

# Poruchy metabolismu lipidů



1

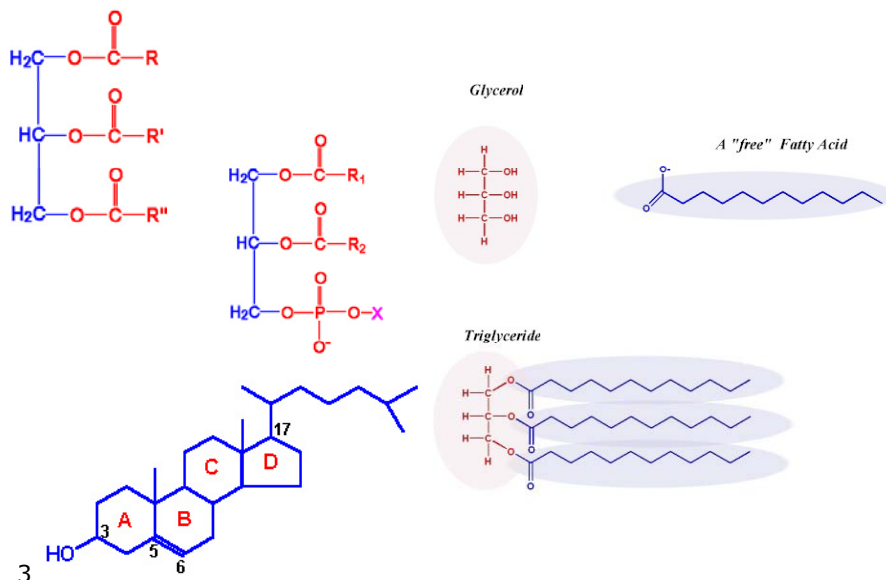
## Fyziologický význam lipidů

- 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 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

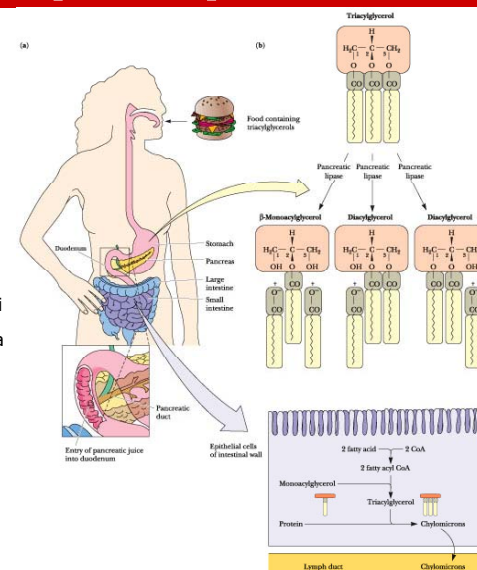
## Lipidy – TAG/FFA, PL, CH



3

## Trávení a absorpce lipidů

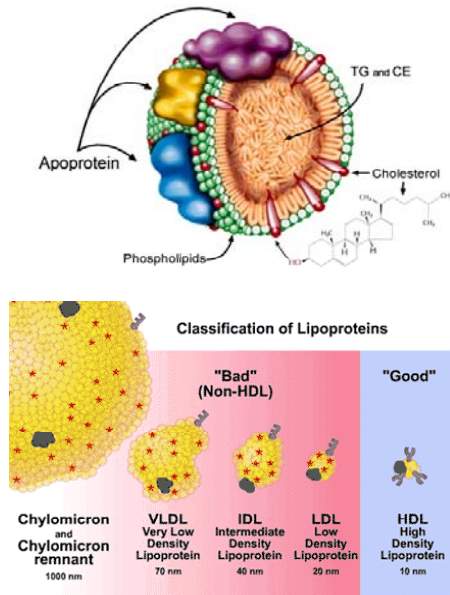
- ve vodě nerozpustné lipidy obsažené v potravě (TG, CH, fosfolipidy) jsou **mechanicky emulgovány** pohyby trávicího traktu a žlučí tak, aby se k nim dostaly enzymy nutné pro jejich resorpci
  - TAG: ve střevě jsou natráveny **pankreatickou lipázou** na volné mastné kyseliny a monoacylglyceroly
  - PL: tráveny **pankreatickými fosfolipázami**
  - CH: estery cholesterolu **pankreatickou cholesterylester hydrolázou** na volný CH
    - nekompletní absorpce (~30-60%)
- dohromady se žlučovými kyselinami, vitamíny rozpustnými v tucích a dalšími látkami tvoří tzv. **směsné micely**, které jsou buď difúzí 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**



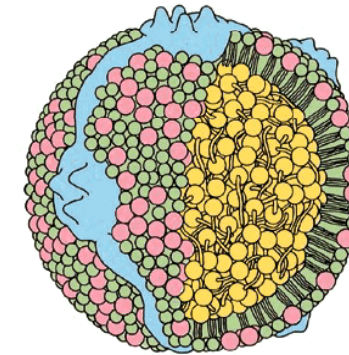
4

# Lipoproteiny

- lipoproteiny = makromolekulární komplexy (částice) skládajících se z
  - proteinu (= apolipoproteiny a enzymy)
    - strukturní 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



# Příklad - LDL

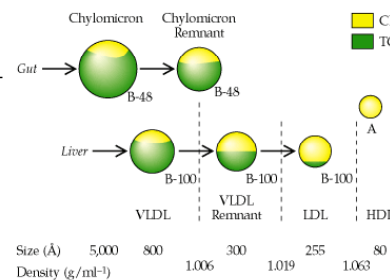


- Unesterified cholesterol
- Phospholipid
- Cholesteryl ester
- Protein B-100

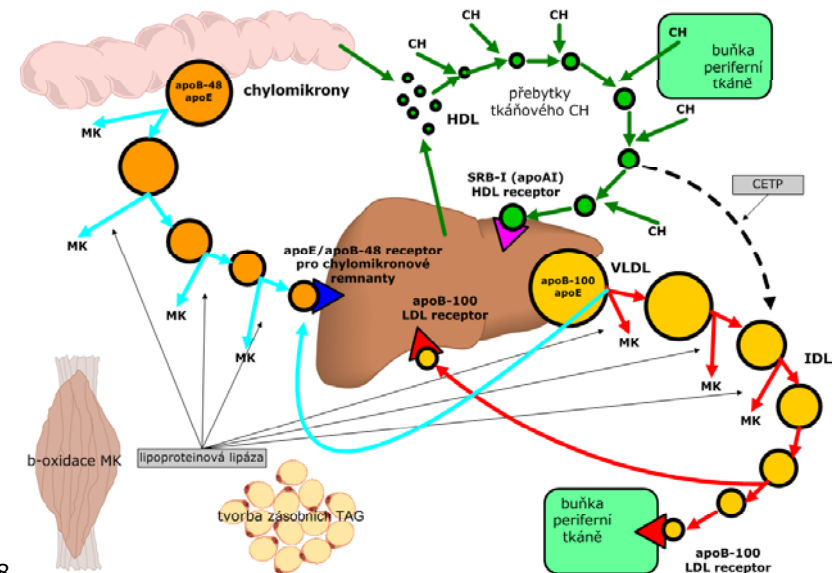
# Apolipoproteiny

- jsou součástí všech částic
- liši 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 hydrolyzy TAG
- apoE** ovlivňuje vychytávání lipoproteinových „zbytků“ játry
- apoA** se podílí na struktuře HDL, kofaktor LCAT a vazba na HDL receptor
  - snížené hladiny apoA jsou aterogenní**
- apo(a)** díky své značné homologii s plazminogenem působí jako kompetitivní inhibitor plazminogenu (enzym rozpouštějící fibrin, tj. krevní sraženiny) ovšem bez jeho katalytické aktivity, a zvyšuje tak riziko trombózy

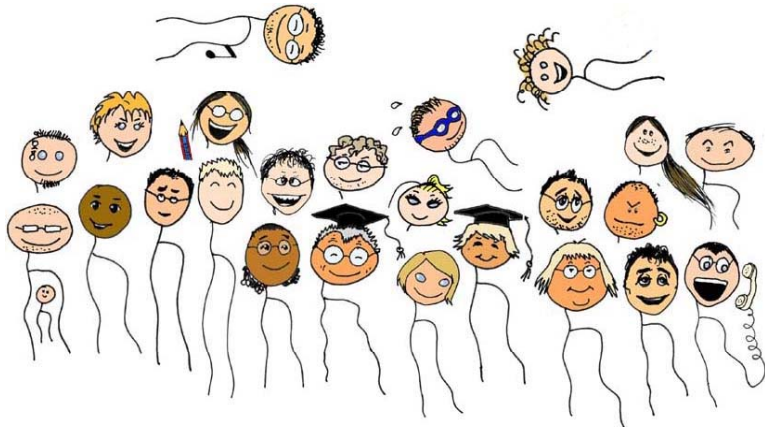
Částice	apoP
Chilom.	<b>apoB-48</b> , A, C, E
VLDL	<b>apoB-100</b> , C, E
LDL	<b>apoB-100</b>
HDL	<b>apoA</b> , C, D, E
Lp(a)	apo(a), <b>apoB-100</b>



# Shrnutí – transport lipidů



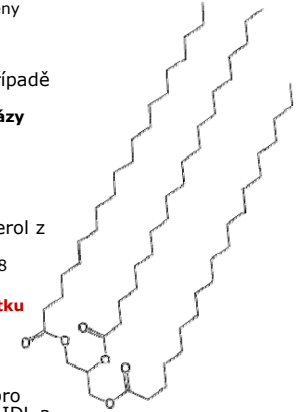
# [A] Triacylglyceridy (TAG)



9

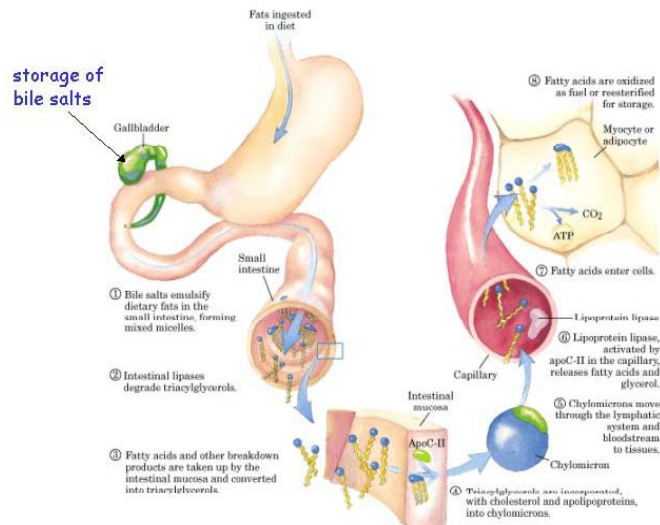
# TAG transport

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



10

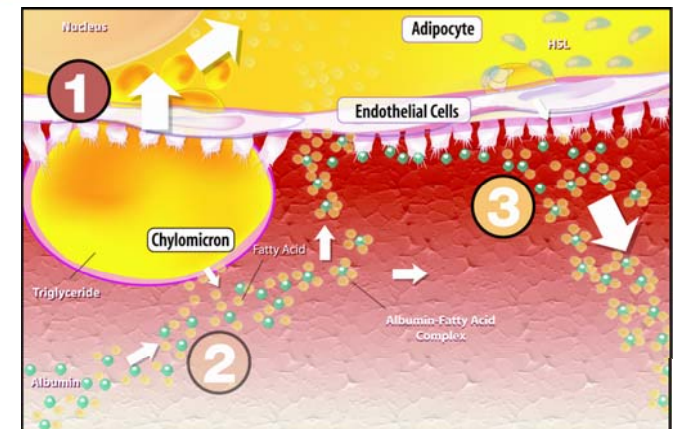
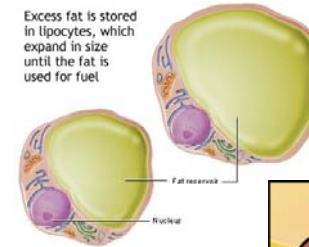
# Obrat TAG – shrnutí



11

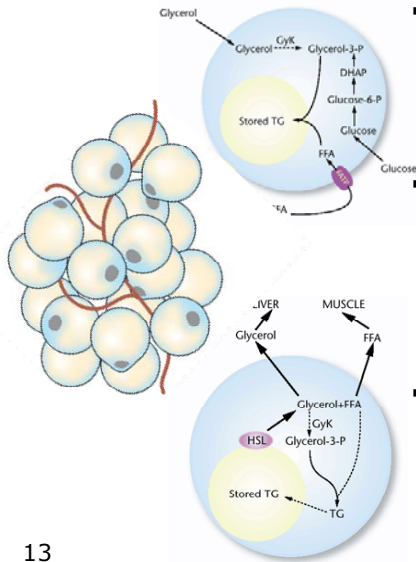
# Zásobní tuk (TAG) – dodávka FFA adipocytům

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



12

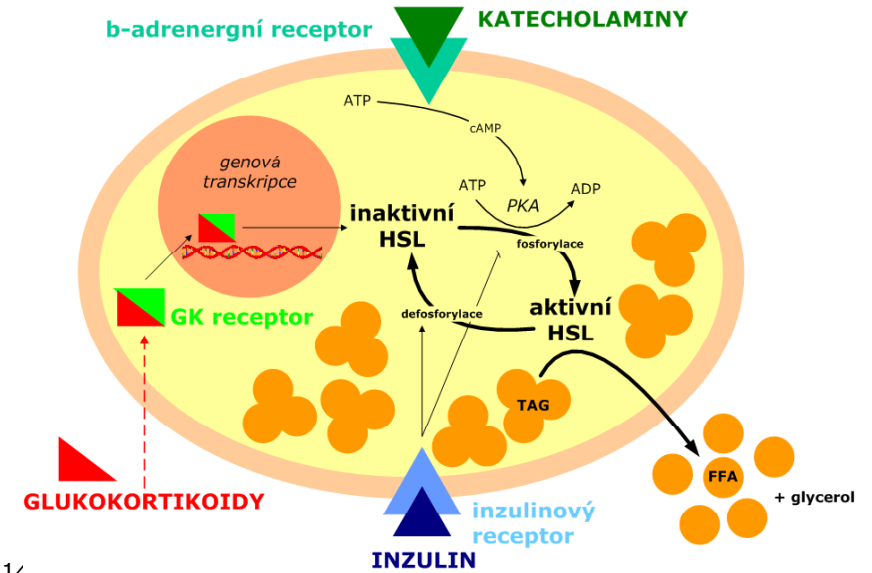
## Regulace rovnováhy mezi tvorbou tuk. zásob a jejich mobilizací v adipocytu



- rovnováha (poměr mezi aktivitou **lipogeneze** a **lipolýzy**) je výsledkem neustálé neurohumorální kontroly odrážející a) přirozený cyklus příjmu potravy a lačnění a b) okamžitý energetický stav a nároky organismu
- **(a) adipocyt – postprandiální stav**
  - glukóza je přijímána adipocylem prostřednictvím GLUT4 po stimulaci **inzulinem**
  - FFA jsou odštěpovány z cirkulujících TAG-lipoproteinů (zejm. chylomikrony) účinkem LPL rovněž stimulované **inzulinem**
  - přebytek glukózy je hl. zdroj pro tvorbu TAG
- **(b) adipocyt – stav nalačno**
  - zásobní TAG podléhají lipolýze účinkem HSL na glycerol a FFA, tyto jsou utilizovány zejm. játry a svalem
  - aktivita HSL je stimulována katabolickými hormony (**glukokortikoidy**, **katecholaminy**)

13

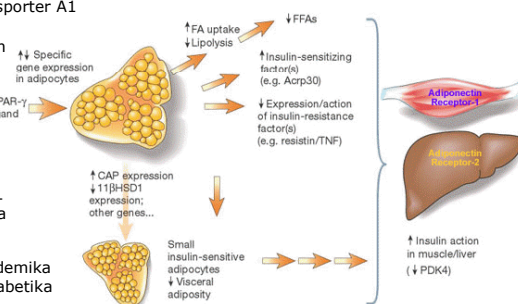
## Hormon-senzitivní lipáza (HSL)



14

## Regulace transkripce genů lipidového metabolismu – jaderné "senzory"

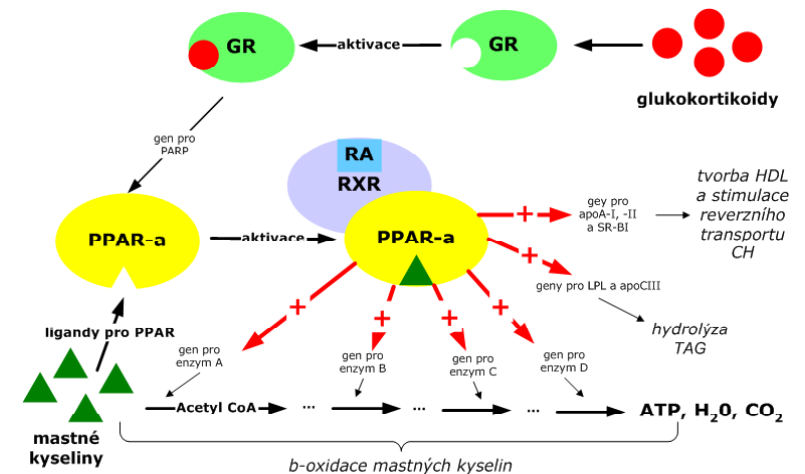
- regulace pomocí transkripčních faktorů z rodiny nukleárních receptorů
- **(1) PPAR** (peroxisome proliferator activator receptors)
  - jaderné receptory PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$  a  $\delta$  regulují transkripci genů po aktivaci lipofilními ligandy
    - např. polynenasycené mastné kyseliny z potravy nebo deriváty prostaglandinů
  - PPAR/RXR asi funguje jako tzv. buněčný "lipostat"
    - PPAR $\alpha$  účinkuje zejm. v játrech (a svalu) – aktivuje katabolismus mastných kyselin ( $\uparrow$   $\beta$ -oxidaci), zvyšuje expresi apoA1 a II a SR-BI ( $\uparrow$  HDL,  $\downarrow$  CH)
    - PPAR $\alpha$  -/- KO myš není schopná tolerovat hladovění – hypoglykemie, hypotermie, hypoketonemie
    - výkonnostní trénink zvyšuje expresi PPAR $\alpha$  ve svalu a tím schopnost zvýšit oxidaci MK
  - PPAR $\gamma$  účinkuje zejm. v tuk. tkáni – stimuluje lipogenezi a diferenciaci adipocytů, spolu s PPAR $\alpha$  aktivuje expresi LPL a inhibuje apoCIII
  - PPAR $\gamma$  -/- KO myš není viabilní (porucha vývoje placenty)
  - PPAR $\delta$  je exprimován ubikvitárně – účastní se regulace termogeneze
- **(2) LXR** (liver X receptor)
  - $\uparrow$  exprese ATP-binding cassette transporter A1
- **(3) FXR** (farnesol X receptor)
  - reguluje syntézu žluč. kyselin a jejich transport
- **(4) RXR** (retinoid X receptor)
  - váže kys. retinovou
  - heterodimerizuje se všemi výše uvedenými receptory
  - aktivované heterodimery (např. PPAR/RXR) fungují jako aktivní transkripční faktory, váží se na responsivní elementy v promotorových sekvencích celé řady genů a modulují jejich transkripci
- **farmakologická aktivace**
  - **fibráty** – PPAR $\alpha$  agonisté = hypolipidemika
  - **glitazony** – PPAR $\gamma$  agonisté = anti-diabetika



15

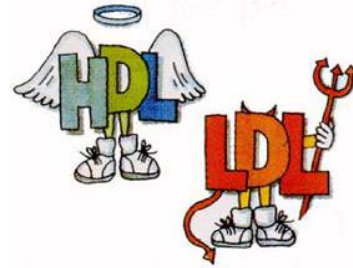
## Geny regulované PPAR $\alpha$

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



16

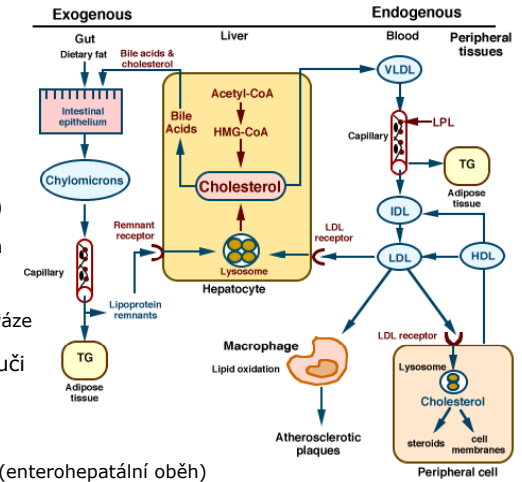
# [B] Cholesterol (CH)



17

# Transport CH – do periferie

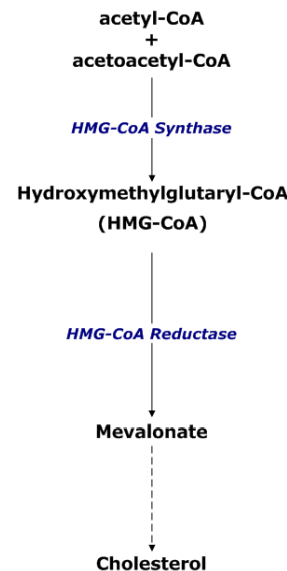
- CH je transportován také prostřednictvím lipoproteinů, ale do jisté míry nezávisle na TAG
- CH v těle (jako naprosto nezbytná látka pro bb.) pochází částečně z diety (exogenní) ale všechny bb. (významně zejm. játra) ho mohou syntetizovat (endogenní)
  - za situace dostatečného přívodu se endog. zdrojů ovšem „šetří“ a využívá se CH přijatý potravou
  - za normálních okolností je u zdrav. člověka přísun + *de novo* syntéza vs. potřeba CH v rovnováze
- CH je vylučován ve formě žluč. kyselin a CH rozpuštěného ve žluči
- zdroje CH
  - (1) z diety
  - (2) endogenní syntéza v játrech (z acetyl-CoA)
  - (3) zpětně resorbovaný ze žluči (enterohepatální oběh)
- CH je nesen prostřednictvím
  - chylomikrony** (dietní)
  - VLDL, IDL a LDL** (endogenní syntéza v játrech)
  - HDL** (reverzní transport CH)



18

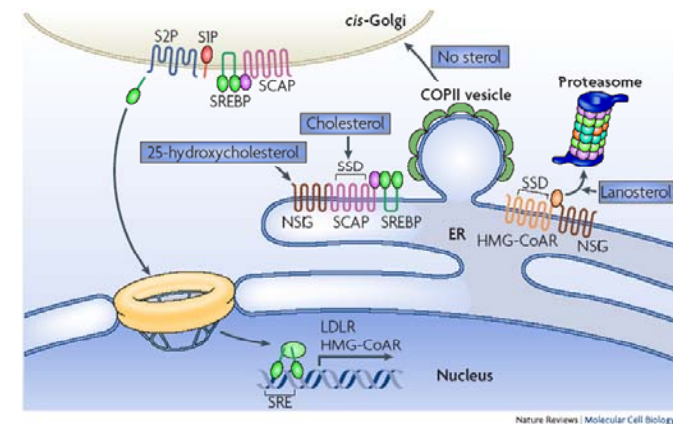
# Regulace syntézy CH

- cca 75% CH v plazmě pochází z endogenní syntézy v játrech
- biosyntéza CH je extrémně komplexní proces, nicméně klíčovým rychlost limitujícím enzymem je HMG-CoA reduktáza
- (A) dlouhodobá regulace syntézy CH
  - (1) regulace tvorby HMG-CoA reduktázy a ostatních enzymů syntézy CH
    - regulace transkripce: rodina transkripčních faktorů **SREBP** (Sterol Regulatory Element Binding Proteins)
      - SREBP-2 účinkuje zejm. v regulaci syntézy CH
      - SREBP-1 účinkuje zejm. v regulaci syntézy FFA
    - při nízkých hladinách sterolů je SREBP-2 uvolněn z membránového prekursoru → aktivovaný SREBP vstupuje do jádra a zahájí expresi genů obsahujících sterol regulatory element (SRE) ve svých promóterech, např. low-density lipoprotein receptor (LDLR), HMG-CoA syntáza, skvalen syntáza a fatty acid syntáza
  - (2) regulovaná degradace (proteolýza) HMG-CoA reduktázy
    - proteolýza HMG-CoA reduktázy je stimulována CH, jeho oxidovanými deriváty, mevalonátem a farnesolem
    - HMG-CoA reduktáza obsahuje transmembránovou sterol-sensing doménu, která hraje roli při zahájení degradace enzymu proteasomem
- (B) krátkodobá regulace syntézy CH
  - HMG-CoA reduktáza je inhibována fosforylací katalyzovanou prostřednictvím AMP-dependenční proteinkinázy (**AMPK**), rovněž reguluje syntézu mastných kyselin a jejich katabolismus
    - AMPK je aktivována zvýšenými hladinami AMP v buňce (tj. při nedostatku ATP) → smysl: při nedostatku ATP není energie spotřebovávána na syntézu CH
- (C) farmakologická
  - hypolipidemika - kompetitivní inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny)



19

# Sterol regulatory element binding protein (SREBP)

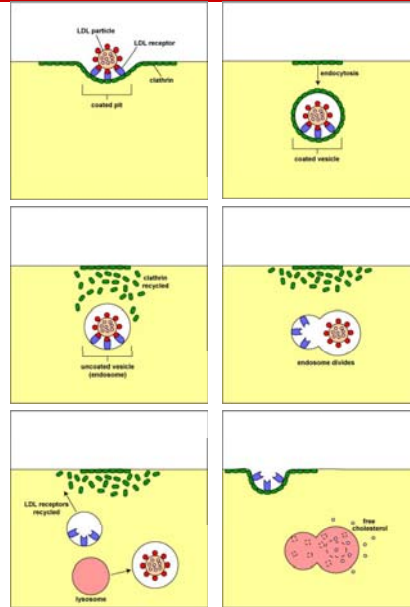


- Under conditions of ample sterol in the endoplasmic reticulum (ER), the ER retention protein INSIG prevents entry of the SREBP-SCAP (SREBP cleavage activating protein) complex to COPII-coated vesicles. Transport of SREBP to the Golgi is needed for proteolytic release of the transcription factor, which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

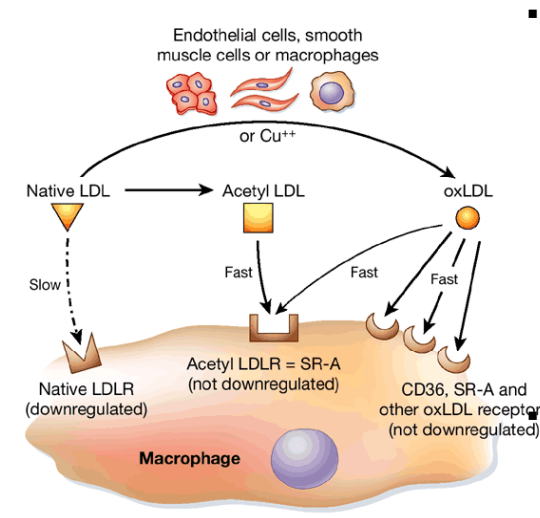
20

# LDL a LDL receptor

- LDL částice vznikají z VLDL po odbourání MK z TAG a jsou bohaté na CH - převážující zdroj CH pro periferní buňky (nejvíce CH je vychytáno játry, nadledvinami, CNS a tukovou tkání)
  - (1) LDL-receptor dependentní vychytávání**
    - endocytózou prostřednictvím **LDL-receptoru** (vazba apo B-100/apo E na receptor), jsou internalizovány, CH se uvolní a je využit buňkou
    - uvolněný CH zablokuje syntézu endogenního CH (inhibuje enzym **hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktázu**)
  - (2) non-LDL-receptor dependentní (scavenger) vychytávání**
    - monocyty/makrofágy prostřednictvím "scavenger" receptorů - vazba modifikovaných (oxidovaných nebo glykovaných) LDL → **ateroskleróza**
- exprese LDL je zpětnovazebně regulována dostupností CH



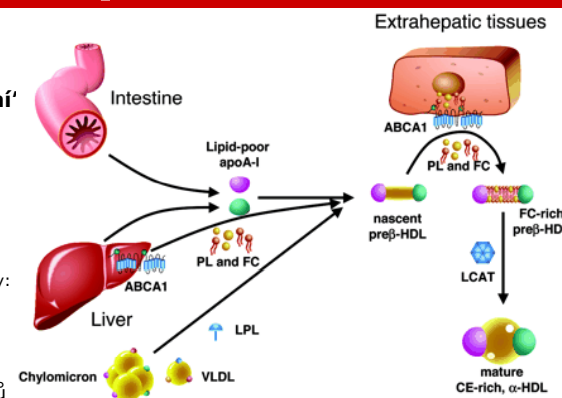
# Non-LDLR-dependentní mechanismus



- LDLs mají patogenetickou úlohu v procesu aterosogeneze
  - tvorba "pěnových" bb. = CH z LDL je kumulován monocyty / makrofágy v cévní stěně
    - nicméně exp. inkubace monocyty/makrofágy cévní stěny i s vysokými koncentracemi LDL nezvyšuje jejich akumulaci CH (naopak, LDLR down-regulace) → **LDL musí být chemicky modifikovány aby byly aterogenní** (in vivo nejč. oxidace → oxLDLs)
    - nejvyšší aterogenní potenciál mají "malé denzity LDL" (tj. oxidované a bohaté na TAG)
- vychytávání prostřednictvím scavengerových receptorů
  - scavenger receptor type A (SR-A)
  - další členové CD36 receptorové rodiny

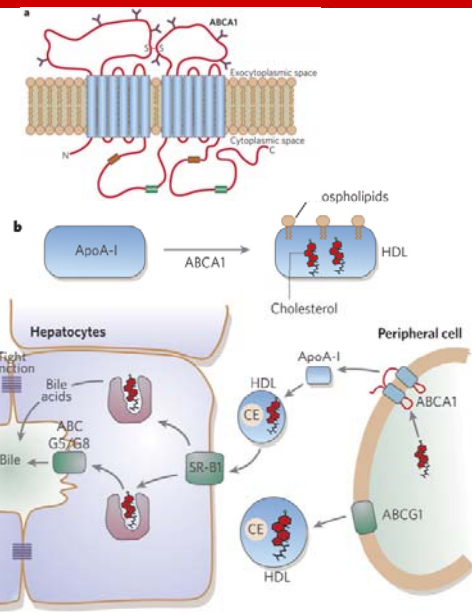
# Reverzní transport CH

- zajištěn pomocí **HDLs tvořených v játrech** a enterocytech
- (1) sekrece & a "nabírání" lipidů**
  - nejprve sekrece na lipidy chudých částic (apoA-I + fosfolipidy) játry a ve střevě, které postupně získávají CH a PL z jater pomocí transportu zprostředkovaného ABCA1
    - exprese **apoA-I** genu je regulována mnoha faktory: tuky přijatými potravou, alkoholem, estrogeny, androgeny, hormony št. žlázy, retinoidy, glukokortikoidy, ...
  - následně další přenos CH, PL, a apoLP z chylomikronů a VLDL během lipolýzy prostřednictvím LPL tvoří tzv. **"nascentní" pre-β-HDL** částice
    - podle elektroforetické mobility
  - ty získávají dodatečný CH a PL z buněk extrahepatálních tkání (zejm. cévní stěny!) a postupně se tak mění na částice bohaté na cholesterol
    - (1) pasivní difúzí - bidirekcionální
    - (2) scavengerovým receptorem typu B-I (SR-BI) - bidirekcionální
    - (3) transportěrem-facilitovaný proces - ATP-binding cassette transporter A1 (**ABCA1**) - jednosměrný



# ATP-binding cassette transporter A1

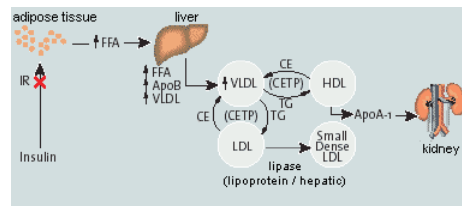
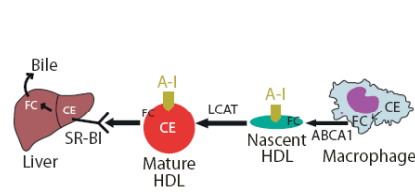
- ABCA1 je transmembránový protein se dvěma vazebnými doménami pro ATP zásadně důležitý pro jednosměrný přenos CH z buněk do HDL
  - mutace v ABCA1 genu způsobují **Tangierskou chorobu** (↓ HDL → ateroskleróza)
  - ABCA1 makrofágů cévní stěny je zásadní pro odstraňování CH a obranu proti ateroskleróze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



## Reverzní transport CH – pokr.

- (2) **maturace HDL částic**
  - enzym **LCAT** [lecitin:cholesterol-acyltransferase], který je součástí HDL je aktivován apolipoproteiny HDL, esterifikuje volný CH na CHE, které migrují do nitra částice a vytváří tak **"zralé" HDL** (ty postupně získávají další CH pomocí ABCA1 a SR-BI)
  - funkce LCAT je kritická pro normální koncentraci a funkčnost HDL
  - HDL obsahuje **paraoxonázu** – antioxidační enzym chránící CH a apoB a A (v HDL a LDL) proti oxidaci a tím zvýšení jejich aterogenního potenciálu
- (3) **intravaskulární úprava HDL lipázami a dalšími faktory**
  - důležitá (a při vysoké nabídce TAG potenciálně patogenní) determinanta rychlosti odstraňování HDL z cirkulace
  - enzym **CETP** [cholesterol ester transfer protein] katalyzuje opačný proces - výměnu CHE a TAG (= heterotransfer) mezi HDL a TAG-bohatými lipoproteiny (chylomikrony a VLDL) což vede k depleci CHE v HDL a jejich obohacení o TAG
  - **hepatická lipáza** dále modifikuje na TAG-bohaté HDL, o lipidy ochuzené apoA-I HDL "remnanty" jsou filtrovány v glomerulech ledvin a v prox. tubulu reabsorbovány pomocí cubilin/megalínového systému

HDL AND REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT



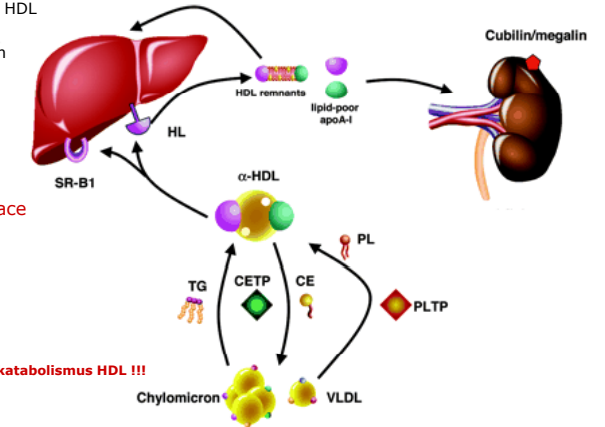
25

## Reverzní transport CH - shrnutí

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

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

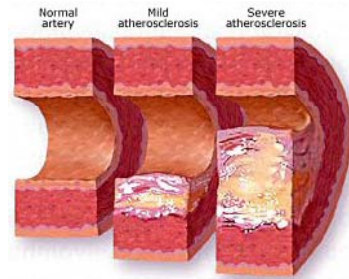
- (1) rychlostí produkce apoAI
- (2) rychlostí clearance CH a celých HDL z cirkulace játry a ledvinou
- (3) rychlostí esterifikace CH (↑ LCAT/↓ CETP)
- (4) účinkem lipáz (jaterní, LPL)
  - variabilní obsah TAG ovlivňuje rychlost clearance HDL
  - **hyperTAG zvyšuje katabolismus HDL !!!**



26

## 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 (nepr. 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) + ↓ HDL

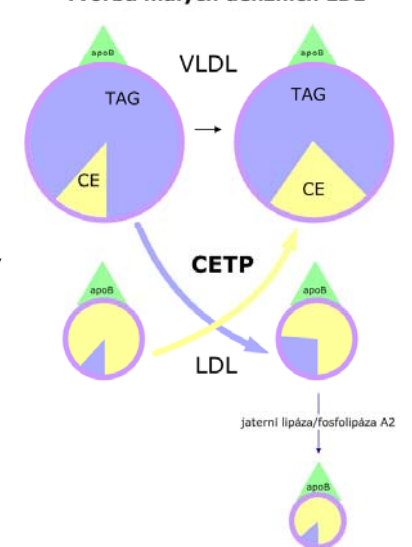


27

## Aterogenní částice – LDL

- LDL, speciálně **malé denzní LDL** jsou nejvíce aterogenní částice
  - lehce penetrují endotelem, mají nižší afinitu k LDL-R a jsou lehceji oxidovány a tedy vychytávány scavengerovými receptory makrofágů v cévní stěně
  - CH převažuje v LDL a chylomikronových, zbytků, nicméně tyto rychle odstraňovány játry (pokud ne, pak jsou extrémně aterogenní)
  - LDL setrvávají v plazmě cca 9x déle než VLDL (tedy je 9x více LDL než VLDL a vzhledem k tomu, že ~70% CH je transportováno LDL je jejich hladina hl. determinantou plazmatického CH)
  - **riziko aterosklerózy roste s hladinou LDL, ale pro každou koncentraci LDL je navíc riziko ovlivněno hladinami HDL!!!**
    - nízký HDL zvyšuje riziko i při normální hladině CH a LDL
- aterogenní lipidový profil:
  - ↑LDL (hlavně malé, denzní, oxidované)
  - ↑apoB (= lépe reflektuje počet LDL)
  - ↓HDL (a zejm. malé HDL)
  - ↑apo(a)
  - ↑TAG (pokud doprovázeno ↑FFA)
    - **TAG přispívají k tvorbě malých denzních LDL**

Tvorba malých denzních LDL



28

# Klasifikace HLP

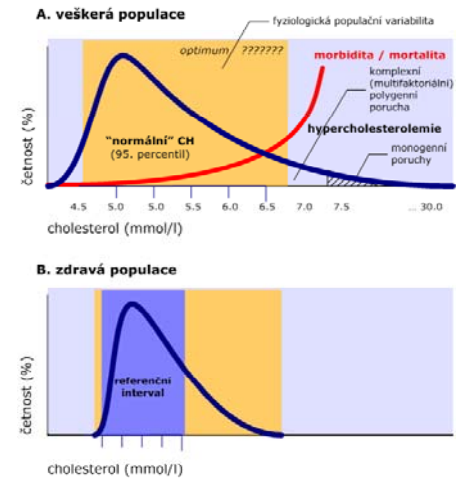
- HLP lze dělit podle různých kritérií
  - elektroforetická pohyblivost
  - klinický důsledek
  - etiopatogeneze
- v minulosti byla používána převážně **Fredricksonova klasifikace** (I - IV)
  - dělila HLP podle charakteristického zvýšení lipoproteinů po elektroforetickém rozdělení
  - bohužel nezohledňuje 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 intravaskulárního zpracování (např. deficit enzymů)
  - c) defektního vychytávání lipoproteinů buněčnými receptory
  - d) sníženého odbourávání lipoproteinů
- etiologicky jsou to onemocnění buď
  - primární** - geneticky založená
  - sekundární** - doprovázejí jiná onemocnění
- genetická dispozice
  - polygenní - podobně jako u dalších „civilizačních chorob“ (tzv. „strádatý“ genotyp)
    - na manifestaci poruchy se výraznou měrou podílí faktory zevního prostředí, především dieta
  - monogenní - většina primárních HLP



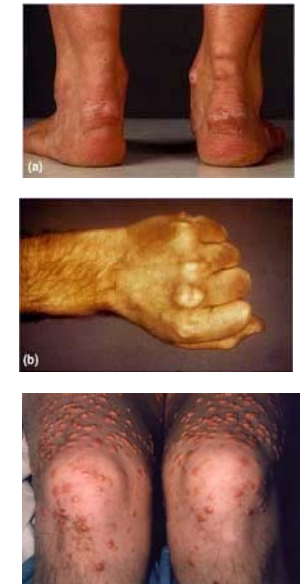
# Primární HLP

porucha	typ (Fredrickson)	příčina
Familiární deficit LPL	I	mutace v LPL genu
Familiární deficit apoC	I or V	mutace v apoC genu
Fam. 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 hypolipidemie	IIa, IIb	polygenní
Fam. dysbetalipoproteinemie	III	mutace v apoE genu
Fam. hypertriglyceridemie		? (polygenní)

- monogenní poruchy jsou co do efektu zpravidla **autozomálně semidominantní**, tzn. závažnost poruchy je odstupňována podle počtu mutovaných alel
- všem je společné, že pacienti **špatně reagují na dietní opatření** a snížení hladin lipidů je dosaženo až farmakoterapií
- nositelé jsou v různé míře **ohroženi kardiovaskulárními nemocemi** (speciálně pacienti s familiární hypercholesterolemií s homozygotním defektem), někdy již ve velmi mladém věku

# Fam. hypercholesterolemie (FH)

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





# Multifaktoriální (polygenní) HLP

## hypotéza "střádavého genotypu"

- v minulosti se osvědčily ty alely genů, které zajišťovaly nejvyšší okamžitou dostupnost energetických substrátů (glukóza, lipidy, ...) ale také zásoby (tuková tkáň)
- pro přežití byl navíc výhodný ↑ prothrombotický a pro-zánětlivý
- selektivní výhoda nositelů těchto alel vedla k jejich **genetické selekci**
- dnes je v podmínkách více méně neomezeného přístupu k zdrojům energie (přinejmenším v rozvinutých společnostech) stejná genetická
- výbava zodpovědná za zvýšenou incidenci tzv. civilizačních (komplexních) chorob



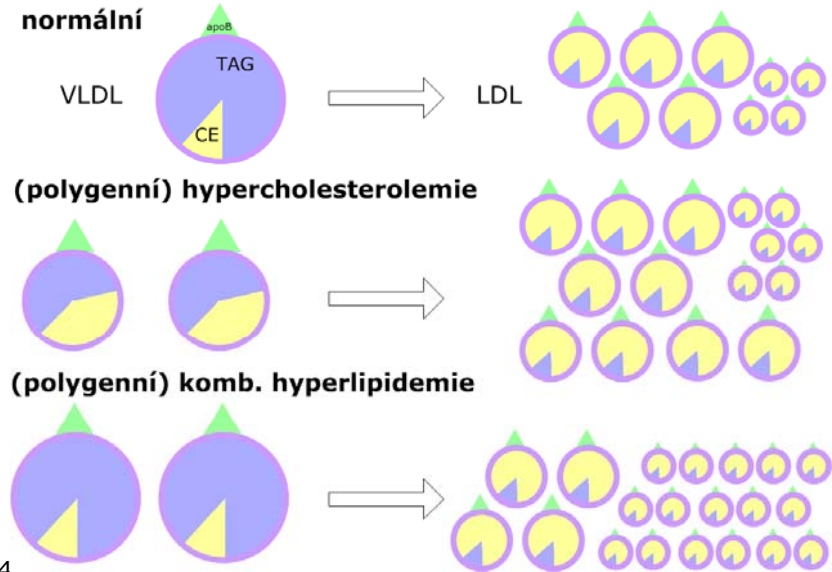
### komplexní = geny + prostředí

## genetika lipidového metabolismu

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

33

# Lipoproteinový profil – možnosti



34

# Běžné aterogenní dyslipidemie

## fam. hypercholesterolemie a fam. kombinovaná hyperlipidemie a diabetická dyslipidemie jsou nejčastější aterogenní HLP

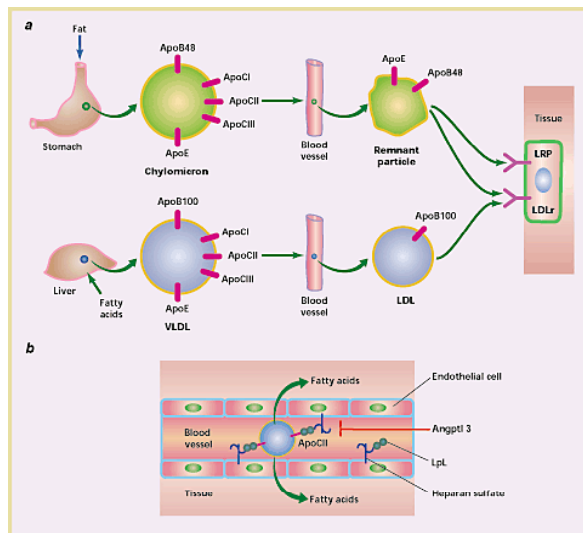
- z části geneticky determinována (predisponována)
  - polygenní dědičnost
- vliv diety
- sekundárně významně potencionovány inzulínovou rezistencí

## důsledek kombinované hyperlipidemie je horší než u "prosté" hypercholesterolemie

- ↑ malé denzní LDL, ↑ VLDL

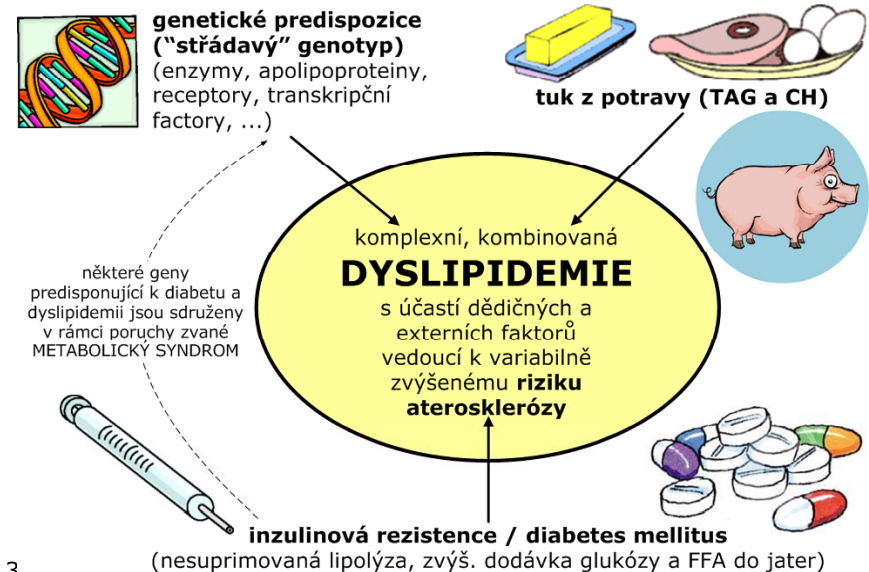
## hl. znaky

- nedostatečné odbourání TAG pomocí LPL (↓ inzulín) z chylomikronů → zvýš. TAG a jejich dodávka do jater → zvýš. produkce VLDL játry (↓ inzulín)
- navíc další TAG a FFA tuk. tkáňe (↓ inzulín) a z přebytku glukózy (↓ inzulín)
- tudíž větší konverze VLDL na LDL
- nízký HDL



35

# Klasifikace (?) vs. skutečnost (!)



36

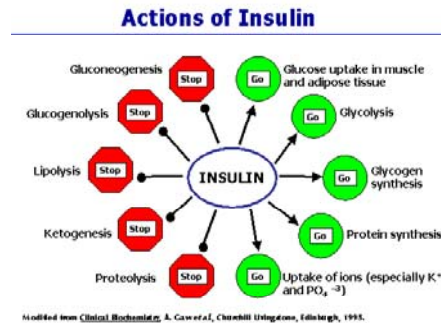
## Sekundární HLP

- vyvolány jiným primárním onemocněním nebo patologickým stavem, nicméně **dopad na kardiiovaskulární 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**

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

37

## Diabetická dyslipidemie



38

- inzulín 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 nadprodukcii 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 citlivost k inzulinu