

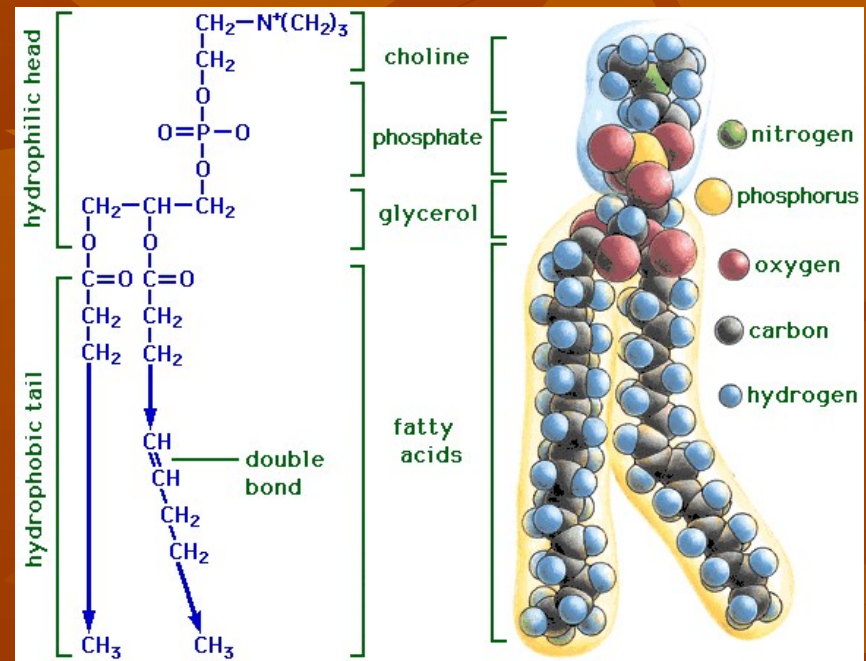
# Poruchy lipidového spektra



# Lipidy

- Estery vyšších mastných kyselin a alkoholů (např. glycerolu, cholesterolu, sfingosinu)
- Mohou obsahovat i jiné skupiny – např. fosfátovou, cholinovou, inositol (fosfolipidy), jednoduchý cukr (glykolipidy)
- V širším smyslu obecně malé hydrofobní nebo amfifilní molekuly s uhlovodíkovým řetězcem (což zahrnuje např. cholesterol, volné mastné kyseliny, ikosanoidy, retinoidy)

Molekula fosfatidylcholinu



# Fyziologické funkce lipidů

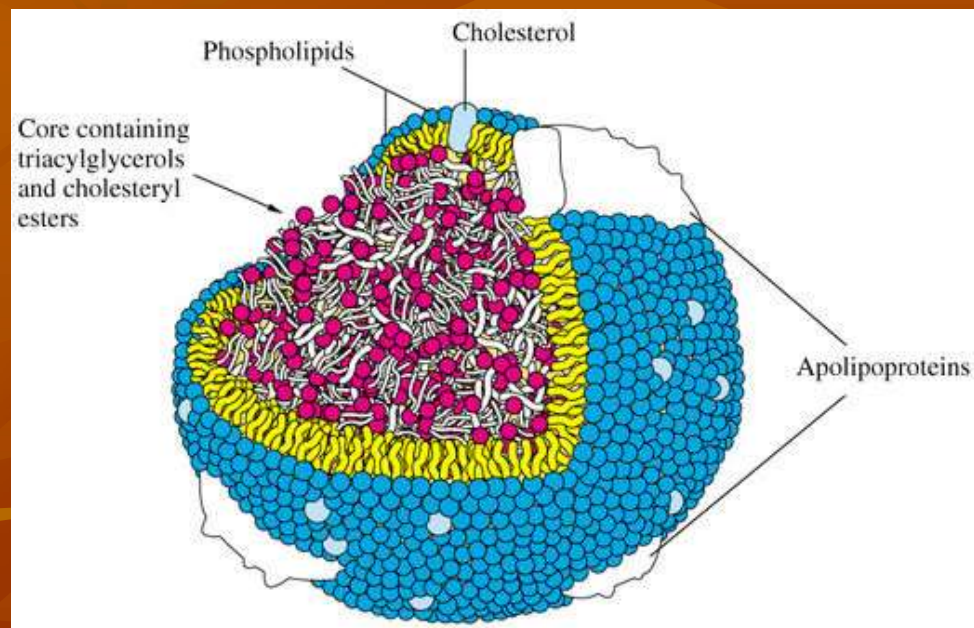
- Zásobárna energie – 1 gram triacylglycerolu obsahuje 39 kJ, dvojnásobné množství oproti sacharidům či proteinům
- Strukturní – amfifilní lipidy (hl. fosfolipidy, cholesterol) tvoří hlavní část buněčných a organelových membrán, myelin v nervovém systému (zejména sfingolipidy, cholesterol)
- Signální – lipidy a jejich deriváty zodpovídají za signalizaci endokrinní (steroidy), parakrinní (ikosanoidy) i v rámci buňky (fosfatidylinositol fosfáty)
- Další – úloha v embryogenezi, visu (retinoidy), antioxidanty (vitaminy A, E)

# Transport lipidů v krvi

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

# Lipoproteiny

- Specifické částice nacházející se v krevní plasmě
- Skládají se z lipidové a proteinové složky



## Lipidová složka

Fosfolipidy

Cholesterol

Estery cholesterolu

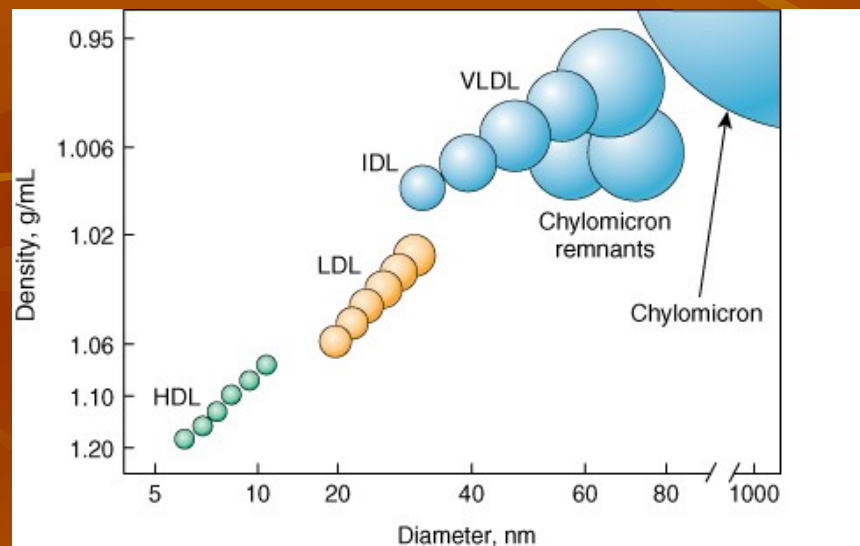
Triacylglyceroly (TAG)

## Proteinová složka

Apolipoproteiny (Apo) A-M

# Třídy lipoproteinů

- V částici můžeme rozlišit amfifilní obal (apolipoproteiny, fosfolipidy, cholesterol) a nepolární jádro (estery cholesterolu, triacylglyceroly)
- Povrch koule roste se druhou, objem se třetí mocninou poloměru
- Tedy, čím větší objem částice, tím větší část lipoproteinu zaujímá jádro
- S velikostí částice tak roste podíl TAG oproti proteinům a klesá její hustota
- Podle rostoucí hustoty (a klesajícího poloměru) můžeme lipoproteiny rozdělit do 5 základních frakcí – chylomikrony, VLDL, IDL, LDL a HDL

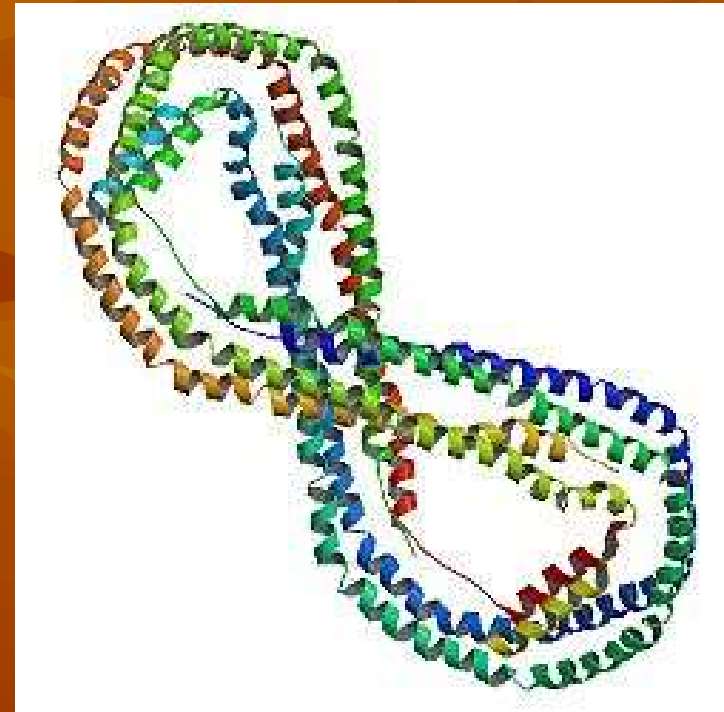


Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

# 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)
- Jsou označeny písmeny A-M
- Některé apolipoproteiny (A, C a E) mohou být vyměněny mezi jednotlivými částicemi

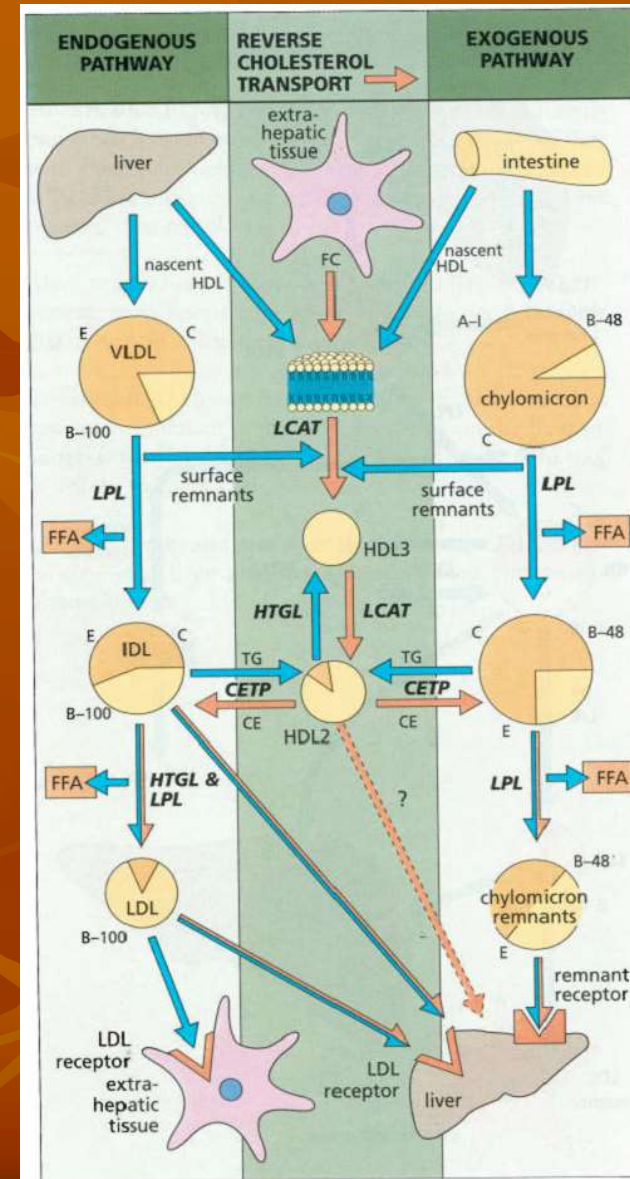
Apolipoprotein A-I



ApoA a ApoC jsou ve skutečnosti skupinami proteinů s podobnou strukturou, odlišených římskými číslicemi. Spolu s ApoE tvoří strukturální rodinu. ApoB se vyskytuje ve dvou formách, ApoB-48 a ApoB-100, které jsou produkty téhož genu (editací se v mRNA může vytvořit stop-kodón, což vede k translaci mRNA do kratší varianty ApoB-48).

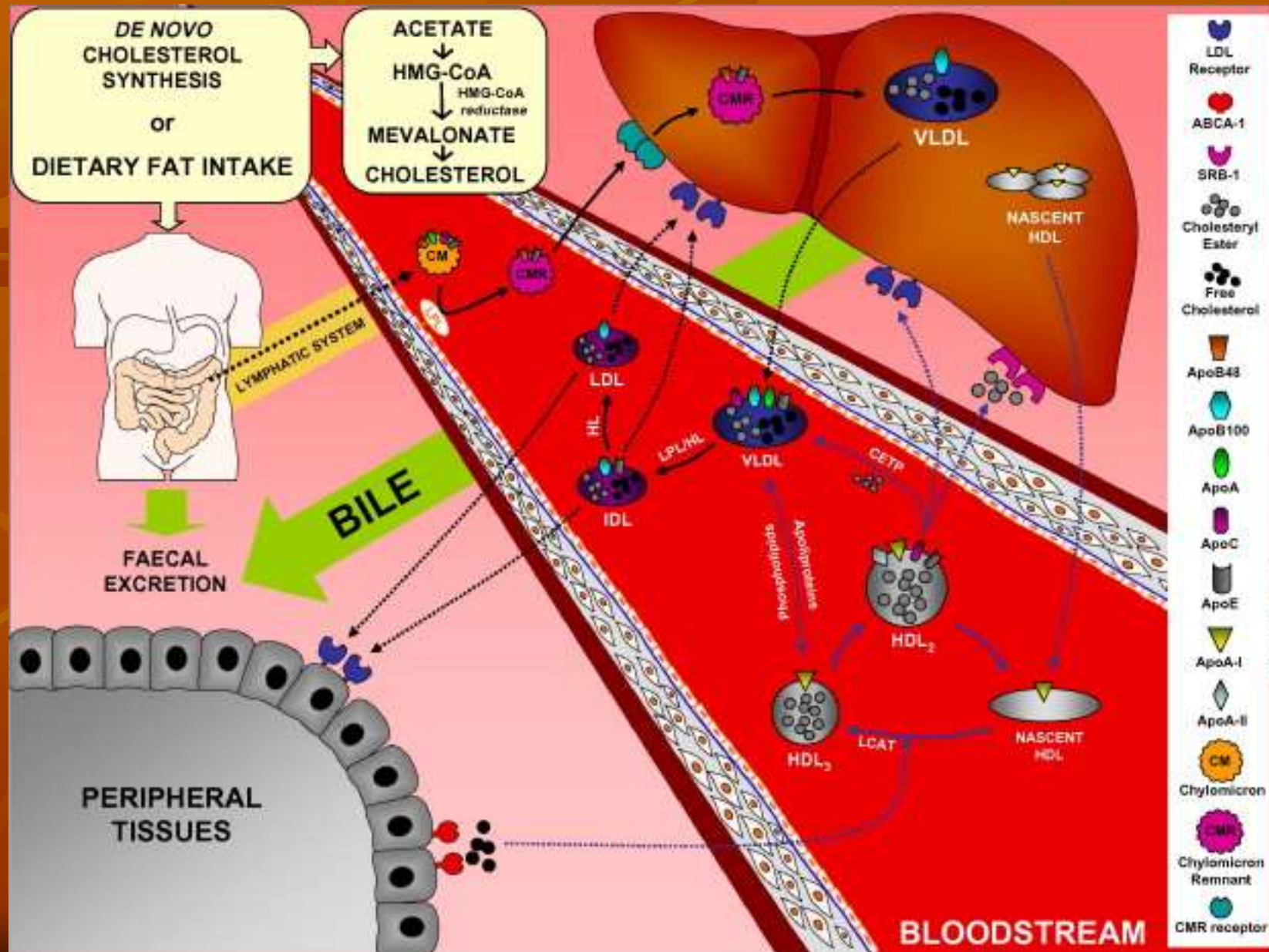
# Metabolismus lipoproteinů

- Jednotlivé lipoproteinové frakce si mezi sebou mohou vyměňovat jak apolipoproteiny, tak i lipidovou složku.
- V závislosti na skladbě proteinové složky zajišťuje lipoprotein transport lipidů mezi tkáněmi specifickým způsobem.
- Cestu lipoproteinů organismem můžeme rozdělit na tři hlavní dráhy:
  - Exogenní dráha
  - Endogenní dráha
  - Reverzní transport



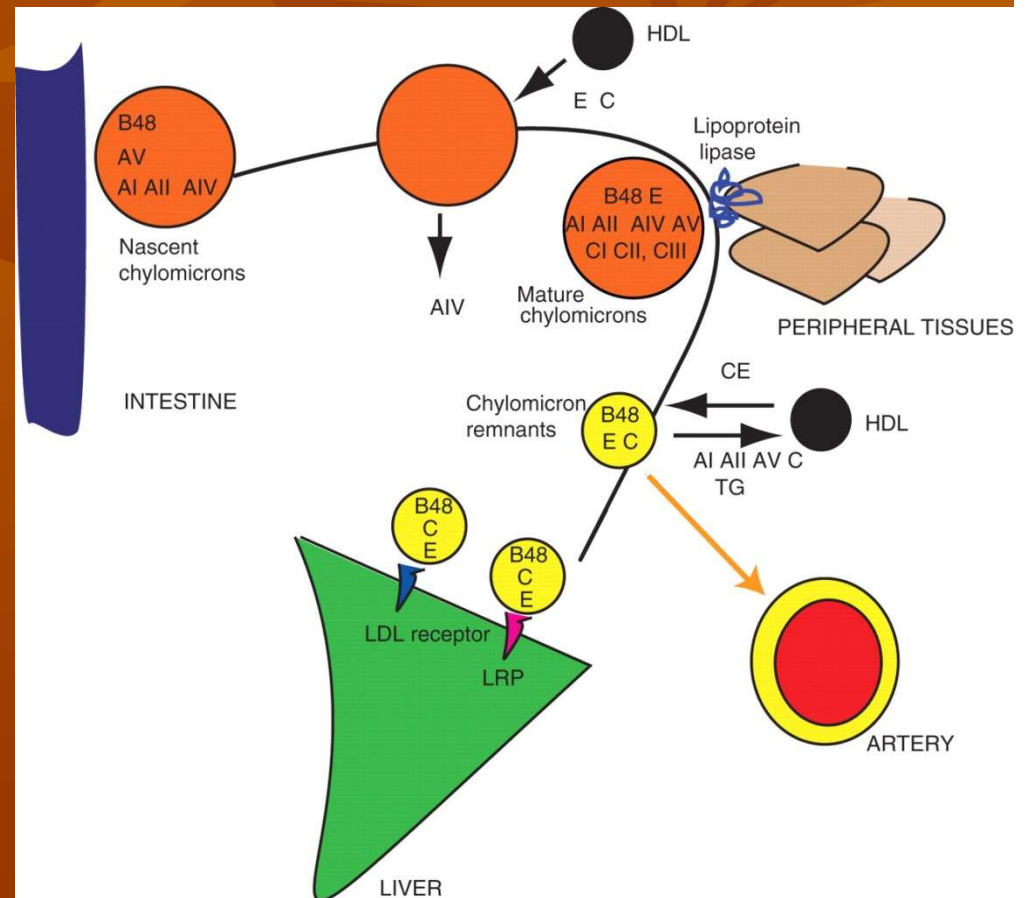


# Transport lipidů mezi tkáněmi



# Lipoproteiny – exogenní dráha

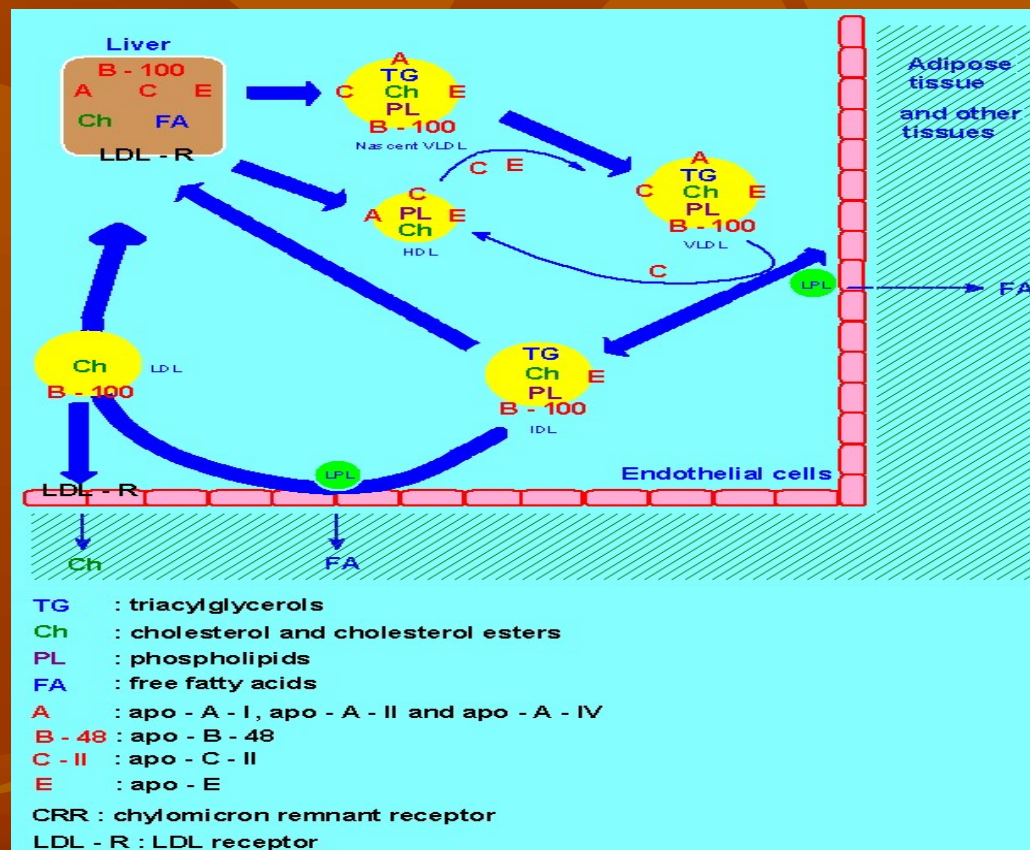
- Chylomikrony jsou velké částice vznikající ve střevě
- Obsahují všechny hlavní typy apolipoproteinů (A, B, C, E), specifickým apolipoproteinem je ApoB-48
- Působením lipoproteinové lipázy (LPL) na endotelu kapilár, indukované ApoC-II a inhibované ApoC-III, se v periférii zbavují TAG, vzniklé FFA prostupují ven z kapilár do tkání
- Většina apolipoproteinů je spolu s TAG předána částici HDL
- Vznikají tak chylomikronová remnanta, která se pomocí ApoE vážou na LDL nebo LRP receptory v játrech, kde jsou internalizována



# Lipoproteiny – 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.

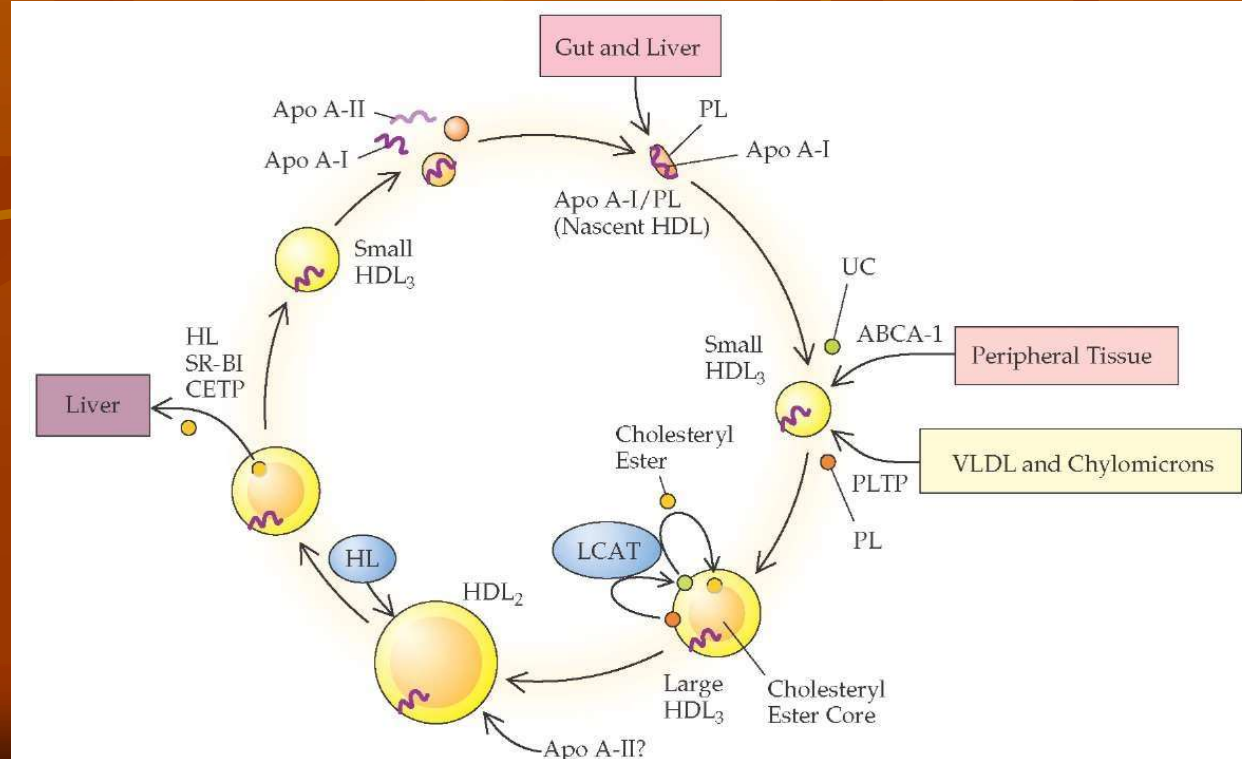
- Clearance LDL je relativně pomalá, proto jsou náchylné k oxidaci a jiným modifikacím
- LDL-receptor je degradován za přispění chaperonu PCSK-9



# Lipoproteiny – reverzní transport

- HDL vznikají v nascentní formě v játrech (a střevě), převažuje proteinová složka - ApoA-I
- Za podpory transportéru ABCA-1 je ApoA-I schopen reverzního transportu cholesterolu z periferních tkání (jinými mechanismy toho docilují i ApoA-II a ApoE)
- Od jiných lipoproteinů přijímají apolipoproteiny (mimo ApoB), TAG (výměnou za estery cholesterolu – CETP) a fosfolipidy
- Tím vznikají větší formy HDL bohaté na lipidy, prostřednictvím enzymu LCAT dochází k esterifikaci cholesterolu
- Díky vazbě ApoA-I na SR-BI receptor v játrech (a steroidogenních tkáních) zde HDL „vyklopí“ 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
- ApoA-I a ApoA-II je vycytáván receptory v ledvinách a transportován do tubulů, může být reabsorbován pomocí cubilinu



# Aterogenní a antiaterogenní lipoproteiny

## ■ Antiaterogenní

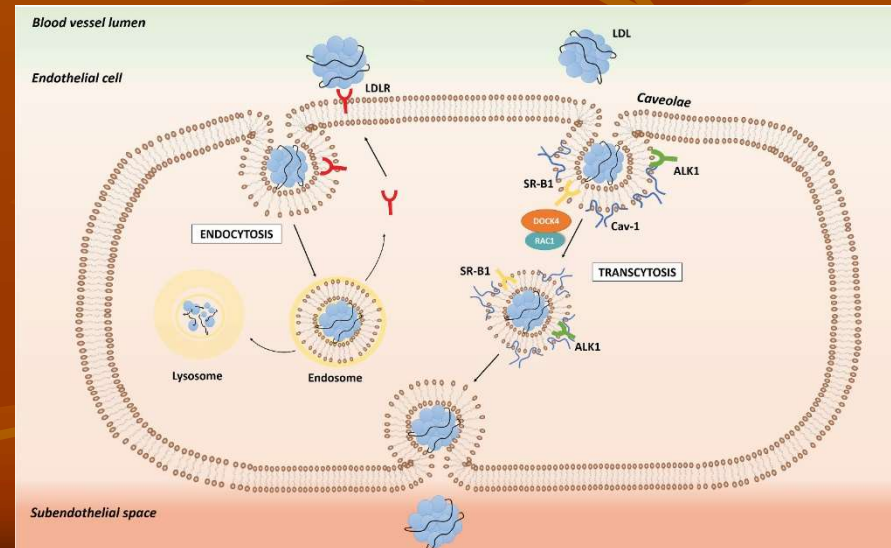
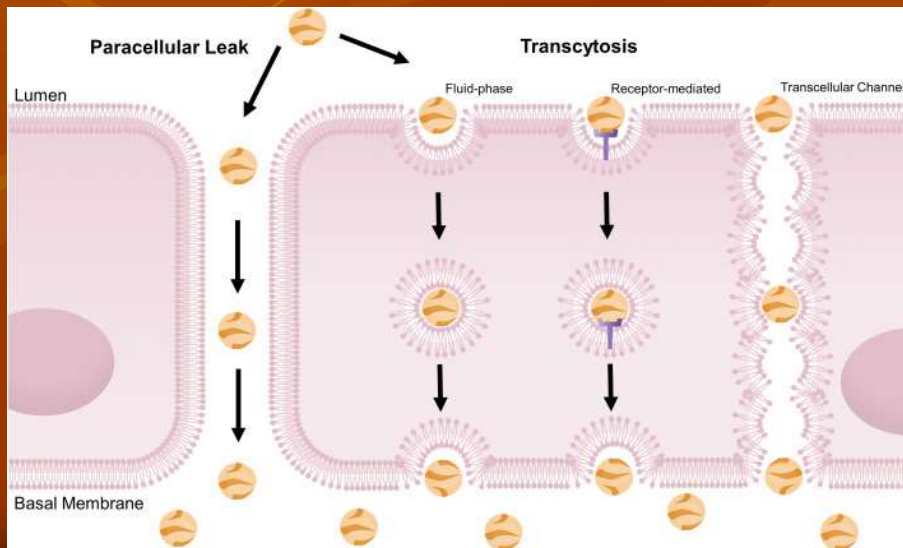
- HDL (zejm. nascentní)

## ■ Aterogenní

- LDL – v subendoteliálním prostoru i v jiných tkáních (gingiva) procházejí oxidativní modifikací, nejsou pak rozpoznány LDL-R, ale scavengerovými receptory makrofágů. Vznik oxLDL je výrazně usnadněn příjmem oxidovaných lipidů ve stravě. Aterogenní je zejm. subfrakce „malých denzních LDL“
- Chylomikronová remnanta a IDL – jsou vychytávány scavengerovými receptory i bez modifikací
- Další aterogenní modifikace
  - glykace, glukooxidace, karbamylace (urea), agregace...
- Lipoprotein (a)

# Průnik aterogenních lipoproteinů

- Musí být dostatečně malé (tj. ne chylomikrony a čerstvé VLDL)
- V endotelu transcelulární transport (vezikuly) a paracelulární transport („leaky junctions“)
- V transcelulárním transportu se podílejí scavengerové receptory SR-B (naopak vazba na LDL-receptor podporuje internalizaci lipoproteinů – role předchozích aterogenních modifikací)

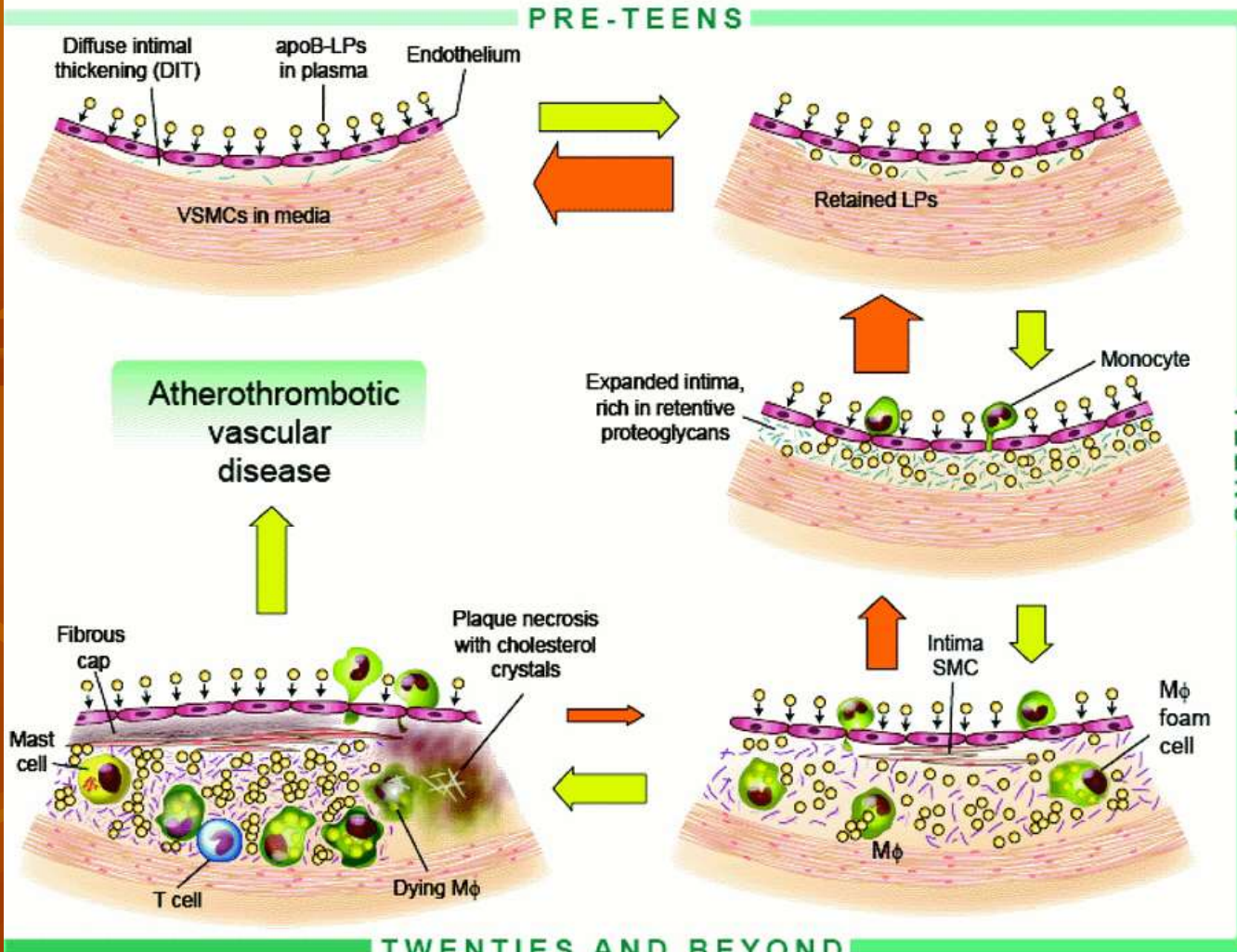


# Retence v subendoteliálním prostoru

- Vezikulární transport endoteliemi probíhá oběma směry
  - tj. rychlé odstraňování volných lipoproteinů ze subendoteliálního prostoru
- Vazba na subendoteliální glykosaminoglykany → retence
- Další modifikace (oxidace / glykace / agregace...) → vazba na scavengerové receptory makrofágů („toxické lipoproteiny“)

- Pre-lesional susceptible area of the arterial wall with diffuse intimal thickening (DIT)
- Lowering plasma apoB LPs and decreasing risk factors will prevent future vascular disease

- Early lipoprotein retention
- Lowering plasma apoB LPs and decreasing risk factors will readily promote removal of atherogenic components and prevent maladaptive responses and future disease



- Early responses to LP retention, e.g., monocyte entry

- Lowering plasma apoB LPs and decreasing risk factors will readily promote removal of atherogenic components and prevent further responses and future disease

- Future strategies to prevent LP retention are likely to be most feasible up to this stage

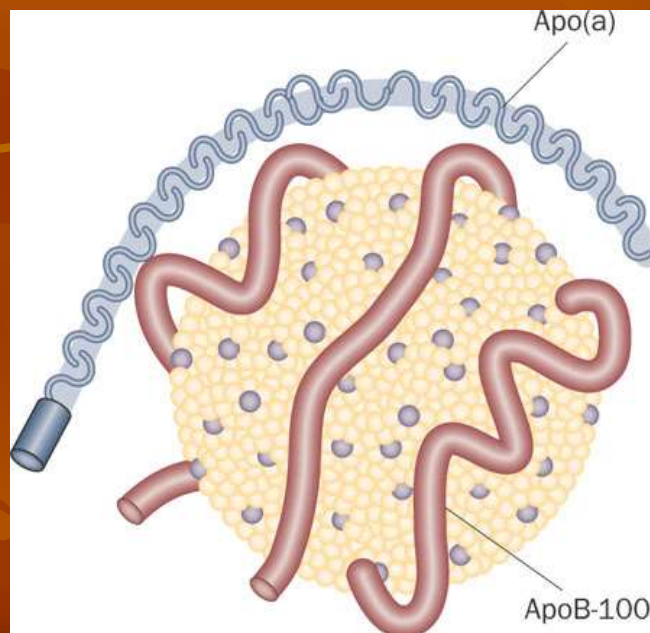
- Advanced responses to LP retention, including maladaptive inflammation, M $\phi$  death, and plaque necrosis
- LP retention continues to accelerate
- Lowering plasma apoB LPs and reducing risk factors can promote removal of atherogenic components and promote regression, but reversal is more difficult and prolonged, and vascular disease may still develop

- Continued responses to LP retention, e.g., M $\phi$  foam cell formation and SMC migration
- LP retention starts to accelerate
- Lowering plasma apoB LPs and other risk factors can still promote removal of atherogenic components, promote regression, and prevent further responses and future disease



# Lipoprotein (a)

- Malá částice obsahující ApoB-100 a Apo(a)
- Elevace jeho hladin je většinou vrozená (různý genetický podklad)
- Jedná se o jednu z nejvýznamnějších příčin ischemických příhod v mladém věku (<20 let)
- Fyziologická funkce je nejasná, Apo(a) je strukturně podobný plasminogenu a tPA, váže se na fibrin. Uplatňuje se snad při reparaci poškozené cévní stěny.



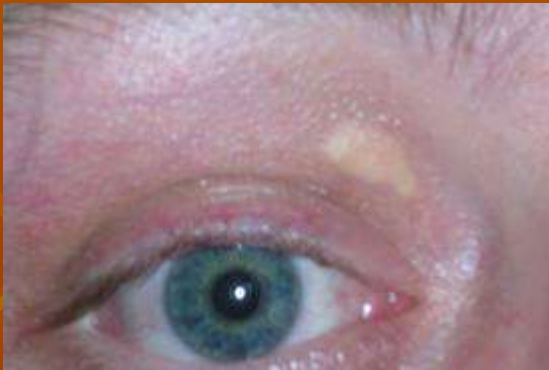
# Dyslipidémie

- Poruchy lipidového metabolismu
- 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)
- Hyper TAG je až v 90% spojená s ↓HDL-C (přestup fosfolipidů a TAG do HDL vede k rychlejšímu odbourávání). Izolovaný ↓HDL-C (hypoalfalipoproteinémie) je vzácný
- Koncentrace LDL se někdy neměří přímo, ale odhaduje se pomocí Friewaldova vzorce:

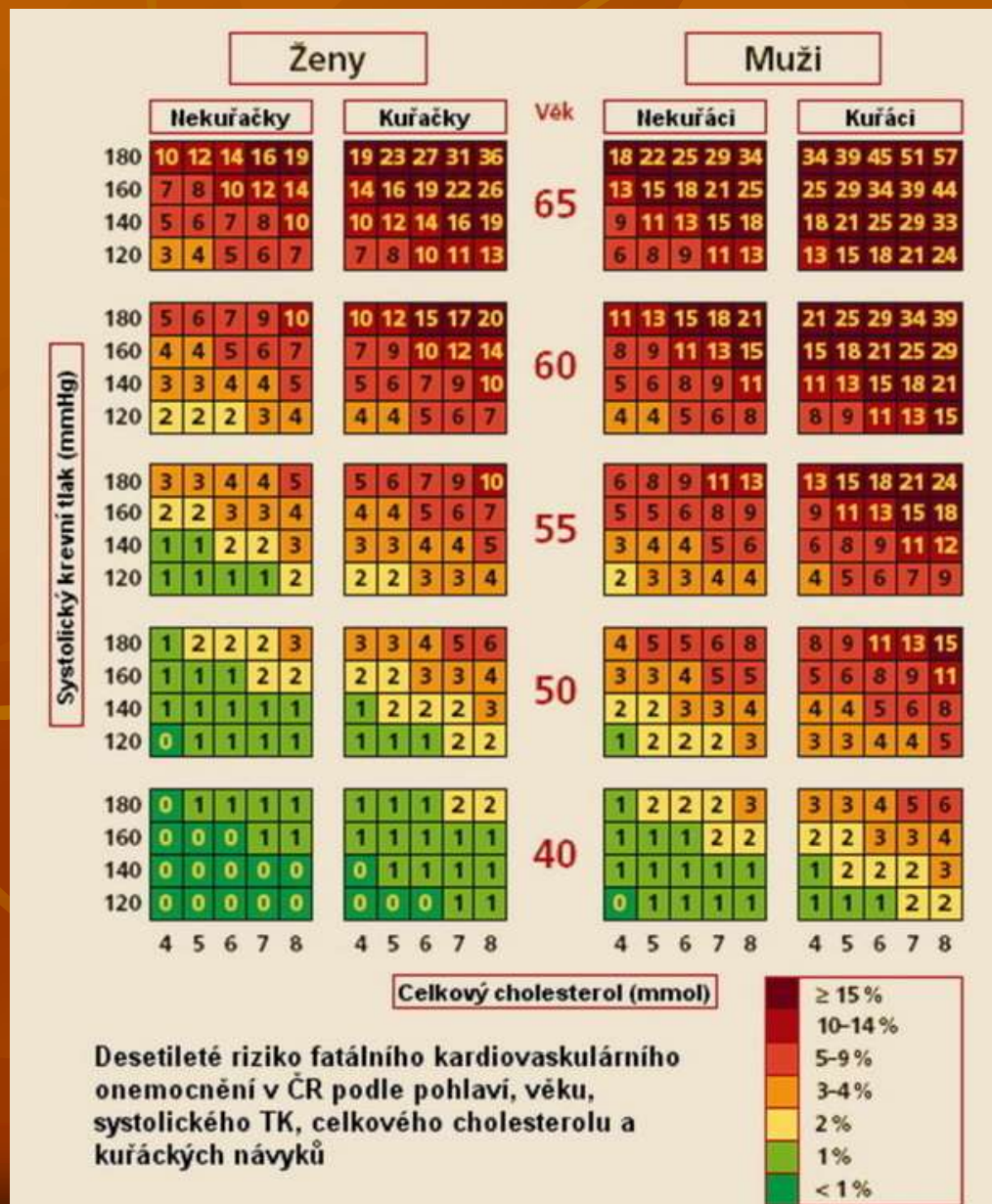
$$\text{LDL-C} = \text{celkový chol.} - \text{HDL-C} - (\text{TAG}/2,2)$$

# Klinické projevy závažné hypercholesterolémie

- Xantelasmata, šlachové xantomy
- Arcus corneae
- Polyarthrititis, tendinitis
- Akcelerovaná ateroskleróza

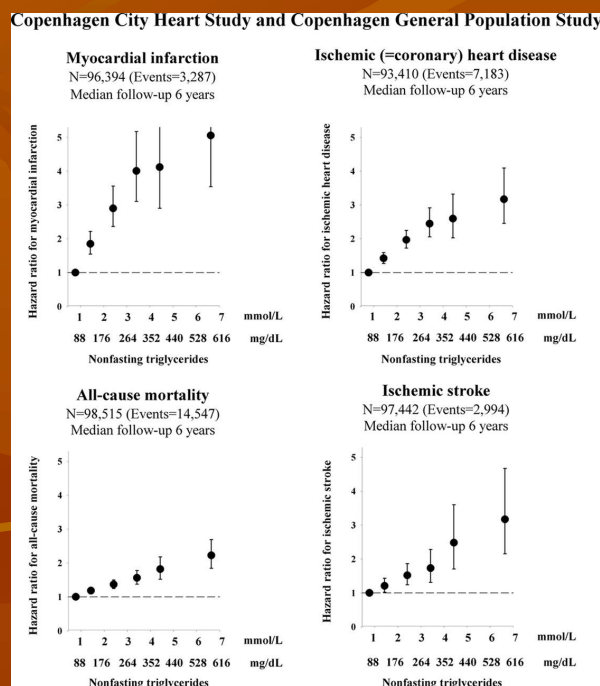


# Cholesterol a kardiovaskulární riziko (SCORE)



# Následky zvýšených TAG

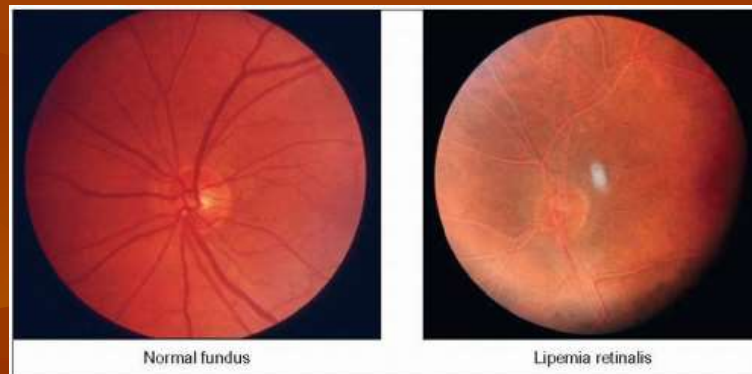
- Kardiovaskulární riziko prudce roste do cca 4 mmol/l, pak se již výrazně nezvyšuje (na rozdíl od celkové mortality)



- U vysokých TAG nedochází ke zvyšování počtu, ale objemu lipoproteinů bohatých na TAG
  - Velké lipoproteiny neprocházejí do cévní intimy, ale mohou ucpávat mikrocirkulaci – viz dále

# Další následky hyperTAGémie

- Akutní pankreatitidy
  - V rozvoji pankreatitid při hyperTAGémii se pravděpodobně uplatňuje cytotoxické poškození acinárních buněk neesterifikovanými FFA
- Lipemia retinalis, trombóza retinálních žil
- Xantelasmata



# Cílové hodnoty krevních lipidů

Doporučení České společnosti pro aterosklerózu, 2007:

Pacienti	Bez komplikací	Rizikoví (např. DM2, DM1 s mikroalbuminurií)	Přítomnost aterosklerózy
Lipid	mmol/l	mmol/l	mmol/l
Cholesterol	<5,0	<4,5	<4,0
LDL-C	<3,0	<2,5	<2,0
HDL-C	>1,0 (muži), >1,2 (ženy)		
TAG	<1,7		

Výrazně nad fyziologickým optimem, ale realisticky dosažitelné

# Primární a sekundární dyslipidémie

## ■ Primární

- Častější
- Většinou multifaktoriální, polygenně dědičné, často v rámci „metabolického syndromu“ (syndrom X, Reavenův syndrom)
- Vzácně monogenní formy – obvykle mutace apolipoproteinů nebo jejich receptorů

## ■ Sekundární

- Jsou důsledkem jiného onemocnění
- Např. diabetická dyslipidémie, nefrotický syndrom
- Také mohou být součástí metabolického syndromu (hranice mezi primárními a sekundárními dyslipidemiemi není ostrá)



# Fredericksonova klasifikace primárních dyslipidemií

- Podle 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
- 
- Jednoduchá fenotypová klasifikace: hypercholesterolémie vs. smíšená hyperlipidémie vs. hypertriacylglycerolémie

# Familiární hyperlipoproteinémie typ I

- velmi vzácná (1/1000000), endemická v Québecu
- Hypertriacylglycerolémie s velkým množstvím cirkulujících chylomikronů
- Defekt LPL (LPLD) nebo deficit ApoC-II
- TAG až 50mmol/l, manifestace v dětském věku, často akutní pankreatitidou nebo trombózou retinálních cév
- V závažných případech nutnost transfúze plazmy

# Familiární hypercholesterolémie (FH)

- Častá, prevalence 1:500
- Příčinou defekty LDL-receptoru, vzácněji ApoB-100 (různá místa genů)
- Fenotypově IIa, TAG nejsou výrazně zvýšeny (lipoproteiny bohaté na TAG obsahují také ApoE, které se odbourává i jinými cestami, zatímco clearance LDL je zcela závislá na ApoB-100 a LDL receptoru)
- Závažnější homozygotní, méně závažná heterozygotní forma

# FH - komplikace

- U heterozygotů IM ve 3.-5. dekádě, u homozygotů před 20. rokem věku
- Nutnost plazmaferézy (extrakorporální precipitace LDL heparinem), v těžkých případech indikace k transplantaci jater

# Polygenní hypercholesterolémie (IIa)

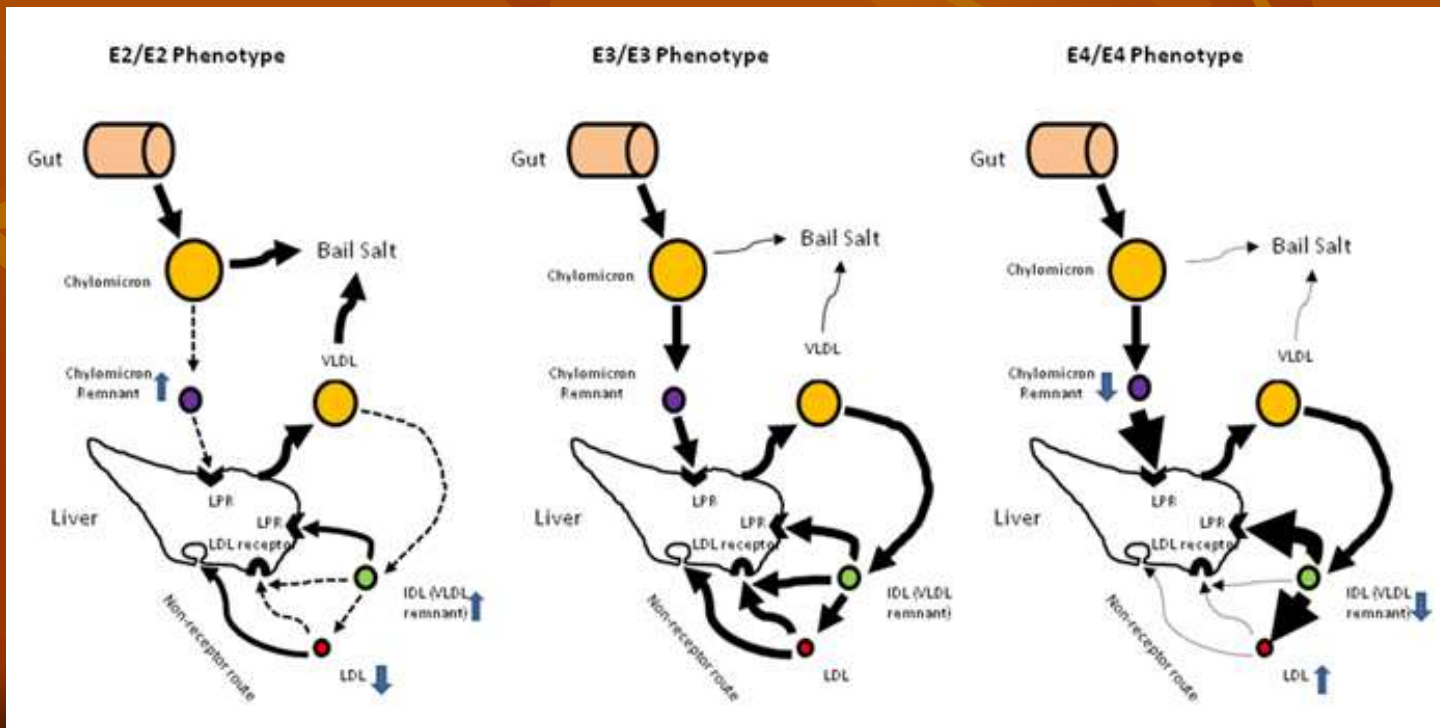
- Kombinace „nevýhodných“, cholesterol zvyšujících běžných polymorfismů genů pro ApoB, ApoE, PCSK-9, LCAT, CETP a jiných proteinů v součinnosti s vyvolávajícími faktory prostředí
- Z enviromentálních faktorů zejména vysoký kalorický příjem, nedostatek pohybu, vysoké zastoupení cholesterolu v dietě
- Úloha fetálního programování a časného postnatálního vývoje
- Klinicky také vyšší náchylnost k tvorbě žlučových kamenů

# Kombinovaná hyperlipidémie (IIb)

- Příčinou obvykle nadprodukce ApoB v játrech, často zvýšené ApoC-III
- Poměr ApoB/ApoA-I je jedním z hlavních rizikových faktorů pro vznik aterosklerózy srdce a mozku
- Variabilní fenotyp, často sdružený s inzulinovou 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 v podstatě totožné s polygenní hypercholesterolémií

# Familiární hyperlipoproteinémie typ III (familiární dysbetalipoproteinémie, FDBL)

- 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, 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)



# ApoE a FDBL

- Vzniká tak choroba známá také jako familiární dysbetalipoproteinémie (FDBL, FH III)
- FDBL může být způsobena i vzácnými mutacemi ApoE, pak je dominantně dědičná s vysokou penetrancí
- Laboratorně elevace TAG (více) i cholesterolu (méně), klinicky xantomy a předčasná ateroskleróza
- Většina homozygotů  $\epsilon 2/\epsilon 2$  je normo- až hypolipidemická, v heterozygotní formě je alela protektivní pro vznik aterosklerózy
- Naopak alela  $\epsilon 4$  riziko mírně zvyšuje (a výrazně zvyšuje riziko neurodegenerativních chorob; kvůli své preferenční vazbě na velké lipoproteiny nedokáže zajistit dostatečný přísun lipidů do neuronů, kdy jsou využívány malé, HDL-podobné částice)

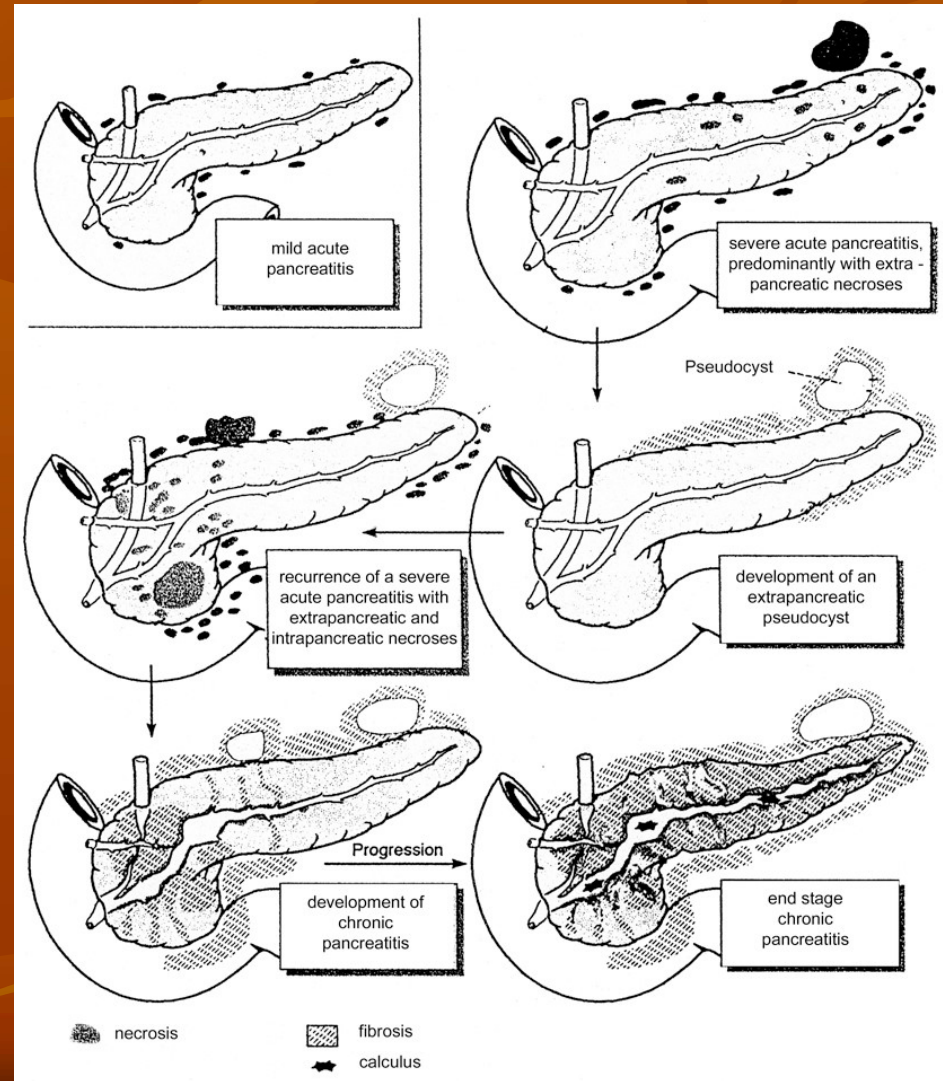


# Polygenní hypertriacylglyceroémie

- Běžná, fenotypově typ IV
- 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 excesu
- Klinicky často akutní pankreatitidy s těžkým průběhem

# Hyperlipoproteinémie typ V

- V podstatě přechodný typ mezi 1. a 4. typem
- Stejně jako u všech hyperTAGémií sklon k akutním pankreatitidám (zejm. při TAG > 10 mmol/l), někdy i rozvoj chronické pankreatitidy



# Sekundární dyslipidémie

- ↑ cholesterol
  - cholestáza

- smíšená
  - onemocnění ledvin
  - Hypotyreóza
  - Obezita (převaha TAG)

- ↑ TAG
  - diabetes mellitus
  - abúsus alkoholu

# Diabetická hypertriacylglycerolémie

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

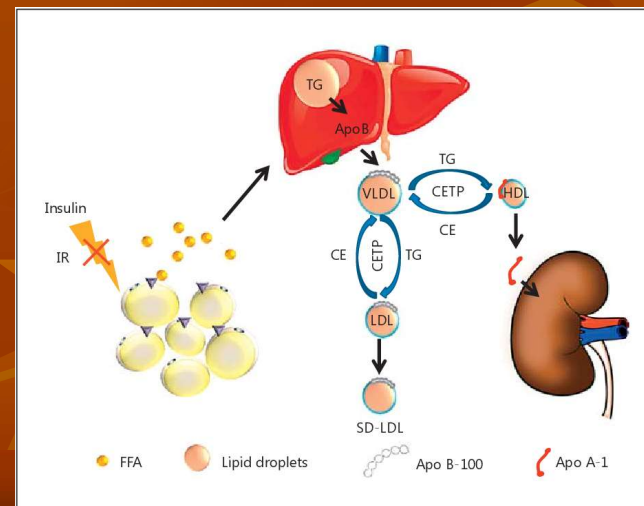
# Onemocnění ledvin a dyslipidémie

## ■ Nefrotický syndrom

- ztráta aktivátorů LPL (↓ poměr ApoC-II / ApoC-III) → ↑TAG
- ↓ HDL-cholesterol / celkový cholesterol
- ztráty LCAT → ztížený transport cholesterolu do HDL
- ↑ jaterní exprese PCSK-9 → ↓LDL-R → snížená clearance LDL (důvodem asi chronicky zvýšený TNF- $\alpha$  z poškozených podocytů)

## ■ CHRI

- ↑Apo-CIII
- náhrada ApoA-I v HDL za sérový amyloid A
- ↑PCSK-9 → ↑ malé denzní LDL
- CHRI často doprovází diabetes – viz výše



# Léčebné strategie

- Úprava životního stylu, pohybová aktivita (HDL)
- Snížení kalorického příjmu, nízkotučná (při ↑cholesterolu) a nízkosacharidová (při ↑TAG dieta) – lépe reagují sekundární dyslipidémie
- Farmakoterapie (klinická efektivita v řádu let!):
  - 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

# Nejdražší lék historie

- Alipogen tiparvorec (Glybera)
- Adenovirový vektor s genem pro LPL
- Indikace: familiární hyperlipoproteinémie typ I (LPLD)
- Schváleno EMA v r. 2012 po cca 10 letech testů – historicky první genová terapie
- Protichůdná stanoviska výborů EMA (slabé důkazy o klinické účinnosti při nízké síle testu u vzácného onemocnění)
- 60 i.m. injekcí na terapii – celkově 1 mil. USD
- První dodávky na trh 2015
- Několik desítek pacientů během testování, 1 po schválení (2015 – 2017)
- 2017 nepožádáno o prodoužení registrace EMA

Děkuji za pozornost

