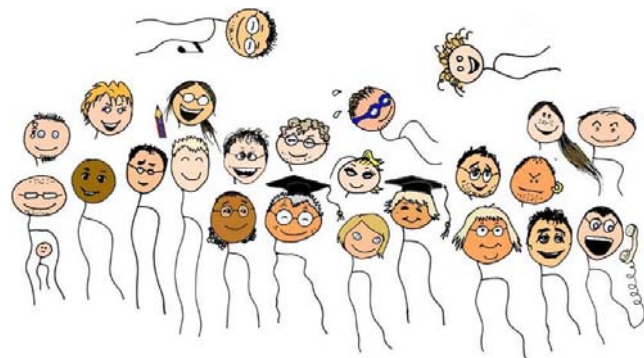


Poruchy metabolismu lipidů



1

Význam lipidů

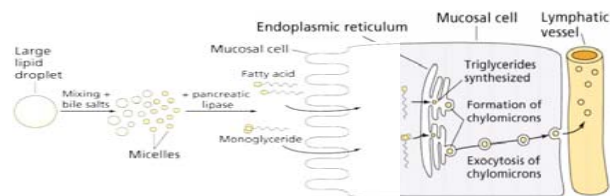
- lipidy jsou
 - (1) důležitým zdrojem energie (TAG)
 - tuková tkáň (s TAG) tvoří u štíhlého člověka cca 1/5 tělesné váhy a reprezentuje zásobu cca 570 000 kJ, což by stačilo na cca 3 měsíce úplného hladovění
 - (2) výchozím materiálem pro tvorbu celé řady látek (CH)
 - signálních molekul (steroidy, 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 (NEFA)
- koncentrace lipoproteinů v plazmě je výsledkem interakce genetických faktorů s faktory zevního prostředí**
- hyperlipoproteinemie (HLP)/dyslipidémie
 - skupina metabolických chorob charakterizovaných zvýšením hladin lipidů a lipoproteinů v plazmě v důsledku
 - jejich zvýšené syntézy
 - sníženého katabolismu 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!**



2

Trávení lipidů

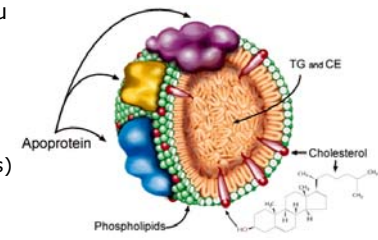
- ve vodě nerozpustné lipidy obsažené v potravě (TG, CH, fosfolipidy) jsou **mechanicky emulgovány** pohyby trávicího traktu a žlučí tak, aby se k nim dostaly enzymy nutné pro jejich resorpci
 - TAG: ve střevě jsou natráveny **pankreatickou lipázou** na volné mastné kyseliny a monoacylglyceroly
 - PL: tráveny **pankreatickými fosfolipázami**
 - CH: estery cholesterolu **pankreatickou cholesterylester hydrolázou** na volný CH
- 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 reesterifikace 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**



3

Lipoproteiny

- lipoproteiny = makromolekulární komplexy (částice) skládajících se z
 - proteinu (= apolipoprotein)
 - lipidů (CH, CHE, TAG, PL)
- zákl. typy lipoproteinů v oběhu
 - chylomikrony
 - VLDL (very low density lipoproteins)
 - IDL (intermediate density lipoproteins)
 - LDL (low density lipoproteins)
 - HDL (high density lipoproteins)
 - Lp(a)
 - svým složením totožný s LDL s výjimkou přítomnosti apolipoproteinu (a)
- vnější vrstva obsahuje PL a apoP, uvnitř CH, CHE a TAG
- zastoupení lipidů a apoP se liší mezi jednotlivými lipoproteiny



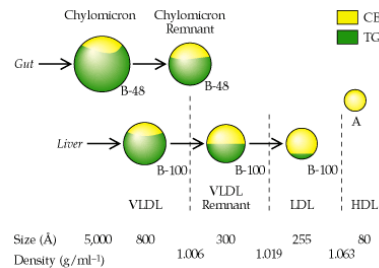
4

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** (apoC-II a apoC-III) jsou **kofaktorem LPL** (lipoproteinové lipázy) a tedy ovlivňují rychlost hydrolyzy TAG
- **apoE** ovlivňuje vyčytávání 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

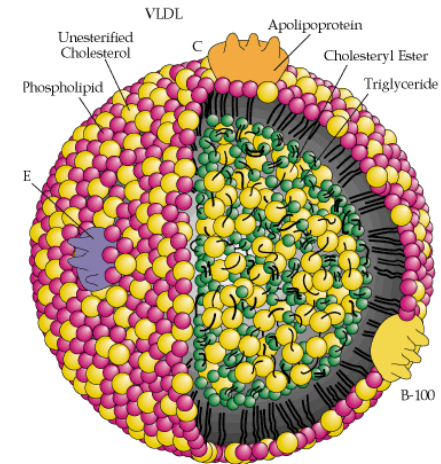
ČÁSTICE	APO (%)	CH (%)	TG (%)
chylom.	2 (apo B-48, A, C, E)	3	90
VLDL	10 (apo B-100, C, E)	17	60
LDL	20 (apo B-100)	50	10
Lp(a)	20 (apo(a), apo B-100)	60	10
HDL	50 (apo A, C, D, E)	25	<5

^acholesterolester transfer protein



5

Příklad - VLDL



6

Transport lipidů - TAG

- **chylomikrony** tvořené v enterocytech nesou převážně TAG - slouží jako zdroj MK pro tkáň
- **MK** se z TAG lipoproteinů odštěpují účinkem **LPL** (enzym vázaný na endotel cévní stěny zejm. svalů, myokardu a tukové tkáně) popř. jaterní lipázy
 - inzulin aktivuje LPL
- ve tkáních se MK buď utilizují **β-oxidací** jako zdroj energie (glycerol je využit v játrech) nebo se v případě tukové tkáně ukládají jako **zásoby** v podobě TAG
 - z těch je možné hydrolyzovat MK pomocí **hormon-senzitivní lipázy** (HSL), která je regulována hl. katecholaminy a glukokortikoidy
- z chylomikronů ochuzených o dietní TG se stávají tzv. **chylomikronové remnanty** („zbytky“), které nesou cholesterol z diety a které jsou vyčytávány játry
 - vazba na receptor pro chylomik. „zbytky“ prostřednictvím apo B-48
- v játrech jsou tvořeny **VLDL**, hlavně z TAG syntetizovaných de novo z acetyl-Co A vzniklého z přebytku sacharidů (po doplnění jaterních zásob glykogenu) a rovněž nespolečněných požitých MK
- VLDL cirkulují a jsou stejně jako chylomikrony zdrojem TAG pro periferní tkáň (LPL)
- z VLDL tak postupně vznikají částice IDL a poté LDL



7

Transport lipidů – CH do periferie

- CH je transportován také prostřednictvím lipoproteinů, ale do jisté míry nezávisle na TAG
- CH v těle (jako naprosto nezbytná látka pro buňky) pochází částečně z diety (exogenní) ale všechny bb. (významně zejm. játra) ho mohou syntetizovat (endogenní)
 - za situace dostatečného přívodu se endogenních zdrojů ovšem „šetří“ a využívá se CH přijatý potravou
 - za normálních okolností je u zdravého člověka přísun + *de novo* syntéza versus potřeba CH v rovnováze
- zdroje CH
 - (1) z diety
 - (2) endogenní (z acetyl-CoA)
 - (3) zpětně resorbované ze žluči (enterohepatální oběh)
- cholesterol je nesen **chylomikrony** (dietní), **VLDL** (endogenní syntéza v játrech) a **LDL**
 - LDL částice vznikají z VLDL po odbourání MK z TAG a jsou bohaté na CH - převážující zdroj CH pro periferní buňky
 - na ně se vážou prostřednictvím **LDL-receptoru** (vazba apo B-100/apo E na receptor), jsou internalizovány, CH se uvolní a je využit buňkou
 - uvolněný CH zablokuje syntézu endogenního CH (inhibuje enzym **hydroxymetylglutaryl-CoA-reduktázu**)
 - nejvíce CH vyčytávají játra, nadledvina, CNS a tuková tkáň

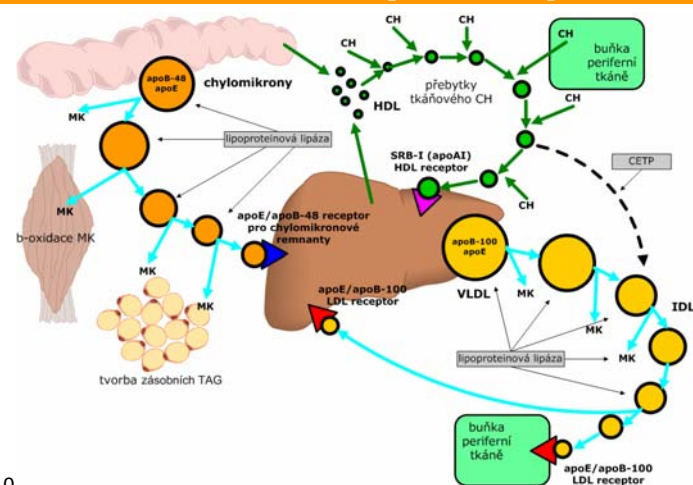
8

Transport lipidů – CH z periferie

- při **reverzním transportu CH** hrají klíčovou roli **HDL** tvořené v játrech a enterocytech
 - nově vzniklé tzv. **nascentní HDL** jsou tvořeny téměř výhradně apolipoproteiny a fosfolipidy
 - v oběhu odebírají CH z chylomikronů, VLDL a membrán buněk a „nasávají“ ho do sebe
 - účinkem enzymů aktivovaných apolipoproteiny HDL částic (**LCAT**, lecitin:cholesterol-acyltransferázy) se CH esterifikuje a vnoří do nitra částice
 - možný je i opačný transport (výměna CH mezi HDL a VLDL prostřednictvím **CETP**, cholesterol ester transfer protein)
 - HDL obsahují enzym **paraoxonázu**, která chrání cholesterol před oxidací a tím zvýšení jejich aterogenního působení
- HDL putují do jater - vazba na **HDL-receptor** (scavengerový receptor typu B-I) prostřednictvím apoA-I, kde se CH uvolní a vyloučí do žluči, buď jako volný CH nebo po přeměně na žlučové kyseliny
- vzhledem k tomuto „protisměrnému“ transportu cholesterolu prostřednictvím LDL a HDL částic působí zvýšená hladina LDL jako rizikový kardiovaskulární faktor (dodává CH buňkám), zvýšená hladina HDL jako protektivní (odebírá CH)
- nejvyšší aterogenní potenciál mají tzv. „**malé denzní LDL**“ (bohaté na TG)
 - na makrofázích, endotelových a hladkých svalových buňkách jsou přítomny **scavengerové receptory** pro modifikované lipoproteiny (zejm. oxidované LDL), které, pokud jsou zahlceny těmito částicemi, přispívají ke vzniku aterosklerózy („pěnové buňky“).

9

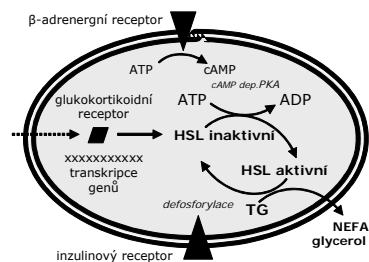
Shrnutí – transport lipidů



10

Tuková tkáň - regulace ukládání a využití tuku

- MK (z potravy a tvořené *de novo* z přebytku sacharidů) jsou důležitým zdrojem energie pro většinu tkání = jsou skladovány ve formě TAG převážně v tukové tkáni
- tuková tkáň je zásobárnou energie a také důležitým tepelným izolátorem
- vytváření resp. spotřebování tukových zásob v tukové tkáni je závislé na okamžitých potřebách organismu, tedy na neurohumorální regulaci rovnováhy mezi reakcemi **lipogeneze a lipolýzy**
- aktivita klíčových hormonů - lipoproteinové, hormonsenzitivní a jaterní lipázy - je regulována hormonálně
 - inzulin, glukagon, katecholaminy, glukokortikoidy, T3 a leptin
- z tukových zásob mohou být v případě potřeby mastné kyseliny uvolněny účinkem **hormonsenzitivní lipázy (HSL)**



11

Regulace lipidového metabolismu na molekulární úrovni

- regulace účinkem receptorů **PPAR** (peroxisome proliferator activator receptor)
 - rodina jaderných receptorů PPAR (PPAR α , γ a δ) reguluje genovou transkripci po aktivaci lipofilními ligandy
 - nejčastěji polyneenasycenými mastnými kyselinami z potravy a deriváty prostaglandinů
 - aktivovaný PPAR heterodimerizuje s receptorem kyseliny retinové (RXR, retinoid X receptor), vzniklé heterodimery se vážou jako transkripční faktory na příslušné responzivní promotorové sekvence celé řady genů a způsobují jejich transkripci
 - PPAR tedy pravděpodobně zprostředkovávají roli buněčného „**lipostatu**“
 - PPAR α působí zejména v játrech, kde aktivuje katabolismus mastných kyselin (zvýšením β -oxidace)
 - PPAR γ je exprimován převážně v tukové tkáni, kde stimuluje lipogenezi a tvorbu tukových zásob
 - PPAR δ je exprimován ubikvitárně a je zřejmě zapojen v regulaci termogeneze
 - funkční variabilita v systému jaderných receptorů PPAR (jako následek genetické variability) determinuje rovněž inzulínovou senzitivitu, protože užití sacharidů a lipidů zejména v inzulínově nezávislých tkáních je do jisté míry kompetitivní (viz Randleův cyklus), pohotově zpracování mastných kyselin tedy „odlehčuje“ zejména svalové tkáni a zlepšuje inzulínovou senzitivitu; tohoto se využívá i terapeuticky – **fibráty** (PPAR α agonisté) a **glitazony** (PPAR γ agonisté)

12

Tuková tkáň jako produkční kompartment hormonů

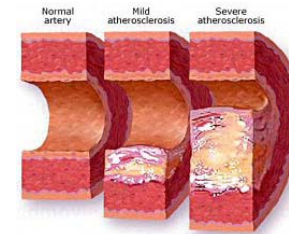
- není jen zásobárnou energie, ale je *de facto* orgánem, který díky svým humorálním produktům
 - hormonům (leptin, resistin, adiponektin, visfatin)
 - adipocytokinům (TNF- α , IL-6)
 - a metabolitům (NEFA)
- aktivně ovlivňuje celou řadu funkcí
 - metabolismus sacharidů a lipidů
 - cévní homeostázu
 - imunitu
 - reprodukcii
- tuková tkáň (alespoň u zdravého člověka) není jen jednosměrným skladištěm, kam se pod hormonálním vlivem ukládají látky, ale podílí se na zpětnovazebné regulaci i svými vlastními produkty, které ovlivňují jak periferně, tak centrálně metabolismus a příjem potravy



13

Hyper-/dyslipoproteinemie

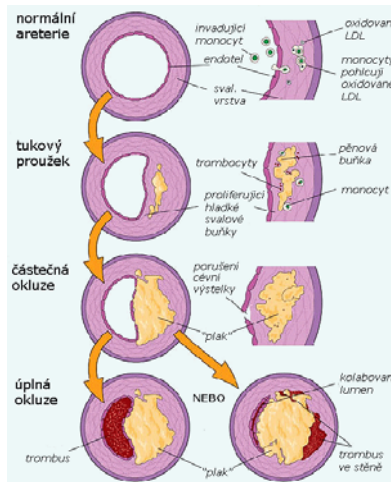
- hypercholesterolemie
 - ↑ celk. CH, LDL, apoB
 - ↓ HDL, apoA
 - riziko aterosklerózy
- hypertriglyceridemie
 - riziko akutní pankreatitidy
 - porucha inzulínové sensitivity
 - riziko aterosklerózy?



14

Patogeneze aterosklerózy

- ateroskleróza je komplexní zánětlivý proces v cévní stěně
 - (1) endotelální dysfunkce a poškození struktury endotelu**
 - intaktní endotel je nezbytný pro udržení integrity cévní stěny
 - mechanické poškození (např. při hypertenzi), biochemické abnormality (např. zvýšení a oxidace LDL, diabetes mellitus, zvýš. homocysteinu aj.), imunologický (např. volné kys. radikály z kouření), zánět (např. Chlamydia pneumoniae a Helicobacter pylori) a genetické faktory přispívají k úvodnímu dysfunkci a poškození
 - (2) infiltrace poškozeného místa monocytů, transformace v tkáňové makrofágy a akumulace lipidů**
 - endotel je pro "malé denzity" a oxidované LDL více propustný
 - jsou pohlceny makrofágy a tvoří tzv. pěnové buňky
 - mikroskopicky se jeví jako žluté tečky nebo = "tukové proužky"
 - (3) makrofágy/pěnové buňky secernují růstové faktory (např. TGF- β), které stimuluji hl. sval. bb. intímy a medie k proliferaci a tvorbě kolagen, který překrývá depozita lipidů - **fibrózní plak****
 - vyklesne se do lumen, působí obstrukci a dále poškozuje endotel
 - (4) makrofágy produkují kolagenázu, které, spolu s fyzikálními faktory (tlak na stěnu cévy) narušují stabilitu plaku, může dojít k **ruptuře a tromboze** a tak k úplnému uzavření lumen**



15

Etiologie HLP

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

16

Klasifikace HLP

- HLP lze dělit podle různých kritérií
 - v minulosti byla používána převážně **fenotypová** (Fredricksonova) **klasifikace**
 - dělila HLP podle charakteristického zvýšení lipoproteinů po elektroforetickém rozdělení
 - dnes je všeobecně používána 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 zejm. u primárních HLP zajímavější klasifikace **etiologická**

17

Primární HLP

PORUCHA	TYP	PŘÍČINA
Familiární deficit lipoproteinové lipázy	I	mutace v LPL genu
Familiární deficit apo C-II	I nebo V	mutace v apo C-II genu
Familiární hypercholesterolemie	IIa	mutace v genu pro LDL-receptor
Familiární defektní apo B-100	IIa	mutace v apo B-100 – porucha vazby LDL na receptor (10% normální afinity)
Polygenní hypercholesterolemie	IIa, IIb	polygenní porucha
Familiární kombinovaná hyperlipidemie	IIa, IIb (zřídka V)	polygenní
Familiární dysbetalipoproteinemie	III	defektní gen pro apo E
Familiární hypertriglyceridemie	IV	?

- 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

18

Primární hypercholesterolemie

- familiární hypercholesterolemie
- polygenní hypercholesterolemie
- familiární defektní apoB
- familiární kombinovaná hyperlipidemie

19

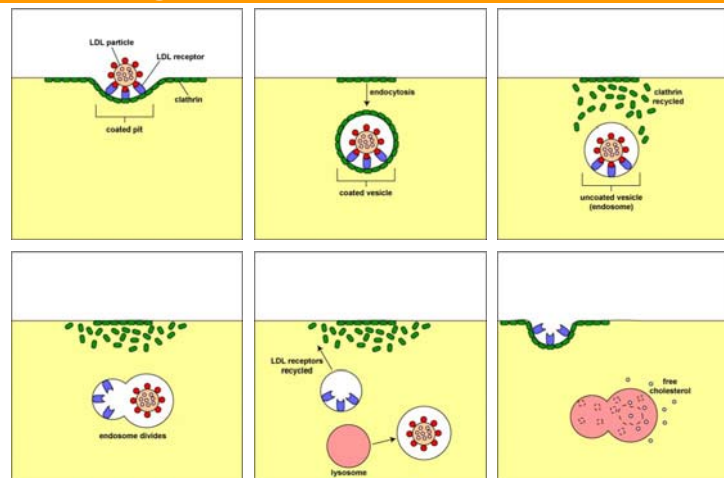
Familiární hypercholesterolemie

- nejčastější primární HLP
 - heterozygoti se vyskytují s frekvencí 1:500
 - homozygoti 1:1 mil.
- FH je způsobena **mutací v genu pro LDL receptor** (chromosom 19)
 - bylo popsáno více než 700 různých mutací
- LDL receptor** (spolu s částí membrány – "coated pits") periodicky (cca 1 × 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
- u nemocných se tvoří mnohočetné xantomy, příp. šlachová xantelazmata a arcus corneae
- 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, dispenzarizace nemocných a agresivní hypolipidemická léčba je podstatou sekundární **prevence**



20

Endocytóza LDL receptorem



21

Sekundární HLP

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

ONEMOCNĚNÍ	ELEVACE
Diabetes mellitus	↑TG, ↓HDL
Hypotyreóza	↑CH
Nefrotický syndrom	↑CH, TG
Chron. renální nedostatečnost	↑TG
Cholestáza	↑CH
Alkoholismus	↑TG, (CH)

22