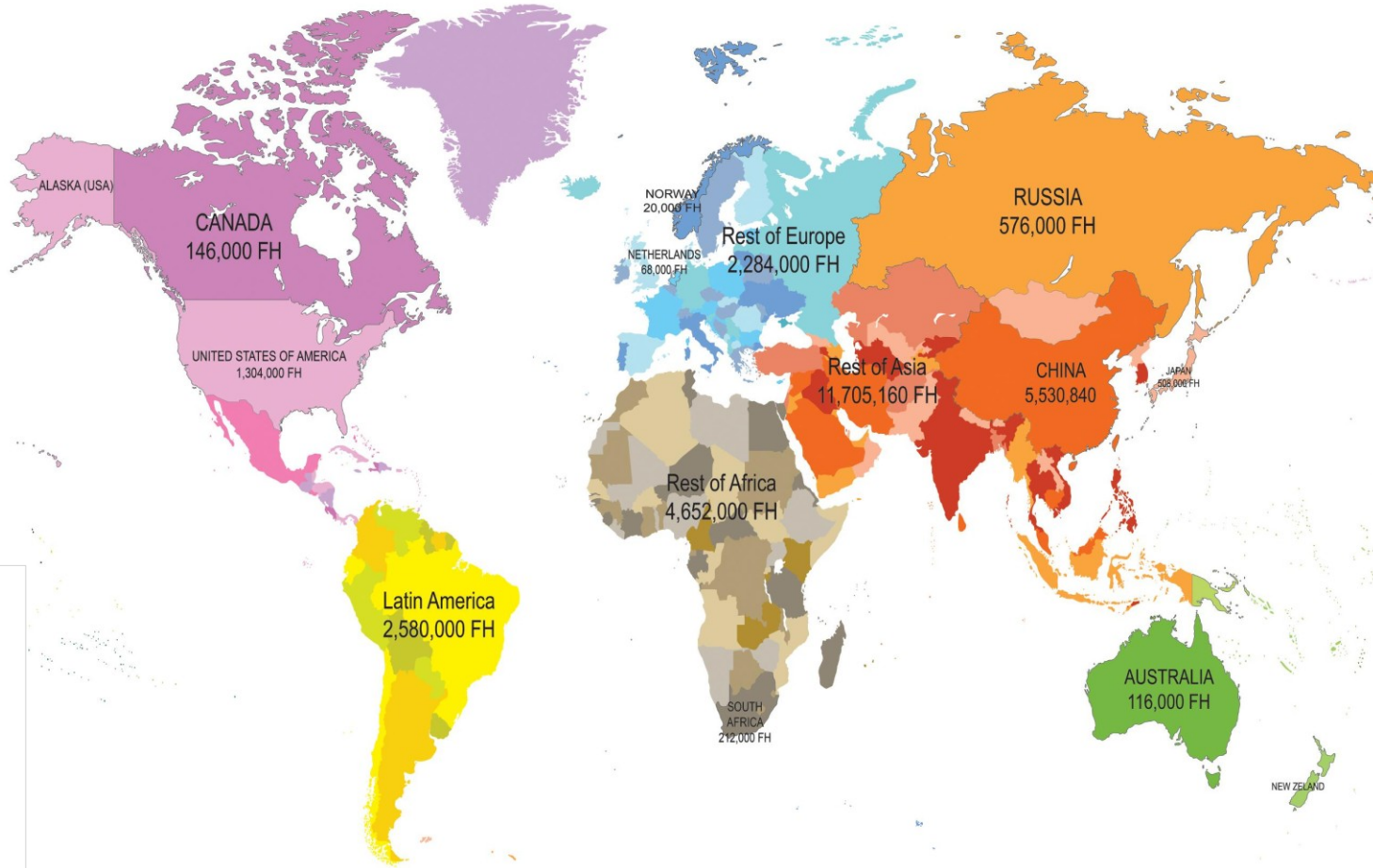


Patofyziologické aspekty metabolismu lipidů

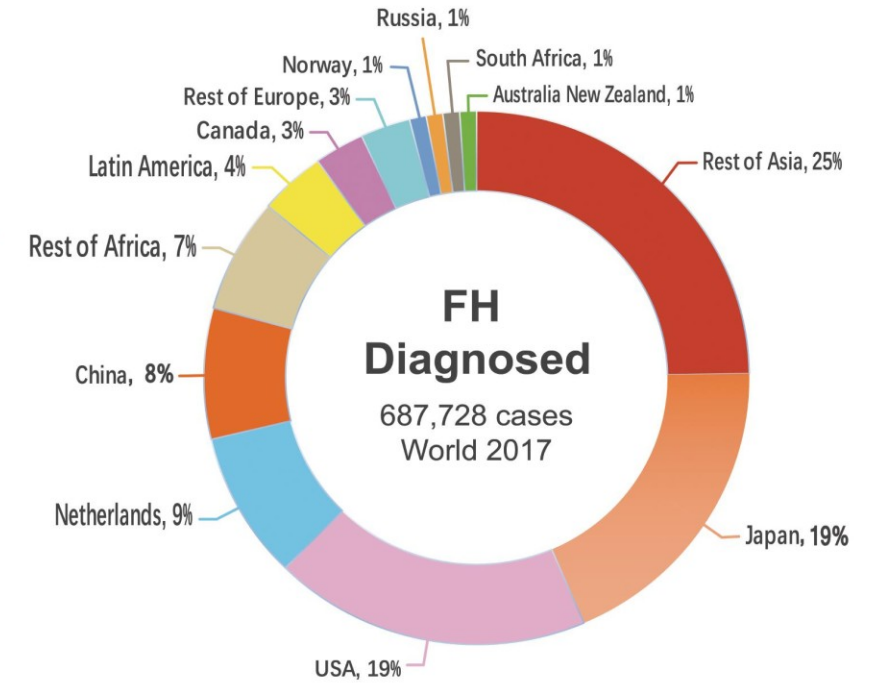
Julie Dobrovolná, 2023

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

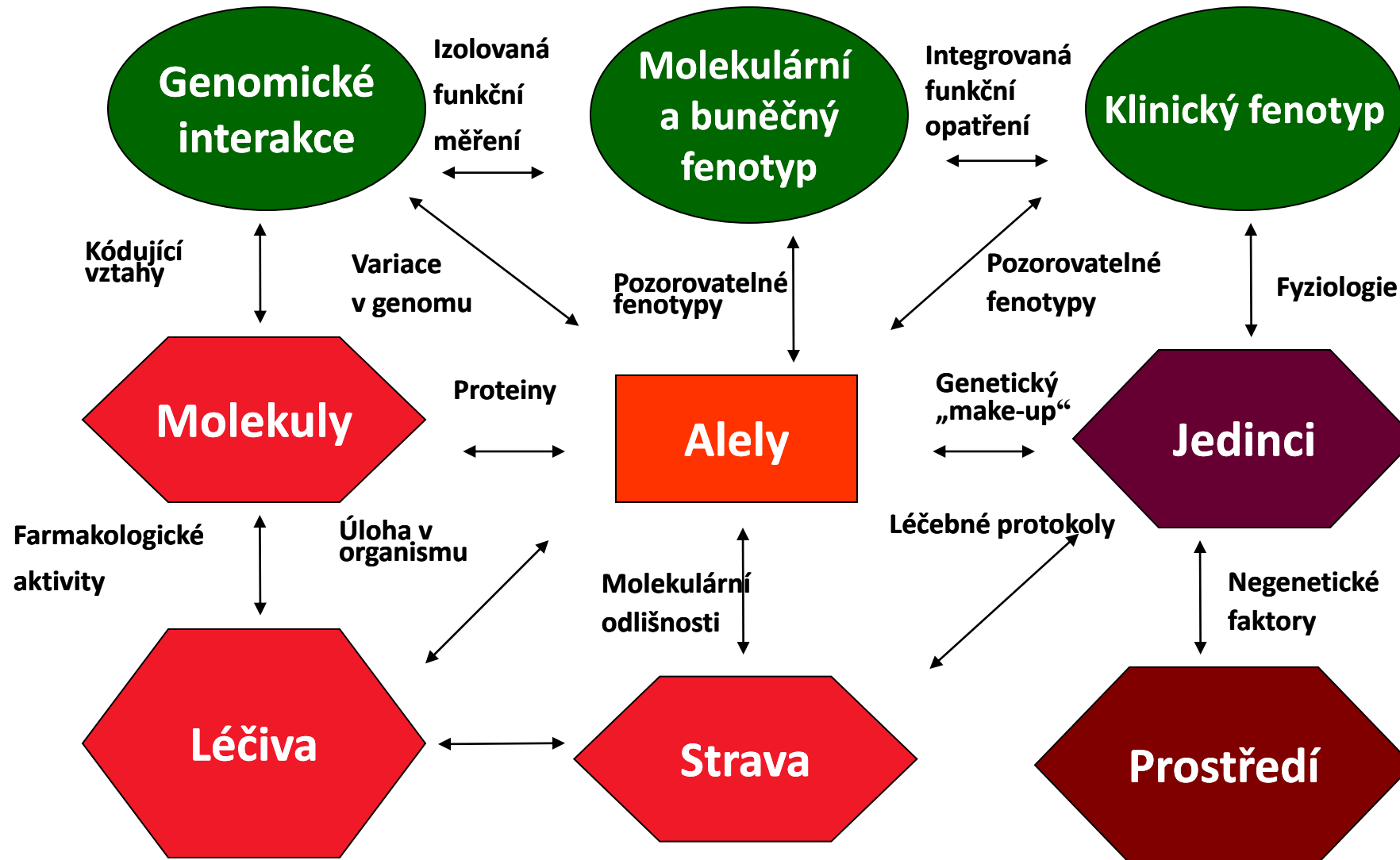
Volné mastné kyseliny

Hyperlipidémie NENÍ
spojena automaticky
obezitou

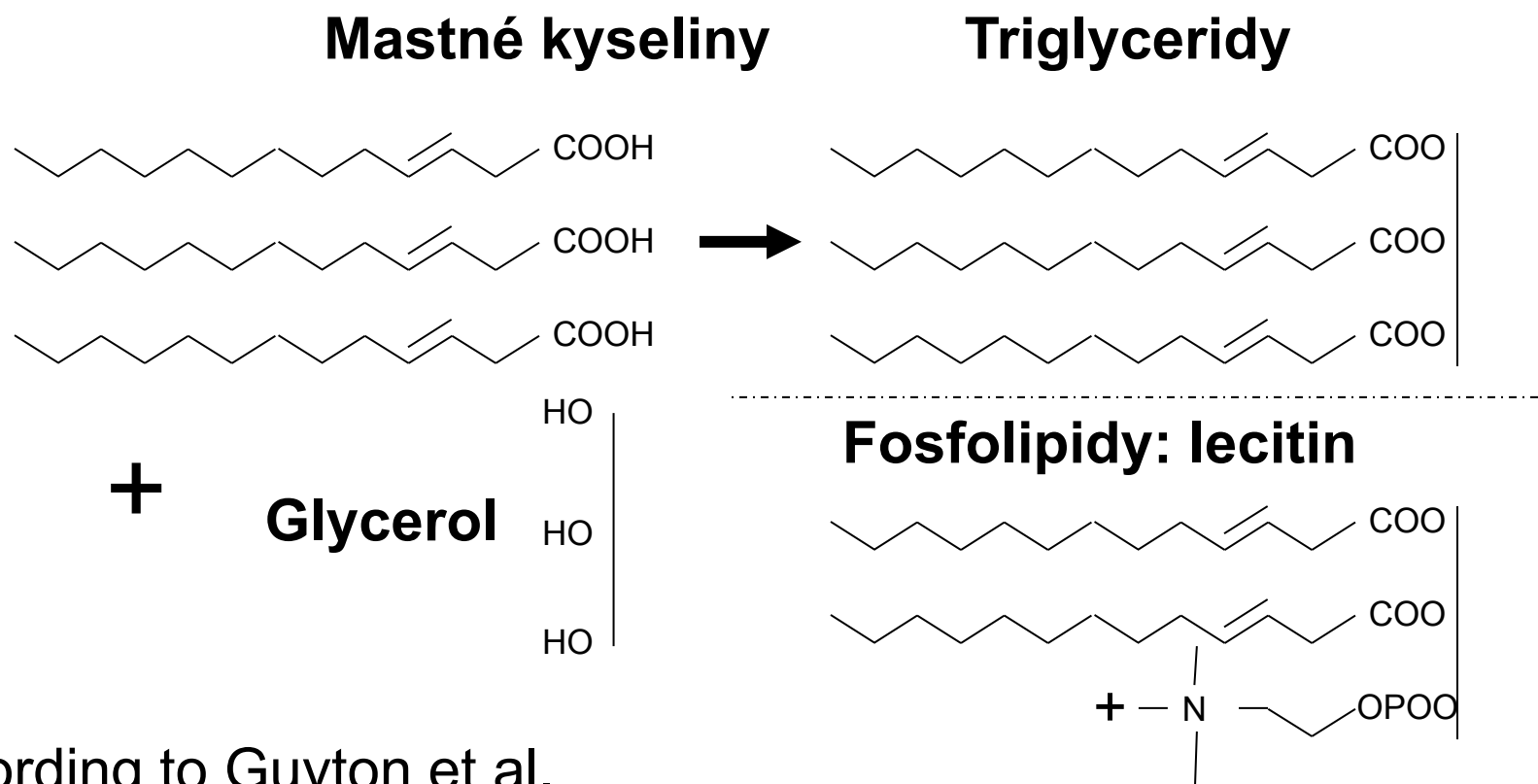
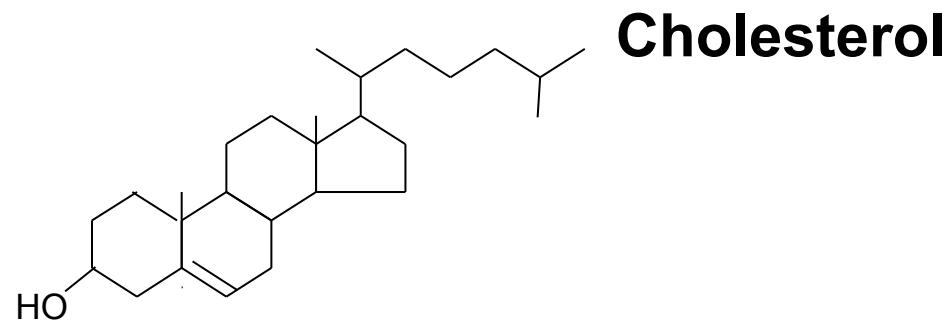
Funkce lipidů:

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

Co ovlivňuje jejich hladiny?

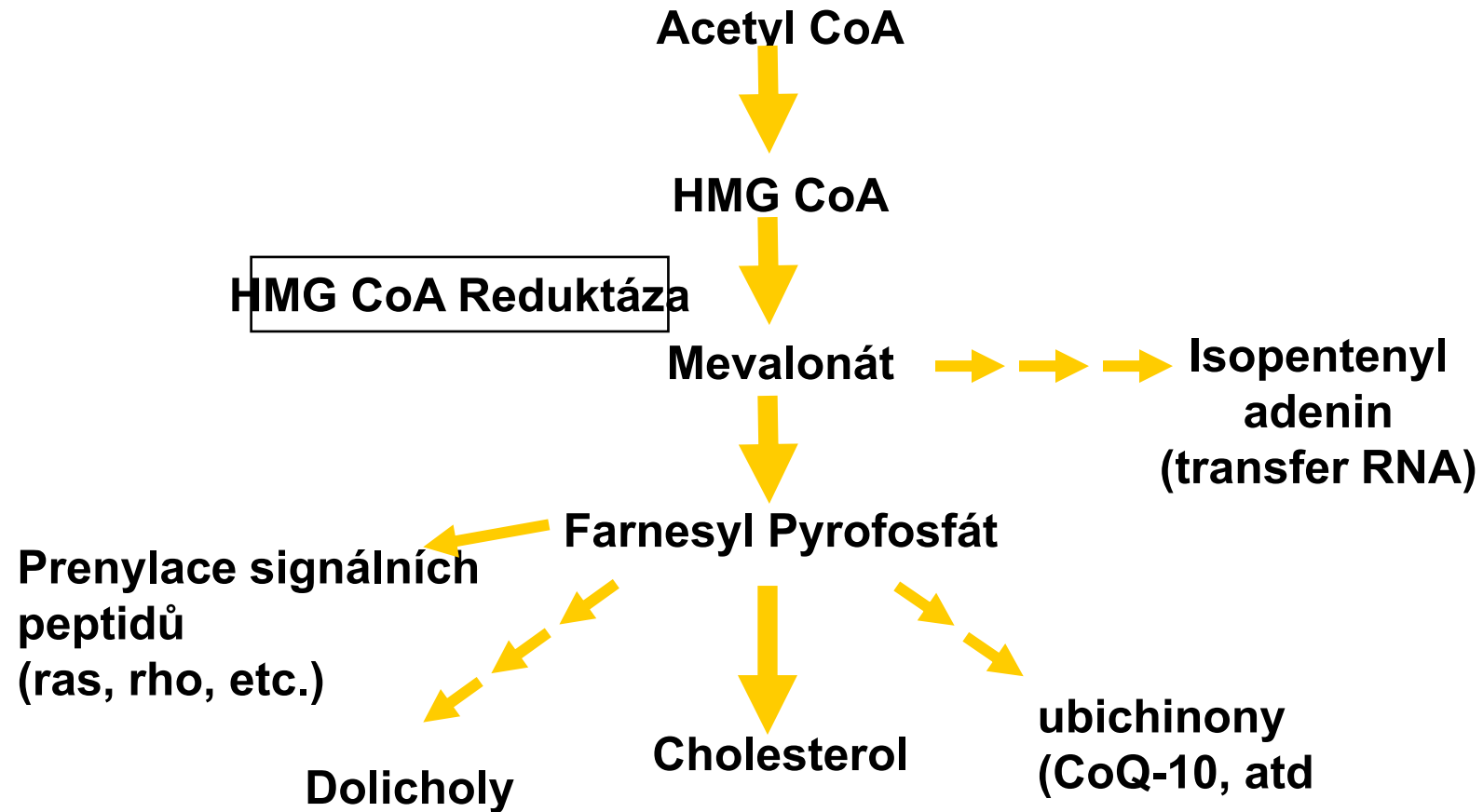


Struktura

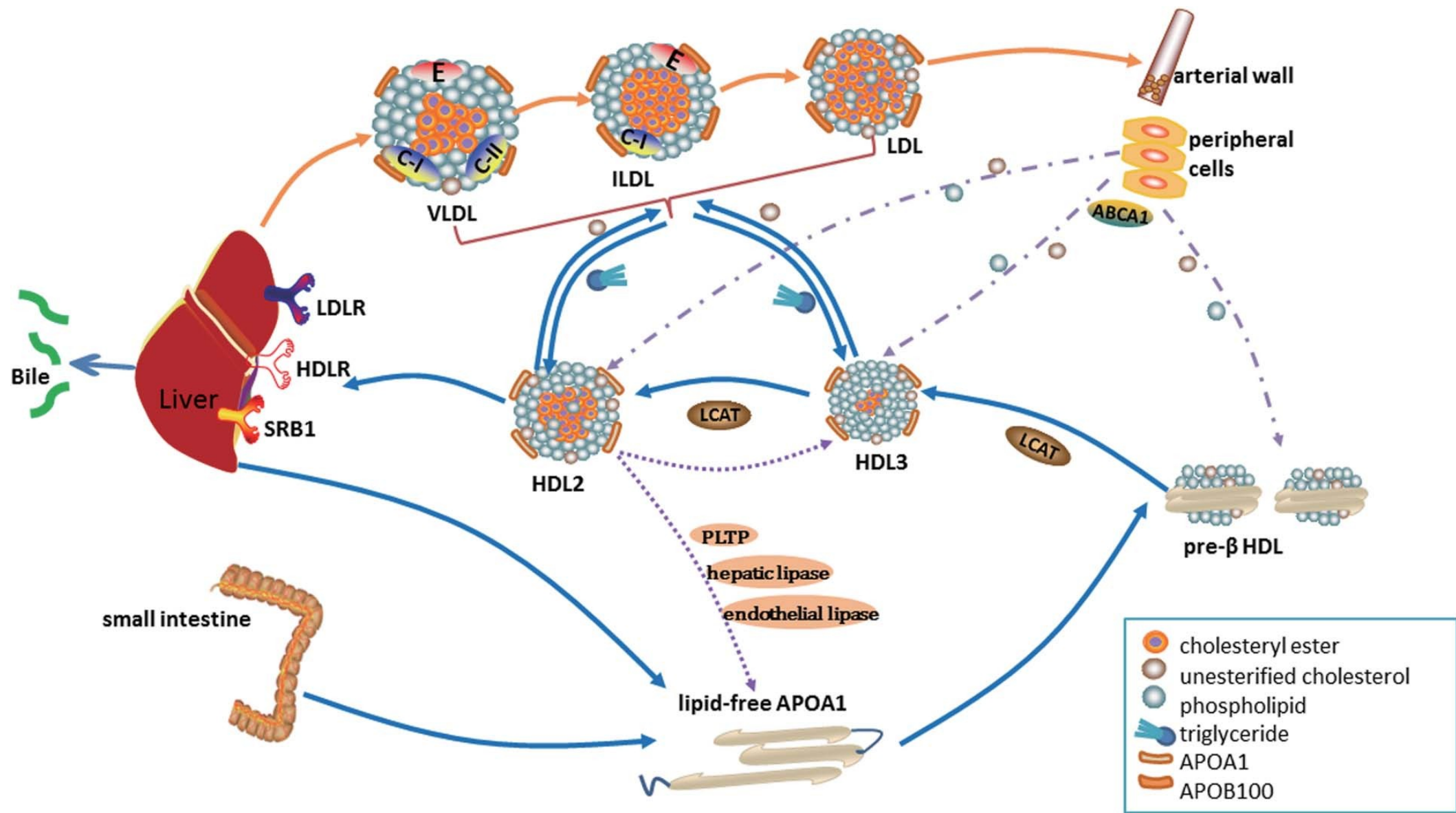


According to Guyton et al.

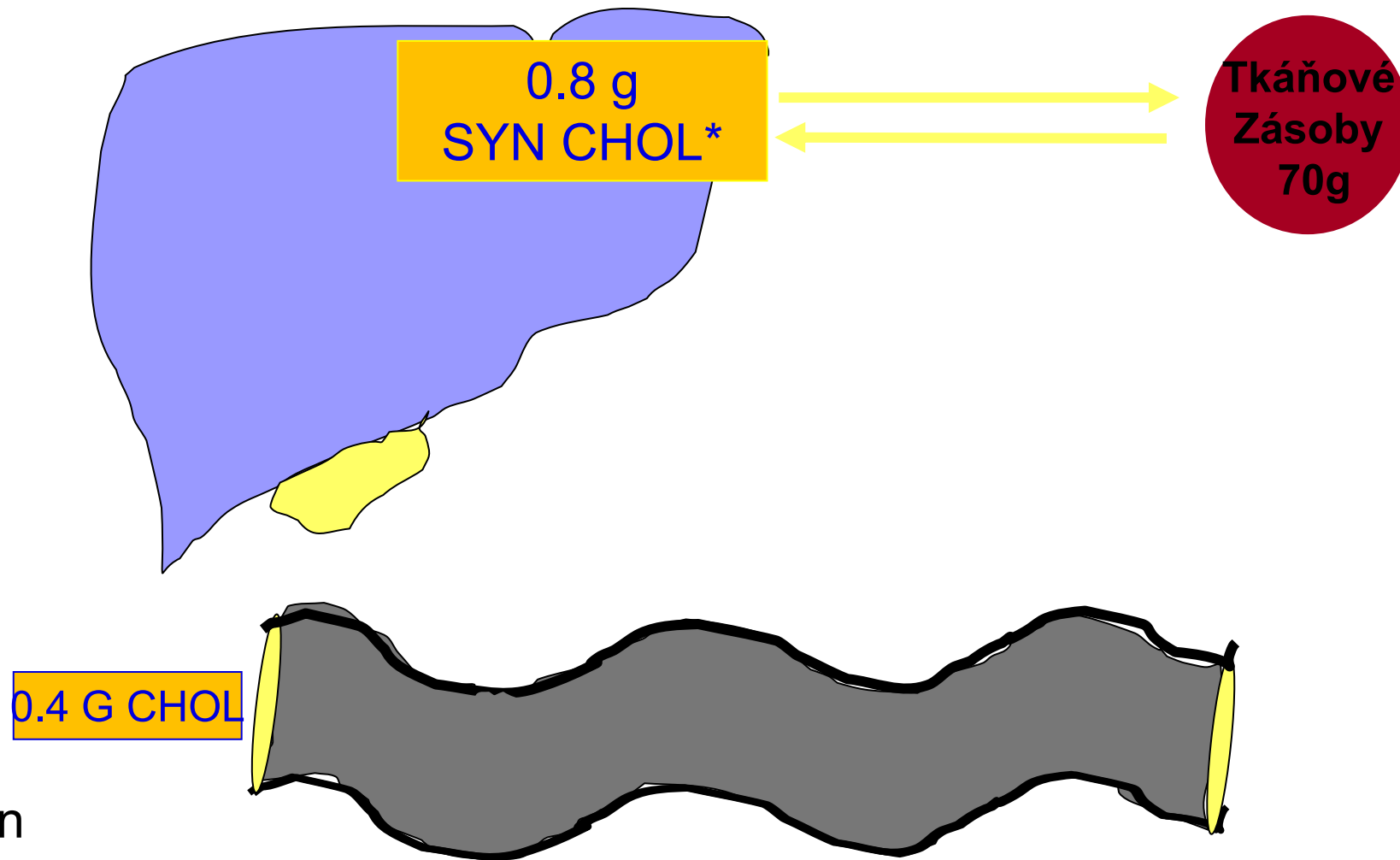
HMG CoA reductáza



Inhibice klíčových produktů mevalonátu zodpovídá za některé vedlejší účinky statinů



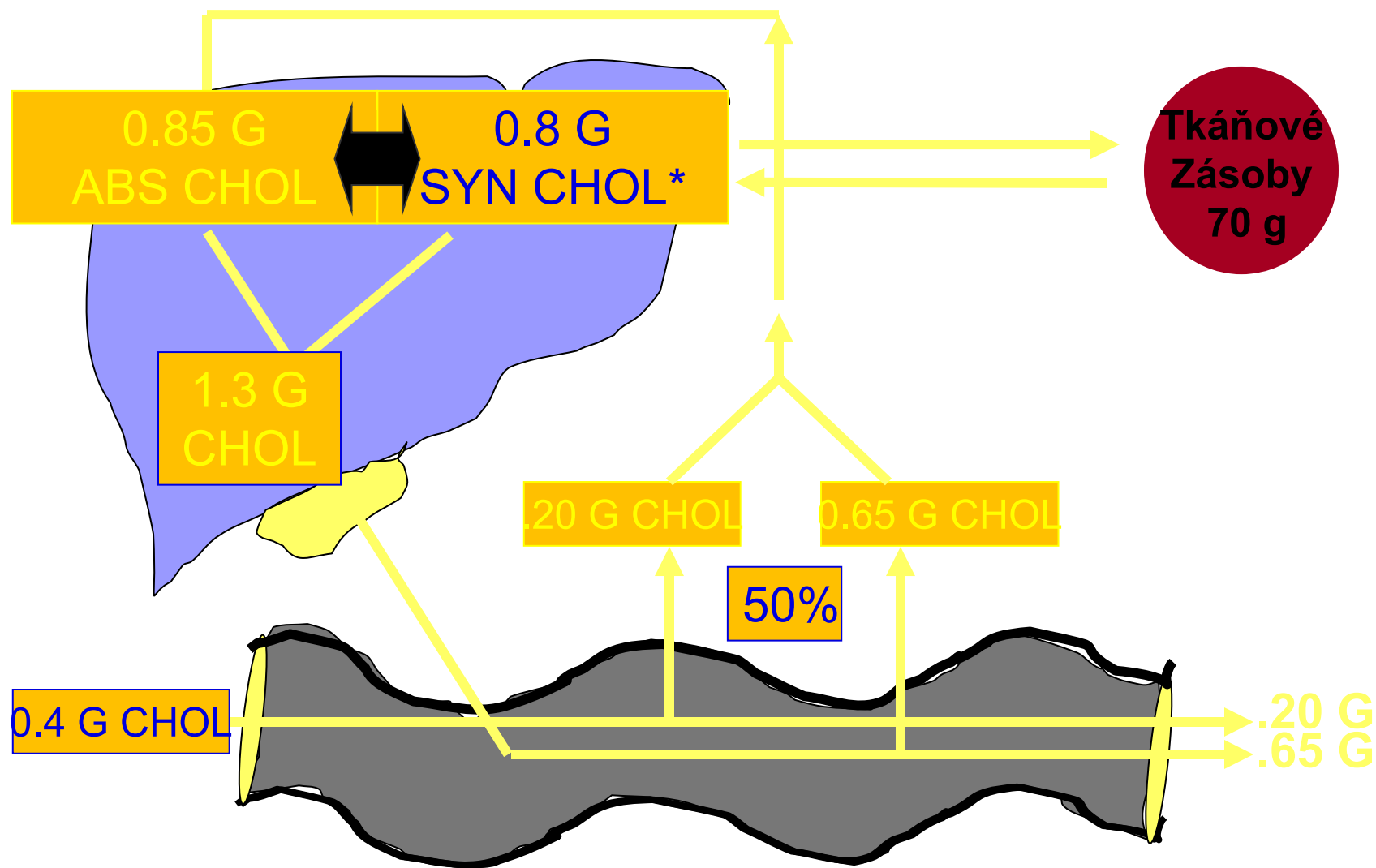
Normální metabolismus cholesterolu



Adaptován
o dle
Guytona

*SYN CHOL = syntéza cholesterolu

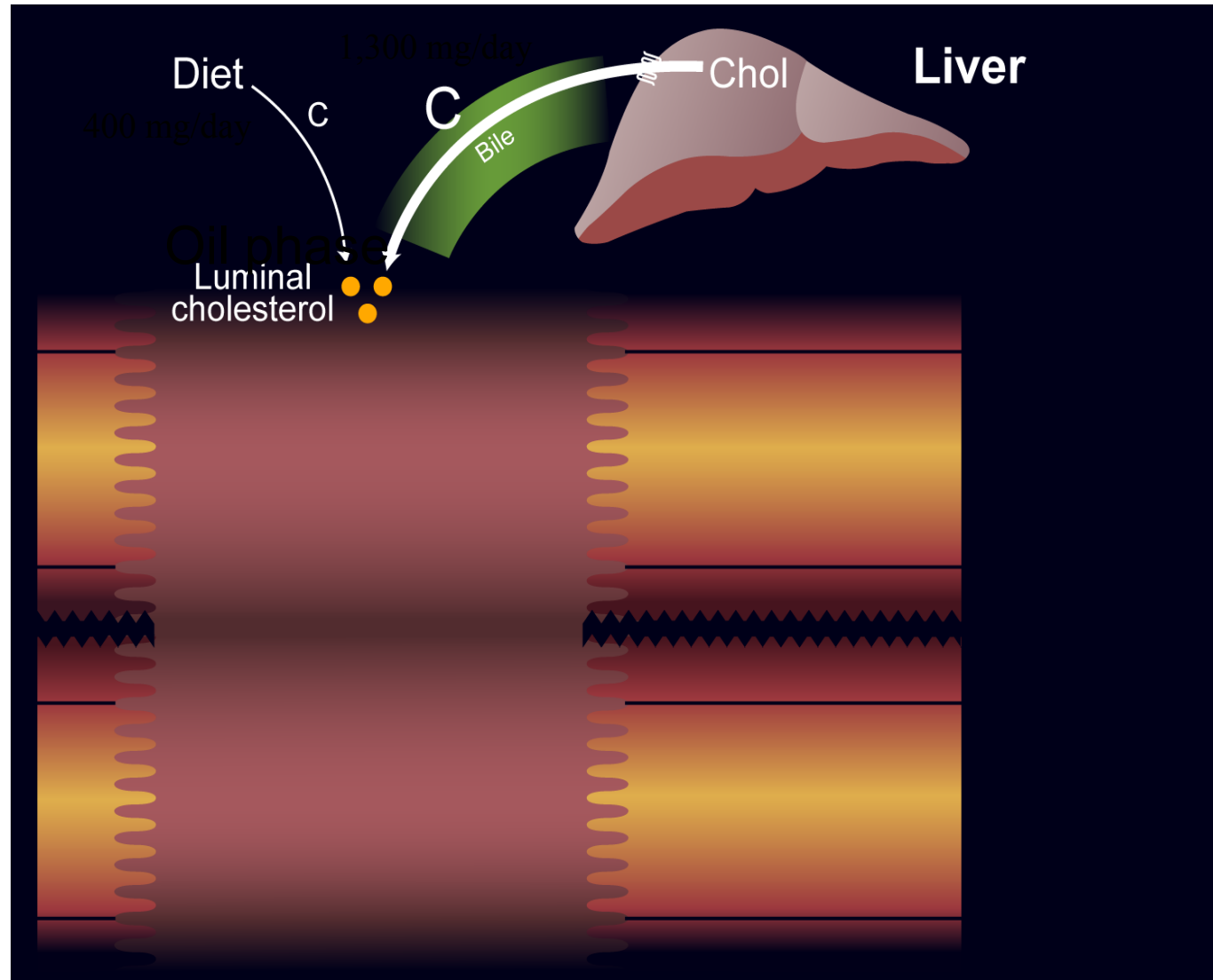
Normální metabolismus cholesterolu



Adaptován
o dle

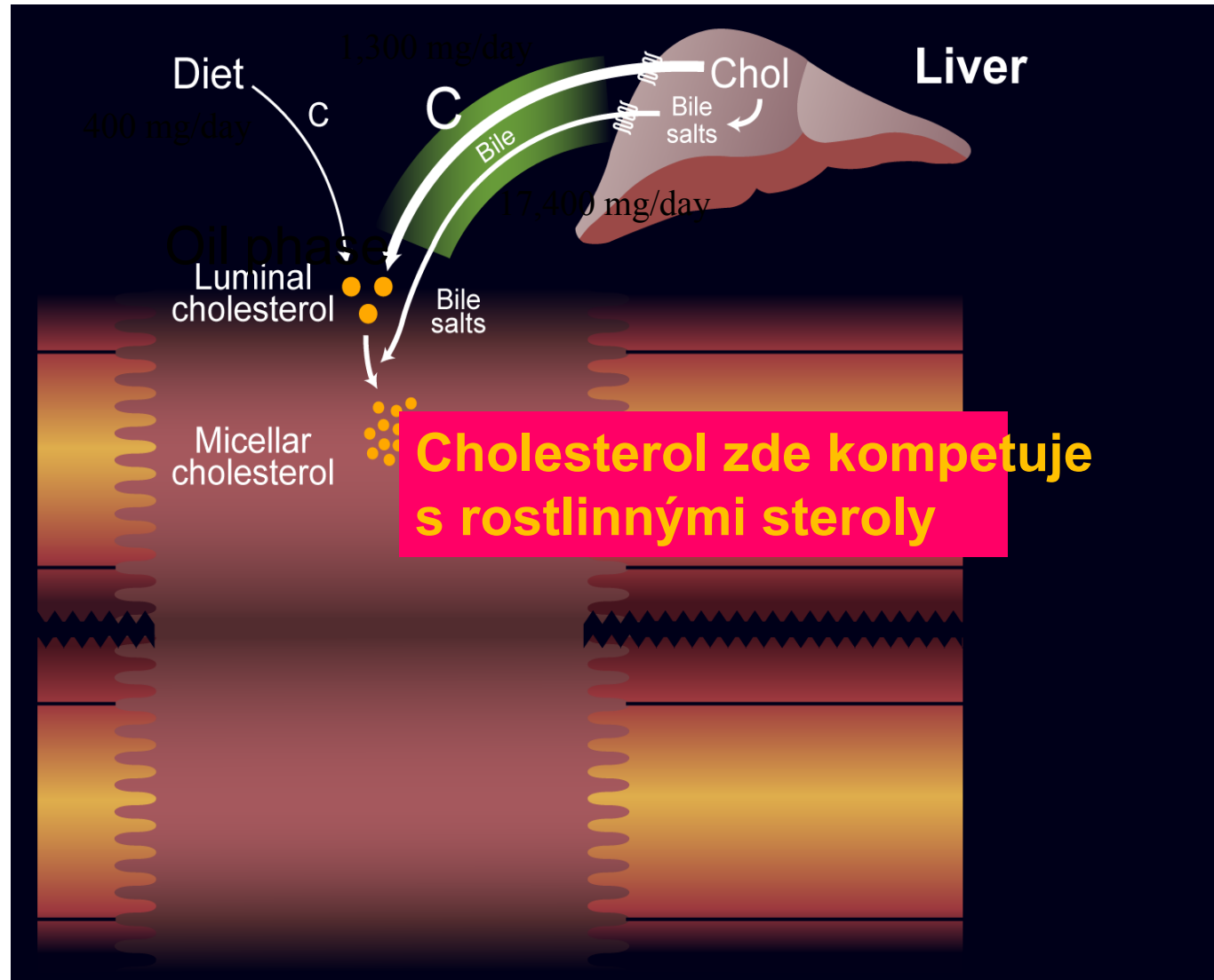
*SYN CHOL = syntéza cholesterolu

Adsorpce cholesterolu



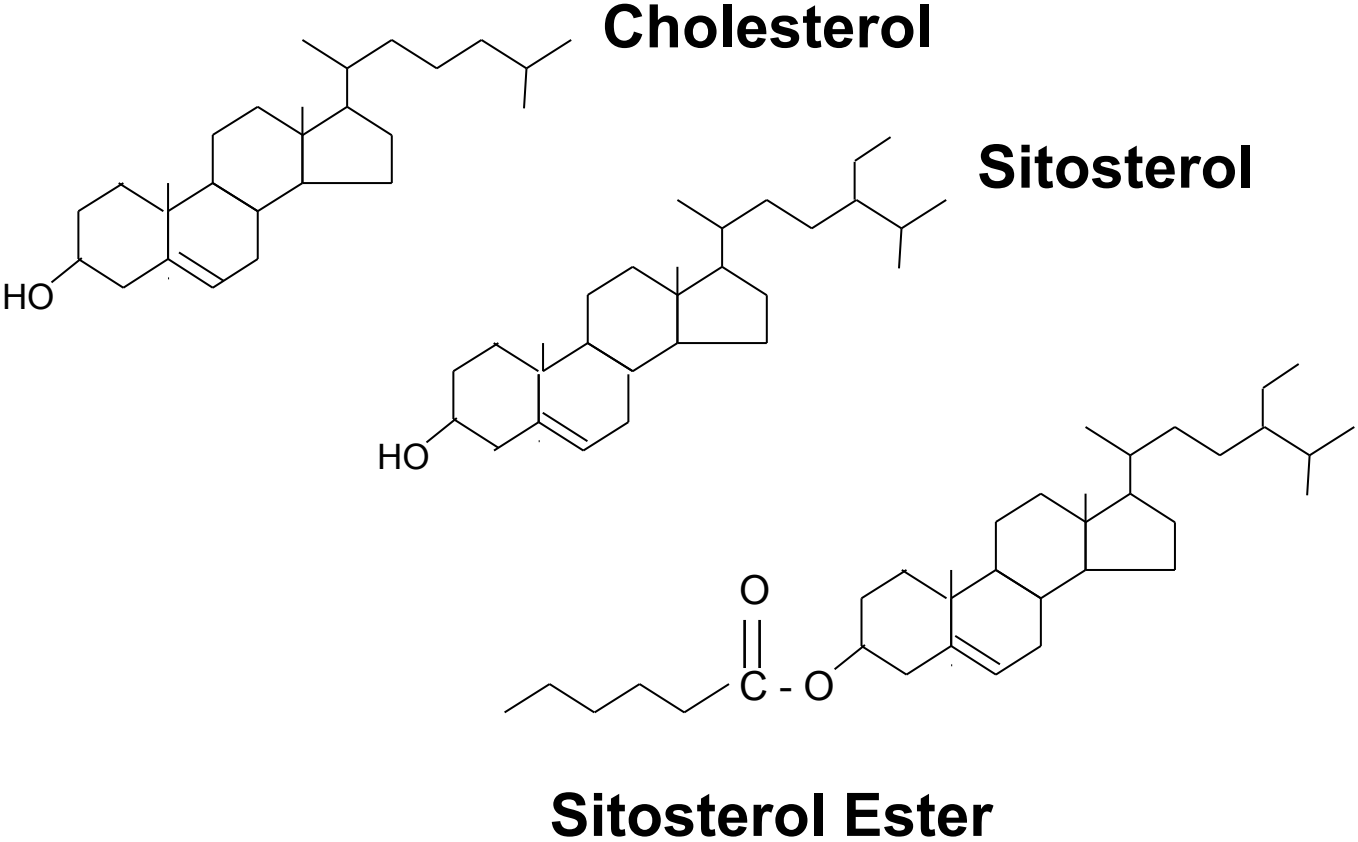
Adaptován
o dle

Adsorpce cholesterolu

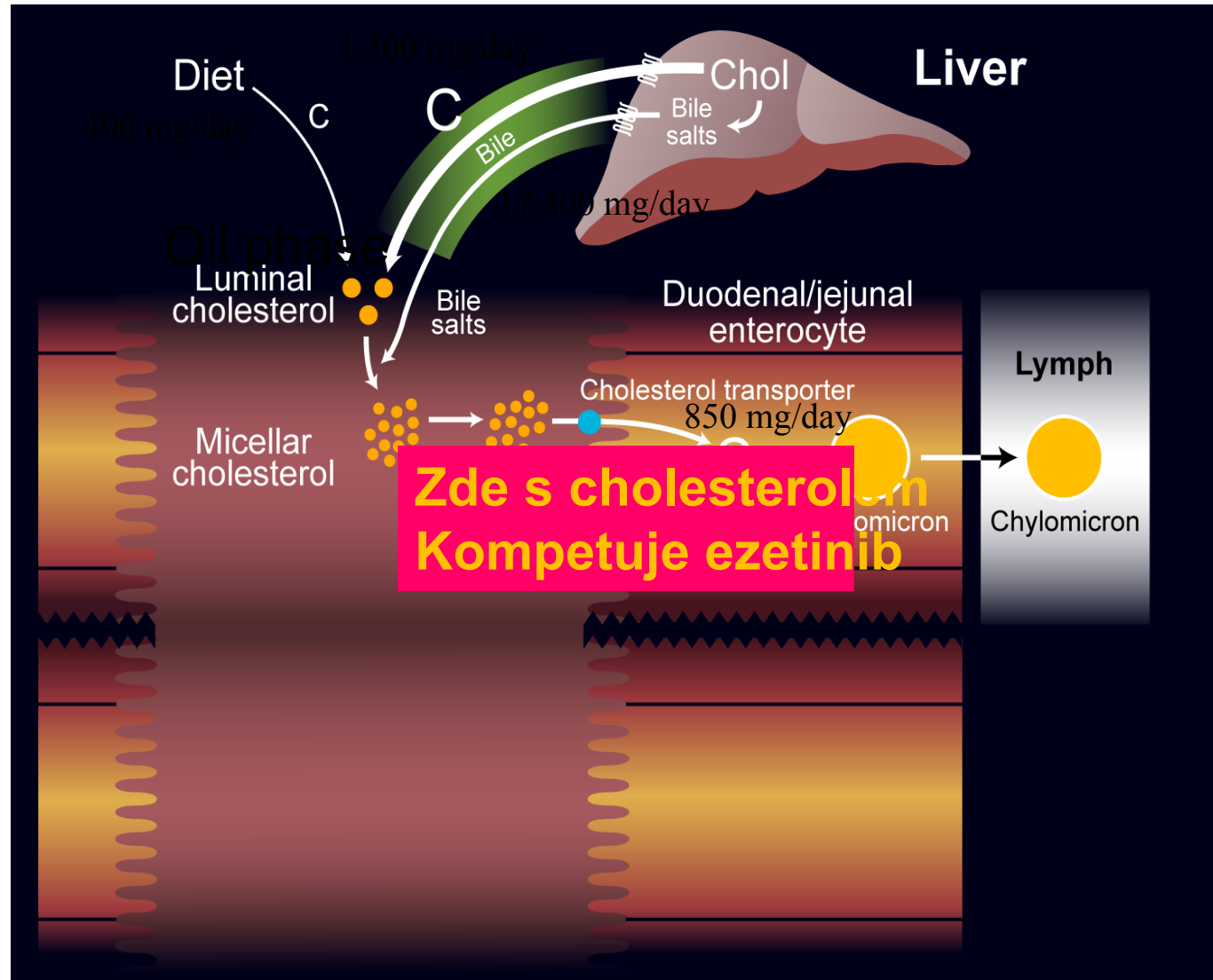


Adaptován
o dle

Struktura rostlinných sterolů

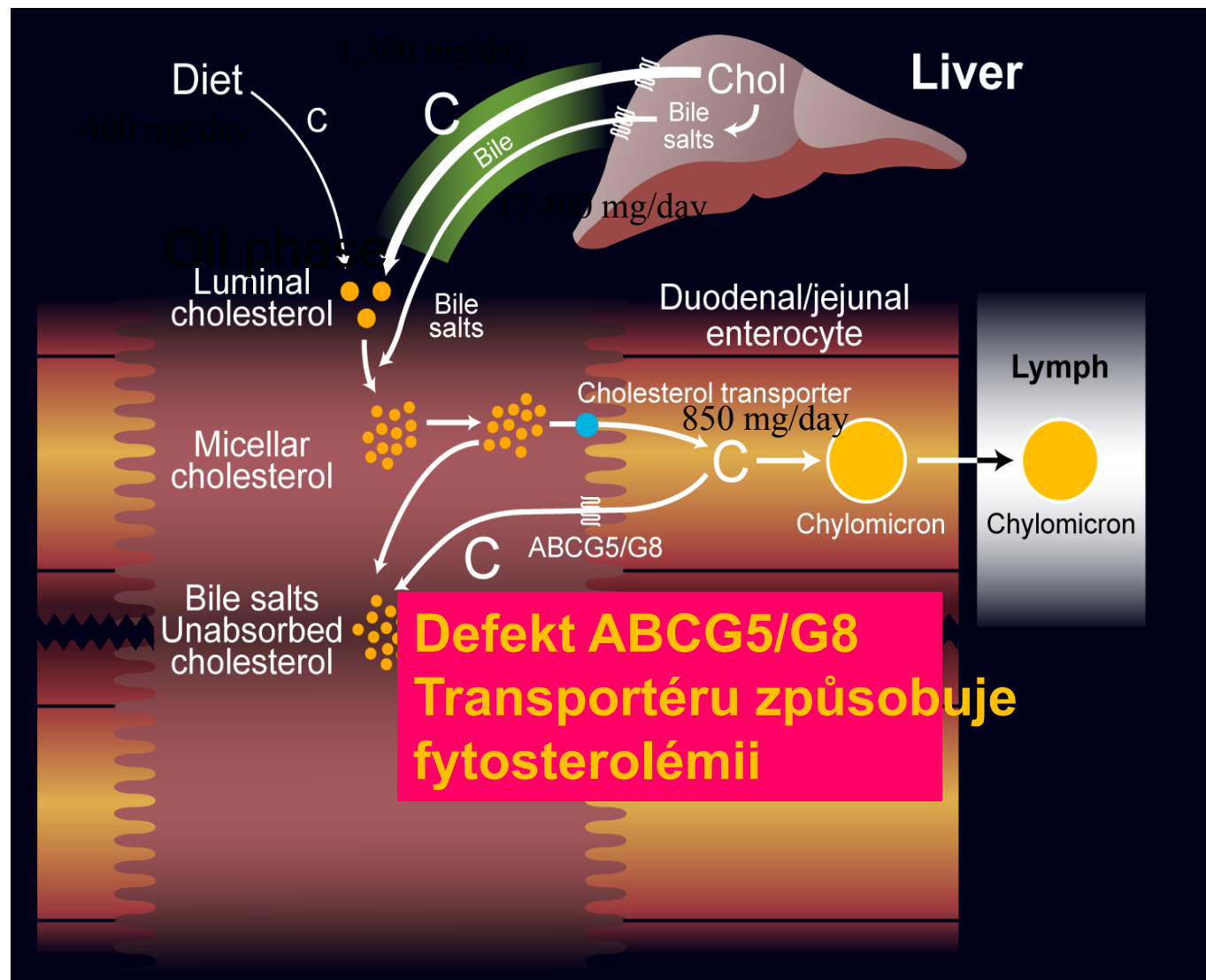


Adsorpce cholesterolu



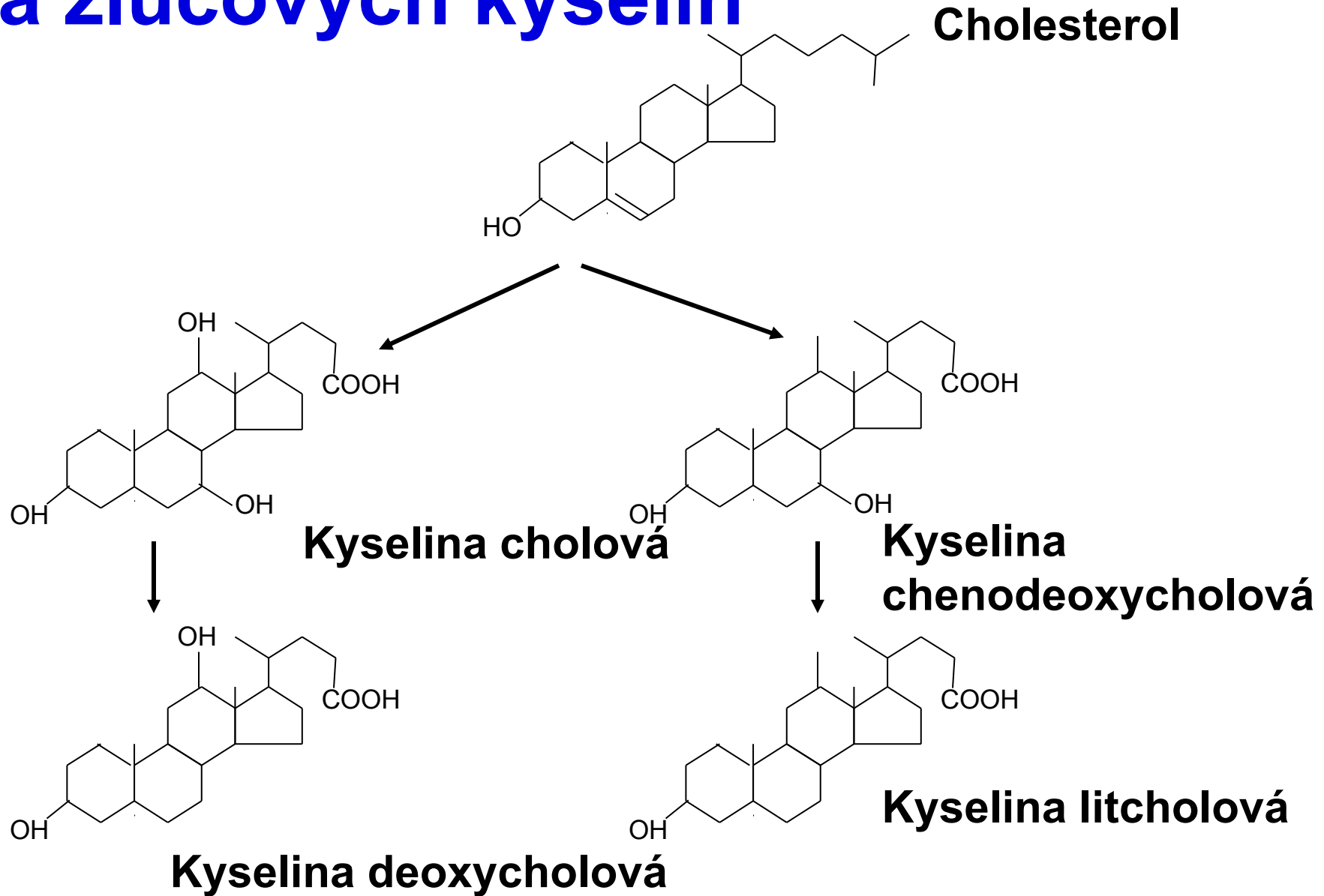
Adaptován
o dle

Adsorpce cholesterolu

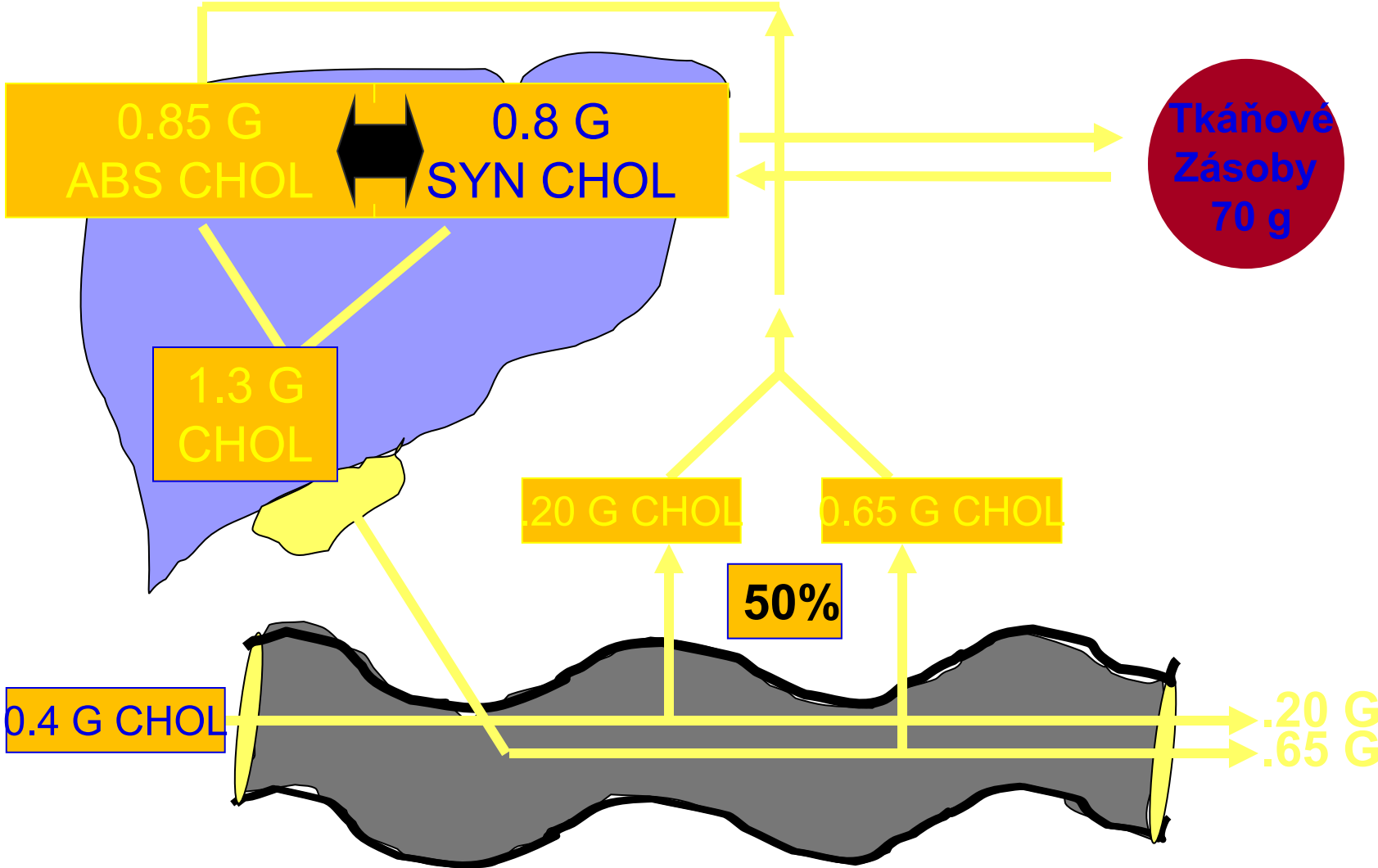


Adaptován
o dle

Syntéza žlučových kyselin

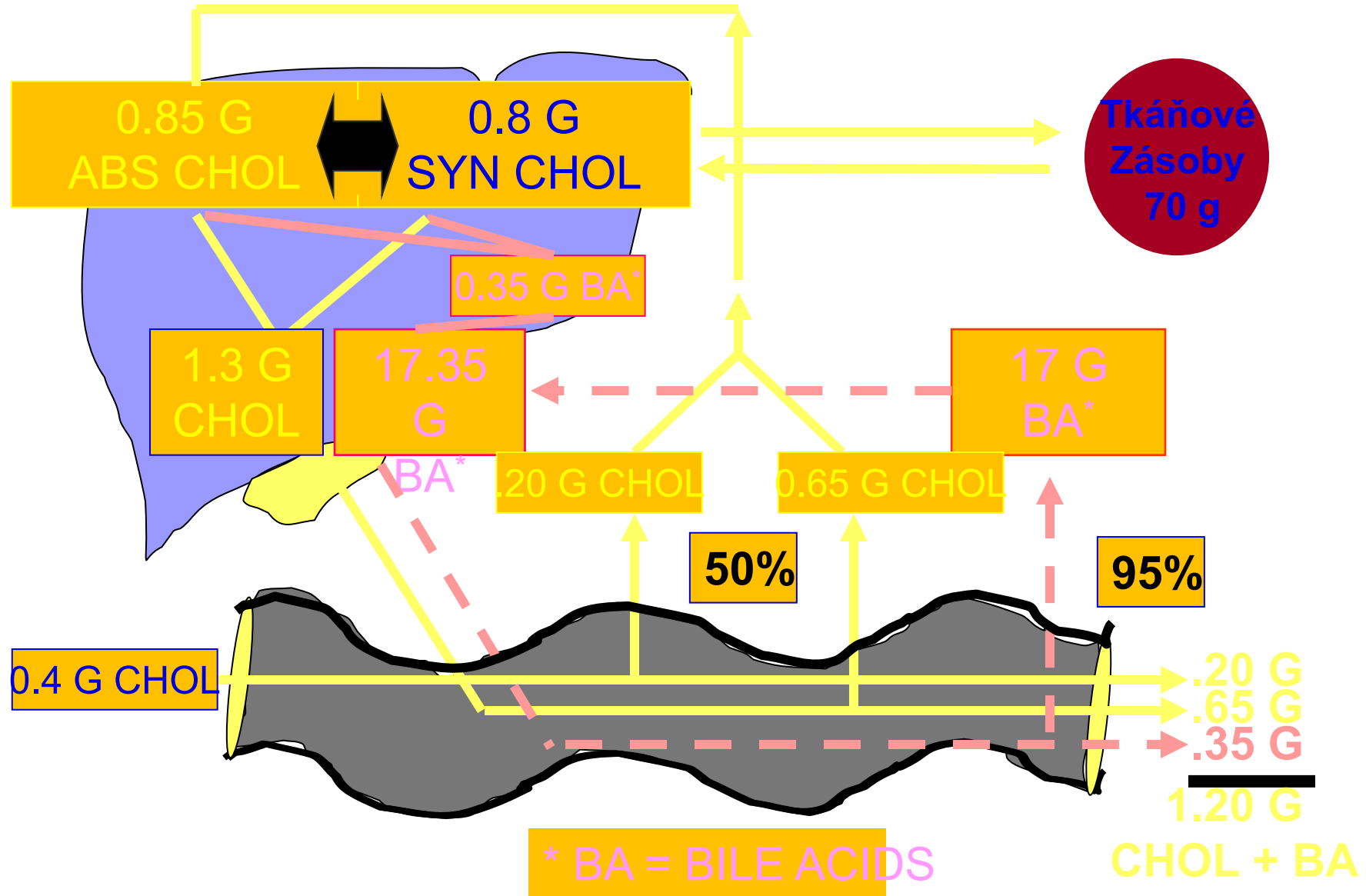


Normální metabolismus cholesterolu



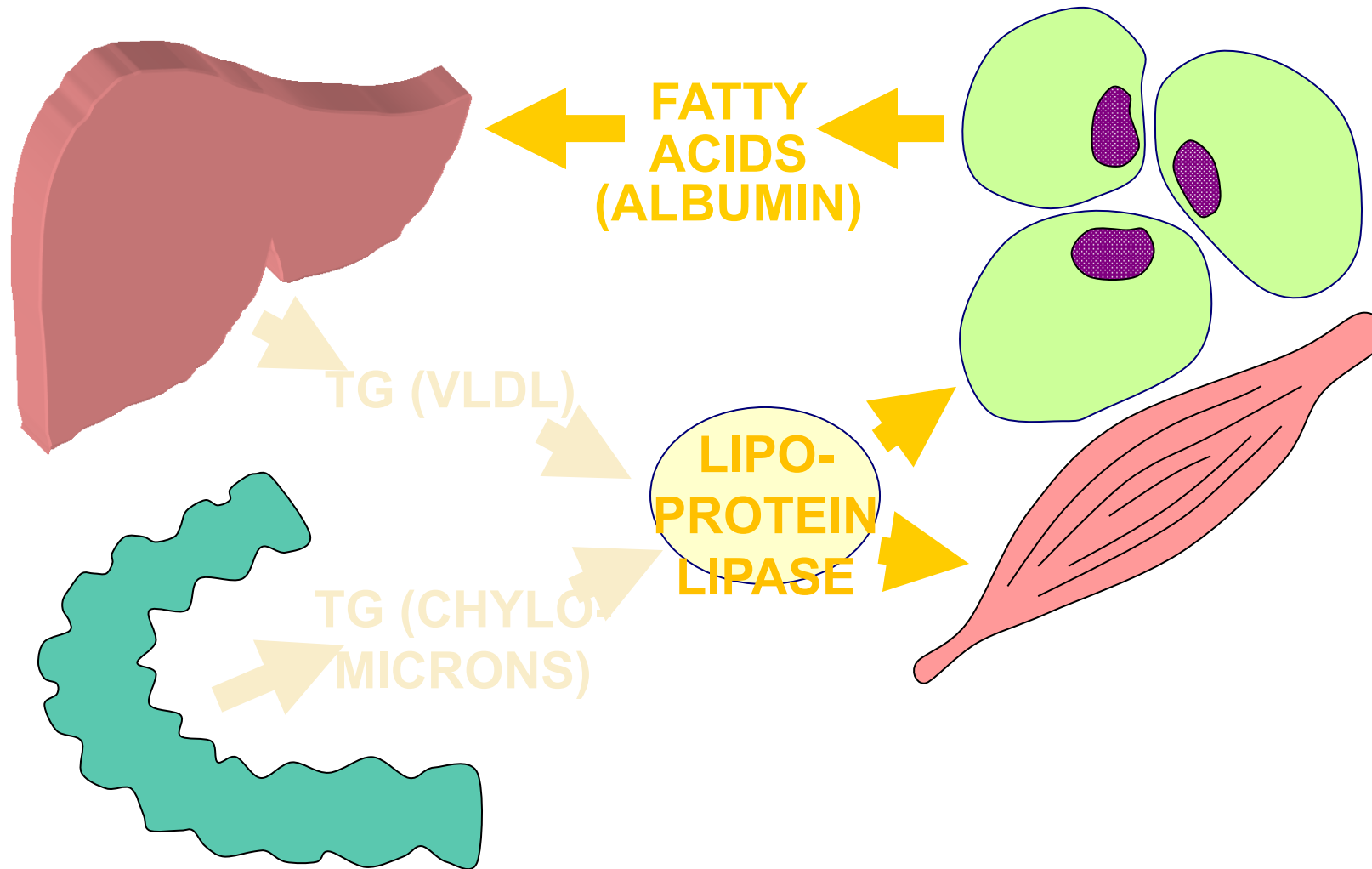
Adaptován
o dle
G...

Normální metabolismus cholesterolu



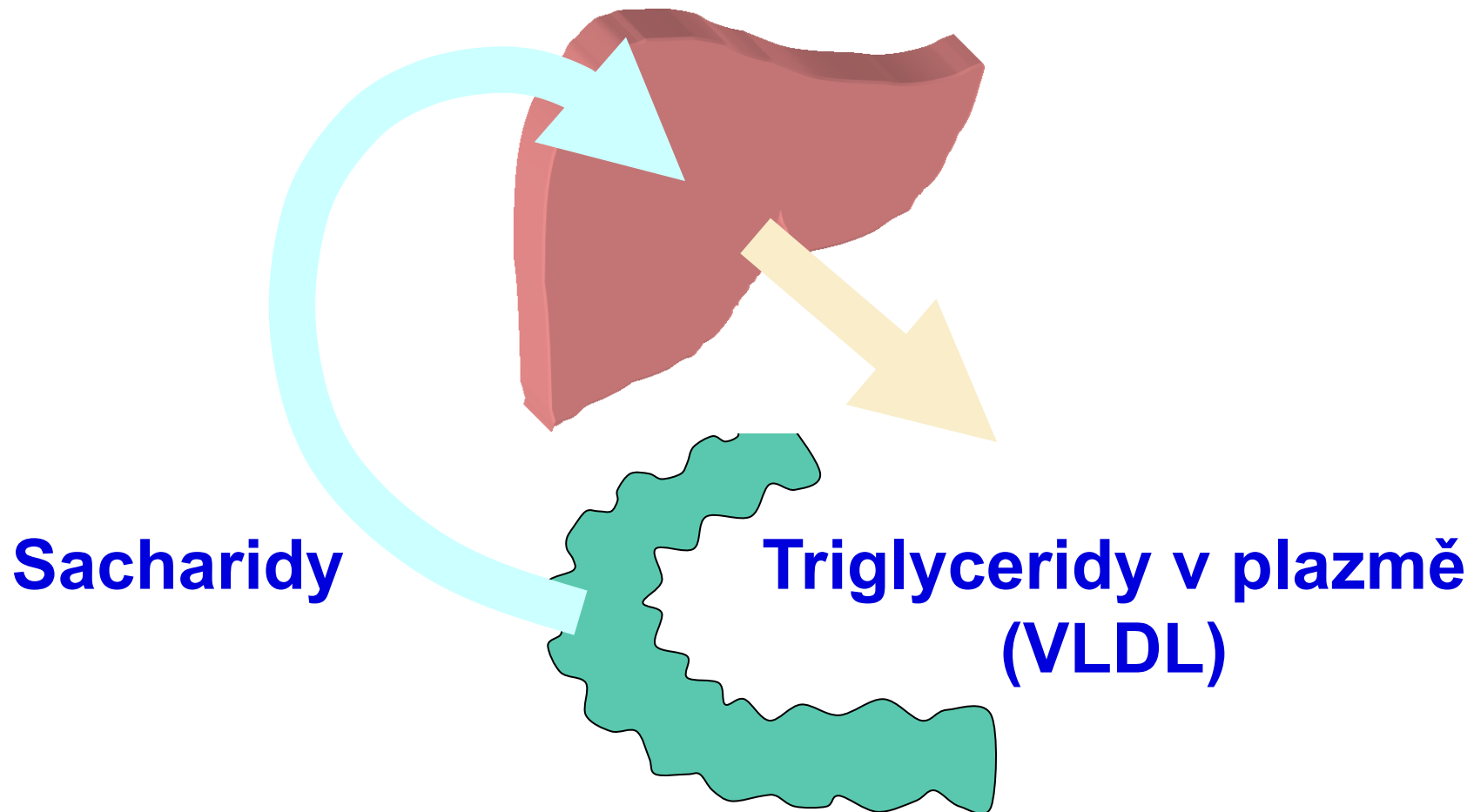
Adaptován
o dle

Volné mastné kyseliny a jejich tok



Adaptován
o dle
Guytona

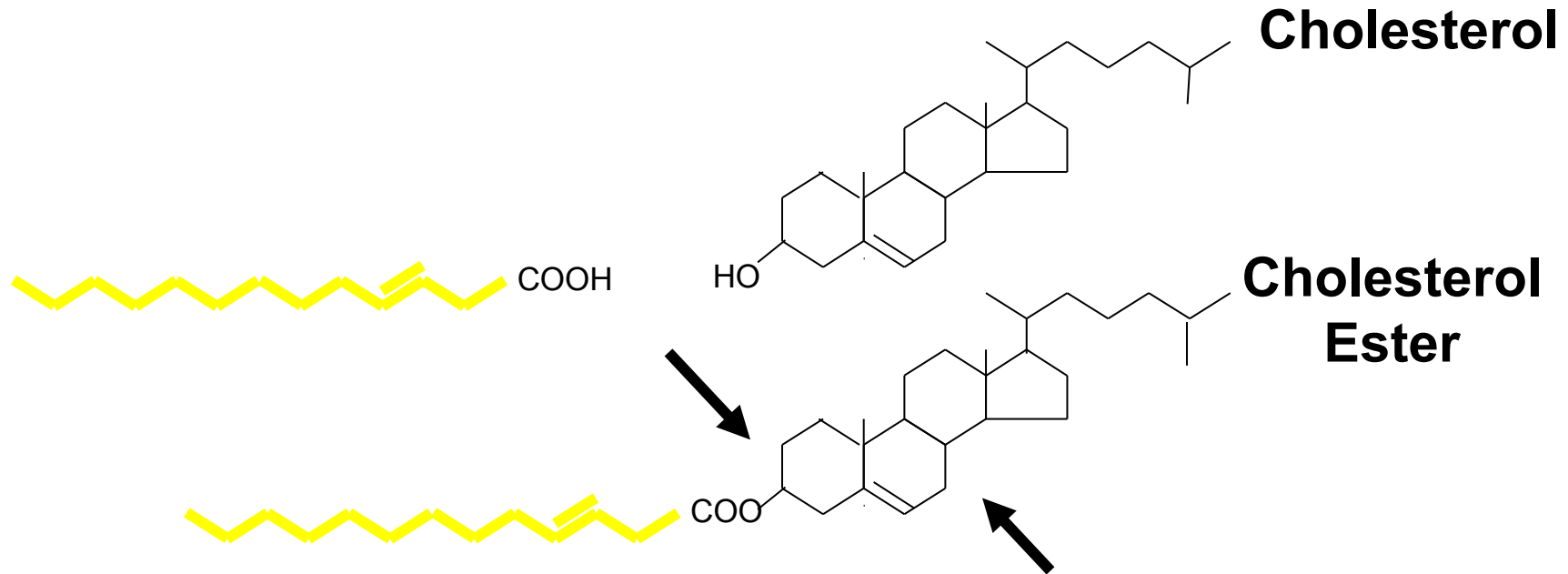
Sacharidy ve stravě zvyšují tvorbu VLDL



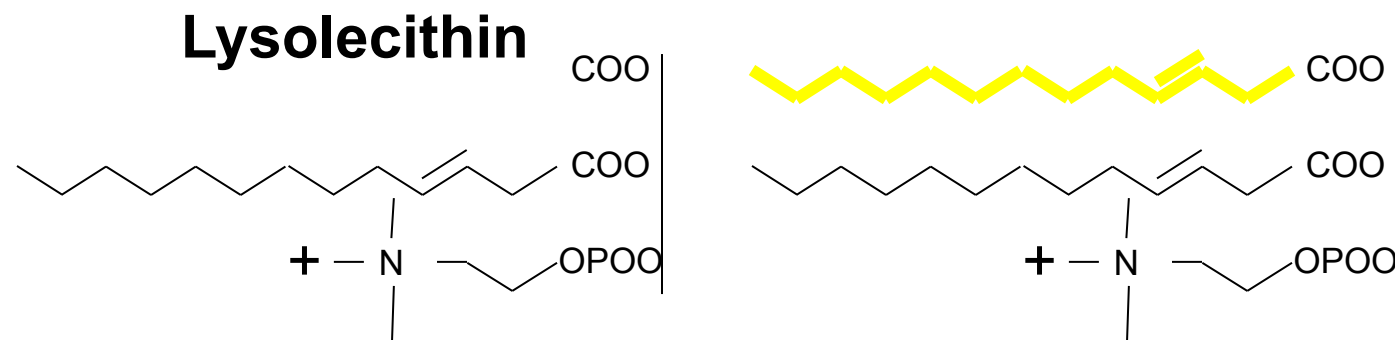
Adaptován
o dle
C. 1

Syntéza cholesterolesterů

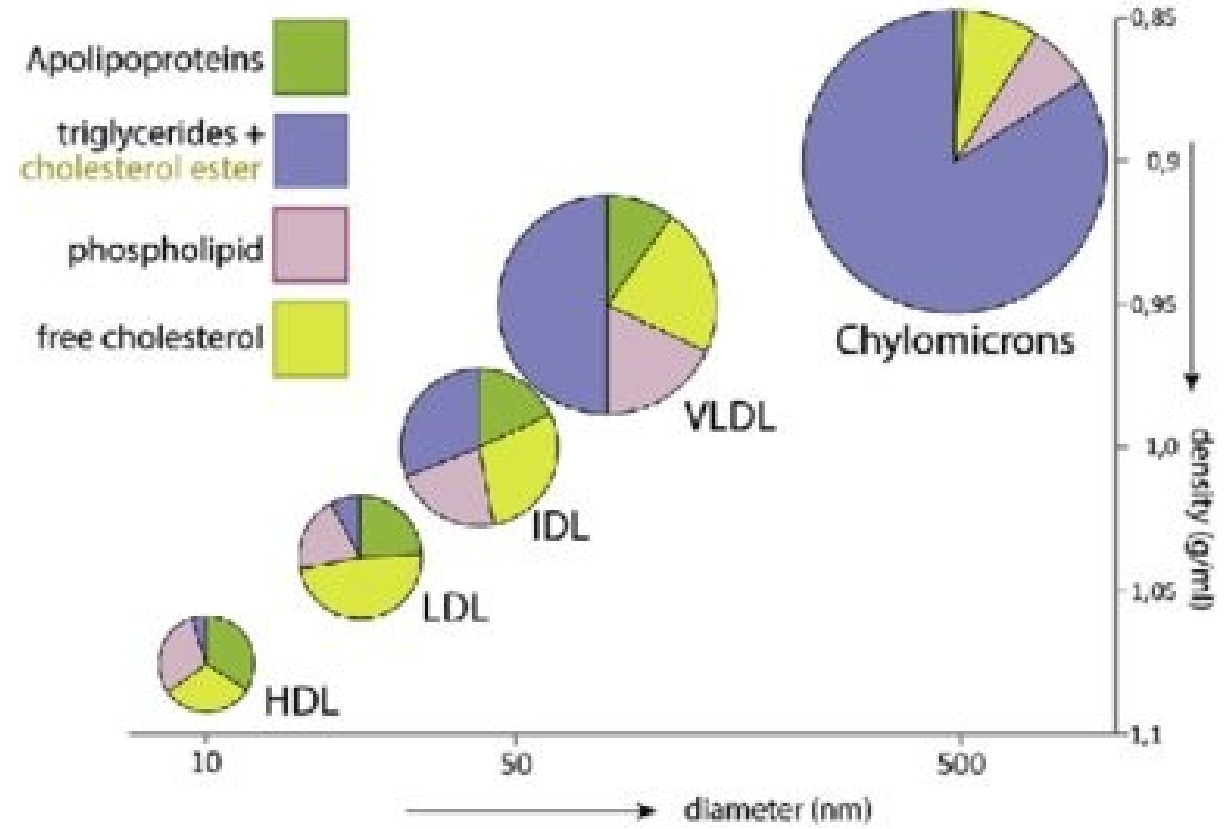
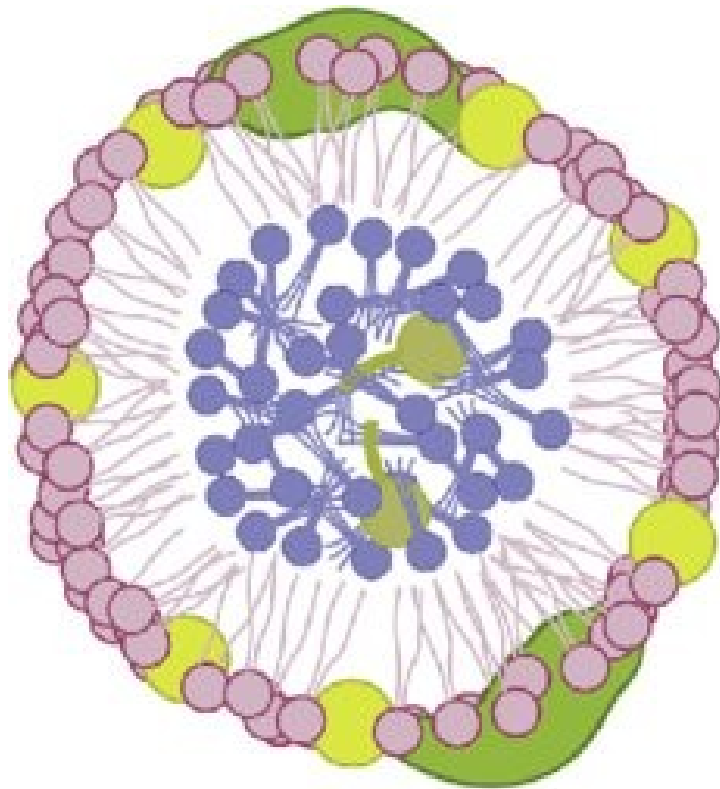
Acyl-cholesterol acyl transferase (ACAT)



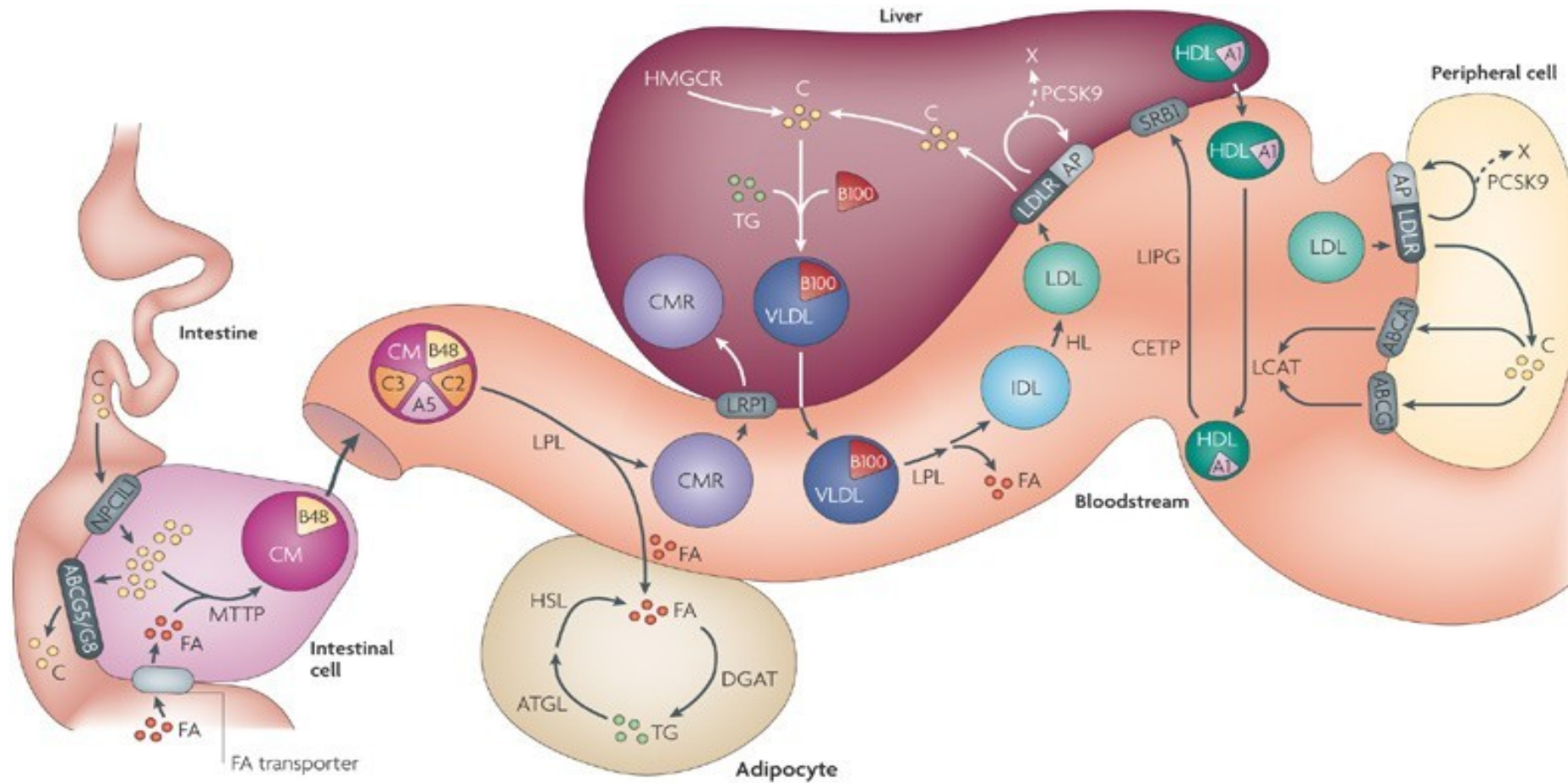
Lecithin-Cholesterol Acyl Transferase (LCAT)



Lipoproteiny



Orgánové souvislosti



Apolipoproteiny

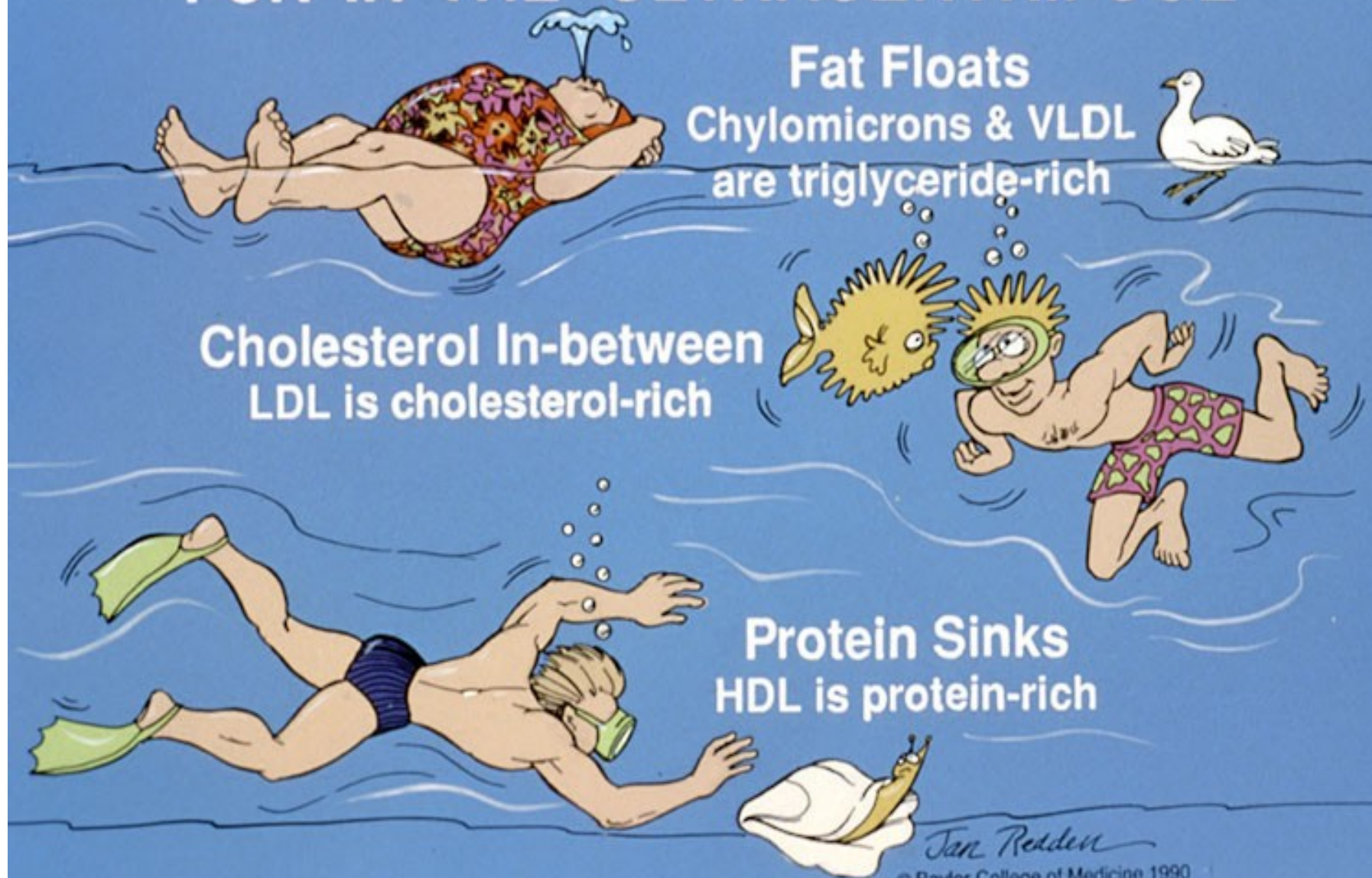
| | |
|----------|--|
| apoA-I | HDL strukturální protein; LCAT aktivátor; RCT |
| apoA-II | HL aktivace |
| apoA-IV | Tg metabolismus; LCAT aktivátor; strava |
| apoB-100 | Strukturální protein všech LP kromě HDL |
| apoB-48 | Váže se na LDL receptor |
| apoC-I | Inhibuje LP vazobu na LDL R; LCAT aktivátor |
| 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

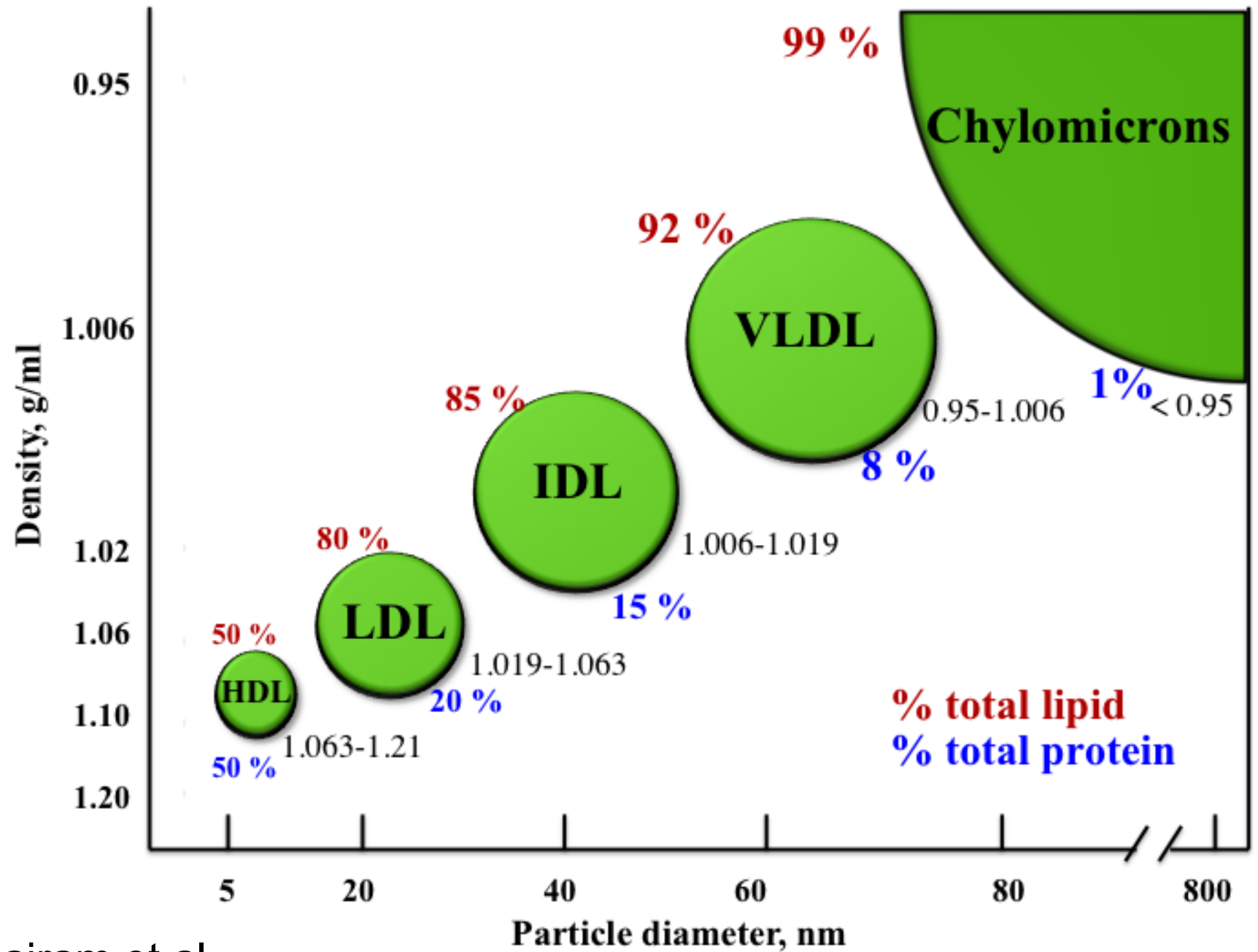
Fat Floats
Chylomicrons & VLDL
are triglyceride-rich

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

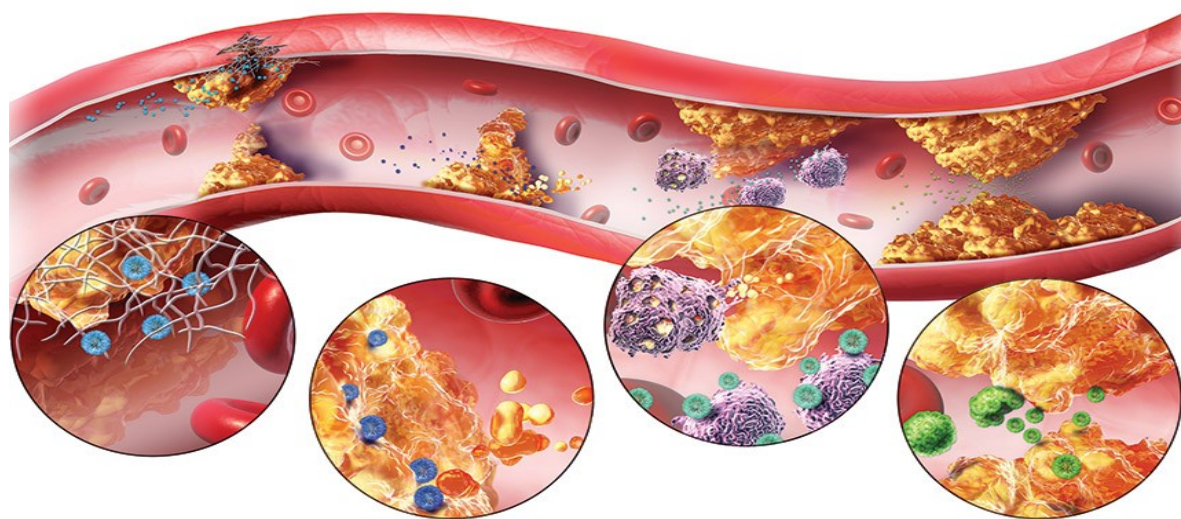
Chron. renální insuficience - ↑ TG

Cholestáza - ↑ CH

Mentální anorexie - ↑ CH

Alkoholismus - ↑ TG

Ateroskleróza – daň za dlouhý život



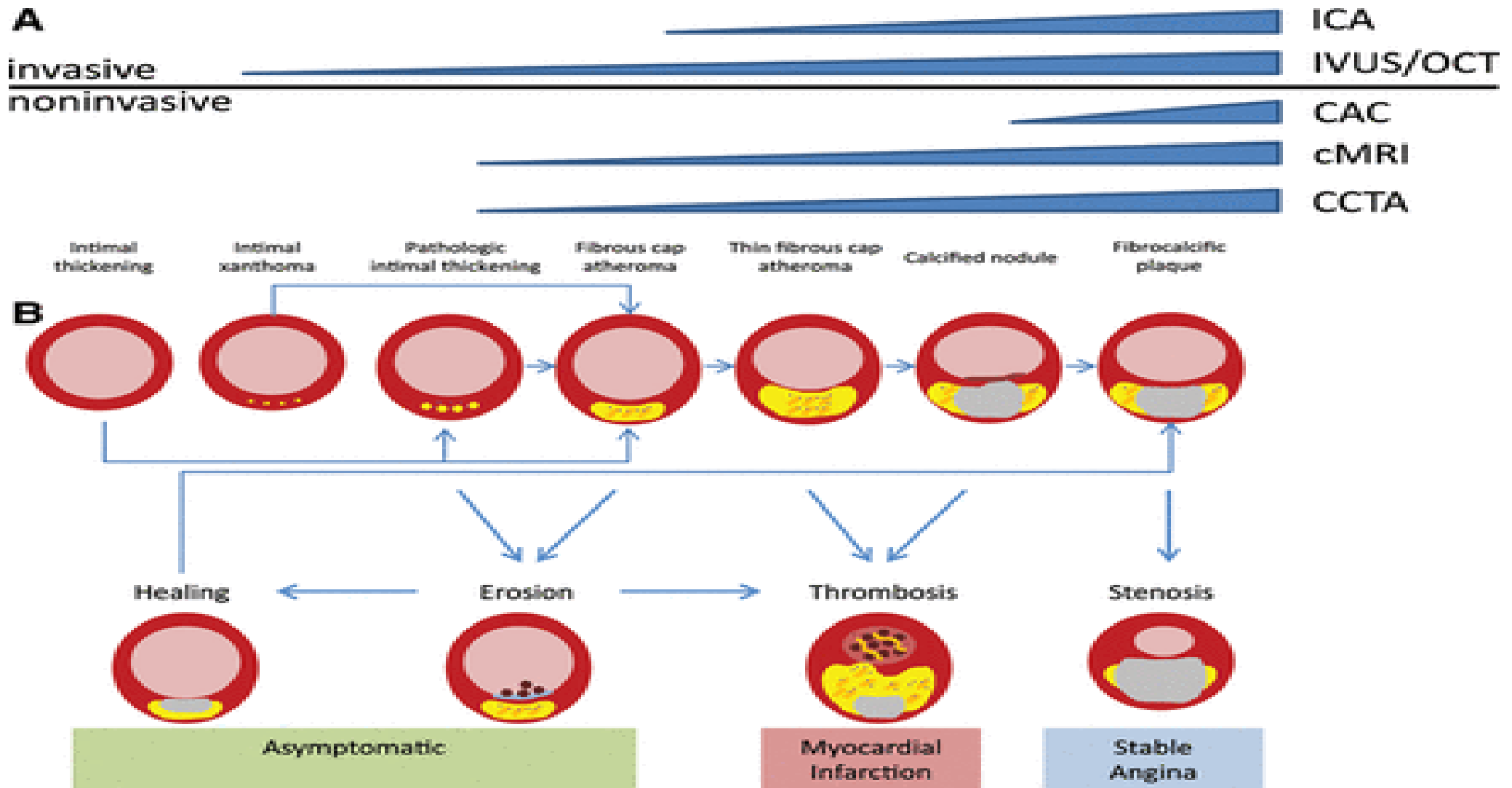
Atherosclerosis is the variable combination of changes in arteries intimae, which consists of focal accumulation of lipids, complicated carbohydrates, blood substances, fibrous tissue and calcium, and associated with changes in media.

(WHO definition)

“Ateroskleróza bez cholesterolu není možná”.

**A.N.Anichkovova
koncepce 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).

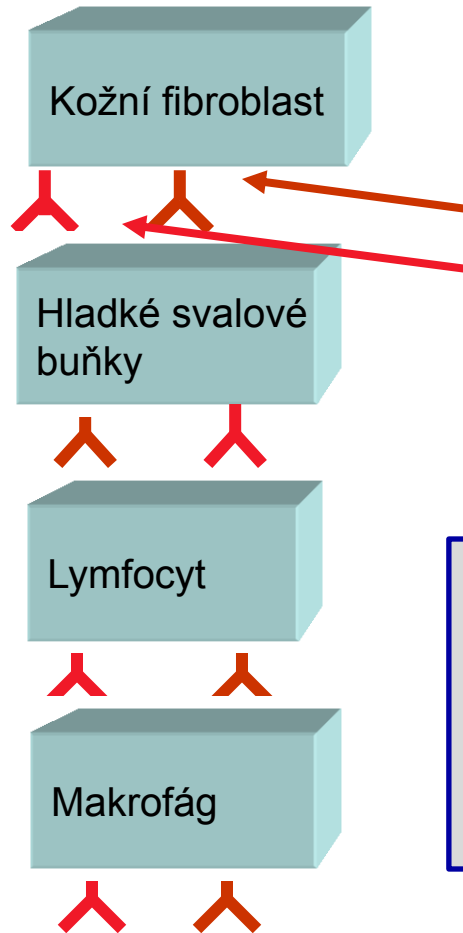
Rossova hypotéza endotelového poškození – chronické poškozování různými mechanizmy (hypertenze, diabetes mellitus, hyperlipidemie, kouření aj.) vede k poruše fce endotelu, adhezi destiček na subendotel. povrch, agregaci, chemotaxi, zvýšení PDGF (Platelet Derived Growth Factor) a tvorbu fibrózního plátu.

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

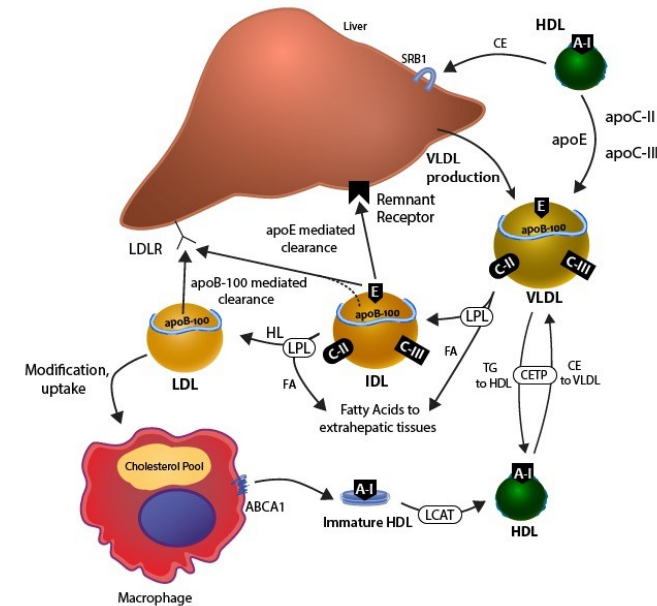
2. Interagují s vychytávacími “scavenger” receptory. LDLP vstupují do buňky nekontrolovanou endocytózou závislou na koncentračním gradientu

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

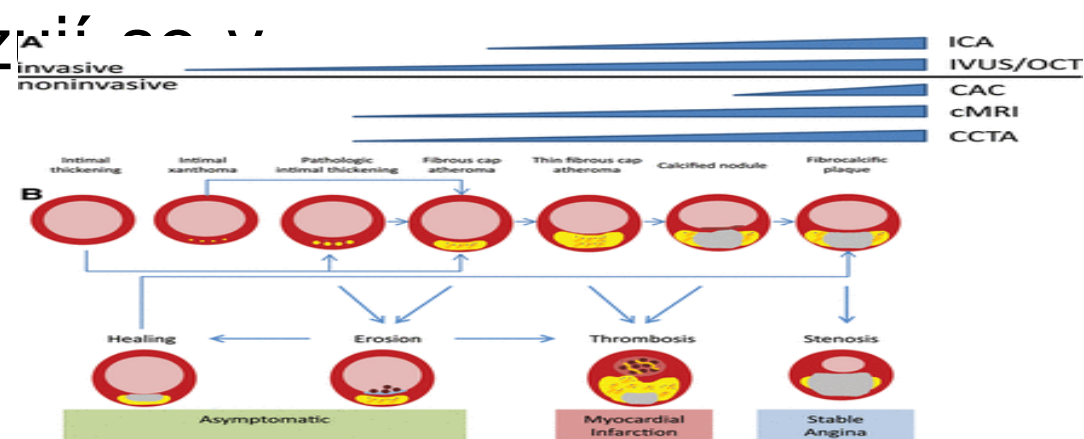
Rozvoj aterosklerózy

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).

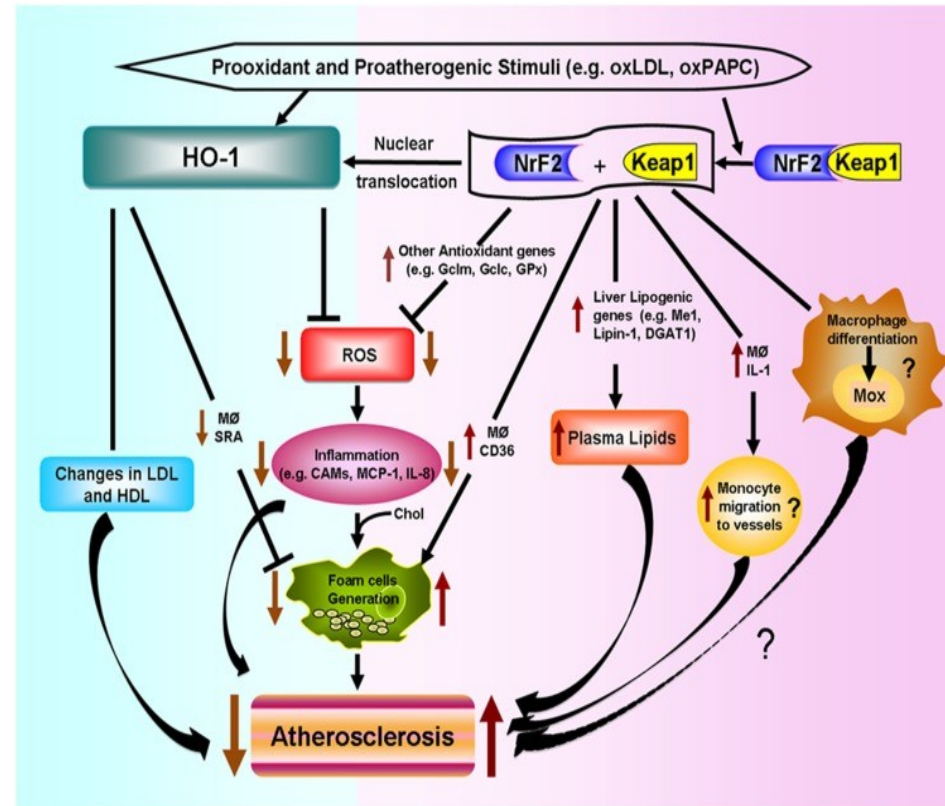
Adherující buňky jsou stimulovány **monocytový chemoatraktický protein-1 (MCP-1)**.

Monocyty procházejí endotelem, usazují se v intimě.



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 ztluštělé 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- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells).

NF- κ B zvyšuje proliferaci VSMC.

Snížená biologická aktivita NO a zvýšený oxidační stres stimulují produkci cytokinů (interleukinů, TNF α , 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, ubichinonem, plasmatickými antioxidanty (β -karoten, vit. C).

Mimo plasmu se fosfolipidy LDL a mastné kyseliny snadno oxidují.

Proces aterogeneze

Aktivované makrofágy produkují enzymy – lipoxygenasy, myeloperoxidasu, NADPH oxidasu.

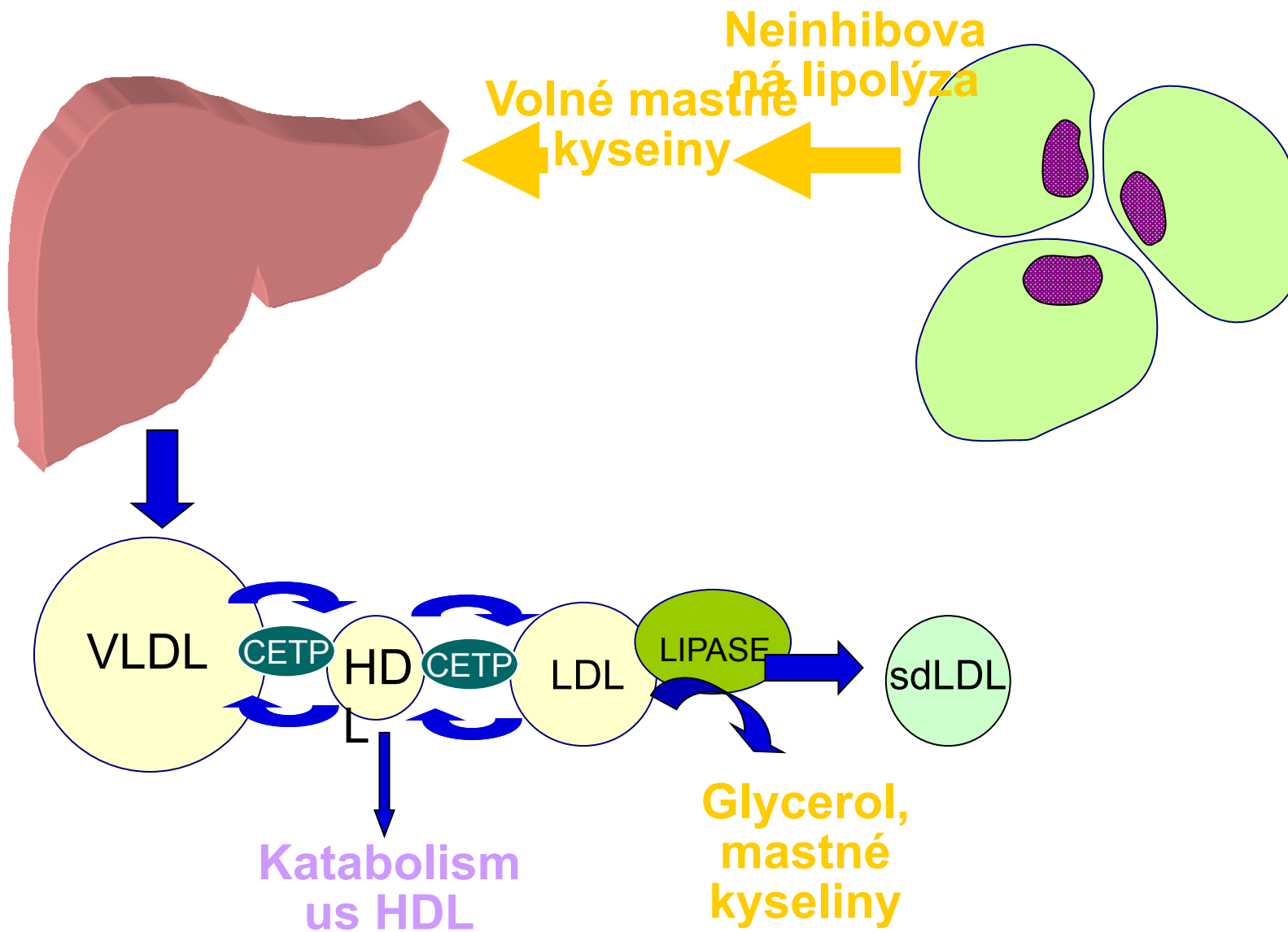
Oxidované LDL jsou cytotoxické pro endoteliální buňky, mitogenní pro makrofágy.

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