

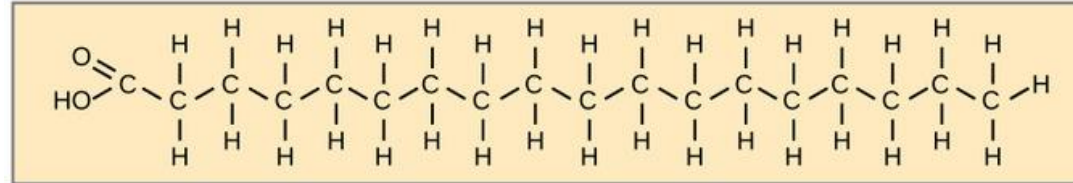
Dyslipidémie

Poruchy lipidového metabolismu

Saturované a nenasurované mastné kyseliny

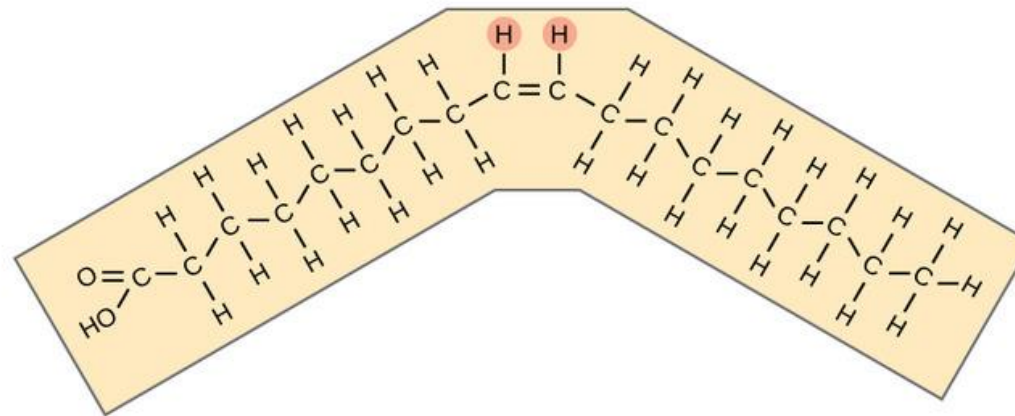
Saturated fatty acid

Stearic acid

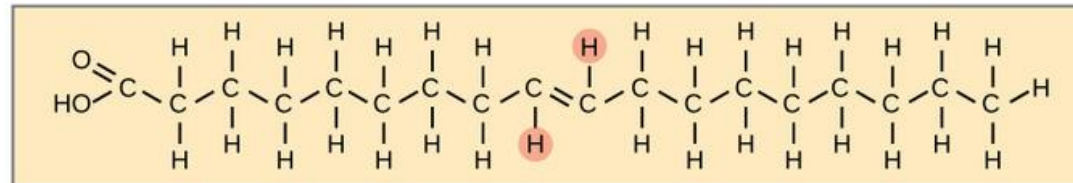


Unsaturated fatty acids

Cis oleic acid

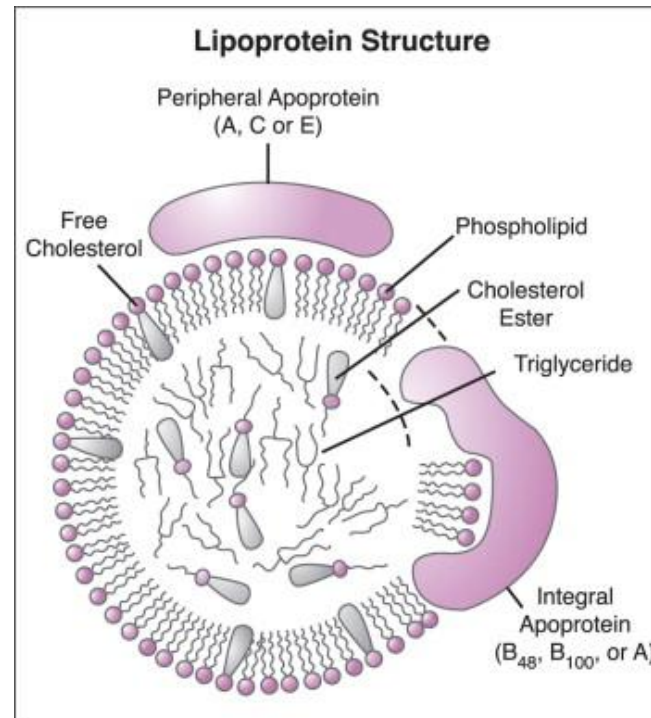


Trans oleic acid



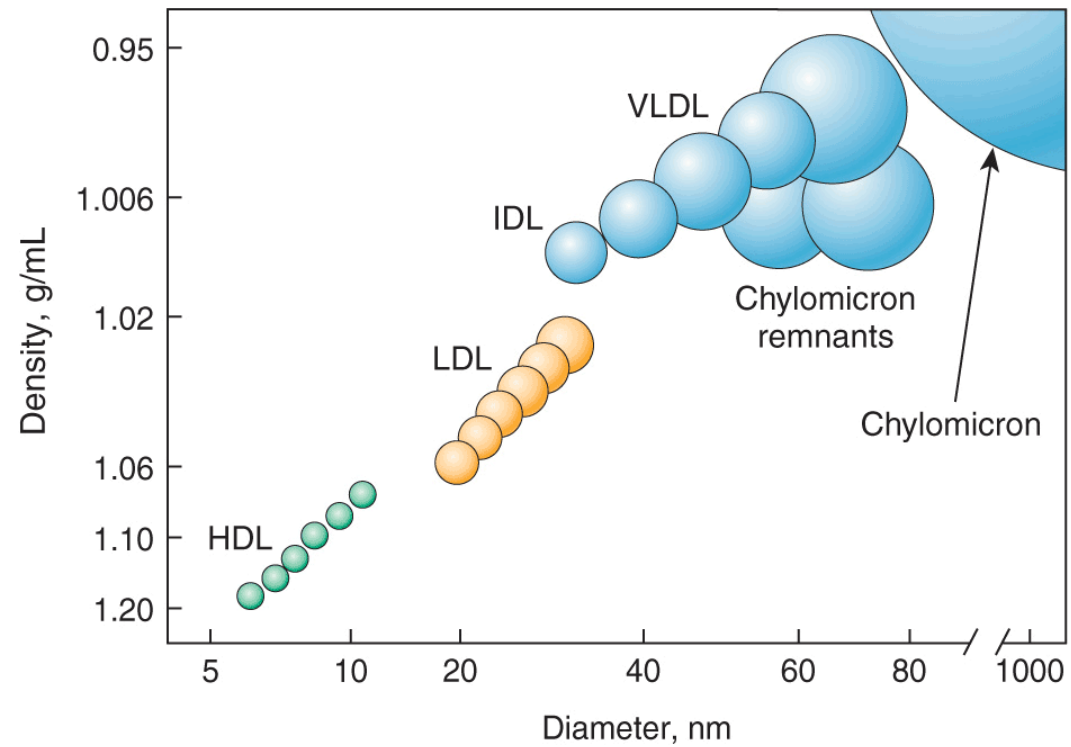
Transport lipidů v krvi

- Většina lipidů v cirkulaci je zde jako součást **lipoproteinových částic**
- Část je přeměněna na rozpustné metabolity (ketolátky)
- Volné mastné kyseliny (FFA) jsou v krvi vázány na albumin



Lipoproteiny

- kulovité molekulární komplexy tvořené jádrem a obalem.
- v hydrofobním jádře jsou soustředěny triacylglyceroly a estery cholesterolu, obal je tvořen z fosfolipidů a neesterifikovaného cholesterolu a apolipoproteinů
- Lipoproteinové částice v krvi se liší obsahem lipidové složky a druhem apoproteinu
- dle density se dělí na:
 - **Chylomikrony** => přenos TAG ze střev do jater, svalů a tuku
 - lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein – **VLDL**) => přenos TAG z jater do tuku
 - lipoproteiny o střední hustotě (intermediate density lipoprotein – **IDL**)
 - lipoproteiny o nízké hustotě (low density lipoprotein – **LDL**) => přenos cholesterolu z jater do periferie
 - lipoproteiny o vysoké hustotě (high density lipoprotein – **HDL**) => sběr cholesterolu z tkání a přenos do jater
- Obecně má dráha **VLDL-IDL-LDL** za cíl dostat endogenní **lipidy** vytvořené v játrech do periferních tkání
 - TAG, cholesterol, estery cholesterolu, fosfolipidy



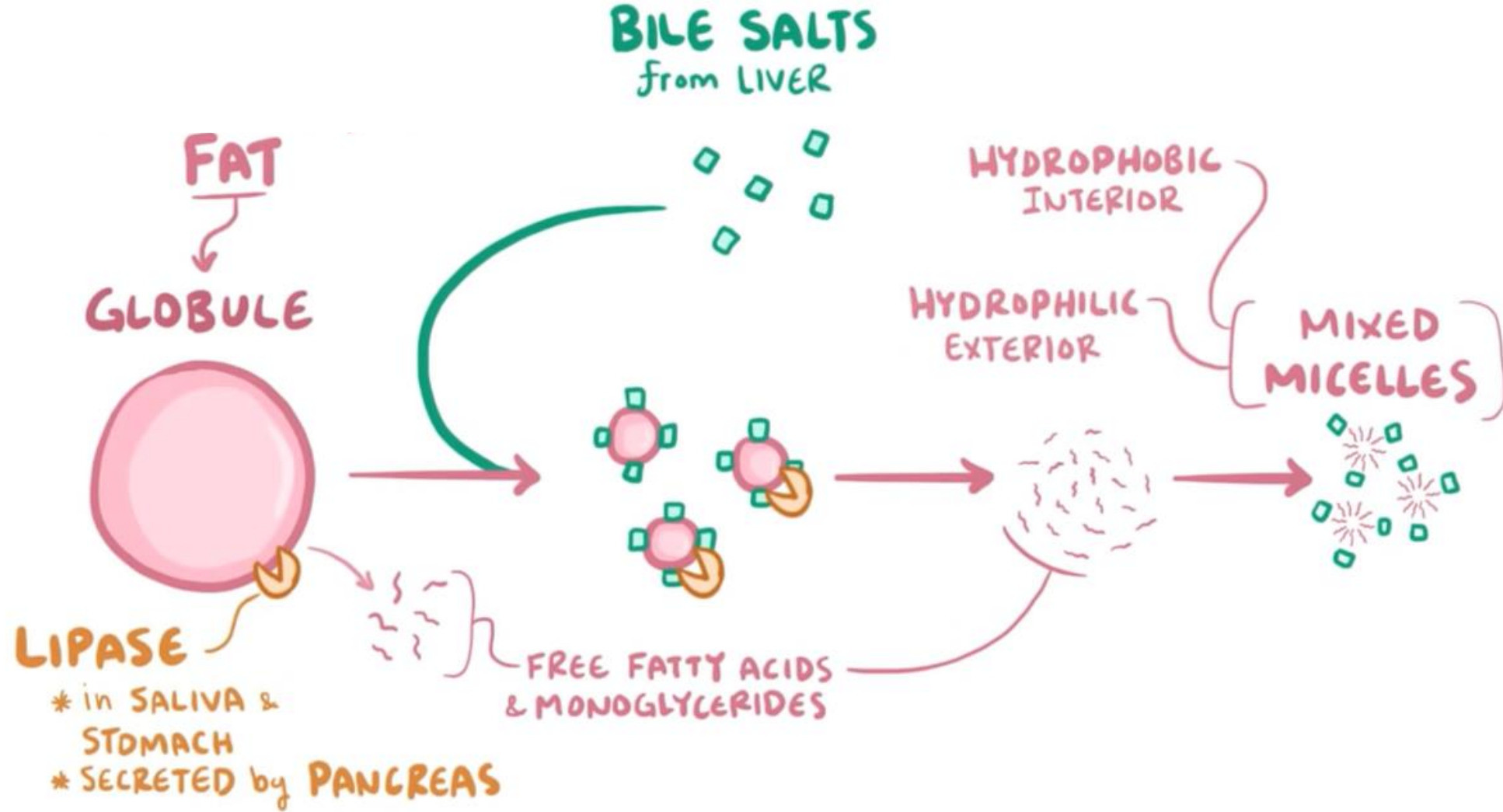
Composition of lipoproteins					
	chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
triglyceride	90%	65%	30%	10%	5%
cholesterol	5%	20%	35%	50%	15%
phospholipid	4%	10%	20%	20%	25%
protein	1%	5%	15%	20%	55%
apolipoproteins	C, B-48, E, A	B-100, C, E	B-100, E	B-100	A, C, E

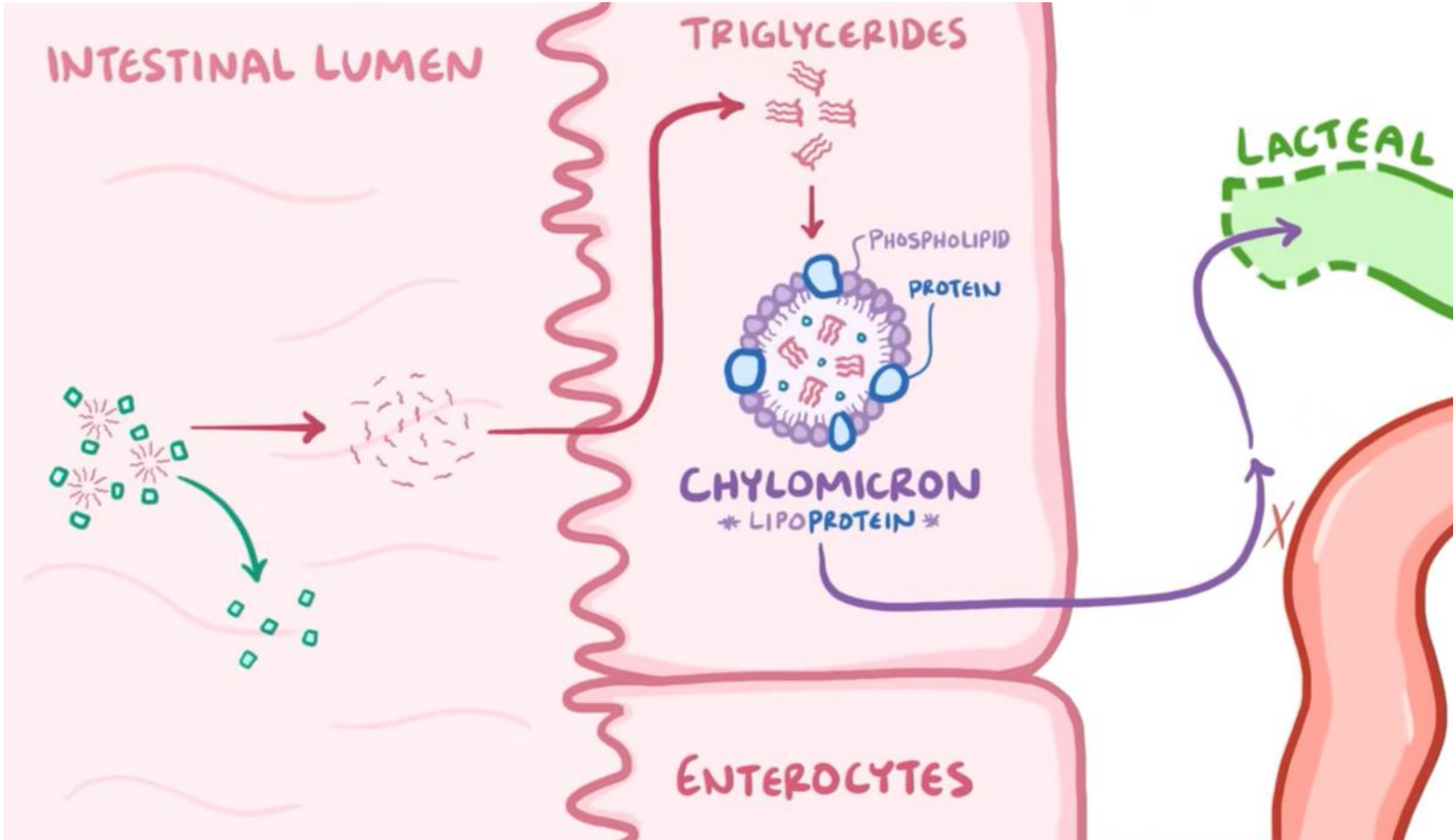
Apolipoproteiny

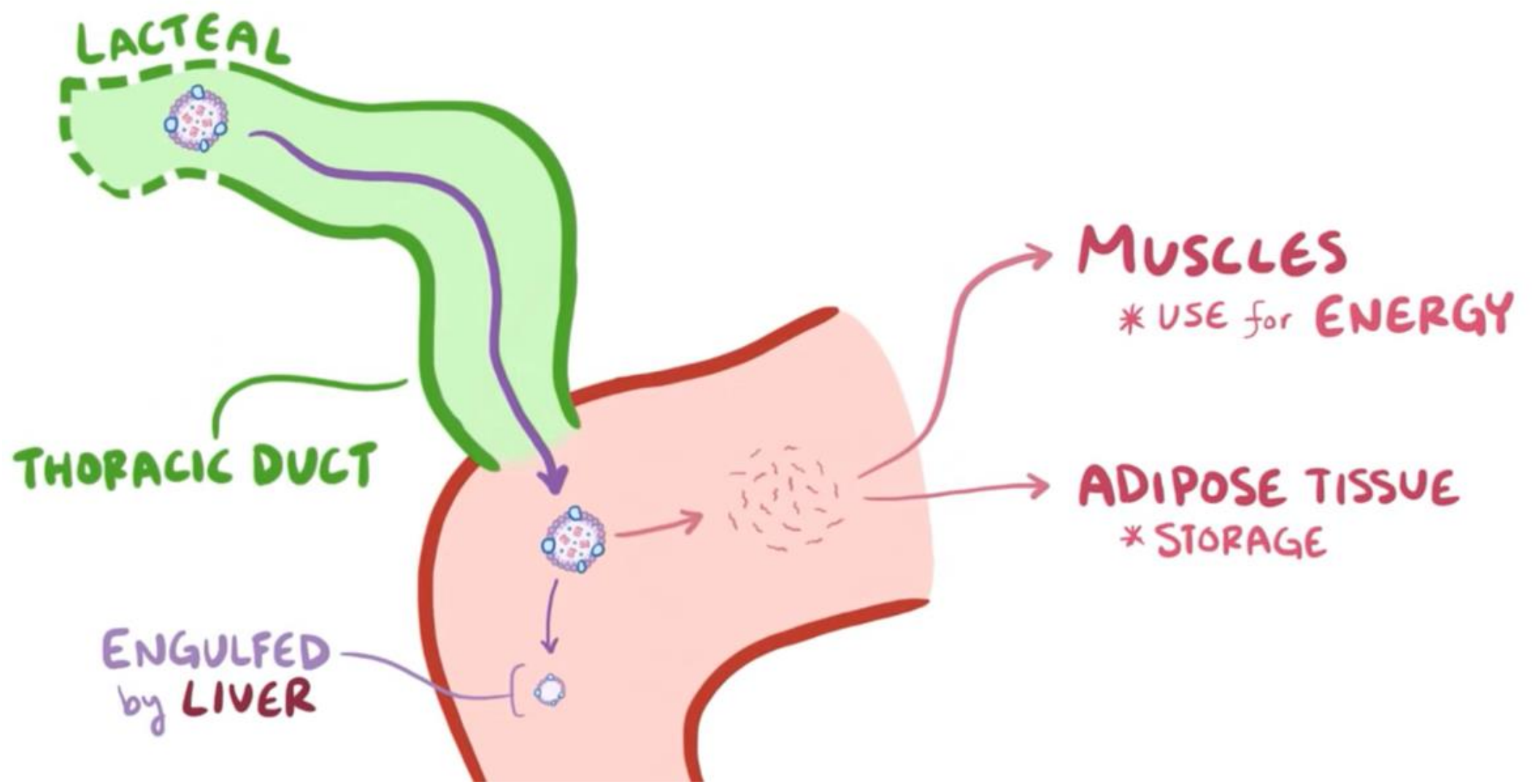
- Jsou uloženy na povrchu lipoproteinů
- Závisí na nich vše, co se děje s částicí i jejími komponentami (tj. vazba na specifické receptory, indukce/inhibice enzymů a transportních proteinů, + strukturní role)
- Jsou označeny písmeny A-M
- Některé apolipoproteiny (A, C a E) mohou být vyměněny mezi jednotlivými částicemi

<i>Apolipoprotein—MW (Da)</i>	<i>Lipoprotein Association</i>	<i>Function and Comments</i>
apoA-I —29,016	Chylomicrons, HDL	Major protein of HDL, binds ABCA1 on macrophages, critical antioxidant protein of HDL, activates lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT)
apoA-II—17,400	Chylomicrons, HDL	Primarily in HDL, enhances hepatic lipase activity
apoA-IV —46,000	Chylomicrons and HDL	Present in triacylglycerol-rich lipoproteins; synthesized in small intestine, synthesis activated by PYY, acts in central nervous system to inhibit food intake
apoB-48 —241,000	Chylomicrons	Exclusively found in chylomicrons, derived from <i>apoB-100</i> gene by RNA editing in intestinal epithelium; lacks the LDL receptor-binding domain of apoB-100
apoB-100 —513,000	VLDL, IDL, and LDL	Major protein of LDL, binds to LDL receptor; one of the longest-known proteins in humans
apoC-I—7,600	Chylomicrons, VLDL, IDL, and HDL	May also activate LCAT
apoC-II —8,916	Chylomicrons, VLDL, IDL, and HDL	Activates lipoprotein lipase
apoC-III—8,750	Chylomicrons, VLDL, IDL, and HDL	Inhibits lipoprotein lipase, interferes with hepatic uptake and catabolism of apoB-containing lipoproteins, appears to enhance the catabolism of HDL particles, enhances monocyte adhesion to vascular endothelial cells, activates inflammatory signaling pathways
apoD—33,000	HDL	Closely associated with LCAT
Cholesterol ester transfer protein (CETP)	HDL	Plasma glycoprotein secreted primarily from the liver and is associated with cholesteryl ester transfer from HDL to LDL and VLDL in exchange for triglycerides
apoE —34,000 (at least 3 alleles [E_2 , E_3 , E_4] each of which have multiple isoforms)	Chylomicron remnants, VLDL, IDL, and HDL	Binds to LDL receptor, apoE ₄ allele amplification associated with late-onset Alzheimer disease
apoH—50,000 (also known as β_2 -glycoprotein I)	Negatively charged surfaces	Inhibit serotonin release from platelets, alters ADP-mediated platelet aggregation
apo(a)—at least 19 different alleles; protein ranges in size from 300,000-800,000	LDL	Disulfide bonded to apoB-100, forms a complex with LDL identified as lipoprotein(a) (Lp[a]); strongly resembles plasminogen; may deliver cholesterol to sites of vascular injury, high-risk association with premature coronary artery disease and stroke

Metabolismus 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

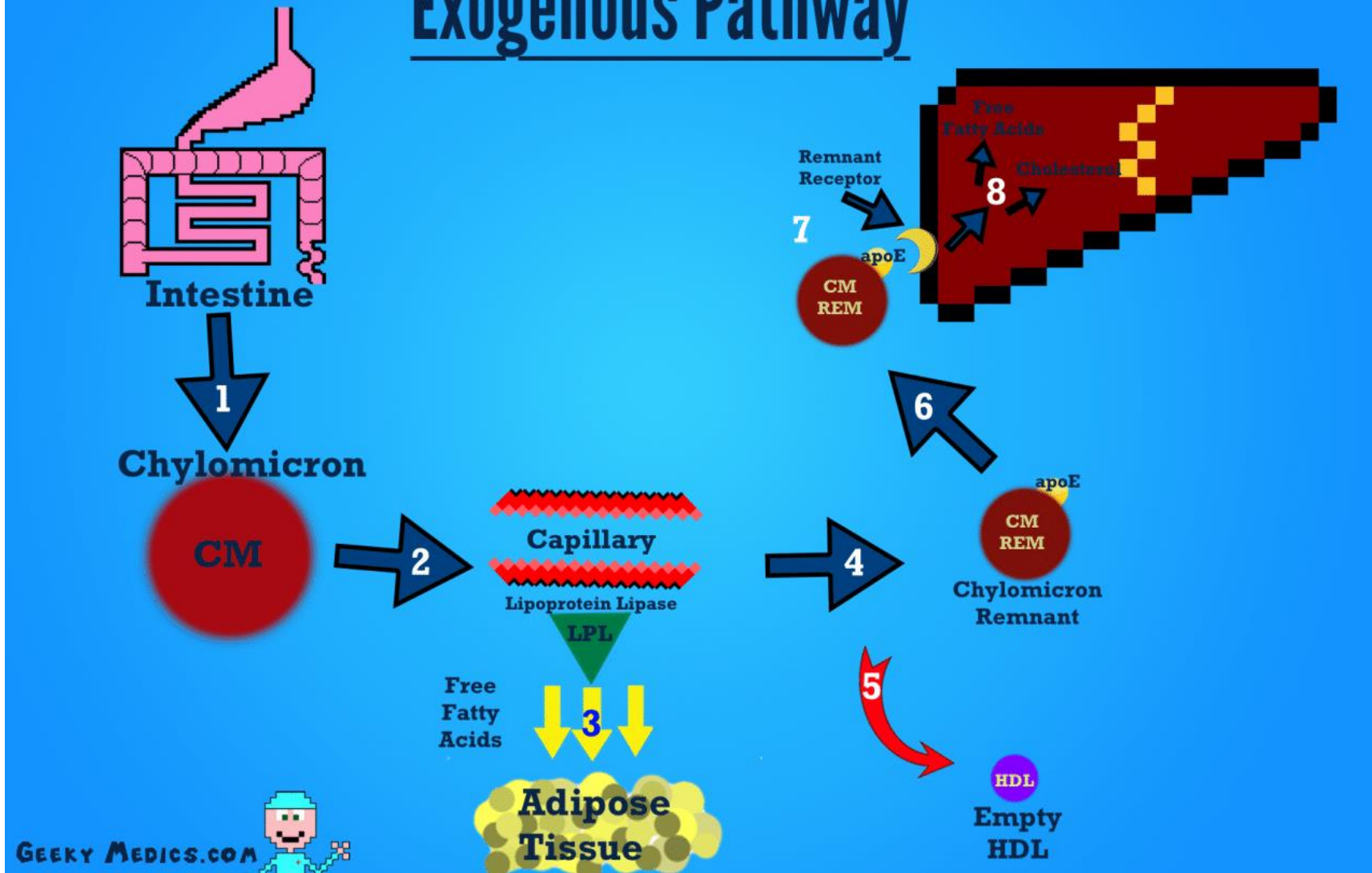
Metabolismus lipoproteinů

- Jednotlivé lipoproteinové frakce si mezi sebou mohou vyměňovat apolipoproteiny i lipidovou složku.
- V závislosti na skladbě proteinové složky zajišťuje lipoprotein transport lipidů mezi tkáněmi specifickým způsobem.
- Rozeznávám tři základní metabolické dráhy (cesty lipoproteinů organismem):
 - **Exogenní**
 - **Endogenní**
 - **Reverzní**

Exogenní dráha

- **Chylomikrony** jsou velké částice vznikající ve střevě
- Obsahují všechny hlavní typy apolipoproteinů (A, B, C, E), specifickým apolipoproteinem je **ApoB-48**
- Působením **lipoproteinové lipázy** (LPL, tvořena svaly a tukem) na endotelu kapilár, indukované ApoC-II a inhibované ApoC-III, se v periférii zbavují TAG, vzniklé mastné kyseliny prostupují ven z kapilár do tkání (zdroj E => β -oxidace, tvorba zásob (tukové b.) => mastné kyseliny + glycerol => lipogeneze
- Většina apolipoproteinů je spolu s TAG předána částici HDL
- Vznikají tak **chylomikronová remnanta** (zbytky), která se pomocí ApoE vážou na LDL receptory v játrech kde uvolňují zbylý cholesterol, estery cholesterolu a zbytky TAG

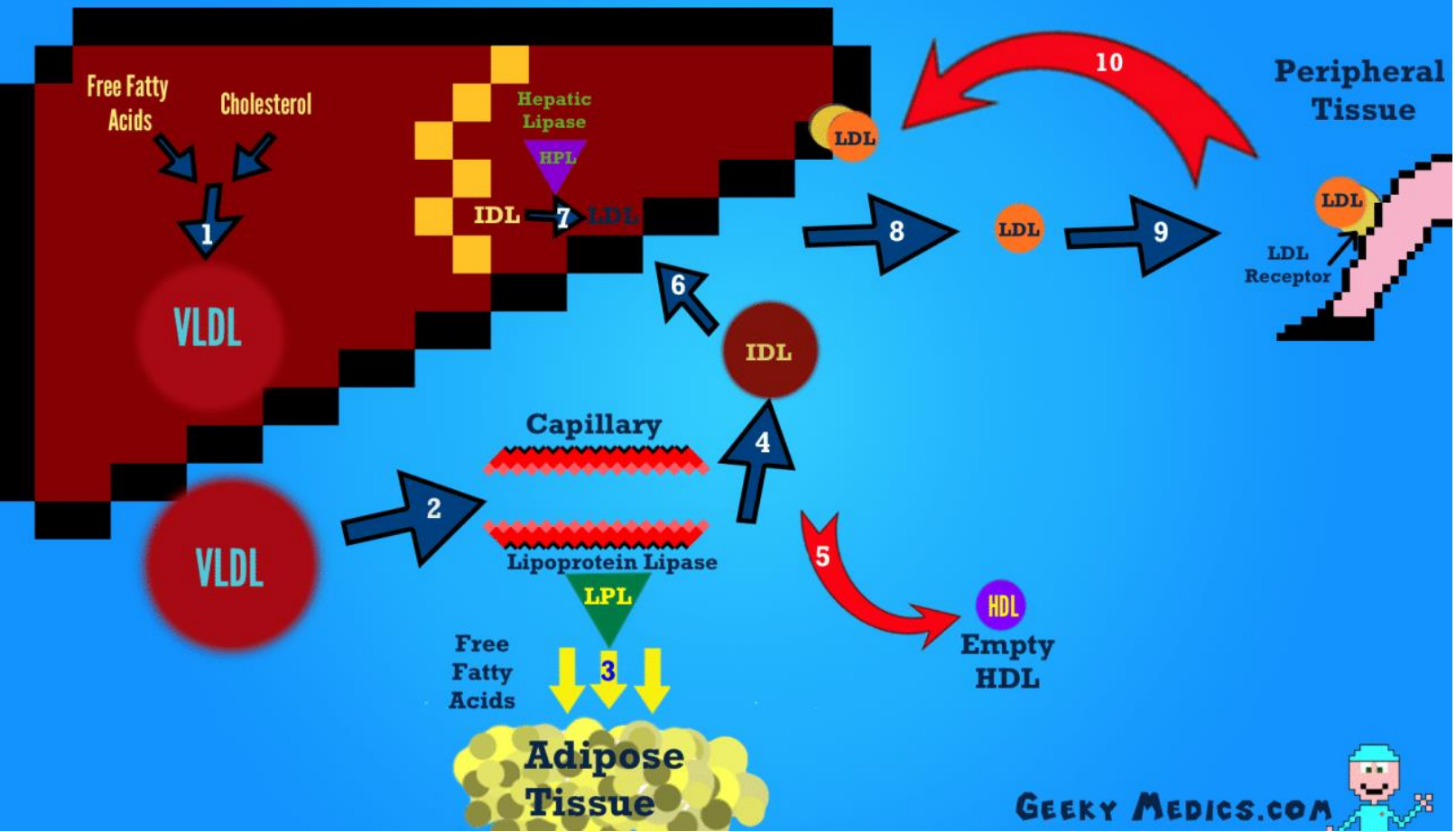
Exogenous Pathway



Endogenní dráha

- VLDL se svým složením podobají chylomikronům, jsou ale menší a místo ApoB-48 mají ApoB-100
- V periferních kapilárách podstupují podobnou modifikaci jako chylomikrony, jejich remnanta se nazývají IDL
- Působením LPL a jaterní lipázy (na endotelu jaterních kapilár) přichází o zbytek lipidů mimo cholesterolu a o ApoE
- Vznikají tak částice LDL, které mají pouze jediný apolipoprotein ApoB-100, a dominující lipidovou složkou je **cholesterol** a jeho estery
- **ApoB-100** se váže pouze na **LDL receptor**, který se mimo jater hojně vyskytuje i v periférii. Po vazbě je částice internalizována. **Proces slouží k transportu cholesterolu do periférie.**
- Clearance LDL je relativně pomalá, proto jsou náchylné k **oxidaci** a jiným modifikacím
- LDL-receptor je degradován za přispění chaperonu PCSK-9

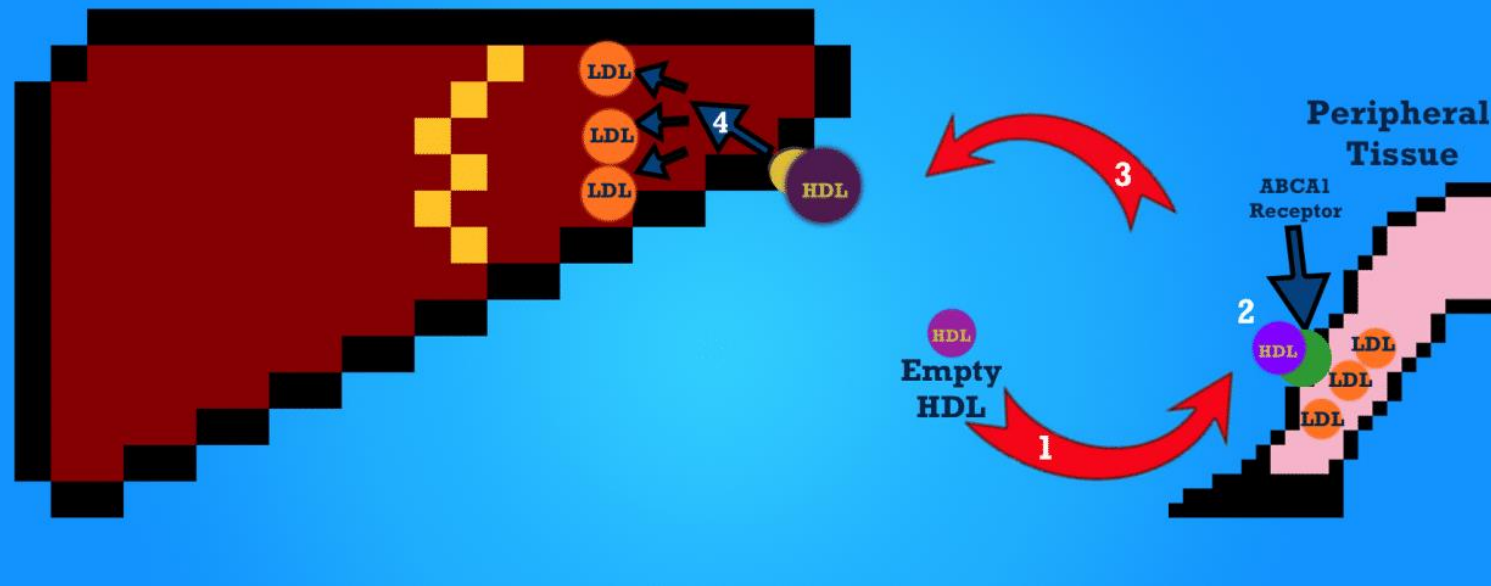
Endogenous Pathway



Reverzní transport

- **HDL** vznikají v nascentní formě v játrech a střevě, převažuje **proteinová složka – ApoA1**
- Za podpory **transportéru ABCA-I** je ApoA1 schopen **reverzního transportu cholesterolu z periferních tkání** do jater a orgánů kde probíhá syntéza steroidních hormonů (vajíčky, kůra nadledvin, varlata)
- Od jiných lipoproteinů přijímají apolipoproteiny (mimo ApoB), TAG (výměnou za estery cholesterolu – CETP) a fosfolipidy
- ApoA1 aktivuje plazmatický protein LCAT (Lecitincholesterolacyltransferáza) čímž dochází k esterifikaci volného cholesterolu z tkání a navázní do HDL
- Díky vazbě ApoA1 na SR-B1 receptor v játrech (a steroidogenních tkáních) zde HDL uvolní cholesterol a mohou pokračovat zpět do oběhu. TAG a fosfolipidy jsou odbourávány jaterní lipázou
- Obsahuje-li modifikovaný HDL ApoE, může být internalizován vazbou na jeho receptory
- ApoA1 a ApoA1I je vychytáván receptory v ledvinách a transportován do tubulů, může být reabsorbován pomocí cubilinu

Reverse Cholesterol Transport Pathway



- příliš mnoho cholesterolu v periferních tkáních aktivuje transportér **ABCA1**
- HDL pak interaguje s tímto proteinem a sbírá cholesterol, který vrací do jater => prevence rozvoje aterosklerózy

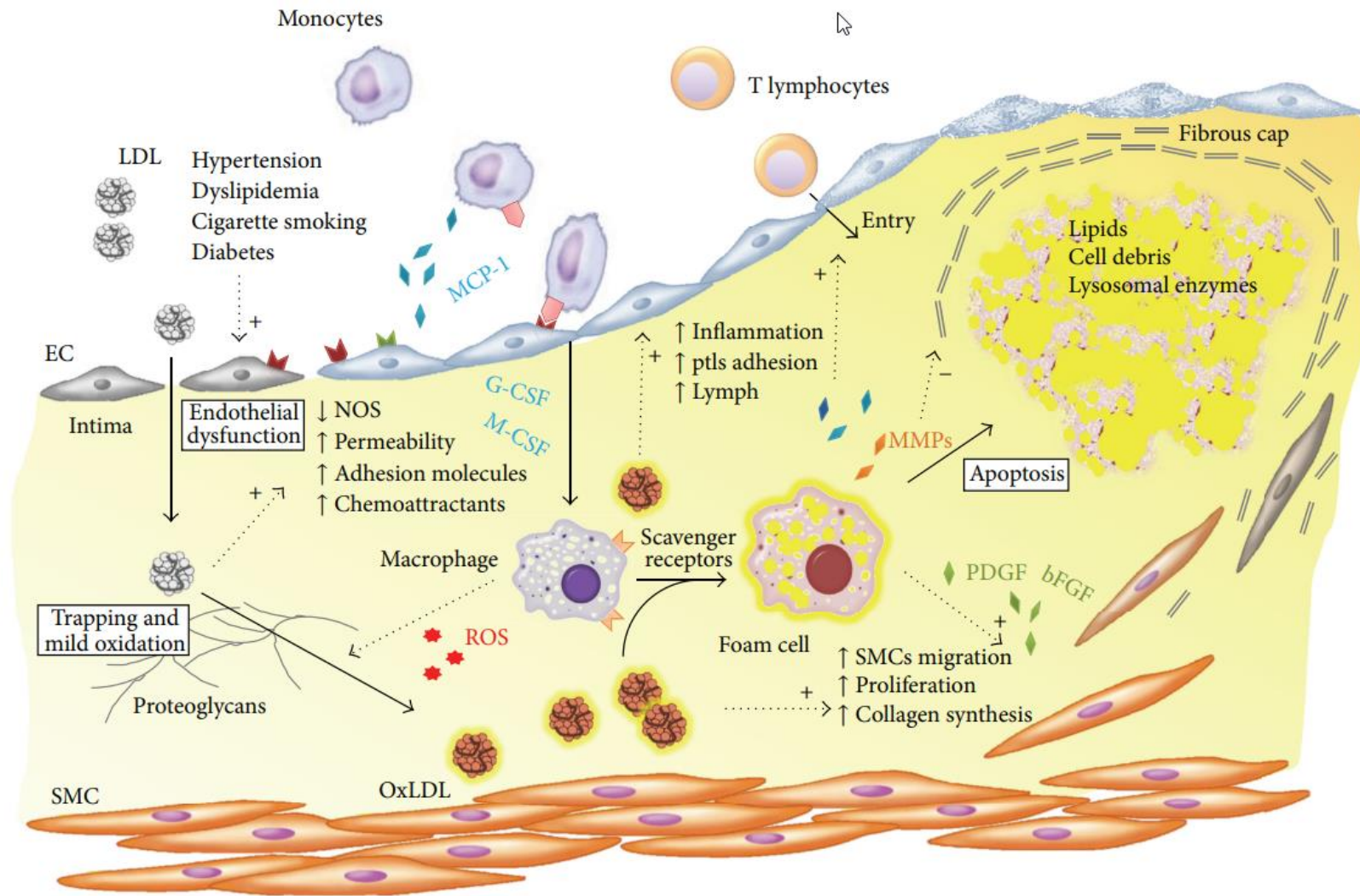
Aterogenní lipoproteiny

- **Antiaterogenní**

- HDL (zejm. nascentní)

- **Aterogenní**

- **LDL** – v subendoteliálním prostoru procházejí **oxidativní** modifikací, nejsou pak rozpoznány LDL-R, ale scavengerovými receptory makrofágů, vznik pěnových buněk (foam cell)
 - Nejvíce receptorů LDL-R je v játrech – klíčová role vychytávání LDL
 - Další modifikace LDL = glykace, glukooxidace, karbamylace (urea), agregace...
- **Chylomikronová remnanta** a **IDL** – jsou vychytávány scavengerovými receptory i bez modifikací
- **Lipoprotein (a)**
 - Lipoprotein (a) se podobá LDL. Liší se tím, že na apoproteinu B-100 je navázána další bílkovina, podobná *plasminogenu* – apoprotein (a). Hyperlipoproteinémie Lp(a) je samostatným rizikovým faktorem aterosklerózy.



Dyslipidémie

- Poruchy lipidového metabolismu, predispozice k ateroskleróze, pankreatitidě, xantomatóze
 - Nemusí být nutně spojeny s obezitou (ale často bývají)
- Typicky ↑ celkový cholesterol, ↑ LDL-cholesterol, ↓ HDL-cholesterol a ↑ TAG
- Někdy jsou přítomny jen některé komponenty (izolovaná hypertriacylglycerolémie, izolovaná hypercholesterolémie)
- Koncentrace LDL se někdy neměří přímo, ale odhaduje se pomocí Friewaldova vzorce:

$$\text{LDL-C} = \text{celkový chol.} - \text{HDL-C} - (\text{TAG}/2,2)$$

Primární a sekundární dyslipidémie

• Primární

- Častější
- převážně multifaktoriální, polygenně dědičné, často v rámci metabolického syndromu
- vzácněji monogenní formy – obvykle mutace apolipoproteinů nebo jejich receptorů
- Porucha tvorby nebo clearance TAG a CH

• Sekundární

- Jsou důsledkem jiného onemocnění
- Např. diabetická dyslipidémie, nefrotický syndrom, onemocnění štítné žlázy
- Léčiva, alkohol
- Nutné řešit primární problém!

Klasifikace primárních dyslipidemií

- **Fredericksonova**, dle dominující frakce

- Typ I - ↑ chylomikrony
- Typ IIa - ↑ LDL
- Typ IIb - ↑ LDL a VLDL
- Typ III - ↑ remnanta chylomikronů a IDL
- Typ IV - ↑ VLDL
- Typ V - ↑ VLDL a chylomikrony

Phenotype	Increased Lipoprotein	Plasmatic Cholesterol	Plasmatic Triglycerides	Atherogenesis	Frequency (%)
I	Chyomicrons	Normal or ↑	↑↑↑↑	+	< 1
IIa	LDL	↑↑	Normal	+++	10
IIb	LDL & VLDL	↑↑	↑↑	+++	45
III	ILD	↑↑	↑↑↑	+++	< 1
IV	VLDL	Normal or ↑	↑↑	+	45
V	VLDL & chylomicrons	↑↑	↑↑↑↑	+	< 1

- Jednoduchá fenotypová klasifikace:

- **Hypercholesterolemie**

- zvýšení celkového cholesterolu, hlavně LDL, při zachování normálních hladin TAG

- **Kombinovaná hyperlipidémie**

- Jak CH, tak TAG zvýšené, nadměrná tvorba VLDL a LDL

- **Hypertriacylglycerolemie**

- Zvýšení TAG, s normálními hodnotami CH, zvýšená syntéza TAG v játrech, nebo porucha odbourávání chylomikronů a VLDL

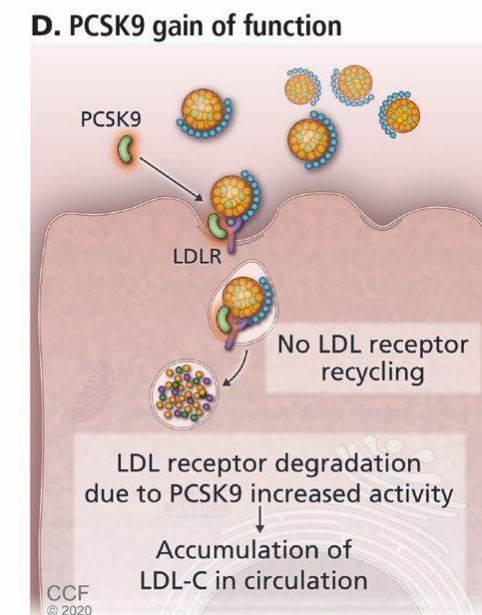
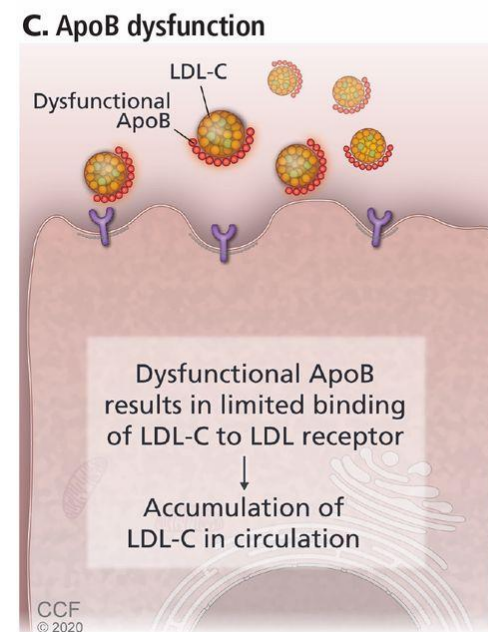
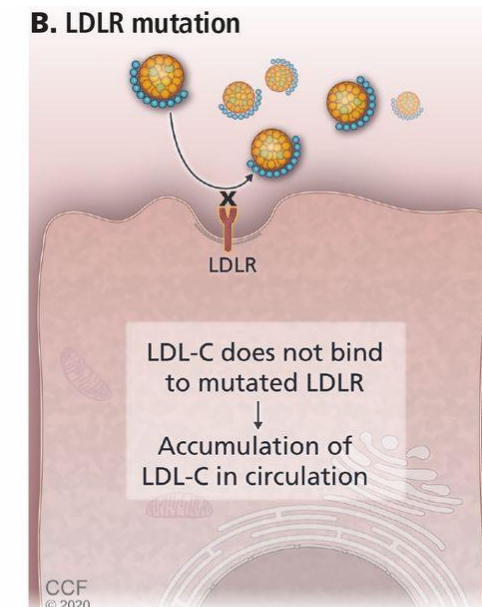
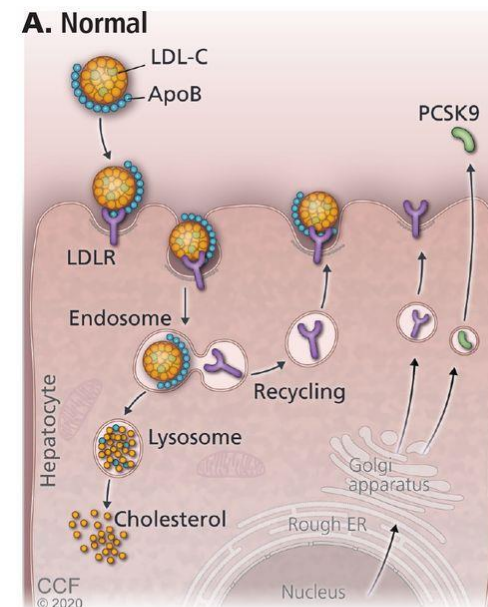
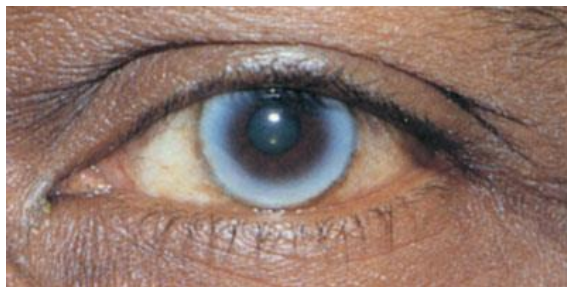
Familiární hyperlipoproteinémie typ I

- velmi vzácná (1/1000000), endemická v Québecu
- Hypertriacylglycerolémie s velkým množstvím cirkulujících chylomikronů
- Defekt **LPL** (lipoproteinové lipázy) nebo deficit ApoC-II, který je nutným kofaktorem k její funkci
- TAG až 50 mmol/l, manifestace v dětském věku, často **akutní pankreatitidou** nebo trombózou retinálních cév



Familiární hypercholesterolemie

- Autosomálně dominantní onemocnění (1:500), homozygoti závažnější průběh, **mutace LDL-R**, vzácněji defekty v ApoB nebo PCSK9
- Vysoké hladiny cholesterolu s nízkou hustotou (LDL), v krvi a časný rozvoj kardiovaskulárních onemocnění
- Léčba statiny, sekvestranty žlučových kyselin nebo jinými přípravky pro snížení hladiny cholesterolu. U závažných forem se provádí LDL aferéza, často bývá nutná transplantace jater a srdce.
- Cholesterol se může ukládat na různých místech v těle
 - nažloutlá políčka okolo očních víček (xanthelasma palpebrarum),
 - kolem vnějšího obvodu duhovky (arcus senilis corneae)
 - ve formě bulky na šlachách rukou, nohou, lokte, zejména v oblasti Achillovy šlachy (xantom šlachy).



Polygenní hypercholesterolemie (typ IIa)

- cholesterol zvyšující **polymorfismy genů** pro ApoB, ApoE, PCSK-9, LCAT, CETP a jiných proteinů a faktorů prostředí
- Z environmentálních faktorů zejména vysoký kalorický příjem, nedostatek pohybu, vysoké zastoupení cholesterolu v dietě
- Úloha fetálního programování a časného postnatálního vývoje
- Nadměrná konzumace mastných kyselin a cholesterolu vede k **downregulaci LDL-R** a aktivaci TLR-4 => indukce zánětlivé odpovědi
- Klinicky také vyšší náchylnost k tvorbě žlučových kamenů

Kombinovaná hyperlipidémie (IIb)

- Příčinou obvykle **nadprodukce ApoB v játrech**, často zvýšené ApoC-III
- Poměr ApoB/ApoA1 je jedním z hlavních rizikových faktorů pro vznik aterosklerózy srdce a mozku
- Variabilní fenotyp, často sdružený s inzulínovou rezistencí
- Monogenní formy většinou způsobené variantami genů pro ApoC-II, Apo-C-III a CETP
- Častější polygenní forma bývá součástí metabolického syndromu, heritabilita cca 20-30% (což je poměrně málo, odtud název „**získaná kombinovaná hyperlipidémie**“), enviromentální rizikové faktory jsou totožné s polygenní hypercholesterolémií

Familiární hyperlipoproteinémie typ III

(familiární dysbetalipoproteinémie, FDBL)

- Autosomálně dominantní porucha odstraňování zbytků chylomikronů a VLDL. Homozygocie pro mutantní formu apo E (apo E2), které se špatně váže na jaterní receptory, **zvýšené VLDL, IDL, chylomikronové zbytky i cholesterol**
- ApoE se vyskytuje ve třech funkčně odlišných izoformách, E2, E3, E4, které jsou kódovány třemi běžnými alelami $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ a $\epsilon 4$ (v české populaci zastoupeny asi 10% - 70% - 20%)
- **Izoforma E2** se špatně váže na LDL-receptor v játrech, ApoE2 obsahující lipoproteiny se však mohou odbourávat alternativními cestami
- U cca 5% homozygotů $\epsilon 2/\epsilon 2$ je však odbourávání narušeno v důsledku jejich nezávislého genetického defektu a/nebo metabolického onemocnění (např. DM2)
- Časně arteriosklerotické změny postihují nejprve dolní končetiny a koronární artérie (u mužů před čtyřicátým rokem, u žen před padesátým rokem věku).

Polygenní hypertriacylglyceroémie typ IV

- Běžná, fenotypově typ IV, zvýšené VLDL
- Geneticky heterogenní onemocnění
- Polygenní, příčinou např. deficiencie LPL, nadprodukce VLDL, deficit ApoA-V (inhibuje produkci chylomikronů a VLDL)
- Zároveň často diabetes a obezita, ale geneticky zřejmě na DM nezávislé – ovšem exprese hyperTAGémie je při souběhu obou poruch mnohem výraznější
- Nástup často v důsledku alkoholického nebo nutričního excessu
- Klinicky často akutní pankreatitidy s těžkým průběhem

Familiární hyperlipoproteinémie typ V

- Přejídný typ mezi 1. a 4. typem, ↑ VLDL a chylomikrony, zvýšené TAG i CH
- Zvýšené riziko akutní pankreatitidy (zejm. při TAG>10 mmol/l), někdy i rozvoj chronické pankreatitidy, xantomy, často bývá přítomen diabetes mellitus 2. typu, obezita a steatóza jater

Sekundární dyslipidémie

Items	Cholesterol	Triglyceride
1. Hypothyroidism	↑	
2. Nephrotic syndrome	↑	↑
3. Chronic kidney disease (CKD)		↑
4. Primary biliary cholangitis (PBC)	↑	
5. Obstructive jaundice	↑	
6. Diabetes	↑	↑
7. Obesity		↑
8. Cushing's syndrome	↑	↑
9. Pheochromocytoma	↑	↑
10. Drugs	Drug dependent	
11. Alcohol intake		↑
12. Smoking		↑

Diabetická hypertriacylglycerolémie

- Nedostatek inulinu nebo inulinová rezistence vede ke **zvýšení lipolýzy v adipocytech a uvolňování FFA**
- V játrech z nich mohou být syntetizovány TAG, které se stávají součástí VLDL
- Navíc inulin přímo stimuluje produkci LPL a snad i jaterní lipázy, aktivita těchto enzymů je tak při DM snižená a to přispívá k \uparrow VLDL (sekundárně také \downarrow HDL)
- Neesterifikované FFA také přímo cytotoxicky poškozují β -buňky pankreatu

Léčebné strategie

- Úprava životního stylu, pohybová aktivita (HDL)
- Snížení kalorického příjmu, nízkotučná (při ↑cholesterolu) a nízkosacharidová (při ↑TAG dieta) – lépe reagují sekundární dyslipidémie
- Farmakoterapie:
 - statiny (inhibují syntézu cholesterolu)
 - fibráty, niacin (snižují syntézu VLDL)
 - pryskyřice, ezetimib (snižují střevní absorpci lipidů)
 - inhibitory PCSK9 (zabraňují internalizaci jaterních LDL-R)
- V těžkých případech aferéza, výjimečně i transplantace jater