

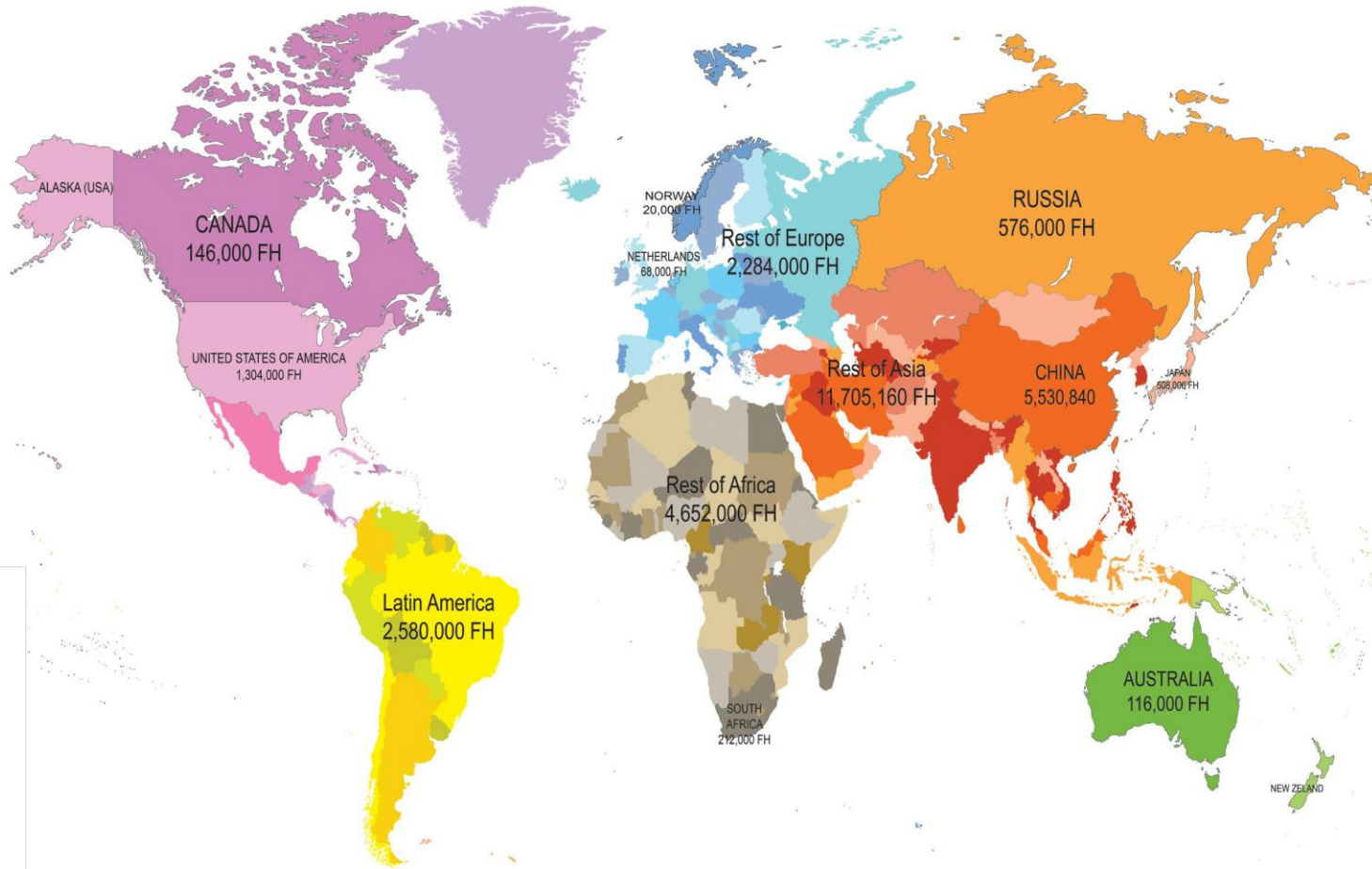
# Patofyziologické aspekty metabolismu lipidů

ZL 2020

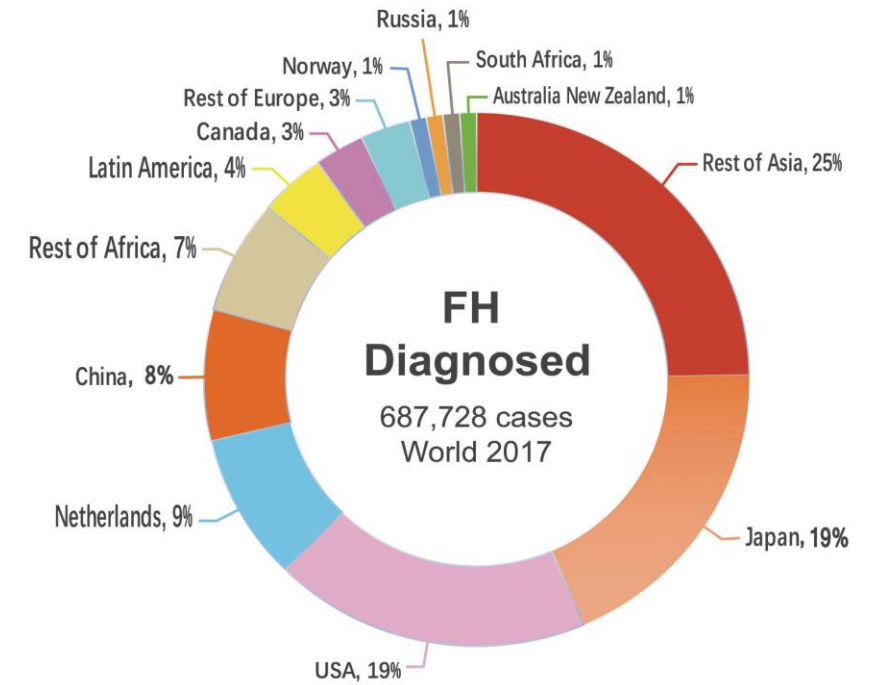
24.4.2020

# Lipidy

**A** Global estimated FH Burden based on an frequency of 1:250  
29,702,000 cases in 2017



**B** Regional distribution of diagnosed FH patients



# Lipidy

Triacylglyceroly

Cholesterol (volný +  
cholesterolestery)

Fosfolipidy

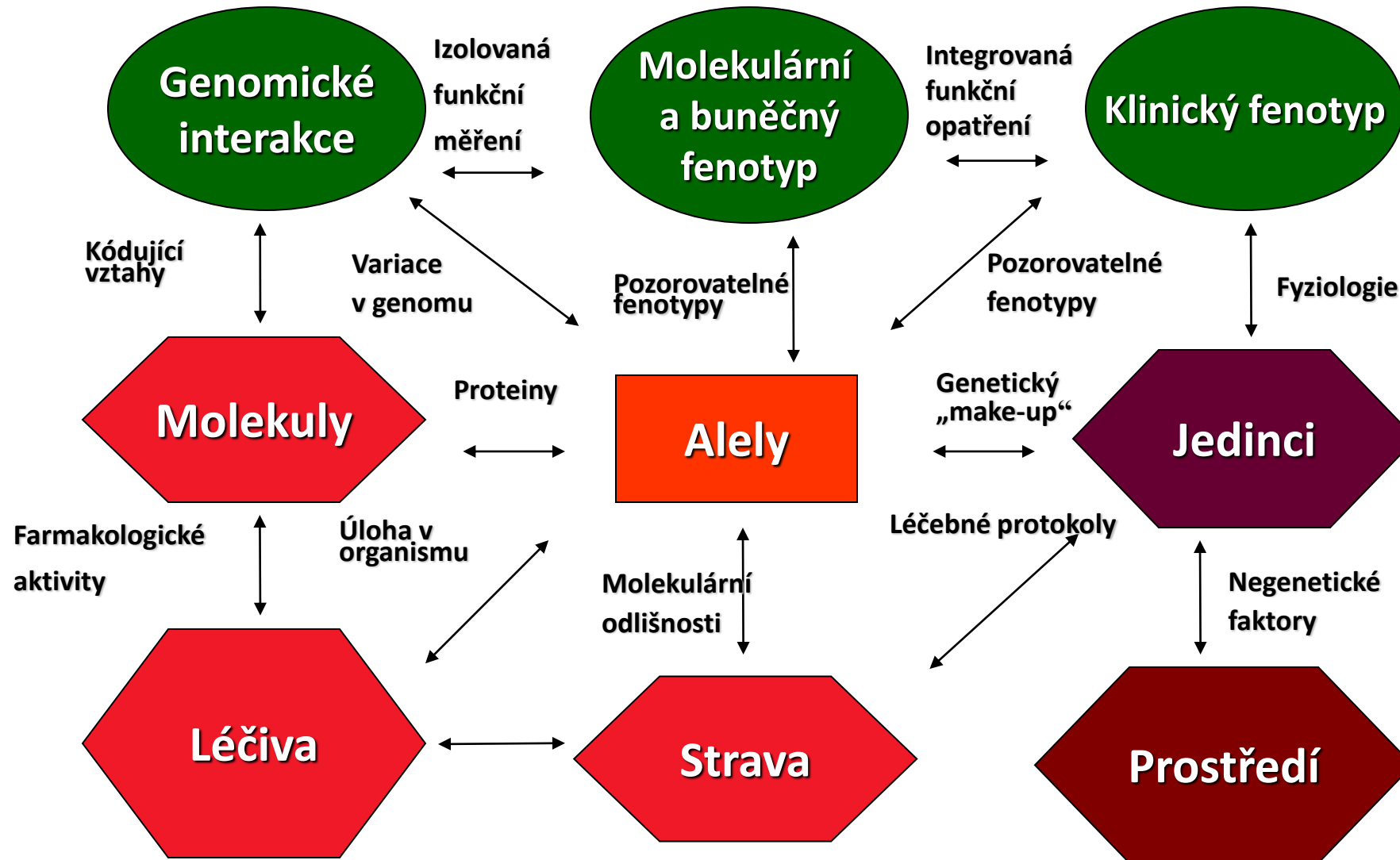
Volné mastné kyseliny

Hyperlipidémie NENÍ  
spojena automaticky  
obezitou

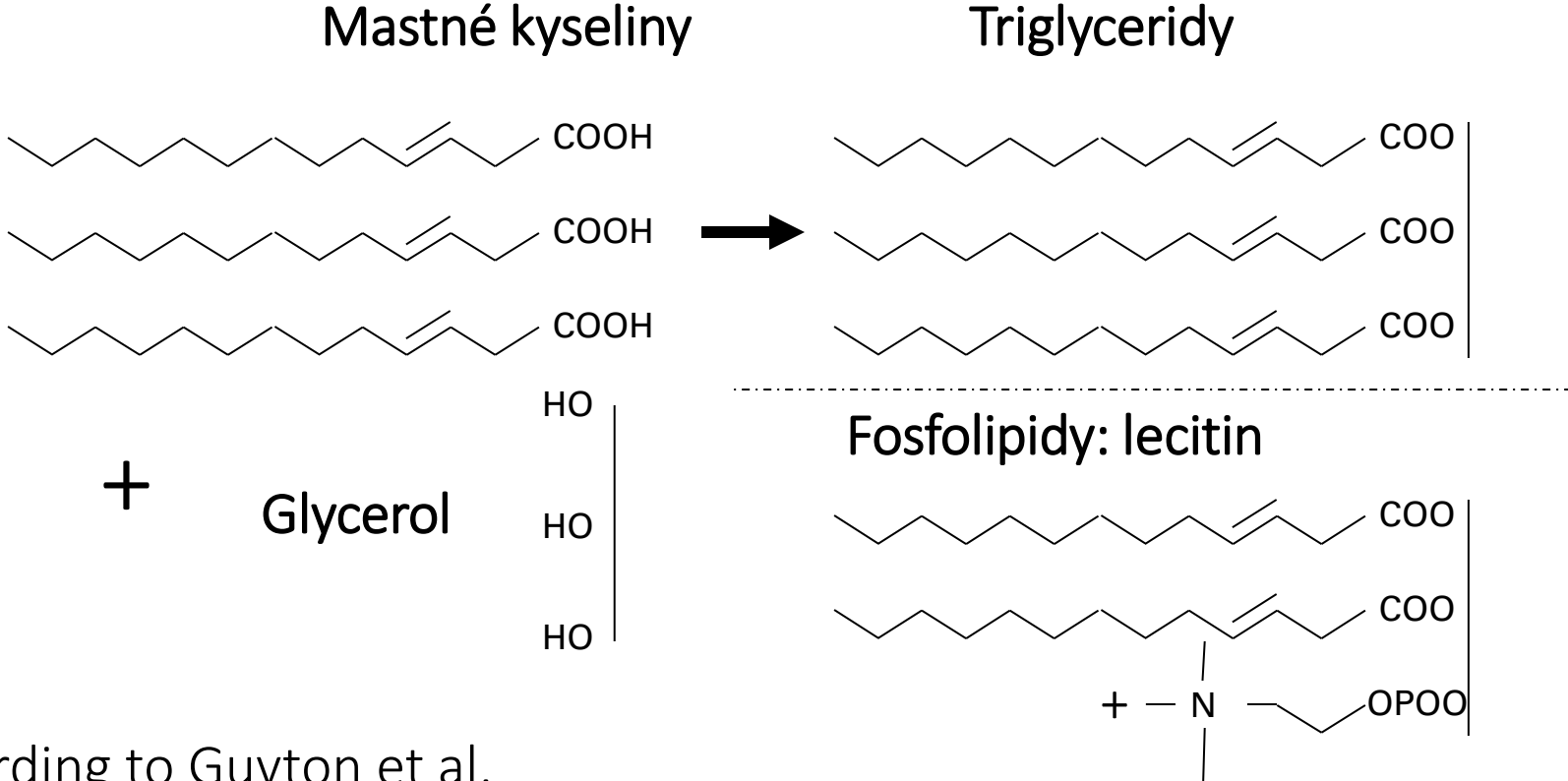
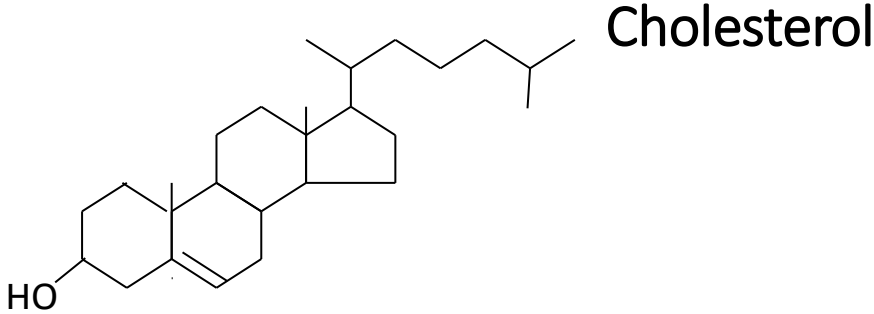
Funkce lipidů:

- 1) Důležitý zdroj energie (TAG)
- 2) Základní sloučeniny pro syntézu (CH) – prostaglandiny, žlučové kyseliny, fosfolipidy, steroidní hormony

# Co ovlivňuje jejich hladiny?

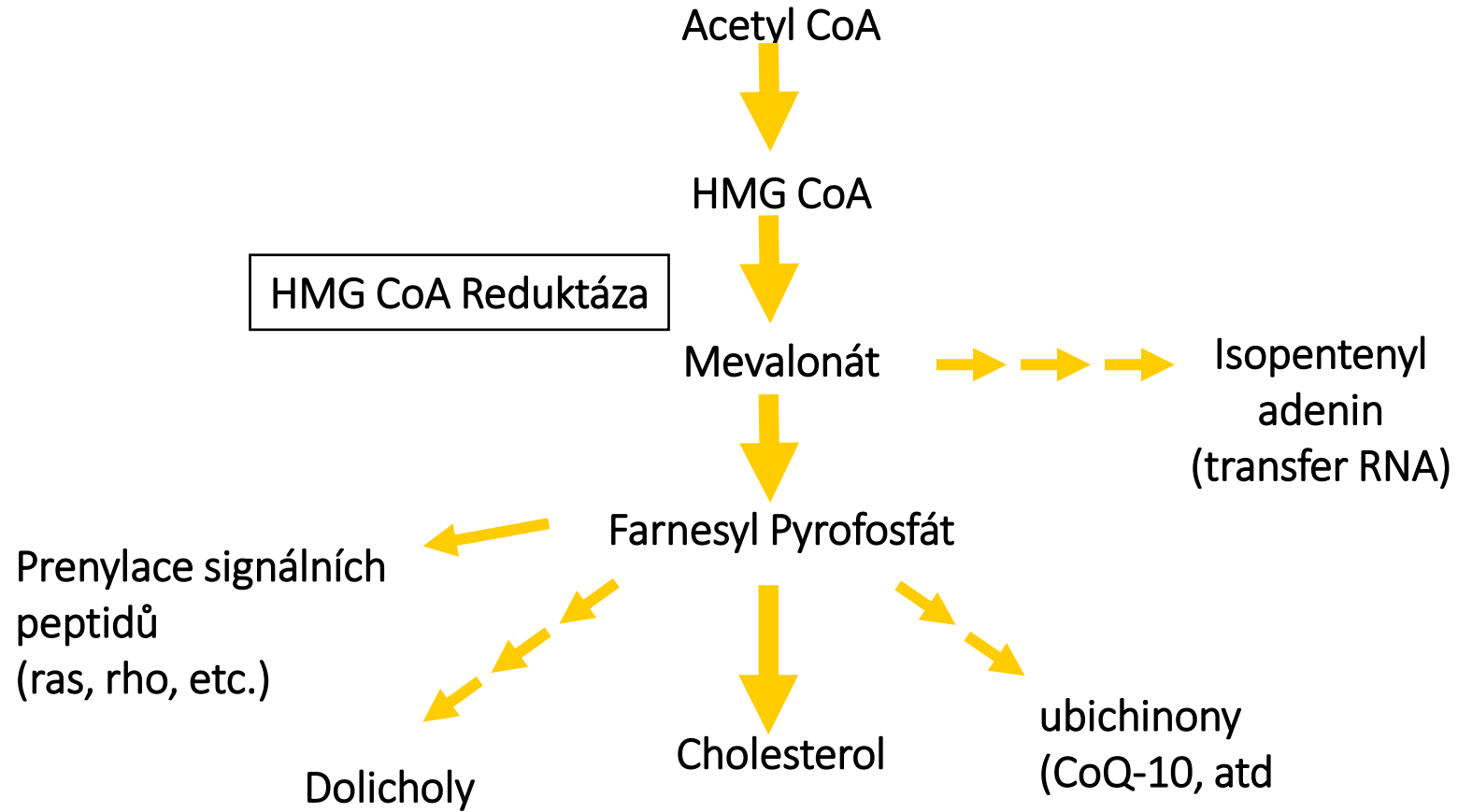


# Struktura

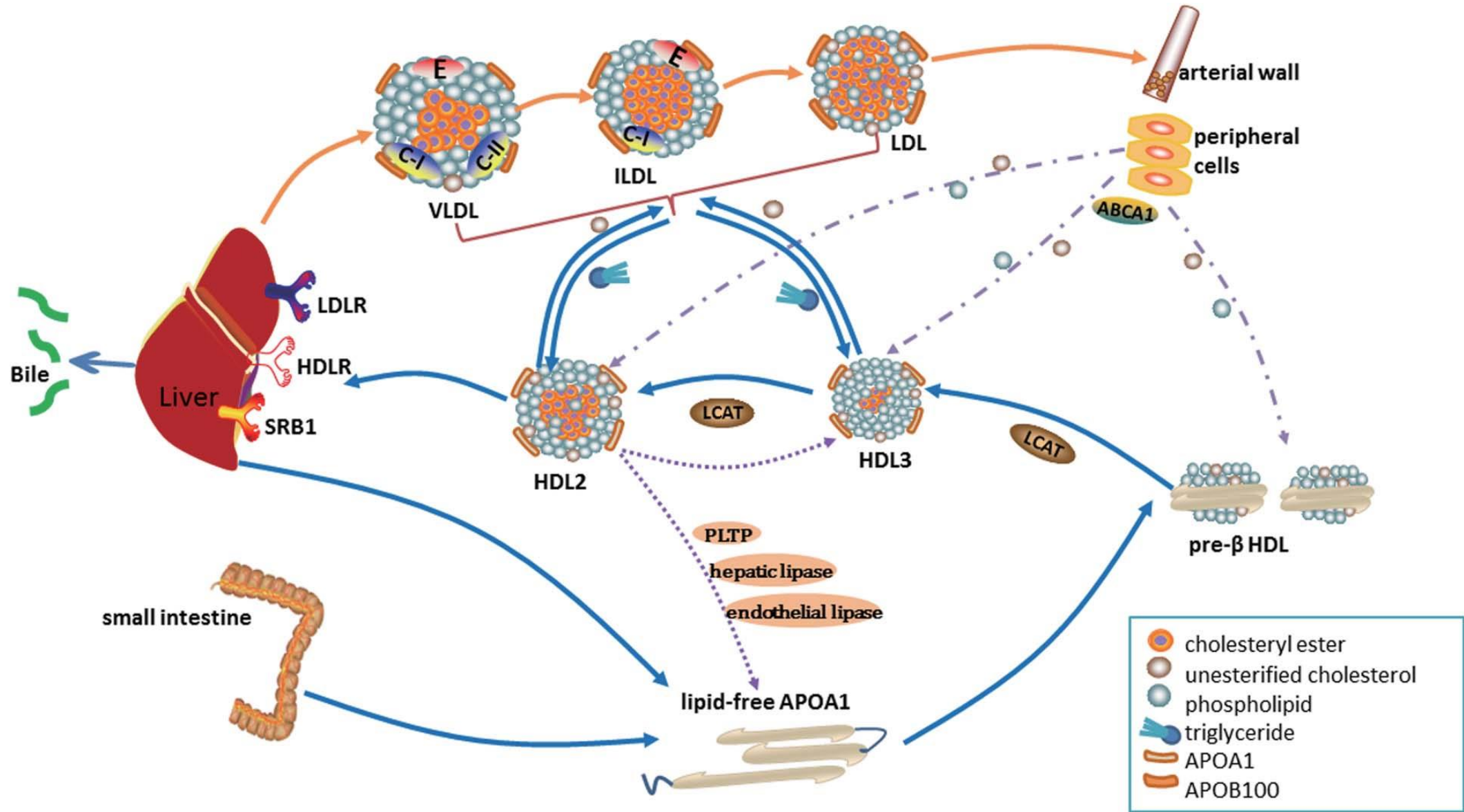


According to Guyton et al.

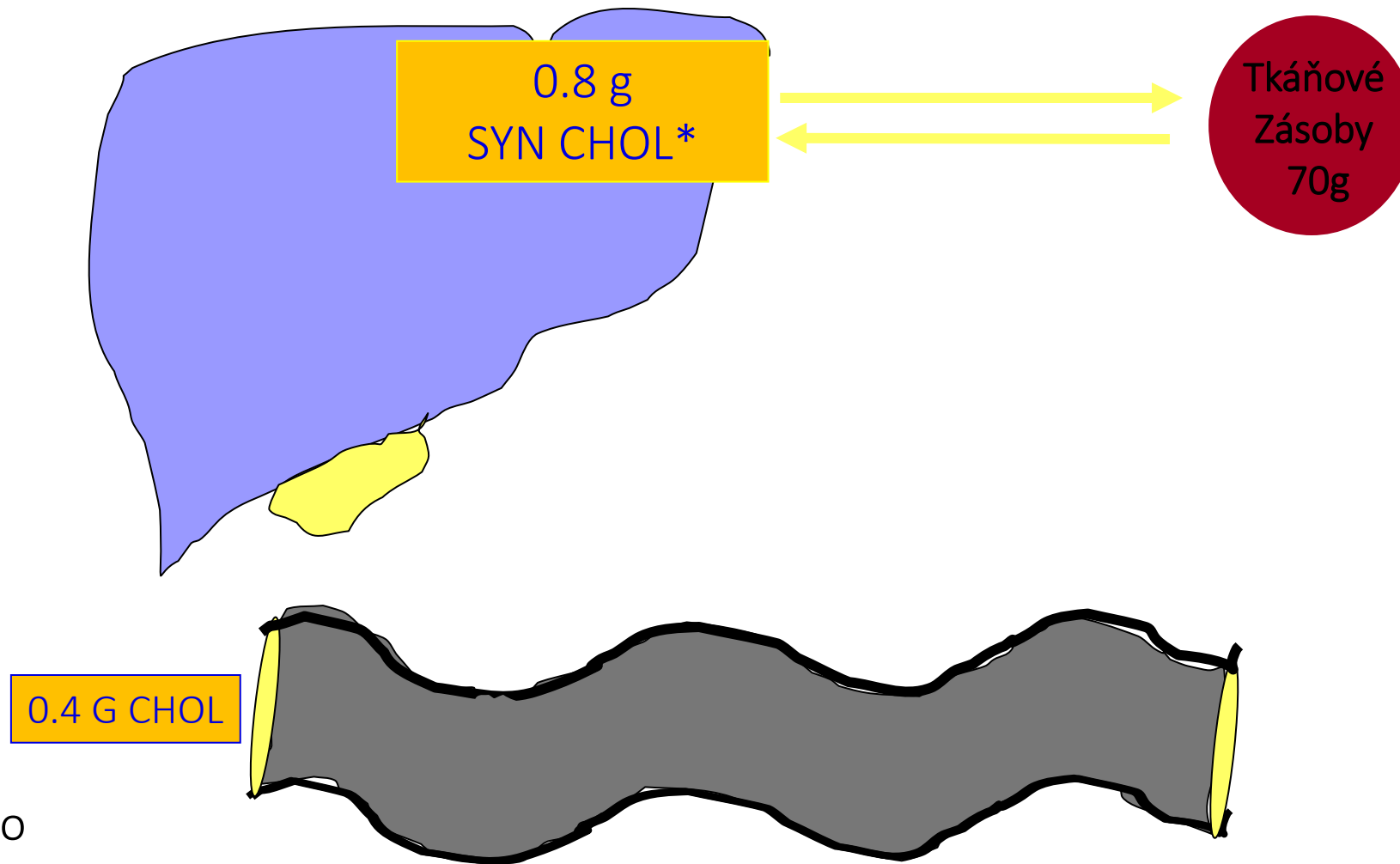
# HMG CoA reduktáza



Inhibice klíčových produktů mevalonátu zodpovídá za některé vedlejší účinky statinů



## Normální metabolismus cholesterolu

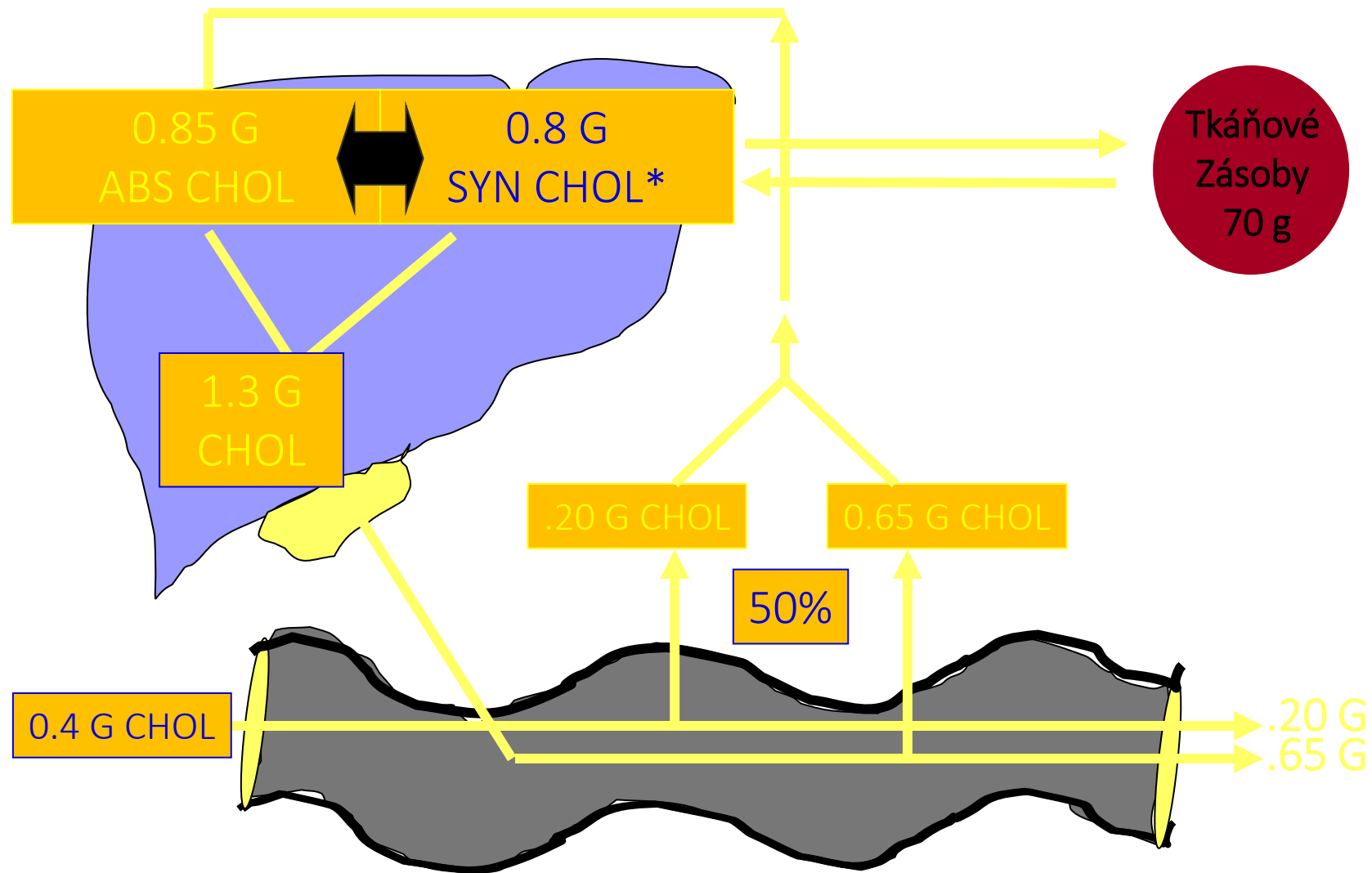


Adaptováno  
dle Guytona

\*SYN CHOL = syntéza cholesterolu



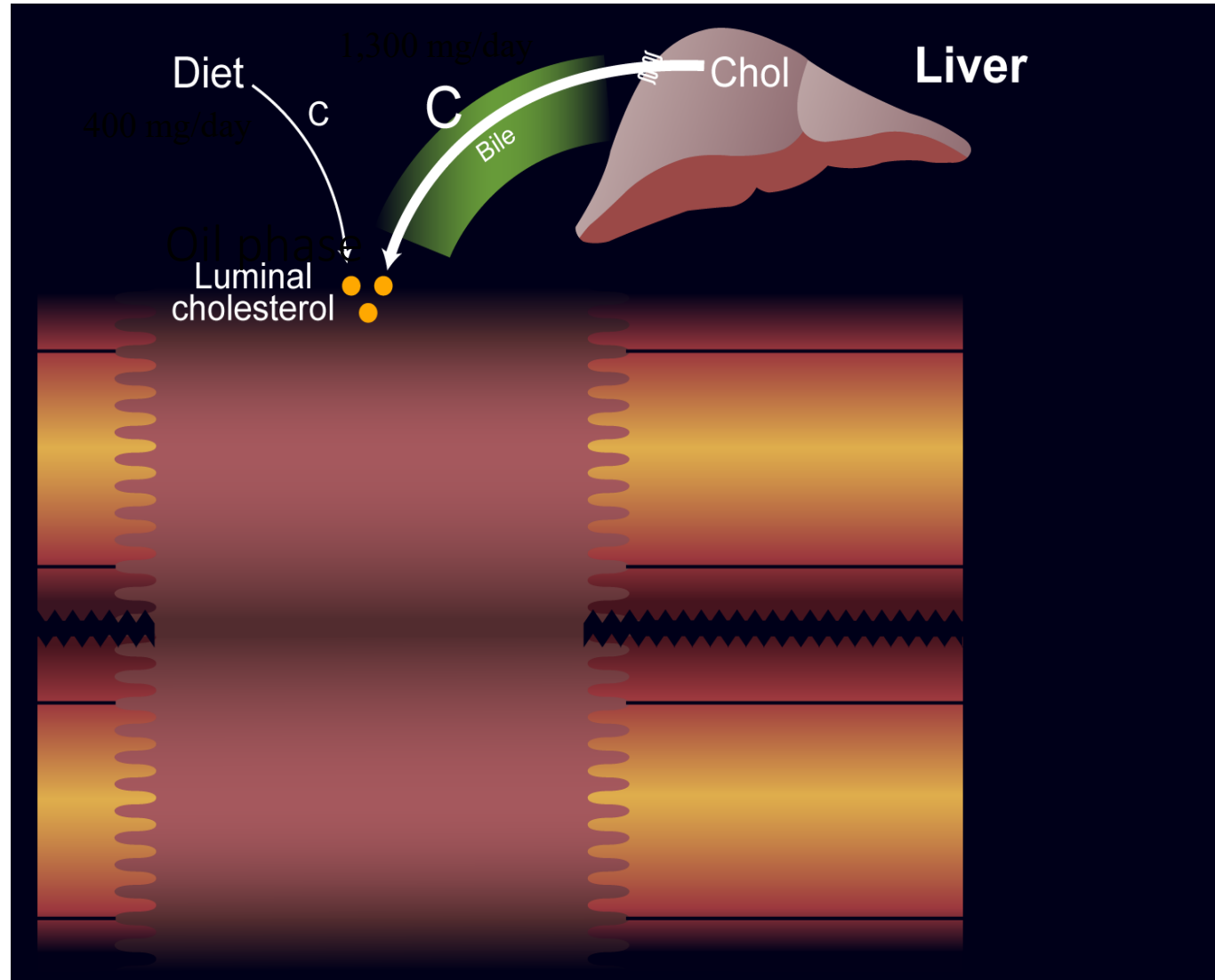
# Normální metabolismus cholesterolu



Adaptováno  
dle Guytona

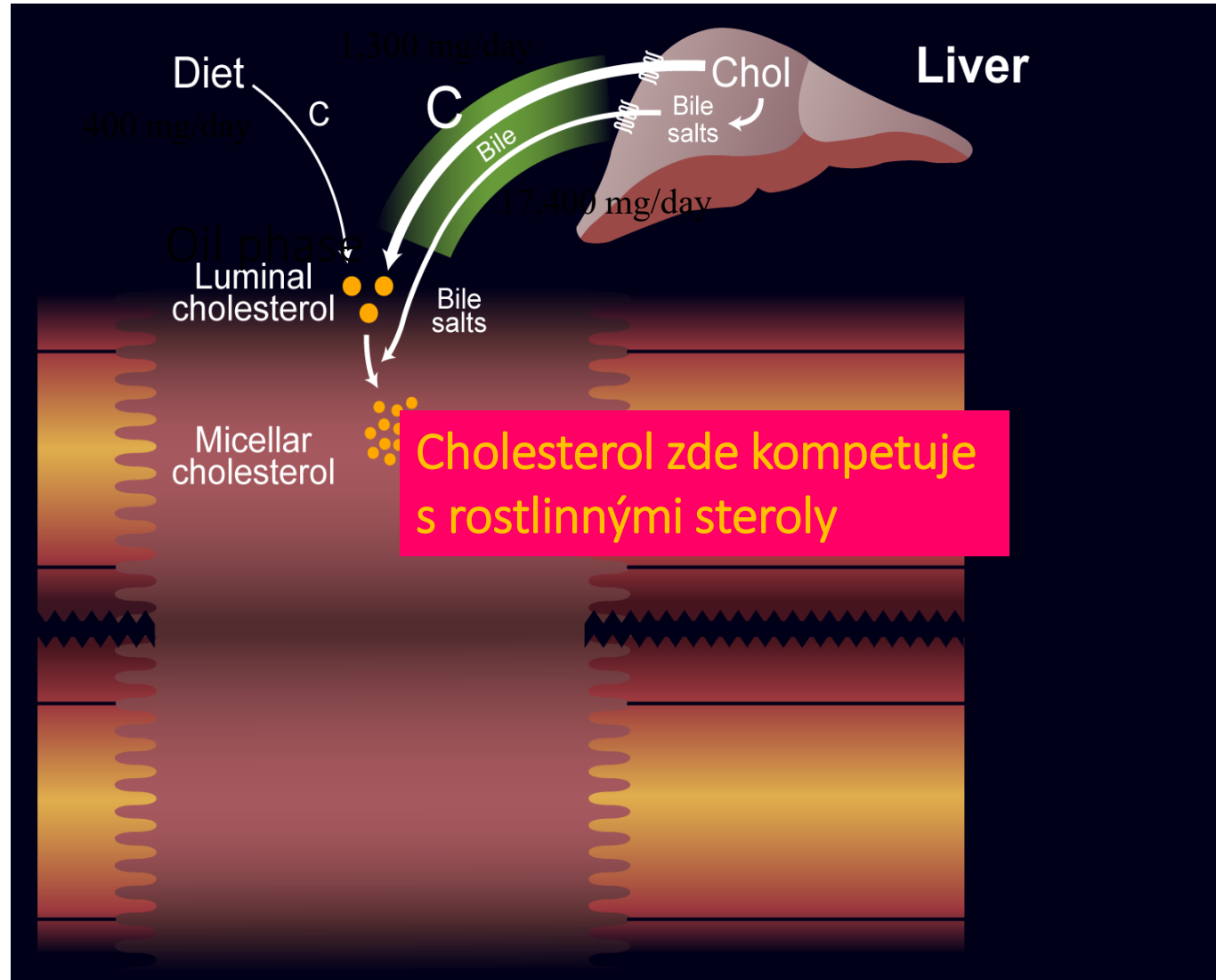
\*SYN CHOL = syntéza cholesterolu

# Adsorpce cholesterolu



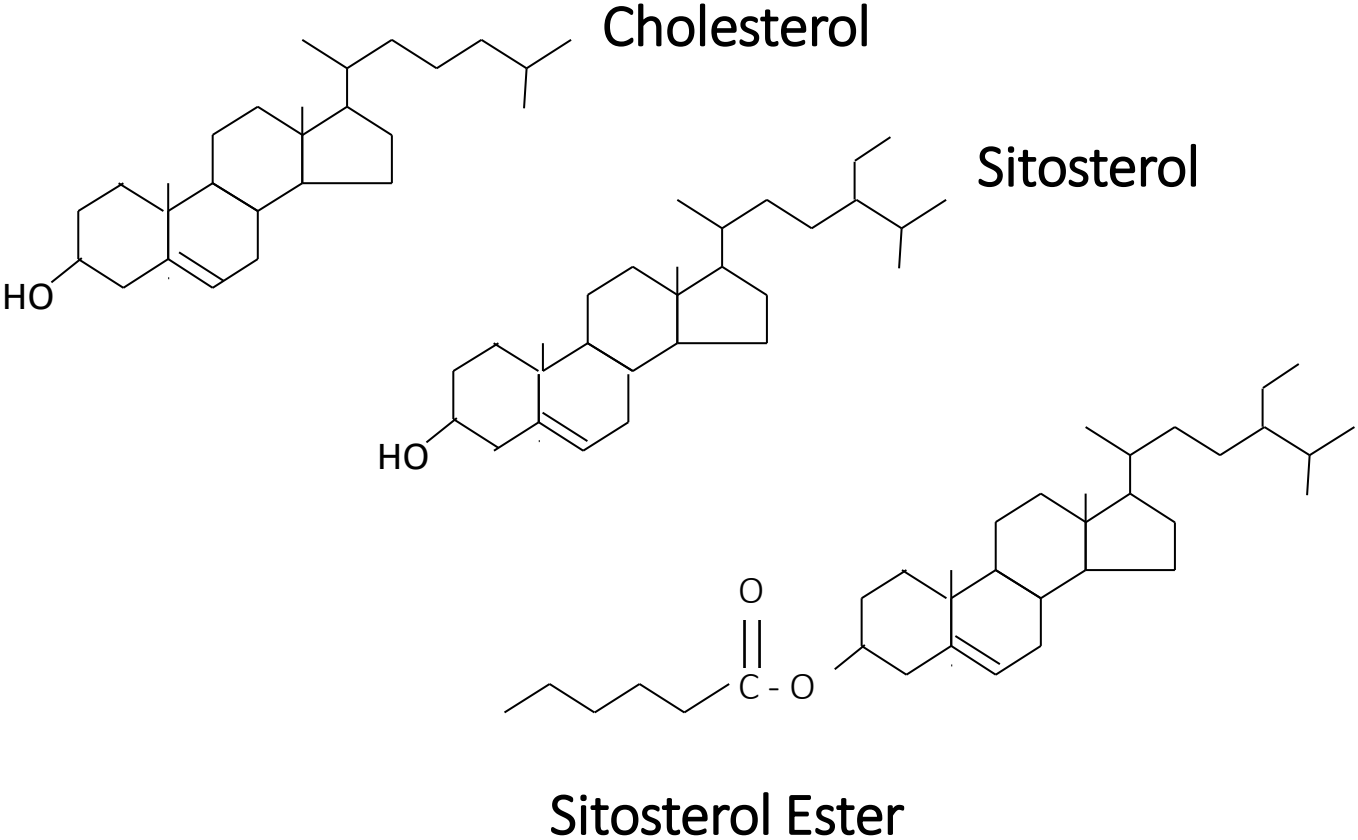
Adaptováno  
dle Guytona

# Adsorpce cholesterolu

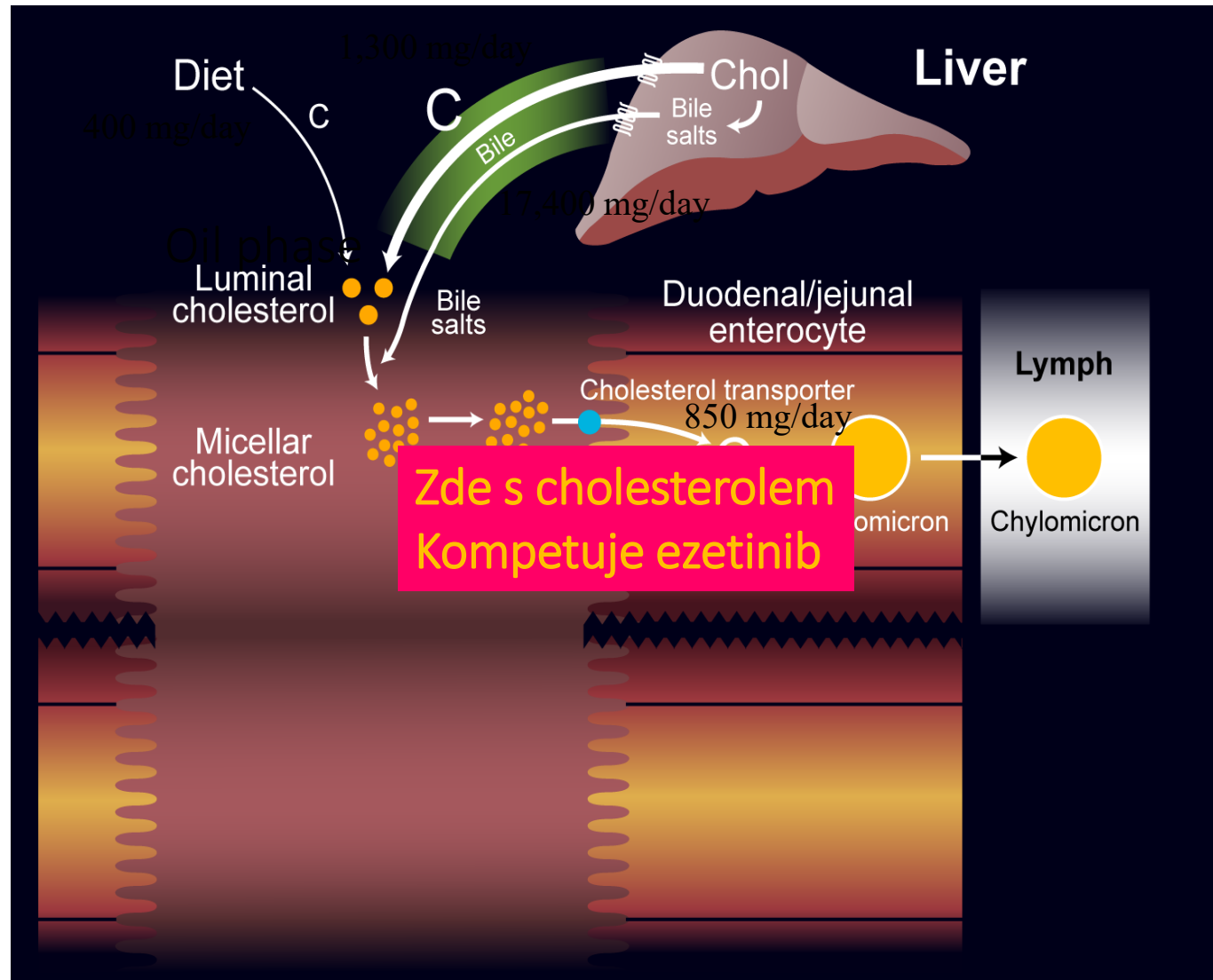


Adaptováno  
dle Guytona

# Struktura rostlinných sterolů

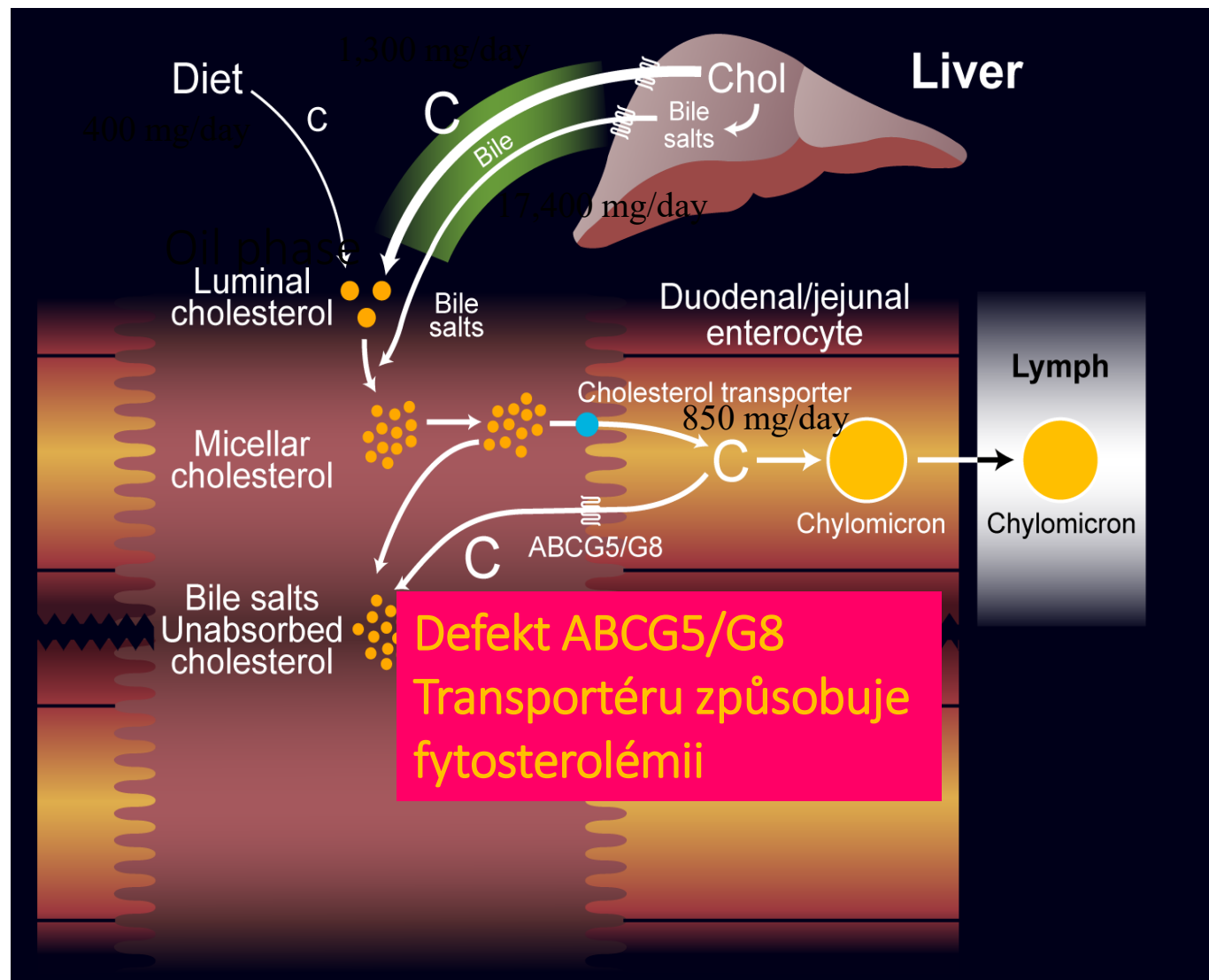


# Adsorpce cholesterolu



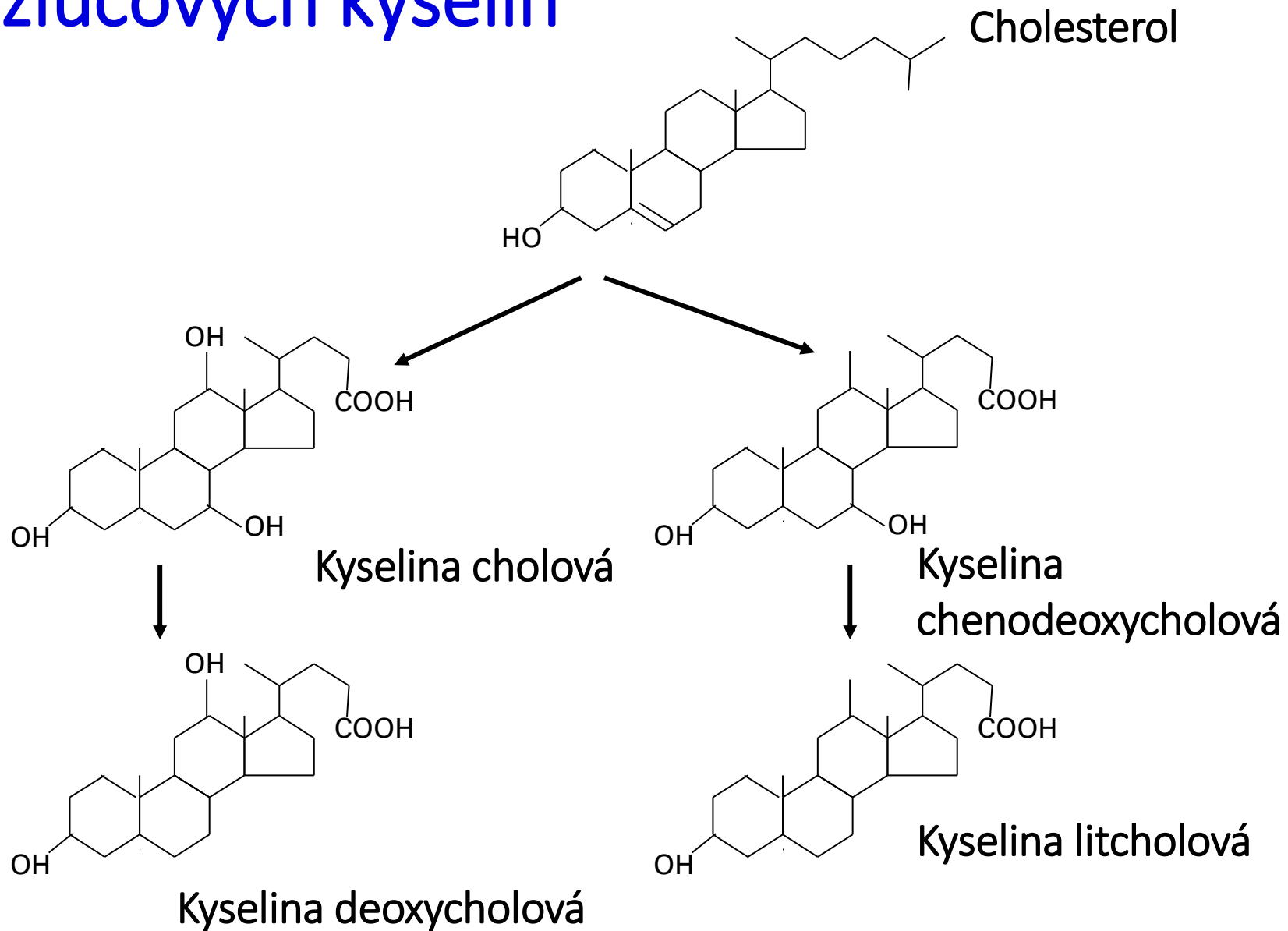
Adaptováno  
dle Guytona

# Adsorpce cholesterolu

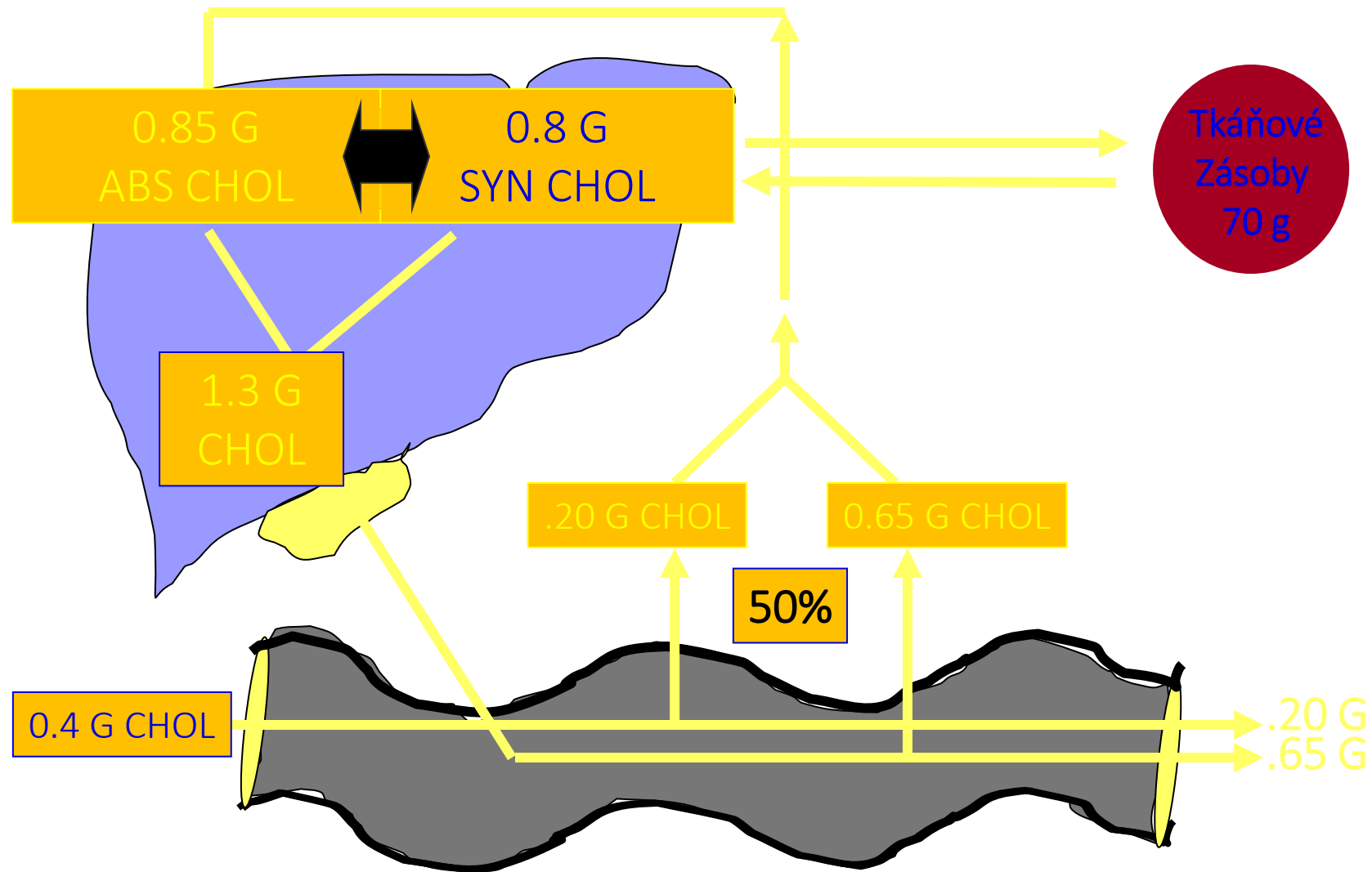


Adaptováno  
dle Guytona

# Syntéza žlučových kyselin



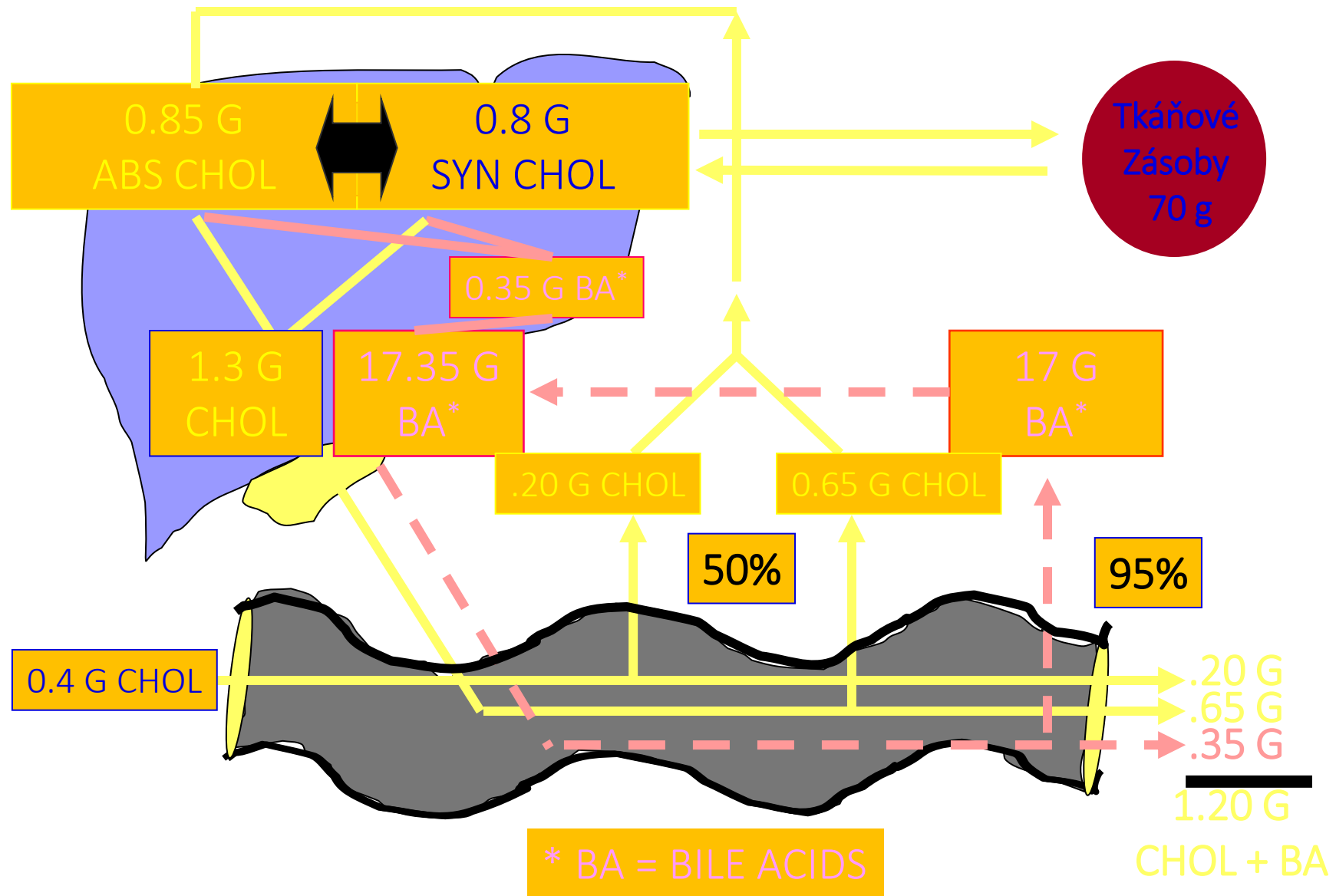
# Normální metabolismus cholesterolu



Adaptováno  
dle Guytona

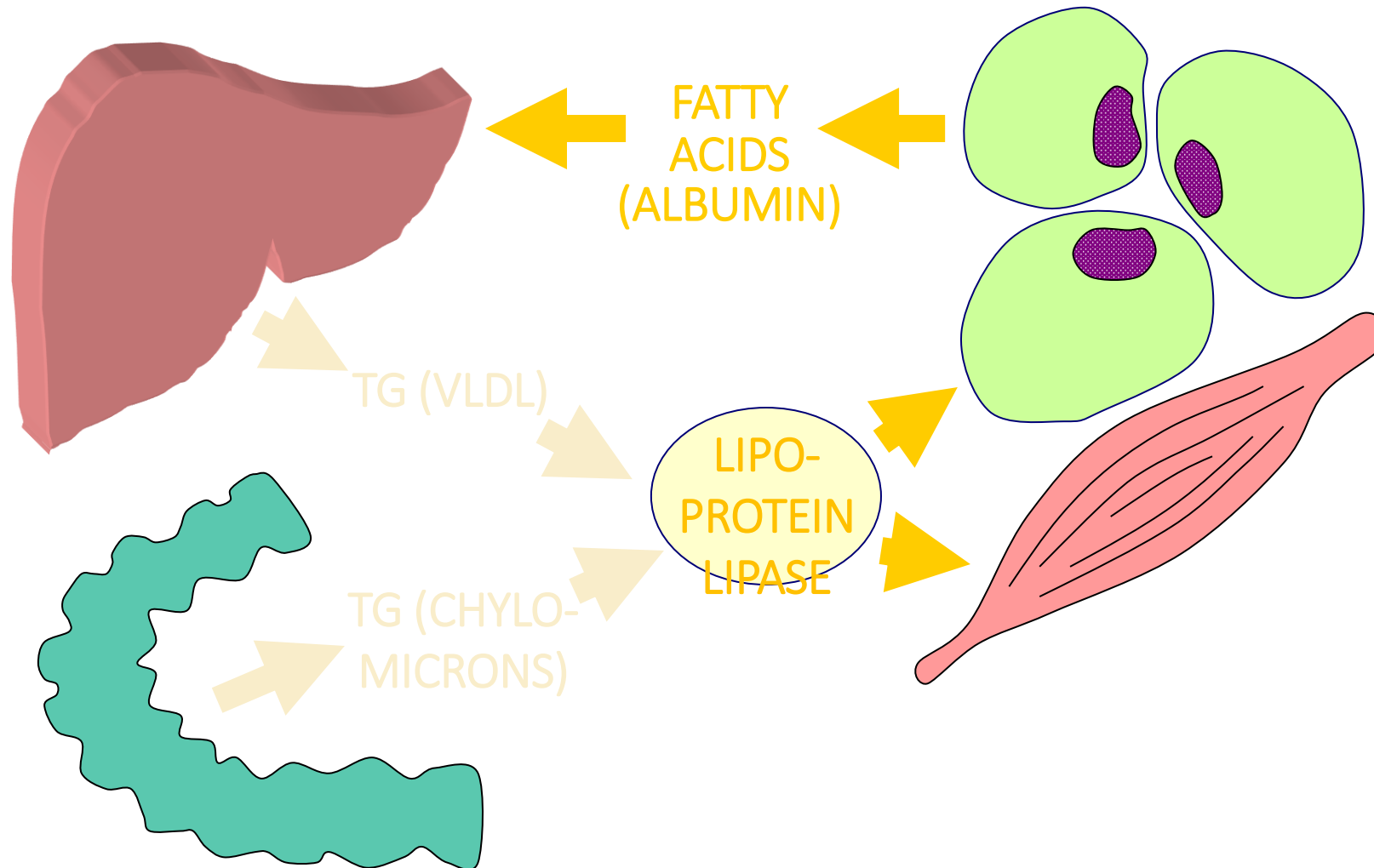


# Normální metabolismus cholesterolu



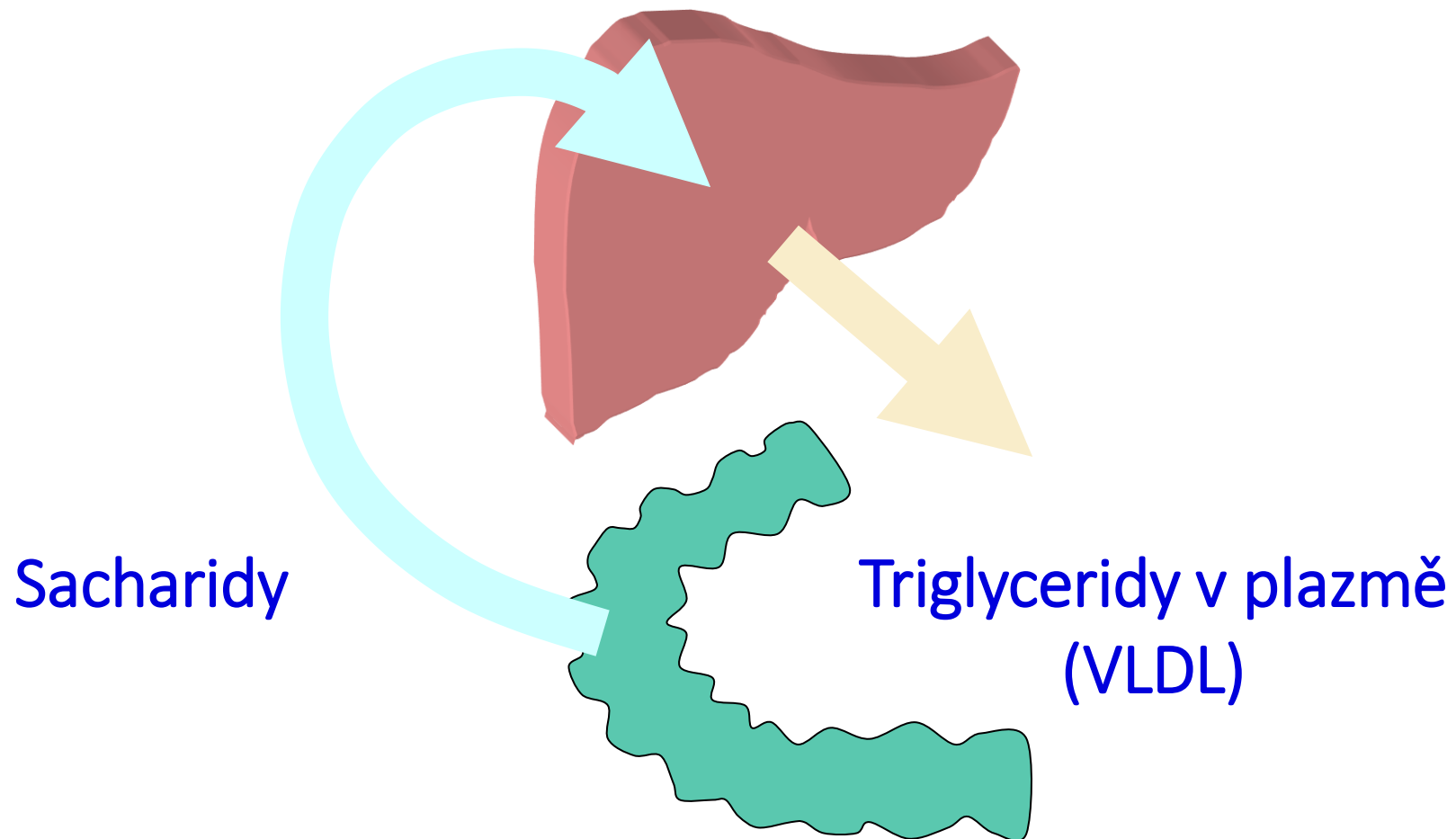
Adaptováno  
dle Guytona

# Volné mastné kyseliny a jejich tok



Adaptováno  
dle Guytona

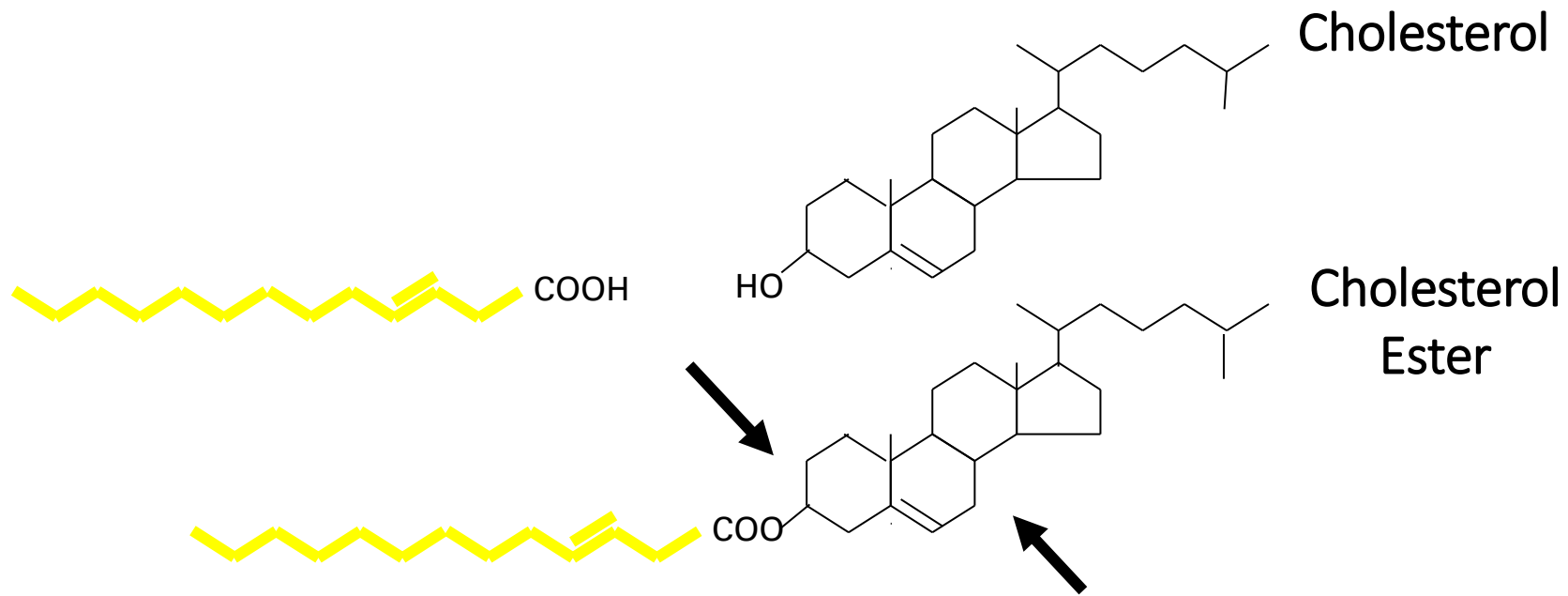
# Sacharidy ve stravě zvyšují tvorbu VLDL



Adaptováno  
dle Guytona

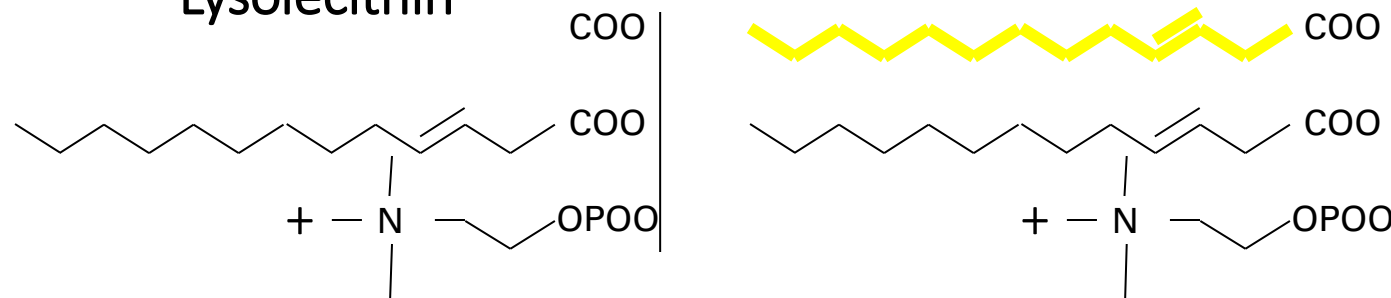
# Syntéza cholesterolesterů

## Acyl-cholesterol acyl transferase (ACAT)

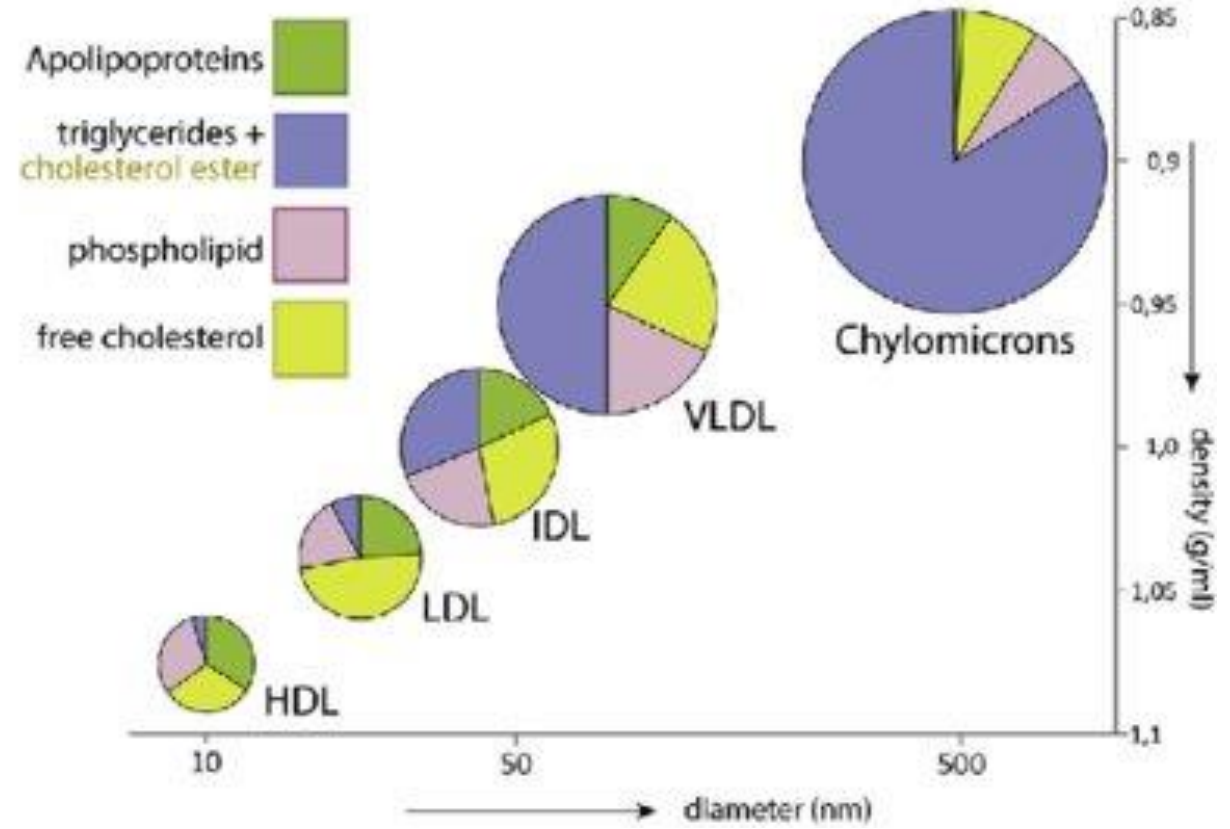
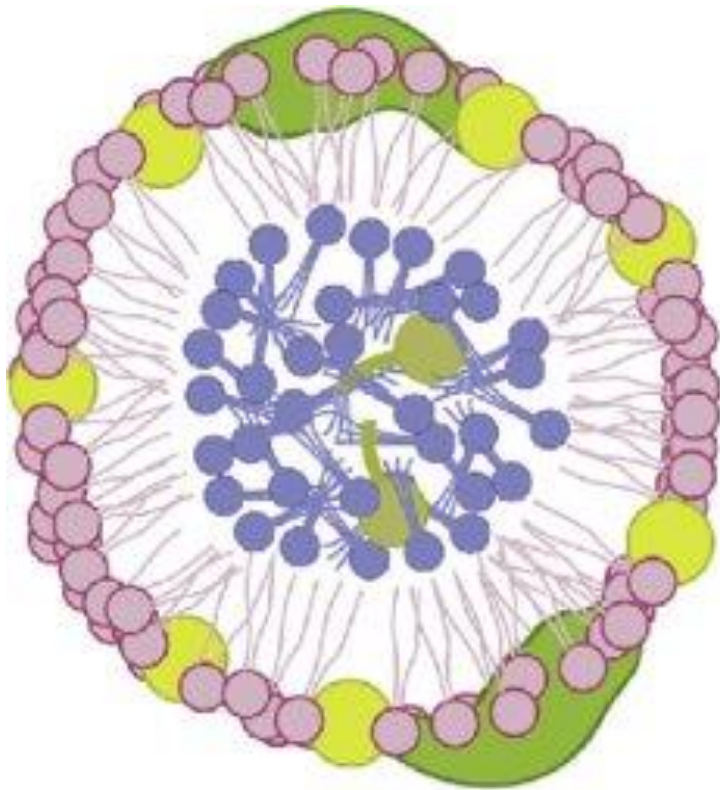


## Lecithin-Cholesterol Acyl Transferase (LCAT)

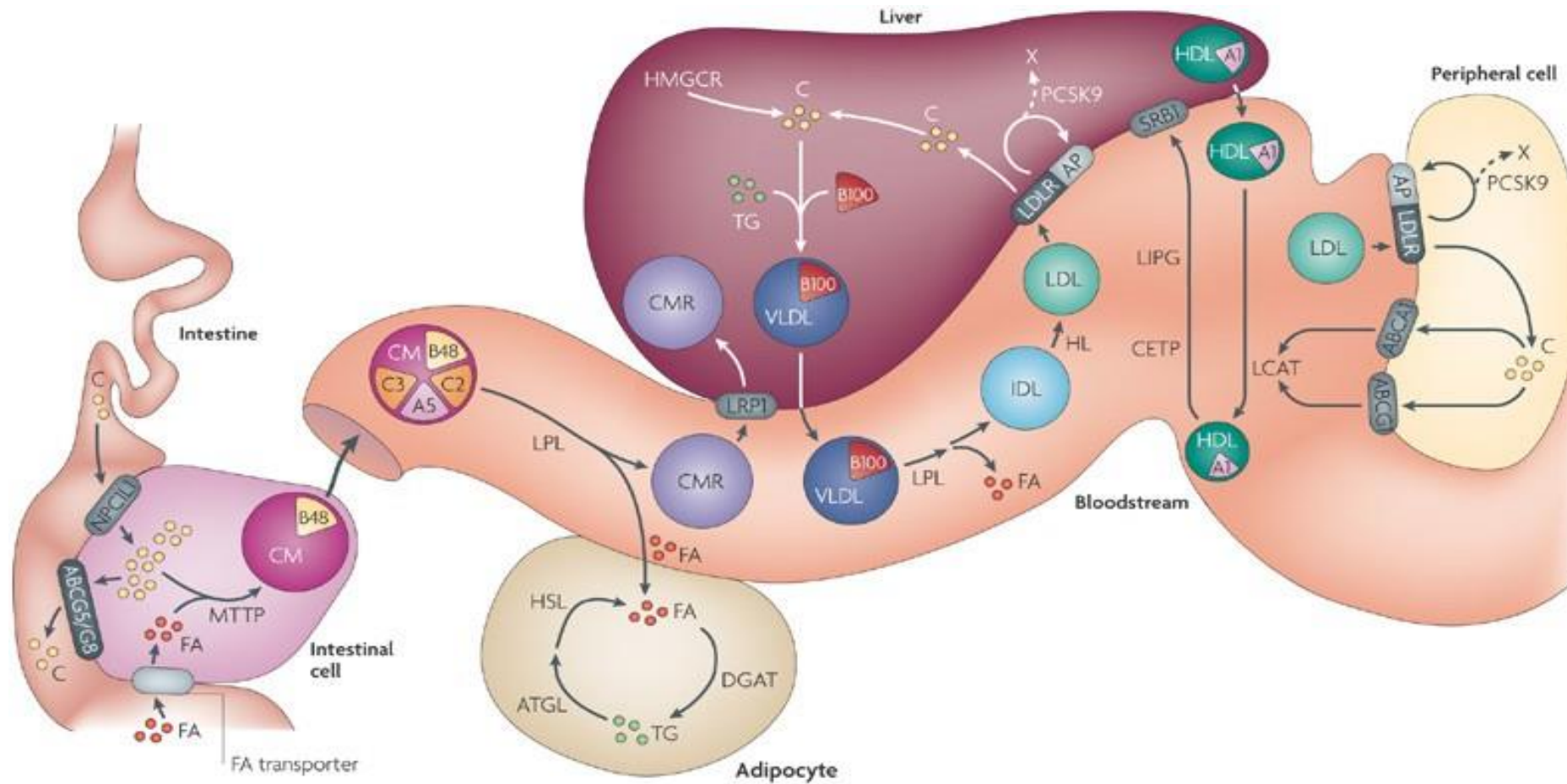
### Lysolecithin



# Lipoproteiny



# Orgánové souvislosti



# Apolipoproteiny

apoA-I	HDL strukturální protein; LCAT aktivátor; RCT
apoA-II	HL aktivace
apoA-IV	Tg metabolismus; LCAT aktivátor; strava
apoB-100	Strukturální protein všech LP kromě HDL
apoB-48	Váže se na LDL receptor
apoC-I	Inhibuje LP vazobu na LDL R; LCAT aktivátor
apoC-II	LpL aktivátor
apoC-III	LpL inhibitor; antagonizuje apoE
apoE	B/E receptorový ligand *E2:IDL; *E4: odpověď na stravu

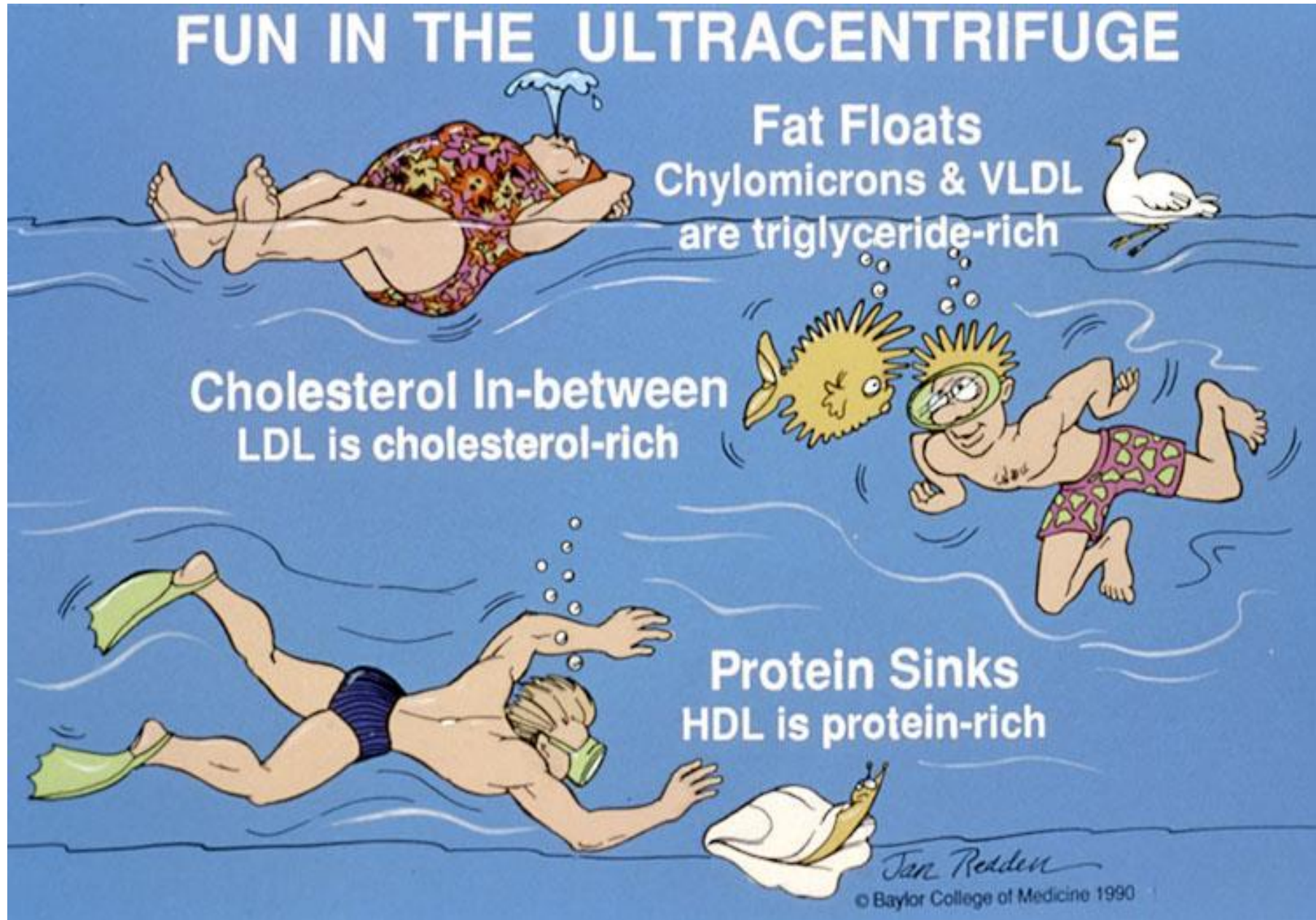


# FUN IN THE ULTRACENTRIFUGE

**Fat Floats**  
Chylomicrons & VLDL  
are triglyceride-rich

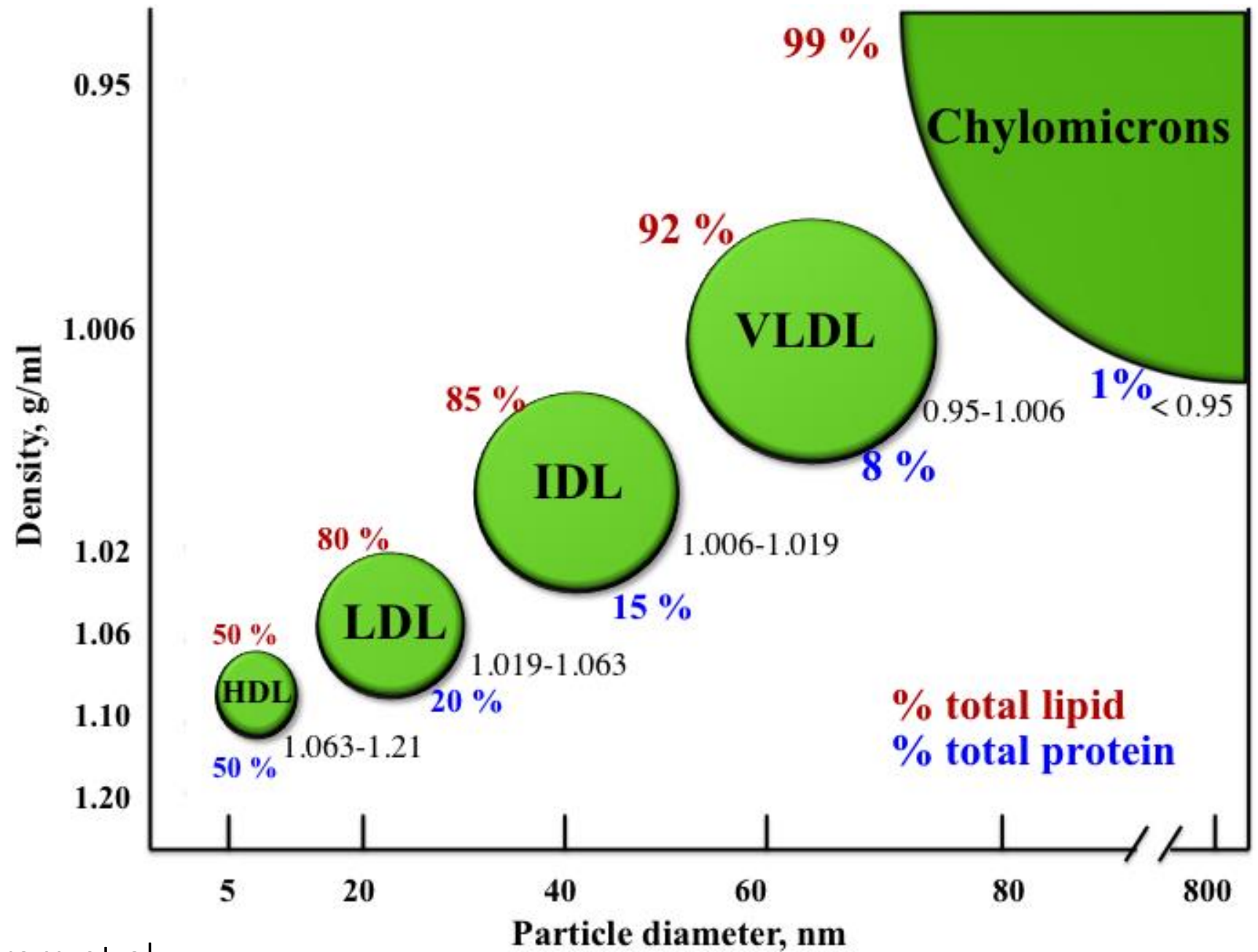
**Cholesterol In-between**  
LDL is cholesterol-rich

**Protein Sinks**  
HDL is protein-rich



*Jan Redden*  
© Baylor College of Medicine 1990





By Vicram Jairam et al.

# Dys/hyperlipoproteinémie

Hypercholesterolémie

Hypertriglyceridemie

Smíšené poruchy

Cholesterol je transportován krví v lipoproteinech (triglyceridy, fosfolipidy, cholesterol a protein jako nosič)

**Chylomikrony** – tvořeny ve střevě, odbourávány játry

**VLDL** – tvořeny v játrech, transport TAG do tkání => IDL

=>

**LDL** – ↑cholesterol, ve tkáních LDL-receptor

**HDL** – vážou cholesterol z periferních tkání a přenáší do jater

**LDL/HDL** – aterogenní index

Hodnoty: Celkový cholesterol 4,5-5.2 mmol/l

HDL-cholesterol >0,9 nejlépe nad 1,6 mmol/l

LDL-cholesterol <3,4 mmol/l

Triglyceridy <2,3 mmol/l

# Primární vs. sekundární hyperlipoproteinémie

Familiární deficit LPL

Familiární deficit ApoC

Familiární hypercholesterolémie

Familiární defekt ApoB-100

Polygenní hypercholesterolémie

Familiární kombinovaná hyperlipidémie

Familiární hypertriglyceridémie

Jsou důsledkem jiného základního onemocnění:

Diabetes mellitus - ↑ TG      ↓ HDL-cholesterol

Hypotyreóza - ↑ CH

Nefrotický syndrom - ↑ CH, TG

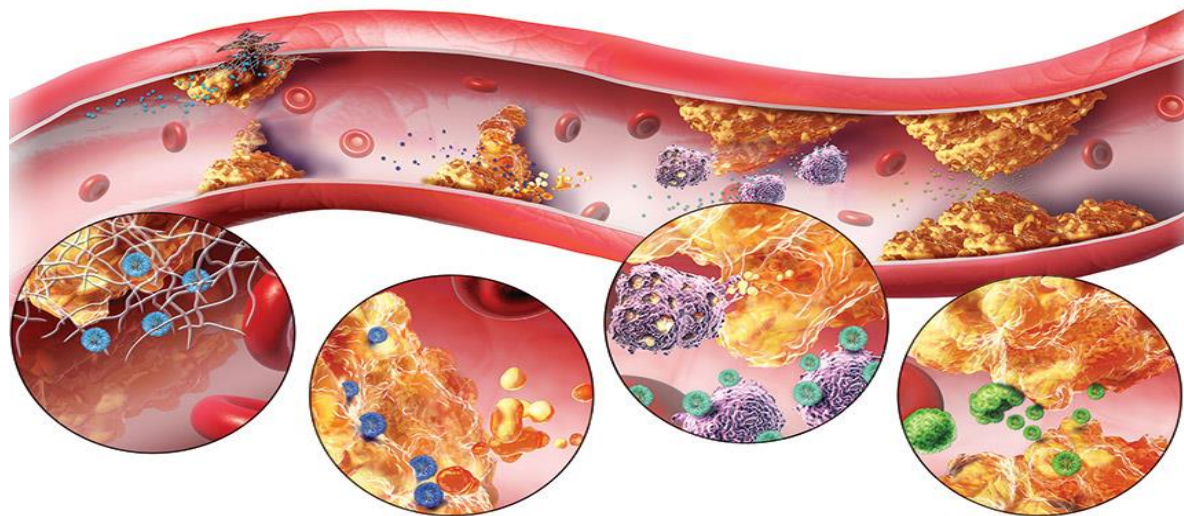
Chron. renální insuficience - ↑ TG

Cholestáza - ↑ CH

Mentální anorexie - ↑ CH

Alkoholismus - ↑ TG

# Ateroskleróza – daň za dlouhý život

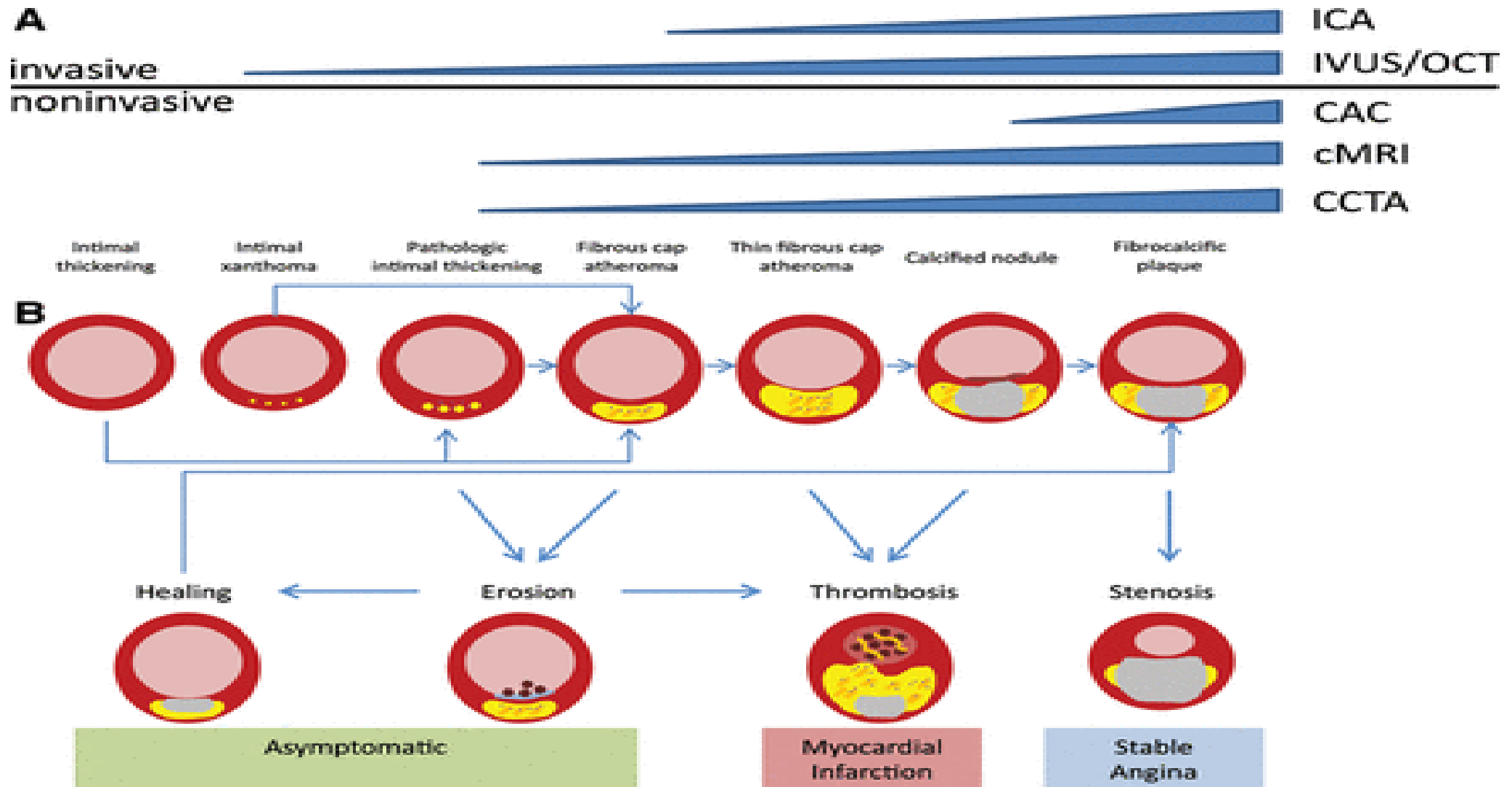


Atherosclerosis is the variable combination of changes in arteries intimae, which consists of focal accumulation of lipids, complicated carbohydrates, blood substances, fibrous tissue and calcium, and associated with changes in media.  
(WHO definition)

“Ateroskleróza bez cholesterolu není možná”.

A.N.Anichkovova  
koncepte platná od  
roku  
1915

# AHA - ateroskleróza



# Hypotézy vzniku aterosklerózy

**Lipidová teorie** (Virchow) – zvýšená konc. plazmat. lipidů vede k penetraci LDL do stěny arterií s akumulací lipidů v buňkách hladké svaloviny a makrofázích (tzv. pěnových buňkách).

Rossova **hypotéza endotelového poškození** – chronické poškozování různými mechanizmy (hypertenze, diabetes mellitus, hyperlipidemie, kouření aj.) vede k poruše fce endotelu, adhezi destiček na subendotel. povrch, agregaci, chemotaxi, zvýšení PDGF (Platelet Derived Growth Factor) a tvorbu fibrózního plátu.

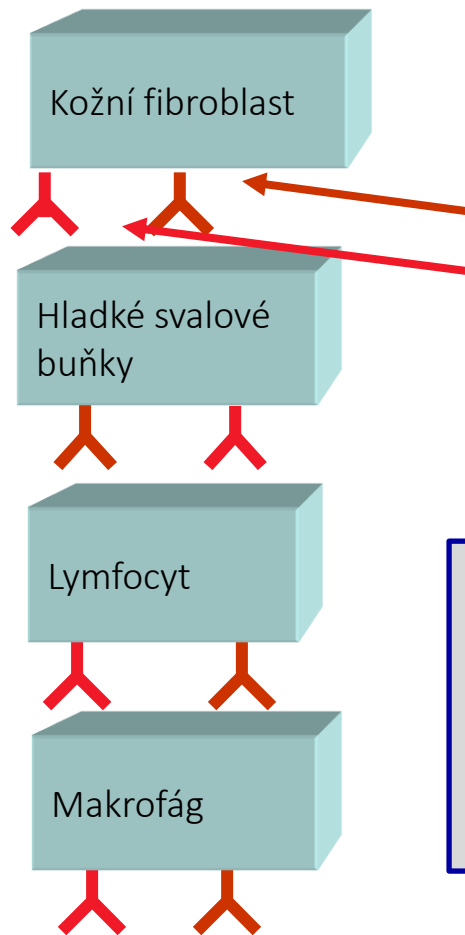
**Jednotná hypotéza** – shrnuje obě předchozí.

# Patogeneze

1. **endoteliální dysfunkce** způsobená chronickým poškozováním (hypercholesterolemií, hypertenzí, nikotinem, toxiny, oxidačním stresem, infekcí, homocysteinem atd.)
2. **zvýšený průnik** lipoproteinů (LDL) do cévní stěny
3. **buněčná reakce** v místě poškození (endotelie, trombocyty, buňky hl. svaloviny, monocyty ==> pěnové buňky)
4. **akumulace ateromových hmot**, fibrotizace, ukládání vápníku
5. **komplikace** (trombóza, krvácení do plátů) ==> ICHS, CMP, ICHDK.....



Receptorově zprostředkovaný transport cholesterolu do buněk popsali v letech 1973-1975 vědci M.Brown a J.Goldstein



Apo-B-receptor  
Apo-E-receptor  
(vážou se na apoprotein B  
nebo apoprotein E)

Brown a Goldstein za to  
dostali v roce 1985  
Nobelovu cenu

## modifikované LDLP

charakteristicky

Tvoří se

- V krvi
- V extracelulárním prostoru
- V cévní stěně

Neinteragují s receptory pro ApoB nebo ApoE

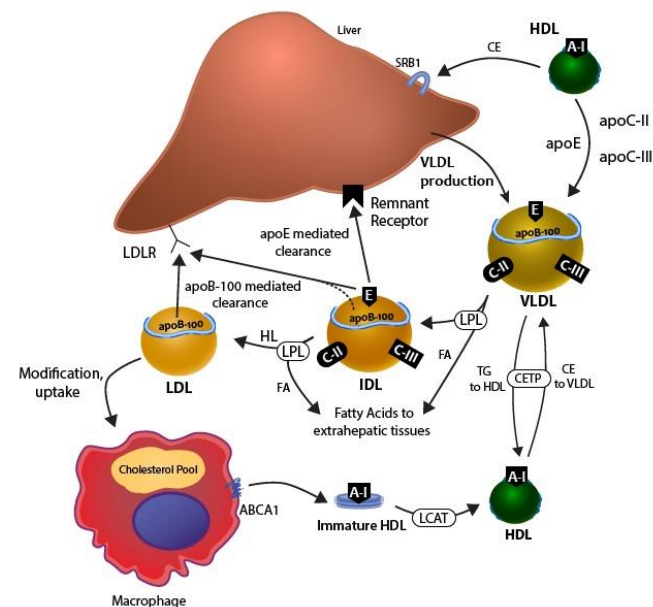
2. Interagují s vycytávacími “scavenger” receptory. LDLP vstupují do buňky nekontrolovanou endocytózou závislou na koncentračním gradientu

LDLP modifikované volnými radikály

LDLP+glukóza

LDLP+Ig

LDLP+glukosaminoglykany



# Etiologie

## Narušení metabolismu cholesterolu

1. Hypercholesterémie
  2. Dislipoproteinémie
- a) ↑ LDLP koncentrace

b) ↑  $K_{ch} = \frac{LDLP+VLDLP}{HDLP}$

(vysoký koeficient koreluje s  
vysokou pravděpodobností  
aterosklerózy)

## Endoteliální dysfunkce

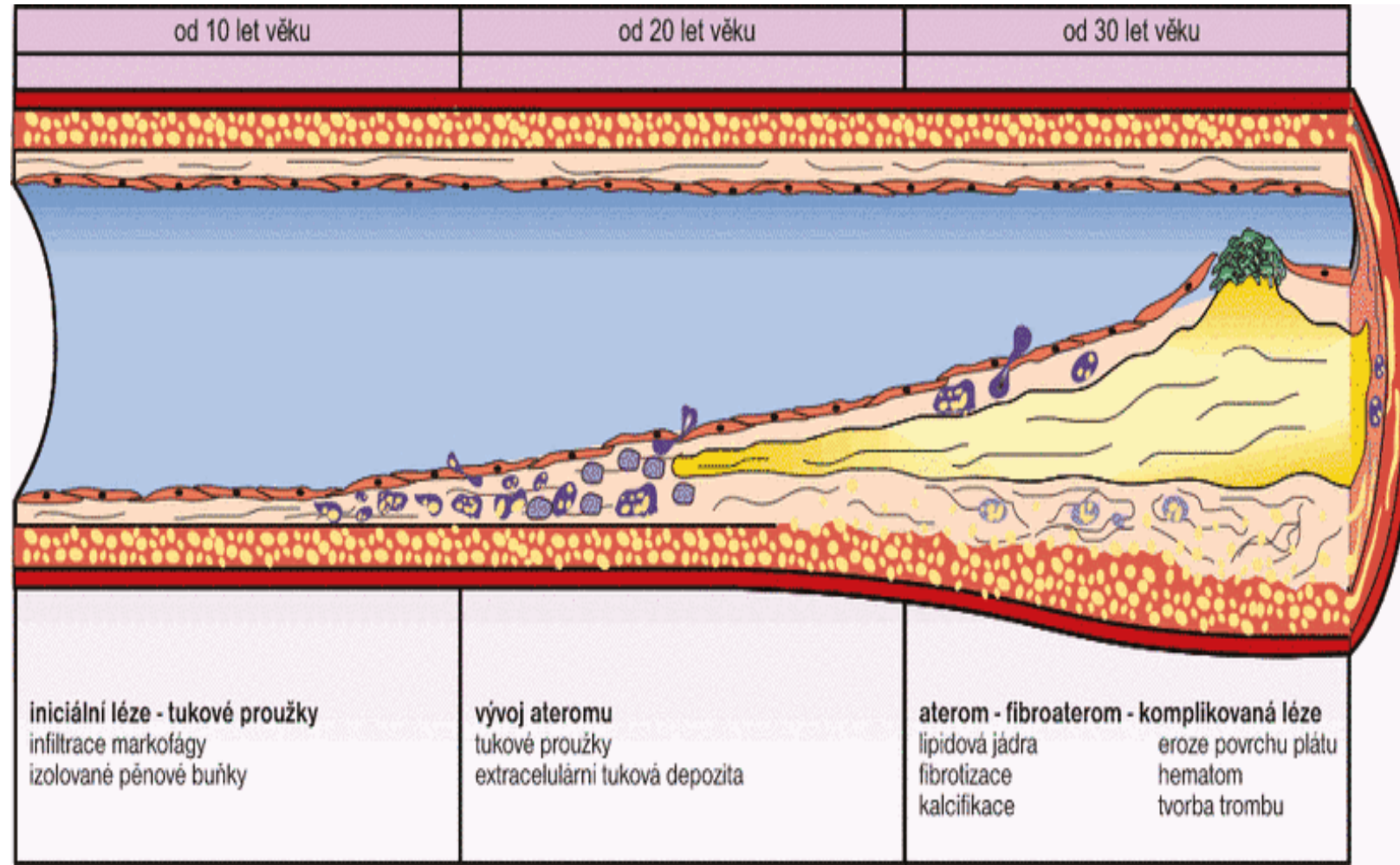
### 1. Hemodynamické faktory

a) ↑ Místní tlak na buňky endoteliální  
výstelky mění jejich vlastnosti a  
způsobuje jejich dysfunkci

b) Turbulentní proudění  
(aortální oblouk, větvení arterií)

### 2. Imunokomplexy

# Stádia



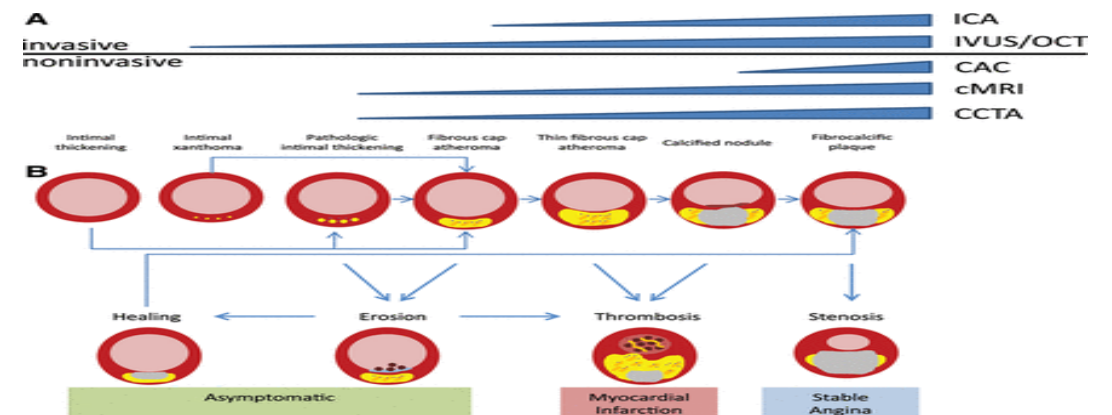
# Rozvoj aterosklerózy

Dysfunkční endotel produkuje adhesivní molekuly – **selektiny**, zprostředkující buněčné interakce („rolling“ interaction).

Klíčová molekula - **vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)** podporuje adhezi monocytů (prekurzorů makrofágů).

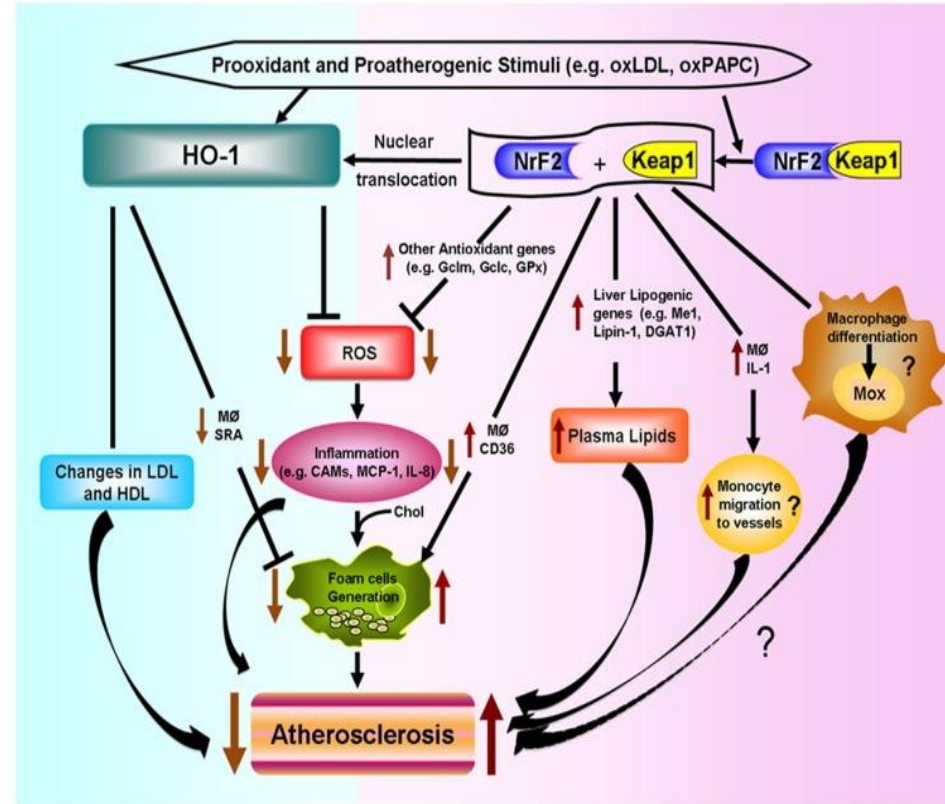
Adherující buňky jsou stimulovány **monocytový chemoatraktický protein-1 (MCP-1)**.

Monocyty procházejí endotelem, usazují se v intímě.



# Inaktivace NO oxidačním stresem

- Angiotensin II - klíčový mediátor oxidačního stresu v cévní stěně - stimuluje makrofágy k produkci  $O_2^{\cdot-}$  (xanthin oxidasou a NADH/NADPH oxidasou).
- V časně fázi - ROS produkuje endotel.
- V pozdější fázi aterogeneze produkují ROS makrofágy, lokalizované ve ztlustělé cévní stěně.



# Iniciátory zánětu v ateroskleróze

Snížená biologická aktivita NO, zvyšující se oxidační stres, produkce peroxinitritu (NO a superoxid), vede k nitraci tyrosinu v proteinech cévní stěny.

Nitrotyrosin a oxidované LDL aktivují transkripční faktor NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells).

NF-kB zvyšuje proliferaci VSMC.

Snížená biologická aktivita NO a zvýšený oxidační stres stimulují produkci cytokinů (interleukinů, TNF $\alpha$ , MCP-1, interferonů) - chemoatrakce monocytů.

Hypercholesterolemie (LDL) – faktor pro indukci VCAM-1 a MCP-1.

V patogenezi aterosklerózy se uplatňují LDL a VLDL prostupují cévní stěnou velmi snadno.

LDL – v plasmě jsou proti oxidaci chráněné vit. E, ubiquinonem, plasmatickými antioxidanty ( $\beta$ -karoten, vit. C).

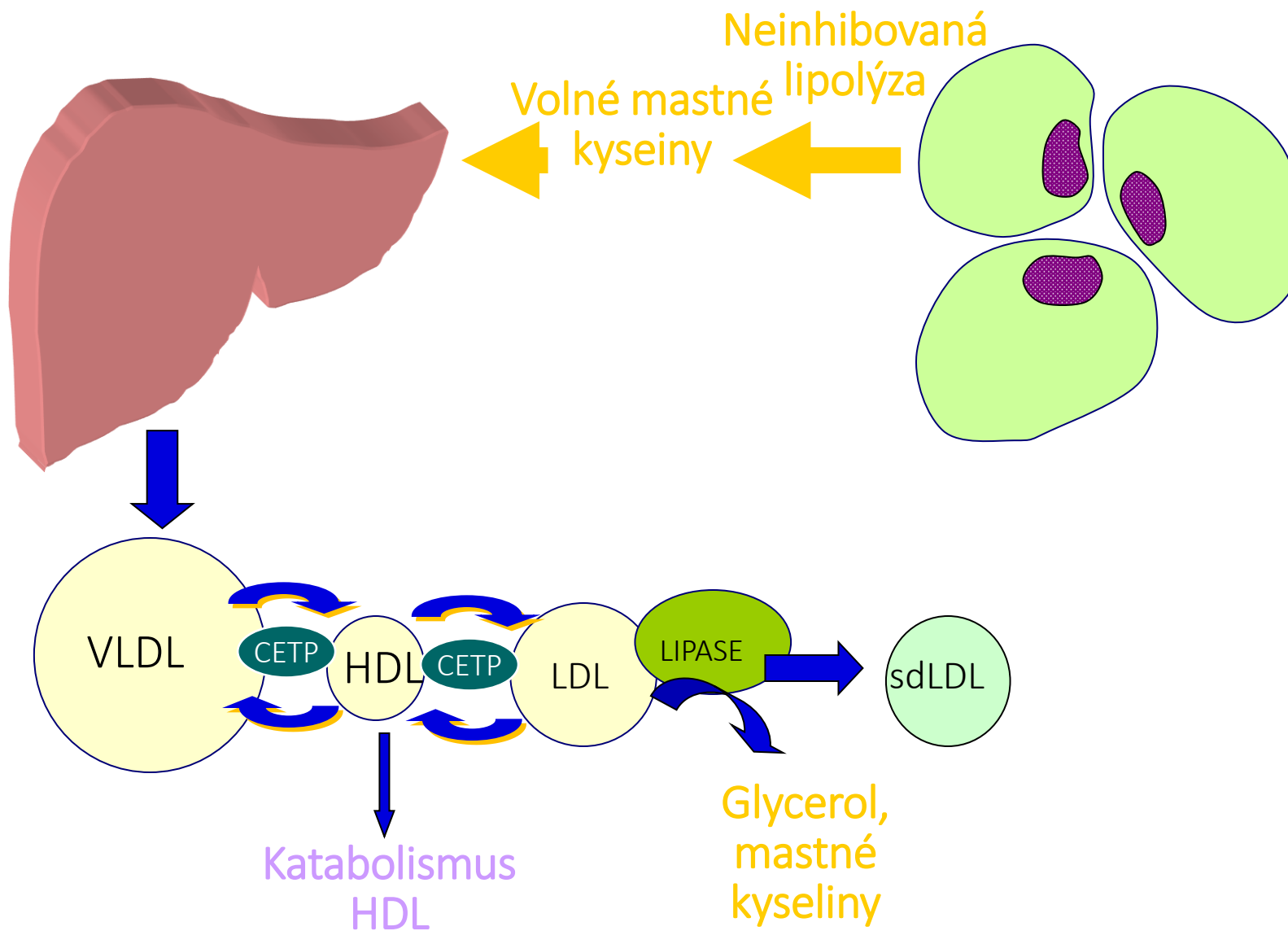
Mimo plasmu se fosfolipidy LDL a mastné kyseliny snadno oxidují.

# Proces aterogeneze

Aktivované makrofágy produkují enzymy – lipoxygenasy, myeloperoxidasu, NADPH oxidasu. Oxidované LDL jsou cytotoxické pro endoteliální buňky, mitogenní pro makrofágy. Oxidovaný LDL apolipoprotein apoB100 se váže na scavenger receptor. Scavenger receptory nejsou regulovány množstvím intracelulárního cholesterolu. Makrofágy pohlcují oxidované LDL, uvnitř jsou lipidy přesyceny.



# Metabolický syndrom



M U N I

M E D