

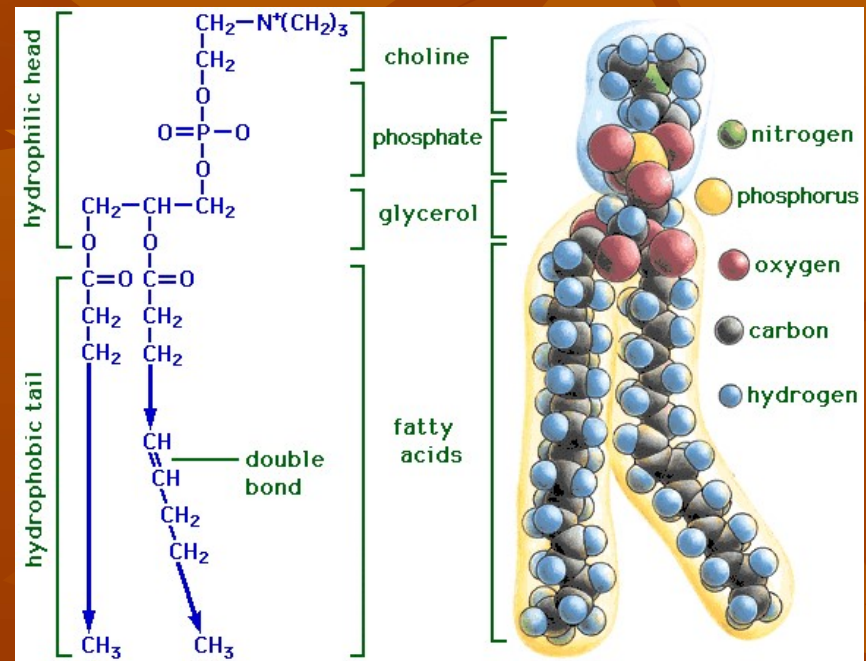
Poruchy lipidového spektra



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

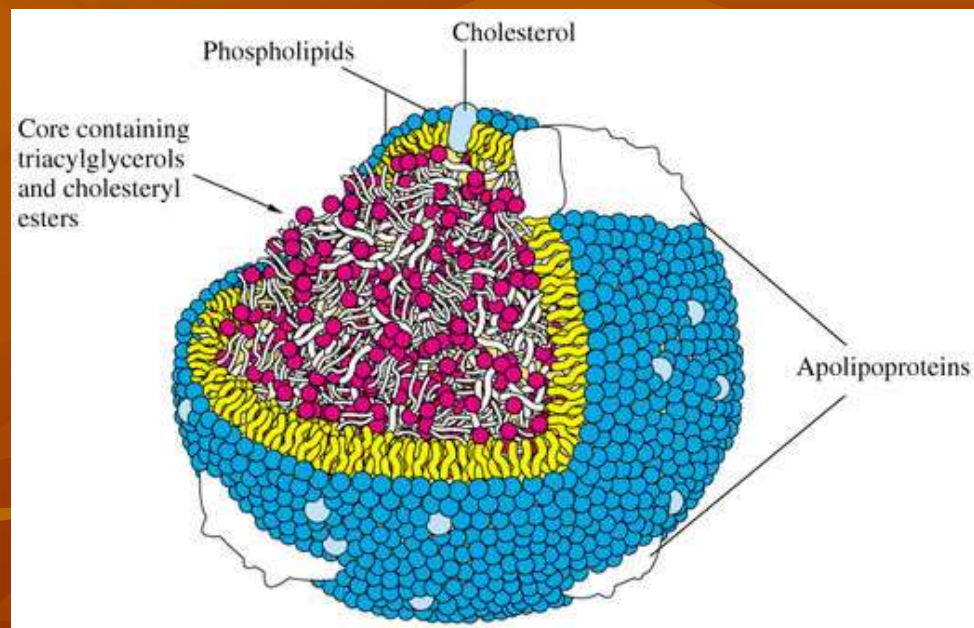
- Zásobárna energie – 1 gram triacylglycerolu obsahuje 39 kJ, dvojnásobné množství oproti sacharidům či proteinům
- Strukturní – amfifilní lipidy (hl. fosfolipidy, cholesterol) tvoří hlavní část buněčných a organelových membrán, myelin v nervovém systému (zejména sfingolipidy, cholesterol)
- Signální – 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

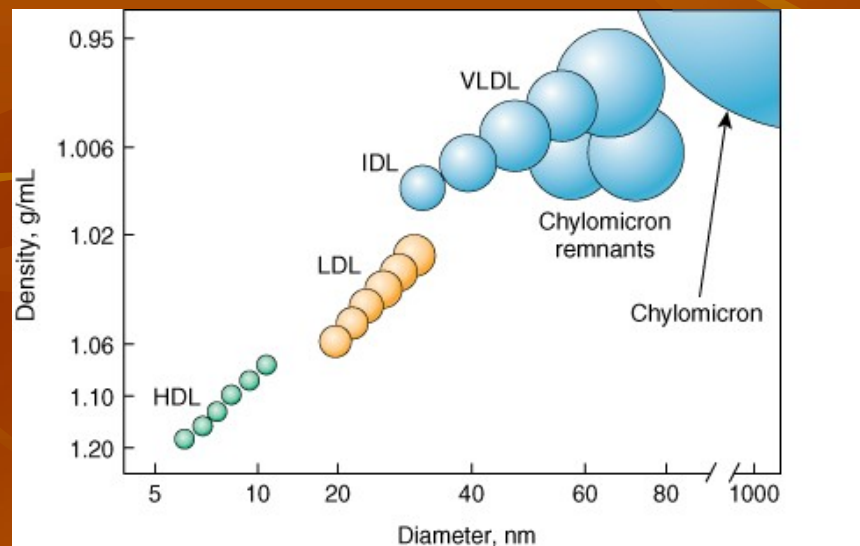
Triacylglyceroly (TAG)

Proteinová složka

Apolipoproteiny (Apo) A-L

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

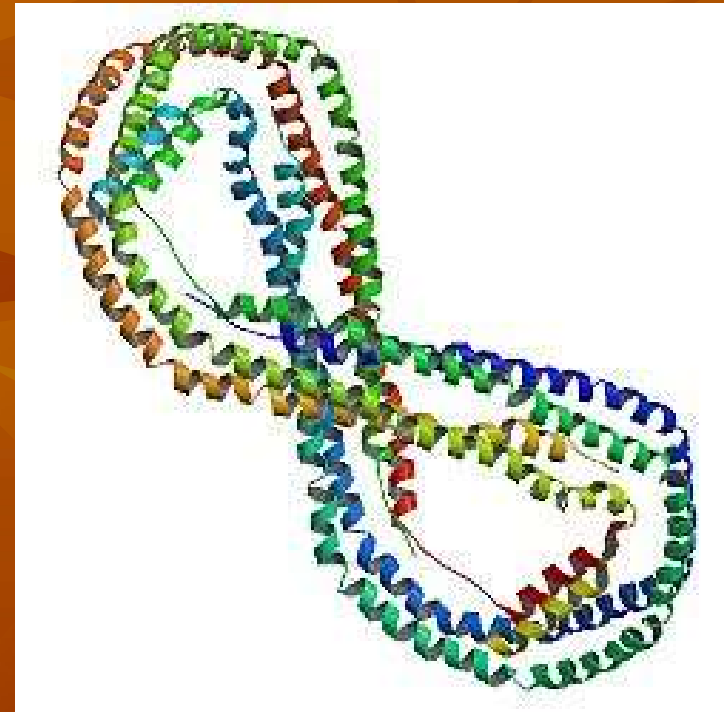


Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

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-L
- Některé apolipoproteiny (A, C a E) můžou být vyměněny mezi jednotlivými částicemi

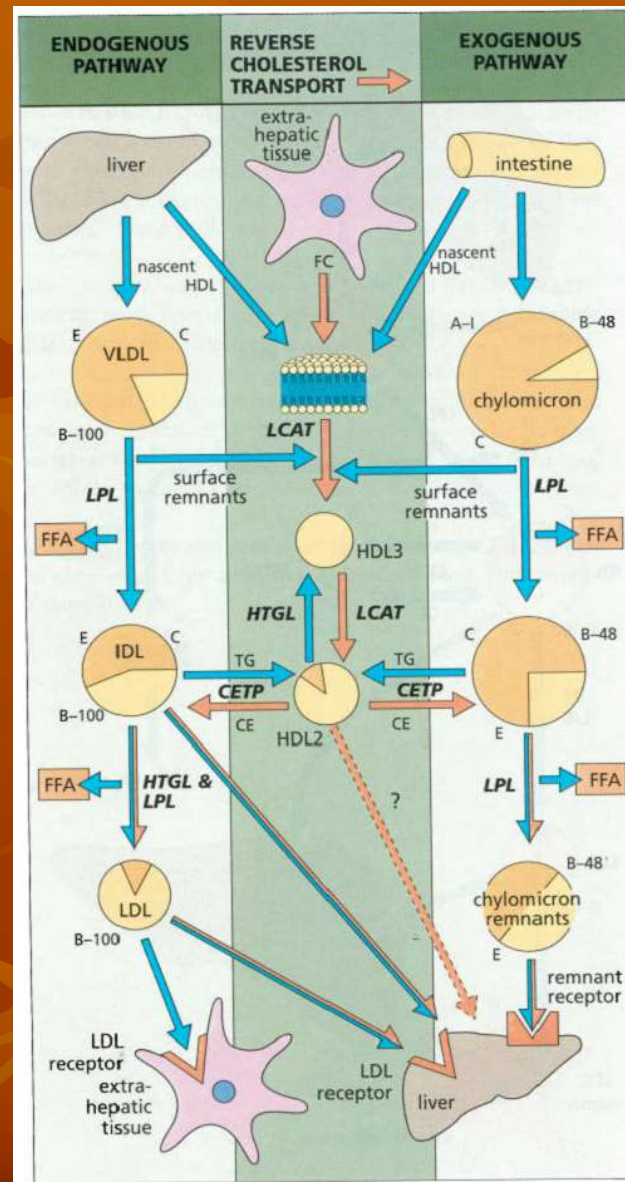
Apolipoprotein A-I



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).

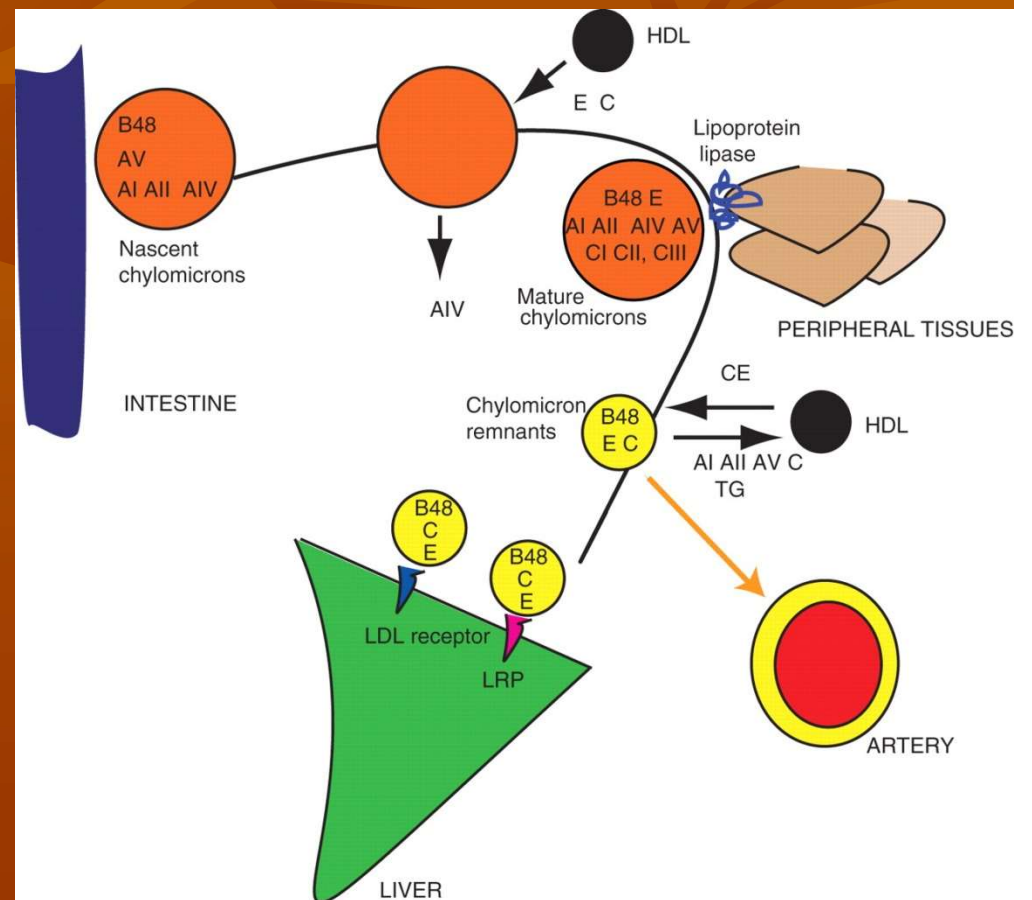
Metabolismus lipoproteinů

- 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



Lipoproteiny – exogenní dráha

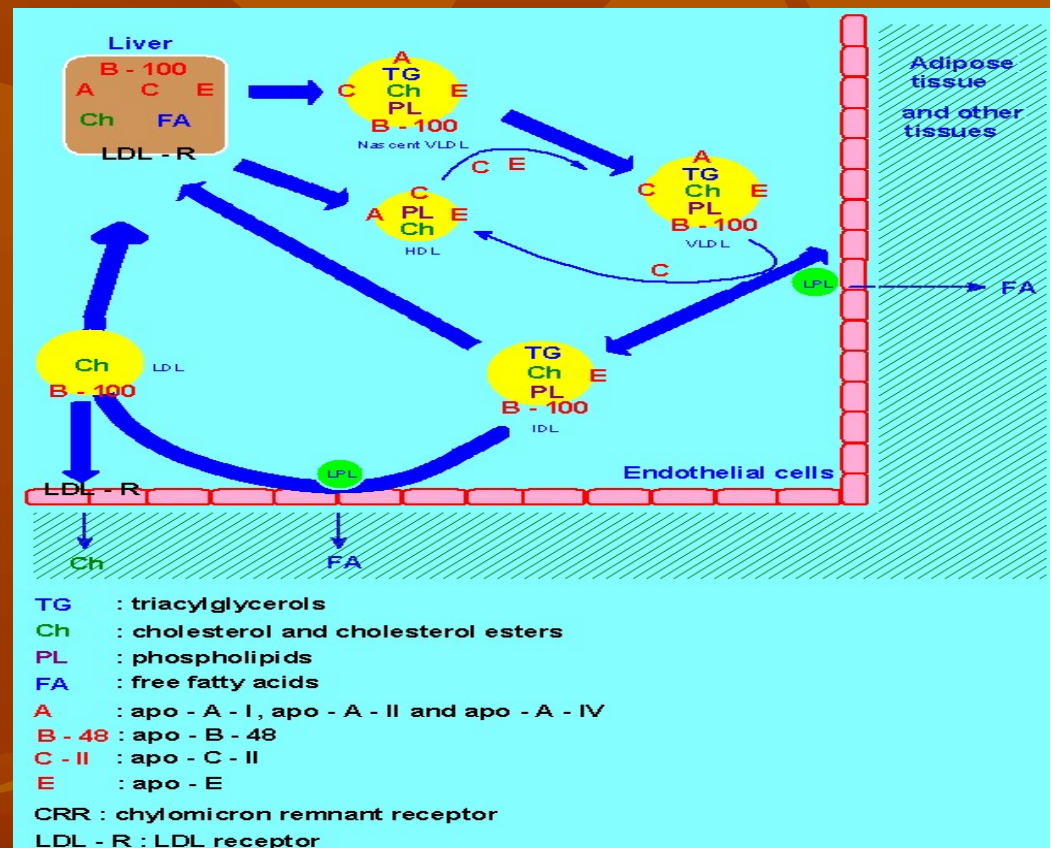
- Chylomikrony jsou velké částice vznikající ve střevě
- Obsahují všechny hlavní typy apolipoproteinů (A, B, C, E), specifickým apolipoproteinem je ApoB-48
- Působením lipoproteinové lipázy (LPL) na endotelu kapilár, indukované APO C-II, se v periférii zbavují TAG, vzniklé FFA prostupují ven z kapilár 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.

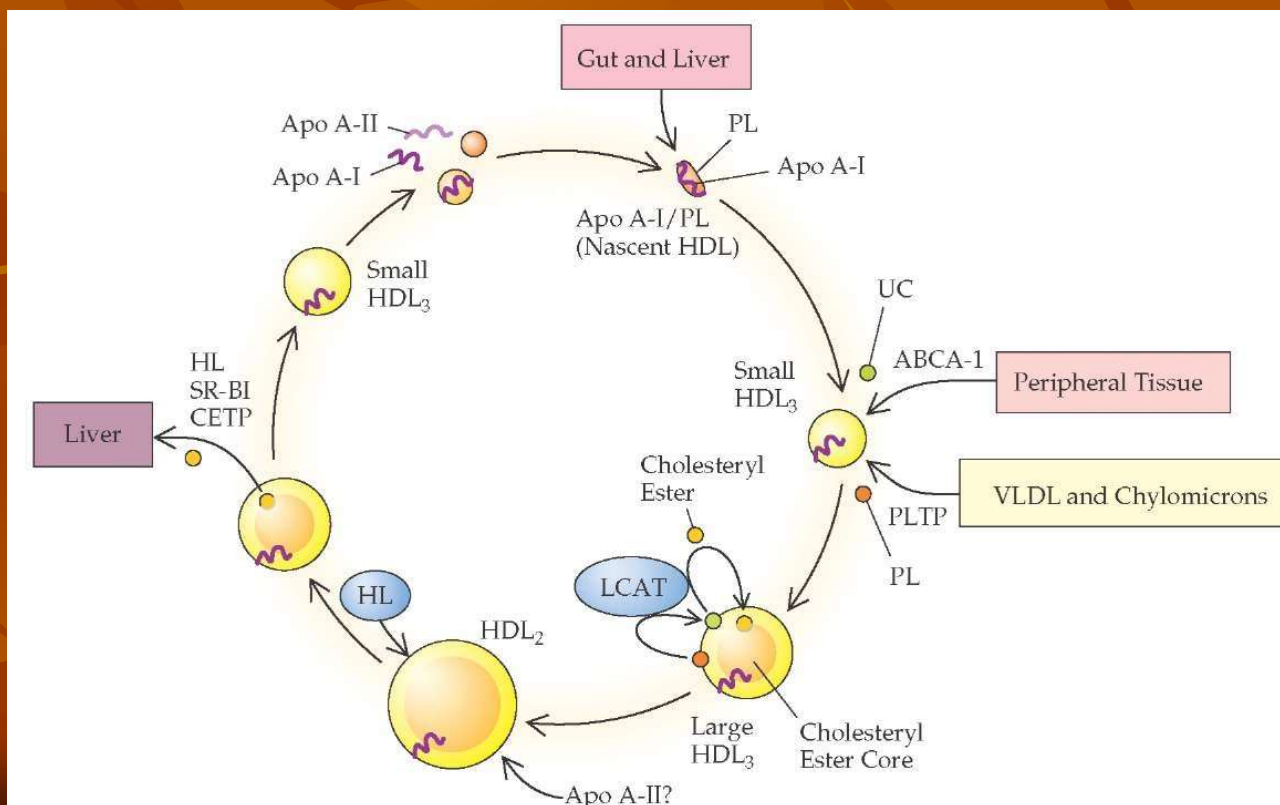
- Clearance LDL je relativně pomalá, proto jsou náchylné k oxidaci a jiným modifikacím



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 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

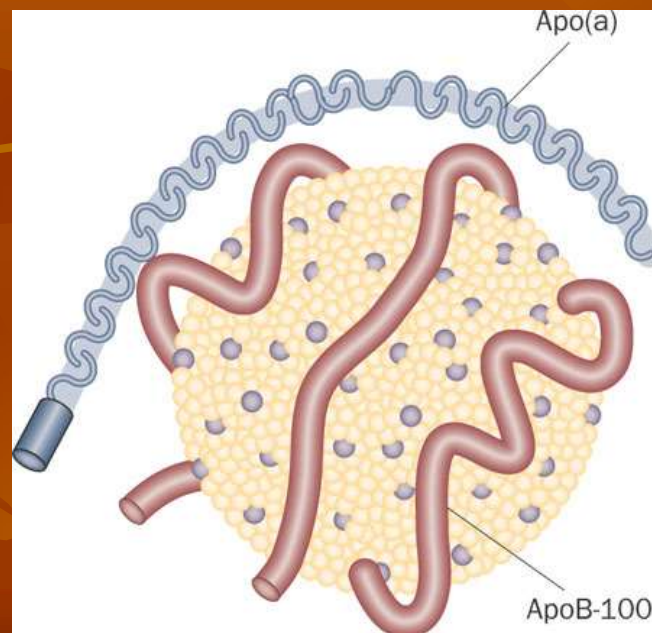
- HDL

■ Aterogenní

- LDL – v subendoteliálním prostoru i 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
- Lipoprotein (a)

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.

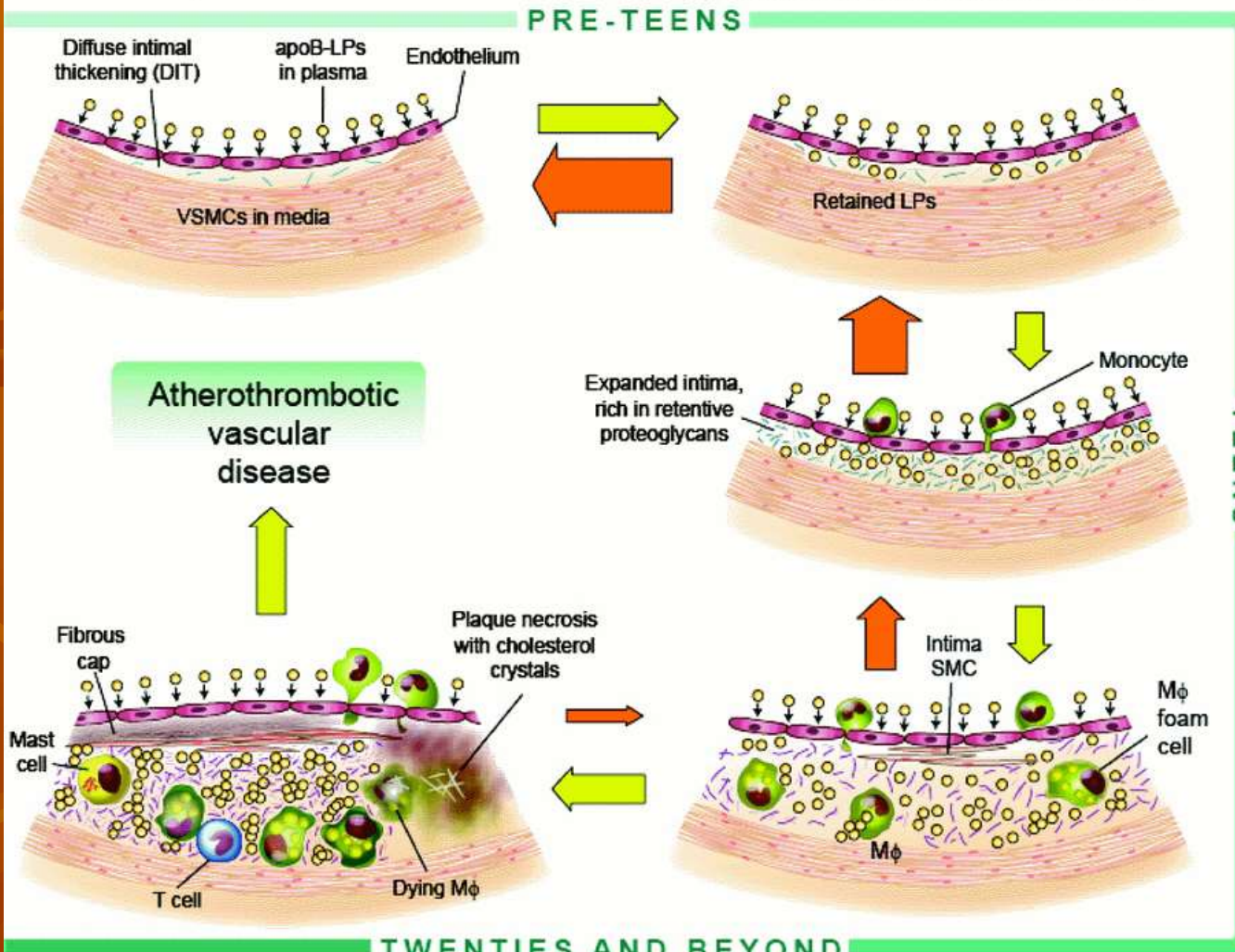


Lipidy a ateroskleróza

- Aterogenní lipoproteiny (zejména oxidované LDL) poškozují cévní endotel a skrze „propustné spoje“ se dostávají do prostoru pod ním, kde jsou vychytávány scavengerovými receptory makrofágů
- Akumulace lipidů v subendoteliálním prostoru vede k přeměně makrofágů v tzv. pěnové buňky, jejich aktivaci a rozvoji zánětlivé reakce
- Aterogenní lipoproteiny jsou důležitým rizikovým faktorem pro vznik aterosklerózy
- Těžko však říci, který z uvedených mechanismů (akumulace lipidů, autoimunitní reakce, poškození endotelu) je primární, typicky probíhají současně

- 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



Atherothrombotic vascular 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 ϕ 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

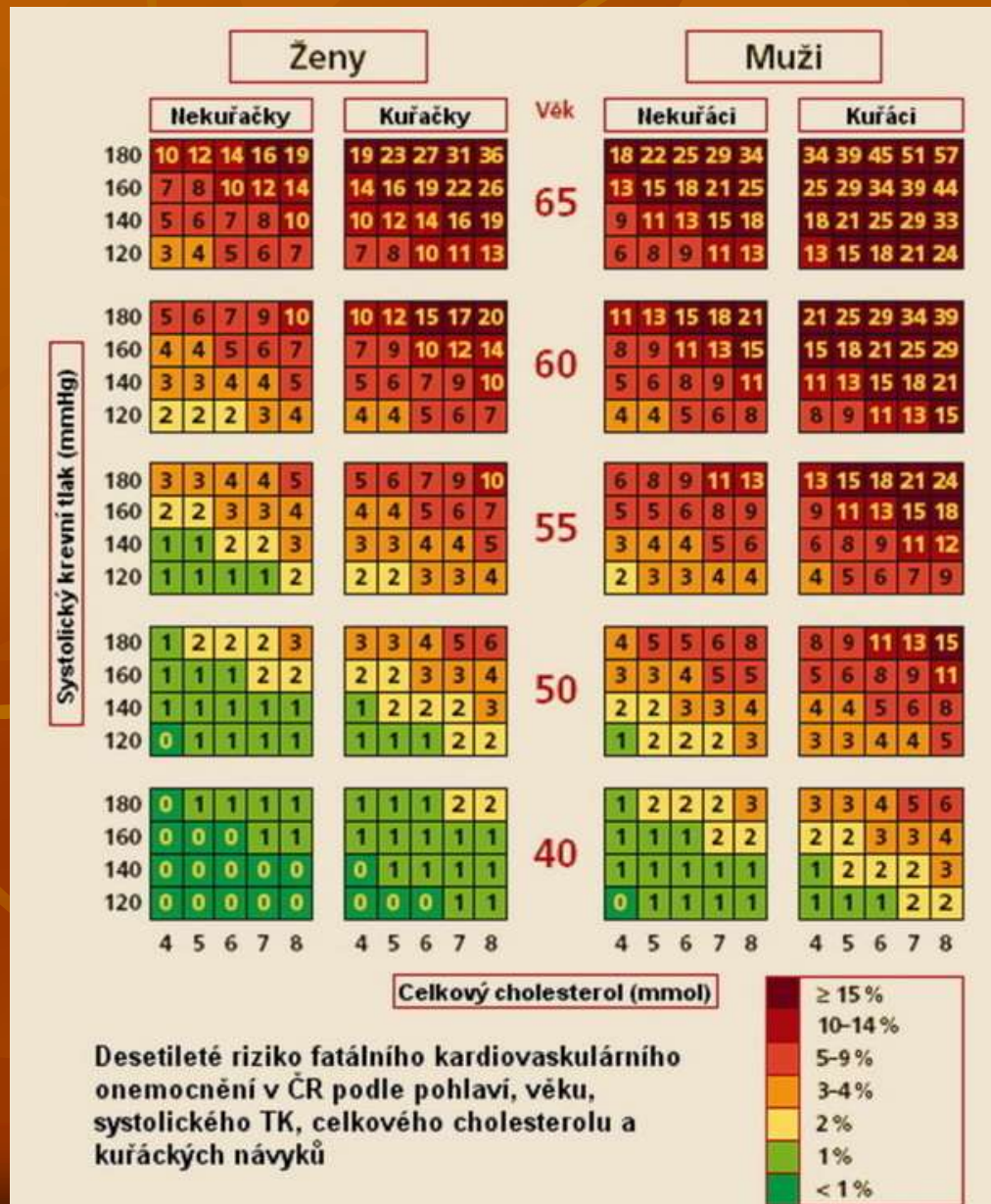
- Continued responses to LP retention, e.g., M ϕ foam cell formation and SMC migration
- LP retention starts to accelerate
- Lowering plasma apoB LPs and other risk factors can still promote removal of atherogenic components, promote regression, and prevent further responses and future disease

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:

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

Cholesterol a kardiovaskulární riziko



Cílové hodnoty krevních lipidů

Doporučení České společnosti pro aterosklerózu, 2007:

Pacienti	Bez komplikací	Riziková (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		

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

Familiární hyperlipoproteinémie typ 1

- velmi vzácná (1/1000000)
- Hypertriacylglycerolémie s velkým množstvím cirkulujících chylomikronů
- Defekt LPL 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 hyperlipoproteinémie typ 2

- Častá, synonymum: familiární hypercholesterolémie (FH)
- Příčinou defekty LDL-receptoru, vzácněji ApoB-100 (různá místa genů)
- 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
- Jako typ IIb se někdy označuje smíšená hyperlipidémie (název familiární hyperlipoproteinémie typ 2 odkazuje spíše k fenotypu než ke konkrétní příčině)

FH - komplikace

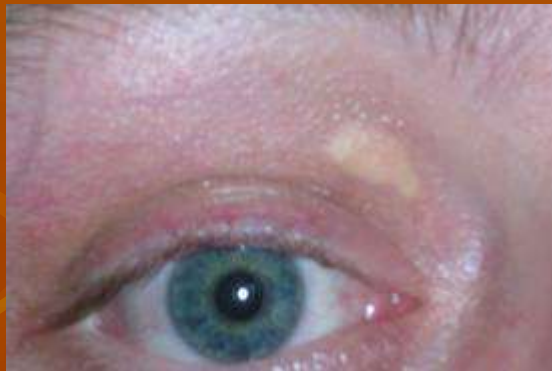
- U heterozygotů IM ve 3.-5. dekádě, u homozygotů před 20. rokem věku
- Nutnost plazmaferézy (extrakorporální precipitace LDL heparinem), v těžkých případech indikace k transplantaci jater

Polygenní hypercholesterolémie

- Kombinace „nevýhodných“, cholesterol zvyšujících běžných polymorfismů genů pro ApoB, ApoE, ApoC-II, ApoC-III (inhibuje LPL), LPL 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

Klinické projevy závažné hypercholesterolémie

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

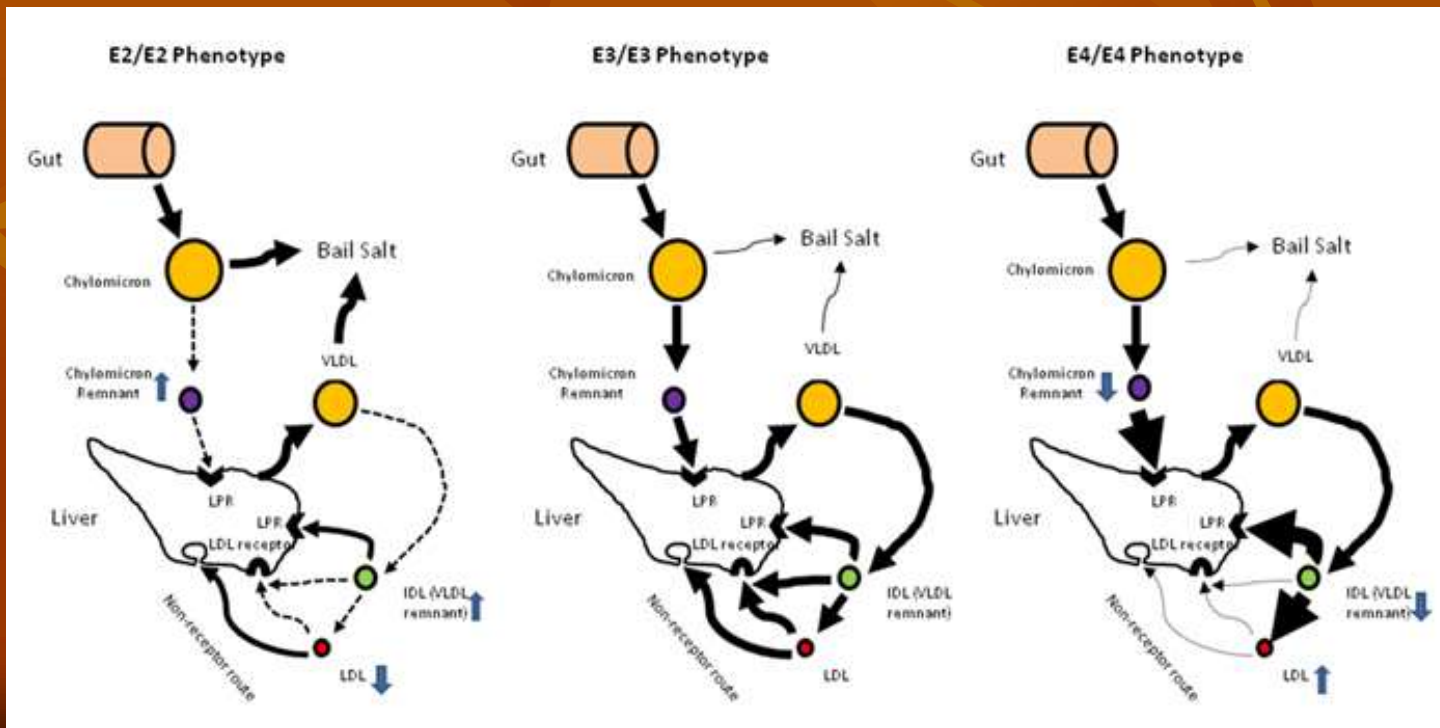


Kombinovaná hyperlipidémie

- 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
- Monogenní formy většinou způsobené variantami genů pro ApoC-II, Apo-C-III a CETP
- Variabilní fenotyp, často sdružený s inzulinovou rezistencí
- 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 3 (familiární dysbetalipoproteinémie)

- ApoE se vyskytuje ve třech funkčně odlišných izoformách, E2, E3, E4, které jsou kódovány třemi běžnými alelami ϵ_2 , ϵ_3 a ϵ_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 ϵ_2/ϵ_2 je však odbourávání narušeno v důsledku jejich nezávislého genetického defektu a/nebo metabolického onemocnění (např. DM2)



ApoE a FDBL

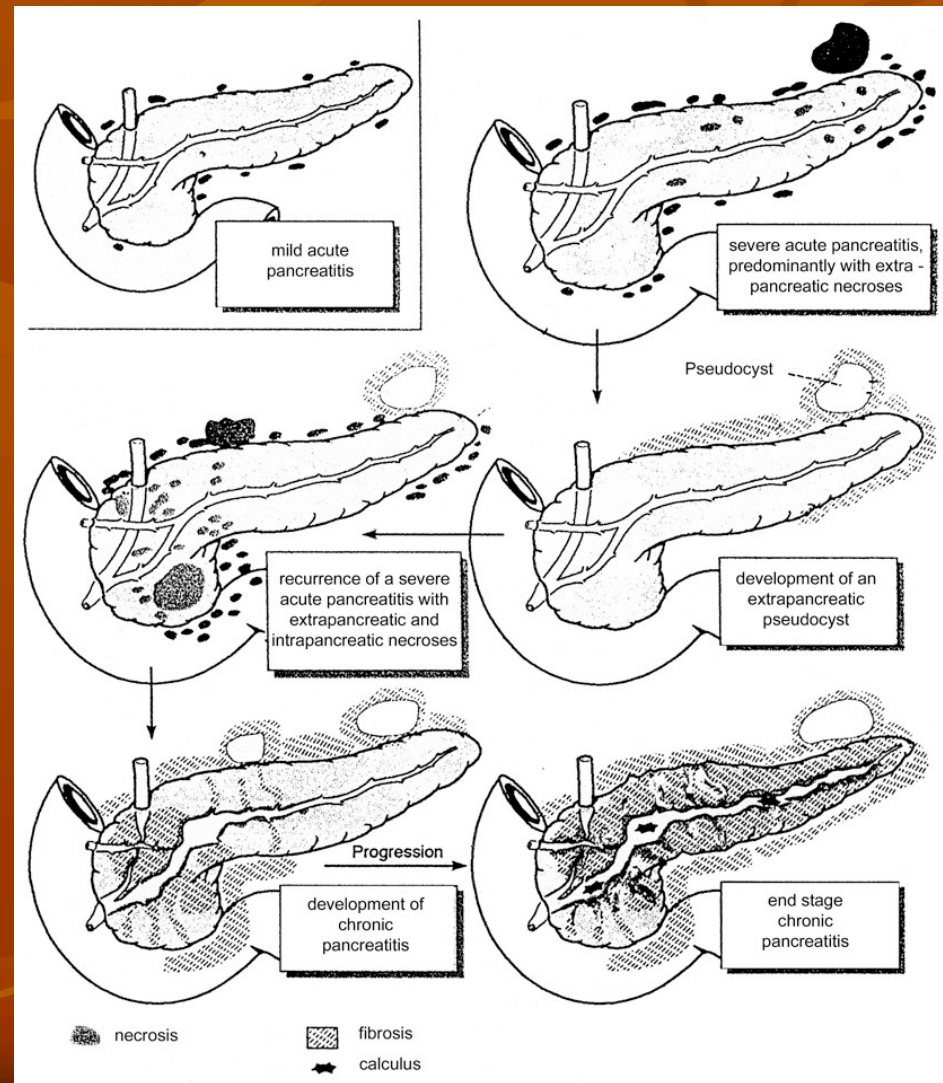
- Vzniká tak choroba známá také jako familiární dysbetalipoproteinémie (FDBL, FH III)
- FDBL může být způsobena i vzácnými mutacemi ApoE, pak je dominantně dědičná s vysokou penetrancí
- Laboratorně elevace TAG (více) i cholesterolu (méně), klinicky xantomy a předčasná ateroskleróza
- Většina homozygotů $\epsilon 2/\epsilon 2$ 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)

Familiární hyperlipoproteinémie typ 4

- Familiární hypertriacylglycerolémie
- Geneticky heterogenní onemocnění
- Příčinou deficiencie LPL nebo nadprodukce 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 5

- 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
- V rozvoji pankreatitid při hyperTAGémii se pravděpodobně uplatňuje cytotoxické poškození acinárních buněk neesterifikovanými FFA



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 ↑VLDL (sekundárně také ↓HDL)
- Neesterifikované FFA také přímo cytotoxicky poškozují β -buňky pankreatu

Léčebné strategie

- Úprava životního stylu
- Snížení kalorického příjmu, nízkotučná (při \uparrow cholesterolu) a nízkosacharidová (při \uparrow TAG dieta)
- Farmakoterapie: statiny (inhibují syntézu cholesterolu), fibráty, niacin (snižují syntézu VLDL), pryskyřice, ezetimib (snižují střevní absorpci lipidů)
- V těžkých případech aferéza, výjimečně i transplantace jater
- U monogenních defektů genová terapie

Děkuji za pozornost

