

Metabolismus lipoproteinů, dyslipoproteinemie

Autoři

Prof. MUDr. Jaroslav Dršata, CSc., doc. PharmDr. Iva Boušová, Ph.D.

(drsata@faf.cuni.cz)

Katedra biochemických věd

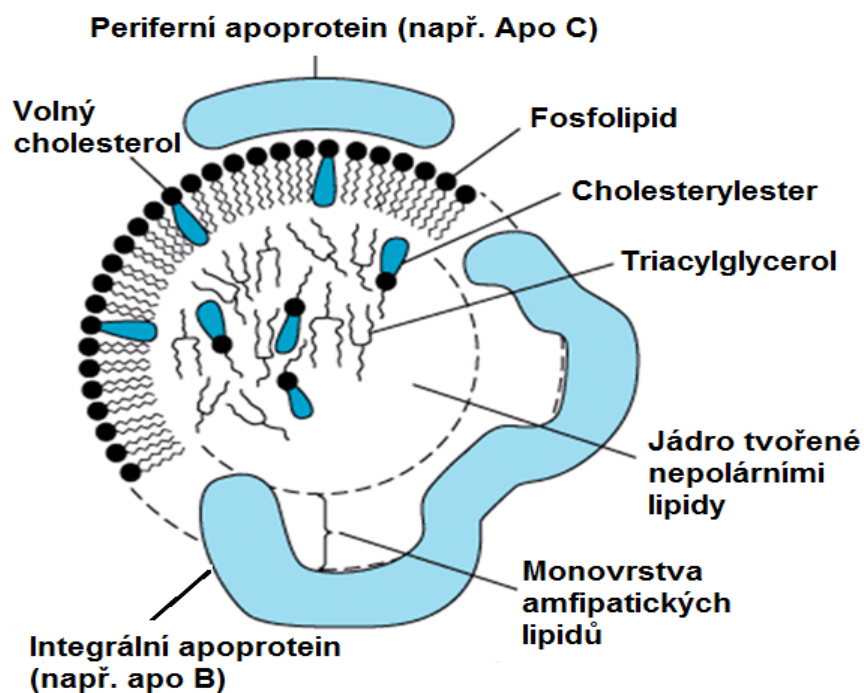
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Transport lipidů, pocházejících z potravy i syntetizovaných v organismu, je mezi jednotlivými tkáně a orgány umožněn díky vzniku lipoproteinových částic. Jedná se o komplexy nepolárních (triacylglyceroly a estery cholesterolu) a amfipatických lipidů (fosfolipidy, cholesterol) s proteiny (tzv. apoproteiny), které umožňují přenos lipofilních látek v hydrofilním prostředí krevní plasmy. Kromě toho, že umožňují transport lipidů, působí apoproteiny jako kofaktory a regulátory enzymů metabolizujících lipoproteiny, umožňují jejich vazbu na specifický receptor na buněčné membráně a jsou potřebné pro tvorbu a sekreci lipoproteinů v buňkách. Lipoproteiny vznikají v jaterních a střevních buňkách a liší se složením, hustotou a funkcí. Klasifikace jednotlivých frakcí je v současnosti založena na jejich hustotě, která závisí na obsahu nepolárních lipidů (zejm. triacylglycerolů) v jádře lipoproteinu. Poruchy tvorby a utilizace lipoproteinů vedou ke vzniku dyslipoproteinemií (hyper- a hypolipoproteinemií), které jsou buď vrozené, nebo získané, doprovázející jiná onemocnění (např. diabetes mellitus). Cílem této lekce je popsat základní procesy vzniku a metabolismu lipoproteinů, jejich funkce a složení. Diskutován je rovněž metabolismus cholesterolu, jako nedílné součásti lipoproteinů, a jeho regulace. V poslední části jsou popsány poruchy metabolismu lipoproteinů – dyslipoproteinemie, jejich klasifikace a klinické projevy.

Lipoproteiny

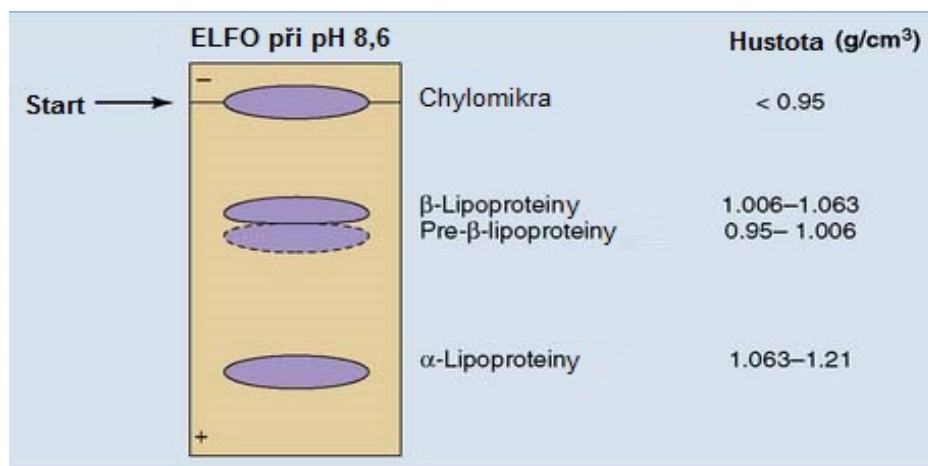
Metabolismus látek v těle je spojen s jejich transportem mezi tkáněmi a orgány. Co se týká **lipidů**, vzhledem k jejich relativní nerozpustnosti ve vodném prostředí tvoří tyto látky komplexy se specifickými proteiny – **apolipoproteiny** nebo též **apoproteiny**, za vzniku částic, nazývaných **lipoproteiny**. Lipoproteiny hrají nezbytnou roli v transportu lipidů krevním řečištěm. V krvi by se jinak volné hydrofobní triacylglyceroly integrovaly do kapének, působících tukovou embolií. Naopak amfifilní lipidy by se uložily do membrán krvinek a rozpustily by je.

Lipoproteiny se skládají z jádra tvořeného nepolárními lipidy, obaleného jednovrstevným obalem z amfipatických lipidů. Obal poskytuje povrchu částic polární vlastnosti a tím brání v agregaci na větší částice (Obr. 1). Příkladem lipoproteinu jsou např. částice uvedené v předchozí kapitole – chylomikra.



Obr. 1. Schéma struktury lipoproteinů (upraveno z Murray et al. 2003)

Původně byly lipoproteiny považovány za velké molekuly, teprve později byly analyzovány jako komplexy lipidů s proteiny. Postupně byly rozlišeny, identifikovány a izolovány různé frakce. Starší metody separace a identifikace jednotlivých frakcí lipoproteinů byly založeny na klasické elektroforéze, založené především na pohybu proteinové složky částic v elektrickém poli. Analogicky byly jednotlivé frakce označeny podle toho, jak putovaly v elektrickém poli spolu s ostatními plasmatickými bílkovinami. Vedle frakce „sedící“ z důvodu malého celkového náboje při elektroforéze na startu (označované někdy „origo“, „start“) a odpovídající chylomikrům tak byly rozlišeny α -lipoproteiny, β -lipoproteiny a pre- β -lipoproteiny (Obr. 2).



Obr. 2. Elektroforéza lipoproteinů plasmy (upraveno z Anonymní autor 2016)

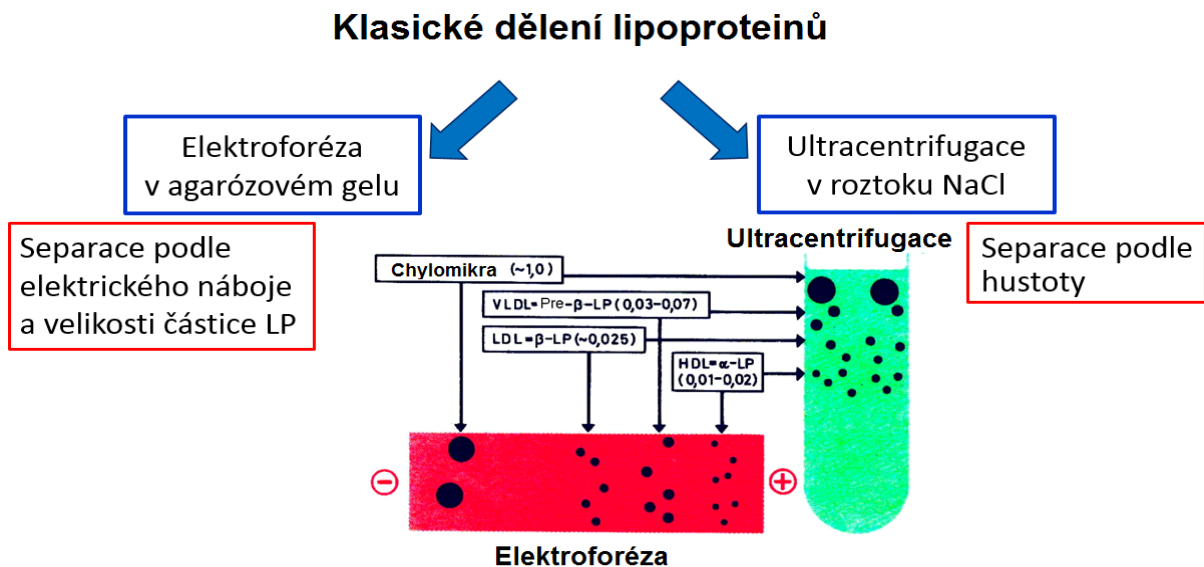
Elektroforetické dělení lipoproteinů je pouze semikvantitativní a v dnešní laboratorní diagnostice poruch lipidového metabolismu nestačí.

Po zdokonalení metod ultracentrifugace převládlo v laboratořích dělení a identifikace lipoproteinových frakcí pomocí ultracentrifugace, založené především na podílu a složení lipidové složky lipoproteinů. Lipid má menší hustotu než voda, takže s růstem podílu lipidu v lipoproteinech vůči proteinům klesá hustota částice. Při ultracentrifugaci jednotlivé lipoproteinové frakce postupují na základě různé hustoty roztokem NaCl o standardně zvolené koncentraci směrem ke dnu zkumavky různou rychlostí a řadí se ve zkumavce od nejnižší hustoty (při povrchu) po částice s vyšší hustotou blíže ke dnu.

Na základě současného postupu separace lipoproteinů v klinickobiochemické laboratoři pomocí ultracentrifugace lze rozlišit pět tříd lipoproteinů:

- a) Chylomikra – odpovídají frakci lipoproteinů, která při elektroforéze zůstává na startu
- b) VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoproteins), odpovídající elektroforetické frakci pre- β -lipoproteinů
- c) IDL – lipoproteiny o střední hustotě (intermediate density lipoproteins); tuto frakci klasická elektroforéza nerozlišila
- d) LDL – lipoproteiny o nízké hustotě (low density lipoproteins), odpovídající elektroforetické frakci β -lipoproteinů
- e) HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě (high density lipoproteins), odpovídající α -lipoproteinům při elektroforéze.

Porovnání obou přístupů k separaci lipoproteinových frakcí je uvedeno v Obr. 3 a Tabulce 1.



Obr. 3. Klasické postupy dělení lipoproteinových frakcí (upraveno z Thielmann a Till 1985)

Tabulka 1. Porovnání klasického postupu dělení lipoproteinů pomocí elektroforézy a ultracentrifugace

| Dělení lipoproteinů při ultracentrifugaci | Dělení lipoproteinů při elektroforéze |
|---|---------------------------------------|
| Chylomikra | Chylomikra |
| VLDL | Pre- β lipoproteiny |
| IDL | Pomalá pre- β frakce |
| LDL | β lipoproteiny |
| HDL | α lipoproteiny |

Jednotlivé lipoproteinové frakce se liší svým složením, hustotou, původem a funkcí. Přehled jednotlivých typů lipoproteinů je uveden v Tab. 2 a v Tab. 3 jsou podrobnější údaje o zastoupení jednotlivých typů komponent v lipoproteinových frakcích.

Tabulka 2. Původ a rychlost přeměny lipoproteinových částic plasmy /upraveno z Murray et al. 2003)

| Třída | Původ | Poločas přeměny | Hlavní apoproteiny | Hlavní lipidy | Funkce |
|------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|---------------|--|
| Chylomikra | Střevo | 5-15 min | B-48, C-II, E | TAG | Transport exogenních lipidů |
| VLDL | Játra | 2 h | B-100, E, C-II | TAG | Transport endogenních lipidů |
| IDL | Plasma | 2 h | B-100, E, C-II | TAG/CHE | Meziprodukt katabolismu VLDL |
| LDL | Plasma | 2-4 dny | B-100 | CHE | Transport cholesterolu do buněk |
| HDL (nascentní) | Játra, střevo, plasma | 10 h? | A-I, C-II, E | PL/CHE | Reverzní transport cholesterolu, remodelace LP |

TAG = triacylglyceroly; CHE = estery cholesterolu; PL = fosfolipidy; LP = lipoproteiny

Tabulka 3. Složení jednotlivých frakcí lipoproteinů (Šarboch 2016)

| Frakce | | Chylomikron | VLDL | IDL | LDL | HDL | |
|-----------------------|---------------------------|--------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------------|-------|
| Zdroj | | Enterocyty | Játra, enterocyty | VLDL | VLDL | Játra, enterocyty | |
| Průměr (nm) | | 90-1000 | 30-90 | 25-30 | 20-25 | 7,5-20 | |
| Relativní hustota* | | < 0,95 | 0,95-1,006 | 1,006-1,019 | 1,019-1,063 | 1,063-1,210 | |
| Složení | Protein (%) | 1-2 | 7-10 | 11 | 21 | 33-57 | |
| | Celkový lipid (%) | 98-99 | 90-93 | 89 | 79 | 43-67 | |
| | Procenta celkového lipidů | TAG | 88 | 56 | 29 | 13 | 13-16 |
| | | Fosfolipid | 8 | 20 | 26 | 28 | 43-46 |
| | | Ester cholesterolu | 3 | 15 | 34 | 48 | 29-31 |
| | | Cholesterol volný | 1 | 8 | 9 | 10 | 6-10 |
| Volné mastné kyseliny | | 0 | 1 | 1 | 1 | 0-6 | |

*Relativní hustota – hustota lipoproteinů vztahovaná na hustotu roztoku NaCl ($\rho = 1,063 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$), který se používá při centrifugaci lipoproteinů.

Apolipoproteiny (apoproteiny lipoproteinových frakcí)

V jednotlivých frakcích lipoproteinů byly postupně identifikovány jednotlivé apolipoproteiny a postupně byly zjišťovány jejich funkce. Apoproteiny určují vlastnosti jednotlivých lipoproteinových frakcí, fungují jako vazebná místa, regulátory a kofaktory enzymů v metabolismu jednotlivých lipoproteinových frakcí (Tab. 4).

Tabulka 4. Přehled apolipoproteinů a jejich funkcí (upraveno z Murray et al. 2001)

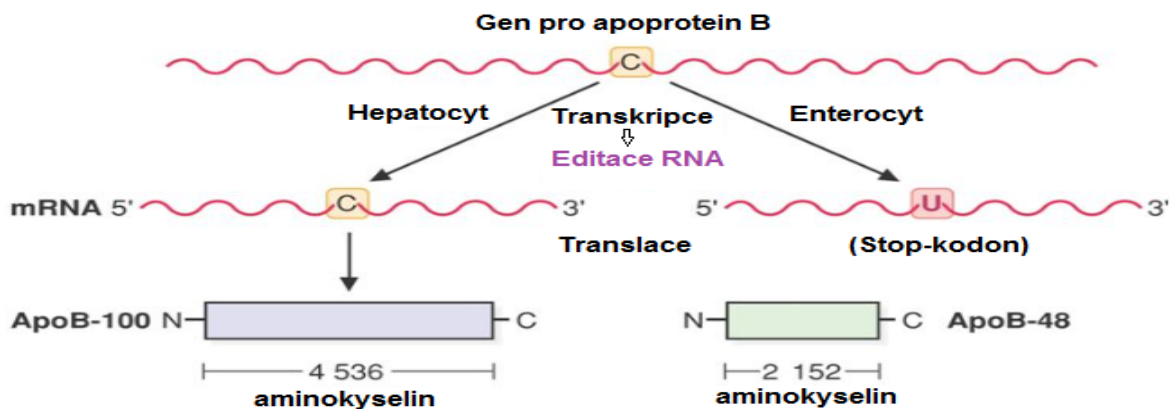
| Apoprotein | Molekulová hmotnost | Lipoprotein | Funkce |
|------------|---------------------|-------------------------|---|
| A-I | 28 331 | HDL | Aktivuje LCAT, ligand pro HDL receptor |
| A-II | 17 380 | HDL | Aktivuje jaterní lipasu, inhibuje LCAT |
| A-IV | 44 000 | Chylomikrony, HDL | Aktivuje LCAT; interaguje s ABC-transportérem |
| B-48 | 240 000 | Chylomikrony | Strukturní protein, vazba na receptory |
| B-100 | 513 000 | VLDL, LDL | Váže se na LDL receptor |
| C-I | 7 000 | VLDL, HDL | Aktivuje LCAT |
| C-II | 8 837 | Chylomikrony, VLDL, HDL | Aktivuje lipoproteinovou lipasu |
| C-III | 8 751 | Chylomikrony, VLDL, HDL | Inhibuje lipoproteinovou lipasu |
| D | 32 500 | HDL | |
| E | 34 145 | Chylomikrony, VLDL, HDL | Spouští odstranění remnantů chylomikrů a VLDL |

Některé apoproteiny jsou součástí příslušného lipoproteinů po celou dobu existence částice (integrální apoproteiny). Jiné se k lipoproteinů přidružují nebo se uvolňují během jeho postupu krevním řečištěm (periferní apoproteiny).

Podle ABC klasifikace je hlavní apoprotein HDL (α -lipoprotein) označován jako apoA, hlavní apoprotein LDL (β -lipoprotein) jako apoB a apoproteiny apoC jsou menší polypeptidy, které se mohou mezi jednotlivými frakcemi volně přenášet.

Apolipoproteiny B

Existují dva apoproteiny typu B, které vznikají expresí jediného společného genu (Obr. 4). Zatímco **apoprotein B-48** se tvoří expresí necelé poloviny genu (48 %, odtud jeho název) v enterocytech a je integrálním apoproteinem chylomiker, **apoprotein B-100** představuje expresi celého genu a je integrální součástí lipoproteinů VLDL, IDL a LDL (viz dále).



Obr. 4. Syntéza apoproteinů B-100 a B-48 (upraveno z Peet et al. 2013)

Apoprotein E (apoE)

Jedná se o polymorfní protein, který má 299 aminokyselin a vyskytuje se ve třech hlavních izoformách: apoE3, apoE4 a apoE2. Jednotlivé isoformy se od sebe liší v jedné nebo dvou aminokyselinách. Tato malá změna ve struktuře představuje i změnu funkce s významnými fyziologickými konsekvencemi:

- **ApoE3** je „neutrální“ apoE genotyp, frekvence výskytu je asi 79 %.
- **ApoE2** se váže omezeně na povrchové LDL-receptory. Tím vázne clearance remnantů chylomiker a IDL. Tato varianta souvisí s aterosklerózou a hyperlipoproteinemií typu III (viz dále). Frekvence tohoto fenotypu v populaci je asi 7 %.
- **ApoE4** rovněž souvisí s aterosklerózou. Ukazuje se však, že souvisí také s Alzheimerovou nemocí (viz kapitola 13). Frekvence výskytu v populaci je asi 14 %.

Metabolismus jednotlivých typů lipoproteinů

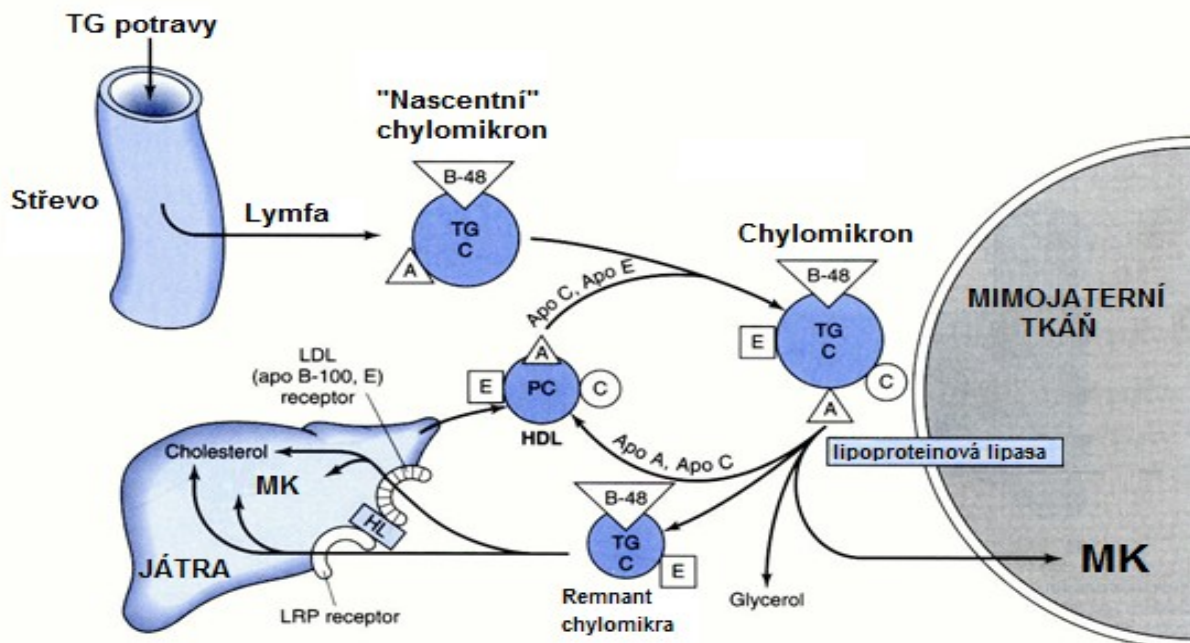
Příkladem tvorby lipoproteinů jsou chylomikra a částice VLDL, které se formují v buňkách hned v okamžiku syntézy triacylglycerolů. Díky hydrofobním vlastnostem se TAG spontánně shlukují kolem molekul esterifikovaného cholesterolu a vytváří základ lipoproteinové částice. Na povrch vznikající částice adherují strukturální apoproteiny v závislosti na tom, v které buňce se proces odehrává. V případě buněk střevní sliznice se jedná o B-48, v případě jaterních buněk

o B-100. Dále se připojují další funkční apoproteiny, volný cholesterol a různé fosfolipidy (lecitiny). Konečnou podobu částice dostávají po vyloučení z buňky ven, kdy se v krvi na částici obvykle ještě napojí některé funkční apoproteiny a volný cholesterol. Molekuly apoproteinů, fosfolipidů a volného cholesterolu se natáčí tak, aby polární část jejich molekul byla směřována do vnějšího vodného prostředí. Díky hydrataci polárních skupin je pak zajištěna rozpustnost ve vodném prostředí krve. Dovnitř vznikající částice směřují hydrofobní části molekul, což vede k vytváření prostředí vhodného pro nepolární molekuly. Uvnitř částice se tedy nachází estery cholesterolu a triacylglyceroly.

Metabolismus chylomiker

V kapilárách tkání (především svalů) jsou chylomikra (jejich vznik ve střevních enterocytech a cesta do krevního řečiště byly popsány v kapitole 7) hydrolyzována **lipoproteinovou lipasou** na volné mastné kyseliny a glycerol. Mastné kyseliny přestupují do buněk, glycerol přechází do krve. Ve svalu je pak významné hlavně štěpení mastných kyselin β -oxidací v mitochondriích, protože slouží jako zdroj energie. Uvolněný glycerol putuje krví, je zachycován v játrech a ledvinách a využíván buď ke glukoneogenezi, nebo k syntéze triacylglycerolů. Doba životnosti chylomiker je poměrně krátká, asi 2 až 3 hodiny.

Předáním většiny triacylglycerolů buňkám se částice chylomiker zmenší a vznikají silně aterogenní částice označované jako **remnanty chylomiker** (zbytky chylomiker). Ty jsou metabolizovány v játrech (Obr. 5).



Obr. 5. Schéma vzniku a metabolismu chylomiker (upraveno z Murray et al. 2003)

Remnanty chylomiker

Chylomikra kolují krví tak dlouho, dokud se z nich neodstraní tolik triacylglycerolů, aby vznikla částice, která svou velikostí umožní transport do jaterních buněk. V remnantech se relativně vyšším úbytkem triacylglycerolů zvyšuje podíl cholesterolu, což z nich činí částice silně aterogenní. Naštěstí jsou velice rychle vychytávány játry a metabolizovány. Na povrchu hepatocytů se nachází speciální protein označovaný jako LRP (*LDL receptor-related protein*), který je specifickým receptorem pro apoprotein E, jenž se nachází na povrchu zbytků chylomiker (viz obr. 5). Afinita tohoto receptoru k apoproteinu E je tak vysoká, že životnost zbytkových částic chylomiker se počítá v jednotkách minut. Tím se snižuje jejich aterogenní účinek.

Vznik a metabolismus částic VLDL

Tyto lipoproteinové částice jsou syntetizovány v játrech jako transportní forma triacylglycerolů při jejich přesunu z jater do periferních tkání. Zdrojem mastných kyselin pro tvorbu triacylglycerolů jsou jednak mastné kyseliny přijaté z potravy, jednak triacylglyceroly vznikající v játrech ze sacharidů potravy. Jejich produkce závisí na příjmu sacharidů, zvyšuje se při diabetu (vysoká nabídka glukosy z krve) a také při vyšším příjmu alkoholu. U obézních osob je hranice pro iniciaci lipogeneze v játrech snížena, játra těchto jedinců snadněji vytvářejí z přijímaných sacharidů tuky.

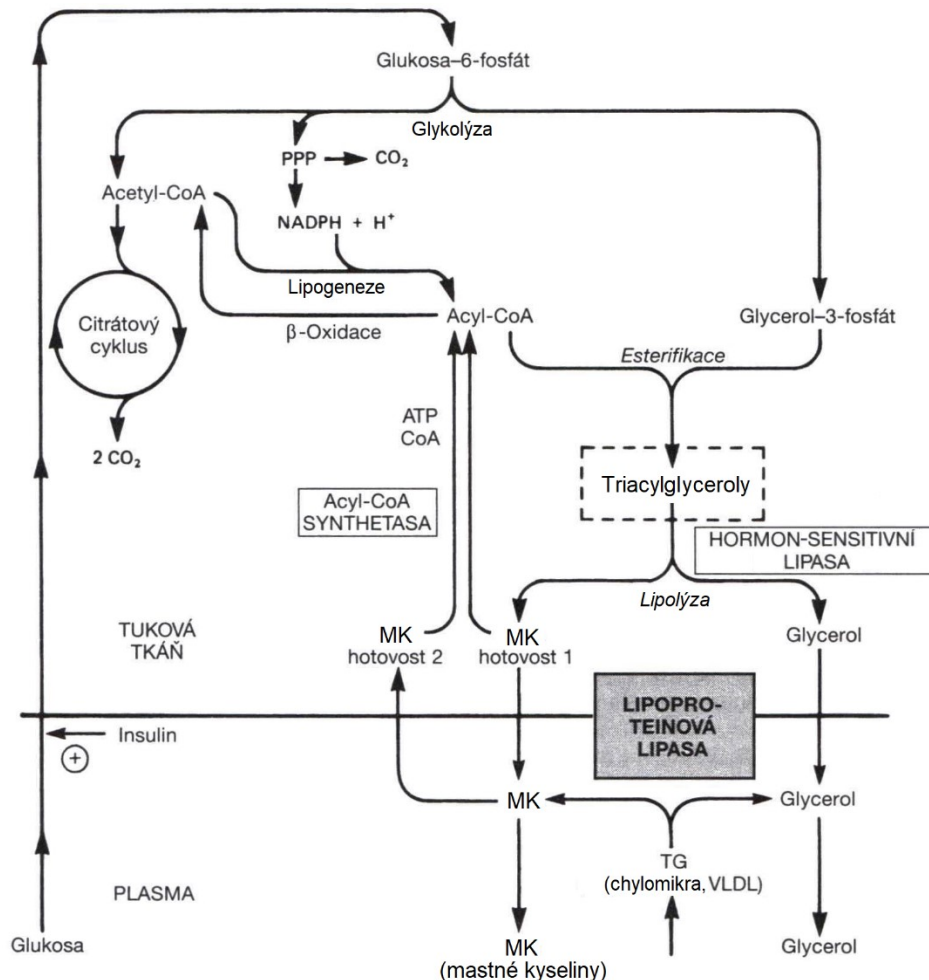
Klíčovými proteiny pro vznik VLDL částic jsou apoproteiny **A-II** a **B-100** (obdoba apoproteinu B-48 chylomiker v enterocytech). Významnou součástí je cholesterol, jehož zdrojem jsou remnanty chylomiker, další lipoproteinové frakce a cholesterol vzniklý endogenní syntézou v hepatocytech.

Mechanismus vytváření VLDL částic je obdobný mechanismu, který probíhá v enterocytech při vytváření chylomiker. Rozdíl je ve velikosti vzniklé částice, v obsahu cholesterolu a především v tom, že VLDL jsou transportovány z hepatocytů přímo do krve. Po uvolnění do krve se částice VLDL ještě v krvi obohacují o apoprotein E a apoproteiny C-II a C-III, které jsou přebírány od částic HDL.

Částice VLDL mohou v malé míře vznikat i v enterocytech, kde se shromažďují tuky přítomné v žluči a ty se pak transportují lymfou do krevního řečiště. Syntéza VLDL je téměř shodná se vznikem chylomikronů.

Částice VLDL jsou vylučovány z hepatocytů do krve a putují podobně jako chylomikra do cílových tkání, zejména do adipocytů. V kapilárách těchto tkání jsou jejich TAG štěpeny lipoproteinovou lipasou, lokalizovanou ve stěnách endotelu obdobně, jako je tomu u chylomiker. Lipoproteinová lipasa je přítomna jednak v tkáních, které MK používají jako palivo (např. srdce a kosterní sval), jednak v místě tvorby tukových zásob (adipocyty). Proto jsou svaly a tuková tkáň považovány za hlavní tkáň, které kontrolují koncentraci plazmatických triacylglycerolů.

Mastné kyseliny, které vstupují do tukových buněk, se především znovu esterifikují na triacylglycerol. Triacylglyceroly uložené v adipocytech jsou v případě potřeby štěpeny za katalýzy hormon-senzitivní lipasou a uvolněné mastné kyseliny jsou pak krví (ve vazbě na albuminy) transportovány např. do svalů k energetickému využití. Cíle obou lipas z hlediska krytí metabolických potřeb jsou tedy opačné a jejich hormonální regulace je proto koordinována (Obr. 6).



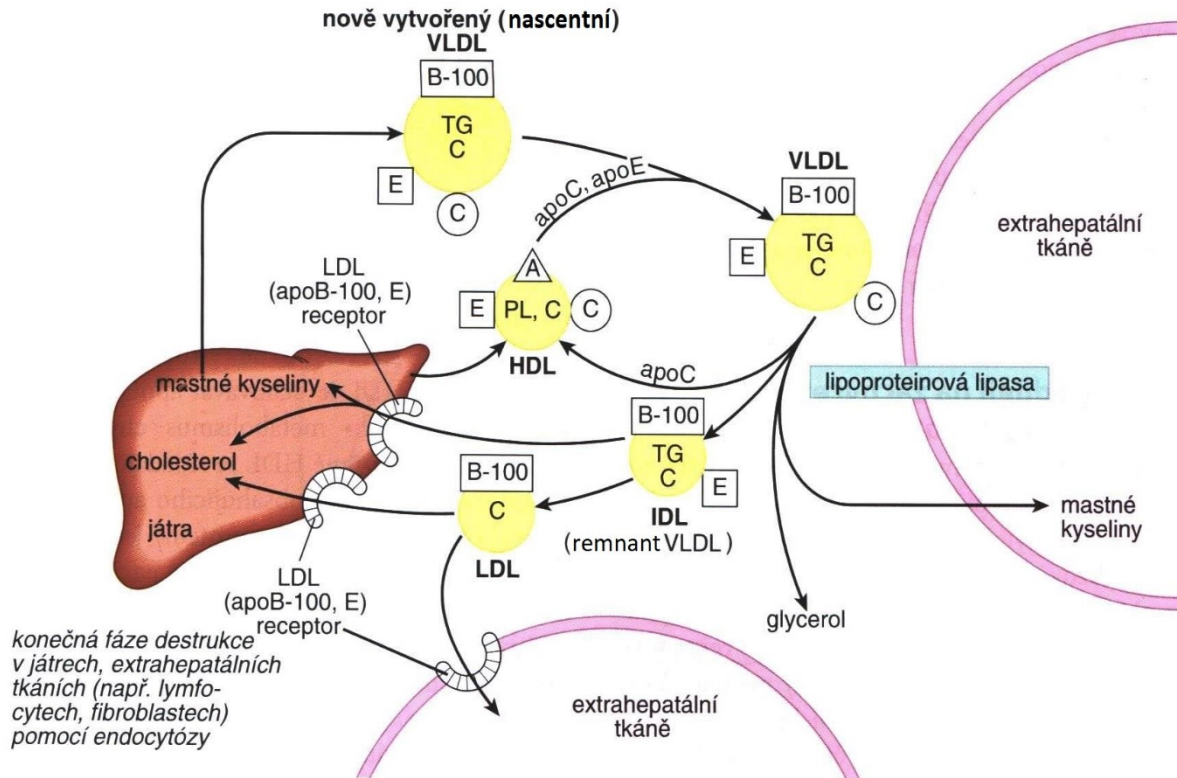
Obr. 6. Lipoproteinová lipasa a hormonsenzitivní lipasa v metabolismu triacylglycerolů (Murray et al. 2001)

Snížením obsahu triacylglycerolů v částicích VLDL se částice postupně zmenší a reorganizují. Vznikají **remnanty VLDL**, které se běžně nazývají **IDL (Intermediate Density Lipoproteins)**. Částice IDL jsou vychytávány játry a jsou buď zcela degradovány, nebo působením jaterní (hepatické) lipasy (HL) přeměněny na částice LDL.

IDL

Lipoproteiny o střední hustotě vznikají poté, co je z VLDL uvolněno a hydrolyzováno až 90 % triacylglycerolů, a v samotné částici zůstanou zejména molekuly cholesterolu a jeho esterů. Tyto částice jsou vysoce aterogenní, avšak jsou u zdravého člověka rychle přeměňovány

na částice LDL. Jejich rizikové působení se projeví v případě, že vážne jejich metabolismus. IDL částice mají apoproteiny B-100 a E, které mají afinitu k hepatocytům. Pokud se IDL v játrech navážou na receptor LRP (pro apoprotein E), dochází k jejich degradaci. Pokud se vážou na receptor pro apoprotein B-100, jsou přeměňovány na částice LDL (Obr. 7).

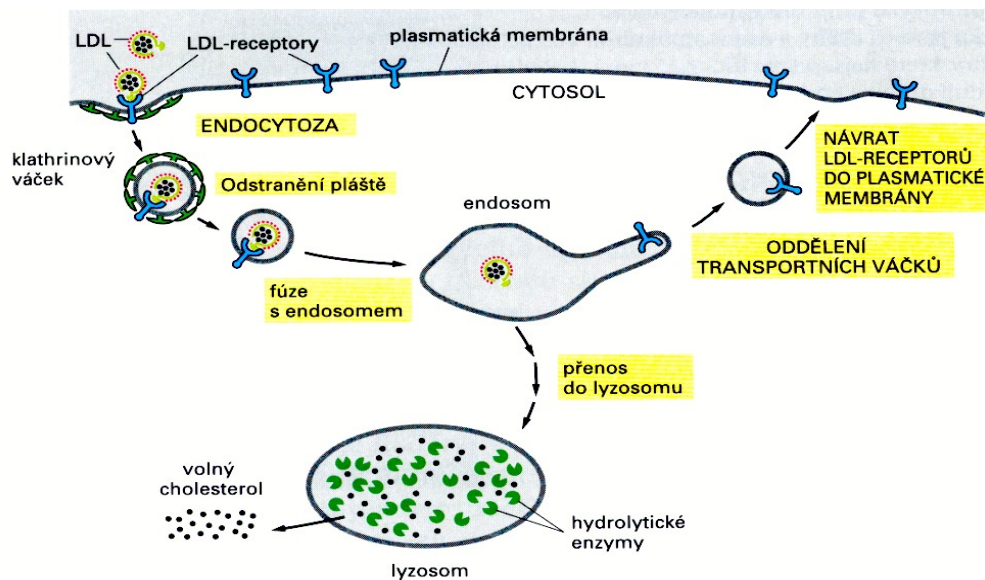


Obr. 7. Metabolismus částic VLDL, IDL a LDL (upraveno z Murray et al. 2012)

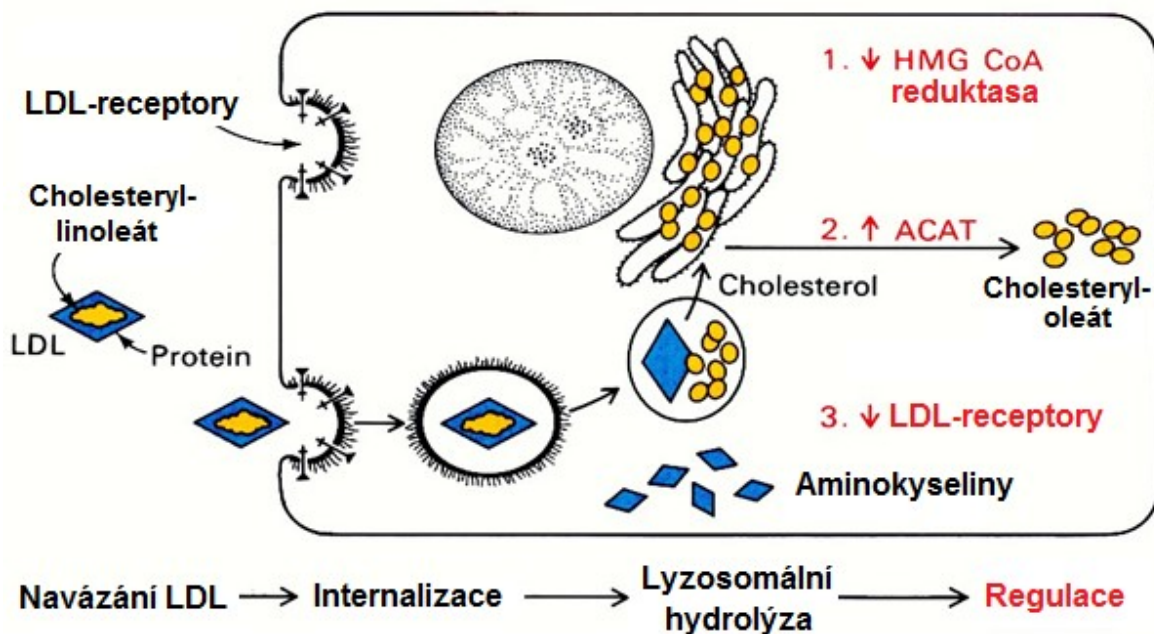
LDL

Lipoproteiny s nízkou hustotou vznikají z VLDL výše popsaným způsobem, určitá část je snad produkována přímo játry. Na rozdíl od ostatních lipoproteinových částic má LDL částice na svém povrchu lokalizovaný pouze jediný apoprotein - B-100. Funkcí LDL je dodávat cholesterol periferním tkáním. Buňky těchto tkání jsou však vybaveny i pro vlastní tvorbu cholesterolu. Výsledný efekt je pak dán souhrou příjmu cholesterolu z krve a vlastní produkci. Poznatky o mechanismu příjmu cholesterolu z krve prostřednictvím receptoru pro apoprotein B-100 a objevení principu regulace syntézy cholesterolu v buňkách přispěly významně k porozumění úlohy cholesterolu v rozvoji aterosklerózy. J. Goldstein a M. Brown studovali v sedmdesátých letech úlohu tohoto receptoru, který se ukázal jako klíčový pro transport cholesterolu z částic LDL v krvi do buněk a hospodaření s cholesterolem (Nobelova cena v roce 1983). Při nedostatku cholesterolu začne buňka ve zvýšené míře syntetizovat LDL-receptory, které následně migrují do buněčné membrány. Po vazbě LDL částice na receptor je celý komplex procesem endocytózy vstřebán dovnitř buňky, kde dochází k rozpadu částice a k uvolnění cholesterolu. LDL-receptory se zároveň s navázáním částic LDL shlukují, takže tyto

komplexy vstupují do buňky endocytózou společně ve větším kvantu. Poté se receptor uvolní z komplexu s lipoproteinem, migruje zpět směrem do membrány a celý proces se opakuje. Takto se degraduje přibližně 1/3 v periferních tkáních, zbytek v játrech. Regulace vstupu částic LDL, osudu jejich složek, receptoru pro apoprotein B-100, úlohu cholesterolu a syntézy jeho molekul v buňce de novo popisují obrázky 8 a 9.



Obr. 8. Příjem částic LDL buňkou a recyklace receptorů pro LDL (upraveno z Alberts et al. 2007)



Obr. 9. Příjem částic LDL buňkou a regulace intracelulárního cholesterolu (Goldstein a Brown 2009). ACAT = Acyl-CoA cholesterolacyltransferasa (Sterol O-acyltransferasa).

LDL částice mají poměrně dlouhou dobu životnosti, během 24 hodin je katabolizováno pouze 30 až 40 % LDL, proto mohou LDL částice v krvi podléhat různým oxidačním reakcím a chemické modifikaci. Tím se snižuje afinita LDL částic k receptoru pro apoprotein B-100 na povrchu buněk a tím i jejich vstup do buněk. V této chemicky modifikované podobě vstupují (především) do makrofágů prostřednictvím tzv. scavengerových receptorů na jejich povrchu a významně přispívají k rozvoji aterosklerózy.

LDL částice jsou vysoce aterogenní a jejich míra rizikovosti vzrůstá s jejich koncentrací a se zmenšováním jejich molekul. Riziková jsou zejména pacienti s vrozenou hyperbetalipoproteinémií, hypertriacylglycerolemií a diabetem II. typu (viz příslušné kapitoly). LDL částice jsou poměrně variabilní skupinou, skládající se z částic lišících se navzájem velikostí i složením. Většinou se rozlišují 4 skupiny, označované jako LDL₁, LDL₂, LDL₃ a LDL₄. Částice LDL₃ a LDL₄ jsou relativně menší, mají větší hustotu a jsou považovány za zvláště aterogenní.

HDL

Částice HDL vznikají v játrech a střevě dvěma mechanismy. Jednak mechanismem syntézy bílkovinného polymeru na ribosomech, přičemž dochází při vytváření terciární struktury k současnému začleňování molekul TAG, cholesterolu a fosfolipidů. Tímto způsobem vznikají nové, tzv. **nascentní HDL** částice diskoidního tvaru. Druhým mechanismem je shlukování uvolněných apoproteinů, fosfolipidů a cholesterolu při degradaci chylomiker příp. VLDL částic. Hlavními složkami HDL částic jsou apoproteiny **A-I**, **A-II**, **C** a **E** a dva proteiny s katalytickou aktivitou: **LCAT** (lecithin:cholesterolacyltransferasa) a **CETP** (*Cholesterol Ester Transfer Protein*).

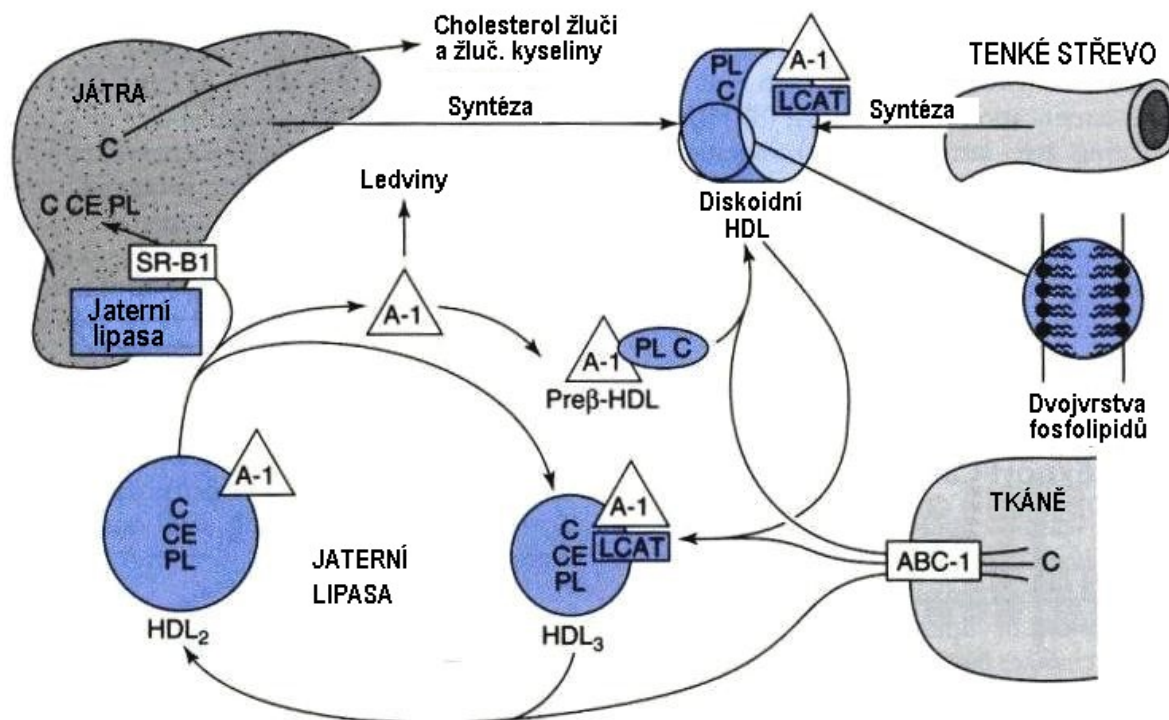
Nascentní částice HDL se dostávají do kontaktu s fosfolipidy, volným cholesterolem a apoproteiny, které se uvolnily z chylomiker nebo VLDL částic (Obr. 10). Na povrchu HDL dochází k esterifikaci cholesterolu, který se díky svým hydrofobním vlastnostem přesouvá do nitra částice. Vzniká sférická částice označovaná jako **HDL3**. Částice HDL3 na sebe navazuje další molekuly volného cholesterolu, které opět podléhají esterifikaci a zabudování do částice. Transfer cholesterolu z buněk tkání do částice HDL se uskutečňuje pomocí transportéru **ABC-1** (*ATP-binding cassette transporter-1*), využívajícího hydrolýzu ATP pro energetické pokrytí transmembránového transportu.

Transportem krví dochází ke kontaktu HDL₃ s IDL částicemi nebo s remnanty chylomiker a k výměně triacylglycerolů za esterifikovaný cholesterol. Tento proces je podporován proteinem CETP. V důsledku toho HDL₃ ztrácí část svého cholesterolu, naopak se obohacuje o triacylglyceroly. V tomto okamžiku se již mluví o částici **HDL2**.

Částice HDL₂ vstupují do jater a jejich osud závisí na aktivitě hepatocytů. Buď jsou zachycovány pomocí receptoru, patřícího do skupiny tzv. scavengerových receptorů (SR-B1, scavengerový receptor B1) a po vstupu částice do hepatocytu dochází k její degradaci a k úplnému zániku. Její složky jsou využity pro tvorbu VLDL, případně nových nascentních

HDL částic. Pokud jsou částice HDL₂ atakovány jaterní lipasou, dochází k uvolnění triacylglycerolů, vznikne znovu HDL₃. Tento mechanismus je upřednostněn především v období hladovění.

Základní funkce HDL spočívá v zachycování neesterifikovaných molekul cholesterolu z krve a tkání, v jejich esterifikaci a v následném přenosu do jater. HDL tak působí proti rozvoji aterosklerózy, chrání LDL částice před oxidativními procesy a též stimuluje produkci oxidu dusnatého v cévních stěnách.



Obr. 10. Vznik a metabolismus lipoproteinů frakce HDL (upraveno z Murray et al. 2003)

Částice HDL jsou nositeli *antiaterogenních účinků*, které se realizují několika mechanismy:

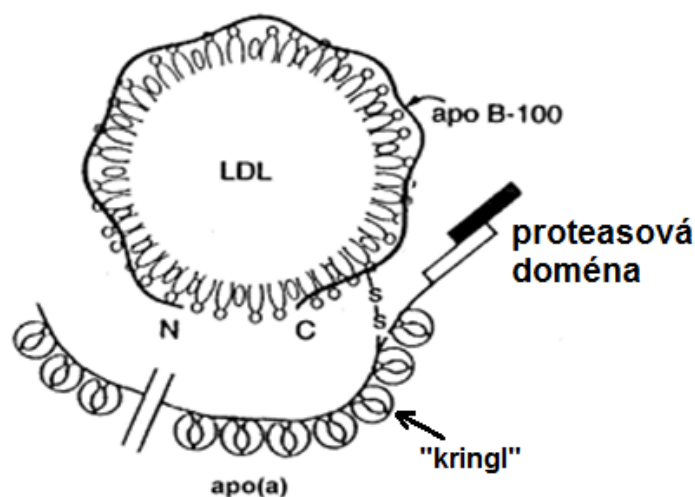
- zpětným transportem cholesterolu z arteriální stěny do jater
- antioxidačními účinky
- protizánětlivými účinky; zlepšením endotelové funkce
- antiagregačním působením na trombocyty.

Za antioxidační účinky HDL jsou zodpovědné enzymy **paraoxonasa 1 (PON1)** a **acetylhydrolasa faktoru aktivujícího destičky (platelet-activating factor acetylhydrolase – PAF-AH)**, které jsou součástí HDL. Paraoxonasa hydrolyzuje oxidované polynenasycené mastné kyseliny v pozici sn-2 fosfolipidů v oxidovaných LDL a tím chrání LDL před lipoperoxidací. PAF-AH se rovněž podílí na degradaci oxidovaných fosfolipidů, ale na rozdíl od PON1 působí na mastné kyseliny s nižším počtem uhlíků ($C \leq 9$).

Protizánětlivé účinky se projevují snížením exprese adhezních molekul (např. VCAM-1, ICAM-1) na endotelu a inhibicí adheze monocytů k endoteliálnímu povrchu.

Lipoprotein (a)

Lipoproteiny Lp(a) představují třídu lipoproteinových částic, jejichž bílkovinnou složku tvoří apolipoprotein B-100 a specifický glykoprotein **apolipoprotein (a)**, připojený k apoB-100 disulfidovou vazbou (Obr. 11).



Obr. 11. Struktura lipoprotein (a) (Jayasinghe et al. 2014)

Apoprotein (a) je syntetizován v játrech a na LDL částice se zřejmě váže v krevním řečišti. Fyziologická funkce apoprotein (a) ani celého lipoprotein (a) není známa. Ani chybění lipoprotein (a) v plazmě nezpůsobuje žádnou chorobu ani syndrom z jeho deficitu. Uvádí se, že lipoprotein (a) podporuje transport lipidů do endotelu. Hyperlipoproteinémie Lp(a) je samostatným rizikovým faktorem aterosklerózy kardiovaskulárního aparátu, neboť vykazuje významnou nezávislou korelaci s onemocněním koronárních cév.

Základní jednotkou apoprotein (a) je proteinová doména obsahující asi 80 aminokyselinových zbytků, vzájemně spojených třemi vnitřními disulfidickými můstky, čímž dochází k vytvoření zvláštního tvaru, který dává doméně její přívlástek "kringle", tj. "preclík" (prý podle podoby s typem dánského pečiva; český preclík vypadá podobně, to ale norský badatel Kåre Ingmar Berg při popisu struktury lipoprotein (a) zřejmě nevěděl). Molekulová váha apolipoprotein (a) se může u jeho četných polymorfních variant velice lišit a je dána právě počtem "kringlů". Apoprotein (a) vykazuje značnou strukturní homologii s plasminogenem. Plasminogen je serinová proteasa, která je aktivována na plasmin, katalyzující trombolýzu. V molekule apoprotein (a) je serin však zaměněn za arginin, takže Lp(a) je nefunkčním homologem plasminogenu. Apoprotein tak plasminogenu konkuruje – brání jeho aktivaci na plasmin a znemožňuje vazbu plasminu na fibrin. Za zvlášť významné se

pokládá, že jeden z “kringlů“ v apo(a) se vyskytuje v mnoha tandemových kopiích. Čím více kringlů, tím výraznější je zásah apoproteinu (a) do plasminového fibrinolytického působení.

Cholesterol

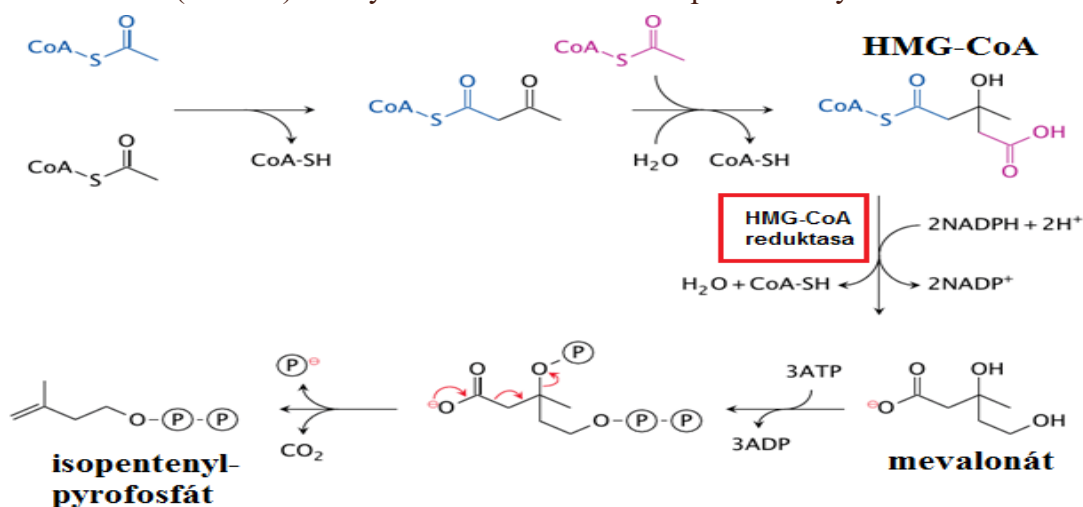
Cholesterol si pod vlivem popularizující literatury získal u veřejnosti „špatnou pověst“. Ve skutečnosti je to životně důležitá molekula, která má v organismu řadu funkcí. Je významnou součástí živočišných **buněčných membrán** a výchozí látkou pro syntézu celé řady dalších biologicky účinných sloučenin, např. **steroidních hormonů**.

Většinu potřebného cholesterolu si tělo vytváří v játrech a ve střevě, zhruba 40 % denní potřeby získává z potravy. Podstatná část vytvořeného nebo vstřebaného cholesterolu se zabuduje do buněčných membrán nebo se přemění na **žlučové kyseliny**, zatímco na steroidní hormony se přeměňuje kvantitativně malá část.

Stejně množství, které tělo vyrobí nebo se vstřebá z potravy, se u zdravého člověka vyloučí z těla ven. Cholesterol se z těla vylučuje žlučí, částečně jako volný cholesterol, převážně však ve formě žlučových kyselin. Cholesterol se nachází ve žluči ve formě micel, které tvoří spolu s fosfatidylcholinem (lecitinem) a žlučovými kyselinami. Změna v poměru těchto tří látek může vést k vyloučení cholesterolu z roztoku ve formě krystalků, což je jedna z příčin tvorby žlučových kamenů (viz kapitola 7).

Biosyntéza cholesterolu

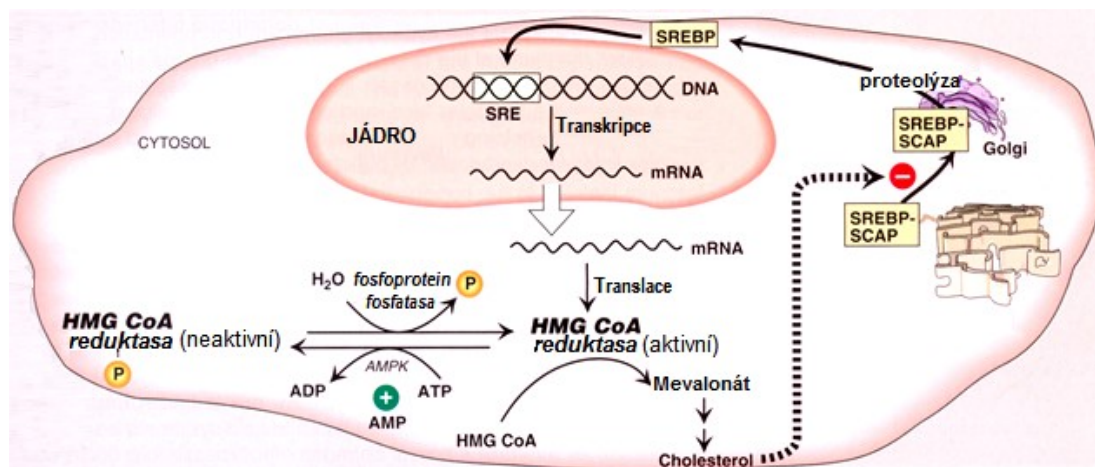
Syntézu cholesterolu lze rozdělit do několika fází. Pro regulaci syntézy a případné terapeutické zásahy je rozhodujícím krokem vznik kyseliny mevalonové. Reakce katalyzuje **HMG-CoA-reduktasa**, která je klíčovým regulatorním enzymem. Výchozím substrátem pro syntézu cholesterolu je acetyl-CoA. Přeměna acetyl-CoA na acetoacetyl-CoA a dále na 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (3-HMG-CoA) je obdobou syntézy ketolátek v mitochondriích (Obr. 12). Biosyntéza cholesterolu však probíhá v cytosolu.



Obr. 12. Výchozí kroky syntézy cholesterolu (upraveno z Palmer 2019)

Syntéza cholesterolu je zpětnovazebně regulována jeho buněčnou koncentrací prostřednictvím ovlivnění aktivity a množství HMG-CoA-reduktasy. Rozlišuje se několik způsobů regulace tohoto enzymu v několika stupních od syntézy po kovalentní regulaci hotové molekuly enzymu fosforylací (Obr. 13):

1. Regulace rychlosti syntézy mRNA pro molekulu reduktasy zvláštním proteinem (*sterol regulatory element binding protein*, SREBP), který je transkripčním faktorem. Nízká hladina cholesterolu aktivuje SREBP, vysoká inhibuje.
2. Rychlost translace reduktasové mRNA je inhibována nesteroidními metabolity odvozenými od mevalonátu a cholesterolem z potravy.
3. Proteolytické odbourávání hotových molekul reduktasy. Proteolýza se zvyšuje při vysokých koncentracích cholesterolu.
4. Reduktasa je regulována známým mechanismem fosforylace katalyzované proteinkinasou. Fosforylovaná forma je méně aktivní!



Obr. 13. Regulace HMGCoA-reduktasy (upraveno z Harvey a Ferrier 2011)

SRE = *Sterol regulatory element*; SREBP = *Sterol regulatory element binding protein*; SCAP = *SREBP cleavage activating protein*

Poruchy metabolismu lipoproteinů

Dyslipoproteinemie a dyslipidemie

Název těchto poruch je odvozen od hodnot lipoproteinů nebo lipidů v krvi. Dříve se nejvíce používal název **hyperlipoproteinemie**, protože zvýšení koncentrace lipoproteinů v krvi je mnohem častější než jejich snížení (**hypolipoproteinemie**). Často je však zvýšení jedné frakce lipoproteinů provázeno snížením jiné nebo modifikací částic, proto se dnes spíše používá název **dyslipoproteinemie** nebo **dyslipidemie**.

Tak jako u řady jiných poruch a chorob lze použít i u dyslipoproteinemií **klasifikaci podle příčiny**. Podle toho rozlišujeme primární a sekundární poruchy.

Primární dyslipoproteinemie jsou geneticky podmíněné. Rozlišuje se např. **familiární hypercholesterolemie** nebo familiární **hypertriacylglycerolemie**.

Sekundární dyslipoproteinemie jsou důsledkem jiného onemocnění, které narušuje lipidový a lipoproteinový metabolismus. Mohou se projevit izolovaným zvýšením cholesterolu nebo triacylglycerolů nebo obou parametrů. Často doprovází např. diabetes mellitus, hypotyreózu, choroby jater, obezitu, chronický alkoholismus. Jejich nebezpečí spočívá v dlouhodobém bezpříznakovém období, k náhlé manifestaci pak dochází ve formě komplikace **aterosklerózy** nebo jako **akutní hemoragická pankreatitida**.

Terapeutická klasifikace

Terapeutická (klinická) klasifikace dyslipidemií je zavedena podle Evropské společnosti pro aterosklerózu. Představuje jednoduché a praktické rozdělení dyslipidemií na tři skupiny na základě stanovení koncentrace pouze základních lipidových složek, tj. cholesterolu a triacylglycerolů v séru nebo plazmě. Tato klasifikace je pak základem pro rozhodování o terapeutickém postupu.

Terapeutická klasifikace rozlišuje v případě hyperlipidemií tři možnosti:

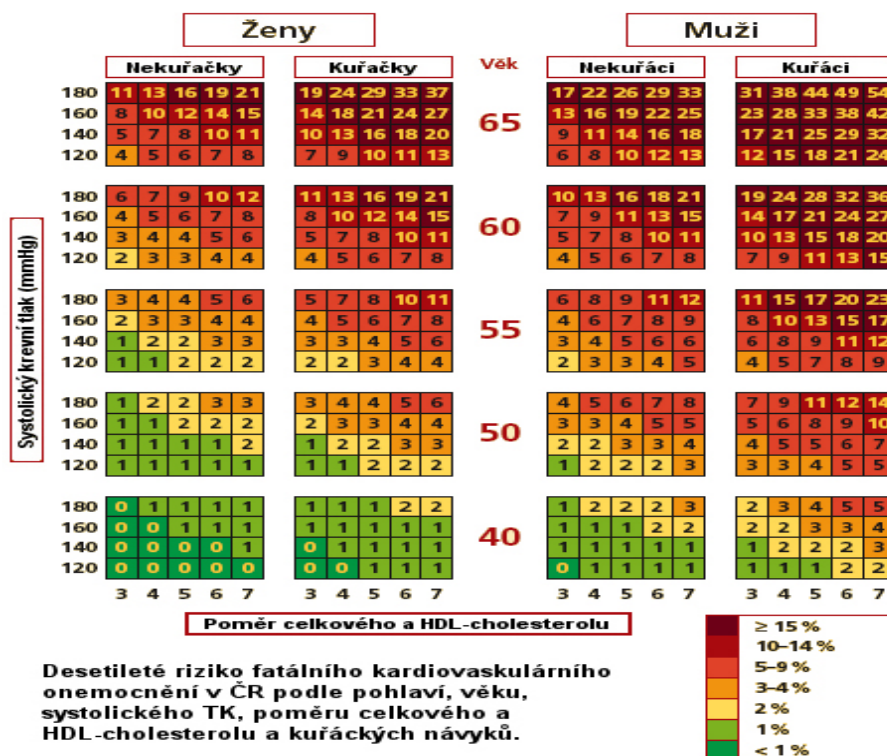
- izolovaná hypercholesterolemie
- izolovaná hypertriacylglycerolemie
- kombinovaná (smíšená) hyperlipidemie

Výhodou této klasifikace je její snadná aplikace, snadné rozhodování o terapii. Tato klasifikace ovšem podstatně zjednodušuje problematiku. Nezohledňuje význam frakcí, rozlišuje rozdělení cholesterolu do jednotlivých frakcí s odlišným významem (LDL-HDL).

Z tohoto hlediska je na úrovni českého zdravotnictví již překonaná. Sice se v literatuře uvádí, že tato klasifikace je používána pro terapeutický postup, avšak při dnešním vybavení a standardních postupech klinickobiochemických laboratoří je už v počátečním vyšetření lipidového metabolismu rozlišován celkový cholesterol a LDL-cholesterol, což nejen podstatně pomáhá ve specifikaci terapeutického postupu, ale je i v povědomí české laické veřejnosti.

Tabulky České společnosti pro aterosklerózu, znázorňující riziko následků aterosklerózy ve vztahu základních rizikových faktorů aterosklerózy včetně frakcí cholesterolu jsou běžně vyvěšeny v ordinacích našich praktických lékařů (Tab. 5).

Tabulka 5. Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění zahrnující základní faktory (podle Cífková et al. 2005)



Izolovaná hypercholesterolemie

Charakteristické pro tento typ je izolované zvýšení celkového cholesterolu, především v LDL frakci. Obvykle se rozlišuje familiární hypercholesterolemie a polygenní hypercholesterolemie.

- **Familiární hypercholesterolemie** je autosomálně dominantní onemocnění, jehož příčinou je genetická porucha v tvorbě nebo funkci LDL-receptorů. U homozygotů je katabolismus LDL pomocí LDL-receptorů prakticky nefunkční, u heterozygotů je kapacita LDL-receptorů snížena na polovinu. V důsledku toho se v krvi hromadí aterogenní LDL částice. Heterozygotní forma je častější a vyskytuje se asi 1 případ na 500 osob. Homozygoti jsou těžce postiženi již od dětství, vyskytují se u nich šlachové a kožní xantomy a většina z nich umírá na infarkt myokardu do 20 let. U postižených heterozygotních osob se manifestuje předčasným výskytem kardiovaskulárních onemocnění (ICHS ve věku 30–50 let). Změny v lipoproteinovém spektru odpovídají převážně fenotypu IIa, méně často IIb podle Fredricksona (viz dále).
- U **polygenní hypercholesterolemie** se uplatňují jak genetické vlivy, tak i vlivy prostředí. V průmyslově vyspělých zemích se s ní setkáváme velmi často. Hodnoty celkového cholesterolu nepřesahují obvykle 8 mmol/l, ale již představují zvýšené riziko aterosklerózy. Změny v lipoproteinovém spektru zde rovněž odpovídají převážně fenotypu IIa, méně často IIb podle Fredricksona.

Izolovaná hypercholesterolemie může být i sekundárním projevem např. u hypotyreózy, nefrotického syndromu nebo při stravě bohaté na nasycené tuky.

Kombinovaná hyperlipidemie

Tento typ představuje současné zvýšení cholesterolu i triacylglycerolů.

- **Familiární kombinovaná hyperlipidemie** patří k nejčastějším primárním hyperlipoproteinemiím. Vyskytuje se ve frekvenci 1:50 až 1:100. Má podklad v geneticky podmíněné **zvýšené tvorbě apolipoproteinu B-100**. Je spojena se zvýšeným rizikem vaskulárních onemocnění. Bývají zvýšeny LDL a VLDL, odpovídající fenotypu IIb podle Fredricksona, ale někdy i fenotypům IIa, IV a V.
- **Sekundární kombinované formy** bývají např. u hypotyreózy nebo při léčbě kortikoidy.

Izolovaná hypertriacylglycerolemie

U tohoto typu jde o izolované zvýšení triacylglycerolů:

- Geneticky podmíněnou hypertriacylglycerolémií je **familiární hypertriacylglycerolemie**, která postihuje asi 0,2–0,3 % populace. Projevuje se množstvím VLDL, pravděpodobně na podkladě jejich zvýšené tvorby. Současně nacházíme sníženou hladinu HDL-cholesterolu. V laboratorním nálezu se setkáváme s mírně zvýšenými triacylglyceroly, obvykle do 6 mmol/l při normální koncentraci cholesterolu. U nemocných je nebezpečí infarktu myokardu.
- Vzácně se můžeme setkat s **familiární hyperlipoproteinémií typu I** (odpovídá typu I podle Fredricksona), charakterizovanou **hyperchylomikronémií**. Nemocní jsou ohroženi pankreatitidou vyvolanou vysokou hladinou triacylglycerolů, která zvyšuje její riziko.
- **Sekundární forma** hypertriacylglycerolémie je často spojena s diabetem mellitem, obezitou, nadměrným příjmem alkoholu nebo stravy s vysokým obsahem sacharidů.

Jinou známou a dlouho používanou klasifikací je **Fredricksonova (fenotypová) klasifikace**, založená na elektroforetickém dělení lipoproteinů (Tab. 6). Vychází tedy stejně jako terapeutická klasifikace z laboratorního nálezu. V běžné praxi je považována za překonanou, avšak jak je zřejmé z předchozích i následujících odstavců, současná klasifikace primárních dyslipoproteinémií se na ni stále odvolává a liší se od ní pouze částečně. Fredricksonova klasifikace není založena primárně na hledání příčin, avšak umožňuje některé typy dyslipoproteinémií popsat na molekulární úrovni.

Tabulka 6. Přehled Fredricksonovy fenotypové klasifikace hyperlipoproteinemií

| Typ | Zmnožená frakce | Riziko ATS | Výskyt (% z celkového počtu hyperlipoproteinemií) |
|-----|-----------------------------|---------------|---|
| I | Chylomikra | Malé | 1-2 % |
| IIa | LDL | Značně vysoké | 10-15 % |
| IIb | VLDL, LDL | Značně vysoké | 22-25 % |
| III | Remnanty chylomiker, IDL | Značně vysoké | 1-5 % |
| IV | VLDL | Vysoké | 50-60 % |
| V | VLDL + chylomikra | Malé | 1-5 % |

Současná klasifikace primárních dyslipoproteinemií

A. Familiární hypercholesterolemie

Jako familiární hypercholesterolemie (též primární hypercholesterolemie) se označuje skupina tří poruch, které vedou k **poruše vychytávání částic LDL prostřednictvím LDL-receptoru (LDL-R)**. V důsledku toho se LDL částice hromadí v krevní plazmě, tj. stoupá LDL-cholesterol. Porucha vede k závažné **izolované hypercholesterolemii** (s prakticky normálními hladinami HDL-cholesterolu a triacylglycerolů). Bez adekvátní léčby způsobuje akcelerovanou aterosklerózu, která často vede k vážné až fatální koronární ischemii v mladém věku (mnohdy do 3. decennia).

Příčinou může být:

- porucha LDL-receptoru,**
- porucha apoproteinu B-100** (zpravidla záměna Arg3500 za Gln), který slouží jako ligand pro LDL-receptor,
- mutace genu pro proprotein konvertasu subtilisin/kexin 9 (PCSK9).**

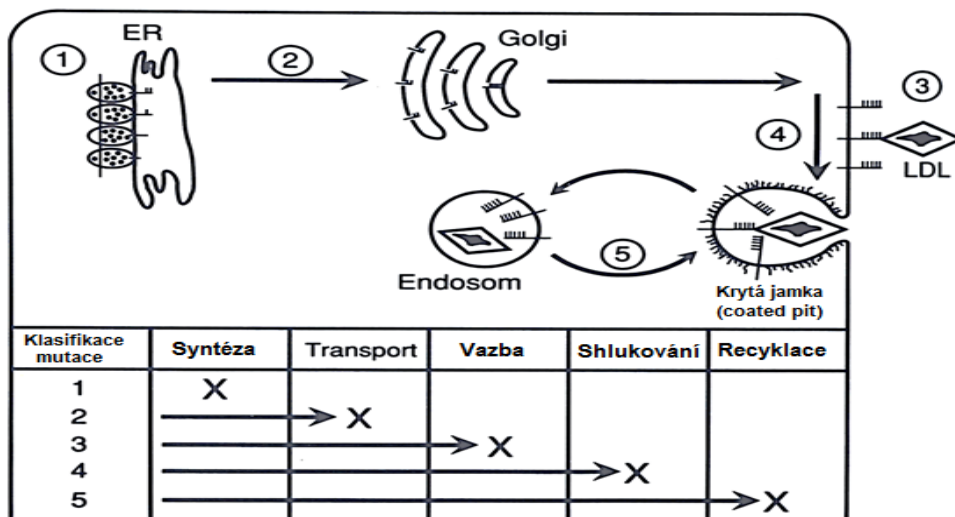
Dědičnost je ve všech třech případech autozomálně dominantní, přičemž hypercholesterolemie je samozřejmě těžší u homozygotů než u heterozygotů.

Celková incidence v evropské populaci a v USA se pohybuje kolem 1:200.

Ad a) Poruchy LDL-receptoru (odpovídá typu Fredrickson IIa)

Jde o primární hypercholesterolemii, která se dědí autosomálně dominantně. Incidence heterozygotů je 3–4 na 1000 obyvatel a homozygotů 3–4 na 1 milion. Příčinou jsou různé mutace postihující gen pro LDL-receptor, který je umístěn na krátkém raménku 19. chromosomu. Postižení jedinci mají deficitní syntézu LDL-receptorů, nebo je tvoří normálně a

porucha tkví v nemožnosti transportovat tyto receptory na povrch buňky, anebo je porušena vazba receptoru na lipoproteinovou částici; dále může váznout internalizace komplexu lipoprotein-receptor nebo uvolnění LDL z LDL-receptoru v endosomech a tím i recyklace LDL-receptorů (Obr. 14):



Obr. 14. Možné příčiny defektu LDL-receptoru (Goldstein a Brown 1984)

Základním rysem onemocnění jsou projevy předčasné aterosklerózy, zejména jako ischemická choroba srdeční (ICHS). Zatímco u heterozygotů se infarkt myokardu objeví počátkem čtyřicítky, homozygoti umírají bez léčby většinou na akutní infarkt myokardu do 20 let.

Hlavním znakem je hypercholesterolemie, přičemž biochemický nález bývá u heterozygotů 7–15 mmol/l, u homozygotů 16–23 mmol/l.

Z hlediska patobiochemie jde o **deficit LDL-receptorů** na povrchu fibroblastů, adipocytů a buněk hladké svaloviny (u homozygotů), případně o jejich snížení (u heterozygotů). LDL se neodbourávají normálním způsobem, hromadí se v cirkulaci a poškozují stěnu cév. LDL se neodbourávají pomocí regulovaných LDL-receptorů, ale jiným způsobem („scavenger“ cells – „zametačí“ neboli „odklízecí“ buňky), LDL-cholesterol není internalizován v LDL-receptorových buňkách. Tím nedochází k inhibici klíčového enzymu pro syntézu cholesterolu, kterým je hydroxymetylglutaryl-CoA-reduktasa (HMG-CoA-reduktasa); proto není potlačována syntéza cholesterolu v buňkách a je aktivována tvorba esterů cholesterolu, které se ukládají v intimě cévní stěny.

Ad b) Familiární defekt apolipoproteinu B100 (odpovídá rovněž typu Fredrickson IIa)

Jde o genetický defekt v polypeptidu apolipoproteinu B-100. Bodovou mutací v poloze 3500 je zaměněn arginin za glutamin (odtud ApoB3500); tato změna molekuly apolipoproteinu B narušuje jeho schopnost vázat se na LDL-receptor. LDL částice se hromadí v plazmě, stoupá

jak celkový cholesterol (7–10 mmol/l), tak především LDL-cholesterol a hladina ApoB. Diagnostika je založena na metodách molekulární biologie.

Ad c) Poruchy PCSK9

Protein konvertasa subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9) je enzym ze skupiny proproteinových konvertas, specifických serinových proteas, které se syntetizují především v játrech ve formě zymogenů. Přesný fyziologický význam této bílkoviny není známý. Tento enzym je syntetizovaný v endoplasmatickém retikulu ve formě neaktivní pro-PCSK9, která obsahuje prodoménu, katalytickou doménu a C-terminální doménu bohatou na cystein a histidin. V Golgiho komplexu je prodoména autokatalyticky odštěpena, ale zůstává nekovalentně navázána na zralou PCSK9, pomáhá při skládání tohoto enzymu a blokuje jeho katalytickou aktivitu. Jediným známým substrátem PCSK9 je tedy sám tento enzym.

Po rozštěpení se PCSK9 secernuje do krve a může se navázat na LDL-receptor na povrchu buněk. Jejím úkolem je posttranslační regulace počtu LDL-receptorů na povrchu buněk. Pro vazbu na LDL-receptor není katalytická aktivita PCSK9 potřeba. Komplexy LDL-receptor-PCSK9 jsou endocytosou internalizovány do buňky a posléze se rychle odbourávají v lysosomech. LDL-receptory nemohou být recirkulovány, namísto toho se odbourávají, takže **zvýšení koncentrace PCSK9 vede k rychlému snížení dostupnosti tohoto receptoru.**

U pacientů s familiární hypercholesterolemií byly popsány různé missence mutace v genu pro PCSK9, které vyvolávají její zvýšenou afinitu k LDL-receptoru nebo zvýšení koncentrace zralé PCSK9 díky změnám v intracelulárním zpracování proenzymu. Tyto změny způsobují výrazné snížení počtu LDL-receptorů a nárůst plasmatické koncentrace LDL-cholesterolu.

B. Polygenní hypercholesterolemie

Hladina plasmatického cholesterolu je u tohoto typu hypercholesterolemie ovlivňována řadou faktorů, genetických i exogenních. Výskyt se odhaduje na 1 ze 100 až 200 osob. Kombinace několika nepříznivých genetických změn spolu s faktory zevního prostředí vede k obvykle mírnému zvýšení plasmatického cholesterolu (do 8 mmol/l), koncentrace HDL-cholesterolu a TAG bývají normální. Ateroskleróza je urychlena a riziko ICHS je tedy zvýšené.

C. Primární smíšené hyperlipidemie

a) Familiární kombinovaná hyperlipoproteinemie (odpovídá typu IIb podle Fredricksona)

Je nejčastější geneticky podmíněnou poruchou metabolismu lipoproteinů. Frekvence výskytu se odhaduje na 1:50-100, dědičnost je většinou autosomálně recesivní. Často se objevuje u obézních a u diabetiků. Patologické projevy z aterosklerózy (ICHS, ischemie dolních končetin) nastupují až v dospělosti.

Z patobiochemického hlediska je za příčinu považována abnormálně vysoká syntéza Apo B v játrech, která je provázená zvýšenou produkcí VLDL.

b) Familiární dysbetalipoproteinemie (hyperlipoproteinemie typu III podle Fredricksona, zvýšení „ β -VLDL“)

Tento typ je vzácný, jde o dědičnou chorobu charakterizovanou poruchou odstraňování zbytků chylomikrů a VLDL. Podkladem této poruchy je homozygotie pro mutantní formu apo E (apoE₂), které se špatně váže na jaterní receptory (viz výše, metabolismus lipoproteinů). V důsledku toho se hromadí remnanty chylomikrů a také VLDL bohaté na cholesterol (někdy označované jako β -VLDL).

c) Primární hypertriacylglycerolemie (Familiární hyperchylomikronemie, familiární hyperlipoproteinemie typu I podle Fredricksona)

Tato vzácná choroba s autosomálně recesivní dědičností je způsobena chyběním lipoproteinové lipasy (LPL). Do stejné skupiny patří i defekt apoproteinu C-II, který lipasu aktivuje, nebo přítomnost inhibitoru LPL. Výsledkem defektu je hromadění chylomikrů, která nemohou být normálně odbourávána a která jsou odstraněna pomocí makrofágů. U postižených není riziko aterosklerózy zvýšené, ale je značné riziko akutní pankreatitidy.

d) Familiární hypertriacylglycerolemie (typ IV podle Fredricksona)

Jde o poruchu v monogenní formě děděnou autosomálně dominantně. Projevuje se až v dospělosti a je poměrně častá, postihuje 0,2-0,3% populace.

Zvýšení VLDL může být způsobeno zvýšením syntézy těchto částic v játrech, snad i snížením přeměn částic VLDL v cirkulaci.

e) Familiární zvýšení VLDL+chylomikrů (hyperlipoproteinemie typ V podle Fredricksona)

Jde o onemocnění poměrně vzácné (1:5000), častěji se objevuje u dospělých, kteří jsou obézní, mají hyperurikemii a diabetes. Vyvolávajícím faktorem může být požívání alkoholu a léků s estrogény nebo také renální insuficience.

Příčina vzniku tohoto typu není zcela vysvětlena. Soudí se, že jde o poruchu metabolismu VLDL a chylomikrů. Aktivita lipoproteinové lipasy je však normální (na rozdíl od Fredricksonova typu I). Příčina současného zvýšení VLDL a chylomikrů se vysvětluje třemi možnými způsoby: (1) Zvýšená tvorba a sekrece VLDL játry vede k saturaci mechanismu odstraňujícího částice bohaté na triacylglyceroly, tedy i chylomikrony, (2) Syntéza triacylglycerolů je normální, ale je porušen mechanismus jejich vychytávání, (3) Může jít o kombinaci obou mechanismů. Forma navozená požíváním alkoholu je v některých zemích (kupř. ve Francii) velmi častá. Rozlišení typu IV od V je obtížné, stejně jako odlišení od sekundární formy navozené dietou (nadměrný přívod tuků a sacharidů).

Hyperalfalipoproteinemie

Familiární hyper- α -lipoproteinemie

Jde o genetickou lipoproteinovou abnormalitu spojenou s výskytem dlouhověkosti v rodině (o 8-12 let oproti průměru v populaci); předpokládaná forma dědičnosti je autosomálně dominantní. Familiární formu je však nutno odlišit od formy získané (sekundární) kupř. při abúzu alkoholu nebo při užívání antikoncepčních preparátů nebo přípravků na bázi estrogenů. Syndrom je charakterizován výrazným zvýšením HDL-cholesterolu (zvýšení α 1-lipoproteinu při elektroforéze), mírné až střední zvýšení celkového cholesterolu v plasmě a normální koncentrace S-triacylglycerolů. Jsou zmnoženy HDL částice obsahující jen ApoAI nikoliv částice obsahující jak ApoAI, tak ApoAII [LpA I : A II]. Abnormalita je pravděpodobně způsobena zvýšenou syntézou apo AI. Je sníženo riziko kardiovaskulárních chorob navozených aterosklerózou.

Hypolipoproteinemie

Familiární hypo- β -lipoproteinemie

Je považována zatím za vzácnou genetickou abnormitu, pravděpodobně s autosomálně dominantní dědičností. Hladina LDL cholesterolu v plasmě je snížena. Podobně jako vzácná hyper- α -lipoproteinemie je i tato anomálie sdružená s dlouhověkostí, pravděpodobně pro nízkou incidenci infarktů myokardu.

Abetalipoproteinemie

Jde o vzácnou autosomálně recesivně přenášenou chorobu, při níž není syntetizován Apo-B48 v enterocytech ani apo-B100 v játrech. Proto chybí v cirkulaci chylomikrony a je narušen transport endogenního cholesterolu k periferním buňkám cestou LDL a koncentrace cholesterolu v plasmě je snížena. Zhoršené vstřebávání lipidů ze střeva způsobí jejich nadměrné ztráty stolicí a tím i nedostatek vitaminů rozpustných v tucích. Heterozygoti nemají žádné zjevné klinické příznaky, u homozygotů se popisují pestré příznaky, mj. zpožděný vývoj a snížený intelekt, polyneuropatie a svalová slabost.

Hypoalfalipoproteinemie

Stavy se sníženým HDL-cholesterolem mají zvýšené riziko aterosklerózy a z ní plynoucí kardiovaskulární onemocnění. Familiární forma se zdá mít dominantní dědičnost. Byly popsány i abnormality v polypeptidové složení apoA-I a jeden takovýto lipoprotein byl nazván podle místa popsaného případu apoA-I-Milano. Pacienti jsou po většině asymptomatictí. Bez apoA-I se nemůže tvořit HDL a bez HDL nemůže být apoC-II transportován zpět do jater v průběhu odbourávání VLDL. Důsledkem je relativní nedostatek apoC-II a zvýšená hladina VLDL.

Analfalipoproteinemie (Tangierská nemoc)

Je to vzácná choroba s autosomálně recesivní dědičností, charakterizovaná úplným chyběním HDL v plasmě. Homozygoti mají nedetekovatelné množství HDL-cholesterolu a extrémně nízký apoA-I a apoA-II. Na elektroforóze lipoproteinů chybí α -frakce. Celkový cholesterol i LDL-cholesterol jsou sníženy; je mírná hypertriacylglycerolemie. Biochemický defekt tkví pravděpodobně v abnormálně rychlém katabolismu HDL a apoA-I.

Poznámka:

Polékové dyslipidemie

Existuje řada léčiv, která zasahují do metabolismu plasmatických lipidů. Významné jsou samozřejmě ty lékové skupiny, které jsou často součástí medikace nemocných s dyslipidemií. Je popisován vliv podávání beta-blokátorů na hladiny krevních lipidů. Nemocní s ischemickou chorobou srdeční mají tuto lékovou skupinu ve svých medikacích pravidelně a stejně pravidelně je u nich zjišťována dyslipidemie. Při jejich podávání se objevuje zvýšení triacylglycerolů a snížení HDL, což se dává do souvislosti se snížením aktivity lipoproteinové lipasy nebo beta-blokátory navozenou redistribucí krve se zmenšením průtoku kosterním svalstvem, kde je vysoká koncentrace tohoto klíčového enzymu. Jinou skupinou jsou orální kontraceptiva. Estrogeny mají schopnost zvýšit produkci částic VLDL hepatocytem, ale zároveň zvyšují jejich odbourávání, takže celková koncentrace triacylglycerolů se nemění. U disponovaných žen se po zahájení podávání kontraceptiv může objevit zvýšení triacylglycerolů, bývá vyšší frakce chylomikrů.

Použitá literatura

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2007) Molecular Biology of the Cell. 5th edition. Garland Science, New York, USA. 1392 pp.
- Anonymní autor: Lipid transport [online]. Basicmedical Key, červen 2016. Poslední revize 06.2016 [citováno 02-28-2019]. Dostupné z: <https://basicmedicalkey.com/lipid-transport/>
- Anonymní autor: Poruchy lipidového metabolismu (podrobně) [online]. Wikiskripta. Poslední revize 01.2019 [citováno 02-28-2019]. Dostupné z: [https://www.wikiskripta.eu/w/Poruchy_lipidového_metabolismu_\(podrobně\)#Zdroj](https://www.wikiskripta.eu/w/Poruchy_lipidového_metabolismu_(podrobně)#Zdroj)
- Berglund L, Anuurad E (2008) Role of lipoprotein(a) in cardiovascular disease current and future perspectives. J Am Coll Cardiol 52:132-134.
- Cífková R, Býma S, Češka R, Horký K, Karen I, Kunešová M, Králíková E, Rosolová H, Roztočil K, Soška V, Škrha J (2005) Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Klin Biochem Metab 4:212-224.
- Ďuračková Z, Andrežalová L (2009) Paraoxonáza a ateroskleróza. Klin Biochem Metab 17:220–226.

- Fábryová Ľ (2009) Klasifikácia dyslipoproteinémií: 2. časť – sekundárne dyslipoproteinémie. *Via Pract* 6:250-255.
- Goldstein JL, Brown MS (1985) The LDL receptor and the regulation of cellular cholesterol metabolism. *J Cell Sci Suppl.* 3:131-137.
- Goldstein JL, Brown MS (2009) The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:431-8.
- Gotto AM, Pownall H (1999) *Manual of Lipid Disorders: Reducing the Risk for Coronary Heart Disease*. 2nd edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 402 pp.
- Harvey R, Ferrier D (2011) *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. 5th edition. Wolters Kluwer, Baltimore, USA. 520 pp.
- Hyánek J a kol. (1990) *Dědičné metabolické poruchy základní biochemické, klinické a genetické aspekty*. 1. vydání. Avicenum, Praha. 342 s.
- Jayasinghe R, Craig IH, Mohan RK (2014) Lipoprotein (A) in clinical practice. *J Pak Med Assoc* 64:447-450.
- Kalousová M a kol. (2006) *Patobiochemie ve schématech*. 1. vydání. Grada, Praha. 264 s.
- Kolektiv autorů (1990) *Lékařská chemie a biochemie: Učebnice pro lékařské fakulty*. 1. vydání, Avicenum, Praha. 661 s.
- Masopust J (1998) *Klinická biochemie, požadování a hodnocení biochemických vyšetření*. 1. vydání. Karolinum, Praha. 832 s.
- Matouš B a kol. (2010) *Základy lékařské chemie a biochemie*. 1. vydání. Galén, Praha, 540 s.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (2001) *Harperova biochemie*, 3. vydání v ČR (překlad z anglického originálu), H & H, Jinočany, 872 s.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (2003) *Harper's Illustrated Biochemistry*, 26. vydání, McGraw-Hill Medical, USA, 693 s.
- Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA (2012) *Harperova ilustrovaná biochemie*, 5. vydání, Galén, Praha, 730 s.
- Palmer M: Cholesterol metabolism [online]. University of Waterloo. [citováno 02-28-2019]. Dostupné z: <http://watcut.uwaterloo.ca/webnotes/Metabolism/Cholesterol.html>
- Peet A, Lieberman MA, Marks AM (2013) *Marks' Basic Medical Biochemistry, a Clinical Approach*. 4th edition. Lippincott, Williams & Wilkins. 1024 pp.
- Soška V (2000) Patofyziologie a farmakoterapie dyslipoproteinémie. *Postgrad Med* 2:408-414.
- Thielmann K, Till U (1985) *Pathobiochemie*. 1st edition. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin. 358 pp.
- Vejražka M (2013) Poruchy lipidového metabolismu (podrobně). Wikiskripta. Dostupné z: [https://www.wikiskripta.eu/w/Poruchy_lipidového_metabolismu_\(podrobně\)#Reference](https://www.wikiskripta.eu/w/Poruchy_lipidového_metabolismu_(podrobně)#Reference)
- Voet D, Voetová JG (1995) *Biochemie*. 1. vydání. Victoria Publishing, Praha. 1362 s.