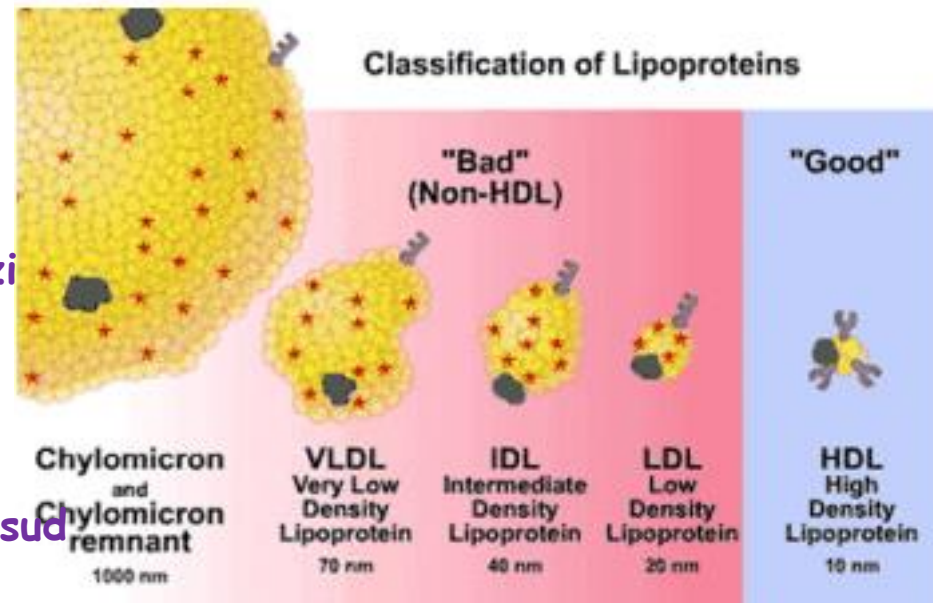
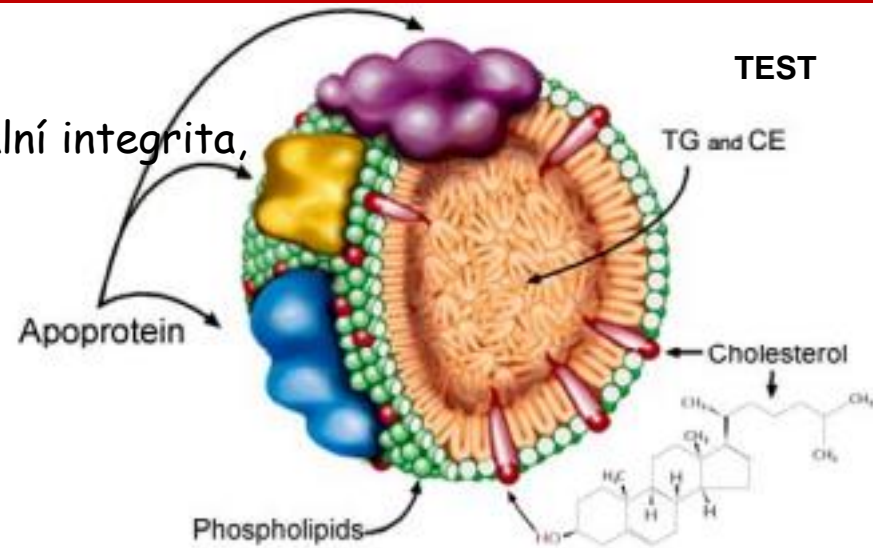
celá řada HLP je **aterogenních** - ale pozor! zvýšená hladina aterogenních lipoproteinů v plazmě nemusí být vůbec ve vztahu k množství podkožního tuku, tedy

HLP ≠ obezita!

- Do skupiny lipidů patří látky poměrně různorodého složení většina z nich jsou estery mastných kyselin s různými alkoholy.
- Společnou vlastností lipidů je jejich relativní **nerozpustnost ve vodě** a dobrá rozpustnost v tzv. tukových rozpouštědlech, tj. v nepolárních rozpouštědlech typu éteru, benzenu, chloroformu.
- Z lipidů uvedených mají z klinicko-biochemického hlediska význam především **mastné kyseliny, triacylglyceroly, triglyceridy, cholesterol, fosfolipidy (fosfatidy) a sfingolipidy**, z hlediska rutinní klinicko-biochemické praxe pak triacylglyceroly a cholesterol ve všech formách.
- **Tělesné lipidy** pocházejí z
 - □ **tuků v potravě**, které byly stráveny, vstřebány ve a chemicky pozměněny **střevě**
 - □ vlastní **biosyntézy** ze sacharidů a z proteinů.
- V krvi se lipidy nacházejí ve formě **lipoproteinů**, tj. kombinovány s proteiny. Takto se stávají rozpustnými ve vodě a mohou být transportovány ve vodném prostředí (plazmě).

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, HDL
 - (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



Hlavní „dopravní“ prostředky lipidů v plazmě jsou pro:

Volné mastné kyseliny:	albumin
Triacylglyceroly exogenní (z potravy):	chylomikrony
Triacylglyceroly endogenní (vlastní syntéza):	VLDL
Cholesterol:	chylomikrony, VLDL, LDL, HDL

Význam lipidů je široký, jak lze usoudit i z uvedených příkladů:

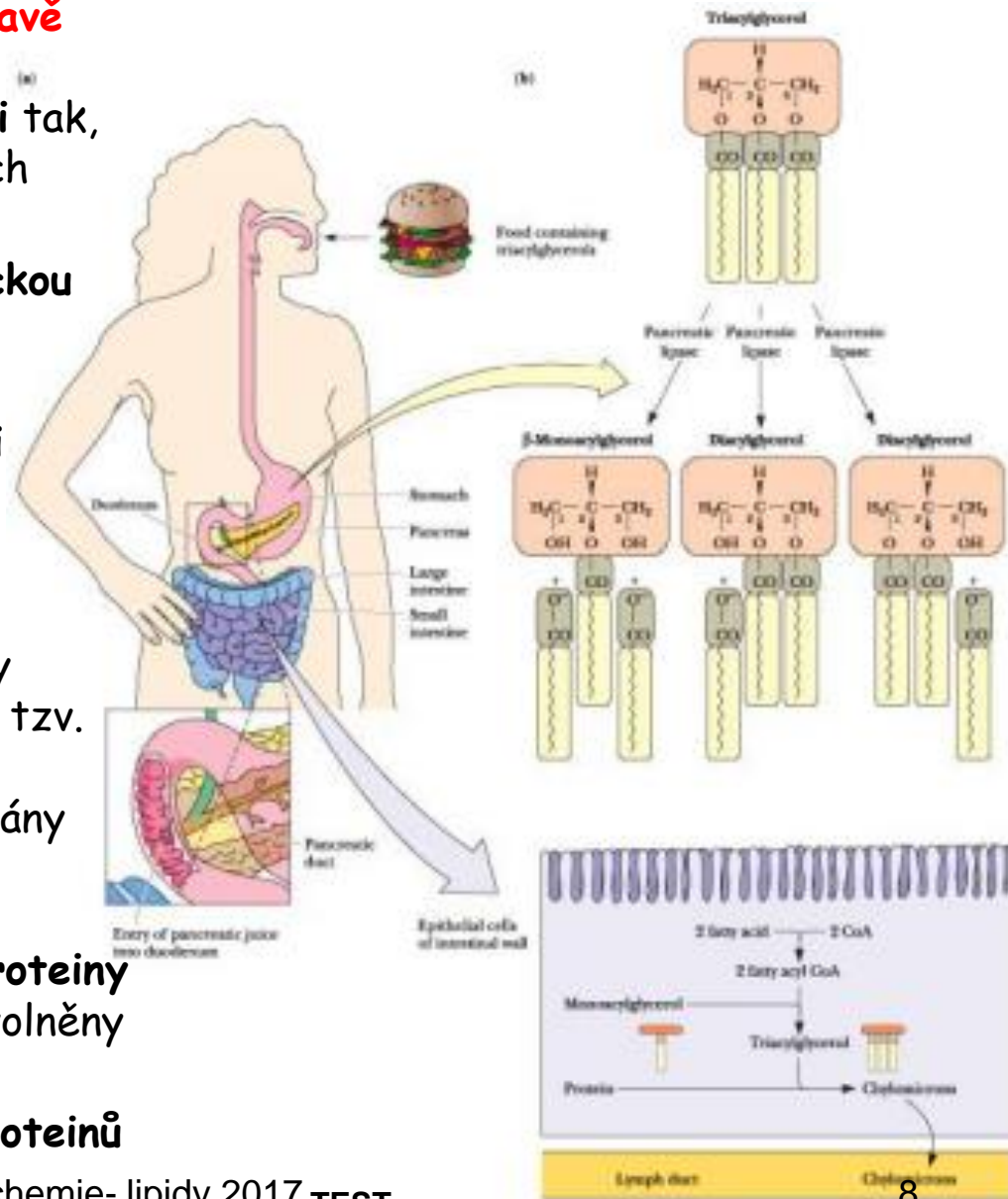
- triacylglyceroly (TG, TAG) představují hlavní *zásobu energie* a jsou významným *zdrojem energie*
- fosfolipidy a cholesterol se vyskytují ve značném množství v membránách buněk a buněčných organel (*strukturní lipidy*), cholesterol je navíc *prekursorem steroidních hormonů* (*viz*)
- lipidy mají *izolační vlastnosti* (ochrana orgánů před mechanickým šokem, tepelná izolace, usnadňují tok elektronů podél nervových drah)

Všechny plazmatické lipidy se vážou na bílkoviny (apoproteiny) a takto vzniklé „makromolekuly“ se nazývají *lipoproteiny*. Vazbou na bílkoviny se stanou lipidy rozpustnými ve vodném prostředí a mohou být transportovány v extracelulární tekutině. Apoproteiny dále hrají důležitou roli v metabolismu lipoproteinů (působí jako aktivátory enzymů) a také se vážou na buněčné receptory a umožňují vstup lipidů do cílových buněk. Rozeznává se několik typů apoproteinů, které se označují velkými písmeny: **A, B, C, D, E, F, G**, z nichž v rutinní biochemické laboratorní praxi se stanovují zejména apoproteiny typu **A** a **B**.

Trávení a absorpce lipidů

Ve vodě nerozpustné lipidy obsažené v **potravě** (TAG, 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**



Trávení lipidů

- Triacylglyceroly (TG)-90%
- Fosfolipidy (PL)
- Cholesterolestery (CHE)
- Glykolipidy (GL)
- Lipofilní vitaminy (LV)

TEST

V žaludku také dochází k trávení malého množství (asi 10 %) lipidů pomocí tzv. **linguální lipázy**, jež se do žaludku dostává spolu se slinami a potravou.

Linguální a žaludeční lipasa

Pankreatické lipasy + kolipasa

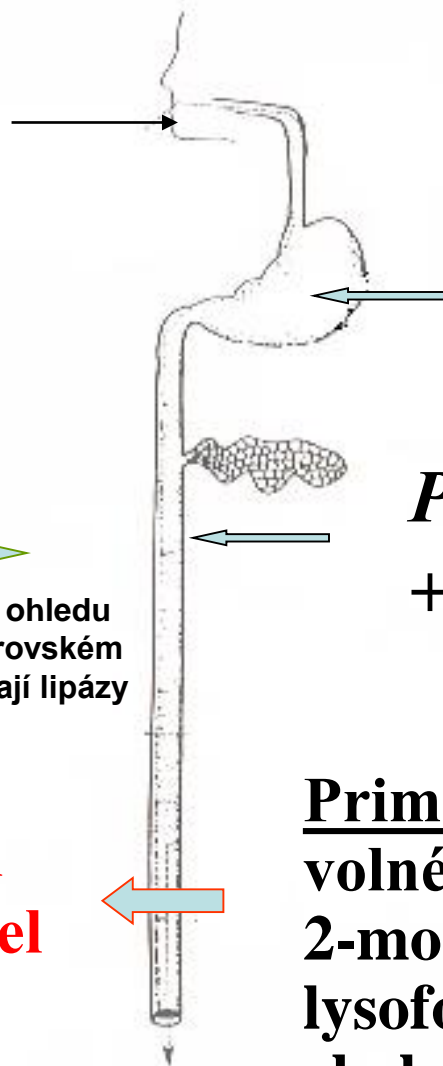
Žlučové kyseliny



Drtivá většina tuků je trávena ve střevě – v tomto ohledu hraje prim tzv. **pankreatická lipáza** přítomná v obrovském množství v **pankreatické šťávě**. Jen malou roli hrají lipázy střešní stěny (**enterická lipáza**)

Resorpce do enterocytů ve formě směsných micel (částice < 20 nm)

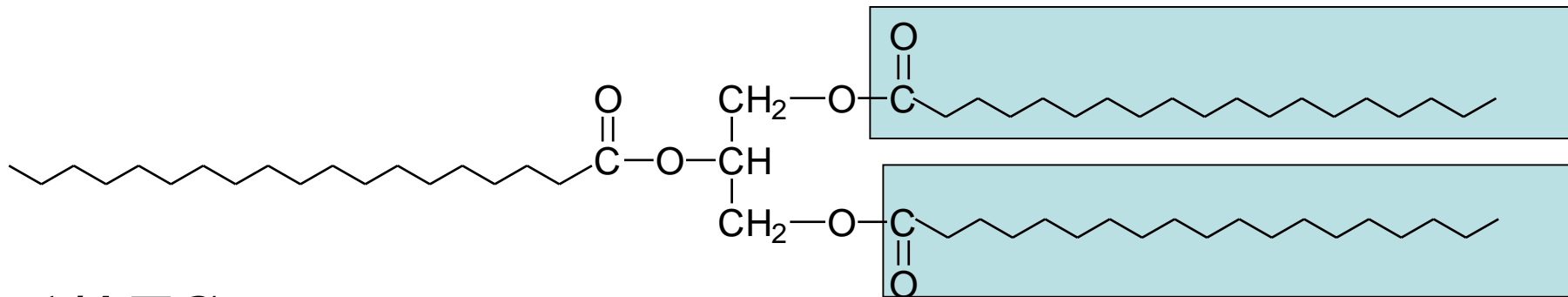
Primární produkty:
volné MK
2-monoacylglyceroly
lysofosfolipidy
cholesterol
lipofilní vitaminy



Štěpení lipidů ve střevě pankreatickými enzymy

- **Pankreatická lipasa**

Triacylglycerol → 2-monoacylglycerol + 2 MK



< 1/4 TG

triacylglycerol → glycerol + MK

Preparát Orlistat – antiobezitikum, inhibuje lipasy trávicího traktu, snižuje resorpci asi 30% tuku z potravy

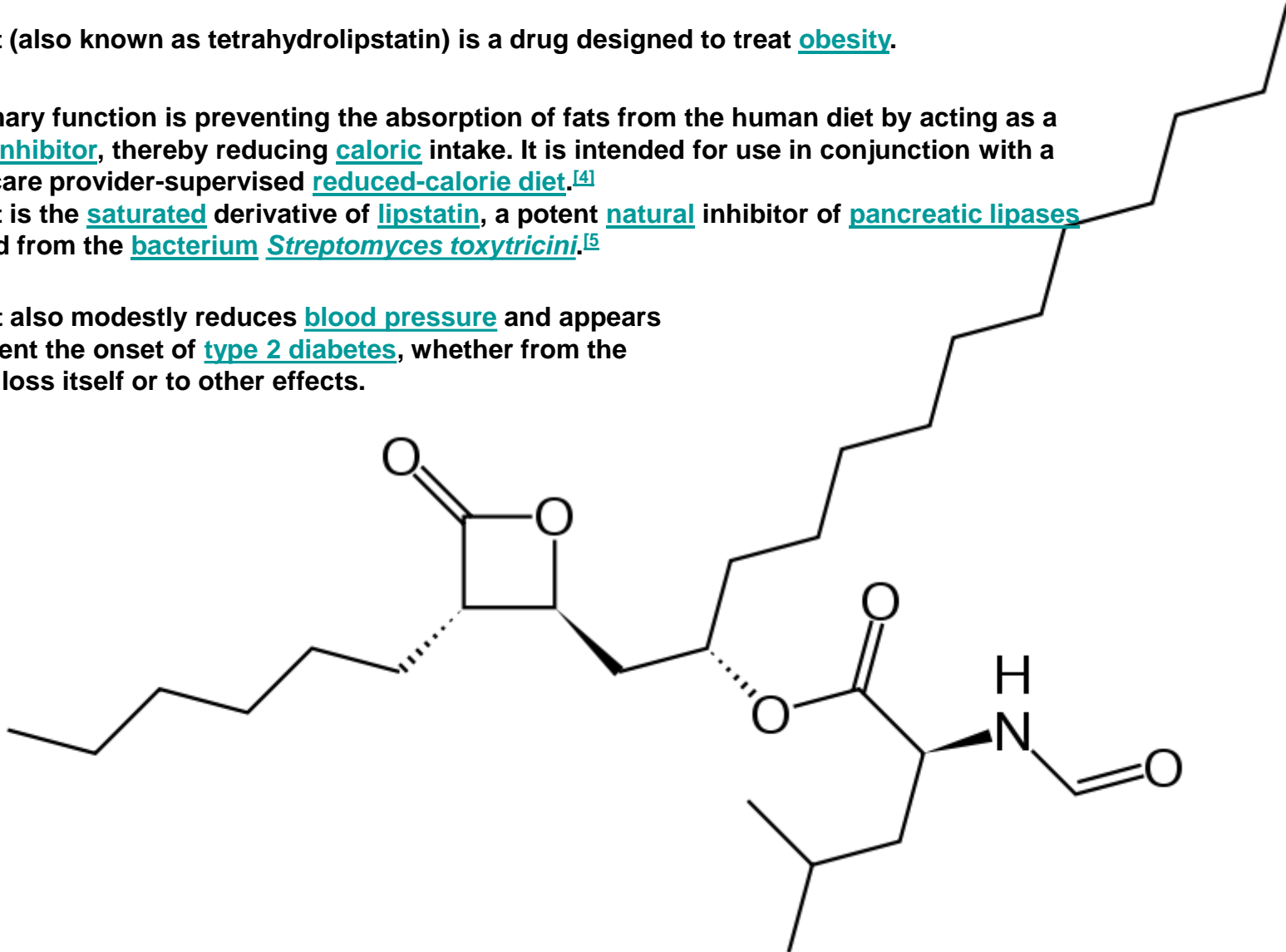
Orlistat

Orlistat (also known as tetrahydrolipstatin) is a drug designed to treat [obesity](#).

Its primary function is preventing the absorption of fats from the human diet by acting as a [lipase inhibitor](#), thereby reducing [caloric](#) intake. It is intended for use in conjunction with a healthcare provider-supervised [reduced-calorie diet](#).^[4]

Orlistat is the [saturated](#) derivative of [lipstatin](#), a potent [natural](#) inhibitor of [pancreatic lipases](#) isolated from the [bacterium](#) *Streptomyces toxytricini*.^[5]

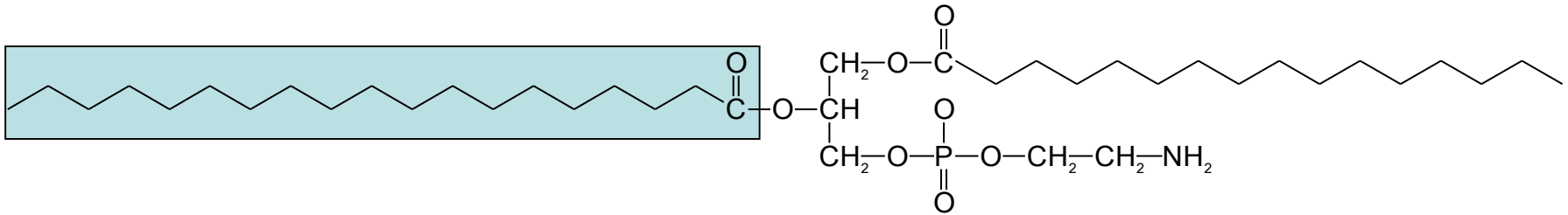
Orlistat also modestly reduces [blood pressure](#) and appears to prevent the onset of [type 2 diabetes](#), whether from the weight loss itself or to other effects.



Preparát Orlistat – antiobezitikum, inhibuje lipasy trávicího traktu, snižuje resorpci asi 30% tuku z potravy

- **Fosfolipasa A₂**

Fosfolipid → lysofosfolipid + MK



- **Cholesterolesterasa:**

Cholesterolestery → cholesterol + MK

Emulgace lipidů

- **je podmínkou účinného trávení hydrofobních lipidů**
- **zvýšení účinného povrchu olej-voda, umožnění přístupu enzymů**

Emulgátory v tenkém střevě

- **solí žlučových kyselin**
- **fosfolipidy**
- **solí mastných kyselin**

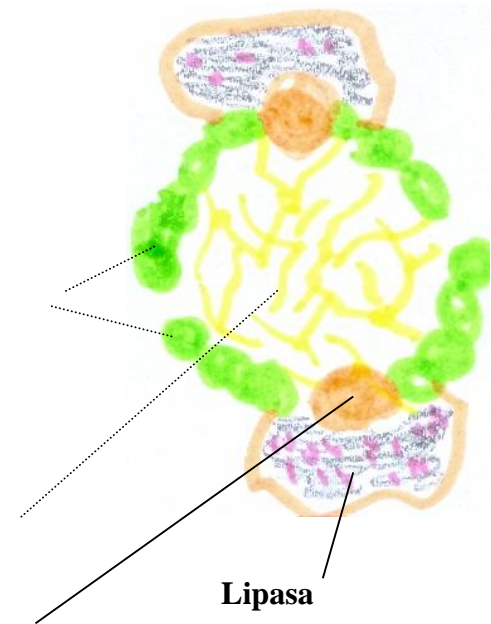
Kolipasa

- **protein secernovaný z pankreatu**
- **váže se s lipasou 1:1**
- **váže lipasu ke žlučovým kyselinám na povrchu emulgovaných kapének TG**
- **umožňuje štěpení TG působením lipasy**

Žlučové kyseliny

Triacylglyceroly

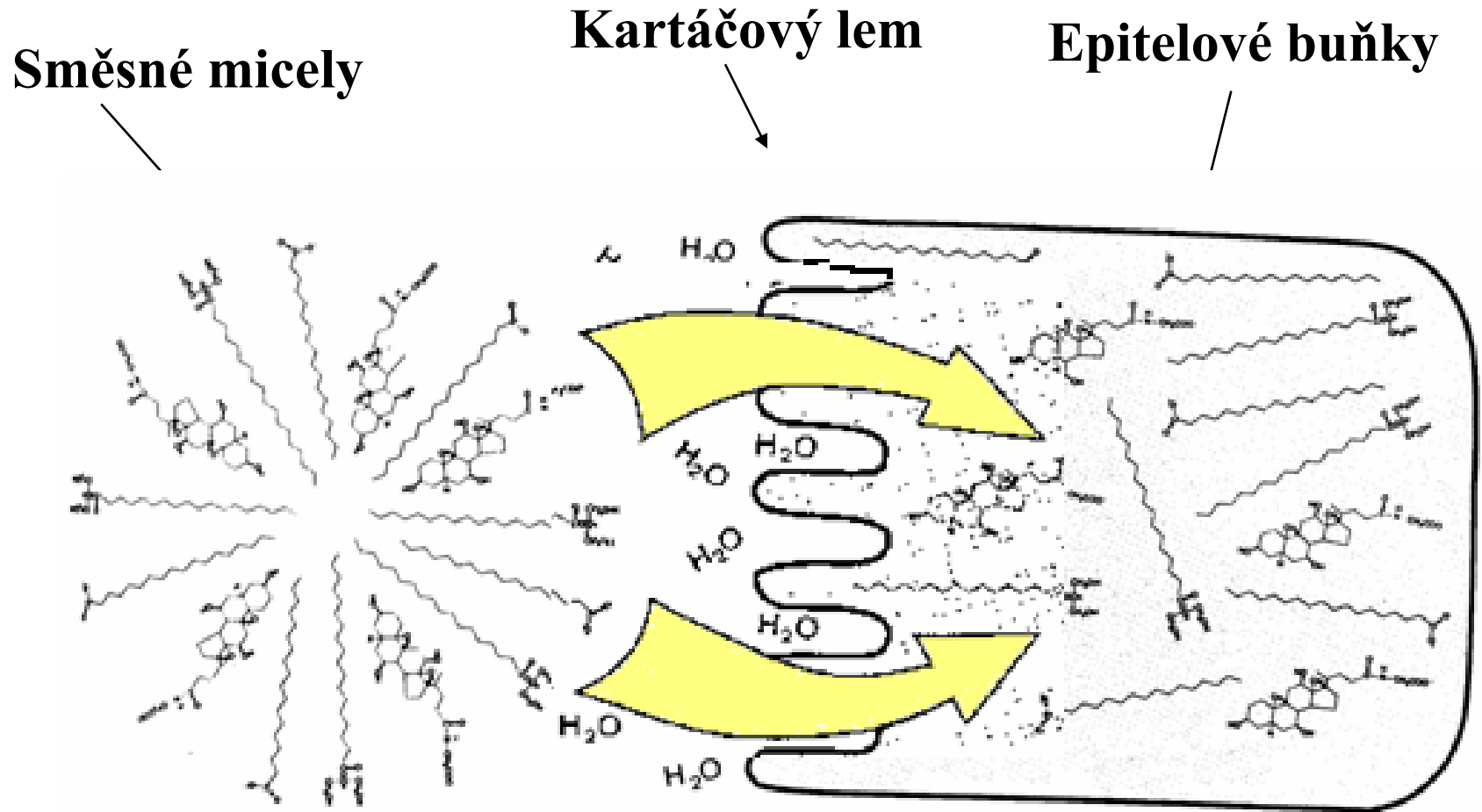
Kolipasa



Lipasa

Resorpce lipidů buňkami střevní sliznice

(hlavně v jejunu, žlučové kyseliny až v ileu)



Průměr < 20 nm

Pasivní difuze monoacylglycerolů a MK

Resorpce lipidů buňkami střevní sliznice – pokr.

- monoacylglyceroly a dlouhé mastné kyseliny přestupují difuzí ze směsných micel
- **krátké mastné kyseliny (do 10 C) nevstupují do micel, jsou absorbovány přímo**
- žlučové kyseliny postupují do ilea, zde je většina aktivním transportem zpětně resorbována
- transport cholesterolu je zprostředkován NPC1L1 (Nieman-Pick C1 like 1)

Hormonální kontrola trávení lipidů

Sekretin

- Je secernován do krve “S-buňkami“ duodena po stimulaci H^+ v lumen
- indukuje sekreci HCO_3^- z pankreatu

Cholecystokinin

- je secernován “I-buňkami“ duodena po stimulaci malými peptidy, AK, mastnými kyselinami v lumen
- sekrece amylasy, lipasy a proteas z pankreatu
- potencuje účinek sekretinu na vylučování HCO_3^-
- sekrece žlučových kyselin ze žlučníku

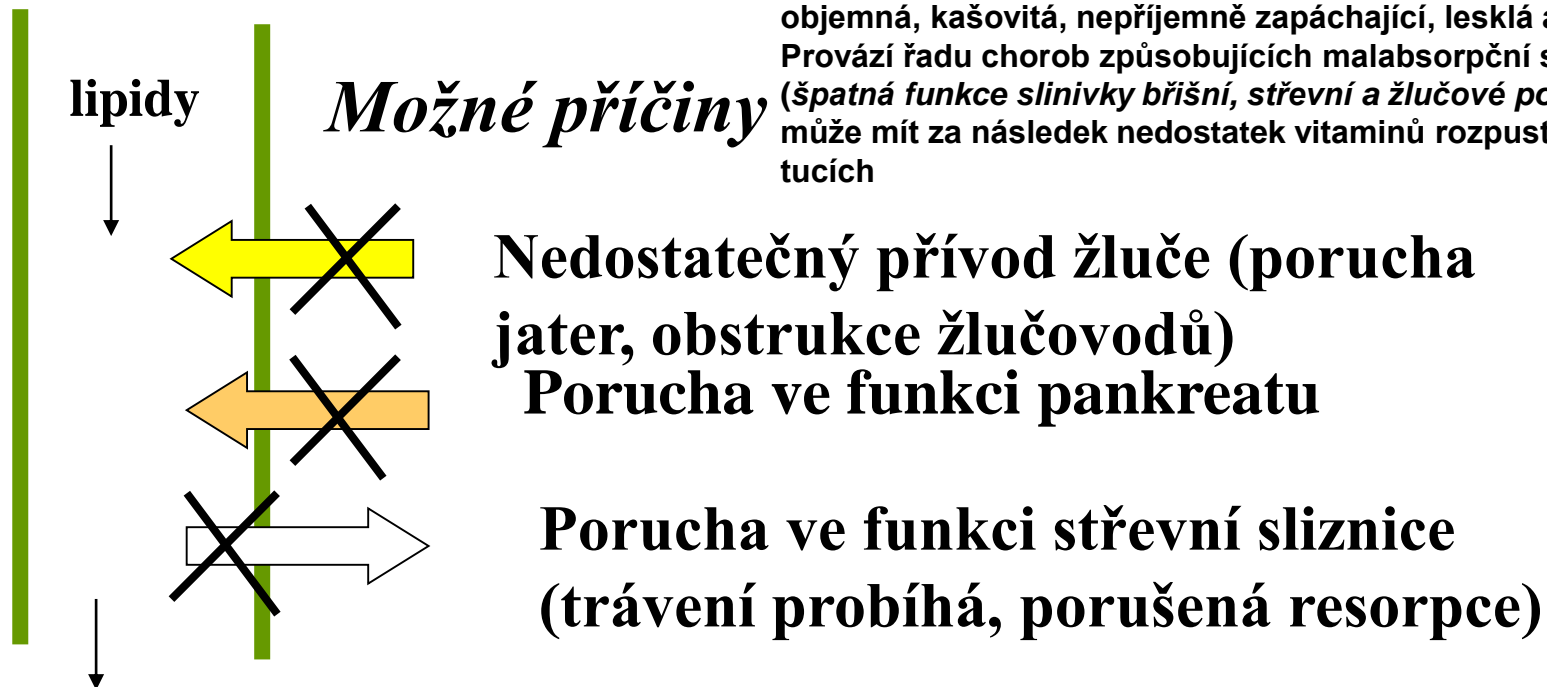
Steatorrhoea (lipidová malabsorpce)

TEST

ztráta lipidů stolicí

(normálně resorbováno ~ 98% lipidů z potravy)

nadměrné množství tuku ve stolici v důsledku jeho porušeného trávení či vstřebávání (malabsorpce). Stolice je objemná, kašovitá, nepříjemně zapáchající, lesklá a bledá. Provází řadu chorob způsobujících malabsorpční syndrom (špatná funkce slinivky břišní, střevní a žlučové poruchy) a může mít za následek nedostatek vitaminů rozpustných v tucích



Nadbytek lipidů ve stolici

Nedostatečný příjem lipofilních vitaminů

Význam krátkých mastných kyselin ve výživě při malabsorpci

Mohou být resorbovány do enterocytů bez účinku žlučových kyselin

Resyntéza lipidů v epiteliálních buňkách střevní sliznice

1. Aktivace MK



2. Resyntéza triacylglycerolů



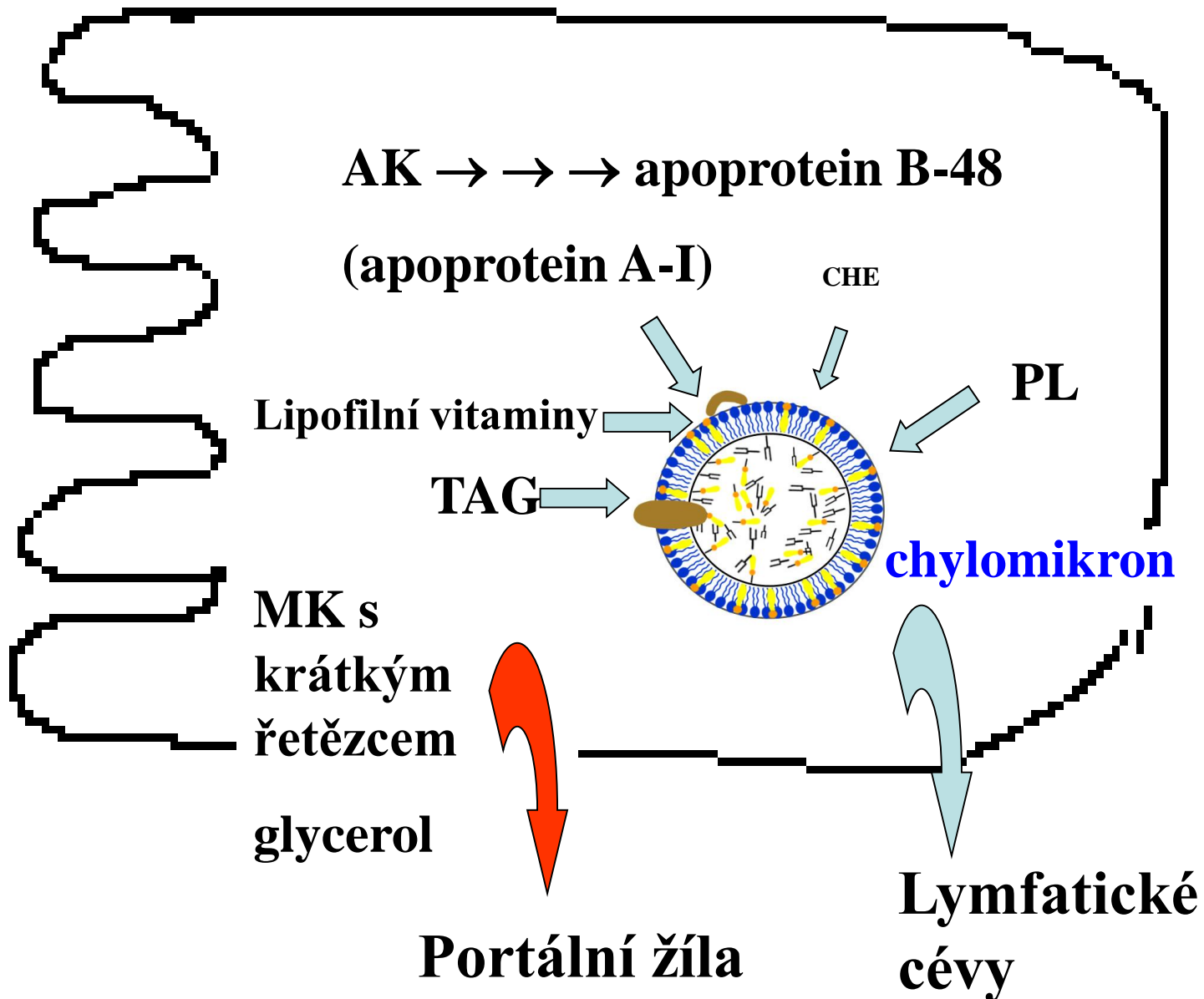
3. Resyntéza fosfolipidů z lysofosfolipidů

4. Resyntéza cholesterolesterů

Syntézy probíhají v ER

MK s krátkým řetězcem, volný glycerol → přímý transport do portálního oběhu – nezapojují se do syntézy

Transport lipidů z buněk střevní sliznice



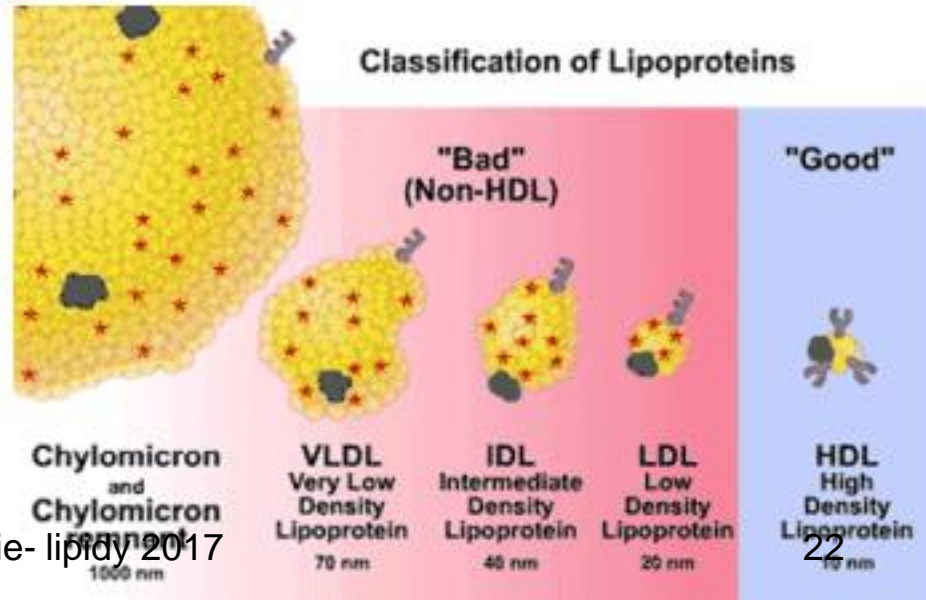
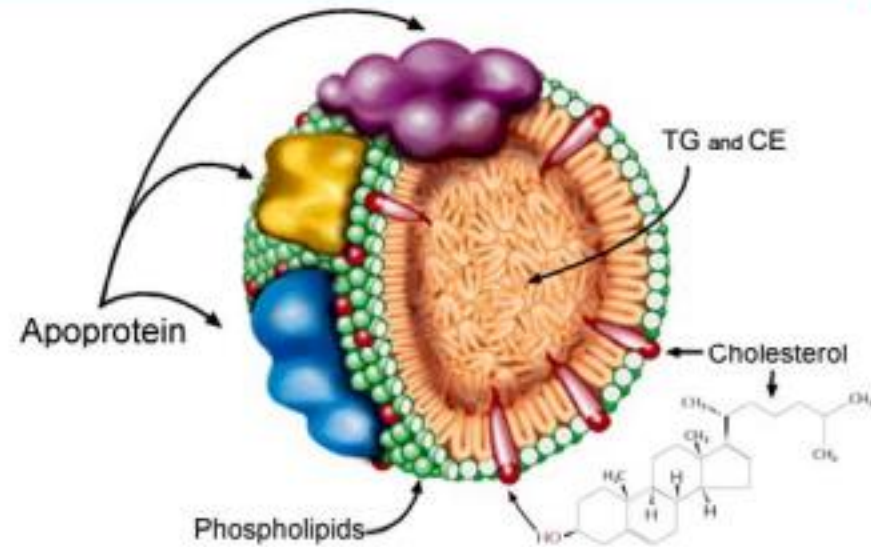
Lipidy v krevní plazmě

Transport ve formě lipoproteinů

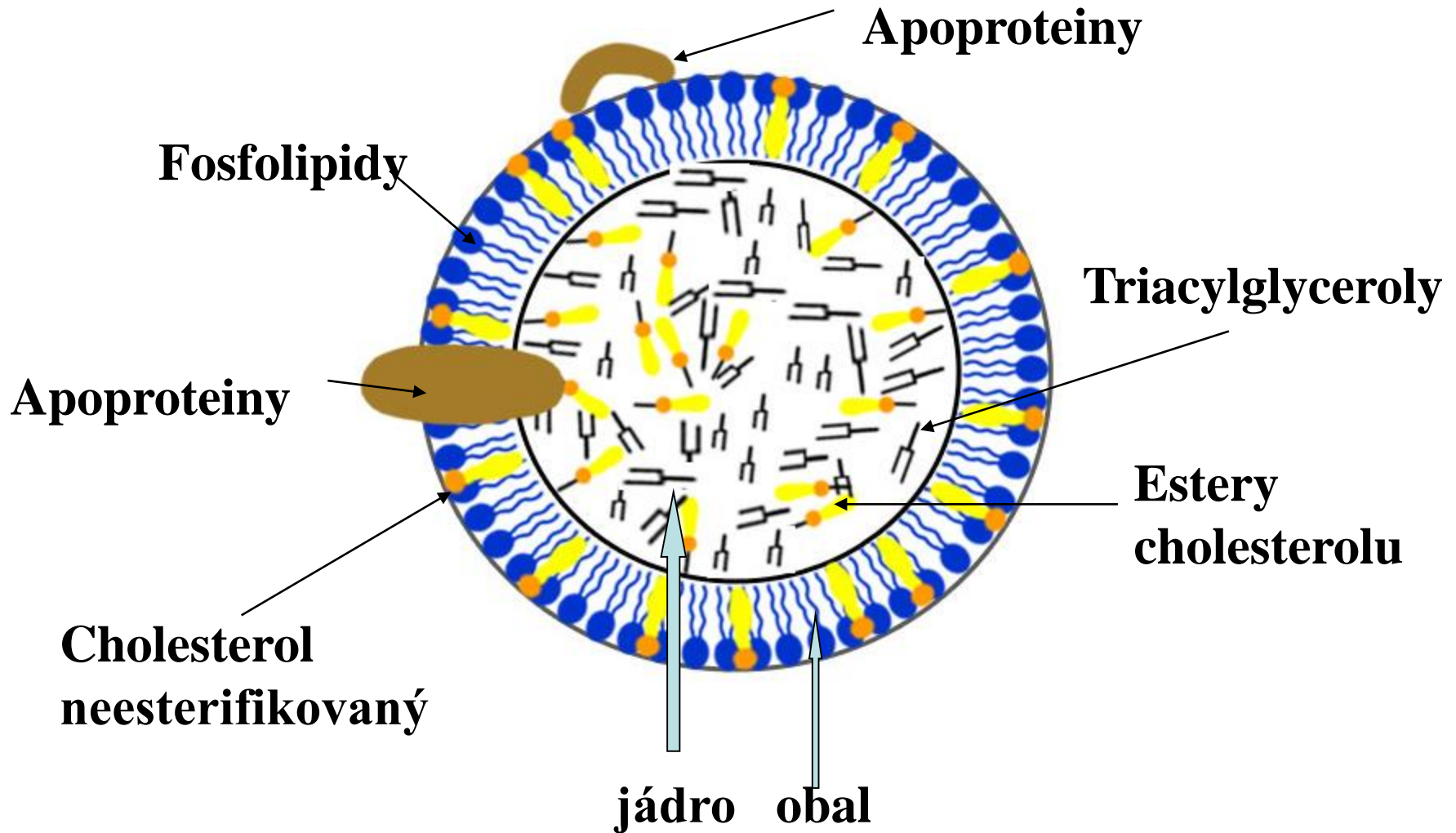
Lipid	Koncentrace v plazmě (mmol/l)
Triacylglycerol	0,9 - 2
Celkový cholesterol	3,8 - 5,8
Neesterifikovaný cholesterol	~1,3 - 1,9
Celkový fosfolipid	1,8 - 5,8
Volné mastné kyseliny	0,4 - 0,8

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, HDL
 - (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



Obecná struktura lipoproteinů



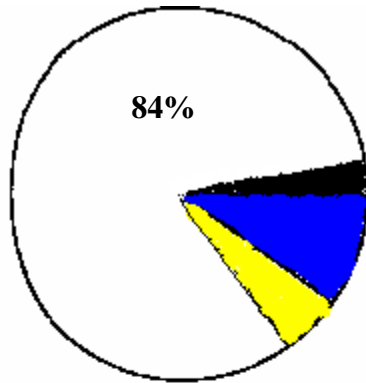
Typy lipoproteinů

TG

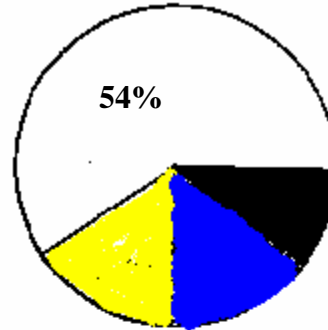
PL

CH

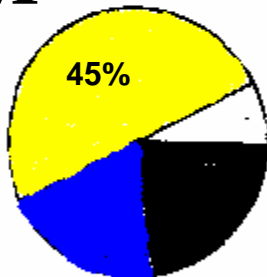
Prot



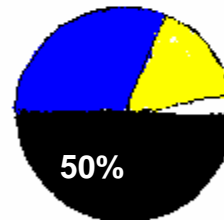
**Chylomikron
CM**



VLDL



LDL



HDL

-ultracentrifugace v hustotním gradientu a elektroforéza

- Hustota závisí na zastoupení lipidů a proteinů

Charakteristika lipoproteinů

Třída	Průměr (nm)	Poločas přeměny	Hlavní lipid
CM	100-1000	~5-15 min	TG
VLDL	30-90	~2h	TG
IDL	25-35	~2h	TG/CHE
LDL	20-75	~2-4 dny	CHE
HDL	5-12	~10 h	PL/CHE

Separace lipoproteinů

- ultracentrifugace v roztoku soli
- elektroforéza

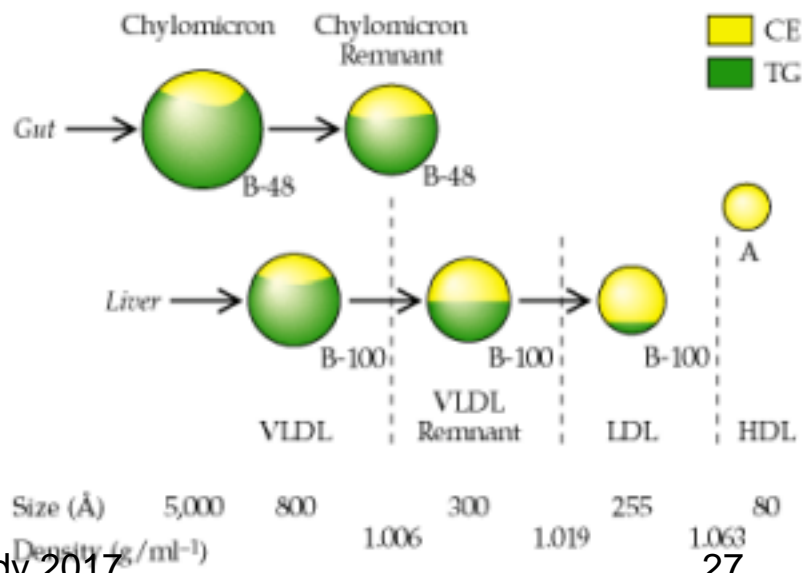
Apoproteiny

- **proteinová složka lipoproteinů**
- **funkce AP:**
 - aktivátory a inhibitory enzymů**
 - interakce s receptory**
 - strukturní role**
 - (transportní)**
- **některé jsou vestavěny do LP (apo B), jiné jsou periferní a mezi částicemi se vyměňují**
- **syntéza v hrubém ER, připojení k lipidové micle**

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



Apo(lipo)proteiny

Každá třída LP má charakteristické složení apoproteinů. Apoproteiny mohou být periferální i integrální složkou LP. Každý z apoproteinů má odlišný genetický kód. Jejich molekulová hmotnost leží v rozmezí od 6 000 (ApoC-I) do 550 000 (ApoB-100). Apoproteiny mají kromě strukturního významu ještě další role v metabolismu proteinů. Některé slouží jako kofaktory nebo inhibitory enzymů, jiné označují lipoproteiny pro specifickou reakci s receptory. Role některých apoproteinů nebyla dosud objasněna. Nejvýznamnější apoproteiny a jejich funkce shrnuje tabulka.

Apoprotein	Funkce	Poznámka / klinický význam
ApoA-I	strukturní protein HDL kofaktor LCAT	nízká hladina v krvi – riziko ICHS
ApoA-II	aktivátor jaterní lipasy inhibitor LCAT	
ApoB-100	ligand pro LDL-receptor	vysoká hladina v krvi – riziko ICHS
ApoB-48	strukturní protein chylomikronů	48 % primární struktury ApoB-100
ApoC-II	aktivátor LPL	
ApoD	neznámá	zvýšen při neurodegenerativních chorobách
ApoE	ligand pro LDL receptor ligand pro ApoE receptor	fyziologická izoforma ApoE3; u fenotypu E4 (incidence až 20 %) zvýšena frakce LDL, riziko ICHS a Alzheimerovy nemoci
Apo(a)	strukturní protein lp(a)	při zvýšené koncentraci – rizikový faktor aterosklerózy; glykoprotein ze 70 % homologní s plasminogenem
CETP <i>cholesterol ester- transferprotein</i>	přenos CE z HDL do VLDL, IDL výměnou za TG	lokalizován na HDL

Porušená syntéza apoproteinů vyvolává některé poruchy v metabolismu lipidů.

Např. chybění apoproteinu B tzv. **abetalipoproteinemie** je vzácné autosomálně recesivní onemocnění, které znemožňuje tvorbu lipoproteinů, které apoB obsahují (chylomikrony, VLDL a LDL). Důsledkem je porušená resorpce lipidů ze střeva a může docházet akumulaci lipidů v játrech a steatóze.

Defekty ve **struktuře apoB100** mohou vést ke sníženému vychytávání LDL pomocí apoB/E receptoru. Naopak nadprodukce apoproteinu B-100 z nejasných příčin je autosomálně dominantní onemocnění, které se manifestuje až v dospělosti a postihuje přibližně 1 % populace. Nemocní jsou obézní a rozvíjí se u nich ateroskleróza koronárních cév.

Vzácné je postižení **syntézy apoE**, při kterém chybí izoformy apoE3 a apoE4 a pacient má jen apoE2, který jen slabě reaguje s apoE receptory. Důsledkem je ztížené vychytávání IDL a chylomikronů játry, dochází k hypercholesterolemii, tvorbě xantomat, vzniku aterosklerózy.

Deficit apo CII, který je aktivátorem LPL má podobné následky jako chybění LPL.

Lipoprotein (a) je pokládán za nezávislý rizikový faktor aterosklerózy. Je to v podstatě LDL, který však navíc obsahuje další protein, tzv. **apoprotein a**, který je strukturně podobný **plasminogenu**. Předpokládá se, že Lp(a) zpomaluje odbourání krevní sraženiny v důsledku kompetice s plazminogenem ve vazbě na fibrin a usnadňuje vazbu molekul LDL na stěny arterií

Enzymy významné v metabolismu lipoproteinů

Enzym	Aktivace	Substráty	Místo působení
LCAT <i>lecithin:cholesterol-acyltransferasa</i>	ApoA-I	C + lecithin	v plazmě (HDL)
ACAT <i>acyl-CoA:cholesterol-acyltransferasa</i>	cholesterol	C + acyl-CoA (hlavně oleoyl-CoA)	intracelulárně (v hepatocytech nízká aktivita)
LPL lipoproteinová lipasa	ApoC-II (*inzulin)	TG (VLDL, CM)	kapiláry periferních tkání (nejvíce sval, tuková tkáň*, myokard, laktující mléčná žláza; ne játra)
HL jaterní lipasa	(inzulin)	TG + PL (IDL, HDL ₂)	jaterní sinusoidy
kyselá lipasa	nízké pH	TG, CE	lyzosom

*při nedostatku inzulinu v krvi klesá syntéza LPL v adipocytech

Receptory významné v metabolismu lipoproteinů

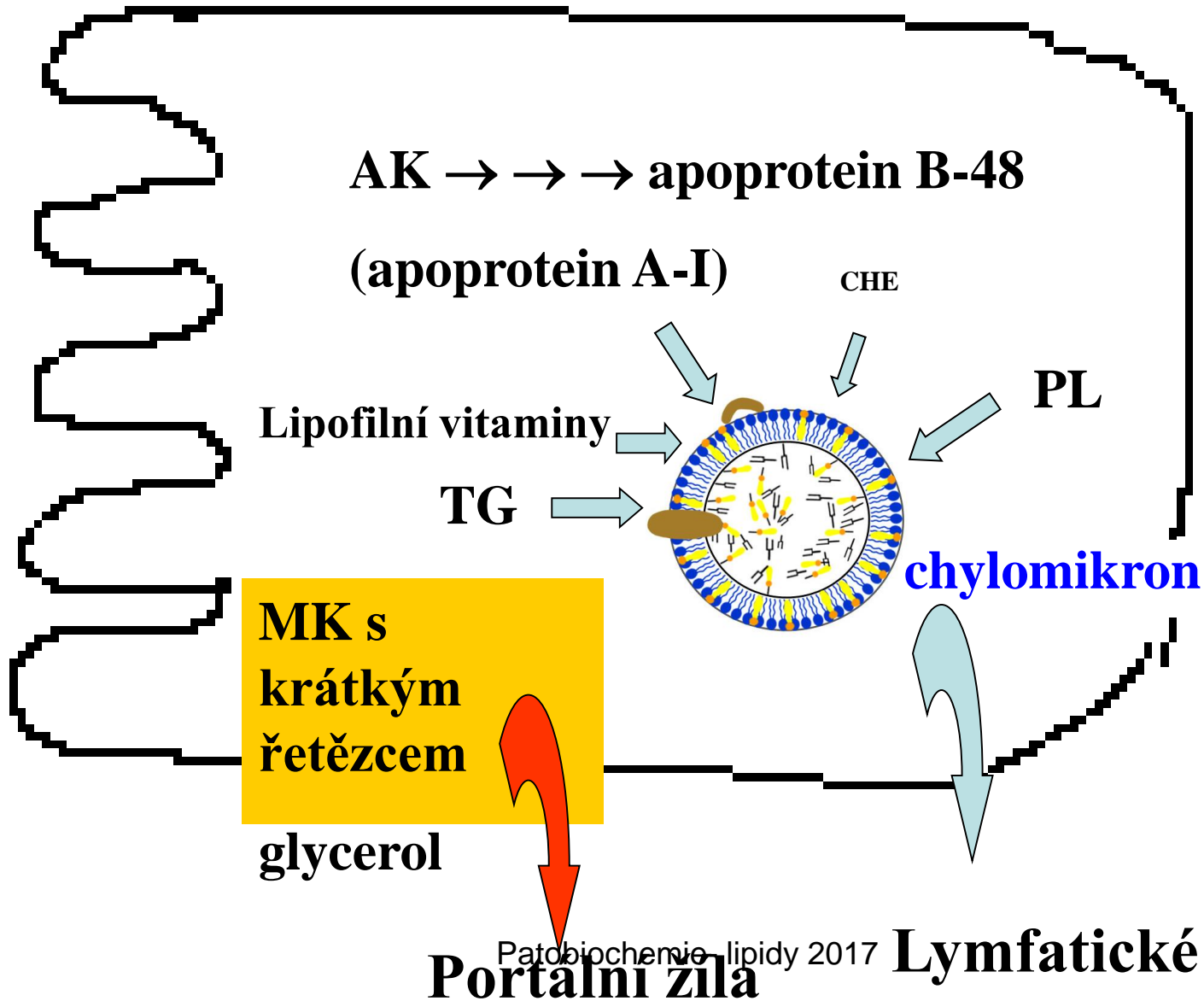
Receptory	Ligand obsažený v LP	Hlavní lokalizace receptoru
ApoE receptor (LRP, LDL-receptor-related protein, protein příbuzný LDL receptora)	zbytky CM, IDL	játra
LDL receptor (ApoE/B-100 receptor)	IDL, LDL	všechny jaderné buňky (nejvíce játra, nadledvinky, gonády)
Scavengerové (odklizecí) receptory (SRA I,II,III, SRB I, CD36)	modifikované LDL	makrofágy
Scavenger receptor B typ 1 (SR-B1)	HDL	játra, steroidogenní tkáně, ostatní tkáně
ABC transporter A1	HDL	všechny tkáně

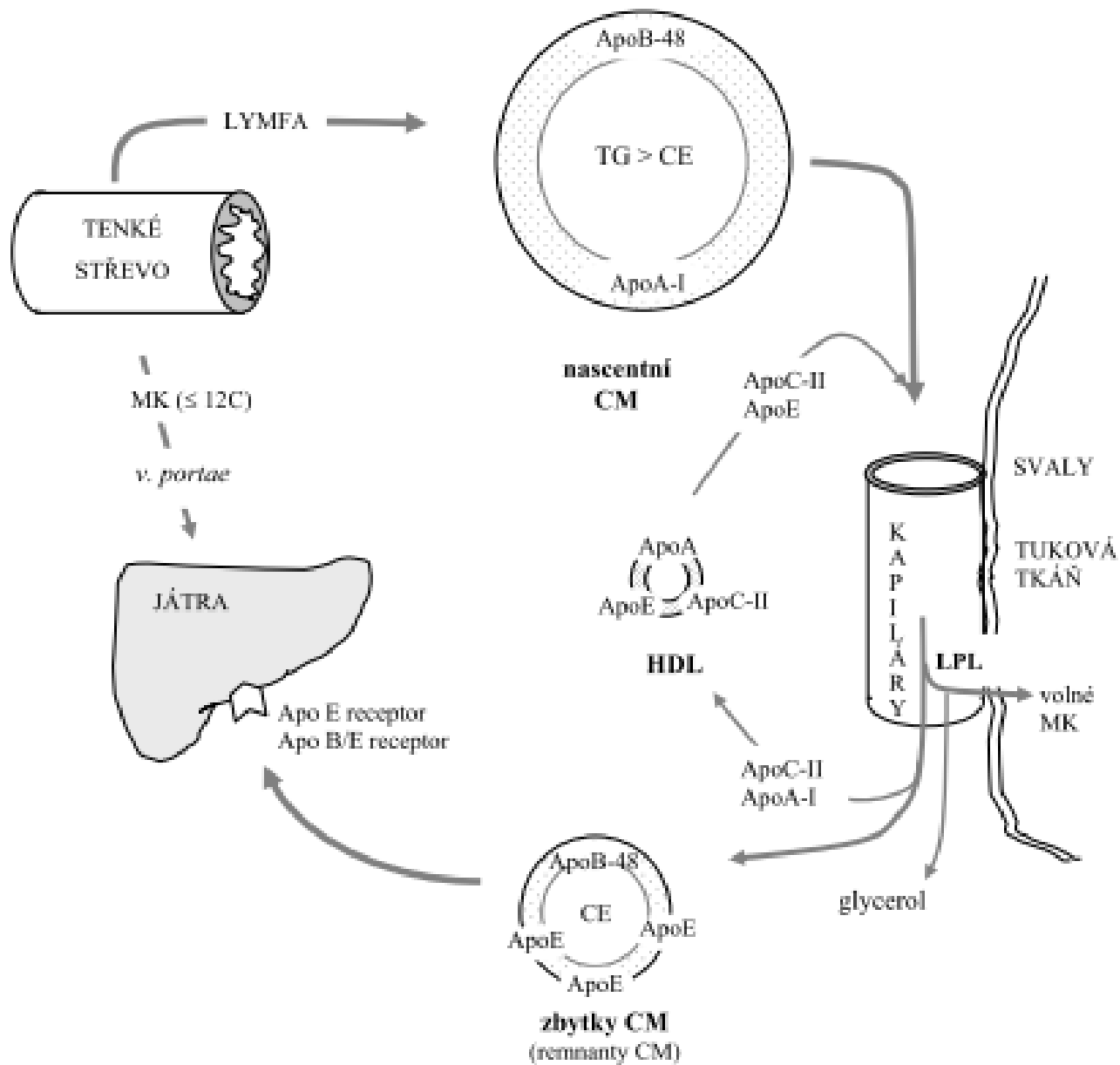
Chylomikrony (CM) – vznik a metabolismus

- vznikají v absorpčních buňkách střevní sliznice
- **nesou TG, CH a lipofilní vitaminy přijaté potravou**
- obsahují apo-B 48, stopy apoA (jiné neumí střevní buňka syntetizovat), syntéza apoB-48 limituje tvorbu CM
- jsou reverzní pinocytosou uvolněny do extracelulárního prostoru a pronikají do **lymfy**
- prostřednictvím lymfatických cév jsou transportovány do **krve** (hrudní dučej) – plazma po jídle je zakalená

Nascentní CM vznikají **v buňkách střevní sliznice**. Vznikají pouze po jídle. Do jejich struktury se zabudovávají resyntetizované TG a fosfolipidy, cholesterol (zčásti esterifikovaný) a lipofilní vitaminy. Hlavní proteinovou komponentou je ApoB-48. Tento protein je strukturně a geneticky příbuzný s apoproteinem B-100 syntetizovaným v játrech a obsaženým ve struktuře VLDL. Oba proteiny jsou kódovány stejným genem. V buňkách tenkého střeva je primární transkript editován a do mRNA je zaveden stop-kodon (konverze cytosinu v kodonu CAA pro glutamin na adenin), který zastaví translaci u aminokyselinového zbytku 2 153. ApoB-48 tak má pouze 48% délky ApoB-100. Pro syntézu CM je ApoB-48 nepostradatelný, **pokud se ApoB-48 nesyntetizuje**, nemůže docházet ani syntéze CM. Porucha se označuje jako **abetalipoproteinemie** a vyznačuje se projevy lipidové malabsorpce. Je rovněž porušena resorpce lipofilních vitaminů.

Vznik chylomikronů





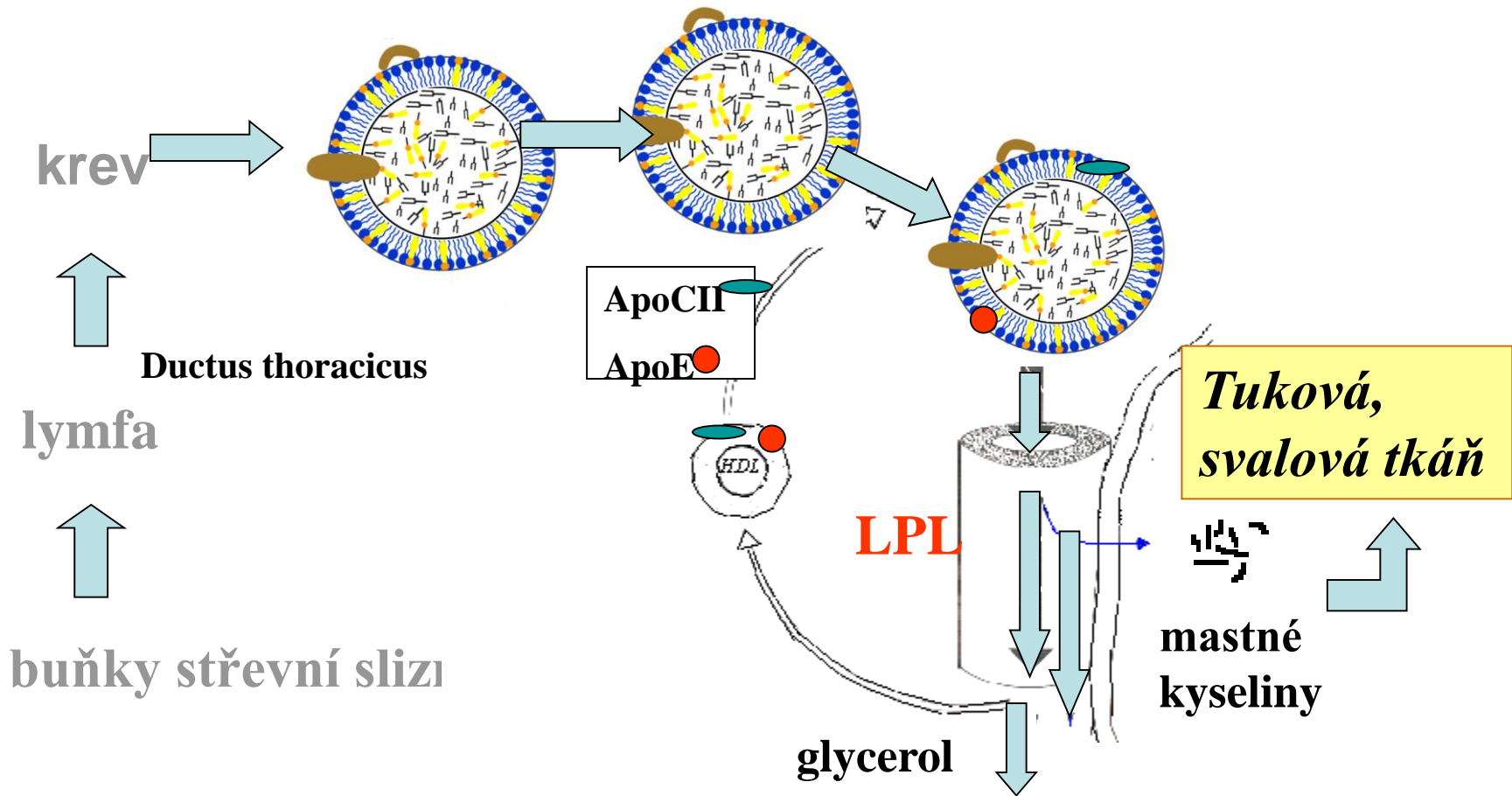
Jaký je osud chylomikronů v krvi ?

- do krve vstupují přes ductus thoracicus 1-2 hod po zahájení jídla
- z HDL jsou na CM přenášeny apo E a apo C-II
- v krevních kapilárách na CM působí lipoproteinová lipasa (LPL)

Procesem exocytózy jsou CM secernovány do chylu lymfatického systému a do krve se dostávají cestou ductus thoracicus. V krvi se CM objevují přibližně 1–2 hodiny po zahájení jídla. Vzhledem k tomu, že proces resorpce lipidů je relativně pomalý děj, dostávají se CM do krve ještě i několik hodin po té. Samotný proces jejich odbourání je však rychlý, čas od vstupu CM do plazmy a jeho vychytáním je méně než jedna hodina. Za fyziologických okolností je vrchol koncentrace CM asi za 3–6 hodin po jídle, jejich biologický poločas je asi 1/4 hodiny a po 9 hodinách jsou úplně odbourány. **Nascentní CM** přijímají apoproteiny (ApoE a ApoC-II) z HDL a přeměňují se na **zralé (mature) chylomikrony**.

Chylomikron v krvi (1.část)

TEST



Apo CII je syntetizováno v játrech

Deficit Apo CII – vzácná vrozená autosomálně recesivní genetická choroba (1/1000 000) – snížení koncentrace Apo CII → snížená rychlost odbourání chylomikronů.

Lipoproteinová lipasa (LPL)

- negativně nabitý enzym na povrchu endotelových buněk kapilár tkání (vázáno pomocí heparansulfátu)
 - přednostně se nachází na povrchu kapilár **tukové tkáně, srdečního a kosterního svalu**
 - je aktivován apo-CII
 - lze jej uvolnit heparinem (vyčechení plazmy po injekci heparinu)
 - syntéza isoenzymu v tukové tkáni – **ADIPOCYTÁLNÍ LPL** je stimulována insulinem, v srdečním a kosterním svalu ne
- deficit LPL způsobuje triacylglycerolemii (1/1 000 000)

Triacylglyceroly CM jsou odbourávány působením lipoproteinové lipasy (LPL), která je pomocí proteoglykanu heparansulfátu zakotvena na lumenální povrchu endotelu kapilární stěny. K aktivaci enzymu slouží ApoC-II. LPL je produkována adipocyty, svalovými buňkami (kosterní a srdeční sval) a buňkami laktující mléčné žlázy. Isoenzym syntetizovaný v adipocytech má vyšší hodnotu Michaelisovy konstanty K_M než isoenzym syntetizovaný ve svalech.

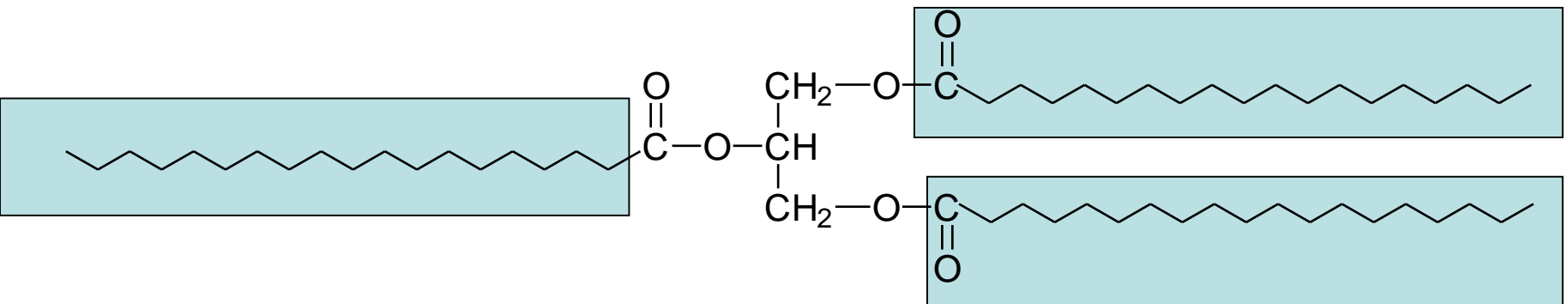
Proto adipocytární LPL

Patobiochemie- lipidy 2017

je aktivní hlavně po jídle, kdy hladina CM je vysoká. Syntéza a uvolnění LPL v adipocytech jsou rovněž stimulovány insulinem.

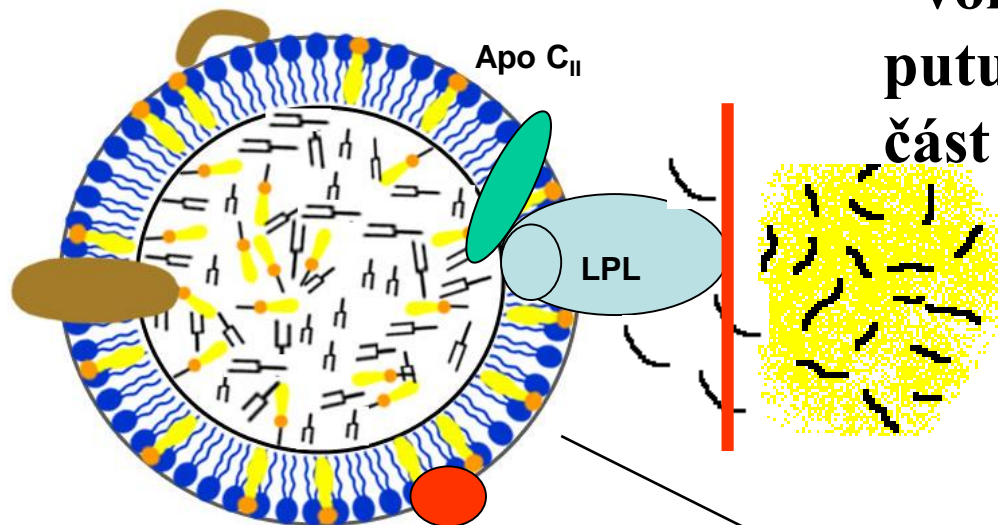
Účinek LPL

- lipoprotein se připojí na enzym vázaný na endotelu
- LPL katalyzuje hydrolýzu TAG obsažených v cirkulujících lipoproteinech:



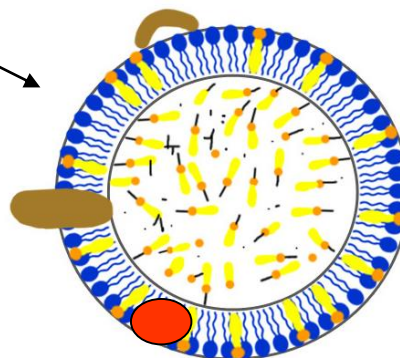
Účinek LPL na CM

CM



- volné mastné kyseliny putují přímo do tkání, část se vrací do plasmy

- lipoproteinová lipasa štěpí TAG na mastné kyseliny a glycerol
- částice se zmenšuje, přechází na chylomikronový zbytek (může přejímat CHE z HDL)

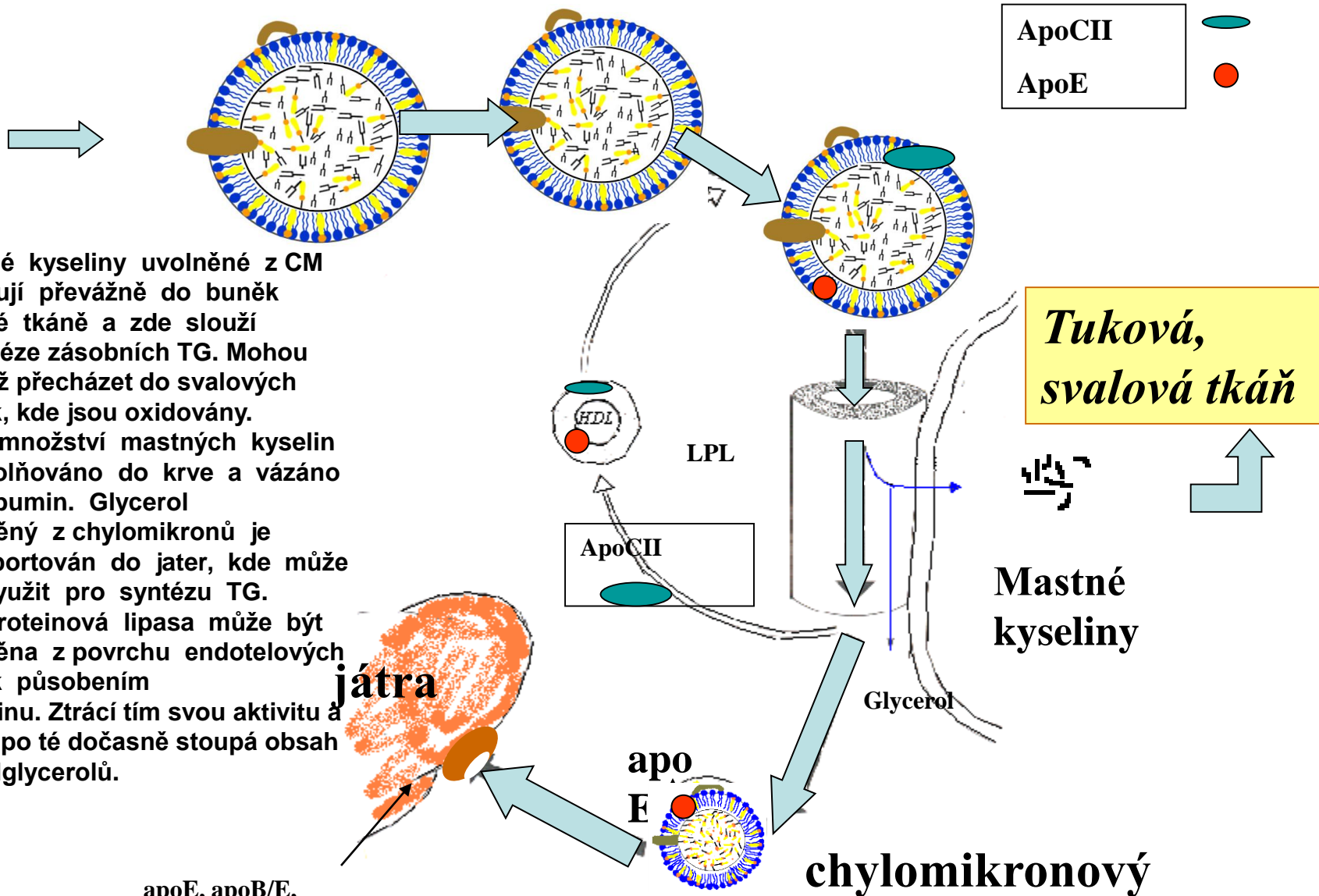


CM-zbytek

(remanty CM)

vychytání játry (Apo-E)

Chylomikron v krvi (2.část)



Mastné kyseliny uvolněné z CM vstupují převážně do buněk tukové tkáňe a zde slouží k syntéze zásobních TG. Mohou rovněž přecházet do svalových buněk, kde jsou oxidovány. Malé množství mastných kyselin je uvolňováno do krve a vázáno na albumin. Glycerol uvolněný z chylomikronů je transportován do jater, kde může být využit pro syntézu TG. Lipoproteinová lipasa může být uvolněna z povrchu endotelových buněk působením heparinu. Ztrácí tím svou aktivitu a v krvi po té dočasně stoupá obsah triacylglycerolů.

apoE, apoB/E,

- **LPL odbourává cca 90% TAG v chylomikronech**
- **chylomikrony v krvi vymizí účinkem LPL do cca 30 min**

Osud MK uvolněných působením LPL

- **β - oxidace ve tkáních (svalová, myokard) - zisk energie**
- **ukládání do TG v tukové tkáni - zásoba**

Další osud chylomikronového zbytku

- vychytán játry (receptorově zprostředkovaná endocytóza)
- dva typy receptorů v játrech:

apo B,E (LDL receptor)

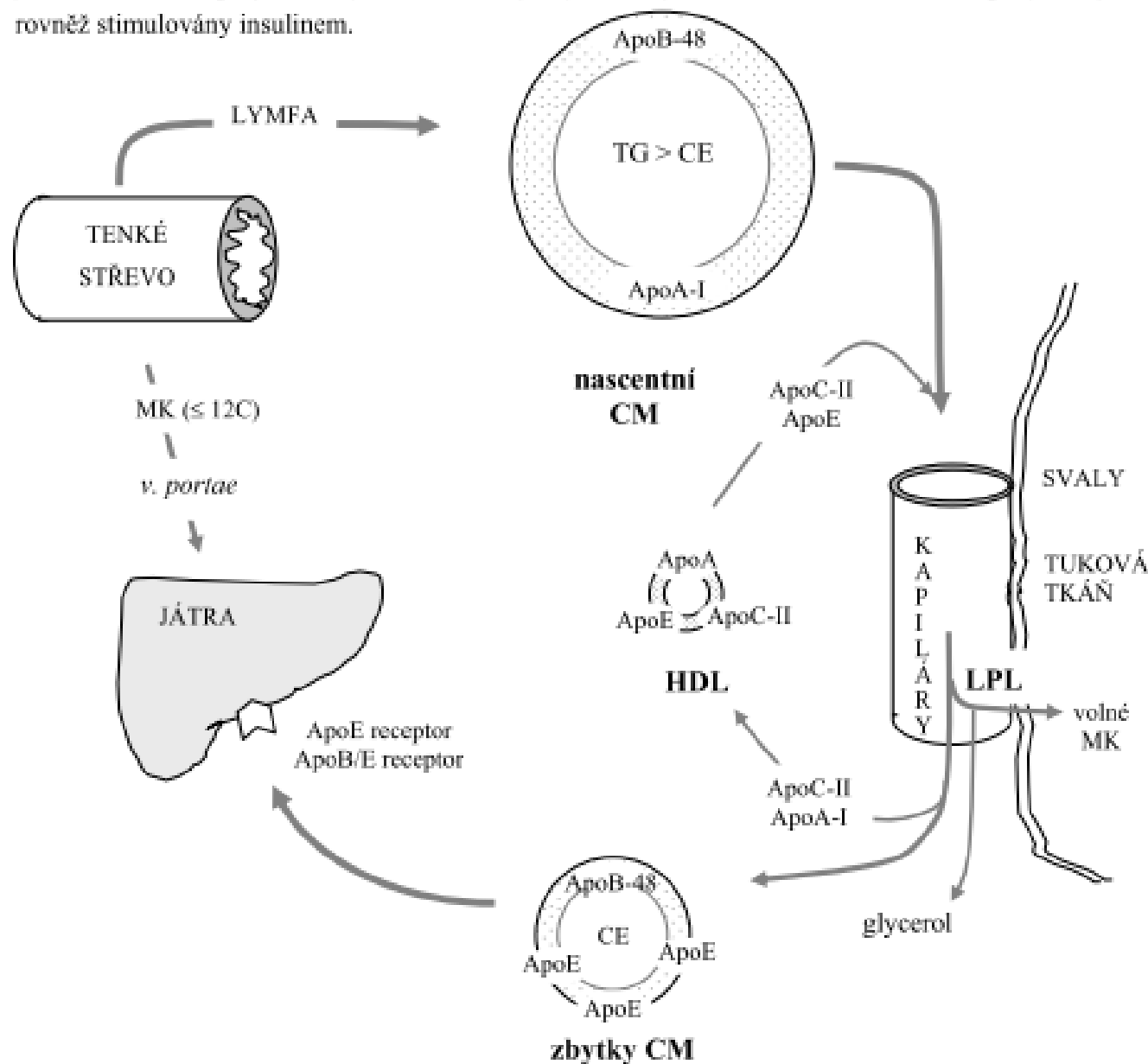
LRP (LDL receptor related protein –též apoE receptor, LRP receptor)

- tím se do jater dostává cholesterol přijatý potravou

Po rozložení převážné části triacylglycerolů se CM zmenší. Jejich hlavní složkou se stává cholesterol. ApoC-II se přesouvá zpět na HDL. Částice se pak nazývají **chylomikronové zbytky (remnanty)**. Remnanty jsou vychytávány receptory na membráně hepatocytů a dochází k jejich endocytóze. Receptory reagují specificky s ApoE a jsou dvojího typu: LDL receptory (ApoB/E) a LRP receptory (LDL-receptor related protein).

Remnanty jsou silně aterogenní. Jsou také cytotoxické a při jejich zvýšené koncentraci se zvyšuje i koagulační aktivita faktoru VII. Za fyziologických okolností mají ale jen velmi krátký biologický poločas a nezasahují významněji do procesu aterosklerózy. Je-li však katabolismus CM zpomalen, vznikají remnantní částice bohatší cholesterolem a chudší na triacylglyceroly, které významně zvyšují riziko kardiovaskulárních onemocnění. Je tomu tak např. u osob s tzv. prodlouženou **postprandiální lipemií**, která je považována za rizikový faktor ICHS.

je aktivní hlavně po jídle, kdy hladina CM je vysoká. Synéza a uvolnění LPL v adipocytu jsou rovněž stimulovány insulinem.



VLDL – vznik a metabolismus

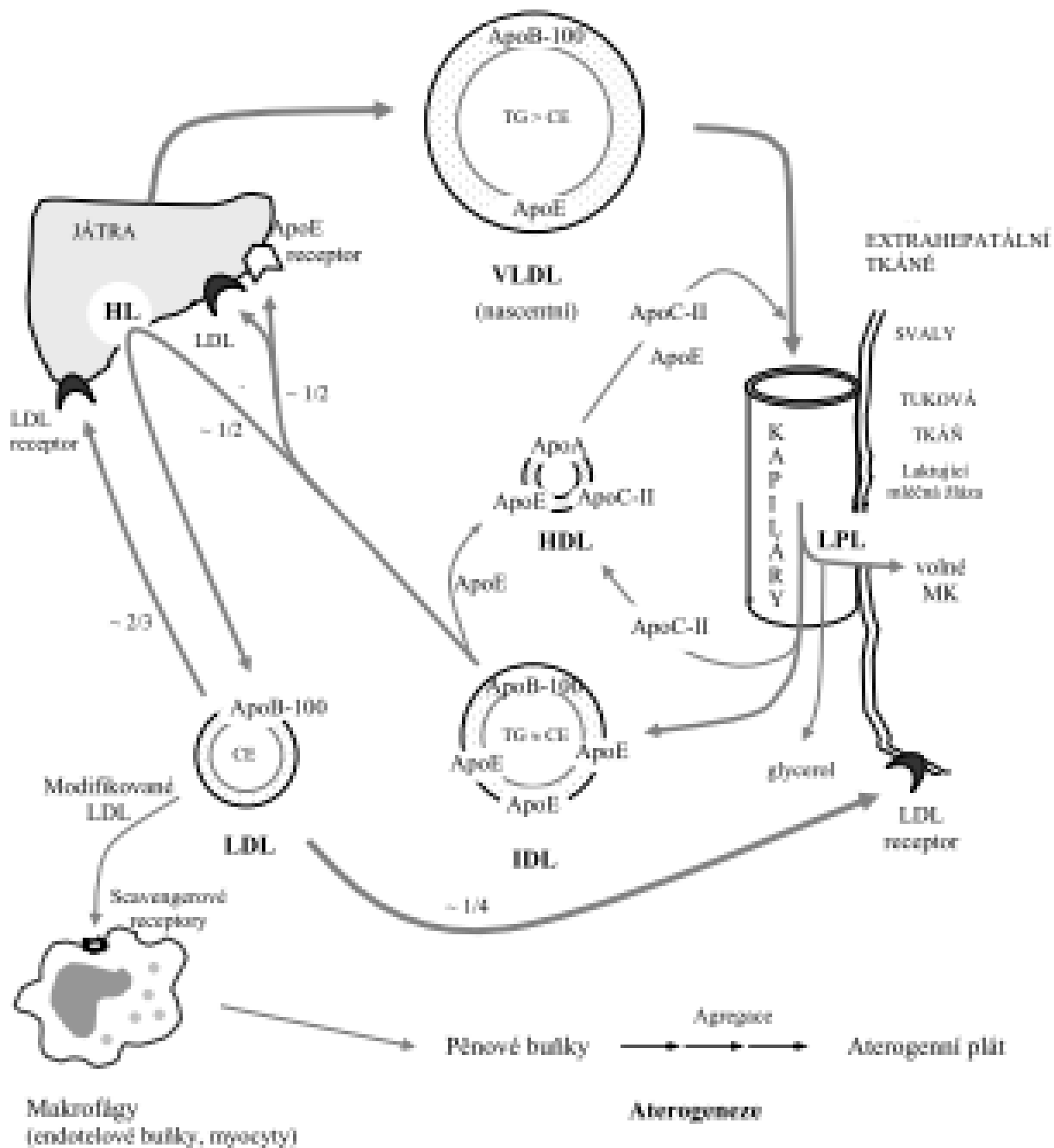
- vznikají v hepatocytech
- nesou CH převážně přijatý potravou
- nesou TG syntetizované v játrech
- obsahují apo-B 100, malá množství Apo-A a Apo-C
- jaterním parenchymem vylučovány do Dissova prostoru, odtud do jaterních sinusoidů

VLDL se tvoří v hepatocytech. Zahrnují TG syntetizované v játrech, cholesterol, fosfolipidy a proteiny. Hlavním proteinem VLDL je ApoB-100. Je to velký protein, který se vine po povrchu částice lipoproteinu. V jaterních sinusoidech se VLDL exocytosou dostávají z hepatocytu přes fenestrováný endotel přímo do krve.

Nascentní VLDL obsahují jen malá množství ApoE a ApoC-II. Podobně jako chylomikrony přejímají tyto apoproteiny z HDL. Rovněž cholesterol je přenášen z HDL na VLDL. Přitom se uplatňuje cholesterolestery přenášející protein (cholesterol ester transfer protein – CETP).

VLDL jsou v krvi přeměňovány pomocí LPL, podobně jako chylomikrony. Po odstranění převážné části triacylglycerolů jsou ApoC-II přeneseny zpět na HDL, převážná část ApoE zůstává součástí pozměněné VLDL částice, která se označuje jako IDL. IDL částice jsou asi z jedné poloviny vychytány hepatocyty (ApoB/E receptor). Zbýlá část IDL je zbavena dalšího podílu triacylglycerolů působením zejména jaterní lipasy.

Jaterní lipasa je zakotvena na sinusoidálním povrchu hepatocytů pomocí heparansulfátu, podobně jako LPL může být uvolněna heparinem, na rozdíl od LPL není aktivována ApoC-II a neštěpí TG v chylomikronech a VLDL. Hydrolyzuje TG v IDL a HDL. IDL se po odstranění TG přeměňují na LDL částice. Ty jsou bohaté na cholesterol a jeho estery. V LDL je obsaženo kolem 70 % celkového plazmatického cholesterolu. Přibližně 2/3 LDL je transportováno do jater a zde vychytáno pomocí ApoB/E receptoru. Zbývající část LDL je transportována krví k extrahepatálním tkáním a zde je vychytávána stejným způsobem. Ligandem pro LDL-receptor je ApoB-100 .



Apo-B 100

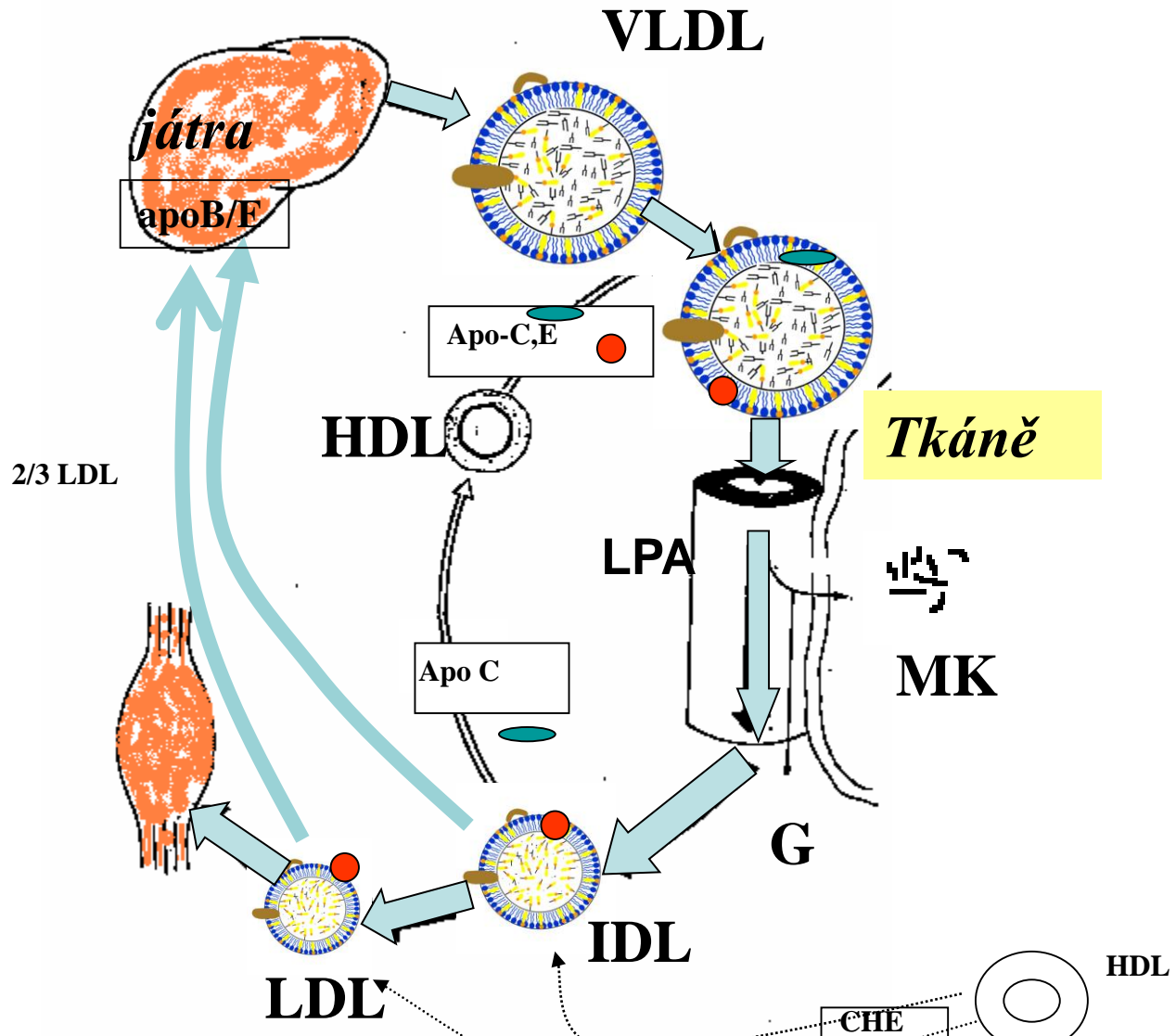
- apoprotein v LDL a VLDL
- Je integrálním proteinem
- velmi dlouhý řetězec (4 536 AK)
- stejný genetický základ apo-B 48 a apo-B 100 (stejná mRNA), apo-B 48 má jen 48% délky apo-B 100)
- syntéza apo-B 100 je inhibována insulinem, VLDL se mohou tvořit až v postresorpční fázi



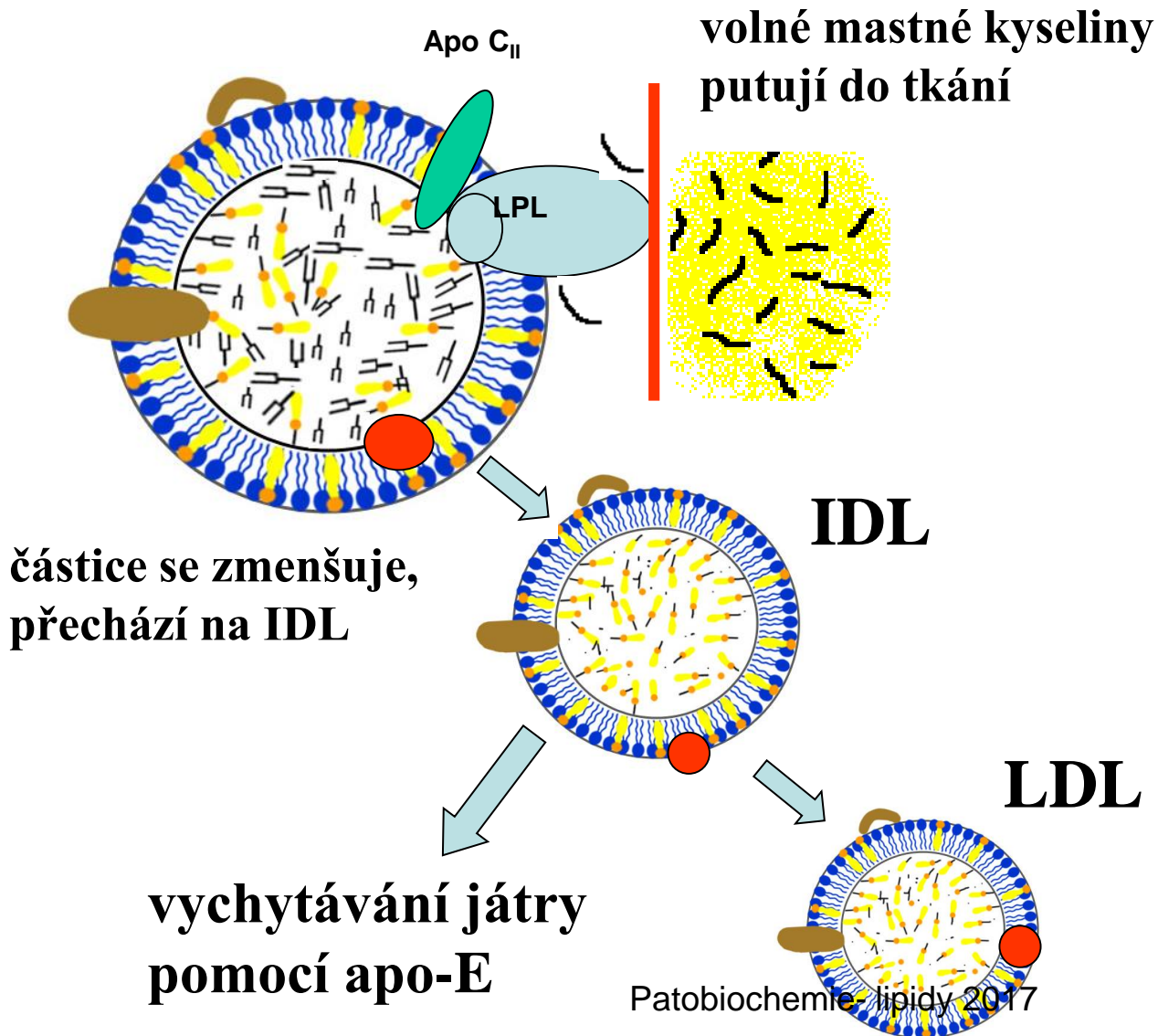
Z čeho pochází TAG v játrech ?

- v játrech probíhá syntéza MK z **acetyl-CoA**
- **acetyl CoA** pochází převážně z metabolismu **sacharidů (po jídle)**
- **volné mastné kyseliny** mohou být **vychytány i z krve (při hladovění)**
- z MK jsou syntetizovány TAG

Přeměny VLDL-přehled



Účinek LPL na VLDL



Metabolismus VLDL

- z HDL jsou na VLDL přenášeny apo E a apo CII
- v krevních kapilárách působí na VLDL **lipoproteinová lipasa** (srovnej metab. CM)
- triacylglyceroly jsou štěpeny na MK a glycerol
- VLDL se mění na IDL
- IDL jsou buď vychytány játry (apo B/E) nebo přeměněny na LDL

Defektní apoE – vzácné postižení, při kterém chybí izoformy apoE3 a apoE4 a pacient má jen apoE2, který jen slabě reaguje s apoE receptory. Je ztíženo vychytávání IDL a chylomikronů játry, dochází k **hypercholesterolemii, xantomata, ateroskleróza.**

Jaterní lipasa

- enzym na luminální stěně jaterních sinusoidů
- obdobný účinek jako LPL
- působí na IDL, VLDL a HDL při průtoku krve játry a odbourává v nich TAG
- je také uvolnitelná heparinem

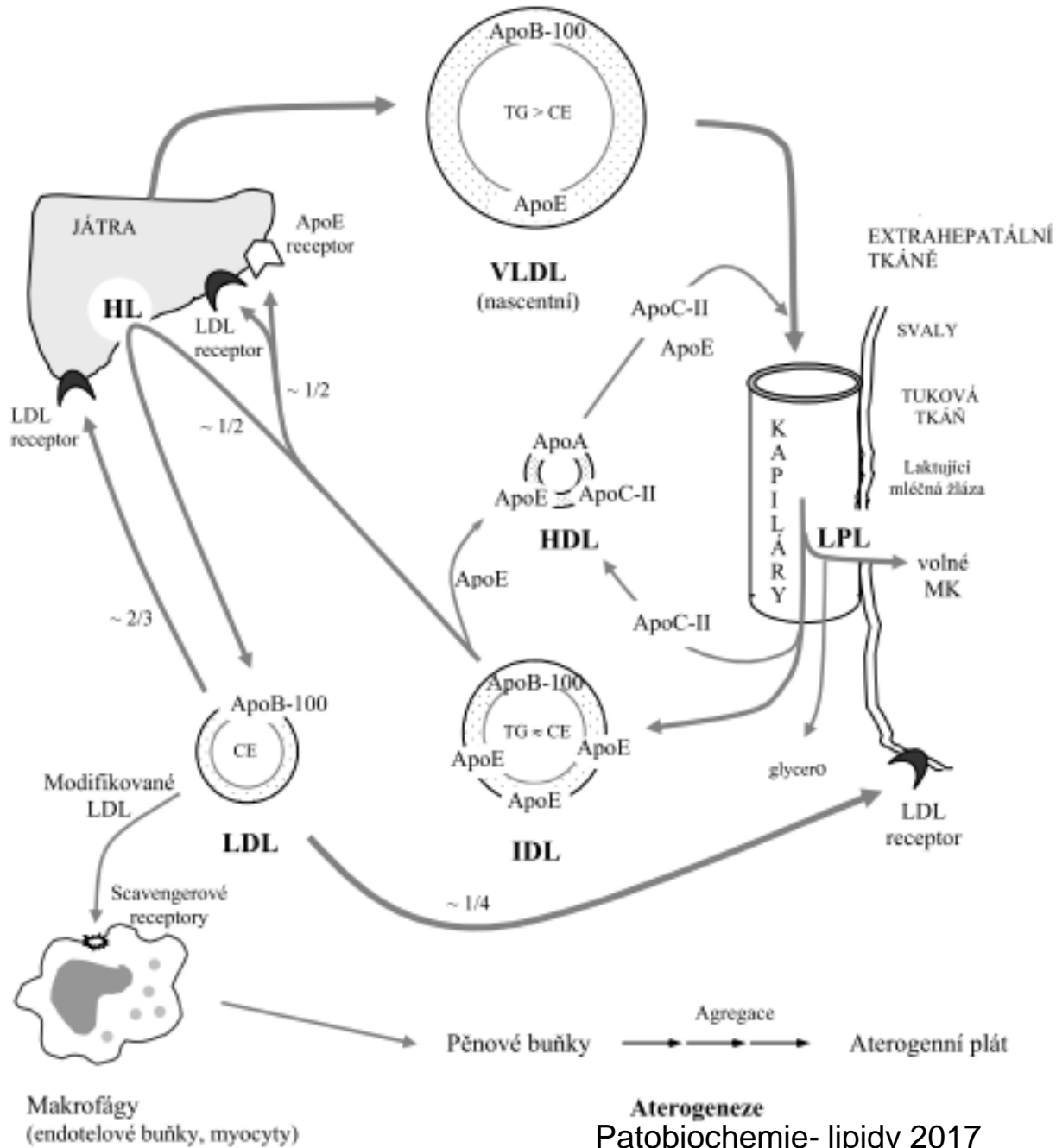
Srdeční a adipocytární LPL

Srdeční LPL má K_M cca 10x menší než adipocytární.

Syntéza adipocytární LPL je aktivována insulinem

Další osudy IDL a LDL

- **IDL i LDL mohou být obohacovány CHE z HDL (role cholesterol ester transfer proteinu CETP)**
- **IDL částice jsou vychytávány játry pomocí Apo-B/E receptoru**
- **LDL jsou vychytávány periferními tkáněmi (1/3) a játry (2/3) receptorově zprostředkovanou endocytozou (Apo-B/E)**
- **za fyziologických podmínek je během 24 hodin katabolizováno 30-40% vzniklých LDL**



Aterogeneze
Patobiochemie- lipidy 2017

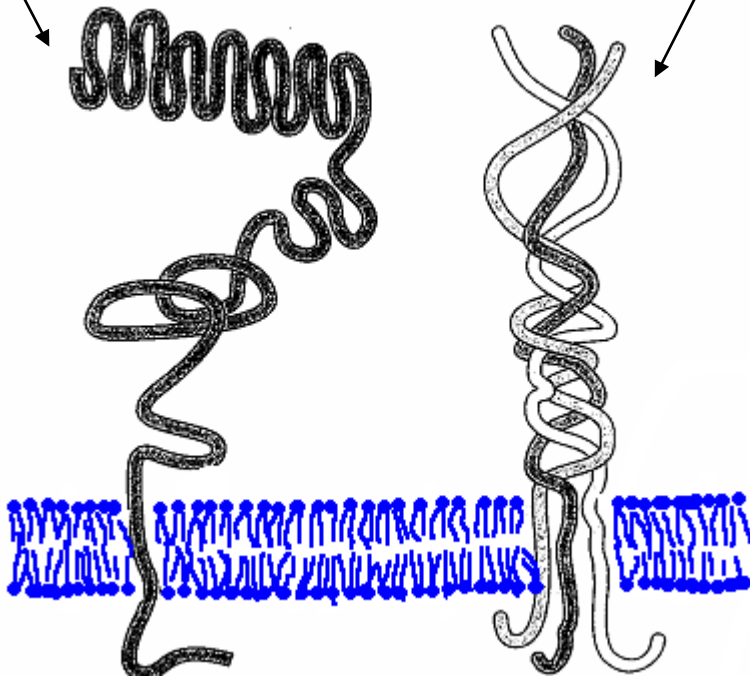
Jaterní lipasa je zakotvena na sinusoidálním povrchu hepatocytů pomocí heparansulfátu, podobně jako LPL může být uvolněna heparinem, na rozdíl od LPL není aktivována ApoC-II a neštěpí TG v chylomikronech a VLDL. Hydrolyzuje TG v IDL a HDL. IDL se po odstranění TG přeměňují na LDL částice. Ty jsou bohaté na cholesterol a jeho estery. V LDL je **obsaženo kolem 70 % celkového plazmatického cholesterolu**. Přibližně 2/3 LDL je transportováno do jater a zde vychytáno pomocí ApoB/E receptoru. Zbývající část LDL je transportována krví k extrahepatálním tkáním a zde je vychytávána stejným způsobem. Ligandem pro LDL-receptor je ApoB-100 .

LDL nejsou homogenní skupinou lipoproteinů. Mohou se lišit svojí velikostí, hustotou a složením: rozlišují se velké LDL1, střední LDL2 a malé LDL3. Malé denzní LDL3 jsou produktem katabolismu atypických velkých VLDL, které jsou tvořeny v játrech při vysoké hladině triacylglycerolů. Mají velkou schopnost pronikat přes cévní endotel, snadno podléhají oxidativní modifikaci a nejsou vychytávány LDL receptory. Vstupují do některých buněk, především makrofágů „scavengerovými“ LDL receptory a urychlují progresi aterosklerózy.

Receptor LDL

LDL receptor (apo B/E receptor)

je regulován intracelulárním obsahem cholesterolu



Nespecifické (scavengerové) receptory (SRA, SRB)

**membránové receptory se širokou specifitou
přítomny na povrchu fagocytujících buněk,
cévního endotelu a Kupferových b. v játrech**

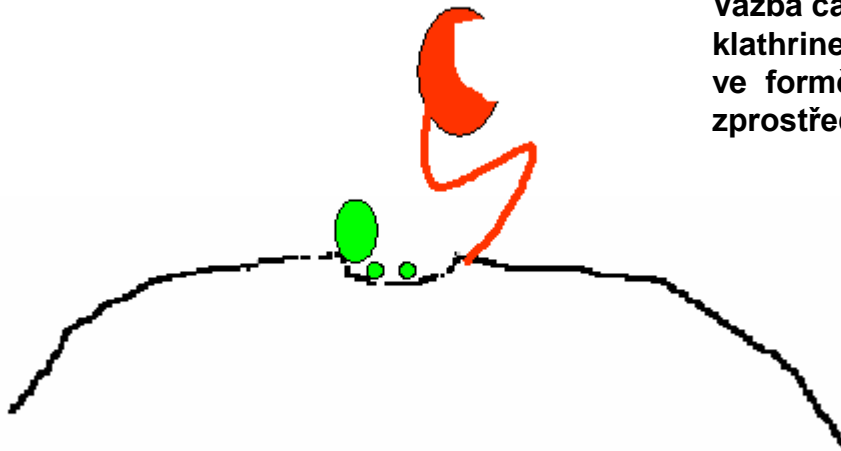
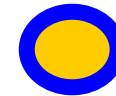
nemají zpětnou regulaci

vychytávají poškozené a nadbytečné LDL

**LDL-receptor je jednořetězový glykoprotein. Prochází
jedenkrát membránou, jeho C-konec se nachází
na cytoplazmatické straně, N-konec, který váže ApoB a
ApoE, je na extracelulární straně.**

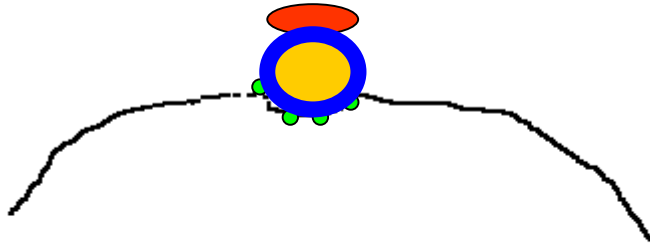
Vychytávání LDL pomocí specifických receptorů

- LDL receptor je negativně nabitý membránový glykoprotein lokalizovaný na povrchu klatrinem povlečených jamek, váže apo E a apo B



Vazba částice na receptor probíhá v jamkách pokrytých klatrinem a vede k internalizaci komplexu ligand-receptor ve formě klatrinem pokrytých váčků (receptorově zprostředkovaná endocytóza).

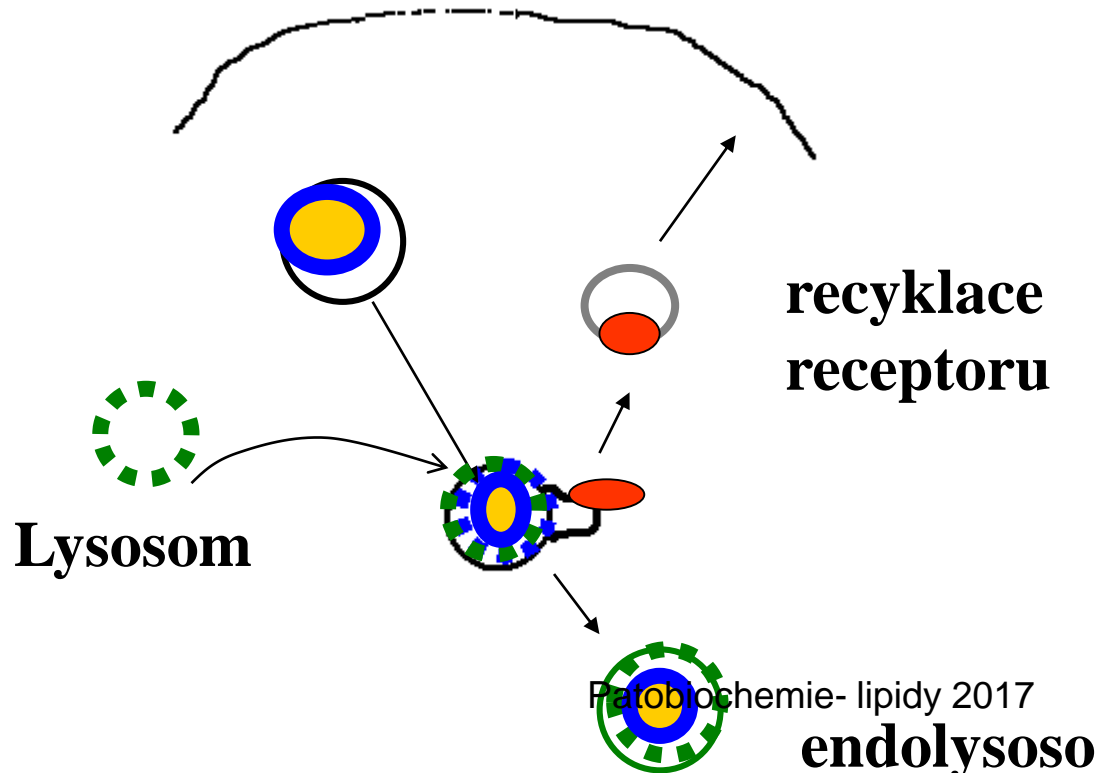
•po navázání LDL je komplex internacionalizován endocytózou



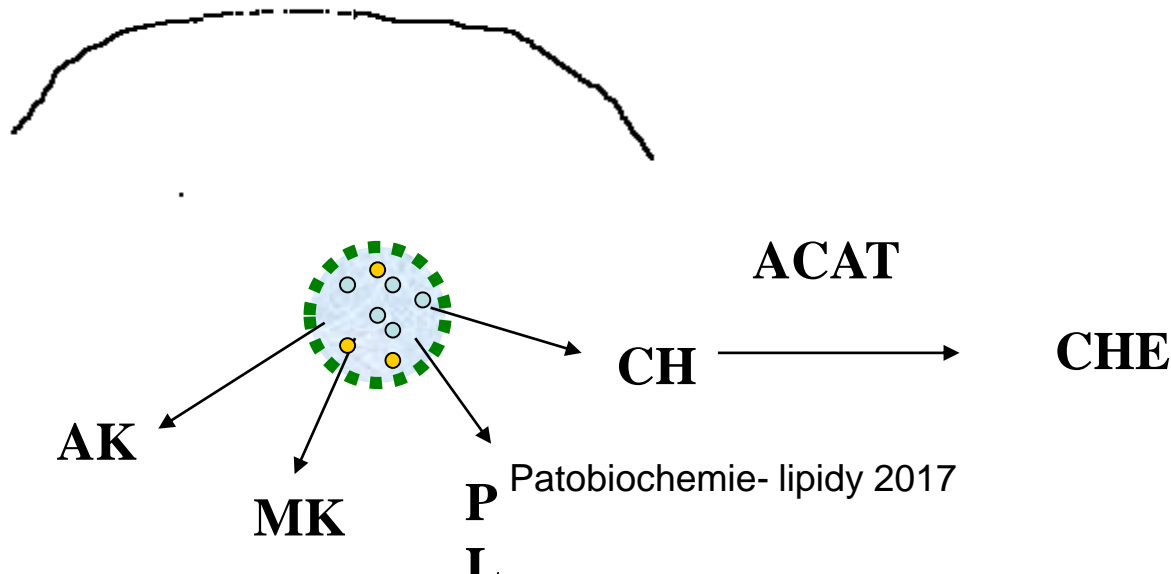
Vazba částice na receptor probíhá v jamkách pokrytých klathrinem a vede k internalizaci komplexu ligand-receptor ve formě klathrinem pokrytých váčků (receptorově zprostředkovaná endocytóza).

Intracelulárně pak vesikly ztrácejí klathrin a fúzí s lyzosity za vzniku endolyzozomů. V této fázi se LDL-receptor odděluje od svého ligandu a vrací se zpět do plazmatické membrány, zatímco komponenty LDL jsou hydrolyzovány působením lyzozomálních enzymů. Volný cholesterol difunduje do cytoplazmy, kde inhibuje HMG-CoA reduktasu a potlačuje její syntézu. Současně je cholesterolem aktivována acyl-CoA:cholesterolacyltransferasa (ACAT) v endoplazmatickém retikulu. Jejím působením dochází k esterifikaci cholesterolu mastnou kyselinou. Akumulace cholesterolu buňce vede k inhibici doplňování LDL receptorů snížením (down-regulací) jejich exprese, čímž buňka blokuje další přísun cholesterolu z krve. Zpětná vazba je realizována membránově vázanými transkripčními faktory nazývanými SREBP (sterol regulatory element binding protein).

- vesikly obsahující LDL ztrácí klatrinový obal a fúzí s lysosomy za tvorby endolysosomů
- LDL se odděluje od svého receptoru, receptor migruje k okraji částice a recykluje zpět do membrány



- pH v endolysosomu klesá, lipoprotein v endolysosomu je degradován, uvolňuje se cholesterol, aminokyseliny, mastné kyseliny, fosfolipidy
- cholesterol je esterifikován **ACAT** (acylCoA-cholesterol-acyltransferasou) a uchován v buňce



Hladina cholesterolu v buňce je striktně regulována

- **down- regulace příjmu ve formě LDL (zvýšená hladina cholesterolu v buňce reguluje počet LDL receptorů na základě regulace transkripce prostřednictvím SREBP)**
- **regulace syntézy cholesterolu**
 - **regulace transkripce genu pro HMG-CoA synthasu prostřednictvím SREBP**
 - **inhibice HMG-CoA – reductasy cholesterolem**

Role sterol regulatory element-binding proteinu (SREBP) v regulaci syntézy a příjmu cholesterolu v buňce

- **prekursor bílkoviny s názvem sterol regulatory element-binding protein (SREBP) je vázán v ER**
- **při snížení obsahu cholesterolu v membráně se z něj proteolyticky uvolňuje N-koncový peptid a migruje k jádru, kde se váže na sterol-regulující elementy přítomné v promotorové oblasti genů regulujících cholesterol**
- **prostřednictvím SREBP je regulována syntéza LDL receptorů a HMGCoA reductasy**

Vychytávání lipoproteinů scavengerovými receptory SRA a SRB

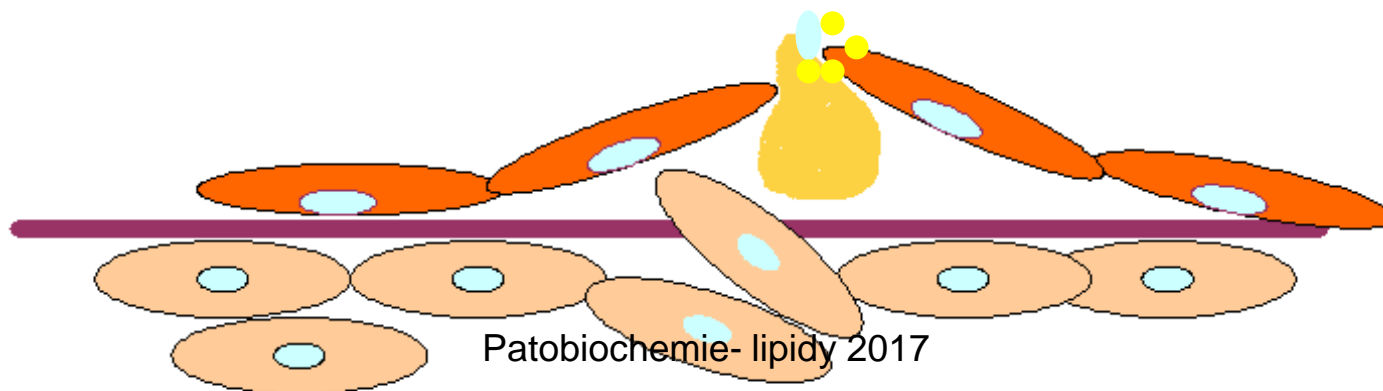
- receptory jsou přítomny na povrchu fagocytujících buněk (makrofágy v cévní stěně, v plicních alveolech a peritoneu, Kupferovy buňky, cévní endotel)
- **receptor nemá zpětnou regulaci**
- přednostně vychytává chemicky modifikované LDL (oxidované, glykované)
- vychytává též nepoškozené LDL, pokud kapacita jejich přirozeného vychytání je překročena

Tvorba pěnových buněk a vznik plaku

- makrofágy naplněné lipidy se stávají pěnovými buňkami
- mohou se akumulovat v subendotelové oblasti cév
- růstové faktory a cytokiny stimulují migraci buněk hladkého svalů a jejich proliferaci

Místo pro adhezi a agregaci destiček

Tvorba plaku



Vliv hormonů na vychytávání LDL v játrech

Insulin a trijodthyronin zvyšují vychytávání LDL játry,
Glukokortikoidy mají opačný efekt.

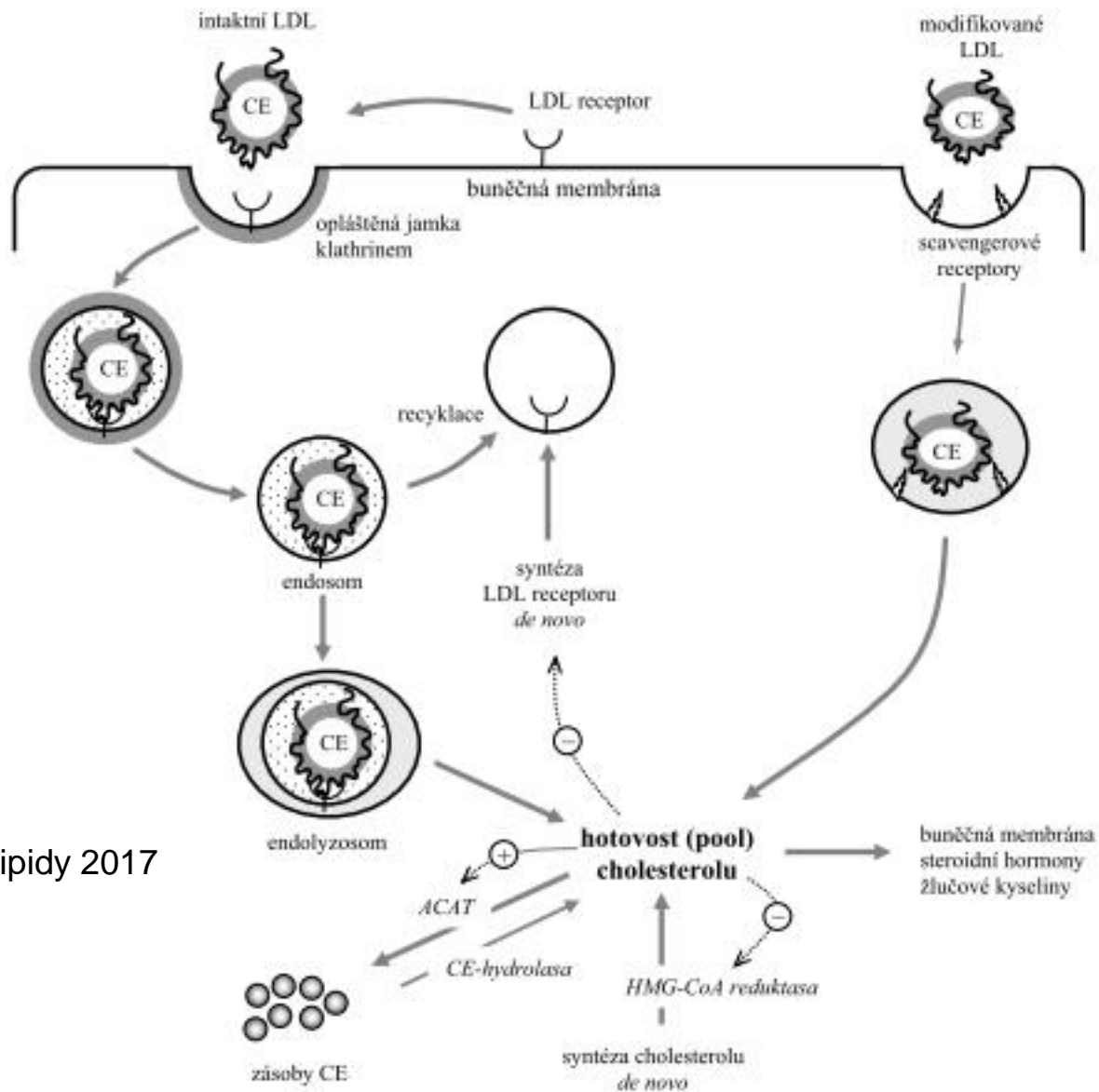
(mechanismus není znám)

nekontrolovaný diabetes a hypothyroidismus jsou rizikovým faktorem atherosklerozy a jsou často spojeny s hypercholesterolemií

Na rozdíl od VLDL a chylomikronů je metabolismus LDL pomalejší a LDL může v plazmě cirkulovat až 3 dny. Ne všechny LDL částice jsou vychytány pomocí LDL receptorů. Makrofágy a některé endotelové buňky mají alternativní lipoproteinový receptor, označovaný jako scavengerový receptor (SR). Jejich afinita k LDL je nižší než u ApoB receptorů a na vychytávání LDL se proto podílí hlavně, když je jejich koncentrace v plazmě vysoká. Mají však vysokou afinitu k poškozeným a chemicky modifikovaným LDL částicím. Tento způsob vychytávání LDL však není zpětně regulován a dochází k postupnému hromadění cholesterolu v buňkách. Vznikají tak postupně pěnové buňky.

Endocytóza zprostředkovaná receptorem

Nespecifická endocytóza



Patobiochemie- lipidy 2017

Defektní LDL receptory – příčina familiární hypercholesterolemie (frekvence heterozygotů 1:500)

Familiární hypercholesterolemie

Defekt tvorby LDL-receptorů

v důsledku **mutace genu pro LDL-receptor** (u homozygotů 1/1000 000, u heterozygotů 1/500)

V krvi koluje velké množství **LDL (ateroskleróza s rychlou progresí)**

Buňka produkuje nadměrné množství cholesterolu

Zvýšené riziko srdečního infarktu

Početné mutace genu pro LDL-receptor jsou asociovány s poruchami jeho funkce, které označovány jak familiární hypercholesterolemie. Frekvence výskytu v naší populaci je přibližně 0,2%. Pacienti s touto chorobou jsou postiženi progradující aterosklerózou. Ve většině případů se jedná o snížení nebo úplné potlačení tvorby LDL-receptorů v důsledku aberantní alely, v některých případech může jít o poruchu, při níž je sice LDL-receptor syntetizován a transportován k povrchu buňky, avšak v důsledku záměny aminokyseliny nebo jiné strukturní změně ztrácí afinitu k LDL. Důsledkem je snížené nebo zcela zastavené vychytávání LDL částic.

Syntéza cholesterolu v buňkách není

inhibována a hladina cholesterolu v krvi stoupá. Částice LDL podléhají modifikacím a jsou vychytávány scavengerovými receptory.

Klinicky je onemocnění charakterizováno xantomaty na šlachách a zvýšeným rizikem srdečního infarktu. Terapie onemocnění je obtížná, dieta nepomáhá.

Insulin a trijodthyronin zvyšují vychytávání LDL játry, zatímco glukokortikoidy mají opačný účinek.

Mechanismus tohoto efektu není znám. Lze tím však vysvětlit, proč diabetes a hypothyroidismus jsou spojovány s rizikem hypercholesterolemie a aterosklerózy.



Charakteristická xantomata na šlachách

TEST

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** (chromosom19);- bylo popsáno více než 700 různých mutací

LDL receptor (spolu s částí membrány - "coated pits") periodicky (cca 1 × 10min) recykluje mezi cytoplazmou a membránou a pohlcuje LDL částice, po jejich uvolnění se vrací zpět do membrány

LDL je působením lysozomálních enzymů rozložen na volný cholesterol a 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 [$<5.2\text{mmol/l}$] u heterozygotů a čtyř- až pětinašobek u homozygotů

důsledky FH

- u nemocných se tvoří mnohočetné xantomy, příp. šlachová xantelazmata a arcus corneae
- ale hlavně nemocní s nerozpoznanou a neléčenou FH jsou zejm. ohroženi předčasnou aterosklerózou a časným úmrtím zpravidla na fatální infarkt myokardu

u heterozygotů se manifestní kardiovaskulární onemocnění objevuje ve čtvrté dekádě

u homozygotů již v dětství a pokud je FH neléčena, vede k úmrtí ve druhé dekádě.

molekulárně-genetická diagnostika suspektních případů a rodin 32 molekulárně rodin, dispenzarizace nemocných a **agresivní hypolipidemická léčba** je podstatou sekundární prevence



AD, 1:500 mutace postihující **gen pro LDL-receptor** (porucha struktury nebo funkce receptoru pro LDL) LDL se nevstřebávají, hromadí se v organismu, a poškozují stěnu cév. hlavní důsledek: předčasný vývoj AT koronárních tepen Nejčastější projevy: šlachové xantomy a arcuscorneae, projevy předčasné aterosklerózy (ICHS) LDL-receptorů (=apoB-receptorů) na povrchu fibroblastů, adipocytů, buněk hladké svaloviny nebo snížení. hromadí se v cirkulaci

TEST

Role HDL v metabolismu

reverzní transport cholesterolu (RTC)

- HDL přejímají cholesterol z periferních tkání a zprostředkují jeho transport do jater

Existuje několik typů HDL

- liší se velikostí, tvarem, obsahem lipidů a apoproteinů
- mají i různé funkce
- hlavní subfrakce dle denzity: HDL₂, HDL₃
- HDL podléhají v cirkulaci přeměnám (**remodelace HDL**)

HDL – vznik a metabolismus

- základem HDL je apo AI a apo AII (z jater, apo AI též ve střevě), obsahují též apoC a apo E
- pro transport cholesterolu ze tkání mají význam malé částice tzv. „*lipid free*“ a „*lipid poor*“ apo A
- jsou secernovány játry a enterocyty a rovněž vznikají v cirkulaci z velkých HDL částic, povrchových vrstev VLDL a chylomikromů

HDL částice slouží jako **mobilní rezervoár apoproteinů (ApoE a ApoC-II)**, které poskytují chylomikronům a VLDL částicím.

Po té, co tyto lipoproteiny ztratí převážnou část svých triacylglycerolů a tím se zmenší, ApoC-II a část ApoE se vrací zpět na HDL. HDL hrají významnou roli v **reverzním transportu cholesterolu**, tj. v transportu nadbytečného cholesterolu z buněk periferních tkání do jater.

Jak je cholesterol skladován v buňce?

- **Estery cholesterolu** jsou uchovány ve formě kapének cytoplazmě
- Reverzní transport cholesterolu je zahájen hydrolýzou pomocí *cholesterylesterhydrolázy*
- **Volný cholesterol** je transportován k buněčné membráně

Jak HDL přejímá cholesterol ze tkání ?

dva předpokládané mechanismy

difuzní

tvorba nových HDL

Druhým mechanismem je tvorba nových HDL z apoproteinů (lipid free and lipid poor částice) a buněčných fosfolipidů. Transport cholesterolu a fosfolipidů do těchto částic je zprostředkován ABC transportery A1. Deficit ABC transporteru A1 je příčinou Tangiérový choroby. Je způsoben mutacemi v genu pro ABCA1.

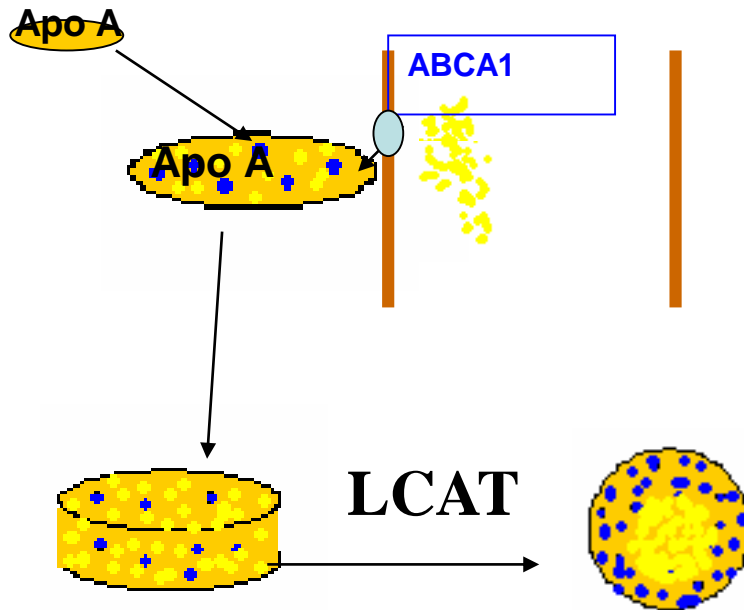
Pro přenos cholesterolu z buněk periferních tkání jsou navrženy dva mechanismy. První mechanismus (označovaný jako difuzní) předpokládá nespecifický eflux cholesterolu z povrchu buněčné membrány na HDL.

HDL se připojují k povrchu buňky pomocí receptoru SR-B1 a na přenosu cholesterolu se podílí ABCG4 (ATP-binding cassette protein G4). Koncentrační gradient cholesterolu potřebný pro tento transport zprostředkovává **LCAT** na povrchu HDL. LCAT je syntetizována v játrech, vázána na povrch HDL a aktivována ApoA-1 v HDL. Účinkem tohoto enzymu je cholesterol na povrchu HDL esterifikován mastnou kyselinou, tím se stává nepolární a zanořuje se do nitra částice

Tvorba nových HDL

Lipid poor
částice

Periferní
tkáň



diskoidní HDL

sferické HDL

Tangierova choroba –
extrémně vzácná genetická
porucha – chybí funkční
ABCA1 transportér

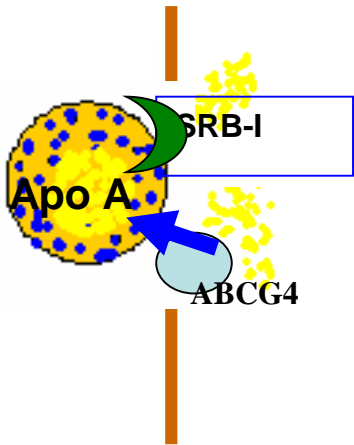
Dochází k intracelulární
akumulaci lipidů

Druhým mechanismem je tvorba nových HDL z apoproteinů (lipid free and lipid poor částice) a buněčných fosfolipidů. Transport cholesterolu a fosfolipidů do těchto částic je zprostředkován ABC transportery A1. Deficit ABC transporteru A1 je příčinou Tangiérový choroby. Je způsoben mutacemi v genu pro ABCA1.

* Exprese genů pro ABCA1 je regulována množstvím cholesterolu v buňkách

Difuzní mechanismus

Periferní tkáň



- HDL se připojují k povrchu buňky pomocí receptoru SR-B1
- na přenosu cholesterolu se podílí ABCG4 (ATP-binding cassette protein G4).
- koncentrační gradient cholesterolu potřebný pro tento transport zprostředkovává LCAT na povrchu HDL.

SR-B1 receptor

HDL-receptor s dvojakou rolí při metabolismu HDL

- V játrech a steroidogenních tkáních váže HDL pomocí apo A-I a zajišťuje transport cholesterolu z HDL do buňky
- Ve tkáních zajišťuje transport cholesterolu z buňky do HDL. Reaguje i s makrofágy.

V dalších přeměnách HDL hrají významnou roli:

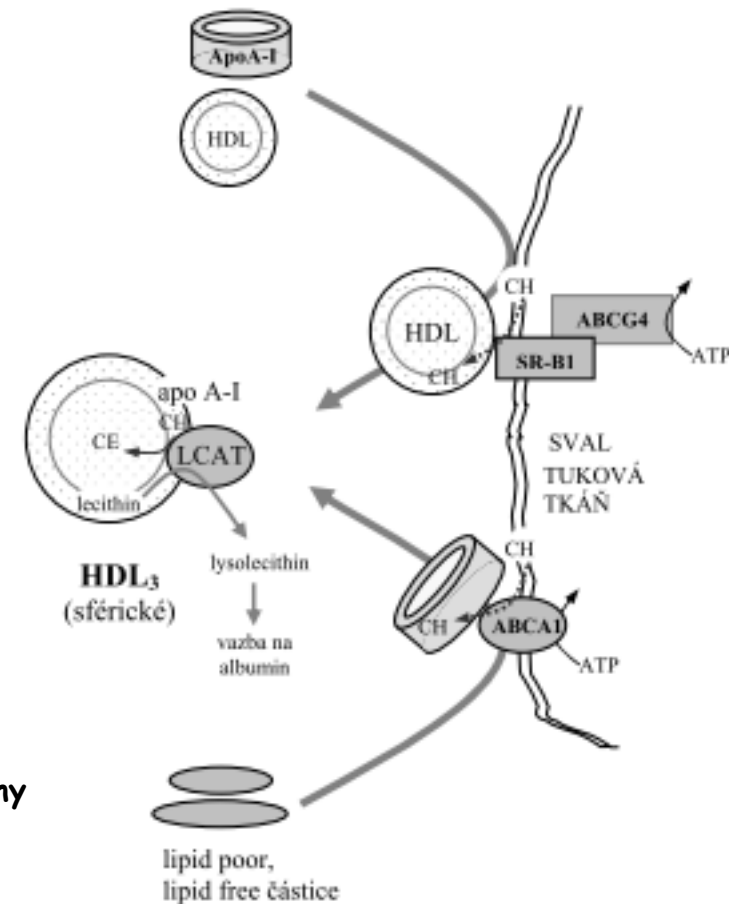
**lecitincholesterolacyltransferasa (LCAT),
cholesterolester-transfer-protein (CETP)**

LCAT přenáší acyl MK z lecitinu (fosfatidylcholinu) na cholesterol, plasmatický enzym, působí na povrchu HDL, je aktivován apo A-I

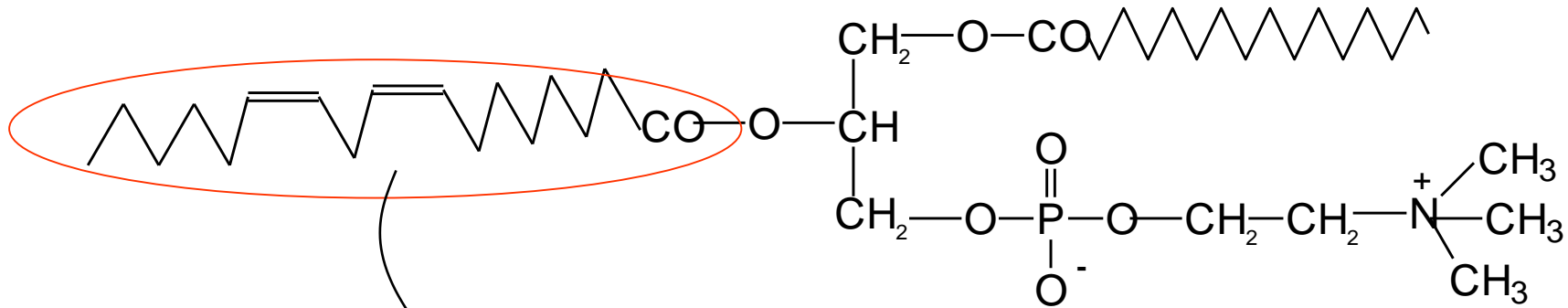
Periferní cholesterol, který byl zachycen v HDL a esterifikován pomocí LCAT může být do jater transportován jednou ze dvou možných cest. HDL-2 částice mohou sloužit jako donory cholesterolu pro remnanty a zbytky VLDL. Přenos je zprostředkován CETP (cholesterol-transfer protein) a je provázen transportem triacylglycerolů v opačném směru. Zbytkové lipoproteiny jsou pak vycíhány játry

Druhý mechanismus spočívá v přímém vycíhání HDL-cholesterolu v játrech a steroidogenní tkáni. Je podmíněno vazbou HDL na scavengerový receptor typu SR-B 1. Při této interakci s receptorem nedochází k endocytóze částice, pouze přesunu cholesterolu esterů z nitra HDL do membrány příslušné buňky. SR-B1 receptory tak mají dvojitou roli v reverzním transportu cholesterolu - uplatňují se na počátku, při efluxu cholesterolu z periferní buňky do HDL a po té v konečné fázi, při transportu cholesterolu z HDL do jaterní buňky (nebo steroidogenní buňky).

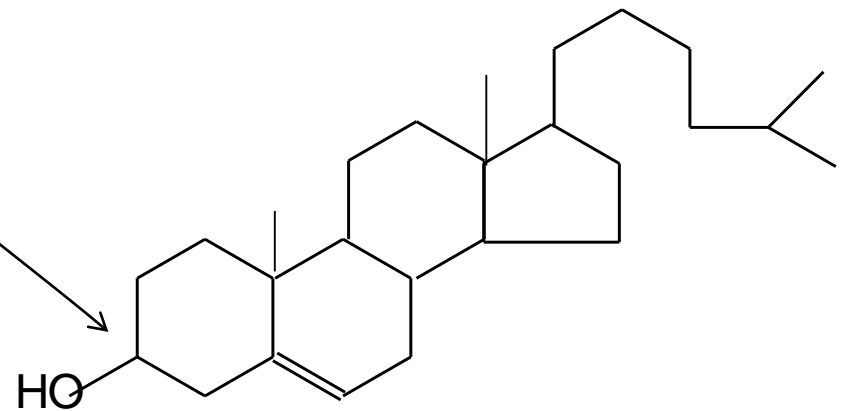
HDL částice jsou v plazmě asociovány s enzymem paraoxonásou 1 (PON1). PON1 je glykoprotein, který je syntetizován v játrech, následně secernován do krve a zde je asociován s HDL. PON1 je esteráza, která je schopna hydrolyticky štěpit organofosfáty (paraoxon je jedním z nich). Má velmi širokou substrátovou specificitu. Její role v metabolismu fosfolipidů spočívá v tom, že hydrolyticky štěpí oxidované fosfolipidy a také ne dosud známým mechanismem inhibuje peroxidaci lipidů v LDL. Nízká hladina PON1 je pokládána za nezávislý prediktor koronárních onemocnění.



Funkce LCAT



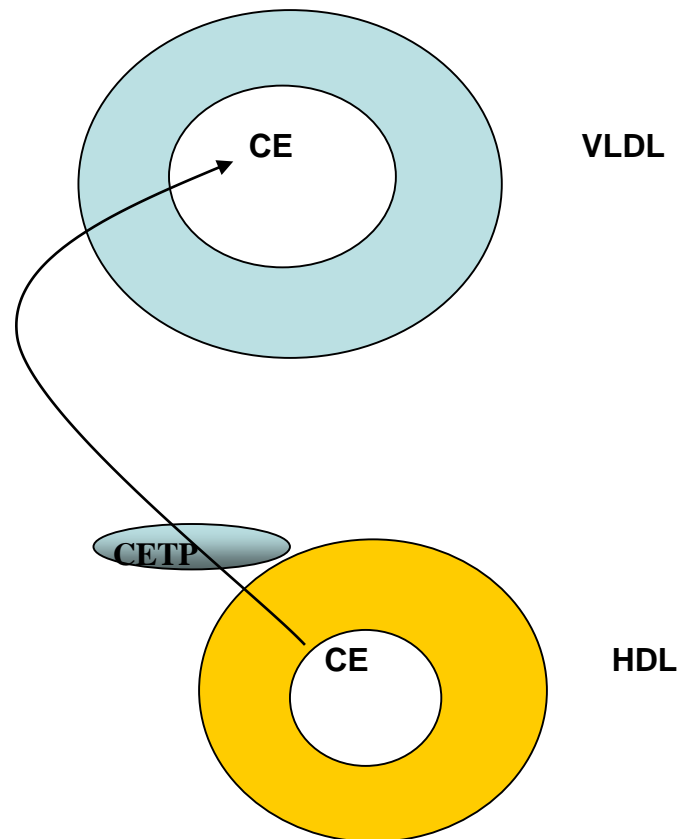
- LCAT přenáší acyl MK na OH skupinu cholesterolu
- neesterifikovaný cholesterol se přeměňuje na esterifikovaný – ten je méně polární a objemnější, zanořuje se do nitra HDL
- deficit LCAT vede k zastavení zpětného transportu cholesterolu, HDL zůstává v diskoidní formě



CETP

Cholesterolester –transfer-protein

Přenáší esterifikovaný cholesterol z HDL na ostatní lipoproteiny



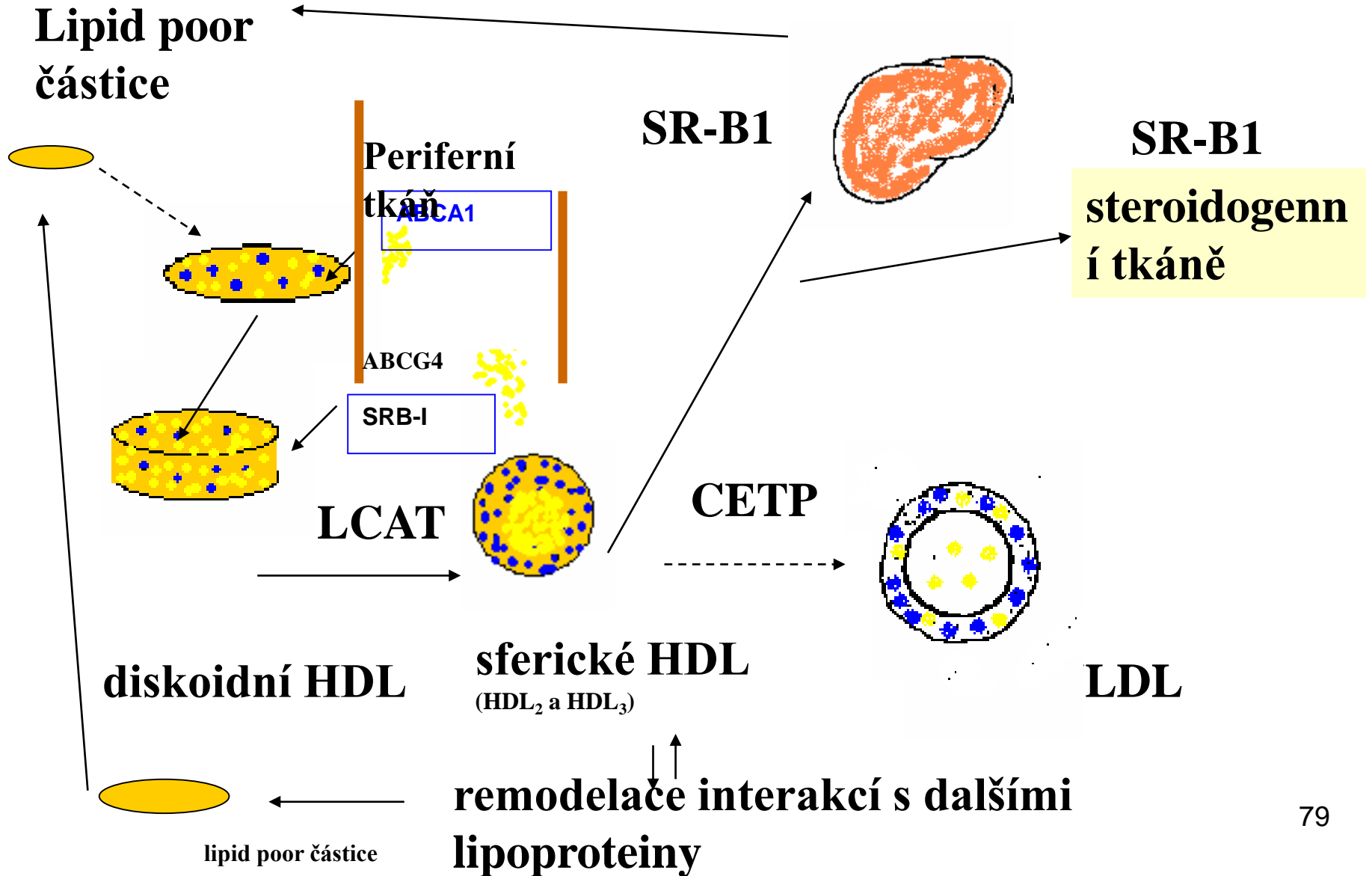
Další osudy HDL

- esterifikovaný cholesterol vznikající účinkem LCAT je nepolární a zanořuje se do nitra částice
- tak vznikají sferické HDL částice
- sferické HDL interagují s ostatními lipoproteiny
- rychlá esterifikace cholesterolu účinkem LCAT způsobuje, že většina HDL v plazmě má sférický tvar
- v játrech (a steroidogenních tkáních) jsou HDL vychytány pomocí SR-B I receptoru a pravděpodobně i dalšími mechanismy

SR-B1 receptor a vychytání cholesterolu v játrech

- **HDL se váže na receptor**
- **nedochází k endocytose**
- **cholesterol je transportován do buněk**
- **HDL se po té odděluje od receptoru a vstupuje znovu do cirkulace**
- **exkrece cholesterolu do žluče je zprostředkována ABCG transportérem**
- **část cholesterolu je přeměněna na žlučové kyseliny**

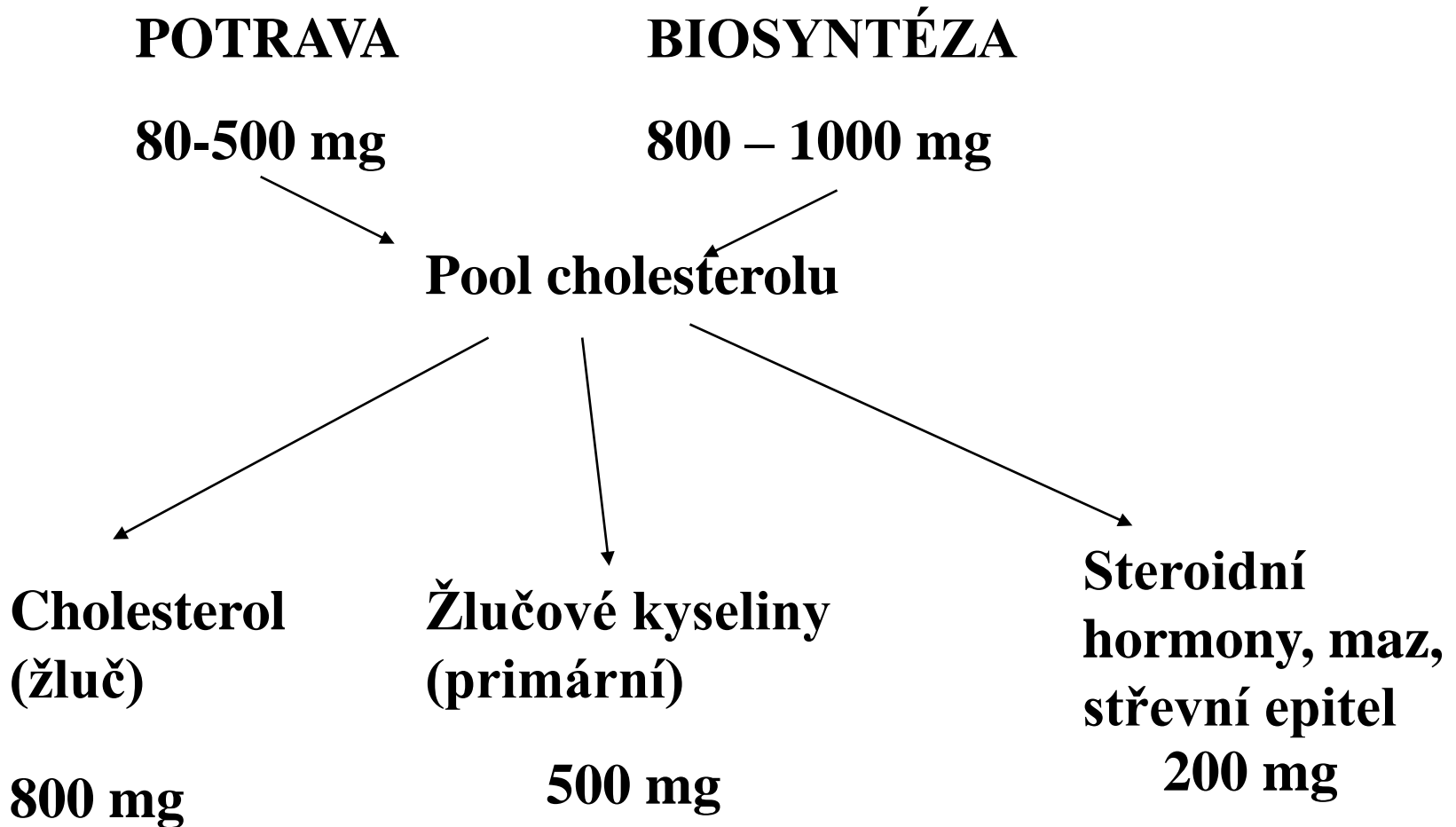
Přeměny HDL - dokončení



Metabolismus HDL shrnutí

- HDL jsou nejmenší a „nejhustší“ lipoproteiny. Na základě velikosti a hustoty se dělí do podtříd HDL 2 a HDL 3 .
- **HDL 3** mají větší hustotu a jsou menší.
- Prekursory těchto HDL tzv. diskoidní HDL. Jsou syntetizovány hlavně v játrech, v menším rozsahu v buňkách střevní sliznice a obsahují jen proteiny a fosfolipidy. Postupnými interakcemi se přeměňují na HDL 3 a HDL 2 .
- HDL částice slouží jako **mobilní rezervoár apoproteinů (ApoE a ApoC-II)**, které poskytují chylomikronům a VLDL částicím.
- Po té, co tyto lipoproteiny ztratí převážnou část svých triacylglycerolů a tím se zmenší, ApoC-II a část ApoE se vrací zpět na HDL. HDL hrají významnou roli v **reverzním transportu cholesterolu, tj. v transportu nadbytečného cholesterolu z buněk periferních tkání do jater.**
- Pro přenos cholesterolu z buněk periferních tkání jsou navrženy dva mechanismy. První mechanismus (označovaný jako difuzní) předpokládá nespecifický eflux cholesterolu z povrchu buněčné membrány na HDL.
- HDL se připojují k povrchu buňky pomocí receptoru SR-B1 a na přenosu cholesterolu se podílí ABCG4 (ATP-binding cassette protein G4). Koncentrační gradient cholesterolu potřebný pro tento transport zprostředkovává **LCAT** na povrchu HDL. LCAT je syntetizována v játrech, vázána na povrch HDL a aktivována ApoA-1 v HDL. Účinkem tohoto enzymu je cholesterol na povrchu HDL esterifikován mastnou kyselinou, tím se stává nepolární a **zahoruje se do nítra částice.**

Bilance cholesterolu za 24 h



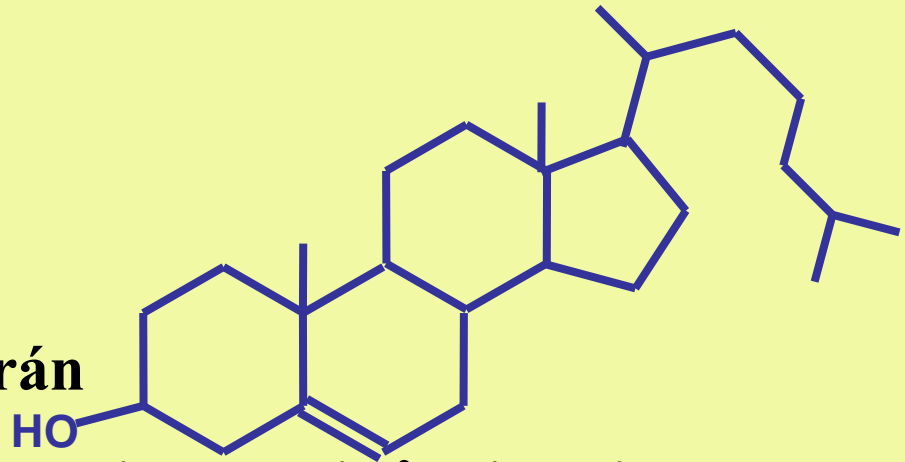
1000-1500 mg/den je vylučováno

Syntéza a metabolismus cholesterolu

Cholesterol 5-cholesten-3 β -ol

Význam

- nezbytná komponenta membrán
- zdroj pro syntézu žlučových kyselin, steroidů, vitamínu D₃



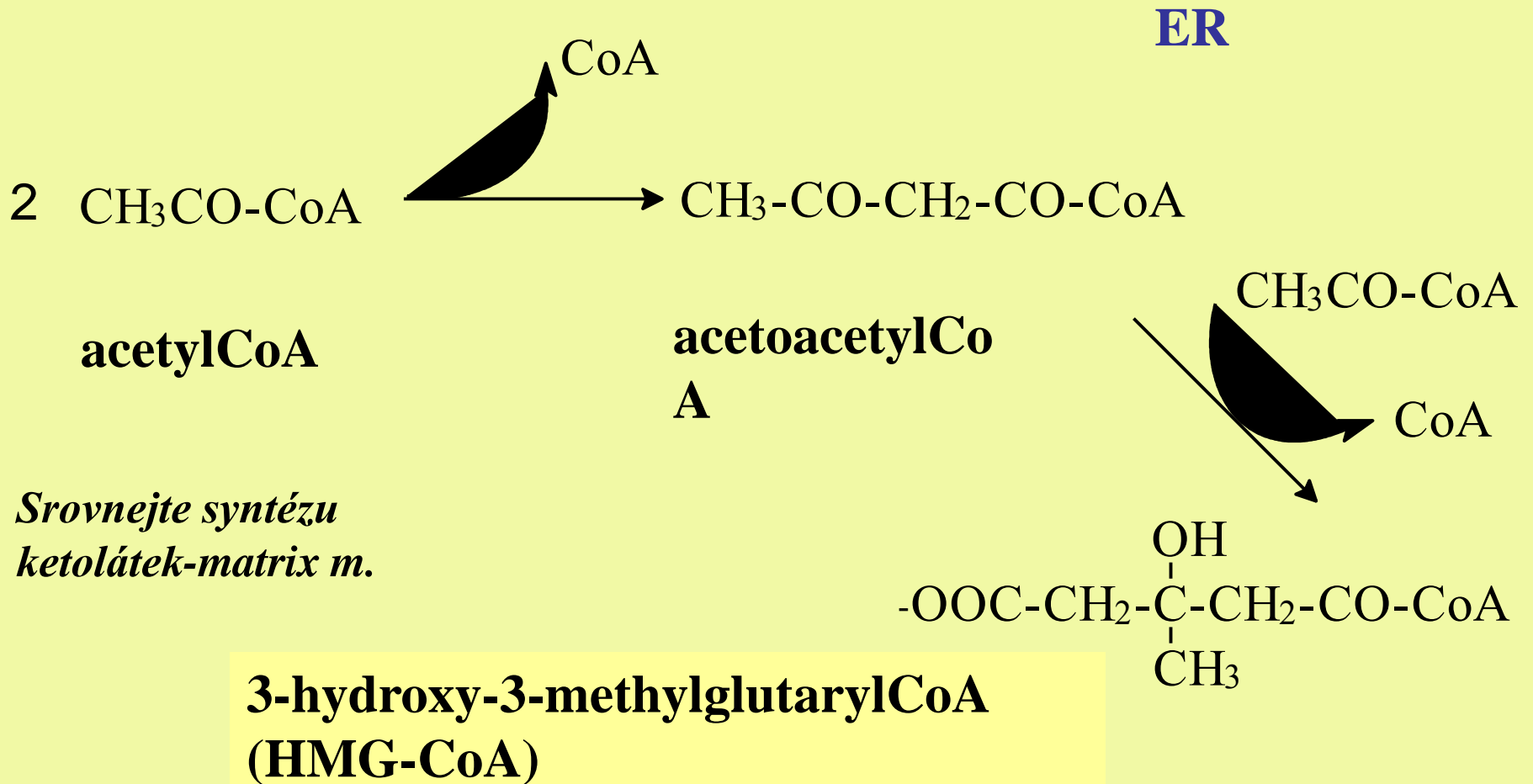
Zdroje

- příjem potravou (žloutek, živočišné tuky, tučné maso, tučné mléčné výrobky, majonéza) ~ 300-500 mg
- biosyntéza (~ 1000 mg)

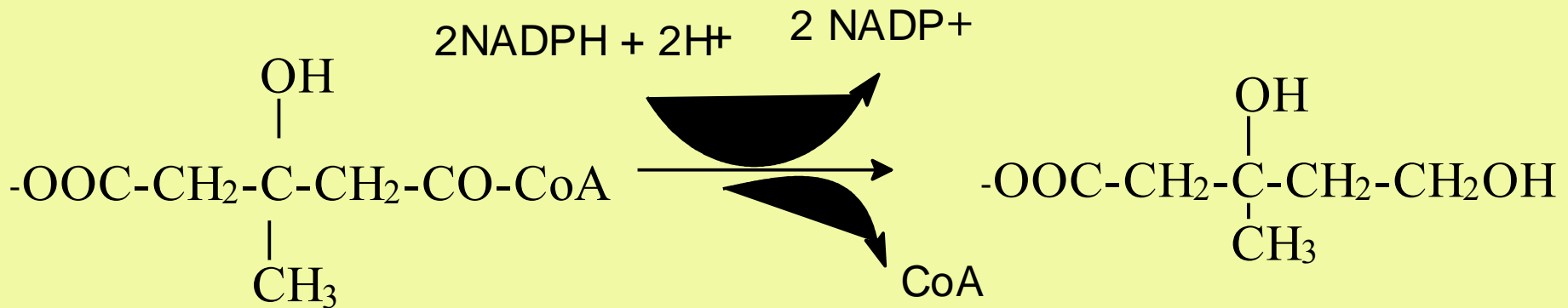
Biosyntéza cholesterolu

- **kde probíhá: obecně většina buněk, hlavně játra, kůra nadledvin, enterocyty, gonády....**
- **kde v buňce: cytoplazma, některé enzymy na povrchu ER**
- **výchozí látkou pro syntézu je acetylCoA**
- **bilance syntézy: 18 acetylCoA, 36 ATP, 16 NADPH**

1. Fáze syntézy cholesterolu - syntéza 3-HMG-CoA



2. Fáze - vznik mevalonátu



3-HMG-CoA reduktasa

3-HMG-CoA

Kyselina mevalonová

Dvojitá redukce karboxylové skupiny na primární alkoholovou

Syntéza mevalonátu určuje rychlost syntézy cholesterolu

Enzym 3-HMG-CoA reduktasa

- je vázán na membráně ER**
- je vysoce regulován**
- je cílem působení farmak**

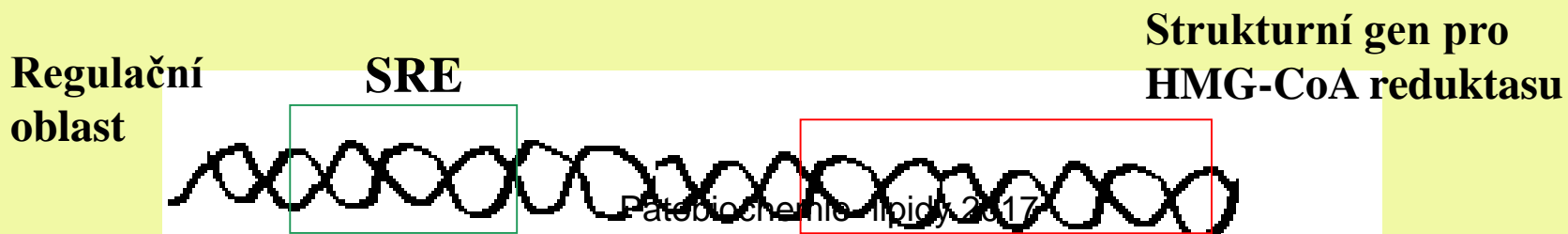
3-HMG-CoA reductasa

Mechanismy regulace

- regulace syntézy enzymu hladinou sterolů
- regulace proteolýzy enzymu steroly
- regulace aktivity enzymu kovalentní modifikací (fosforylace)
- kompetitivní inhibice léky – statiny (např.lovastatin, pravastatin, cerivastatin)

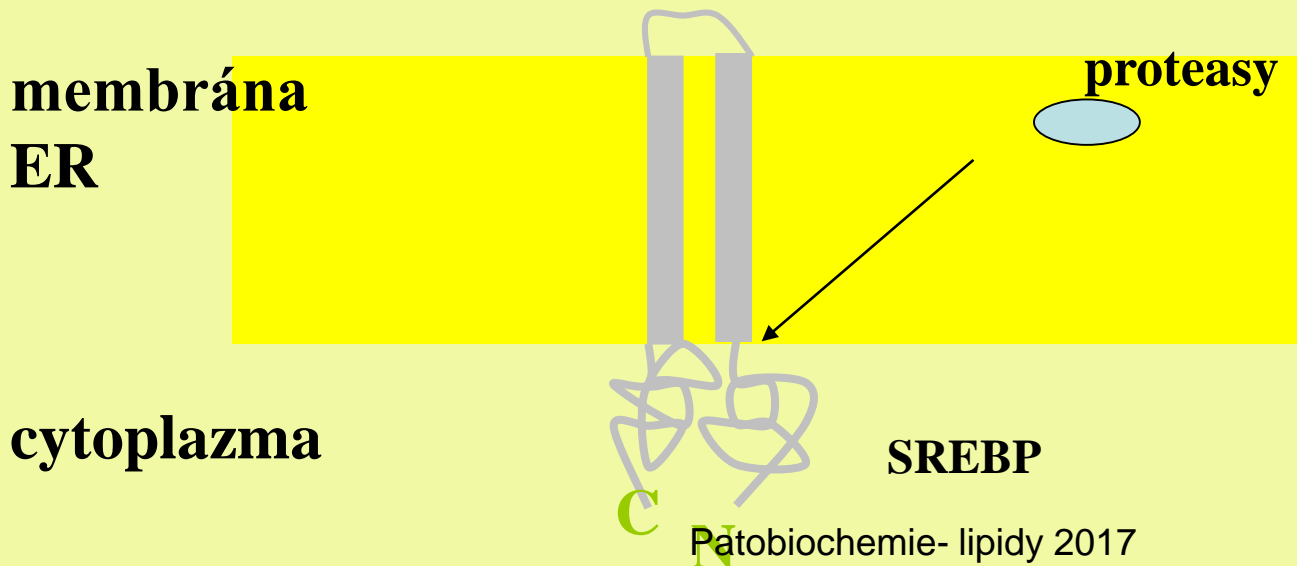
Kontrola syntézy 3-HMG-CoA reductasy cholesterolem

- Ovlivnění transkripce genu
- Transkripčním faktorem je protein typu SREBPs (sterol regulatory element binding protein)
- SREBP se váže v regulační oblasti genu (SRE-oblast = sterol regulatory element)
- Po jeho navázání se zvyšuje rychlost transkripce



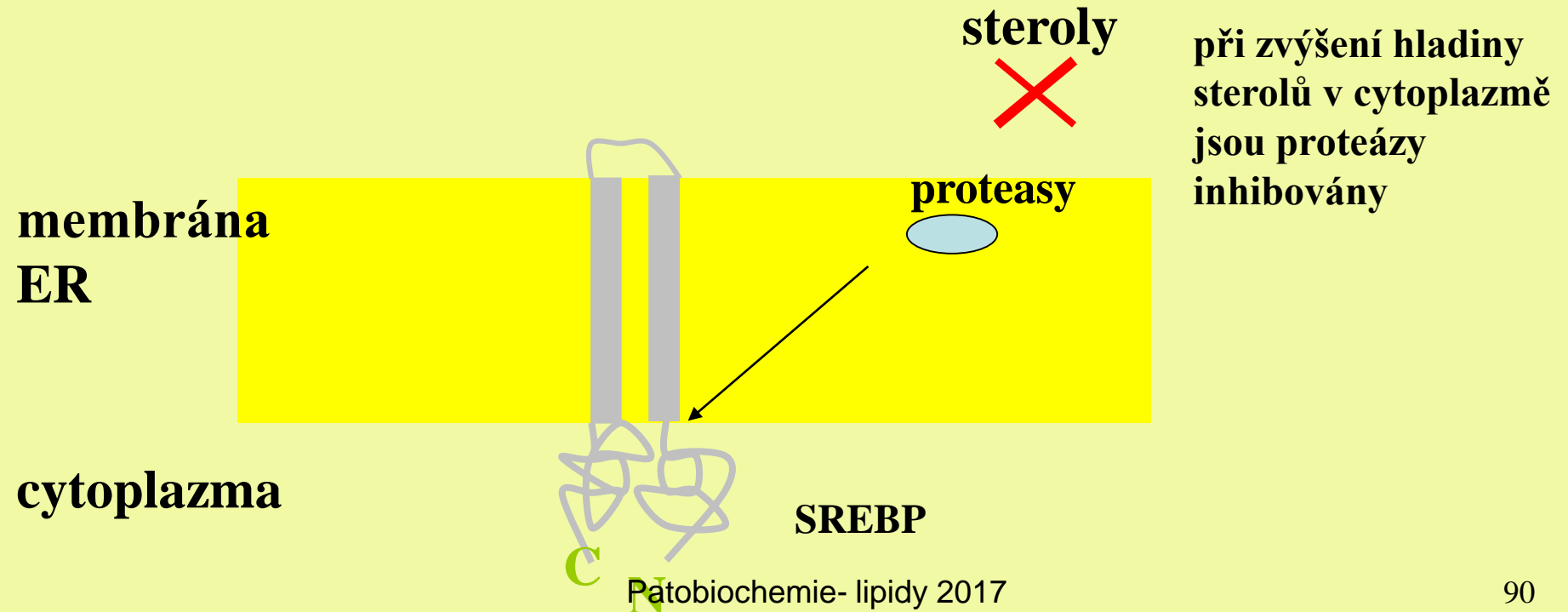
Aktivace SREBP-1 cholesterolem

- prekursor SREBP je integrální protein membrány ER
- při nízké hladině cholesterolu je do cytoplazmy uvolněna jeho N-terminální aktivní část působením specifických proteáz



Aktivace SREBP-1 cholesterolem

- prekursor SREBP je integrální protein membrány ER
- při nízké hladině sterolů je do cytoplazmy uvolněna jeho N-terminální aktivní část působením specifických proteáz

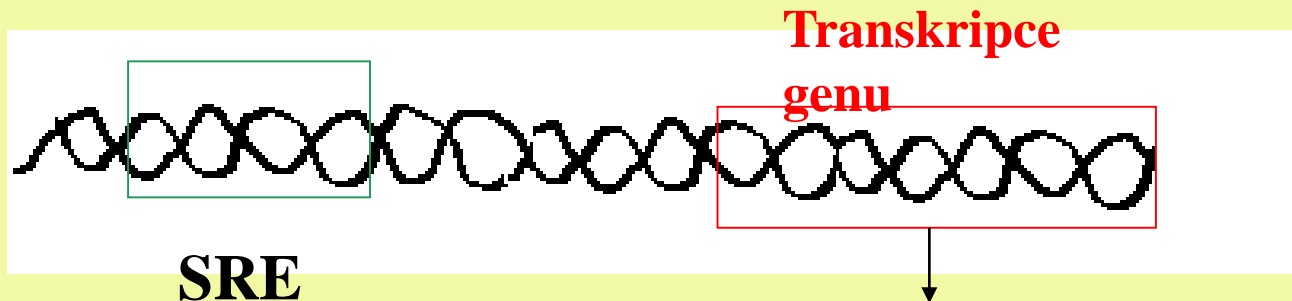


Ovlivnění transkripce

- uvolněný SREBP putuje do jádra a váže se na SREs
- transkripce je zahájena

N-terminální konec SREBP obsahuje motiv helix-smyčka-helix (transkripční motiv)

SREBP

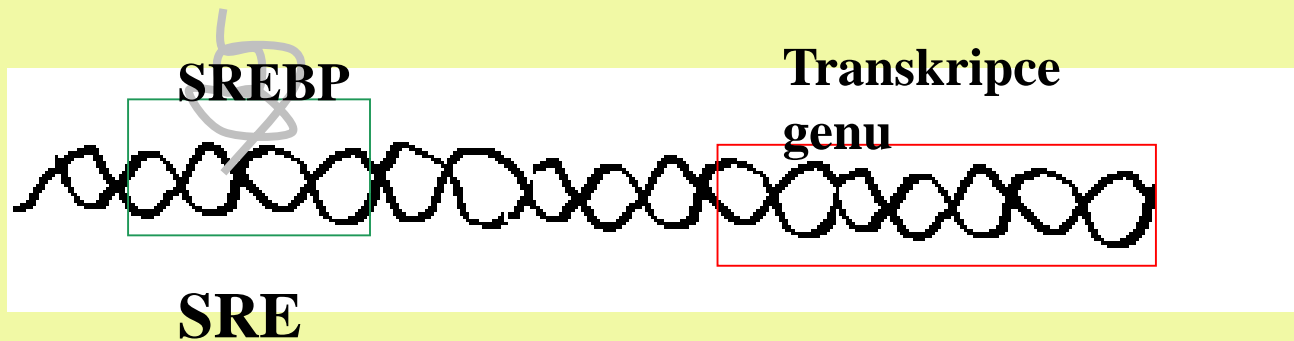


Patobiochemie- lipidy 2017

Zvýšená syntéza cholesterolu

Ovlivnění transkripce

SREBP je rychle odbourán



Regulace proteolýzy HMG-CoA reductasy steroly

- **Degradace enzymu je stimulována cholesterolem, mevalonátem a farnesolem.**
- **Enzym obsahuje transmembránovou sterol-senzitivní oblast, která hraje roli při aktivaci proteolýzy enzymu cestou proteasomu.**

Regulace HMG-CoA reduktasy kovalentní modifikací

Forma enzymu

fosforylovaná



inaktivní

kinasa

AMP dependentní

cAMP-dependentní

defosforylovaná



aktivní

fosfatasa

Aktivace:

Glukagon, intracelulární
steroly (cholesterol, žlučové
kyseliny), glukokortikoidy

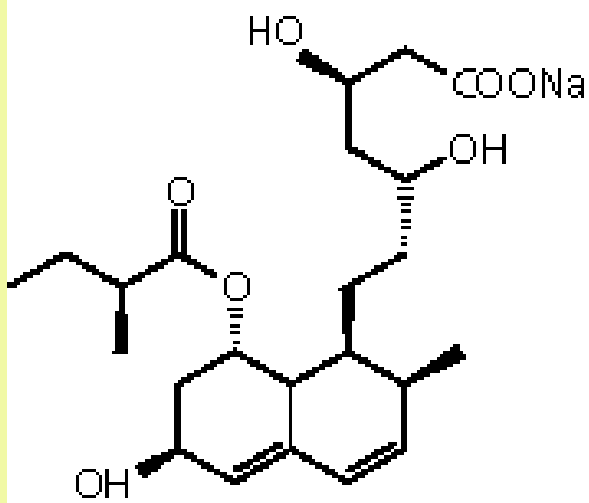
Insulin, thyroïdní
hormony

Inhibice HMG-CoA-reduktasy léky

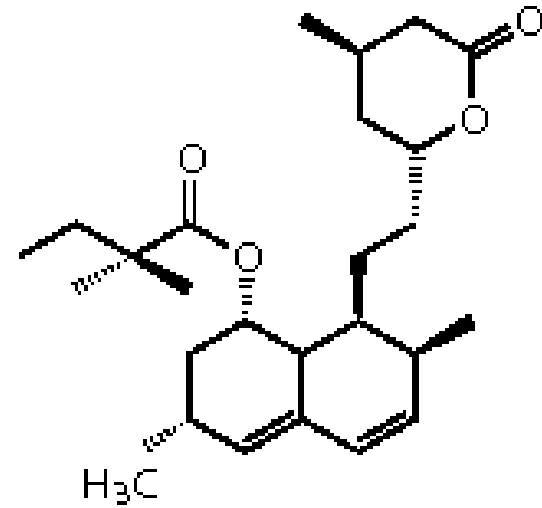
Kompetitivní inhibicí enzymu v játrech je snižována buněčná koncentrace cholesterolu.

Jako důsledek klesá koncentrace cholesterolu v krvi.

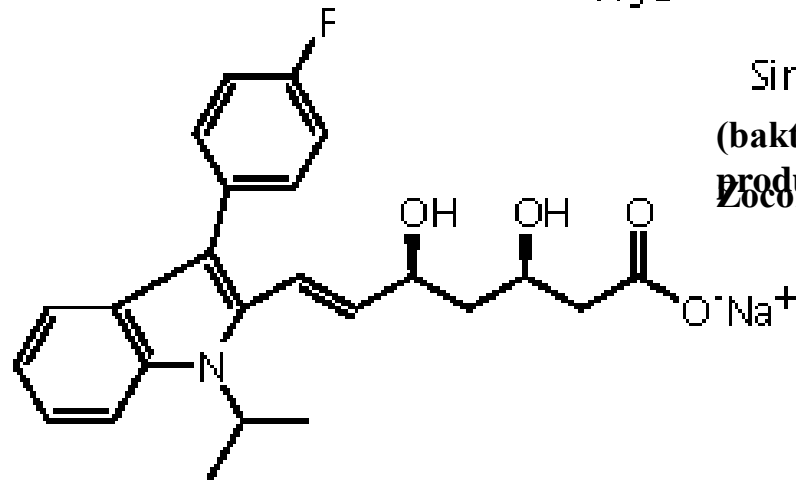
**Simvastatin (Zocor), Lovastatin (Mevacor),
Pravastatin (Mevalotin), Pravastatin (Pravachol),
Simvastatin (Lipovas), Fluvastatin (Lescol),...**



Pravastatin
 (bakteriální
 produkt)
 Pravachol®
 Selektine®)



Simvastatin
 (bakteriální
 produkt)
 Zocor®, Denan.....



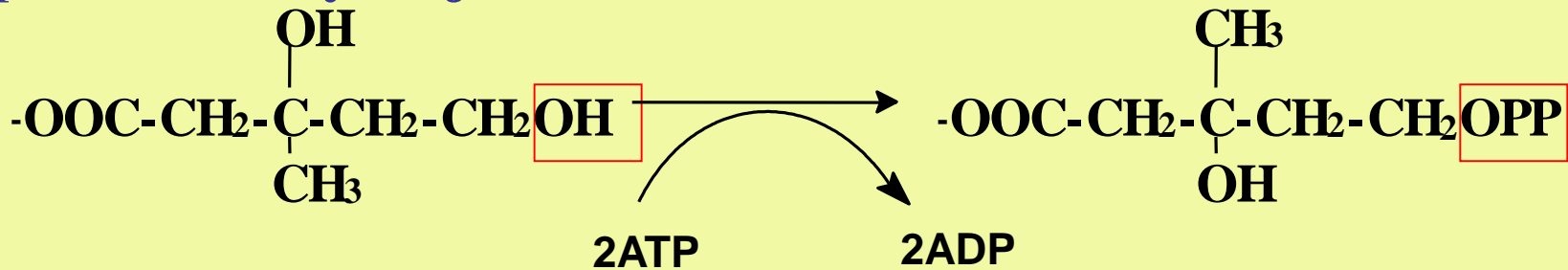
Fluvastatin

(syntetický)

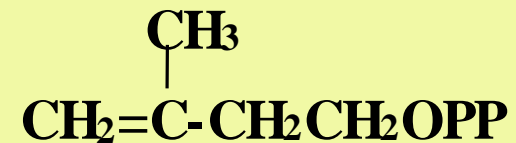
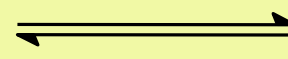
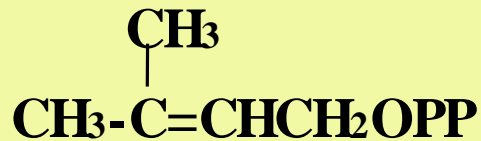
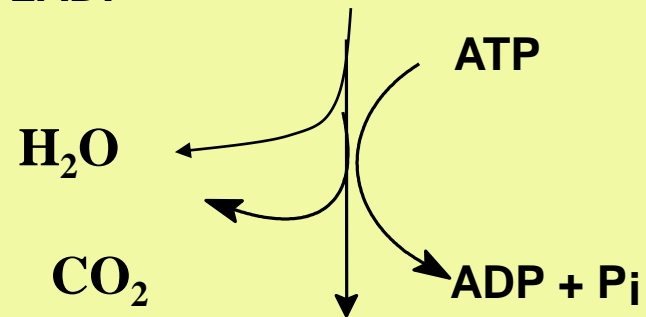
Lescol®, Canef®

3. Další fáze syntézy cholesterolu: vznik pětiuhlíkatých jednotek

mevalonyldifosfát



mevalonát



dimethylallyldifosfát

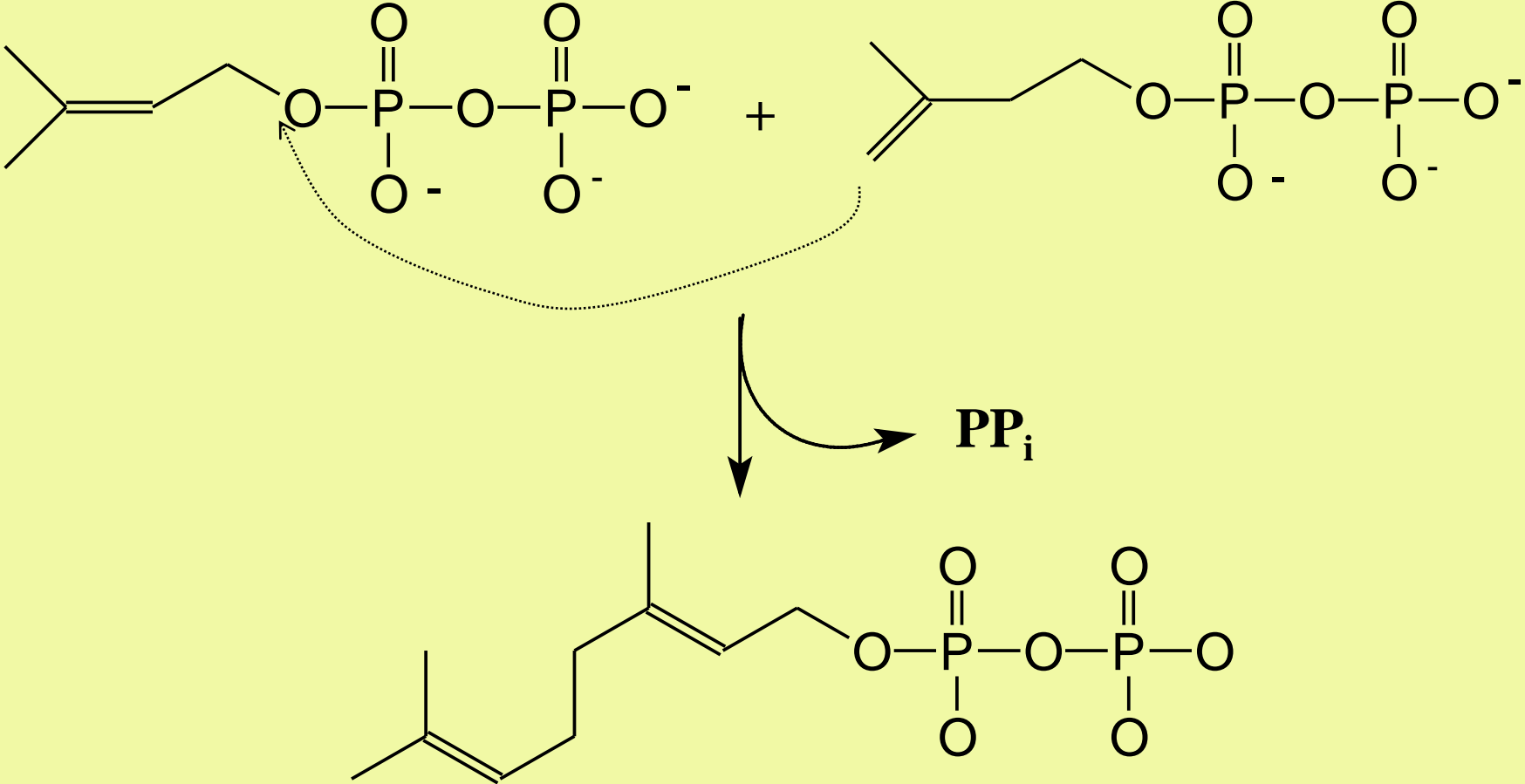
isopentenylidifosfát

5C

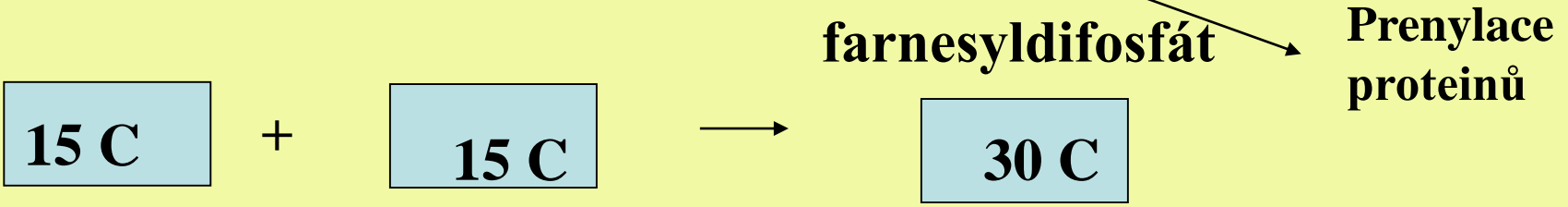
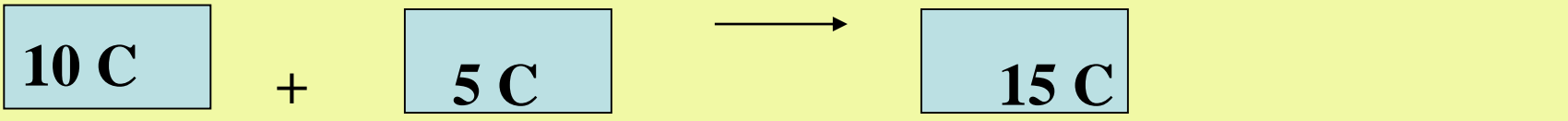
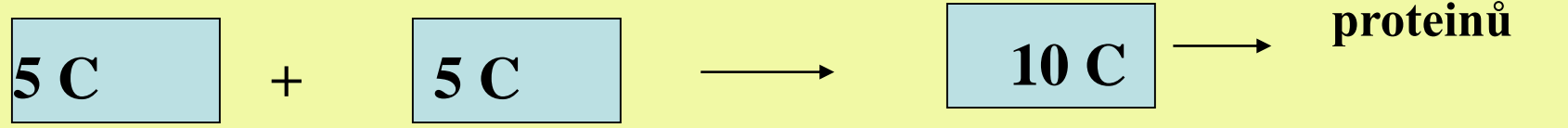
5C

prenyltransferasa

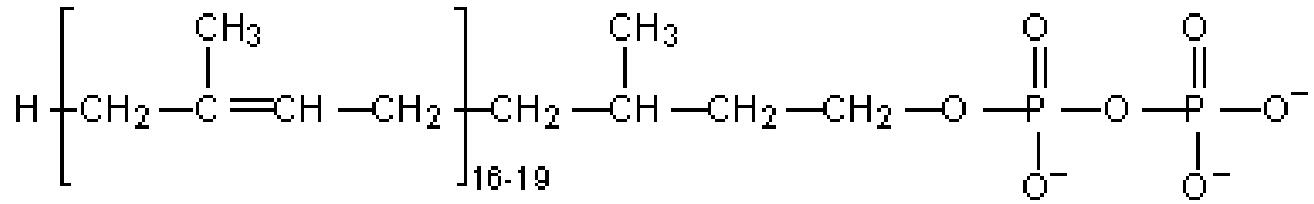
Dimethylallyldifosfát + isopentenyldifosfát → geranyldifosfát



Dimethylallyldifosfát + isopentenyldifosfát → geranyldifosfát

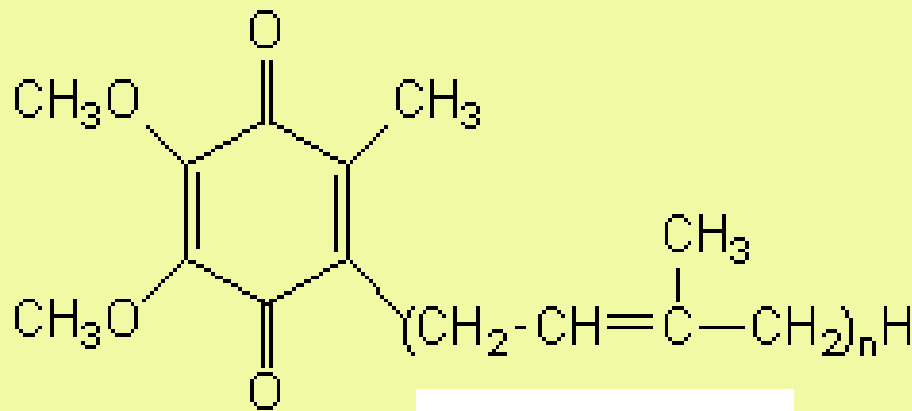


skvalen



dolichodifosfát

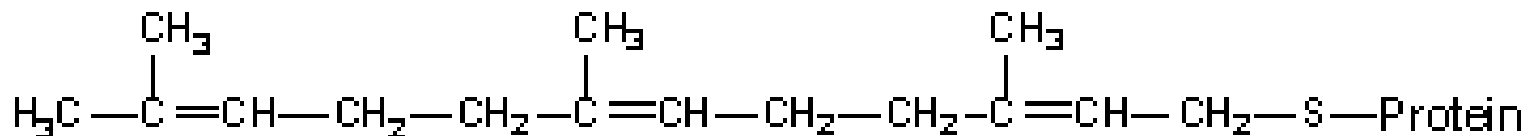
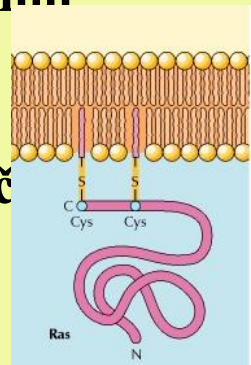
Syntéza oligosacharidových řetězců glykoproteinů



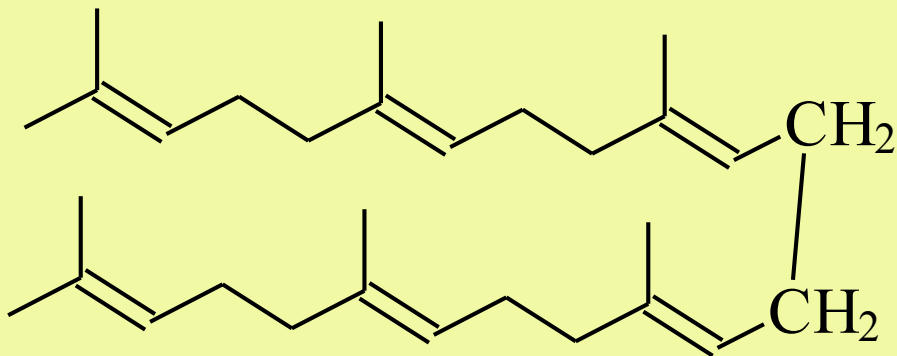
ubichinon

Prenylace proteinů

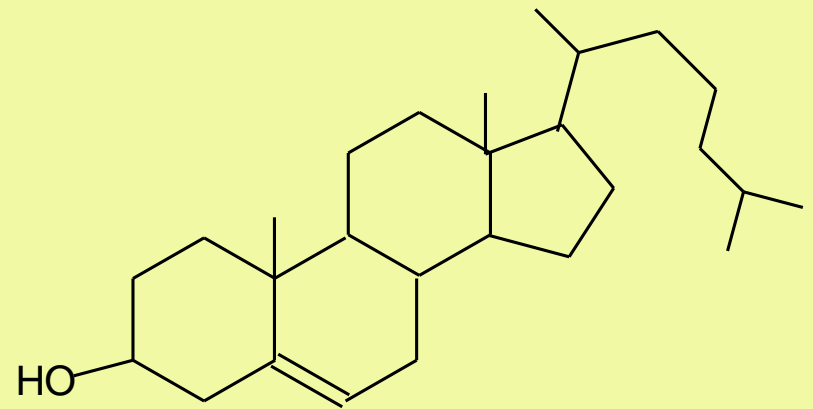
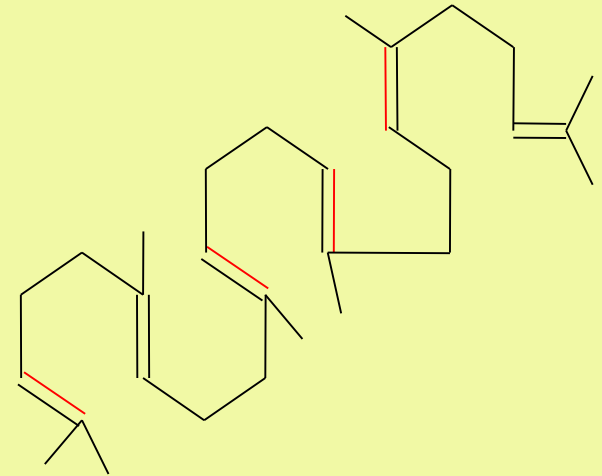
- Kovalentní modifikace proteinů
- Navázání farnesyly nebo geranyl-geranylu na SH- skupinu cysteinu
- Umožňuje interakci proteinů s membránou (zakotvení).
- Uplatňuje se např. u některých proteinů zprostředkujících buněčnou proliferaci (GTP-vážíci proteiny, např. Ras, Rac, Rho)
- inhibice prenylace inhibuje buněčnou proliferaci
- inhibitory prenylace – léky při osteoporose, rakovině, kardiovask. chorobách



Skvalen je lineární molekula schopná se sbalit do cyklické formace



skvalen

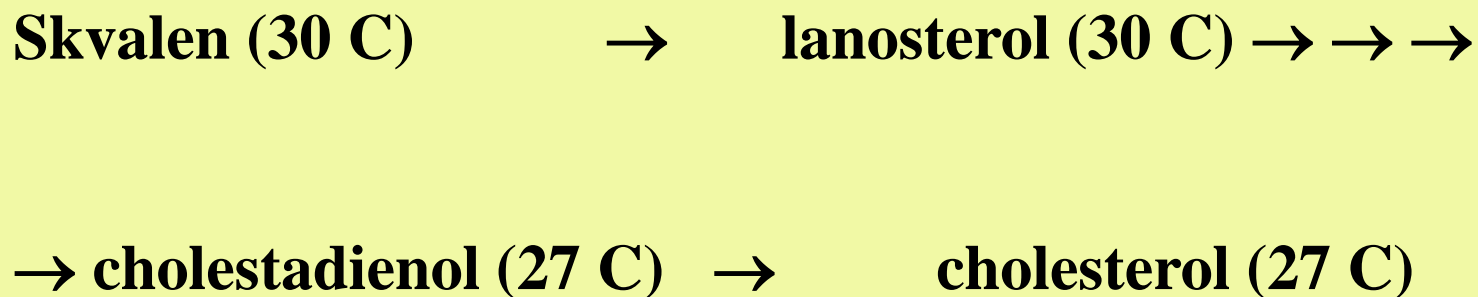


cholesterol

4. Přeměna skvalenu na cholesterol je několikastupňový proces zahrnující:

- cyklizaci
- zkrácení uhlíkatého řetězce z 30 na 27 C
- přesuny dvojných vazeb
- redukci dvojně vazby

Reakce probíhají
v ER – uvádí se
až 19 reakcí



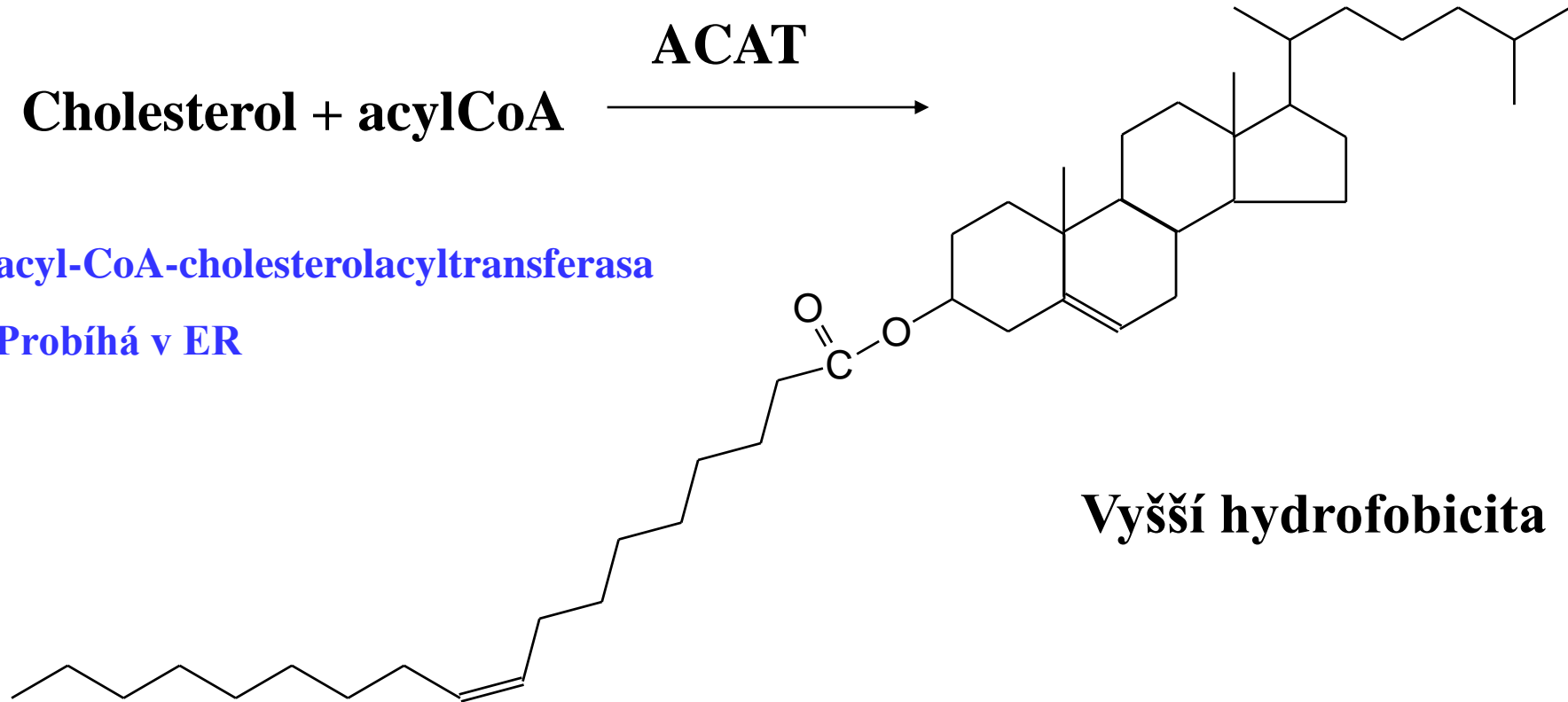
Esterifikace cholesterolu



acyl-CoA-cholesterolacyltransferasa

Probíhá v ER

Vyšší hydrofobicita



Nejčastěji kys. linolová a linolenová

Transport cholesterolu v krvi v lipoproteinech

Z jater ve formě VLDL

Po odbourání převážné části triacylglycerolů se VLDL mění na LDL

LDL přenáší cholesterol do periferních tkání

Zpětný transport cholesterolu do jater - HDL

25-40% - esterifikovaný cholesterol

Hladina cholesterolu v krvi

Doporučená hodnota < 5 mmol/l

Při nálezu > 5 mmol/l je třeba provést vyšetření metabolismu lipidů

LDL-cholesterol = zlý cholesterol

HDL-cholesterol = hodný cholesterol

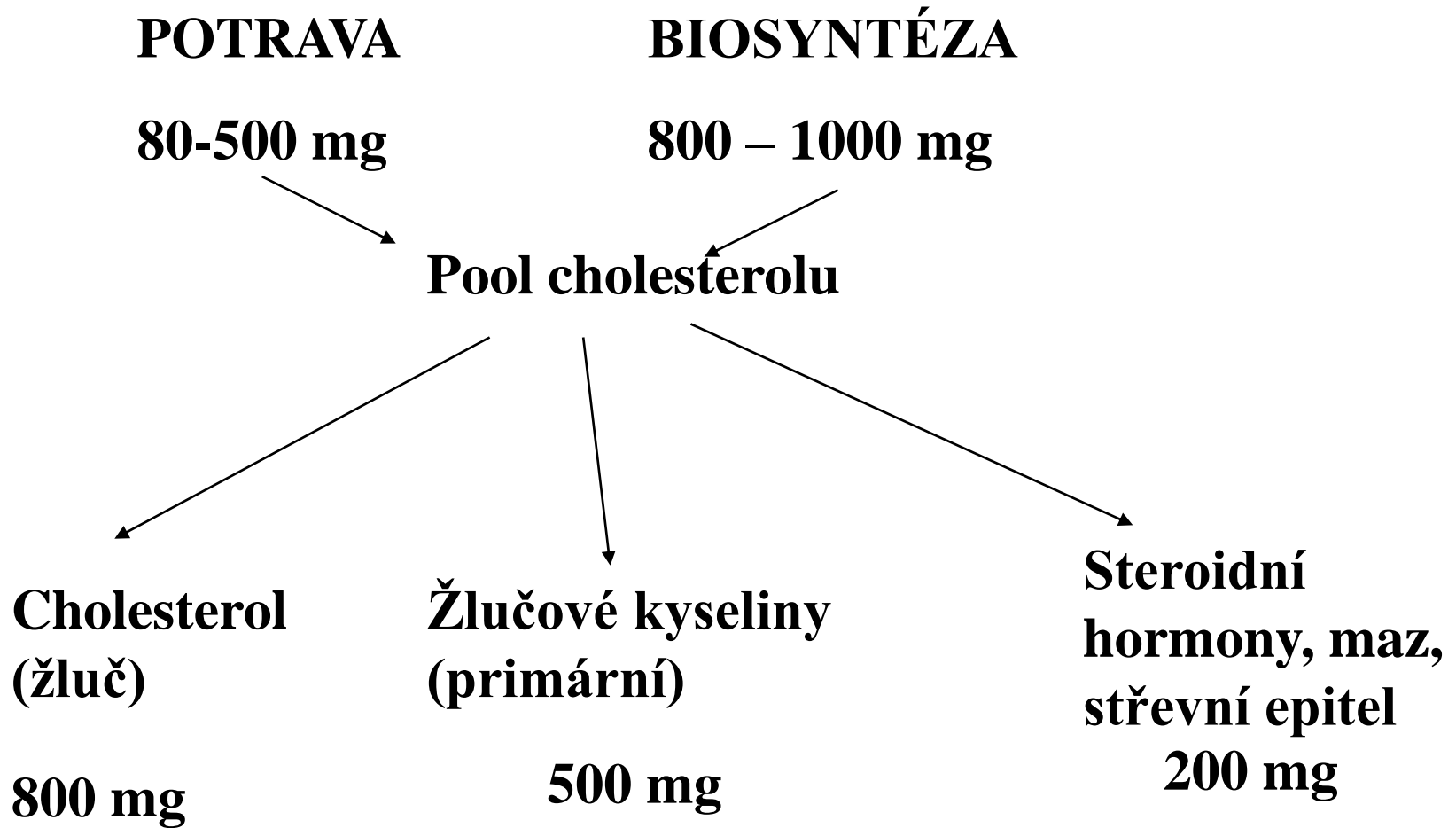
Při zjištění vyšší hladiny cholesterolu v krvi je sledováno jeho zastoupení v LDL a HDL frakci :

Vysoká hladina HDL cholesterolu – prognosticky příznivý faktor

„Odbourávání cholesterolu“

- cholesterol nemůže být v organismu odbourán na CO_2 a H_2O
- pouze játra jsou schopna eliminovat cholesterol přijatý potravou nebo syntetizovaný
- jsou dvě cesty, jak organismus eliminuje cholesterol:
 - přeměna na žlučové kyseliny a jejich exkrece**
 - vylučování cholesterolu žlučí**
- nepatrný podíl cholesterolu je přeměňován na steroidní hormony
- malé množství cholesterolu se vylučuje kožním a ušním mazem, odloučeným střevním epitelem

Bilance cholesterolu za 24 h

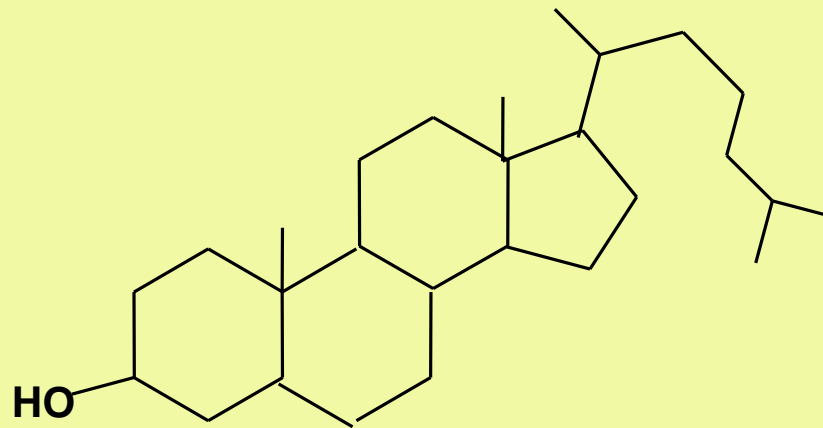


1000-1500 mg/den je vylučováno

Přeměny cholesterolu ve střevě

- bakteriální přeměna na koprostanol a vyloučení stolicí
- část cholesterolu se zpětně resorbuje společně s cholesterolem přijatým potravou

koprostanol

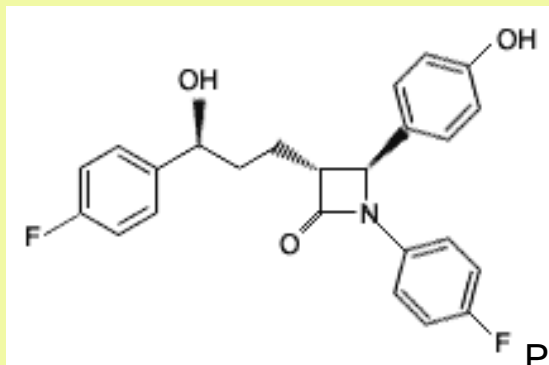


Resorpce cholesterolu z tenkého střeva

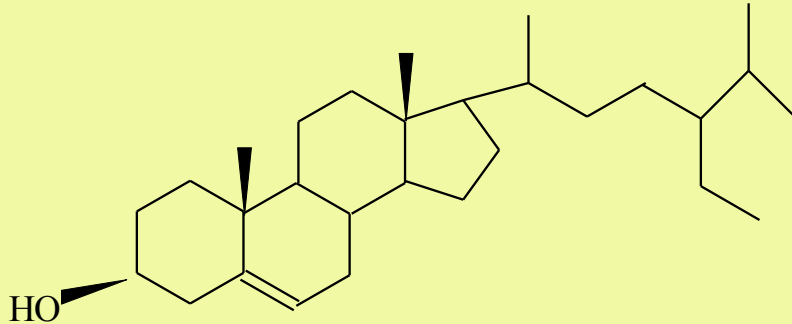
Transmembránový transportér NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1 protein)

(inhibice ezetimibem)

Ezetimib - vysoce selektivní inhibitor absorpce cholesterolu. V ČR registrován pod názvem Ezetrol.



Rostlinné steroly - fytosteroly



β -sitosterol

Doporučení: osoby se zvýšenou hladinou cholesterolu by měly konzumovat 2g rostlinných sterolů denně

Velmi podobná chemická struktura

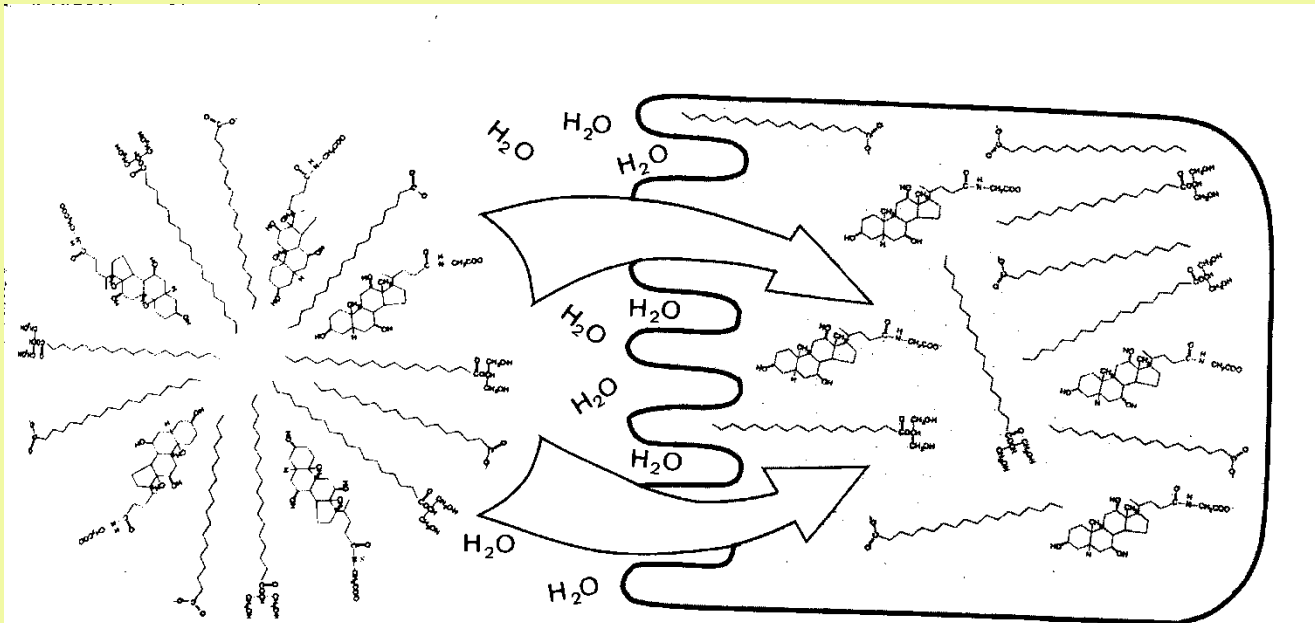
Snižují resorpci cholesterolu

Zdroj: klíčkové oleje (pšeničný, kukuřičný), řepkový, sojový, olivový olej

Obohacování potravin – roztíratelné rostlinné tuky, mléko, majonézy, mléčné výrobky (u nás Flora)

Jak snižují rostlinné steroly resorpci cholesterolu?

Vmezeřují se do směsných micel, které jsou v kontaktu se střevní sliznicí, jsou resorbovány do enterocytů částečně místo cholesterolu (pomocí NPC1L1)



Steroliny

Buňka střevní sliznice má mechanismus, jak se zbavit přebytečných sterolů

ABC-transportéry (ATP-binding cassette proteiny)

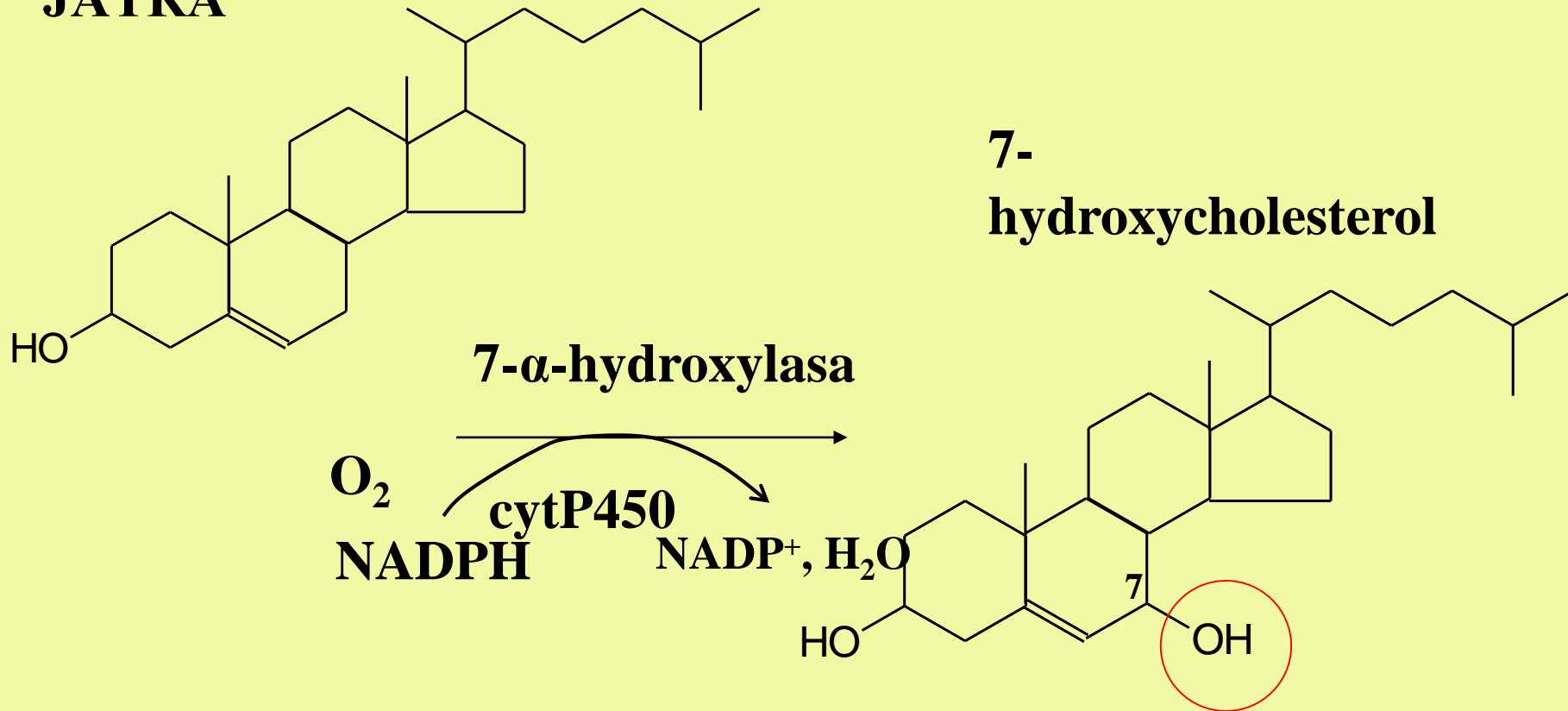
Využívají ATP jako zdroj energie a „pumpují“ nežádoucí steroly z enterocyty zpět do lumen (ABCG5, ABCG8)

Mohou pumpovat i cholesterol.

Sitosterolemie- vzácná autosomálně recesivní choroba spojená s akumulací rostlinných sterolů ve tkáních – příčinou je defekt funkce sterolinů

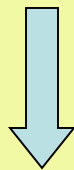
Přeměna cholesterolu na žlučové kyseliny

JÁTRA



probíhá v ER (monooxygenasová reakce)

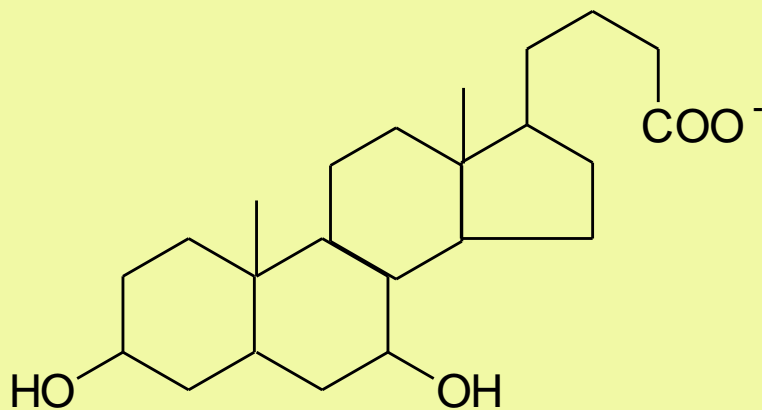
JÁTRA



**Další hydroxylace (pozice 12 α),
redukce, štěpení postr. řetězce**

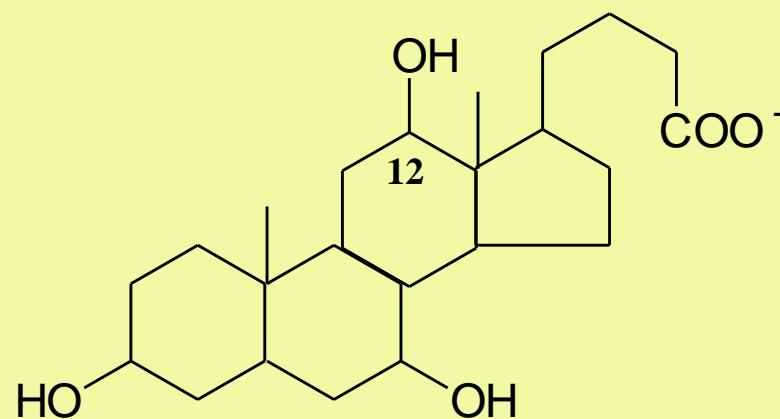
24 C

Primární ŽK



chenodeoxycholát

$pK_A \approx 6$



cholát

$pK_A \approx 6$

JÁTRA

Konjugace s glycinem a taurinem

ŽLUČ

**TENKÉ
STŘEVO**

dekonjugace a částečná redukce (odstranění OH na C-7)

bakterie

lithocholát

chenodeoxycholát

cholát

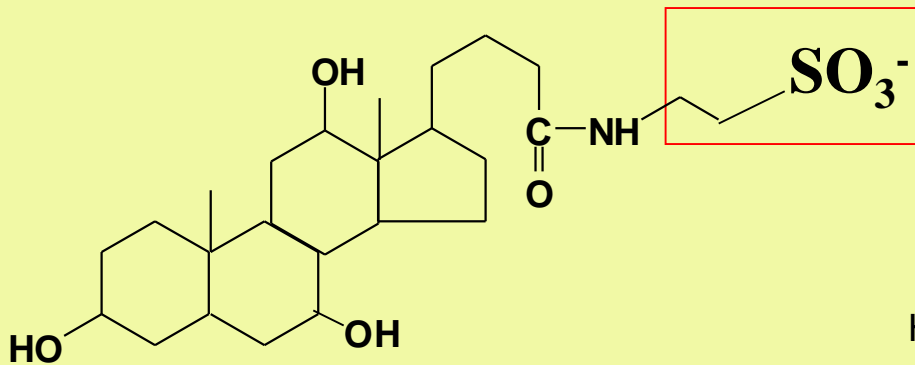
deoxycholát

stolice

Patobiochemie- lipidy 2017

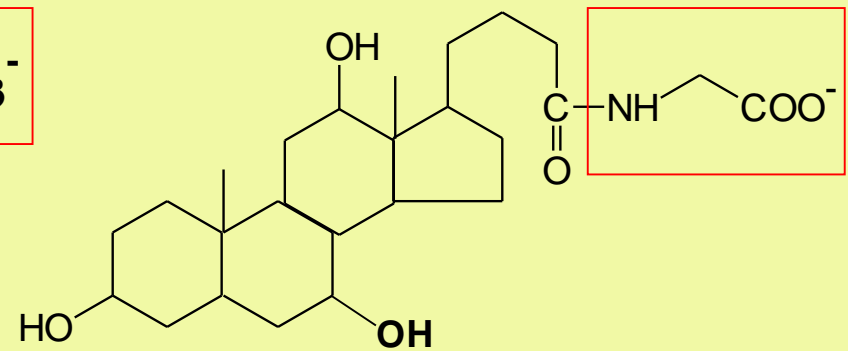
**enterohepatální
oběh**

Konjugované žlučové kyseliny



taurocholová

$\text{pK}_A \approx 2$

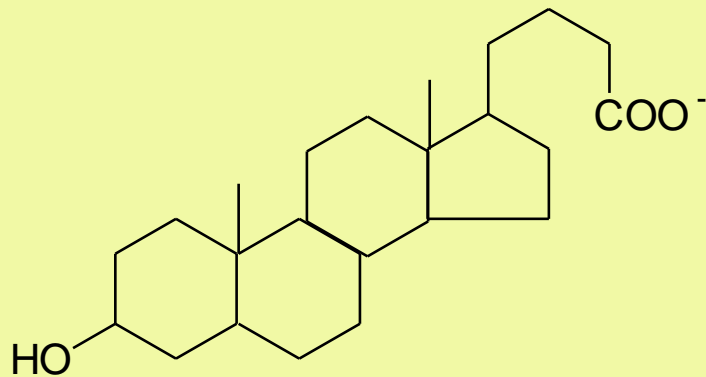


glykocholová

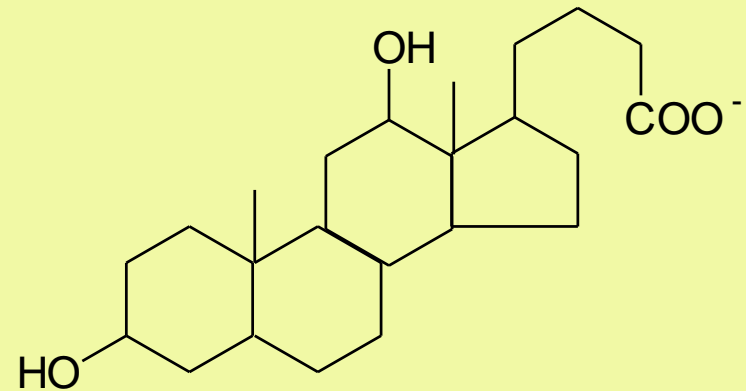
$\text{pK}_A \approx 4$

Konjugace snižuje hodnoty pK_A , zvyšuje
detergenční účinnost

Sekundární žlučové kyseliny – nemají OH na C-7



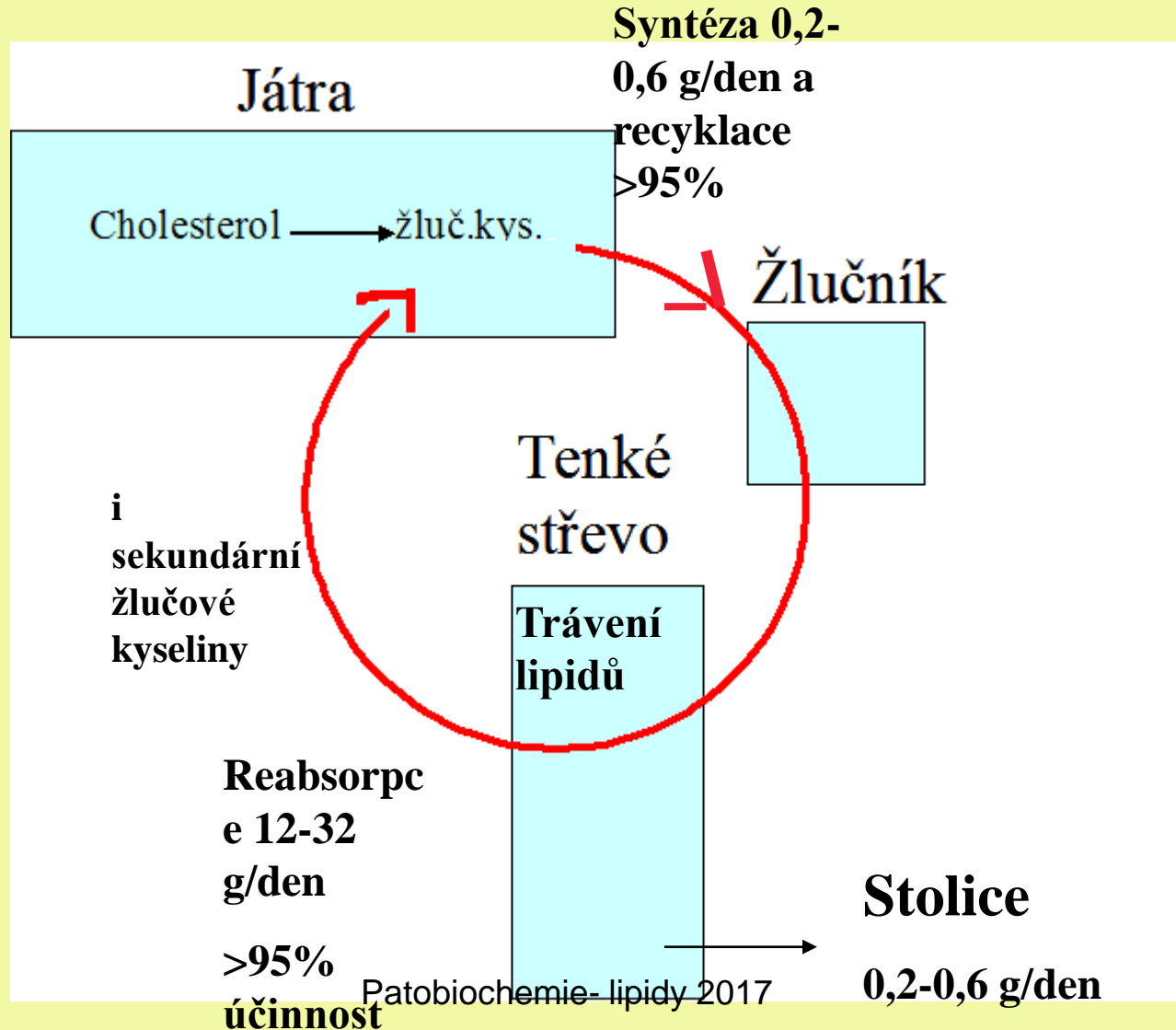
lithocholát



deoxycholát

**Méně rozpustná, více
vylučována stolicí**

Enterohepatální oběh žlučových kyselin



**Potlačení resorpce žlučových kyselin snižuje
hladinu plazmatického cholesterolu**

Látky snižující resorpci žlučových kyselin

Iontoměniče (Cholestyramin, Colestipol)

1g je schopen vázat 100 mg žlučových kyselin

Způsob účinku: po požití se neresorbují, zůstávají ve střevě a vyměňují chloridové ionty za žlučové kyseliny

Tím se zamezí resorpci žlučových kyselin.

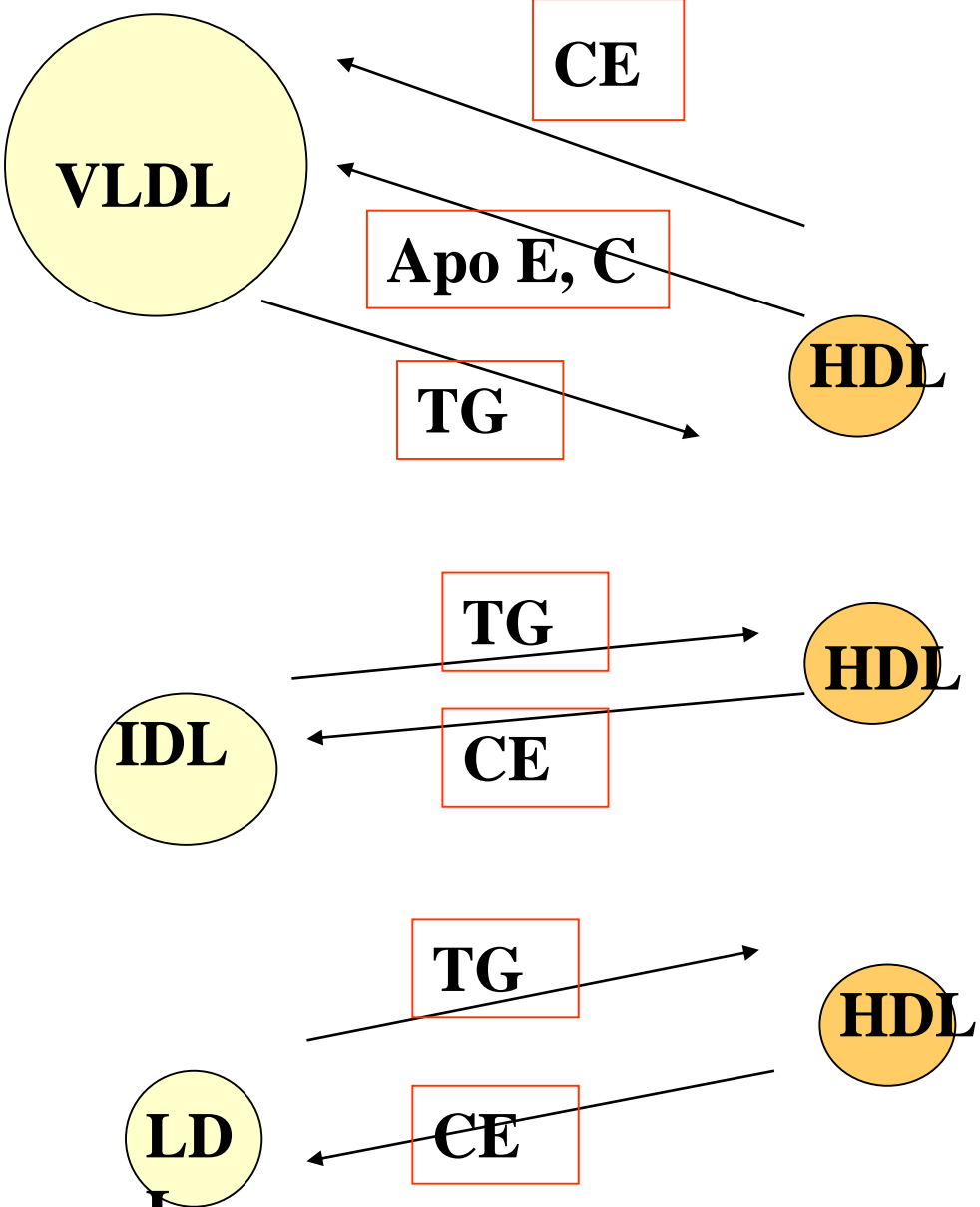
Výsledkem je zvýšená konverze cholesterolu na žlučové kyseliny a snížení plazmatické hladiny cholesterolu

Výměna látek mezi lipoproteiny

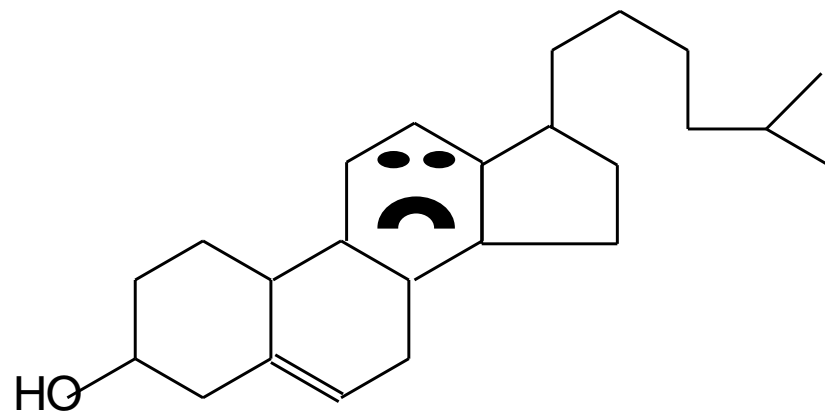
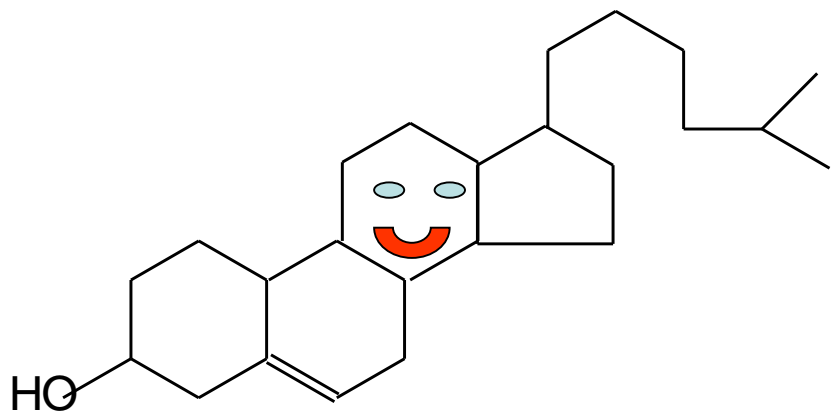
mezi lipoproteiny probíhá výměna lipidů i proteinů:

- výměna periferních apoproteinů
- výměna fosfolipidů
- výměna cholesterolesterů (cholesterolester transfer protein CETP)- z HDL do VLDL, LDL, CM – část cholesterolu ze tkání je transportována do jater formou LDL a IDL
- výměna TG mezi VLDL, CM a HDL

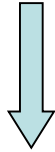
Výměna látek mezi lipoproteiny



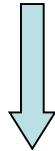
“Hodný” a “zlý” cholesterol



**Zvýšený příjem cholesterolu nebo poruchy LDL receptorů
zvýšená hladina LDL v plasmě,**

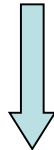


dlouhý poločas LDL, možnost oxidace MK



**Poškozené a nadbytečné LDL jsou vychytávány SRA
receptory makrofágů, tvorba pěnových buněk**

oxidované LDL jsou silně aterogenní



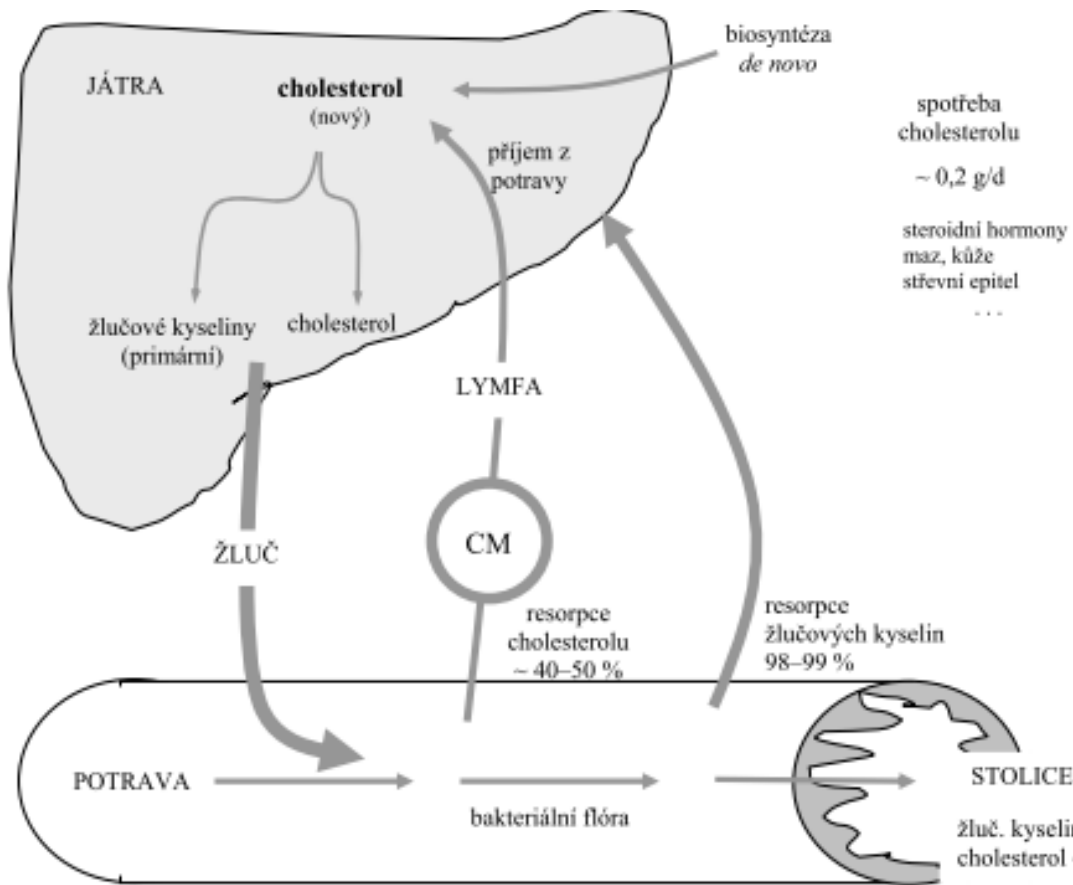
LDL cholesterol – zlý cholesterol

Vysoké hladiny HDL-cholesterolu

- **prognosticky příznivý faktor pro riziko koronárních onemocnění**

HDL-cholesterol = hodný cholesterol

Při zjištění vyšší hladiny cholesterolu v krvi je sledováno jeho zastoupení v LDL a HDL frakci – stanovení HDL- a LDL-cholesterolu



Denní bilance a enterohepatální oběh cholesterolu
 Cholesterol je jednak přijímán potravou, jednak může být syntetizován téměř ve všech buňkách (nejvíce v hepatocytech, nervových buňkách a enterocytech). Syntéza cholesterolu v buňkách je za fyziologických okolností regulována zásobami cholesterolu v buňce – při jeho dostatku (tedy dostatečném přívodu v potravě) je syntéza utlumena, při depleci cholesterolu je syntéza aktivována. Steroidní skelet cholesterolu nemůže být v lidském těle degradován a proto jedinou cestou, jak může být z těla vyloučen, je žluč. V ní jsou obsažené jednak žlučové kyseliny, vznikající v játrech z cholesterolu, jednak též nativní cholesterol. Cholesterol přijatý v potravě je převážně v neesterifikované formě, asi 10–15% je esterifikováno. Působením hydrolázy v tenkém střevě jsou estery cholesterolu rozloženy. V tenkém střevě se cholesterol přijatý potravou směšuje s cholesterolem přiváděným žlučí. Část tohoto cholesterolu (asi 0,5g/d) je vylučována do stolice, přičemž je částečně modifikována bakteriemi (koprostanol, cholestanol).

Zbýlý cholesterol je resorbován do enterocytů. Rovněž asi 98% žlučových kyselin je v ileu resorbováno zpět do enterohepatálního oběhu.

Resorpce cholesterolu je zprostředkována transmembránovým proteinem NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1 protein). Transport může být inhibován lékem ezetimibem. Ezetimib je v poslední době lékem používaným ke snížení hladiny cholesterolu. Zpravidla je podáván současně s inhibitory endogenní syntézy cholesterolu (statiny). Jsou tak potlačovány oba procesy, které mohou zvyšovat hladinu cholesterolu – jeho endogenní syntéza (statiny) a příjem (ezetimib). Další cestou, jak snížit hladinu cholesterolu je snížení resorpce žlučových kyselin. Toho je možná dosáhnout jednak dietou (obsahující např. dostatečné množství vlákniny a sterolů), nebo některými léky na bázi pryskyřice (cholestyramin). Hladinu cholesterolu ovlivňuje také nikotinová kyselina, která snižuje sekreci VLDL z jater.

Lipoprotein (a)

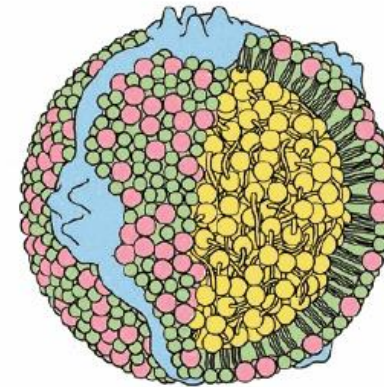
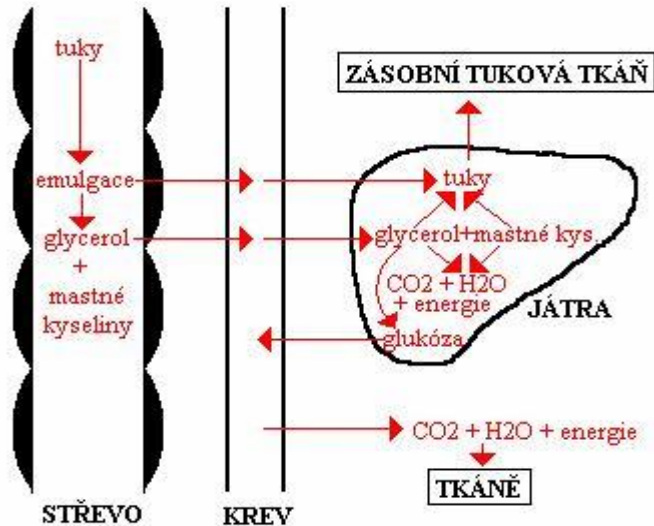
- **Lp(a) má obdobné složení jako LDL**
- **obsahuje apo B**
- **navíc obsahuje glykoprotein nazývaný apolipoprotein (a) [apo(a)], který je kovalentně vázán k apo B-100**
- **apo(a) má strukturu homologní s plazminogenem**
- **zvýšená hladina Lp(a) je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerosy a trombosy (pacient normální koncentrace lipidů, ale zvýšený Lp(a),**
- **teorie: Lp(a) zpomaluje odbourání krevní sraženiny v důsledku kompetice s plazminogenem ve vazbě na fibrin a může usnadňovat vazbu molekul LDL na stěny arterií**

Hlavní skupiny léků ovlivňujících lipidový metabolismus a mechanismus jejich účinku

Typ léčiva	Mechanismus účinku	Celkový cholesterol	LDL cholesterol	HDL cholesterol	TG
Orlistat	inhibice pankreatické lipasy	↓	↓	↓	↓
Statiny*	inhibice HMG-CoA reductasy	↓	↓	↑	↓
Prskyčice	zvýšení exkrece žlučových kyselin	↓	↓	↑	různý účinek
Niacin	aktivace LPL, snížení produkce VLDL v játrech	↓	↓	↑	↓
Fibráty	agonisté PPAR- α , aktivace LPL, snížení produkce VLDL, indukce β -oxidace v hepatocytech, zvýšení syntézy apo A-I a A-II	↓	různý účinek	↑	↓
Ezetimib*	snížení intestinální resorpce CH	↓	↓	↑	↓

*viz přednáška Biochemie I

Poruchy metabolismu tuků



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

LIPIDY

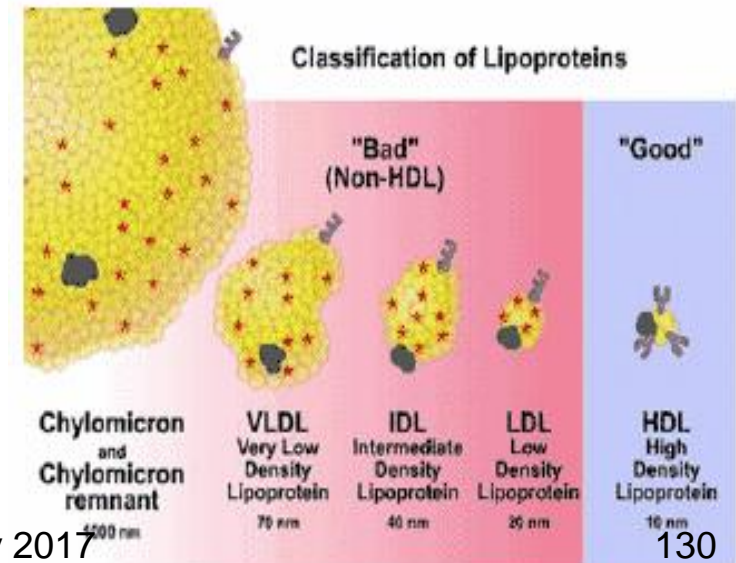
1. zdroj energie
2. základní stavební složka biomembrán, zásoby v buňkách tukové tkáně, krevní plazmě, signální molekuly (steroidy), tvorba žlučových kyselin

mastné kyseliny - acetylCoA - Krebsův cyklus

glycerol - cholesterol - zabudování do tuk.b. nebo do kůže, rozložení na žluč.kyseliny, zabudování do steroidních hormonů, forma v kůži - vit.D

- organismus syntetizuje cholesterol
- v plazmě cirkulují lipidy ve formě lipoproteinů
- plazma normálně obsahuje:
 - pod 1% chylomikronů pod 10% VLDL zbytek LDL a HDL
 - koncentrace lipoproteinů v plazmě je výsledkem interakce genetických faktorů s faktory zevního prostředí

• Poruchy lipidového metabolismu - dyslipidémie - hyperlipidémie



Poruchy plazmatických lipoproteinů

Hyperlipoproteinemie(HLP)/hyperlipidémie/dyslipidémie

- heterogenní skupina metabolických poruch, významně zvyšující riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění s předčasným výskytem aterosklerózy (AT) a infarktu myokardu (IM)
- autozomálně dominantní nebo semidominantní

zvýšené lipidy a lipoproteiny v plazmě v důsledku: zvýšené syntézy lipoproteinů
porucha intravaskulárního zpracování (enzymopatie)
defektní vychytávání lipoproteinů buněčnými receptory
snížené odbourávání lipoproteinů

Rozdělení na: hypercholesterolemie, hypertrogllyceridemie, smíšené poruchy

primární dyslipidemie - dědičné: familiární hypercholesterolémie, familiární kombinovaná hyperlipoproteinémie, familiární defekt apo-B-100, familiární hypertriacylglycerolémie

sekundární - kombinovaná etiologie, vyvolané jinými chorobami nebo s nimi spojené: diabetes, hepatopatie, renální selhání, alkoholismus, strava, endokrinopatie.

primární hypercholesterolémie - nejzávažnější primární HLP (riziko předčasné ICHS), heterozygoti mají frekvenci 1:500, homozygoti 1:1 mln, **defekt v genu pro LDL-receptor**, (vázne odstraňování LDL z krve)

2 hlavní dědičně podmíněné příčiny:

- (1) **Deficience LDL-receptoru (= familiární hypercholesterolemie)** s autosomálně dominantní dědičností
- (2) **Deficience ligandy na LDL-částici (= familiární defekt apoB100)**, dochází k jejich hromadění v cirkulaci

Hyper- /dyslipoproteinemie

Hypercholesterolemie - ↑ celkový CH, LDL (a všechny apoB částice), ↓ HDL (apoA částice)
- rizikový faktor aterosklerózy - potvrzeno nesčetnými epidemiologickými studiemi

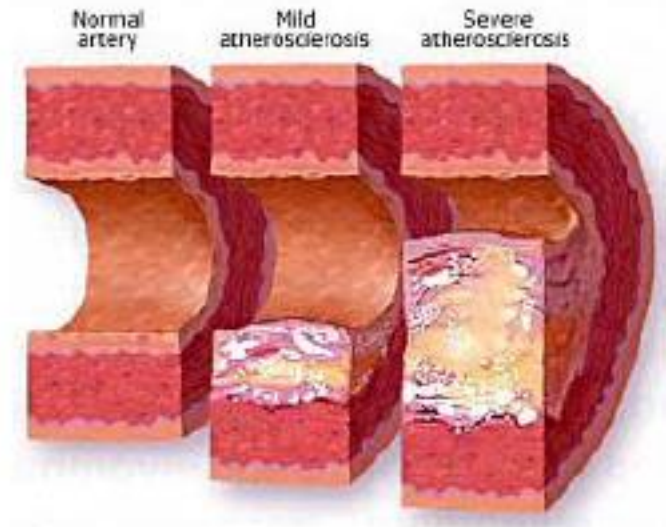
Hypertriglyceridemie - (1) izolované ↑ TAG (tj. na TAG bohatých částic)
(izolované zvýšení TAG není aterogenní (nepř. Při deficitu LPL)

- **riziko akutní pankreatitidy** (TAG > 20-30 mmol/l)

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

- **inzulinová rezistence = rizikový faktor AS**

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



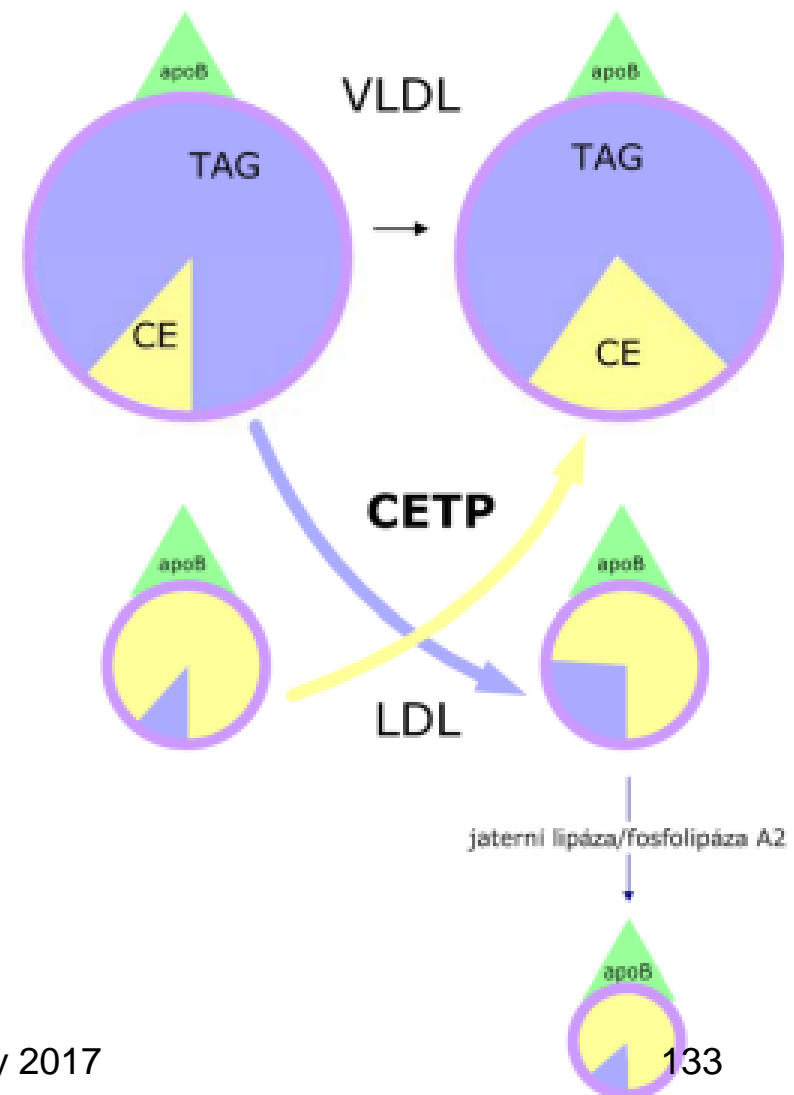
Dyslipidémie (dyslipoproteinémie; dříve hyperlipoproteinémie – HLP) představují skupinu metabolických onemocnění, která jsou charakterizována především zvýšenými koncentracemi lipidů nebo lipoproteinů v plazmě v důsledku jejich zvýšené syntézy nebo sníženého odbourávání. Často se ale zvýšení některé frakce krevních lipidů kombinuje se snížením koncentrace HDL cholesterolu.

Dyslipidémie představují jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerózy. Komplikace aterosklerózy (akutní infarkt myokardu, cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin) zaujímají přední místo v příčinách mortality a morbidit nejen u nás, ale prakticky ve všech vyspělých státech světa.

Aterogenní částice – LDL

- LDL, speciálně **malé denzní LDL** jsou nejvíce aterogenní částice
 - lehce penetrují endotelem, mají nižší afinitu k LDL-R a jsou lehčeji oxidovány a tedy vychytávány scavengerovými receptory makrofágů v cévní stěně
 - CH převažuje v LDL a chylomikronových zbytcích, nicméně tyto rychle odstraňovány játry (pokud ne, pak jsou extrémně aterogenní)
 - LDL setrvávají v plazmě cca 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 plázmatického 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 (a zejm. malé 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

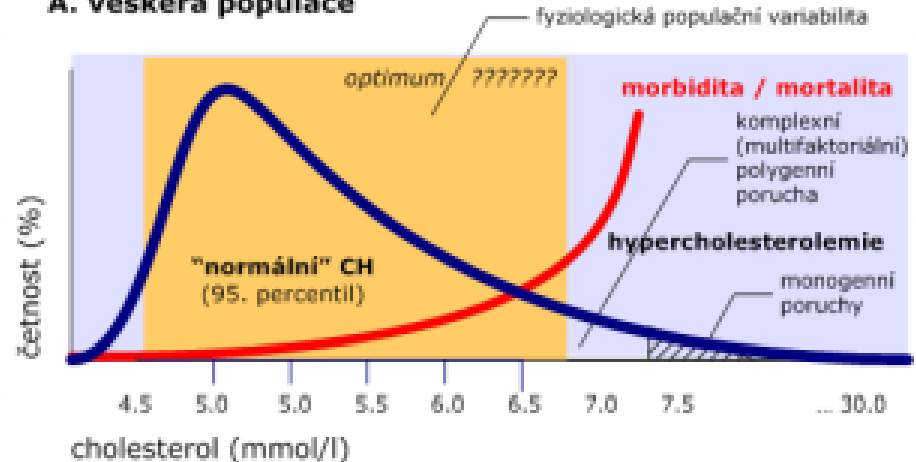
Typ	Zvýšení	Sérový CH	Sérové TAG	%
I	ChyM	norma až ↑	↑↑↑↑	<1
IIa	LDL	↑↑	norma	10
IIa	LDL a VLDL	↑↑	↑↑	40
III	IDL	↑↑	↑↑↑	<1
IV	VLDL	norma až ↑	↑↑	45
V	VLDL a ChyM	↑ nebo ↑↑	↑↑↑↑	5

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

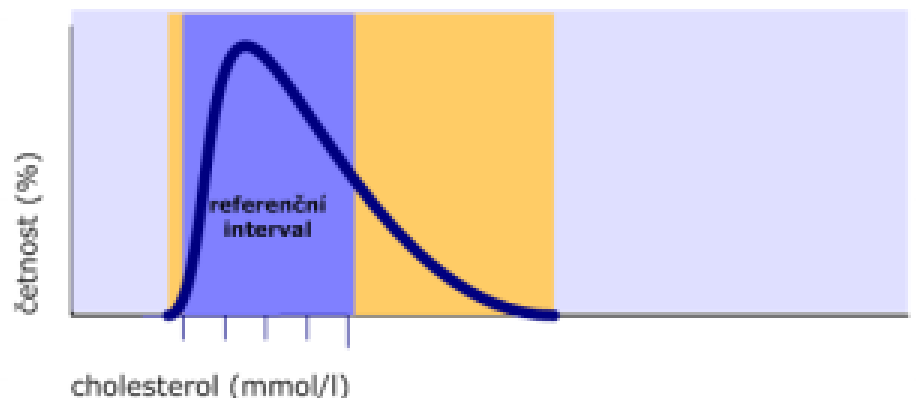
Etiologie HLP

- 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 intrayaskulárního 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

A. veškerá populace



B. zdravá populace



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. hypercholesterolemia	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

Současná klasifikace primárních hyperlipoproteinemií a hypolipoproteinemií
Vychází se při ní ze základní etiopatogenické příčiny na podkladě genetických změn.

HYPERLIPOPROTEINEMIE

Primární hypercholesterolemie

Byly rozpoznány 2 hlavní dědičně podmíněné příčiny:

(1) Deficience LDL-receptoru (= familiární hypercholesterolemie) s autosomálně dominantní dědičností

(2) Deficience ligandy na LDL-částici (= familiární defekt apoB100). Dochází k mutaci B-100 kodonu 3500 (Arg3500 → Gln); tím je znemožněna vazba LDL-částice na LDL-receptor a LDL částice se neodbourávají cestou LDL-receptorů periferní tkáni. Dochází k jejich hromadění v cirkulaci → hyperlipoproteinemie LDL. Odstraňování VLDL-zbytků z plasmy není ovlivněno.

Incidence v evropské populaci a v USA kolísá od 1:500 až 1:700.

*** Familiární hypercholesterolemie**

Jde o primární hypercholesterolemii, která se dědí autosomálně dominantně. Incidence heterozygotů je 3-4 na 1 000 obyvatel a homozygotů 3-4 na 1 milion.

Příčinou jsou různé mutace postihující gen pro LDL-receptor, který je umístěn na krátkém raménku 19. chromozómu. Postižení jedinci mají deficitní syntézu LDL-receptorů nebo je tvoří normálně a porucha tkví v nemožnosti transportovat tyto receptory na povrch buňky a nebo je porušena vazba receptoru na lipoproteinovou částici; dále může váznout internalizace komplexu lipoprotein-receptor.

* *Familiární hypercholesterolemie*

Základním rysem onemocnění jsou projevy předčasné aterosklerózy (IChS)

- U heterozygotů se xantomy a arcus corneae objevují ke konci dospívání a infarkt myokardu počátkem čtyřicítky.

- U homozygotů se objevují příznaky už mnohem dříve, v dětství; neléčené případy umírají většinou na akutní infarkt myokardu do 20ti let.

Biochemický nález: Hlavním znakem je hypercholesterolemie:

- u heterozygotů 7, 15-15 mmol/l. - u homozygotů 16-23 mmol/l.

Fosfolipidy jsou také zvýšeny, zejména u homozygotů. Hyper-LDL-lipoproteinemie je konstantní; apoprotein B je rovněž značně zvýšen; poměr LDL-cholesterol/fosfolipidy je výrazně zvýšen, zatímco poměr HDL-cholesterol/fosfolipidy je snížen.

Patobiochemie: Jde o deficit LDL-receptorů (=apoB-receptorů) na povrchu fibroblastů, adipocytů, buněk hladké svaloviny (u homozygotů) nebo o jejich snížení (u heterozygotů).

LDL se neodbourávají normálním způsobem, hromadí se v cirkulaci a poškozují stěnu cév. Zároveň je narušena regulace syntézy apoproteinu B; zvýšená syntéza v játrech a snížený katabolismus na extrahepatálních buňkách. LDL se neodbourávají pomocí regulovaných LDL-receptorů, ale jiným způsobem ("scavenger" cells - "zametací" neboli "odklízecí"

buňky), LDL-cholesterol není internalizován v LDL-receptorových buňkách; tím nedochází k inhibici klíčového enzymu pro syntézu cholesterolu, kterým je reductasa hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA-reduktasa); proto není potlačována syntéza cholesterolu v buňkách a je aktivována tvorba esterů cholesterolu, které se ukládají v intimě cévní stěny.

Prognóza: Riziko kardiovaskulární příhody je 25 krát vyšší než u normální populace.

Léčení:

- U heterozygotů -dieta s nízkým obsahem cholesterolu a nasycených tuků (efekt není příliš velký: S-cholesterol klesá asi o 5-10%); je proto nutná farmakoterapie (už v dětství) tj.

podávání léků snižujících hladinu cholesterolu (colestipol, cholestyramin, ev. niacin a hlavně inhibitory hydroxymethyl-glutaryl-CoA-reduktasy = statiny).

- U homozygotů - těžké případy někdy vyžadují portokavální zkrat, ev. čerění krevního cholesterolu pomocí perfúze plasmy pacienta přes adsorpční kolonu s protilátkami proti LDL.

*** *Familiární defekt ApoB100***

Jde o genetický defekt v polypeptidu apolipoproteinu B100. Bodovou mutací v poloze 3500 je zaměněn glutamin za arginin (odtud ApoB3500); tato změna molekuly apolipoproteinu B narušuje jeho schopnost vázat se na LDL-receptor. LDL částice se hromadí v plasmě, stoupá jak celkový cholesterol (7-10 mmol/l), tak především LDL-cholesterol a hladina ApoB.

Diagnostika je založena na metodikách molekulové biologie.

Terapie je podobná jako u ostatních primárních hypercholesterolemií; statiny však nejsou tak účinné.

- ***Polygenní hypercholesterolemia***

Hladina plasmatického cholesterolu je regulována řadou faktorů, genetických i exogenních. Kombinace několika nepříznivých genetických změn spolu s faktory zevního prostředí vede k obvykle mírnému zvýšení S-cholesterolu (do 8 mmol/l) a ke zvýšenému riziku ICHS.

Primární smíšené hyperlipidemie

* *Familiární kombinovaná hyperlipoproteinemie*

Je nejčastější geneticky podmíněnou poruchou metabolismu lipoproteinů. Frekvence se odhaduje na 1 : 100 až 1 : 50. Dědičnost označena většinou jako autosomálně recesivní. Klinické projevy: Často se objevuje u obézních a u diabetiků. Nejsou xantomy nebo arcus corneae; patologické projevy z aterosklerózy (ICHS, ischemie dolních končetin) nastupují až v dospělosti.

Biochemické nálezy: Abnormální lipidový nález je obvykle zjištěn až v dospělosti; sérum je čiré nebo opalescentní; jsou zvýšené VLDL (pre-b-lipoproteiny), též LDL (b-lipoproteiny) a apoprotein B, cholesterol se pohybuje mezi 10-15 mmol/l, triacylglyceroly mezi 2, 26-5, 65 mmol/l. Bývá snížený HDL-cholesterol a apoprotein C-II a C-III. Na elektroforóze lipoproteinů se projevuje familiární kombinovaná hyperlipoproteinemie jako typ IIb, IV nebo i IIa či V; někdy bývá patrná další frakce pre-b (pre-b1 a pre-b2), způsobená zvýšením lipoproteinu (a) [=Lp(a)]. ; chylomikrony nejsou prokazovány na lačno.

Patobiochemie: Za příčinu je považována abnormálně vysoká syntéza Apo B v játrech, provázená zvýšenou produkcí VLDL.

Prognóza: Častou komplikací je infarkt myokardu před šedesátým rokem věku; častá je asociace s diabetem a obezitou.

Léčení:

- především úprava životosprávy: redukce tělesné hmotnosti, dieta s nižším obsahem tuku (preference tuku s nenasycenými mastnými kyselinami místo nasycených) - snížení příjmu cholesterolu.

- Medikamentózní terapie jen u pacientů, u nichž prokazatelně úprava životosprávy nepomáhá; nejčastěji se užívají fibráty, ev. pryskyřice, (kupř. Lipanthyl ev. Gevilon v kombinaci s Colestidem); někdy pomáhá nikotinová kyselina.

* **Familiární dysbetalipoproteinemie (= hyperlipoproteinemie typ III = zvýšení β -VLDL)**

Jde o vzácnou chorobu přenášenou autosomálně dominantně. Jiný název je familiární dysbetalipoproteinemie nebo hyper-VLDL-emie "zbytků" (remnants). Hlavním defektem je pravděpodobně narušená přeměna VLDL na LDL

Klinické projevy:

Dominují různé formy xantomů:

- tuberózní xantomy (v 80%);- palmární xantomy (70%) - jsou příznačné,- šlachové xantomy (30%),
- erupтивní xantomy (řídke).

Hyperurikemie a diabetes jsou pozorovány asi u poloviny pacientů. Časné arteriosklerotické změny postihují nejprve nohy a koronární artérie (u mužů před čtyřicátým rokem, u žen před padesátým rokem věku).

Biochemický nález: Sérum opalescentní; zvýšený jak cholesterol tak triacylglyceroly:

S-cholesterol obvykle nad 7,5 mmol/l, někdy až 25 mmol/l, S-triacylglyceroly 2-10 mmol/l, zřídka 20 mmol/l.

Charakteristický vzhled ELFO-lipoproteinů: "široká" b-frakce (splývající frakce pre-b a b).

Na polyakrylamidovém gelu je abnormální frakce mezi VLDL a LDL (tzv. b-VLDL). U postižených jedinců je nalézána isoforma ApoE-2 (často funkčně odlišná). Charakteristické je zvýšení poměru cholesterol/triacylglyceroly na hodnotu $> 0,30$, snížení normálního LDL a naopak zvýšení IDL a chylomikronových zbytků.

Patobiochemie: Jde o poruchu přeměny VLDL na LDL, konkrétně LDL1 (IDL) na LDL2 (IDL se hromadí). Poměr VLDL-cholesterolu a VLDL-triacylglycerolů je $> 0,35$ (rozdíl od typu IIb nebo IV)

Prognóza a léčení: Typ III představuje značné aterogenní riziko, pokud se nezačíná včas dietní terapií. Nejsou-li výsledky dietní léčby přiměřené, podávají se léky snižující cholesterol.

Primární hypertriacylglycerolemie

* *Familiární hyperchylomikronemie* (= familiární hyperlipoproteinemie typ I)

Tato vzácná choroba s autosomálně recesivní dědičností je způsobena chyběním enzymu lipoproteinové lipasy (LPL). Do stejné skupiny patří i defekt proteinového kofaktoru LPL (apoprotein C-II) nebo přítomnost inhibitoru LPL.

Klinické příznaky

- abdominální bolest (75% případů) lokalizovaná v epigastriu kolem pupku, někdy vystřelující do zad,
- hepatosplenomegalie (66%),
- erupтивní xantomy (50%) se žlutavými kožními uzlíky,
- retinální lipemie: mléčný vzhled cév na očním pozadí.

Biochemický nález: Mléčný nebo smetanový vzhled séra způsobený přetrvávající chylomikronemií. (i na lačno). Při stání v lednici (4°C) přes noc se vytvoří na povrchu vrstva flotujících chylomikronů. Hodnoty triacylglycerolů často přes 20 mmol/l (někdy až 120 mmol/l); pokles HDL- a LDL-cholesterolu, stejně jako apoproteinů A-I, A-II, B a D. Poměr LDL-cholesterol/fosfolipidy je snížený, stejně jako HDL-cholesterol/fosfolipidy. Test na postheparinovou lipolytickou aktivitu ukazuje nulovou nebo velmi nízkou aktivitu. Patobiochemie: Chybění lipoproteinové lipasy způsobuje nahromadění chylomiker, které nemohou být normálně odbourávány a které jsou odstraněny nepřírodným způsobem pomocí makrofágů. U defektu apo C-II je LPL přítomna, ale není aktivní. Prognóza: Není zvýšené riziko aterosklerózy, ale je značné riziko akutní pankreatitidy (zejména u hypertriacylglycerolemie nad 20 mmol/l).

Léčení:

- Striktní omezení tuku v dietě, u dospělých pod 30 g/d (lépe 15 g/d), a to ve formě rostlinného tuku bohatého na polyenové mastné kyseliny.
- Dodávka vitaminů rozpustných v tucích.
- Podávání tuků s mastnými kyselinami se středně dlouhým řetězcem C8-C12). Jsou totiž absorbovány do portální cirkulace přímo.

Medikamentózní léčba hypolipidiky selhává; fibráty jsou dokonce kontraindikovány (inhibují ev reziduální aktivitu LPL).

Familiární hypertriacylglycerolemie (= typ IV = zvýšení VLDL)

* Jde o familiární hypertriacylglycerolemii v monogenní formě děděnou autosomálně dominantně. Projevuje se až v dospělosti a je častou formou hyperlipoproteinemií: (0,2 -0,3% populace).

Klinické příznaky: Charakteristická je nepřítomnost šlachových xantomů; objevuje se však slabost, ospalost, špatné trávení, často bývá obezita a abnormální glukosový toleranční test. Riziko ischemické choroby srdeční není velké (asi dvojnásobné), pokud nejsou přítomny i jiné aterogenní faktory (hypertenze, kouření apod.); bývá však zvýšené riziko ischemické choroby dolních končetin

Biochemický nález: zvýšení S-triacylglycerolů, často přes 10 mmol/l; ale hodnoty kolísají podle předcházející diety (2, 3 - 11, 3 mmol/l). Ve většině případů je sérum opalescentní (pro zvýšení VLDL), jen zřídka mléčně zkalené (zvýšení chylomikronů). Lehké zvýšení S-cholesterolu bývá pouze u případů, u nichž hladina S-triacylglycerolů převyšuje hodnotu 3 mmol/l. Vždy je však poměr triacylglycerolů a cholesterolu větší než 2, 5. Na elektroforéze je zvýšení pre- β -lipoproteinu ("hyper-VLDL-emie"). Hladina apoproteinu B a A je normální; je však zvýšen apoprotein C-III. Často bývá hyperurikemie a diabetes typu 2 (noninsulindependentní) sdružený s hyperinzulinemií. (při hyperglykémii dochází též ke zvýšené glykaci ApoB, který nabývá tímto větší aterogenicitu)

Patobiochemie: Zvýšení VLDL může teoreticky vzniknout z těchto příčin:

- zvýšení syntézy VLDL v játrech,
- snížení intravaskulárního katabolismu VLDL.

Příkladem zvýšené syntézy VLDL je hypertriacylglycerolemie navozená chronickým požíváním alkoholu. Alkohol je totiž játry oxidován přednostně (před ostatními substráty, jako jsou mastné kyseliny nebo glukosa). Hromadí se acyl-CoA, který je metabolizován na triacylglyceroly a jejich transportní formu: VLDL. Také hyperinzulinemie podněcuje syntézu VLDL. Pokles katabolismu VLDL je druhou možnou příčinou hypertriacylglycerolemie. Příčinou této poruchy může být nadbytek apoproteinu C-III, který je inhibítorem lipoproteinové lipasy, nebo deficit apoproteinu C-II, který je naopak aktivátorem LPL.

Aterogenní riziko zvýšených VLDL je diskutabilní. Normální VLDL mají příliš velkou molekulu, aby mohly pronikat cévním endotelem. Ale současná přítomnost jiných rizikových faktorů, jako je hypertenze a nikotinismus, vede k poškození stěny cév, a tím se aterogenní účinek může projevit. Rovněž se předpokládá i změna ve velikosti částic ("malé VLDL")

Někteří autoři se domnívají, že pokles HDL v plazmě snižuje reverzní transport cholesterolu z periferních buněk do jater.

Prognóza a léčení: Léčení spočívá hlavně ve snížení ev. nadměrné tělesné hmotnosti, dále v dietě s nízkým obsahem sacharidů a zákaz alkoholu.

Doporučuje se užívat preparát rybího oleje, ev. nikotinová kyselina; užitečné jsou i fibráty.

* **Familiární hyperlipoproteinemie typ V (= zvýšení VLDL + chylomikronů)**

Jde o onemocnění poměrně vzácné (1: 5000); častěji u dospělých, kteří jsou obézní, mají hyperurikemii a diabetes. Vyvolávajícím faktorem může být požívání alkoholu a léků s estrogeny, stejně tak renální insuficience.

Klinické projevy: Typ V není aterogenní; avšak je značný sklon k akutní pankreatitidě. Je sdružen s eruptivními xantomy, artritidou, suchostí v očích a ústech a emocionální labilitou.

Biochemický nález: Mléčně zkalené sérum pro přítomnost chylomikronů a VLDL. Na ELFO zvýšené frakce pre- β a zvýšení frakce "na startu" (chylomikronů). S-triacylglyceroly se pohybují mezi 10-20 mmol/l (i když byly popsány hodnoty ještě vyšší). S-cholesterol je rovněž zvýšen (zejména jsou-li triacylglyceroly vysoké). Obvyklé hodnoty jsou 7,75-13 mmol/l. Poměr VLDL-cholesterol/triacylglyceroly je menší než 0,30 (rozdíl od typu III).

Podobně jako u typu IV je zvýšen apoprotein C-III a poměr C-II / C-III je snížen. Typ V bývá někdy sdružen s výskytem neobvyklé isoformy apoE-4.

Patobiochemie: Příčina vzniku tohoto typu není zcela vysvětlena. Soudí se, že jde o poruchu metabolismu VLDL a chylomikronů. Aktivita postheparinové lipasy je však normální (rozdíl od typu I). Příčina současného zvýšení VLDL a chylomikronů se vysvětluje třemi možnými způsoby: (1) Zvýšená tvorba a sekrece VLDL játry vede k saturaci mechanismu odstraňujícího částice bohaté na triacylglyceroly, tedy i chylomikrony, (2) Syntéza triacylglycerolů je normální, ale je porušen mechanismus jejich vychytávání, (3) Může jít o kombinaci obou mechanismů. Forma navozená požíváním alkoholu je v některých zemích (kupř. ve Francii) velmi častá. Rozlišení typu IV od V je obtížné, stejně jako odlišení od sekundární formy navozené dietou (nadměrný přívod tuků a sacharidů).

Prognóza a léčení: Akutní pankreatitida není častá. Základní léčení spočívá v nízkoenergetické dietě a v zákazu požívání alkoholu.

HYPERALFALIPOPROTEINEMIE

* *Familiární hyper-a-lipoproteinemie*

- Jde o genetickou lipoproteinovou abnormalitu spojenou s výskytem dlouhověkosti v rodině (o 8 - 12 let oproti průměru v populaci); předpokládaná forma dědičnosti je autosomálně dominantní. Familiární formu je však nutno odlišit od formy získané (sekundární) kupř. při abúzu alkoholu nebo při užívání antikoncepčních preparátů nebo přípravků na bázi estrogenů.
- Syndrom je charakterizován výrazným zvýšením HDL-cholesterolu (zvýšení a1-lipoproteinu na ELFO), mírné až střední zvýšení celkového cholesterolu v plasmě a normální koncentrace S-triacylglycerolů.
- Jsou zmnoženy HDL částice obsahující jen ApoAI nikoliv částice obsahující jak ApoAI tak ApoAII [LpA I: A II].
- Abnormalita je pravděpodobně způsobena zvýšenou syntézou apo AI. Je snížené riziko
- kardiovaskulárních chorob navozených aterosklerózou.

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

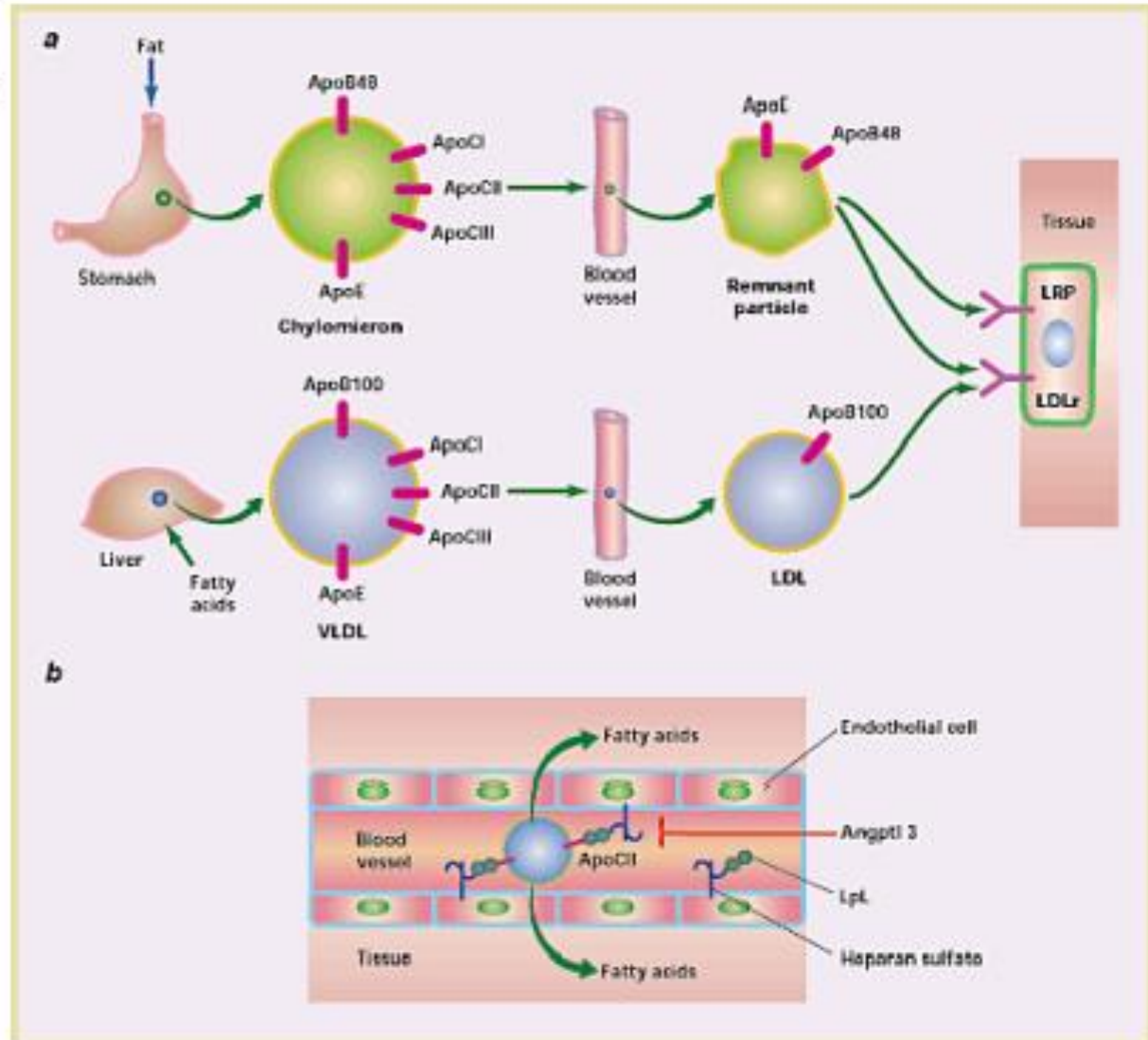
- funkční variabilita v genech kódujících např.
 - enzymy zapojené v tuk. metabolismu (TAG i CH)
 - nukleární receptory (PPAR, RXR, LXR, ...)
 - apolipoproteiny
 - receptory apolipoproteinů
 - hormony a jejich receptory

- ☛ glukokortikoidy, hormony št. žlázy
- ☛ faktorů determinujících inzulínovou senzitivitu



Běžné aterogenní dyslipidemie

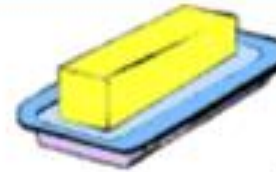
- fam. hypercholesterolemie a fam. kombinovaná hyperlipidemie a diabetická dyslipidemie jsou nejčastější aterogenní HLP
 - z části geneticky determinována (predisponována)
 - polygenní dědičnost
 - vliv diety
 - sekundárně významně potencionovány inzulínovou rezistencí
- důsledek kombinované hyperlipidemie je horší než u "proste" 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



Klasifikace (?) vs. skutečnost (!)



genetické predispozice
(**"střádavý" genotyp**)
(enzymy, apolipoproteiny,
receptory, transkripční
faktory, ...)



tuk z potravy (TAG a CH)



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



inzulinová rezistence / diabetes mellitus

(nesuprimovaná lipolýza, zvýšená produkce glukózy a FFA do jater)



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

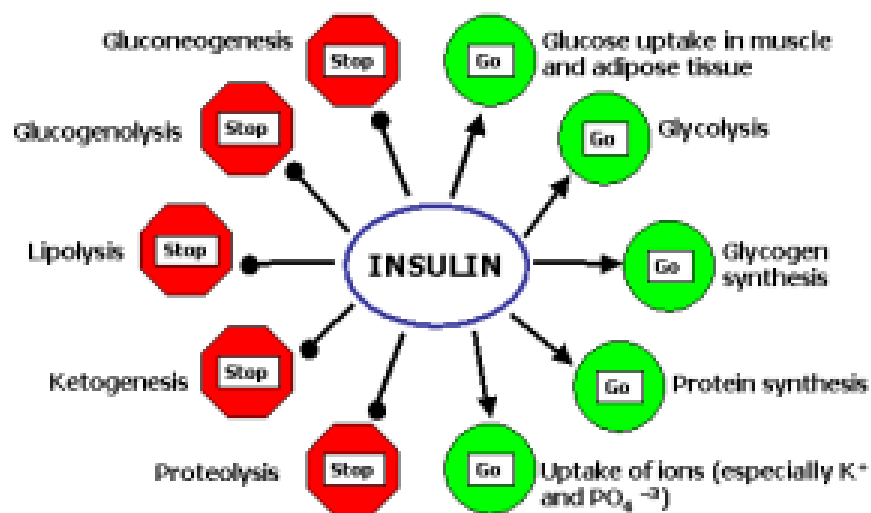
Sekundární HLP

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

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

Diabetická dyslipidemie

Actions of Insulin



Modified from *Clinical Biochemistry*, A. Gawronski, 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
- diabetická dyslipidemie je tedy
 - aterogenní**, protože zvyšuje dodávku CH tkáním a zhoršuje reverzní transport CH
 - pro-diabetogenní**, protože zhoršuje

Hypolipoproteinemie

Abetalipoproteinémie - vzácná AR dědičná DMP, zcela chybí lipoproteinové částice obsahující ApoB (chylomikra, VLDL)

celkové hladiny CHOL a TAG jsou nízké, malabsorpce tuků, steatorea, opožděný růst později vzniká retinitis pigmentosa a mozečková ataxie typická je akantocytóza (rohovité erytrocyty) deficit vitaminů rozpustných v tucích, porucha kortizolu lipidy se hromadí v epitelu střeva - vakuolizace, organismu chybí esenciální MK (linolová)

Analfalipoproteinémie (Tangierská choroba)

snížená hladina HDL a ApoA-I, nižší i LDL a celkový CHOL, HDL nepředává ApoCII → jsou jen VLDL hromaděním CHOL esterů ve tkáních, zvětšené nažloutlé tonzily, hepatosplenomegálie a infiltrace rohovky, vyšší výskyt AT

Familiární Hypolipoproteinémie

sdužena s dlouhověkostí, pravděpodobně pro nízkou incidenci infarktů myokardu. Je považována zatím za vzácnou genetickou abnormitu, pravděpodobně s autosomálně dominantní dědičností. Hladina LDL cholesterolu v plasmě je snížena pod 5ti percentilní hranici normálního rozpětí.

Familiární Hyperalfalipoproteinemie

Jde o genetickou lipoproteinovou abnormalitu spojenou s **výskytem dlouhověkosti** v rodině (o 8 - 12 let oproti průměru v populaci); předpokládaná forma dědičnosti je autosomálně dominantní. Familiární formu je však nutno odlišit od formy získané (sekundární) kupř. při abúzu alkoholu nebo při užívání antikoncepčních preparátů nebo přípravků na bázi estrogenů. Syndrom je charakterizován výrazným zvýšením HDL-cholesterolu 1-lipoproteinu na ELFO), mírné až střední zvýšení celkového α (zvýšení cholesterolu v plasmě a normální koncentrace S-triacylglycerolů. Jsou zmnoženy HDL částice obsahující jen ApoAI nikoliv částice obsahující jak ApoAI tak ApoAII

[LpA I: A II]. Abnormalita je pravděpodobně způsobena zvýšenou syntézou apo AI. Je snížené riziko kardiovaskulárních chorob navozených aterosklerózou.

Poruchy ukládání cholesterolu

Wolmanova choroba

vzácná AR, ukládání esterů cholesterolu a triacylglycerolů v buňkách jater, ledviny, nadledviny, hematopoetického systému a tenkého střeva. Je to způsobeno *chyběním lyzosomální kyselé lipasy.*, hromadění esterů cholesterolu v lyzosomech buněk postižených tkání hepatosplenomegalie, opakované zvracení, trvalé průjmy se steatoreou, bilaterální kalcifikace nadledvin. fatální.

Familiární deficit lecithin: cholesterolacyltransferasy (LCAT)

Jde o deficit klíčového enzymu uskutečňujícího esterifikaci cholesterolu. AR, v séru jsou zvýšeny triacylglyceroly a hladina cholesterolu je variabilní; ale chybějí estery cholesterolu (3-30% oproti 75-70%). Dochází k ukládání lipidů na rohovce (mléčné zkalení), v glomerulární membráně (proteinurie), v kostní dřeni a slezině (sea blue histiocyty), v erytrocytech (anemie), v cévní stěně (ateromy). Jsou změny i v plazmatických lipoproteinech: triacylglycerolemie 2, 26 - 11, 3 mmol/l. Většina lipoproteinových tříd má abnormální charakter

Sfingolipidózy

dědičných poruch *metabolismu membránových lipidů (sfingolipidů)* - dochází k hromadění těchto lipidů v příslušných orgánech. Gangliosidóza - Normanova-Landigova choroba - mentální retardace, degenerace nervového systému, Tayova-Sachsova β gangliosido- Gaucherova choroba, Scholzova choroba mentální retardace, degenerace centrálního a periferního nervového systému- Fabryho choroba **Gaucherova choroba** - defekt lyzosomové B-glukózocerebrosidázy, glukózocerebrosid se hromadí ve slezině játrech a kostní dřeni **Niemanova a Pickova choroba** - hromadění sfingomyelinu a cholesterol

Poruchy β -oxidace mastných kyselin

beta-oxidace se významně podílí na zajištění energetických potřeb v období hladovění; je to přímý zdroj energie pro srdeční a svalovou tkáň a zdroj ketolátek pro CNS je známo asi 20 poruch, jsou AR dědičné mezi nejčastější patří poruchy **MCAD (Medium-Chain-Acyl CoA Dehydrogenase)** a **LCHAD (Long Chain-3-OH-Acyl-CoA Dehydrogenase)**